



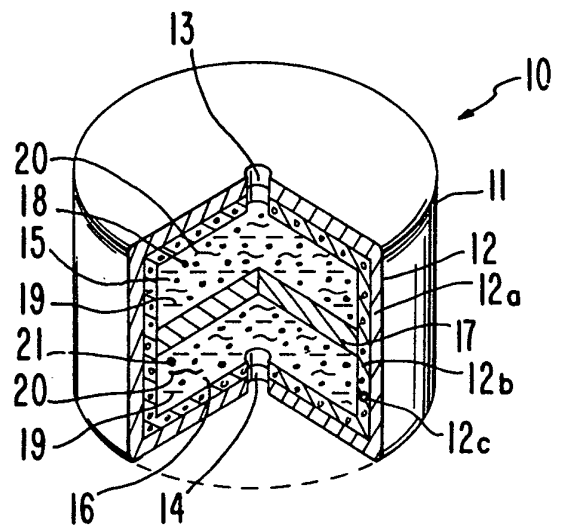
Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

| | |
|---|---|
| <p>⑳ Gesuchsnummer: 1529/83</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 21.03.1983</p> <p>③① Priorität(en): 22.03.1982 US 360589</p> <p>㉔ Patent erteilt: 13.02.1987</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 13.02.1987</p> | <p>⑦③ Inhaber: Alza Corporation, Palo Alto/CA (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Theeuwes, Felix, Los Altos/CA (US) Barclay, Brian, Menlo Park/CA (US) Cortese, Richard, San Jose/CA (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p> |
|---|---|

⑤④ **Durch Osmose wirksame Abgabevorrichtung.**

⑤⑦ Die Vorrichtung zur Abgabe von zwei Wirkstoffen an die Umgebung umfasst eine Wand (12), die einen Hohlraum bildet. Dieser ist durch eine Trennwand (17) aus einem Hydrogel in eine erste Kammer (15) und eine zweite Kammer (16) aufgeteilt. Die Kammern (15, 16) enthalten verschiedene Wirkstoffe. Die Kammern (15, 16) stehen jeweils über eine Öffnung (13, 14), durch die der Wirkstoff austreten kann, mit der Umgebung in Verbindung. Bei der Anwendung wird der Wirkstoff aus jeder der Kammern (15, 16) getrennt abgegeben, indem durch die Wand jeder der Kammern (15, 16) mit einer durch die Permeabilität der Wand (12) und den osmotischen Druckgradienten über die Wand (12) gesteuerten Geschwindigkeit Flüssigkeit eingesaugt wird und indem sich das Hydrogel ausdehnt und quillt. Dadurch entsteht in jeder der Kammern (15, 16) eine Lösung, die Wirkstoff enthält. Dabei wird die Wirkstoffformulierung durch die jeweilige Öffnung (13, 14) mit geregelter und kontinuierlicher Geschwindigkeit über einen längeren Zeitraum abgegeben.



PATENTANSPRÜCHE

1. Durch Osmose wirksame Abgabevorrichtung zur gesteuerten Freisetzung von Wirkstoffen an eine biologische Umgebung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als wesentliche Bestandteile aufweist:

a) eine Wand (12) aus einem semipermeablen Material, das für den Durchgang einer in der Umgebung vorhandenen äusseren Flüssigkeit durchlässig und für den Durchgang von Wirkstoff im wesentlichen undurchlässig ist, wobei die Wand (12) umgibt und bildet;

b) eine erste Kammer (15), enthaltend eine Wirkstoffformulierung (18, 20), die über die semipermeable Wand (12) gegenüber einer äusseren Flüssigkeit einen osmotischen Druckgradienten erzeugt,

c) eine zweite Kammer (16), enthaltend eine Wirkstoffformulierung (21, 20), die ebenfalls über die semipermeable Wand (12) gegenüber einer äusseren Flüssigkeit einen osmotischen Druckgradienten erzeugt,

d) eine Trennwand (17) zwischen der ersten Kammer (15) und der zweiten Kammer (16), die aus einem Hydrogel besteht, das sich in Gegenwart von Flüssigkeit ausdehnt,

e) eine erste Öffnung (13) in der Wand (12), die die erste Kammer (15) mit der Umgebung der Vorrichtung verbindet, zur Abgabe von Wirkstoffformulierung aus der ersten Kammer (15) an die Umgebung während längerer Zeit und

f) eine zweite Öffnung (14) in der Wand (12), die die zweite Kammer (16) mit der Umgebung der Vorrichtung verbindet, zur Abgabe von Wirkstoffformulierung aus der zweiten Kammer (16) an die Umgebung während längerer Zeit.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass beim Arbeiten der Vorrichtung in der Umgebung, in der sie verwendet wird, Flüssigkeit aus der Umgebung durch die Wand (12) eingesaugt wird, und zwar

(1) in die erste Kammer (15) mit einer Tendenz zur Einstellung des osmotischen Gleichgewichts mit einer Geschwindigkeit, die von der Durchlässigkeit der Wand (12) und dem osmotischen Druckgradienten über die Wand (12) abhängt, wodurch sich eine Wirkstoff enthaltende Lösung bildet, die aus der Vorrichtung durch die erste Öffnung (13) mit einer gesteuerten Geschwindigkeit während längerer Zeit abgegeben wird, und

(2) in die zweite Kammer (16) mit einer Tendenz zur Einstellung des osmotischen Gleichgewichts mit einer Geschwindigkeit, die von der Durchlässigkeit der Wand (12) und dem osmotischen Druckgradienten über die Wand (12) abhängt, wodurch sich eine Wirkstoff enthaltende Lösung bildet, die aus der Vorrichtung durch die zweite Öffnung (14) mit einer gesteuerten Geschwindigkeit während längerer Zeit abgegeben wird.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffformulierung in der ersten Kammer (15) eine Doseinheit eines Wirkstoffs und ein osmotisch wirksames Mittel enthält.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffformulierung in der zweiten Kammer (16) eine Doseinheit eines Wirkstoffs und ein osmotisch wirksames Mittel enthält.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Kammern (15, 16) unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur oralen Verabreichung zwecks Abgabe von Wirkstoffen in den Magen-Darm-Trakt geeignet ist.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Wand aus einem Material hergestellt worden ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus Cellulose-acylat, Cellulose-diacylat, Cellulose-triacylat, Cellulose-acetat, Cellulose-diacetat und Cellulose-triacetat, Ethylcellulose und Cellulose-acetat-butyrat.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel vernetzt ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel sich in Gegenwart von in die osmotische Vorrichtung eingesaugter äusserer Flüssigkeit von einem Ruhezustand in einen ausgedehnten Zustand ausdehnen kann, wobei durch die kombinierte Wirkung des Einsaugens von äusserer Flüssigkeit durch die Wand (12) in die erste Kammer (15) und die zweite Kammer (16) und der Ausdehnung des Hydrogels im Lauf der Zeit Wirkstoff enthaltende Lösung durch die erste Öffnung (13) und die zweite Öffnung (14) aus der ersten Kammer (15) bzw. der zweiten Kammer (16) in die Umgebung der Vorrichtung abgegeben wird.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wand (12) ein Laminat aus einer semipermeablen Schicht in laminarer Anordnung mit einer mikroporösen Schicht ist.

11. Vorrichtung nach den Ansprüchen 2 und 10.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel sich in Gegenwart von in die Vorrichtung eingesaugter äusserer Flüssigkeit von einem Ruhezustand in einen ausgedehnten Zustand ausdehnt, wobei durch die kombinierte Wirkung des Einsaugens von äusserer Flüssigkeit durch die Wand (12) in die erste Kammer (15) unter Bildung einer Wirkstoff enthaltenden Lösung und in die zweite Kammer (16) unter Bildung einer Wirkstoff enthaltenden Lösung durch die erste Öffnung (13) und durch die zweite Öffnung (14) aus der ersten Kammer (15) bzw. der zweiten Kammer (16) während längerer Zeit Wirkstoff in die Umgebung der Vorrichtung abgegeben wird.

13. Vorrichtung nach Anspruch 3 und einem der Ansprüche 10 bis 12.

14. Vorrichtung nach Anspruch 4 und einem der Ansprüche 10 bis 13.

15. Vorrichtung nach Anspruch 5 und einem der Ansprüche 10 bis 14.

16. Vorrichtung nach Anspruch 6 und einem der Ansprüche 10 bis 15.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die semipermeable Schicht den Kammern (15, 16) zugewandt ist und die mikroporöse Schicht der Umgebung zugewandt ist.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die mikroporöse Schicht den Kammern (15, 16) zugewandt ist und die semipermeable Schicht der Umgebung zugewandt ist.

Die Erfindung betrifft eine durch Osmose wirksame Abgabevorrichtung, die im Patentanspruch 1 definiert ist und gleichzeitig zwei Wirkstoffe abzugeben vermag, die voneinander getrennt in der Vorrichtung vorliegen und durch getrennte Öffnungen getrennt abgegeben werden können, um a) den therapeutischen Effekt jedes Wirkstoffs zu erzielen, b) das durch die Unverträglichkeit von verschiedenen Wirkstoffen hervorgerufene Auftreten negativer Wirkungen zu verringern oder c) zwei Wirkstoffe zu verabreichen, die sonst schwer aus einer Abgabevorrichtung abgegeben werden können.

Es ist häufig erwünscht, pharmazeutische Dosierungseinheiten zu verordnen, die zumindest zwei unterschiedliche Wirkstoffe enthalten, um die pharmakologischen Vorteile jedes Wirkstoffs auszunutzen. Die gemeinsame Verabreichung bestimmter Wirkstoffe wird häufig aus verschiedenen Gründen in bestimmten Verhältnissen vorgeschrieben. Zum Beispiel können Wirkstoffe, die die gleiche therapeutische Wirkung erzielen, aber über unterschiedliche Mechanismen im Körper wirken, häufig die Summe des therapeutischen Effekts der beiden Wirkstoffe besitzen, jedoch zu weniger Nebenwirkungen führen, oder die Wirkstoffe können synergistisch wirken und zu einem grösseren als dem additiven Effekt führen. Ausserdem werden Wirkstoffkombinationen verschrieben zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen jeder einzelne Wirkstoff unterschiedliche Symptome einer bestimmten medizinischen Situation bekämpft. Obwohl eine grosse Anzahl von therapeutischen Kombinationen möglich ist, können diese häufig nicht in einer gemeinsamen Dosierungsform hergestellt werden und es muss jeder Wirkstoff getrennt (nach einem unterschiedlichen Schema) verabreicht werden. Das unterschiedliche Verabreichungsschema ist erforderlich, da jeder Wirkstoff eine unterschiedliche biologische Halbwertszeit und therapeutischen Index besitzt, und daher sollte jeder Wirkstoff in einer getrennten Dosierungsform nach einem vorgeschriebenen Schema, das speziell für jeden Wirkstoff ist, verabreicht werden. So sollte ein Wirkstoff, der viermal täglich verabreicht werden muss, nicht kombiniert werden mit einem Wirkstoff, der einmal täglich verabreicht werden sollte. Diese Wirkstoffe sind kinetisch in einer pharmazeutischen Dosierungsform miteinander nicht verträglich. Ein anderer Grund, warum bestimmte Wirkstoffe nicht miteinander kombiniert werden können, liegt darin, dass sie chemisch unverträglich oder in Gegenwart voneinander instabil sind. Diese kinetische oder chemische Unverträglichkeit kann durch die neue erfindungsgemässe Abgabevorrichtung ausgeschaltet werden. Zum Beispiel kann mit Hilfe der erfindungsgemässen Abgabevorrichtung bzw. Dosierungsform ein Verabreichungsschema, das aus einer viermaligen täglichen Verabreichung eines Wirkstoffs besteht, umgewandelt werden in eine einmalige Verabreichung, so dass der bisher vier mal täglich verabreichte Wirkstoff mit einem Wirkstoff kombiniert werden kann, der einmal täglich verabreicht wird. In anderen Worten beide Wirkstoffe können gemeinsam an den Körper verabreicht werden mit Abgabegeschwindigkeiten, die so eingestellt sind, dass für jeden Wirkstoff getrennt die optimale Plasmakonzentration erreicht wird. So wird im Licht des oben Gesagten für den Fachmann auf dem Gebiet der Wirkstoffabgabe deutlich, dass eine Abgabevorrichtung zur Verfügung gestellt wird, in der zwei oder mehrere unterschiedliche Wirkstoffe enthalten sind und mit geregelten kontinuierlichen Geschwindigkeiten in therapeutisch wirksamen Mengen abgegeben werden, um die Vorteile jedes Wirkstoffs zu erzielen. Eine derartige Abgabevorrichtung könnte verbreitet angewandt werden und würde einen wertvollen Beitrag auf dem Gebiet der Wirkstoffabgabe darstellen.

