



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **98-01249**

(22) Data de depozit: **15.01.1997**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.06.2005** BOPI nr. 6/2005

(30) Prioritate:

02.02.1996 US 08/595,761

(41) Data publicării cererii:

30.03.1999 BOPI nr. 3/1999

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **US 97/00722** **15.01.1997**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 97/27840** **07.08.1997**

(73) Titular:

• **ALZA CORPORATION, 950 PAGE MILL
ROAD P.O. BOX 10950, PALO ALTO,
CALIFORNIA, US**

(72) Inventori:

• **PEERY JOHN R., P.O. BOX 5128,
STANFORD, US;**

• **DIONNE KEITH E., 4 HANCOCK PARK,
CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, US;**
• **LANDRAU FELIX A., 5101 ALMAR DRIVE,
PUNTA GORDA, US;**
• **LAUTENBACH SCOTT D., 466 23RD
AVENUE, SAN MATEO, US;**
• **MAGRUDER JUDY A., 1233 WASATCH
DRIVE, MOUNTAIN VIEW, US;**
• **WRIGHT JEREMY C., 631 CUESTA
DRIVE, LOS ALTOS, US;**
• **ECKENHOFF JAMES B. (DECEDAT),
1080 AUTUMN LANE, LOS ALTOS, US**

(74) Mandatar:

**CABINET ENPORA S.R.L., ȘOS. IANULUI
NR.7, BL. 109 B, SC. B, ET. 1, AP. 46,
SECTOR 2, COD 73371, BUCUREȘTI**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 0373867

(54) **DISPOZITIV PENTRU ADMINISTRAREA UNUI AGENT ACTIV, ÎNTR-UN MEDIU LICHID**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, destinat furnizării permanente a unui agent activ biologic. Dispozitivul pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, cuprinde: a) un rezervor impermeabil; b) un piston care împarte dispozitivul într-o primă cameră și o a doua cameră, care au, fiecare, un capăt deschis; c) o compoziție de agent higroscopic, în prima cameră; d)

o compoziție de agent activ, în a doua cameră; e) un dop semipermeabil, în capătul deschis al primei camere; f) un orificiu de evacuare, pentru reglarea difuziei inverse, în capătul deschis al celei de-a doua camere.

Revendicări: 34

Figuri: 11



Invenția se referă la un dispozitiv pentru administrarea unui agent activ într-un mediu lichid, destinat furnizării permanente a unui agent activ biologic. Mai precis, invenția este concentrată asupra unui sistem implantabil de administrare, pentru administrarea prelungită a unui agent activ, unui mediu lichid, într-o cavitate naturală sau artificială din corp.

Tratamentul bolilor, prin administrarea prelungită a unui agent activ, într-o cantitate controlată, a fost un scop al domeniului administrării de medicamente. S-au studiat diverse abordări, în ceea ce privește administrarea agenților activi.

S-a studiat utilizarea sistemelor implantabile de difuzie. De exemplu, implanturile subcutanate pentru contracepție sunt descrise de Philip D. Darney în *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1991, 3:470-476. Norplant^(R) necesită plasarea sub piele a 6 capsule din cauciuc siliconic, umplute cu levonorgestrel. Se realizează protecția împotriva concepției pe o perioadă de până la 5 ani. Implanturile funcționează prin simplă difuzie, adică agentul activ care difuzează prin materialul polimeric, într-o cantitate care este controlată de caracteristicile compoziției agentului activ și ale materialului polimeric. Darney mai descrie implanturi biodegradabile, și anume CapranorTM și pelete din noretindron. Aceste sisteme sunt proiectate pentru a furniza contraceptive pentru aproximativ un an, iar apoi să se dizolve. Sistemele cu CapranolTM constau din capsule cu poli(ε-caprolactonă), care sunt umplute cu levonorgestrel, iar peletele au 10% colesterol pur și 90% noretindron.

Au fost, de asemenea, descrise pompe implantabile de infuzie, pentru administrarea medicamentelor, intravenos, intraarterial, intratecal, intraperitoneal, intraspinal și pe căi epidurale. Pompele sunt, de obicei, introduse chirurgical într-un buzunar subcutanat, din țesut, în abdomenul inferior. Sistemele de control al durerii, chemoterapie și administrare de insulină sunt descrise în *BBJ Newsletter*, vol.17, NR.12, paginile 209 - 211, decembrie 1994. Aceste sisteme asigură un control mai precis al administrării decât sistemele difuzionale simple.

O abordare particulară, promițătoare, implică dispozitivele acționate osmotice, cum ar fi acelea descrise în **US 3987790, 4865845, 5057318, 5059423, 5112614, 5137727, 5234692 și 5234693**. Aceste dispozitive pot fi implantate la animale pentru a elibera agentul activ într-un mod controlat, pentru o perioadă predeterminată de administrare. În general, aceste dispozitive funcționează prin îmbibarea lichidului din mediul înconjurător și eliberarea cantităților corespunzătoare de agent activ.

Dispozitivele descrise mai sus au fost utile pentru administrarea agenților activi, unui mediu lichid de utilizare. Deși aceste dispozitive și-au găsit aplicații în scopuri umane și veterinare, rămâne o nevoie de dispozitive care sunt capabile de administrarea de agenți activi, agenți particulari potenți instabili, potriviți pentru om, într-o cantitate controlată, pe o perioadă prelungită de timp.

Sistemele implantabile osmotice pentru administrarea unui agent activ, unui animal, sunt binecunoscute. Adaptarea acestor sisteme pentru utilizarea la om, ridică un număr de dificultăți. Pentru implantarea la oameni, trebuie redusă mărimea dispozitivului.

Rezistența sistemului trebuie să fie suficientă pentru a asigura un sistem robust. Trebuie asigurate cantități și durate precise și neproductibile de administrare și trebuie reduse perioadele de la implantare până la inițierea administrării. Agentul activ trebuie să-și refacă puritatea și activitatea pe perioade îndelungate de timp, la temperaturile ridicate, întâlnite în cavitatea corporală.

Problema pe care o rezolvă invenția este de a realiza un dispozitiv pentru administrarea unui agent activ într-un mediu lichid, având o rezistență și o robustețe ridicată, care să asigure cantități și durate precise și reproductibile de administrare, iar agentul activ trebuie să-și refacă puritatea și activitatea pe perioade îndelungate de timp, la temperaturi ridicate, întâlnite în cavitatea corporală.

RO 119929 B1

Invenția se referă la un dispozitiv pentru administrarea unui agent activ într-un mediu lichid, care cuprinde:	1
a) un rezervor impermeabil,	3
b) un piston care împarte dispozitivul într-o primă cameră și o a doua cameră, care au fiecare un capăt deschis,	5
c) o compoziție de agent higroscopic în prima cameră,	
d) o compoziție de agent activ în a doua cameră,	7
e) un dop semipermeabil sau în capătul deschis al primei camere,	
f) un orificiu de evacuare pentru reglarea difuziei inverse în capătul deschis, al celei de-a doua camere.	9
Avantajul acestui dispozitiv este acela că, datorită construcției, asigură o administrare prelungită și controlată a agentului activ într-un mediu lichid.	11
În conformitate, într-un aspect, invenția este un dispozitiv cu îmbibarea lichidului pentru administrarea unei compoziții de agent activ, unui mediu lichid, de utilizare. Dispozitivul cuprinde un material semipermeabil, higroscopic, care este primit într-o relație de etanșare cu suprafața interioară, într-un capăt al unui rezervor impermeabil. Dispozitivul mai conține un agent activ de eliminat din dispozitiv atunci când materialul higroscopic se umflă.	13 15 17
În alt aspect, invenția este concentrată asupra unui dispozitiv implantabil pentru administrarea unui agent activ, unui mediu de utilizare lichid. Dispozitivul cuprinde un rezervor și un dispozitiv de evacuare, pentru reglarea difuziei inverse într-o relație de contact. Calea de curgere a agentului activ cuprinde un parcurs format între suprafețele conjugate ale dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei inverse și rezervor.	19 21
În alt aspect, prezenta invenție este concentrată asupra unui dispozitiv de stocare a unui agent activ într-un mediu lichid de utilizare, pe timpul unei perioade determinate de administrare, dispozitivul cuprinzând un rezervor ce conține un agent activ. Rezervorul este impermeabil și este format cel puțin în parte dintr-un material metalic. Porțiunea de rezervor ce vine în contact cu agentul activ nu reacționează cu agentul activ și este formată dintr-un material selectat din grupul ce constă în titan și aliajele lui.	23 25 27
Într-un aspect suplimentar, invenția este un sistem implantabil de administrare a unui agent activ, cu îmbibarea lichidului, care cuprinde un rezervor impermeabil. Rezervorul conține un piston care împarte rezervorul într-o cameră ce conține agentul activ și o cameră ce conține agentul higroscopic. Camera ce conține agentul activ este prevăzută cu un dispozitiv de evacuare pentru reglarea difuziei inverse. Camera ce conține agentul higroscopic este prevăzută cu un dop semipermeabil. Atât dopul, cât și dispozitivul de evacuare permite eliberarea din rezervor, la o presiune internă mai mică decât presiunea osmotică maximă, generată de agentul higroscopic.	29 31 33 35
Invenția descrie un sistem implantabil de administrare a unui agent activ, cu îmbibarea lichidului, la care timpul până la inițierea administrării este mai mic de 10% din perioada determinată de administrare.	37 39
În alt aspect, invenția descrie o metodă de confecționare a unui sistem implantabil de administrare a unui agent activ, cu îmbibarea lichidului. Metoda cuprinde formarea, prin injectare, a unui dop semipermeabil în capătul unui rezervor impermeabil, astfel încât dopul este protejat de rezervor.	41 43
În alt aspect, invenția descrie un sistem impermeabil de administrare a unui agent activ, care este pasibil de degradări. Rezervorul conține un piston care împarte rezervorul într-o cameră pentru agentul higroscopic și o cameră pentru agentul activ. Capătul deschis al camerei pentru agentul higroscopic conține o membrană semipermeabilă, iar capătul	45 47

1 deschis al camerei pentru agentul activ conține un dispozitiv de evacuare pentru reglarea
 3 difuziei inverse. Sistemul etanșează, efectiv, camera agentului activ și o izolează de mediul
 de utilizare.

Într-un aspect suplimentar, invenția descrie un dispozitiv de evacuare pentru reglarea
 5 difuziei inverse, util într-un sistem de administrare a unui agent activ. Dispozitivul de eva-
 cuare definește o cale de scurgere la care lungimea, forma secțiunii transversale interioare
 7 și aria asigură o viteză liniară medie a agentului activ, care este mai mare decât fluxul lichi-
 dului ce intră din mediul de utilizare.

