



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 196 06 804 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/50

21 Aktenzeichen: 196 06 804.5
22 Anmeldetag: 23. 2. 96
43 Offenlegungstag: 28. 8. 97

DE 196 06 804 A 1

71 Anmelder:
Borrmann, Peter, Dr., 26127 Oldenburg, DE
74 Vertreter:
Jabbusch, W., Dipl.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw., 26135
Oldenburg

72 Erfinder:
Jund, Philippe, Dr., Jacou, FR; Kim, Seong Gon, Dr.,
East Lansing, Mich., US; Tománek, David, Dr., East
Lansing, Mich., US; Borrmann, Peter, Dr., 26127
Oldenburg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren und Behältnis zur planmäßigen Freisetzung einer Wirksubstanz

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur planmäßigen Freisetzung einer Wirksubstanz, die in einem vorzugsweise mikroskopisch kleinen Behältnis untergebracht ist, wobei das Behältnis planmäßig die zuvor in dem Behältnis transportierte Wirksubstanz freigibt, insbesondere zur medizinischen Therapie, vorzugsweise zur gezielten Medikation.
Des weiteren betrifft die Erfindung ein Behältnis, vorzugsweise eine Mikrokapsel, die eine Wirksubstanz enthält und zur Durchführung des vorgenannten Verfahrens geeignet ist. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine gezielte lokale Freisetzung der Wirksubstanz zu ermöglichen. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Behältnis nach einem Transport der Wirksubstanz bei Erreichen eines planmäßig vorgegebenen lokalen Ausgabebereiches zur gezielten Freisetzung der Wirksubstanz geöffnet wird.

DE 196 06 804 A 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur planmäßigen Freisetzung einer Wirksubstanz, die in einem vorzugsweise mikroskopisch kleinen Behältnis untergebracht ist, wobei das Behältnis plangemäß die zuvor in dem Behältnis transportierte Wirksubstanz freigibt, insbesondere zur medizinischen Therapie, vorzugsweise zur gezielten Medikation.

Des weiteren betrifft die Erfindung ein Behältnis, vorzugsweise eine Mikrokapsel, die eine Wirksubstanz enthält und zur Durchführung des vorgenannten Verfahrens geeignet ist.

Insbesondere in der Medizin ist es grundsätzlich bereits bekannt, eine Wirksubstanz, beispielsweise eine toxische Substanz, in einer inerten Mikrosphäre unterzubringen, also in einem vorzugsweise mikroskopisch kleinen Behältnis, z. B. einer Mikrokapsel, einzuschließen. Zu einer gezielten, insbesondere lokalen Medikation, beispielsweise in einem ganz bestimmten Organ oder Organbereich, soll das Behältnis die Wirksubstanz möglichst dann freigeben, wenn es sich in diesem Zielbereich befindet. Das Behältnis soll also die in ihm enthaltene Wirksubstanz planmäßig nach einer bestimmten Zeit oder nach einem bestimmten Weg bzw. an einem bestimmten Ort abgeben.

Bisher ist man für diesen Zweck so vorgegangen, daß das Material der Behältniswand ein Material war, welches sich nach einer gewissen Zeit so weit zersetzt, daß es dann zwangsläufig die in ihm enthaltene Wirksubstanz freigibt. Die Medikation erfolgte also quasi nach einem Zeitplan, wobei vorherberechnet wurde, zu welcher Zeit sich das Behältnis an einem bestimmten Ort befindet, um die zeitliche Zersetzung des Materials, beispielsweise durch die gewählte Wandstärke oder das gewählte Material selbst, auf diese Zeit abzustimmen.

Dieses Verfahren ist aber dennoch relativ ungenau bezüglich seiner lokalen Zielgenauigkeit. Insbesondere bei der Behandlung von Tumoren oder dergleichen wäre es wünschenswert, wenn die Wirksubstanz aus dem Behältnis definitiv nur genau am Ort des entdeckten Tumors abgegeben wird, was sich zeitlich nicht genau genug berechnen und vorbestimmen läßt.

