



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 61 K 9/00
A 61 J 3/00
A 61 M 31/00

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



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

620 122

⑳ Gesuchsnummer: 11335/76

㉒ Anmeldungsdatum: 07.09.1976

③① Priorität(en): 08.09.1975 US 611504

㉔ Patent erteilt: 14.11.1980

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.11.1980

⑦③ Inhaber:
Alza Corporation, Palo Alto/CA (US)

⑦② Erfinder:
Felix Theeuwes, Los Altos/CA (US)

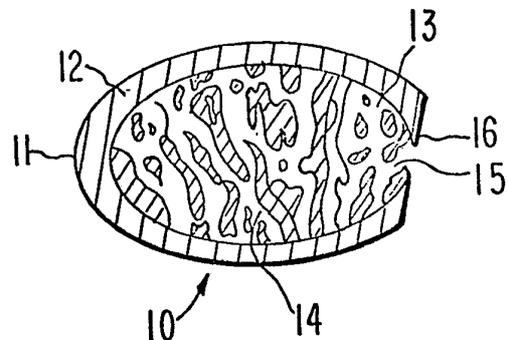
⑦④ Vertreter:
A. Braun, Basel

⑤④ **Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes durch Osmose und Verfahren zu deren Herstellung.**

⑤⑦ Die Vorrichtung (10) weist einen Kern (13) auf, der einen Wirkstoff enthält und von einer Wand (12) umgeben ist. Die Wand (12) ist für eine in der Umgebung der Vorrichtung befindliche Flüssigkeit durchlässig, für den Wirkstoff praktisch undurchlässig. Die Wand (12) weist an einer Stelle eine Öffnung (15) auf, durch welche der Wirkstoff nach aussen abgegeben werden kann. Der Kern (13) besteht aus einem mikroporösen Material, welches den Wirkstoff enthält.

Die Vorrichtung kann zur Abgabe von Arzneimitteln an den menschlichen Körper verwendet werden. Dabei saugt der Kern (13) Flüssigkeit unter dem Einfluss des osmotischen Druckgradienten aus der Umgebung durch die Wand (12) an und die eingesaugte Flüssigkeit drückt die den Wirkstoff enthaltende Lösung durch die Öffnung (16) nach aussen.

Bei der Herstellung der Vorrichtung wird der Wirkstoff in das mikroporöse Material eingebracht, das letztere zu einem Kern geformt und mit einer Wand umgeben, die für den Wirkstoff undurchlässig, für die umgebende Flüssigkeit durchlässig ist, wobei eine Öffnung in der Wand verbleibt und ein Teil der Kernoberfläche somit gegenüber der Umgebung frei ist.



PATENTANSPRÜCHE

1. Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes durch Osmose an die Umgebung, die eine Flüssigkeit enthält, in der das aktive Mittel löslich ist, umfassend einen inneren Kern aus dem aktiven Mittel und eine äussere Wand, die den Kern umgibt und die für die Flüssigkeit durchlässig und für das aktive Mittel im wesentlichen undurchlässig ist und eine Ausgangsöffnung besitzt, durch die das aktive Mittel in die Lösung abgegeben werden kann, dadurch gekennzeichnet, dass der Kern aus einem mikroporösen Material besteht, das das aktive Mittel enthält.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mikroporöse Material für das aktive Mittel durchlässig ist und das aktive Mittel darin dispergiert ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mikroporöse Material für das aktive Mittel undurchlässig ist und das aktive Mittel in den Poren und Hohlräumen des mikroporösen Materials enthalten ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mikroporöse Material einen Reflektionskoeffizienten von 0 bis 0,5 besitzt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mikroporöse Material zu 5 bis 95% aus Poren mit einer Grösse von 0,1 (10 Å) bis 100 µm besteht.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Poren des mikroporösen Materials Radien r besitzen, die definiert sind durch die Formel:

$$r = \frac{J \cdot \Delta x \cdot \tau^{1/2}}{\Delta P \cdot \epsilon}$$

in der J das Durchflussvolumen, ϵ die Porosität des Materials, ΔP die Druckdifferenz über das Material Δx die Dicke des Materials und τ die Gewundenheit der Länge des Materials bedeutet.

7. Verfahren zur Herstellung der Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das wirksame Mittel in das mikroporöse Material einbringt, dass man das wirksame Mittel enthaltende mikroporöse Material zu einem Kern formt mit einer Form und Grösse, die ihn für die beabsichtigte Anwendung geeignet machen, den Kern mit einer Wand aus einem Material umgibt, das für das wirksame Mittel undurchlässig, aber für die Flüssigkeit der Umgebung durchlässig ist, so dass ein Teil der Oberfläche des Kernes gegenüber der Umgebung frei liegt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als aktives Mittel ein Arzneimittel verwendet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man den Kern zunächst nur teilweise mit der Wand umgibt, so dass ein Teil der Oberfläche des Kernes frei liegt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass man den Kern zunächst vollständig mit der Wand umgibt und die Öffnung anschliessend anbringt.

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes durch Osmose an die Umgebung, die eine Flüssigkeit enthält, in der das aktive Mittel löslich ist, umfassend einen inneren Kern aus dem aktiven Mittel und eine äussere Wand, die den Kern umgibt und die für die Flüssigkeit durchlässig und für das aktive Mittel im wesentlichen undurchlässig ist und eine Ausgangsöffnung besitzt, durch die das aktive Mittel in die Lösung abgegeben werden kann.

Ausserdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Vorrichtung.

Vorrichtungen aus einem mikroporösen Material zur gesteuerten und kontinuierlichen Abgabe eines Wirkstoffes sind bekannt. Im allgemeinen ist das Mittel in dem mikroporösen Material eingebettet oder von ihm umgeben und seine Freisetzung wird häufig nachteilig durch äussere Bedingungen beeinflusst. Zum Beispiel ist in der US-PS 2 846 057 eine Vorrichtung beschrieben, bestehend aus einer porösen Wand aus Cellophan, die Natriumfluorid umgibt, das freigesetzt wird durch Wasser, das in die Poren eindringt und das Natriumfluorid aus der Vorrichtung herauslöst. Ähnlich offenbart die US-PS 3 538 214 eine Abgabevorrichtung, bestehend aus einem Arzneimittel, das mit einem Film aus einem wasserunlöslichen Kunststoff umgeben ist, enthaltend ein Modifizierungsmittel, das bei einem bestimmten pH-Wert löslich ist. Wenn diese Vorrichtung in den Magen-Darm-Trakt kommt, wird das Modifizierungsmittel teilweise oder vollständig durch die Gastrointestinalflüssigkeit aus dem Film herausgelöst, wodurch ein poröser Film entsteht. Dadurch kann Flüssigkeit durch den Film hindurchgehen und das Arzneimittel lösen und durch die Poren ausgelaugt werden.

Eine andere Vorrichtung zur Abgabe von Arzneimitteln aus einer inerten Kunststoffmatrix ist in Acta Pharm. Suecica, Band 8, Seiten 153 bis 168, 1971 und in J. Pharm. Sci., Band 60, Seiten 1028 bis 1033, 1971, angegeben. Diese Vorrichtung besteht aus einer porösen Polyvinylchloridmatrix, in die das Arzneimittel eingebettet ist.

In der US-PS 3 916 899 ist eine Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes durch Osmose angegeben, umfassend: einen Kern aus einem osmotisch wirksamen aktiven Mittel, eine wasserunlösliche Wand, die für das Mittel undurchlässig ist und eine geregelte Durchlässigkeit für Wasser besitzt und den Kern umgibt, und einen oder mehrere Durchgänge spezieller Form, die sich durch die Wand auf den Kern hin erstrecken. Wenn diese Vorrichtung in eine wässrige Umgebung, wie Gastrointestinaltrakt, Auge, Vagina oder Uterus, gebracht wird, wird aus der Umgebung durch die Wand Wasser von dem Mittel eingesaugt, wodurch das Mittel gelöst wird, ein Druckgradient zwischen der Innen- und Aussenseite der Vorrichtung auftritt und das gelöste Mittel durch den Durchgang oder die Durchgänge an die Umgebung abgegeben wird.

Die den Gegenstand der Erfindung bildende Vorrichtung ist im Anspruch 1, das zur Herstellung dieser Vorrichtung dienende Verfahren im Anspruch 7 definiert.

Bei den beiliegenden Zeichnungen bedeutet:

Fig. 1 eine Ausführungsform einer erfindungsgemässen Vorrichtung zur oralen Verabreichung eines Arzneimittels,

Fig. 2 einen vergrösserten horizontalen Schnitt der Vorrichtung der Fig. 1 entlang der Linie 2-2,

Fig. 3 eine Seitenansicht einer Ausführungsform der erfindungsgemässen Vorrichtung, die geeignet ist, ein Arzneimittel anal zu verabreichen (Suppositorium). Ein Teil der Wand der Vorrichtung ist zur Veranschaulichung weggelassen.

Fig. 4 ist ein vergrösserter Schnitt einer erfindungsgemässen Vorrichtung, die geeignet ist, ein Arzneimittel an das Auge abzugeben.

Fig. 5 zeigt teilweise schematisch eine Vorrichtung entsprechend Fig. 4 bei der Anwendung im menschlichen Auge von vorn.

Fig. 6 ist eine Teilansicht einer Uterushöhle und zeigt eine erfindungsgemässe intrauterine Vorrichtung, die sich in dem Uterus befindet.

Fig. 7 ist eine graphische Darstellung, bei der die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus einer Vorrichtung, bestehend aus einer nicht überzogenen mikroporösen Tablette, verglichen wird mit der Freisetzungsgeschwindigkeit einer erfindungsgemässen Vorrichtung.

Fig. 8 ist eine graphische Darstellung, bei der zwei erfindungsgemässe Vorrichtungen mit einer Abgabevorrichtung verglichen werden, die nur aus einer nicht überzogenen Tablette besteht.

Bei den Zeichnungen sind gleiche Teile in entsprechenden Figuren jeweils mit den gleichen Ziffern bezeichnet.

Die Vorrichtung zur oralen Verabreichung von Arzneimitteln, entsprechend Fig. 1, ist als 10 bezeichnet. Wie aus Fig. 2 hervorgeht, besteht die Vorrichtung 10 aus einem Hauptteil 11 mit einer Wand 12, die einen Kern oder ein Reservoir 13 aus einem mikroporösen Material mit Mikroporen 14 umgibt, von denen zumindest eine als 15 bezeichnete als Auslass-Öffnung für das aktive Mittel dienen kann und in Verbindung steht mit der Öffnung 16 in der Wand 12. Die Wand 12 umgibt das Reservoir 13 teilweise und kann gegebenenfalls auf das Reservoir 13 aufgebracht oder aufgesprüht (coated or sprayed) sein. Die Wand 12 besteht aus einem im wesentlichen nicht durchlöchernten homogenen Material, das für eine Flüssigkeit, die in der Umgebung, in der die Vorrichtung angewandt werden soll, vorhanden ist, durchlässig ist und im wesentlichen undurchlässig für das aktive Mittel, das sich – nicht gezeigt – in dem Reservoir 13 befindet. Wenn die Vorrichtung 10 z. B. angewandt werden soll, um Arzneimittel an den menschlichen Körper abzugeben, ist die Wand 12 für Wasser durchlässig und im wesentlichen undurchlässig für das Arzneimittel.

Das Reservoir 13 besteht aus einem natürlich vorkommenden oder synthetisch hergestellten festen oder halbfesten mikroporösen Material, das mit der in das Reservoir 13 eindringenden Flüssigkeit verträglich ist. Die Anwendung von Materialien, die sich in der Flüssigkeit schnell lösen, ist zu vermeiden, da eine Lösung des Reservoirs die Konstanz der Wirkstofffreisetzung nachteilig beeinflusst, sowie die Fähigkeit der Vorrichtung, über längere Zeit an der gewünschten Stelle zu verbleiben. Mit anderen Worten, das Reservoir 13 sollte seine strukturelle Integrität während der gesamten Freisetzungzeit beibehalten.

Das aktive Mittel in dem Reservoir ist ein osmotisch wirksamer gelöster Stoff (solute). In diesem Sinne kann das Mittel der Wirkstoff sein, der selbst ein solcher löslicher Stoff ist und der als solcher vorliegen oder mit einem Träger zubereitet sein kann, der ebenfalls ein solcher löslicher Stoff ist oder nicht, oder, wenn der Wirkstoff selbst kein derartiger löslicher Stoff ist, ist er mit einem Träger zubereitet, der ein solcher löslicher Stoff ist. In dieser Rolle als osmotisch wirksamer löslicher Stoff saugt das Mittel Flüssigkeit aus der Umgebung durch die Wand 12 der Vorrichtung 10 ein. Das eingesaugte Wasser löst das Mittel und es tritt eine statische Druckdifferenz über die Wand 12 zwischen der Lösung des Wirkstoffs und der Flüssigkeit in der Umgebung auf. Flüssigkeit wird kontinuierlich in die Vorrichtung 10 eingesaugt aufgrund des osmotischen Druckgradienten über die Wand 12. Die eingesaugte Flüssigkeit drückt umgekehrt wieder die Lösung des Mittels durch die Mikroporen 14 des Reservoirs, bis sie die Mikropore 15 und die Öffnung 16 in der Wand 12 erreicht, von wo sie an die Umgebung abgegeben wird. Folglich sollte der lösliche Stoff einen deutlich höheren osmotischen Druck in der Lösung erzeugen als der osmotische Druck der Flüssigkeit in der Umgebung, in der die Vorrichtung angewandt werden soll. Zum Beispiel müssen im Falle von Vorrichtungen, die Arzneimittel an Körperflüssigkeiten abgeben, lösliche Stoffe angewandt werden, die einen deutlich höheren osmotischen Druck besitzen als diese Flüssigkeiten (d. h. deutlich höher als ungefähr 750 kPa). Lösliche Stoffe, die osmotische Drücke im Bereich von ungefähr 20 000 bis ungefähr 40 000 kPa zeigen, werden üblicherweise für derartige Vorrichtungen zur Abgabe von Arzneimitteln angewandt. Der osmotische Druck kann mit einem handelsüblichen Osmometer bestimmt werden, das die

Dampfdruckdifferenz zwischen der reinen Flüssigkeit und der Lösung misst. Das Verhältnis des Dampfdruckes kann in eine osmotische Druckdifferenz nach üblichen thermodynamischen Berechnungen umgerechnet werden.

Die Vorrichtung 10 der Fig. 1 und 2 kann eine solche Form und Grösse besitzen, dass sie geeignet ist, einen Wirkstoff an verschiedene Umgebungen abzugeben. Zum Beispiel kann die Vorrichtung 10 angewandt werden zur Verabreichung von Arzneimitteln an Menschen, Nutztiere, Haustiere, Sport- und Zootiere, Vögel, Fische und Reptilien.

Die Fig. 3 zeigt eine andere Vorrichtung 10, die geeignet ist zur Verabreichung eines Arzneimittels an den Mastdarm von Menschen (nicht gezeigt). Die Vorrichtung 10 kann die Form eines Obeliskens besitzen mit einem vorderen (lead) Ende 8 und einem hinteren (rear) Ende 9 und besteht aus einer Wand 12, von der ein Teil von 12a bis 12b entfernt ist und die ein Reservoir 13, enthaltend ein Arzneimittel 17, umgibt. Die Wand 12 besteht aus einem semipermeablen Material, das die gleichen Eigenschaften besitzt wie die Wand der Vorrichtung nach den Fig. 1 und 2. Das Reservoir 13 besteht aus einem mikroporösen Material mit einem schwammartigen Aussehen, das in dem aufgeschnittenen Teil 12a bis 12b sichtbar ist, mit zahlreichen untereinander in Verbindung stehenden Hohlräumen und Poren 15. Das Arzneimittel 17 ist in dem gesamten Reservoir 13 verteilt und wird von der Vorrichtung 10 über die Pore 15 freigesetzt, die zu einer Öffnung 16 in der Wand 12 führt. Das Arzneimittel 17 wird durch den oben beschriebenen osmotischen Mechanismus freigesetzt.

Die Fig. 4 und 5 zeigen eine andere Ausführungsform einer erfindungsgemässen Vorrichtung, einen Augeneinsatz 10 zur Abgabe eines Arzneimittels an das Auge 29. In Fig. 4 ist die Vorrichtung 10 im Schnitt gezeigt. Sie besteht aus einer Wand 12, die ein Reservoir 13, enthaltend ein Arzneimittel 17 umgibt. Die Wand 12 besteht aus einem nicht allergenen biologisch inerten in Tränenflüssigkeit unlöslichen Material, das für die Augenflüssigkeit durchlässig und für das Arzneimittel 17 im wesentlichen undurchlässig ist. Das Reservoir 13 besteht aus einem mikroporösen Material mit einer Vielzahl von Mikroporen 15, enthaltend das Arzneimittel 17, das aus dem Reservoir 13 über mindestens eine Mikropore, die an der Öffnung 16 in der Wand 12 endet, aus der Vorrichtung 10 nach aussen abgegeben wird. Die Anwendung eines mikroporösen Materials für das Reservoir 13 besitzt den zusätzlichen Vorteil, dass sehr dünne Wände 12 für die Vorrichtung 10 angewandt werden können und es dadurch möglich wird, Vorrichtungen mit sehr hohen Freisetzungsgeschwindigkeiten herzustellen. Das Arzneimittel 17 ist in dem Reservoir 13 als Feststoff oder halbfeste Substanz entweder allein oder im Gemisch mit einem Träger vorhanden und vorzugsweise in einer Form, die nicht aus der Vorrichtung ausläuft. Es ist bevorzugt, dass die Wand 12 und das Reservoir 13 aus halbflexiblen oder flexiblen Materialien hergestellt werden, um die Anwendung angenehmer zu machen.

In Fig. 5 ist die Vorrichtung 10 nach dem Einsatz in das Auge 29 gezeigt zur Verabreichung des Wirkstoffs 17 an das Auge 29 in einer abgemessenen Dosierungsgeschwindigkeit. Das Auge 29, wie es in Fig. 5 gezeigt ist, besteht aus dem oberen Lid 30 mit den Wimpern 31 und dem unteren Lid 32 mit den Wimpern 33. Das Auge 29 umfasst anatomisch den Augapfel 34, der zum grössten Teil von der Sklera 35 bedeckt ist und im Zentrum von der Kornea (Hornhaut) 36. Die Auglider 30 und 31 sind mit einer Epithelmembran oder Lidbindehaut (Conjunctiva tarsi) und die Sklera 35 ist mit einer Augapfelbindehaut (Conjunctiva bulbi), die die freiliegende Oberfläche des Augapfels 34 bedeckt, überzogen. Die Kornea 36 ist mit einer transparenten Epithelmembran überzogen. Der Teil der Conjunctiva tarsi, der das obere Augenlid überzieht und der darunterliegende Teil der Conjunctiva bulbi bil-

den einen oberen Augensack, während der Teil der Conjunctiva tarsi, der das untere Augenlid 32 überzieht und der darunterliegende Teil der Conjunctiva bulbi einen unteren Augensack (Tränensack) bilden. Der Augeneinsatz 10 ist so geformt, dass er in den oberen oder unteren Augensack eingesetzt werden kann. In der Figur ist die Vorrichtung 10 gestrichelt in dem unteren Augensack eingezeichnet, wo sie durch den natürlichen Druck des unteren Augenlids 32 festgehalten wird.

Die Fig. 6 zeigt eine andere Ausführungsform einer erfindungsgemässen Vorrichtung zur intrauterinen Anwendung, bestehend aus zwei Querteilen, einem Führungsteil 41 und einem hinteren Ende (trailing member) 42, die durch ein verlängertes Längsteil 43 miteinander verbunden sind. Die Vorrichtung 10 besitzt eine entsprechende Grösse und ist geeignet, um in die Uterushöhle 44 eingeführt zu werden und dort zu verbleiben, wo sie die Seitenwände 45 sowie den Fundus 46 des Uterus 44 berührt. An dem hinteren Ende 42 befindet sich ein Faden 47 zur manuellen Entfernung der Vorrichtung 10 aus dem Uterus 44. Die Vorrichtung 10 besteht aus einer Wand aus einem semipermeablen Material, die ein Reservoir 13 umgibt, das aus einem mikroporösen Material besteht und ein die Fruchtbarkeit hemmendes Mittel 17 enthält. Eine Öffnung 16 in der Wand 12 dient als Austrittsöffnung zur Freisetzung des Mittels 17 aus dem Reservoir 13 an den Uterus 44. Das Mittel 17 ist in der Uterusflüssigkeit, die durch die Wand 12 in das Reservoir 13 eindringt, löslich und entwickelt einen osmotischen Druckgradienten gegenüber der Flüssigkeit. Das Mittel 17 kann auch in der Uterusflüssigkeit löslich sein und in einer Form vorliegen, die inaktiv ist bis sie aus der Vorrichtung 10 freigesetzt wird und anschliessend in dem Uterus selbst in die aktive, die Fruchtbarkeit hemmende Form umgewandelt wird.

Mikroporöse Substanzen zur Herstellung des Reservoirs 13 der erfindungsgemässen Vorrichtungen können so beschrieben werden, dass sie ein schwammartiges Aussehen besitzen und eine tragfähige Struktur für miteinander verbundene mikroskopische Poren und Hohlräume darstellen. Die Substanzen können isotrop sein, wobei die Struktur über den gesamten Querschnitt homogen ist oder sie können anisotrop sein, wobei die Struktur über den Querschnittsbereich nicht homogen ist. Im allgemeinen können mikroporöse Substanzen definiert werden durch die Porengrösse, die Anzahl von Poren, die Gewundenheit (tortuosity) der mikroporösen Gänge und die Porosität, die abhängt von der Grösse und Anzahl der Poren. Die Porengrösse eines mikroporösen Materials kann bestimmt werden durch Messung des beobachteten Porendurchmessers an der Oberfläche des Materials unter dem Elektronenmikroskop. Im allgemeinen können Substanzen angewandt werden, die 5 bis 95% Poren besitzen und eine Porengrösse von 0,1 (10 Å) bis 100 µm. Die Porengrösse und andere Parameter, die die mikroporöse Struktur charakterisieren, können auch erhalten werden durch Durchflussmessungen, wobei ein Flüssigkeitsstrom (liquid flux) J durch eine Druckdifferenz ΔP über die Membran erzeugt wird. Der Flüssigkeitsstrom durch eine Membran mit Poren mit einem einheitlichen Radius in der gesamten Membran und senkrecht zu ihrer Oberfläche wird angegeben durch die Beziehung (1)

$$\frac{N \eta r^4 \Delta P}{8 \eta \Delta x} \quad (1)$$

wobei J das Volumen ist, das transportiert wird pro Zeiteinheit und Membranbereich, enthaltend N Poren des Radius r und η die Viskosität der Flüssigkeit und ΔP den Druckunterschied über die Membran mit der Dicke Δx angibt. Für eine derartige Membran kann die Anzahl der Poren N berechnet

4

werden aus der Beziehung (2), wobei ε die Porosität angibt, die definiert ist als das Verhältnis von Hohlraumvolumen zu Gesamtvolumen der Membran.

$$N = \frac{1}{\epsilon} \times 1 \frac{\text{Gewicht der porösen Membran}}{\text{Gewicht der gleichen Membran, die frei ist von Poren}} \quad (2)$$

Der Porenradius wird dann aus der folgenden Beziehung (3) berechnet:

$$r = \frac{J \cdot \Delta x \cdot \tau}{\Delta P \cdot \epsilon} \quad (3)$$

wobei J, das durch die Membran pro Einheitsbereich durch die Druckdifferenz ΔP über die Membran hindurchfliessende Volumen bedeutet und ε und Δx die oben angegebene Bedeutung haben und τ die Gewundenheit angibt, die definiert ist als das Verhältnis der Diffusionsweglänge in der Membran zu der Dicke der Membran. Derartige Beziehungen sind angegeben in «Transport Phenomena in Membranes» von Lakshimatayanaiah, N, Kapitel 6, 1969, Academic Press, Inc.

Wie auf Seite 336 dieser Veröffentlichung in Tabelle 6.13 diskutiert, kann die Porosität der Membran mit Porenradien r ausgedrückt werden in Beziehung auf die Grösse des transportierten Moleküls mit einem Radius a und indem das Verhältnis von Molekularradius zu Porenradius a:r abnimmt, wird die Membran für dieses Molekül porös. Das heisst, wenn das Verhältnis a:r kleiner als 0,3 ist, wird die Membran im wesentlichen mikroporös, ausgedrückt durch den osmotischen Reflektionskoeffizienten σ, der unter 0,5 absinkt. Mikroporöse Materialien mit einem Reflektionskoeffizienten im Bereich von 0 bis 0,5 und vorzugsweise weniger als 0,1 in Beziehung auf das aktive Mittel sind zur Herstellung des Reservoirs geeignet. Der Reflektionskoeffizient wird bestimmt, indem man das Material in die Form einer Membran bringt und Messungen des Wasserdurchflusses durchführt, der eine Funktion ist der hydrostatischen Druckdifferenz und eine Funktion der osmotischen Druckdifferenz, die hervorgerufen wird durch das aktive Mittel. Die osmotische Druckdifferenz führt zu einem osmotischen Durchfluss eines Volumens, die hydrostatische Druckdifferenz führt zu einem hydrostatischen Durchfluss eines Volumens und der Reflektionskoeffizient wird ausgedrückt durch das Verhältnis (4):

$$\sigma = \frac{\text{hydrostatische Druckdifferenz} \times \text{osmotisches Durchflussvolumen}}{\text{osmotische Druckdifferenz} \times \text{hydrostatisches Durchflussvolumen}}$$

Eigenschaften mikroporöser Materialien sind z. B. beschrieben in Science, Band 170, Seiten 1302 bis 1305, 1970; Nature, Band 214, Seite 285, 1967; Polymer Engineering and Science, Band 11, Seiten 284 bis 288, 1971; US-PS 3 567 809 und 3 751 536; und in Industrial Processing with Membranes von Lacey, R. E. und Loeb, Sidney, Seiten 131 bis 134, 1972, Wiley, Interscience, New York.

Mikroporöse Materialien sind im Handel erhältlich und können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Materialien können hergestellt werden durch «etched nuclear tracking», durch Abkühlen einer Lösung eines fließfähigen Polymers unter den Gefrierpunkt, wobei das Lösungsmittel aus der Lösung in Form von Kristallen abgeschieden wird (evaporates), die in dem Polymer dispergiert sind, und anschliessendes Härten des Polymers und Entfernung der Lösungsmittelkristalle, durch kaltes oder heisses Verstrecken bei niedrigen oder hohen Temperaturen bis Poren entstehen, durch Auslaugen einer Komponente aus einem Polymer mit

Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels, durch Ionenaustauschreaktion und durch Polyelektrolytverfahren.

Mikroporöse Materialien, die geeignet sind zur Herstellung des Reservoirs, umfassen mikroporöse Polycarbonate, bestehend aus linearen Polyestern von Kohlensäure, bei denen die Carbonatgruppe in der Polymerkette wiederkehrt, mikroporöse Materialien, die hergestellt worden sind durch Phosgenbehandlung eines Dihydroxyaromaten, wie Bisphenol A, Polyvinylchlorid 60% und Acrylnitril, Styrol-Acrylsäure und deren Copolymeren, porösen Polysulfonen, die charakterisiert sind durch Diphenylsulfongruppen in einer linearen Kette, halogeniertes Polyvinyliden, Polychloräther, Acetalpolymere, Polyester, die hergestellt worden sind durch Veresterung einer Dicarbonsäure oder eines Anhydrids mit einem Alkylenpolyol, Polyalkylensulfide und phenolische Polyester, asymmetrische poröse Polymere und vernetzten Olefinpolymere.

Die semipermeablen Materialien, die geeignet sind zur Herstellung der Wand der Vorrichtung, sind Materialien, die auf den Wirkstoff oder die Umgebung keine nachteilige Wirkung ausüben. Die semipermeablen Materialien sind für die äusseren Flüssigkeiten durchlässig und im wesentlichen undurchlässig für das aktive Mittel. Semipermeable Membranen, die für die erfindungsgemässen Zwecke geeignet sind, können charakterisiert werden durch ihre Fähigkeit, ein Lösungsmittel, wie Wasser, zu transportieren. Diese Eigenschaft kann ausgedrückt werden durch den Permeabilitätskoeffizienten L_p . Der Grad der Semipermeabilität einer Membran in Beziehung auf einen speziellen osmotisch wirksamen gelösten Stoff kann ausgedrückt werden durch den Reflektionskoeffizienten σ , wobei L_p und σ definiert sind durch die Beziehung (5):

$$J = \frac{A}{h} L_p (\Delta P - \sigma \Delta \pi) \quad (5)$$

wobei J das aufgrund der osmotischen Druckdifferenz $\Delta \pi$ und der hydrostatischen Druckdifferenz ΔP in der Zeiteinheit durch die Membran transportierte Volumen, A den Membranbereich und h die Membrandicke bedeuten. In der Gleichung (5) zeigt ein Reflektionskoeffizient von ungefähr 1 an, dass die Membran ideal semipermeabel ist und ein Reflektionskoeffizient von ungefähr 0 zeigt, dass die Membran porös ist. Der Reflektionskoeffizient σ einer Membran kann von 1 bis 0 reichen, abhängig von der Molekulargrösse oder Art des osmotisch wirksamen löslichen Stoffes. Das heisst, der Reflektionskoeffizient gibt den Grad an, in dem die Membran semipermeabel oder porös ist. Im allgemeinen besitzen für die erfindungsgemässen Zwecke geeignete semipermeable Membranen einen Reflektionskoeffizienten von 0,5 bis 1, bezogen auf den löslichen Stoff und vorzugsweise von mehr als 0,8.

Wie aus der Gleichung (5) hervorgeht, kann der Permeabilitätskoeffizient L_p durch einen üblichen Durchflussversuch gemessen werden, wobei ΔP als treibender Druck angewandt wird in Abwesenheit des löslichen Stoffes ($\Delta \pi = 0$) oder er kann aus einem osmotischen Durchflussversuch bestimmt werden durch Ausnutzung des löslichen Stoffes mit einem Reflektionskoeffizienten von ($\sigma = 1$) für die Membran in Abwesenheit eines hydrostatischen Druckes. Der Reflektionskoeffizient kann aus einem osmotischen Fliessversuch entsprechend der Beziehung (6) berechnet werden, wobei die einzelnen Symbole die oben angegebene Bedeutung haben und der Permeabilitätskoeffizient L_p , wie oben angegeben, erhalten wird.

$$\sigma = \frac{Jh}{AL_p \Delta \pi} \quad (6)$$

Die osmotische Druckdifferenz über die Membran kann gemessen werden, indem man beide Seiten der Diffusionszelle untersucht und den osmotischen Druck jeder Lösung durch osmometrische Bestimmung des Dampfdrucks der Lösung misst.

Im allgemeinen sind Membranen mit einer Flüssigkeitspermeabilität von 10^{-4} bis $0,1 \text{ cm}^3 \times \text{mil}/\text{cm}^2 \times \text{h} \times \text{Atmosphäre}$, ausgedrückt pro Atmosphäre hydrostatischer oder osmotischer Druckdifferenz über die Membran bei der Anwendungstemperatur, die gleichzeitig eine hohe Undurchlässigkeit gegenüber dem gelösten Stoff besitzt, zur Herstellung der erfindungsgemässen Vorrichtungen geeignet. Zu den geeigneten semipermeablen Membranen gehören auch filmbildende Membranen, die eine Wasserabsorption von mehr als 1% und weniger als 50 Gew.% bei Raumtemperatur besitzen, wobei bevorzugte semipermeable Membranen eine Wasserabsorption von mehr als 5% und weniger als 50 Gew.% bei Raumtemperatur besitzen.

Die Materialien können in Flüssigkeiten im wesentlichen unlöslich sein oder sie können nach einer vorbestimmten Zeit biologisch abgebaut werden, wobei der Abbau am Ende der Freisetzungszeit des Wirkstoffs einsetzt. Beispiele für semipermeable Materialien sind handelsübliches Cellulose-acetat, Cellulose-triacetat, Agar-acetat, Amylose-triacetat, β -Glucan-acetat, β -Glucan-triacetat, Acetaldehyd-dimethyl-acetat, Cellulose-acetat-äthyl-carbamat, Cellulose-acetat-phthalat, Cellulose-acetat-methyl-carbamat, Cellulose-acetat-succinat, Cellulose-acetat-dimethylaminoacetat, Cellulose-acetat-äthylcarbonat, Cellulose-acetat-chloracetat, Cellulose-acetat-äthyl-oxalat, Cellulose-acetat-methyl-sulfonat, Cellulose-acetat-butyl-sulfonat, Cellulose-äther, Cellulose-acetat-propionat, Poly-(vinylmethyl-äther)-Copolymere, Cellulose-acetat-butyl-sulfonat, Cellulose-äther, Cellulose-acetat-propionat, Poly-(vinylmethyl-äther)-Copolymere, Cellulose-acetat-diäthylaminoacetat, Cellulose-acetat-octat, Cellulose-acetat-laurat, Methyl-cellulose, Cellulose-acetat-p-toluol-sulfonat, Triacetat von Johannisbrotbohngummi, hydroxyliertes Äthylen-vinylacetat, Cellulose-acetat-butytrat, perm-selektive aromatische stickstoffhaltige polymere Membranen, die eine Wasserpermeabilität besitzen und im wesentlichen keine Permeabilität für den gelösten Stoff, semipermeable Membranen aus polymeren Epoxiden, Materialien, die hergestellt worden sind aus Copolymeren aus einem Alkylenoxid und Alkylglycidyläther und semipermeable abbaubare Polyglykolsäuren oder Polyessigsäuren und deren Derivate, die abgebaut werden, nachdem die Vorrichtung den Wirkstoff abgegeben hat.

Für ein semipermeables Material wird der Durchfluss einer äusseren Flüssigkeit, d. h. die Geschwindigkeit des Wasserdampfdurchgangs durch das Material, bestimmt nach dem Verfahren, das beschrieben ist in Diffusion in Polymers, von J. Crank und G.S. Park, Seiten 1 bis 39, 1968, Academic Press, N. Y., wobei die Ergebnisse als WVTR oder Wasserdampfdurchgangsgeschwindigkeit durch einen Film in $\text{g}/100 \text{ in.}^2 \times 24 \text{ h} \times 1 \text{ mil}$ Dicke des Films angegeben werden. Andere WVTR-Werte sind angegeben in Plastic Film Technology, W. W. R. Park, 1969, Van Nostrand-Reinhold Inc. und in Diffusion in Polymers, Seiten 274 bis 276. Typische Werte sind in Tabelle I angegeben, wobei «Film» das Material ist und WVTR die oben angegebene Bedeutung hat.

Tabelle I

Tabelle II

Film	WTVR
Polyvinyl-alkohol	100
Polyurethan	30–150
Methylcellulose	70
Cellulose-acetat	40–75
Äthylcellulose	75
Cellulose-acetat-butyrat	50
Polyvinylchlorid, gegossen	10–20
Polyvinylchlorid, extrudiert	6–15
Polycarbonat	8
Polyvinylfluorid	3
Äthylen-vinyl-acetat	1–3
Polyester	2
Cellophan mit Polyäthylen überzogen	> 1,2
Polyvinyliden-fluorid	1,0
Polyäthylen	0,5–1,2
Äthylen-Propylen-Copolymer	0,8
Polypropylen	0,7
Polyvinyl-chlorid, starr	0,7

Verbindung oder Gemisch	osmotischer Druck kPa $\times 10^{-2}$
Lactose-Fructose	500
Dextrose-Fructose	450
Sucrose-Fructose	430
Mannit-Fructose	415
Natriumchlorid	356
Fructose	355
Lactose-Sucrose	250
Kaliumchlorid	245
Lactose-Dextrose	225
Mannit-Dextrose	225
Dextrose-Sucrose	190
Mannit-Sucrose	170
Sucrose	150
Mannit-Lactose	130
Dextrose	82
Kaliumsulfat	39
Mannit	38
dreibasisches Natriumphosphat $\cdot 12H_2O$	36
zweibasisches Natriumphosphat $\cdot 7H_2O$	31
zweibasisches Natriumphosphat $\cdot 12H_2O$	31
zweibasisches Natriumphosphat, wasserfrei	29
einbasisches Natriumphosphat $\cdot H_2O$	28

Osmotisch wirksame Verbindungen, die zusammen mit den aktiven Mitteln erfindungsgemäss angewandt werden können, umfassen organische und anorganische Verbindungen, die einen osmotischen Druckgradienten gegenüber den äusseren Flüssigkeiten über die semipermeable Wand der Vorrichtung ergeben. Die Verbindungen werden durch homogenes oder heterogenes Vermischen der Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen mit dem Wirkstoff verwendet, entweder bevor sie in das Reservoir eingebracht werden oder durch Selbstmischung nachdem sie eingebracht worden sind. Bei der Anwendung ziehen diese Verbindungen Flüssigkeiten in die Vorrichtung und bilden eine Lösung der Verbindung, die aus der Vorrichtung abgegeben wird, wobei gleichzeitig nicht gelöster und gelöster Wirkstoff an das Äussere der Vorrichtung transportiert werden. Osmotische wirksame Verbindungen, die für die erfindungsgemässen Zwecke geeignet sind, umfassen: Magnesium-sulfat, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Lithiumchlorid, Kalium-sulfat, Natriumcarbonat, Natrium-sulfit, Lithium-sulfat, Kaliumchlorid, Calciumbicarbonat, Natrium-sulfat, Calcium-sulfat, saures Kaliumphosphat, Calciumlactat, d-Mannit, Harnstoff, Inositol, Magnesiumsuccinat, Weinsäure, Kohlenhydrate wie Raffinose, Sucrose, Glucose, α -D-Lactose-monohydrat und deren Gemische. Die Verbindung ist zunächst im Überschuss vorhanden und sie kann in jeder beliebigen physikalischen Form vorliegen, wie als Teilchen, Kristalle, Perlen, Tabletten, Streifen, Film oder Granulat. Der osmotische Druck von gesättigten Lösungen verschiedener osmotisch wirksamer Verbindungen und Gemische von Verbindungen bei 37 °C in Wasser ist in Tabelle II angegeben. In der Tabelle ist der osmotische Druck π angegeben in Kilopascal, kPa. Der osmotische Druck wird mit Hilfe eines handelsüblichen Osmometers gemessen, das die Druckdifferenz zwischen reinem Wasser und der zu analysierenden Lösung misst und entsprechend thermodynamischen Standardprinzipien wird die Druckdifferenz umgewandelt in den osmotischen Druck. In Tabelle II sind osmotische Drücke von 2000 bis 50 000 kPa angegeben. Erfindungsgemäss können natürlich Substanzen mit niedrigeren osmotischen Drücken von 0 und höheren osmotischen Drücken als die beispielhaft in Tabelle II angegebenen angewandt werden. Das für die Messungen angewandte Osmometer war ein Dampfdruckosmometer Modell 302B der Hewlett Packard, Avondale, Penna.

Der Ausdruck «aktives Mittel» oder «Wirkstoff», wie er hier verwendet wird, umfasst allgemein irgendeine Verbindung, ein Mittel oder ein Gemisch, das aus der Vorrichtung abgegeben werden kann, um ein vorteilhaftes Ergebnis zu erreichen. Das Mittel kann in einer Flüssigkeit, die in das Reservoir eintritt, löslich sein und als osmotisch wirksamer gelöster Stoff wirken oder es kann eine begrenzte Löslichkeit in der Flüssigkeit besitzen und mit einer osmotisch wirksamen Verbindung, die in der Flüssigkeit löslich ist und aus der Vorrichtung abgegeben wird, vermischt sein. Aktive Mittel umfassen Pesticide, Herbizide, Germicide, Biocide, Algicide, Rodenticide, Fungicide, Insekticide, Antioxidantien, Mittel zur Beschleunigung des Pflanzenwachstums, Mittel zur Hemmung des Pflanzenwachstums, Konservierungsmittel, Desinfektionsmittel, Sterilisationsmittel, Katalysatoren, chemische Reaktionspartner, Fermentationsmittel, Nahrungsmittel, Nahrungsmittelzusätze, Nährstoffe, Kosmetika, Arzneimittel, Vitamine, Sexualsterilisationsmittel, die Fruchtbarkeit hemmende Mittel, die Fruchtbarkeit verstärkende Mittel, Luftreiniger, Mikroorganismen schwächende bzw. schädigende Mittel und andere Mittel, die in der Umgebung, in der sie angewandt werden, eine vorteilhafte Wirkung ausüben können.

In der Beschreibung und den Ansprüchen bedeutet der Ausdruck «Arzneimittel» irgendeine physiologisch oder pharmakologisch wirksame Substanz, die eine lokalisierte oder systemische Wirkung oder Wirkungen bei Tieren einschliesslich Säugetieren, Menschen und Primaten, Vögeln, Haus- und Nutztieren, Sport- oder Farmtieren wie Schafen, Ziegen, Vieh, Pferden und Schweinen ausübt, zur Verabreichung an Labortiere wie Mäuse, Ratten und Meerschweinchen und an Fische, Reptilien und Zootiere.

Das Arzneimittel kann in verschiedenen Formen vorliegen, z. B. in Form ungeladener Moleküle, Molekülkomplexe, pharmakologisch geeigneter Salze wie der Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfat, Laurat, Palmitat, Phosphat, Nitrat, Borat, Acetat, Maleat, Tartrat, Oleat und Salicylat. Bei sauren Arzneimitteln können Salze von Metallen, Aminen oder organischen Kationen z. B. quaternäre Ammoniumsalze angewandt werden. Derivate von Arzneimitteln wie Ester, Äther und

Amine, die Löslichkeitseigenschaften besitzen, die sie für die erfindungsgemässen Vorrichtungen geeignet machen, können allein oder im Gemisch mit anderen Arzneimitteln angewandt werden. Es kann auch ein wasserunlösliches Arzneimittel in Form eines wasserlöslichen Derivats davon angewandt werden, um wirksam als gelöster Stoff für die Vorrichtung zu dienen und bei der Freisetzung aus der Vorrichtung wird es durch Enzyme, durch Hydrolyse, durch den pH-Wert des Körpers oder andere metabolische Prozesse in die ursprüngliche Form zurückgeführt oder in eine biologisch wirksame Form. Der Wirkstoff kann in dem Reservoir in Form einer Lösung, Dispersion, Paste, Creme, Teilchen, Granulat, Emulsion, Suspension oder eines Pulvers vorliegen. Das Mittel bzw. der Wirkstoff kann auch mit einem Bindemittel, Dispersionsmittel, Emulgator oder Netzmittel vermischt sein.

Die in der Vorrichtung vorhandene Menge an wirksamem Mittel ist zunächst grösser als die Menge, die in der Flüssigkeit, die in das Reservoir eintritt, gelöst werden kann. In diesem physikalischen Zustand, wenn das Mittel im Überschuss vorhanden ist, wirkt die Vorrichtung so, dass sie durch osmotische Wirkung eine Freisetzung mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit ergibt. Das Schema der Freisetzungsgeschwindigkeit kann auch variiert werden, indem man verschiedene Mengen an Wirkstoff in das Reservoir gibt, um Lösungen zu bilden, enthaltend unterschiedliche Konzentrationen an Wirkstoff zur Freisetzung aus der Vorrichtung.

Die erfindungsgemässen Vorrichtungen werden nach Standard-Verfahren hergestellt. Zum Beispiel besteht ein geeignetes Verfahren zur Herstellung des mikroporösen Reservoirs darin, ein polymeres Pulver mit einem Mittel in kristalliner oder Granulatform zu vermischen und dann unter Hitze oder ohne Erwärmen Druck auf das Gemisch auszuüben, um es in einen Feststoff zu verwandeln, in dem der Wirkstoff eingebettet ist. Der Feststoff wird in die für das Reservoir gewünschte Form und Grösse gebracht. Bei der Anwendung wird der Wirkstoff osmotisch freigesetzt, wobei ein mikroporöses Reservoir mit untereinander verbundenen Hohlräumen, Poren und Kanälen entsteht. Ein anderes Verfahren zur Herstellung des Reservoirs besteht darin, dass man einen Wirkstoff in einem flüssigen Monomer dispergiert und dann das Monomer polymerisiert unter Bildung einer Dispersion des Wirkstoffs in dem Polymer. Dieses Verfahren kann variiert werden durch Anwendung von Gemischen von Monomeren und durch Zugabe polyfunktioneller Monomere, die zu einer Vernetzung des Systems führen können. Mit Hilfe dieses zuletzt genannten Verfahrens können wasserlösliche Polymere und hydrophile Polymere angewandt werden, um das Reservoir herzustellen. Das Reservoir kann auch hergestellt werden aus einem vorher hergestellten mikroporösen Material aus einem Polymer, enthaltend eine lösliche Komponente, die daraus ausgelaugt wird und anschliessendes Tränken des mikroporösen Materials mit einer gesättigten oder übersättigten Lösung des Wirkstoffes, um das Reservoir mit dem Wirkstoff zu beladen. Die Wand kann auf das Reservoir durch Aufsprühen, Eintauchen, Gieszen, Überziehen, Verdampfen des Lösungsmittels, Formen oder Pressen des die Wand bildenden Materials auf das Reservoir hergestellt werden. Die Öffnung in der Wand kann erzeugt werden, indem man einen Teil der Wand mit einem (Klebe-) Band bedeckt, das, nachdem die Wand auf das Reservoir aufgebracht worden ist, entfernt wird, durch Ausschneiden eines Teils der Wand oder durch Ausstanzen einer Öffnung in der Wand. Das Reservoir kann auch hergestellt werden, indem man das Mittel oder ein Gemisch des Mittels mit einem osmotisch wirksamen gelösten Stoffes in einem geschmolzenen Polymer unter Bildung eines Gemisches dispergiert, das dann durch Spritzgiessen oder Giessverfahren zu dem gewünschten Reservoir geformt werden kann. Diese Reservoirs werden dann mit einem die semipermeable Wand

bildenden Material überzogen. Das Reservoir kann auch hergestellt werden durch Vermischen des Mittels mit einer Polymerlösung, die anschliessend gegossen, gehärtet und in die entsprechende Form gebracht werden kann.

5 Die Erfindung wird durch die folgenden nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Eine Vorrichtung zur geregelten und kontinuierlichen Freisetzung des Arzneimittels Kaliumchlorid wurde folgendermassen hergestellt: zunächst wurde eine handelsübliche Matrix, bestehend aus mikroporösem Polyvinylchlorid, enthaltend 750 mg Kaliumchlorid, mit einer semipermeablen Membran bestehend aus Celluloseacetat E-320 der Eastman Kodak überzogen unter Anwendung des Wurster Luftsuspensionsverfahrens. Eine 5%ige Polymerlösung in Aceton wurde angewandt, um Überzüge mit einem Gewicht von 7,5, 16,5 bzw. 24,5 mg auf drei Vorrichtungen zu erzeugen. Diese Beschichtungen entsprechen einer Dicke von 25, 50 bzw. 75 μm . Anschliessend wurden die Vorrichtungen 1 Woche bei 50° C getrocknet, um restliches Lösungsmittel zu entfernen. Mit einem hochtourigen Bohrer wurde eine Öffnung in der semipermeablen Wand jeder Vorrichtung angebracht, um durch einen mikroporösen Weg des Reservoirs mit der Aussenseite der Vorrichtung zu verbinden. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Vorrichtungen wurde in einem Bad gemessen, bestehend aus einer Reihe von 15 Reagenzgläsern, von denen jedes 25 ml destilliertes Wasser von 77° C enthielt. Der Versuch wurde durchgeführt, indem die Vorrichtungen jeweils 1 h in das erste Glas gegeben, dann herausgenommen und 1 h in das zweite Glas gegeben und dann an entsprechenden Orten in die restlichen Gläser gegeben wurden. Die Vorrichtungen wurden langsam bewegt (oscillated), während des gesamten Versuches in den Gläsern, die die Testlösung enthielten.

Die abgegebene Kaliumchloridmenge wurde durch elektrische Leitfähigkeitsmessungen in jedem Reagenzglas bestimmt mit Hilfe eines Leitfähigkeitsmessers, der mit bekannten Standardlösungen geeicht war. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Fig. 7 angegeben. In Fig. 7 ist die Kurve durch die Kreise, die Freisetzungsgeschwindigkeit für ein nicht überzogenes mikroporöses Polyvinylchloridreservoir, enthaltend 750 mg Kaliumchlorid angezeigt, und die Kurve durch die Quadrate zeigt die Freisetzungsgeschwindigkeit für ein mikroporöses Polyvinylchloridreservoir, enthaltend 750 mg Kaliumchlorid, an, das überzogen war mit 7.5 mg semipermeablem Celluloseacetat.

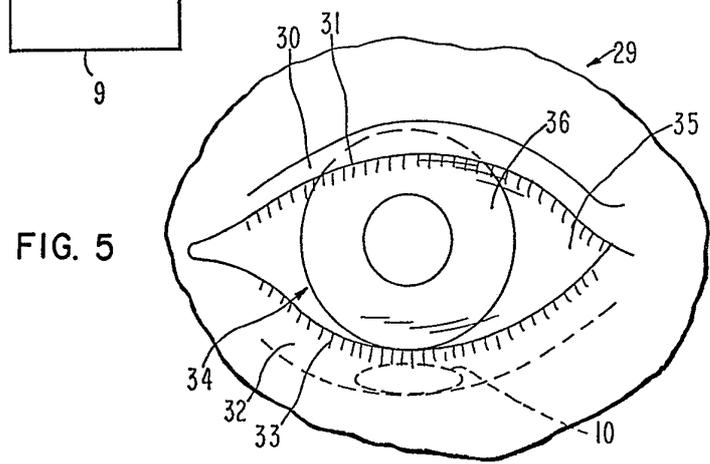
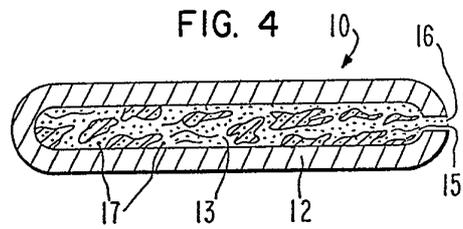
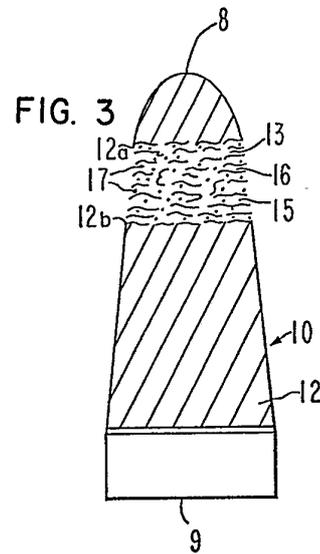
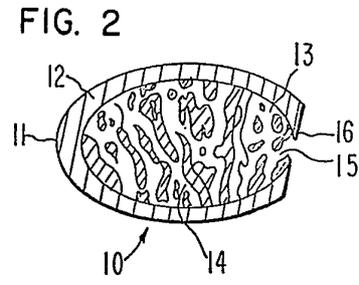
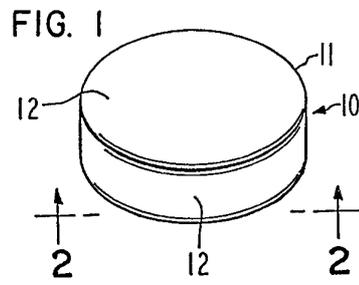
Beispiel 2

Eine Vorrichtung zur osmotischen Freisetzung eines Wirkstoffes wurde folgendermassen hergestellt: zunächst wurde ein Reservoir, bestehend aus 750 mg Kaliumchlorid, eingebettet in eine poröse Polyvinylchloridmatrix, in eine Lösung von 10 Gew. % Celluloseacetat in Dioxan getaucht und das mit dem Film überzogene Reservoir 24 h bei 50° C getrocknet. Hierbei entstand ein Film mit einer Dicke von ungefähr 125 μm . Anschliessend wurde eine Öffnung in dem Film angebracht durch Entfernung von 6 mm des Films mit einem Skalpell, wodurch die Mikroporen in dem Reservoir in Kommunikation standen mit dem Äusseren der Vorrichtung. Eine zweite identische Vorrichtung wurde nach dem gleichen Verfahren hergestellt.

Die Vorrichtungen wurden dann in ein Bad gegeben, das die Vorrichtungen in den Reagenzgläsern, enthaltend 25 ml destilliertes Wasser von 37° C, langsam bewegte (oscillates). Nach 1 h wurde jede Vorrichtung automatisch in ein anderes Reagenzglas überführt und der Einstunden-Cyclus insgesamt 15 h bzw. 15 Gläser lang wiederholt. Es wurde eine Leitfähigkeitsmessvorrichtung angewandt zur Messung der pro Stunde freigesetzten Kaliumchloridmenge. Die Freisetzungsgeschwin-

digkeit einer nicht überzogenen Vorrichtung wurde ebenfalls nach diesem Verfahren gemessen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Vorrichtung ist in Fig. 8 angegeben. In dieser Figur stellt die Kurve, die durch die Kreise gezogen ist, die Freisetzungsgeschwindigkeit für eine nicht überzogene Vorrichtung, bestehend aus 750 mg Kaliumchlorid, dar. Die Kurve, die gezogen ist durch die Dreiecke und Quadrate, gibt die Freisetzungsgeschwindigkeit für die beiden Vorrichtungen an, die semipermeable Wände besitzen, von denen 6 mm entfernt

worden ist. Die Vorrichtungen setzen Kaliumchlorid über eine Zeit von 15 h frei und gleichzeitig wird die Freisetzung in der ersten Stunde um mehr als 60% verringert. Wenn sich die Vorrichtung in einer Umgebung befindet, wo sie angewandt werden soll, z. B. dem Gastrointestinaltrakt, ist die Freisetzungsgeschwindigkeit pro Zeiteinheit im wesentlichen die gleiche für Magenflüssigkeit und Darmflüssigkeit, d. h. die Freisetzung erfolgt im wesentlichen unabhängig von äußeren Faktoren wie Enzymkonzentrationen usw.



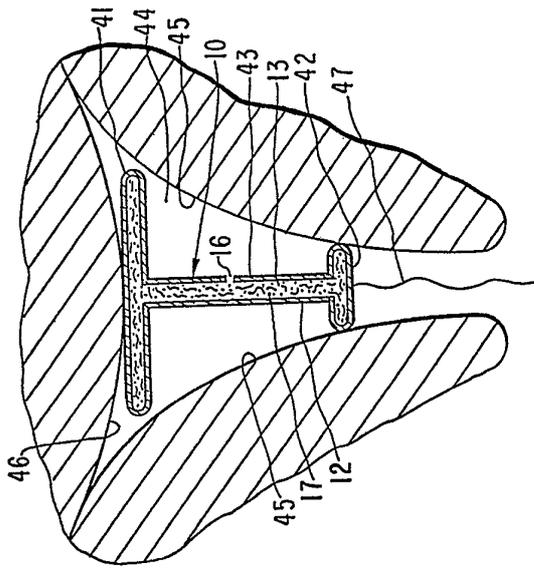


FIG. 6

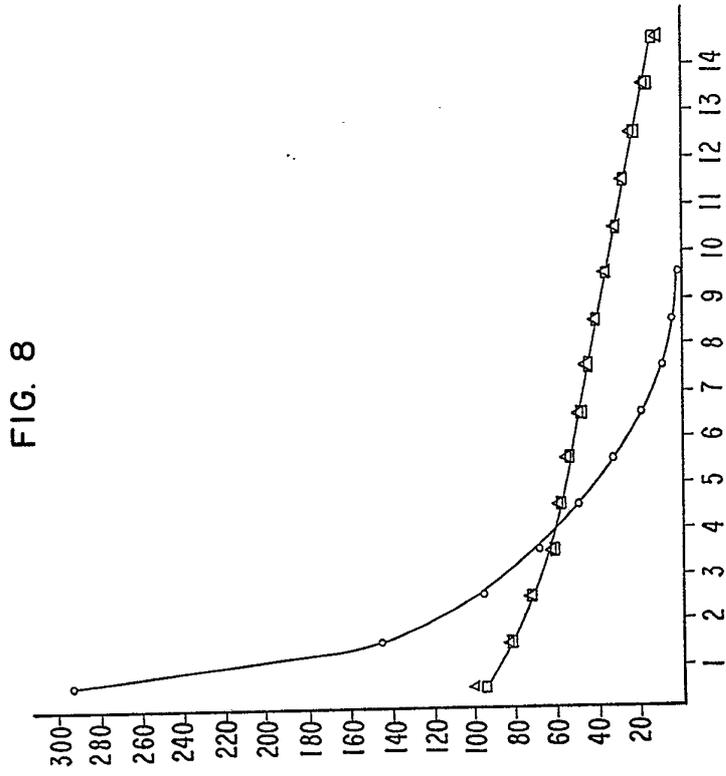


FIG. 8

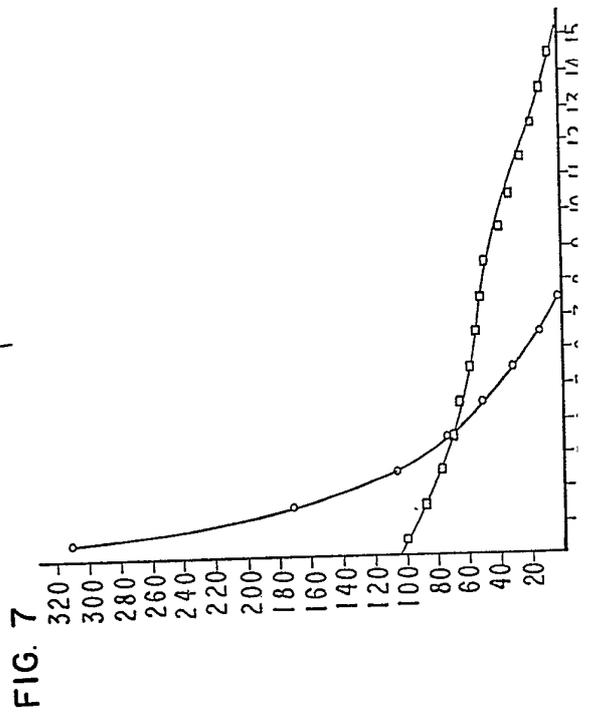


FIG. 7