Es ist folglich Aufgabe der Erfindung, eine durch Osmose wirksame Abgabevorrichtung zur gesteuerten Freisetzung von Wirkstoffen an eine biologische Umgebung zur Verfügung zu stellen, die z. B. zwei unterschiedliche Wirkstoffe abzugeben vermag.

Die Wirkstoffe können von unlöslich bis zu gut löslich sein. Die Wirkstoffe sollen in der Vorrichtung in getrennten Kammern vorliegen, die durch eine sich vergrössernde bzw. expandierbare Trennwand voneinander getrennt sind. Mit Hilfe der Vorrichtung kann ein vollständiges pharmazeutisches Dosierungsschema für zwei Wirkstoffe bei Warmblütern über eine bestimmte Zeit erreicht werden, wobei ledig-

lich der Beginn und gegebenenfalls das Ende des Dosierungsschemas bestimmt werden müssen.

In den beiliegenden Figuren sind verschiedene erfindungsgemässe Vorrichtungen beispielhaft erläutert. Dabei ist

Fig. 1 eine Ansicht einer durch Osmose wirksamen Abgabevorrichtung, die vorgesehen und geeignet ist zur oralen Verabreichung von zwei Wirkstoffen,

Fig. 2 eine offene (aufgeschnittene) Ansicht der osmotischen Vorrichtung nach Fig. 1, die die Struktur der Vorrichtung, umfassend eine semipermeable Wand, zeigt,

Fig. 3 eine aufgeschnittene Ansicht der osmotischen Vorrichtung nach Fig. 1, die eine Vorrichtung, umfassend eine laminierte Wand, zeigt,

Fig. 4 eine aufgeschnittene Ansicht der osmotischen Vorrichtung nach Fig. 1, die die Struktur und Wirkungsweise der Vorrichtung mit einer zusätzlichen Schicht zeigt,

Fig. 5 eine graphische Darstellung der kumulativen Gewichtszunahme als Funktion der Zeit, einer Polymerscheibe, die in einer semipermeablen Membran eingeschlossen ist, wenn die Membran in Wasser eingetaucht wird,

Fig. 6 eine graphische Darstellung, die die prozentuale Gewichtszunahme angibt, die die Polymeren A, B, C bzw. D in einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid in Wasser zeigen, als Funktion ihres durch Einsaugen der Flüssigkeit auftretenden osmotischen Druckes,

Fig. 7 eine graphische Darstellung der kumulativen Menge an Wirkstoff, die aus einer Kammer der Vorrichtung abgegeben wird und

Fig. 8 eine graphische Darstellung der kumulativen Menge an Wirkstoff, die aus der anderen Kammer der Vorrichtung abgegeben wird.

In den Zeichnungen und der Beschreibung sind entsprechende Teile in den Figuren durch gleiche Zahlen gekennzeichnet.

In den beiliegenden Zeichnungen ist in den Figuren 1 bis 4 eine beispielhafte Ausführungsform einer osmotischen Vorrichtung angegeben, die als 10 bezeichnet wird. Die Vorrichtung 10 der Fig. 1 umfasst einen Körper 11 mit einer Wand bzw. Hülle 12 mit einer ersten Öffnung 13 in der Wand 12 und einer zweiten Öffnung 14 in der Wand 12, die eine Verbindung zwischen dem äusseren der Vorrichtung 10 und dem inneren Lumen der Vorrichtung 10 darstellen.

Die Wand 12 der Vorrichtung 10 umfasst, wie aus der aufgeschnittenen Darstellung in Fig. 2 hervorgeht, ein semipermeables Material, das für den Durchgang einer äusseren Flüssigkeit durchlässig und für den Durchgang des Wirkstoffs und eines gegebenenfalls vorhandenen osmotisch wirksamen Mittels im wesentlichen undurchlässig ist. Die Wand 12 ist im wesentlichen inert, behält ihre physikalische und chemische Struktur während der Abgabe des Wirkstoffs bei und ist für Tiere einschliesslich Menschen nicht toxisch. Die Wand 12 der Vorrichtung 10 umfasst, wie aus der aufgeschnittenen Fig. 3 hervorgeht, gemäss einer anderen Ausführungsform ein Laminat aus einer semipermeablen Schicht 12a und einer mikroporösen Schicht 12b. Die mikroporöse Schicht 12b enthält Mikroporen 12c, die entweder vorgeformt sind (von Anfang an vorliegen) oder in der Umgebung der Anwendung gebildet werden. Die mikroporöse Schicht 12b ist hergestellt aus Materialien, die inert und nicht toxisch sind. In Fig. 3 ist die Vorrichtung 10 so hergestellt, dass die mikroporöse Schicht 12b sich auf der nach dem Inneren der Vorrichtung 10 hinliegenden Seite befindet und die semipermeable Schicht 12a sich auf der Aussenseite der Vorrichtung 10. Bei einer anderen Ausführungsform kann die Vorrichtung 10 so hergestellt werden, dass sich die mikroporöse Schicht 12b auf der Aussenseite und die semipermeable

Schicht 12a auf der Innenseite der Vorrichtung 10 befinden. Sowohl die semipermeable Schicht als auch die mikroporöse Schicht können zusätzliche die Wand bildende Mittel, wie Mittel zur Beschleunigung des Durchflusses, zur Verringerung des Durchflusses, Weichmacher und ähnliches enthalten.

In Fig. 3 ist die Vorrichtung 10 aufgeschnitten dargestellt, um die Struktur der Vorrichtung 10 zu zeigen. Während die innere Struktur der Fig. 3 im einzelnen beschrieben ist, ist es offensichtlich, dass die detaillierte Beschreibung auch auf Fig. 2 zutrifft. In Fig. 3 umgibt und bildet die Wand 12 ein inneres Lumen, das in eine erste Kammer 15 und eine zweite Kammer 16 getrennt ist. Die Kammer 15 und die Kammer 16 sind voneinander getrennt durch eine Trennwand 17 aus einem expandierbaren quellfähigen Hydrogel-Material. Die erste Öffnung 13 steht mit der ersten Kammer 15 in Verbindung und die zweite Öffnung 14 mit der zweiten Kammer 16. Die Kammer 15 enthält bei einer Ausführungsform einen Wirkstoff 18, der durch Punkte angegeben ist und der in einer äusseren Flüssigkeit löslich bis gut löslich ist und einen osmotischen Druckgradienten über die Wand 12 gegenüber der Flüssigkeit erzeugt, die nachdem sie in die erste Kammer 15 eingesogen ist, durch Striche 19 angegeben ist. Bei einer anderen Ausführungsform enthält die erste Kammer 15 einen Wirkstoff 18, der in der in die Kammer 15 eingesogenen Flüssigkeit 19 eine begrenzte Löslichkeit besitzt oder im wesentlichen unlöslich ist und zu einem begrenzten oder gar keinem osmotischen Druckgradienten über die Wand 12 gegenüber der äusseren Flüssigkeit führt. Bei der zuletzt genannten Ausführungsform wird der Wirkstoff 18 gegebenenfalls mit einem osmotisch wirksamen Mittel 20, wie durch die Wellenlinien angegeben, vermischt das einen osmotischen Druckgradienten über die Wand 12 gegenüber der Flüssigkeit erzeugt. Die zweite Kammer 16 enthält einen von dem Wirkstoff in der ersten Kammer verschiedenen Wirkstoff 21. Der Wirkstoff 21 ist in der äusseren Flüssigkeit löslich oder gut löslich und erzeugt einen osmotischen Druckgradienten über die Wand 12 gegenüber der Flüssigkeit, die in die zweite Kammer 16 eingesogen wird. Bei einer anderen Ausführungsform besitzt der Wirkstoff 21 eine begrenzte Löslichkeit oder ist im wesentlichen unlöslich, in der in die Kammer 16 eingesogenen Flüssigkeit und erzeugt einen geringen oder gar keinen osmotischen Druckgradienten über die Wand 12 gegenüber der äusseren Flüssigkeit. Bei dieser Ausführungsform wird der Wirkstoff 21 gegebenenfalls mit einem osmotisch wirksamen Mittel 20 vermischt, das in der äusseren Flüssigkeit löslich ist und einen osmotischen Druckgradienten über die Wand 12 erzeugt und dazu beiträgt den Wirkstoff 12 aus der Vorrichtung abzugeben. Das osmotisch wirksame Mittel in der ersten und in der zweiten Kammer kann gleich oder unterschiedlich sein.

Die Trennwand 17 in der Vorrichtung 10 ist aus einem Hydrogel-Material hergestellt. Die Hydrogel-Trennwand 17 besitzt osmotische Eigenschaften. Sie absorbiert in die Vorrichtung 10 eingesogene Flüssigkeit und quillt oder expandiert bis zu einem Gleichgewichtszustand. Beim Gleichgewicht entspricht der osmotische Druck des Hydrogels ungefähr dem Quelldruck des Hydrogels und der osmotische Druck des vernetzten Hydrogels ist die treibende Kraft für das Quellen, und die sich ausdehnende Trennwand 17 drückt, indem sie sich in die Kammer 15 und Kammer 16 ausdehnt die Wirkstoffzubereitung durch die Öffnung 13 und die Öffnung 14, zur Abgabe aus der Vorrichtung 10. Das heisst die Vorrichtung 10 gibt den Wirkstoff durch die Öffnungen 13 und 14 ab, indem Flüssigkeit in die Vorrichtung 10 gesaugt wird, um ein osmotisches Gleichgewicht zu erreichen, mit einer Geschwindigkeit, die bestimmt wird

durch die Permeabilität der Wand 12 und den osmotischen Druckgradienten über die Wand 12. Die eingesogene Flüssigkeit bildet kontinuierlich in jeder Kammer eine Lösung, die den Wirkstoff enthält, oder eine Lösung des osmotisch wirksamen Mittels, bei der der Wirkstoff in Suspension gehalten wird, während die Lösung in beiden Kammern in jedem Falle durch die kombinierte Wirkungsweise der Vorrichtung 10 abgegeben wird. Diese Wirkungsweise besteht darin, dass die Lösung osmotisch durch die Öffnungen 13 und 14 abgegeben wird, aufgrund der kontinuierlichen Bildung einer Lösung in den Kammern sowie darin, dass das Hydrogel quillt, sein Volumen zunimmt und dadurch ein Druck auf die Lösungen in den Kammern ausgeübt wird, wodurch die Wirkstoffe aus der Kammer abgegeben werden.