Ähnliche Aufgaben und Zielsetzungen könnten sich auch im nicht-medizinischen Bereich ergeben, beispielsweise bei dem Transport und der zielgenauen Abgabe von Substanzen bei hochempfindlichen, komplexen Geräten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine gezielte lokale Freisetzung der Wirksubstanz zu ermöglichen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Behältnis nach einem Transport der Wirksubstanz bei Erreichen eines planmäßig vorgegebenen lokalen Ausgabebereiches zur gezielten Freisetzung der Wirksubstanz geöffnet wird.

Erfindungsgemäß ist also mit Vorteil vorgesehen, daß das Behältnis bei Erreichen eines lokalen Zielbereiches aktiv geöffnet wird, so daß eine zielgenaue Freisetzung der Wirksubstanz möglich ist, wobei die unsichere Methode gemäß des Standes der Technik, das Behältnis sich über eine vorbestimmbare Zeitdauer zersetzen zu lassen, vermieden wird, weil bei der bekannten Methode nicht gewährleistet ist, ob nach der vorbestimmten Zeit tatsächlich der vorbestimmte lokale Bereich erreicht ist. Auch die vorbestimmte Zeitdauer läßt sich nur ungenau errechnen und einstellen. Auch die Transportwege sind nicht immer vorherbestimmbar.

Eine Weiterbildung der Erfindung, für die auch selbständiger Schutz beansprucht wird, zeichnet sich dadurch aus, daß der Wirksubstanz in das Behältnis eine den Öffnungsvorgang durch ihre Aktivierung vornehmende bzw. begünstigende Aktionssubstanz beigegeben wird, deren Aktivierung planmäßig lokal gezielt vorgenommen wird. Erfindungsgemäß wird also in das Behältnis eine Aktionssubstanz zugefügt, die in der Lage ist, quasi ferngesteuert, das Behältnis zu öffnen.

Eine Möglichkeit, das Behältnis zu öffnen, besteht erfindungsgemäß darin, den Druck im Innern des Behältnisses bis zu dessen Zerbersten bzw. Aufplatzen, zu erhöhen, was durch eine Erhöhung der Entropie der Aktionssubstanz und/oder durch eine Erhöhung der kinetischen Energie der Aktionssubstanz möglich wäre.

Eine andere und ggf. bevorzugte Weiterbildung der Erfindung sieht jedoch vor, daß die Aktionssubstanz zur Durchstoßung der Behältnishülle angeregt wird, also das Behältnis tatsächlich mikro-mechanisch geöffnet wird.

Für alle vorgenannten Methoden kommt erfindungsgemäß eine Aktionssubstanz in Betracht, die aus Partikeln besteht, die durch ein Magnetfeld in ihrer Bewegung und/oder Strukturbildung einflußbar sind, wobei das die Aktionssubstanz enthaltende Behältnis planmäßig einem lokal begrenzten Magnetfeld ausgesetzt wird. Für die Erzeugung eines solchen Magnetfeldes kommt ein lokal angeordneter Permanentmagnet, der beispielsweise in einem menschlichen Körper implantiert ist, in Betracht. Es käme aber auch in Betracht, elektromagnetische Magnetfelder, unter Umständen auch Wechselfelder, zu verwenden, beispielsweise mit Hilfe eines Computertomographen lokal begrenzt auszubilden. Durch ein magnetisches Wechselfeld könnte in erster Linie die kinetische Energie der Aktionssubstanz vergrößert werden, während durch das statische Feld sowohl die Entropie vergrößert werden könnte als auch eine mechanische Wirkung der magnetischen Partikel ausgelöst werden könnte.

Es können magnetische Partikel als Aktionssubstanz verwendet werden, die eine mehr oder weniger ringförmige Struktur bilden, sich also zu einem Ring anordnen. Bei Anlegen eines Magnetfeldes richten sich dagegen diese Partikel zu einer linearen Kette parallel zu den Feldlinien des Magnetfeldes aus, indem also die Ringstruktur aufgebrochen wird. Es ist offensichtlich, daß die Länge der Kettenstruktur größer ist als zuvor der Durchmesser der Ringstruktur war, so daß durch die Ausbildung einer dornartigen linearen Kette das Wandmaterial des Behältnisses durchstoßen werden kann. Zumindest kann es mechanisch so stark gespannt werden, daß es zerreißt. Gleichzeitig besitzt die lineare Kettenstruktur die höhere Entropie, so daß zudem der Innendruck im Behältnis wächst, was zusätzlich das Aufplatzen des Behältnisses begünstigt. Als vorzugsweise kugelförmige magnetische Partikel kommen Partikel aus Magnetit oder anderen Eisenoxiden in Betracht. Letztlich sind alle hochparamagnetischen Substanzen geeignet, also eine Vielzahl von nicht im Einzelnen auflistbarer Legierungen.