9 Invenția descrie un dop semipermeabil, într-un sistem de administrare a unui agent
 activ. Dopul este higroscopic și trebuie să se dilate liniar în sistemul de administrare pentru
 11 a începe pomparea, după introducerea sistemului în mediul lichid de utilizare.

13 Invenția mai este concentrată asupra sistemelor implantabile de administrare, utile
 pentru administrarea de leuprolid.

15 Figurile nu sunt desenate la scară, dar sunt stabilite pentru ilustrarea diverselor
 alcătuirii ale invenției. Aceleași numere se referă la aceleași structuri.

Invenția este prezentată în continuare, în legătură și cu fig. 1...11 care reprezintă:

17 - fig. 1, secțiune transversală, parțială, prin dispozitivul de administrare într-un prim
 exemplu de realizare;

19 - fig. 2, secțiune transversală parțială, prin dispozitivul de administrare într-un al
 doilea exemplu de realizare;

21 - fig. 3, secțiune transversală, mărită, a dispozitivului de evacuare pentru reglarea
 difuziei inverse, conform fig. 1;

23 - fig. 4, grafic prezentând efectul diametrului și alungirii orificiului asupra difuziei medii
 medicamentului,

25 - fig. 5, secțiune transversală, mărită, a capătului cu dop semipermeabil al
 rezervorului, într-o altă variantă de realizare, conform fig. 2;

27 - fig. 6, secțiune transversală, mărită, a capătului cu dop semipermeabil al rezervo-
 rului, într-o altă variantă de realizare conform fig. 2;

29 - fig. 7, secțiune transversală, mărită, a capătului cu dop semipermeabil al rezervo-
 rului, într-o altă variantă de realizare, conform fig. 2;

31 - fig. 8, secțiune transversală, mărită, a capătului cu dop semipermeabil al rezervo-
 rului, într-o altă variantă de realizare, conform fig. 2;

33 - fig. 9, grafic prezentând doza de administrare, pentru sisteme cu leuprolid;

35 - fig. 10, grafic prezentând doza de administrare cu vopsea albastră;

- fig. 11, grafic prezentând doza de administrare cu vopsea albastră.

37 Prezența invenției asigură un dispozitiv pentru administrarea unui agent activ unui
 mediu lichid, de utilizare, în care agentul activ trebuie protejat de mediul lichid, până când
 este administrat. Se realizează o administrare prelungită și controlată.

39 Termenul "agent activ" vizează agentul (agenții) activ(i), opțional, în combinație cu
 vehiculi acceptabili farmaceutic și, opțional, ingrediente suplimentare, cum ar fi antioxidanți,
 41 agenți stabilizatori, amelioratori de îmbibare etc.

43 Printr-o "perioadă predeterminată de administrare" se înțelege o perioadă mai mare
 de 7 zile, adesea între 30 de zile și 2 ani, de preferință, mai mare de aproximativ 1 lună și,
 de obicei, între aproximativ 1 lună și 12 luni.

45 Prin timpul "de inițiere" a administrării se înțelege timpul de la introducerea în mediul
 lichid de utilizare, până când agentul activ este administrat efectiv la o doză nu mai mică de
 47 aproximativ 70% din doza staționară intenționată.

Termenul "impermeabil" vizează faptul că materialul este suficient de impermeabil la lichidul înconjurător, cât și la ingredientele conținute în dispozitivul de împrăștiat, astfel încât migrarea unor asemenea materiale în sau afară din dispozitiv prin dispozitivul impermeabil este atât de mică, încât să nu aibe impact advers asupra funcției dispozitivului pe timpul perioadei de administrare.

Termenul "semipermeabil" vizează faptul că materialul este permeabil la lichidele externe dar practic impermeabil pentru alte ingrediente conținute în dispozitivul de împrăștiat și în mediul de utilizare.

Așa cum sunt folosiți aici, termenii de "cantitate eficientă terapeutic" sau "rată eficientă terapeutic" se referă la cantitatea sau doza de agent activ, necesar pentru a obține efectul farmacologic sau biologic dorit.

Dispozitivele de administrare a agenților activi ale invenției își găsesc utilizarea acolo unde se dorește administrarea prelungită și controlată a unui agent activ. În multe cazuri, agentul activ este pasibil de degradare, dacă este expus mediului de utilizare anterior administrării, iar dispozitivele de administrare protejează agentul de asemenea expuneri.

Fig. 1 arată o alcătuire a dispozitivului, în conformitate cu invenția. În fig. 1 este arătat un sistem 10, de îmbibare cu lichid care cuprinde un rezervor impermeabil 12. Rezervorul 12 este împărțit în două camere de un piston 16. Prima cameră 18 este adaptată să conțină un agent activ iar a doua cameră 20 este adaptată să conțină un agent pentru îmbibarea lichidului. Un dispozitiv de evacuare pentru reglarea difuziei inverse 22 este introdus în capătul deschis al primului compartiment 18 și un dop semipermeabil higroscopic 24 este introdus în capătul deschis al celei de-a doua camere 20. În fig. 1, dispozitivul de evacuare pentru reglarea difuziei inverse 22 este arătat ca un element tată, filetat într-o relație de contact cu suprafața interioară netedă a rezervorului 12, formând astfel, între ele, o cale elicoidală de curgere 34. Pasul (x), amplitudinea (y) și suprafața secțiunii transversale și forma căii helicoidale 34 formată între suprafețele conjugate ale dispozitivului de evacuare 22 pentru reglarea difuziei inverse și rezervorul 12, așa cum este arătat în fig. 3, sunt factori care afectează atât eficiența căii 34 în prevenirea difuziei inverse a lichidului extern în compoziția din camera 18, cât și contrapresiunea din dispozitiv. Geometria dispozitivului de evacuare 22 previne difuzia apei în rezervor. În general, este de dorit ca aceste caracteristici să fie selectate astfel, încât lungimea căii elicoidale de curgere 34 fără o creștere semnificativă a contrapresiunii, astfel încât, după inițiere, rata de dispersare a agentului activ este guvernată de doza de pompă osmotică.

Fig. 2 este o a doua alcătuire a dispozitivului din invenție cu un rezervor 12, un piston 16 și un dop 26. În această alcătuire, calea de curgere 36 este formată într-un dispozitiv de evacuare filetat pentru reglarea difuziei inverse 40 și filetele 38 formate pe interiorul suprafeței rezervorului 12. Amplitudinile porțiunilor filetate ale dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei inverse 40 și rezervorul 12 sunt diferite, astfel încât se formează o cale de curgere 36 între rezervorul 12 și dispozitivul de evacuare 40 pentru reglarea difuziei inverse.

Dopurile semipermeabile higroscopice 24 și 26, arătate în fig. 1 și respectiv 2, sunt introduse în rezervor, astfel încât peretele rezervorului înconjoară concentric și protejează dopul. În fig. 1, porțiunea superioară 50 a dopului 24 este expusă mediului de utilizare și poate forma o porțiune de capăt cu flanșă 56 care acoperă capătul rezervorului 12. Dopul semipermeabil 24 face contact elastic cu suprafața interioară a rezervorului 12, iar în fig. 1, se arată că are muchii 60 care servesc pentru un contact prin fricțiune a dopului semipermeabil 24 cu interiorul rezervorului 12. În plus, muchiile 60 servesc la producerea unor etanșări redundante, pe circumferință, care funcționează înainte ca dopul semipermeabil 24 să

se dilate datorită hidratării. Jocul dintre muchiile **60** și suprafața interioară a rezervorului **12** previne ca umflarea de hidratare să exercite tensiuni asupra rezervorului **12** care pot avea, ca urmare, ruperi datorate efortului de întindere ale rezervorului **12** sau ruperi de compresiune sau forfecare a dopului **24**. Fig. 2 arată o a doua alcătuire a dopului semipermeabil **26** la care dopul este format prin injectare în partea superioară a rezervorului și la care partea superioară a dopului semipermeabil **26** este înecat în partea superioară **62** a rezervorului **12**. În această alcătuire, diametrul dopului este substanțial mai mic decât diametrul rezervorului **12**. În ambele alcătuiți, dopurile **24** și **26** se vor umfla după expunerea la lichidul din cavitatea corporală, formând o etanșare chiar mai strânsă cu rezervorul **12**.

Noile configurații ale componentelor alcătuirilor mai sus menționate sunt prevăzute, pentru dispozitive implantabile, care sunt adecvate numai pe implantarea la oameni și care pot asigura dispozitive de administrare, care sunt capabile de stocarea compozițiilor instabile la temperaturi corporale, pe perioade întinse de timp, dispozitive care au timpi de inițiere mai mici de 10% din perioada de administrare, și care pot fi proiectate să fie extrem de fiabile și cu moduri de eșec previzibile.

Rezervorul **12** trebuie să fie suficient de rezistent pentru a asigura faptul că nu va curge, nu va crăpa, nu se va sparge sau deforma astfel, încât să elimine conținutul de agent activ sub tensiuni la care va fi supus pe timpul folosirii, rămânând impermeabil. În particular, ar trebui să fie proiectat să suporte presiunea osmotică maximă care ar putea fi generată de materialul higroscopic din camera **20**. Rezervorul **12** trebuie să fie, de asemenea, inert chimic și biocompatibil, adică nu trebuie să reacționeze cu formularea de agent activ și nici cu corpul. Materialele adecvate cuprind în general un polimer nereactiv sau un metal sau un aliaj biocompatibil. Polimerii includ polimeri acrilonitrilici cum ar fi terpolimeri acrilonitril-butadienă-stiren și alții asemănători; polimeri halogenați cum ar fi politetrafluoretilenă, policlorotrifluoretilenă, copolimer tetrafluoretilenă și hexafluorpropilenă; poliimidă; polisulfon; policarbonat; polietilenă; polipropilenă, copolimer polivinilclorură acrilic; policarbonat-acrilonitril-butadienă-stiren; polistiren și alte asemănătoare. Dozele de transmitere a vaporilor de apă prin compoziții folositoare pentru formarea rezervorului sunt raportate în *J. Pharm. Sci.* Vol.29, pp 1634-37 (1970), *Ind. Eng. Chem.* Vol. 45, pp 2296-2306 (1953); *Materials engineering*, Vol.5, pp. 38-45 (1972); *Ann. Book of ASTM Stds*, Vol.8.02, pp 208-211 și pp 584-587 (1984); și *Ind. And Eng. Chem.* Vol.49, pp 1933-1936 (1957). Polimerii sunt cunoscuți din *Handbook of Common Polymers* de Scott și Roff, CRC Press, Cleveland Rubber Co., Cleveland, OH. Materialele metalice folositoare în invenție includ oțelul inoxidabil, titanul, platina, tantalul, aurul și aliajele lor, cât și aliaje metalice placate cu aur, aliaje metalice placate cu platină, aliaje cobalt-crom și oțel inoxidabil acoperit cu nitrură de titan. Un rezervor făcut din titan sau aliaj din titan, care are mai mult de 60%, adesea mai mult de 85% titan, este în particular preferat pentru majoritatea aplicațiilor critice, pentru capacitatea de sarcină utilă mare și pentru aplicații pe perioade mari și pentru acele aplicații, la care compoziția este sensibilă la chimia corporală în zona de implantare sau la care corpul este sensibil la compoziție. Sistemele preferate mențin cel puțin 70% din agentul activ după 14 luni, la 37°C și au o stabilitate de depozitare de cel puțin 9 luni, sau mai preferabil de cel puțin doi ani, la 2...8°C. Cel mai bine, sistemele pot fi stocate la temperatura corpului. În anumite alcătuiți și pentru aplicații, altele decât dispozitivele de îmbibare a lichidului, descrise specific, la care în camera **18** se află formulări instabile, în particular compoziții cu proteine/peptide și/sau peptide, componentele metalice la care este expusă compoziția trebuie să fie formate din titan sau aliajele sale așa cum s-a descris mai sus.