Die Hydrogel-Trennschicht 17 wirkt so, dass sie im wesentlichen sicherstellt, dass der Wirkstoff aus jeder Kammer mit konstanter Geschwindigkeit über einen längeren Zeitraum nach zwei Methoden abgegeben wird. Zunächst wirkt das Hydrogel so, dass der Wirkstoff in jeder Kammer kontinuierlich konzentriert wird, indem ein Teil der Flüssigkeit aus jeder Kammer aufgesogen wird, um zu verhindern, dass die Konzentration des Wirkstoffs unter den Sättigungspunkt fällt. Zweitens wird durch Einsaugen äusserer Flüssigkeit über die Wand das Volumen des Hydrogels kontinuierlich grösser, wodurch eine Kraft auf den Wirkstoff 18 und den Wirkstoff 21 ausgeübt wird, und das Volumen der Kammern 15 und 16 verkleinert wird, wodurch der Wirkstoff 18 und der Wirkstoff 21 in den Kammern 15 und 16 konzentriert werden. Das Quellen und die Ausdehnung des Hydrogels mit der damit verbundenen Volumenzunahme zusammen mit der gleichzeitigen entsprechenden Verringerung des Volumens der Kammern stellt sicher, dass der Wirkstoff 18 und der Wirkstoff 21 mit geregelter Geschwindigkeit über die Zeit abgegeben werden.

Das in den Figuren 1 bis 3 angegebene durch Osmose wirksame Abgabesystem kann in verschiedenen Ausführungsformen hergestellt werden, wie der bevorzugten Ausführungsform zur oralen Verabreichung, das heisst, um lokal oder systemisch wirksame therapeutische Mittel über einen längeren Zeitraum an den Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Trakt) zu verabreichen. Die oralverabreichbare Vorrichtung kann verschiedene übliche Formen und Grössen besitzen, wie rund mit einem Durchmesser von 0,32 bis 1,27 cm oder sie kann die Form einer Kapsel von 000 bis 0 und von 1 bis 8 haben. Auf diese Weise kann das System 10 angepasst werden zur Verabreichung von Wirkstoffen an zahlreiche Tiere einschliesslich warmblütigen Säugetieren, Vögeln, Reptilien und Fischen.

Die in den Figuren 1 bis 3 angegebenen Abgabesysteme sind nur beispielhaft und derartige Systeme können eine grosse Vielzahl von Formen, Grössen und Ausgestaltungen aufweisen, die angepasst sind zur Verabreichung von Wirkstoffen an unterschiedliche biologische Anwendungsgebiete. Zum Beispiel kann ein derartiges System rektal, als künstliche Drüse, im Blutsystem, im Mund, zervikal, dermal, am Ohr, als Implantat, intrauterin, nasal, subkutan, vaginal und ähnliches angewandt werden.

Erfindungsgemäss hat es sich gezeigt, dass ein durch Osmose wirksames Abgabesystem zur unabhängigen und gleichzeitigen Abgabe von mindestens zwei unterschiedlichen Wirkstoffen an eine biologische Umgebung hergestellt werden kann. Das Abgabesystem umfasst die in den oben diskutierten Figuren 1 bis 3 angegebenen beiden Kammern, wobei die Wirkstoffe unabhängig aus der Kammer abgegeben werden. Das hier beschriebene System wird hergestellt mit der gleichen Zusammensetzung und Dicke der Membran jeder Kammer. Die Abgabegleichung für jede durch Osmose wirksame Kammer wird angegeben durch die Gleichung 1,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{K A \Delta \pi S_D}{h} \quad (1)$$

in der K die Wasserdurchlässigkeitskonstante für die Wand, A der freiliegende Oberflächenbereich der Kammer A , $\Delta \pi$

$$\frac{\frac{dm}{dt} 1}{\frac{dm}{dt} 2} = \frac{\frac{K_1 A_1 \Delta \pi_1 S_{D1}}{h_1}}{\frac{K_2 A_2 \Delta \pi_2 S_{D2}}{h_2}} = \frac{A_1 \Delta \pi_1 S_{D1}}{A_2 \Delta \pi_2 S_{D2}} \quad (2)$$

in der K , A , $\Delta \pi$ und S_D die oben angegebene Bedeutung haben und die Wände der Kammer 1 und Kammer 2 gleiche homogene Wände sind, das heisst, dass die Permeabilität $K_1 = K_2$ und die Wanddicke $h_1 = h_2$ ist, wobei h_1 die Wanddicke der Kammer 1 und h_2 die Wanddicke der Kammer 2 ist. Die Gleichung 2 zeigt, dass das Verhältnis der Abgabe eines Wirkstoffs aus einer Kammer zu der Abgabe eines anderen Wirkstoffs aus der anderen Kammer nur von den Eigenschaften der Wirkstoffe, der mit ihnen zusammen verwendeten osmotisch wirksamen Mittel und der freien Oberfläche der Kammer abhängt. Die relative Abgabegeschwindigkeit aus jeder Kammer wird modifiziert oder verändert durch Veränderung der Zusammensetzung des Mittels in jeder Kammer und nicht durch die Zusammensetzung der Wand. Wahlweise können die beiden Kammern so hergestellt werden, dass sie verschiedene Wandzusammensetzungen oder Dicken besitzen, so dass die beiden Geschwindigkeiten unabhängig voneinander mit Hilfe der Membraneigenschaften geregelt werden können. Eine derartige Struktur kann erreicht werden, indem das gesamte System mit der gleichen Membran überzogen (umgeben) wird und anschliessend eine getrennte Schicht mit der Dicke h_3 , entweder auf die Kammer 1 oder die Kammer 2 aufgebracht wird, wie in Fig. 4 angegeben, wobei h_1 die Dicke der die erste Kammer umgebenden Wand, h_2 die Dicke der die zweite Kammer umgebenden Wand und h_3 die Dicke der auf die zweite Kammer aufbrachten Schicht ist. Die Schicht h_2 kann aus einem unterschiedlichen semipermeablen Material, einem für die Flüssigkeit undurchlässigen Material, einem Material, das über die Zeit biologisch abgebaut wird und ähnlichem hergestellt werden.

Die Materialien zur Herstellung der semipermeablen Wand der Abgabevorrichtung werden so gewählt, dass sie den Wirkstoff und das osmotisch wirksame Mittel, den tierischen oder sonstigen Körper nicht nachteilig beeinflussen, für die äussere Flüssigkeit wie Wasser oder eine biologische Flüssigkeit durchlässig sind, während sie für den Wirkstoff, die osmotisch wirksamen Mittel und ähnliches nicht durchlässig sind. Die selektiv permeablen Materialien, die die Wand 12 bilden, sind in Körperflüssigkeiten nicht löslich, werden nicht abgebaut oder können so hergestellt werden, dass sie nach einer vorbestimmten Zeit biologisch abgebaut werden, wobei der biologische Abbau am Ende der Wirkstoffabgabe eintritt. Typische Materialien zur Herstellung der Wand 12 umfassen semipermeable Materialien wie sie als Polymere zur Osmose und umgekehrten Osmose bekannt sind. Diese Polymere umfassen Cellulose-acylat, Cellulose-diacylat, Cellulose-triacylat, Cellulose-acetat, Cellulose-diacetat, Cellulose-triacetat, β -Glucan-acetat, Acetaldehyd-dimethyl-acetat, Cellulose-acetat-ethyl-carbammat, Polyamid,

der Unterschied zwischen dem osmotischen Druck in einer Kammer (verglichen mit) und dem äusseren osmotischen Druck, S_D die Löslichkeit des Wirkstoffs in der in die Kammer eintretenden Flüssigkeit und h die Wanddicke der Vorrichtung ist. Das Verhältnis der Abgabegeschwindigkeiten aus der Kammer 1, der ersten Kammer, zu derjenigen aus der Kammer 2, der zweiten Kammer, wird angegeben durch die Gleichung 2,

Polyurethan, sulfoniertes Polystyrol, Cellulose-acetat-phthalat, Cellulose-acetat-methyl-carbammat, Cellulose-acetat-succinat, Cellulose-acetat-dimethylaminoacetat, Cellulose-acetat-chloracetat, Cellulose-dipalmitat, Cellulose-dioctanoat, Cellulose-dicaprylat, Cellulose-dipentanoat, Cellulose-acetat-valerat, Cellulose-acetat-p-toluolsulfonat, Cellulose-acetat-butytrat, Ethylcellulose, selektiv permeable Polymere, die gebildet worden sind durch gemeinsame Ausfällung eines Polykations und eines Polyanions wie in den US-PS 3 173 876, 3 276 586, 3 541 005, 3 541 006 und 3 546 142 angegeben. Allgemein besitzen semipermeable Materialien, die geeignet sind zur Herstellung der Wand 12 eine Flüssigkeitsdurchlässigkeit von 25×10^{-5} bis 25×10^{-1} (ml. μ m/cm².h.bar) [10^{-5} bis 10^{-1} (cc.mil/cm².hr.atm)] angegeben pro bar hydrostatischen oder osmotischen Druck über die Wand 12 bei der Anwendungstemperatur. Andere geeignete Materialien sind angegeben in den US-PS 3 845 770, 3 916 899, 4 036 228 und 4 111 202.

Die mikroporösen Materialien, aus denen die mikroporöse Schicht 12b besteht, behalten ihre physikalische und chemische Integrität bei während der Zeit, in der der Wirkstoff aus dem System 10 abgegeben wird. Die mikroporösen Materialien, die die Schicht 12b bilden, können allgemein beschrieben werden als solche mit einem schwammartigen Aussehen, das eine Trägerstruktur für mikroskopische miteinander verbundene Poren oder Hohlräume bildet. Die Materialien können isotrop sein, wobei die Struktur über den gesamten Querschnitt homogen ist, sie können auch anisotrop sein, wobei die Struktur über den Querschnitt nicht homogen ist oder die Materialien können beide Querschnittsbereiche besitzen. Die Materialien sind offenzellig, da die Mikroporen kontinuierlich oder miteinander verbunden sind, wobei Poren an beiden Seiten der mikroporösen Schicht Öffnungen besitzen. Die Mikroporen sind miteinander verbunden über die gesamte Strecke und besitzen eine gleichmässige oder ungleichmässige Form einschliesslich einer linearen, gekrümmten, gekrümmte-linearen, statistisch orientierten kontinuierlichen Poren, gehinderten miteinander verbundenen Poren und anderen durchgängigen porösen Wegen, die durch mikroskopische Untersuchung unterscheidbar sind.

