



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 394 944 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1507/89

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : A61K 9/22

(22) Anmeldetag: 15. 3.1984

A61K 9/24,  
//A61K 31/44, 31/275, 31/195

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1992

(45) Ausgabetag: 27. 7.1992

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 880/84

(30) Priorität:

11. 5.1983 US 493760 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

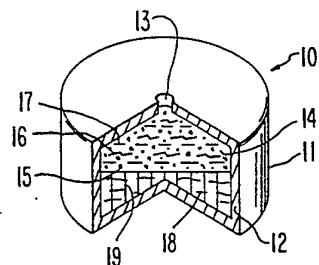
ALZA CORPORATION  
94303 PALO ALTO (US).

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS 2751587 EP-A2 0052917 GB-PS 2116842  
US-PS 3995632 US-PS 4200098 US-PS 4327725

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER VORRICHTUNG ZUR ABGABE EINES WIRKSTOFFES, INSBESONDERE EINES HEILMITTELS, AN EINE WÄSSRIGE VERWENDUNGSUMGEBUNG

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes, insbesondere eines Heilmittels, mit kontrollierter Abgabe an eine wässrige Verwendungsumgebung. Das Verfahren besteht darin, daß man den Wirkstoff mit einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer, welches eine wässrige Flüssigkeit absorbiert, zu einer ersten Zusammensetzung vermischt; ein Osmopolymer welches eine wässrige Flüssigkeit absorbiert und ein höheres Molekulargewicht hat als das in der ersten Zusammensetzung zugegene, mit einem osmotischen Mittel zu einer zweiten Zusammensetzung vermischt; die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung zusammenbringt, und zu einem zweischichtigen Kern verpreßt; ein semipermeables Polymer und ein Lösungsmittel hierfür zu einer wandbildenden Zusammensetzung vermischt; den Kern mit der wandbildenden Zusammensetzung überzieht und einen Austrittsdurchlaß in der Wand bildet.



B

AT 394 944

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes, insbesondere eines Heilmittels, mit kontrollierter Abgaberate an eine wässrige Verwendungsumgebung, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

5 a) den Wirkstoff mit einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer, welches eine wässrige Flüssigkeit absorbiert, vermischt, um eine erste Zusammensetzung zu schaffen;

10 b) ein Osmopolymer, welches eine wässrige Flüssigkeit absorbiert und ein höheres Molekulargewicht hat als das in der ersten Zusammensetzung zugegane, mit einem osmotischen Mittel vermischt, um eine zweite Zusammensetzung zu schaffen;

15 c) die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung zusammenbringt und zu einem zweischichtigen Kern verpreßt;

20 d) ein semipermeables Polymer und ein Lösungsmittel hierfür vermischt, um eine wandbildende Zusammensetzung zu schaffen;

25 e) den Kern mit der wandbildenden Zusammensetzung überzieht, um eine den Kern umgebende Wand zu schaffen; und

30 f) einen Austrittsdurchlaß in der Wand bildet, der die erste Zusammensetzung mit der Außenumgebung der Vorrichtung verbindet, um den Wirkstoff aus der Vorrichtung während der Zeit abzugeben.

Die Vorrichtung ist für die Abgabe von Heilmitteln verwendbar, die auf Grund ihrer Löslichkeiten nur schwierig in einer bekannten Menge und einer kontrollierten Rate aus einem osmotischen Abgabesystem verabreicht werden können.

35 Schon im frühen Altertum hat sowohl die Pharmazie als auch die Medizin nach einem Abgabesystem für die Verabreichung eines Heilmittels gesucht. Der erste geschriebene Hinweis auf eine Dosierungsform ist in dem etwa 1552 v. Chr. geschriebenen Eber-Papyrus zu finden. Der Eber-Papyrus erwähnt Dosierungsformen, wie Anal-suppositorien, Vaginalpessare, Salben, orale Pillenzusammensetzungen und andere Dosierungsarten. Es vergingen etwa 2500 Jahre ohne irgendeinen Fortschritt in der Entwicklung der Dosierungsform, als der arabische

40 Arzt Rhazes, 865-925 n. Chr. die beschichtete Pille erfand. Etwa einhundert Jahre später beschichtete der Perser Avicenna, 980-1037 n. Chr., Pillen mit Gold oder Silber, um die Verträglichkeit für den Patienten zu verbessern und die Wirksamkeit des Heilmittels zu erhöhen. Etwa um diese Zeit wurde auch die erste Tablette in arabischen Manuskripten von Al-Zahrawi, 936-1009 n. Chr., beschrieben. Diese Manuskripte beschreiben eine Tablette gebildet

45 durch die Hohlpressung in zwei gegenüberliegenden Tablettiformen. Die Pharmazie und die Medizin mußten etwa 800 Jahre bis zur nächsten Neuerung in den Dosierungsformen zuwarten, als 1883 Mothes die Kapsel für die Verabreichung von Heilmitteln erfand. Der nächste große Sprung im Bereich der Dosierungsformen kam 1972 mit der Erfindung der osmotischen Abgabevorrichtung durch Theeuwes und Higuchi, die in der US-PS 3 845 770 und der US-PS 3 916 899 beschrieben ist. Die in diesen Patentschriften beschriebenen osmotischen Vorrichtungen

50 bestehen aus einer semipermeablen Wand, welche eine Kammer umgibt, die einen Wirkstoff enthält. Die Wand ist für den Durchtritt einer externen Flüssigkeit durchlässig und im wesentlichen für den Durchtritt des Wirkstoffes undurchlässig. Die Wand weist einen Durchlaß auf, um den Wirkstoff aus der osmotischen Vorrichtung abzugeben. Diese Vorrichtungen geben den Wirkstoff frei, indem durch die semipermeable Wand in die Kammer eine Flüssigkeit mit einer Geschwindigkeit, die durch die Permeabilität der semipermeablen Wand und durch den osmotischen

55 Druckabfall durch die semipermeable Wand bestimmt wird, einsaugt, sodaß eine wässrige Lösung gebildet wird, welche den Wirkstoff enthält, der sodann durch den Durchlaß aus der Vorrichtung abgegeben wird. Diese Vorrichtungen sind für die Abgabe eines Wirkstoffes, der in der Flüssigkeit löslich ist und einen osmotischen Druckgradienten durch die semipermeable Wand gegen die äußere Flüssigkeit erzeugt, von besonderer Wirksamkeit.

60 Eine Pionierleistung hinsichtlich der osmotischen Abgabevorrichtungen wurde der Verabreichungstechnik durch den Erfinder Felix Theeuwes in der US-PS 4 111 202 erbracht. In dieser Patentschrift wird die Abgabekinetik der osmotischen Vorrichtung für die Abgabe von Heilmitteln, die in der Flüssigkeit unlöslich bis stark löslich sind, verbessert, indem die osmotische Vorrichtung mit einer Wirkstoffkammer und einer durch einen Film abgetrennten Kammer für das osmotische Mittel ausgebildet wird. Der Film ist von einer Ruhelage in eine expandierte Lage beweglich. Die osmotische Vorrichtung gibt den Wirkstoff ab, indem durch die semipermeable Wand Flüssigkeit in die Kammer für das osmotische Mittel eingesaugt wird, wobei sich eine Lösung bildet, welche eine Vergrößerung des Volumens der Kammer zur Folge hat und als Triebkraft wirkt, welche gegen den Film zur Anwendung gelangt. Durch diese Kraft wird der Film gegen die Wirkstoffkammer hin expandiert, deren Volumen sich folglich dementsprechend vermindert, wodurch der Wirkstoff durch den Durchlaß aus der osmotischen Vorrichtung abgegeben wird. Obgleich diese Vorrichtung für den beabsichtigten Verwendungszweck erfolgreich arbeitet und obgleich sie für die Abgabe zahlreicher Wirkstoffe verschiedenartiger Löslichkeit eingesetzt werden kann, ist ihre Verwendung auf Grund der Herstellungsstufen und -kosten für die Erzeugung und die Anordnung des beweglichen Filmes in der Kammer der osmotischen Vorrichtung begrenzt.

65 In der US-PS 4 327 725, Richard Cortese und Felix Theeuwes, ist eine osmotische Abgabevorrichtung für die

5 Abgabe von Heilmitteln beschrieben, welch letztere aufgrund ihrer Löslichkeiten in wässerigen und biologischen Flüssigkeiten nur schwierig in größeren Mengen bei kontrollierten Abgaberaten während der Zeit abgegeben werden können. Die osmotischen Vorrichtungen gemäß dieser Patentschrift weisen eine semipermeable Wand auf, die eine Kammer umgibt, welche einen Wirkstoff, der in wässerigen und biologischen Flüssigkeiten unlöslich bis stark löslich ist, und ein expandierbares Hydrogel enthält. Während der Verwendung expandiert das Hydrogel in Gegenwart einer in die Vorrichtung eintretenden äußeren Flüssigkeit, wobei der Wirkstoff durch den Durchlaß aus der Vorrichtung abgegeben wird. Diese Vorrichtung arbeitet für ihre beabsichtigte Verwendung zufriedenstellend und ist dazu geeignet, viele schwierig abzugebende Heilmittel für den für sie bestimmten Zweck abzugeben. Es wurde nun beobachtet, daß die Verwendung einer solchen Vorrichtung begrenzt ist, weil dem Hydrogel die Fähigkeit fehlt, genügend Flüssigkeit für die zum Ausstoß des Wirkstoffes aus der Vorrichtung erforderliche maximale Selbstexpansion aufzunehmen.

10 15 Für den mit der Abgabetechnik vertrauten Fachmann ist es offensichtlich, daß, wenn eine osmotische Vorrichtung geschaffen werden könnte, die einen hohen Grad an osmotischer Aktivität für die Abgabe eines Heilmittels durch Erzeugung *in situ* einer expandierenden Kraft entwickeln würde, die ausreicht, die Maximalmenge an Wirkstoff in einer kontrollierten Rate aus einer osmotischen Vorrichtung abzugeben, dies einen positiven Beitrag und einen Fortschritt in der Abgabetechnik darstellen würde. Desgleichen ist es offensichtlich, daß auf dem Gebiet der Pharmazie und der Medizin eine osmotische Abgabevorrichtung praktische Anwendung finden würde, die eine zweifach-thermodynamische osmotische Aktivität für die Abgabe erhöhter Mengen eines Heilmittels besitzt.

20 25 Die erfindungsgemäß herstellbare Vorrichtung stellt gegenüber den bekannten Vorrichtungen eine weitere Verbesserung und einen weiteren Fortschritt dar. Sie ermöglicht die Abgabe *in vivo* eines Heilmittels, welches nur schwierig verabreicht werden kann und dessen Verabreichung nunmehr in therapeutisch wirksamen Mengen während der Zeit erfolgen kann.

25 30 Die erfindungsgemäße Vorrichtung ermöglicht eine höhere Beladung mit einem wasserunlöslichen oder einem schwach wasserlöslichen Arzneimittel und die Abgabe des Arzneimittels in einer kontrollierten Rate und im wesentlichen kontinuierlich während der Zeit.

35 35 Mit der erfindungsgemäß herstellbaren Vorrichtung kann ein pH-abhängiges Heilmittel abgegeben werden, indem ein neutrales Medium für die Abgabe des Heilmittels in einer feindispersen Form zum Zwecke der Vergrößerung der Oberfläche und Maximierung der Lösungsgeschwindigkeit des Heilmittels geschaffen wird.

40 45 Weiters wird die Abgabe eines Heilmittels mit sehr niedriger Lösungsrate, d. i. die Begrenzungsstufe der Rate für die Abgabe des Arzneistoffes aus dem System, ermöglicht, welches Arzneimittel jedoch nunmehr unter Verwendung einer osmotischen Zusammensetzung gegeben werden kann, die *in situ* als Benetzungsmittel und Lösemittel für die Erhöhung der Lösungsrate und der Löslichkeit des Arzneimittels fungiert, sodaß dessen Abgabe aus dem osmotischen System verbessert wird.

50 55 Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann ein vollständiger pharmazeutischer Dosierungsbereich bestehend aus schlecht löslichen bis stark löslichen Mitteln mit einer kontrollierten Rate und kontinuierlich während einer bestimmten Zeitperiode verabreicht werden, wobei die Verwendung der Vorrichtung eine Intervention nur zu Beginn und möglicherweise am Ende des Behandlungsbereiches erfordert.

55 60 Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung sind deutlicher der folgenden Beschreibung unter Hinweis auf die beiliegenden Zeichnungen zu entnehmen.

65 70 In den verschiedene Ausführungsformen der Erfindung beispielsweise erläuternden Zeichnungen zeigt Fig. 1 in perspektivischer Darstellung eine osmotische Vorrichtung für die orale Verabreichung eines Heilmittels in den Magen-Darm-Trakt; Fig. 2 eine perspektivische Schnittdarstellung der osmotischen Vorrichtung gemäß Fig. 1, wobei der Aufbau der Vorrichtung verdeutlicht wird; Fig. 3 eine perspektivische Schnittdarstellung der osmotischen Vorrichtung gemäß Fig. 1, wobei die osmotische Vorrichtung in Verwendung und unter Abgabe eines Heilmittels aus der osmotischen Vorrichtung dargestellt ist; Fig. 4 in perspektivischer Schnittdarstellung die Vorrichtung gemäß Fig. 1 und im Zusammenhang mit Fig. 3 gesehen, wobei die osmotische Vorrichtung während der Verwendung und bei Abgabe einer größeren Menge an Heilmittel veranschaulicht ist; Fig. 5 eine osmotische therapeutische Vorrichtung mit teilweise weggebrochener Wand für die Abgabe eines Heilmittels in einen Körperhohlraum, wie beispielsweise in den Analraum und in den Vaginalraum; Fig. 6 die osmotische Vorrichtung gemäß Fig. 5 mit einer anderen Wandstruktur; Fig. 7 die osmotische Vorrichtung gemäß Fig. 5 mit einer anderen Wandstruktur als die der Vorrichtung gemäß Fig. 6; Fig. 8 ist eine Darstellung der Gewichtszunahme als Funktion der Zeit für ein Polymer, welches in einer semipermeablen Membran eingekapselt ist und wenn dieses eingekapselte Polymer in Wasser gelegt wird; Fig. 9 veranschaulicht die Gesamtmenge an freigesetztem Arzneimittel aus einer Vorrichtung bestehend aus einem Osmopolymer mit zwei verschiedenen Molekulargewichten; Fig. 10 veranschaulicht die Gesamtmenge an Arzneimittel, welches aus einer Vorrichtung bestehend aus anders aufgebauten Osmopolymeren freigesetzt wird; Fig. 11 veranschaulicht die osmotischen Druckkurven für eine Anzahl von osmotischen Mitteln und eine Anzahl von Zusammensetzungen bestehend aus Osmopolymer/osmotischem Mittel; Fig. 12 zeigt das Gesamtfreisetzungprofil

5 für ein osmotisches System bestehend aus zwei verschiedenen Osmopolymeren; Fig. 13 veranschaulicht die Freisetzungsraten pro Stunde für ein sich von dem gemäß Fig. 9 unterscheidendem osmotischen System enthaltend ein Osmopolymer mit zwei verschiedenen Molekulargewichten; Fig. 14 zeigt die Gesamtmenge welche aus einer einzeln zusammengesetzten, nur aus einer Schicht bestehenden Vorrichtung freigesetzt wurde; Fig. 15 ist eine Darstellung der Gesamtfreisetzung in vivo und in vitro für eine durch die osmotische Vorrichtung abgegebene Arzneistoffsubstanz; Fig. 16 veranschaulicht die Gesamtfreisetzung in vivo und in vitro für ein anderes durch eine osmotische Vorrichtung abgegebenes Arzneimittel.

10 In den Zeichnungen sind gleiche Teile durch gleiche Bezugsziffern bezeichnet. Die im vorstehenden Beschreibungsteil und bei der Beschreibung der Zeichnungen verwendeten Ausdrücke werden im Text näher erläutert.

15 In den Zeichnungen sind verschiedene Ausführungsbeispiele von erfindungsgemäß herstellbaren osmotischen Vorrichtungen beschrieben. Die Fig. 1 zeigt eine osmotische Vorrichtung (10) bestehend aus einem Körperteil (11) mit einer Wand (12) einem Durchlaß (13) für die Abgabe des Heilmittels aus der osmotischen Vorrichtung (10).

20 In Fig. 2 ist die osmotische Vorrichtung (10) gemäß Fig. 1 im Schnitt veranschaulicht. Gemäß Fig. 2 weist die osmotische Vorrichtung (10) einen Körper (11) und eine semipermeable Wand (12) auf, welche eine innere Kammer (14) bildet und diese umschließt, welche Kammer über den Durchlaß (13) mit der Außenumgebung der osmotischen Vorrichtung (10) in Verbindung steht. Die Kammer (14) enthält eine erste osmotische Zusammensetzung bestehend aus einem Heilmittel (15), welches punktiert dargestellt ist und in der in die Kammer (14) eingezogenen Flüssigkeit unlöslich bis stark löslich sein kann, einem osmotischen Mittel (16), das in gewellten Linien dargestellt und in der in die Kammer (14) eingezogenen Flüssigkeit löslich ist und durch die semipermeable Wand (12) gegen die äußere Flüssigkeit einen osmotischen Druckgradienten erzeugt, sowie aus einem durch horizontale Striche dargestellten Osmopolymer (17), das Flüssigkeit in die Kammer (14) einsaugt und durch die semipermeable Wand (12) gegen die in der Verwendungsumgebung zugegogene äußere Flüssigkeit einen osmotischen Druckgradienten erzeugt. Die Wand (12) besteht aus einer semipermeablen Zusammensetzung, die für den Durchtritt der äußeren Flüssigkeit durchlässig und für den Durchtritt des Mittels (15), des osmotischen Mittels (16) und des Osmopolymers (17) im wesentlichen undurchlässig ist. Die semipermeable Wand (12) ist nicht toxisch und hält ihre physikalische und chemische Integrität während der Abgabedauer der Vorrichtung (10) aufrecht.

25 In der Kammer (14) ist weiters, abgelegen vom Durchlaß (13), eine zweite osmotische Zusammensetzung untergebracht, welche mit der ersten Zusammensetzung in Berührungs kontakt steht. Die zweite Zusammensetzung ist expandierbar und entwickelt eine Triebkraft, welche mit der ersten osmotischen Zusammensetzung zusammenwirkt, um eine Maximalmenge an Heilmittel (15) aus der osmotischen Vorrichtung (10) abzugeben. Die zweite osmotische Zusammensetzung besteht aus einem osmotischen Mittel (18), das in der in die Kammer (14) eingesaugten Flüssigkeit löslich ist und gegen eine Flüssigkeit aus der Umgebung durch die Wand (12) einen osmotischen Druckgradienten erzeugt und mit einem Osmopolymer (19) vermischt ist, welches in die Kammer (14) Flüssigkeit einsaugt und gegen eine Flüssigkeit aus der Umgebung durch die Wand (12) einen osmotischen Druckgradienten erzeugt. Die Osmopolymeren (17 und 19) sind hydrophile wasserlösliche oder schwach vernetzte wasserunlösliche Polymere und besitzen osmotische Eigenschaften, durch welche sie befähigt sind, Flüssigkeiten aus der Außenumgebung anzusaugen und durch die semipermeable Wand gegen die Flüssigkeit aus der Umgebung einen osmotischen Druckgradienten zu erzeugen, weiters sind sie befähigt, in Gegenwart der Flüssigkeit zu quellen oder zu expandieren. 30 Die Osmopolymeren (17 und 19) sind mit den osmotischen Mitteln (16 und 18) vermischt, um das Maximalvolumen an Flüssigkeit aus der Umgebung in die Kammer (14) einzusaugen. Diese Flüssigkeit steht den Osmopolymeren (17 und 19) zur Verfügung, um die Volumenrate zu optimieren und eine totale Expansion der Osmopolymeren (17 und 19) herbeizuführen. D. h., die Osmopolymeren (17 und 19) absorbieren die in die Kammer (14) durch die osmotische Saugwirkung der Osmopolymeren (17 und 19), ergänzt durch die osmotische Saugwirkung der osmotischen Mittel (16 und 18) eingesaugte Flüssigkeit, um eine maximale Expansion der Osmopolymeren (17 und 19) zu einer 35 größeren Masse herbeizuführen.

40 Während der Verwendung der Vorrichtung erfolgt die Abgabe des Heilmittels (15) aus der osmotischen Vorrichtung (10) gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung durch (1) Ansaugen von Flüssigkeit aus der Außenumgebung durch die erste Zusammensetzung zwecks Bildung einer Suspension in situ und Abgabe der Suspension durch den Durchlaß und gleichzeitig durch (2) Ansaugen der Flüssigkeit durch die zweite Zusammensetzung, um die erste Zusammensetzung zu quellen und um zu bewirken, daß die erste Zusammensetzung mitwirkt, um die Heilmittelsuspension durch den Durchlaß auszudrücken. Die osmotische Vorrichtung kann als Zylinder betrachtet werden, wobei die zweite Zusammensetzung nach der Art der Bewegung eines Kolbens expandiert, um die Arzneimittelsuspension aus der osmotischen Vorrichtung abzugeben. Obgleich die in den Fig. 1 und 2 gezeigte Form der osmotischen Vorrichtung nicht genau einem Zylinder entspricht, ist sie diesem soweit ähnlich, daß sie durch folgende physikalische Analyse gekennzeichnet werden kann. In dieser Analyse ist die Volumenrate der durch die osmotische Vorrichtung erzielten Abgabe  $F_t$  aus zwei Quellen zusammengesetzt; die Wasseransaugrate durch die

erste Zusammensetzung  $F$  und die Wasseransaugrate durch die zweite Zusammensetzung  $Q$ , worin:

$$F_t = F + Q \quad (1)$$

5 Da die Grenzschicht zwischen der ersten Zusammensetzung und der zweiten Zusammensetzung während des Betriebes der osmotischen Vorrichtung nur sehr wenig hydratisiert, findet eine unbedeutende Wassermigration zwischen diesen Zusammensetzungen statt. Somit gleicht die Wasseransaugungsrate der zweiten Zusammensetzung,  $Q$ , die Expansion ihres Volumens aus

10

$$\frac{dv_p}{dt} = Q \quad (2)$$

Die Gesamtabgaberate aus der osmotischen Vorrichtung beträgt sodann

15

$$\frac{dm}{dt} = F_t \cdot C = (F + Q)C \quad (3)$$

20 worin  $C$  die Konzentration des Heilmittels in der abgegebenen Aufschlämmung ist. Die Erhaltung des Volumens der osmotischen Vorrichtung,  $V$ , und die Oberfläche,  $A$ , ergeben die Gleichungen 4 und 5:

25

$$V = V_d + V_p \quad (4)$$

$$A = A_d + A_p \quad (5)$$

30 worin  $V_d$  und  $V_p$  gleich den Volumen der ersten Zusammensetzung bzw. der zweiten Zusammensetzung sind, und worin  $A_d$  und  $A_p$  gleich der Berührungsfläche mit der Wand der ersten Zusammensetzung bzw. der zweiten Zusammensetzung sind. Während der Verwendung werden sowohl  $V_p$  als auch  $A_p$  mit der Zeit größer, wogegen  $V_d$  und  $A_d$  mit der Zeit, während die Vorrichtung das Heilmittel abgibt, abnehmen.

Das Volumen der zweiten Zusammensetzung, welche mit der Zeit expandiert, während Flüssigkeit in die Kammer eingesaugt wird, ist durch die Gleichung 7 gegeben:

35

$$V_p = \int \left( \frac{W_H}{W_p} \right) \quad (7)$$

40 worin  $W_H$  das Gewicht der durch die zweite Zusammensetzung eingesaugten Flüssigkeit,  $W_p$  das Gewicht der in der Vorrichtung ursprünglich zugegenen zweiten Zusammensetzung, und  $W_H/W_p$  das Verhältnis von Flüssigkeit zum ursprünglich in der zweiten Zusammensetzung vorhandenem Feststoff ist, wobei  $V_p$  gleich

45

$$\left( 1 + \frac{W_H}{W_p} \right) \frac{W_p}{e} \quad \text{ist,}$$

50 worin  $e$  die Dichte der zweiten Zusammensetzung entsprechend  $W_H/W_p$  bedeutet. Demnach ist, bezogen auf die Geometrie eines Zylinders, worin  $r$  der Radius des Zylinders ist, die Einsaugfläche wie folgt auf das Volumen der gequollenen zweiten Zusammensetzung bezogen:

$$A_p = r^2 + \frac{2}{r} \frac{W_p}{e} \quad 1 + \frac{W_H}{W_p} \quad (8)$$

55

$$A = A_d - A_p \quad (9)$$

Die Flüssigkeitseinsaugraten in jede Kammer sind:

$$F = \left( \frac{k}{h} \right) \left( A_d \Delta \pi_d \right) \quad (10)$$

$$Q = \left( \frac{k}{h} \right) \left( A_p \Delta \pi_p \right) \quad (11)$$

worin  $k$  die osmotische Permeabilität der Wand und  $h$  die Wanddicke ist und  $\Delta \pi_d$  und  $\Delta \pi_p$  die osmotischen Gradienten für die erste bzw. für die zweite Zusammensetzung bedeuten. Die Gesamtabgaberate beträgt daher:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k}{h} C \left\{ \left[ A - \pi r^2 - \frac{2}{\pi r} \frac{W_p}{p} \left( 1 + \frac{W_H}{W_p} \right) \right] \Delta \pi_d + \left[ \pi r^2 + \frac{2}{\pi r} \frac{W_p}{p} \left( 1 + \frac{W_H}{W_p} \right) \right] \Delta \pi_p \right\} \quad (12)$$

Die Figuren 3 und 4 zeigen die osmotische Vorrichtung gemäß der Fig. 1 und 2 im Funktionszustand. Gemäß den Fig. 3 und 4 wird bei der osmotischen Vorrichtung (10) die Flüssigkeit durch die erste Zusammensetzung in einer Rate angesaugt, die durch die Permeabilität der Wand und den osmotischen Druckgradienten durch die Wand bestimmt wird. Die angesaugte Flüssigkeit bildet kontinuierlich eine das Arzneimittel enthaltende Lösung oder ein Gel des osmotischen Mittels und des Osmopolymers, welche das Arzneimittel in Suspension enthält, wobei in jedem Falle die Lösung oder die Suspension durch die kombinierten Wirkungsweisen der Vorrichtung (10) freigesetzt werden. Diese Wirkungsweisen umfassen die osmotische Abgabe der Lösung oder der Suspension durch den Durchlaß aufgrund der andauernden Bildung von Lösung oder Suspension und die Quellung und Volumsvergrößerung der zweiten Zusammensetzung, welche durch die Vergrößerung der vertikalen Linien in den Fig. 3 und 4 veranschaulicht ist. Die letzterwähnte Quellung und Volumsvergrößerung übt einen Druck gegen die Lösung oder Suspension aus, wobei auf die erste Zusammensetzung eingewirkt und gleichzeitig die Abgabe des Heilmittels an die Außenumgebung der Vorrichtung veranlaßt wird.

Die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung wirken zusammen, um im wesentlichen zu gewährleisten, daß die Abgabe des Heilmittels aus der Kammer während einer längeren Zeitperiode nach zwei Methoden erfolgt. Erstens saugt die erste Zusammensetzung durch die Wand Flüssigkeit aus der Umgebung an und bildet entweder eine Lösung oder eine Suspension, wobei der letzte Teil derselben (bei Abwesenheit der zweiten Zusammensetzung) praktisch nicht mehr abgegeben würde, weil die Triebkraft mit der Zeit abnimmt. Zweitens wirkt die zweite Zusammensetzung im Zuge zweier gleichzeitiger Arbeitsweisen: Erstens wirkt die zweite Zusammensetzung dahingehend, daß sie kontinuierlich Heilmittel konzentriert, indem sie Flüssigkeit aus der ersten Zusammensetzung ansaugt, um auf diese Weise beizutragen, daß die Konzentration des Heilmittels nicht unter den Sättigungswert fällt, zweitens saugt die zweite Zusammensetzung Flüssigkeit aus der Außenumgebung durch die Wand an und erhöht kontinuierlich ihr Volumen, sodaß gegen die erste Zusammensetzung eine Kraft ausgeübt und das Volumen des Heilmittels vermindert wird, wodurch das Heilmittel gegen den Durchlaß in der Kammer hingetrieben wird. Da weiters die separate Lösung oder Suspension, die in der ersten Kammer gebildet wird, ausgequetscht wird, befindet sich die osmotische Zusammensetzung in enger Berührung mit der Innenwand und erzeugt einen konstanten osmotischen Druck und somit eine konstante Abgaberate in Verbindung mit der zweiten Zusammensetzung. Die Quellung und Expansion der zweiten Zusammensetzung und die damit verbundene Volumsvergrößerung gewährleisten zusammen mit der gleichzeitigen entsprechenden Volumsreduktion der ersten Zusammensetzung die Abgabe des Heilmittels in einer kontrollierten Rate während der Zeit.

Die Vorrichtung (10) gemäß den Fig. 1 bis 4 kann in verschiedener Weise ausgebildet sein, einschließlich die derzeit bevorzugte Ausbildung für die orale Verwendung zur Abgabe entweder eines lokal oder eines systematisch wirkenden Arzneimittels im Magen-Darm-Trakt. Das orale System (10) kann verschiedene bekannte Formen und Größen besitzen, beispielsweise kann es rund mit einem Durchmesser von 4,7 bis 12,7 mm ausgebildet sein. Unter diesen Formen eignet sich das System (10) für die Verabreichung des Arzneimittels an zahlreiche Lebewesen, einschließlich warmblütige Tiere, Menschen, Reptilien und Fische.

Die Fig. 5, 6 und 7 zeigen eine andere Ausführungsform einer osmotischen Vorrichtung (10) für die Anordnung in Körperräumen, wie beispielsweise in der Vagina oder im anorektalen Kanal. Die Vorrichtung (10) hat eine zylindrische

5 selbsttragende längliche Form mit abgerundetem Einführungsende (20) und Anhängende (21) und ist mit Schnüren (22) versehen, um die Vorrichtung (10) einfach mit der Hand aus einem biologischen Kanal entfernen zu können. Die Vorrichtung (10) ist strukturell mit der oben beschriebenen Vorrichtung (10) identisch und arbeitet in derselben Weise. In Fig. 5 ist die Vorrichtung (10) mit einer semipermeablen Wand (23) ausgebildet, in Fig. 6 mit einer geschichteten Wand (24) bestehend aus einer inneren semipermeablen Schicht (25) neben der Kammer (14) und einer äußeren mikroporösen Schicht (26), die von der Kammer (14) entfernt liegt. In Fig. 7 besteht die Vorrichtung (10) aus einer geschichteten Wand (28) gebildet aus einer mikroporösen Schicht (29) in der Nähe der Kammer (14) und aus einer semipermeablen Schicht (30), welche der Umgebung, in welcher die Vorrichtung angewendet wird, ausgesetzt ist und als Schicht auf der mikroporösen Schicht (29) vorliegt. Die Vorrichtung (10) gibt ein Arzneimittel 10 für die Absorption durch die Vaginal-Mucosa, oder durch die anorektale Mucosa ab, um *in vivo* einen lokalen Effekt oder einen Systemeffekt während einer verlängerten Zeitdauer zu erzeugen.