Dispozitivele acestei invenții asigură o cameră **18** etanșată, care izolează eficient formularea de mediu lichid. Rezervorul **12** este alcătuit dintr-un material rigid, impermeabil și rezistent. Dopul semipermeabil higroscopic **24** este alcătuit dintr-un material cu duritate mică și va fi conform cu forma rezervorului, pentru a produce o etanșare impermeabilă față de lichide cu interiorul rezervorului **12** după umezire. Calea de curgere **34** izolează camera **18** de difuzia inversă a mediului lichid. Pistonul **16** izolează camera **18** de mediile lichide, cărora le este permisă intrarea în camera **20** prin dopurile semipermeabile **24** și **26**, astfel încât, în utilizare, la curgerea staționară, agentul activ este expulzat prin dispozitivul de evacuare **22** cu o rată ce corespunde ratei la care apa din mediu curge în materialul higroscopic din camera **20** prin dopurile semipermeabile **24** și **26**. Ca rezultat, dopul și compoziția de agent activ vor fi protejate de deteriorare, iar funcționalitatea lor nu va fi compromisă, chiar dacă rezervorul este deformat. În plus, va fi evitată utilizarea etanșanților și a adezivilor și vor fi rezolvate cerințele de biocompatibilitate și ușurință de fabricare.

Materialele din care este făcut dopul semipermeabil sunt acelea care sunt semipermeabile și care pot fi conforme cu forma rezervorului după umezire și aderă la suprafața rigidă a rezervorului. Dopul semipermeabil se dilată pe măsură ce se hidratează, atunci când este plasat într-un mediu lichid, astfel încât se generează o etanșare între suprafețele conjugate ale dopului și rezervorului. Rezistența etanșărilor între rezervorul **12** și dispozitivul de evacuare **22** și rezervorul **12** și dopurile **24** și **26** poate fi proiectată pentru a suporta presiunea osmotică maximă, generată de dispozitiv. Într-o alternativă preferată, dopurile **24** și **26** pot fi proiectate pentru a rezista la cel puțin de 10X presiunea osmotică de funcționare a compartimentului **20** cu agent. Într-o altă alternativă, dopurile **24** și **26** pot fi străbătute dinspre rezervor la o presiune internă, care este mai mică decât presiunea necesară pentru declanșarea dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei inverse. În această alcătuire de siguranță, camera agentului higroscopic va fi deschisă și depresurizată, astfel evitându-se difuzarea dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei și atingerea eliberării unei mari cantități de agent activ. În alte cazuri, în care un sistem de siguranță necesită eliberarea formulării agentului activ, mai degrabă decât a unei compoziții de agent higroscopic, dopul semipermeabil trebuie să poată fi străbătut la o presiune care este mai mare decât dispozitivul de evacuare.

În ambele cazuri, dopul semipermeabil trebuie să fie destul de lung, pentru a face contact etanș cu peretele rezervorului, în condițiile de funcționare, adică, trebuie să aibe un raport între dimensiuni între 1:10 și 10:1 lungime față de diametru, de preferință cel puțin aproximativ 1:2 lungime față de diametru și adesea între 7:10 și 2:1. Dopul trebuie să fie capabil să imbibe aproximativ 0,1% și 200% în greutate apă. Diametrul dopului este astfel încât se va potrivi etanș în interiorul rezervorului înaintea hidratării ca rezultat al contactului de etanșare pe una sau mai multe zone pe circumferință și se va dilata după umezire pentru a forma un contact și mai etanș cu rezervorul. Materialele polimerice din care este făcut dopul semipermeabil pot fi variate, pe baza ratelor de pompare și necesităților de configurare a dispozitivului și includ dar nu sunt limitate la acestea, materiale celulozice plastificate, polimetilmetacrilat îmbunătățit cum ar fi hidroxietilmetacrilat (HEMA) și materiale elastomerice, cum ar fi poliuretan și poliamide, copolimeri polieter-poliamidă, copoliesteri termoplastici și altele asemănătoare.

Pistonul **16** izolează agentul higroscopic din camera **20** de agentul activ din camera **18** și trebuie să fie capabil să se miște cu etanșare, sub presiunea din rezervorul **12**. Pistonul **16** este făcut, de preferință, dintr-un material care este de duritate mai mică decât rezervorul **12** și care se va deforma pentru a se potrivi cu interiorul rezervorului pentru a asigura

o etanșare de compresie la lichide cu rezervorul **12**. Materialele din care este făcut pistonul sunt, de preferință, materiale elastomerice, care sunt impermeabile și includ, dar nu sunt limitate la acestea polipropilenă, cauciucuri cum ar fi EPDM, cauciuc siliconic, cauciuc butilic și altele asemănătoare și elastomeri termoplastici, cum ar fi policlorură de vinil plastifiată, poliuretan, Santoprene^(R), C-Flex^(R) TPE (Consolidated Polymer Technologies Inc.) și altele asemănătoare. Pistonul poate fi un model cu încărcare automată sau sarcină de compresie.

Dispozitivul de evacuare pentru reglarea difuziei inverse **22** formează parcursul de administrare, prin care agentul activ curge din camera **18** în zona de implantare, unde are loc absorbția agentului activ. Etanșarea dintre dispozitivul de evacuare **22** și rezervorul **12** poate fi proiectată pentru a suporta presiunea osmotică, maximă, generată în dispozitiv sau de siguranță în modurile descrise mai sus. Într-o alcătuire preferată, presiunea necesară pentru străbaterea dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei inverse **22** este de cel puțin 10X presiunea necesară pentru a deplasa pistonul **16** și de cel puțin 10X presiunea din camera **18**.

Calea de curgere spre exterior a agentului activ este parcursul **34** format între suprafețele conjugate ale dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei inverse **22** și rezervorul **12**. Lungimea parcursului, forma secțiunii transversale și aria parcursului de evacuare **34** sau **36** sunt alese astfel încât viteza liniară medie a agentului care iese să fie mai mare decât cea a fluxului linair de materiale ce intră din mediul de utilizare datorită difuziei sau osmozei, astfel atenuând sau moderând difuzia inversă și efectele dăunătoare ale contaminării interiorului pompei, destabilizării, diluării sau altei modificări ale formulării. Rata de eliberare a agentului activ poate fi modificată prin modificarea geometriei parcursului de evacuare din dispozitivul de evacuare ale cărei relații sunt arătate mai jos.

Fluxul convectiv de agent activ ce iese din dispozitivul de evacuare **22** este stabilit de rata de pompare a sistemului și de concentrația de agent activ din camera **20** și poate fi reprezentată după cum urmează:

$$Q_{CA} = (Q)(C_a) \quad (1)$$

unde:

Q_{CA} este transportul convectiv de agent A în mg/zi

Q este transportul convectiv global al agentului și a diluenților săi în cm³/zi

C_a este concentrația de agent A în compoziția din camera 20 în mg/cm³.

Fluxul difuziv de agent A prin materialul din dispozitivul de evacuare **22** este o funcție a concentrației agentului, configurației secțiunii transversale a căii de curgere **34** sau **36**, a difuzivității agentului și a lungimii căii de curgere **34** sau **36** și poate fi reprezentată după cum urmează:

$$Q_{DA} = D \pi r^2 \Delta c_a / L \quad (2)$$

în care

Q_{DA} este transportul difuziv al agentului A în mg/zi

D este difuzivitatea prin materialul căii **34** sau **36** în cm²/zi

r este raza internă efectivă a căii de curgere în cm

Δc_a este diferența dintre concentrația agentului A din rezervor și din corpul din afara dispozitivului de evacuare **22** în mg/cm³

L este lungimea căii de curgere în cm.

În general, concentrația agentului din rezervor este mai mare decât concentrația agentului din corpul din afara orificiului astfel încât diferența Δc_a poate fi aproximată prin concentrația agentului din rezervor C_a .

RO 119929 B1

$$Q_{da} = D \pi r^2 C_a / L \quad (3)$$

În general, este de dorit să se păstreze fluxul difuziv de agent la mai puțin decât 10% din fluxul convectiv. Aceasta este reprezentată după cum urmează:

$$Q_{da}/Q_{ca} = D \pi r^2 C_a / Q C_a L = D \pi r^2 / Q L \leq 0,1 \quad (4)$$

Ecuția 4 indică faptul că fluxul difuziv relativ scade o dată cu creșterea debitului volumetric și a lungimii căii și crește o dată cu creșterea difuzivității și a razei canalului și este independentă de concentrația medicamentului. Ecuția 4 este reprezentată grafic în fig. 4 cu o funcție de lungime (L) și diametru (d) pentru $D = 2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$ și $Q = 0,36 \text{ } \mu\text{l}/\text{zi}$.

Fluxul difuziv de apă acolo unde orificiul se deschide în camera 18 poate fi aproximat ca:

$$Q_{w0}(\text{res}) = C_0 Q_a^{(-QL/D_w A)} \quad (5)$$

unde:

C_0 este profilul de concentrație al apei în mg/cm^3

Q este debitul masic în mg/zi

L este lungimea căii de curgere în cm

D_w este difuzivitatea apei prin materialul căii de curgere în cm^2/zi .

A este aria secțiunii transversale în cm^2 .

Căderea presiunii hidrodinamice pe orificiu poate fi calculată după cum urmează:

$$\Delta P = \frac{8QL\mu}{\pi r^4} \quad (6)$$

Rezolvarea simultană a ecuațiilor (4), (5) și (6) dă valorile arătate în Tabelul 1, în care:

$Q = 0,38 \text{ } \mu\text{l}/\text{zi}$

$C_a = 0,4 \text{ mg}/\mu\text{l}$

$L = 5 \text{ cm}$

$D_a = 2,00\text{E} - 06 \text{ cm}^2/\text{sec}$

$\mu = 5.00\text{E}+02 \text{ cp}$

$C_{w0} = 0 \text{ mg}/\mu\text{l}$

$D_w = 6.00\text{E}+06 \text{ cm}^2/\text{sec}$

RO 119929 B1

Tabelul 1

Diametrul efectiv al orificiului	Aria secțiunii transversale	Difuzia și pomparea medicamentului			Pătrunderea apei		Căderea de presiune
		Rata de pompare	Difuzia	Dif/Conv	QD _w	Qdw	
		QC _a	QDa	QDa/2Ca	mg/zi	mg/an	ΔP
(mil)	(mm ²)	mg/zi	mg/zi		mg/zi		psi
1	0,00051	0,152	0,0001	0,0005	0	0	1,55800
2	0,00203	0,152	0,0003	0,0018	1,14E-79	4,16E-77	0,09738
3	0,00456	0,152	0,0006	0,0041	4,79E-36	1,75E-33	0,01923
4	0,00811	0,152	0,0011	0,0074	8,89E-21	3,25E-18	0,00609
5	0,01267	0,152	0,0018	0,0115	1,04E-13	3,79E-11	0,00249
6	0,01824	0,152	0,0025	0,0166	7,16E-10	2,61E-07	0,00120
7	0,02483	0,152	0,0034	0,0226	1,48E-07	5,4E-05	0,00065
8	0,03243	0,152	0,0045	0,0295	4,7E-06	0,001715	0,00038
9	0,04105	0,152	0,0057	0,0373	5,04E-05	0,018381	0,00024
10	0,05068	0,152	0,0070	0,0461	0,000275	0,100263	0,00016
11	0,06132	0,152	0,0085	0,0558	0,000964	0,351771	0,00011
12	0,07298	0,152	0,0101	0,0664	0,002504	0,913839	0,00008

RO 119929 B1

Tabelul 1 (continuare)

Diametrul efectiv al orificiului	Aria secțiunii transversale	Difuzia și pomparea medicamentului			Pătrunderea apei		Căderea de presiune
		Rata de pompare	Difuzia	Diff/Conv	QD _w	Qdw	
		QC _a	QDa	QDa/2Ca	mg/zi	mg/an	ΔP
(mil)	(mm ²)	mg/zi	mg/zi		mg/zi		psi
13	0,08564	0,152	0,0118	0,0779	0,005263	1,921027	0,00005
14	0,09933	0,152	0,0137	0,0903	0,00949	3,463836	0,00004
15	0,11402	0,152	0,0158	0,1037	0,015269	5,573195	0,00003
16	0,12973	0,152	0,0179	0,1180	0,022535	8,225224	0,00002
17	0,14646	0,152	0,0202	0,1332	0,031114	11,35656	0,00002
18	0,16419	0,152	0,0227	0,1493	0,040772	14,88166	0,00001
19	0,18295	0,152	0,0253	0,1664	0,051253	18,70728	0,00001
20	0,20271	0,152	0,0280	0,1844	0,062309	22,7427	0,00001

1 Calculele indică faptul că un diametru al orificiului între aproximativ 3 și 10 mm și o
lungime de 2 până la 7 cm este optimă pentru un dispozitiv cu condițiile de funcționare des-
3 crise. Într-o alcătuire preferată, căderea de presiune pe orificiu este mai mică de 10% din
presiunea necesară pentru deschiderea dispozitivului de evacuare **22** pentru reglarea difuziei
5 inverse.

Dispozitivul de evacuare **22** pentru reglarea difuziei inverse formează, de preferință,
7 un parcurs elicoidal **34** sau **36** ce încorporează o cale lungă de curgere, prin intermediul
fixării mecanice a dispozitivului de evacuare în rezervor, fără utilizarea adezivilor sau a altor
9 etanșanți. Dispozitivul de evacuare pentru reglarea difuziei inverse este făcut dintr-un mate-
rial inert și biocompatibil selectat dintre dar nu limitat la acestea, metale ce includ dar nu sunt
11 limitate la acestea, titan, oțel inoxidabil, platină și aliajele lor și aliaje cobalt-crom sau asemă-
nătoare și polimerii incluzând, dar nefiind limitate la aceștia, polietilenă, polipropilenă, polio-
13 carbonat și polimetilmetacrilat și altele asemănătoare. Calea de curgere are o lungime, de
obicei între aproximativ 0,5 și 20 cm, de preferință o lungime între aproximativ 1 și 10 cm și
15 un diametru între aproximativ 0,001 și 0,002 inci, de preferință între aproximativ 0,003 și
0,015 inci pentru a permite un debit între aproximativ 0,02 și 50 $\mu\text{l}/\text{zi}$, de obicei 0,2 până la
17 10 $\mu\text{l}/\text{zi}$. Suplimentar, de capătul dispozitivului de evacuare pentru reglarea difuziei inverse
se poate fixa un cateter sau alt sistem, pentru a asigura administrarea compoziției de agent
19 activ unei zone îndepărtate de implant. Asemenea sisteme sunt cunoscute în stadiul tehnicii
și sunt descrise, de exemplu în **US 3732865** și **4340054** care sunt incorporate aici prin refe-
21 rință. Mai mult, modelul căii de curgere poate fi folositor în alte sisteme, decât dispozitivele
de îmbibare a lichidului descrise specific aici.

23 Configurațiile inovatoare ale dispozitivelor descrise mai sus permit, de asemenea,
o perioadă minimă de întârziere de la inițiere până la debitul staționar. Acest lucru este rezol-
25 vat, în parte, ca rezultat al configurației dopului semipermeabil **24** sau **26**. Pe măsură ce apa
îmbibă dopul semipermeabil, acesta se umflă. Dilatarea radială este limitată de rezervorul
27 rigid **12**, astfel dilatarea trebuie să aibă loc linear, împingând astfel agentul higroscopic din
camera **18**, care la rândul lui apasă pe pistonul **16**. Aceasta permite începerea pompării
29 înainte de momentul în care apa ajunge la agentul higroscopic, care altfel ar fi necesar
înainte ca pomparea să poată începe.

31 Pentru a ușura o inițiere fiabilă, calea de curgere **34** poate fi preîncărcată cu agentul
activ din camera **18**. Mai mult, geometria dispozitivului de evacuare **22** permite administrarea
33 inițială care este influențată de gradientul concentrației de medicament pe lungimea dispozi-
tivului de evacuare. Perioada de inițiere este mai mică de 25% din perioada predeterminată
35 de administrare și adesea este mai mică de aproximativ 10% și, de obicei, mai mică de 5%
din perioada predeterminată de administrare. Într-o alcătuire preferată pentru un sistem de
37 un an, cel puțin 70% din debitul staționar este realizat de ziua a 14-a.

39 Compoziția de agent higroscopic din camera **20** este, de preferință, o formulare tole-
rantă pentru țesuturi, a cărei presiune osmotică ridicată și solubilitate mare propulsează
agentul activ pe o lungă perioadă de timp, rămânând în soluție saturată, în apa admisă de
41 membrana semipermeabilă. Agentul higroscopic este selectat de preferință pentru toleranță
pentru țesuturile subcutanate, cel puțin la rate de pompare și concentrații ipotetice rezultate,
43 pentru a permite eliberarea neintenționată din dispozitivele implantate lăsate în pacient
pentru perioade mai mari decât cele prescrise. În alcătuiri preferate, agentul higroscopic nu
45 trebuie să difuzeze sau să treacă prin dopurile semipermeabile **24** sau **26** în nici o cantitate
apreciabilă (de exemplu, mai puțin de 8%) în condiții normale de funcționare. Sunt preferați
47 agenți aromatici cum ar fi NaCl cu agenți adecvați de peletizare (lubrifianți și lianți) și agenți

de modificare a viscozității, cum ar fi carboximetilceluloză sodică sau poliacrilat sodic, drept agenți higroscopici. Alți agenți osmotici folositori drept agenți higroscopici includ osmopolimerii și osmagenții și sunt descriși, de exemplu, în **US 5413572** care este incorporat aici prin referință. Compoziția de agent higroscopic poate fi o suspensie, o tabletă, un material turnat sau extrudat sau altă formă cunoscută în domeniu. Camerei **20** i se poate adăuga un aditiv gel sau lichid, sau o substanță de umplere, pentru a exclude aerul din spațiile din jurul agregatului osmot. Excluderea aerului din dispozitive ar trebui să însemne că ratele de administrare vor fi mai puțin afectate de schimbările externe de presiune nominală (de exemplu ± 7 psi (± 5 a.t.m.)).

Dispozitivul conform invenției este folositor pentru a administra o largă varietate de agenți activi. Aceștia includ, dar nu sunt limitați, proteine și peptide active farmacologic, gene și produse din gene, alți agenți de terapie genelor, și alte molecule mici. Polipeptidele pot include, dar nu sunt limitate, hormoni de creștere, analogi de somatotropină, somatomedin-C, hormoni eliberatori de gonadotropină, hormon foliculostimulant, hormon luteinizant, LHRH (hormon de luteinizare), analogi de LHRH cum ar fi leuprolid, nafrelin și goselerin, agoniști și antagoniști de LHRH, factori eliberatori de hormoni de creștere, calcitonină, colchicină, gonadotropine cum ar fi gonadotropină carionică, oxitocină, ocreotid, somatotropină plus un aminoacid, vasopresin, hormon adrenocorticotrop, factor de creștere epidermic, prolactină, somatostatină, somatotropină plus o proteină, cosintropin, tipresin, polipeptide cum ar fi hormon eliberator de tirotropină, hormon stimulator tiroidian, secretină, pancreazimină, encefalină, glucagon, agenți endocrini secretați intern și distribuiți pe calea fluxului sanguin și altele asemănătoare. Alți agenți care pot fi administrați includ α , antitripsină, factor VIII, IX și alți factori coagulanți, insulină și alți hormoni peptidici, hormon stimulator de corticosuprarrenală, hormon de stimulare tiroidiană și alți hormoni pituitari, interferon α , β și δ , eritropoietin, factori de creștere cum ar fi GCSF, GMCSF, factor de creștere insulin-like 1, activator tisular de plasminogen, CD4, dDAVP, antagonist de receptor interleukin.1, factor de necroză tumorală, enzime pancreatice, lactază, citokine, antagonist de receptor interleukin-1, interleukin-2, receptor de factor de necroză tumorală, proteine de supresie tumorală, proteine citotoxice și fragmente de anticorpi și anticorpi recombinanți și altele asemănătoare.

Agenții de mai sus sunt folositori pentru tratamentul unei varietăți de condiții ce includ dar nu sunt limitate, hemofilie și alte tulburări hematologice, tulburări de creștere, diabet, leucemie, hepatită, insuficiență renală, infecție HIV, boli ereditare cum ar fi deficit de cerebrosidaze și deficit de adenzin deaminază, hipertensiune, șoc septic, boli autoimune cum ar fi scleroza multiplă, boala Graves, lupus eritematos sistemic și artrită reumatoidă, șoc și tulburări de depleție, fibroză chistică, intoleranță la lactoză, boala Crohn, boala inflamatorie a colonului, cancer gastrointestinal și alte cancere.

Agenții activi pot fi soluții anhidre sau apoase, suspensii sau complexe cu vehicule acceptabile farmaceutic sau purtători cum este o compoziție lichidă care poate fi stocată pe perioade mari în raft sau prin refrigerare, precum și stocare într-un dispozitiv implantat de administrare. Compozițiile pot include vehicule acceptabile farmaceutic și ingrediente inerte suplimentare. Agenții activi pot fi în diverse forme, cum ar fi molecule neîncărcate, componente de complexe moleculare sau săruri acceptabile farmacologic. Astfel, pot fi folosiți derivați simpli ai agenților (cum ar fi promedicamente, eteri, esteri, amide, etc) care sunt ușor hidrolizați de pH-ul corpului, enzime etc.

Se înțelege că pot fi incorporați în compoziția agentului activ mai mult de un agent activ, într-un dispozitiv al acestei invenții și că utilizarea termenului de "agent" nu este o cale de excludere a folosirii a doi sau mai mulți asemenea agenți. Dispozitivele de administrare

ale invenției, își găsesc utilizarea, de exemplu, la oameni sau animale. Mediul de utilizare este un mediu lichid și poate cuprinde orice poziție subcutanată sau cavitate corporală, cum ar fi peritoneal sau uterul, și pot sau nu pot să fie echivalente punctului de administrare finală a formulării de agent activ. În timpul unui program terapeutic, pot fi administrate unui subiect, un singur dispozitiv de administrare sau mai multe. Dispozitivele sunt proiectate să rămână implantate pe timpul unei perioade predeterminate de administrare. Dacă dispozitivele nu sunt eliminate după administrare, ele pot fi proiectate să suporte presiunea osmotică maximă a agentului higroscopic sau pot fi proiectate cu un by-pass pentru a elimina presiunea generală în dispozitiv.

Dispozitivele prezentei invenții sunt de preferință sterilizate înainte de utilizare, în special când această utilizare este o implantare. Acest lucru poate fi realizat printr-o sterilizare separată a fiecărui component, de exemplu prin radiație gamma, sterilizare cu abur sau filtrare sterilă, apoi asamblarea aseptică a sistemului final. Alternativ, dispozitivele pot fi asamblate, apoi sterilizate final folosind orice metodă adecvată.

Rezervorul **12** este confecționat de preferință prin prelucrarea unei tije metalice sau prin extruderea sau formarea prin injectare a unui polimer. Porțiunea superioară a rezervorului poate fi deschisă așa cum este arătat în fig. 1, sau poate conține o cavitate așa cum este arătat în fig. 2.

Acolo unde rezervorul **12** este deschis, așa cum este arătat în fig. 1, se introduce mecanic un dop **24** semipermeabil higroscopic, din exteriorul rezervorului, fără folosirea unui adeziv, înainte sau după introducerea pistonului și a formulării de agent higroscopic. Rezervorul **12** poate fi prevăzut cu șanțuri sau filete care să facă contact cu margini sau filete de pe dopul **24**.

Acolo unde rezervorul **12** conține o cavitate așa cum este arătat în fig. 2, cavitatea poate avea formă cilindrică, așa cum este arătat în fig. 5, poate fi în trepte, așa cum este arătat în fig. 6, poate fi elicoidală, așa cum este arătat în fig. 7 sau poate fi într-o configurație distanțată, așa cum este arătat în fig. 8. Dopul semipermeabil **26** este apoi injectat, introdus sau asamblat altfel, în cavitate, astfel încât formează o etanșare cu peretele rezervorului.

După introducerea dopului **26** ori mecanic, ori prin sudură, ori prin injectare, se assemblează în rezervor agentul higroscopic, urmată de introducerea pistonului, cu considerarea etapelor adecvate pentru eliminarea aerului prins. Agentul activ este introdus în dispozitiv folosind o seringă sau o pompă de distribuție de precizie. Moderatorul de difuzie este introdus în dispozitiv, de obicei, prin sau printr-o mișcare de rotație sau elicoidală, sau prin presare axială.

Se dau, mai jos, exemplele de realizare ale invenției.

Exemplul 1. Prepararea unui dispozitiv cu un rezervor HDPE

Sistemul ce conține acetat de leuprolid, pentru tratamentul cancerului de prostată, este constituit din următoarele componente:

Rezervor (HDPE) (5 mm diametru exterior, 3 mm diametru interior)

Piston (Santoprene[®])

Lubrifiant (lichid siliconic medical)

Agregatul osmotic comprimat (60% NaCl, 40% carboximetil de sodiu celulozic).

Dopul membrană (bloc din copolimer polieter-ester Hytrel, format prin injectare în forma dorită).

Dispozitiv de reglare a difuziei inverse (policarbonat).

Agent activ (0,78 g de propilenglicol 60% și 40% acetat de leuprolid).

Asamblare

Pistonul și diametrul interior, al rezervorului, se lubrifiază ușor cu lichidul siliconic medical. Pistonul **16** se introduce în capătul deschis al camerei **20**. Se introduc în capul pistonului **16** două tablete de agregat osmotic (40 g fiecare). După introducere, agregatul osmotic se nivelează cu capătul rezervorului. Dopul membrană **24** se introduce aliniind dopul cu rezervorul și împingând ușor, până când dopul a fost introdus complet în rezervor. Agentul activ se încarcă într-o seringă ce a fost apoi folosită pentru umplerea camerei **18**, prin capătul deschis, injectând materialul în tubul deschis, până când compoziția a fost la aproximativ 3 mm de capăt. Rezervorul umplut a fost centrifugat (capătul cu dispozitivul de evacuare în sus), pentru a elimina bulele de aer, ce au fost prinse în formulare pe timpul umplerii. Dispozitivul de evacuare **22** se înșurubează în capătul deschis al rezervorului până la introducerea completă. Pe măsură ce dispozitivul de evacuare era înșurubat, excesul de compoziție se elimină prin orificiu asigurând o umplere uniformă.

Exemplul 2. Introducerea dispozitivului din exemplul 1

Introducerea dispozitivului din exemplul 1 se realizează în condiții aseptice, folosind un trocar similar celui folosit la implantarea implanturilor contraceptive de Norplant^(R), pentru poziționarea dispozitivului sub piele. Zona de introducere este, de obicei, în partea superioară a brațului, 8 până la 10 cm deasupra cotului.

Zona este anesteziată și se realizează o incizie prin piele. Incizia este de aproximativ 4 mm lungime. Trocarul este introdus în incizie, până când vârful trocarului este la o distanță de 4 până la 6 cm de incizie. Se elimină apoi obturatorul de pe trocar și dispozitivul din exemplul 1 este introdus în trocar. Dispozitivul este apoi deplasat către capătul deschis al trocarului, folosind obturatorul. Apoi, obturatorul este menținut la poziție, imobilizând astfel dispozitivul din exemplul 1, în timp ce trocarul este retras atât peste dispozitiv, cât și peste obturator. Apoi este eliminat obturatorul, lăsând implantul într-o poziție bine controlată. Marginile inciziei sunt fixate apoi cu o copcă. Zona este acoperită și menținută uscată 2 până la 3 zile.

Exemplul 3. Eliminarea dispozitivului din exemplul 1

Dispozitivul din exemplul 1 este eliminat după cum urmează: dispozitivul este localizat prin palparea, cu degetele, a zonei superioare a brațului. Zona de la un capăt al implantului este apoi anesteziată și este realizată o incizie de aproximativ 4 mm, perpendiculară, prin piele și orice capsulă fibroasă de țesut ce înconjoară zona de implant. Capătul dispozitivului, opus inciziei, este împins astfel încât capătul dispozitivului apropiat de incizie este forțat afară din incizie. Orice țesut fibrotic suplimentar este tăiat cu un scalpel. După eliminare, procedura exemplului 2 poate fi urmată pentru introducerea unui nou dispozitiv.

Exemplul 4. Rata de administrare a dispozitivului din exemplul 1

Tuburile de testare, din sticlă, se umplu cu 35 ml de apă distilată și plasate apoi într-o baie de apă de 37°C. Un singur dispozitiv ca cel descris în exemplul 1 este plasat în fiecare tub de testare, iar tuburile de testare au fost schimbate periodic. Profilul ratei de administrare a sistemului este arătat în fig. 9. Sistemul nu are nici un timp de inițiere, deoarece sistemul prezintă o perioadă de eliberare puternică inițială, urmată de o stare de administrare redusă, staționară pe o perioadă de 200 de zile.

Exemplul 5. Profile de rate de administrare

Tuburile de testare, din sticlă, se umplu cu 35 ml de apă distilată, fiind plasate apoi într-o baie de apă, la 37°C. După ce tuburile de testare au ajuns la temperatură, în fiecare tub ca cel descris în exemplul 1, se introduce un singur dispozitiv, dar cu membrana din materialele descrise mai jos și conținând 1% vopsea albastră FD&C în apă, drept formulare.

Apa din tubul de testare ce a pătruns prin membrană a provocat sistemul să pompeze compoziția (vopsea albastră), în apa înconjurătoare, din tubul de testare. La intervale regulate, sistemele au fost schimbate în tuburi noi. Cantitatea de vopsea eliberată se determină prin măsurarea concentrației de vopsea albastră din fiecare tub de testare, folosind un spectrofotometru. Rata de pompare a fost calculată din cantitatea totală de vopsea eliberată, volumul apei din tub, concentrația inițială a vopselei și intervalul cât sistemul a fost în tuburi de testare. Rezultatele pentru două teste diferite sunt arătate în fig. 10 și 11. Fig. 10 arată 3 sisteme diferite, cu materiale diferite pentru dop (sisteme de 2, 3 și 12 luni, cu Hytrel^(R)), iar fig. 11 arată 4 sisteme cu diferite materiale pentru dop. Aceste materiale sunt:

Membrană	Material
1 lună	Pebax 25 (poliamidă)
2 luni	Pebax 22 (poliamidă)
3 luni	poliuretan (HP60D)
12 luni	Pebax 24 (poliamidă)

Sistemele au fost capabile de administrare pe o perioadă de la 2 până la 12 luni, depinzând de membrana folosită.