Für ein Behältnis, vorzugsweise eine Mikrokapsel, die eine Wirksubstanz enthält, und die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignet ist, wird selbständiger Schutz beansprucht. Ein solches Behältnis zeichnet sich dadurch aus, daß es eine Aktionssubstanz enthält, die aus magnetisch einflußbaren Partikeln besteht.

Eine nächste Weiterbildung der Erfindung sieht vor,

daß die magnetisch unbeeinflussten Partikel in einer Ringstruktur vorliegen, während die magnetisch beeinflussten Partikel in wenigstens einer sich parallel zum Magnetfeld ausgerichteten linearen Kette vorliegen.

Das Behältnis hat vorzugsweise einen Durchmesser von etwa 5×10^{-7} m, während der Durchmesser eines Partikels der Aktionssubstanz etwa 2×10^{-8} m beträgt.

In dem Behältnis kann also eine Mehrzahl von Partikeln, vorzugsweise 6 bis 14 Partikel, untergebracht werden, und zwar zusätzlich zur Wirksubstanz, so daß eine aus diesen Partikeln gebildete Kette mit Sicherheit in der Lage ist, das Behältnis an einem vorbestimmten Ort zum Öffnen zu bringen. Eine zu lange Kette von Partikeln könnte allerdings nachteilige Labyrinthstrukturen bilden. Die kleinen magnetischen Partikel selbst sind ihrerseits so herstellbar und auswählbar, daß sie auch medizinisch völlig unbedenklich sind.

Zusätzlich kann die Wandung des Behältnisses aus einem Material hergestellt werden, das relativ leicht zu durchbrechen ist. Beispielsweise kann das Behältnis erfindungsgemäß aus Zellulose bestehen. Grundsätzlich kommen als Material für die Wandung des Behältnisses sowohl biologisch abbaubare (biodegradable) als auch biologisch nicht abbaubare (nonbiodegradable) Substanzen in Betracht. Geeignet wären beispielsweise: Albumin-, Poly(Alkylcyanoacrylate)-Mikrosphären, Ethylcellulose- und Polyglutaraldehyde-Mikrokapseln. Das Behältnis selbst ist möglichst so bemessen, daß es ohne weiteres beispielsweise in eine Blutbahn injiziert werden kann und durch feinste Kapillargefäße bis zu einem bestimmten lokalen Ort transportiert werden kann. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es unwesentlich, wann das Behältnis am Zielort eintrifft, da es ohnehin erst dann geöffnet wird, wenn es in den Einflußbereich, des sehr begrenzt lokal ausgebildeten Magnetfeldes gerät.

Auch eigentlich toxische Stoffe können daher zur gezielten lokalen Therapie, beispielsweise zur Zerstörung von Karzinomen, Tumoren oder Metastasen verwendet werden, ohne daß das gesunde Umfeld des Organs geschädigt wird.

Ein Ausführungsbeispiel, aus dem sich weitere erfinderische Merkmale ergeben, ist in der Zeichnung schematisch dargestellt.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein erfindungsgemäßes Behältnis und

Fig. 2 zeigt das Behältnis gemäß Fig. 1 nach der aktiven Öffnung.

Fig. 1 zeigt schematisch im Querschnitt ein Behältnis, das eine nicht näher dargestellte Wirksubstanz, beispielsweise eine Flüssigkeit, enthält. Außerdem enthält das Behältnis 1, welches selbst eine Kugelform aufweist, eine Anzahl von magnetisch beeinflussten, im wesentlichen in Kugelform angedeuteter Partikel 2, die nicht von einem äußeren Magnetfeld beeinflusst sind und sich daher zu einer Ringstruktur zusammengelegt haben.

Wird ein äußeres Magnetfeld angelegt, so bricht die Ringstruktur auf und die magnetisch beeinflussbaren Partikel 2 bilden eine lineare Kette, wie dies in Fig. 2 dargestellt ist. Durch die sich dadurch ergebenden Längenerstreckung der Partikelkette wird das Behältnis 1 zunächst langgestreckt deformiert und schließlich geöffnet bzw. es zerreißt unter dem dadurch entstehenden Druck. Zusätzlich weist die lineare Kette gegenüber der Ringstruktur eine höhere Entropie auf, so daß innerhalb des Behältnisses durch das Anwachsen der Entropie ein höherer Druck erzeugt wird, der ebenfalls das Zerplatzen des Behältnisses begünstigt. Die Wirksubstanz, bei-

spielsweise eine Flüssigkeit, wird aus dem geöffneten Behältnis 1 freigesetzt.

Die lineare Kette ist parallel zu den Feldlinien des beeinflussenden Magnetfeldes ausgerichtet. Unter Umständen können auch mehrere parallele Ketten entstehen. Da aber eine relativ große Anzahl magnetisch beeinflussbarer Partikel zusätzlich zur Wirksubstanz in dem Behältnis untergebracht werden kann, können auch derartige Teilkettenstränge eine solche Ausdehnung erreichen, daß das Behältnis zum Zerreißen gebracht wird.

Die Größenverhältnisse zwischen magnetisch beeinflussbaren Partikeln 2 und dem Behältnis 1 sind nicht maßstäblich in der Zeichnung dargestellt. Tatsächlich kann das Behältnis 1 etwa den fünfzigfachen Durchmesser gegenüber einem magnetisch beeinflussbaren Partikel 2 aufweisen, so daß eine sehr viel größere Anzahl derartiger Partikel 2 als dies zeichnerisch dargestellt ist in dem Behältnis 1 angeordnet werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur planmäßigen Freisetzung einer Wirksubstanz, die in einem, vorzugsweise mikroskopisch kleinen Behältnis untergebracht ist, wobei das Behältnis plangemäß die zuvor in dem Behältnis transportierte Wirksubstanz freigibt, insbesondere zur medizinischen Therapie, vorzugsweise zur gezielten Medikation, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Behältnis nach einem Transport der Wirksubstanz bei Erreichen eines planmäßig vorgegebenen lokalen Ausgabebereiches zur gezielten Freisetzung der Wirksubstanz geöffnet wird.
2. Verfahren, vorzugsweise nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirksubstanz in das Behältnis eine den Öffnungsvorgang durch ihre Aktivierung vornehmende bzw. begünstigende Aktionssubstanz beigegeben wird, deren Aktivierung planmäßig lokal gezielt vorgenommen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Druck im Inneren des Behältnisses bis zu dessen Zerbersten erhöht wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Entropie, insbesondere die Vibrationsentropie, der Aktionssubstanz erhöht wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die kinetische Energie der Aktionssubstanz erhöht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktionssubstanz zur Durchstoßung der Behältnishülle bzw. Behältniswandung angeregt wird.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktionssubstanz aus Partikeln besteht, die durch ein Magnetfeld in ihrer Bewegung und/oder Strukturbildung beeinflussbar sind und daß das die Aktionssubstanz enthaltende Behältnis planmäßig einem lokal begrenzten Magnetfeld ausgesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeugung des Magnetfeldes ein lokal angeordneter Permanentmagnet verwendet wird.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Magnetfeld ein elektromagnetisches Feld, vorzugsweise eines Computertomographen, verwendet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Magnetfeld ein elektromagnetisches Wechselfeld verwendet wird.
11. Behältnis, vorzugsweise Mikrokapsel, die eine Wirksubstanz enthält, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Aktionssubstanz enthält, die aus magnetisch beeinflussbaren Partikeln besteht.
12. Behältnis nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die magnetisch unbeeinflussten Partikel (2) in einer Ringstruktur vorliegen, während die magnetisch beeinflussten Partikel (2) in wenigstens einer sich parallel zum Magnetfeld ausrichtenden linearen Kette vorliegen.
13. Behältnis nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Behältnis (1) einen Durchmesser von etwa 5×10^{-7} m hat, während der Durchmesser eines Partikels (2) der Aktionssubstanz etwa 2×10^{-8} m beträgt.
14. Behältnis nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Behältnis (1) aus Zellulose besteht.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