15 Die osmotischen Vorrichtungen gemäß der Fig. 1 bis 7 können zur Abgabe zahlreicher Mittel, einschließlich von Heilmitteln, mit einer kontrollierten Geschwindigkeit unabhängig von der pH-Abhängigkeit des Arzneimittels oder wenn die Löslichkeit des Mittels zwischen niedrig und hoch in der flüssigen Umgebung, wie beispielsweise in der 20 gastrischen intestinalen Flüssigkeit, schwanken kann, verwendet werden. Weiters gestatten die osmotischen Vorrichtungen eine hohe Beladung mit Mitteln mit geringer Löslichkeit und deren Abgabe in ausreichenden therapeutischen Mengen. Die Fig. 1 bis 7 zeigen Beispiele verschiedener osmotischer Vorrichtungen, wie sie 25 erfundungsgemäß ausgebildet sein können, es ist jedoch offensichtlich, daß diese Vorrichtungen auch eine Vielzahl von anderen Formen, Größen und Ausbildungen für die Abgabe des Heilmittels an die für ihre Verwendung zugeschriebene Umgebung aufweisen können. Beispiele sind Vorrichtungen für die buccale Anwendung, Implantat-Vorrichtungen, künstliche Drüsen, cervikale Vorrichtungen, intrauterine Vorrichtungen, Vorrichtungen zur Verwendung im Ohr, in der Nase, in der Haut, subkutane Vorrichtungen sowie Vorrichtungen zur Abgabe in das Blut. Die Vorrichtungen können auch derartig bemessen, geformt und aufgebaut sein, daß sie sich zur Abgabe eines 30 Wirkstoffes in Flüssen, Aquarien, auf Feldern, in Fabriken, Reservoirs, Laborapparaturen, Gewächshäusern, Transporteinrichtungen, Schiffahrtseinrichtungen, Militäreinrichtungen, Spitätern, Tierkliniken, Pflegeheimen, landwirtschaftlichen Betrieben, Tiergärten und Krankenzimmern, sowie bei chemischen Reaktionen und auf anderen eignen.

35 Erfundungsgemäß wurde gefunden, daß man die osmotische Abgabevorrichtung (10) herstellen kann, wenn man in gegenseitiger Zusammenwirkung eine erste osmotische Zusammensetzung und eine zweite osmotische Zusammensetzung in der Kammer der Vorrichtung unterbringt. Die Kammer ist durch eine Wand aus einem Material begrenzt, welches das Heilmittel, das osmotische Mittel, das Osmopolymer u. dgl. nicht nachteilig beeinflußt. Die Wand ist für den Durchtritt einer äußeren Flüssigkeit, wie Wasser und biologische Flüssigkeiten, durchlässig und für den Durchtritt von Wirkstoffen, osmotischen Mitteln, Osmopolymeren u. dgl. im wesentlichen undurchlässig. Die Wand besteht aus einem Material, welches ein Tier oder einen Wirt nicht schädigt und die selektiv semipermeablen Materialien, die für die Bildung der Wand verwendet werden, sind nicht erodierbar und in Flüssigkeiten unlöslich. Typische Materialien für die Bildung der Wände sind gemäß einer Ausführungsform der Erfindung Zelluloseester, Zelluloseäther und Zelluloseester-Äther. Diese Zellulosepolymeren haben einen Substitutionsgrad, D.S., an der Anhydroglukoseeinheit von mehr als 0 bis zu 3. Unter Substitutionsgrad ist die durchschnittliche Anzahl an 40 ursprünglich an der das Zellulosepolymer bildenden Anhydroglukoseeinheit zugegenen Hydroxylgruppen, die durch eine substituierende Gruppe ersetzt sind, zu verstehen. Beispiele solcher repräsentativer Materialien sind solche der Gruppe Zelluloseacrylat, Zellulosediacrylat, Zellulosetriacrylat, Zelluloseacetat, Zellulosediacetat, Zellulosetriacetat, Mono-, Di- und Trizellulosealkanylate, Mono-, Di- und Trizellulosearoylate u. dgl. Beispiele solcher Polymere sind Zelluloseacetat mit einem D.S. von 1 bis 2 und einem Acetylgehalt von 21 bis 35 %; Zelluloseacetat mit einem D.S. von 2 bis 3 und einem Acetylgehalt von 35 bis 44,8 %; u. dgl. Beispiele von speziellen 45 Zellulosepolymeren sind Zellulosepropionat mit einem D.S. von 1,8 und einem Propiylgehalt von 39,2 bis 45 % und einem Hydroxylgehalt von 2,8 bis 5,4 %; Zelluloseacetatbutyrat mit einem D.S. von 1,8 und einem Acetylgehalt von 13 bis 15 % und einem Butyrylgehalt von 34 bis 39 %; Zelluloseacetatbutyrat mit einem Acetylgehalt von 2 bis 29 %, einem Butyrylgehalt von 17 bis 53 % und einem Hydroxylgehalt von 0,5 bis 4,7 %; Zellulosetracylate mit einem D.S. von 2,9 bis 3, wie Zellulosetrivalerat, Zellulosetrilaurat, Zellulosetripalmitat, Zellulosetrisuccinat und Zellulosetrioctanoat; Zellulosediacylate mit einem D.S. von 2,2 bis 2,6, wie Zellulosedisuccinat, Zellulosedipalmitat, Zellulosedioctanoat, Zellulosedipental, Coester der Zellulose, wie Zelluloseacetat, Butyrat und Zelluloseacetatpropionat u. dgl.

50 Beispiele weiterer semipermeabler Polymere sind Äthylzellulose, Zellulosenitrat, Acetaldehyddimethylacetat, Zelluloseacetatmethylcarbamat, Zelluloseacetatdimethylaminoacetat, semipermeable Polyamide, semipermeable Polyurethane, semipermeable, sulfonierte Polystyrole, vernetzte selektiv semipermeable Polymere gebildet durch Copräzipitation eines Polyanions und eines Polykations, wie den US-PS 3 173 876; 3 276 586; 3 541 005; 3 541 006 und 3 546 142 zu entnehmen ist; semipermeable Polymere gemäß Loeb und Sourirajan in der US-PS 3 133 132; leicht

5 vernetzte Polystyrolderivate; vernetztes Poly(natriumstyrolsulfonat), vernetztes Poly(vinylbenzyltrimethyl-  
amoniumchlorid), semipermeable Polymere mit einer Flüssigkeitspermeabilität von  $10^{-5}$  bis  $10^{-1}$   $\text{cm}^3 \cdot 0,025 \text{ mm}/\text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar}$  ( $\text{cc} \cdot \text{mil}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{atm}$ ), ausgedrückt pro bar  $10^{-8}$  hydrostatischer oder osmotischer Druckdifferenz durch die semipermeable Wand. Die Polymere sind aus den US-PS 3 845 770; 3 916 899 und 4 160 020 und aus dem Handbook of Common Polymers, von Scott, J.R. und Roff, W.J., 1971, veröffentlicht von CRC Press, Cleveland, Ohio, bekannt.

10 In der laminierten Wand bestehend aus einer semipermeablen Schicht und einer mikroporösen Schicht sind die Schichten in laminarer Anordnung vorhanden und wirken unter Bildung einer einheitlichen laminierten Wand zusammen, welche ihre physikalische und chemische Integrität beibehält und während des ganzen Ablaufs der Freisetzung der Wirksubstanz aus einer osmotischen Vorrichtung nicht in ihre Schichten zerfällt. Die semipermeable Schicht besteht aus den oben angegebenen semipermeablen polymeren Materialien, den semipermeablen Homopolymeren, den semipermeablen Copolymeren u. dgl.

15 Mikroporöse Schichten, die sich für die Herstellung einer osmotischen Vorrichtung eignen, bestehen gewöhnlich aus vorgeformten mikroporösen polymeren Materialien und polymeren Materialien, welche zur Bildung einer mikroporösen Schicht in der Benützungsumgebung befähigt sind. Bei beiden Ausführungsformen sind die mikroporösen Materialien laminiert, um die laminierte Wand zu bilden. Die für die Bildung der mikroporösen Schicht geeigneten vorgeformten Materialien sind im wesentlichen inert, sie halten während der ganzen Freisetzungperiode des Wirkstoffes ihre physikalische und chemische Integrität bei und sie können allgemein als schwammartig bezeichnet werden, sodaß sie eine Stützstruktur für eine semipermeable Schicht und auch eine Stützstruktur für die mikroskopisch großen, miteinander verbundenen Poren oder Hohlräume bilden. Die Materialien können isotrop sein, wobei die Struktur durch den ganzen Querschnittsbereich homogen ist, oder sie sind anisotrop, wobei die Struktur durch den ganzen Querschnittsbereich nicht homogen ist. Die Poren können zusammenhängende Poren sein, welche eine Öffnung an beiden Seiten einer mikroporösen Schicht besitzen, Poren, die durch verschlungene Wege miteinander verbunden sind, wie regelmäßig oder unregelmäßig geformte, einschließlich gekrümmte, gekrümmte lineare, willkürlich orientierte kontinuierliche und gehindert verbundene Poren, sowie Poren mit anderen mikroskopisch erkennbaren Wegen. Gewöhnlich wird die mikroporöse Schicht durch die Porengröße, die Anzahl der Poren, die Verschlungenheit der mikroporösen Wege und die Porosität, bezogen auf die Größe und die Anzahl der Poren, definiert. Die Porengröße einer mikroporösen Schicht kann leicht durch Messen des beobachteten Poredurchmessers an der Oberfläche des Materials unter dem Elektronenmikroskop ermittelt werden. Gewöhnlich können für die Herstellung einer mikroporösen Schicht Materialien, die 5 bis 95 % Poren mit einer Porengröße von  $10^{-9}$  bis  $10^{-4}$  m besitzen, verwendet werden. Die Porengröße und andere, die mikroporöse Struktur charakterisierenden Parameter können auch im Zuge von Durchflußmessungen erhalten werden, wobei ein Flüssigkeitsdurchfluß, J, durch eine Druckdifferenz  $\Delta P$ , durch die Schicht erzeugt wird. Der Flüssigkeitsdurchfluß durch die Schicht mit Poren von gleichmäßigem Radius, die sich durch die Membran und senkrecht zu deren Fläche mit der Größe A erstrecken, ist durch die Beziehung 13 gegeben:

$$J = \frac{N \tau^4 \Delta P}{8 \eta A x} \quad (13)$$

40 worin J das pro Zeiteinheit und Schichtfläche enthaltend eine Anzahl N von Poren mit dem Radius r transportierte Volumen ist,  $\eta$  die Viskosität der Flüssigkeit darstellt und  $\Delta P$  die Druckdifferenz durch die Schicht mit der Stärke  $\Delta x$  bedeutet. Für diese Art von Schicht kann die Anzahl der Poren N aus der Beziehung 14 errechnet werden, worin  $\varepsilon$  die aus dem Verhältnis von Leervolumen zu Gesamtvolumen der Schicht definierte Porosität ist und A die Querschnittsfläche der N Poren enthaltenden Schicht bedeutet.

$$N = \frac{\varepsilon A}{\pi r^2} \quad (14)$$

50 Der Porenradius errechnet sich sodann aus der Beziehung 15:

$$r = 8 \eta \frac{J \Delta x \tau}{\Delta P \varepsilon} \quad (15)$$

55 worin J der Volumensfluß durch die Schicht pro Flächeneinheit, erzeugt durch die Druckdifferenz  $\Delta P$  durch die Schicht, ist,  $\eta$ ,  $\varepsilon$  und  $\Delta x$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und  $\tau$  für die Verschlungenheit, definiert als das Verhältnis der Diffusionsweglänge in der Schicht zur Schichtdicke, steht. Die oben angegebenen Beziehungen

sind in Transport Phenomena In Membranes, von Lakshminatayiah, N, Kapitel 6, 1969, veröffentlicht von der Academic Press, Inc., New York, diskutiert.

Wie auf Seite 336 in der Tabelle 6.13, dieses Literaturhinweises ausgesagt wird, kann die Porosität der Schicht mit Poren mit dem Radius  $r$  relativ zur Größe der transportierten Moleküle mit einem Radius  $a$  ausgedrückt werden und in dem Ausmaß, in dem der Molradius zum Porenradius  $a/r$  abnimmt, wird die Schicht in Bezug auf dieses Molekül porös. D. h., wenn das Verhältnis  $a/r$  kleiner als 0,3 ist, wird die Schicht im wesentlichen mikroporös, wie durch den osmotischen Reflektionsfaktor  $\sigma$  ausgedrückt wird, welcher unter 0,5 abfällt. Mikroporöse Schichten mit einem Reflektionsfaktor  $\sigma$  im Bereich von weniger als 1, gewöhnlich von 0 bis 0,5 und vorzugsweise weniger als 0,1 im Bezug auf den Wirkstoff sind für die Herstellung des Systems geeignet. Der Reflektionsfaktor wird durch Formen des Materials zu einer plattförmigen Schicht und Durchführung der Wasserdurchflußmessungen als Funktion der hydrostatischen Druckdifferenz und als Funktion der osmotischen Druckdifferenz, verursacht durch den Wirkstoff, ermittelt. Die osmotische Druckdifferenz verursacht einen hydrostatischen Volumenfluß und der Reflektionsfaktor wird durch die Beziehung 16 ausgedrückt:

$$\sigma = \frac{\text{osmotischer Volumenfluß}}{\text{hydrostatischer Volumenfluß}} \quad (16)$$

Die Eigenschaften mikroporöser Materialien sind 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, veröffentlicht von Wiley, Interscience, New York, beschrieben.

Mikroporöse Materialien mit einer vorgeformten Struktur sind im Handel verfügbar und können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Herstellung der mikroporösen Materialien kann durch Ätzen, „Nuclear Tracking“, durch Abkühlen einer Lösung eines fließfähigen Polymers unterhalb des Einfrierpunktes, wobei Lösungsmittel aus der Lösung in Form von im Polymer verteilten Kristallen verdampft, und nachfolgendes Härteln des Polymers gefolgt von einer Entfernung der Lösungsmittelkristalle, durch Kalt- oder Heißstrecken bei niedrigen oder hohen Temperaturen bis zur Bildung von Poren, durch Auslaugen einer löslichen Komponente aus einem Polymer mittels eines geeigneten Lösungsmittels, durch eine Ionenaustauschreaktion und durch polyelektrolytische Prozesse, erfolgen. Verfahren zur Herstellung mikroporöser Materialien sind in Synthetic Polymer Membranes, von R.E. Kesting, Kapitel 4 und 5, 1971, veröffentlicht von McGraw Hill, Inc., Chemical Reviews, Ultrafiltration, Band 18, Seiten 373 bis 455, 1934; Polymer Eng. and Sci., Band 11, Nummer 4, Seiten 284 bis 288, 1971; J. Appl. Poly Sci., Band 15, Seiten 811 bis 829, 1971; und in den US-PS 3 565 259; 3 615 024; 3 751 536; 3 801 692; 3 852 224 und 3 849 528 beschrieben.

Beispiele von mikroporösen Materialien, die für die Herstellung der plattförmigen Schichten verwendet werden können, sind mikroporöse Polycarbonate bestehend aus linearen Polyester von Carbonsäuren, in denen die Carbonatgruppen in der polymeren Kette wiederholt auftreten, mikroporöse Materialien hergestellt durch Phosgenierung eines Dihydroxylaromaten, wie Bisphenol A, mikroporöses Polyvinylchlorid, mikroporöses Polyamid, wie Polyhexamethylenadipamid, mikroporöse Modacrylcopolymere, einschließlich die aus Polyvinylchlorid 60 % und Acrylnitril gebildeten Copolymere, Styrolacrylpolymer und dessen Copolymere, poröse Polysulfone, welche durch Diphenylsulfongruppen in einer ihrer linearen Ketten gekennzeichnet sind, halogeniertes Polyvinyliden, Polychloräther, Acetalpolymere, Polyester hergestellt durch Veresterung einer Dicarbonsäure oder eines Anhydrids mit einem Alkylenpolyol, Polyalkylensulfide, phenolische Polyester, mikroporöse Polysaccharide, mikroporöse Polysaccharide mit substituierten und unsubstituierten Anhydroglucosidketten, welche vorzugsweise eine größere Permeabilität für den Durchtritt von Wasser und für biologische Flüssigkeiten als halbpermeable Schichten entwickeln, asymmetrische poröse Polymere, vernetzte Olefinpolymere, hydrophobe oder hydrophile mikroporöse Homopolymere, Copolymere oder Zwischenpolymere mit vermindertem Schüttgewicht und Materialien, wie sie in den US-PS 3 597 752; 3 643 178; 3 654 066; 3 709 774; 3 718 532; 3 803 061; 3 852 224; 3 853 601 und 3 852 388, in der GB-PS 1 126 849 und in Chem. Abst., Band 71 4274F, 22572F, 22573F, 1969, beschrieben sind.

Weitere mikroporöse Materialien sind Poylurethane, vernetzte Polyurethane mit verlängerter Kette, mikroporöse Polyurethane gemäß der US-PS 3 524 753, Polyimide, Polybenzimidazole, Collodium (Zellulosenitrat mit 11 % Stickstoff), regenerierte Proteine, halbfestes vernetztes Polyvinylpyrrolidon, mikroporöse Materialien hergestellt durch Diffusion mehrwertiger Kationen in Polyelektrolytsole, wie sie in der US-PS 3 565 259 beschrieben sind, anisotrope permeable mikroporöse Materialien ionisch assoziierter Polyelektrolyte, poröse Polymere gebildet durch Copräzipitation eines Polykations und eines Polyanions, wie sie in den US-PS 3 276 589; 3 541 055; 3 541 066 und 3 546 142, beschrieben sind, Polystyrolderivate, wie Polynatriumstyrolsulfonat und Polyvinylbenzyltrimethylammoniumchlorid, sowie die in den US-PS 3 615 024; 3 646 178 und 3 852 224 beschriebenen mikroporösen

## Materialien.

Ein Beispiel eines weiteren, Mikroporen bildenden Materials, welches für die erfindungsgemäßen Zwecke eingesetzt werden kann, ist das, welches die mikroporöse Schicht *in situ* bildet, wobei ein Porenbildner entfernt wird, indem man ihn auslöst oder auslaugt, um die mikroporöse Schicht während der Verwendung des Systems zu bilden. Der Porenbildner kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein. Der Ausdruck Flüssigkeit umfaßt im Zusammenhang mit vorliegender Erfindung Halbfeststoffe und viskose Flüssigkeiten. Der Porenbildner kann ein anorganisches oder ein organisches Material sein. Die für die erfindungsgemäßen Zwecke verwendbaren Porenbildner umfassen solche, welche ohne jedwede chemische Umwandlung und im Polymer extrahiert werden können. Die Porenbildner-Feststoffe haben eine Größe von etwa 0,1 bis 200 Mikrometer und umfassen Alkalimetallsalze, wie Natriumchlorid, Natriumbromid, Kaliumchlorid, Kaliumsulfat, Kaliumphosphat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumcitrat, Kaliumnitrat u. dgl.

Beispiele von Erdalkalimetallsalzen sind Kalziumphosphat, Kalziumnitrat u. dgl. Beispiele von Salzen der Übergangsmetalle sind Eisen(III)-chlorid, Eisen(II)-sulfat, Zinksulfat, Kupferchlorid, Manganfluorid, Manganfluorsilikat u. dgl. Weitere Beispiele von Porenbildnern sind organische Verbindungen, wie Polysaccharide. Beispiele von Polysacchariden sind die Zucker Saccharose, Glucose, Fructose, Mannit, Mannose, Galactose, Aldohexose, Altrose, Talose, Sorbit, Lactose, Monosaccharide und Disaccharide. Weitere verwendbare Porenbildner sind organische aliphatische und aromatische Öle und Feststoffe, einschließlich Diole und Polyole, wie beispielsweise mehrwertige Alkohole, Polyalkylenglycole, Polyglycole, Alkylenglycole, Poly( $\alpha$ - $\omega$ )-alkylendiöle, Ester von Alkylenglycolen u. dgl.; wasserlösliche zelluloseartige Polymere, wie Hydroxy(niedrig)alkylzellulose, Hydroxypropyl-methylzellulose, Methylzellulose, Methyläthylzellulose, Hydroxyäthylzellulose u. dgl.; wasserlösliche Polymere wie Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylzellulose u. dgl. Die Porenbildner sind nicht toxisch und bei ihrer Entfernung aus der Schicht werden durch die Schicht Kanäle gebildet. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die nichttoxischen Porenbildner aus der Gruppe umfassend anorganische und organische Salze, Kohlenhydrate, Polyalkylenglycole, Poly( $\alpha$ - $\omega$ )-alkylendiöle, Ester von Alkylenglycolen, Glycole und wasserlösliche zelluloseartige Polymere, ausgewählt, welche Materialien für die Bildung einer mikroporösen Schicht in einer biologischen Umgebung brauchbar sind. Wenn das die Schicht bildende Polymer mehr als 25 Gew.-% eines Porenbildners enthält, so ist gewöhnlich für die erfindungsgemäßen Zwecke das Polymer ein Vorprodukt der mikroporösen Schicht, welches nach Entfernung des Porenbildners eine Schicht bildet, welche im wesentlichen mikroporös ist, wobei sich die Schicht wie eine semipermeable Schicht oder Membrane verhält.

Der in Zusammenhang mit vorliegender Erfindung verwendete Ausdruck „Durchlaß“ bezieht sich auf Einrichtungen und Methoden, mittels welcher das Arzneimittel oder der Wirkstoff aus dem osmotischen System freigesetzt werden kann. Der Ausdruck umfaßt Löcher, Öffnungen oder Bohrungen durch die semipermeable Wand oder durch die geschichtete Wand. Der Durchlaß kann durch mechanisches Bohren, durch Bohren mit Laserstrahl, oder durch Erodierung eines erodierbaren Elements, wie z. B. eines Gelatinstopfens, in der Benutzungsumgebung gebildet werden. Eine detaillierte Beschreibung von osmotischen Durchläufen und der maximalen und minimalen Abmessungen derselben ist in den US-PS 3 845 770 und 3 916 899 gegeben.

Die osmotisch wirksamen Verbindungen, welche für die erfindungsgemäßen Zwecke eingesetzt werden können, umfassen anorganische und organische Verbindungen, welche durch eine semipermeable Wand oder durch eine semipermeable mikroporöse geschichtete Wand gegen eine äußere Flüssigkeit einen osmotischen Druckgradienten erzeugen. Die osmotisch wirksamen Verbindungen (zusammen mit den Osmopolymeren) saugen Flüssigkeit in die osmotische Vorrichtung ein, wobei sie die *in situ* Flüssigkeit für die Tränkung eines Osmopolymers zum Zwecke von dessen Ausdehnung und/oder zur Bildung einer Lösung oder einer Suspension, welche ein Heilmittel für die Abgabe aus der osmotischen Vorrichtung enthält, verfügbar machen. Die osmotisch wirksamen Verbindungen sind auch als osmotisch wirksame gelöste Zusatzsubstanzen oder osmotische Mittel bekannt. Die osmotisch wirksamen Verbindungen werden eingesetzt, indem man sie mit einem Heilmittel und dem Osmopolymer unter Bildung einer Lösung oder Suspension, die das Heilmittel enthält, vermischt, welch letzteres osmotisch aus der Vorrichtung abgegeben wird. Der im Zusammenhang mit vorliegender Erfindung verwendete Ausdruck „begrenzte Löslichkeit“ bedeutet, daß das Mittel eine Löslichkeit von weniger als 5 Gew.-% in der umgebenden wässrigen Flüssigkeit aufweist. Die osmotischen gelösten Zusatzsubstanzen werden verarbeitet, indem man sie homogen oder heterogen mit dem Arzneimittel oder Osmopolymer vermischt und sodann in die Kammer einbringt. Die gelösten Zusatzsubstanzen und Osmopolymere saugen Flüssigkeit in die Kammer ein und bilden eine Lösung der gelösten Zusatzsubstanz in einem Gel, welches aus dem System abgegeben wird und gleichzeitig das ungelöste und gelöste Heilmittel an die Außenumgebung des Systems transportiert. Beispiele von für den vorgenannten Zweck eingesetzten osmotisch wirksamen gelösten Zusatzsubstanzen sind Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Lithiumchlorid, Kaliumsulfat, Natriumsulfat, saures Kaliumphosphat, Kaliumsulfat, Natriumsulfat, Lithiumsulfat, d-Mannitol, Harnstoff, Inositol, Magnesiumsuccinat, Weinsäure, Kohlehydrate, wie Raffinose, Saccharose, Glucose,  $\alpha$ -d-Lactosemonohydrat und Gemische hiervon. Die Menge des in der Kammer befindlichen

AT 394 944 B

osmotischen Mittels liegt gewöhnlich bei 0,01 bis 30 % oder höher in der ersten Zusammensetzung und gewöhnlich bei 0,01 bis 40 % oder höher in der zweiten Zusammensetzung.

Die osmotische gelöste Zusatzsubstanz ist anfangs im Überschuß vorhanden und sie kann in jeder beliebigen physikalischen Form vorliegen, welche mit dem Heilmittel und dem osmotischen Mittel verträglich ist. Der osmotische Druck gesättigter Lösungen verschiedener osmotisch wirksamer Verbindungen und Gemischen von Verbindungen bei 37 °C in Wasser ist in der Tabelle 1 angegeben. In Tabelle 1 ist der osmotische Druck  $\pi$ , in bar angegeben. Der osmotische Druck wird in einem handelsüblichen Osmometer gemessen, welches die Dampfdruckdifferenz zwischen reinem Wasser und der zu analysierenden Lösung mißt, wobei der Dampfdruck in Übereinstimmung mit normierten thermodynamischen Grundsätzen in die osmotische Druckdifferenz umgerechnet wird. In Tabelle 1 sind Drücke von 20 bis 500 bar angegeben. Es ist offensichtlich, daß die Erfindung auch die Anwendung niedrigerer osmotischer Drücke ab Null und höherer osmotischer Drücke als die als Beispiele in Tabelle 1 angegebenen umfaßt. Das für die Messungen verwendete Osmometer ist ein Osmometer Modell 320B, Vapor Pressure Osmometer, der Firma Hewlett Packard Co., Avonadale, Penna.

15

Tabelle 1

	<u>Verbindung oder Mischung</u>	<u>Osmotischer Druck, bar</u>
20	Lactose-Fructose	500
	Dextrose-Fructose	450
	Saccharose-Fructose	430
	Mannitol-Fructose	415
	Natriumchlorid	356
	Fructose	355
25	Lactose-Saccharose	250
	Kaliumchlorid	245
	Lactose-Dextrose	225
	Mannitol-Dextrose	225
	Dextrose-Saccharose	190
30	Mannitol-Saccharose	170
	Dextrose	82
	Kaliumsulfat	39
	Mannit	38
	Tertiäres Natriumphosphat. $12\text{H}_2\text{O}$	36
35	Sekundäres Natriumphosphat. $7\text{H}_2\text{O}$	31
	Sekundäres Natriumphosphat. $12\text{H}_2\text{O}$	31
	Sekundäres Natriumphosphat wasserfrei	29
	Primäres Natriumphosphat. $\text{H}_2\text{O}$	28

40 Die für die Bildung der ersten und der osmotischen Zusammensetzung geeigneten Osmopolymeren sind solche, welche befähigt sind, die Flüssigkeit anzusaugen. Diese Osmopolymere sind quellbare hydrophile Polymere, welche mit Wasser und wässerigen biologischen Flüssigkeiten reagieren und bis zu einem Gleichgewichtszustand quellen oder expandieren. Diese Osmopolymere haben die Fähigkeit, in Wasser zu quellen und einen bedeutenden Anteil des aufgenommener Wassers in der Polymerstruktur zu speichern. Die Osmopolymere quellen oder expandieren in sehr hohem Ausmaß, u. zw. gewöhnlich bis zu einer Volumsvergrößerung um das zwei- bis fünfzigfache. Die quellbaren hydrophilen Polymere sind gemäß einer bevorzugten Ausführungsform schwach vernetzt, wobei diese Vernetzungen durch kovalente Bindungen oder Ionenbindungen gebildet sind. Die Osmopolymere können pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Ursprungs sein. Die Osmopolymere sind hydrophile Polymere. Hydrophile Polymere, die sich für die erfundungsgemäßen Zwecke eignen, sind Polyhydroxyalkylmethacrylat mit einem Molekulargewicht von 30 000 bis 5,000 000; Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von 10 000 bis 360 000; anionische und kationische Hydrogele; Polyelektrolytkomplexe; Polyvinylalkohol mit einem geringen Acetatrest, vernetzt mit Glyoxal, Formaldehyd oder Glutaraldehyd und mit einem Polymerisationsgrad von 200 bis 30 000; ein Gemisch von Methylzellulose, vernetztem Agar und Carboxymethylzellulose; ein wasserunlösliches, in Wasser quellbares Copolymer erzeugt durch Bildung einer Dispersion eines feinteiligen Copolymers von Maleinsäureanhydrid mit Styrol, Äthylen, Propylen, Butylen oder Isobutylene, vernetzt mit 0,001 bis 0,5 Mol polyungesättigtem Vernetzungsmittel pro Mol Maleinsäureanhydrid im Copolymer; in Wasser quellbare Polymere von N-Vinylactamen u. dgl.

45

50

55

Andere Osmopolymere sind Polymere, welche Hydrogele bilden, wie saure Carboxypolymere mit einem

Molekulargewicht von 450 000 bis 4,000 000 (Carbopol); Polyacrylamide (Cyanamer); vernetzte, in Wasser quellbare Inden-Maleinsäureanhydridpolymere; Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von 8000 bis 200 000 (Good-rite); Polyäthyleneoxydpolymere mit einem Molekulargewicht von 100 000 bis 5,000 000 (Polyox); Stärke-Pfropfcopolymere; Acrylatpolymer (Aqua-Keeps); mit Diester - vernetztes Polyglucan u. dgl. Beispiele, von Polymeren, die Hydrogele bilden, sind aus dem Stand der Technik den US-PS 3 865 108 (Hartop); US-PS 4 002 173 (Manning); US-PS 4 207 893 (Michaels); und dem Handbook of Common Polymers, Scott und Roff, veröffentlicht von der Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio. Die Menge an Osmopolymeren in der ersten Zusammensetzung beträgt etwa 0,01 bis 90 %, die des Osmopolymers in der zweiten osmotischen Zusammensetzung 15 bis 95 %. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das Molekulargewicht des Osmopolymers in der zweiten osmotischen Zusammensetzung größer als das Molekulargewicht des Osmopolymers in der ersten osmotischen Zusammensetzung. Die Bestimmung der Flüssigkeitsaufnahme eines Osmopolymers für ein gewähltes Polymer kann nach der in der Folge beschriebenen Arbeitsweise durchgeführt werden. Eine Lochform mit einer runden Öffnung von 12,7 mm, ausgerüstet mit Preßstiften von 12,7 mm Durchmesser, wird mit einer bekannten Menge eines Polymers beschickt, wobei die Preßstifte an beiden Enden der Lochform wegstehen. Die Preßstifte und die Lochform wurden in eine Carver-Presse eingebracht, deren Platten auf eine Temperatur zwischen 93 und 140 °C erhitzt wurden. Die Preßstifte wurden mit einem Druck von 690 bis 1035 bar beaufschlagt. Nach 10 bis 20 min Erwärmung und Druckanwendung wurde die elektrische Heizung der Platten abgestellt und Leitungswasser durch die Platten zirkuliert. Die resultierenden Scheiben mit einem Durchmesser von 12,7 mm wurden in einen Luftsuspensionsbeschichter, beschickt mit 1,8 kg Saccharidkernen, eingebracht und mit Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 %, gelöst in 94:6 Gew./Gew.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , was eine 3 % Gew./Gew.-Lösung ergab, beschichtet. Die beschichteten Systeme wurden über Nacht bei 50 °C getrocknet. Die getrockneten Scheiben wurden in Wasser von 37 °C eingetaucht und periodisch zum Zwecke der gravimetrischen Bestimmung des aufgesaugten Wassers entfernt. Der anfängliche Ansaugdruck wurde unter Verwendung der Wasserübertragungskonstante für Zelluloseacetat nach der Normalisierung der Ansaugwerte für die Membranoberfläche und die Membrandicke errechnet. Das bei dieser Ermittlung verwendete Polymer war das Natriumderivat des Polymers Carbopol-934, hergestellt nach den Verfahren gemäß B.F.Goodrich Service Bulletin GC-36, „Carbopol Water-Soluble Resins“, Seite 5, veröffentlicht von B.F. Goodrich, Akron, Ohio.

Die Werte der Summengewichtszunahme,  $y$ , als-Funktion der Zeit,  $t$ , für die mit dem Zelluloseacetat beschichtete Scheibe aus wasserlöslichem Polymer wurden verwendet, um die Gleichung der durch diese Punkte verlaufenden Kurve  $y = c + bt + at^2$  nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate zu ermitteln.

Die Gewichtszunahme für Na Carbopol-934 ist durch die folgende Gleichung 17 gegeben: Gewichtszunahme gleich  $0,359 + 0,665t - 0,00106t^2$ , wobei  $t$  die Zeit in Minuten ist. Die Geschwindigkeit des Wasserflusses zu einem beliebigen Zeitpunkt ist gleich der Steigung der Kurve entsprechend der folgenden Gleichungen 18 und 19:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d(0,359 + 0,665t - 0,00106t^2)}{dt} \quad (18)$$

$$\frac{dy}{dt} = 0,665 - 0,00212t \quad (19)$$

Um die Anfangsgeschwindigkeit des Wasserflusses zu bestimmen, wird das Derivat bei  $t = 0$ , und  $dy/dt = 0,665 \mu\text{l}/\text{min}$ , was gleich dem Koeffizienten  $b$  entspricht, angenommen. Sodann können die Normalisierung der Ansaugrate für die Zeit, die Membranoberfläche und die Dicke sowie die Membranpermeabilitätskonstante gegen Wasser,  $K \pi$  nach der folgenden Gleichung 20 bestimmt werden:

$$K \pi = 0,665 \mu\text{l}/\text{min} \times \left( \frac{60 \text{ min}}{\text{h}} \right) \times \left( \frac{1 \text{ ml}}{1000 \mu\text{l}} \right) \left( \frac{0,008 \text{ cm}}{2,86 \text{ cm}^2} \right) \quad (20)$$

worin  $K = 1,13 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{h}$ . Der  $\pi$  Wert für NaCl wurde mit einem Hewlett-Packard-Dampfdruckosmometer ermittelt, und betrug 345 bar  $\pm 10 \%$ , der  $K$ -Wert für das in diesem Experiment verwendete Zelluloseacetat wurde aus den NaCl-Ansaugwerten errechnet und betrug  $1,9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{h.atm}$ .

Wenn man diese Werte in den errechneten  $K$ -Ausdruck ( $1,9 \times 10^{-7}/\text{cm}^2/\text{h.atm}$ )  $\pi = 1,13 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{h}$  einsetzt, so erhält man  $\pi = 600 \text{ atm}$  bei  $t = 0$ . Für die Methode der Bewertung der Wirksamkeit eines Polymers im Bezug auf die Dauer der Triebkraft in der 0-Größenordnung wurde der Prozentsatz an Wasseraufnahme ausgewählt, bevor die Wasserflußwerte auf 90 % ihrer Anfangswerte abfielen. Der Wert des Anstieges für die Gleichung einer Geraden, von der Achse der perzentuellen Gewichtszunahme ausgehenden Linie ist gleich dem Anfangswert von  $dy/dt$ , geschätzt bei  $t = 0$ , wobei der  $y$ -Abschnitt  $c$  die lineare Quellzeit, bei  $(dy/dt) = 0,665$  und der  $y$ -Abschnitt = 0, was

AT 394 944 B

$y = 0,665t + 0,359$  ergibt. Um zu ermitteln, wann der Summenwert der Wasseraufnahme 90 % unterhalb der Anfangsrate liegt, wird folgender Ausdruck nach  $t$  aufgelöst.

5 
$$\frac{0,9}{bt + c} = \frac{at^2 + bt + c}{w} = \frac{\Delta w}{w} \quad 0,9 \quad (21)$$

10 
$$\frac{-0,00106 t^2 + 0,665 t + 0,359}{0,665t + 0,359} = 0,9 \quad \text{und} \quad (22)$$

Lösung nach  $t$ ,

15 
$$-0,00106t^2 + 0,0665t + 0,0359 = 0 \quad (23)$$

$$t = \frac{-0,0665 \pm \sqrt{(0,665)^2 - 4(-0,00106)(0,0359)}}{2(-0,00106)}$$

20 wobei  $t = 62$  min, die Gewichtszunahme beträgt  $-0,00106(62)^2 + (0,665)(62) + 0,359 = 38 \mu\text{l}$ , wobei, bei dem anfänglichen Probege wicht = 100 mg,  $(\Delta w/w) 0,9 \times 100 = 38\%$ . Die Ergebnisse sind in der Fig. 8 in Form einer graphischen Darstellung der Werte veranschaulicht. Andere Methoden zur Untersuchung der Hydrogellösungszwischenfläche sind die rheologische Analyse, viskosometrische Analyse, Ellipsometrie, Kontaktwinkelmessungen, elektrokinetische Bestimmungen, Infrarotspektroskopie, optische Mikroskopie, Zwischenflächenmorphologie und mikroskopische Untersuchung einer in Funktion befindlichen Vorrichtung. Der Ausdruck „Wirkstoff“, wie er hier gebraucht wird, umfaßt irgendein Heilmittel, welches aus der Vorrichtung abgegeben werden kann, um eine Heilwirkung zu erzielen. Der Wirkstoff kann in der umgebenden Flüssigkeit, welche in die Vorrichtung eintritt, unlöslich bis stark löslich sein und er kann mit einer osmotisch wirksamen Verbindung und einem Osmopolymer vermischt werden. Der Ausdruck Wirkstoff umfaßt Herbizide, Pestizide, Germizide, Biozide, Algizide, Rodenticide, Fungizide, Insektizide, Antioxidantien, Beschleuniger und Hemmstoffe für das Pflanzenwachstum, Konservierungsmittel, Desinfektionsmittel, Sterilisationsmittel, Katalysatoren, chemische Reaktanten, Fermentationsmittel, Sexualsterilisantien, die Fruchtbarkeit hemmende Mittel, die Fruchtbarkeit steigernde Mittel, Luftreinigungsmittel, Mikroorganismen - schwächende Mittel und andere Mittel, die für die Umgebung, in der die Vorrichtung angewandt werden soll, von Vorteil sind.

25 30 35 40 Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung umfaßt der Ausdruck Heilmittel Arzneimittel und der Ausdruck Arzneimittel beliebige physiologisch oder pharmakologisch wirksame Substanzen, die bei Lebewesen, einschließlich warmblütiger Tiere, Menschen und Primaten, Vögeln, Haustiere, Sporttiere und landwirtschaftliche Tiere, Laboratoriumstiere, Fische, Reptilien und Zootiere, zu einer lokalen oder systemischen Wirkung führen. Der in Zusammenhang mit vorliegender Erfindung gebrauchte Ausdruck „physiologisch“ bezieht sich auf die Verabreichung eines Arzneimittels zwecks Erzielung normaler Werte und Funktionen.

45 Der Ausdruck „pharmakologisch“ bezeichnet Varianten, in welchen der Aufnahmeorganismus auf die Menge an verabreichtem Arzneimittel anspricht. Siehe Stedmans Medical Dictionary: 1966, veröffentlicht von Williams und Wilkins, Baltimore, Md.

50 55 Der Ausdruck „Arzneimittelzubereitung“ bedeutet, daß das Arzneimittel in der Kammer mit einem osmotischen Zusatzstoff und/oder einem Osmopolymer und, falls anwendbar, mit einem Bindemittel und Gleitmittel vermischt ist. Der Aktivstoff, der verabreicht werden kann, umfaßt Arzneimittel, die auf die peripheren Nerven, adrenergetischen Rezeptoren, cholinergischen Rezeptoren, das Nervensystem, die Skelettmuskulatur, kardiovaskulare System, glatte Muskulatur, Blutzirkulationssystem, synaptische Stellen, Neuroeffektor-Verbindungsstellen, auf das endokrine System, auf Hormonsysteme, das immunologische System, organische Systeme, das reproduktive System, Skelettsystem, autokrine Systeme, auf die Ernährungs- und Ausscheidungssysteme, inhibierend auf autokrine und Histaminsysteme, wirken. Beispiele von Wirkstoffen, welche zur Beeinflussung dieser Lebewesensysteme verabreicht werden können, sind Depressantien, Hypnotika, Sedativa, psychische Anregungsmittel, Beruhigungsmittel, krampflösende Mittel, Muskelrelaxantien, Antiparkinsonmittel, Analgetika, entzündungshemmende Mittel, Lokalanästhetika, Muskelkontraktantien, antimikrobielle Mittel, Antimalariamittel, hormonelle Mittel, empfängnisverhütende Mittel, Sympathomimetika, Diuretika, antiparasitäre Mittel, neoplastische Mittel, hypoglycémische Mittel, ophthalmische Mittel, Elektrolyte, diagnostische Mittel und kardiovaskulare Arzneimittel.

Beispiele von Arzneimittel, die stark in Wasser löslich sind und mittels der erfundungsgemäßigen Vorrichtungen

verabreicht werden können sind Prochlorperazinedisylat, Eisen(II)-sulfat, Aminocapronsäure, Kaliumchlorid, Mecamylaminhydrochlorid, Procainamidhydrochlorid, Aphetaminsulfat, Benzphetaminehydrochlorid, Isoproterenolsulfat, Methamphetaminehydrochlorid, Phenmetrazinhydrochlorid, Bethanecholchlorid, Methacholinchlorid, Pilocarpinhydrochlorid, Atropinsulfat, Methascopolaminbromid, Isopropamidiodid, Tridihexäthylchlorid, Phenforminhydrochlorid, Methylphenidathydrochlorid, Oxprenololhydrochlorid, Metoprololtartrat, Cimetindinhydrochlorid, Theophyllincholinat, Cephalexinhydrochlorid u. dgl.

5 Beispiele von Arzneimitteln, die in Wasser schlecht löslich sind und mittels der erfundungsgemäßen Vorrichtungen verabreicht werden können sind Diphenidol, Meclizinhydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiäthylperazinmaleat, Anisindon, Diphenadionerythryl, Dizoxin, Isofurophat, Reserpin, Acetazolamid, 10 Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinonacetat, Phenaglycodol, Allopurinol, Aluminiumaspirin, Methotrexat, Acetylsulfisoxazol, Erythromycin, Progestine, östrogenisches Progestational, Corticosteroide, Hydrocortison, Hydrocorticosteronacetat, Cortisonacetat, Triaminolon, Methyltesteron, 17 $\beta$ -Östradiol, Äthinylostradiol, Prazosinhydrochlorid, Äthinylostradiol-3-methyläther, Prednisolon, 15 17 $\beta$ -Hydroxyprogesteronacetat, 19-Nor-progesteron, Norgestrel, Norethindron, Progesteron, Norgesteron, Norethynodrel u. dgl.

15 Beispiele weiterer Arzneimittel, die mittels der osmotischen Vorrichtung verabreicht werden können, sind Aspirin, Indomethacin, Naproxen, Fenoprofen, Sulindac, Diclofenac, Indoprofen, Nitroglycerin, Propranolol, Metoprolol, Valproat, Oxprenolol, Timolol, Atenolol, Alprenolol, Cimetidin, Clonidin, Imipramin, Levodopa, 20 Chloropromazin, Reserpin, Methyl-dopa, Dihydroxyphenylalanin, Pivaloyloxyäthyl, Ester von -methyl-dopahydrochlorid, Theophyllin, Calciumgluconat, Ketoprofen, Ibuprofen, Cephalexin, Erythromycin, Prazosin, Haloperidol, Zomepirac, Eisen(II)-lactat, Vincamin, Diazepam, Phenoxybenzamin,  $\alpha$ -Blockierungsmitte, Calcium-Kanal-Blockierungsarzneimittel wie Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Beta-Blocker u. dgl. Die Heilmittel sind aus der Pharmaceutical Sciences, herausgegeben von Remington, 14. Ausgabe, 1979, veröffentlicht von Mack Publishing Co., Easton, Penna.; The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook, 1974 - 1976, von Falconer et al., veröffentlicht von Saunder Company, Philadelphia, Penna.; und Medicinal Chemistry, 3. Ausgabe, Band 1 25 und 2, von Burger, veröffentlicht von Wiley-Interscience, New York, bekannt.

25 Das Arzneimittel kann in verschiedenen Formen, wie beispielsweise als ungeladene Moleküle, Molekularkomplexe, pharmakologisch annehmbare Salze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Laurylat, Palmitat, Phosphat, Nitrit, Borat, Acetat, Maleat, Tartrat, Oleat und Salicylat, verabreicht werden. Für saure Arzneimittel können Salze von Metallen, Aminen oder organischen Kationen verwendet werden, wie beispielsweise quaternäre Ammoniumsalze. Derivate von Arzneimitteln, wie Ester, Äther und Amide können verwendet werden. Es kann auch ein in Wasser unlösliches Arzneimittel in Form eines wasserlöslichen Derivates verwendet werden und als gelöste Zusatzsubstanz dienen, wobei sie bei ihrer Freisetzung aus der Vorrichtung zu ihrer ursprünglichen biologisch aktiven Form durch Enzyme umgewandelt, durch den pH-Wert des Körpers hydrolysiert oder im Zuge anderer Stoffwechselprozesse übergeführt wird. Das das Arzneimittel enthaltende Mittel kann in der Kammer zusammen mit einem Bindemittel, Dispergiemittel, Benetzungsmitte, Suspensionsmittel, Gleitmittel und einem Farbstoff zugegen sein. Beispiele solcher Stoffe sind Suspendiermittel, wie Akaziengummi, Agar, Kalziumcarrageenan, Alginsäure, Algin, Agarosepulver, Collagen, kolloidales Magnesiumsilikat, kolloidale Kieselsäure, Hydroxyäthylzellulose, Pektin, Gelatin und Kalziumsilikat; Beispiele von Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, von Gleitmitteln sind Magnesiumstearat, von Benetzungsmitte sind Fettamine, quaternäre Fettammoniumsalze u. dgl. Der Ausdruck Arzneimittelzusammensetzung bezieht sich darauf, daß das Arzneimittel in der Kammer zusammen mit einem osmotischen Mittel, einem Osmopolymer, einem Bindemittel u. dgl. zugegen ist. Die Menge an Heilmittel, welche in der Vorrichtung zugegen ist, liegt gewöhnlich bei 0,05 ng bis 5 ng oder mehr, wobei einzelne Vorrichtungen beispielsweise 25 ng, 1 mg, 5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,5 g u. dgl. enthalten. Die Vorrichtung kann 40 einmal, zweimal, oder dreimal täglich verabreicht werden.

45 Die Löslichkeit eines Heilmittels in der Flüssigkeit kann nach bekannten Methoden bestimmt werden. Eine Methode besteht darin, eine gesättigte Lösung bestehend aus der Flüssigkeit plus dem Heilmittel, bestimmt durch Analyse der Menge an in einer definierten Menge der Flüssigkeit zugegenem Heilmittel, herzustellen. Eine einfache Apparatur, um diesen Zweck zu erreichen, besteht in einem Proberohr mittlerer Größe, welches aufrecht in einem 50 auf konstanter Temperatur und konstantem Druck gehaltenem Wasserbad befestigt ist, wobei in das Proberohr die Flüssigkeit und das Mittel eingebracht und mittels einer rotierenden Glasspirale gerührt werden. Nach einer gegebenen Rührperiode wird eine Gewichtsprobe der Flüssigkeit analysiert und das Rühren eine weitere Zeitperiode lang fortgesetzt. Wenn die Analyse keine Zunahme an gelöstem Mittel nach aufeinanderfolgenden Rührperioden in 55 Gegenwart von überschüssigem Feststoff in der Flüssigkeit zeigt, so ist die Lösung gesättigt und können die Ergebnisse als Löslichkeit des Produktes in der Flüssigkeit herangezogen werden. Wenn das Mittel löslich ist, so kann eine zugesetzte osmotisch wirksame Verbindung gegebenenfalls nicht erforderlich sein; hat das Mittel aber eine begrenzte Löslichkeit in der Flüssigkeit, so kann eine osmotisch wirksame Verbindung der Vorrichtung zugesetzt

werden. Es gibt eine Anzahl anderer Methoden für die Ermittlung der Löslichkeit eines Mittels in einer Flüssigkeit. Typische Methoden für die Messung der Löslichkeit sind die chemische und die elektrische Leitfähigkeit. Details verschiedener Methoden zur Bestimmung von Löslichkeiten sind im United States Public Health Service Buletin, Nr. 67, des Hygenic Laboratory; in der Encyclopedia of Science and Technology, Band 12, Seiten 542 bis 556, 1971, veröffentlicht von McGraw-Hill, Inc.; und in der Encyclopedia Dictionary of Physics, Band 6, Seiten 547 bis 557, 1962, veröffentlicht in Pergamon Press, Inc., beschrieben.

Die erfundungsgemäß herstellbare osmotische Vorrichtung wird nach Standardverfahren hergestellt. Beispielsweise wird gemäß einer Ausführungsform das Heilmittel mit einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer vermischt und zu einem Feststoff von solchen Dimensionen verpreßt, daß er den Innenabmessungen der Kammer neben dem Durchlaß entspricht; oder das Heilmittel oder eine andere Rezeptur von Bestandteilen und ein Lösungsmittel werden zu einem Feststoff oder einem Halbfeststoff nach konventionellen Methoden, wie beispielsweise durch Mahlen in einer Kugelmühle, Kalandrieren, Röhren, oder Mahlen auf einem Walzenstuhl, vermischt und sodann in eine vorgewählte Form gebracht. Hierauf wird eine Schicht einer Zusammensetzung bestehend aus einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer in Berührung mit der Schicht der Heilmittelrezeptur gebracht und werden die beiden Schichten mit einer semipermeablen Wand umgeben. Die Schichtung der Heilmittelzusammensetzung und des osmotischen Mittels/Osmopolymers kann durch herkömmliche Zweischichttablettenpressung erfolgen. Die Wand kann durch Formen und Besprühen oder Tauchen der gepreßten Formen in das die Wand bildende Material aufgebracht werden. Eine andere und derzeit bevorzugte Technik, welche zur Aufbringung der Wand angewendet werden kann, ist die Beschichtung in Luftsuspension. Bei diesem Verfahren werden die gepreßten Zusammensetzungen in einem Strom von Luft und Wand bildender Masse suspendiert und in Wirbelung gehalten, bis die Wand die beiden verpreßten Zusammensetzungen umgibt und beschichtet. Das Verfahren wird mit einer anderen Schichtbildungsmasse wiederholt, um eine geschichtete Wand zu erhalten. Das Luftsuspensionsverfahren ist in der US-PS 2 799 241; im J.Am.Pharm.Assoc., Band 48, Seiten 451 bis 459, 1979; und ibid, Band 49, Seiten 82 bis 84, 1960. Andere Standard-Herstellungsverfahren sind in Modern Plastics Encyclopedia, Band 46, Seiten 62 bis 70, 1969; und in Pharmaceutical Sciences, von Remington, 14. Ausgabe, Seiten 1626 bis 1678, 1970, veröffentlicht von Mack Publishing Co., Easton, Penna.

Beispiele geeigneter Lösungsmittel, die sich für die Herstellung der Laminate und der einzelnen Schichten eignen, sind inerte anorganische und organische Lösungsmittel, welche die Materialien und die fertigen geschichteten Wände nicht nachteilig beeinflussen. Beispiele solcher allgemein verwendbaren Lösungsmittel sind solche aus der Gruppe umfassend wässrige Lösungsmittel, Alkohole, Ester, Äther, aliphatische Kohlenwasserstoffe, halogenierte Lösungsmittel, cykloaliphatische Kohlenwasserstoffe, Aromaten, heterocyclische Lösungsmittel und Gemische hievon. Typische Lösungsmittel sind Azeton, Diazetonalkohol, Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Methylacetat, Äthylacetat, Isopropylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutylketon, Methylpropylketon, n-Heptan, n-Heptan, Äthylenglykolmonoäthyläther, Äthylenglykolmonoäthylacetat, Methylendichlorid, Äthylendichlorid, Propylendichlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroformnitroäthan, Nitropropan, Tetrachloräthan, Chloroformnitroäthan, Nitropropan, Tetrachloräthan, Äthyläther, Isopropyläther, Cyclohexan, Cyclooctan, Benzol, Toluol, Naphta, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Diglym, Wasser, sowie Gemische hievon, wie Aceton und Wasser, Aceton und Methanol, Aceton und Äthylalkohol, Dichlormethylen und Methanol, und Dichloräthylen und Methanol.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert

#### Beispiel 1

Eine osmotische Abgabevorrichtung, hergestellt als osmotische Tablette mit einer für die orale Verabreichung in den gastrointestinalen Trakt geeigneten Form und Größe, wird wie folgt hergestellt: Eine erste osmotische Arzneimittelzusammensetzung wird hergestellt, indem man 355 g Polyäthylenoxid mit einem annähernden Molekulargewicht von 200 000 durch ein Sieb aus rostfreiem Stahl von 40 mesh siebt, wonach 100 g Nifedipin durch das 40 mesh-Sieb, 25 g Hydroxypropylmethylzellulose durch das 40 mesh-Sieb und schließlich 10 g Kaliumchlorid durch das 40 mesh-Sieb gesiebt werden. Hierauf werden alle gesiebten Bestandteile in die Schale eines Laboratoriumsmischers eingebracht und die Bestandteile 15 bis 20 min lang unter Bildung einer homogenen Mischung gemischt. Hierauf wird eine Granulationsflüssigkeit bestehend aus 250 ml Äthanol und 250 ml Isopropylalkohol hergestellt und zur Mischschale hinzugefügt; zuerst werden 50 ml in die Schale unter konstantem Mischen eingesprührt, worauf 350 ml der Granulationsflüssigkeit langsam zur Schale hinzugefügt werden und die feuchte Masse weitere 15 bis 20 min lang gemischt wird. Das feuchte Granulat wird sodann durch ein 16 mesh-Sieb gesiebt und bei Raumtemperatur 24 h lang getrocknet, wonach das trockene Granulat durch ein 16 mesh-Sieb gesiebt wird. Hierauf werden 10 g Magnesiumstearat zum trockenen Granulat hinzugefügt und werden die Bestandteile 20 bis 30 min auf einem Standard-Zweiwalzenstuhl gemahlen.

Hierauf wird eine zweite osmotische Zusammensetzung wie folgt hergestellt: Zuerst werden 170 g Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 5 000 000 durch ein 40 mesh-Sieb gesiebt, wonach 72,5 g Natriumchlorid durch

das 40 mesh-Sieb gesiebt und die Bestandteile in einer Mischschale 10 bis 15 min gemischt werden. Hierauf wird eine Granulationsflüssigkeit durch Vermischen von 350 ml Methanol und 150 ml Isopropylalkohol hergestellt und in zwei Stufen der Mischschale zugesetzt. Zuerst werden 50 ml der Granulationsflüssigkeit in die Schale bei konstantem Rühren eingesprührt wonach 350 ml der Granulationsflüssigkeit langsam zur Schale zugegeben werden und das feuchte Gemisch bis zur Erzielung einer homogenen Mischung 15 bis 20 min lang gemischt wird. Hierauf wird die feuchte Mischung durch ein 16 mesh-Sieb gesiebt, auf einem Teller aus rostfreiem Stahl verteilt und bei Raumtemperatur von 22,5 °C 24 h lang getrocknet. Das trockene Gemisch wird sodann durch ein 16 mesh-Sieb gesiebt und mit 5 g Magnesiumstearat 20 bis 30 min auf einem Zweiwalzenstuhl gemahlen.

Durch Verpressen der beiden Zusammensetzungen auf einer Manesty Schichtpresse wird eine Anzahl von Arzneimittelkernen hergestellt. Die das Arzneimittel enthaltende Zusammensetzung wird in die Hohlform der Presse eingebracht und zu einer festen Schicht komprimiert. Hierauf wird der Hohlraum oberhalb der verpreßten Schicht mit der zweiten osmotischen Zusammensetzung beschickt und ebenfalls zu einer festen Schicht verpreßt, sodaß ein Zweischichten-Arzneimittelkern erhalten wird.

Die Arzneimittelkerne werden sodann mit einer semipermeablen, wandbildenden Masse bestehend aus 95 g Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 % und 5 g Polyäthylenglycol 4000 in einem Lösungsmittel bestehend aus 1160 ml Methylchlorid und 820 ml Methanol beschichtet. Die Arzneimittelkerne werden solange mit der die semipermeable Wand bildenden Masse beschichtet, bis die Wand den Arzneimittelkern umgibt. Zur Bildung der semipermeablen Wand wird ein Wurster-Luftsuspensionsbeschichter verwendet. Die beschichteten Kerne werden sodann auf einem Teller ausgebreitet und das Lösungsmittel in einem Luftzirkulationsofen 65 Stunden lang bei 50 °C verdampft. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Laserstrahl ein Durchlaß von 0,26 mm Durchmesser durch die semipermeable Wand, welche die Außenumgebung der osmotischen Vorrichtung mit der das Arzneimittel enthaltenden Masse verbindet, gebohrt. Die osmotische Vorrichtung wog 262 mg und enthielt 30 mg Arzneimittel in der ersten, 150 mg wiegenden Zusammensetzung, die zweite Zusammensetzung wog 75 mg und die semipermeable Wand 37 mg. Die erste osmotische Zusammensetzung der osmotischen Vorrichtung besteht aus 30 mg Nifedipin, 106 mg Polyäthylenoxid, 3 mg Kaliumchlorid, 7,5 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 3 mg Magnesiumstearat. Die zweite osmotische Zusammensetzung besteht aus 51 mg Polyäthylenoxid, 22 mg Natriumchlorid und 1,5 mg Magnesiumstearat. Die Vorrichtung hat einen Durchmesser von 8 mm, eine Oberfläche von 1,8 cm<sup>2</sup>, die semipermeable Wand ist 0,17 mm dick. Die abgegebene Summenmenge der Arzneimittelsubstanz ist in Fig. 9 dargestellt.

#### Beispiel 1A

Es werden osmotische Abgabesysteme hergestellt, bestehend aus einer ersten Zusammensetzung aus 25 bis 100 mg Nifedipin, 100 bis 325 mg Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 200 000, 2 bis 10 mg Kaliumchlorid, 5 bis 30 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 2 bis 10 mg Magnesiumstearat und aus einer zweiten Zusammensetzung aus 30 bis 175 mg Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von 5 000 000, 20 bis 75 mg Natriumchlorid und 1 bis 5 mg Magnesiumstearat. Für die Herstellung der osmotischen Vorrichtungen mit den folgenden Zusammensetzungen wurde die Arbeitsweise gemäß Beispiel 1 wiederholt: (a) eine osmotische Vorrichtung mit einer ersten Zusammensetzung bestehend aus 60 mg Nifedipin, 212 mg Polyäthylenoxid, 6 mg Kaliumchlorid, 15 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 6 mg Magnesiumstearat; und eine zweite Zusammensetzung bestehend aus 102 mg Polyäthylenoxid, 44 mg Natriumchlorid und 3 mg Magnesiumstearat; und (b) eine osmotische Vorrichtung aus einer ersten Zusammensetzung bestehend aus 90 mg Nifedipin, 318 mg Polyäthylenoxid, 9 mg Kaliumchlorid, 22,5 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 9 mg Magnesiumstearat, und einer zweiten Zusammensetzung bestehend aus 102 mg Polyäthylenoxid, 66 mg Natriumchlorid und 4,5 mg Magnesiumstearat. Gemäß einer Ausführungsform weisen die in (a) und (b) beschriebenen osmotischen Vorrichtungen zusätzlich eine Umhüllung auf, die auf die äußere semipermeable Wand aufgebracht ist. Die Umhüllung besteht aus 30 mg Nifedipin und Hydroxypropylmethylzellulose. Während der Verwendung wird in der umgebenden Flüssigkeit durch die Umhüllung sofort ein Arzneistoff für die Instant-Wirkstoffbehandlung zur Verfügung gestellt.

#### Beispiel 2

Die Arbeitsweise gemäß Beispiel 1 wird unter all den dort angegebenen Bedingungen wiederholt, mit der Ausnahme, daß das Arzneimittel in der Kammer durch einen Stoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend einen Beta-Blocker, ein entzündungshemmendes Mittel, ein analgetisches Mittel, ein sympathomimetisches Mittel, ein Antiparkinson-Mittel oder ein diuretisches Mittel ersetzt wird.

#### Beispiel 3

Eine osmotische therapeutische Vorrichtung für die kontrollierte und kontinuierliche orale Freisetzung der Kalziumkanal-Blockerdroge (Calcium channel blocker drug) Verapamil wird auf folgende Weise hergestellt: 90 mg

Verapamil, 50 mg Natriumcarboxyvinylpolymer mit einem Molekulargewicht von 200 000, verkauft unter der Warenbezeichnung Carbopol polymer (B.F. Goodrich Chemical Comp.), 3 mg Natriumchlorid, 7,5 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 3 mg Magnesiumstearat werden wie in Beispiel 1 beschrieben gut miteinander vermischt und in einer Manesty-Presse mit einem 7,9 mm-Stempel unter Anwendung eines Druckes von 211 bar (11/2 tons) zu einer Schicht der Arzneimittelzusammensetzung verpreßt. Hierauf wurden 51 mg Carboxyvinylpolymer mit einem Molekulargewicht von 3.000 000, verkauft unter der Warenbezeichnung Carbopol-Polymer, 22 mg Natriumchlorid und 2 mg Magnesiumstearat gut miteinander vermischt und in die Manesty-Presse eingebracht und zu einer Schicht einer expandierbaren osmotischen Zusammensetzung in Berührung mit der Schicht der osmotischen Arzneimittelzusammensetzung verpreßt.

Es wurde sodann eine semipermeable Wand durch Vermischen von 170 g Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 % mit 900 ml Methylchlorid und 400 ml Methanol und Sprühbeschichtung des zweischichtigen, kammerbildenden Teiles in einer Luftsuspensionsmaschine, bis eine 0,13 mm (5,1 mil) dicke semipermeable Wand die Kammer umgibt, gebildet. Die beschichtete Vorrichtung wurde 72 h lang bei 50 °C getrocknet, wonach ein 0,2 mm (8 mil) großer Durchlaß mit dem Laserstrahl durch die semipermeable Wand gebohrt wurde, um die das Arzneimittel enthaltende Schicht mit der Außenumgebung der Vorrichtung zwecks Abgabe des Arzneimittels während einer verlängerten Zeitperiode zu verbinden.

Beispiel 4

Das Verfahren gemäß Beispiel 3 wird unter Einhaltung aller dort angegebener Bedingungen wiederholt, mit der Ausnahme, daß das Arzneimittel in der osmotischen Vorrichtung Fendilin, Diazoxid, Prenylamin oder Diltiazem ist.

Beispiel 5

Eine osmotische therapeutische Vorrichtung für die Abgabe des Arzneimittels Natriumdiclofenac zur Verwendung als entzündungshemmendes Mittel wird hergestellt, indem man zuerst in einer Manesty-Presse eine osmotische Arzneimittelzusammensetzung enthaltend 75 mg Natriumdiclofenac, 300 mg Sorbitol, 30 mg Natriumbicarbonat, 26 mg Pectin, 10 mg Polyvinylpyrrolidon und 5 mg Stearinsäure im Hohlraum der Preßform zu einer festen Schicht verpreßt. Sodann wird der Formhohlraum mit einer zweiten und eine größere Kraft erzeugenden Zusammensetzung bestehend aus 122 mg Pectin mit einem Molekulargewicht von 90.000 bis 130.000, 32 mg Mannitol, 20 mg Polyvinylpyrrolidon und 2 mg Magnesiumstearat beschickt und zu einer mit der ersten Schicht in Berührungskontakt stehenden zweiten Schicht verpreßt. Die zweite Schicht hat eine Dichte von 1,28 g/cm<sup>3</sup> und eine Ritzhärte (hardness score) von mehr als 12 kg. Sodann wurde der zweischichtige Kern mit einer semipermeablen Wand bestehend aus 85 g Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 % und 15 g Polyäthylenglycol 4000, Gew./Gew.-% Feststoff, in einem wandbildenden Lösungsmittel bestehend aus 1960 ml Methylchlorid und 819 ml Methanol, umgeben. Die beschichtete Vorrichtung wird 72 h lang bei 50 °C getrocknet, wonach ein Durchlaß von 0,26 mm in die Wand mit Laser gebohrt wird. Diese semipermeable Wand ist 0,1 mm dick, die Vorrichtung hat eine Oberfläche von 3,3 cm<sup>2</sup>, die durchschnittliche Abgaberate des Arzneimittels beträgt 5,6 mg pro Stunde während einer 12-Stunden-Periode. Die abgegebene Summenmenge ist in Fig. 10 veranschaulicht. Die kleinen vertikalen Balken beziehen sich auf die minimale und die maximale Arzneimittelfreisetzung für fünf zu dieser Zeit gemessene Systeme.

Beispiel 5A

Es wurde wie in Beispiel 5 beschrieben gearbeitet, um eine osmotische Vorrichtung zu schaffen, in welcher die Kammer ein Gemisch von Osmopolymeren enthielt. Die Kammer enthielt eine erste Zusammensetzung von 312 mg bestehend aus 48 % Natriumdiclofenac-Arzneistoff, 38 % Polyäthilenoxid-Osmopolymer mit einem Molekulargewicht von 200.000, 10 % Polyäthylenglycol-Osmopolymer mit einem Molekulargewicht von 20.000, 2 % Natriumchlorid und 2 % Magnesiumstearat; und eine zweite Zusammensetzung von 150 mg bestehend aus 93 % Polyäthilenoxid mit einem Molekulargewicht von 5.000.000, 5 % Natriumchlorid und 2 % Magnesiumstearat.

Beispiel 6

In diesem Beispiel wird der Anstieg des osmotischen Druckes für eine Anzahl von Zusammensetzungen bestehend aus einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer aufgezeigt, um den durch die vorliegende Erfindung gegebenen Verwendungsvorteil zu demonstrieren. Die Messungen werden in der Weise durchgeführt, daß die Menge an Wasser gemessen wird, die durch die semipermeable Wand einer Tasche enthaltend ein osmotisches Mittel, oder ein Osmopolymer, oder eine Zusammensetzung bestehend aus einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer, eingesaugt wird. Die semipermeable Wand der Tasche besteht aus Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 %. Die Messungen werden durchgeführt, indem die trockenen Bestandteile der semipermeablen Tasche und sodann die Tasche in einem Wasserbad von 37 °C während verschiedener Zeiträumen gemessen wird. Die Gewichtszunahme ist auf die Einsaugung von Wasser durch die semipermeable Wand, verursacht durch den

osmotischen Druckgradienten durch die Wand, zurückzuführen. Die osmotischen Druckkurven sind der Fig. 11 zu entnehmen. In Fig. 11 zeigt die Kurve mit den Dreiecken den osmotischen Druck für Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 5.000.000; die Kurve mit den Kreisen den osmotischen Druck für eine Zusammensetzung bestehend aus Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 5.000.000 und Natriumchlorid, wobei die Bestandteile in der Zusammensetzung im Verhältnis von 9,5 Teilen Osmopolymer zu 0,5 Teilen osmotischen Mittel zugegen sind; die Kurve mit den Quadraten eine Zusammensetzung bestehend aus demselben Osmopolymer und osmotischen Mittel im Verhältnis von 9 Teilen Osmopolymer und einem Teil osmotischem Mittel; die Kurve mit den Sechsecken dieselbe Zusammensetzung bestehend aus dem Osmopolymer und dem osmotischen Mittel im Verhältnis von 8 Teilen zu 2 Teilen und die strichlierte Kurve das osmotische Mittel Natriumchlorid. Den mathematischen Berechnungen wurde die Formel  $dw/dt = A (K\Delta\pi)/h$  zugrundegelegt, worin  $dw/dt$  das Verhältnis der Wasseraufnahme während der Zeit, A die Fläche der semipermeablen Wand und K der Permeabilitätskoeffizient ist. Weiters ist in Fig. 11  $W_H/W_p$  die Menge an aufgenommenen Wasser dividiert durch das Gewicht des Osmopolymers plus osmotischem Mittel.

**15 Beispiel 7**

Eine osmotische therapeutische Vorrichtung für die Abgabe von Natriumdiclofenac wird hergestellt, indem man durch ein 40 Maschen-Sieb (40 mesh) eine Zusammensetzung siebt, die aus 49 % Natriumdiclofenac, 44 % Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 100.000, 2 % Natriumchlorid und 3 % Hydroxypropylmethylzellulose besteht, wonach man die gesiebte Zusammensetzung mit einem Alkohollösungsmittel vermischt, welches in einem Verhältnis von 75 ml Lösungsmittel zu 100 g Granulat eingesetzt wird. Das Naßgranulat wird durch ein 16 Maschen-Sieb (16 mesh) gesiebt, bei Raumtemperatur während 48 Stunden unter Vakuum getrocknet, durch ein 16 Maschen-Sieb (16 mesh) gesiebt und mit 2 % Magnesiumstearat, das durch ein 80 Maschen-Sieb (80 mesh) gesiebt worden war, vermischt. Die Zusammensetzung wird in der oben beschriebenen Weise verpreßt.

Sodann wird eine Zusammensetzung bestehend aus 73,9 % Pectin mit einem Molekulargewicht von 90.000 bis 130.000, 5,8 % mikrokristalliner Zellulose, 5,8 % Polyvinylpyrrolidon, 14,3 % Natriumchlorid und 2 % Saccharose durch ein 40 Maschen-Sieb (40 mesh) gesiebt, mit einem organischen Lösungsmittel im Verhältnis von 100 ml Lösungsmittel zu 100 g Granulat während 25 min vermischt, durch ein 16 Maschen-Sieb (16 mesh) gesiebt, während 48 h bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet, neuerlich durch ein 16 Maschen-Sieb (16 mesh) gesiebt, mit 2 % Magnesiumstearat vermischt und sodann auf die im vorhergehenden Absatz beschriebene verpreßte Schicht aufgepreßt. Der zweischichtige Arzneimittelkern wird beschichtet, indem man ihn in eine wandbildende Zusammensetzung bestehend aus 80 % Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 %, 10 % Polyäthylenglycol 4000 und 10 % Hydroxypropylmethylzellulose taucht. Durch die mit der das Arzneimittel enthaltenden Zusammensetzung in Verbindung stehende Wand wird ein Durchlaß gebohrt. Der Durchmesser des Durchlasses beträgt 0,38 mm. Das theoretische Gesamtabgabeprofil für die Vorrichtung ist in Fig. 12 veranschaulicht. Die Fig. 13 zeigt die theoretische Abgaberate in mg pro Stunde für die osmotische Vorrichtung.

**35 Beispiel 8**

Die Arbeitsweise gemäß Beispiel 7 wird unter Anwendung aller dort beschriebenen Bedingungen wiederholt, mit der Ausnahme, daß das Osmopolymer in der Arzneimittelzusammensetzung ein Polyoxyäthylen-Polyoxypropylene-Blockcopolymer mit einem Molekulargewicht von etwa 12.500 ist.

**40 Beispiel 9**

Eine osmotische Vorrichtung wird nach den oben beschriebenen Arbeitsweisen hergestellt. Die Vorrichtung gemäß diesem Beispiel besteht aus einer einzigen Zusammensetzung bestehend aus 50 % Natriumdiclofenac, 46 % Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 100.000, 2 % Natriumchlorid und 2 % Magnesiumstearat. Die Vorrichtung hat eine semipermeable Wand bestehend aus 90 % Zelluloseacetat mit 39,8 % Acetylgehalt, und 10 % Polyäthylenglycol 4000. Die abgegebene Summenmenge für diese Vorrichtung bestehend aus der Einzelzusammensetzung, beträgt 40 % der Vorrichtung bestehend aus zwei Zusammensetzungen. Die abgegebene Summenmenge ist in Fig. 14 veranschaulicht.

**50 Beispiel 10**

Die abgegebene Summenmenge in vivo und in vitro von Diclofenacnatrium aus einer osmotischen Vorrichtung bestehend aus einer ersten osmotischen Zusammensetzung bestehend aus 75 mg Diclofenacnatrium, 67 mg Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 100.000, 3,0 mg Natriumchlorid, 4,5 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 3,0 mg Magnesiumstearat und einer zweiten osmotischen Zusammensetzung, die im Abstand zum Abgabedurchlaß angeordnet war, bestehend aus 51 mg Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 5.000.000, 22,5 mg Natriumchlorid und 1,5 mg Magnesiumstearat, welche durch eine semipermeable Wand

bestehend aus 90 % Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 % und 10 % Polyäthylenglycol 4000 umgeben waren, wurde in vivo und in vitro in Laboratoriumshunden gemessen. Die zu verschiedenen Zeiten in vivo abgegebenen Drogenmengen wurden bestimmt, indem man dem Tier eine Reihe von Vorrichtungen verabreichte und die aus der betreffenden Vorrichtung freigesetzte Menge nach der entsprechenden Verweilzeit feststellte.

5 Die Ergebnisse sind der Fig. 15 zu entnehmen, worin die Kreise mit den Balken die durchschnittlich abgegebenen Summenmengen und die Dreiecke mit den Balken die in vivo abgegebenen Summenmengen darstellen.

Die in vivo und in vitro freigesetzten durchschnittlichen Summenmengen für eine Nifedipin enthaltende Vorrichtung wurden wie unmittelbar vorhergehend angegeben, gemessen. Die osmotische Vorrichtung bestand aus einer Zusammensetzung in Nachbarschaft des Durchlasses bestehend aus 30 mg Nifedipin, 106,5 mg Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 200.000, 3 mg Kaliumchlorid, 7,5 mg Hydroxypropylmethylzellulose und 3 mg Magnesiumstearat; einer Zusammensetzung, die im Abstand vom genannten Durchlaß angeordnet war, bestehend aus 52 mg Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von 5.000.000, 22 mg Natriumchlorid und 1,5 mg Magnesiumstearat; und einer semipermeablen Wand bestehend aus 95 % Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 % und 5 % Hydroxypropylzellulose. Aus der Fig. 16 ist die Freisetzung aus diesem System ersichtlich. Die Kreise in Fig. 16 stellen die in vivo abgegebenen Summenmengen dar, die Dreiecke die abgegebene Summenmenge in vitro.

#### Beispiel 11

20 Das Verfahren gemäß Beispiel 10 wurde zum Zwecke der Herstellung eines therapeutischen Abgabesystems enthaltend die folgenden Bestandteile wiederholt: Eine erste oder Arzneimittelzusammensetzung mit einer Masse vom 638 mg bestehend aus 96 % Cephalexinhydrochlorid, 2 % Povidone (Polyvinylpyrrolidon) und 2 % Magnesiumstearat; eine zweite osmotische Zusammensetzung mit einer Masse von 200 mg bestehend aus 68,5 % Polyäthylenoxid mit einem Molekulargewicht von  $5 \times 10^6$ , 29,5 % Natriumchlorid und 2 % Magnesiumstearat; eine semipermeable Wand mit einer Masse von 55,8 mg bestehend aus 80 % Zelluloseacetat mit einem Acetylgehalt von 39,8 %, 14 % Polyäthylenglycol 4000 und 14 % Hydroxypropylmethylzellulose; und eine osmotische Durchlaßöffnung mit einem Durchmesser von 0,039 mm. Die Vorrichtung hat eine durchschnittliche Abgaberate von etwa 54 mg pro Stunde während einer Zeitdauer von 9 Stunden.

30 Das neue erfindungsgemäße osmotische System verwendet eine zweifache Einrichtung für die Erzielung einer präzisen Abgaberate von Arzneimitteln, die schwierig an die Umgebung abzugeben sind, wobei gleichzeitig die Integrität und der Charakter des Systems beibehalten werden. Die Erfindung wurde anhand der vorstehenden Ausführungsbeispiele näher erläutert und es ist offensichtlich, daß für den Fachmann verschiedene Änderungen des beschriebenen Systems möglich sind, ohne dadurch den Rahmen der Erfindung zu überschreiten.

35

#### PATENTANSPRUCH

40

45 Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Abgabe eines Wirkstoffes, insbesondere eines Heilmittels, mit kontrollierter Abgaberate an eine wässrige Verwendungsumgebung, dadurch gekennzeichnet, daß man  
 a) den Wirkstoff mit einem osmotischen Mittel und einem Osmopolymer, welches eine wässrige Flüssigkeit absorbiert, vermischt, um eine erste Zusammensetzung zu schaffen;

50 b) ein Osmopolymer, welches eine wässrige Flüssigkeit absorbiert und ein höheres Molekulargewicht hat als das in der ersten Zusammensetzung zugeogene, mit einem osmotischen Mittel vermischt, um eine zweite Zusammensetzung zu schaffen;

55 c) die erste Zusammensetzung und die zweite Zusammensetzung zusammenbringt und zu einem zweischichtigen Kern verpreßt;

d) ein semipermeables Polymer und ein Lösungsmittel hierfür vermischt, um eine wandbildende Zusammensetzung zu schaffen;

e) den Kern mit der wandbildenden Zusammensetzung überzieht, um eine den Kern umgebende Wand zu schaffen; und

AT 394 944 B

f) einen Austrittsdurchlaß in der Wand bildet, der die erste Zusammensetzung mit der Außenumgebung der Vorrichtung verbindet, um den Wirkstoff aus der Vorrichtung während der Zeit abzugeben.

5

Hiezu 7 Blatt Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

FIG. 1

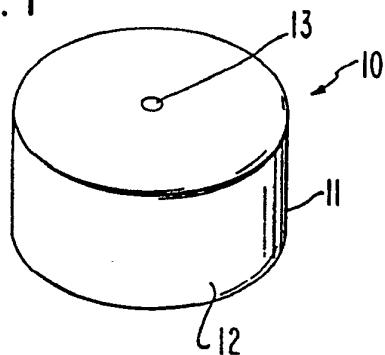


FIG. 2

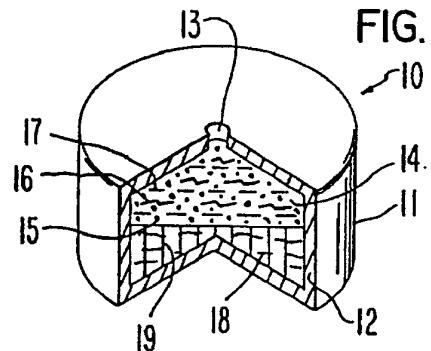


FIG. 3

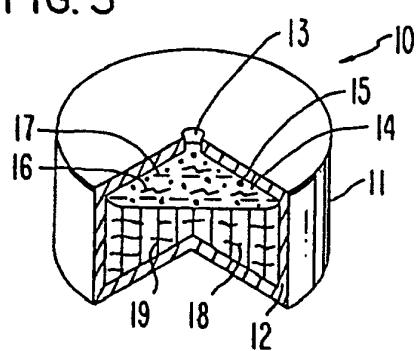


FIG. 4

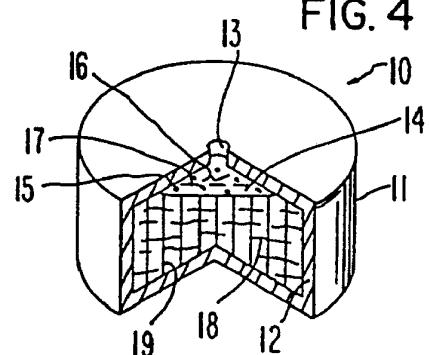


FIG. 5

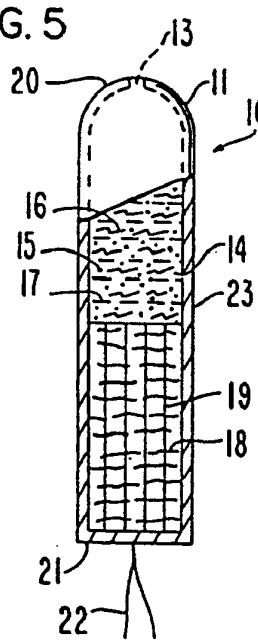


FIG. 6

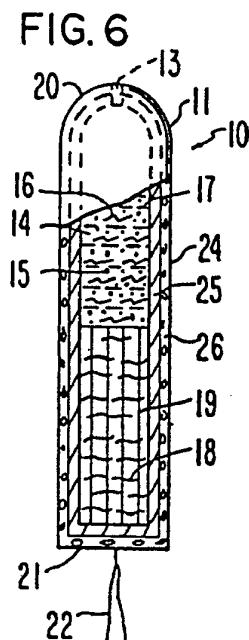
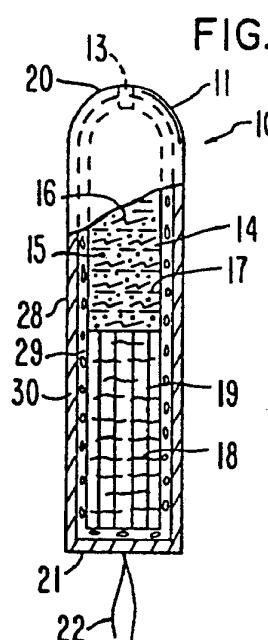


FIG. 7



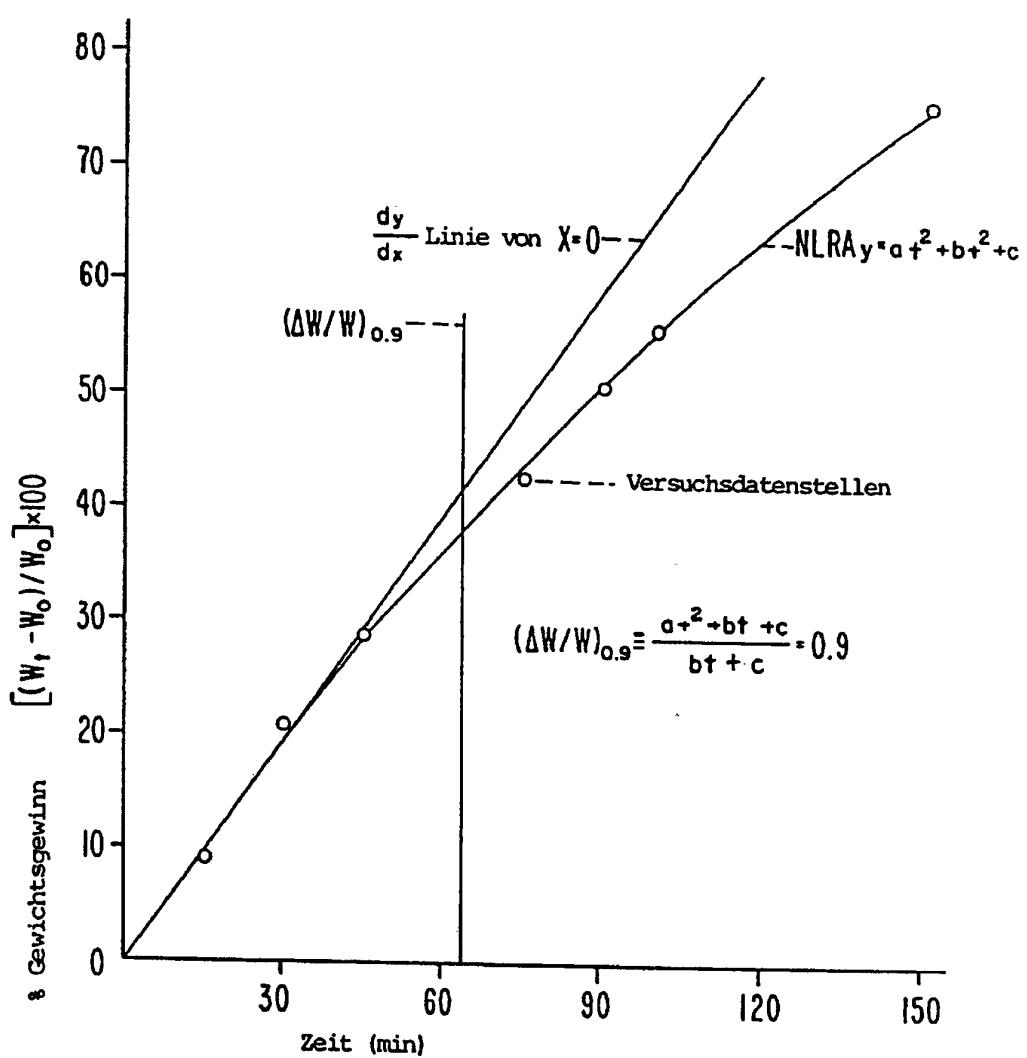
Ausgegeben

27. 7.1992

Blatt 2

Int. Cl. 5: A61K 9/22  
 A61K 9/24  
 //A61K 31/44, 31/275,  
 31/195

FIG. 8



Ausgegeben

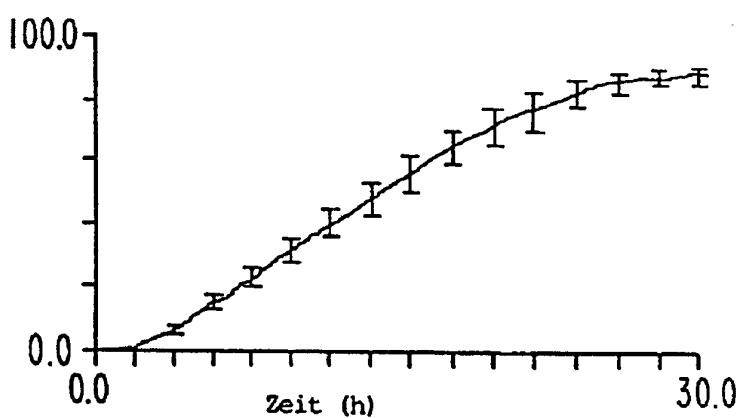
27. 7.1992

Blatt 3

Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/22  
A61K 9/24  
//A61K 31/44, 31/275,  
31/195

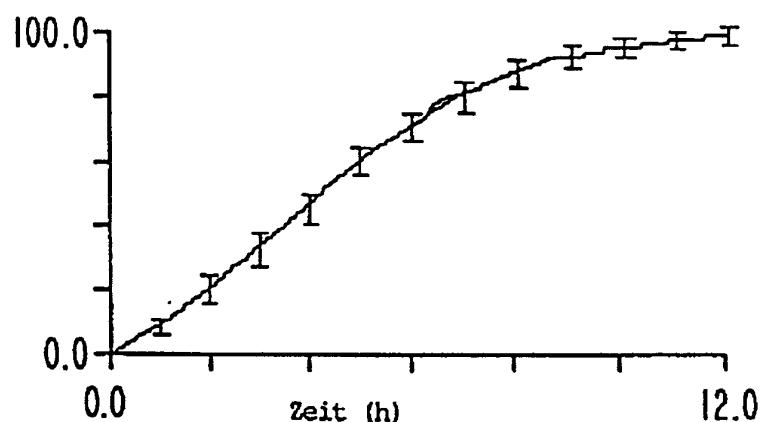
Summenmenge an freigesetzter  
Substanz (%)

FIG. 9



Summenmenge an freigesetzter  
Substanz (%)

FIG. 10



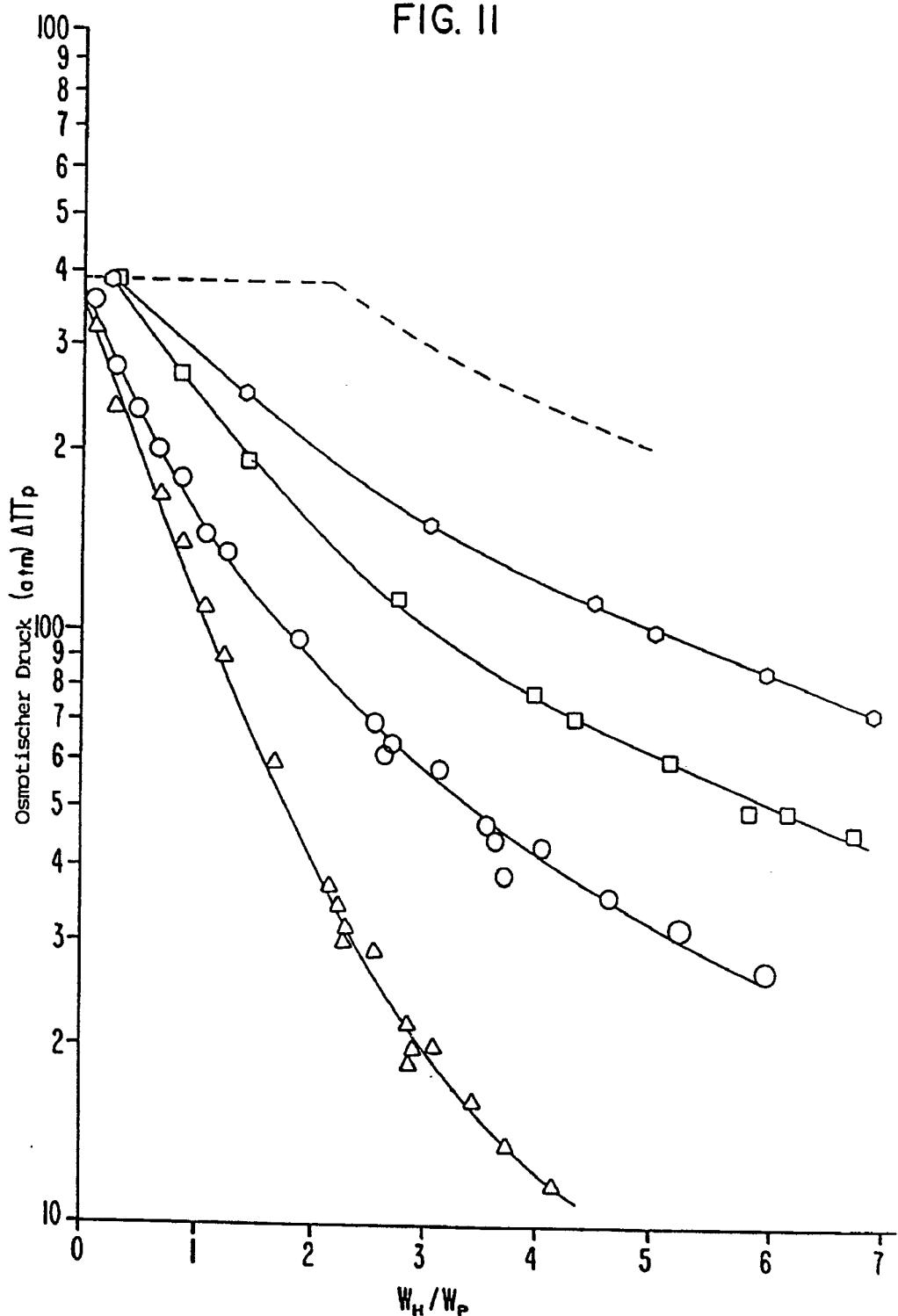
Ausgegeben

27. 7.1992

Blatt 4

Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/22  
A61K 9/24  
//A61K 31/44, 31/275,  
31/195

FIG. II



Ausgegeben

27. 7.1992

Blatt 5

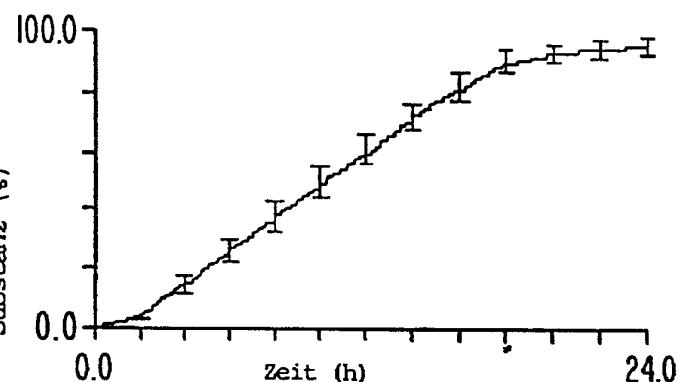
Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/22

A61K 9/24

//A61K 31/44, 31/275,  
31/195

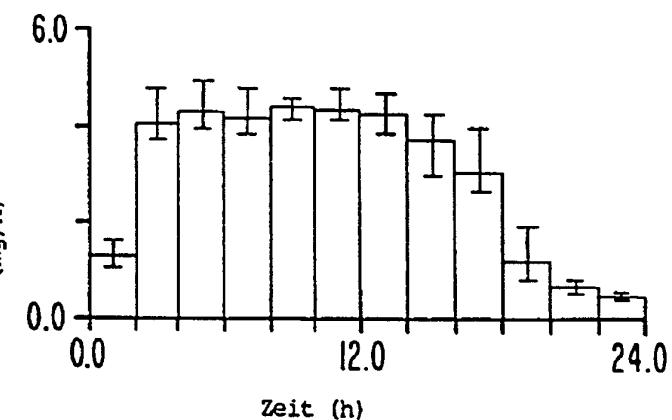
Summenmenge an freigesetzter  
Substanz (%)

FIG. 12



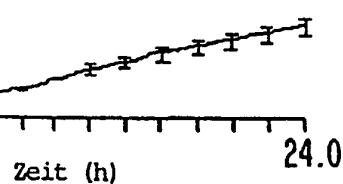
Freisetzungsraten  
(mg/h)

FIG. 13



Summenmenge an freige-  
setzter Substanz (%)

FIG. 14



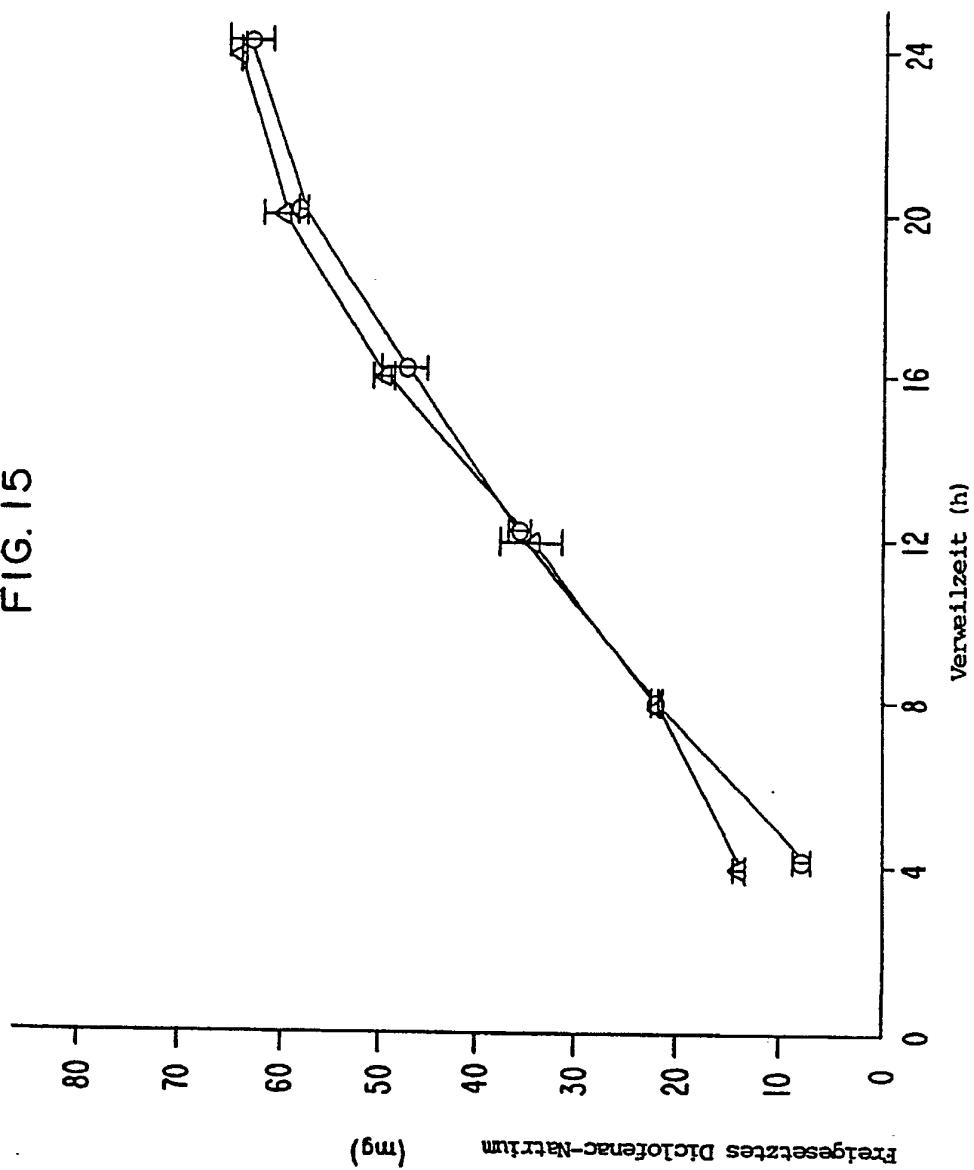
Ausgegeben

27. 7.1992

Blatt 6

Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/22  
A61K 9/24  
//A61K 31/44, 31/275,  
31/195

FIG. 15



Ausgegeben

27. 7.1992

Blatt 7

Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 9/22  
A61K 9/24  
//A61K 31/44, 31/275,  
31/195

FIG. 16

