

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-364**
(22) Přihlášeno: **15.01.1997**
(30) Právo přednosti: **02.02.1996 US 1996/595761**
(40) Zveřejněno: **14.10.1998**
(**Věstník č. 10/1998**)
(47) Uděleno: **26.08.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.10.2009**
(**Věstník č. 40/2009**)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/000722**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/027840**

(11) Číslo dokumentu:

300 994

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 373867 A1; EP 627231 A2.

(73) Majitel patentu:
ALZA CORPORATION, Mountain View, CA, US

(72) Původce:
Eckenhoff James B., Los Altos, CA, US
Peery John R., Stanford, CA, US
Dionne Keith E., Cambridge, MA, US
Landrau Felix A., Punta Gorda, FL, US
Lautenbach Scott D., San Mateo, CA, US
Magruder Judy A., Mountain View, CA, US
Wright Jeremy C., Los Altos, CA, US

(74) Zástupce:
JUDr. Ing. Michal Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:
Implantabilní zařízení pro dodávání aktivního
čínidla

(57) Anotace:
Zařízení pro dodávání aktivního čínidla po předem určenou dobu podávání. Nepropustný zásobník je rozdělen na komoru obsahující vodou bobtnající čínidlo a komoru obsahující aktivní čínidlo. Kapalina z okolí je nasávána přes polopropustnou zátku do komory s aktivním čínidlem a aktivní čínidlo je uvolňováno přes výtokový otvor zpětné difúzní regulace. Dosahuje se doba dodávání až dva roky.

CZ 300994 B6

Implantabilní zařízení pro dodávání aktivního činidla

Oblast techniky

Tento vynález se týká trvalého dodávání biologicky aktivního činidla. Přesněji, vynález je zaměřen na implantabilní zařízení pro dlouhodobé dodávání aktivního činidla do okolního tekutinového prostředí v přirozené nebo umělé tělní dutině.

Dosavadní stav techniky

Léčba nemocí dlouhodobým dodáváním aktivního činidla při řízeném toku se stalo cílem v oblasti podávání léků. K podávání aktivních činidel bylo přistupováno různě.

Jeden způsob přiblížení zahrnuje užití implantabilních difuzních systémů. Například podkožní implantáty pro antikoncepci jsou popsány Philipem D. Darneyem v *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1991, 3: 470–476. Norplant® požaduje umístění silastikové kapsle, plněné 6 levonorge–strelem pod kůži. Dosahuje se ochrany před otěhotněním po dobu až 5 roků. Implantát pracuje jednoduchou difúzí, tj. aktivní činidlo difunduje skrze materiál na bázi polymeru rychlostí, která je řízena charakteristikami složení aktivního činidla a polymerového materiálu. Darney dále popisuje biodegradabilní implantáty, a to Capranor™ a norethindron v peletách. Tyto systémy jsou určeny k dodávání kontraceptiv po dobu okolo jednoho roku a pak dojde k rozpouštění. Capranor™ systémy jsou založeny na kapslích z poly(ekaprolaktonu), plněných levonorgestrem a peletami 10% čistého cholesterolu s 90% norethindronu.

Implantabilní infuzní čerpadla byla také popsána pro dodávání léků intravenózní, intraarteriální, intratekální, intraperitoneální, intraspinální a epidurální cestou. Čerpadla jsou obvykle chirurgicky vložena do podkožní kapsy tkáně v podbřišku. Systémy zvládání bolesti, chemoterapie a dodávání inzulínu jsou popsány v *BBI Newsletter* Vol 17, No. 12, str. 209 – 211, prosinec 1994. Tyto systémy umožňují přesnější řízené dodávání než jednoduché difuzní systémy.

Jeden, zvláště slibný krok se týká osmoticky řízených zařízení, takových jako jsou popsány v amerických patentech US 3 987 790, US 4 865 845, US 5 057 318, US 5 059 423, US 5 112 614, US 5 137 727, US 5 234 692 a US 5 234 693. Tato zařízení mohou být implantována do živého tvora k uvolňování aktivního činidla řízeným způsobem po předem určenou dobu jeho podávání. Celkově tato zařízení pracují s převáděním kapaliny z vnějšího prostředí a uvolňováním odpovídajících množství aktivního činidla.

Shora popsaná zařízení byla výhodná pro dodávání aktivních činidel do kapalného prostředí. I když tato zařízení našla použití pro humánní a veterinární účely, trvá ještě potřeba zařízení, která by byla způsobilá dodávat aktivní činidla, zejména silně nestabilní činidla, spolehlivá pro lidské bytosti, s řízenou rychlostí po dlouhé časové období.

EP–A–0 373 867 popisuje implantabilní zařízení pro dodávku aktivního činidla do okolního tekutinového prostředí, které zahrnuje zásobník s pláštěm, přičemž zásobník je rozdělen dělicím členem na první a na druhou komoru. Alespoň část stěny zásobníku je polopropustná.

EP–A–0 627 231 popisuje zařízení podobné konstrukce jako u EP–A–0 373 867, jenom obsahuje pulzující dodávkový systém, ve kterém je výtokový otvor uzavřen elastomerním pásem, který je umístěn ve směru od výtokového otvoru, aby vytvářel tlak uvnitř komory. Proto tlak stupňovitě stoupá a je potom uvolněn při pulzující dodávce činidla. Tento cyklus je opakován, aby se dosáhlo vícenásobně pulzujícího dodávání činidla. Zařízení má zásobník mající část stěny polopropustnou, která vpouští tekutinu do vodou bobtnajícího osmotického čerpadla.

Podstata vynálezu

Implantabilní osmotické systémy pro dodávání aktivního činidla živému tvorů jsou dobře známé. Adaptace těchto systémů pro humánní užití vyvolává mnoho vážných problémů. Rozměry zařízení je nutno pro implantaci zmenšit. Pevnost zařízení musí být dostatečná, aby zajistila robustnost systému. Musí být zajištěny přesnost a reprodukovatelnost rychlostí dodávání a trvání a doba od implantace do začátku dodávání musí být zkrácena na minimum. Aktivní činidlo si musí podržet svou čistotu a aktivitu po dlouhou dobu při zvýšených teplotách, vyskytujících se v tělní dutině.

V jiném ohledu, vynálezem je implantabilní zařízení pro dodávání aktivního činidla do okolního tekutinového prostředí. Zařízení zahrnuje nepropustný zásobník a výtokový otvor zpětné difuzní regulace ve sdruženém vztahu. Dráha toku aktivního činidla zahrnuje dráhu vytvořenou mezi sdruženými povrchy výtokového otvoru zpětné difuzní regulace a zásobníku.

Podle dalšího aspektu, vynálezem je implantabilní kapalina nasávající systém dodávající aktivní činidlo, zahrnující nepropustný zásobník. Zásobník obsahuje píst, který rozděluje zásobník na komoru, obsahující aktivní činidlo a komoru, obsahující vodou bobtnající činidlo. Komora, obsahující aktivní činidlo je opatřena výtokovým otvorem zpětné difuzní regulace a komora, obsahující vodou bobtnající činidlo je opatřena polopropustnou zátkou. Jak zátka, tak i výtokový otvor jsou uvolnitelné ze zásobníku při vnitřním tlaku, který je nižší než maximální osmotický tlak, generovaný vodou bobtnajícím činidlem.

Podle ještě dalšího hlediska, vynález je zaměřen na nepropustný systém dodávající aktivní činidlo, které je náchylné k degradaci. Zásobník obsahuje píst, který rozděluje zásobník na komoru obsahující vodou bobtnající činidlo a na komoru s aktivním činidlem. Otevřený konec komory obsahující vodou bobtnající činidlo obsahuje polopropustnou membránu a otevřený konec komory s aktivním činidlem obsahuje výtokový otvor zpětné difuzní regulace. Systém účinně těsní komoru s aktivním činidlem a izoluje ji od okolního prostředí při použití.

Vynález je rovněž zaměřen na implantabilní dodávací systémy užitečné pro dodávání leuprolidu.

Přehled obrázků na výkresech

Vyobrazení nejsou nakreslena v poměrné velikosti, ale jsou dále uvedena, aby ilustrovala různá provedení vynálezu. Shodná čísla odkazují na shodné konstrukční části.

Obr. 1 a 2 jsou pohledy v částečném příčném řezu na dvě provedení zařízení podle vynálezu pro dodávání (činidla).

Obr. 3 je zvětšený pohled na výtokový otvor zpětné difuzní regulace

Obr. 4 je grafické znázornění, které ukazuje vliv průměru hrdla a délky na difuzi léku.

Obr. 5, 6, 7 a 8 jsou zvětšené pohledy v příčném řezu na semipermeabilní (polopropustnou) zátku a zásobník podle vynálezu.

Obr. 9, 10 a 11 jsou grafická znázornění rychlosti uvolňování v systémech s leuprolidem (obr. 9) a s modrým barvivem a s různými membránami (obr. 10 a 11).

Detailní popis vynálezu

Tento vynález poskytuje zařízení pro dodávání aktivního činidla do okolního tekutinového prostředí, ve kterém musí být aktivní činidlo před dodáváním chráněno od tekutinového prostředí. Dosahuje se dlouhodobého a řízeného dodávání.

Definice

Termín „aktivní činidlo“ představuje aktivní činidlo (činidla) podle volby v kombinaci s farmakologicky přijatelnými nosiči a podle volby přídatnými ingrediencemi, takovými jako anti-oxidanty, stabilizačními činidly a činidly pro zvýšení propustnosti,

„Předem určenou dobou podávání“ je míněna doba delší než 7 dní, často mezi asi 30 dnů a 2 roky, výhodně nejlépe delší než asi 1 měsíce a obvykle mezi asi 1 měsícem a 12 měsíci.

„Dobou do začátku dodávání“ je míněna doba od vsunutí do okolního tekutinového prostředí, dokud není aktivní činidlo dodáváno rychlostí, která není nižší než 70% rychlosti v zamýšleném ustáleném stavu.

Termínem „nepropustný se míní, že materiál je dostatečně nepropustný pro kapaliny prostředí, a také pro ingredience, obsažené uvnitř pracujícího zařízení, takové, u kterých je migrace takových materiálu do nebo ze zařízení skrze nepropustné zařízení tak nízká, aby na funkci zařízení během doby podávání neměla v podstatě nepříznivý dopad.

Termínem „semipermeabilní“ popř. „polopropustný“ je míněno, že materiál je propustný pro vnější kapaliny, ale v podstatě nepropustný pro jiné ingredience, obsažené ve výpustném zařízení a okolním prostředí.

Zde užitý termín „terapeuticky účinné množství“ nebo „terapeuticky účinná rychlost“ odkazuje na množství nebo rychlost aktivního činidla, potřebných k dosažení žádaného biologického nebo farmakologického efektu.

Zařízení pro dodávání aktivního činidla podle vynálezu nalézá užití tam, kde je žádáno dlouhodobé dodávání aktivního činidla. V mnoha případech je aktivní činidlo přístupné degradaci, je-li vystaveno okolnímu prostředí před dodáváním, a zařízení pro dodávání chrání činidlo před vystavením takovému vlivu.

Obr. 1 ukazuje provedení zařízení podle vynálezu. Na obr. je zobrazen kapalinový inhibiční systém 10, který zahrnuje nepropustný zásobník 12. Zásobník 12 je rozdělen pístem 16 na dvě komory. První komora 18 je upravena pro aktivní činidlo a druhá komora 20 je upravena pro fluidně inhibiční činidlo. Výtokový otvor 22 pro zpětnou difuzní regulaci je vsazen do otevřeného konce první komory 18 a vodou bobtnající polopropustná zátka 24 je vsunuta do otevřeného konce druhé komory 20. Na obr. 1 je zobrazen výtokový otvor 22 pro zpětnou difuzní regulaci jako vnější závitový člen ve sdruženém spojení s hladkým vnitřním povrchem zásobníku 12, přičemž mezi nimi je vytvořena průtoková dráha 34 tvaru šroubovice. Stoupání závitu (x), amplituda (y) a plocha příčného řezu a tvar šroubovitě dráhy 34, vytvořené mezi těsně spojenými povrchy výtokového otvoru 22 pro zpětnou difuzní regulaci a zásobníkem 12, jak ukazuje obr. 3, jsou faktory, které mají oba vliv na efektivitu dráhy 34, zabraňující vlivu zpětné difuze vnější kapaliny na aktivní činidlo v komoře 18 a zpětný tlak v zařízení. Geometrie výtokového otvoru 22 zabraňuje difuzi vody do zásobníku. Všeobecně je žádáno, aby tyto charakteristiky byly vybrány tak, aby délka šroubovitě dráhy 34 toku a rychlost toku aktivního činidla touto drahou byla dostatečná, aby zabránila zpětné difuzi vnější kapaliny skrze dráhu 34 toku bez významného stoupnutí zpětného tlaku, takže následný začátek uvolnění rychlosti aktivního činidla je řízen rychlostí osmotického čerpání.

Obr. 2 znázorňuje druhé provedení zařízení podle vynálezu se zásobníkem 12, pístem 16 a zátkou 26. V tomto provedení je dráha 36 toku vytvořena mezi závitovým výtokovým otvorem 40 zpětné difuzní regulace a závity 38, vytvořenými na vnitřním povrchu zásobníku 12. Amplitudy závitových částí výtokového otvoru 40 zpětné difuzní regulace a zásobníku 12 jsou rozdílné, takže dráha 36 toku je vytvořena mezi zásobníkem 12 a výtokovým otvorem 40 zpětné difuzní regulace.

Vodou bobtnající polopropustné zátky 24 a 26, zobrazené na obr. 1 a 2 jsou vsazeny do zásobníku tak, že stěna zásobníku koncentricky obklopuje a chrání zátku. Na obr. 1 je horní část 50 zátky 24 vystavena okolnímu prostředí a může tvořit přírubové víčko 56, pokrývající konec zásobníku 12. Polopropustná zátky 24 je pružně zasazena do vnitřního povrchu zásobníku 12 a z obr. 1 je patrné, že má výstupky 60, které slouží k frikčnímu zasazení polopropustné zátky 24 do vnitřku zásobníku 12. Kromě toho slouží výstupky 60 k redundantnímu obvodovému těsnění, které funguje předtím, než polopropustná zátky 24 expanduje hydratací. Vůle mezi výstupky 60 a vnitřním povrchem zásobníku 12 zabraňuje hydratačnímu bobtnání od tlaků, vykonávaných na zásobník 12, které mohou vznikat nedostatkem roztažnosti zásobníku 12 nebo nedostatečným stlačením nebo posunem zátky 24. Obr. 2 ukazuje druhé provedení polopropustné zátky 26, kde je zátky vstříkově odlitá do horní části 62 zásobníku 12. V tomto provedení je průměr zátky podstatně menší než průměr zásobníku 12. V obou provedeních se zátky 24 a 26 bobtnáním vystavením vlivu kapaliny v tělní dutině vytvářejí do přiléhavého těsnění se zásobníkem 12.

Nové konfigurace komponent shora popsaných provedení poskytují implantabilní zařízení, která jsou specificky vhodná k implantaci do lidského těla a mohou poskytnout zařízení pro dodávání, která jsou způsobilá uchovávat v zásobě činidla nestálého složení při tělesné teplotě po dlouhou dobu, od kdy mají zařízení dobu začátku dodávání nižší než 10% doby podávání a mohou být určeny pro vysoce spolehlivé modifikace s předpokladem zajištění bezpečnosti.

Zásobník 12 musí být dostatečně odolný, aby zajistil, že nedojde k úniku, prasklinám, rozbití nebo zprohýbání, takže by došlo k vypuzování jeho obsahu aktivního činidla pod tlaky, je třeba aby měl pod kontrolou po celou dobu používání svou nepropustnost. Zejména by měl být konstruován tak, aby odolával maximálnímu osmotickému tlaku, který by mohl být generován vodou bobtnajícím materiálem v komoře 20. Zásobník 12 musí být také chemicky inertní a biokompatibilní, tj. nesmí reagovat s aktivním činidlem, vzhledem k jeho složení, ani s tělem. Vhodné materiály celkově zahrnují nereaktivní polymer nebo biokompatibilní kov nebo slitinu. Polymery, včetně akrylonitrilových polymerů jako ternární polymer akrylonitrilu s butadienem a styrenem; halogenované polymery jako polytetrafluoretylén, polychlortrifluoretylén, kopolymer tetrafluoretylénu a hexafluorpropylénu, polyimid, polysulfon, polykarbonát, polyetylén, polypropylén, kopolymer akrylátu s polyvinylchloridem, kopolymer polykarbonátu, akrylonitrilu, butadienu a styrenu a polystyrenu. Rychlost transmise vodní páry skrze kompozice, použité k vytvoření zásobníku je popsána v *J. Pharm. Sci.*, Vol. 29, str. 1634 až 1637 (1970), *Ind. Eng. Chem.*, Vol. 45, str. 2296 – 2306 (1953); *Materials Engineering*, Vol. 5, str. 38 až 45 (1972); *Ann Book of ASTM Stds.*, Vol. 8.02, str. 208 až 211 a 584 až 587 (1984) a *Ind. and Eng. Chem.*, Vol. 49, str. 1933 až 1936 (1957). Polymery jsou známy v *Handbook of Common Polymers*, autorů Scotta a Roffa, CRC Press, Cleveland Rubber Co., Cleveland, OH. Kovové materiály, užívané ve vynálezu zahrnují nerezové oceli, titan, platinu, tantal, zlato a jeho slitiny, jakož i zlatem plátované slitiny železa, platinou plátované slitiny železa, slitiny kobaltu a chromu a nerezovou ocel, pokrytou vrstvou nitridu titanu. Zásobník, zhotovený z titanu nebo z titanové slitiny s obsahem titanu, větším než 60%, často větším než 85% je obzvláště výhodný pro nejširší kritické aplikace, pro vysokou kapacitu zatížení a pro dlouho trvající aplikace, a pro takové aplikace, kde aktivní činidlo je citlivé k chemii těla a k implantačnímu místu, nebo kde je tělo citlivé na složení. Výhodné systémy udrží alespoň 70% aktivního činidla po 14 měsících při 37 °C a mají skladovací stabilitu alespoň okolo 9 měsíců nebo výhodněji, alespoň okolo dvou roků při 2 až 8 °C. Nejvýhodnější systémy mohou být skladovány při pokojové teplotě. V určitých provedeních a před aplikacemi jiných než fluidně inhibiční zařízení, specificky popsaných, kde jsou v komoře 18 látky nestabilních složení, zejména s obsahem proteinů a/nebo peptidů, musí být kovové komponenty, kterým je aktivní činidlo vystaveno, vytvořeny z titanu nebo jeho slitin, jak je shora popsáno.

Zařízení podle tohoto vynálezu disponují utěsněnou komorou 18, která účinně izoluje aktivní činidlo od kapalného prostředí. Zásobník 12 je vyroben z tuhého, nepropustného a silného materiálu. Vodou bobtnající, polopropustná zátky 24 je z materiálu nízkého stupně tvrdosti a přizpůsobí se tvaru zásobníku, aby při smočení vzniklo pro kapalinu neprodyšné těsnění s vnitřkem

zásobníku 12. Dráha 34 toku izoluje komoru 18 od zpětné difuze kapaliny prostředí. Píst 16 izoluje komoru 18 od okolních kapalin, kterým umožnil vstoupit do komory 20 skrze polopropustné zátky 24 a 26, takže při ustáleném toku se aktivní činidlo vypudí výtokovým otvorem 22 rychlostí odpovídající rychlostí, kterou voda proudí z okolí do vodou bobtnajícího materiálu v komoře 20 skrze polopropustné zátky 24 a 26. Výsledkem je, že zátky a aktivní činidla jsou chráněny před škodami a jejich funkčnost se nezhorší ani když je zásobník deformován. Kromě toho se vyhneme užití těsnících prostředků a adheziv a vyřeší se biokompatibilita a snadnost výroby.

Materiály z nichž se vyrábí polopropustná zátky, jsou ty, které jsou polopropustné a které se mohou ve vlhkém stavu tvarově přizpůsobit zásobníku a přilnout k tuhému povrchu zásobníku. Polopropustná zátky expandují tím, že se hydratují, když je umístěna v kapalném prostředí tak, že těsnění vzniká mezi sdruženými povrchy zátky a zásobníku. Síla těsnění mezi zásobníkem 12 a výtokovým otvorem 22 a zásobníkem 12 a zátkami 24 a 26 může být navržena tak, aby odolávala maximálnímu osmotickému tlaku, vytvářenému v zařízení. Ve výhodné alternativě mohou být zátky 24 a 26 konstruovány tak, aby odolávaly alespoň 10 x většímu tlaku než je provozní osmotický tlak činidla v komoře 20. V další alternativě mají být zátky 24 a 26 uvolnitelné od zásobníku při vnitřním tlaku nižším než je tlak potřebný k uvolnění výtokového otvoru zpětné difuzní regulace. V tomto bezpečnostním provedení, se komora vodou bobtnajícího prostředku otevře a odtlačuje, čímž se zabrání uvolnění difuzně regulačního výtokového otvoru a s tím spojenému uvolnění velkého množství aktivního činidla. V ostatních případech, kde bezpečnostní systém vyžaduje raději uvolnit aktivní činidlo než vodou bobtnající činidlo, musí být polopropustná zátky uvolnitelné při tlaku, který je vyšší než je ve výtokovém otvoru.

V jednom z případů, musí být polopropustná zátky dost dlouhé, aby byla schopna utěsnit stěnu zásobníku při provozních podmínkách, tj. měla by mít poměr délky k průměru mezi 1 : 10 a 10 : 1, výhodně alespoň okolo 1:2, a často mezi 7 : 10 a 2 : 1. Zátky musí být způsobilé k inhibici mezi asi 0,1 % a 200 % hmotn. vody. Průměr zátky by měl být tak velký, aby uvnitř zásobníku před hydratací těsně lícovale, jako výsledek těsnícího kontaktu jedné nebo více obvodových zón a při smočení se roztáhne do tvaru vyrovnaného, k zásobníku přiléhajícího, těsnění.

Polymerní materiály, ze kterých má být vyráběna polopropustná zátky, velmi závisí na rychlosti čerpání a požadavcích na konfiguraci zařízení zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, plastifikované celulózy, zdokonalené polymethylmetakrylát, jako je hydroxyethylmetakrylát (HEMA) a elastomery, jako polyuretany a polyamidy, polyéterové polyamidové kopolymery, termoplastické kopolyestery.

Píst 16 izoluje vodou bobtnající činidlo v komoře 20 od aktivního činidla v komoře 18 a musí být způsobilý těsnícího pohybu pod tlakem uvnitř zásobníku 12. Píst 16 je výhodně vyroben z materiálu nižšího stupně tvrdosti než zásobník 12, a který se deformuje tak, že lícuje s vnitřním povrchem zásobníku a aby vzniklo kapalinově těsné kompresní těsnění se zásobníkem 12. Materiály, ze kterých se vyrábí píst jsou výhodně elastomerní materiály, které jsou nepropustné a zahrnují, avšak nejsou omezeny pouze na ně, polypropylén, kaučuky, jako EPDM, silikonový kaučuk, butylkaučuk, a podobně, a termoplastické elastomery, jako plastifikovaný polyvinylchlorid, polyuretany, Santopren®, C-Flex® TPE (Consolidated Polymer Technologies Inc.), a podobně. Píst má být konstruován jako ovládaný samočinně nebo tlakem.

Výtokový otvor 22 regulace zpětnou difuzí tvoří dráhu zařízení, kterou proudí aktivní činidlo z komory 18 do implantačního místa, kde dochází k absorpci aktivního činidla. Těsnění mezi výtokovým otvorem 22 a zásobníkem 12 se navrhuje tak, aby odolávalo maximálnímu osmotickému tlaku, vznikajícímu uvnitř zařízení nebo při zajištění bezpečnosti shora popsanými způsoby. Ve výhodném provedení je tlak, požadovaný k uvolnění výtokového otvoru 22 zpětné difuzní regulace alespoň 10 x vyšší než tlak požadovaný k pohybu pístu 16 a/nebo alespoň 10 x vyšší než tlak v komoře 18.

Výstupní cesta proudu aktivního činidla je dráha 34 vytvořená mezi sdruženými povrchy výtoku-
vého otvoru 22 zpětné difuzní regulace a zásobníkem 12. Délka dráhy, vnitřní tvar příčného řezu
a plocha výtokuvé cesty 34 nebo 36 se vyberou tak, aby průměrná lineární rychlost vycházejícího
aktivního činidla byla vyšší než rychlost dovnitř směřujícího toku materiálů okolí, způsobená
difúzí nebo osmózou, tím dojde k zeslabení nebo zmírnění zpětné difuze a jejím nepříznivým
účinkům na kontaminaci vnitřku čerpadla, destabilizaci, zředění nebo jiným změnám aktivního
činidla. Rychlost uvolňování aktivního činidla může být modifikována změnami geometrie výto-
kové dráhy, příslušné vztahy jsou uvedeny níže.

Konvekční tok aktivního činidla z výtokuvého otvoru 22 je řízen rychlostí čerpání systému a
koncentrace aktivního činidla v komoře 20 může být vyjádřena takto:

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

kde

Q_{ca} je konvekční transport činidla A v mg/den

Q je celkový konvekční transport činidla a jeho ředidel v cm^3/den

C_a je koncentrace činidla A v aktivním činidle v komoře 20 v mg/cm^3 .

Difúzní průtok činidla A materiálem ve výtokuvého otvoru 22 je funkcí koncentrace činidla, kon-
figurace dráhy 34 nebo 36 toku v příčném řezu, difuzivity činidla a délky dráhy 34 nebo 36 toku,
a může se vyjádřit takto:

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

kde Q_{da} je difuzivní transport činidla A v mg/den

D je difuzivní materiálem v dráze 34 nebo 36 v cm^2/den

r je účinný vnitřní poloměr dráhy 34 nebo 36 toku v cm

ΔC_a je rozdíl mezi koncentrací činidla A v zásobníku a v těle vně výtokuvého otvoru 22
v mg/cm^3

L je délka dráhy toku v cm.

Všeobecně, koncentrace činidla v zásobníku je mnohem větší než koncentrace činidla v těle vně
vstupního otvoru, přičemž rozdíl, ΔC_a lze přibližně vyjádřit z koncentrace činidla v zásobníku C_a .

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

Obvykle je požadováno udržovat difúzní tok činidla níže než 10% konvekčního toku. To je
vyjádřeno takto:

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

Rovnice 4 ukazuje, že relativní difúzní tok klesá se vzrůstající objemovou rychlostí toku a délkou
dráhy a stoupá se stoupající difuzivitou a poloměrem kanálu a je nezávislý na koncentraci léku.
Rovnice 4 je vynesena do grafu na obr. 4 jako funkce délky (L) a průměru (d) pro $D = 2 \times 10^6$
 cm^2/s a $Q = 0,36 \text{ } \mu\text{l}/\text{den}$.

Difúzní tok vody, kde se hrdlo otevírá do komory 18, se může přibližně vyjádřit jako:

$$Q_{wd}(\text{res}) = C_0 Q e^{(-QL/D_w A)} \quad (5),$$

kde

5

C_0 je koncentrace profilu vody v mg/cm^3

Q je hmotnostní průtoková rychlost v mg/den

10

L je délka dráhy toku v cm

D_w je difuzivita vody, procházející materiálem dráhou toku v cm^2/den

A je plocha příčného řezu dráhou toku v cm^2 .

15

Hydrodynamický tlak kapky napříč hrdlem může být vypočítán takto:

$$\Delta P = 8 Q L \mu / \pi r^4 \quad (6)$$

20

Společné řešení rovnic (4), (5) a (6) dává hodnoty uvedené v tabulce 1, kde

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

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

25

$L = 5 \text{ cm}$

$D_2 = 2,00 \text{ E}-06 \text{ cm}^2 / \text{s}$

30

$\mu = 5,00 \text{ E} +02 \text{ cp}$

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

$D_w = 6,00 \text{ E} + 06 \text{ cm}^2/\text{s}$

35

Tabulka I

		difuze a čerpání léku			pronikání vody		tlak kapky
Efek- tivní		rychlost čerpání	Difuze	diff/konv			
prům. hrdla		QC _a	QD _a	QD _a /QC _a	QD _w	Qdw	delta P
(x25 μm)	plocha (mm ²)	mg/den	mg/den		mg/den	mg/rok	kPa
1	0,00051	0,152	0,0001	0,0005	0	0	10,742
2	0,00203	0,152	0,0003	0,0018	1,14E-79	4,16E-77	0,6714
3	0,00456	0,152	0,0006	0,0041	4,79E-36	1,75E-33	0,1325
4	0,00811	0,152	0,0011	0,0074	8,89E-21	3,25E-18	0,4198
5	0,01267	0,152	0,0018	0,0115	1,04E-13	3,79E-11	0,0171
6	0,01824	0,152	0,0025	0,0166	7,16E-10	2,61E-07	0,0083
7	0,02483	0,152	0,0034	0,0226	1,48E-07	5,4E-05	0,0045
8	0,03243	0,152	0,0045	0,0295	4,7E-06	0,001715	0,00262
9	0,04105	0,152	0,0057	0,0373	5,04E-05	0,018381	0,00165
10	0,05068	0,152	0,0070	0,0461	0,000275	0,100263	0,00110
11	0,06132	0,152	0,0085	0,0558	0,000964	0,351771	0,00076
12	0,07298	0,152	0,0101	0,0664	0,002504	0,913839	0,00055
13	0,08564	0,152	0,0118	0,0779	0,005263	1,921027	0,00034
14	0,09933	0,152	0,0137	0,0903	0,00949	3,463836	0,00028
15	0,11402	0,152	0,0158	0,1037	0,015269	5,573195	0,00021
16	0,12973	0,152	0,0179	0,1180	0,022535	8,225224	0,00014
17	0,14646	0,152	0,0202	0,1332	0,031114	11,35656	0,00014
18	0,16419	0,152	0,0227	0,1493	0,040772	14,88166	0,000069
19	0,18295	0,152	0,0253	0,1664	0,051253	18,70728	0,000069
20	0,20271	0,152	0,0280	0,1844	0,062309	22,7427	0,000069

5

Výpočty ukazují, že průměr hrdla mezi asi 80 μm a 250 μm a jeho délka od 2 do 7 cm je optimální pro zařízení s popsanými pracovními podmínkami. Ve výhodném provedení je tlak kapky napříč hrdlem nižší než 10 % tlaku požadovaného k uvolnění výtokového otvoru 22 zpětné difuzní regulace.

10

Výtokový otvor 22 zpětné difuzní regulace tvoří výhodně šroubovitou dráhu 34 nebo 36 toku s včleněnou dlouhou dráhou toku s prostředky mechanického připojení výtokového otvoru do zásobníku bez použití adheziv nebo jiných těsnících činidel. Výtokový otvor regulace zpětnou difuzí je vyroben z inertního a biokompatibilního materiálu, vybraného z kovů zahrnujících titan, nerezovou ocel, platinu a její slitiny a slitiny kobaltu a chromu, ale neomezené pouze na ně, a

15

polymery, zahrnující, ale také na ně neomezené, polyetylén, polypropylén, polykarbonát a polymetylmetakrylát a podobně. Dráha toku je obvykle mezi asi 0,5 a 20 cm dlouhá, výhodně mezi asi 1 a 10 cm a s průměrem mezi asi 25 μm a 500 μm , výhodně mezi asi 80 μm a 400 μm , aby umožnila průtok mezi asi 0,02 a 50 $\mu\text{l}/\text{den}$, obvykle 0,2 až 10 $\mu\text{l}/\text{den}$ a často 0,2 až 2,0 $\mu\text{l}/\text{den}$. Kromě toho může být ke konci výtokového otvoru zpětné difuzní regulace připojen katétr nebo jiný systém, aby se umožnilo dodávání aktivního činidla k místu, vzdálenému od implantátu. Takové systémy jsou v technice známy a jsou popsány například v patentech US 3 732 865 a 4 340 054. Dále, konstrukce dráhy toku může být použita v jiných systémech než ve fluidně inhibičních zařízeních zde specificky popsaných.

Shora popsané konfigurace zařízení podle vynálezu umožňují také minimální dobu zdržení od nastartování do dosažení ustáleného stavu rychlosti toku. To je splněno zčásti jako výsledek uspořádání polopropustné zátky 24 nebo 26. Když se polopropustná zátká nasákne vodou, nabobtná. Radiální expanze je omezena pevným zásobníkem 12, tedy expanze musí probíhat lineárně proti tlaku vodou bobtnajícího prostředku v komoře 20, které zase vytváří tlak na píst 16. To dovoluje zahájit čerpání před dobou, kdy voda dosáhne vodou bobtnajícího prostředku, která by se jinak před začátkem čerpání vyžadovala. K usnadnění spolehlivého odstartování může být dráha 34 toku v komoře 18 předem propláchnuta aktivním činidlem. Dále, geometrie výtokového otvoru 22 umožňuje ovlivňovat počáteční dodávání gradientem koncentrace léku podél délky výtokového otvoru. Startovací doba je kratší než asi 25 % předem určené doby dodávání a často je kratší než asi 10 % a obvykle kratší než asi 5 % předem určené doby dodávání. Ve výhodném provedení pro jednorocní systém, alespoň 70 % rychlosti ustáleného toku se dosahuje 14. dne.

Složení vodou bobtnajícího činidla v komoře 20 je výhodně takové, že je snáší tkáň, a jehož vysoký osmotický tlak a vysoká rozpustnost pohání aktivní činidlo po dlouhou dobu, kdy zůstává v nasyceném roztoku ve vodě, propouštěné polopropustnou membránou. Vodou bobtnající činidlo je výhodně vybíráno tak, aby jej snášely subkutánní tkáň alespoň při rychlostech čerpání a hypoteticky dosažitelných koncentracích a aby dovozoval nepozorné odebrání z implantovaných zařízení, ponechaných v pacientovi déle než po označenou dobu. Ve výhodných provedeních by nemělo vodou bobtnající činidlo difundovat nebo pronikat polopropustnou zátkou 24 nebo 26 za normálních pracovních podmínek ve znatelném množství (např. pod 8 %). Osmotická činidla, jako NaCl s vhodnými tabletovacími prostředky (lubrikanty a pojivy) a prostředky, modifikujícími viskozitu, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy nebo polyakrylát sodný jsou výhodnými vodou bobtnajícími prostředky. Ostatní osmotické prostředky, použitelné jako vodou bobtnající prostředky, včetně osmopolymerů a osmočinidel jsou popsány např. v patentu US 5 413 572.

Vodou bobtnající činidlo může mít složení ve formě suspenze, tablety, taveného nebo vytlačovaného materiálu nebo jiného ze stavu techniky známého tvaru. Kapalně nebo gelovité aditivum nebo plnidlo se může přidat do komory 20, aby se vypudil vzduch z prostorů okolo osmotického ústrojí. Vypuzování vzduchu ze zařízení vyžaduje prostředky, jejichž rychlosti vytlačování budou méně ovlivněny změnami nominálního vnějšího tlaku (např. $\pm 48,23 \text{ kPa}$).

Zařízení podle vynálezu jsou užitečná k dodávání širokého výběru aktivních činidel. Tato aktivní činidla zahrnují, ale nejsou na ně omezena, farmakologicky aktivní peptidy a proteiny, geny a genové produkty, jiná činidla genové terapie a ostatní malé molekuly. Mohou být zahrnuty i polypeptidy, ale nejsou omezeny na růstové hormony, analogy somatotropinu, somatomedin-C, gonadotropický uvolňovací hormon, hormon stimulující folikuly, hormon žlutého tělíska, LHRH, analogy LHRH, jako leuprolid, nafarelin a goserelin, agonistika a antagonistika, faktor, uvolňující růstový hormon, kalcitonin, kolchicin, gonadotropika, jako chorionický gonadotropin, oxytocin, octreotid, somatotropin plus aminokyselina, vasopressin, adrenokortikotropní hormon, epidermální růstový faktor, prolaktin, somatostatin, somatotropin plus protein, cosyntropin, hypressin, polypeptidy, jako hormon uvolňující thyrotropin, hormon stimulující thyroid, secretin, pankreozymín, enkefalin, glukagon a endokrinní činitelé, vnitřně vylučování a distribuování krevním řečištěm a podobně. Další činidla, která mají být dodávána, zahrnují α_1 antitrypsin, faktor VIII, faktor IX, a ostatní koagulační faktory, insulin a jiné peptidické hormony, adrenální

5 kortikální stimulační hormon a jiné pituitární hormony, interferon α , β a δ , erythropoietin, růstové faktory jako GCSF, GMCSF, insulinu podobný růstový faktor 1, tkáňový plasminogenní aktivátor, CD4, dDAVP, antagonistický receptor interleukinu-1, faktor nekrózy tumoru, pankreatické enzymy, laktáza, cytokiny, antagonistický receptor interleukinu-1, interleukin-2, receptor

10 faktoru nekrózy tumoru, tumory potlačující proteiny, cytotoxické proteiny, rekombinanční anti-těliska a zlomky anti- těliska a podobně.

Shora uvedená činidla jsou užitečná pro úpravu variací podmínek terapie zahrnující, ale na ně neomezená hemofilika a jiné poruchové faktory krve, růstové poruchové faktory, diabetes, leukémii, hepatitidu, nedostatečnost ledvin, infekci HIV, dědičné choroby, jako deficit cerebrosidázy a deficit adenosin deaminázy, hypertenzi, septický šok, choroby autoimunity, jako skleróza multiplex, Gravesova nemoc (druh tuberkulózy), erythematozní systemický lupus a reumatoidní arthritida, šokové a zhoubné poruchy, cystická fibrosa, nesnášenlivost laktózy, Crohnova nemoc, zánětlivá střevní porucha, gastrointestinální a ostatní rakovinná bujení.

15 Aktivní činidla mohou být bezvodé nebo vodní roztoky, suspenze, nebo komplexy s farmaceuticky přijatelnými vehikuly nebo nosiči, takové, že kapalné aktivní činidlo je produkováno tak, že může být skladováno po dlouhou dobu v polích nebo za chlazení, ale také v implantovaném dodávacím systému. Aktivní činidla mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné nosiče a přídavné

20 inertní ingredience. Aktivní činidla mohou být používána v různých formách, jako molekuly bez náboje, komponenty molekulárních komplexů nebo farmaceuticky přijatelné soli. Také jednoduché deriváty činidel (takové jako polotovary léků, étery, estery, amidy atd.), které se snadno hydrolyzují při tělesném pH, enzymy atd.

25 Rozumí se, že podle tohoto vynálezu může být do skladby aktivního činidla v zařízení podle tohoto vynálezu inkorporováno více než jedno aktivní činidlo a použití termínu „činidlo“ žádným způsobem nevylučuje užití dvou nebo více takových činidel. Vydávající zařízení podle vynálezu nalezne využití u lidí nebo u jiných živočichů. Okolní prostředí je kapalné prostředí a může zahrnovat podkožní polohu nebo tělní dutinu, takovou jako peritoneum nebo dělohu a může nebo

30 nemůže být ekvivalentem ve smyslu konečného dodání aktivního činidla. Během terapeutického programu může být k subjektu připojeno jednotlivé vydávající zařízení nebo několik vydávajících zařízení. Zařízení podle vynálezu jsou konstruována tak, aby udržela implantát během předem určené doby aplikace. Jestliže zařízení nejsou pro následující aplikaci odstavována, je třeba, aby byla konstruována tak, aby odolávala maximálnímu osmotickému tlaku vodou bobtnajícího prostředku, nebo je třeba je vybavit obtokem (bypass), aby se tlak, vytvořený uvnitř zařízením uvolnil.

35

Zařízení podle tohoto vynálezu jsou před použitím výhodně podrobena sterilizaci, zejména, když takovým použitím je implantace. To má být splněno separátní sterilizací každé komponenty,

40 např. gama zářením, sterilizací parou nebo sterilní filtrací, aby aspoň konečná montáž systému byla aseptická. Alternativně mohou být zařízení smontována, když bylo použito ke sterilizaci vhodného způsobu.

Příprava zařízení podle vynálezu

45 Zásobník 12 je výhodně zhotoven strojním zpracováním kovové tyče nebo tažením nebo vstřikovým litím polymeru. Horní část zásobníku má být otevřená, jak to ukazuje obr. 1, nebo má obsahovat dutinu, jak je zná z obr. 2.

50 Když je zásobník 12 otevřen, jak ukazuje obr. 1, je polopropustná vodou bobtnající zátka 24 vsunuta mechanicky ze strany zásobníku bez použití adheziva před nebo po vsunutí pístu a vodou bobtnajícího činidla. Zásobník 12 je vhodné opatřit drážkami nebo závit, které se pojí na žebra nebo závit na zátku 24.

Kde zásobník 12 obsahuje dutinu, jak je znázorněno na obr. 2, může být dutina válcového tvaru, jak ukazuje obr. 5, může být stupňovitá, jak ukazuje obr. 6, může být šroubovitá, jak ukazuje obr. 7, nebo může mít prostorovou konfiguraci, jak ukazuje obr. 8. Polopropustná zátka 26 je pak vstříknuta, vsunuta, nebo vmontována do dutiny jiným způsobem, takže vytvoří těsnění se stěnou zásobníku.

Následující vsunutí zátky 26 se děje buď mechanicky, svařením, nebo vstříkem, vodou bobtnající činidlo se naplní do zásobníku při následovním vsunování pístu vhodnými kroky, aby mohl uniknout zachycený vzduch. Aktivní činidlo se plní do zařízení za použití injekční stříkačky nebo přesného dávkovacího čerpadla. Difuzní moderátor se vsune do zařízení obvyklým způsobem rotačně nebo šroubovitě nebo axiálně působícím tlakem.

Tento vynález ilustrují dále uvedené příklady. Nejsou zamýšleny jako limitující předmět ochrany vynálezu. Variace a ekvivalenty těchto příkladů jsou pro odborníky ve světle tohoto, zde uvedeného popisu, obrázků a nároků, zřejmé.

Příklady provedení vynálezu

20 Příklad 1 – Příprava zařízení opatřené HDPE zásobníkem

Systém, obsahující octan leuprolidu na léčení karcinomu prostaty byl sestaven z těchto komponent:

25 Zásobník (HDPE) (5 mm vnější průměr, 3 mm vnitřní průměr)

Píst (Santoprene®)

Lubrikant (medicínální silikonová kapalina)

Komprimovaný osmotický prostředek (60 % NaCl, 40 % sodná sůl karboxymethylcelulózy)

Membránová zátka (Hytrel polyéter–esterový blokový kopolymer, injekčně vstříkovaný v roztaveném stavu do žádaného tvaru).

30 Výtokový otvor zpětné difuzní regulace (polykarbonát)

Aktivní činidlo (0,78 g 60% propylénglykolu a 40 % acetát leuprolidu).

Montáž

35 Píst a vnitřní povrch zásobníku byl lehce namazán silikonovou medicínální kapalinou. Píst 16 byl vsunut do otevřeného konce komory 20. Dvě tablety osmotického prostředku (každá 40 mg) byly pak vsunuty na horní část pístu 16. Po vsunutí byl osmotický prostředek v jedné rovině s koncem zásobníku. Membránová zátka 24 byla vsunuta do jedné linie se zásobníkem a jemným zatlačeníím byla zátka zasazena do zásobníku. Aktivní činidlo bylo nasáto do injekční stříkačky, která 40 byla potom použita a k naplnění komory 18 z jejího otevřeného konce vstříknutím materiálu do otevřené trubice až aktivní činidlo bylo ≈ 3 mm od konce. Naplněný zásobník byl centrifugován (výtokový otvor nahoře), aby se odstranily případné vzduchové bubliny, které se zachytily v aktivním činidle během plnění. Výtokový otvor 22 byl sevřen do otevřeného konce zásobníku 45 až úplně zapadl. Jakmile byl výtokový otvor sevřen, přebytek aktivního činidla vyteče z hrdla a zajistí se tak jednotné plnění.

Příklad 2 – Vložení zařízení podle příkladu 1

50 Vložení zařízení podle příkladu 1 se provádí v aseptických podmínkách za použití trokaru, podobného tomu, který se užívá při implantaci antikoncepčních implantátů Norplant® umístěním zařízení pod kůži. Plocha pro vložení je typicky na straně horní části paže 8 až 10 cm nad loktem.

Plocha je anestetikována a skrze kůži je provedena incise (naříznutí). Incise je přibližně 4 mm dlouhá. Trokar se vsune do incise až hrot trokaru je v odstupu 4 až 6 cm od incise. Obturátor se pak z trokaru odstraní a zařízení podle příkladu 1 se vloží do trokaru. Zařízení je pak za použití obturátoru předsunuto k otevřenému konci trokaru. Obturátor je potom držen v poloze, kdy je zařízení podle příkladu 1 znehybněno, zatím co trokar je stažen přes obojí – zařízení a obturátor. Obturátor se pak odstraní a implantát se nechá vzadu v dobře kontrolované poloze. Hrany incise se pak zabezpečí uzavřením kůže. Plocha se pak zakryje a udržuje v suchu 2 až 3 dny.

10 Příklad 3 – Vyjmutí zařízení z příkladu 1

Zařízení z příkladu 1 se vyjme takto: Zařízení se lokalizuje palpací špičkami prstů na ploše horní části paže. Plocha a jeden konec implantátu se pak anestezuje a skrze kůži a vláknitou tkáň kapsle, obklopující plochu implantátu, se udělá přibližně 4 mm obvodová incise. Konec zařízení na opačné straně od incise je tlačěn tak, že konec zařízení bližší incisi, je vytlačován z incise. Další vláknitá tkáň se prořízne skalpelem. Následující vyjímání, procedura z příkladu 2, může vést k vložení nového zařízení.

20 Příklad 4 – Rychlost dodávání zařízením z příkladu 1

Testovací skleněné zkumavky byly naplněny 35 ml destilované vody, které byly pak umístěny do vodní lázně s teplotou 37 °C. Jednotlivé zařízení, jak bylo popsáno v příkladu 1 bylo umístěno do každé testovací zkumavky a testovací zkumavky byly periodicky měněny. Profil rychlosti dodávání ze systému je znázorněn na obr. 9. Systém nepracuje se startovací dobou, protože vykazuje dobu počátečního silného uvolňování, následující slabý stálý stav uvolňování po dobu 200 dní.

30 Příklad 5 – Profily rychlosti dodávání

Skleněné testovací zkumavky byly naplněny 35 ml destilované vody a pak umístěny do vodní lázně s teplotou 37 °C. Po vyrovnání teploty testovacích zkumavek, bylo do každé testovací zkumavky umístěno jednotlivé zařízení, jak bylo popsáno v příkladu 1, ale s materiály membrány, popsanými níže a obsahujícími 1 % FD&C modrého barviva ve vodě jako složení léku. Voda z testovací zkumavky, proniká membránou působí, že systém čerpá aktivní činidlo (modré barvivo) do okolní vody v testovací zkumavce. V pravidelných intervalech byly systémy převedeny do nových testovacích zkumavek. Množství uvolněného barviva bylo stanoveno měřením koncentrace modrého barviva v každé testovací zkumavce za použití spektrofotometru. Rychlost čerpání byla vypočtena z celkového uvolněného barviva, objemu vody ve zkumavce, počáteční koncentrace barviva a doby, po kterou byl systém v testovací zkumavce. Výsledky dvou různých testů jsou znázorněny na obr. 10 a 11. Obr. 10 ukazuje 3 různé systémy s různými materiály zátek (Hytrel® 2, 3 a 12 měsíční systém) a obr. 11 ukazuje 4 systémy s různými materiály zátek. Tyto materiály jsou:

<u>Membrána</u>	<u>Materiál</u>
1 měsíc	Pebax 25 (polyamid)
2 měsíce	Pebax 22 (polyamid)
3 měsíce	Polyuretan (HP60D)
12 měsíců	Pebax 24 (polyamid)

Systémy byly způsobilé dodávání po dobu od 2 do 12 měsíců v závislosti na použité membráně.

Příklad 6 – Příprava dodávacího zařízení s titanovým zásobníkem

5 Systém, obsahující octan leuprolouidu pro léčení rakoviny prostaty byl sestaven z těchto komponent:

Zásobník (Slitina titanu Ti6Al4V) (4 mm vnější průměr, 3 mm vnitřní průměr)

10 Píst (C-Flex®)

Mazivo (medicínální silikonová kapalina)

15 Komprimovaný osmotický prostředek (76,4 % NaCl, 15,5 % sodné soli karboxymethylcelulózy, 6 % povidonu, 0,5 % steáratu hořečnatého, 1,6 % vody).

PEG 400 (8 mg přidáno k osmotickému prostředku k vyplnění vzdušných prostor)

Membránová zátka (polymer polyuretanu – žádaný tvar, získaný vstříkem roztaveného materiálu)

20 Výtokový otvor zpětné difuzní regulace (polyetylén).

Složení léku: 0,150 g 60 % vody a 40 % octanu leuprolouidu.

Montáž

25 Píst a vnitřní povrch zásobníku byly lehce namazány. Píst byl vsunut $\approx 0,5$ cm do zásobníku ke konci s membránou. PEG 400 byl přidán do zásobníku. Dvě tablety osmotického prostředku (každá 40 mg) byly potom vloženy do zásobníku z membránového konce. Po vložení byl osmotický prostředek v jedné rovině s koncem zásobníku. Membránová zátka byla nasunuta na zásobník tak, že zátka byla v jedné linii se zásobníkem a jemným zatlačením na vyčnívající část zátka
30 zapadla úplně do zásobníku. Aktivní činidlo bylo nabráno do injekční stříkačky, která byla potom použita k naplnění zásobníku od konce s výtokovým otvorem vstříknutím aktivního činidla do otevřené tuby až aktivní činidlo bylo ≈ 3 mm od konce. Naplněný zásobník byl centrifugován
35 (výtokovým otvorem nahoru), aby se odstranily případné vzduchové bubliny, které se zachytily v aktivním činidle během plnění. Výtokový otvor byl sevřen do otevřeného konce zásobníku až úplně zapadl. Jakmile byl výtokový otvor sevřen, vyšel přebytek aktivního činidla hrdlem ven a tak se zajistilo rovnoměrné plnění.

40 Příklad 7 – Příprava dodávacího zařízení octanu leuprolouidu s titanovým zásobníkem

Systém obsahující octan leuprolouidu k léčení rakoviny prostaty byl sestaven z těchto komponent:

45 Zásobník (slitina titanu Ti6Al4V) (4 mm vnější průměr, 3 mm vnitřní průměr, 4,5 cm délka),

píst (C-Flex® TPE elastomer, dostupný u Consolidated Polymer Technologies, Inc.),

mazivo (medicínální silikonová kapalina 360),

50 tableta komprimovaného osmotického prostředku (76,4 % NaCl, 15,5 % sodná sůl karboxymethylcelulózy, 6 % povidonu, 0,5 % steáratu hořečnatého, 1,5 % vody, celkem 50 mg)

PEG 400 (8 mg přidáno k osmotickému prostředku k vyplnění vzdušných prostor),

membránová zátka (polymer polyuretanu, 20 % absorbované vody, vstřík taveniny do žádaného tvaru 3 mm průměr x 4 mm délka),

výtokový otvor zpětné difuzní regulace (polyetylén, s kanálkem 150 μ m x 5 cm),

Složení léku: octan leuprolidu, rozpuštěný v DMSO odpovídající obsahu 65 mg leuprolidu.

Montáž

Systém byl zkompleťován jako v příkladu 6, za použití aseptických postupů ke kompletaci částí, ozářených paprsky γ a asepticky naplněn sterilně filtrovaným aktivním činidlem DMSO leuprolidu.

Rychlost uvolňování

Tyto systémy dodávají asi 0,35 μ l/den preparátu leuprolidu, obsahujícího průměrně 150 μ l leuprolidu v množství, dodaném za den. Poskytují dodávání leuprolidu touto rychlostí alespoň po dobu jednoho roku. Systémy dosahují přibližně 70 % ustáleného stavu dodávání 14. den.

Implantace a vyjmutí

Systémy se implantují při lokálním umrtvení a pomocí incise a trokaru, jako v příkladu 2 pacientovi, trpícímu pokročilou rakovinou prostaty.

Po jednom roce, se systém při lokálním umrtvení vyjme, jak je popsáno v příkladu 3. V té době mohou být vloženy nové systémy.

Příklad 8 – Léčení rakoviny prostaty

Octan leuprolidu, agonista LHRH, funguje jako silný inhibitor sekrece gonadotropinu, když je podáván kontinuálně a v terapeutických dávkách. Veterinární a humánní studie ukazují, že po počáteční stimulaci chronické podávání octanu leuprolidu má za následek potlačení testikulární geneze steroidů. Tento jev je reversibilní po přerušení lékové terapie. Podávání octanu leuprolidu vyústilo v inhibici růstu určitých na hormonech závislých tumorů (prostatické tumory u Noble a Dunningových samců potkanů a DMBA – indukované mamální tumory u samic potkanů) jako i atrofie reprodukčních orgánů. U lidí podávání octanu leuprolidu rezultuje v počátečním vzrůstání v cirkulačních hladinách hormonů žlutého tělíska (LH) a hormonu, stimulujícího folikuly (FSH), vedoucí k přechodnému stoupnutí v hladinách gonádových steroidů (testosteron a dihydrotestosteron u samců). Avšak, kontinuální podávání octanu leuprolidu má za následek klesání hladiny LH a FSH. U samců je testosteron snížen k hladině kastráta. Tato snížení se projevují do dvou až šesti týdnů po začátku podávání a „kastrátové“ hladiny testosteronu u pacientů s rakovinou prostaty byly demonstrovány za dobu několika roků. Octan leuprolidu je při orální aplikaci neúčinný.

Systémy se připravují jako v příkladu 7, pak se vkládají jak popsáno. Kontinuální podávání leuprolidu po dobu jednoho roku při užití těchto systémů, redukuje testosteron na hladiny kastrátů.

Přehled vynálezu

Podle předloženého vynálezu jsou v níže uvedených odstavcích popsány zařízení systémy, metody a výtokové otvory.

1. Implantabilní zařízení pro dodávání aktivního činidla do okolního tekutinového prostředí, přičemž nepropustný zásobník a výtokový otvor zpětné difuzní regulace, které jsou ve vzájemně

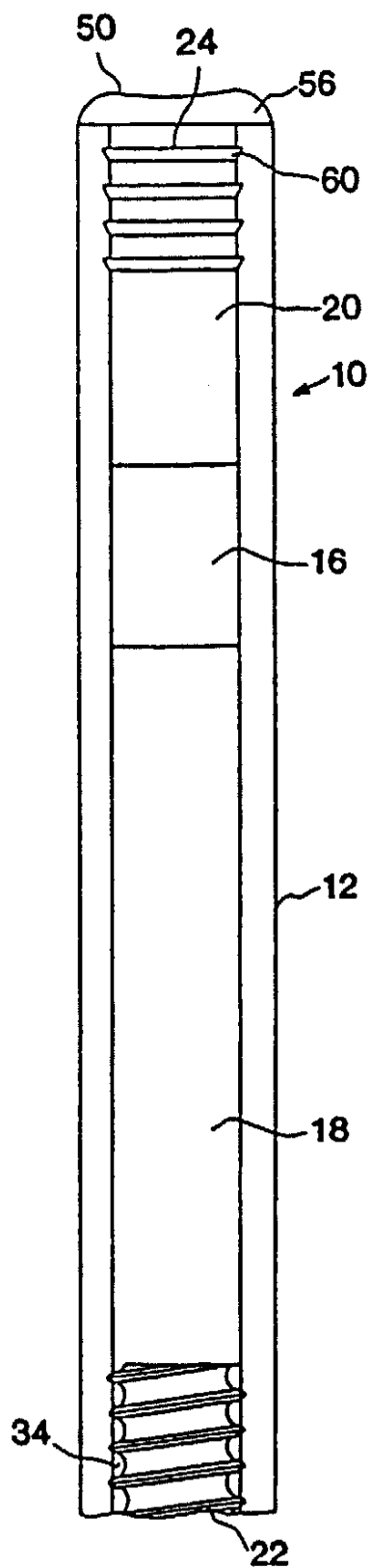
sduženy, kde dráha toku aktivního činidla zahrnuje dráhu vytvořenou mezi sduženými povrchy nepropustného zásobníku a výtokovým otvorem zpětné difuzní regulace.

2. Zařízení podle bodu 1, přičemž dále zahrnuje píst, který uvedený nepropustný zásobník rozděluje na komoru obsahující aktivní činidlo a komoru obsahující vodou bobtnající činidlo, přičemž komora obsahující aktivní činidlo je opatřena výtokovým otvorem zpětné difuzní regulace a komora obsahující vodou bobtnající činidlo je opatřena polopropustnou zátkou.
3. Zařízení podle bodu 2, přičemž polopropustná zátku je uvolnitelná z nepropustného zásobníku při vnitřním tlaku, který je nižší než osmotický tlak vytvořený vodou bobtnajícím činidlem.
4. Zařízení podle bodu 2, přičemž výtokový otvor zpětné difuzní regulace je uvolnitelný z nepropustného zásobníku při vnitřním tlaku, který je nižší než osmotický tlak vytvořený vodou bobtnajícím činidlem.
5. Zařízení podle bodu 1, přičemž dále zahrnuje:
 - a) píst, který nepropustný zásobník rozděluje na první a druhou komoru, přičemž první i druhá komora má otevřený konec
 - b) vodou bobtnající činidlo v první komoře
 - c) aktivní činidlo v druhé komoře
 - d) polopropustnou zátku v otevřeném konci první komory a
 kde výtokový otvor zpětné difuzní regulace je v otevřeném konci druhé komory a systém účinně těsní a izoluje aktivní činidlo komory od daného prostředí.
6. Zařízení podle kteréhokoliv z předchozích bodů, přičemž aktivní činidlo je vybráno ze skupiny tvořené proteinem, peptidem nebo činidlem pro genovou terapii.
7. Zařízení podle bodu 6, přičemž aktivní činidlem je leuprolid.
8. Zařízení podle bodu 1, přičemž uvedená dráha vytvořená mezi sduženými povrchy nepropustného zásobníku a výtokového otvoru zpětné difuzní regulace má šroubovitý tvar.

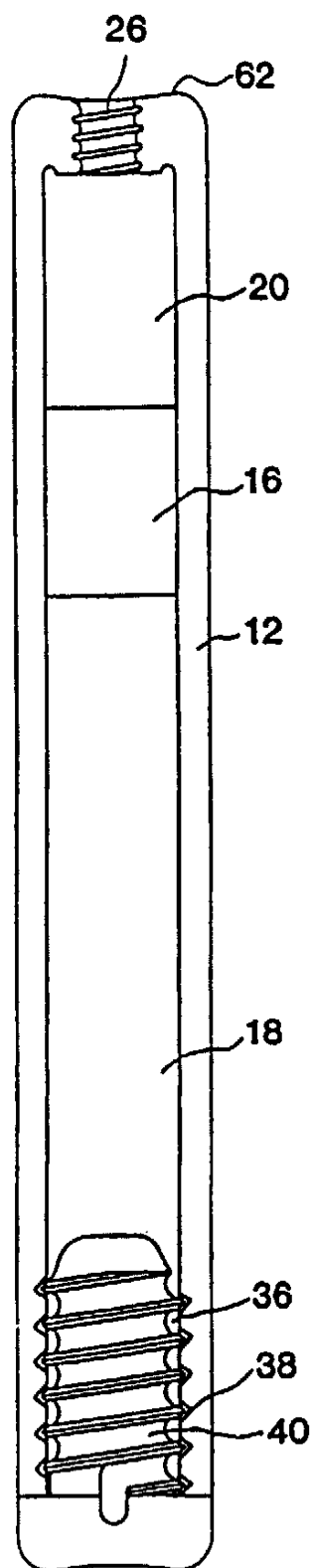
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Implantabilní zařízení pro dodávání aktivního činidla do okolního tekutinového prostředí, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje nepropustný zásobník a výtokový otvor zpětné difuzní regulace, které jsou ve vzájemně sduženy, kdy dráha toku aktivního činidla zahrnuje dráhu vytvořenou mezi sduženými povrchy nepropustného zásobníku a výtokovým otvorem zpětné difuzní regulace.
2. Zařízení podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje píst, který uvedený nepropustný zásobník rozděluje na komoru obsahující aktivní činidlo a komoru obsahující vodou bobtnající činidlo, přičemž komora obsahující aktivní činidlo je opatřena výtokovým otvorem zpětné difuzní regulace a komora obsahující vodou bobtnající činidlo je opatřena polopropustnou zátkou.

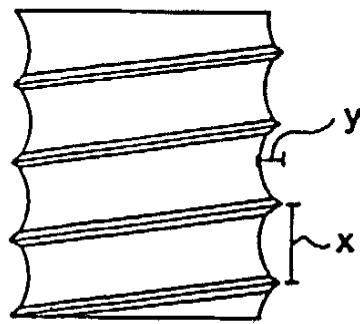
3. Zařízení podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polopropustná zátka je uvolnitelná z nepropustného zásobníku při vnitřním tlaku, který je nižší než osmotický tlak vytvořený vodou bobtnajícím činidlem.
- 5 4. Zařízení podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že výtokový otvor zpětné difuzní regulace je uvolnitelný z nepropustného zásobníku při vnitřním tlaku, který je nižší než osmotický tlak vytvořený vodou bobtnajícím činidlem.
- 10 5. Zařízení podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje:
- a. píst, který nepropustný zásobník rozděluje na první a druhou komoru, přičemž první i druhá komora má otevřený konec
 - b. vodou bobtnající činidlo v první komoře
 - c. aktivní činidlo v druhé komoře
 - d. polopropustnou zátku v otevřeném konci první komory a
- 15 kde výtokový otvor zpětné difuzní regulace je v otevřeném konci druhé komory a systém účinně těsní a izoluje aktivní činidlo komory od daného prostředí.
- 20 6. Zařízení podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že aktivní činidlo je vybráno ze skupiny tvořené proteinem, peptidem nebo činidlem pro genovou terapii.
7. Zařízení podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že aktivním činidlem je leuprolid.
8. Zařízení podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedená dráha vytvořená mezi sdruženými povrchy nepropustného zásobníku a výtokového otvoru zpětné difuzní regulace má
- 25 šroubovitý tvar.



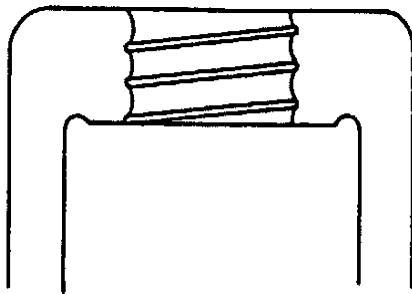
Obr. 1



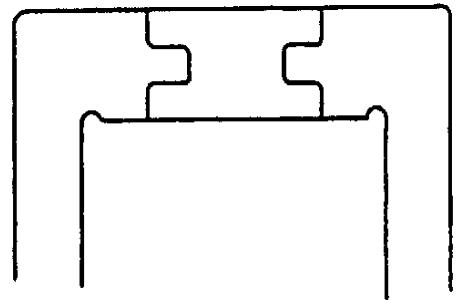
Obr. 2



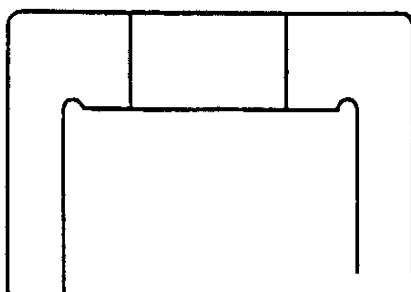
Obr. 3



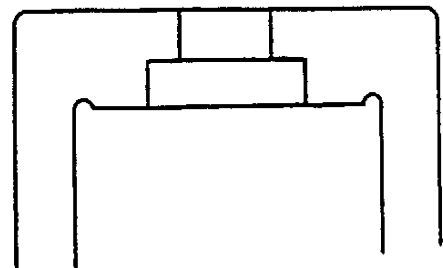
Obr. 7



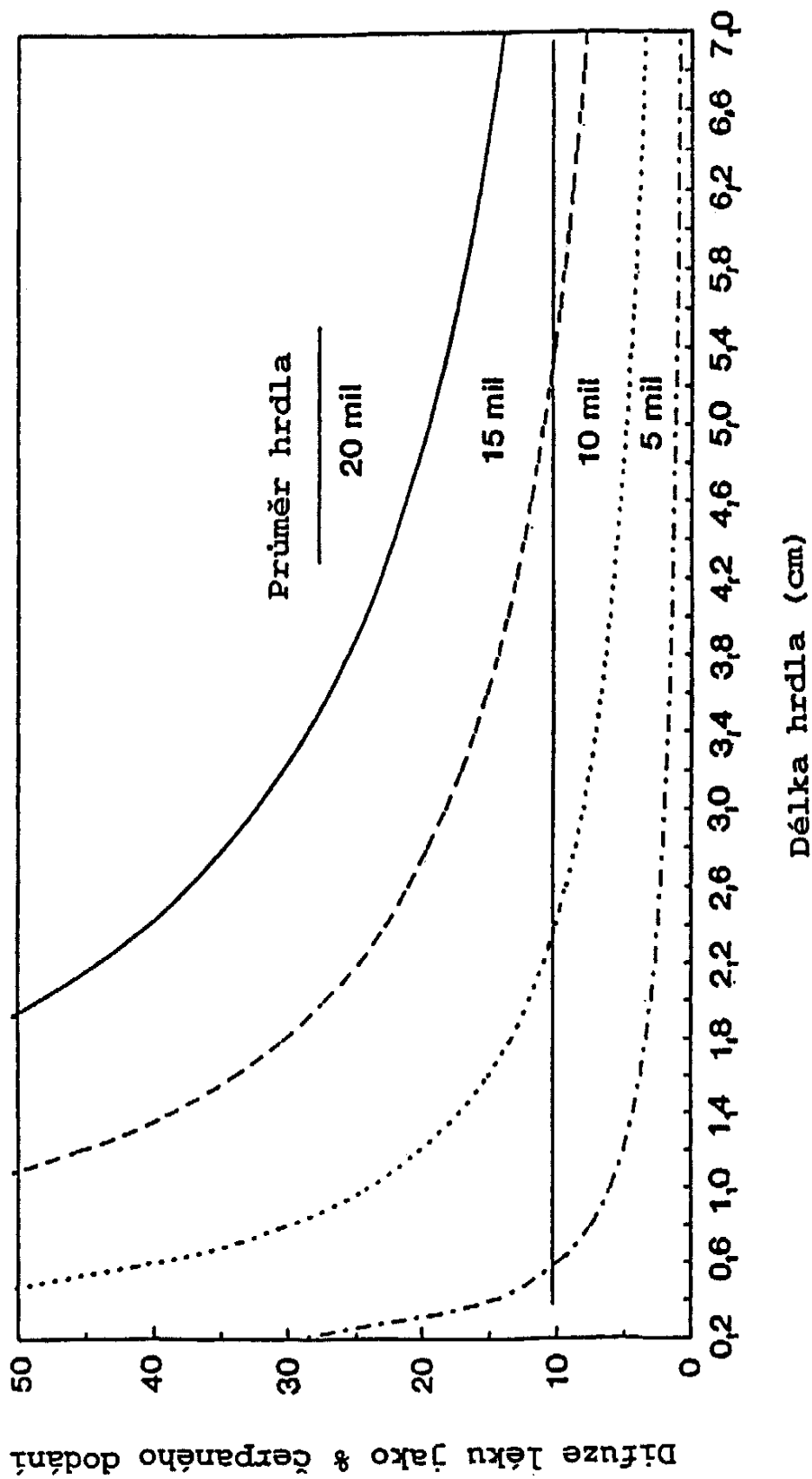
Obr. 8



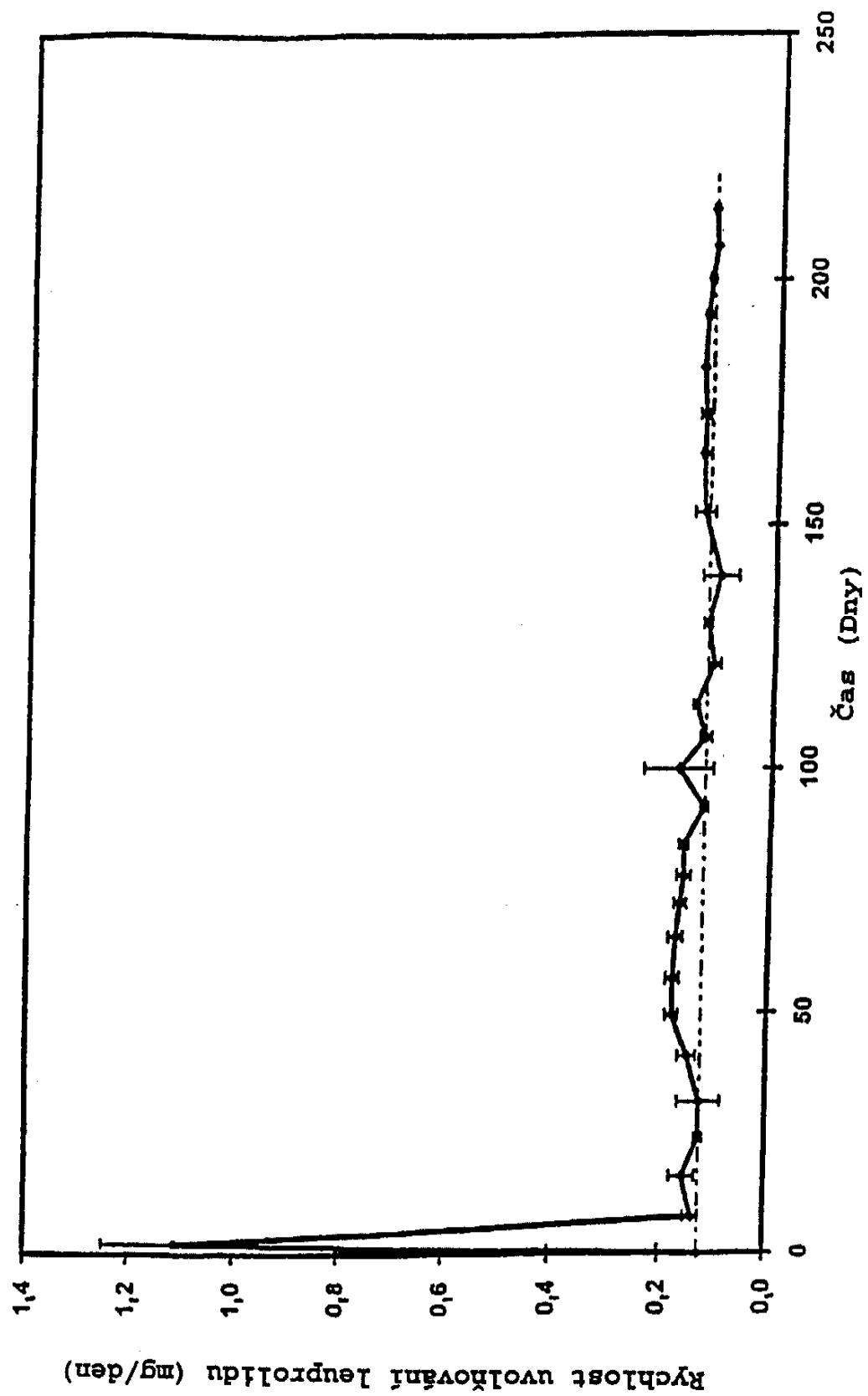
Obr. 5



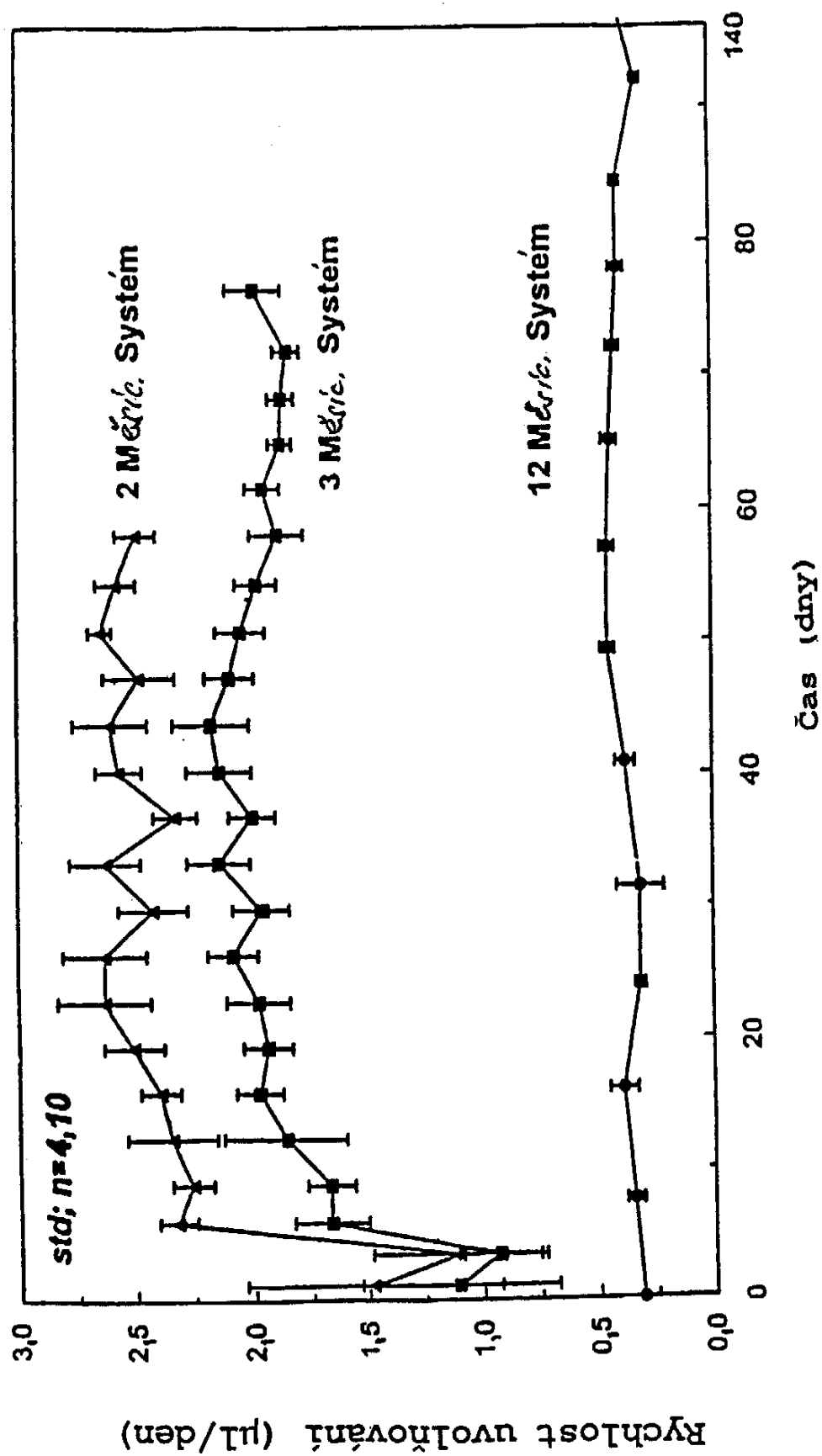
Obr. 6



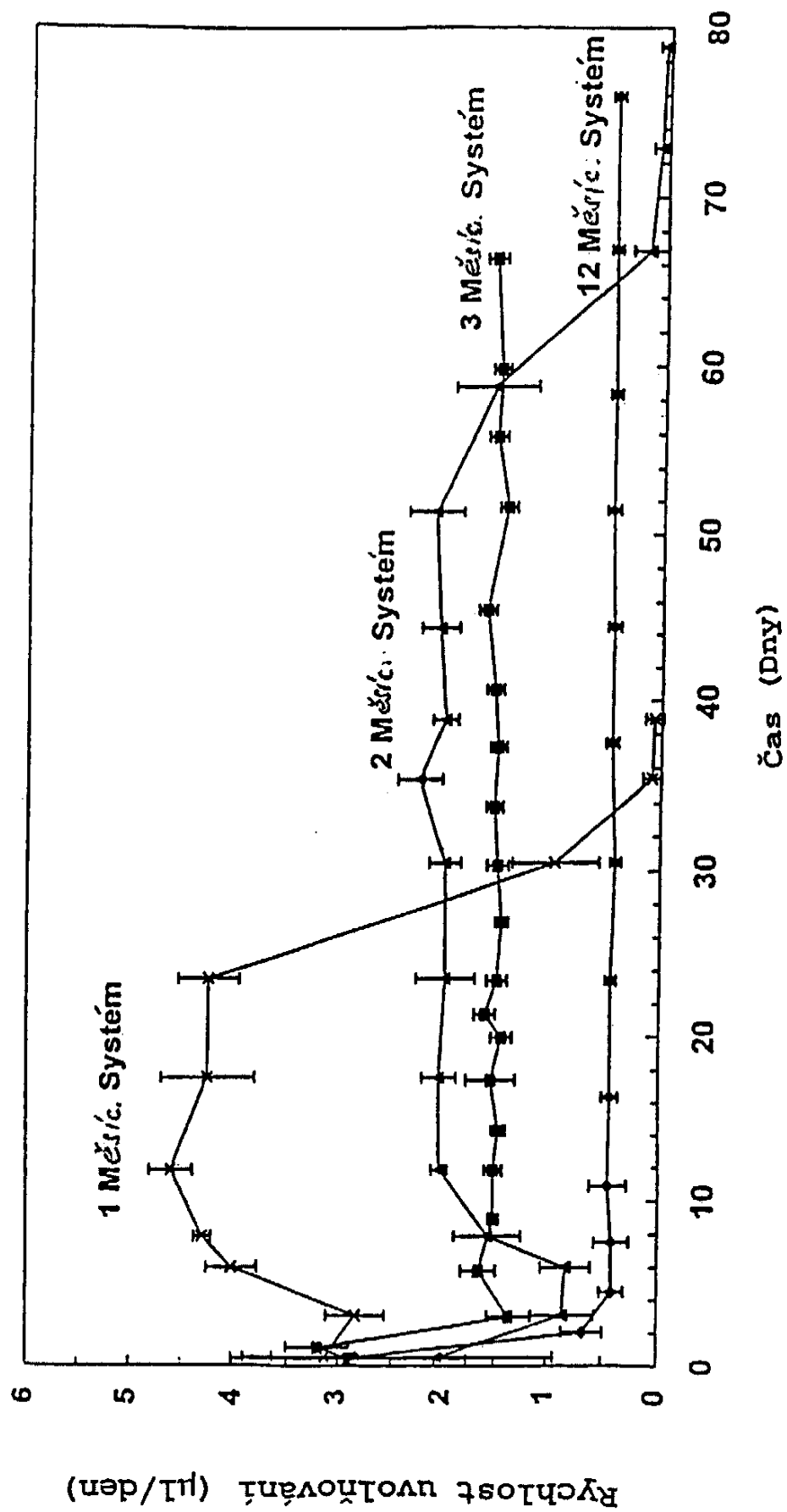
Obr. 4



Obr. 9



Obr. 10



Obr. II

Konec dokumentu