Allgemein ist die mikroporöse Schicht dadurch charakterisiert, dass sie eine verringerte Dichte (bulk density) besitzt, verglichen mit der Dichte der entsprechenden nichtporösen (mikroporösen) Schicht. Die morphologische Struktur der gesamten mikroporösen Wand führt zu einem grösseren Oberflächenbereich als die nichtporöse Wand. Die mikroporöse Wand kann ferner charakterisiert werden durch die Porengrösse, durch die Anzahl der Poren, die Windung des mikroporösen Weges und die Porosität, die mit der Grösse und

Anzahl der Poren zusammenhängt. Allgemein können Materialien mit 5 bis 95% Poren und einer Porengrösse von 1 nm (10 Å) bis zu 100 µm zur Herstellung der mikroporösen Schicht verwendet werden.

Materialien, die zur Herstellung der mikroporösen Schicht geeignet sind, umfassen Polycarbonate aus linearen Polyestern der Kohlensäure, in denen Carbonatgruppen in der Polymerkette wiederkehren, mikroporöse Materialien, die hergestellt worden sind durch Phosgenierung einer dihydroxy-aromatischen Verbindung wie Bisphenol, einem mikroporösen Polyvinylchlorid, mikroporösen Polyamiden wie Polyhexamethylen-adipinsäureamid, mikroporöse Modacryl-polymere einschliesslich solchen, die gebildet worden sind aus Polyvinylchlorid und Acrylnitril, mikroporöse Styrol-Acrylmonomer und deren Copolymere, poröse Polysulfone charakterisiert durch Diphenylsulfon in einer linearen Kette, halogeniertes Polyvinyliden, Polychloräther, Acetalpolymere, Polyester hergestellt durch Veresterung einer Dicarbonsäure oder eines Anhydrids mit einem Alkylenpolyol, Polyalkylensulfide, phenolische Polymere, Polyester, mikroporöse Polysaccharide mit substituierten Anhydroglucoseeinheiten, die eine abnehmende Durchlässigkeit für Wasser und biologische Flüssigkeiten besitzen, asymmetrische poröse Polymere, vernetzte Olefinpolymere, hydrophobe oder hydrophile mikroporöse Homopolymere, Copolymere oder Interpolymere mit einer verringerten Dichte sowie Materialien, die beschrieben sind in den US-PS 3 595 752, 3 643 178, 3 654 066, 3 709 774, 3 718 532, 3 803 601, 3 852 224, 3 852 388 und 3 853 601; in der GB-PS 1 126 849 und in Chem. Abst. Bd. 71, 427F, 22 573F, 1969.

Weitere mikroporöse Materialien zur Herstellung der mikroporösen Schicht 12b umfassen Polyurethane, vernetzte kettenverlängerte Polyurethane, Polyimide, Polybenzimidazole, Colloidium, regenerierte Proteine, halbfestes vernetztes Polyvinyl-pyrrolidon, mikroporöse Materialien, die hergestellt worden sind durch Diffusion von mehrwertigen Kationen in Polyelektrolytsole, mikroporöse Derivate und Polystyrol wie Natriumpolystyrol-sulfonat, Polyvinylbenzyltrimethyl-ammonium-chlorid, mikroporöse Celluloseacrylate und ähnliche mikroporöse Polymere sind bekannt aus den US-PS 3 524 753, 3 565 259, 3 276 589, 3 541 055, 3 541 006, 3 546 142, 3 615 024, 3 646 178 und 3 852 224.

Die zur Herstellung der mikroporösen Schicht in der Umgebung der Anwendung geeigneten Porenbildner, umfassen Feststoffe und porenbildende Flüssigkeiten. Der Ausdruck Porenbildner, wie er hier verwendet wird, umfasst auch Substanzen, die Mikrodurchgänge bilden und die Entfernung der Porenbildner kann zu beiden Arten führen. Der Ausdruck porenbildende Flüssigkeiten umfasst im Rahmen dieser Beschreibung halb feste und viskose Flüssigkeiten. Die Porenbildner können anorganisch oder organisch sein und das schichtbildende Polymer enthält im allgemeinen 5 bis 70 Gew.-% Porenbildner, insbesondere 20 bis 50 Gew.-%. Der Ausdruck Porenbildner sowohl für Feststoffe als auch für Flüssigkeiten umfasst Substanzen, die durch die in der Anwendungsumgebung vorhandene Flüssigkeit aus dem Vorläufer der mikroporösen Membran herausgelöst, extrahiert oder ausgelaugt werden können, unter Bildung einer wirksamen offenzelligen mikroporösen Schicht. Die porenbildenden Feststoffe haben eine Teilchengrösse von ungefähr 0,1 bis 200 µm und umfassen Alkalisalze wie Lithiumcarbonat, Natriumchlorid, Natriumbromid, Kaliumchlorid, Kaliumsulfat, Kaliumphosphat, Natriumacetat, Natriumcitrat und ähnliches. Organische Verbindungen wie Saccharide einschliesslich der Zucker Saccharose, Glucose, Fructose, Mannit, Mannose, Galactose, Sorbit und ähnliches. Es können auch in der Umgebung der Anwendung lösliche Polymere sein wie Carbowaxe, Carbopol und ähnliches. Die Poren-

bildner umfassen ferner Diöle, Polyole, mehrwertige Alkohole, Polyalkylenglykole, Polyglykole, Poly(α - ω)-alkylen-diole und ähnliches. Die Porenbildner sind nicht toxisch und ihre Entfernung aus der Schicht 12b führt zur Bildung von Kanälen und Poren durch die Schicht, die sich mit der in der Umgebung der Anwendung vorhandenen Flüssigkeit füllen.

Die Trennwand zwischen der ersten und zweiten Kammer wird gebildet aus einem Hydrogel, das heisst einem quellfähigen hydrophilen Polymer. Die Hydrogele besitzen die Fähigkeit in Gegenwart von Wasser zu quellen und einen deutlichen Anteil Wasser innerhalb ihrer Struktur aufzunehmen. Bei einer Ausführungsform sind die Hydrogel-Polymere leicht vernetzt, wobei solche Vernetzungen gebildet werden durch kovalente oder ionische Bindungen. Die Hydrogele treten mit dem eingesogenen Wasser und wässrigen biologischen Flüssigkeiten in Wechselwirkung und quellen oder dehnen sich bis zu einem Gleichgewichtszustand aus. Die Hydrogele können pflanzlichen und tierischen Ursprungs sein. Es können Hydrogele sein, die hergestellt worden sind durch Modifizieren von natürlich vorkommenden Strukturen oder synthetische polymere Hydrogele. Die Polymere quellen oder dehnen sich in hohem Masse aus und zeigen üblicherweise eine zwei- bis 50-fache Volumenzunahme. Hydrophile polymere Materialien, die für die erfindungsgemässen Zwecke geeignet sind, umfassen Poly(hydroxyalkylmethacrylat), Poly(N-vinyl-2-pyrrolidon), anionische und kationische Hydrogele, Hydrogel-Polyelektrolyt-Komplexe, Polyvinylalkohol mit einem geringen Acetatrest und leicht vernetzt mit einer Substanz ausgewählt aus der Gruppe bestehend im wesentlichen aus Glyoxal, Formaldehyd und Glutaraldehyd, ein Gemisch aus vernetztem Agar und Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, vernetzt mit einem Dialdehyd, ein wasserunlösliches in Wasser quellbares Copolymer, das hergestellt ist durch Bildung einer Dispersion von feinteiligem Copolymer aus Maleinsäureanhydrid und Styrol, Ethylen, Propylen, Butylen oder Isobutylen, vernetzt mit 0,001 bis ungefähr 0,5 Mol eines mehrfach ungesättigten Vernetzungsmittels pro Mol Maleinsäureanhydrid in dem Copolymer, in Wasser quellfähige Polymere von N-Vinylac-tamen und ähnliches. Im allgemeinen besitzt die Trennwand eine Dicke von ungefähr 50,8 bis 762 µm (2 bis 30 mils) und dient mit dazu, die Integrität bzw. Struktur der ersten und zweiten Kammer aufrechtzuerhalten.

Weitere Hydrogel bildende Mittel, die zur Herstellung der quellfähigen Trennwand geeignet sind, umfassen Polysaccharide, Polysaccharide mit basischen, Carboxyl- oder anderen Säuregruppen wie natürliche Gummen, Seetangextrakt, Pflanzenexudat, Samengummen, Pflanzenextrakt, tierischer Extrakt oder ein biosynthetischer Gummi. Typische gelbildende Mittel umfassen Agar, Agarose, Algin, Natriumalginat, Kalium-alginat, Carrageenan, κ -Carrageenan, λ -Carrageenan, Fucoidan, Furcellaran, Laminaran, Hypnea, Eucheuma, Gummi Arabicum, Gummi Ghatti, Gummikaraya, Gummi Tragacanth, Guar-Gummi, Johannisbrot-Gummi, Qitten-Psyllium, Flachs-Samen, Okra-Gummi, Arabinogalactin, Pectin, Xanthan, Scleroglucan, Dextran, Amylose, Amylopectin, Dextrin und ähnliche.

Andere zur Herstellung der Trennwand bevorzugte Hydrogel-Polymere sind Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 100 000 bis 5 000 000 (Handelsprodukt Polyoxypolymer), hydrophile Hydrogele umfassend Carboxypolymethylen, ein Carboxyvinylpolymer (Handelsprodukte Carbopol Polymer), Cyanmer-Polyacrylamide, vernetzte in Wasser quellbare Inden-Maleinsäureanhydrid-Polymer, Good-rite-Polyacrylsäure, mit Stärke gepfropfte Copolymere, Aquateer-Acrylatpolymer, mit Diester vernetztes Polyglucan und ähnliches. Die Hydrogele sind bekannt und anderem angegeben in US-PS 3 865 108, 4 002 173, 4 169 066,

4 207 893, 4 211 681, 4 271 143 und 4 277 366 und in Handbook of Common Polymers von Scott und Roff, verlegt bei Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio.

Polymere die zur Herstellung der Schicht h₃ angewandt werden, umfassen ferner Polyethylen, Polypropylen, Polyacrylnitril, regeriertes Protein, abbaubare Polyglykolsäure, Polyorthoester und ähnliches.

Der Ausdruck Öffnung, wie er hier verwendet wird, umfasst Mittel und Methoden, die geeignet sind, um den Wirkstoff aus der Kammer abzugeben. Die Öffnung geht durch die semipermeable Wand oder durch die semipermeable mikroporös laminierte Wand hindurch und stellt eine Verbindung zwischen der Kammer und dem Äusseren der Vorrichtung da. Der Ausdruck umfasst echte Durchgänge oder Bohrungen durch die Wand, die hergestellt worden sind mit Hilfe mechanischer Verfahren oder durch Abbau eines abbaubaren Elements wie eines Gelatinestopfens in der Umgebung der Anwendung. Allgemein besitzt die Öffnung im Rahmen der Erfindung einen Querschnitt (Durchmesser) von 50,8 bis 381 µm (2 bis 15 mil). Eine genauere Beschreibung der osmotischen Öffnungen und der maximalen und minimalen Dimensionen einer solchen Öffnung sind in den US-PS 3 845 770 und 3 916 899 beschrieben.

Die osmotisch wirksamen Mittel oder osmotisch wirksamen Verbindungen, die in der ersten Kammer oder zweiten Kammer verwendet werden können, umfassen organische und anorganische Verbindungen oder lösliche Stoffe, die einen osmotischen Druckgradienten gegenüber der äusseren Flüssigkeit über die semipermeable Wand oder die laminierte Wand erzeugen. Osmotisch wirksame Mittel oder osmotisch wirksame Verbindungen umfassen Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Lithiumchlorid, Kaliumsulfat, Kaliumhydrogenphosphat, Mannit, Harnstoff, Saccharose und ähnliches. Osmotisch wirksame Mittel sind bekannt aus den US-PS 3 854 770, 4 077 407 und 4 235 236.

Der Ausdruck Wirkstoff, wie er in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet wird, umfasst physiologisch oder pharmakologisch wirksame Substanzen, die eine lokale oder systemische Wirkung oder Wirkungen bei Tieren (einschliesslich Menschen, Vögeln, Fischen und Reptilien) hervorrufen. Der Wirkstoff, der abgegeben werden kann, umfasst anorganische und organische Verbindungen ohne Begrenzung solche Substanzen, die auf das Zentralnervensystem wirken wie Hypnotica (Schlafmittel), Sedativa, psychische Anreinigungsmittel, Tranquillizer, Beruhigungsmittel, Antikrampfmittel, Muskelrelaxantien, Antiparkinsonmittel, Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Lokalanästhetica, Muskelkontraktionsmittel, antimikrobielle Mittel, Antimalariamittel, hormonelle Wirkstoffe, Kontrazeptiva, Sympathomimetica, Diuretica, Antiparasitenmittel, Neoplastica (Antitumormittel), hypoglychemische Mittel, Nährstoffe, Ophthalmica, Elektrolyte und ähnliches. Die bevorzugt in den einzelnen Kammern enthaltenen und daraus abgegebenen Wirkstoffe umfassen unterschiedliche Wirkstoffe in der ersten und in der zweiten Kammer wie beispielsweise entzündungshemmendes und antipyretisches Mittel, entzündungshemmendes und analgetisches Mittel, Bronchodilatator und Vasodilatator, β-Blocker und Diureticum, β-Blocker und Vasodilatator, β-Antagonist und Muskelrelaxans, β-adrenerger Antagonist und Histaminrezeptor-Antagonist, Antihistamin und Dekongestionsmittel, β-adrenerger Stimulator und Muskelrelaxans, antihypertensives (blutdrucksenkendes) Mittel und Diureticum, Analgeticum und Analgeticum, Antispasmodicum (spasmolytisches Mittel) und anticholinerges Mittel, Tranquillizer und anticholinerges Mittel, anticholinerges Mittel und Histamin-Rezeptor Antagonist und ähnliche. Der Ausdruck Wirkstoffzubereitung bezeichnet den Wirkstoff oder den Wirkstoff im Gemisch mit einem osmo-

tisch wirksamen Mittel, wie er in der Vorrichtung vorhanden ist oder aus der Vorrichtung an die Umgebung abgegeben worden ist.

Beispielhafte Wirkstoffe, die in Wasser leicht löslich sind und von der erfindungsgemässen Vorrichtung abgegeben werden können, umfassen Prochlorperazin-edisylat, Eisen-II-sulfat, Aminocaprinsäure, Kaliumchlorid, Mecamylamin-hydrochlorid, Procainamid-hydrochlorid, Amphetamin-sulfat, Benzphetamin-hydrochlorid, Isoproteronol-sulfat, Methamphetamin-hydrochlorid, Phenmetrazin-hydrochlorid, Bethanechol-chlorid, Methacholin-chlorid, Pilocarpin-hydrochlorid, Atropin-sulfat, Methascopolaminbromid, Isopropamid-iodid, Tridihexethyl-chlorid, Phenformin-hydrochlorid, Methylphenidat-hydrochlorid, Oxprenolol-hydrochlorid, Metoprolol-tartrat, Cimetidin-hydrochlorid und ähnliches.

Beispiele für Wirkstoffe, die in Wasser schwer löslich sind und die aus den erfindungsgemässen Vorrichtungen abgegeben werden können sind Diphenidol, Meclizin-hydrochlorid, Prochlorperazin-maleat, Phenoxybenzamin, Thiethyl-perazin-maleat, Anisindon, Diphenadion-erythryltetranitrat, Dizoxin, Isofurophat, Reserpin, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinon-acetat, Phenaglycodol, Allopurinol, Aluminium-aspirin, Methotrexat, Acetyl-sulfisoxazol, Erythromycin, Progestine Schwangerschafts-Östrogene, Corticosteroide, Hydrocortison, Hydrocorticosteron-acetat, Cortison-acetat, Triamcinolon, Methyltesteron, 17β-Östradiol, Ethinyl-östradiol, Ethinyl-östradiol-3-methyl-ether, Prednisolon, 17β-Hydroxyprogesteron-acetat, 19-Nor-progesteron, Norgestrel, Norethindon, Norethidron, Progesteron, Norgesteron, Norethynodrel und ähnliches. Die Menge an Wirkstoff in jeder Kammer liegt im allgemeinen bei 0,05 ng bis 800 mg, wobei die einzelnen Kammern 1 mg, 5 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg und ähnlich enthalten. Die Wirkstoffe sind bekannt und angegeben unter anderem in Pharmaceutical Sciences von Remington, 14. Aufl. 1970 verlegt bei Mack Publishing Co., Easton, PA; in American Drug Index, 1976 verlegt bei J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, in The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook, 1974–1976 von Falconer et al verlegt bei Saunders Company, Philadelphia PA und in Medicinal Chemistry, 3. Aufl., Bd. 1 und 2 von Burger, verlegt bei Wiley-Interscience, New York.

Der Wirkstoff kann in verschiedenen Formen vorliegen, zum Beispiel als ungeladene Moleküle, Molekülkomplexe, pharmakologisch verträgliche Salze wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Laurylat, Palmitat, Phosphat, Nitrit, Borat, Acetat, Maleat, Tartrat, Oleat und Salicylat. Bei sauren Wirkstoffen können Salze von Metallen, Aminen oder organischen Kationen, zum Beispiel quaternäre Ammoniumsalze, angewandt werden. Derivate von Wirkstoffen wie Ester, Ether und Amide können ebenfalls angewandt werden. Auch kann ein in Wasser unlöslicher Wirkstoff in einer Form angewandt werden, die ein wasserlösliches Derivat davon darstellt, um als löslicher Stoff zu dienen und bei der Freisetzung aus der Vorrichtung wird er durch Enzyme umgewandelt, durch den pH-Wert des Körpers oder einen anderen metabolischen Prozess zu der ursprünglichen biologisch wirksamen Form hydrolysiert. Der Wirkstoff kann in der Kammer zusammen mit einem Bindemittel, Dispergiermittel, Netzmittel, Suspendermittel, Gleitmittel und/oder Farbstoff vorliegen. Typisch hierfür sind Suspendermittel wie kolloidales Magnesiumsilicat, kolloidale Kieselsäure und Calciumsilicat, Binder wie Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat, Netzmittel wie Fettsäureamine, quaternäre Ammoniumsalze von Fettsäuren und ähnliches. Der Wirkstoff kann auch in den Kammern im Gemisch mit einem Farb-

stoff vorliegen, um die Identifizierung des Wirkstoffs in jeder Kammer zu erleichtern.

Die Löslichkeit eines Wirkstoffs in der Flüssigkeit, die in die Kammern eintritt, kann nach bekannten Verfahren bestimmt werden. Ein Verfahren besteht in der Herstellung einer gesättigten Lösung aus der Flüssigkeit und dem Wirkstoff, wie bestimmt durch Analysieren der in einer bestimmten Menge der Flüssigkeit vorhandenen Wirkstoffmenge. Eine einfache Vorrichtung zu diesem Zweck besteht in einem Reagensglas mittlerer Grösse, das senkrecht in einem warmen Wasserbad befestigt ist, das bei konstanter Temperatur und Druck gehalten wird, in das die Flüssigkeit und der Wirkstoff gegeben werden und Rühren mit einer sich drehenden Glasspirale. Nach einer bestimmten Rührdauer wird ein Gewichtsanteil der Flüssigkeit analysiert und dann eine weitere Zeit lang gerührt. Wenn die Analyse keine Zunahme an gelöstem Wirkstoff nach einem weiteren Zeitraum in Gegenwart von überflüssigem festem Wirkstoff in der Flüssigkeit zeigt, ist die Lösung gesättigt und die Ergebnisse werden als Löslichkeit des Wirkstoffs in der Flüssigkeit angesehen. Wenn der Wirkstoff löslich ist, braucht gegebenenfalls keine weitere osmotisch wirksame Verbindung zugesetzt zu werden, wenn der Wirkstoff eine begrenzte Löslichkeit in der Flüssigkeit besitzt, kann eine osmotisch wirksame Verbindung in die Vorrichtung eingebaut werden. Es sind auch zahlreiche andere Verfahren zur Bestimmung der Löslichkeit eines Wirkstoffs in einer Flüssigkeit bekannt. Typische Verfahren, die zur Messung der Löslichkeit angewandt werden, sind chemische und elektrische Leitfähigkeitsmessungen. Einzelheiten bezüglich verschiedener Methoden zur Bestimmung von Löslichkeiten sind beschrieben in United States Public Health Service Bulletin, Nr. 67 von Hygenic Laboratory; Encyclopedia of Science and Technology, Bd. 12, S. 542 bis 556, 1971, verlegt bei McGraw-Hill, Inc. und Encyclopedia Dictionary of Physics, Bd. 6, S. 547 bis 557, 1962, verlegt bei Pergamon Press, Inc. Im Rahmen der Erfindung bedeutet der Ausdruck Wirkstoffe mit Löslichkeitsgraden (lösliche Wirkstoffe), Wirkstoffe, die unlöslich bis leicht löslich sind in wässrigen und biologischen Flüssigkeiten. Ferner besitzt im Rahmen der Erfindung ein unlöslicher Wirkstoff eine Löslichkeit von weniger als 25 mg Wirkstoff pro ml Flüssigkeit, ein schwerlöslicher Wirkstoff eine Löslichkeit von ungefähr 25 bis 150 mg Wirkstoff pro ml Flüssigkeit, ein löslicher Wirkstoff von 150 bis 600 mg Wirkstoff pro ml Flüssigkeit und ein leicht löslicher Wirkstoff eine solche von mehr als 600 mg Wirkstoff pro ml Flüssigkeit. Während die bevorzugten Ausführungsformen im Zusammenhang mit schwer oder leicht löslichen Wirkstoffen beschrieben sind, können selbstverständlich auch andere Wirkstoffe aus der erfindungsgemässen Vorrichtung abgegeben werden.

Die Bestimmung des Einsaugdruckes des polymeren Hydrogels kann angewandt werden, um ein für die erfindungsgemässen Zwecke geeignetes Hydrogel auszuwählen. Eine Bestimmung kann durchgeführt werden unter Anwendung des folgenden Verfahrens. In eine 12,7 mm runde Matritze (die) mit einem 12,7 mm runden Stempel aus rostfreiem Stahl (plug) wurde eine bekannte Menge Polymer gegeben, wobei die Stempel nach jedem Ende herausragten. Die

Pfropfen und die Matritze wurden in eine Carverpresse mit Platten zwischen 93,3 und 150 °C gegeben. Auf die Stempel wurde ein Druck von 689 bis 1033,5 da N/cm² (10 000 bis 15 000 psi) angelegt. Nach zehn bis zwanzig Minuten langer Einwirkung von Hitze und Druck wurde die elektrische Heizung der Platten abgestellt und Leitungswasser durch die Platten geleitet. Die erhaltenen 12,7 mm grossen Scheiben wurden in eine Luftsuspensions-Beschichtungsvorrichtung (air suspension coater) gegeben, in die 1,8 kg Saccharidkörnchen eingebracht worden waren und mit Celluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% gelöst in einem Gemisch aus 94 Gew.-Teilen CH₂Cl₂ und 6 Gew.-Teilen CH₃OH zu einer 3-%igen (Gewicht) Lösung, beschichtet. Die überzogenen Scheiben wurden in Wasser von 37 °C getaucht und in Zeitabständen zur gravimetrischen Bestimmung des aufgesogenen Wassers entfernt. Der anfängliche Einsaugdruck wurde berechnet unter Verwendung der Wasserdurchgangskonstante für das Celluloseacetat nach Normalisieren der Einsaugwerte bezüglich Oberflächenbereich und Dicke der Membran. Das bei dieser Bestimmung angewandte Polymer war das Natriumderivat von Carbopol-934, das hergestellt worden war nach dem Verfahren von B. F. Goodrich Service Bulletin GC-36, Carbopol Water-Soluble Resins, S. 5, verlegt bei B. F. Goodrich, Akron, Ohio.

Die Werte für die kumulative Gewichtszunahme y als Funktion der Zeit t für die wasserlösliche Polymerscheibe, die mit dem Celluloseacetat überzogen war, wurden verwendet, um die Gleichung für die Kurve $y = c + bt + at^2$ zu bestimmen, die durch solche Punkte hindurchgeht, mit Hilfe des Verfahrens der kleinsten Quadrate (a least square fitting technique).

Die Gewichtszunahme für das NaCarbopol-934 wird angegeben durch die folgende Gleichung:

Gewichtszunahme = $0,359 + 0,665t - 0,00106t^2$ wobei t die verstrichene Zeit in min bedeutet. Die Geschwindigkeit des Wassereinsaugens zu einem beliebigen Zeitpunkt entspricht der Steigung der Kurve, die angegeben wird durch die folgenden Gleichungen.

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d(0,359 + 0,665t - 0,00106t^2)}{dt}$$

$$\frac{dy}{dt} = 0,665 - 0,00212t$$

Um die Anfangsgeschwindigkeit der Wasserabsorption des Derivats zu bestimmen, wird bei $t = 0$ berechnet, dass $dy/dt = 0,665 \mu\text{l}/\text{min}$ ist, was gleich ist dem Koeffizienten b . Durch Normalisierung der Einsauggeschwindigkeit für eine Membranoberfläche von $2,86 \text{ cm}^2$ und eine Dicke von $0,008 \text{ cm}$ kann der Einsaugdruck π bestimmt werden nach der folgenden Gleichung

$$K\pi = 0,665 \mu\text{l}/\text{min} \times \left(\frac{60 \text{ min}}{\text{h}}\right) \times \left(\frac{1 \text{ ml}}{1000 \mu\text{l}}\right) \left(\frac{0,008 \text{ cm}}{2,86 \text{ cm}^2}\right)$$

und die Kenntnis der Wasserpermeabilitätskonstante k für das in dem Versuch angewandte Celluloseacetat. Der K -Wert für Celluloseacetat, wie es bei diesem Versuch verwendet wurde, berechnet durch die Werte für das Einsaugen von NaCl, ergab sich zu $1,9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{h}\cdot\text{bar}$.

Setzt man in den berechneten Ausdruck für $K\pi$ $(1,9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{h}\cdot\text{bar}) (\pi) = 1,13 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{h}$, $\pi = 600 \text{ bar}$ bei $t = 0$. Als Verfahren zur Berechnung der Wirksamkeit eines Polymers in Beziehung auf die Dauer, während der die treibende Kraft nullter Ordnung ist, wurde die prozen-

tuale Wasseraufnahme gewählt, bevor die Durchflusswerte für Wasser auf 90% ihrer ursprünglichen Werte sanken. Der Wert für die anfängliche Steigung für die Gleichung einer Geraden ausgehend von der Achse der prozentualen Gewichtszunahme ist gleich dem Anfangswert von dy/dt bewertet bei $t=0$, wobei der y -Abschnitt c die lineare Quellungs-

zeit angibt mit $(dy/dt)_0 = 0,665$ und dem y -Abschnitt = $0,359$, das ergibt $y = 0,665t + 0,359$. Um zu bestimmen, wann der Wert für die kumulative Wasseraufnahme 90% der Anfangsgeschwindigkeit beträgt, wird der folgende Ausdruck nach t aufgelöst

$$0,9 = \frac{at^2 + bt + c}{bt + c} = \frac{\Delta W}{W} \cdot 9$$

$$\frac{-0,00106 t^2 + 0,665 t + 0,359}{0,665 t + 0,359} = 0,9,$$

aufgelöst nach t ,

$$-0,00106 t^2 + 0,0665 t + 0,0359 = 0$$

$$t = \frac{-0,0665 \pm [(0,0665)^2 - 4(-0,00106)(0,0359)]^{1/2}}{2(-0,00106)}$$

$t = 62$ min und die Gewichtszunahme ist $-0,00106(62)^2 + (0,665)(62) + 0,359 = 38 \mu\text{l}$, bei einem Anfangsgewicht der Probe = 100 mg, damit ist $(\Delta W/w) \cdot 9 \times 100 = 38\%$. Ein Beispiel für derartige Einsaug-Ergebnisse ist in Fig. 5 angegeben.

Die Auswahl eines Hydrogels zur Bildung einer Trennwand kann ferner durchgeführt werden durch Bestimmung der Wechselwirkung an der Hydrogel/Wasser-Wirkstoff-Grenzfläche. Die kann bestimmt werden, indem man einen Film (Folie) aus einem Hydrogel in Kontakt bringt mit einer wässrigen Lösung, enthaltend den Wirkstoff und manchmal ein osmotisch wirksames Mittel und die Modifikation des Hydrogels, in der den Wirkstoff enthaltenden wässrigen Umgebung beobachtet. Die Modifikation der Oberfläche des polymeren Hydrogels, während der Anwendung der Vorrichtung in situ, führt zu einem in situ gebildeten Niederschlag an der äusseren Oberfläche des Hydrogels, was anzeigt, dass das Hydrogel und die den Wirkstoff enthaltende Lösung als Trennwand in der Vorrichtung geeignet sind. Ein typisches Verfahren, das angewandt werden kann, besteht darin, dass man die prozentuale Gewichtszunahme für verschiedene in eine gesättigte Lösung eines Wirkstoffs oder osmotisch wirksamen Mittels eingetauchte Polymere misst. Das Verfahren zeigt allgemein die Absorptionsaktivität der Grenzschicht an. Das heisst, wenn eine geringe Absorption durch das Polymer eintritt, tritt entsprechend eine geringe Gewichtszunahme ein und das Polymer ist geeignet zur Verwendung als Trennwand. Ähnlich ist das Polymer, wenn eine grosse Gewichtszunahme eintritt, die ein grosses absorbiertes Volumen anzeigt, nicht bevorzugt als Trennwand zusammen mit einem stark wasserlöslichen Wirkstoff. Fig. 6 zeigt die prozentuale Gewichtszunahme für vier Polymere, die in eine gesättigte Lösung von NaCl eingetaucht sind als Funktion des Einsaugdruckes des Polymers. In Fig. 6 wurden die folgenden Polymere angewandt: A ist Klucel H®-Polymer; B ist Polyox COAG®-Polymer; C ist Carbopol-934®-Polymer und D ist Na-Carbopol-934®-Polymer. Die Proben wurden periodisch aus der Lösung entnommen, die Oberflächenlösung abgetupft und das Polymer gewogen. Die Gleichge-

wichts-Gewichtszunahme ist definiert als der Punkt an dem keine weitere Gewichtszunahme über die Zeit gemessen wurde. Andere Verfahren, die angewandt werden können zur Untersuchung der Grenzschicht zwischen Hydrogel und Lösung, umfassen rheologische Analysen, viskosimetrische Analysen, Ellipsometrie, Kontaktwinkelmessungen, elektrokinetische Bestimmungen, Infrarotspektroskopie, optische Mikroskopie, Grenzschichtmorphologie und mikroskopische Untersuchung einer wirksamen Vorrichtung.

Die erfindungsgemässe durch Osmose wirksame Vorrichtung wird nach Standardverfahren hergestellt. Zum Beispiel werden bei einer Herstellungsweise ein Wirkstoff und gegebenenfalls ein osmotisch wirksames Mittel und andere Bestandteile, die in einer Kammer vorhanden sein können, in fester, halbfester, feuchter oder verpresster Form durch übliche Verfahren wie durch Mahlen in einer Kugelmühle, Kalandern, Rühren oder mit Hilfe von Walzen vermischt und dann zu einer vorgewählten Form verpresst. Eine Trennwand wird gebildet durch Formen, Aufsprühen, Aufpressen oder Eintauchen einer Oberfläche des gepressten Formkörpers in das die Trennwand bildende Material. Die zweite Kammer wird gebildet durch Verpressen eines Wirkstoffs oder gegebenenfalls eines Wirkstoffs und eines osmotisch wirksamen Mittels zu einer vorgewählten Form, die der oben erwähnten Form entspricht, und dann fest mit der Trennwand verbunden oder ein Wirkstoff und ein osmotisch wirksames Mittel können direkt auf die Trennwand aufgepresst werden. Schliesslich werden die beiden Kammern mit einer semipermeablen Wand umgeben oder mit einer laminierten Wand. Gegebenenfalls kann das System hergestellt werden, indem zunächst eine Kammer erzeugt wird durch Verpressen eines Wirkstoffs in einer Standardtablettier Vorrichtung zu einer vorbestimmten Form, und während sich die zuerst in eine Form gepresste Kammer noch in der Tablettier Vorrichtung befindet, wird eine Schicht aus einem die Trennwand bildenden Hydrogel aufgebracht und dann die andere Kammer durch Aufpressen des Wirkstoffs auf die erste Kammer gebildet. Schliesslich werden die beiden Kammern mit einer Wand umgeben, aus einem semipermeablen

Material und ein Durchgang wird durch die Wand in jeder Kammer gebohrt unter Bildung des Systems 10 mit zwei voneinander getrennten Kammern und zwei voneinander getrennten Öffnungen zur Abgabe der Wirkstoffe aus dem System 10.

Die Kammern können auch durch andere Verfahren wie Heissverschweissen, Pressen, aufeinander folgendes Giessen der Kammern in eine Form mit zwei Hohlräumen, Überlagerung und ähnliches miteinander verbunden werden.

Die Wände, Schichten und Trennschicht, die das System bilden, können durch verschiedene Verfahren miteinander verbunden werden wie elektronisches Hochfrequenzschweissen, das saubere Ränder und feste Wände, Schichten und Trennwände ergibt. Ein bevorzugtes Verfahren, das zur Herstellung der Wand angewandt werden kann, ist das Wirbelbeschichtungsverfahren (air suspension procedure). Dieses Verfahren besteht darin, dass man eine aus zwei Kammern aus Wirkstoff und/oder osmotisch wirksamen Mittel bestehende Vorrichtung in einem Luftstrom aufwirbelt und stürzt, der ein die Wand oder Schicht bildendes Mittel enthält bis die Wand (Schicht) auf den Wirkstoff aufgebracht ist. Das Luftwirbelverfahren ist gut geeignet, um die Wände und Schichten unabhängig voneinander zu bilden. Dieses Verfahren ist unter anderem beschrieben in US-PS 2 799 241, in J. Am. Pharm. Assoc., Bd. 48, S. 451 bis 459, 1959 und a. a. O. Bd. 49, S. 82 bis 84, 1960. Andere Techniken zur Herstellung der Wände und Schichten wie Überziehen im Trommelmischer (pan coating) können angewandt werden, wobei die Materialien (für die Wand) durch nach und nach Aufsprühen der Polymerlösung auf den Wirkstoff bei gleichzeitigem Stürzen in einem Trommelmischer aufgebracht werden. Andere übliche Verfahren sind beschrieben in Modern Plastics Encyclopedia, Bd. 46, S. 62 bis 70, 1969 und in Pharmaceutical Sciences von Remington, 14. Auflage, S. 1626 bis 1678, 1970, verlegt bei Mack Publishing Company, Easton, Penna.

Die mikroporöse Schicht kann gegebenenfalls auch hergestellt werden aus mikroporösen wandbildenden Polymeren, die im Handel erhältlich sind oder sie kann nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Die mikroporösen Materialien können zunächst hergestellt und dann zu der Vorrichtung verarbeitet werden durch etched nuclear tracking, durch Kühlen einer Lösung eines fließfähigen Polymers unter seinen Gefrierpunkt, wodurch das Lösungsmittel in Form in dem Polymer dispergierter Kristalle verdampft, und anschliessendes Härten des Polymers und anschliessende Entfernung der Lösungsmittelkristalle, durch kalt oder heiss Verstrecken eines Polymers bei niedriger oder hoher Temperatur bis Poren entstehen, durch Auslaugen einer löslichen porenbildenden Komponente aus dem Polymer mit Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels und durch Lösen oder Auslaugen eines Porenbildners aus der Wand einer Vorrichtung bei der Anwendung. Verfahren zur Herstellung von mikroporösen Materialien sind angegeben in Synthetic Polymer Membranes von R. E. Kesting, Kapitel 4 und 5, 1971 verlegt bei McGraw Hill, Inc.; Chemical Reviews, Ultrafiltration, Bd. 18, S. 373 bis 455, 1934; Polymer Eng. and Sci., Bd. 11 Nr. 4, S. 284 bis 288, 1971; J. Appl. Poly. Sci., Bd. 15, S. 811 bis 829, 1971 und in den US-PS 3 565 259, 3 615 024, 3 751 536, 3 801 692, 3 852 224 und 3 849 528.

Allgemein besitzt die semipermeable Wand eine Dicke von 50,8 bis 508 μm , wobei eine Dicke von 101,6 bis 304,8 μm bevorzugt ist. Die Trennwand zwischen den Kammern besitzt im allgemeinen eine Dicke von 25,4 bis 177,8 μm , wobei 50,8 bis 127 μm bevorzugt sind. Bei laminierten Wänden besitzt die Schicht eine Dicke von 50,8 bis 254 μm , wobei 50,8 bis 127 μm bevorzugt sind. Natürlich liegen auch dünnere und dickere Wände, Schichten und Trenn-

wände für die Verwendung zusammen mit zahlreichen Wirkstoffen und osmotisch wirksamen Substanzen im Rahmen der Erfindung.

Beispiele für Lösungsmittel, die geeignet sind zur Herstellung der Wand und der Schichten umfassen inerte anorganische und organische Lösungsmittel, die die Wand- und Schichtmaterialien und das daraus hergestellte System nicht angreifen. Die Lösungsmittel umfassen allgemein Substanzen aus der Gruppe der wässrigen Lösungsmittel, Alkohole, Ketone, Ester, Ether, aliphatischen Kohlenwasserstoffe, halogenierten Lösungsmittel, cycloaliphatischen, aromatischen, heterocyclischen Lösungsmitteln und deren Gemische. Typische Lösungsmittel sind unter anderem Aceton, Diaceton-alkohol, Methanol, Ethanol, Isopropyl-alkohol, Butyl-alkohol, Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Methyl-isobutyl-keton, Methyl-propyl-keton, n-Hexan, n-Heptan, Ethylen-glykol-monoethyl-ether, Ethylen-glykol-monoethylacetat, Methylen-dichlorid, Ethylen-dichlorid, Propylen-dichlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Nitroethan, Nitropropan, Tetrachlorethan, Ethyl-ether, Isopropyl-ether, Cyclohexan, Cyclo-octan, Benzol, Toluol, Naphtha, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylen-glykoldimethylether, Wasser und deren Gemisch wie Aceton und Wasser, Aceton und Methanol, Aceton und Ethylalkohol, Methylen-dichlorid und Methanol und Ethylen-dichlorid und Methanol sowie deren Gemische.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Eine durch Osmose wirkende Abgabevorrichtung zur gesteuerten und kontinuierlichen Abgabe der beiden Wirkstoffe Hydralazin-hydrochlorid und Metoprolol-fumarat an eine biologische Umgebung wurde folgendermassen hergestellt: Zunächst wurde ein einen Kern (Reservoir) bildendes Mittel, das in einer Kammer der Vorrichtung enthalten sein soll, hergestellt aus 50 mg Hydralazin-hydrochlorid, 208,5 mg Mannit, 8 mg Hydroxypropyl-methylcellulose und 8 mg Stearinsäure durch Vermischen des Hydralazin-hydrochlorids und des Mannits und anschliessendes Durchleiten des Gemisches durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,42 mm (40-mesh), anschliessend wurde die Hydroxypropyl-methylcellulose in einem 70 : 30 (Gewicht/Gewicht) Gemisch aus Ethanol und Wasser gelöst und das Hydralazin-Mannit-Gemisch zu der nassen Hydroxypropyl-cellulose zugegeben und alle Bestandteile 10 min vermischt. Anschliessend wurde das Gemisch durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 2,0 mm gegeben und auf eine Platte ausgestrichen und in einem Ofen mit Zwangsumluft von 50 °C 18 bis 24 h getrocknet. Das trockene Gemisch wurde durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm in einen Mischer gegeben und die Stearinsäure zugegeben und weitere 10 min gemischt. Ein zweites einen Kern bildendes Gemisch, umfassend 100 mg Metoprolol-fumarat, 8,4 mg Natriumbicarbonat, 10,6 mg Polyvinylpyrrolidon und 3,2 mg Magnesiumstearat wurde hergestellt, indem zunächst das Metoprolol-fumarat mit Natriumbicarbonat vermischt und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,42 mm gegeben anschliessend das Polyvinylpyrrolidon mit 15 ml Ethanol und 5 ml Wasser vermischt und die frisch hergestellte Polyvinylpyrrolidon Lösung langsam unter Mischen zu dem Metoprolol-fumaratnatriumbicarbonat-Gemisch zugegeben wurde. Die Bestandteile wurden 20 min gemischt, durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 2,0 mm gegeben und 24 h in einem Ofen mit Zwangsumluft getrocknet. Anschliessend wurde das trockene Gemisch durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm in einen Mischer gegeben, das Ma-

gnesiumstearat zugesetzt und die Bestandteile erneut vermischt, um die Masse für den Kern zu erhalten.

Anschliessend wurde 275 mg der oben beschriebenen Hydralazin-Wirkstoffzubereitung in eine 11,1 mm bikonvexe ovale Tablettenform gegeben und der Drehkopf der Tablettier-
5 Vorrichtung bis zum Kompressionspunkt gedreht, wobei die Masse zu der Form der Hohlform gepresst wurde. Der Drehkopf wurde auf die Ausgangsstellung zurückgedreht und 100 mg Polyethylenoxid zur Bildung einer Trennwand
10 auf die verpresste Wirkstoffzubereitung aufgestrichen. Anschliessend wurde der Drehkopf erneut zum Kompressionspunkt gedreht, um die Bildung der Hydrogel-Trennwand zu unterstützen. Dann wurde der Drehkopf wieder in die Ausgangsstellung zurückgebracht und 200 mg Metoprolol-fumarat-Zubereitung in Kontakt mit der Trennwand in die Form gegeben und gegen die Trennwand gepresst. Die beiden zusammengefügte Teile wurden dann in einer Wirbelbeschichtungs-
15 Vorrichtung mit einer Wand aus semipermeablen Cellulose-acetat überzogen aus einer die Wand bildenden Masse, umfassend 40% Cellulose-acetat mit einem Acetylgehalt von 32%, 42% Cellulose-acetat mit einem Acetylgehalt von 39,8% und 18% Hydroxypropyl-methylcellulose in einem Gemisch aus 80 Gew.-Teilen Methylen-chlorid und 20 Gew.-Teilen Methanol. Die beiden Kammern wurden mit dem Cellulose-acetat unter Bildung einer semipermeablen
20 Wand mit einer Dicke von 177,8 µm (7 mils) überzogen. Die überzogenen Teile bzw. Kammern wurden 1 Woche in einem Ofen mit Zwangsumluft bei 50 °C getrocknet. Dann wurde mit einem Laser eine Öffnung durch die Wand in eine Kammer und dann durch die Wand in die andere Kammer gebohrt. Die Öffnungen besaßen einen Durchmesser von 228,6 µm (9 mil) zur Abgabe jedes Wirkstoffs aus der Vorrichtung. Die osmotischen Systeme besaßen eine mittlere Abgabegeschwindigkeit von 2 mg/h Hydralazin-hydrochlorid und von 13 mg/h für Metoprolol-fumarat. Die Fig. 7 zeigt die kumulative Menge Hydralazin-hydrochlorid, die über einen Zeitraum von 24 h abgegeben wird und Fig. 8 zeigt die kumulative Menge Metoprolol-fumarat, die aus der Vorrichtung innerhalb von 24 h abgegeben wird. Die senkrechten Striche in dem Diagramm zeigen die Minimal- und Maximalwerte oder den gesamten Bereich der experimentellen Daten.

Beispiel 2

Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt und eine Vorrichtung hergestellt, die in der ersten Kammer eine Wirkstoffzubereitung enthielt, umfassend 50 mg Hydralazin-hydrochlorid, 208,5 mg Mannit, 8,0 mg Hydroxypropyl-methylcellulose und 8,2 mg Stearinsäure und in der zweiten Kammer eine Zubereitung, umfassend 190 mg Metoprolol-fumarat, 10,2 mg Polyvinyl-pyrrolidon und 3,0 mg Magnesiumstearat.

Beispiel 3

Es wurde wie in Beispiel 1 gearbeitet. Die osmotische, zur oralen Verabreichung geeignete Vorrichtung nach diesem Beispiel enthielt in der ersten Kammer eine Wirkstoffzubereitung, umfassend 50 mg Hydralazin-hydrochlorid, 208,5 mg Mannit, 8,0 mg Hydroxypropyl-methylcellulose und 8,2 mg Stearinsäure und in der zweiten Kammer eine Wirkstoffzubereitung, bestehend im wesentlichen aus 290 mg Oxprenolol-sebacinat, 96,1 mg Natriumbicarbonat, 16,3 mg Polyvinyl-pyrrolidon und 4,0 mg Magnesiumstearat. Die Oxprenolol-sebacinat-Zubereitung wurde hergestellt, indem man zunächst das Oxprenolol-sebacinat und Natriumbicarbonat vermischte und das Gemisch durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm gab, das

Polyvinyl-pyrrolidon mit einem Gemisch aus Ethanol und Wasser vermischte und dann das nasse Polyvinyl-pyrrolidon zu dem Gemisch aus Oxprenolol-sebacinat und Natriumbicarbonat zugab. Dann wurde das eben hergestellte nasse
5 Granulat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 2 mm gegeben und über Nacht bei 50 °C in einem Ofen mit Zwangsumluft getrocknet. Anschliessend wurde das getrocknete Granulat durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm gegeben und Magnesiumstearat
10 zugesetzt. Die Tablettier- und Beschichtungsverfahren sind in Beispiel 1 angegeben. Die Vorrichtung gab Hydralazin-hydrochlorid mit einer Geschwindigkeit von 3 mg/h und Oxprenolol-sebacinat mit einer Geschwindigkeit von 8 mg/h ab.

Beispiel 4

Es wurde entsprechend Beispiel 1 gearbeitet zur Herstellung einer osmotischen Vorrichtung, umfassend in einer ersten Kammer eine Hydralazin-hydrochlorid-Zubereitung
20 und in einer zweiten Kammer eine Metoprolol-fumarat-Zubereitung und eine Trennwand bestehend im wesentlichen aus Polyacrylamid-hydrogel (Handelsname Cyanamer® A 370) ein Hydrogel-polymer mit einem Molgewicht von etwa 200 000.

Beispiel 5

Die Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden angewandt zur Herstellung einer Abgabevorrichtung, die getrennt in den Kammern Salbutamol und Theophyllin, Chlordiazepoxid-hydrochlorid und Clidinium-bromid, Acetaminophen
30 und Oxycodon, Pindolol und Thiazid, Cimetidin und Salbutamol, Burimamid und Pirenzepin, Cimetidin und Propanthelin, Cimetidin und Isopropamid und ähnliches enthielt.

Beispiel 6

Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, wobei alle Bedingungen wie oben beschrieben waren und der Wirkstoff in der ersten Kammer ausgewählt war aus der Gruppe bestehend aus Hypnotica (Schlafmittel), Sedativa, psychischen Anregungsmitteln, Tranquilizern, krampflösenden
40 Mitteln, Muskelrelaxantien, Antiparkinson Mitteln, Analgetica, entzündungshemmenden Mitteln, Anesthetica, Muskelkontraktionsmitteln, antimikrobiellen Mitteln, Antimalariamitteln, Hormonen, sympathomimetischen und diuretischen
45 Mitteln und der Wirkstoff in der zweiten Kammer ein anderer Wirkstoff aus der gleichen Gruppe war.

Beispiel 7

Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt mit der
50 Ausnahme, dass die Vorrichtung so ausgebildet war, dass sie in das Auge eingesetzt werden konnte und der Augenwirkstoff in der ersten Kammer Pilocarpin-hydrochlorid und der Wirkstoff in der zweiten Kammer Epinephrin-hydrochlorid war.

Die erfindungsgemässen durch Osmose wirksamen Abgabevorrichtungen führen zu genauen Abgabegeschwindigkeiten in der Umgebung der Anwendung, während gleichzeitig die Struktur der Charakter des Systems erhalten bleiben.

Bei der Anwendung der erfindungsgemässen Vorrichtung wird der Wirkstoff aus jeder Kammer getrennt abgegeben, indem durch die Wand jeder Kammer mit einer durch die Permeabilität der Wand und den osmotischen Druckgradienten über die Wand gesteuerten Geschwindigkeit Flüssigkeit eingesaugt wird, wodurch in jeder Kammer eine Lösung
60 entsteht, die den Wirkstoff enthält und durch die Öffnung mit geregelter kontinuierlicher Geschwindigkeit über einen längeren Zeitraum abgegeben wird.

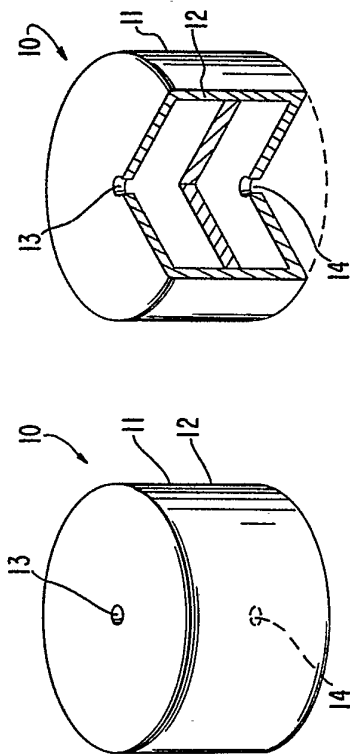


FIG. 1

FIG. 2

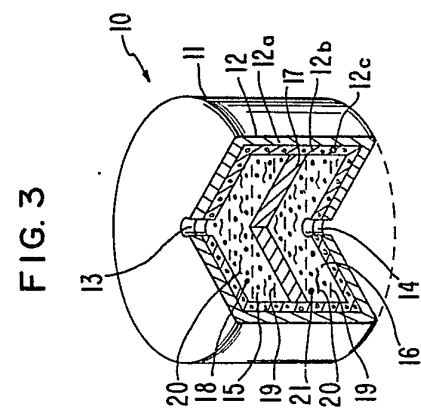


FIG. 3

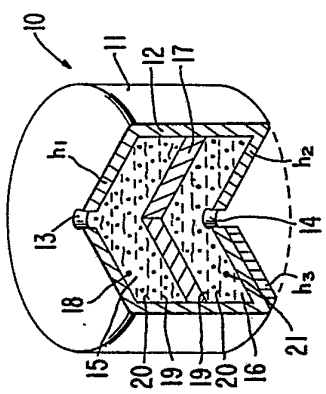


FIG. 4

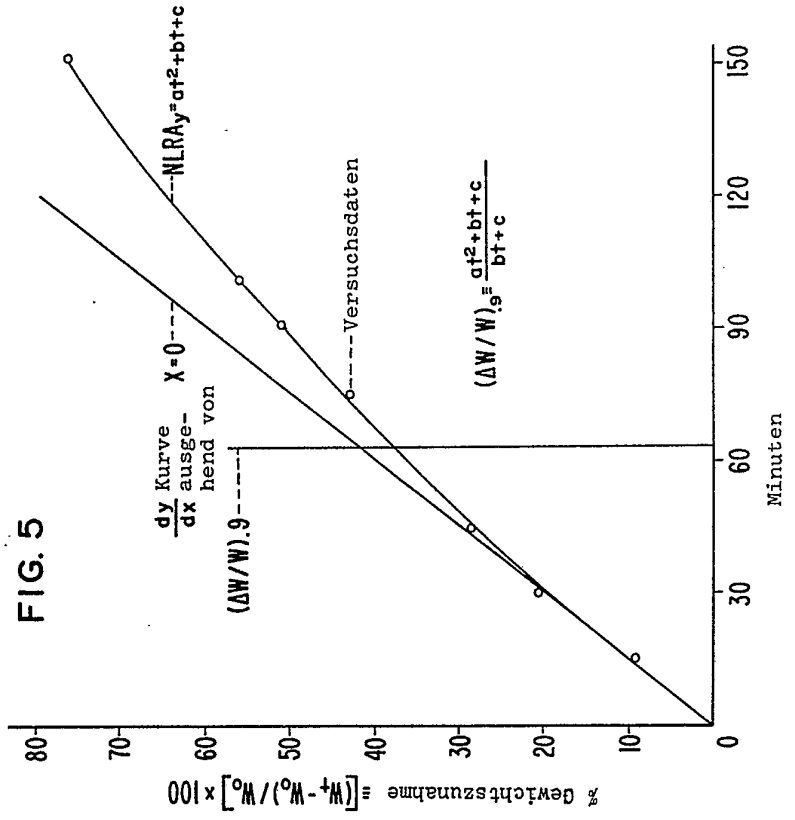


FIG. 5

FIG. 7

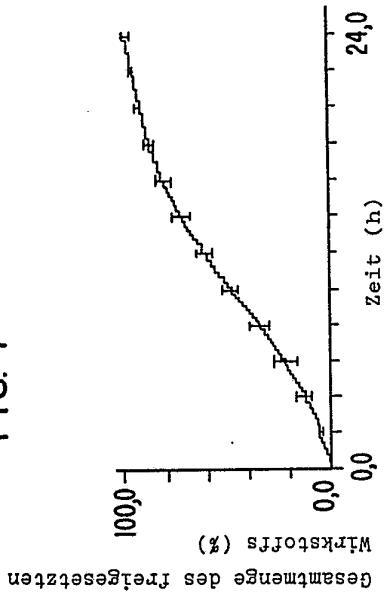


FIG. 8

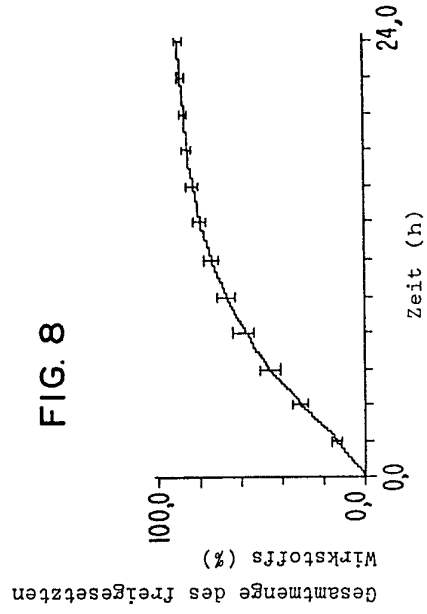


FIG. 6

