



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 31 498 T2** 2005.11.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 238 657 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 31 498.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 076 866.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **15.01.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.11.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/00**

(30) Unionspriorität:

595761 02.02.1996 US

(73) Patentinhaber:

Alza Corp., Mountain View, Calif., US

(74) Vertreter:

**Schaumburg, Thoenes, Thurn, Landskron, 81679
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Eckenhoff, Bonnie J., Los Altos, US; Peery, John
R., Stanford, US; Dionne, Keith E., Menlo Park, US;
Landrau, Felix A., Punta Gorda, US; Lautenbach,
Scott D., San Mateo, US; Magruder, Judy A.,
Mountain View, US; Wright, Jeromy C., Los Altos,
US**

(54) Bezeichnung: **Implantierbares System mit verzögerter Wirkstofffreisetzung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die anhaltende Verabreichung eines biologisch aktiven Wirkstoffes. Genauer gesagt ist die Erfindung auf ein implantierbares Verabreichungssystem für die Dauerverabreichung eines aktiven Wirkstoffes an eine Fluidumgebung in einer natürlichen oder künstlichen Körperhöhle gerichtet.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Behandlung von Krankheiten durch die Dauerverabreichung eines aktiven Wirkstoffes mit einer gesteuerten Rate ist schon länger ein Ziel auf dem Gebiet der Arzneimittelverabreichung. Verschiedene Ansätze für die Verabreichung von aktiven Wirkstoffen wurden verfolgt.

[0003] Ein Ansatz sieht die Verwendung implantierbarer Diffusionssysteme vor. Beispielsweise beschreibt Philip D. Darney in Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 1991, 3: 470–476 subkutane Implantate zur Empfängnisverhütung. Norplant® erfordert das Anbringen von 6 mit Levonorgestrel gefüllten flexiblen Silikonkapseln unter der Haut. Die empfängnisverhütende Wirkung wird für bis zu fünf Jahre erreicht. Die Implantate arbeiten durch einfache Diffusion, d. h. der aktive Wirkstoff diffundiert durch das polymere Material mit einer Rate, die durch die Eigenschaften der Formulierung des aktiven Wirkstoffes und des polymeren Materials gesteuert wird. Ferner beschreibt Darney biologisch abbaubare Implantate, nämlich Capranor™ und Norethindron-Kügelchen. Diese Systeme sind so ausgelegt, dass sie ungefähr ein Jahr lang empfängnisverhütende Mittel abgeben und sich dann auflösen. Die Capranor™-Systeme bestehen aus mit Levonorgestrel gefüllten Poly(ε-Caprolacton)-Kapseln, und die Kügelchen bestehen aus 10% reinem Cholesterin mit 90% Norethindron.

[0004] Auch wurden implantierbare Infusionspumpen zum Abgeben von Arzneimitteln auf intravenösem, intraarteriellem, intrathekalem, intraperitonealem, intraspinalem und epiduralem Weg beschrieben. Die Pumpen werden gewöhnlich operativ in eine subkutane Gewebetasche im Unterbauch eingesetzt. Systeme für die Schmerzbehandlung, Chemotherapie und Insulinabgabe sind in 881 Newsletter, Band 17, Nr. 12, Seiten 209–211, Dezember 1994 beschrieben. Im Vergleich zu einfachen Diffusionssystemen bieten diese Systeme eine exakter gesteuerte Abgabe.

[0005] Ein besonders viel versprechender Ansatz sieht osmotisch angetriebene Vorrichtungen vor, wie die in den US-Patenten mit den Nummern 3,987,790, 4,865,845, 5,057,318, 5,059,423, 5,112,614, 5,137,727, 5,234,692 und 5,234,693 beschriebenen.

[0006] Diese Vorrichtungen können in ein tierisches Lebewesen implantiert werden, um den aktiven Wirkstoff auf gesteuerte Weise über einen vorgegebenen Verabreichungszeitraum hinweg freizusetzen. Im allgemeinen arbeiten diese Vorrichtungen durch Ansaugen von Fluid aus der äußeren Umgebung und Freisetzen entsprechender Mengen des aktiven Wirkstoffes.

[0007] Die EP-A-0373867 beschreibt ein Verabreichungssystem zur Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes an ein tierisches Lebewesen. Das Verabreichungssystem umfasst eine Wand, die ein Lumen umschließt, wobei die Wand eine Zusammensetzung enthält, die den Durchtritt von Fluid in das System beschränkt, sowie eine Zusammensetzung, die den Durchtritt von Fluid in das System gestattet. Das Dokument EP-A-627231 beschreibt Verabreichungsvorrichtungen, die einen aktiven Wirkstoff und einen Aktivierungsmechanismus in getrennten Kammern enthalten, die durch eine bewegliche Trennwand voneinander getrennt sind, wobei die Vorrichtungen so entwickelt sind, dass sie den aktiven Wirkstoff auf pulsierende Weise durch eine Öffnung verabreichen. Die pulsierende Abgabe wird durch ein Band aus elastischem Material erreicht, das über der Öffnung angeordnet wird.

[0008] Die oben beschriebenen Vorrichtungen haben sich als nützlich erwiesen, wenn es darum geht, aktive Wirkstoffe an eine Fluid-Anwendungsumgebung abzugeben. Zwar haben diese Vorrichtungen bei Mensch und Tier Anwendung gefunden, doch besteht weiterhin ein Bedarf an Vorrichtungen, die in der Lage sind, aktive Wirkstoffe, insbesondere hochwirksame instabile Wirkstoffe mit gesteuerter Rate über einen längeren Zeitraum hinweg verlässlich an einen Menschen abzugeben.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Implantierbare osmotische Systeme zur Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes an Tiere sind allgemein bekannt. Die Anpassung dieser Systeme für die Verwendung beim Menschen wirft eine Reihe von Problemen auf. Für die Implantation beim Menschen müsste die Größe der Vorrichtung reduziert werden. Die Festigkeit des Systems muss ausreichend sein, um ein robustes System zu gewährleisten. Genaue und reproduzierbare Verabreichungsraten und -zeiträume müssen sichergestellt werden, und die Zeitdauer zwischen Implantation und Beginn der Abgabe muss auf ein Minimum herabgesetzt werden. Der aktive Wirkstoff muss seine Reinheit und Wirksamkeit über längere Zeiträume bei den hohen, in der Körperhöhle vorherrschenden Temperaturen beibehalten.

[0010] Demzufolge ist die Erfindung gemäß einem Aspekt eine fluidaufsaugende Vorrichtung zur Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung, wobei die Vorrichtung ein in Wasser quellbares halbdurchlässiges Material in Form eines Stopfens umfasst, der in abdichtender Beziehung mit der Innenfläche in einem Ende eines undurchlässigen Speichers aufgenommen ist, sowie einen aktiven Wirkstoff, der aus der Vorrichtung verdrängt werden soll, wenn das in Wasser quellbare Material quillt, wobei der aktive Wirkstoff Leuprolid ist.

[0011] Gemäß einem weiteren Aspekt ist die Erfindung eine fluidaufsaugende Vorrichtung zur Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung, wobei die Vorrichtung ein in Wasser quellbares halbdurchlässiges Material in Form eines Stopfens umfasst, der in abdichtender Beziehung mit der Innenfläche in einem Ende eines undurchlässigen Speichers aufgenommen ist, sowie einen aktiven Wirkstoff, der aus der Vorrichtung verdrängt werden soll, wenn das in Wasser quellbare Material quillt, wobei der aktive Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Faktor VIII und Faktor IX ausgewählt wird.

[0012] Gemäß noch einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herstellen eines fluidaufsaugenden implantierbaren Wirkstoff-Verabreichungssystems zur Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung über einen vorgegebenen Verabreichungszeitraum, wobei das Verfahren das Spritzgießen eines in Wasser quellbaren halbdurchlässigen Stopfens in ein Ende eines undurchlässigen Speichers umfasst, derart, dass der halbdurchlässige Stopfen von dem Speicher geschützt wird.

Beschreibung der Zeichnungen

[0013] Die Figuren sind nicht maßstabsgetreu gezeichnet, sondern dienen zur Veranschaulichung verschiedener Ausführungsbeispiele der Erfindung. Gleiche Bezugszeichen beziehen sich auf gleiche Strukturen.

[0014] [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) sind Teilschnitte zweier Ausführungsbeispiele der Verabreichungsvorrichtung der Erfindung.

[0015] [Fig. 3](#) ist ein vergrößerter Schnitt des die Rückdiffusion regulierenden Auslasses der [Fig. 1](#).

[0016] [Fig. 4](#) ist ein Graph, der die Auswirkung von Öffnungsdurchmesser und -länge auf die Arzneimitteldiffusion zeigt.

[0017] [Fig. 5](#), [Fig. 6](#), [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) sind vergrößerte Schnittansichten weiterer Ausführungsbeispiele des Endes des erfindungsgemäßen Speichers mit dem halbdurchlässigen Stopfen.

[0018] [Fig. 9](#), [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) sind Graphen von Freisetzungsraten für Systeme mit Leuprolid ([Fig. 9](#)) und mit blauem Farbstoff und unterschiedlichen Membranen ([Fig. 10](#) und [Fig. 11](#)).

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung gibt eine Vorrichtung für die Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung an. Der aktive Wirkstoff muss bis zu seiner Verabreichung vor der Fluidumgebung geschützt werden. Eine länger andauernde und gesteuerte Verabreichung wird erreicht.

Definitionen

[0020] Die Bezeichnung "aktiver Wirkstoff" steht für den aktiven Wirkstoff bzw. die aktiven Wirkstoffe, optional in Kombination mit pharmazeutisch zulässigen Trägern und, optional, mit Zusatzstoffen, wie Antioxidationsmit-

teln, Stabilisatoren, Permeationsverbesserern usw.

[0021] Unter "vorgegebener Verabreichungszeitraum" versteht man einen Zeitraum von mehr als 7 Tagen, häufig zwischen etwa 30 Tagen und 2 Jahren, vorzugsweise länger als ungefähr 1 Monat und normalerweise zwischen ungefähr 1 und 12 Monaten.

[0022] Unter der Zeit zum "Anlaufen" der Verabreichung versteht man die Zeit zwischen dem Einsetzen in die Fluid-Anwendungsumgebung und der tatsächlichen Verabreichung des aktiven Wirkstoffes mit einer Rate von nicht weniger als ungefähr 70% der Soll-Rate im Gleichgewichtszustand.

[0023] Der Ausdruck "undurchlässig" bedeutet, dass das Material derart ausreichend undurchlässig gegenüber Umgebungsfluiden und in der Abgabevorrichtung vorhandenen Inhaltsstoffen ist, dass die Migration dieser Materialien in die bzw. aus der Vorrichtung durch die undurchlässige Vorrichtung so gering ist, dass sie während des Verabreichungszeitraumes im wesentlichen keinen negativen Einfluss auf die Funktion der Vorrichtung hat.

