(19) Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2010 013 898 A1** 2011.10.06

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2010 013 898.3**
(22) Anmeldetag: **01.04.2010**
(43) Offenlegungstag: **06.10.2011**

(51) Int Cl.: ***A61M 37/00*** (2006.01)

(71) Anmelder:
ACINO AG, 83714, Miesbach, DE

(72) Erfinder:
Spilgies, Heiko, 81373, München, DE

(74) Vertreter:
Boeters & Lieck, 80331, München, DE

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Implantatskanüle mit Implantat und Verfahren zum Befestigen von Implantaten in einer Injektionskanüle**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung stellt eine Injektionskanüle mit einem Implantat bereit, das in der Kanüle lösbar befestigt ist. Weiter stellt die Erfindung ein Verfahren zum lösbaren Befestigen eines Implantats in einer Injektionskanüle bereit

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Injektionskanüle mit einem Implantat und ein Verfahren zum lösbaren Befestigen eines Implantats in einer Injektionskanüle.

[0002] In der modernen Arzneimitteltherapie werden beispielsweise bei der Langzeitbehandlung von Erkrankungen implantierbare Arzneimitteldepots eingesetzt, die auch als Implantate bezeichnet werden. Implantate enthalten häufig ein Arzneimittel (Medikament bzw. Wirkstoff) in einer Matrix aus einem biologisch abbaubaren Kunststoff. Die Implantate, die vorzugsweise in Form von zylindrischen Stäbchen aus der Kunststoff/Wirkstoff-Matrix ausgebildet sind, werden einem Patienten vorzugsweise subkutan injiziert. Beispielsweise durch Hydrolyse der Kunststoffmatrix aufgrund des natürlichen Wasserhaushalts im menschlichen Körper erfolgt ein Abbau des Implantats im Körper des Patienten, wodurch der in der Kunststoffmatrix eingeschlossene oder daran gebundene Wirkstoff kontrolliert in vivo freigesetzt und über einen längeren Zeitraum an den Patienten abgegeben wird (Depotfunktion). Der Zeitraum der Abgabe des Medikaments im Körper des Patienten erstreckt sich typischerweise über mehrere Wochen bis Monate, beispielsweise über vier bis sechs Wochen. Implantate werden zum Beispiel bei der Behandlung von Tumorpatienten eingesetzt, wobei das Implantat im Körper des Patienten einen Wirkstoff abgibt, der beispielsweise eine Testosteronsenkung und damit eine Hemmung des Tumorwachstums bewirkt. Ein Beispiel für einen als Implantat verabreichten Wirkstoff ist Goserelin.

[0003] Für das Einbringen des Implantats in den menschlichen Körper wird in der Regel eine Implantationsvorrichtung verwendet. Diese Implantationsvorrichtung besteht üblicher Weise aus drei Haupt-Funktionsteilen: einer Injektionskanüle, einem Wirkstoffbehälter oder Kanülenhalter, der mit der Kanüle dauerhaft verbunden sein kann, und einem Applikator, beispielsweise in Form eines Stößels, mit dem das Implantat durch die Injektionskanüle in das Gewebe des Patienten appliziert werden kann. In einer gebräuchlichen Ausführungsform enthält der Wirkstoffbehälter oder Kanülenhalter einen Stößelkanal, durch den der Stößel unmittelbar in die Kanüle geführt wird. Derartige Implantationsvorrichtungen sind bekannt.

[0004] Um die Sterilität von Implantat und Implantationsvorrichtung sicherzustellen, werden Implantationsvorrichtungen häufig vom Hersteller unter sterilen Bedingungen mit einem Implantat befüllt, und die befüllte Implantationsvorrichtung dann steril verpackt. In der Praxis hat sich gezeigt, dass unbedingt verhindert werden muss, dass ein Implantat unbeabsichtigt aus der Implantationsvorrichtung herausfällt, z. B. beim Auspacken, Bewegen, Handhaben oder Ansetzen derselben. Dazu wurden verschiedene Sicherungselemente für Implantationsvorrichtungen entwickelt.

[0005] Beispielsweise beschreibt US 4,787,384 A eine Implantationsvorrichtung, in der ein Implantat im Stößelkanal (Wirkstoffbehälter) durch einen am proximalen Ende des Stößelkanals (d. h. am mit der Kanüle verbundenen Ende des Stößelkanals) angebrachten Vorsprung festgehalten wird. Durch ausreichende Krafteinwirkung auf den Stößel wird die Reibung zwischen Implantat und Vorsprung überwunden, und das Implantat in die Kanüle gebracht und nachfolgend injiziert. Diese Implantationsvorrichtung mit Vorsprung hat den Nachteil, dass ein Implantat aus einer spröden Kunststoff/Wirkstoff-Matrix unter der benötigten Krafteinwirkung zerbrechen kann. Deshalb wird beispielsweise in GB 786,850 A und EP 631 794 A1 vorgeschlagen, ein Implantat im Stößelkanal durch am proximalen Ende des Stößelkanals angeordnete, federnd vorgespannte Arretierungselemente festzuhalten, wobei die Arretierungselemente so flexibel sind, dass sie unter Krafteinwirkung auf den Stößel dem Implantat ausweichen und den Stößelkanal freigeben.

[0006] Alle diese Implantationsvorrichtungen, in denen das Implantat im Stößelkanal (Wirkstoffbehälter) festgehalten wird, müssen funktionsbedingt einen Stößel aufweisen, der ausreichend lang ist, um das Implantat aus dem Stößelkanal durch die gesamte Länge der Kanüle zu injizieren. Eine Implantationsvorrichtung mit derartig langem Stößel ist problematisch bei der Handhabung und Anwendung.

[0007] Zur Vermeidung einer Implantationsvorrichtung mit langem Stößel wird gemäß EP 1 716 883 A1 und DE 20 2009 016 524 U1 das Implantat in der Kanüle selbst festgehalten. EP 1 716 883 A1 beschreibt eine Hülse mit einem darin verlaufenden Kanal und einem in den Kanal quer zu seiner Längsachse federnd vorgespannten Arretierungselement, wobei die Hülse über eine Injektionskanüle mit einer seitlichen Öffnung (z. B. eine Pencil Point-Kanüle) geschoben werden kann und ein in der Kanüle befindliches Implantat an dieser Stelle festklemmen kann. Durch die Verwendung der Hülse kann eine Implantationsvorrichtung verwendet werden, deren Stößel nur noch lang genug sein muss, um das Implantat aus der Kanüle heraus zu injizieren. In DE 20 2009 016 524 U1 wird an Stelle einer Hülse ein O-Ring aus einem elastischen Material wie beispielsweise Gummi verwendet, um ein Implantat in einer Kanüle mit einer seitlichen Öffnung an dieser Stelle festzuklemmen. Problematisch ist, dass sowohl die Hülse gemäß EP 1716883 A1, als auch der O-Ring gemäß DE 20 2009 016 524 U1 vom Anwender verschoben werden können, wodurch das Implantat freigegeben wird und in der Kanüle verrutschen bzw.

eventuell ganz aus der Kanüle fallen kann. Zudem verdeckt die Hülse bzw. der O-Ring die seitliche Öffnung der Kanüle ganz bzw. teilweise, so dass eine optische Kontrolle auf Vorhandensein eines Implantats in der Kanüle erschwert wird.

[0008] In EP 1 716 883 A1 wird auch ein Verfahren zum Sichern eines Implantats beschrieben, in dem ein Implantat in Form eines Stäbchens mit einer Pinzette in die proximale Öffnung einer Kanüle eingeführt und mit einer Lösung aus dem Kunststoff, aus dem auch das Implantat besteht, fixiert wird, wobei die Kunststofflösung als dosierter Tropfen ebenfalls über die proximale Öffnung der Kanüle auf das Implantat appliziert wird. Der Kunststofftropfen sitzt proximal vor dem Implantatstäbchen und haftet sowohl an der Innenwand der Kanüle, als auch an dem Implantatstäbchen, und härtet bei Raumtemperatur aus. Beim Applizieren des Implantats durch den Stößel löst sich der Kunststofftropfen und gibt das Implantat frei. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, dass eine reproduzierbare Position des Tropfens, und damit des Implantats, in der Kanüle nicht gewährleistet werden kann. Außerdem können wichtige Eigenschaften des Implantats, wie z. B. die Wirkstoffabgabe, beeinflußt werden, indem die Oberfläche des Implantats unregelmäßig vergrößert oder anders verändert wird, weil das Implantat durch die Kunststofflösung angelöst werden kann. So kann die Oberfläche des Implantatstäbchens, über die der Wirkstoff freigesetzt werden soll, auch unterschiedlich stark von der Kunststofflösung verändert werden, wodurch Teile der Oberfläche eventuell nur noch eingeschränkt für die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Implantatstäbchen zur Verfügung stehen, was sich nachteilig auf die Gleichmäßigkeit und/oder Dauer der Wirkstoffabgabe auswirken kann. Weiterhin kann durch das Anlösen die Struktur des Implantats geschwächt werden, so dass das Implantat beim Injizieren zerbrechen kann.

[0009] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, den Stand der Technik zu verbessern.

[0010] Entsprechend stellt die Erfindung eine Injektionskanüle mit einem Implantat bereit, wobei das Implantat über einen Teil mindestens einer Längsseite mit mindestens einem physiologisch verträglichen Material in der Injektionskanüle lösbar befestigt ist. Durch die erfindungsgemäße Injektionskanüle mit Implantat wird sichergestellt, dass das Implantat verläßlich in der Injektionskanüle bleibt, wenn die Kanüle beispielsweise beim Transport, Auspacken, Handhaben, Ansetzen usw. bewegt wird, aber leicht freigegeben wird, wenn ein Applikator einer Implantationsvorrichtung, z. B. ein Stößel oder dergleichen, bestimmungsgemäß auf das Implantat einwirkt, wodurch das Implantat aus der Kanüle in einen Patienten injiziert wird. Durch die erfindungsgemäße Injektionskanüle mit Implantat wird somit auch sichergestellt, dass das Implantat zum Zeitpunkt der Injektion nicht nur steril, sondern auch unverändert ist, d. h. noch alle arzneimittelrechtlichen Zulassungsspezifikationen erfüllt, ohne dass es durch Wechselwirkungen mit Befestigungsmaterialien oder der Umgebung verändert wurde.

[0011] Weiterhin stellt die Erfindung ein Verfahren zum lösbaren Befestigen eines Implantats in einer Injektionskanüle bereit, in dem ein fließfähiges physiologisch verträgliches Material in die Kanüle eingebracht wird, bevor ein Implantat in die Kanüle eingebracht wird.

[0012] Im Sinne dieser Erfindung ist ein Implantat ein übliches Implantat oder ein implantierbares Arzneimitteldepot, welches in der Arzneimitteltherapie bei der Langzeitbehandlung von Erkrankungen eingesetzt werden kann. Ein Implantat umfasst ein Arzneimittel (Medikament bzw. Wirkstoff).

[0013] Bevorzugte Wirkstoffe sind Psychopharmaka, insbesondere Antischizophreniemittel, wie z. B. Risperidon, oder Peptide oder Proteine. Besonders bevorzugt umfasst ein Implantat einen Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone oder Hormonantagonisten und -agonisten, z. B. LHRH- oder LHRH-Antagonisten, wie Anastrozol. Ebenfalls bevorzugt sind Goserelin, Leuprorelin und Octreotid.

[0014] Der Wirkstoff ist vorzugsweise in einer Matrix eingeschlossen oder daran gebunden. Die Matrix besteht vorzugsweise vollständig aus physiologisch verträglichen Materialien, die nach Freisetzen des Wirkstoffs aus dem Implantat entweder im Körper verbleiben oder aus dem Körper entfernt werden können, oder sich während oder nach der Freisetzung des Wirkstoffs im Körper abbauen bzw. resorbiert werden. Bevorzugte Beispiele für Matrixmaterialien sind Polymere, Copolymere und Lipide. Besonders bevorzugt umfasst die Matrix einen biologisch abbaubaren Kunststoff. Bevorzugte Beispiele für biologisch abbaubare Kunststoffe, die als Matrixmaterialien geeignet sind, umfassen Polymere und Copolymere aus Milchsäure und/oder Glycolsäure, insbesondere Polylactide und Poly-lactid-co-glycolide. Weiter bevorzugt sind Polyester. Besonders bevorzugt sind biologisch abbaubare Kunststoffe, die aufgrund des natürlichen Wasserhaushalts im menschlichen Körper durch Hydrolyse abgebaut werden, nachdem das Implantat einem Patienten vorzugsweise subkutan injiziert wurde. Dadurch wird der in der Kunststoffmatrix eingeschlossene oder daran gebundene Wirkstoff kontrolliert in vivo freigesetzt und über einen längeren Zeitraum an den Patienten abgegeben (Depotfunktion). Bevorzugte Beispiele für durch Hydrolyse biologisch abbaubare Kunststoffe sind Polylactide und Poly-lactid-co-glycolide, sowie Polyester und Lipide. Besonders bevorzugte Implantate umfassen ei-

ne Kunststoff-Wirkstoff-Kombination aus Poly-lactid-co-glycolid und Goserelin.

[0015] Ein Implantat kann jede übliche Form aufweisen. Geeignete Formen des Implantats sind zylindrisch oder dergleichen. Vorzugsweise ist ein Implantat in Form eines zylindrischen Stäbchen aus der Kunststoff/Wirkstoff-Matrix ausgebildet. Ein derartiges Implantat kann bevorzugt beispielsweise durch Extrusion hergestellt werden. Alternativ kann ein Implantat kugelförmig sein, z. B. in Form eines Pellets, oder dergleichen.

[0016] Bevorzugte Abmessungen eines Implantats sind eine Länge von 5 bis 25 mm, weiter bevorzugt von 10 bis 20 mm, und ein Querschnitt von 0,8 bis 2,5 mm, weiter bevorzugt 1,1 bis 1,6 mm. Bevorzugt umfasst ein Implantat von 0 bis 50 Gewichts-%, weiter bevorzugt von 5 bis 40 Gew.-%, und besonders bevorzugt von 15 bis 30 Gew.-%, Wirkstoff und von 50 bis 100 Gew.-%, weiter bevorzugt von 60 bis 95 Gew.-%, und besonders bevorzugt von 70 bis 85 Gew.-%, biologisch abbaubaren Kunststoff. Bevorzugt beträgt die Gesamtmasse des Implantats von 10 bis 100 mg, weiter bevorzugt von 15 bis 75 mg, und besonders bevorzugt von 20 bis 50 mg.

[0017] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst ein stäbchenförmiges Implantat mit Abmessungen von 12 bis 16 mm Länge und von 1,05 bis 1,25 mm Durchmesser 3,5 bis 3,8 mg Goserelin und 15 mg bis 25 mg biologisch abbaubares Polymer, bevorzugt Poly-lactid-co-glycolid. Dieses Implantat ist bevorzugt als 1-Monatsformulierung geeignet. In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst ein stäbchenförmiges Implantat mit Abmessungen von 17 bis 25 mm Länge und von 1,40 bis 1,60 mm Durchmesser 10,6 bis 11,0 mg Goserelin und 35 mg bis 55 mg biologisch abbaubares Polymer, bevorzugt Poly-lactid-co-glycolid. Dieses Implantat ist bevorzugt als 3-Monatsformulierung geeignet. Diese Implantate können auch alternative bzw. zusätzliche Wirkstoffe umfassen, wie z. B. Leuprorelin und/oder Octreotid, wobei die jeweiligen Dosierungen entsprechend angepasst werden können.

[0018] Eine Injektionskanüle im Sinne dieser Erfindung ist jede übliche Injektionskanüle, die im Fachgebiet zur Injektion von Implantaten verwendet werden kann. Eine Kanüle ist bevorzugt aus Edelstahl hergestellt, wobei besonders bevorzugt die Oberfläche siliconisiert ist. Eine Kanüle hat vorzugsweise eine Länge von 20 mm bis 50 mm, weiter bevorzugt von 25 mm bis 40 mm, und besonders bevorzugt von 30 mm bis 34 mm, einen Außendurchmesser von 1, 0 mm bis 3,0 mm, weiter bevorzugt von 1,5 mm bis 2,5 mm, und besonders bevorzugt von 1,8 mm bis 2, 0 mm, und einen Innendurchmesser von 0,8 mm bis 2,8 mm, weiter bevorzugt von 1,3 mm bis 2,3 mm, und besonders bevorzugt von 1,6 mm bis 1,8 mm. Bevorzugt beträgt die Wandstärke der Kanüle etwa 0,2 mm. Besonders bevorzugt ist eine Kanüle mit einer Länge von 30 bis 34 mm und einem Innendurchmesser von 1,4 mm und einem Außendurchmesser von 1,6 mm für ein Implantat, das als 1-Monatsformulierung geeignet ist, und eine Kanüle mit einer Länge von 30 bis 34 mm und einem Innendurchmesser von 1,8 mm und einem Außendurchmesser von 2,0 mm für ein Implantat, das als 3-Monatsformulierung geeignet ist.

[0019] Eine Kanüle verfügt vorzugsweise über ein übliches Verbindungsmittel zum Verbinden der Kanüle mit einer Applikationsvorrichtung. Beispiele geeigneter Verbindungsmittel sind ein ”Luer-Lock-System”, oder dergleichen. Der Begriff ”Kanüle” wird für die Injektionsnadel allein, sowie für die Injektionsnadel mit Verbindungsmittel (Nadelhalter) verwendet.

[0020] Der Innendurchmesser der Injektionskanüle ist größer als der Außendurchmesser des Implantats. Bevorzugt beträgt die Differenz zwischen Innendurchmesser der Injektionskanüle und Außendurchmesser des Implantats von 0,1 mm bis 0,8 mm, weiter bevorzugt von 0,2 mm bis 0,5 mm, und besonders bevorzugt von 0,3 mm bis 0,4 mm. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Implantat mit einem Durchmesser von etwa 1,15 mm in Kombination mit einer Injektionskanüle mit einem Innendurchmesser von 1,4 mm verwendet.

[0021] Erfindungsgemäß ist das Implantat mit mindestens einem physiologisch verträglichen Material in der Injektionskanüle lösbar befestigt. ”Physiologisch verträgliches Material” bedeutet im Sinne der Erfindung, dass ein Material keine negativen Auswirkungen auf einen lebenden Organismus (Patienten) hat, insbesondere wenn es in den Körper des Patienten eingebracht wird, insbesondere durch subkutane Injektion. Geeignete physiologisch verträgliche Materialien werden ausgewählt aus biologisch inerten Materialien und biologisch abbaubaren Materialien, insbesondere physiologische Materialien oder biologisch abbaubare polymere Materialien, deren Monomere physiologisch sind.

[0022] Bevorzugt handelt es sich bei dem mindestens einen physiologisch verträglichen Material um ein anderes Material als ein im Implantat umfasstes Material. In anderen Worten umfasst das Implantat kein Material, das mit dem physiologisch verträglichen Material identisch ist. Bevorzugt umfasst das mindestens eine physiologisch verträgliche Material auch kein Material, das mit den Materialien des Implantats in Wechselwirkung treten könnte. Insbesondere umfasst das physiologisch verträgliche Material bevorzugt kein Material, das ein oder mehrere der Materialien des Implantats anlösen und/oder auflösen könnte. Beispielsweise umfasst das physiologisch verträgliche Material bevorzugt kein Lösungs-

mittel, das den Wirkstoff und/oder das Matrixpolymermaterial des Implantats anlösen und/oder auflösen könnte, und/oder zur Quellung des Implantats führen könnte. Weiterhin umfasst das physiologisch verträgliche Material bevorzugt kein Material, das mit einen oder mehreren der Materialien des Implantats eine Reaktion eingehen könnte.

[0023] Bevorzugt ist die Haftung des physiologisch verträglichen Materials am Implantat kleiner als an dem Material der Innenwand der Kanüle. Beispielsweise haftet das physiologisch verträgliche Material stärker an der Oberfläche der Kanüleninnenwand, als an der Oberfläche des Implantats.

[0024] Bevorzugte Beispiele für inerte Materialien sind Polymermaterialien oder Kunststoffe auf Kohlenstoffbasis, wie z. B. Polyethylenglykole, insbesondere Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht von 400 bis 1000, perfluorierte Polymere, wie z. B. Polytetrafluorethylen (Teflon), Polyacetale, wie z. B. Polyoxymethylen (POM), Kunststoffe auf Kohlenstoff-Silizium-Basis wie z. B. Silicone, insbesondere gummiartige Siliconmassen, die auch perfluorierte Gruppen oder dergleichen umfassen können, oder dergleichen.

[0025] Bevorzugte Beispiele für biologisch abbaubare Materialien sind physiologische Materialien, wie z. B. Triglyceride, Diglyceride, Monoglyceride, Fettsäuren, Fettalkohole, oder dergleichen.

[0026] Bevorzugt wird ein physiologisch verträgliches Material ausgewählt aus einem oder mehreren halbfesten Materialien und/oder einem oder mehreren ausgehärteten Materialien.

[0027] Ein halbfestes Material bezeichnet im Sinne dieser Erfindung vorzugsweise ein Material mit einer Viskosität von 90 cP oder mehr. Beispiele für ein halbfestes Material sind viskose Polymere, wie z. B. Polyethylenglykole mit einem Molgewicht von 400 bis 1000, wie PEG 400, PEG 700 und PEG 1000, sowie Mischungen daraus, und salbenartige Massen (Cremes), wie z. B. Emulsionen, umfassend Triglyceride, Fettsäuren, Fettalkohole, und Mischungen daraus, und dergleichen. Besonders bevorzugte Beispiele sind Tristearat, Tripalmitat, Stearinsäure, Palmitinsäure, Stearylalkohol, Palmitylalkohol.

[0028] Das halbfeste Material kann auch geeignete Zusätze umfassen, die im Fachgebiet der Salben- und Cremeherstellung bekannt sind, wie beispielsweise geeignete Lösungsmittel, Weichmacher, Stabilisatoren, Emulgatoren, oder dergleichen.

[0029] Ein ausgehärtetes Material bezeichnet im Sinne dieser Erfindung vorzugsweise ein Material, das im fließfähigen Zustand verarbeitet werden kann, wie beispielsweise in die Kanüle eingebracht werden kann, und dann in den festen Zustand übergeht bzw. überführt wird. Beispiele für derartige Materialien sind z. B. Lösungen, wie beispielsweise Gummilösungen, Zuckerlösungen und dergleichen, Suspensionen, wie beispielsweise Gummi- oder Kunstoff-Latex-Suspensionen, und dergleichen, die durch Eintrocknen in den festen Zustand übergehen; sowie Lösungen oder Mischungen aus geeigneten Monomeren, Oligomeren, und dergleichen, die durch Polymerisation in den festen Zustand übergehen; und dergleichen. Als ausgehärtetes Material wird auch ein Polymermaterial bezeichnet, das im geschmolzenen Zustand fließfähig ist, und durch Abkühlen in den festen Zustand übergeht, wie beispielsweise übliche Schmelzklebstoffe.

[0030] Bevorzugt umfasst das physiologisch verträgliche Material ein Polymermaterial. Beispiele für ein halbfestes Polymermaterial sind viskose Polymere, wie z. B. Polyethylenglykole mit einem Molgewicht von 400 bis 1000, wie PEG 400, PEG 700 und PEG 1000, sowie Mischungen und Copolymere daraus, wie z. B. Mischungen aus PEG und Polypropylenglykol (PPG) und PEG-PPG-Copolymer, und dergleichen.

[0031] Beispiele für ein ausgehärtetes Polymermaterial ist ein übliches Polymermaterial, wobei Polymermaterial sowohl Polymere als auch Copolymere umfasst. Bevorzugte Polymere und Copolymere sind perfluorierte Polymere, wie z. B. Polytetrafluorethylen (Teflon), Polyacetale, wie z. B. Polyoxymethylen (POM), Polymere auf Kohlenstoff-Silizium-Basis wie z. B. Silicone, insbesondere gummiartige Siliconmassen, die auch perfluorierte Gruppen und dergleichen umfassen können, und dergleichen, sowie diese enthaltende Copolymere und Polymermischungen, und dergleichen.

[0032] Besonders bevorzugt ist das ausgehärtete Polymermaterial ein elastomeres Polymer. Beispiele für elastomere Polymere sind natürliche und synthetische Kautschuke.

[0033] Das Implantat ist über mindestens einen Teil mindestens einer Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt. ”Lösbar befestigt” bedeutet hier, dass das Implantat in einer Injektionskanüle normalerweise sicher festgehalten wird, aber unter bestimmungsgemäßer Anwendung eines durch die Kanüle geführten Applikators unter üblicher Kraftaufwendung leicht freigegeben wird. Festgehalten bedeutet im Sinne der Erfindung, dass das Implantat an seinem Ort in der Kanüle bleibt, wenn die Kanüle bewegt wird, wie z. B. beim Transport, Auspacken, Handhaben, Ansetzen, und dergleichen, aber leicht freigegeben wird, wenn ein Applikator einer Implantationsvorrichtung, z. B. ein Stößel oder dergleichen, bestimmungsgemäß auf das Implantat einwirkt, wodurch das Implantat aus der Kanüle in einen Patienten injiziert wird. Die Kraft, die zum Ausdrücken bzw.

Injizieren des Implantats aus der Injektionskanüle benötigt wird, darf nicht so groß sein, dass das Implantat zerbricht. Erfindungsgemäß ist das Implantat vorzugsweise nur durch Reibung in der Injektionskanüle lösbar befestigt bzw. festgehalten, wobei die entsprechende Reibungskraft beispielsweise durch Benetzungsgrad und Viskosität eines halbfesten Materials bereitgestellt wird, oder durch die Adhäsionskraft eines ausgehärteten Materials, oder dergleichen.

[0034] ”Lösbar befestigt” bedeutet nicht, dass das Implantat dauerhaft in der Kanüle befestigt ist, z. B. durch Festkleben mit einem geeigneten Klebstoff, Kunststoff oder dergleichen, auch wenn eine derartige Befestigung mit einem bestimmungsgemäß einwirkenden Applikator unter erhöhten Kraftaufwand eventuell auch aus der Kanüle gedrückt werden kann, selbst wenn das Implantat dabei zerbricht.

[0035] Erfindungsgemäß ist das Implantat über mindestens einen Teil mindestens einer Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt, und bevorzugt ist das Implantat über mindestens einen Teil von einer oder zwei Längsseiten in der Injektionskanüle befestigt, und besonders bevorzugt ist das Implantat über mindestens einen Teil von genau einer Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt. Als eine Längsseite des Implantats wird im Sinne der Erfindung jede Seite des Implantats bezeichnet, die parallel zur Hauptachse der Kanüle angeordnet ist, wenn sich das Implantat in der Kanüle befindet. Ein Implantat in Form eines zylindrischen Stäbchens weist somit nur eine Längsseite auf, während ein Implantat mit quadratischem Querschnitt vier Längsseiten aufweist und ein Implantat mit hexagonalem Querschnitt sechs Längsseiten aufweist, etc. Bei einem Implantat mit eckigem Querschnitt kann eine Längsseite auch als eine Längskante zwischen zwei angrenzenden Längsseiten ausgebildet sein. Bevorzugt kann ein Implantat mit eckigem Querschnitt über eine Längskante in der Injektionskanüle lösbar befestigt sein.

[0036] Das Implantat kann über die gesamte Oberfläche der mindestens einen Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt, oder über einen Teil der Oberfläche der mindestens einen Längsseite. Bevorzugt ist das Implantat über 50% oder weniger der mindestens einen Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt, weiter bevorzugt über 30% oder weniger, weiter bevorzugt über 20% oder weniger, und besonders bevorzugt über 10% oder weniger. In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein zylindrisches Implantat über mindestens einen ringförmigen Bereich der Oberfläche seiner Längsseite lösbar in der Injektionskanüle befestigt. Bevorzugt umfasst der ringförmige Bereich 50% oder weniger der Oberfläche der Längsseite des zylindrischen Implantats, weiter bevorzugt 30% oder weniger, weiter bevorzugt 20% oder weniger, weiter bevorzugt 10% oder weniger, und besonders bevorzugt 5% oder weniger.

[0037] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist das Implantat über mindestens einen Punkt auf der Oberfläche von mindestens einer Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt. Bevorzugt ist das Implantat über einen oder mehrere, bevorzugt zwei, drei, oder vier, Punkte in der Injektionskanüle angebracht. Im Sinne der Erfindung ist ein ”Punkt” ein Bereich der Oberfläche einer Längsseite des Implantats. Bevorzugt hat ein Punkt eine Fläche von 10 mm^2 oder weniger, weiter bevorzugt von 5 mm^2 oder weniger, weiter bevorzugt von 0,001 bis 2 mm^2, und besonders bevorzugt von 0,01 bis 1 mm^2. Bevorzugt sind mehrere Punkte ringförmig auf der Oberfläche des Implantats angeordnet.

[0038] Das Implantat wird mit mindestens einem physiologisch verträglichen Material über mindestens eine Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt. Entsprechend ist das mindestens eine physiologisch verträgliche Material zwischen der Oberfläche von mindestens einer Längsseite des Implantats und der Oberfläche der Kanüleninnenwand angeordnet. Bevorzugt weist das mindestens eine physiologisch verträgliche Material eine Schichtdicke von 0,1 bis 1, 2 mm auf, weiter bevorzugt von 0,2 bis 1,0 mm, und besonders bevorzugt von 0,3 bis 0,8 mm.

[0039] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die Injektionskanüle eine seitliche Öffnung auf. Derartige Injektionskanülen sind kommerziell erhältlich, beispielsweise unter der Bezeichnung ”Pencil Point-Kanüle”, beispielsweise von der Firma Süddeutsche Feinmechanik. Eine bevorzugte Kanüle aus Edelstahl mit einem Luer-Lock-Verbindungssystem weist eine Länge von 32 mm, einen Außendurchmesser von 1,6 mm, und einen Innendurchmesser von 1,4 mm auf, wobei eine Öffnung mit einem Durchmesser von 1,2 mm in einem Abstand von 26 mm von der Kanülenspitze ausgebildet ist. Derartige Kanülen werden bereits für Implantatsysteme verwendet (s. z. B. EP 1 716 883 A1 und DE 20 2009 016 524 U1, so dass bei der vorliegenden Erfindung leicht auf vorhandene Systeme zurückgegriffen werden kann. Damit entfallen die bei einer Neuentwicklung anfallenden Kosten.

[0040] Besonders bevorzugt ist das Implantat im Bereich der seitlichen Öffnung der Injektionskanüle angeordnet. In dieser Anordnung erlaubt die seitliche Öffnung eine einfache optische Kontrolle des Vorhandenseins eines Implantats in der Kanüle.

[0041] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Injektionskanüle mit Implantat ist das Implantat im Bereich einer seitlichen Öffnung der Injektionskanüle über mindestens eine Längsseite mit mindestens einem physiologisch verträglichen Material lösbar in der Injektionskanüle an der Kanüleninnenwand befestigt, die der seitlichen Öffnung gegenüberliegt. Bevorzugt ist das Implantat

dabei im Bereich der seitlichen Öffnung der Injektionskanüle über genau einen Punkt in der Injektionskanüle an der Kanüleninnenwand befestigt, die der seitlichen Öffnung gegenüberliegt.

[0042] In einer alternativen bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Injektionskanüle mit Implantat ist das Implantat im Bereich einer seitlichen Öffnung der Injektionskanüle über mindestens eine Längsseite mit mindestens einem physiologisch verträglichen Material lösbar in der Injektionskanüle an der Kanüleninnenwand befestigt, die in Bezug auf die Hauptachse der Kanüle unterhalb und/oder oberhalb der seitlichen Öffnung angeordnet ist. Bevorzugt ist ein zylindrisches Implantat über mindestens einen ringförmigen Bereich der Oberfläche seiner Längsseite lösbar in der Injektionskanüle an der Kanüleninnenwand befestigt, wobei der ringförmige Bereich in Bezug auf die Hauptachse der Kanüle unterhalb und/oder oberhalb der seitlichen Öffnung angeordnet ist. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der ringförmige Bereich unterhalb der seitlichen Öffnung der Kanüle angeordnet, d. h. zwischen seitlicher Öffnung und proximalem Ende der Kanüle (spitzes Ende oder Injektionsöffnung der Kanüle).

[0043] Weiterhin stellt die Erfindung ein Verfahren zum lösbaren Befestigen eines Implantats in einer Injektionskanüle bereit, in dem ein fließfähiges physiologisch verträgliches Material in die Kanüle eingebracht wird, bevor ein Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Lösbar Befestigen bedeutet im Sinne der Erfindung, dass ein so befestigtes Implantat verläßlich in der Kanüle festgehalten wird, d. h. verläßlich an seinem Ort in der Kanüle bleibt, wenn die Kanüle bewegt wird, wie z. B. beim Transport, Auspacken, Handhaben, Ansetzen, und dergleichen, aber leicht freigegeben wird, wenn ein Applikator einer Implantationsvorrichtung, z. B. ein Stößel oder dergleichen, bestimmungsgemäß auf das Implantat einwirkt, wodurch das Implantat aus der Kanüle in einen Patienten injiziert wird.

[0044] Ein fließfähiges physiologisch verträgliches Material im Sinne der Erfindung ist jedes übliche fließfähige physiologisch verträgliche Material, das im Fachgebiet bekannt ist. Fließfähig bedeutet im Sinne der Erfindung, dass das Material unter üblichen Verarbeitungsbedingungen fließen kann, so dass es wie eine Flüssigkeit verarbeitet werden kann. Übliche Verarbeitungsbedingungen sind vorzugsweise Temperaturen von 0 bis 100°C, bevorzugt von 20 bis 80°C, und insbesondere Raumtemperatur (25°C), unter einer sauerstoffhaltigen Atmosphäre, vorzugsweise Luft.

[0045] Das fließfähige physiologisch verträgliche Material kann eine einzelne Substanz umfassen oder eine Mischung aus zwei oder mehreren Substanzen. Bevorzugt sind die oben genannten inerten und biologisch abbaubaren Materialien, die einzeln oder in Mischung verwendet werden können. Weiter kann das fließfähige physiologisch verträgliche Material auch geeignete Zusätze umfassen, die im Fachgebiet bekannt sind, wie beispielsweise geeignete Lösungsmittel, Weichmacher, Stabilisatoren, Emulgatoren, oder dergleichen.

[0046] Besonders bevorzugte fließfähige physiologisch verträgliche Materialien sind Triglyceride, Fettsäuren, Fettalkohole, insbesondere von Stearat und Palmitat, Phospholipide, verschiedene PEG-Qualitäten, z. B. PEG 400, und dergleichen.

[0047] Beispiele für aushärtbare fließfähige physiologisch verträgliche Materialien sind fließfähige physiologisch verträgliche Materialien, die flüchtige Bestandteile, wie z. B. Lösungsmittel oder dergleichen, umfassen, oder fließfähige physiologisch verträgliche Materialien, die in der Kanüle eine Reaktion durchlaufen, wie z. B. aushärtbare Polymere, oder dergleichen. Bevorzugte Beispiele sind Siliconkautschuke, wie z. B. RTV-1 Siliconkautschuke, wie z. B. Elastosil E41 von der Firma Wacker Chemie.

[0048] Das erfindungsgemäße Verfahren erfordert, dass das fließfähiges physiologisch verträgliches Material in die Kanüle eingebracht wird, bevor ein Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Das Einbringen des fließfähigen physiologisch verträglichen Materials kann dabei mit jeder üblichen Technik erfolgen. Bevorzugte Beispiele dafür sind ein Einbringen mit einer Applikationsvorrichtung, insbesondere ein dosiertes Einbringen mit einer geeigneten Dosiervorrichtung.

[0049] Die einzubringende Menge an fließfähigem physiologisch verträglichem Material kann entsprechend der vorgegebenen Abmessungen von Kanüle und Implantat leicht vom Fachmann bestimmt werden. In der Regel wird versucht werden, so wenig als möglich des fließfähigen physiologisch verträglichen Materials in die Kanüle einzubringen. Je nach verwendetem fließfähigen physiologisch verträglichen Material werden bevorzugt weniger als 25 µl in die Kanüle eingebracht, weiter bevorzugt weniger als 15 µl, noch weiter bevorzugt weniger als 5 µl, und besonders bevorzugt weniger als 1 µl. In einer anderen Ausführungsform werden je nach verwendetem fließfähigen physiologisch verträglichen Material bevorzugt weniger als 25 mg in die Kanüle eingebracht, weiter bevorzugt weniger als 15 mg, noch weiter bevorzugt weniger als 5 mg, und besonders bevorzugt weniger als 1 mg. Es ist aber auch möglich, zuerst eine größere Menge des fließfähigen physiologisch verträglichen Materials in die Kanüle einzubringen und einen Teil davon später in einem zweiten Schritt wieder zu entfernen, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird.

[0050] Das unerwünschte Material kann beispielsweise auch im fließfähigen Zustand entfernt werden. Beispielsweise kann die gesamte Kanüle in einem ersten Schritt mit dem fließfähigen physiologisch verträglichen Material gefüllt werden, z. B. durch Verschließen der Kanüle am unteren Ende bei senkrechter Anordnung, und dann läßt man das fließfähige physiologisch verträgliche Material aus der Kanüle Abfließen, z. B. durch Öffnen des unteren Endes, wodurch nur die Innenwände der Kanüle benetzt bleiben. Je nach verwendetem fließfähigen physiologisch verträglichen Material kann das Abfließen alleine durch Schwerkraft erfolgen, oder kann durch geeignete Mittel unterstützt werden, wie z. B. einen Gasstrom, z. B. Druckluft, geeignete Werkzeuge, wie z. B. Stempel, Mandrine, oder dergleichen. In einem anderen Beispiel läßt man zu, dass das fließfähige physiologisch verträgliche Material sich in der Kanüle verfestigt, z. B. durch Verdunsten eines enthaltenen Lösungsmittels, Erstarren durch Abkühlen, Aushärten oder Polymerisieren, oder dergleichen, bevor das unerwünschte Material unter Verwendung geeigneter Mittel, wie z. B. einen Gasstrom, z. B. Druckluft, geeignete Werkzeuge, wie z. B. Stempel, Mandrine, oder dergleichen, aus der Kanüle entfernt wird, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Bevorzugt wird dabei ein Stempel, Mandrin, oder dergleichen verwendet, wobei der Durchmesser des Stempels bzw. Mandrins kleiner als der Implantatdurchmesser ist.

[0051] Beim Einbringen des fließfähigen physiologisch verträglichen Materials in die Injektionskanüle wird vorzugsweise eine geeignete Applikationsvorrichtung, wie z. B. eine Applikationskanüle, eine Kapillare oder dergleichen, verwendet, womit das fließfähige physiologisch verträgliche Material vorteilhaft an einen bestimmten Ort in die Injektionskanüle eingebracht werden kann. Eine Applikationskanüle oder Kapillare hat vorzugsweise Abmessungen, wie z. B. Länge, Außendurchmesser, und dergleichen, die es erlauben, einen beliebigen Ort innerhalb der Injektionskanüle zu erreichen und dort das fließfähige physiologisch verträgliche Material dosiert einzubringen.

[0052] Das vor dem Einbringen des Implantats erfolgende Einbringen des fließfähigen physiologisch verträglichen Material hat den Vorteil, dass auch ein fließfähiges physiologisch verträgliches Material unter Bedingungen in die Kanüle eingebracht werden kann, die schädlich für das Implantat bzw. den darin enthaltenen Wirkstoff sind. Beispielsweise kann ein fließfähiges physiologisch verträgliches Material verwendet werden, das nur unter erhöhten Temperaturen fließfähig ist oder das eine Substanz umfasst, die das Implantat bzw. den Wirkstoff negativ beeinflußt bzw. verändert, wie z. B. ein Lösungsmittel, das auch das Implantat oder den Wirkstoff selbst an- bzw. auflösen kann. Damit können Materialien verwendet werden, die sich zwar durch gute Eigenschaften, wie z. B. physiologische Verträglichkeit, Fließfähigkeit, Dosierbarkeit unter Fließbedingungen, Bearbeitbarkeit, Lagerfähigkeit, Stabilität und dergleichen, auszeichnen. aber nicht unter Bedingungen verarbeitet werden können, die mit dem Implantat bzw. dem darin enthaltenen Wirkstoff kompatibel sind.

[0053] Im letzten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Implantat in die Kanüle eingebracht. Das Implantat kann von der Kanülenspitze (dem proximalen Ende) oder vom Ende mit der Verbindungsvorrichtung (dem distalen Ende) her in die Kanüle eingebracht werden. Bevorzugt wird das Implantat vom distalen Ende her in die Kanüle eingebracht. Dabei kann ein geeignetes Werkzeug verwendet werden, wie z. B. ein Werkzeug zum Einbringen des Implantats in die Kanüle, ein Werkzeug zum Positionieren des Implantats in der Kanüle, und dergleichen.

[0054] Alle Schritte des erfindungsgemäßen Verfahrens können unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Alternativ kann der erste Schritt des Einbringens des fließfähigen physiologisch verträglichen Materials, sowie optionale Zwischenschritte zur Aushärtung, Bearbeitung, teilweisen Entfernung, etc. desselben, unter nicht sterilen Bedingungen erfolgen und die Injektionskanüle mit eingebrachtem Material dann sterilisiert werden, bevor das Implantat unter sterilen Bedingungen in die Kanüle eingebracht wird. Auch können Einbringen und Verpacken unter nicht sterilen Bedingungen erfolgen und die verpackte Vorrichtung danach sterilisiert werden. Geeignete Sterilisierverfahren sind Hitzesterilisation, Sterilisation mit feuchter Luft und insbesondere Sterilisation mit gamma-Strahlung (gamma-Sterilisation). Alle Schritte können bevorzugt automatisiert werden.

[0055] Das erfindungsgemäße Verfahren führt zu dem Ergebnis, dass ein Implantat in einer Injektionskanüle festgehalten wird. Festhalten bedeutet im Sinne der Erfindung, dass das Implantat an seinem Ort in der Kanüle bleibt, wenn die Kanüle bewegt wird, wie z. B. beim Transport, Auspacken, Handhaben, Ansetzen, und dergleichen, aber leicht freigegeben wird, wenn ein Applikator einer Implantationsvorrichtung, z. B. ein Stößel oder dergleichen, bestimmungsgemäß auf das Implantat einwirkt, wodurch das Implantat aus der Kanüle in einen Patienten injiziert wird. Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird sichergestellt, dass das Implantat zum Zeitpunkt der Injektion nicht nur steril, sondern auch unverändert ist, d. h. noch alle arzneimittelrechtlichen Zulassungsspezifikationen erfüllt, ohne dass es durch Wechselwirkungen mit Befestigungsmaterialien oder der Umgebung verändert wurde.

[0056] Durch das eingebrachte Material wird der Innendurchmesser der Injektionskanüle verjüngt. Dadurch wird erreicht, dass die freie Bewegung des Im-

plantats in der Injektionskanüle behindert wird und das Implantat in der Kanüle festgehalten wird. Durch Steuern der Menge des eingebrachten Materials und des Einbringungsortes desselben kann der Innendurchmesser der Kanüle überall oder nur an einigen Stellen verjüngt werden. Bevorzugt wird der Innendurchmesser nur punktuell verjüngt. Beispielsweise kann der Innendurchmesser an einer Stelle durch einen oder mehrere, vorzugsweise einen, zwei, drei, vier, oder mehr, Tropfen aus dem eingebrachten Material verjüngt werden. Besonders bevorzugt ist die 1-Punkt-Verjüngung. Alternativ kann der Innendurchmesser durch einen umlaufenden Ring aus eingebrachten Material verjüngt werden.

[0057] Bevorzugt wird das fließfähige physiologisch verträgliche Material ausgewählt aus einem halbfesten Material oder einem aushärtbaren Polymermaterial. Ein halbfestes Material bezeichnet im Sinne dieser Erfindung ein Material mit einer Viskosität von 90 cP oder mehr. Beispiele für ein halbfestes Material sind viskose Polymere, wie z. B. Polyethylenglykole mit einem Molgewicht von 400 bis 1000, wie PEG 400, PEG 700 und PEG 1000, sowie Mischungen daraus, oder Mischungen aus flüssigen und festen Polyethylenglykolen, wie z. B. PEG 300 und PEG 1500 oder PEG 400 und PEG 1000, jeweils im Verhältnis 1:1, und salbenartige Massen (Cremes), wie z. B. Emulsionen, umfassend Triglyceride, Fettsäuren, Fettalkohole, und Mischungen daraus, und dergleichen. Das halbfeste Material kann auch geeignete Zusätze umfassen, die im Fachgebiet der Salben- und Cremeherstellung bekannt sind, wie beispielsweise geeignete Lösungsmittel, Weichmacher, Stabilisatoren, Emulgatoren, oder dergleichen.

[0058] Ein aushärtbares Polymermaterial ist ein übliches Polymermaterial zur Herstellung von Polymeren oder Copolymeren, wie z. B. eine Mischung aus geeigneten Monomer und Härter, oder eine Mischung aus geeigneten Härter und Oligomeren, oder dergleichen. Das aushärtbare Polymermaterial kann übliche Zusätze enthalten, wie z. B. Lösungsmittel, und dergleichen. Bevorzugte Polymere sind perfluorierte Polymere, wie z. B. Polytetrafluorethylen (Teflon), Polyacetale, wie z. B. Polyoxymethylen (POM), Polymere auf Kohlenstoff-Silizium-Basis wie z. B. Silicone, insbesondere gummiartige Siliconmassen, die auch perfluorierte Gruppen und dergleichen umfassen können, und Copolymere bzw. Mischungen daraus, und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Siliconkautschuke.

[0059] Bevorzugt wird ein Polymermaterial in die Kanüle eingebracht und ausgehärtet, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Aushärten bedeutet im Sinne dieser Erfindung, dass das fließfähige Polymermaterial durch Polymerisationsreaktion in ein entsprechendes Polymer umgewandelt wird. Ein ausgehärtetes Polymer kann in einem optionalen Zwischenschritt bearbeitet werden, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Beispielsweise kann unerwünschtes ausgehärtetes Polymer mit einem geeigneten Werkzeug, wie z. B. einem Mandrin oder dergleichen, entfernt werden.

[0060] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden ein oder mehrere, bevorzugt zwei, drei, oder vier, Punkte elastomeres Polymer auf der Innenwand einer Injektionskanüle angebracht.

[0061] Bevorzugt sind mehrere Punkte ringförmig auf der Innenwand der Kanüle angebracht. Alternativ kann auch ein umlaufender Ring aus elastomerem Polymer auf der Innenwand der Kanüle angebracht werden. Ein oder mehrere Punkte oder ein umlaufender Ring können angebracht werden, indem das fließfähige aushärtbare Polymermaterial in entsprechender Anordnung auf die Innenwand der Kanüle aufgebracht wird und dann ausgehärtet wird. Alternativ kann eine größere Menge des fließfähigen aushärtbaren Polymermaterials auf die Innenwand der Kanüle aufgetragen werden, das unerwünschte Material entfernt werden, und das auf der Kanüleninnenwand verbleibende Material ausgehärtet werden. Das eingebrachte Material kann auch erst ausgehärtet werden, und das unerwünschte Material in einem zweiten Schritt entfernt werden. Beispielsweise kann ein umlaufender Ring auf der Innenwand der Kanüle zuerst ausgehärtet werden, und dann mit einem geeigneten Werkzeug, z. B. einem Mandrin, der Innendurchmesser des umlaufenden Rings aus ausgehärtetem Material auf ein gewünschtes Maß eingestellt werden.

[0062] Alternativ kann auch eine Lösung eines ausgehärteten Polymers in einem geeigneten Lösungsmittel oder ein geschmolzenes ausgehärtetes Polymer in gleicher Weise wie für das aushärtbare Polymermaterial verwendet werden, wobei der Aushärtschritt sinngemäß durch ein Verdampfen des Lösungsmittels bzw. Erstarren des geschmolzenen Polymers ersetzt wird. Beispiele für eine Lösung sind eine übliche Gummilösung und dergleichen, und Beispiele für eine Schmelze sind übliche polymere Schmelzklebstoffe.

[0063] Besonders bevorzugt ist das ausgehärtete Polymer ein elastomeres Polymer. Bevorzugte Beispiele für elastomere Polymere sind Siliconkautschuke. Elastomere Polymere haben sich als besonders vorteilhaft in der vorliegenden Erfindung erwiesen, da sie nicht nur gut zu verarbeiten sind, sondern auch in kleinen Mengen gut zum Festhalten eines Implantats in einer Injektionskanüle geeignet sind.

[0064] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das in die Kanüle eingebrachte fließfähige physiologisch verträgliche Material in der Kanüle verteilt, bevor ein Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Beispielsweise kann ein

halbfestes Material gleichmäßig auf der Innenwand der Kanüle verteilt werden, z. B. mit einem geeigneten Werkzeug, wie einem Mandrin oder dergleichen.

[0065] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Teil des in die Kanüle eingebrachten fließfähigen physiologisch verträglichen Materials wieder aus der Kanüle entfernt, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird. Beispielsweise kann unerwünschtes zusätzliches Material aus der Kanüle entfernt werden, indem beispielsweise ein Mandrin verwendet wird, der nur einen Spalt mit definierter Breite zur Kanüleninnenwand zuläßt. So kann bevorzugt eine gleichmäßige dünne Schicht aus fließfähigem physiologisch verträglichem Material auf der Kanüleninnenwand aufgetragen werden. So kann auch die Höchstmenge des in die Kanüle eingebrachten fließfähigen physiologisch verträglichen Materials einfach kontrolliert werden.

[0066] Wie vorstehend erwähnt kann beispielsweise ein Teil eines in die Kanüle eingebrachten und ausgehärteten Polymermaterials wieder aus der Kanüle entfernt werden, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird. So können die guten Bearbeitungseigenschaften üblicher aushärtbarer Polymermaterialien bzw. der daraus herstellbaren Polymere vorteilhaft ausgenutzt werden. Dadurch lassen sich leicht beliebige Anordnungen von Verjüngungen des Kanüleninnendurchmessers aus Polymeren herstellen, bevorzugt aus elastomeren Polymeren.

[0067] In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Injektionskanüle verwendet, die eine seitliche Öffnung aufweist. Derartige Injektionskanülen sind kommerziell erhältlich, beispielsweise unter der Bezeichnung ”Pencil Point-Kanüle”, beispielsweise von der Firma Süddeutsche Feinmechanik. Eine bevorzugte Kanüle aus Edelstahl mit einem Luer-Lock-Verbindungssystem weist eine Länge von 32 mm, einen Außendurchmesser von 1,6 mm, und einen Innendurchmesser von 1,4 mm auf, wobei eine Öffnung mit einem Durchmesser von 1,2 mm in einem Abstand von 26 mm von der Kanülenspitze ausgebildet ist. Derartige Kanülen werden bereits für Implantatsysteme verwendet (s. z. B. EP 1 716 883 A1 und DE 20 2009 016 524 U1, so dass bei der vorliegenden Erfindung leicht auf vorhandene Systeme zurückgegriffen werden kann. Damit entfallen die bei einer Neuentwicklung anfallenden Kosten.

[0068] Bevorzugt wird das Implantat im Bereich der seitlichen Öffnung der Injektionskanüle festgehalten. In dieser Anordnung erlaubt die seitliche Öffnung eine einfache optische Kontrolle des Vorhandenseins eines Implantats in der Kanüle.

[0069] In einer besonders bevorzugten Weiterentwicklung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung einer Injektionskanüle mit seitlicher Öffnung wird das fließfähige physiologisch verträgliche Material durch die seitliche Öffnung der Injektionskanüle in die Injektionskanüle eingebracht. Die seitliche Öffnung der Kanüle erlaubt einen einfachen Zugang zur Innenwand der Kanüle im Bereich der Öffnung, so dass das fließfähige physiologisch verträgliche Material leicht in einer definierten Menge an einem gewünschten Ort der Kanüleninnenwand angebracht werden kann. Dadurch kann vorteilhaft gewährleistet werden, dass das Implantat mit einer bestimmten Menge Material im Bereich der seitlichen Öffnung der Kanüle festgehalten wird. Bevorzugt wird ein Tropfen des fließfähigen physiologisch verträglichen Materials auf die Innenwand der Kanüle aufgetragen, die der Öffnung gegenüberliegt. Besonders bevorzugt wird ein halbfestes Material verwendet. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird ein Tropfen mit einem Volumen von 1 µl oder weniger auf die Kanüleninnnenwand aufgetragen, weiter bevorzugt mit einem Volumen von 0,1 bis 0,9 µl, und besonders bevorzugt von 0,5 bis 0,8 µl.

[0070] Bevorzugt umfasst das Implantat einen Wirkstoff, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend Psychopharmaka, insbesondere Antischizophreniemittel, wie z. B. Risperidon, oder Peptide oder Proteine. Besonders bevorzugt umfasst ein Implantat einen Wirkstoff aus der Gruppe der Hormone oder Hormonantagonisten und -agonisten, z. B. LHRH- oder LHRH-Antagonisten, wie Anastrozol. Ebenfalls bevorzugt sind Goserelin, Leuprorelin und Octreotid.

[0071] Bevorzugt umfasst das Implantat einen biologisch abbaubaren Kunststoff, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder Glycolsäure, insbesondere Polylactide und Poly-lactid-co-glycolide, sowie Polyester und Lipide. Besonders bevorzugte Implantate umfassen eine Kunststoff-Wirkstoff-Kombination aus Poly-lactid-co-glycolid und Goserelin.

[0072] Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung eine Injektionskanüle mit Implantat bereit, wobei das Implantat mit dem erfindungsgemäßen Verfahren in der Injektionskanüle befestigt ist. Die erfindungsgemäße Injektionskanüle mit Implantat zeichnet sich dadurch aus, dass das Implantat verläßlich festgehalten wird, wenn die Kanüle bewegt wird, d. h. nicht unbeabsichtigt aus der Kanüle herausfällt. Bei bestimmungsgemäßer Verwendung in Kombination mit einer geeigneten Applikationsvorrichtung wird das Implantat leicht mittels Applikator, z. B. Stößel, aus der Kanüle heraus in einen Patienten injiziert.

[0073] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst die Injektionskanüle mit Implantat ein Implantat, das mit einem fließfähigen physio-

logisch verträglichen Material lösbar in einer Kanüle mit seitlicher Öffnung im Bereich der Öffnung an der Kanüleninnenwand befestigt ist, die der Öffnung gegenüberliegt. Diese Kanüle erlaubt die einfache optische Kontrolle des Vorhandenseins des Implantats.

[0074] Im folgenden wird die vorliegende Erfindung durch Beispiele detaillierter beschrieben werden, aber die Erfindung ist nicht auf diese Beispiele eingeschränkt.

Beispiele

[0075] In den Beispielen wurden folgende Materialien verwendet:
Injektionskanüle: Edelstahl, siliconbeschichtet, Länge 32 mm, Innendurchmesser 1,4 mm, Außendurchmesser 1,6 mm mit einer seitliche Öffnung mit einem Durchmesser von 1,2 mm im Abstand von 26 mm von der Kanülenspitze und Luer-Lock-Verbindungssystem, z. B. erhältlich von der Fa. SFM.
Implantat: 15 × 1,5 mm aus 79,5 Gew.-% Poly-lactid-co-glycolid 50:50 und 20,5 Gew.-% Goserelin.
Halbfestes Material: eine Mischung von Polyethylenglykol, die wie folgt hergestellt wurde: 1,23 g PEG 400 und 1,23 g PEG 1000 wurden bei 80°C unter Rühren zusammengeschmolzen und unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Es entsteht eine salbenartige Masse. Die Herstellung von PEG-Salben durch Mischen von verschiedenen PEG-Sorten ist dem Fachmann bekannt.
Aushärtbares Polymermaterial: Siliconkautschuk RTV-1, z. B. erhältlich unter dem Handelsnamen Elastosil E41 von der Fa. Wacker Chemie.
Mandrin: aus Edelstahl, Durchmesser 1,0 mm, z. B. erhältlich von der Fa. SFM.
Applikationssystem: s. Beispiel 6.

Beispiel 1

[0076] In eine Injektionskanüle wurde in den Bereich zwischen seitlicher Öffnung und Luer-Lock-Verbindungssystem (oberhalb der Öffnung bzw. im von der Spitze abgewandten Teil der Kanüle) ein Tropfen aushärtbares Polymermaterial eingebracht. Dann wurde das aushärtbare Polymermaterial mit einem Mandrin in der Kanüle verteilt. Die Menge des eingebrachten Polymermaterials wurde durch Differenzwägung zu 10 mg bestimmt. Das Polymermaterial wurde über Nacht ausgehärtet. Danach wurde ein Implantat von der Luer-Lock-Seite her in die Kanüle eingebracht und mit einem Mandrin verschoben, bis es sich im Bereich der seitlichen Öffnung befand (Sichtkontrolle).

[0077] Durch heftiges Schütteln konnte das Implantat nicht aus der Kanüle entfernt werden. Unter Verwendung eines Applikationssystems konnte das Implantat problemlos aus der Kanüle herausgedrückt (”injiziert”) werden, wobei das herausgedrückte Implantat keine Spuren von Silicon zeigte.

Beispiel 2

[0078] Beispiel 1 wurde mit gleichem Ergebnis wiederholt, wobei jedoch die Menge des eingebrachten Polymermaterials zu 13 mg bestimmt wurde.

Beispiel 3

[0079] In eine Injektionskanüle wurde in den Bereich zwischen seitlicher Öffnung und Kanülenspitze ein Tropfen halbfestes Material eingebracht. Die Menge des eingebrachten halbfesten Materials wurde durch Differenzwägung zu 4,2 mg bestimmt. Danach wurde ein Implantat von der Luer-Lock-Seite her in die Kanüle eingebracht. Die Verwendung einer Befüllhilfe (Mandrin) war nicht erforderlich.

[0080] Durch starkes Schütteln konnte das Implantat nicht durch die Kanülenspitze aus der Kanüle herausfallen. Unter Verwendung eines Applikationssystems konnte das Implantat problemlos aus der Kanüle herausgedrückt (”injiziert”) werden, wobei am herausgedrückten Implantat 4,1 mg des halbfesten Materials durch Differenzwägung nachgewiesen wurden.

Beispiel 4

[0081] Beispiel 3 wurde mit gleichem Ergebnis wiederholt, wobei jedoch die Menge des eingebrachten halbfesten Materials zu 5,6 mg bestimmt wurde, wovon 5,0 mg am herausgedrückten Implantat nachgewiesen wurden.

Beispiel 5

[0082] Beispiel 3 wurde mit gleichem Ergebnis wiederholt, wobei jedoch die Menge des eingebrachten halbfesten Materials auf 0,8 mg reduziert wurde, wovon 0,8 mg am herausgedrückten Implantat nachgewiesen wurden.

Beispiel 6

[0083] Eine handelsübliche Spritze (5 ml) wurde mit einer 0.9 × 40 mm Kanüle versehen, deren Spitze (Schliff) mit einer Kneifzange entfernt wurde, um ein flaches Ende zu erhalten, und mit aushärtbarem Polymermaterial befüllt. Unter Verwendung dieser Spritze wurde in eine Injektionskanüle auf die Innenwand der Kanüle gegenüber der seitlichen Öffnung ein Tropfen von etwa 1 µl des Polymermaterials eingebracht. Die Menge des eingebrachten Polymermaterials wurde durch Differenzwägung zu 1 mg bestimmt. Das Polymermaterial wurde über Nacht ausgehärtet. Danach wurde ein Implantat von der Luer-Lock-Seite her in die Kanüle eingebracht und mit einem Mandrin ver-

schoben, bis es sich im Bereich der seitlichen Öffnung befand (Sichtkontrolle).

[0084] Durch heftiges Schütteln konnte das Implantat nicht aus der Kanüle entfernt werden. Unter Verwendung eines Applikationssystems konnte das Implantat problemlos aus der Kanüle herausgedrückt (”injiziert”) werden, wobei das herausgedrückte Implantat keine Spuren von Silicon an der Oberfläche aufweist.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 4787384 A [**0005**]
- GB 786850 A [**0005**]
- EP 631794 A1 [**0005**]
- EP 1716883 A1 [**0007**, **0007**, **0007**, **0008**, **0039**, **0067**]
- DE 202009016524 U1 [**0007**, **0007**, **0007**, **0039**, **0067**]

Patentansprüche

1. Injektionskanüle mit Implantat, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Implantat über mindestens einen Teil mindestens einer Längsseite mit mindestens einem physiologisch verträglichen Material in der Injektionskanüle lösbar befestigt ist.

2. Injektionskanüle mit Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine physiologisch verträgliche Material ausgewählt wird aus einem oder mehreren halbfesten Materialien und/oder einem oder mehreren ausgehärteten Materialien.

3. Injektionskanüle mit Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine physiologisch verträgliche Material ein Polymermaterial umfasst.

4. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat über bis zu 50% der Oberfläche von mindestens einer Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt ist.

5. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat über mindestens einen Punkt auf der Oberfläche von mindestens einer Längsseite in der Injektionskanüle lösbar befestigt ist.

6. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine physiologisch verträgliche Material eine Schichtdicke von 0,1 bis 1,2 mm aufweist.

7. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Injektionskanüle eine seitliche Öffnung aufweist.

8. Injektionskanüle mit Implantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat im Bereich der seitlichen Öffnung der Injektionskanüle angeordnet ist.

9. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat einen Wirkstoff umfasst, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Goserelin, Leuprorelin, Anastrolol, Risperidon und Octreotid.

10. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat einen Kunststoff umfasst, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder Glycolsäure, insbesondere Polylactide und Poly-lactid-co-glycolide.

11. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat kein Material umfasst, das mit dem physiologisch verträglichen Material identisch ist.

12. Verfahren zum lösbaren Befestigen eines Implantats in einer Injektionskanüle, dadurch gekennzeichnet, dass ein fließfähiges physiologisch verträgliches Material in die Kanüle eingebracht und gegebenenfalls verteilt wird, bevor ein Implantat in die Kanüle eingebracht wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das fließfähige physiologisch verträgliche Material ausgewählt wird aus einem halbfesten Material oder einem aushärtbaren Polymermaterial.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein aushärtbares Polymermaterial in die Kanüle eingebracht und ausgehärtet wird, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Teil des in die Kanüle eingebrachten fließfähigen physiologisch verträglichen Materials wieder aus der Kanüle entfernt wird, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Teil des ausgehärteten Polymermaterials wieder aus der Kanüle entfernt wird, bevor das Implantat in die Kanüle eingebracht wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Injektionskanüle eine seitliche Öffnung aufweist.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat im Bereich der seitlichen Öffnung der Injektionskanüle lösbar befestigt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das fließfähige physiologisch verträgliche Material durch die seitliche Öffnung der Injektionskanüle in die Injektionskanüle eingebracht wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat einen Wirkstoff umfasst, der ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Goserelin, Leuprorelin, Anastrolol, Risperidon und Octreotid.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat einen Kunststoff umfasst, der ausgewählt wird aus der

Gruppe, bestehend aus Polymeren und Copolymeren aus Milchsäure und/oder Glycolsäure, insbesondere Polylactide und Poly-lactid-co-glycolide.

22. Injektionskanüle mit Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat nach einem der Verfahren der Ansprüche 12 bis 21 in der Injektionskanüle lösbar befestigt ist.

23. Injektionskanüle mit Implantat nach Anspruch 22, umfassend ein Implantat, das mit einem fließfähigen physiologisch verträglichen Material in einer Kanüle mit seitlicher Öffnung im Bereich der Öffnung an der Kanüleninnenwand lösbar befestigt ist, die der Öffnung gegenüberliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen