



(12) Anschlusspatent

(11) DD 297 337 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 M 31/00
A 61 K 9/22

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 M / 343 736 6	(22)	30.08.90	(44)	09.01.92
(31)	1-225245	(32)	31.08.89	(33)	JP
(71)	siehe (73)				
(72)	Sonobe, Takashi; Watanabe, Shunsuke; Katsuma, Masataka; Takamatsu, Narushi; Konno, Yutaka; Takagi, Hirokazu, JP				
(73)	YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD, No. 3-11, Nihonbashihoncho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, JP				
(74)	Vossius & Partner, Patentanwälte, Siebertstraße 4, W - 8000 München 86, DE				

(54) Vorrichtung zum Verweilen im Magen

(55) Arzneimittelabgabe; langzeitwirkendes Arzneimittel; abbaubares Material; Nicardipin-Hydrochlorid; Verweilzeit
(57) Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem Formteil, das eine Zusammensetzung oder ein Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt. Dieses Formteil weist eine Größe und eine Festigkeit auf, die ausreichen, daß dieses im Magen eine bestimmte Zeit verweilt. Die Vorrichtung zum Verweilen im Magen weist eine Form auf, welche den Durchgang von Speisen im Magen nicht behindert. Die Vorrichtung kann zu einer verabreichbaren Größe gebogen werden und wird besonders benutzt als System zur Abgabe von Arzneimitteln.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem Formteil, das eine Zusammensetzung oder ein Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt, wobei das Formteil eine Größe und Festigkeit aufweist, die ausreichen, daß dieses eine bestimmte Zeit im Magen verweilt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, die eine Form aufweist, welche den Durchgang von Speisen im Magen nicht behindert und die zu einer verabreichbaren Größe gebogen werden kann.
3. Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit mindestens drei Flügeln, die sich von der Mitte zur gleichen ebenen Richtung oder sterischen Richtung erstrecken, wobei die Mitte, in der sich diese Flügel kreuzen, aus einem Material mit Formgedächtnis gebildet sind, und das Kopfteil dieser Flügel aus einem biologisch abbaubaren Material gebildet ist.
4. Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit mindestens drei Flügeln, die sich von der Mitte zur gleichen ebenen Richtung oder sterischen Richtung erstrecken, wobei jeder Flügel gebildet ist aus einem dreischichtigen biologisch abbaubaren Material und zwei fadenförmigen Schichten des Materials mit Formgedächtnis, die gitterartig zwischen den drei Schichten angeordnet sind.
5. Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einer Y- oder kreuzförmigen flachen Platte, wobei diese Platte aus einem 1:0-4-Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und einem biologisch abbaubaren Material gebildet ist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Material mit Formgedächtnis ein hochmolekulares Material ist, das eine zuvor eingenommene Form unter der Magentemperatur wieder rückbilden kann.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der das Material mit Formgedächtnis Polynorbornen ist.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der das Material mit Formgedächtnis Polyurethan ist.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der das biologisch abbaubare Material durch Körperflüssigkeiten abgebaut wird.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der das biologisch abbaubare Material Polyethylenoxid oder Polyvinylalkohol ist.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, die teilweise oder vollständig mit einem Material beschichtet ist, das im Magensaft kaum löslich oder unlöslich ist.
12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, die mit mindestens einem der Materialien beschichtet ist, die ausgewählt werden aus einem 1:2:0,1-Copolymeren von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid, einem 1:1-Copolymeren von Methylmethacrylat und Methacrylsäure, einem 1:1-Copolymeren von Ethylacrylat und Methacrylsäure, einem 2:1-Copolymeren von Methylmethacrylat und Methacrylsäure, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Zelluloseacetatphthalat und Ethylzellulose oder deren Gemischen.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die mit einem 0 bis 6:1-Gemisch eines 1:2:0,1-Copolymeren von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid und einem 1:1-Copolymeren von Methylmethacrylat und Methacrylsäure in einem Verhältnis von 5 bis 40 Gew.-% beschichtet ist.
14. System zur Abgabe von Arzneistoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, bei dem eine Dosisform mit abgeänderter Freisetzung dazugenommen wird.
15. System nach Anspruch 14, bei dem die Dosisform mit abgeänderter Freisetzung eine Tablette ist.
16. System nach Anspruch 14, bei dem die Dosisform mit abgeänderter Freisetzung eine dünne Schicht ist.
17. System nach einem der Ansprüche 14 bis 16, bei dem der Arzneistoff Nicardipinhydrochlorid ist.
18. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem Formteil, das eine Zusammensetzung oder ein Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt, wobei das Formteil eine Größe und Festigkeit aufweist, die ausreichen, damit dieses im Magen eine bestimmte Zeit verweilt, das das Erhitzen des Materials mit Formgedächtnis oder des Teils, das dieses enthält, bis die Brückenstruktur geformt ist oder zu schmelzen beginnt, das Bilden einer gewünschten Form der Vorrichtung durch Anwendung von Druck und nachfolgendem Abkühlen unter dem Druck bis unterhalb des Glasumwandlungspunktes (T_g) oder des Schmelzpunktes, um die Form festzulegen

und das Anbringen eines Teils aus einem abbaubaren Material, dessen Form vorher festgelegt wurde, an das vorstehend erhaltene Teil aus Material mit Formgedächtnis durch Verwenden eines geeigneten Klebstoffes und/oder durch physikalisches Befestigen umfaßt.

19. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem Formteil, das eine Zusammensetzung oder ein Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt, das das gitterartige Zusammenfügen eines fadenförmigen Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials und das Bilden der gewünschten Form durch Formpressen umfaßt.
20. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem Formteil, das ein Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt, das das Zusammenbringen eines Materials mit Formgedächtnis und eines abbaubaren Materials in einer Metallform und das Bilden der gewünschten Form umfaßt.

Hierzu 12 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel. Die vorliegende Erfindung befaßt sich insbesondere mit einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen, welche ein Arzneimittel im Magen eine vorher festgelegte Zeit zurückhalten kann und die nach einer bestimmten Zeit ausgetrieben wird.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die ein Arzneimittel für eine bestimmte Zeit nach Verabreichung im Magen halten soll, ist aus der US-PS 4 126 672 ein Verzögerungsmittel bekannt, das eine Zusammensetzung einer gelbildenden hochmolekularen Verbindung (Hydroxypropylmethylzellulose, und dergleichen) und hydrierten Baumwollsaamenöls, mit einem Arzneimittel darin umfaßt. Das Verzögerungsmittel wird so eingestellt, daß es ein spezifisches Gewicht von 1 oder weniger aufweist und im Magen schwimmt. Dadurch erwartet man eine längere Verweilzeit des Arzneimittels im Magen (Schwimmtyp). Weiterhin ist beispielsweise aus den japanischen Offenlegungsschriften 62-132830 und 62-77335 ein Verzögerungsmittel bekannt, das als Bestandteil Polyallylamin (wie PAA-HCl-H von Nitto Spinning Co., Ltd) oder eine anionische hochmolekulare Verbindung (wie Carboxyvinylpolymeres) formuliert ist und die Eigenschaft aufweist, an schleimbildenden Membranen anzuhaften, oder ein Verzögerungsmittel, das eine Zusammensetzung aus einer wasserlöslichen hochmolekularen Verbindung (wie Polyethylenoxid, Polyvinylalkohol) und einem Öl (wie einem Triglycerid mit mittlerer Kettenlänge) umfaßt, wobei eine Gelschicht nach Verabreichung gebildet wird, um die Freisetzung des Arzneimittels zu regeln und gleichzeitig die verzögerte Weiterbewegung des Arzneimittels in den Magen-Darm-Trakt aufgrund des Anhaftens an schleimbildende Membrane zu bewirken (Typ des Anhaftens an schleimbildende Membrane). Aus der japanischen Offenlegungsschrift 62-26215 ist ein Verzögerungsmittel bekannt, das erhalten wird durch Pressen einer Vorrichtung zu einer kleinen Größe zum Zurückhalten eines Arzneimittels im Magen. Die Vorrichtung wird aus einem abbaubaren Polymeren geformt und in einer Kapsel eingeschlossen. Im Magen stellt sich aufgrund der Elastizität des Polymeren die Form wieder her, die vor dem Einschließen bestand. Gleichzeitig löst sich die Kapsel auf (Quellentyp). Aus den japanischen Offenlegungsschriften 63-23815 und 2-29268 ist ein Verzögerungsmittel bekannt, das Fasern oder Bündel mit einer speziellen Größe verwendet (Fasertyp).

Was das Verzögerungsmittel des Schwimmtyps betrifft, wird zwar dessen spezifisches Gewicht geregelt, aber dessen Verweilzeit im Magen bleibt unbeeinflusst. Der nüchterne oder gesättigte Zustand ist von viel größerem Einfluß; (vgl. P. Gruber u. Mitarb., Journal of Pharmaceutical Science, 76 [1987], 117-122; S. Sangekar u. Mitarb., Indian Journal of Pharmacy, 35 [1987], 187-191). Beim Typ des Anhaftens an schleimbildende Membrane ist die Verweilzeit im Magen kurz und sehr unterschiedlich. Der Quelltyp und der Fasertyp benötigen beide einen speziellen Festiger oder ein zusammenhaltendes Mittel, um den zusammengepreßten elastischen Zustand aufrechtzuerhalten. Je nach Handhabung kann die Gefahr auftreten, daß die zusammenhaltende Kraft vor oder während der Verabreichung nachläßt. Ferner kann plastische Deformation auftreten oder die Elastizität verringert werden, und die Wiederherstellung der ursprünglichen Form reicht nicht aus.

Ziel der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen bereitzustellen, die sicherstellt, daß das Arzneimittel im Magen eine bestimmte Zeit verweilt. Eine andere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die eine Dosisform von kleinen Ausmaßen vor der Verabreichung sicher aufrechterhalten und gleichzeitig nach der Verabreichung im Magen in die ursprüngliche Form gebracht werden kann, indem man ein Material mit Formgedächtnis verwendet.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen, durch die man die Verweilzeit im Magen durch Auswahl eines biologisch abbaubaren Materials und/oder durch Beschichten bestimmen kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein System zum Verweilen im Magen (Zusammensetzung), eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen und ein Verzögerungsmittel im Magen für Arzneimittel mit einem Formteil, das eine Zusammensetzung oder ein Gemisch eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt, wobei das Formteil eine Form, Größe und Festigkeit aufweist, die ausreichen, damit dieses im Magen eine bestimmte Zeit verweilt.

Das hier verwendete Material mit Formgedächtnis ist entweder ein Material, das eine vernetzte und kristalline Struktur unterhalb seines Schmelzpunktes aufweist, aber eine amorphe Struktur oberhalb seines Schmelzpunktes annimmt und Kautschukelastizität aufweist oder ein Material mit einem Glasumwandlungspunkt (T_g) bei etwa Raumtemperatur, das ein großes Verhältnis des Elastizitätsmoduls um T_g hat. Beispiele für solche Materialien umfassen Polynorbornen (NORSOREX®, von Nippon Zeon Co., Ltd.), das ein Alterungsschutzmittel enthält, und dessen Derivate, Polyurethan (DIARY®, von Mitsubishi Heavy Industry Co., Ltd.), Transpolyisopren (KURAPRENE®, von Kuraray Co., Ltd.), Mischpolymer des Styroltyps (ASMER®, von Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Polycaprolacton, vernetztes Polyethylen, Polyamid, polyfluoriertes Vinyliden, u. dgl. In der vorliegenden Erfindung werden davon die Materialien mit einem Schmelzpunkt oder T_g nahe der Körpertemperatur mit einer Maximalbelastbarkeit bei Körpertemperatur von 150 bis 3000 g (gemessen nach dem Verfahren, das im Vergleichsbeispiel 1 beschrieben wird) verwendet.

In Polyurethan können T_g und die physikalischen Eigenschaften beeinflusst werden durch verschiedene Arten von Isocyanaten oder Polyolen, die das Polyurethan aufbauen, die Art des Kettenlängenreglers, des Formulierungsverhältnisses und dergleichen. Das in der vorliegenden Erfindung verwendete Polyurethan ist ein Urethanelastomer, das beispielsweise in der japanischen Offenlegungsschrift 1-264829 beschrieben wird und deren Gemische, die die vorstehend beschriebenen physikalischen Eigenschaften aufweisen.

Das biologisch abbaubare Material hat eine bestimmte Biegsamkeit und Festigkeit, quillt aber in Berührung mit Körperflüssigkeiten allmählich auf, schmilzt und verliert seine Form. Abbaubare Materialien, die bei der Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen beispielsweise Polyethylenoxid, Polyvinylalkohol, lösliche Zellulose (HPC, HP-MC, MC, HPMCP, CAP und dergleichen), Ethylenvinylalkohol, Ethylen-Maleinsäurecopolymer, Polyacrylat, Methacrylsäurecopolymer, eine Mischung von Methacrylsäurecopolymer und Aminoalkylmethacrylatcopolymer, Polycaprolacton, Poly-(ortho)ester, Polyurethan, PVP, Polylacton, Polyamid, Polypeptid, Gelatine, Polyacrylnitril, Polyester und dergleichen. Diese Materialien können einzeln oder in geeigneter Kombination von zwei oder mehreren verwendet werden.

Die Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung ist ein Formteil, das das Material mit Formgedächtnis und das biologisch abbaubare Material umfaßt, welche zusammengesetzt oder miteinander vermischt sind. Um das Aneinanderhaften und die Festigkeit zu regeln, können geeignete Klebstoffe ebenfalls verwendet werden. Die Vorrichtung zum Verweilen im Magen hat als Ganzes eine Form und Größe, die ausreichen, daß sie nicht durch den Magenpförtner austritt, aber nachdem das biologisch abbaubare Material im Körper gelöst wird, sollte sie eine Form und Größe aufweisen, die durch den Magenpförtner hindurchtreten kann. Die Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung hat im allgemeinen eine Form, die gebildet ist mit mindestens drei Flügeln, die sich von der Mitte zur gleichen ebenen Richtung oder sterischen Richtung erstrecken (wie Y-Form, Kreuz-Form, Tetrapode und dergleichen), oder ringförmig, kreisförmig oder zylindrisch. Vorzugsweise weist die Form eine Lücke auf, durch die der Mageninhalt hindurchtreten kann. Im folgenden wird der Aufbau der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnungen genauer beschrieben.

Die Vorrichtung in Fig. 1 oder Fig. 2 zeigt ein Beispiel einer Y-förmigen oder kreuzförmigen Vorrichtung, die eine Zusammensetzung eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfassen. Teil (A), das durch Kreuzen der drei Äste (Flügel) oder vier Äste (Flügel) der Vorrichtung geformt ist, wird durch das Material mit Formgedächtnis gebildet. Da dieses Teil aus dem Magen transportiert wird, ist dessen Größe so bemessen, daß es leicht durch den Magenpförtner oder andere Teile des Magen-Darm-Trakts hindurchgeht. Im allgemeinen mißt es 2 cm oder weniger, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 1,5 cm, im kürzeren Durchmesser. Das Kopfteil (B) jedes Flügels ist aus dem biologisch abbaubaren Material gebildet. Die Länge dieses Teils beträgt 1 bis 3 cm. Der kürzere Durchmesser des gesamten Systems wird auf 2 bis 7,1 cm begrenzt. Das schmale Teil (C) wird durch physikalische Befestigung oder durch ein schmelzbares Mittel oder einen Klebstoff gebildet. Das schmelzbare Mittel ist ein Material, das eine starke Haftung an (A) und (B) aufweist und in Abhängigkeit von den Materialien in geeigneter Weise gewählt wird. Beispiele des schmelzbaren Mittels sind Polyurethan, Ethylenvinylacetatpolymer und dergleichen. Als Klebstoff können Zusammensetzungen aus Epoxyharz oder Cyanacrylatharz verwendet werden.

Die Vorrichtung zum Verweilen im Magen oder die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung müssen eine solche Festigkeit aufweisen, daß sie im Magen trotz der Magenbewegungen eine bestimmte Zeit verweilen. Um die Y-förmigen oder kreuzförmigen Vorrichtungen, die eine solche Festigkeit aufweisen, zu erhalten, kann ein Bestandteil mit der maximalen Belastbarkeit von 150 bis 3000 g (gemessen nach dem Verfahren von Vergleichsbeispiel 1) bei etwa Körpertemperatur verwendet werden. Wenn beispielsweise Polynorbornen verwendet wird, liegt die benötigte Dicke bei mindestens 0,5 mm, vorzugsweise etwa 2,8 mm, und die Breite des Flügels bei mindestens 2 mm, vorzugsweise bei etwa 2,8 mm. In diesem Fall umfaßt die vorliegende Erfindung auch eine Form, die in einem geeigneten Winkel, beispielsweise 0 bis 60°, in die Zeichnungsebene (Fig. 3(a)) nach innen gebogen ist.

Die Vorrichtung von Fig. 3(b) umfaßt vier Flügel, die in die sterische Richtung ausgedehnt sind. Im Mittelteil der vorstehend erwähnten Y-förmigen Vorrichtung ist das Material mit Formgedächtnis oder ein übliches pharmazeutisch verträgliches säulenförmiges Material angebracht; wenn das Material mit Formgedächtnis verwendet wird, bringt man das biologisch abbaubare Material an dem Kopfteil an.

Die in Fig. 7 abgebildete Vorrichtung zeigt ein Beispiel eines Formteils, das ein Gemisch des Materials mit Formgedächtnis und des biologisch abbaubaren Materials umfaßt. Diese Y- oder kreuzförmige Vorrichtung weist das biologisch abbaubare Material in drei Schichten auf, zwischen denen jeweils fadenförmiges Material mit Formgedächtnis gitterartig zwischen die Schichten eingebracht ist. Eine geeignete Dicke des biologisch abbaubaren Materials beträgt ungefähr 0,5 mm. Die einzelnen fadenförmigen Materialien mit Formgedächtnis haben günstigerweise eine Dicke von etwa 0,5 mm und eine Breite von etwa

2 mm. Dieses einzelne fadenförmige Material wird glitterartig mit Lücken von 0,5 mm bis 2 mm zwischen die dünnen Schichten des biologisch abbaubaren Materials eingebracht. Das so geschichtete fadenförmige Material mit Formgedächtnis und die Schicht des biologisch abbaubaren Materials werden heiß formgepreßt. Die so erhaltene Vorrichtung zum Verweilen im Magen wird in kleine Teile des Materials mit Formgedächtnis mit fortschreitendem Abbau im Magen zerlegt. Deshalb wird sie leicht aus dem Verdauungstrakt ausgeschieden. Eine andere Ausführungsform der Vorrichtung zum Verweilen im Magen der Erfindung ist ein Formteil, das ein homogenes Gemisch des Materials mit Formgedächtnis und des biologisch abbaubaren Materials umfaßt. Das Mischungsverhältnis dieser Materialien wird so eingestellt, daß die Rückstellkraft des Materials mit Formgedächtnis erhalten bleiben kann. Im allgemeinen werden 1 bis 4 Teile des biologisch abbaubaren Materials mit einem Teil des Materials mit Formgedächtnis eingesetzt.

Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung wurde vorstehend beschrieben. Die Vorrichtung kann auch beschichtet sein, um ihre Abbaugeschwindigkeit zu regeln. Die Beschichtung kann auf die gesamte Oberfläche der Vorrichtung oder nur auf den Teil mit dem biologisch abbaubaren Material aufgebracht werden. Als Beschichtungsmittel kann man jedes Material verwenden, sofern es allgemein verwendet wird, um Medikamente herzustellen. Bevorzugte Beispiele für Beschichtungsmittel umfassen Eudragit RS® (von Rohm & Haas Co., Ltd., ein 1:2:0,1-Copolymeres von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethacrylat), Eudragit L® (von Rohm & Haas Co., Ltd., ein 1:1-Copolymeres von Methylmethacrylat und Methacrylsäure), Eudragit S® (von Rohm & Haas Co., Ltd., ein 2:1-Copolymeres von Methylmethacrylat und Methacrylsäure), Eudragit L30 D-55® (von Rohm & Haas Co., Ltd., ein 1:1-Copolymeres von Ethylacrylat und Methacrylsäure), Ethocel® (von Dow Chemicals), TC-5® (von The Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., eine Hydroxypropylmethylzellulose), Hydroxypropylmethylzellulosephthalat (JP XI), Zelluloseacetatphthalat (JP XI), Schellack (JP XI) und dergleichen. Die Materialien können einzeln oder in deren geeigneten Gemischen verwendet werden. Gegebenenfalls kann ein Weichmacher zugegeben werden, beispielsweise Triacetin, Macrogol 400, Zitronensäuretriethylester, Tween 80, Rhizinöl u. dgl. Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung wird durch Biegen in eine Form gebracht, die zur Verabreichung geeignet ist. Die Vorrichtung wird am Material mit Formgedächtnis gebogen. Für die orale Verabreichung kann die gebogene Vorrichtung als solche verabreicht werden; die Vorrichtung kann auch in eine Kapsel eingeschlossen werden, welche zur Verabreichung bereitgestellt wird. Ferner kann die gebogene Vorrichtung auch mit üblichen Beschichtungsmitteln wie Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Methylzellulose oder dergleichen versehen werden. Um einen Arzneimittelbestandteil in die Vorrichtung oder Zusammensetzung der Erfindung einzubringen, wird der Arzneimittelbestandteil, der in eine langzeitwirkende Dosisform gebracht wurde, an die Vorrichtung angebracht oder ihr einverleibt.

Die langzeitwirkende Dosisform wird durch übliche Verfahren zur Herstellung dauerhafter Zubereitungen hergestellt. Beispielsweise wird eine langzeitwirkende Tablette hergestellt und an die Vorrichtung zum Verweilen im Magen angebracht. Ein solches Teil kann an den Flügelteil oder die Mitte des Materials mit Formgedächtnis der Vorrichtung angebracht werden. Das Verfahren zum Anbringen kann von der Zubereitungsform abhängen; im Falle einer Tablette wird ein hülsenartiges Gehäuse in der Mitte des Materials mit Formgedächtnis angeordnet, und die Tablette wird in dem Gehäuse dicht gehalten. Ein arzneimittelhaltiges Material kann auch auf die Flügel in Form einer Schicht mittels Gießen, Eintauchen oder gebräuchlichem Sprühbeschichten angebracht werden.

Im folgenden wird das Gießverfahren erläutert. Ein Arzneimittel wird mit einem einzigen Grundstoff oder einer Vielzahl von Grundstoffen vermischt, die einen Schmelzpunkt aufweisen, der über der Raumtemperatur liegt. Das Gemisch wird zu einer Schmelze oder Suspension erhitzt. Die Schmelze oder Suspension wird sofort in eine gewünschte Form gegossen. Gleichzeitig wird der Flügelteil der Vorrichtung zum Verweilen im Magen in die Form eingebracht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Form abgenommen. Als Grundstoff kann jedes Material verwendet werden, sofern es als Zusatzmittel für Arzneimittel verwendet wird, an den Flügelteilen anhaften kann und einen Schmelzpunkt aufweist, der über Raumtemperatur liegt. Der Grundstoff wird so ausgewählt, daß man in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften der Arzneimittel eine geeignete Freisetzungsgeschwindigkeit erreicht. Spezielle Beispiele für den Grundstoff umfassen Öle und Fette, höhere Fettsäuren, höhere Alkohole, höhere Fettsäureester und deren Gemische. Um eine geeignetere Freisetzungsgeschwindigkeit von Arzneimitteln zu erreichen, kann eine bekannte Beschichtung ebenfalls auf die so gebildete Arzneimittelschicht durch das Gießverfahren zur Regelung der Freisetzung aufgebracht werden.

Nachstehend wird das Eintauchverfahren erläutert. Ein Arzneimittel und ein Grundstoff werden in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel suspendiert oder gelöst. Der Flügelteil der Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung wird in die Suspension oder Lösung kurz eingetaucht und wieder herausgenommen. Sofort danach wird das Lösungsmittel durch Erwärmen oder Trocknen an der Luft entfernt, damit das Arzneimittel und der Grundstoff sich auf der Oberfläche des Flügels niederschlagen und anhaften. Die Verfahren des Eintauchens und Entfernens des Lösungsmittels werden wiederholt, um eine Ansammlung von Schichten zu erhalten, die das Arzneimittel auf der Oberfläche des Flügels enthalten. Der Grundstoff wird ausgewählt aus Materialien, die als Zusatzmittel zu Arzneimitteln verwendet werden können und nach der Entfernung des Lösungsmittels leicht an dem Flügelteil anhaften. In Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften der Arzneimittel kann man so eine geeignete Freisetzungsgeschwindigkeit erreichen. Spezielle Beispiele umfassen Materialien, die vorstehend bei den Beschichtungsmitteln als Beispiele aufgeführt sind. Jedes Lösungsmittel kann ohne Einschränkung verwendet werden, sofern es diese Materialien suspendiert oder löst und leicht unter Erwärmen oder durch Trocknen an der Luft entfernt werden kann.

Der Arzneimittelbestandteil kann ebenfalls in dem biologisch abbaubaren Material zubereitet werden, falls der Arzneimittelbestandteil mit dem biologisch abbaubaren Material mischbar ist.

Wenn die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung klinisch angewendet wird, verbleibt nach der Verabreichung ein Sättigungsgefühl. Deshalb erwartet man, daß die Vorrichtung als Mittel gegen Fettleibigkeit verwendet werden kann. Das Mittel der vorliegenden Erfindung kann nicht nur als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten in Verbindung mit Magen oder Darmtrakt, wie Dünndarm, Kolon und dergleichen, verwendet werden, sondern eignet sich für alle Arzneimittel, die durch den Verdauungstrakt aufgenommen werden und eine dauerhafte Konzentration im Blut erfordern.

Die Vorrichtung kann ebenfalls verwendet werden mit Pirenzepinhydrochlorid zur Behandlung von Krankheiten des Verdauungstraktes; Ambroxolhydrochlorid, Theophyllin und Ketotifenfumarat als Hustenmittel und schleimlösende Mittel;

Allopurinol und Benzbromaron zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen; Nicardipinhydrochlorid und Nifedipin als gefäßerweiternde Mittel; Terfenadin zur Behandlung von allergischen Krankheiten (Heuschnupfen, Pollenallergie); Eperisonhydrochlorid als krampflösendes Mittel; Tamoxifen citrat als Mittel gegen Krebs, Bromcriptinmesilat als Mittel gegen Parkinson-Krankheit und dergleichen.

Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann durch eine Anzahl von Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach den nachstehenden Verfahren.

(1) Das Material mit Formgedächtnis oder das Teil, das dieses enthält, wird so lange erhitzt, bis es schmilzt, oder die Brückenstruktur geformt wird und eine gewünschte Form der Vorrichtung gebildet wird durch Anwendung von Druck mit nachfolgendem Kühlen unter Druck bis unterhalb T_g oder den Schmelzpunkt, um die Form festzulegen. Dann wird ein Teil, das aus einem biologisch abbaubaren Material besteht, dessen Form vorher festgelegt wurde, an das vorstehend erhaltene Teil aus Material mit Formgedächtnis durch Verwenden eines geeigneten Klebstoffes und/oder durch ein mechanisches Befestigungsverfahren angebracht.

(2) Ein fadenförmiges Material mit Formgedächtnis und ein biologisch abbaubares Material werden in ein kariertes Muster oder netzförmig zusammengelegt und durch Formpressen in eine gewünschte Form gebracht. Gegebenenfalls kann ein geeigneter Klebstoff dazugegeben werden.

(3) Ein Material mit Formgedächtnis und ein biologisch abbaubares Material werden zusammen in eine metallene Form gegeben und eine gewünschte Form wird nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren (1) gebildet. Um die berührende Oberfläche zwischen den beiden Materialien herzustellen, können diese gemischt werden und dann in eine metallene Form eingegeben werden, oder sie können einzeln eingebracht werden. Zwischen den Oberflächen kann eine Substanz eingebracht werden, die an beiden Materialien haftet, um die beiden Materialien zu verbinden.

Zur Herstellung dieser Vorrichtung kann jede Vorrichtung zur Bearbeitung von Kunststoffen verwendet werden, z. B. eine Vorrichtung zum Formpressen, zum Extrusionsformen, zum Spritzgießen und dergleichen.

Wenn die so erhaltene Vorrichtung beschichtet wird, um die Freisetzung des Arzneimittels zu regeln, kann entweder der Teil aus dem biologisch abbaubaren Material oder die ganze Vorrichtung beschichtet werden.

Um zu einer gewünschten Form zu gelangen, wird die so hergestellte Vorrichtung mit einer äußeren Kraft und bei einer Temperatur, die höher ist als der Schmelzpunkt oder T_g des Materials mit Formgedächtnis, gebogen. Danach wird die Vorrichtung auf eine Temperatur nahe der Raumtemperatur abgekühlt. Für leichtere Verabreichung kann die Vorrichtung auch mit einem gebräuchlichen Material beschichtet oder in eine Kapsel eingeschlossen werden.

Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann schließlich in eine kleine Form gebracht werden, die leicht verabreicht werden kann, indem man den Teil aus dem Material mit Formgedächtnis biegt. Diese kleine Form wird nicht durch das Zusammenhalten mittels elastischen Materials aufrechterhalten, so daß hier keine Gefahr besteht, daß der Zusammenhalt vor der Verabreichung nachgibt. Außerdem kann die Vorrichtung ihre ursprüngliche Form im Magen nach der Verabreichung wieder einnehmen. Durch die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann deren Verweilzeit im Magen leicht geregelt werden, da die Dauer des Abbaus durch eine geeignete Auswahl des biologisch abbaubaren Materials und/oder durch Beschichten des biologisch abbaubaren Materials mit einem geeigneten Beschichtungsmittel geregelt werden kann.

Die vorstehend beschriebene Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung wird nachstehend durch die Beispiele erläutert:

In den Vergleichsbeispielen wird die Biegekraft bei unterschiedlichen Dicken der flachen Platte aus dem Material mit Formgedächtnis der vorliegenden Erfindung und ein Test der Verweilzeit im Magen einer Y- und kreuzförmigen Probe aus dieser flachen Platte erläutert.

Vergleichsbeispiel 1

(a) Herstellung einer flachen Platte aus Polynorbornen und Bestimmung der Biegekraft dieser flachen Platte:
2g Polynorbornen wurden bei 150°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Danach wurde das Formteil auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 1 mm und einem Durchmesser von 5 cm. Die Scheibe wurde in eine rechteckige flache Platte mit einer Dicke von 1 mm, einer Länge von 35 mm und einer Breite von 10 mm geschnitten. Auf ähnliche Weise wurden rechteckige flache Platten mit einer Dicke von 1,5 mm und 2 mm aus 3g bzw. 4g Polynorbornen hergestellt. Mit diesen rechtwinkligen flachen Platten wurde die maximale Belastbarkeit (die maximale Kraft, die benötigt wurde, um die flache Platte zu biegen oder zu brechen) in einem Wasserbad bei 37°C auf ähnliche Weise bestimmt wie in „Testing Method for Flexural Creep of Plastics (JIS, K7116)“. Die dazu benutzte Vorrichtung war ein Rheometer NRN-2010J-CW, von Fudo Co., Ltd. Die Testgeschwindigkeit war 2 cm/min und der Abstand zwischen den Auflagepunkten betrug 25 mm.

(b) Herstellung einer kreuzförmigen Probe aus Polynorbornen und Test der Verweilzeit der Probe im Magen:
Die flache Scheibe mit einer Dicke von 1 mm und einem Durchmesser von 5 cm, deren Herstellung vorstehend unter (a) beschrieben ist, wurde zu einer kreuzförmigen Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm und einer Breite von 4 mm zugeschnitten. Die Probe wurde bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Probe in einer Kapsel der Größe Nr. 0 verpackt.

Auf ähnliche Weise wurden kreuzförmige Proben aus flachen Platten der Dicke 1,5 mm bzw. 2 mm hergestellt. Jede dieser drei kreuzförmigen Proben wurde männlichen Beagle-Hunden (12 bis 16 kg schwer), sowohl in nüchternem als auch in sattem Zustand, verabreicht. 24 Stunden nach Verabreichung wurde ein Endoskop in den Magen eingeführt, um den Inhalt des Magens zu beobachten.

Die Ergebnisse der Messungen der maximalen Belastbarkeit nach (a), wie vorstehend beschrieben, und die Ergebnisse des Tests der Verweilzeit im Magen nach (b) sind nachstehend aufgeführt.

Tabelle I
Biegekraft und Verweilen im Magen von Probestücken

Dicke	Biegekraft Probestück	Verweilen im Magen (in %) (Probe: kürzester Durchmesser von 3 cm; kreuzförmig, 24 Stunden)	
		nüchtern	gesättigt
1 mm	252 g	50 (3/6)*	67 (4/6)
1,5 mm	690 g	71 (5/7)	100 (6/6)
2 mm	1 282 g	100 (6/6)	100 (6/6)

* Die Werte in Klammern bezeichnen die Anzahl von Hunden, bei denen die Vorrichtung im Magen verweilte/Gesamtzahl der getesteten Hunde.

Diese Ergebnisse zeigen, daß als maximale Belastbarkeit dieser rechtwinkligen Platte 690 g oder mehr bei den Bedingungen dieses Vergleichsbeispiels erforderlich sind, damit die Vorrichtung im Magen im gesättigten Zustand 24 Stunden oder länger verweilt.

Vergleichsbeispiel 2

(a) Herstellung einer Y-förmigen Probe aus Polynorbornen und Test der Verweilzeit der Probe im Magen:

Die nach Vergleichsbeispiel 1 (a) hergestellte flache Scheibe von 1 mm Dicke wurde zu einer Y-förmigen Probe zerschnitten mit dem kürzesten Durchmesser von 3 cm und einer Breite von 4 mm.

Auf ähnliche Weise wurden Y-förmige Proben aus flachen Platten der Dicke 1,5 mm hergestellt.

Mit diesen Y-förmigen Proben wurde die maximale Belastbarkeit (in zwei Richtungen: Vertikal und horizontal zur Ebene der Y-förmigen Proben) in einem Wasserbad bei 37°C mit einem Rheometer NRN-2010J-CW (Testgeschwindigkeit: 2 cm/min; Zylinderdurchmesser: 2,5 cm) bestimmt.

(b) Test der Verweilzeit im Magen der Y-förmigen Probe aus Polynorbornen:

Die zwei Arten der nach Abschnitt (a) erhaltenen Y-förmigen Proben wurden bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Proben in Kapseln der Größe Nr. 0 gepackt.

Test der Verweilzeit im Magen:

Sechs männliche Beagle-Hunde wurden 1 Tag nüchtern gehalten. 30 Minuten nach Fütterung mit festem Futter wurden jede der Testproben mit 50 ml Wasser verabreicht. 12 Stunden und 24 Stunden nach der Verabreichung wurde ein Endoskop in den Magen eingeführt, um die Anzahl der im Magen verbliebenen Testproben zu zählen.

Die Ergebnisse werden nachstehend in Tabelle II aufgeführt:

Tabelle II

Dicke	Biegekraft (g)		Verweilen im Magen (%)	
	Vertikal	Horizontal	12 Stunden	24 Stunden
1,0 mm	104	280	83 (5/6)*	67 (4/6)
1,5 mm	323	378	100 (6/6)	100 (6/6)

* Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Hunde, bei denen die Vorrichtung im Magen verweilte/Gesamtzahl der getesteten Hunde.

Vergleichsbeispiel 3

Die gemäß Vergleichsbeispiel 1 (a) hergestellte flache Scheibe mit einer Dicke von 2 mm aus Polynorbornen wurde zu einer Y-förmigen Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm und einer Breite von 2 mm zerschnitten. Die Probe wurde bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Probe in eine Kapsel Nr. 1 gepackt.

Auf ähnliche Weise wurde eine Y-förmige Probe mit einer Dicke von 2,5 mm, einer Breite von 2,5 mm und einem kürzesten Durchmesser von 3 cm und eine Y-förmige Probe mit einer Dicke von 2,8 mm, einer Breite von 2,8 mm und einem kürzesten Durchmesser von 3 cm hergestellt und in eine Kapsel Nr. 1 gepackt.

Test der Verweilzeit im Magen:

Die Verweilzeit im Magen wurde für die vorstehend beschriebenen Y-förmigen Proben wie in Vergleichsbeispiel 2 getestet. Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III

Dicke	Biegekraft (g)		Verweilen im Magen (%)	
	Vertikal	Horizontal	12 Stunden	24 Stunden
2,0 mm	350	90	33 (2/6)*	33 (2/6)
2,5 mm	382	128	83 (5/6)*	83 (5/6)
2,8 mm	886	250	100 (6/6)	100 (6/6)

* Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Hunde, bei denen die Vorrichtung im Magen verweilte/Gesamtzahl der getesteten Hunde.

Die Ergebnisse der Vergleichsbeispiele 2 und 3 zeigen, daß als Biegekraft (maximale Belastbarkeit) der Y-förmigen Probe aus Polynorbornen 323 g in vertikaler Richtung und 250 g in horizontaler Richtung erforderlich sind, damit die Vorrichtung 24 Stunden nach dem Füttern im Magen verweilt.

Beispiel 1

(a) Herstellung eines Y-förmigen Teils aus Polynorbornen:

Die gemäß Vergleichsbeispiel 1 (a) hergestellte flache Scheibe aus Polynorbornen mit einer Dicke von 1,5 mm wurde in eine Y-förmige Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 1,3 cm und einer Breite von 4 mm zerschnitten.

(b) Herstellung einer flachen Platte aus Polyethylenoxid 18[®]:

Mit einer Ölpressen wurden 3,5 g Polyethylenoxid 18[®] (PEO-18[®], von Seitetsu Kagaku Co., Ltd.) bei einer Temperatur von 110°C und einem Druck von 100 kg/cm² zu einer flachen Platte mit einer Länge von 1,7 cm, einer Dicke von 1,5 mm und einer Breite von 4 mm formgepreßt.

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei Teilen:

Gemäß (b) hergestellte flache Platten wurden einzeln an die gemäß (a) hergestellte Y-förmige Probe am Kopfteil jedes Flügels angebracht, um eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen gemäß Fig. 1 herzustellen.

Beispiel 2

(a) Herstellung eines Y-förmigen Teils aus Polynorbornen:

Die gemäß Vergleichsbeispiel 1 (a) hergestellte flache Scheibe aus Polynorbornen mit einer Dicke von 1,5 mm wurde in eine Y-förmige Probe mit dem kürzesten Durchmesser von 1,3 cm und einer Breite von 4 mm zerschnitten.

(b) Herstellung einer flachen Platte aus PVA-210[®]:

Mit einer Ölpressen wurde ein Gemisch von 3,43 g PVA-210[®] (hergestellt von Kuraray, Co., Ltd., ein Polyvinylalkohol) und 0,07 g Glycerin bei einer Temperatur von 160°C und einem Druck von 100 kg/cm² zu einer flachen Platte mit einer Länge von 1,7 cm, einer Dicke von 1,5 mm und einer Breite von 4 mm formgepreßt.

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei Teilen:

Gemäß (b) hergestellte flache Platten wurden einzeln an die vorstehend gemäß (a) erhaltene Y-förmige Probe am Kopfteil jedes Flügels angebracht, um eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen nach Fig. 1 herzustellen.

Beispiel 3

(a) Herstellung eines feilerförmigen Teils aus Polynorbornen:

Die gemäß Vergleichsbeispiel 1 (a) hergestellte flache Platte aus Polynorbornen mit einer Dicke von 2 mm wurde zu einem feilerförmigen Teil mit einer Dicke von 2 mm, einer Breite von 2,25 mm und einer Länge von 5 mm zerschnitten.

(b) Herstellung eines feilerförmigen Teils aus Polyethylenoxid 18[®]:

Mit einer Ölpressen wurden 4 g Polyethylenoxid 18[®] bei einer Temperatur von 110°C und einem Druck von 100 kg/cm² zu einer feilerförmigen Probe mit einer Länge von 1,5 cm, einer Dicke von 2 mm und einer Breite von 2,25 mm formgepreßt.

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen:

Das gemäß (a) wie vorstehend hergestellte feilerförmige Teil wurde am mittleren Teil der gemäß Beispiel 1 hergestellten Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch ein Epoxidharz angebracht und das gemäß (b) hergestellte Teil wurde ferner an deren Kopfteil mit Epoxidharz angebracht. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen gemäß Fig. 3.

Beispiel 4

Die gemäß Beispiel 1 hergestellte Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde bei 40°C gebogen und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Eine 6%ige wäßrige Lösung von Hydroxypropylmethylzellulose wurde auf die gebogene Vorrichtung bei 30°C auf übliche Weise als Beschichtung aufgebracht. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen für orale Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 5

(a) Herstellung einer Beschichtungslösung:

4 Teile Eudragit RS und 1 Teil Eudragit L 100 wurden in Methanol zu einer 10-Gew.-%igen Lösung gelöst. Als Weichmacher wurden 2 Gew.-% Triacetin zur Lösung gegeben, um eine Lösung zum Beschichten zu erhalten.

(b) Herstellung einer beschichteten Vorrichtung zum Verweilen im Magen:

Das gemäß Beispiel 1 hergestellte Teil als Polyethylenoxid 18[®] der Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde mit der vorstehend hergestellten Lösung beschichtet. Der Anteil der Beschichtung betrug 20, 25, 30 und 35 Gew.-% des Gesamtgewichts. Die so erhaltene Vorrichtung wurde bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur [Fig. 4(a)] wurde jede Vorrichtung in eine Kapsel Nr. 0 [Fig. 4(b)] gepackt.

Test der Verweilzeit im Magen:

Das Verweilen im Magen wurde mit der gemäß Vergleichsbeispiel 2 hergestellten Vorrichtung untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV aufgeführt:

Tabelle IV

Anteil der Beschichtung	Verweilen im Magen (%)	
	12 Stunden	24 Stunden
20 %	67 (4/6)*	33 (2/6)
25 %	67 (4/6)	17 (1/6)
30 %	50 (3/6)	17 (1/6)
35 %	100 (6/6)	83 (5/6)

* Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Hunde, bei denen die Vorrichtung im Magen verweilte/Gesamtzahl der getesteten Hunde.

Beispiel 6

(a) Herstellung eines Y-förmigen Teils aus Polynorbornen:

Die gemäß Vergleichsbeispiel 3 hergestellte flache Scheibe aus Polynorbornen mit einer Dicke von 2,8 mm wurde zu einer Y-förmigen Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 1,3 cm und einer Breite von 2,8 mm zerschnitten.

(b) Herstellung einer flachen Platte aus Polyethylenoxid-18:

Mit einer Ölpressen wurden 6,0 g Polyethylenoxid-18 (PEO-18[®], von Seitetsu Kagaku Kogyo Co., Ltd.) bei einer Temperatur von 110°C und einem Druck von 100 kg/cm² zu einer flachen Scheibe mit einer Dicke von 2,8 mm formgepreßt. Die flache Scheibe wurde zu einer flachen Platte mit einer Länge von 1,7 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm zerschnitten.

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei Teilen:

Gemäß (b) hergestellte flache Platten wurden einzeln an die gemäß (a) hergestellte Y-förmige Probe am Kopfteil jedes Flügels mit einem Epoxidharzklebstoff angebracht. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen gemäß Fig. 1.

(d) Herstellung einer beschichteten Vorrichtung zum Verweilen im Magen und Test deren Verweilens im Magen:

Das Teil aus Polyethylenoxid-18 der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde mit einer gemäß Beispiel 5 hergestellten Lösung beschichtet. Der Anteil der Beschichtung betrug 5, 10 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht. Die so erhaltene Vorrichtung wurde bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur [Fig. 4 (a)] wurde jede Vorrichtung in eine Kapsel Nr. 0 [Fig. 4 (b)] gepackt.

Test des Verweilens im Magen:

Das Verweilen im Magen wurde mit der vorstehend beschriebenen Vorrichtung zum Verweilen im Magen nach dem im Vergleichsbeispiel 2 beschriebenen Verfahren untersucht. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle V aufgeführt.

Tabelle V

Anteil der Beschichtung	Verweilen im Magen (%)	
	12 Stunden	24 Stunden
5 %	0 (0/6)*	—
10 %	67 (4/6)	17 (1/6)
15 %	67 (4/6)	17 (1/6)

* Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Hunde, bei denen die Vorrichtung im Magen verweilte/Gesamtzahl der getesteten Hunde.

Beispiel 7

(a) Herstellung eines Y-förmigen Teils aus Polynorbornen:

Die gemäß Vergleichsbeispiel 3 hergestellte flache Scheibe aus Polynorbornen mit einer Dicke von 2,8 mm wurde in eine Y-förmige Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 1,3 cm und einer Breite von 2,8 mm zerschnitten.

(b) Herstellung flacher Platten aus Polyvinylalkohol:

Mit einer Ölpressen wurde ein Gemisch aus Denkapoval B 24[®] (von Denki Kagaku Kogyo K.K., einem teilweise verseiften Polyvinylalkohol) und Glycerin zu einer flachen Scheibe mit einer Dicke von 2,8 mm gemäß den Bedingungen von Beispiel 2 (b) formgepreßt. Das Verhältnis von Polyvinylalkohol zu Glycerin betrug 5, 15 und 23 Gew.-%. Diese flachen Scheiben wurden zu einer flachen Platte mit einer Länge von 1,7 cm und einer Breite von 2,8 mm zerschnitten.

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei Teilen:

Gemäß (b) hergestellte flache Platten wurden einzeln am Kopfteil jedes Flügels mit einem Epoxidharzklebstoff angebracht. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen gemäß Fig. 1.

(d) Herstellung einer beschichteten Vorrichtung zum Verweilen im Magen und Test deren Verweilzeit im Magen:

Das Teil aus Polyvinylalkohol der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde mit einer gemäß Beispiel 5 hergestellten Lösung beschichtet. Der Anteil der Beschichtung betrug 5, 7,5, 10 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht. Die so erhaltene Vorrichtung wurde bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur [Fig. 4 (a)] wurde jede Vorrichtung in eine Kapsel der Größe Nr. 0 [Fig. 4 (b)] gepackt.

Test des Verweilens im Magen:

Das Verweilen im Magen wurde mit der vorstehend beschriebenen Vorrichtung zum Verweilen im Magen gemäß dem Verfahren von Vergleichsbeispiel 2 untersucht. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle VI aufgeführt.

Tabelle VI

Glycerin (%)	Beschichtung (%)	Verweilen im Magen (%)	
		12 Stunden	24 Stunden
5	7,5	67 (4/6)*	0 (0/6)
	10,0	83 (5/6)	50 (3/6)
15	7,5	20 (1/5)	0 (0/5)
	7,5	50 (3/6)	0 (0/6)
23	10,0	60 (3/5)	20 (1/5)

* Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Anzahl der Hunde, bei denen die Vorrichtung im Magen verweilte/Gesamtzahl der getesteten Hunde.

Beispiel 8

(a) Herstellung eines säulenförmigen Teils aus PEO-18 mit einem hervorstehenden Verbindungsteil: PEO-18 wurde mit einer Spritzgußvorrichtung (40/15MSS, von Mitsubishi Heavy Industries, Ltd.) bei den nachstehend aufgeführten Bedingungen zu einem säulenförmigen Teil mit einem hervorstehenden Verbindungsteil [Fig. 5 (a)] spritzgegossen. Das Teil hatte eine Länge von 1,4 cm, eine Dicke von 2,8 mm und eine Breite von 2,8 mm.

Spritzgußbedingungen

Temperatur (°C)				Spritzdruck (kg/cm ²)	Spritzgeschwindigkeit	Temperatur der Metallform (°C)
Zylinder Hinten	Mitte	Vorne	Düse			
140	145	150	150	1 600–1 800	langsam	25

(b) Herstellung der Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Spritzguß (Formgießen): Drei gemäß (a) hergestellte säulenförmige Teile wurden in eine metallene Spritzgußform kreisförmig mit Abständen von 120° eingelegt. Für das Mittelteil wurde das Material mit Formgedächtnis, nämlich Diary MM-4500® (hergestellt durch Mitsubishi Heavy Industries, Ltd., ein Polyurethan) spritzgegossen, um sich mit den gemäß (a) hergestellten säulenförmigen Teilen zu verbinden. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm [Fig. 5 (c)].

Spritzgußbedingungen

Temperatur (°C)				Spritzdruck (kg/cm ²)	Spritzgeschwindigkeit	Temperatur der Metallform (°C)
Zylinder Hinten	Mitte	Vorne	Düse			
195	205	215	200	800–1 200	langsam	25

Die Biegekraft der vorstehend beschriebenen Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde ähnlich wie in Vergleichsbeispiel 2 *in vitro* untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle VII angegeben.

Beispiel 9

(a) Herstellung eines säulenförmigen Teils aus PVA B-24 mit einem hervorstehenden Verbindungsteil: PVA B-24 (von Denki Kagaku Kogyo K.K., ein teilweise verseifter Polyvinylalkohol) wurde mit Glycerin als Weichmacher im Verhältnis von 10 Gew.-% versetzt und in einer Mahleinrichtung vermischt. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden bei 105°C getrocknet und zu einem säulenförmigen Teil mit einem hervorstehenden Verbindungsteil spritzgegossen. Das Teil wies eine Länge von 1,4 cm, eine Dicke von 2,8 mm und eine Breite von 2,8 mm auf.

Spritzgußbedingungen

Temperatur (°C)				Spritzdruck (kg/cm ²)	Spritzgeschwindigkeit	Temperatur der Metallform (°C)
Zylinder Hinten	Mitte	Vorne	Düse			
155	195	215	200	1 600–1 800	schnell	65

(b) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Spritzguß (Formgießen): Drei gemäß (a) hergestellte säulenförmige Teile wurden in eine metallene Spritzgußform kreisförmig mit Abständen von 120° eingelegt. Für das Mittelteil wurde Diary (das Material mit Formgedächtnis) spritzgegossen, um sich mit den gemäß (a) hergestellten säulenförmigen Teilen zu verbinden. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm. Die Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde auf ähnliche Weise wie im Test von Vergleichsbeispiel 2 *in vitro* untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle VII aufgeführt.

Beispiel 10

(a) Herstellung eines säulenförmigen Teils aus HPC-H mit einem hervorstehenden Verbindungsteil: HPC-H® (von Nippon Soda Co., Ltd., eine Hydroxypropylcellulose) wurde zu einem säulenförmigen Teil mit einem hervorstehenden Verbindungsteil spritzgegossen. Das Teil wies eine Länge von 1,4 cm, eine Dicke von 2,8 mm und eine Breite von 2,8 mm auf.

Spritzgußbedingungen

Temperatur (°C)				Spritzdruck (kg/cm ²)	Spritzgeschwindigkeit	Temperatur der Metallform (°C)
Zylinder Hinten	Mitte	Vorne	Düse			
140	150	160	150	800–1 200	langsam	65

(b) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Spritzguß (Formgießen):

Drei gemäß (a) hergestellte säulenförmige Teile wurden in eine metallene Spritzgußform kreisförmig mit Abständen von 120° eingelegt. Für den Mittelteil wurde Diary spritzgegossen, um sich mit den gemäß (a) hergestellten säulenförmigen Teilen zu verbinden. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm. Die Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde auf ähnliche Weise wie in Test von Vergleichsbeispiel 2 *in vitro* untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle VII aufgeführt.

Beispiel 11

(a) Herstellung eines säulenförmigen Teils aus einem Gemisch aus HPC-H/Ethocel mit einem hervorstehenden Verbindungsteil: HPC-H® (von Nippon Soda Co., Ltd., eine Hydroxypropylzellulose) wurde mit Ethocel STD4® (von Dow Chemicals Ltd., eine Ethylzellulose) in einem Verhältnis von 20 Gew.-% und PEG 400 in einem Verhältnis von 15 Gew.-% versetzt und mit einer Mahl- und Mischeinrichtung vermischt. Das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden bei 105°C getrocknet und bei den Bedingungen von Beispiel 10 (a) zu einem säulenförmigen Teil mit einem hervorstehenden Verbindungsteil spritzgegossen. Das Teil hatte eine Länge von 1,4 cm, eine Dicke von 2,8 mm und eine Breite von 2,8 mm.

(b) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Spritzguß (Formgießen):

Drei gemäß (a) hergestellte säulenförmige Teile wurden in eine metallene Spritzgußform kreisförmig mit Abständen von 120° eingelegt. Für das Mittelteil wurde Diary spritzgegossen, um sich mit den gemäß (a) hergestellten säulenförmigen Teilen zu verbinden. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm. Die Biegekraft dieser Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde auf ähnliche Weise wie im Test von Vergleichsbeispiel 2 *in vitro* untersucht. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle VII aufgeführt.

Tabelle VII

Testergebnisse der Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen *in vitro*

Vorrichtung zum Verweilen im Magen	Biegekraft (g)	
	Vertikal	Horizontal
Beispiel 8	848	322
Beispiel 9	348	155
Beispiel 10	649	272
Beispiel 11	339	155

Beispiel 12

(a) Herstellung eines Y-förmigen Teils mit einem hervorstehenden Verbindungsteil aus Polynorbornen (Teil A):

5,2 g Polynorbornen wurden bei 150°C und einem Druck von 100 kg/cm² formgepreßt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2,8 mm und einem Durchmesser von 5 cm. Diese flache Scheibe wurde in Y-förmige Teile mit einem kürzesten Durchmesser von 1 cm und einer Breite von 2,8 mm mit einem hervorstehenden Verbindungsteil zerschnitten (Teil A) [Fig. 6(a)].

(b) Herstellung eines säulenförmigen Teils aus PEO-18 mit einem hervorstehenden Verbindungsteil (Teil B):

PEO-18 wurde auf ähnliche Weise wie im Beispiel 8 (a) spritzgegossen. Man erhielt ein säulenförmiges Teil mit einer Länge von 1,1 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm (Teil B).

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei verschiedenen Teilen durch Spritzguß von Polyurethan:

In den mittleren Teil einer metallenen Spritzgußform wurde Teil A eingelegt, das nach (a) hergestellt wurde. Drei Teile B wurden mit Abständen von 120° kreisförmig eingelegt, wie in Fig. 6(b) gezeigt. Zwischen Teil A und Teil B wurde thermoplastisches Polyurethan (Miracutoran E280®, von Nihon Miracutoran Co., Ltd.) bei den nachstehend aufgeführten Bedingungen spritzgegossen, um die Teile A und B zu einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen nach Fig. 6(c) zu verbinden.

Spritzgußbedingungen

Temperatur (°C)				Spritz- druck (kg/cm ²)	Spritzge- schwindig- keit	Temperatur der Metall- form (°C)
Zylinder Hinten	Mitte	Vorne	Düse			
160	180	190	200	800-1 200	langsam	35

Beispiel 13

In den mittleren Teil einer metallenen Spritzgußform wurde das in Beispiel 12 (a) hergestellte Teil A und drei nach Beispiel 12 (b) hergestellte Teile B mit Abständen von 120° kreisförmig eingelegt, wie in Fig. 6(b) gezeigt. Zwischen die Teile A und B wurde Diary MM-4500 (Material mit Formgedächtnis) bei den Bedingungen von Beispiel 8 (b) spritzgegossen, um die Teile A und B zu einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen nach Fig. 6(c) zu verbinden.

Beispiel 14

(a) Herstellung einer flachen Platte (Teil A):

Mit einer Ölprelle wurde 1 g Polynorbornen bei 150°C und 100 kg/cm² zu einer flachen Scheibe mit einer Dicke von 0,5 mm und einem Durchmesser von 5 cm formgepreßt. Die Scheibe wurde in einer Breite von 2 mm mit Abständen von 1 mm zerschnitten (Teil A).

(b) Herstellung einer flachen Platte aus Polyethylenoxid 18® (Teil B):

Mit einer Ölpresse wurde 1 g Polyethylenoxid 18® bei einer Temperatur von 100°C und einem Druck von 100 kg/cm² zu einer flachen Scheibe mit einer Dicke von 0,5 mm und 5 cm Durchmesser formgepreßt.

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei Teilen:

Zwei gemäß (a) hergestellte Teile A wurden zwischen drei gemäß (b) hergestellten Teilen B rechtwinklig zur Schneiderichtung eingelegt [Fig. 7 (a)]. Nachdem die Verbundwerkstoffteile übereinander gelegt und im Umfang ausgerichtet waren, wurden die geschichteten Teile bei 110°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Das hergestellte Formteil wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2 mm und einem Durchmesser von 5 cm. Die flache Scheibe wurde zu einer kreuzförmigen Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm und einer Y-förmigen Probe zerschnitten [Fig. 7 (b)]. Die Proben wurden bei 40°C gebogen. [Fig. 7 (c)]. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde jede Probe in eine Kapsel Nr. 00 gepackt. Die Fähigkeit zur Rückbildung der Form und die Abbaubarkeit der vorstehend beschriebenen Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurden mit einem Sartorius-Elution-Testgerät (100 ml JPXI Zerlegungstestmedium 1, 100 g Perlen, 37°C, 1,2 U/min) *in vitro* untersucht. Die Testergebnisse sind in Tabelle VIII aufgeführt.

Tabelle VIII

Fähigkeit zur Rückbildung der Form und Abbaubarkeit der Vorrichtung zum Verweilen im Magen *in vitro*

Getestete Eigenschaft	Testzeit		
	1 Stunde	12 Stunden	24 Stunden
Fähigkeit zur Rückbildung der Form	vollständig rückgebildet		
Abbaubarkeit	wenig geändert	Wasser dringt durch und quillt auf	in kleine Teile von 4–5 mm abgebaut

Beispiel 15**(a) Herstellung einer flachen Platte aus PVA-210® (Teil D):**

Mit einer Ölpresse wurde ein Gemisch aus 0,85 g PVA-210® und 0,15 g Glycerin bei einer Temperatur von 160°C und einem Druck von 100 kg/cm² zu einer flachen Scheibe mit einer Dicke von 0,5 mm und einem Durchmesser von 5 cm (Teil D) formgepreßt.

(b) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen durch Zusammenfügen von zwei Teilen:

Zwei gemäß Beispiel 14 (a) hergestellte Teile A wurden zwischen drei vorstehend unter (a) hergestellten Teilen D im rechten Winkel zur Schneiderichtung eingelegt. Nachdem die Verbundwerkstoffteile übereinander gelegt und im Umfang ausgerichtet waren, wurden die geschichteten Teile bei 130°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Das hergestellte Formteil wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2 mm und einem Durchmesser von 5 cm. Die flache Scheibe wurde zu einer kreuzförmigen und einer Y-förmigen Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 3 cm zersägt. Die Proben wurden bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde jede Probe in eine Kapsel der Größe Nr. 00 gepackt, um eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen herzustellen.

Die Fähigkeit zur Rückbildung der Form und die Abbaubarkeit der vorstehend beschriebenen Vorrichtungen zum Verweilen im Magen wurden durch das Drehkolbenverfahren (100-ml-Kolben, 40 ml JPXI Zerlegungstestmedium 1, 150 g Perlen, 37°C, 40 U/min) *in vitro* untersucht. Die Testergebnisse sind nachstehend in Tabelle IX aufgeführt.

Tabelle IX

Fähigkeit zur Rückbildung der Form und Abbaubarkeit der Vorrichtung zum Verweilen im Magen *in vitro*

Getestete Eigenschaft	Testzeit		
	1 Stunde	12 Stunden	24 Stunden
Fähigkeit zur Rückbildung der Form	vollständig rückgebildet		
Abbaubarkeit	wenig geändert	Wasser dringt durch und quillt auf	in kleine Teile von 4–5 mm abgebaut

Beispiel 16

Mit einer Ölpresse wurden 4 g eines Gemisches aus 1 bis 4 Teilen PEO-18® in einem Teil Polynorbornen zu einer flachen Platte mit einer Dicke von 1,2 mm und einem Durchmesser von 5 cm formgepreßt. Diese flache Platte wurde zu einer kreuzförmigen Probe mit dem kürzesten Durchmesser von 3 cm und einer Breite von 4 mm zersägt. Die so erhaltene Vorrichtung wurde bei 40°C gebogen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde jede Vorrichtung in eine Kapsel Nr. 000 gepackt, um eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen herzustellen.

Die Fähigkeit zur Rückbildung der Form und die Abbaubarkeit der vorstehend beschriebenen Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurden auf ähnliche Weise wie im Test von Beispiel 14 untersucht. Die Testergebnisse werden nachstehend in Tabelle X aufgeführt.

Tabelle X

Polynorbornen:PEO-18®	Fähigkeit zur Rückbildung der Form (30 Minuten)	Abbaubarkeit (24 Stunden)
50:50	vollständig rückgebildet	nicht abgebaut
40:60	vollständig rückgebildet	nicht abgebaut
35:65	vollständig rückgebildet	nicht abgebaut
30:70	vollständig rückgebildet	nicht abgebaut
25:75	vollständig rückgebildet	nicht abgebaut
20:80	vollständig rückgebildet	abgebaut

Beispiel 17

0,3g Polynorbornen und 6,88g PVA B-24 (mit 15 Gew.-% Glycerin als Weichmacher) wurden nacheinander in coaxialen Kreisen mit Radien von 6mm und 25mm angeordnet und bei 130°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Das Formteil wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2,8mm und einem Durchmesser von 5cm. Die Scheibe wurde zu einer Y-förmigen Probe mit einem kürzesten Durchmesser von 3cm und einer Breite von 2,8mm zersägt [Fig.8(a)].

Die Biegekraft der vorstehend beschriebenen Probe (der Vorrichtung zum Verweilen im Magen) wurde nach dem Verfahren von Vergleichsbeispiel 2 untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI aufgeführt.

Beispiel 18

0,18g Polynorbornen, 0,43g eines Gemisches gleicher Teile von Polynorbornen und PEO-18 und 5,38g PEO-18 wurden nacheinander in coaxialen Kreisen mit Radien von 4mm, 8mm und 25mm angeordnet und bei 130°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Das Formteil wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2,8mm und einem Durchmesser von 5cm. Die Scheibe wurde zu einer Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3cm und einer Breite von 2,8mm zersägt.

Die Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde nach dem Verfahren von Vergleichsbeispiel 2 in vitro untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI aufgeführt.

Beispiel 19

0,18g Polynorbornen, 0,43g Diary (MM-4500) und 5,38g PEO-18 wurden nacheinander in coaxialen Kreisen mit Radien von 4mm, 8mm und 25mm eingelegt und bei 130°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Das Formteil wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2,8mm und einem Durchmesser von 5cm. Die Scheibe wurde zu einer Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3cm und einer Breite von 2,8mm zersägt [Fig.8(b)].

Die Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde nach dem Verfahren von Vergleichsbeispiel 2 in vitro untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI aufgeführt.

Beispiel 20

0,18g Polynorbornen, 0,43g Ethylen-Vinylacetat-Copolymer (Flovac®, Vinylacetat: 20%, von Seitetsu Kagaku Co., Ltd.) und 5,38g PEO-18 wurden nacheinander in coaxialen Kreisen mit Radien von 4mm, 8mm und 25mm angeordnet und bei 130°C und 100 kg/cm² formgepreßt. Das Formteil wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhielt eine flache Scheibe mit einer Dicke von 2,8mm und einem Durchmesser von 5cm. Die Scheibe wurde zu einer Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit einem kürzesten Durchmesser von 3cm und einer Breite von 2,8mm zersägt.

Die Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde nach dem Verfahren von Vergleichsbeispiel 2 in vitro untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI aufgeführt.

Tabelle XI

Biegekraft der Vorrichtung zum Verweilen im Magen in vitro

Vorrichtung zum Verweilen im Magen	Biegekraft (g)	
	Vertikal	Horizontal
Beispiel 17	743	200
Beispiel 18	353	96
Beispiel 19	401	118
Beispiel 20	355	105

Beispiel 21**(a) Herstellung üblicher Tabletten:**

Tabletten der nachstehend aufgeführten Zubereitung (Wirkstoff: Nicardipinhydrochlorid) wurden hergestellt.

Nicardipinhydrochlorid	40 mg
Lactose	140 mg
CMC-Ca	20 mg
	<u>200 mg</u>

(b) Herstellung von langzeitwirkenden Tabletten:

Tabletten der nachstehend aufgeführten Zubereitung (Wirkstoff: Nicardipinhydrochlorid) werden durch ein Feuchtgranuliertverfahren hergestellt.

Nicardipinhydrochlorid	60 mg
HCl-Salz	
HPC-H	48 mg
HPC-M	12 mg
	<u>120 mg</u>

(c) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen, an die langzeitwirkende Tabletten angebracht sind:
An die nach Beispiel 5 hergestellte Y-förmige Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit 25% Beschichtung wurden die vorstehend hergestellten langzeitwirkenden Tabletten (zwei, drei oder vier) mit einem Epoxidharzklebstoff angebracht.

(d) Arzneimittelverabreichungstest:

Eine nach (a) hergestellte Tablette und die Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurden gleichzeitig sechs männlichen Beagle-Hunden zusammen mit 50 ml Wasser verabreicht. Als Vergleich wurde eine nach (a) hergestellte Tablette und vier langzeitwirkende in (b) hergestellte Tabletten oder übliche Tabletten (160 mg als Nicardipinhydrochlorid) auf ähnliche Weise oral verabreicht. Die Beagle-Hunde wurden einen Tag vor Verabreichung ohne Futter gehalten und 30 Minuten vor der Verabreichung mit 50 g festem Futter versorgt. 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung wurde einem Vorderfuß Blut entnommen.

Der Plasmaspiegel an Nicardipin wurde durch Flüssigkeitschromatographie gemessen (S. Kobayashi, Journal of Chromatography, 420 [1987], 439-444).

In Fig. 9 ist der Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit aufgeführt, wenn vier langzeitwirkende Tabletten an die Vorrichtung zum Verweilen im Magen angebracht sind und gleichzeitig eine übliche Tablette verabreicht wird und wenn vier langzeitwirkende Tabletten und eine übliche Tablette gleichzeitig verabreicht werden. Als Ergebnis ist offensichtlich, daß das Ansteigen von AUC und der Plasmaspiegel nach 12 und 24 Stunden nach Verabreichung noch deutlich hoch sind. In Fig. 10 ist der Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit aufgeführt, wenn an die Vorrichtung zum Verweilen im Magen zwei, drei oder vier langzeitwirkende Tabletten angebracht werden und eine übliche Tablette gleichzeitig verabreicht wird und wenn eine übliche Tablette (160 mg) gleichzeitig verabreicht wird. Als Ergebnis ist offensichtlich, daß durch Einstellen der Dosis einer langzeitwirkenden Tablette durch eine einzige Dosis an einem Tag eine genügende Langzeitwirkung erreicht werden kann.

Beispiel 22**(a) Herstellung von langzeitwirkenden Schichten durch das Gießverfahren:**

Die nachstehende Zubereitung wurde geschmolzen, gemischt und unter Kühlen um den Flügelteil der nach Beispiel 6 (Fig. 11) erhaltenen Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen mit 10%iger Beschichtung verfestigt.

Formulierung:

Nicardipinhydrochlorid	60 mg
Cetylalkohol	60 mg
Polyethylenglycol 6000	30 mg
Polyethylenglycol 400	30 mg
	<u>180 mg</u>

(b) Arzneimittelverabreichungstest:

Eine übliche gemäß Beispiel 21 (a) hergestellte Tablette und die vorstehend unter (a) hergestellte Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurden gleichzeitig sechs männlichen Beagle-Hunden zusammen mit 50 ml Wasser verabreicht. Das Testverfahren ist ähnlich dem von Beispiel 21 (d).

In Fig. 12 ist der Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit aufgeführt. Als Ergebnis ist es offensichtlich, daß wenn das durch das Gießverfahren hergestellte Arzneimittel verabreicht wird, durch eine einzige Dosis an einem Tag genügend Langzeitwirkung erreicht wird.

Beispiel 23**(a) Herstellung einer mit dem Arzneimittel vermischten Platte:**

3g Polyethylenoxid und 3g Nicardipinhydrochlorid wurden vermischt und mit einer Ölpresse bei 110°C und 100 kg/cm² formgepreßt und dann zu einer flachen Platte mit einer Länge von 1,7 cm, einer Dicke von 2,8 mm und einer Breite von 2,8 mm zerschnitten.

(b) Herstellung einer Vorrichtung zum Verweilen im Magen:

Die flachen, nach (a) hergestellten Platten wurden mit einem Epoxidharzklebstoff einzeln an die Y-förmige, nach Beispiel 6 (a) hergestellte Probe an das Kopfteil jedes Flügels angeklebt. Man erhielt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen.

(c) Herstellung einer beschichteten Vorrichtung zum Verweilen im Magen:

Der mit einem Arzneimittel vermischte Teil der Y-förmigen, nach (b) hergestellten Vorrichtung zum Verweilen im Magen wurde durch eine Lösung zum Beschichten mit 5 Gew.-% des Gesamtgewichts beschichtet.

Die vorstehend beschriebene Vorrichtung zum Verweilen im Magen wird auf ähnliche Weise wie in Beispiel 21 Beagle-Hunden verabreicht. Die Konzentration im Blut wurde gemessen. Die Ergebnisse werden in Fig. 13 aufgeführt. Es ist offensichtlich, daß durch eine einzelne Dosis an einem Tag genügend Langzeitwirkung erreicht werden kann, wenn ein Arzneimittel und ein abbaubares Material, wie in diesem Beispiel, vermischt werden.

Beschreibung der Zeichnungen:

- (1) Fig. 1 zeigt den Aufbau der Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) ein Teil aus dem biologisch abbaubaren Material und (C) ein Verbindungsteil.
- (2) Fig. 2 zeigt den Aufbau der kreuzförmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) ein Teil aus dem biologisch abbaubaren Material und (C) ein Verbindungsteil.
- (3) Fig. 3 zeigt den Aufbau der Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen der vorliegenden Erfindung. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) ein Teil aus dem biologisch abbaubaren Material und (C) ein Verbindungsteil.
- (4) Fig. 4 zeigt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen, bei der nur der Teil aus dem biologisch abbaubaren Material beschichtet ist. Fig. 4 (a) zeigt einen gebogenen Zustand, und Fig. 4 (b) zeigt einen Zustand, in dem die Vorrichtung in eine Kapsel gepackt ist. In Fig. 4 bedeuten (A) einen Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) einen Teil aus dem biologisch abbaubaren Material und (C) ein Verbindungsteil.
- (5) Fig. 5 zeigt ein Herstellungsverfahren durch Spritzguß einer Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die eine Zusammensetzung aus einem Material mit Formgedächtnis und einem biologisch abbaubaren Material umfaßt, unter Verwendung einer Spritzgußvorrichtung. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis und (B) ein Teil aus dem biologisch abbaubaren Material. (b) bedeutet eine metallene Form, in die ein säulenförmiges Teil aus einem abbaubaren Material eingelegt ist, und (C) bedeutet eine Y-förmige Vorrichtung zum Verweilen im Magen. Diese Vorrichtung wird durch Verbinden der beiden Materialien hergestellt, nachdem das Material mit Formgedächtnis in den Mittelteil eingespritzt wurde.
- (6) Fig. 6 zeigt ein Fertigungsschaubild zur Herstellung einer Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die eine Zusammensetzung des Materials mit Formgedächtnis und des biologisch abbaubaren Materials umfaßt, wobei das Verbindungsteil durch ein schmelzbares Material gebildet wird. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) ein Teil des biologisch abbaubaren Materials und (C) ein schmelzbares Material. Fig. 6 (b) zeigt den Zustand, in dem das Y-förmige Teil aus dem Material mit Formgedächtnis und ein säulenförmiges Teil aus dem biologisch abbaubaren Material in die metallene Form zum Spritzgießen eingebracht sind. Fig. 6 (c) zeigt eine Y-förmige Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die durch Verbinden der Materialien durch Einspritzen des schmelzbaren Materials zwischen das Teil (A) aus dem Material mit Formgedächtnis und das Teil (B) aus dem biologisch abbaubaren Material hergestellt wurde.
- (7) Fig. 7 zeigt ein Fertigungsschaubild zur Herstellung der kreuzförmigen und Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die ein Gemisch aus dem Material mit Formgedächtnis und dem biologisch abbaubaren Material umfaßt. In der Figur bedeuten (A) eine Schicht von einzelnen fadenförmigen Materialien mit Formgedächtnis und (B) eine dünne Schicht aus biologisch abbaubarem Material. Fig. 7 (a) zeigt einen Zustand, bei dem das einzelne fadenförmige Material gitterartig zwischen drei dünne Schichten aus dem biologisch abbaubaren Material eingelegt ist. Fig. 7 (b) zeigt den Zustand, bei dem die formgepreßte flache Scheibe in Kreuz- bzw. Y-Form geschnitten ist. Fig. 7 (c) zeigt den Zustand, bei dem diese Vorrichtungen gebogen sind.
- (8) Fig. 8 (a) zeigt den Aufbau der Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die eine Zusammensetzung eines Materials mit Formgedächtnis und eines biologisch abbaubaren Materials umfaßt. Fig. 8 (b) zeigt den Aufbau der Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen, die eine Zusammensetzung eines Materials mit Formgedächtnis, eines biologisch abbaubaren Materials und eines schmelzbaren Materials durch Formpressen umfaßt. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) ein Teil aus dem biologisch abbaubaren Material und (C) ein Teil aus dem schmelzbaren Material.
- (9) Fig. 9 zeigt den Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit, nachdem Beagle-Hunden die langzeitwirkenden Tabletten und die nach Beispiel 21 hergestellten Vorrichtungen zum Verweilen im Magen verabreicht worden waren. (Der Plasmaspiegel ist ein Mittelwert $\pm$ SD im Fall von sechs Hunden.)
- (10) Fig. 10 zeigt den Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit, nachdem Beagle-Hunden die üblichen Tabletten und die gemäß Beispiel 21 hergestellten, mit Tabletten versehenen Vorrichtungen zum Verweilen im Magen mit Tabletten verabreicht worden waren. Als Vergleich sind die Ergebnisse der Vorrichtungen zum Verweilen im Magen mit Tabletten, die 280 mg des Arzneimittels enthalten, und deren Ergebnisse in Fig. 9 gezeigt sind, ebenfalls in der Figur gezeigt. (Der Plasmaspiegel ist ein Mittelwert $\pm$ SD im Fall von sechs Hunden.)
- (11) Fig. 11 zeigt eine Vorrichtung zum Verweilen im Magen, bei der an dem Flügelteil aus biologisch abbaubarem Material ein Arzneimittel durch das Gießverfahren aufgebracht ist. In der Figur bedeuten (A) ein Teil aus dem Material mit Formgedächtnis, (B) ein Teil aus dem biologisch abbaubaren Material, (C) ein Verbindungsteil und (D) ein Arzneimittel enthaltendes Teil.
- (12) Fig. 12 zeigt den Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit, nachdem Beagle-Hunden die nach Beispiel 22 hergestellte Vorrichtung zum Verweilen im Magen und die nach Beispiel 22 (a) hergestellten üblichen Tabletten verabreicht worden waren. (Der Plasmaspiegel ist ein Mittelwert $\pm$ SE im Fall von sechs Hunden.)
- (13) Fig. 13 zeigt den Plasmaspiegel von Nicardipin als Funktion der Zeit, nachdem Beagle-Hunden die nach Beispiel 23 hergestellte Vorrichtung zum Verweilen im Magen verabreicht worden war.
- (14) Fig. 14 zeigt das Testverfahren von Vergleichsbeispiel 2, wenn die Belastung in vertikaler oder horizontaler Richtung zu der Ebene der Y-förmigen Vorrichtung zum Verweilen im Magen angesetzt wird.

Fig. 1

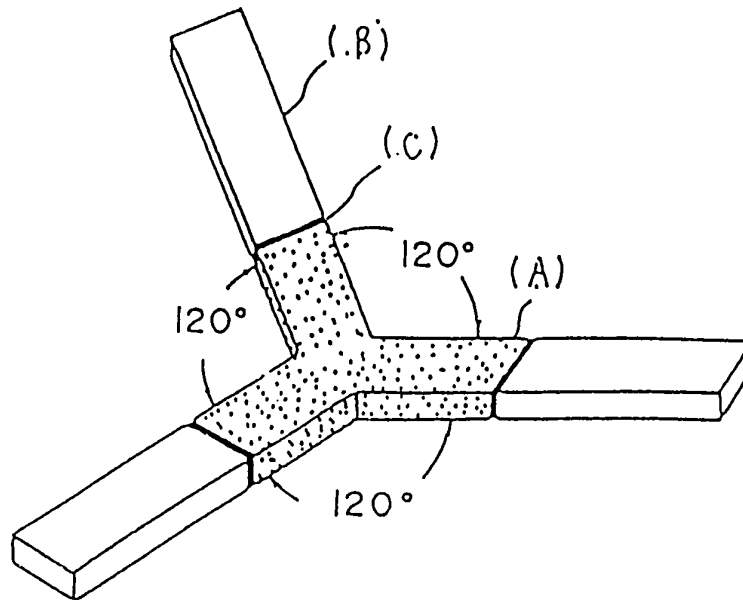


Fig. 2

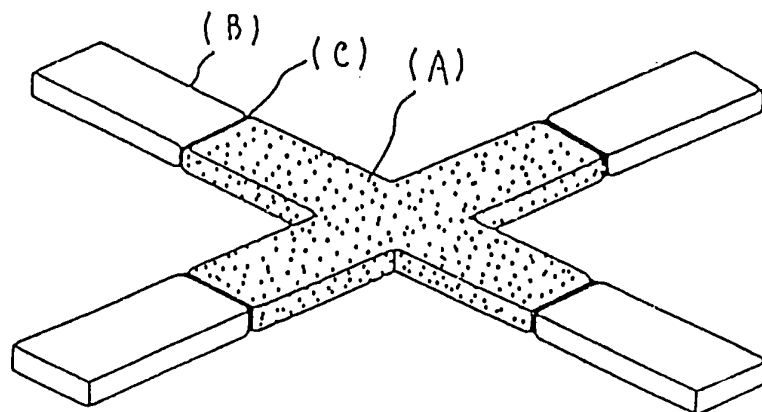
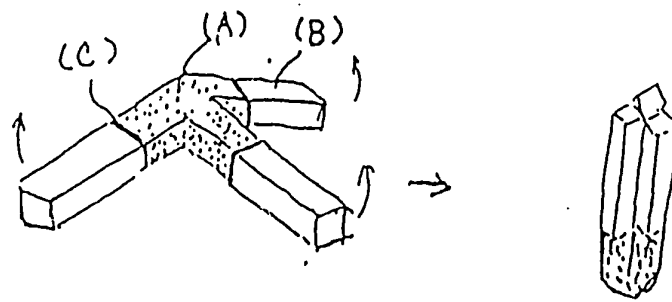
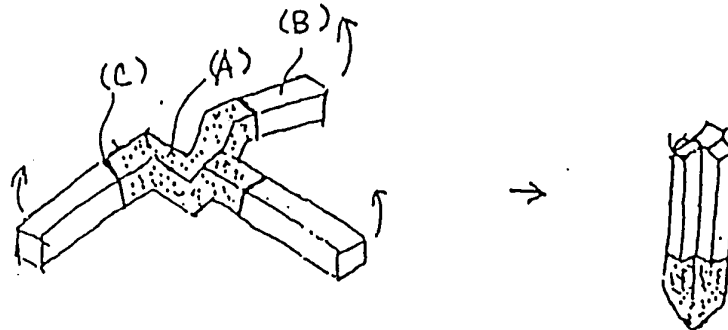


Fig. 3



(a)

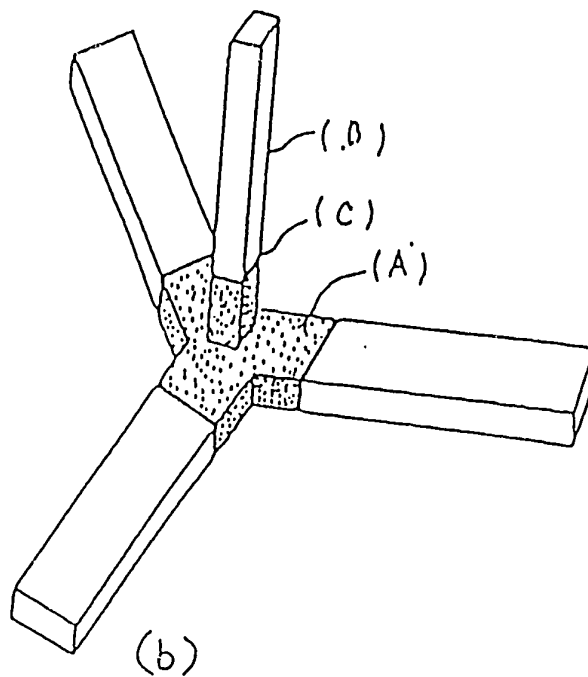


Fig. 4

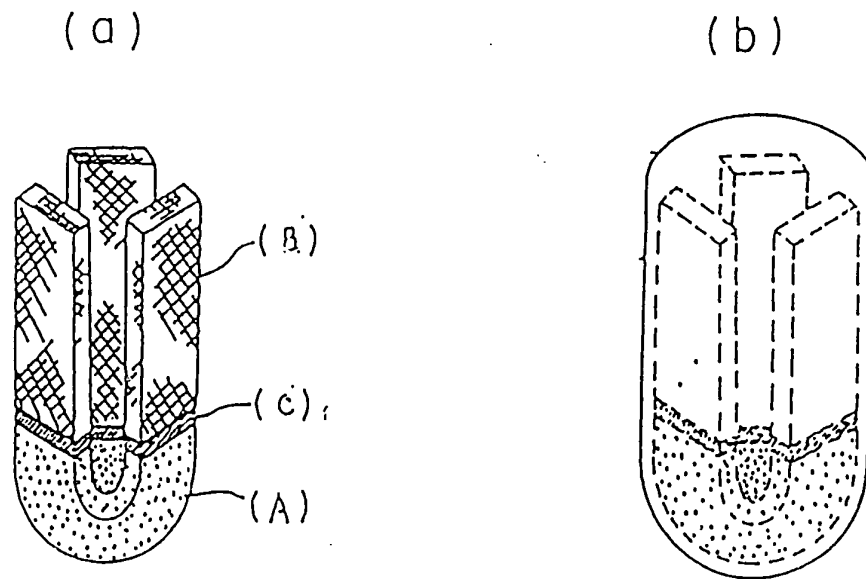


Fig. 5

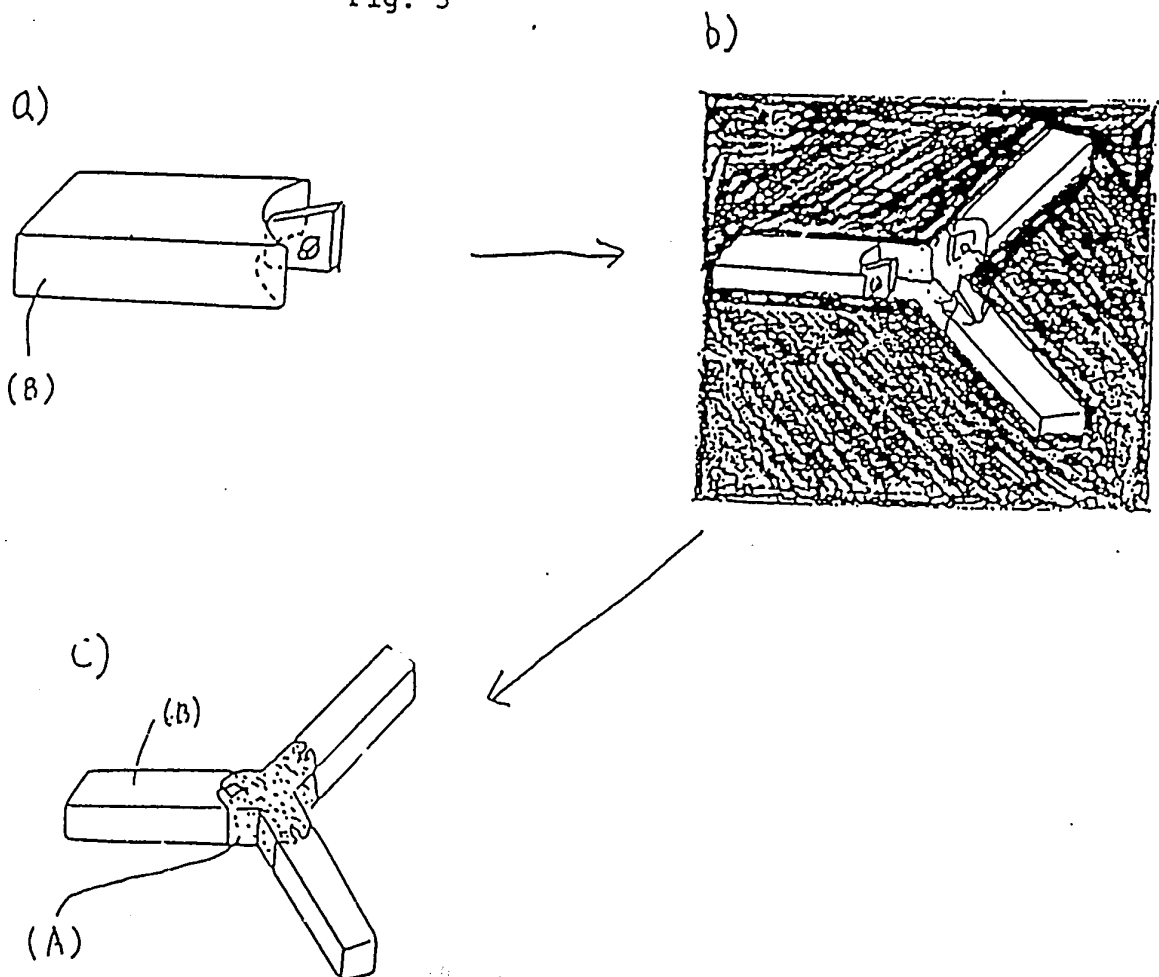


Fig. 6

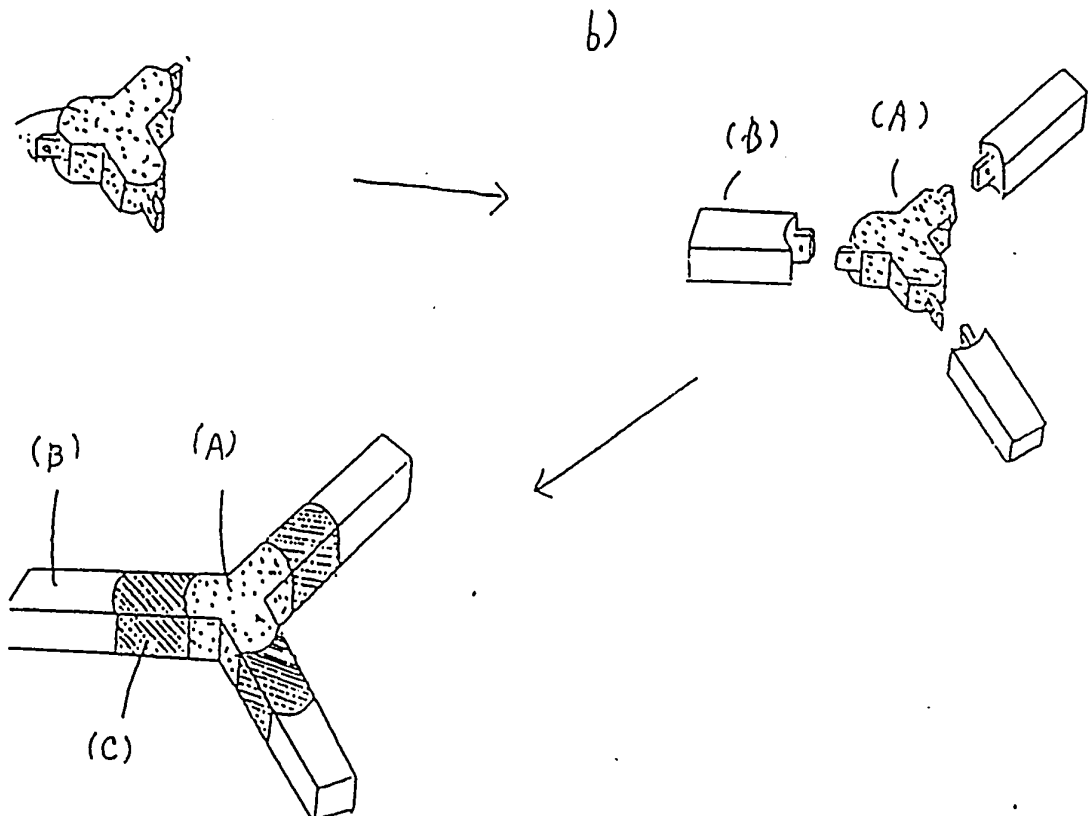


Fig. 7

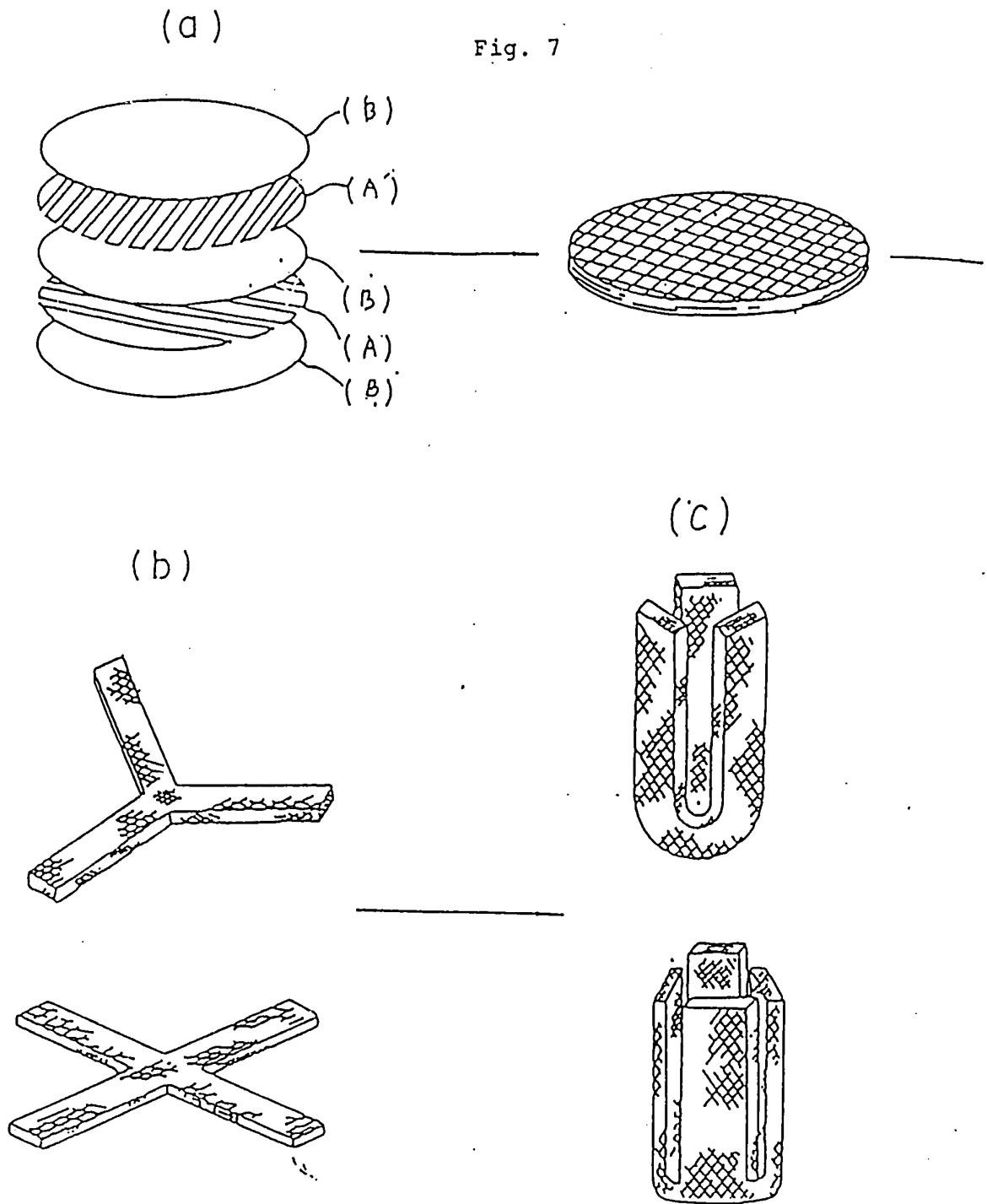


Fig. 8

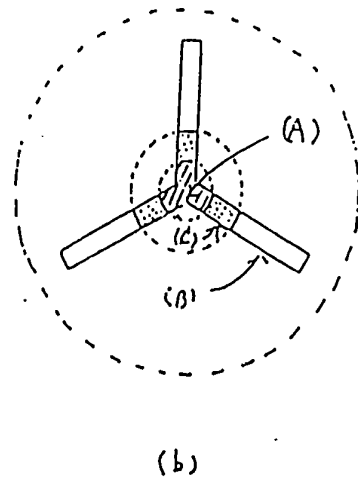
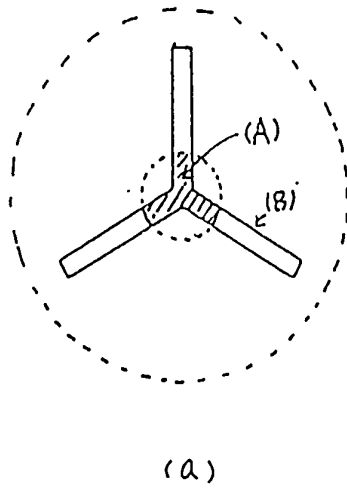
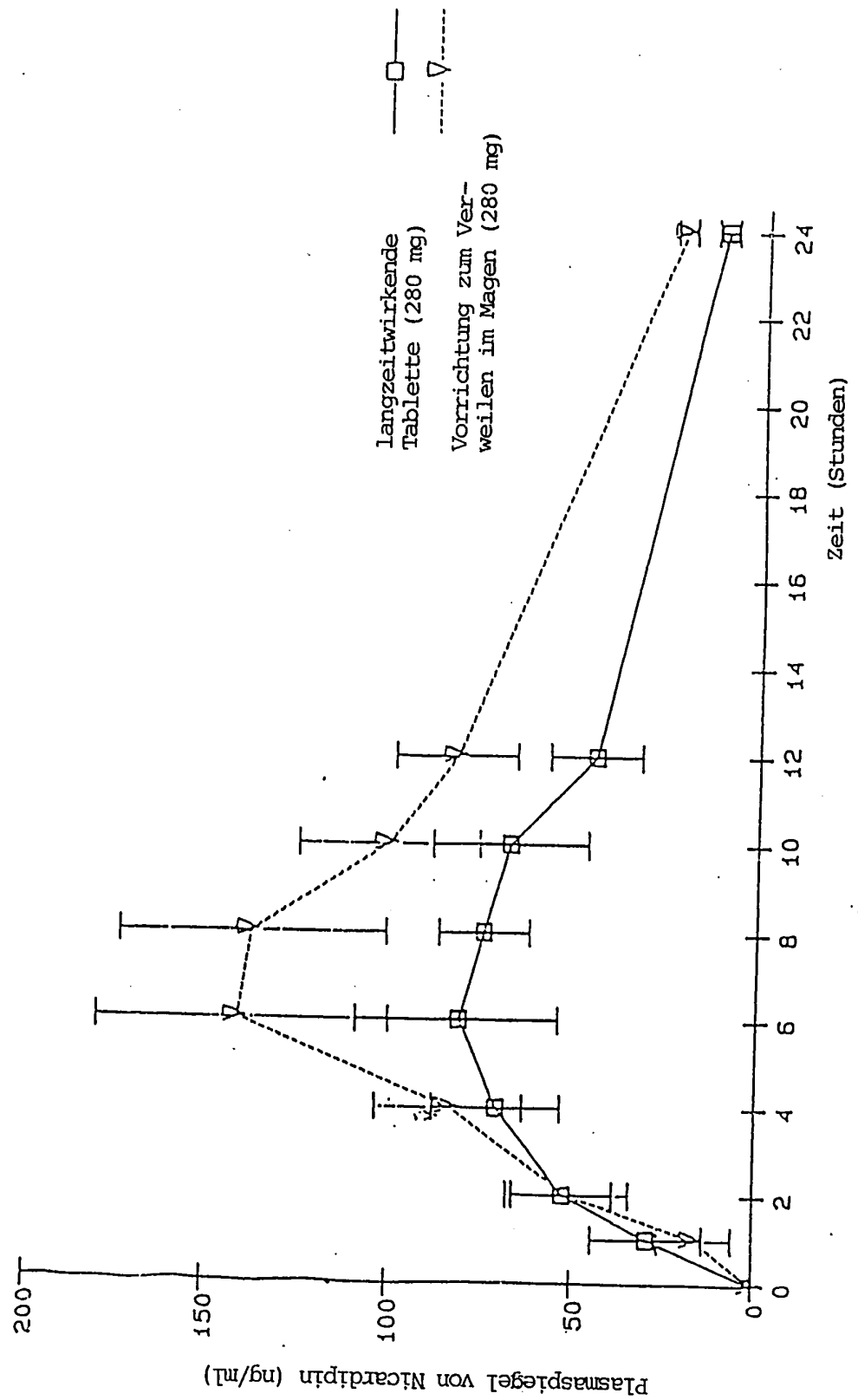


Fig. 9



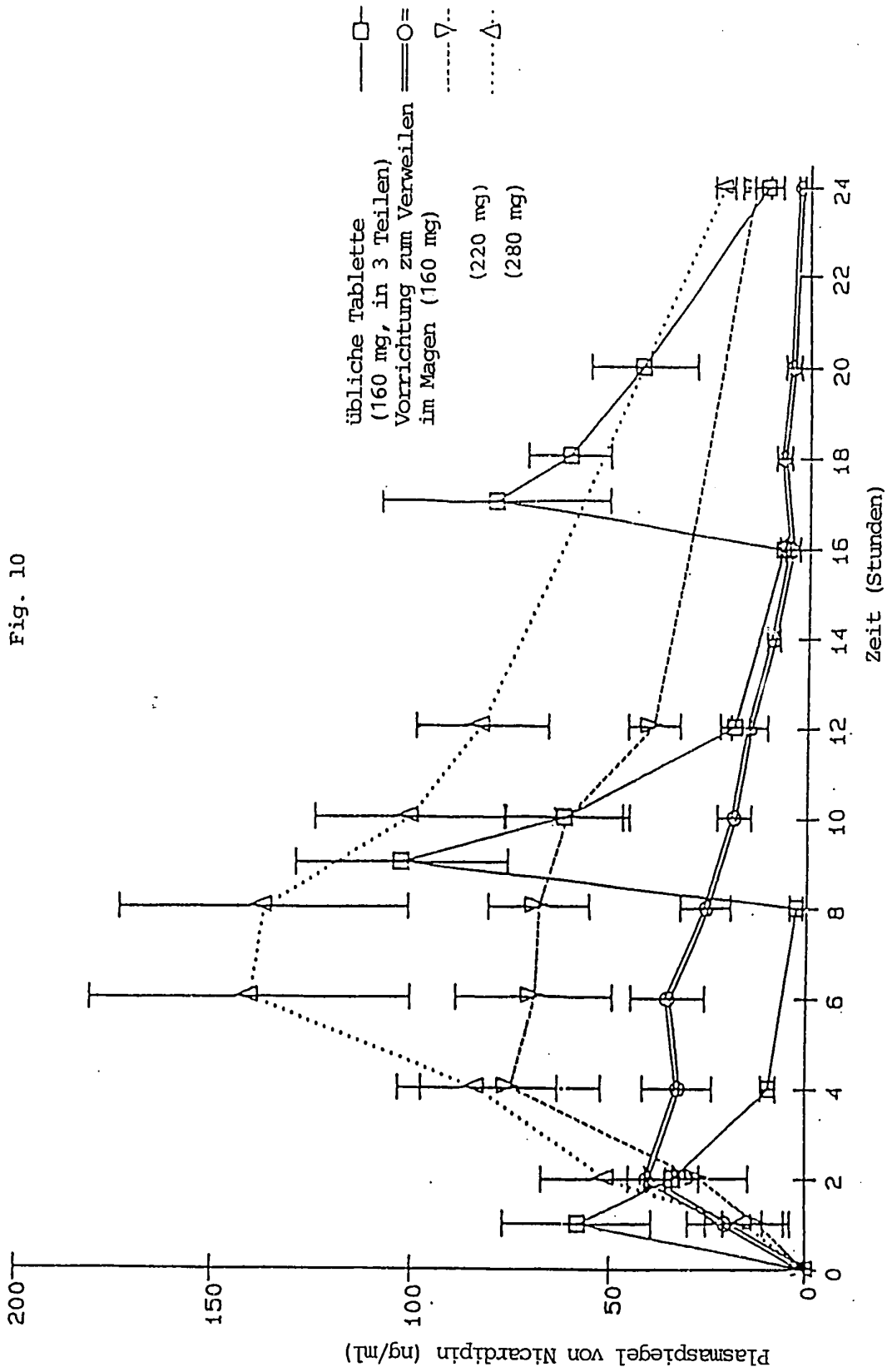


Fig. 11

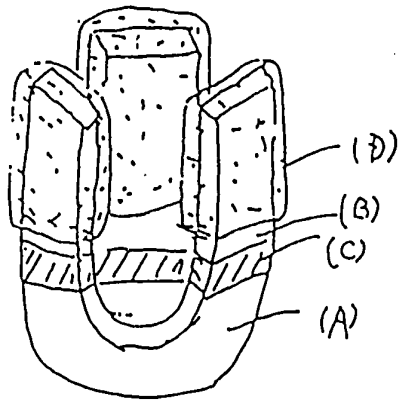


Fig. 12

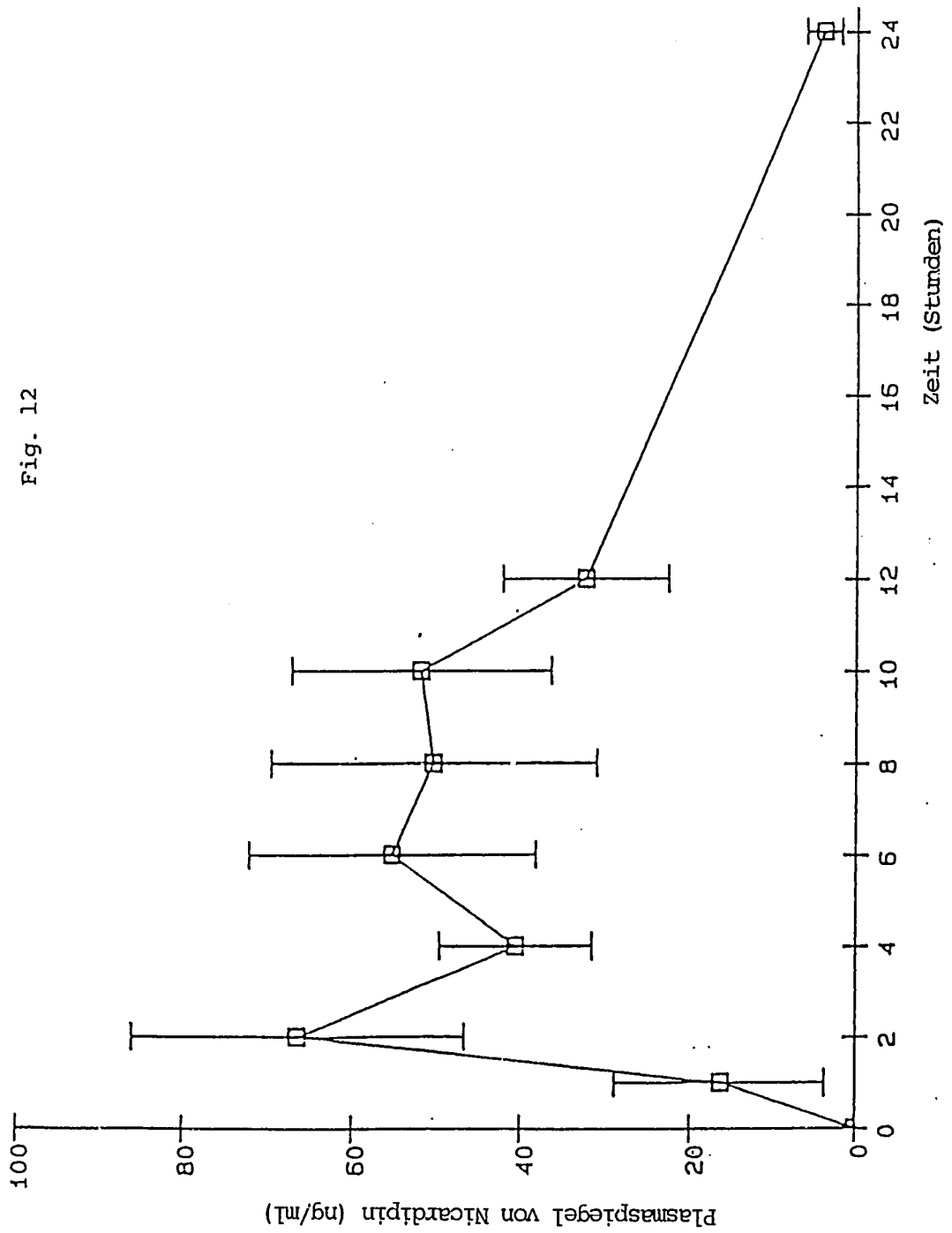


Fig. 13

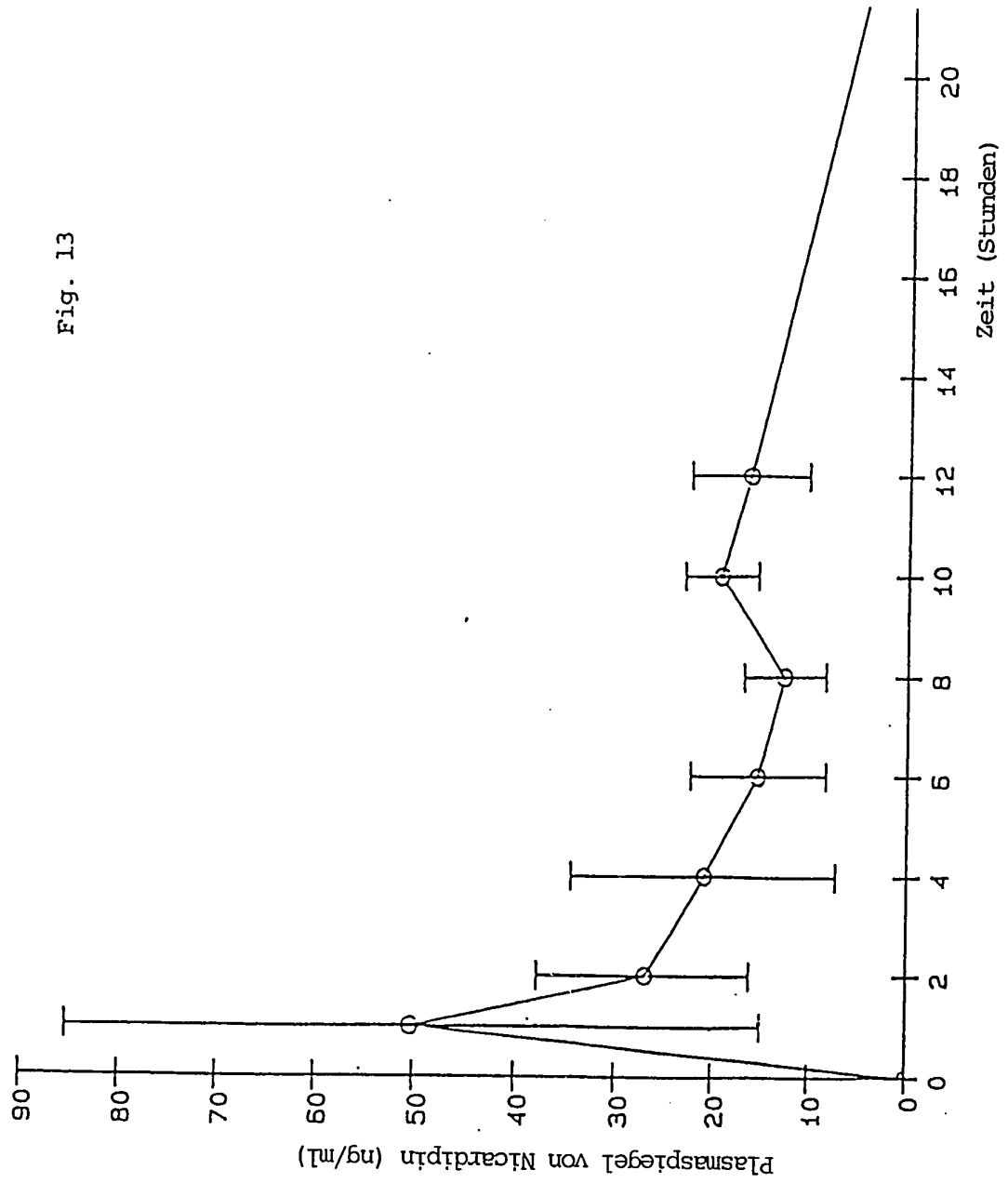
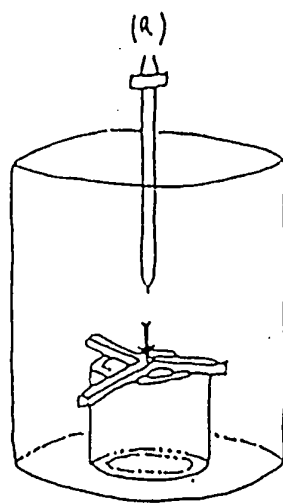
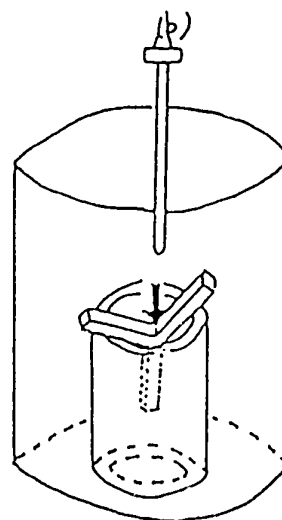


Fig. 14



Vertikale Richtung



Horizontale Richtung