[0024] Der Ausdruck "halbdurchlässig" bedeutet, dass das Material für externe Fluide durchlässig, für andere Inhaltsstoffe in der Abgabevorrichtung und der Anwendungsumgebung jedoch im wesentlichen undurchlässig ist.

[0025] Die Bezeichnungen "therapeutisch wirksame Menge" oder "therapeutisch wirksame Rate", wie sie hier verwendet werden, beziehen sich auf die Menge bzw. die Rate des aktiven Wirkstoffes, die notwendig ist, um den gewünschten biologischen oder pharmakologischen Effekt zu erzielen.

[0026] Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen zur Verabreichung aktiver Wirkstoffe finden überall dort Verwendung, wo eine längere und gesteuerte Verabreichung eines aktiven Wirkstoffes erwünscht ist. In vielen Fällen neigt der aktive Wirkstoff zum Abbau, wenn er vor der Abgabe der Anwendungsumgebung ausgesetzt wird, und die Verabreichungsvorrichtungen schützen den aktiven Wirkstoff davor, dass er dieser Umgebung vorher ausgesetzt wird.

[0027] [Fig. 1](#) zeigt ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung. In [Fig. 1](#) ist ein fluidaufsaugendes System **10** gezeigt, das einen undurchlässigen Speicher **12** enthält. Der Speicher **12** ist durch einen Kolben **16** in zwei Kammern unterteilt. Die erste Kammer **18** ist dazu geeignet, einen aktiven Wirkstoff aufzunehmen, und die zweite Kammer **20** ist dazu geeignet, einen fluidaufsaugenden Stoff aufzunehmen. Ein die Rückdiffusion regulierender Auslass **22** ist in das offene Ende der ersten Kammer **18** eingesetzt, und ein in Wasser quellbarer halbdurchlässiger Stopfen **24** ist in das offene Ende der zweiten Kammer **20** eingesetzt. In [Fig. 1](#) ist der die Rückdiffusion regulierende Auslass **22** als Element mit einem Außengewinde dargestellt, das mit der glatten Innenfläche des Speichers **12** in Kontakt steht und so einen schraubenförmigen Strömungsweg **34** dazwischen bildet. Die in [Fig. 3](#) gezeigte Steigung (x), die Amplitude (y) und die Querschnittsfläche und Form des schraubenförmigen Strömungsweges **34**, der zwischen den aneinander anstoßenden Flächen des die Rückdiffusion regulierenden Auslasses **22** und des Speichers **12** gebildet wird, sind Faktoren, die sowohl die Effizienz des Strömungsweges **34**, der die Rückdiffusion von externem Fluid in die Formulierung in der Kammer **18** verhindert, als auch den Gegendruck in der Vorrichtung beeinflussen. Die Geometrie des Auslasses **22** verhindert, dass Wasser in den Speicher diffundiert. Allgemein sollten diese Eigenschaften derart gewählt werden, dass die Länge des schraubenförmigen Strömungsweges **34** und die Fließgeschwindigkeit des aktiven Wirkstoffes durch diesen Weg hindurch ausreichen, um die Rückdiffusion von externem Fluid durch den Strömungsweg **34** zu verhindern, ohne den Gegendruck erheblich zu erhöhen, so dass die Freisetzungsrates des aktiven Wirkstoffes nach der Anlaufphase von der osmotischen Pumprate gesteuert wird.

[0028] Die [Fig. 2](#) ist ein zweites Ausführungsbeispiel der Vorrichtung der Erfindung mit einem Speicher **12**, einem Kolben **16** und einem Stopfen **26**. In diesem Ausführungsbeispiel ist der Strömungsweg **36** zwischen einem mit einem Gewinde versehenen die Rückdiffusion regulierenden Auslass **40** und einem Gewinde **38** an der Innenfläche des Speichers **12** gebildet. Die Amplituden der mit Gewinden versehenen Abschnitte des die Rückdiffusion regulierenden Auslasses **40** und des Speichers **12** unterscheiden sich derart voneinander, dass ein Strömungsweg **36** zwischen dem Speicher **12** und dem die Rückdiffusion regulierenden Auslass **40** gebildet wird.

[0029] Die in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellten in Wasser quellbaren halbdurchlässigen Stopfen **24** und **26** sind jeweils so in den Speicher eingesetzt, dass die Speicherwand den Stopfen konzentrisch umschließt und schützt. In [Fig. 1](#) ist der obere Teil **50** des Stopfens **24** der Anwendungsumgebung ausgesetzt und kann einen

geflossenen Endkappenteil **56** bilden, der über dem Ende des Speichers **12** liegt.

[0030] Der halbdurchlässige Stopfen **24** steht elastisch mit der Innenfläche des Speichers **12** in Kontakt und hat gemäß [Fig. 1](#) Wülste **60**, die dazu dienen, den halbdurchlässigen Stopfen **24** mit dem Inneren des Speichers **12** in Reibungskontakt zu bringen. Darüber hinaus dienen die Wülste **60** dazu, redundante Umfangsdichtungen zu bilden, die aktiv sind, bevor der halbdurchlässige Stopfen **24** sich aufgrund von Hydratation ausdehnt. Der Freiraum zwischen den Wülsten **60** und der Innenfläche des Speichers **12** verhindert, dass das Quellen durch Hydratation Beanspruchungen auf den Speicher **12** ausübt, die zum Bruch des Speichers **12** aufgrund von Zugbeanspruchung oder zum Bruch des Stopfens **24** aufgrund von Kompression oder Scherbeanspruchung führen können. Die [Fig. 2](#) zeigt ein zweites Ausführungsbeispiel des halbdurchlässigen Stopfens **26**, bei dem der Stopfen durch Spritzguss in dem oberen Teil des Speichers ausgebildet ist und bei dem die Oberseite des halbdurchlässigen Stopfens **26** bündig mit der Oberseite **62** des Speichers **12** abschließt. Bei diesem Ausführungsbeispiel ist der Durchmesser des Stopfens beträchtlich kleiner als der Durchmesser des Speichers **12**. Bei beiden Ausführungsbeispielen quellen die Stopfen **24** und **26**, wenn sie dem Fluid in der Körperhöhle ausgesetzt sind, und bilden eine noch dichtere Abdichtung mit dem Speicher **12**.

[0031] Die neuartigen Konfigurationen der Komponenten der oben beschriebenen Ausführungsbeispiele ergeben implantierbare Vorrichtungen, die in einzigartiger Art und Weise dazu geeignet sind, in menschliche Lebewesen implantiert zu werden. Sie können Verabreichungsvorrichtungen liefern, die in der Lage sind, instabile Formulierungen über längere Zeiträume bei Körpertemperaturen zu speichern, wobei die Vorrichtungen Anlaufzeiten von weniger als 10% der Verabreichungsdauer haben und so ausgelegt sein können, dass sie hochzuverlässig sind und vorhersagbare ausfallsichere Funktionen aufweisen.

[0032] Der Speicher **12** muss ausreichend widerstandsfähig sein, um sicherzustellen, dass er nicht leckt, reißt, bricht oder sich verformt und die in ihm enthaltenen aktiven Wirkstoffe unter Beanspruchungen ausstößt, denen er während der Verwendung ausgesetzt ist, während er undurchlässig ist. Insbesondere sollte er so ausgelegt sein, dass er dem maximalen osmotischen Druck standhält, der durch das in Wasser quellbare Material in der Kammer **20** erzeugt werden könnte. Ferner muss der Speicher **12** chemisch träge und biokompatibel sein, d. h. er darf weder mit der Formulierung des aktiven Wirkstoffes noch mit dem Körper reagieren. Geeignete Materialien umfassen im allgemeinen ein reaktionsunfähiges Polymer oder ein biokompatibles Metall oder eine biokompatible Legierung. Zu den Polymeren gehören Acrylnitril-Polymere wie Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer, halogenierte Polymere, wie Polytetrafluorethylen, Polychlorotrifluorethylen, Copolymer-Tetrafluorethylen und Hexafluorpropylen; Polyimid, Polysulfon, Polycarbonat, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid-Acryl-Copolymer, Polycarbonat-Acrylnitril-Butadien-Styrol und Polystyrol.

[0033] Die Durchlässigkeitsraten für Wasserdampf durch Zusammensetzungen, die zum Herstellen des Speichers verwendet werden können, sind in J. Pharm. Sci., Band 29, Seiten 1634–37 (1970), Ind. Eng. Chem., Bd. 45, Seiten 2296–2306 (1953); Materials Engineering, Bd. 5, Seiten 38–45 (1972); Ann. Book of ASTM Stds., Bd. 8.02, Seiten 208–211 und Seiten 584–587 (1984); und Ind. and Eng. Chem., Bd. 49, Seiten 1933–1936 (1957) zu finden. Die Polymere sind aus dem Handbook of Common Polymers, Scott und Roff, CRC Press, Cleveland Rubber Co., Cleveland, Ohio, bekannt. Zu den metallenen Materialien, die bei der Erfindung verwendbar sind, gehören rostfreier Stahl, Titan, Platin, Tantal, Gold und ihre Legierungen sowie vergoldete Eisenlegierungen, plattinierte Eisenlegierungen, Cobalt-Chrom-Legierungen und mit Titanitrid beschichteter rostfreier Stahl. Ein Speicher aus Titan oder einer Titanlegierung mit mehr als 60%, oftmals mehr als 85% Titan wird für die meisten größenkritischen Anwendungen, für hohes Ladevermögen, für Langzeitanwendungen und für all diejenigen Anwendungen eingesetzt, bei denen die Formulierung empfindlich gegenüber der Körperchemie an der Implantationsstelle ist oder bei denen der Körper empfindlich gegenüber der Formulierung ist. Bevorzugte Systeme enthalten zumindest 70% des aktiven Wirkstoffes nach 14 Monaten bei 37°C aufrecht und haben eine Lagerstabilität von mindestens 9 Monaten, oder vorzugsweise mindestens 2 Jahre bei 2–8°C. Vorzugsweise können die Systeme bei Raumtemperatur gelagert werden. Bei bestimmten Ausführungsbeispielen und bei anderen Anwendungen als den speziell beschriebenen fluidaufsaugenden Vorrichtungen, bei denen die Kammer **18** instabile Formulierungen enthält, insbesondere Protein- und/oder Peptidformulierungen, müssen die metallenen Komponenten, denen die Formulierung ausgesetzt ist, aus Titan oder dessen Legierungen bestehen, wie oben beschrieben.

[0034] Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen haben eine geschlossene Kammer **18**, die die Formulierung effektiv von der Fluidumgebung isoliert. Der Speicher **12** besteht aus einem starren, undurchlässigen und widerstandsfähigen Material. Der in Wasser quellbare halbdurchlässige Stopfen **24** ist aus einem Material geringerer Härte und passt sich der Form des Speichers an, um bei Benetzung einen flüssigkeitsdichten Verschluss mit dem Inneren des Speichers **12** zu bilden. Der Strömungsweg **34** isoliert die Kammer **18** gegenüber Rückdiffu-

sion von Umgebungsflüssigkeit. Der Kolben **16** trennt die Kammer **18** von den Umgebungsfluiden, die durch die halbdurchlässigen Stopfen **24** und **26** in die Kammer **20** eintreten können, so dass bei Gebrauch bei Fließgleichgewicht der aktive Wirkstoff mit einer Rate durch den Auslass **22** ausgestoßen wird, die der Rate entspricht, mit der Wasser durch die halbdurchlässigen Stopfen **24** und **26** aus der Umgebung in das in Wasser quellbare Material in der Kammer **20** fließt. Demzufolge werden der Stopfen und die Formulierung des aktiven Wirkstoffes vor Beschädigungen geschützt, und ihre Funktionalität wird nicht beeinträchtigt, selbst wenn der Speicher verformt wird. Darüber hinaus wird der Einsatz von Dichtungsmitteln und Haftmitteln vermieden, und die damit verbundenen Probleme hinsichtlich Biokompatibilität und einfacher Herstellung werden ausgeräumt.

[0035] Materialien, aus denen der halbdurchlässige Stopfen besteht, sind solche, die halbdurchlässig sind und sich bei Befeuchten der Form des Speichers anpassen und an der starren Oberfläche des Speichers haften können. Der halbdurchlässige Stopfen dehnt sich beim Hydrieren aus, wenn er in eine Fluidumgebung gebracht wird, so dass zwischen den aneinander anstoßenden Oberflächen des Stopfens und des Speichers eine Dichtung gebildet wird. Die Stärke der Dichtungen zwischen dem Speicher **12** und dem Auslass **22** und zwischen dem Speicher **12** und dem Stopfen **24** bzw. **26** kann so ausgelegt sein, dass sie dem maximalen osmotischen Druck, der durch die Vorrichtung erzeugt wird, standhält. Bei einer bevorzugten Alternative können die Stopfen **24** und **26** so ausgelegt sein, dass sie zumindest dem Zehnfachen des Betriebsdruckes in der den osmotischen Stoff enthaltenden Kammer **20** standhalten. Bei einer weiteren Alternative können die Stopfen **24** und **26** bei einem Innendruck, der kleiner ist als der Druck, der notwendig ist, um den die Rückdiffusion regulierenden Auslass zu lösen, von dem Speicher lösbar sein. Bei diesem ausfallsicheren Ausführungsbeispiel wird die Kammer des in Wasser quellbaren Stoffes geöffnet und der Druck wird freigesetzt, wodurch verhindert wird, dass der die Diffusion regulierende Auslass ausgetrieben wird und in Verbindung damit eine große Menge des aktiven Wirkstoffes freigesetzt wird. In anderen Fällen, in denen ein ausfallsicheres System das Freisetzen der Formulierung des aktiven Wirkstoffes statt des Freisetzens der Formulierung des in Wasser quellbaren Stoffes erfordert, muss der halbdurchlässige Stopfen bei einem Druck lösbar sein, der größer ist als der Auslass.

[0036] In beiden Fällen muss der halbdurchlässige Stopfen lang genug sein, um die Speicherwand unter den Betriebsbedingungen abdichtend zu berühren, d. h. er sollte ein Seitenverhältnis Länge zu Durchmesser von zwischen 1 : 10 und 10 : 1, vorzugsweise zumindest ungefähr 1 : 2 und oftmals zwischen 7 : 10 und 2 : 1 haben. Der Stopfen muss in der Lage sein, zwischen etwa 0,1 Gew.-% und 200 Gew.-% Wasser auszusaugen. Der Durchmesser des Stopfens ist derart, dass er vor der Hydratation abdichtend in den Speicher passt, und zwar aufgrund des abdichtenden Kontaktes an einem oder mehreren Umfangsbereichen, und sich bei Befeuchtung am Platze ausdehnt, um eine noch dichtere Abdichtung mit dem Speicher zu bilden. Die polymeren Materialien, aus denen der halbdurchlässige Stopfen bestehen kann, variieren je nach Pumpraten und Anforderungen an die Konfiguration der Vorrichtung und umfassen plastifizierte cellulosehaltige Materialien, verstärktes Polymethylmethacrylat, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und elastomere Materialien, wie Polyurethane und Polyamide, Polyether-Polyamid-Copolymere und thermoplastische Copolyester, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

[0037] Der Kolben **16** trennt den in Wasser quellbaren Stoff in der Kammer **20** von dem aktiven Wirkstoff in der Kammer **18** und muss in der Lage sein, sich unter Druck abdichtend in dem Speicher **12** zu bewegen. Der Kolben **16** besteht vorzugsweise aus einem Material geringerer Härte als der Speicher **12**, das sich verformt, um sich dem Lumen des Speichers anzupassen und so eine fluiddichte Kompressionsdichtung mit dem Speicher **12** zu bilden. Die Materialien, aus denen der Kolben besteht, sind vorzugsweise undurchlässige elastomere Materialien, und umfassen Polypropylen, Gummimaterialien wie EPDM, Silikongummi, Butylgummi sowie thermoplastische Elastomere, wie z. B. plastifiziertes Polyvinylchlorid, Polyurethane, Santoprene® und C-Flex® TPE (Consolidated Polymer Technologies, Inc.), ohne darauf beschränkt zu sein. Der Kolben kann von der selbstspannenden oder der druckgespannten Ausführung sein.

[0038] Der die Rückdiffusion regulierende Auslass **22** bildet den Verabreichungsweg, durch den der aktive Wirkstoff aus der Kammer **18** zur Implantationsstelle fließt, an der die Absorption des aktiven Wirkstoffes stattfindet. Die Dichtung zwischen dem Auslass **22** und dem Speicher **12** kann so ausgelegt sein, dass sie dem maximalen osmotischen Druck standhält, der in der Vorrichtung erzeugt wird, oder so dass sie in den oben beschriebenen Arten ausfallsicher reagiert. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel beträgt der Druck, der notwendig ist, um den die Rückdiffusion regulierenden Auslass **22** zu lösen, mindestens das Zehnfache des Druckes, der notwendig ist, um den Kolben **16** zu bewegen, und/oder mindestens das Zehnfache des Druckes in der Kammer **18**.

[0039] Der Austrittsweg des aktiven Wirkstoffes ist der Strömungsweg **34**, der zwischen den in Kontakt ste-

henden Flächen des die Rückdiffusion regulierenden Auslasses **22** und des Speichers **12** gebildet ist. Die Länge des Weges, die innere Querschnittsform und -fläche des Austrittsweges **34** oder **36** sind derart gewählt, dass die mittlere lineare Geschwindigkeit des austretenden aktiven Wirkstoffes höher ist als die der einwärts gerichteten linearen Strömung von in der Anwendungsumgebung vorhandenen Materialien aufgrund von Diffusion oder Osmose, wodurch die Rückdiffusion sowie ihre schädlichen Auswirkungen, nämlich Kontaminieren des Pumpeninneren, Destabilisieren, Verdünnen oder anderweitiges Verändern der Formulierung, gedämpft oder abgeschwächt werden. Die Freisetzungsrates des aktiven Wirkstoffes kann modifiziert werden, indem die Geometrie des Austrittsweges modifiziert wird; diese Beziehung ist weiter unten dargestellt.

[0040] Die Konvektionsströmung des aktiven Wirkstoffes aus dem Auslass **22** wird durch die Pumprate des Systems und die Konzentration des aktiven Wirkstoffes in der Kammer **20** eingestellt und kann wie folgt dargestellt werden:

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

dabei ist

Q_{ca} der Konvektionstransport des Wirkstoffes A in mg/Tag,

Q der gesamte Konvektionstransport des Wirkstoffes und seiner Verdünnungsmittel in cm^3/Tag ,

C_a die Konzentration des Wirkstoffes A in der Formulierung in der Kammer **20** in mg/cm^3 .

[0041] Die Diffusionsströmung des Wirkstoffes A durch das Material in dem Auslass **22** ist eine Funktion der Wirkstoffkonzentration, der Querschnittskonfiguration des Strömungsweges **34** bzw. **36**, der Diffusionskonstante des Wirkstoffes und der Länge des Strömungsweges **34** bzw. **36** und kann wie folgt dargestellt werden:

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

dabei ist

Q_{da} der Diffusionstransport des Wirkstoffes A in mg/Tag,

D die Diffusionskonstante durch das Material im Strömungsweg **34** bzw. **36** in cm^2/Tag ,

r der effektive innere Radius des Strömungsweges in cm,

ΔC_a die Differenz zwischen der Konzentration des Wirkstoffes A in dem Speicher und in dem Körper außerhalb des Auslasses **22** in mg/cm^3 , und

L die Länge des Strömungsweges in cm.

[0042] Allgemein ist die Konzentration des Wirkstoffes in dem Speicher viel höher als die Konzentration des Wirkstoffes in dem Körper außerhalb der Öffnung, so dass die Differenz, ΔC_a , durch die Konzentration des Wirkstoffes in dem Speicher, C_a , angenähert werden kann.

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

[0043] Allgemein ist es wünschenswert, den Diffusionsstrom des Wirkstoffes auf unter 10% der Konvektionsströmung zu halten. Dies wird wie folgt dargestellt:

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

[0044] Die Gleichung (4) gibt an, dass der relative Diffusionsstrom mit ansteigendem Volumenstrom und ansteigender Weglänge abnimmt und mit wachsender Diffusionskonstante und wachsendem Kanalradius ansteigt und von der Arzneimittelkonzentration unabhängig ist. In [Fig. 4](#) ist die Gleichung (4) als eine Funktion der Länge (L) und des Durchmessers (d) für $D = 2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$ und $Q = 0,36 \text{ } \mu\text{l}/\text{Tag}$ dargestellt.

[0045] Der Diffusionsstrom von Wasser an der Stelle, an der die Öffnung in die Kammer **18** mündet, kann als

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

angenähert werden, dabei ist

C_0 das Konzentrationsprofil von Wasser in mg/cm^3 ,

Q der Massendurchsatz in mg/Tag,

L die Länge des Strömungsweges in cm,

D_w die Diffusionskonstante von Wasser durch das Material in dem Strömungsweg in cm^2/Tag ,

A die Querschnittsfläche des Strömungsweges in cm^2 .

[0046] Der hydrodynamische Druckabfall über die Öffnung kann wie folgt berechnet werden:

$$\Delta P = 8QL\mu/\pi r^4$$

(6)

[0047] Gleichzeitiges Lösen der Gleichungen (4), (5) und (6) ergibt die in Tabelle 1 gezeigten Werte, wobei

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

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

$$L = 5 \text{ cm}$$

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

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

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

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

Tabelle 1

Effektiver Öffnungsdurchmesser (mil)	Querschnittsfläche (mm ²)	Arzneimitteldiffusion & Pumpen			Wassereindringung		Druckabfall
		Pumprate QC _a mg/Tag	Diffusion QD _a mg/Tag	Diff/Konv QD _a /QC _a	QD _w mg/Tag	Q _d w mg/Jahr	delta P psi
1	0,00051	0,152	0,0001	0,0005	0	0	1,55800
2	0,00203	0,152	0,0003	0,0018	1,14E-79	4,16-E-77	0,09738
3	0,00456	0,152	0,0006	0,0041	4,79E-36	1,75E-33	0,01923
4	0,00811	0,152	0,0011	0,0074	8,89E-21	3,25E-18	0,00609
5	0,01267	0,152	0,0018	0,0115	1,04E-13	3,79E-11	0,00249
6	0,01824	0,152	0,0025	0,0166	7,16E-10	2,61E-07	0,00120
7	0,02483	0,152	0,0034	0,0226	1,48E-07	5,4E-05	0,00065
8	0,03243	0,152	0,0045	0,0295	4,7E-06	0,001715	0,00038
9	0,04105	0,152	0,0057	0,0373	5,04E-05	0,018381	0,00024
10	0,05068	0,152	0,0070	0,0461	0,000275	0,100263	0,00016
11	0,06132	0,152	0,0085	0,0558	0,000964	0,351771	0,00011
12	0,07298	0,152	0,0101	0,0664	0,002504	0,913839	0,00008
13	0,08564	0,152	0,0118	0,0779	0,005263	1,921027	0,00005
14	0,09933	0,152	0,0137	0,0903	0,00949	3,463836	0,00004
15	0,11402	0,152	0,0158	0,1037	0,015269	5,573195	0,00003
16	0,12973	0,152	0,0179	0,1180	0,022535	8,225224	0,00002
17	0,14646	0,152	0,0202	0,1332	0,031114	11,35656	0,00002
18	0,16419	0,152	0,0227	0,1493	0,040772	14,88166	0,00001
19	0,18295	0,152	0,0253	0,1664	0,051253	18,70728	0,00001
20	0,20271	0,152	0,0280	0,1844	0,062309	22,7427	0,00001

1 mil = 25 Mikrometer, 1 psi = 6,9 kPa

[0048] Die Berechnungen zeigen, dass ein Öffnungsdurchmesser zwischen etwa 80 und 250 Mikrometer (3 und 10 mil) und eine Länge von 2 bis 7 cm für eine Vorrichtung mit den beschriebenen Betriebsbedingungen optimal sind. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel beträgt der Druckabfall über die Öffnung weniger als 10% des Druckes, der notwendig ist, um den die Rückdiffusion regulierenden Auslass **22** zu lösen.

[0049] Der die Rückdiffusion regulierende Auslass **22** bildet vorzugsweise einen schraubenförmigen Weg **34** bzw. **36**, der einen langen Strömungsweg mit einem Mittel zum mechanischen Befestigen des Auslasses im Speicher hat, ohne dass Haftmittel oder andere Dichtungsmittel verwendet werden. Der die Rückdiffusion regulierende Auslass besteht aus einem trägen und biokompatiblen Material, das aus Metallen ausgewählt ist, zu denen Titan, rostfreier Stahl, Platin und ihre Legierungen und Cobalt-Chrom-Legierungen gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, sowie aus Polymeren ausgewählt ist, zu denen Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat und Polymethylmethacrylat gehören, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0050] Der Strömungsweg hat gewöhnlich eine Länge von zwischen etwa 0,5 und 20 cm, vorzugsweise zwischen etwa 1 und 10 cm, und einen Durchmesser von zwischen etwa 25 und 500 Mikrometern (0,001 und 0,020 Inch) und vorzugsweise zwischen etwa 80 und 400 Mikrometern (0,003 und 0,015 Inch), um eine Strömung von zwischen ungefähr 0,02 und 50 $\mu\text{l/Tag}$, normalerweise 0,2 bis 10 $\mu\text{l/Tag}$ und häufig von 0,2 und 2,0 $\mu\text{l/Tag}$ zu ermöglichen. Zusätzlich kann ein Katheter oder ein anderes System an dem Ende des die Rückdiffusion regulierenden Auslasses angebracht sein, um die Abgabe der Formulierung des aktiven Wirkstoffes an

einer von dem Implantat entfernten Stelle zu ermöglichen. Derartige Systeme sind auf dem Gebiet der Technik bekannt und beispielsweise in den US-Patenten Nr. 3,732,865 und Nr. 4,340,054 beschrieben. Ferner kann die Ausgestaltung des Strömungsweges bei anderen Systemen als den hier speziell beschriebenen fluidaufsaugenden Vorrichtungen Anwendung finden.

[0051] Durch die oben beschriebenen Konfigurationen der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Verzögerung vom Anlaufen bis zur Abgabe im Gleichgewichtszustand minimal. Dies ergibt sich teilweise aus der Konfiguration des halbdurchlässigen Stopfens **24** oder **26**. Wenn der halbdurchlässige Stopfen Wasser aufsaugt, quillt er. Da die radiale Ausdehnung durch den starren Speicher **12** begrenzt ist, muss die Ausdehnung linear erfolgen, wodurch gegen den in Wasser quellbaren Stoff in der Kammer **18** gedrückt wird, der wiederum gegen den Kolben **16** drückt. Dadurch kann das Pumpen bereits vor dem Zeitpunkt beginnen, zu dem Wasser den in Wasser quellbaren Stoff erreicht, was ansonsten erforderlich wäre, bevor der Pumpvorgang beginnen könnte. Für ein verlässliches Anlaufen kann der Strömungsweg **34** mit dem aktiven Wirkstoff in der Kammer **18** vorge-laden werden. Ferner ermöglicht die Geometrie des Auslasses **22** eine Anfangsabgabe, die durch den Konzentrationsgradienten des Arzneimittels entlang der Länge des Auslasses beeinflusst ist. Die Anlaufzeit liegt unter etwa 25% des vorgegebenen Verabreichungszeitraums und häufig unter etwa 10% und gewöhnlich unter etwa 5% des vorgegebenen Verabreichungszeitraums. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel für ein Ein-Jahres-System wird bis zum 14. Tag zumindest 70% der Abgabe im Gleichgewichtszustand erreicht.

[0052] Die in Wasser quellbare Stoffformulierung in der Kammer **20** ist vorzugsweise eine gewebeverträgliche Formulierung, deren hoher osmotischer Druck und hohe Löslichkeit den aktiven Wirkstoff über einen langen Zeitraum hinweg vorwärtstreibt, während sie in gesättigter Lösung in dem durch die halbdurchlässige Membran eingelassenen Wasser verbleibt. Der in Wasser quellbare Stoff ist vorzugsweise so gewählt, dass er für subkutanes Gewebe verträglich ist, zumindest bei Pumpraten und hypothetisch resultierenden Konzentrationen, um eine ungewollte Abgabe aus implantierten Vorrichtungen zuzulassen, die über einen längeren als den angegebenen Zeitraum in dem Patienten belassen werden. Bei bevorzugten Ausführungsbeispielen sollte der in Wasser quellbare Stoff unter normalen Betriebsbedingungen nicht zu einem nennenswerten Anteil (z. B. unter 8%) durch den semipermeablen Stopfen diffundieren oder permeieren. Osmotische Stoffe, wie z. B. NaCl mit geeigneten Tablettierstoffen (Schmiermittel und Bindemittel) sowie die Viskosität modifizierenden Stoffen, wie Natrium-Carboxymethylcellulose oder Natrium-Polyacrylat sind bevorzugte in Wasser quellbare Stoffe. Andere osmotische Mittel, die als in Wasser quellbare Stoffe verwendbar sind, sind unter anderem Osmopolymere und sogenannte Osmagente, die beispielsweise im US-Patent Nr. 5,413,572 beschrieben sind.

[0053] Die in Wasser quellbare Stoffformulierung kann ein Brei, eine Tablette, ein geformtes oder extrudiertes Material sein oder in einer anderen auf dem Gebiet der Technik bekannten Form vorliegen. Ein flüssiger oder gelförmiger Zusatzstoff oder Füllstoff kann der Kammer **20** zugefügt werden, um Luft aus Räumen um das osmotische System herum auszuschließen. Der Ausschluss von Luft aus den Vorrichtungen sollte bedeuten, dass die Verabreichungsraten weniger von Schwankungen des nominalen Außendruckes (z. B. ± 7 p. s. i. (± 5 a. t. m.)) beeinflusst werden.

[0054] Die Vorrichtungen nach der Erfindung können zur Verabreichung einer großen Vielzahl von aktiven Wirkstoffen verwendet werden. Diese Wirkstoffe umfassen pharmakologisch aktive Peptide und Proteine, Gene oder Genprodukte, andere Gentherapie-Wirkstoffe und andere kleine Moleküle, ohne darauf beschränkt zu sein. Zu den Polypeptiden gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Wachstumshormone, Somatotropin-Analoga, Somatomedin-C, Gonadoliberin, Follitropin, Luteinisierungshormone, LHRH, LHRH-Analoga wie z. B. Leuprolid, Nafarelin und Goserelin, LHRH-Agonisten und Antagonisten, Wachstumshormon-Releasing-Hormone, Calcitonin, Colchicin, Gonadotropine wie z. B. Choriogonadotropin, Oxytocin, Octreotid, Somatotropin plus eine Aminosäure, Vasopressin, adrenocorticotrope Hormone, epidermale Wachstumsfaktoren, Prolactin, Somatostatin, Somatotropin plus ein Protein, Cosyntropin, Lypressin, Polypeptide wie z. B. Thyrotropin-Releasing-Hormone, thyreotrope Hormone, Secretin, Pancreozymin, Enkephalin, Glucagon, endokrine Stoffe mit innerer Sekretion und verteilt über die Blutbahn. Weitere Wirkstoffe, die verabreicht werden können, umfassen Alpha-1-Antitrypsin, Faktor VIII, Faktor IX und andere Koagulationsfaktoren, Insulin und andere Peptidhormone, adrenocorticotrope Hormone, thyreotrope Hormone und andere Hypophysenhormone, Interferon α , β und δ , Erythropoietin, Wachstumsfaktoren, wie z. B. GCSF, GMSCF, insulinartiger Wachstumsfaktor 1, Gewebeplasminogenaktivator, CD4, DDAVP, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, Tumornekrosefaktor, Pankreasenzyme, Lactase, Cytokine, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, Interleukin-2, Tumornekrosefaktor-Rezeptor, Tumor-Suppressorproteine, zytotoxische Proteine und rekombinante Antikörper und Antikörper-Fragmente.

[0055] Die oben genannten Wirkstoffe eignen sich zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten einschließ-lich, obgleich sie nicht darauf beschränkt sind, Hämophilie und andere Blutstörungen, Wachstumsstörungen,

Diabetes, Leukämie, Hepatitis, Nierenversagen, HIV-Infektion, Erbkrankheiten, wie z. B. Cerebrosidasen-Mangel und Adenosindeaminasemangel, Hypertonie, septischer Schock, Autoimmunkrankheiten, wie z. B. Multiple Sklerose, Graves-Krankheit, systemischer Lupus erythematosus und Rheumatoidarthritis, Schock- und Auszehrungskrankheiten, Mukoviszidose, Lactoseunverträglichkeit, Crohn'sche Erkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Magen-Darm-Krebs und andere Arten von Krebs.

[0056] Der aktive Wirkstoff kann eine wasserfreie oder wässrige Lösung, Suspension oder ein wasserfreier oder wässriger Komplex mit pharmazeutisch zulässigen Trägern sein, so dass eine fließfähige Formulierung gebildet wird, die für längere Zeiten im Lager oder tiefgefroren, oder auch in einem implantierten Verabreichungssystem gelagert werden kann. Die Formulierungen können pharmazeutisch zulässige Träger und zusätzliche träge Bestandteile enthalten. Der aktive Wirkstoff kann in verschiedenen Formen vorliegen, wie z. B. als ungeladene Moleküle, Komponenten molekularer Komplexe oder pharmakologisch zulässige Salze. Auch einfache Derivate der Wirkstoffe (wie sogenannte Prodrugs, Ether, Ester, Amide usw.), die durch den körpereigenen pH-Wert und Enzyme schnell hydrolysiert werden, können eingesetzt werden.

[0057] Es sei darauf hingewiesen, dass in einer Vorrichtung nach der Erfindung mehr als ein aktiver Wirkstoff in der Formulierung des aktiven Wirkstoffes enthalten sein kann und dass die Verwendung des Begriffs "Wirkstoff" den Einsatz zweier oder mehrerer solcher Wirkstoffe keineswegs ausschließt. Die Abgabevorrichtungen nach der Erfindung finden beispielsweise bei Menschen oder anderen Säugern Verwendung. Die Anwendungsumgebung ist eine Fluidumgebung und kann jegliche subkutane Stelle oder Körperhöhle umfassen, wie z. B. das Peritoneum oder der Uterus, und kann, muss jedoch nicht, der Stelle entsprechen, an der die Formulierung des aktiven Wirkstoffes letztlich abgegeben wird. Es gibt die Möglichkeiten, einem Patienten während einer Therapie eine einzige Abgabevorrichtung oder mehrere Abgabevorrichtungen zu verabreichen. Die Vorrichtungen sind so ausgelegt, dass sie während eines vorgegebenen Verabreichungszeitraums implantiert bleiben. Werden die Vorrichtungen nach der Verabreichung nicht entfernt, können sie so ausgelegt sein, dass sie dem maximalen osmotischen Druck des in Wasser quellbaren Stoffes standhalten, oder sie können mit einer Umgehungsleitung ausgebildet sein, um den in der Vorrichtung erzeugten Druck freizusetzen.

[0058] Die Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise vor der Verwendung sterilisiert, insbesondere wenn die Verwendung die Implantation ist. Dies kann durch separates Sterilisieren jeder Komponente, z. B. durch Gamma-Strahlung, Dampfsterilisation oder Sterilfiltern, und nachfolgendes Zusammenfügen des Systems unter antiseptischen Bedingungen erfolgen. Alternativ dazu können die Vorrichtungen zusammengebaut und dann unter Anwendung eines beliebigen geeigneten Verfahrens abschließend sterilisiert werden.

Herstellung der Vorrichtungen nach der Erfindung

[0059] Der Speicher **12** wird vorzugsweise durch Bearbeiten eines Metallstabs oder durch Extrusion oder Spritzgießen eines Polymers hergestellt. Der obere Teil des Speichers kann wie in [Fig. 1](#) gezeigt offen sein oder wie in [Fig. 2](#) gezeigt einen Hohlraum haben.

[0060] Wenn der Speicher **12** wie in [Fig. 1](#) gezeigt offen ist, wird ein in Wasser quellbarer halbdurchlässiger Stopfen **24** mechanisch von außerhalb des Speichers eingeführt, ohne dass vor oder nach dem Einführen des Kolbens und der in Wasser quellbaren Stoffformulierung ein Haftmittel verwendet wird. Der Speicher **12** kann Nuten oder Gewindegänge haben, die mit den Wülsten oder Gewinden an dem Stopfen **24** in Kontakt kommen.

[0061] Wenn der Speicher **12** wie in [Fig. 2](#) gezeigt einen Hohlraum enthält, kann der Hohlraum zylindrisch wie in [Fig. 5](#), abgestuft wie in [Fig. 6](#), schraubenförmig wie in [Fig. 7](#) sein oder, wie in [Fig. 8](#) gezeigt, eine eingeschnürte Konfiguration haben. Dann wird der halbdurchlässige Stopfen **26** injiziert, eingeführt oder auf andere Art und Weise in den Hohlraum eingefügt, so dass er eine Dichtung mit der Speicherwand bildet.

[0062] Nach Einsetzen des Stopfens **26**, sei es mechanisch, durch Schweißen oder Injizieren, wird der in Wasser quellbare Stoff in den Speicher eingebracht. Danach wird der Kolben eingeführt, wobei geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um die eingeschlossene Luft abzuleiten. Der aktive Wirkstoff wird mit einer Spritze oder einer Präzisionsabgabepumpe in die Vorrichtung eingefüllt. Der Diffusionsmoderator wird in die Vorrichtung eingesetzt, und zwar gewöhnlich durch eine Dreh- oder Schraubbewegung oder durch Drücken in axiale Richtung.

[0063] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung.

Beispiele

Beispiel 1 – Herstellung einer Vorrichtung mit HDPE-Speicher

[0064] Ein System mit Leuprolidacetat für die Behandlung von Prostatakrebs wurde aus den folgenden Bestandteilen zusammengebaut:

Speicher (HDPE) (5 mm Außendurchmesser, 3 mm Innendurchmesser)

Kolben (Santoprene®)

Schmiermittel (medizinisches Silikonfluid)

komprimiertes osmotisches System (60% NaCl, 40% Natrium-Carboxy-methylcellulose)

Membranstopfen (Hytrell Polyether-Ester Blockcopolymer, gewünschte Form durch Spritzgießen)

Rückdiffusion regulierender Auslass (Polycarbonat)

aktiver Wirkstoff (0,78 g mit 60% Propylenglycol und 40% Leuprolidacetat)

Montage

[0065] Der Kolben und der Innendurchmesser des Speichers wurden mit medizinischem Silikonfluid leicht geschmiert. Der Kolben **16** wurde in das offene Ende der Kammer **20** eingeführt. Zwei Osmosesystem-Tabletten (je 40 mg) wurden auf den Kolben **16** eingesetzt. Nach dem Einsetzen war das osmotische System bündig mit dem Ende des Speichers. Der Membranstopfen **24** wurde eingeführt, indem der Stopfen mit dem Speicher ausgerichtet und leicht gedrückt wurde, bis der Stopfen vollkommen in den Speicher eingriff. Der aktive Wirkstoff wurde in eine Spritze geladen, die dann verwendet wurde, um die Kammer **18** von ihrem offenen Ende aus zu befüllen, indem das Material in das offene Röhrchen injiziert wurde, bis die Formulierung etwa 3 mm Abstand zu dem Ende hatte. Der gefüllte Speicher wurde zentrifugiert (mit dem Auslassende nach oben), um jegliche Luftblasen zu entfernen, die beim Befüllen in der Formulierung eingeschlossen worden sind. Der Auslass **22** wurde bis zum vollständigen Eingriff in das offene Ende des Speichers geschraubt. Beim Einschrauben des Auslasses trat überschüssige Formulierung durch die Öffnung aus, wodurch eine gleichmäßige Befüllung sichergestellt wurde.

Beispiel 2 – Einsetzen der Vorrichtung nach Beispiel 1

[0066] Das Einsetzen der Vorrichtung nach Beispiel 1 erfolgt unter antiseptischen Bedingungen unter Verwendung eines Trokars ähnlich dem, der bei der Implantation von Norplant®-Implantaten zur Empfängnisverhütung verwendet wird, um die Vorrichtung unter der Haut zu positionieren. Der Einsetzbereich befindet sich typischerweise an der Innenseite des Oberarms, 8 bis 10 cm über dem Ellbogen.

[0067] Der Bereich wird anästhesiert, und ein Schnitt durch die Haut wird ausgeführt. Der Schnitt ist ungefähr 4 mm lang. Der Trokar wird in den Schnitt eingeführt, bis die Spitze des Trokars in einem Abstand von 4 bis 6 cm von dem Schnitt angeordnet ist. Dann wird der Obturator von dem Trokar entfernt, und die Vorrichtung nach Beispiel 1 wird in den Trokar eingeführt. Die Vorrichtung wird dann unter Verwendung des Obturators zum offenen Ende des Trokars hin vorgeschoben. Der Obturator wird dann in Position gehalten, wodurch die Vorrichtung nach Beispiel 1 immobilisiert wird, während der Trokar über die Vorrichtung und über den Obturator abgezogen wird. Daraufhin wird der Obturator entfernt, und das Implantat befindet sich in einer bestens kontrollierten Position. Die Schnittländer werden mit einem Hautverschluss verbunden. Der Bereich wird abgedeckt und für 2 bis 3 Tage trocken gehalten.

Beispiel 3 – Entfernen der Vorrichtung nach Beispiel 1

[0068] Die Vorrichtung nach Beispiel 1 wird folgendermaßen entfernt: Die Vorrichtung wird durch Fingerspitzenpalpation des Oberarmbereichs lokalisiert. Dann wird der Bereich an einem Ende des Implantats anästhesiert, und ein ungefähr 4 mm langer senkrechter Schnitt durch die Haut und jegliches fibröse Kapselgewebe, das den Implantatbereich umgibt, ausgeführt. Das dem Schnitt abgewandte Ende der Vorrichtung wird geschoben, so dass das an dem Schnitt angeordnete Ende der Vorrichtung aus dem Schnitt herausgedrückt wird. Möglicherweise vorhandenes weiteres fibrotisches Gewebe wird mit einem Skalpell geschnitten. Nach dem Entfernen kann unter Anwendung des unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens eine neue Vorrichtung eingesetzt werden.

Beispiel 4 – Abgaberate der Vorrichtung nach Beispiel 1

[0069] Glas-Teströhrchen wurden mit 35 ml destilliertem Wasser gefüllt und in ein 37°C warmes Wasserbad

gestellt. In jedem Teströhrchen wurde eine Vorrichtung gemäß Beispiel 1 platziert, und die Teströhrchen wurden periodisch gewechselt. Das Profil der Abgaberate von dem System ist in [Fig. 9](#) dargestellt. Das System hat keine Anlaufzeit, da es eine Periode einer anfänglichen hohen Abgabe aufweist, gefolgt von einer niedrigeren Abgabe im Gleichgewichtszustand für eine Dauer von 200 Tagen.

Beispiel 5 – Profile der Abgaberate

[0070] Glas-Teströhrchen wurden mit 35 ml destilliertem Wasser gefüllt und in ein 37°C warmes Wasserbad gestellt. Nachdem die Teströhrchen die Temperatur angenommen hatten, wurde eine Vorrichtung nach Beispiel 1, jedoch mit den nachstehend beschriebenen Membranmaterialien und mit 1% FD&C Blue Dye in Wasser als Arzneimittelformulierung, in jedem Röhrchen angeordnet. Wasser aus dem Teströhrchen permeierte durch die Membran und veranlaßte das System, Formulierung (Blue Dye) in das umgebende Wasser in dem Teströhrchen zu pumpen. In regelmäßigen Intervallen wurden die Systeme auf neue Teströhrchen umgestellt. Der Anteil an freigesetztem Farbstoff wurde bestimmt, indem die Blue-Dye-Konzentration in jedem Röhrchen unter Verwendung eines Spektrophotometers gemessen wurde. Die Pumprate wurde anhand des gesamten freigesetzten Farbstoffs, des Wasservolumens in dem Röhrchen, der Anfangskonzentration des Farbstoffs und des Zeitraumes, über den sich das System in dem Teströhrchen befand, berechnet. Die [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) zeigen die Ergebnisse für zwei verschiedene Tests. Die [Fig. 10](#) zeigt drei unterschiedliche Systeme mit anderen Stopfenmaterialien (Hytrel® 2-, 3- und 12-Monatssysteme), und die [Fig. 11](#) zeigt 4 Systeme mit unterschiedlichen Stopfenmaterialien. Diese Materialien sind:

Membran	Material
1 Monat	Pebax 25 (Polyamid)
2 Monate	Pebax 22 (Polyamid)
3 Monate	Polyurethan (HP60D)
12 Monate	Pebax 24 (Polyamid)

[0071] Die Systeme waren in der Lage, für einen Zeitraum von 2 bis 12 Monaten Formulierung abzugeben, je nach verwendeter Membran.

Beispiel 6 – Herstellung einer Abgabevorrichtung mit einem Speicher aus Titan

[0072] Ein System mit Leuprolidacetat für die Behandlung von Prostatakrebs wurde aus den folgenden Bestandteilen zusammengebaut:

Speicher (Titan, Ti6Al4V-Legierung) (4 mm Außendurchmesser, 3 mm Innendurchmesser)

Kolben (C-Flex®)

Schmiermittel (medizinisches Silikonfluid)

komprimiertes osmotisches System (76,4% NaCl, 15,5% Natrium-Carboxy-methylcellulose, 6% Povidon, 0,5% Mg-Stearat, 1,6% Wasser)

PEG 400 (8 mg zum osmotischen System hinzugefügt, um Lufträume zu füllen)

Membranstopfen (Polyurethan-Polymer, gewünschte Form durch Spritzgießen)

Rückdiffusion regulierender Auslass (Polyethylen)

Arzneimittelformulierung (0,150 g mit 60% Wasser und 40% Leuprolidacetat)

Montage

[0073] Der Kolben und der Innendurchmesser des Speichers wurden leicht geschmiert. Der Kolben wurde an dem Membranende ca. 0,5 cm weit in den Speicher eingeführt. PEG 400 wurde in den Speicher gegeben. Zwei Osmosesystem-Tabletten (je 40 mg) wurden von dem Membranende aus in den Speicher eingesetzt. Nach dem Einsetzen war das osmotische System bündig mit dem Ende des Speichers. Der Membranstopfen wurde eingeführt, indem der Stopfen mit dem Speicher ausgerichtet und leicht gedrückt wurde, bis die Haltemerkmale des Stopfens vollkommen in den Speicher eingriffen. Die Formulierung wurde in eine Spritze geladen, die dann verwendet wurde, um den Speicher von dem Auslass her zu befüllen, indem die Formulierung in das offene Röhrchen injiziert wurde, bis die Formulierung etwa 3 mm Abstand zu dem Ende hatte. Der befüllte Speicher wurde zentrifugiert (mit dem Auslassende nach oben), um jegliche Luftblasen zu entfernen, die beim Befüllen in der Formulierung eingeschlossen worden sind. Der Auslass wurde bis zum vollständigen Eingriff in das offene Ende des Speichers geschraubt. Beim Einschrauben des Auslasses trat überschüssige Formulierung durch die Öffnung aus, wodurch eine gleichmäßige Befüllung sichergestellt wurde.

Beispiel 7 – Herstellung einer Leuprolidacetat-Abgabevorrichtung mit einem Speicher aus Titan

[0074] Ein System mit Leuprolidacetat für die Behandlung von Prostatakrebs wurde aus den folgenden Bestandteilen zusammengebaut:

Speicher (Titan, Ti6Al4V-Legierung) (4 mm Außendurchmesser, 3 mm Innendurchmesser, 4,5 cm Länge)

Kolben (C-Flex® TPE Elastomer, zu beziehen von Consolidated Polymer Technologies, Inc.)

Schmiermittel (medizinisches Silikonfluid 360)

komprimiertes osmotisches System, Tablette (76,4% NaCl, 15,5% Natrium-Carboxymethylcellulose, 6% Povidon, 0,5% Mg-Stearat, 1,5% Wasser, insgesamt 50 mg)

PEG 400 (8 mg zum osmotischen System hinzugefügt, um Lufträume zu füllen)

Membranstopfen (Polyurethan-Polymer 20% Wasseraufnahme, gewünschte Form von 3 mm Durchmesser × 4 mm Länge durch Spritzgießen)

Rückdiffusion regulierender Auslass (Polyethylen mit 6 mil × 5 cm Kanal)

Arzneimittelformulierung (Leuprolidacetat in DMSO auf einen gemessenen Leuprolidgehalt von 65 mg gelöst)

Montage

[0075] Die Systeme wurden wie in Beispiel 6 unter Anwendung antiseptischer Verfahren zu mit Gamma-Strahlung bestrahlten Unterbaugruppen zusammengefügt und unter antiseptischen Bedingungen mit sterilgefilterter Leuprolid-DMSO-Formulierung befüllt.

Abgaberate

[0076] Diese Systeme gaben etwa 0,35 µL/Tag Leuprolidformulierung ab, mit im Mittel 150 µg Leuprolid in der pro Tag abgegebenen Menge. Sie bieten eine Abgabe von Leuprolid mit dieser Rate für mindestens ein Jahr. Die Systeme erreichten bis zum 14. Tag zumindest 70% der Abgabe im Gleichgewichtszustand.

Implantation und Entfernung

[0077] Die Systeme werden Patienten mit Prostatakrebs in fortgeschrittenem Stadium unter lokaler Anästhesie und mittels eines Schnittes und eines Trokars wie in Beispiel 2 beschrieben implantiert.

[0078] Nach einem Jahr werden die Systeme wie in Beispiel 3 beschrieben unter lokaler Anästhesie entfernt. Zu diesem Zeitpunkt können neue Systeme eingesetzt werden.

Beispiel 8 – Behandlung von Prostatakrebs

[0079] Leuprolidacetat, ein LHRH-Agonist, wirkt bei ständiger Verabreichung in therapeutischen Dosen als starker Hemmstoff der Gonadotropin-Sekretion. Tests an Tieren und Menschen deuten darauf hin, dass nach einer anfänglichen Stimulation die andauernde Gabe von Leuprolidacetat eine Suppression der testikulären Steroidgenese bewirkt. Dieser Effekt ist bei Unterbrechung der Arzneimitteltherapie reversibel. Die Verabreichung von Leuprolidacetat führte zu einer Wachstumshemmung bestimmter hormonabhängiger Krebsarten (Prostatatumore bei männlichen Noble- und Dunning-Ratten und DMBA-induzierte Mammatumore bei weiblichen Ratten) sowie zu Atrophie der reproduktiven Organe. Beim Menschen bewirkt die Verabreichung von Leuprolidacetat eine anfängliche Steigerung der Zirkulationspegel des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH), was zu einer vorübergehenden Erhöhung der Pegel der gonadalen Steroide (Testosteron und Dihydrotestosteron beim Mann) führt. Die kontinuierliche Gabe von Leuprolidacetat jedoch führt zu niedrigeren LH- und FSH-Pegeln. Beim Mann wird Testosteron auf Kastrat-Niveau reduziert. Diese Abnahmen treten innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach Beginn der Behandlung auf, und Kastrat-Niveau von Testosteron bei Patienten mit Prostatakrebs wurde über Zeiträume von mehreren Jahren hinweg beobachtet. Oral verabreicht ist Leuprolidacetat unwirksam.

[0080] Die Systeme werden gemäß Beispiel 7 hergestellt und wie beschrieben eingesetzt. Die kontinuierliche Verabreichung von Leuprolid für ein Jahr unter Verwendung dieser Systeme reduziert Testosteron auf Kastrat-Niveau.

Patentansprüche

1. Fluidaufsaugende Vorrichtung zur Verabreichung eines Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung, wobei die Vorrichtung ein in Wasser quellbares halbdurchlässiges Material in Form eines Stopfens um-

fasst, der in abdichtender Beziehung mit der Innenfläche in einem Ende eines undurchlässigen Speichers aufgenommen ist, sowie einen Wirkstoff, der aus der Vorrichtung verdrängt werden soll, wenn das in Wasser quellbare Material quillt, wobei der Wirkstoff Leuproliid ist.

2. Fluidaufsaugende Vorrichtung zur Verabreichung eines Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung, wobei die Vorrichtung ein in Wasser quellbares halbdurchlässiges Material in Form eines Stopfens umfasst, der in abdichtender Beziehung mit der Innenfläche in einem Ende eines undurchlässigen Speichers aufgenommen ist, sowie einen Wirkstoff, der aus der Vorrichtung verdrängt werden soll, wenn das in Wasser quellbare Material quillt, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Faktor VIII und Faktor IX ausgewählt wird.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das halbdurchlässige Material aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus plastifizierten Cellulosematerialien, Polyurethanen und Polyamiden besteht.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das Seitenverhältnis Länge zu Durchmesser des Stopfens 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das halbdurchlässige Material in einem offenen Ende des Speichers angebracht wird.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das halbdurchlässige Material in einem Hohlraum in diesem Speicher angebracht wird.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei der Hohlraum eine Form hat, die aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus einer zylindrischen, einer gestuften, einer schraubenförmigen und einer eingeschnürten Konfiguration besteht.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei der Wirkstoff an eine von der Vorrichtung entfernte Stelle verabreicht wird.

9. Verfahren zum Herstellen eines fluidaufsaugenden implantierbaren Wirkstoff-Verabreichungssystems zur Verabreichung eines Wirkstoffes an eine Fluid-Anwendungsumgebung für einen vorgegebenen Verabreichungszeitraum, wobei das Verfahren das Spritzgießen eines in Wasser quellbaren halbdurchlässigen Stopfens in ein Ende eines undurchlässigen Speichers umfasst, derart, dass der halbdurchlässige Stopfen von dem Speicher geschützt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das halbdurchlässige Stopfenmaterial ein Material auf Polyurethanbasis ist.

11. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das halbdurchlässige Stopfenmaterial ein Material auf Polyamidbasis ist.

12. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das halbdurchlässige Stopfenmaterial ein plastifiziertes Material auf Cellulosebasis ist.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

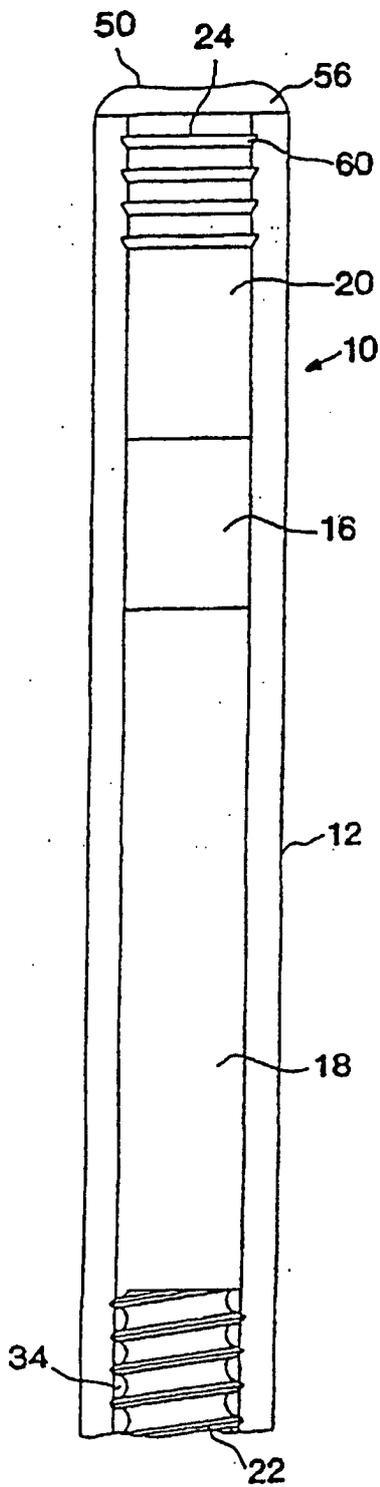


FIG. 1

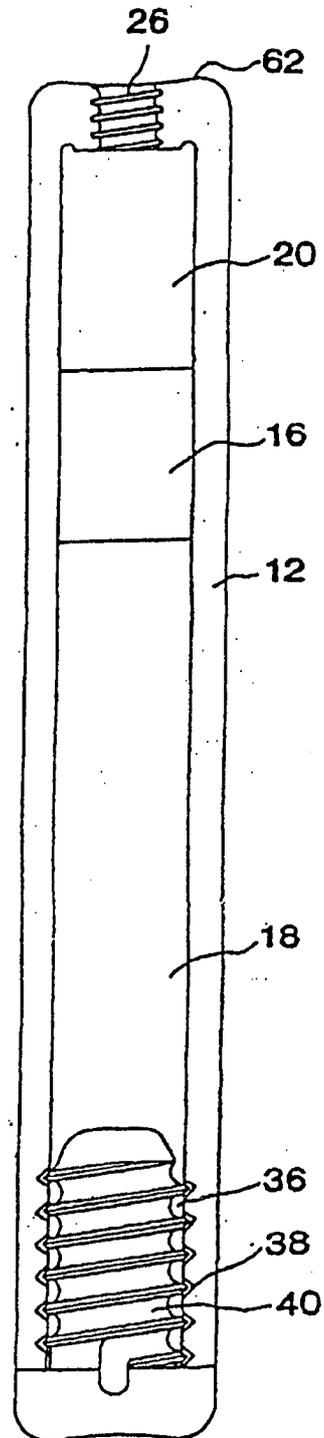


FIG. 2

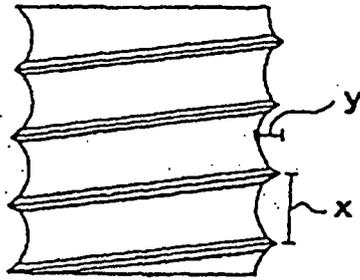


FIG. 3

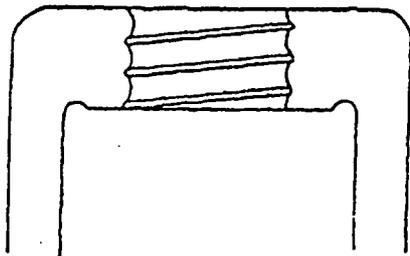


FIG. 7

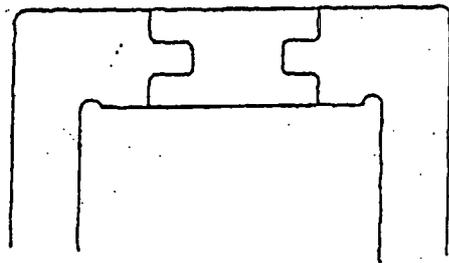


FIG. 8

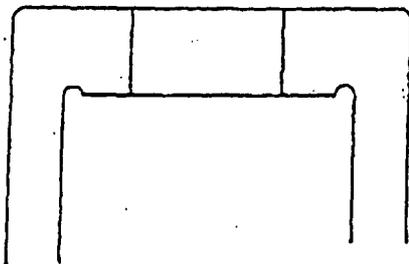


FIG. 5

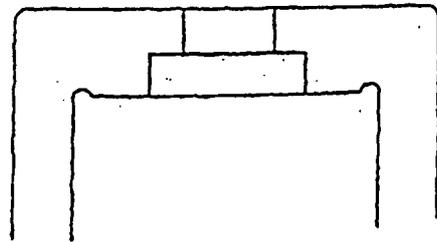


FIG. 6

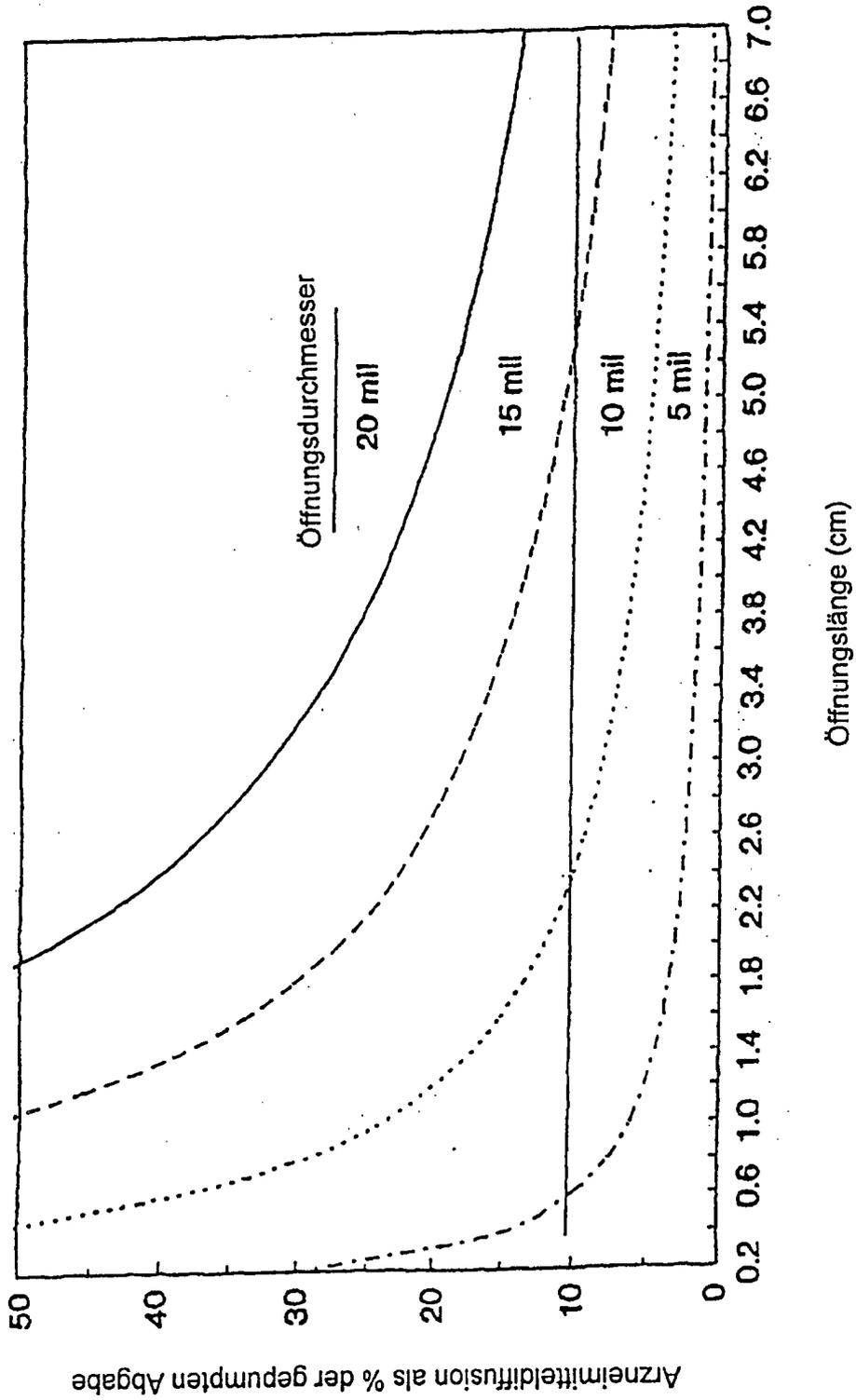


FIG.4

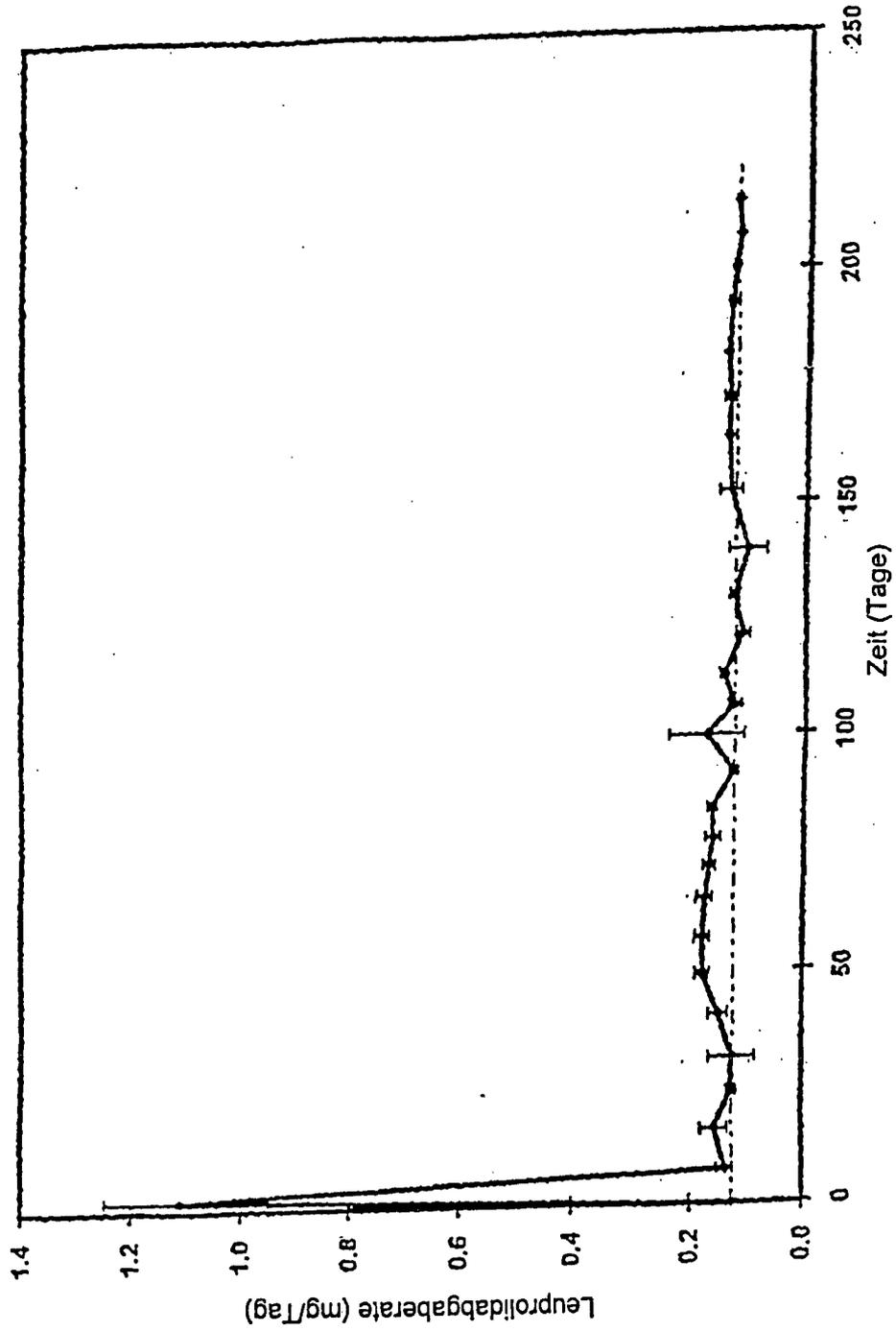


FIG.9

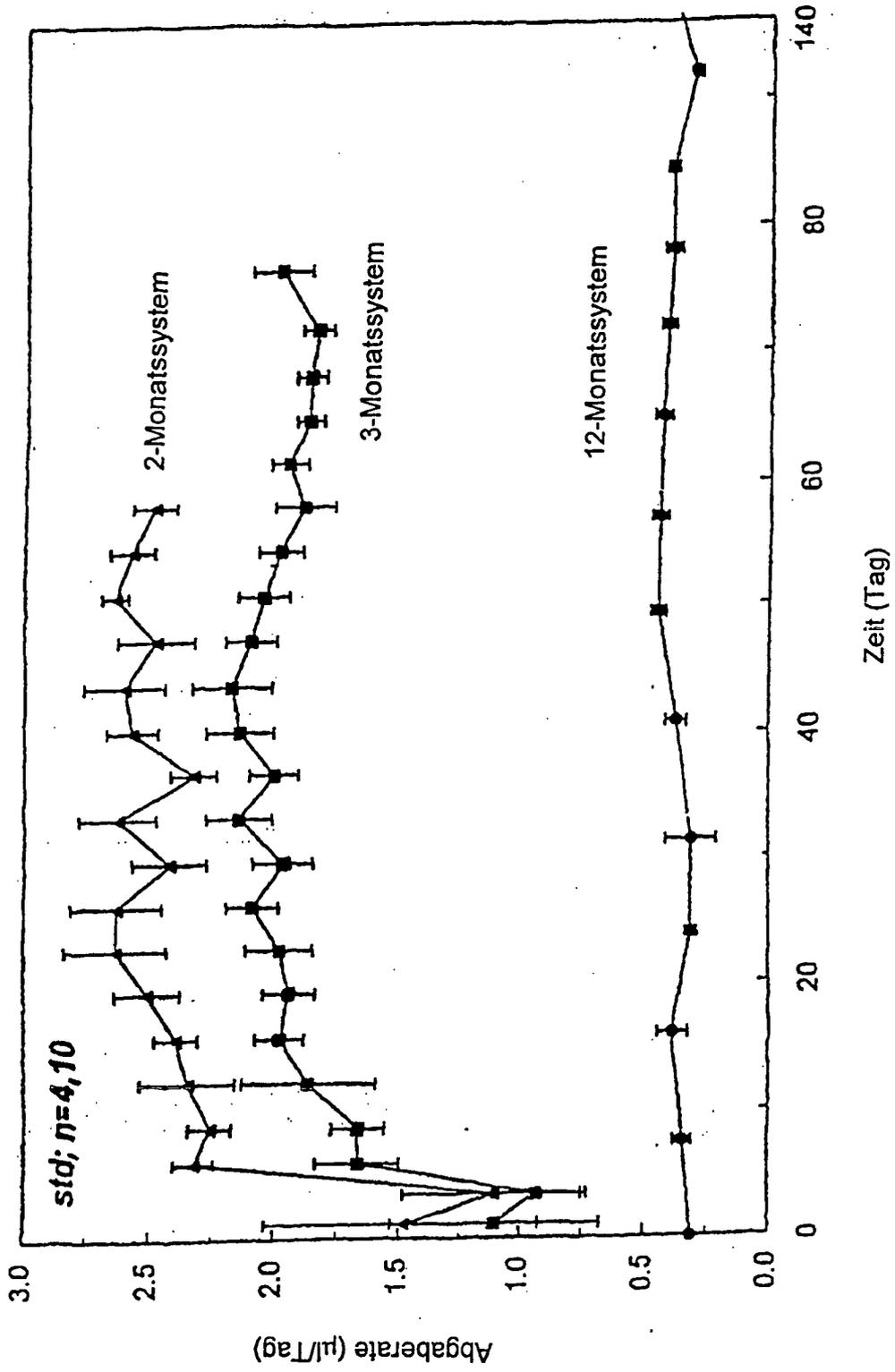


FIG.10

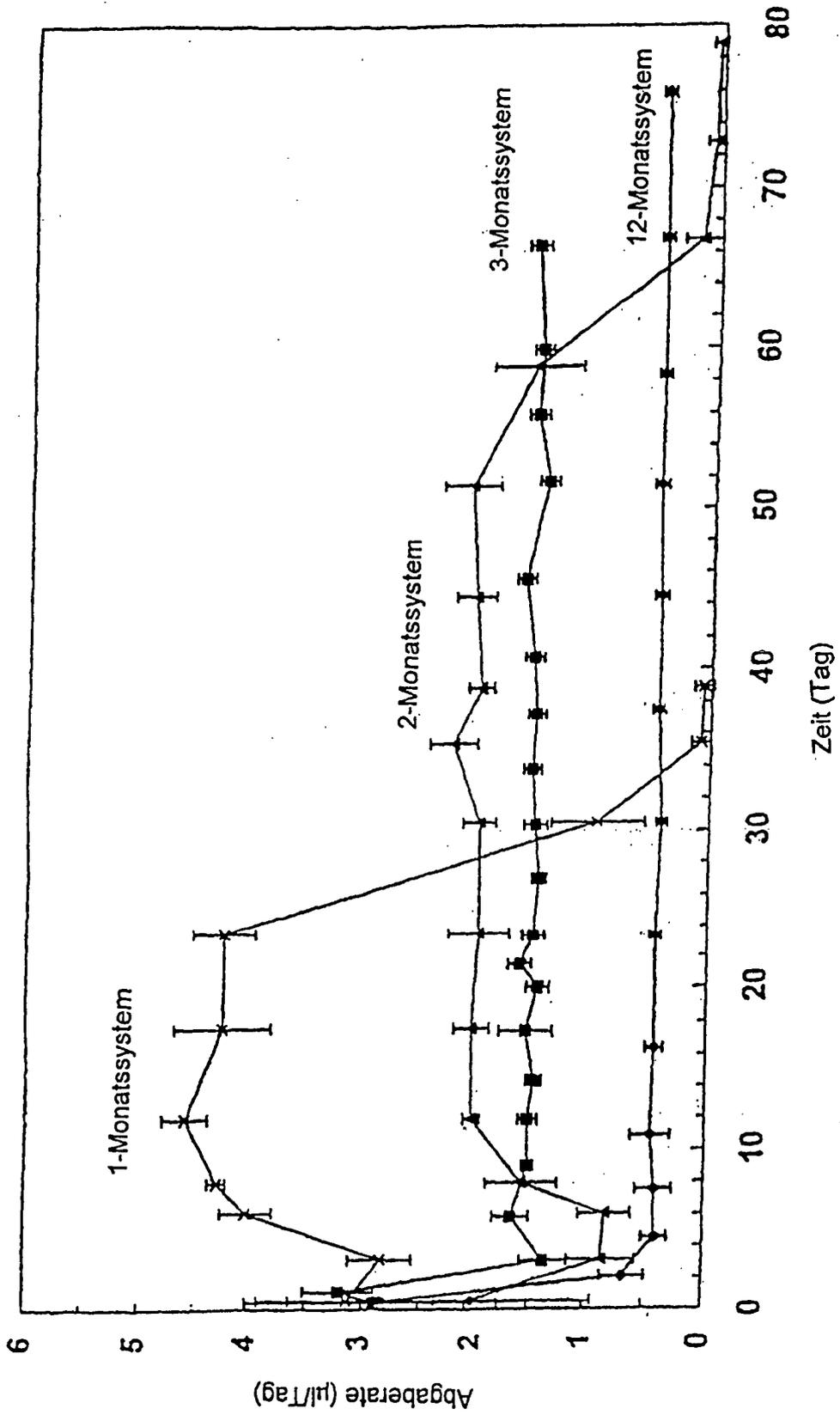


FIG. II