Exemplul 6. Prepararea unui dispozitiv de administrare, cu rezervor de titan

Un sistem ce conține acetat de leuprolid, pentru tratamentul cancerului de prostată, a fost asamblat din următoarele componente:

Rezervor (titan, aliaj Ti6Al4V) (4 mm diametru exterior, 3 mm diametru interior)

Piston (C-Flex^(R))

lubrifiant (lichid siliconic medical)

Agregatul osmotik comprimat (74,6% NaCl, 15,5% carboximetil celuloză sodică, 6% povidone, 0,5% stearat de Mg, 1,6% apă)

PEG 400 (8 mg adăugate agregatului osmotik pentru a umple spațiile cu aer)

După membrană (polimer poliuretan, format prin injectare în forma dorită)

Dispozitivul de reglare a difuziei inverse (polietilenă)

Formularea medicamentului (0,150 g de apă 60% și 40% acetat de leuprolid)

Asamblare

Pistonul și diametrul interior al rezervorului se lubrifiază ușor. Pistonul se introduce aproximativ 0,5 cm în rezervor, la capătul cu membrană. Se adaugă PEG 400 în rezervor. Apoi au fost introduse în rezervor, de la capătul cu membrană, două tablete de agregat osmotik (40 g fiecare). După introducerea agregatului osmotik a fost nivelat cu capătul rezervorului. Dopul membrană a fost introdus, aliniind dopul cu rezervorul și apăsând ușor până când facilitățile de reținere ale dopului au fost cuprinse complet în rezervor. Compoziția a fost încărcată într-o seringă care a fost apoi folosită, pentru a umple rezervorul pe la capătul cu dispozitiv de evacuare, prin injectarea formulării în tubul deschis până când formularea a fost la aproximativ 3 mm de capăt. Rezervorul umplut a fost apoi centrifugat (partea cu dispozitivul de evacuare în sus), pentru a elimina bulele de aer, ce au fost prinse în formulare, pe timpul umplerii. Dispozitivul de evacuare a fost înșurubat în capătul deschis al rezervorului, până la contactul complet. Pe măsură ce dispozitivul de evacuare era înșurubat, excesul de formulare eliminat din orificiu a asigurat o umplere uniformă.

RO 119929 B1

Exemplul 7. Prepararea unui dispozitiv de administrare cu acetatul de leuprolid cu rezervor din titan	1
Un sistem ce conține acetat de leuprolid, pentru tratamentul cancerului de prostată, se assemblează din următoarele componente:	3
Rezervor (aliaj de titan Ti6Al4V) (4 mm diametru exterior, 3 mm diametru interior, 4,5 cm lungime)	5
Piston (din elastomer c-Flex ^(R) TPE, disponibil de la Consolidated Polymer Technologies, Inc.)	7
Lubrifiant (lichid siliconic medical 360)	9
Tablete de agregat osmotic comprimat (76,4% NaCl, 15,5% carboxilat sodic celulozic, 6% povidone, 0,5% stearat de Mg, 1,5% apă, total 50 mg)	11
PEG 400 (8 mg adăugate agregatului osmotic pentru a umple spațiile cu aer)	13
Dopul membrană (poliuretan polimeric 20% absorbție de apă, format prin injectare în forma dorită de 3 mm diametru x 4 mm lungime)	15
Dispozitiv de evacuare pentru reglarea difuziei inverse (polietilenă, cu canal de 6 mil x 5 cm)	17
Formularea medicamentului (acetat de leuprolid dizolvat în DMSO într-o cantitate măsurată de 65 mg de leuprolid).	19
Asamblare	
Sistemele se assemblează ca în exemplul 6, folosind proceduri aseptice, pentru asamblarea subansamblurilor radiate cu raze γ și umplute aseptice cu formulare filtrată de leuprolid DMSO.	21
Rata de administrare	
Aceste sisteme administrează aproximativ 0,35 μl/zi de formulare de leuprolid, ce conține o medie de 150 μl de leuprolid în cantitatea administrată pe zi. Ele asigură administrarea de leuprolid la această rată, pentru cel puțin un an. Sistemele au realizat aproximativ 70% din administrarea staționară în ziua a 14-a.	25
Implantare și eliminare	27
Sistemele vor fi implantate, sub anestezie locală și prin intermediul unei incizii și al unui trocar, ca și în exemplul 2, unui pacient ce suferă de cancer prostatic, avansat.	29
După un an, sistemele vor fi eliminate sub anestezie locală, așa cum s-a descris în exemplul 3. În acel moment pot fi introduse noi sisteme.	31
Exemplul 8. Tratarea cancerului prostatic	33
Acetatul de leuprolid, un agonist de LHRH, acționează ca un inhibitor puternic al secreției de gonadotropină, atunci când este dat continuu și în doze terapeutice. Studiile pe animale și pe oameni indică faptul că urmare unei stimulări inițiale, administrarea cronică a acetatului de leuprolid are ca urmare suprimarea steroidogenezei testiculare. Acest efect este reversibil la întreruperea terapiei cu medicament. Administrarea de acetat de leuprolid a avut ca urmare o inhibiție a creșterii anumitor tumori dependente de hormoni (tumori prostatice la șobolani masculi Noble și Dunning și tumori mamare DMBA induse la femelele de șobolan) cât și atrofia organelor de reproducere. La oameni, administrarea de acetat de leuprolid are, ca urmare, o creștere inițială a nivelurilor de circulație a hormonului luteinizant (LH) și a hormonului foliculostimulant (FSH) care conduce la o creștere tranzitorie a nivelurilor de steroizi gonadici (testosteron și dihidrotestosteron la masculi). Totuși, administrarea continuă a acetatului de leuprolid are, ca urmare, scăderea nivelurilor de LH și FSH. La masculi, testosteronul se reduce la nivelurile de castrare. Aceste scăderi survin în două	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

până la șase săptămâni, după inițierea tratamentului, iar nivelurile de castrare ale testosteronului, la pacienții cu cancer prostatic, au fost demonstrate pentru perioade de mai mulți ani.

Acetatul de leuprolid nu este activ atunci când este administrat oral.

Sistemele vor fi preparate ca în exemplul 7, apoi introduse așa cum s-a descris. Administrarea continuă de leuprolid, timp de un an, folosind aceste sisteme, va reduce testosteronul la niveluri de castrare.

Descrierea de mai sus a fost dată doar pentru o înțelegere mai ușoară. De aici, nu trebuie înțeleasă nici o limitare, așa cum modificările vor fi evidente specialiștilor din domeniu.

Revendicări

1. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde:

- a) un rezervor impermeabil (12),
- b) un piston (16) care împarte dispozitivul într-o primă cameră (18) și o a doua cameră (20), care au, fiecare, un capăt deschis,
- c) o compoziție de agent higroscopic, în prima cameră,
- d) o compoziție de agent activ, în a doua cameră,
- e) un dop semipermeabil (24 sau 26) în capătul deschis al primei camere (18),
- f) un orificiu de evacuare, pentru reglarea difuziei inverse (40), în capătul deschis al celei de-a doua camere.

2. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** rezervorul impermeabil (12) intră în relație de etanșare cu un material semimpermeabil (24 sau 26).

3. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** raportul între dimensiunile dopului este de 1:10...10:1 lungime pe diametru.

4. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** materialul semipermeabil (24 sau 26) este asamblat într-un capăt deschis al rezervorului (12).

5. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** materialul semipermeabil (24 sau 26) este asamblat într-o cavitate a rezervorului (12).

6. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că**, cavitatea din rezervor (12) are o formă aleasă din grupul constând în formă cilindrică, în trepte, filetată elicoidal și în configurație distanțată.

7. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde un rezervor și un orificiu de evacuare pentru reglarea difuziei inverse, care corespund unul altuia, în care calea de curgere pentru agentul activ cuprinde un parcurs format între suprafețele conjugate ale rezervorului (12) și orificiul de evacuare (22 sau 40) pentru reglarea difuziei inverse.

8. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** agentul activ este eliberat cu o rată de 0,02...50 $\mu\text{l}/\text{zi}$.

9. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde un rezervor (12) metalic, ce

- conține un agent activ, acest rezervor fiind format, cel puțin parțial, dintr-un material metalic, porțiunea acestui rezervor care vine în contact cu agentul activ nu reacționează cu agentul activ, materialul metalic în contact cu agentul activ format dintr-un material selectat din grupul constând în titan și aliajele sale. 1
3
10. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că** aliajul de titan conține cel puțin 60% titan. 5
11. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, camera (18) care conține agentul activ este prevăzută cu un orificiu de evacuare (22 sau 40), pentru reglarea difuziei inverse, iar camera care conține agentul higroscopic (20) este prevăzută cu un dop semipermeabil (24 sau 26), în care dopul se poate elibera din rezervor la o presiune internă care este mai mică decât presiunea osmotică maximă generată de agentul higroscopic. 7
9
11
12. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** timpul de inițiere este mai mic de 10% din perioada predeterminată de administrare. 13
15
13. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** orificiul de evacuare (22 sau 40) definește o cale de curgere, la care lungimea, forma secțiunii transversale și suprafața asigură o viteză lineară medie a agentului activ, care este mai mare decât fluxul linear de intrare al mediului lichid de utilizare. 17
19
14. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 13, **caracterizat prin aceea că**, calea de curgere este de formă elicoidală. 21
15. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** dopul (24 sau 26) este higroscopic și se dilată linear pentru a începe pomparea agentului activ, în timpul introducerii dispozitivului în mediul lichid de utilizare. 23
25
16. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** materialul semipermeabil este selectat din grupul constând din materiale celulozice, plastificate, poliuretani și poliamide. 27
29
17. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** agentul activ este selectat din grupul constând dintr-o proteină, o peptidă sau un agent de terapie genetică. 31
18. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** agentul activ este agonist sau antagonist de luteinizare a hormonilor. 33
35
19. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 18, **caracterizat prin aceea că** agentul activ este leuprolid. 37
20. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 18, **caracterizat prin aceea că** agentul activ este factor de coagulare. 39
21. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** pistonul este format dintr-un elastomer termoplastic. 41
22. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** agentul higroscopic conține cel puțin 64 mg de clorură de sodiu. 43
45
23. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** agentul higroscopic conține clorură de sodiu, un osmopolimer de gelifiere, adjuvanți de granulare și prelucrare. 47

24. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în prima cameră, conține un aditiv.

25. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 24, **caracterizat prin aceea că** aditivul este polietilenglicol 400.

26. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** agentul activ este leuprolid acetat dizolvat în dimetilsulfoxid, în cantitate de 37%.

27. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării, **caracterizat prin aceea că** agentul activ conține 65 mg de leuprolid.

28. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** dopul semipermeabil (24) este format din material poliuretan cu 20% absorbție de apă.

29. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** orificiul de evacuare pentru reglarea difuziei inverse (22 sau 40) este făcut din polietilenă și are o cale de curgere, de formă elicoidală, cu un diametru între 0,003 și 0,020 inci și o lungime de 2...7 cm.

30. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** eliberează 0,35 µl de compoziție de leuprolid pe zi.

31. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** eliberează continuu o compoziție de leuprolid un an.

32. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** atinge cel puțin 70% din administrarea staționară în ziua a 14-a.

33. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** eliberează 150 µg de leuprolid pe zi.

34. Dispozitiv pentru administrarea unui agent activ, într-un mediu lichid, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în cazul în care agentul activ este leuprolid, acesta conține:

- a) un rezervor (12) din titan,
- b) un piston (16) din elastomer termoplastic,
- c) un agregat osmotice comprimat pe bază de clorură de sodiu și un aditiv polietilenglicol în prima cameră (18),
- d) 65 mg leuprolid sub formă de soluție de acetat de leuprolid în dimetilsulfoxid în a doua cameră (20),
- e) un dop (24 sau 26) semipermeabil poliuretan cu 20% absorbție în apă în capătul deschis al primei camere (18),
- f) un orificiu de evacuare pentru reglarea difuziei inverse (22 sau 40) din polietilenă cu cale de curgere elicoidală, în capătul deschis al celei de-a doua camere (20), la care dispozitivul administrează continuu 150 µg de leuprolid, un an după implantarea subcutanată.

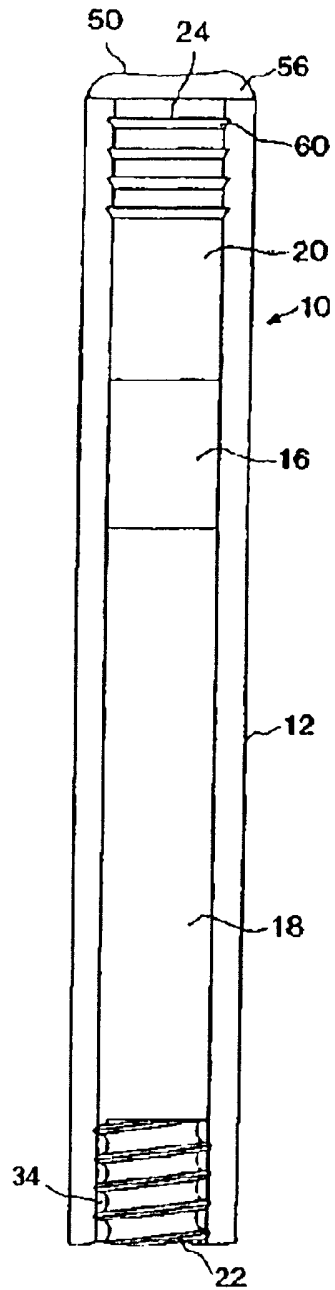


Fig. 1

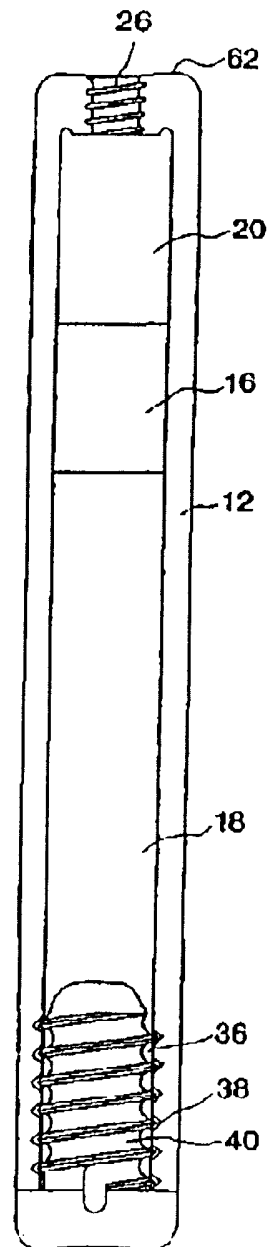


Fig. 2

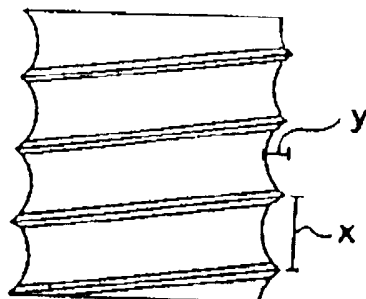


Fig. 3

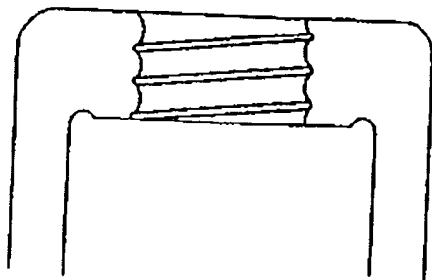


Fig. 7

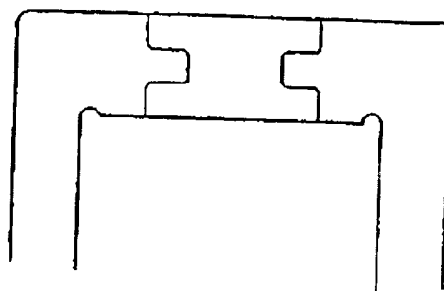


Fig. 8

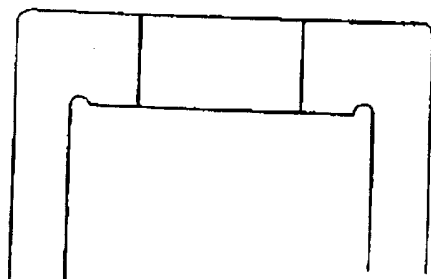


Fig. 5

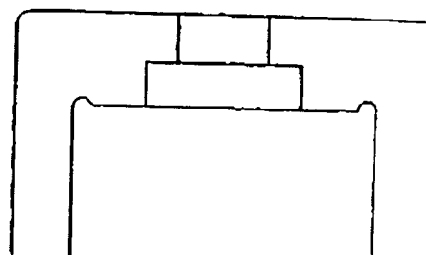


Fig. 6

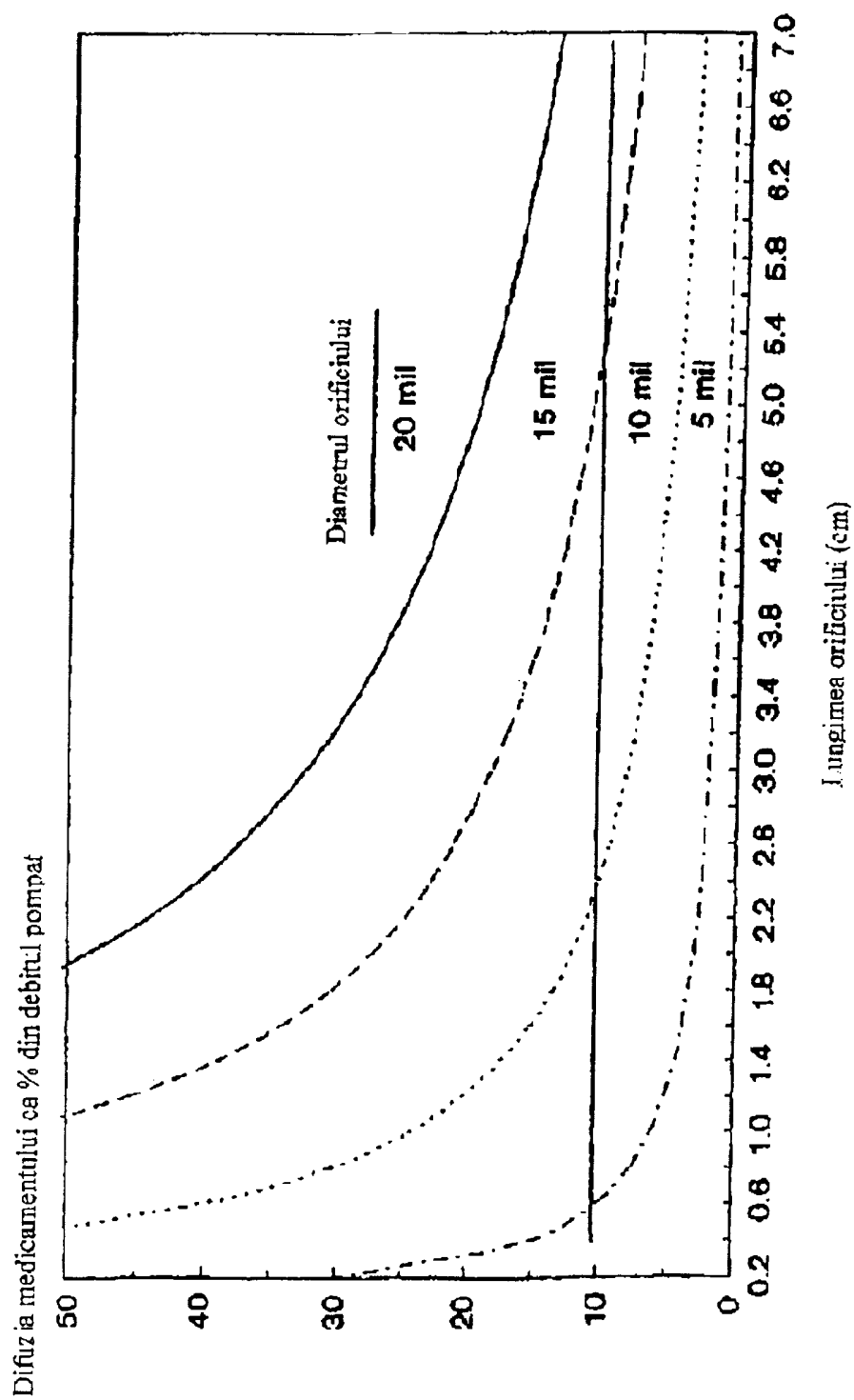


Fig. 4

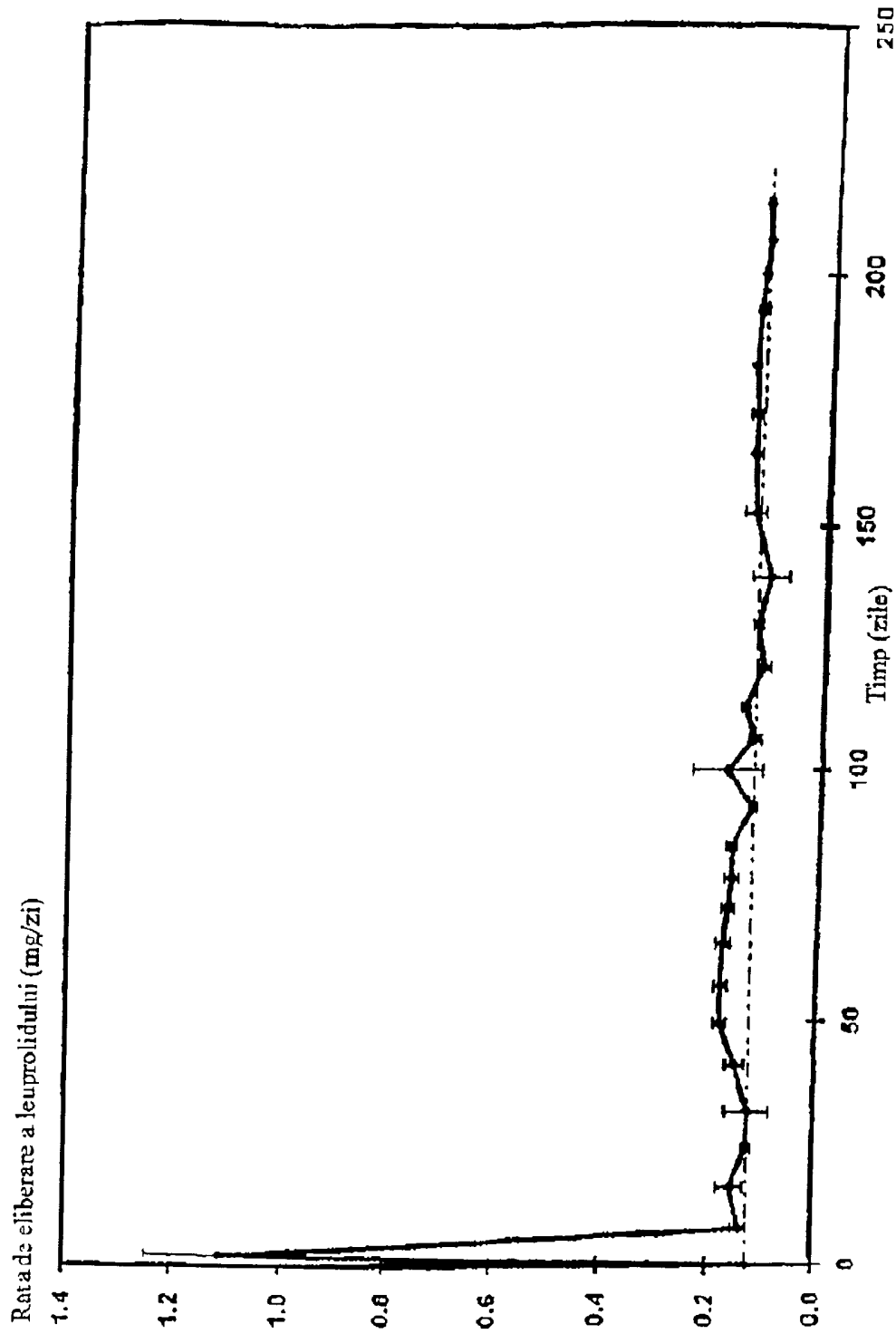


Fig. 9

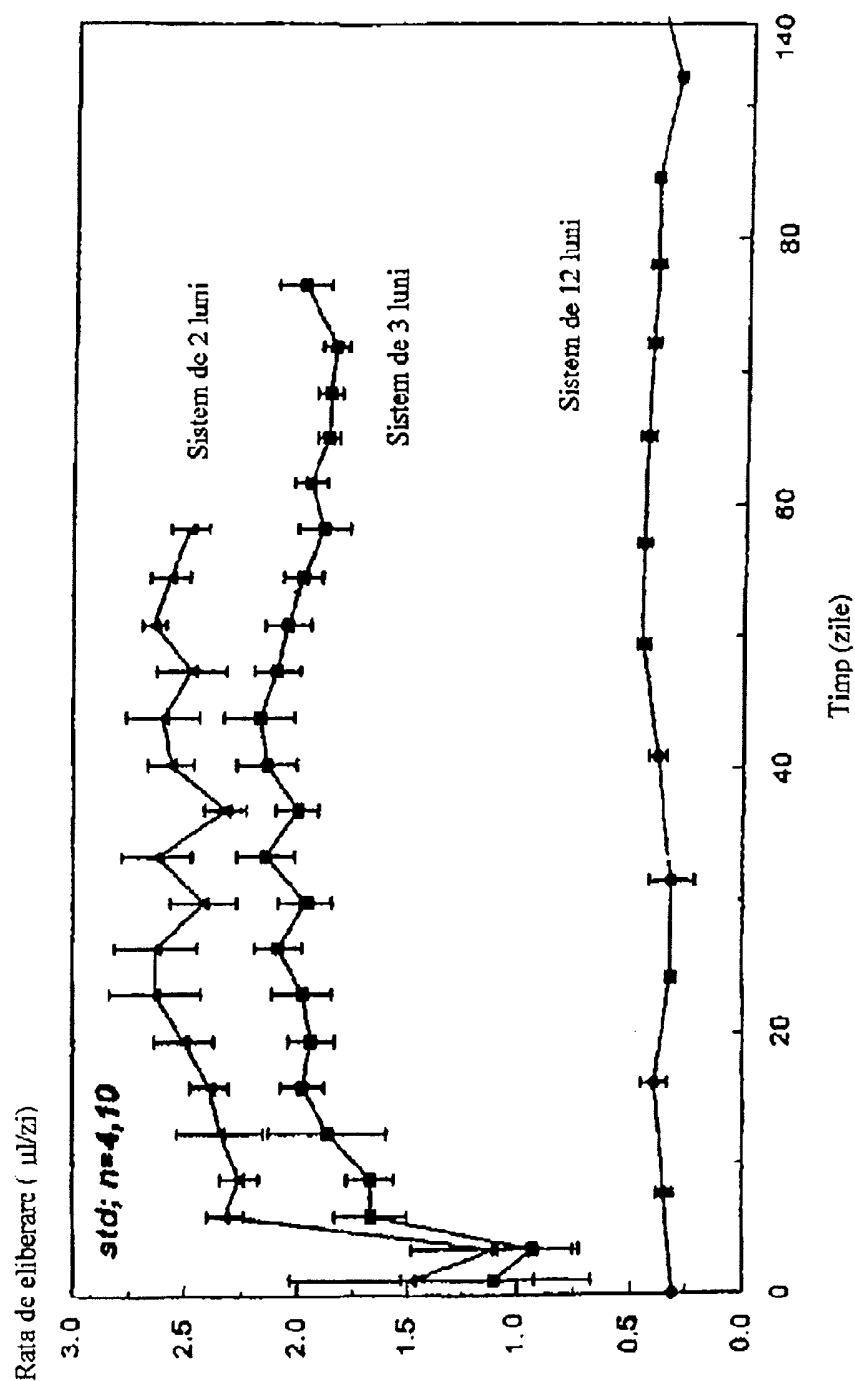


Fig. 10

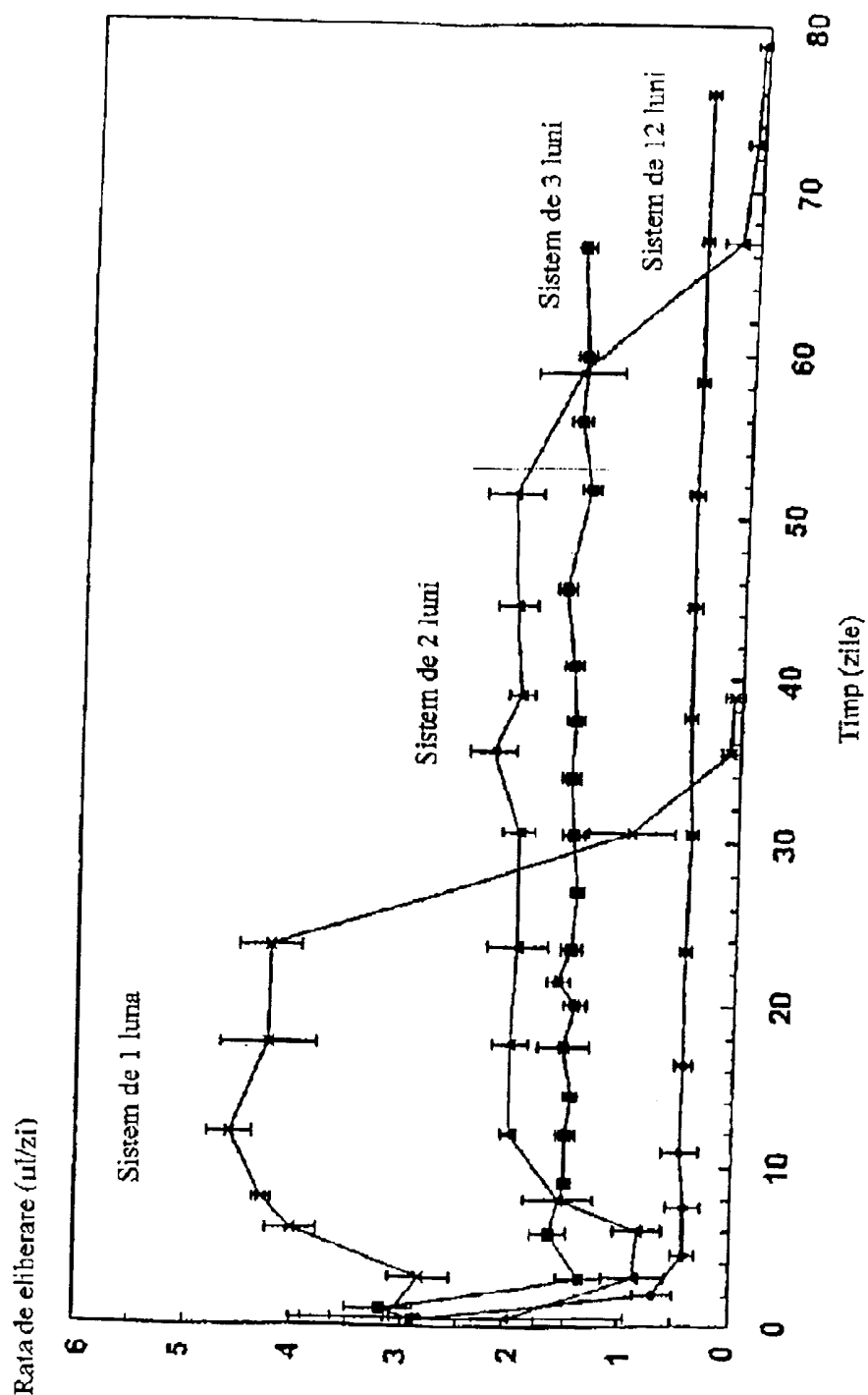


Fig. 11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci