



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 06 365 T2 2006.03.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 200 151 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 06 365.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/01789**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 921 653.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/080937**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 31/00 (2006.01)**

A61F 13/20 (2006.01)

A61F 5/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0009914 20.04.2000 GB

(73) Patentinhaber:

**Metris Therapeutics Ltd., Wokingham, Berkshire,
GB**

(74) Vertreter:

Vonnemann, Kloiber & Kollegen, 80796 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

KNOX, Peter, Berkshire RG10 0SP, GB

(54) Bezeichnung: **Medikamentenabgabevorrichtung zum Einsetzen in die Vagina, das Rektum oder die Nasenhöhle**

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

[0001] Die Erfindung betrifft Medikamentenabgabevorrichtungen zur Einführung in die Vagina, Rektum oder Nasalhöhle. Die Vorrichtungen nutzen die sehr vaskularisierte Struktur des Vaginal-/ Nasen- und Rektumschleimhautgewebes, um pharmazeutische Reagenzien an lokalisierte Bereiche und/oder in darunter liegende Gewebe abzugeben.

[0002] Die Vagina-/ Rektum- und Nasalhöhle ergeben einen hervorragenden Weg zur Verabreichung pharmazeutischer Reagenzien aufgrund der reichlichen Blutversorgung dieser Regionen. Die Abgabe des Reagens über die Gewebewand ist im Allgemeinen schnell. Jede der vaginalen, rektalen und nasalen Verabreichung kann ein bevorzugter Weg sein, wenn das Medikament durch lokale Bedingungen die man im Magen antrifft, zerstört werden kann. Andere sehr wichtige Situationen treten auf, wenn der orale Weg ausgeschlossen ist, wenn ein Erbrechen auftrat oder es wahrscheinlich ist, aufzutreten, wenn der Patient nicht in der Lage ist, erfolgreich zu schlucken kann und wenn der Patient bewusstlos ist.

[0003] Der vaginale Verabreichungsweg ist bekannt zur Abgabe pharmazeutischer Reagenzien nützlich zu sein, welche ihren Wirkungsort innerhalb von Geweben oder Organen nahe der Vagina haben, insbesondere zur Verabreichung an Vaginalgewebe, Uterus, Eierstöcke und Eileiter und andere Gewebe und Organe innerhalb der Peritonealhöhle. Pathologische Gewebsverletzungen in oder um diese Organe können auch auf diese Weise behandelt werden.

[0004] Die Vagina kann auch zur Abgabe von pharmazeutischen Reagenzien verwendet werden, die zur Verwendung in anderen Körperregionen vorgesehen sind. Die Verabreichung über die Vaginalhöhle ist insbesondere nützlich, wo andere Formulierungen ungeeignet sind, zum Beispiel Situationen, wo pharmazeutische Reagenzien den Magen verschlimmern oder beunruhigen oder schwierig oder unmöglich oral zu verabreichen sind. Solche Reagenzien können gewöhnlich intravaginal verabreicht werden.

[0005] Intravaginale Vorrichtungen zur Abgabe pharmazeutischer Reagenzien und anderer Materialien in die Vaginalhöhle sind bekannt. Solche Vorrichtungen sind entweder von dem Typ, wo ein Medikament in die Vorrichtung imprägniert ist oder von dem Typ, welcher ein eingekapseltes Medikament trägt.

[0006] Zum Beispiel offenbart das US-Patent 4,309,997 einen feuchten medizinischen Vaginaltampon, der mit einem Verhütungsmittel und einem Medikament zur Regelung von Venenkrankheit imprägniert ist.

[0007] US-Patent 4,318,405 offenbart einen Tam-

pon, welcher eine Kapsel aus abbaubarem Material hat, das an einem Ende teilweise eingebettet ist. Der Tampon wird in die Vagina eingeführt und dient sowohl zur Abgabe als auch zum Zurückhalten des eingekapselten Medikaments in der Vaginalhöhle. Das Patent offenbart auch ein Mittel zum Vorbefeuchten des Tampons, um die Kapsel zu aktivieren.

[0008] US-Patent 5,527,534 offenbart einen Schwamm, der mit einer Flüssigkeit imprägniert ist, die eine effektive Menge eines aktiven pharmazeutischen Mittels enthält, zur Einführung in die Vaginalhöhle.

[0009] US-Patent 5,273,521 offenbart eine Tampon-Anordnung, die ausgelegt ist zum Tragen eines Medikaments in einer länglichen Aushöhlung, die in dem Tampon ausgebildet ist. Das Medikament kann selektiv in die Vaginalhöhle von der Aushöhlung unter Verwendung eines röhrenförmigen Einführers abgeschoben werden.

[0010] Ein Nachteil der Intravaginalvorrichtungen, die oben beschrieben sind, besteht darin, dass dort, wo der Tampon oder Schwamm ein absorbierendes Material umfasst, es selbst viel von dem pharmazeutischen Mittel absorbieren wird. Andererseits, wo die Intravaginalvorrichtung nicht absorbierendes Material umfasst oder mit einem Medikament gesättigt ist, wird die natürliche Tendenz der Vaginalhöhle, Flüssigkeit abzuspülen, in dem Ausstoß von sehr viel von dem Medikament aus der Vagina resultieren, vor allem bei Menstruation.

[0011] Die Bewegung von pharmazeutischen Molekülen von der Vaginalhöhle in die umgebenden Gewebe ist gewöhnlich ein einfacher Diffusionsvorgang. Nettodiffusion kann durch die Gleichung angegeben werden:

$$\text{Nettodiffusion} = k \cdot D \cdot (C_{\text{vag}} - C_{\text{tiss}});$$

worin k eine Konstante ist, D die Diffusionskonstante für das Molekül ist, C_{vag} die molekulare Konzentration in der Vagina ist an der Oberfläche der Schleimhaut und C_{tiss} die molekulare Konzentration in dem die Vagina umgebenden Gewebe ist.

[0012] Wenn C_{vag} aufgrund von Absorption in eine Vaginalvorrichtung oder aufgrund des Abspülens von pharmazeutischem Mittel mit Vaginalfluiden abfällt, wird daher die Nettodiffusion von Molekülen des pharmazeutischen Reagens über die Vaginalschleimhaut auch abfallen. Um maximale Aufnahmegeschwindigkeiten von Medikamenten von der Vaginalhöhle über die Vaginalschleimhaut und in die umgebenden Gewebe und Körperfluide zu erzielen, sollte C_{vag} auf einem höchstmöglichen Niveau gehalten werden.

[0013] Konventionelle intravaginale Vorrichtungen erzielen dieses Ergebnis nicht. Zum Beispiel versucht US-Patent Nr. 5,299,581, dieses Problem durch Verwendung einer Intravaginalvorrichtung zu umgehen, die einen Körper hat, der ein absorbierendes Material umfasst und eine blattartige Bedeckung, welche gegenüber Vaginalfluid undurchlässig ist. Die Vorrichtung umfasst Mittel, um ein Medikament auf der blattartigen Abdeckung abzustoßen, wenn die Vorrichtung einmal in die Vagina eingeschoben ist. Es gibt auch Mittel, das Entweichen überschüssigen Fluids aus der Vagina zu beschränken, was eine bevorzugte Ausführung in der Form eines Schwamms oder Einlagentampons am unteren Ende der Vorrichtung ist. Diese Vorrichtungen vermindern daher die Absorption des Medikaments in den Kern der Vorrichtung in einem gewissen Ausmaß. Hingegen ist es ein Erfordernis dieser Vorrichtung, dass die Medikamente in flüssiger Form vorliegen müssen. Solche Vorrichtungen sind daher nicht geeignet für die anhaltende Freisetzung von Medikamenten. Weiter nach Einführung in die Vorrichtung muss das Medikament aktiv in die Vagina über eine Röhre innerhalb der Vorrichtung eingeführt werden. Dies ist mühsam und unkomfortabel für die Anwenderin. Obwohl die Vorrichtungen ausgelegt sind, überschüssiges Fluid zu absorbieren, sind sie darüber hinaus ungeeignet zur Verwendung bei Menstruation anstelle eines konventionellen absorbierenden Artikels.

[0014] US 5,846,216 offenbart ein Infusionssystem zum Verabreichen von Medikamenten an einen Patienten. Das Infusionssystem umfasst ein Abgaberohr mit einem der Enden verbunden an einer Medizin-Flüssigkeitsversorgung und das andere Ende gekoppelt an einen Abgabekopf. Der Abgabekopf schließt eine Kontaktfläche ein und ist konfiguriert, um in einer Körperhöhle eines Patienten so platziert zu werden, dass die Kontaktfläche die Muskose- bzw. Schleimhautmembran des Körpers kontaktiert.

[0015] Die nasale und rektale Schleimhaut ergibt auch eine verwendbare anatomische Stelle zur systematischen Medikamentenabgabe. Das Nasalgewebe ist sehr vaskularisiert, wobei es eine attraktive Stelle zur schnellen und effizienten systemischen Absorption ergibt. Die erwachsene Nasalhöhle hat eine Kapazität von etwa 20 ml mit einer großen Oberfläche (annähernd 180 cm²) zur Medikamenten-Absorption, aufgewandt durch die Mikrovilli, die entlang der pseudogeschichteten kolonnenartigen Epithelzellen der Nasenschleimhaut vorliegen. Für niedermolekulare Nicht-Peptidverbindungen ist die intranasale Bioverfügbarkeit als vergleichbar mit der von Injektionen gezeigt worden. Die Nasenschleimhaut erwies sich als zugänglich für systemische Absorption bestimmter Peptide sowie für nicht-Peptid-Medikamentmoleküle. Der Nasalweg ist vorteilhaft für Nicht-Peptidmedikamente, da sie kaum oral absorbiert werden.

Der zusätzliche Vorteil der Nasalabsorption besteht darin, dass sie den Erstdurchgangsmetabolismus durch die Leber vermeidet.

[0016] Der Nasalweg bietet auch Vorteile, wenn schnelle und regulierte Aufnahme eines Medikaments erforderlich ist wie bei der Regelung von akuter Entzündung, akuter Atmungsstörung, Erbrechen, Migräne und akuten kardiologischen Ereignissen.

[0017] Die vorliegende Erfindung zielt darauf ab, verbesserte Vorrichtungen zur Abgabe von pharmazeutischen Mitteln über die Vaginal-/ Nasen- oder Rektumwände zu ergeben. Insbesondere zielt die vorliegende Erfindung darauf ab, ein einfache Anwendung, einfach zu verwendende und komfortable Vorrichtung zu ergeben, welche eine verstärkte Aufnahme von Medikament ergibt und welche unabhängig von lokalen Bedingungen in der Vagina/ Rektum oder Nasalhöhle eingesetzt werden kann.

[0018] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung bereit gestellt, die ausgelegt ist zum Einschleiben in die Vagina-/ Rektum- oder Nasalhöhle, wobei die Vorrichtung einen Körper, eine Schicht von fluidundurchlässigem Material an wenigstens einem Teil des Körpers und eines oder mehreren pharmazeutische Mittel umfasst, die an die Oberfläche des Materials abgewandt von dem Körper befestigt sind, worin der Körper ein absorbierendes Material umfasst.

[0019] Das fluidundurchlässige Material bildet eine Lage zwischen dem pharmazeutischen Mittel und dem Körper der Vorrichtung. Diese Lage verhindert direkte Diffusion des pharmazeutischen Mittels in die Vorrichtung selbst, weshalb sie eine hohe Konzentration pharmazeutischen Mittels in der Nähe der Gewebewand aufrecht erhält und die Nettodiffusion des Medikaments über die Schleimhaut erhöht. Die Anwesenheit der fluidundurchlässigen Lage vermindert die umgekehrte Abhängigkeit von der Aufnahme des Medikaments zur Fluidbewegung in und durch die Vaginal-/ Rektal- oder Nasalhöhle. Im Fall der intravaginalen Vorrichtung der Erfindung erlaubt diese fluidundurchlässige Lage eine verstärkte pharmazeutische Aufnahme, die bei Menstruation unabhängig vom Volumen des Menstruationsflusses aufrecht erhalten werden muss.

[0020] Die fluidundurchlässige Lage sollte ein Inertmaterial sein, welches daher sicher zur inneren Anwendung ist. Die Lage sollte ausreichend flexibel und stark sein, um geeignet zur bequemen Herstellung der Vorrichtung zu sein. Beispiele von insbesondere geeigneten Materialien sind Polyethylen, Polypropylen, Polyester, Polyolefine, Gummi einschließlich Butadien und Butadien-Styrolgummis und silikonisierte Materialien.

[0021] Unter „fluidundurchlässig“ versteht man hierin ein Material, das eine wesentliche Menge von normalen intravaginalen, intrarektalen oder intranasalen Fluiden vom Durchdringen des Materials über den Anwendungszeitraum der Vorrichtung hinweg verhindert. Die fluidundurchlässige Schicht sollte vorzugsweise physikalische Merkmale derart haben, dass sie die Bewegung von Fluid über die Lage auf weniger als 10 Mikroliter pro Quadratcentimeter pro Minute ($10\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{min}$) bei STP (Standardtemperatur und Standarddruck) beschränkt, bevorzugter unter $5\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{min}$. Über die Anwendungsdauer der Vorrichtung werden vorzugsweise weniger als 5%, bevorzugter weniger als 2%, noch bevorzugter weniger als 1 % des pharmazeutischen Mittels durch die fluidundurchlässige Lage in den Körper der Vorrichtung dringen.

[0022] Die Dicke der fluidundurchlässigen Schranke ist vorzugsweise wenigstens $10\mu\text{m}$, bevorzugt $20\mu\text{m}$ bis 2mm , bevorzugter $50\mu\text{m}$ bis $100\mu\text{m}$, abhängig von der Stärke und Undurchlässigkeit des fluidundurchlässigen Materials, das verwendet wird. Für stärkere Materialien kann zum Beispiel eine dünnere Lage verträglich sein. Über den Zeitraum, wo die Vorrichtung in die Öffnung eingesetzt ist, ist es wichtig, dass das effektive Durchlässigkeitsmerkmal nicht kleiner sein sollte als die beschriebenen Durchlässigkeitseigenschaften. Jeder Vorrichtungstyp (intravaginal, intranasal und intrarektal) wird eine spezifische Maximal-Einsatzzeit haben, die in dem Beipackzettel des Produkts detailliert dargestellt sein wird.

[0023] Die fluidundurchlässige Lage und die pharmazeutischen Mittel können vor deren Befestigen bzw. Anheften an dem Körper der Vorrichtung kombiniert werden. Alternativ kann die fluidundurchlässige Lage an den Körper der Vorrichtung in einem ersten Stadium befestigt und die pharmazeutischen Reagenzien können an die fluidundurchlässige Lage in einem zweiten Stadium befestigt werden. Vorzugsweise werden eine oder mehrere Flecken des fluidundurchlässigen Materials auf die Oberfläche des Körpers der inneren Vorrichtung befestigt. In diesem Fall sollten die pharmazeutischen Mittel auf die Vorrichtung in Portionen aufgebracht werden, die koinzident mit den Positionen der Flecken sind. Vorzugsweise kapselt die fluidundurchlässige Lage nicht vollständig das pharmazeutische Mittel ein.

[0024] Die Form dieser Flecken kann regelmäßig oder unregelmäßig sein. Praktischerweise sind die Flecken von fluidundurchlässigem Material in Form von Rechtecken, Kreisen, Quadraten, Dreiecken, Ellipsen oder kreisförmigen Ringen. Wenn es einen oder mehrere Flecken gibt, können die Flecken die gleichen oder unterschiedliche Dimensionen haben.

[0025] Eine Anzahl verschiedener Verfahren kann verwendet werden, um das Medikament und fluidun-

durchlässige Lage an den Körper der Vorrichtung zu befestigen. Das spezielle verwendete Verfahren wird von der Größe der Vorrichtung, der Menge an Medikament und Form und Anordnung des wirksamen Inhaltsstoffs abhängen.

[0026] Ein Ansatz wird es sein, einfache physikalische Verfahren zu verwenden, um das Befestigen zu erzielen. In dieser Ausführung wird das fluidundurchlässige Material aufgesprüht oder aufgesprenkelt auf die Vorrichtung. Das Material kann gegebenenfalls vor Zugabe des Medikaments gefriergetrocknet werden. Alternativ kann die fluidundurchlässige Lage oder die fluidundurchlässige Lage und die Lage des pharmazeutischen Mittels an die Vorrichtung durch Verfahren befestigt werden, die zum Beispiel einschließen Hitzeversiegelung, Kleben, Nähen und Nadelstechen (needle-punching). Die fluidundurchlässige Lage kann an die Vorrichtung in Form eines Films oder in Form einer Flüssigkeit angewandt werden, die anschließend ein Film wird.

[0027] Um das pharmazeutische Mittel auf die Oberfläche der fluidundurchlässigen Lage zu beschichten, kann jedes konventionelle Verfahren verwendet werden, das bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet wird, zum Beispiel für Tabletten. Dieses verwendete besondere Verfahren wird wieder von der fraglichen pharmazeutischen Zusammensetzung und Größe und Anordnung der Portionen abhängen.

[0028] Ein Verfahren wird die Kompression, Herstellung, Verwendung von zusätzlich zu dem pharmazeutischem Mittel sein von verschiedenen verträglichen Anti-Adhäsivstoffen, Gleitmitteln, Auflösungsmitteln und Schmiermitteln. Direktes Zusammendrücken, Nassgranulierung oder Trockengranulierung sind unterschiedliche Verfahren des Herstellungsvorgangs.

[0029] Bevorzugt kann das pharmazeutische Mittel an die Vorrichtung unter Verwendung eines Klebstoffs gebunden werden, der Funktionen wie die fluidundurchlässige Schicht hat, zusätzlich zum Binden des pharmazeutischen Mittels. Bei den Klebefunktionen wie der fluidundurchlässigen Lage ist die bevorzugte Dicke der fluidundurchlässigen Lage $50\mu\text{m}$ bis $250\mu\text{m}$. Bei Anwendung der fluidundurchlässigen Klebelage und des pharmazeutischen Mittels an die Vorrichtung können einige pharmazeutische Mittel sich in den Klebstoff in dem Bereich an der Zwischenfläche zwischen dem pharmazeutischen Mittel und der fluidundurchlässigen Adhäsivschicht vermischen. In diesem Fall wird der in den fluidundurchlässigen Klebstoff gemischte Anteil des pharmazeutischen Mittels nicht als in der Menge von verfügbarem pharmazeutischen Mittel zur Abgabe eingeschlossen betrachtet, da dieser Teil von pharmazeutischem Mittel nicht in der Lage ist, die fluidundurchlässige Kleb-

stoffschicht zu verlassen.

[0030] Der Körper der Vorrichtung umfasst absorbierendes Material. Das absorbierende Material kann eine Zellulose- oder Zellosederivatfaser, Baumwolle, Stärke, Kunstseide, Schwamm, Holzwolle, Polyolefin, Polyester, Polyamid, Polyurethan, kreuzvernetzte Carboxymethylzellulose, Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Acrylamido-2-Methylpropansulfonsäure oder jedes Gemisch der obigen sein. Ein alternatives Material kann abgeleitet werden aus der Bildung von Hydrogelen durch Polymerisation von Reagenzien wie ungesättigten säurehaltigen Monomeren. Man kann betrachten, dass einige Materialien inhärent absorbierend sind, während in anderen Fällen es eher die Masse von Fasern ist als die individuelle Faser, welche Absorptionsmittel ist. Das Hinzufügen von oberflächenaktiven Mitteln auf der Oberfläche von Fasern kann die Absorptionseigenschaften beträchtlich erhöhen. Geeignete Oberflächenaktivmittel sind anionischer oder nichtionischer Natur.

[0031] Für die intravaginale Vorrichtung ermöglicht es die Gegenwart von Absorptionsmittel der Vorrichtung, die Funktion eines konventionellen Tampons zusätzlich zu ihrer Rolle bei der Abgabe von pharmazeutischen Mitteln zu erfüllen. Demgemäß kann sie bei Menstruation anstelle eines konventionellen absorbierenden Artikels verwendet werden. Solch eine Vorrichtung kann im Wesentlichen einen normalen Tampon, modifiziert dahingehend, umfassen, dass er das fluidundurchlässige Material und ein pharmazeutisches Mittel umfasst.

[0032] Um die Doppelfunktion der Abgabe eines pharmazeutischen Mittels und Absorption von Körperfluid auszufüllen, hat der Körper der Vorrichtung vorzugsweise eine Absorbanz zwischen 0,6 und 1,35 ml pro cm³ des Körpers der Vorrichtung, bevorzugter zwischen 0,75 und 1,2 ml pro cm³ des Körpers der Vorrichtung. Die Absorbanz der Vorrichtung kann gemessen werden durch Auftragen von Wasser an einem Ende einer aufgehängten Vorrichtung und Bestimmen der Maximal-Aufnahme von Fluid ohne Tropfen. Als solche kann die Absorbanz definiert werden als das Volumen von Wasser, das bei Raumtemperatur bei einer Geschwindigkeit von 1 ml pro 10 Sekunden aufgetragen werden kann.

[0033] Bei Menstruation kann eine solche Vorrichtung daher verwendet werden, um das pharmazeutische Mittel abzugeben und um gleichzeitig als konventioneller Absorptionsartikel zu wirken. Wenn die Vorrichtung zur Verwendung an Tagen vorgesehen ist, wo Menstruation stattfindet oder der Eintritt von Menstruation erwartet wird, kann ein pharmazeutisches Mittel für eine unmittelbare Freisetzung und Aufnahme über die Vaginalschleimhaut formuliert, zum Beispiel in Form eines Trockenpulvers verwendet werden. Schnelle Abgabe der vollständigen Do-

sierung eines pharmazeutischen Mittels ist bevorzugt, damit die Vorrichtung nach dem empfohlenen Zeitraum zum Ersetzen solcher Artikel ersetzt werden kann, welcher im Allgemeinen zwischen 4 und 8 Stunden liegt. Weiterhin wenn, menstrueller Abfluss besonders stark ist und zum Beispiel, um ein Austropfen der Menses zu verhindern, wird es notwendig, die Vorrichtung früher als erwartet zu ersetzen und es ist dann wesentlich, dass die Abgabe des pharmazeutischen Mittels vor dem Entfernen der Vorrichtung stattgefunden hat. In dieser Weise wird die Abgabe einer falschen Dosierung vermieden.

[0034] Eine Vielzahl von Absorptionsartikeln wird erwartet, zu jedem Tag, wo Menstruation auftritt, verwendet zu werden. Die Verwendung der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann vervollständigt werden durch Verwenden eines konventionellen Absorptionsmittelprodukts. Zum Beispiel können drei Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung alternativ mit konventionellen Absorptionsartikeln über einen Zeitraum von 24 Stunden verwendet werden.

[0035] Wenn der Körper der Intravaginalvorrichtung Absorptionsmaterial umfasst, sollte der Oberflächenbereich der Vorrichtung, auf welchem fluidundurchlässiges Material lokalisiert ist, von 1 % bis 50%, vorzugsweise von 2% bis 30%, bevorzugter von 3% bis 15% der Gesamtoberfläche der Vorrichtung sein. Unerwünschte Antworten des Vaginalwandgewebes auf reizende pharmazeutische Reagenzien können vermindert werden durch Verteilen einer geringeren Mengen des Reagens über eine größere Anzahl von Stellen auf der Vorrichtung, wobei das Aussetzen von jedem Punkt der Vaginalwand gegenüber dem Mittel vermindert wird.

[0036] Vorzugsweise ist die Vorrichtung so geformt, dass beim Einsetzen in die Vaginal-/ Rektal- oder Nasalhöhle die physikalische Wechselwirkung zwischen dem pharmazeutischen Reagens und dem Schleimhautgewebe maximiert ist. Zusätzlich sollte die Form der Vorrichtung der Trägerin minimales Unbehagen verursachen. Der fachmännische Leser wird wissen, dass die Intravaginal- oder Intrarektalvorrichtung ebenso im Wesentlichen zylindrisch, im Wesentlichen kugelförmig oder im Wesentlichen elipsoid sein kann. Die intranasale Vorrichtung sollte in Form eines Hohlrohrs sein, das ausgelegt ist zum Einsetzen in ein Nasenloch. In dieser Weise kann das pharmazeutische Mittel abgegeben werden, während es der Patientin immer noch erlaubt ist, bequem zu atmen.

[0037] Wenn gewünscht, kann das fluidundurchlässige Material einen Oberflächenbereich der Vorrichtung bedecken, der größer als der Bereich ist, der von dem pharmazeutischen Reagens besetzt wird, das auf das Material aufgebracht wird. In dieser Weise wird sichergestellt werden, dass das Reagens nicht direkt auf den Körper der Vorrichtung aufge-

bracht wird, selbst wenn kleine Fehler beim Positionieren beim Herstellungsvorgang auftreten. Weiterhin, wenn irgendein pharmazeutisches Mittel seitlich diffundiert, was entlang der Oberfläche des Materials ist, wird die Menge von pharmazeutischem Mittel, das in dem Körper der Vorrichtung absorbiert wird, vermindert werden.

[0038] Die fluidundurchlässige Schicht kann in dem Körper der Vorrichtung so eingebettet werden, dass die Oberfläche der fluidundurchlässigen Schicht im Wesentlichen in derselben Ebene wie die verbleibende Oberfläche des Körpers der Vorrichtung liegt.

[0039] In dieser Weise wird sich die Vorrichtung weicher anfühlen und kann für die Trägerin komfortabler sein.

[0040] Der Querschnitt von Portionen des pharmazeutischen Mittels kann gleichförmig oder ungleichförmig sein. Wenn der Querschnitt ungleichförmig ist, ist die Querschnittsform vorzugsweise derart kegelförmig, dass die Lage von pharmazeutischem Mittel die größte im Zentrum einer Portion ist.

[0041] In einer besonders bevorzugten Ausführung der Erfindung wird wenigstens eine Portion an pharmazeutischem Mittel als Umfangsring um die Vorrichtung herum bereitgestellt. Praktischerweise sind zwischen 1 und 20 Ringe um die Vorrichtung herum, vorzugsweise zwischen 2 und 5 Ringe. Die Ringe (der Ring) können um die lange oder kurze Achse des Körpers der Vorrichtung herum angeordnet sein, obwohl die Ringe leichter um die kurze Achse aufgebracht werden können. Wenn es mehr als einen Ring gibt, können die Ringe dieselbe oder verschiedene Dimensionen haben.

[0042] Das pharmazeutische Mittel kann auf die Vorrichtung in jeder passenden Form aufgebracht werden wie zum Beispiel in Form eines Trockenpulvers oder in Form einer Zusammensetzung zur anhaltenden Freisetzung. Die Intravaginalvorrichtung zur Verwendung an nicht Menstruationstagen umfasst passender Weise pharmazeutisches Mittel in einer Zusammensetzung zur anhaltenden Freisetzung. Die Vorrichtung kann so für einen langen Zeitraum von bis zu 12 Stunden, vorzugsweise bis zu 8 Stunden, getragen werden unter Vermeidung des Erfordernisses von regelmäßigem Ersetzen.

[0043] Das Medikament kann formuliert werden mit pharmazeutisch verträglichen Puffern und Trägern. Vorzugsweise werden Medikamente Niedermolekular-Gewichtseinheiten sein mit Molekulargewichten kleiner als $2,5 \times 10-21\text{g}$ (1500 Dalton), aber ideal unter $1,1 \times 10-21\text{g}$ (700 Dalton). Pharmazeutische Reagenzien können Peptide oder Proteine mit biologischer Aktivität sein. Weiterhin kann das pharmazeutische Mittel mit einem Durchdringungsverstärker zu-

sammengesetzt werden. Die in der Formulierung der pharmazeutischen Lage verwendeten Träger können im Wesentlichen unverändert bei dem Benutzungszeitraum der Vorrichtung sein. Alternativ können sich die Träger auflösen und/oder von der Schicht des pharmazeutischen Reagens wegdiffundieren.

[0044] Die Gesamtmenge des an der Oberfläche jeder Vorrichtung enthaltenen Medikaments wird abhängig von der Aktivität des Reagens bzw. Mittel und eventuellen zu erreichenden Gewebekonzentrationen variieren. Allgemein wird die Menge zwischen $100\ \mu\text{g}$ und $1\ \text{g}$, vorzugsweise zwischen $100\ \mu\text{g}$ und $10\ \text{mg}$ sein. Die gewählte Menge wird natürlich von der vorgeschriebenen Dosierung abhängen, aber unerwünscht hohe Dosierungen können unter Verwendung der Vorrichtung der Erfindung vermieden werden, da die Konzentration in der Nähe der Gewebewand bei einem hohen Gehalt aufgrund der Struktur der Vorrichtung aufrecht erhalten wird.

[0045] Die Vorrichtung kann bei Therapie verwendet werden. Zum Beispiel kann die Vorrichtung verwendet werden, um Medikamente zur Behandlung in einem Bereich klinischer Zustände zu verwenden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf kardiovaskuläre Krankheit, Atemwegserkrankungen, Infektionskrankheit, Metabolismuskkrankheit, Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems, Krankheiten des Urogenitaltrakts, psychiatrische Zustände, gastrointestinale Störungen, Störungen spezieller Sinne, endokrinologische Störungen, Skelettmuskelstörungen und jeder Krankheit, die durch Verabreichen von Medikamenten über andere Wege behandelt werden kann, einschließlich oral, intravenös, intramuskulär, subkutan und einige örtliche Wege. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die bei der vorliegenden Erfindung abgegebenen Medikamente entzündungshemmende und hämostatisch modifizierende Mittel sein.

[0046] Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann auch zur Abgabe von pharmazeutischen Mitteln zur Behandlung von vielfachen Symptomen verwendet werden. Dies kann durch die Verabreichung von mehr als einer Klasse pharmazeutischer Mittel unter Verwendung getrennter Vorrichtungen erzielt werden, die in einer kurzen Zeit voneinander eingeführt werden und wo das Zeitintervall nicht kleiner als 10 Minuten ist. Alternativ kann die Vorrichtung so hergestellt werden, dass die Vorrichtung mehr als ein pharmazeutisches Mittel umfasst. Eine besonders bevorzugte Kombination pharmazeutischer Mittel zur Abgabe unter Verwendung der Intravaginalvorrichtung der vorliegenden Erfindung ist die Kombination eines entzündungshemmenden Prostaglandin-Syntheseinhibitors und eines fibrinolytischen Inhibitors.

[0047] Für die Intravaginalvorrichtung kann das pharmazeutische Reagens eines zur Verwendung in

der Handhabung von frauenspezifischen Störungen, zum Beispiel Zuständen sein, die mit dem Menstruationszyklus verbunden wird, einschließlich Dysmenorrhoe, Endometriose, faserartiger und schwerer menstrueller Blutung.

[0048] Medikamente, die systematisch wirken, können auch mit der Intravaginalvorrichtung der vorliegenden Erfindung verabreicht werden. Die intravaginale Vorrichtung der vorliegenden Erfindung kann auch verwendet werden, um andere Reagenzien über die Vaginalschleimhaut abzugeben wie Nahrungsergänzungsmittel, einschließlich Vitaminen und Metallionen und welche schwierig oder mit Nachteilen behaftet über andere Wege zu verabreichen sind.

[0049] In dieser Ausführung kann das pharmazeutische Mittel ein Steroid sein, vorzugsweise ein Sexualsteroid, Glucokortikoid oder Mineralkortikoid. Die Östrogen- und Prostaglandinsteroiden können eine Anzahl therapeutischer Vorteile für klinische Syndrome bringen, die mit dem weiblichen Zyklus verbunden sind. Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung ist geeignet zur Abgabe solcher Steroide, wenn die Behandlungsperiode nicht kontinuierlich ist. Solche Steroide können verabreicht werden unter Verwendung der Vorrichtung für ein Maximum von sechs Tagen jeden Monat.

[0050] Das pharmazeutische Mittel, das gemäß der Intravaginalvorrichtung der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann thrombotische und fibrinolytische Kaskaden modulieren und so die abnormale Blutung regeln, die bei Menstruation auftreten kann. Pharmazeutische Mittel, die Fibrinolyse inhibieren, wenn sie oral aufgenommen werden, sind dafür bekannt, effektiv die Regelung menstrueller Blutung zu regeln. Diese fibrinolytischen Inhibitoren arbeiten durch Inhibieren des Abbaus von Blutgerinnseln in den gewundenen Arterien und Arteriolen. Fibrinolytische Inhibitoren sind berichtet worden als den Blutverlust zu bis zu 50% zu vermindern und deren Effizienz ist am größten bei Patienten mit starkem Blutverlust.

[0051] Hingegen besteht die Befürchtung, dass orale Verabreichung von antifibrinolytischen Reagenzien verbunden sein könnte mit systemischen thrombotischen Komplikationen. Speziell, um eine therapeutisch verwendbare systemische Konzentration über die orale Verabreichung zu erzielen, ist es gewöhnlich notwendig, hohe Gehalte von pharmazeutischem Reagens zu verabreichen und diese hohen Gehalte können Nebenwirkungen hervorrufen. Dahingegen ermöglicht die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung, das pharmazeutische Mittel nahe dem Behandlungsort zu verabreichen und so die systemische Konzentration zu erniedrigen und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen zu vermindern.

[0052] Antifibrinolytische Reagenzien, die zur Verabreichung unter Verwendung der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen Tranexaminsäure, Acexamsäure, Aminocaprinsäure, Aprotinin und Ethamsylat ein. Bestimmte biologisch aktive Peptide und Proteine zum Beispiel das Schlangengiftenzym Batroxobin, können auch verwendet werden.

[0053] Andere bevorzugte pharmazeutische Mittel zur Abgabe unter Verwendung dieses Aspekts der vorliegenden Erfindung schließen entzündungshemmende Mittel ein, von denen bekannt ist, dass sie die Symptome vermindern, die mit schmerzvoller Menstruation verbunden sind. Solche Mittel können Steroide oder nicht-Steroide sein. Beispiel von nicht-steroiden entzündungshemmenden Mitteln (NSAIDs) schließen Prostaglandinsyntheseinhibitoren und Prostaglandinrezeptoren-Antagonisten ein und können zusätzlich zur Schmerzlinderung auch die Blutgerinnung verändern. NSAIDs können in der Behandlung von Uterusblutungsfehlfunktionen (DUB) und der Behandlung von Dysmenorrhoe verwendet werden.

[0054] Eine andere bevorzugte Klasse von Entzündungshemmern zur Verwendung bei der Vorrichtung der vorliegenden Erfindungen sind Cyclooxygenase-Inhibitoren, zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Salicylsalicylsäure, Salicylsäure, Trilisat, Dialcid und Salze davon.

[0055] Weiter bevorzugte entzündungshemmende pharmazeutische Mittel schließen ein Diclofenac, Flurbiprophen, Naproxen, Piroxicam, Mefenamsäure, Indomethacin, Sulindac, Meclofenamat, Diflunisal, Tolmetin, Acetaminophen, Ibuprofen, Oxaprozin, Etodolac, Fenoprofen, Ketoprofen und Nabumeton.

[0056] Wehenhemmer bzw. Wehenhemmer bilden eine andere Klasse von pharmazeutischen Mitteln, die zur Abgabe unter Verwendung der Vorrichtung von diesem Aspekt der Erfindung nützlich sind. Diese Klasse von Verbindungen entspannt die Muskelwand des Uterus und kann schmerzvolle Menstruation lindern und kann bei der Behandlung von „Krämpfen“ verwendet werden, die mit der Menstruation verbunden sind. Wehenhemmer schließen ein anti-muskarische pharmazeutische Mittel und β_2 -Agonisten. Bevorzugte antimuskarische Mittel schließen Atropinsulfat (oder seine anderen Salze), Benzotropinmesylat, Biperidenlactat (oder andere Salze), Cyclopentolat-Hydrochlorid, Dicyclomin-Hydrochlorid, Enepromiumsalze, Glykopyrroniumbromid, Homatropin-Methobromid, Hyoscin-Butylbromid (oder seine anderen Salze), Ipratropiumbromid, Propanthelinbromid, Alverincitrat oder Mebeverin-Hydrochlorid ein. Bevorzugte β_2 -Agonisten schließen kurz wirkende Mittel ein wie Ritrodin, Orciprenalin, Salbutamol, Terbutalin und lang wirkende selektive Reagenzien wie Salme-

terol oder Formoterol. Andere pharmazeutische Mittel, welche eine wehenhemmende bzw. tocolytische Wirkung haben und welche unter Verwendung der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung abgegeben werden können, schließen Aminophyllin ein, welches eine wehenhemmende Wirkung durch Inhibieren des Enzyms Phosphodiesterase hervorruft und Calciumantagonisten wie Nifedipin.

[0057] Die intrarektale Vorrichtung und die intranasale Vorrichtung können eines der oben genannten pharmazeutischen Mittel umfassen. Zusätzlich schließen weitere pharmazeutische Reagenzien, die nützlich sind zur Abgabe unter Verwendung der intrarektalen oder intranasalen Vorrichtung Adrenalin, Nitroprussid-Natrium und Antibrechmittel wie Ondansetron, ein Antimigränemittel wie Sumatriptan, einen Bronchodilatator wie Salbutamol oder Theophyllin oder ein Diuretikum wie Frusemid ein.

[0058] Jedes der oben genannten pharmazeutischen Mittel kann in Form eines Gemischs von optischen Isomeren vorliegen. Alternativ kann das pharmazeutische Mittel enantiomer rein sein. Weiterhin, da und wenn neue pharmazeutische Mittel entwickelt werden, werden diese auch zur Einfügung in die Vorrichtung der Erfindung geeignet sein.

[0059] Bei Verwendung wird die Vorrichtung der Erfindung in die Vaginal-, Rektal- oder Nasalhöhle eingeführt, wo sie für einen Zeitraum zwischen 30 Minuten und 12 Stunden, vorzugsweise zwischen 4 und 8 Stunden beibehalten wird. Während dieses Zeitraums verbleibt die Oberfläche der Vorrichtung in einer Position, die die Vaginalwand kontaktiert. Moleküle des pharmazeutischen Mittels diffundieren durch das Schleimhautgewebe in die darunter liegenden Gewebe, Blut und Lympfflüssigkeit. Die Vorrichtung der Erfindung kann in einem Verfahren zur Behandlung einer Krankheit in einem Patienten verwendet werden, umfassend das Verabreichen eines pharmazeutischen Mittels an dem Patienten unter Verwendung der Vorrichtung.

[0060] Die intravaginale Vorrichtung kann zu jedem Zeitpunkt des menstruellen Zyklus verwendet werden. Die intravaginalen Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung können diskontinuierlich oder zyklisch verwendet werden.

[0061] Im Allgemeinen umfasst die Vorrichtung gemäß der Erfindung Entfernungsmittel. Zum Beispiel im Fall der intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung ist das Entfernungsmittel eine Leine, die an der Vorrichtung befestigt ist und gezogen werden kann, um die Vorrichtung aus der Vagina oder Rektum zu ziehen.

[0062] Die Vorrichtung kann auch ein Einführungsmittel umfassen. Vorzugsweise umfassen die Einfüh-

rungsmittel ein erstes hohlzylindrisches Rohr, das eine Patrone zum Aufnehmen der Vorrichtung bildet und einen zweiten hohlzylindrischen Eintaucher, der gleitend in dem ersten zylindrischen Rohr aufgenommen ist.

[0063] Die Vorrichtung kann in einer sterilen Packung vor Gebrauch enthalten sein. Eine Anzahl von sterilen Packungen, die getrennte Vorrichtungen enthalten, können zusammen gepackt sein, zum Beispiel in einem Kasten. Ein Apotheker kann einem Patienten einen Kasten bzw. eine Schachtel abgeben, die eine Vielzahl steriler Packungen enthält, welche die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung für einen Verschreibungsablauf umfasst.

[0064] Spezifische Ausführungen der vorliegenden Erfindung werden jetzt lediglich als Beispiel mit Bezug auf die anliegenden Zeichnungen beschrieben, in welchen:

[0065] [Fig. 1](#) eine Seitenansicht einer im Wesentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, umfassend einen Medikamente enthaltenden Ring zeigt.

[0066] [Fig. 2](#) eine Querschnittsansicht entlang der Linie A-A der intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung der [Fig. 1](#) zeigt.

[0067] [Fig. 3](#) eine Schnittansicht entlang der Linie B-B der intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung der [Fig. 1](#) zeigt.

[0068] [Fig. 4](#) eine Seitenansicht einer im Wesentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung umfassend einen medikamenthaltigen Ring zeigt, der vom Inneren der Vorrichtung durch einen weiteren Ring einer fluidundurchlässigen Lage getrennt ist.

[0069] [Fig. 5](#) zeigt eine Querschnittsansicht durch die Linie C-C der Vorrichtung von [Fig. 4](#).

[0070] [Fig. 6](#) zeigt eine Querschnittsansicht einer im Wesentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, die einen medikamenthaltigen Ring umfasst, welcher in den Körper der Vorrichtung eingebettet ist.

[0071] [Fig. 7](#) zeigt eine Seitenansicht einer im Wesentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, die eine Vielzahl von medikamenthaltigen Ringen umfasst.

[0072] [Fig. 8](#) zeigt eine Querschnittsansicht entlang der Linie D-D der intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung von [Fig. 7](#).

[0073] [Fig. 9](#) zeigt eine Seitenansicht einer im We-

sentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, die eine Vielzahl von ringförmigen Flecken aus fluidundurchlässiger Schicht und pharmazeutischem Mittel umfasst.

[0074] [Fig. 10](#) zeigt eine Querschnittsansicht einer intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, in welcher die Schicht von fluidundurchlässigem Material und pharmazeutischem Mittel befestigt sind an einer Leine in dem Körper der Vorrichtung.

[0075] [Fig. 11](#) zeigt eine intranasale Vorrichtung.

[0076] [Fig. 12](#) zeigt eine Seitenansicht einer im Wesentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, die eine Vielzahl von Medikament enthaltenden länglichen Streifen umfasst.

[0077] [Fig. 13](#) zeigt eine Seitenansicht einer im Wesentlichen zylindrischen intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung, die ein Medikament enthaltendes Gitter umfasst vor Absorption von Fluid.

[0078] [Fig. 14](#) zeigt eine Seitenansicht der intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung von [Fig. 13](#) nach Absorption von Fluid durch den Körper der Vorrichtung.

[0079] [Fig. 15](#) ist eine Fotografie, die die Wirkung der Anwesenheit einer fluidundurchlässigen Lage zeigt.

[0080] [Fig. 16](#) ist ein Graf, der die Blutgehalte von Mefenaminsäure in Rhesusaffen nach Einführen einer intravaginalen Vorrichtung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0081] [Fig. 17](#) ist ein Graf, der die Blutgehalte von Mefenaminsäure in Rhesusaffen nach Einführen einer Intravaginalvorrichtung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0082] [Fig. 18](#) ist ein Graf, der die Blutgehalte an Mefenaminsäure in Rhesusaffen nach Einführen einer Intravaginalvorrichtung der vorliegenden Erfindung zeigt.

[0083] [Fig. 19](#) ist ein Graf, der einen Vergleich zwischen der Aufnahme von Mefenaminsäure über die Vaginalschleimhaut unter Verwendung einer Vorrichtung der vorliegenden Erfindung und einer Mefenaminsäure umfassenden Suspension zeigt.

[0084] Mit Bezug auf die [Fig. 1](#) bis [Fig. 3](#) wird eine Ausführung der vorliegenden Erfindung einer Intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung (10) in Form eines im Wesentlichen zylindrischen Tampons beschrieben. Die Vorrichtung (10) umfasst einen Körper (18), welcher aus absorbierendem Material hergestellt sein kann. Die fluidundurchlässige Lage (16)

wird an die Oberfläche (20) des Körpers (18) befestigt. Die fluidundurchlässige Lage (16) bildet einen Ring um den Umfang des Körpers (18). Eine Zusammensetzung eines pharmazeutischen Mittels (14) wird auf die Lage von fluidundurchlässigem Material (16) befestigt. Die Kombination von fluidundurchlässiger Barriere und pharmazeutischer Lage bildet den Umfangsring (12) um den Kern (18). Die fluidundurchlässige Lage und das Medikament können vor deren Befestigen an den Kern (18) kombiniert werden oder die fluidundurchlässige Lage kann an den Kern in einem ersten Stadium befestigt werden und das Medikament kann an die fluidundurchlässige Lage in einem zweiten Stadium befestigt werden. Die Leine (22) wird an den Körper der Vorrichtung (10) befestigt, um das Herausziehen der Vorrichtung nach Gebrauch zu unterstützen.

[0085] Mit Bezug auf die [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) ergibt eine zweite Ausführung der vorliegenden Erfindung eine intravaginale oder intrarektale Vorrichtung (110), in welcher der Umfangsring von pharmazeutischem Mittel (114) dünner ist als der Ring von fluidundurchlässigem Material (116).

[0086] Mit Bezug auf [Fig. 6](#) ergibt eine andere Ausführung der vorliegenden Erfindung eine intravaginale oder intrarektale Vorrichtung (210), in welcher ein Umfangsring (212) eingebettet ist in die Vorrichtung, so dass die Oberfläche des Umfangsringes (212) im Wesentlichen in derselben Ebene wie die Oberfläche (220) des Körpers der Vorrichtung liegt.

[0087] [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) zeigen eine andere Ausführung der vorliegenden Erfindung, in welcher eine Vielzahl von Umfangsringen (312) an die Oberfläche (320) des Körpers (318) der Vorrichtung befestigt ist. Jeder Umfangsring (312) umfasst eine fluidundurchlässige Lage (316), die an die Oberfläche (320) befestigt ist und eine Lage pharmazeutischen Mittels (314), das an die fluidundurchlässige Lage bzw. Schicht (316) befestigt ist.

[0088] Die Kombination von Medikament und fluidundurchlässiger Barriere kann eine Vielzahl von Formen auf der Oberfläche der intravaginalen oder intrarektalen Vorrichtung der vorliegenden Erfindung annehmen. In [Fig. 9](#) hat die Vorrichtung der Erfindung eine Vielzahl von ringförmigen Flecken (412). Jeder ringförmige Fleck umfasst eine fluidundurchlässige Lage (416), die an der Oberfläche (420) befestigt ist und eine Lage von pharmazeutischem Mittel (414), das an die fluidundurchlässige Lage (416) befestigt ist.

[0089] Eine oder mehrere Leinen können in der Vorrichtung verwendet werden, um das Anhaften von pharmazeutischem Mittel und fluidundurchlässiger Lage an dem Körper der Vorrichtung zu erleichtern und zu verstärken. [Fig. 10](#) zeigt eine intravaginale

oder intrarektale Vorrichtung, in welcher Leinen (521) in dem Körper der Vorrichtung angeordnet sind. Die fluidundurchlässigen Lagen werden an die Leinen befestigt, um deren Verbindung mit dem Körper der Vorrichtung zu festigen.

[0090] Mit Bezug auf [Fig. 11](#) ist eine weitere Ausführung der Erfindung eine intranasale Vorrichtung (610) in Form eines im Wesentlichen zylindrischen Hohlrohrs. Die Vorrichtung umfasst einen Körper (618), welcher aus absorbierendem Material gemacht sein kann. Die fluidundurchlässige Lage (616) ist auf die Oberfläche (620) des Körpers (618) befestigt. Die fluidundurchlässige Lage (616) bildet einen Ring um den Umfang des Körpers (618). Eine Formulierung von pharmazeutischem Reagens (614) wird an die Lage von fluidundurchlässigem Material (616) befestigt. Die Kombination der fluidundurchlässigen Barriere und der pharmazeutischen Lage bildet einen Umfangsring (612) um den Kern (618).

[0091] Mit Bezug auf [Fig. 12](#) ergibt eine weitere Ausführung der vorliegenden Erfindung eine intravaginale oder intrarektale Vorrichtung (710), worin eine Vielzahl von Streifen (712) an die Oberfläche (720) des Körpers (718) der Vorrichtung befestigt ist. Die Streifen sind im Wesentlichen entlang der Längsachse der Vorrichtung ausgerichtet. Jeder Streifen umfasst eine fluidundurchlässige Lage (716), die an die Oberfläche (720) befestigt ist und eine Lage aus pharmazeutischem Mittel (714), die an die fluidundurchlässige "Lage (716) befestigt ist. Wenn beim Gebrauch der Körper (718) der Vorrichtung (710) Fluid absorbiert, beschränken die Streifen (720) nicht die Ausdehnung der Vorrichtung.

[0092] Mit Bezug auf die [Fig. 13](#) und [Fig. 14](#) ergibt eine weitere Ausführung der vorliegenden Erfindung eine intravaginale oder intrarektale Vorrichtung (810), in welcher ein Gitter (812) an die Oberfläche (820) des Körpers (818) der Vorrichtung befestigt ist. Das Gitter umfasst eine fluidundurchlässige Lage, die an die Oberfläche (820) befestigt ist und eine Lage von pharmazeutischem Mittel, das an die fluidundurchlässige Lage befestigt ist. Bei Gebrauch kann der Körper der Vorrichtung (818) Fluid absorbieren, und die Vorrichtung zum Quellen veranlassen. Folglich erstreckt sich das Gitter (812) aus der in [Fig. 13](#) gezeigten Konfiguration in die in [Fig. 14](#) gezeigte Konfiguration. Auf diese Weise erlaubt es das Gitter (812) der Vorrichtung, sich frei auszudehnen. Darüber hinaus, da die Vorrichtung anschwillt und sich das Gitter streckt, wird die Position des pharmazeutischen Mittels in dem Gitter unvermeidlich in Bezug auf die Wand der Körperhöhle, in welcher die Vorrichtung liegt, bewegt, wobei das Aussetzen des pharmazeutischen Reagens an einen anderen Teil der Schleimhautoberfläche vermindert wird.

Beispiel 1

[0093] Eine Lage aus Methacrylatpolymer, erhalten aus kommerziell verfügbaren Klebstoffen, wurde auf der Oberfläche von drei kommerziell verfügbaren Tampons durch Aufbringen dünner Lagen unpolymersierten Materials auf kleine Bereiche auf der Tamponoberfläche und Härtenlassen der Lagen in einem Ofen bei 120°C erhalten.

[0094] Etwa 20 µl Silbernitratlösung wurde auf die Oberfläche der Polymerlagen von jedem Tampon aufgebraucht. Zum Vergleich wurden 20 µl Silbernitratlösung auf einen Bereich der Tampons aufgebracht, wo die Oberfläche nicht mit der Polymerlage beschichtet war. Jeden Tampon ließ man in einem Ofen bei 120°C trocknen.

[0095] Nach dem Trocknen wurden Gewebe und Verbandlage, welche mit Natriumhydroxid getränkt war, auf die Oberfläche von jedem Tampon aufgebracht. Diese Gewebelagen wurden vorgesehen, um die Oberfläche der Vaginalschleimhaut zu modellieren. Die entstehende Reaktion zwischen dem Silbernitrat und dem Natriumhydroxid, die unlösliche Silberoxide dazu veranlasste, auf jedem Gewebe abgeschrieben zu werden und eine visuelle Anzeige der Silbernitratmenge ergab, die an der Oberfläche von jedem Tampon verfügbar war.

[0096] [Fig. 15](#) zeigt eine Fotografie der Gewebelagen, welche nach Anwendung auf die Oberfläche von drei getrennten Tampons erhalten wurden. Die Fotografie zeigt, dass es mehr für die Reaktion verfügbares Silbernitrat mit Natriumhydroxid in dem Gewebe in Bereichen gab, wo es eine Lage von Methacrylatpolymer gab, die als fluidundurchlässige Lage wirkte. Im Gegensatz dazu wurde in Bereichen, wo es keine Methacrylatpolymerlage gab, viel des Silbernitrats absorbiert oder in den Körper des Tampons diffundiert und war nicht länger zur Reaktion mit Natriumhydroxid in dem Gewebe verfolgbar. Folglich erhöht die Anwesenheit einer fluidundurchlässigen Lage die Konzentration von für die Reaktion verfügbarem Silbernitrat.

Beispiel 2

[0097] Vorrichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung wurden gemacht und verwendet, um ein pharmazeutisches intravaginales Reagens in Rhesusaffen abzugeben.

[0098] Materialien, die bei der Herstellung von kommerziellen Tampons für menschliche Verwendung verwendet werden, wurden rekonstituiert, um Tampons mit Dimensionen von 7 mm × 25 mm oder 5 mm × 25 mm zu erzeugen. Abhängig vom Gewicht eines individuellen Rhesusaffen war eine von diesen Größen von Tampons in der Lage, bequem in die Vagina

des Rhesusaffen eingesetzt zu werden.

[0099] Ein Streifen doppelseitiges Klebeband wurde an der Oberfläche der Tampons befestigt, um als fluidundurchlässige Lage zu wirken. Mefenaminsäurepulver wurde auf die Oberfläche des Bands „gestäubt“ und nicht anhaftende Mefenaminsäure wurde entfernt.

[0100] Rhesusaffen wurden anästhesiert mit Ketaminhydrochlorid und eine der oben erwähnten Tamponvorrichtungen wurde in die Vagina jedes Affen eingeführt. Ein 19-lagiger Katheter wurde in die Vena saphena jedes Affen eingesetzt. Der Katheter wurde verwendet, um Blutproben beim Untersuchungsablauf zu sammeln. Die Affen wurden, wenn geeignet, in ihre Käfige zurückgelassen.

[0101] Blutproben wurden in Intervallen genommen und Plasma wurde hergestellt und gefroren. Nach Vervollständigung der Untersuchung wurden alle Plasmaproben für die Konzentration von Mefenaminsäure untersucht. [Fig. 16](#) zeigt einen Graf der Konzentration in µg/ml von Mefenaminsäure, die im Plasma der Rhesusaffen gefunden wurde, mit der Zeit nach Einführung der Vorrichtungen dieses Beispiels. Die Ergebnisse zeigen, dass Mefenaminsäure über die Vaginalschleimhaut befördert wurde und systemische Zirkulation von Mefenaminsäure erreicht wurde.

Beispiel 3

[0102] Weitere Vorrichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung wurden gemacht und verwendet, um pharmazeutisches Mittel intravaginal in Rhesusaffen abzugeben.

[0103] Materialien, die bei der Herstellung von kommerziellen Tampons für menschliche Verwendung verwendet werden, wurden rekonstituiert, um Tampons mit Dimensionen von 7 mm × 25 mm oder 5 mm × 25 mm zu erzeugen. Abhängig vom Gewicht eines individuellen Rhesusaffen war eine von diesen Größen von Tampons in der Lage, bequem in die Vagina des Rhesusaffen eingesetzt zu werden.

[0104] Wachsmaterial wurde verwendet, um eine fluidundurchlässige Lage der Tampons durch Erwärmen der Wachsschicht zu erzeugen, um sie an den Körper anhaftend zu machen. Wenn die Wachslage einmal aufgebracht war, wurde Mefenaminsäure auf die Vorrichtung „aufgestäubt“, während die Vorrichtung erwärmt wurde, um die Adhäsion zwischen dem Wachs und Mefenaminsäure zu unterstützen. Nicht anhaftende Mefenaminsäure wurde entfernt.

[0105] Rhesusaffen wurden anästhesiert mit Ketaminhydrochlorid und eine der oben erwähnten Tamponvorrichtungen wurde in die Vagina jedes Affen eingeführt. Ein 19-lagiger Katheter wurde in die Vena

saphena jedes Affen eingesetzt. Der Katheter wurde verwendet, um Blutproben beim Untersuchungsablauf zu sammeln. Die Affen wurden, wenn geeignet, in ihre Käfige zurückgelassen.

[0106] Blutproben wurden in Intervallen genommen und Plasma wurde hergestellt und gefroren. Nach Vervollständigung der Untersuchung wurden alle Plasmaproben für die Konzentration von Mefenaminsäure untersucht. [Fig. 17](#) zeigt einen Graf der Konzentration in µg/ml von Mefenaminsäure, die im Plasma der Rhesusaffen gefunden wurde, mit der Zeit nach Einführung der Vorrichtungen dieses Beispiels. Die Ergebnisse zeigen, dass Mefenaminsäure über die Vaginalschleimhaut befördert wurde und systemische Zirkulation von Mefenaminsäure erreicht wurde.

Beispiel 4

[0107] Acht Vorrichtungen wurden wie in Beispiel 3 beschrieben hergestellt. Die Vorrichtungen wurden getestet und die Durchschnittsmenge von Mefenaminsäure, die in jeder Vorrichtung gefunden wurde, betrug 6,4 mg. Jede Vorrichtung wurde in die Vagina von einem von acht Rhesusaffen eingeführt. Die Affen wurden im Bereich von 7,27 kg bis 8,95 kg gewogen.

[0108] Blutproben wurden von den Rhesusaffen genommen und die Proben wurden wie im Beispiel 3 beschrieben bei Zeitintervallen getestet, wie in dem Graf der in [Fig. 18](#) gezeigt ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in dem Graf der [Fig. 18](#) gezeigt, welcher die Konzentration in ng/ml von Mefenaminsäure anzeigt, die im Plasma von Rhesusaffen mit der Zeit nach Einführung der Vorrichtungen dieses Beispiels gefunden wurde. Jeder Punkt des Grafen von [Fig. 18](#) stellt den Mittelwert der Konzentration von acht Affen dar. Die Ergebnisse zeigen, dass Mefenaminsäure über die Vaginalschleimhaut transportiert wurde und systemische Zirkulation von Mefenaminsäure erzielt wurde.

Beispiel 5

[0109] Man verglich die Aufnahme von Mefenaminsäure von Rhesusaffen, wo die Mefenaminsäure intravaginal unter Verwendung der Vorrichtungen von Beispiel 3 eingeführt wurde und die Aufnahme von Mefenaminsäure in Rhesusaffen, wo eine Mefenaminsäure umfassende Suspension intravaginal eingeführt wurde.

[0110] Die an Rhesusaffen angewandte Mefenaminsäuresuspension umfasste eine Mefenaminsäuregesamtmenge, die zehn Mal größer als jene war, die an Rhesusaffen unter Verwendung der Vorrichtung von Beispiel 3 angewandt wurde.

[0111] Blutproben wurden den Rhesusaffen ent-

nommen und die Proben wurden wie in Beispiel 3 beschrieben in den im Graf der [Fig. 17](#) gezeigten Zeitintervallen getestet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind im Graf von [Fig. 19](#) gezeigt, welche die Konzentration in ng/ml von Mefenaminsäure anzeigt, die im Plasma der Rhesusaffen gefunden wurde, mit der Zeit nach Einführung der Vorrichtungen (Kreise) und Suspension (Dreiecke) von diesem Beispiel. Die Ergebnisse zeigen, dass trotz der weit größeren Menge an Mefenaminsäure, die in der Suspension enthalten war, die in die Vagina von Rhesusaffen eingeführt wurde, nur eine begrenzte Aufnahme von Mefenaminsäure durch die Affen erzielt wurde. Dahingegen resultierte die Verwendung der Vorrichtung dieser Erfindung im Transport von Mefenaminsäure über die Vaginalschleimhaut und systemische Zirkulation von Mefenaminsäure in den Rhesusaffen wurde erzielt.

[0112] Man wird natürlich verstehen, dass die vorliegende Erfindung oben lediglich beispielhaft beschrieben worden ist und dass man Modifikationen des Details innerhalb der Reichweite der Erfindung wie in den anliegenden Ansprüchen spezifiziert durchführen kann.

Patentansprüche

1. Eine Vorrichtung (**10**), die für die Einführung in die Vagina, das Rektum oder die Nasenhöhle geeignet ist, die genannte Vorrichtung ein Gehäuse (**18**), eine Schicht aus flüssigkeitsundurchlässigem Material an mindestens einem Teil des genannten Gehäuses, und ein oder mehrere mit der Oberfläche des genannten Materials, welches von dem genannten Gehäuse beabstandet ist, verbundene pharmazeutische Mittel (**14**) aufweist, wobei das genannte Gehäuse ein absorbierendes Material aufweist.
2. Die Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das genannte flüssigkeitsundurchlässige Material irgendeines aus Polyethylen, Polypropylen, einem Polyester, einem Polyolefin, einem Gummi so wie ein Polybutadien und ein Butadien-Styren-Gummi oder silikonisiertes Material ist.
3. Die Vorrichtung nach entweder Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die genannte Schicht (**16**) aus flüssigkeitsundurchlässigem Material eine Dicke zwischen 10 µm und 2 mm hat.
4. Die Vorrichtung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das flüssigkeitsundurchlässige Material an der Oberfläche der genannten Vorrichtung (**10**) in Form von einem oder mehreren einzelnen Stücken befestigt ist, und wobei das genannte pharmazeutische Mittel (**14**) an der Vorrichtung in Aliquots angebracht ist, welche in ihrer Position mit den genannten Stücken des flüssigkeitsundurchlässigen Materials übereinstimmen.
5. Die Vorrichtung nach Anspruch 4, wobei die Form der Stücke des genannten flüssigkeitsundurchlässigen Materials die Form von Kreisen (**416**), Rechtecken, Vierecken, Dreiecken, Ellipsen oder kreisförmigen Ringen (**116**, **316**) hat.
6. Die Vorrichtung nach Anspruch 4 oder Anspruch 5, wobei die genannte flüssigkeitsundurchlässige Schicht (**16**) eine größere Fläche von der Oberfläche des Gehäuses bedeckt, als dies jedes Aliquot des pharmazeutische Mittels tut.
7. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei die Querschnittsform der genannten pharmazeutischen Aliquots einheitlich ist.
8. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, wobei jedes Aliquot des pharmazeutischen Mittels einen kreisförmigen Ring um die genannte Vorrichtung herum bildet.
9. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das genannte Pharmazeutikum die Form eines Trockenpulvers hat.
10. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das genannte pharmazeutische Mittel mit einem oder mehreren pharmazeutischakzeptablen Hilfsstoffen formuliert ist.
11. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das genannte pharmazeutische Mittel in der Form einer Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung vorliegt.
12. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das genannte pharmazeutische Mittel ein anti-fibrinolytisches Mittel, so wie Tranexamsäure oder Aminokapronsäure, ein anti-inflammatorisches Mittel, so wie Ibuprofen oder Mefenaminsäure, ein tokolytisches Mittel, so wie Scopolamin oder Ritodrin, oder eine Kombination von anti-fibrinolytischen, antiinflammatorischen und/oder tokolytischen Mitteln ist.
13. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, welche eine intra-nasale Vorrichtung oder eine intra-rektale Vorrichtung ist, und wobei das genannte pharmazeutische Mittel Adrenalin, Nitroprussid-Natrium, ein Antiemetikum, so wie Ondansetron, ein Anti-Migränemittel, so wie Sumatriptan, ein Bronchodilatator, so wie Salbutamol oder Theophyllin, oder ein Diuretikum, so wie Furosemid, ist.
14. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Menge des an der Oberfläche befestigten pharmazeutischen Mittels zwischen 10 µg und 1 g liegt.
15. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden

den Ansprüche, wobei die Menge des an der Oberfläche befestigten pharmazeutischen Mittels zwischen 100 µg und 10 mg liegt.

16. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das genannte absorbierende Material Zellulose oder Zellulosederivatfaserstoff, Baumwolle, Stärke, Viskose, Schwamm, Zellstoff, Polyolefin, Polyester, Polyamid, Polyurethan, quervernetzte Carboxymethylzellulose, Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Acrylamid-2-Methyl-Propan-Sulfonsäure oder eine Mischung daraus, oder ein Hydrogel ist.

17. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die genannte Vorrichtung ein Tampon ist.

18. Die Vorrichtung nach Anspruch 17, wobei die Form des Tampons im Wesentlichen zylindrisch, im Wesentlichen kugelförmig oder im Wesentlichen ellipsoid ist.

19. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die weiterhin Entnahme-Mittel zum Entfernen der Vorrichtung aus der vaginalen oder nasalen Höhle aufweist.

20. Die Vorrichtung nach Anspruch 19, wobei die genannten Entnahme-Mittel eine an der Vorrichtung befestigte Schnur sind.

21. Die Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, welche weiterhin Einführungs-Mittel aufweist.

22. Die Vorrichtung nach Anspruch 21, wobei die genannten Einführungs-Mittel eine erste hohle zylindrische Röhre, die eine Kartusche zur Aufnahme der genannten Vorrichtung bildet, und einen zweiten hohlen zylindrischen Tauchkolben, der verschieblich innerhalb der ersten zylindrischen Röhre aufgenommen wird, aufweisen.

23. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, welche eine intra-nasale Vorrichtung ist, und wobei die genannte Vorrichtung hohl ist.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

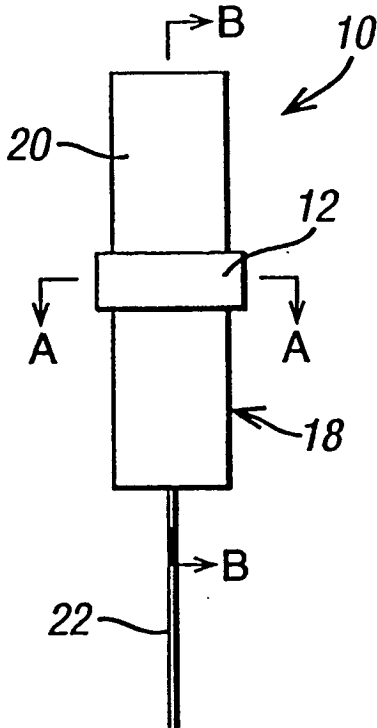


FIG. 2

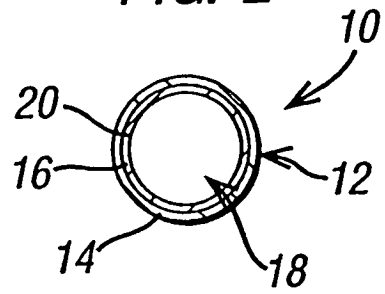


FIG. 3

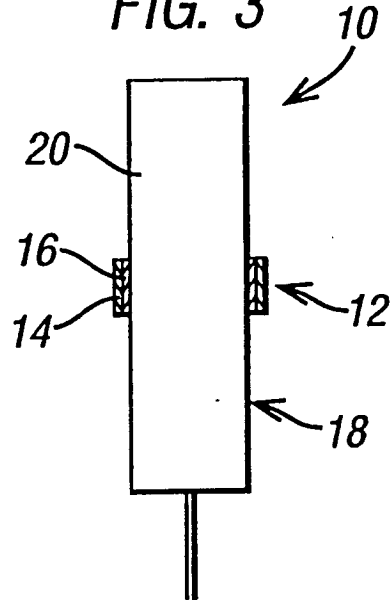


FIG. 4

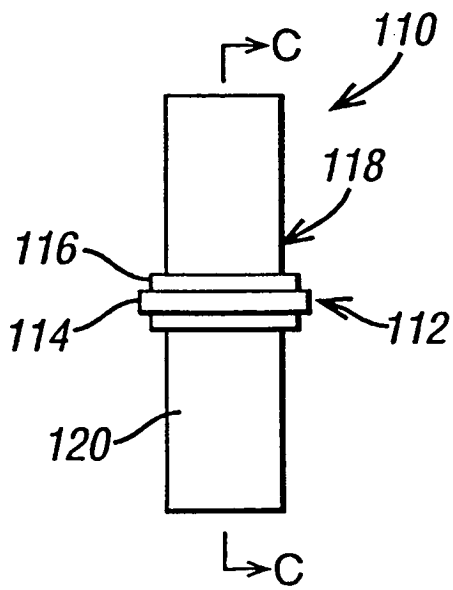


FIG. 5

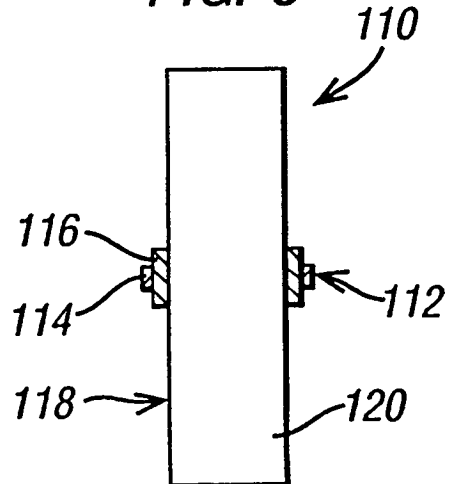


FIG. 6

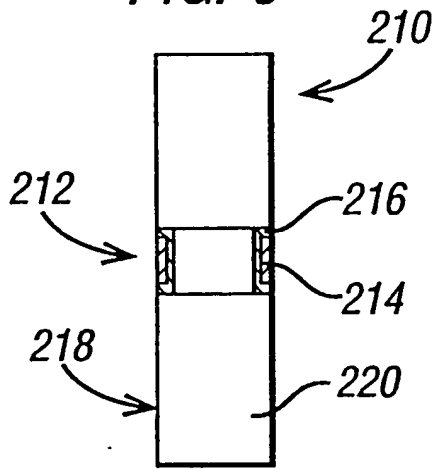


FIG. 7

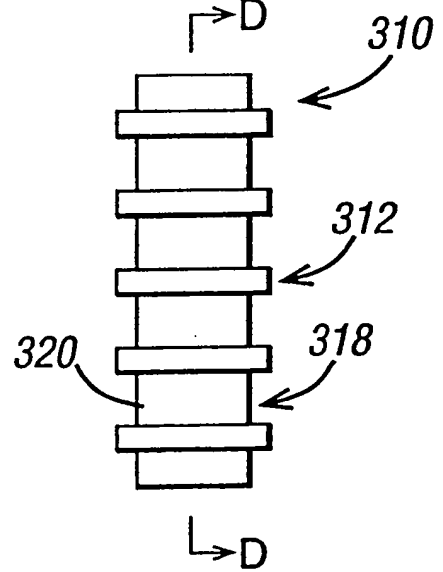


FIG. 8

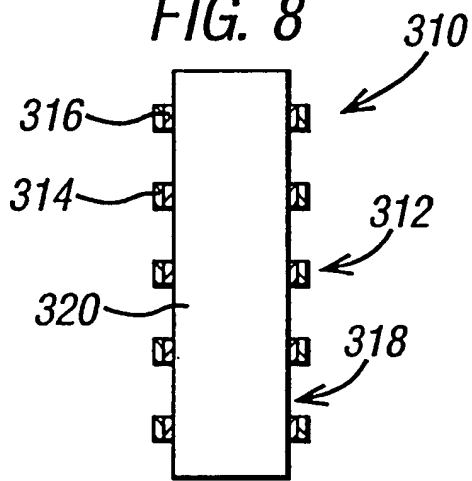


FIG. 9

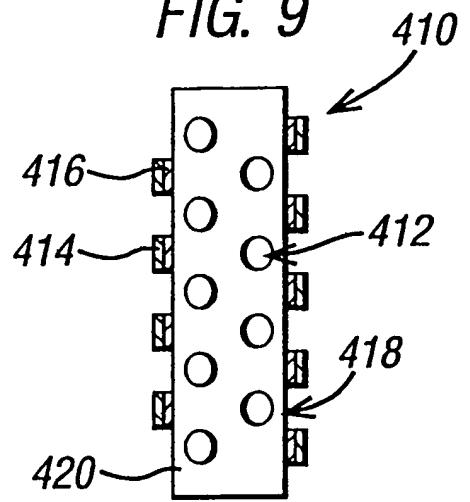


FIG. 10

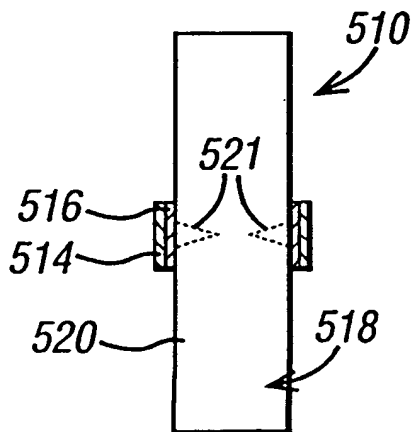


FIG. 11

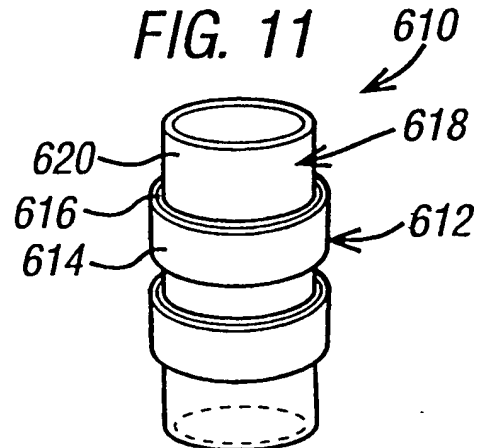


FIG. 12

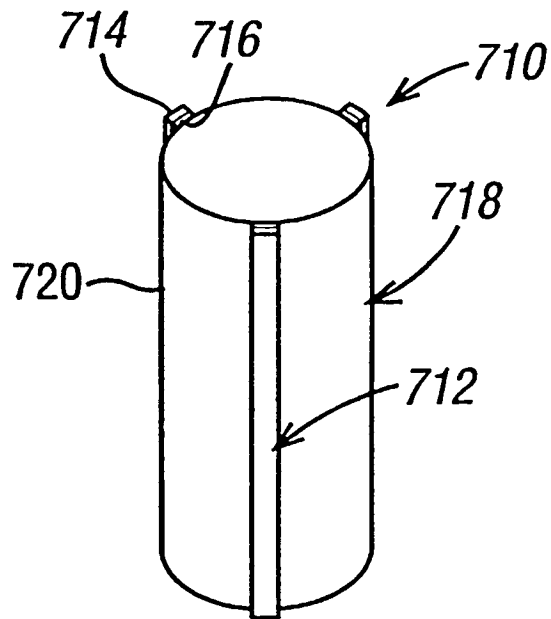


FIG. 13

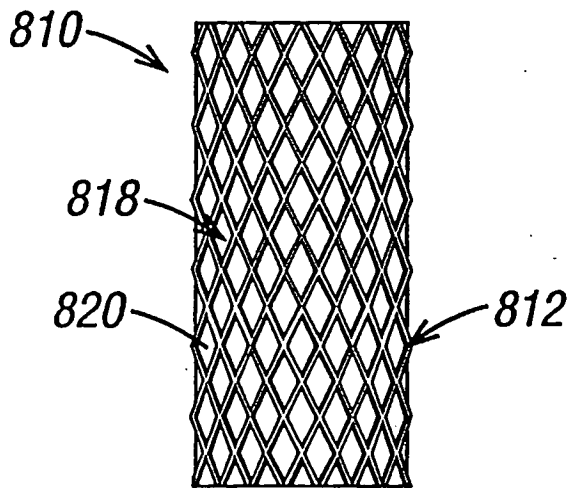


FIG. 14

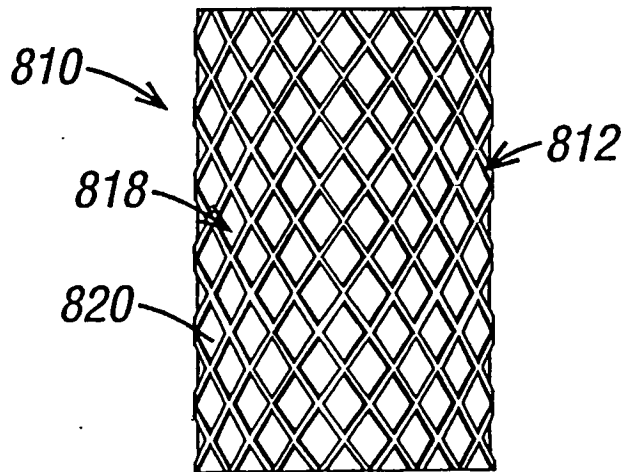


FIG. 15

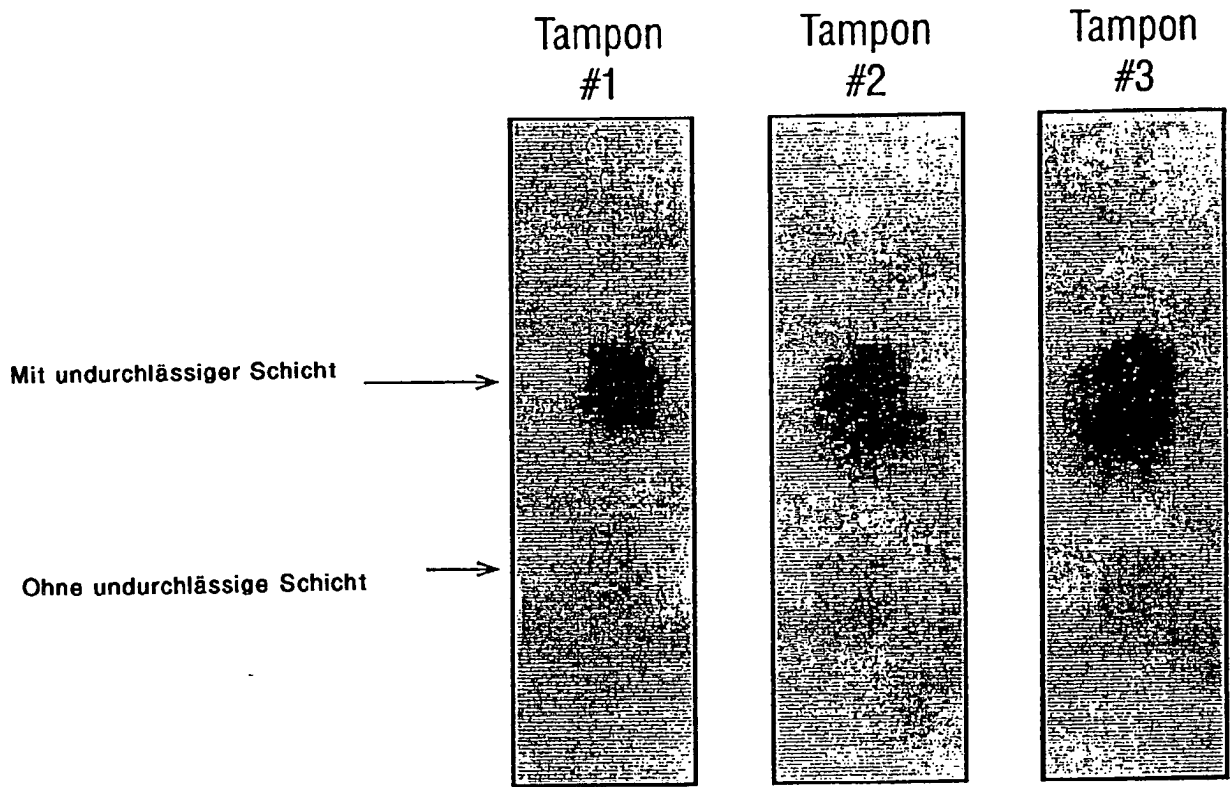


FIG. 16

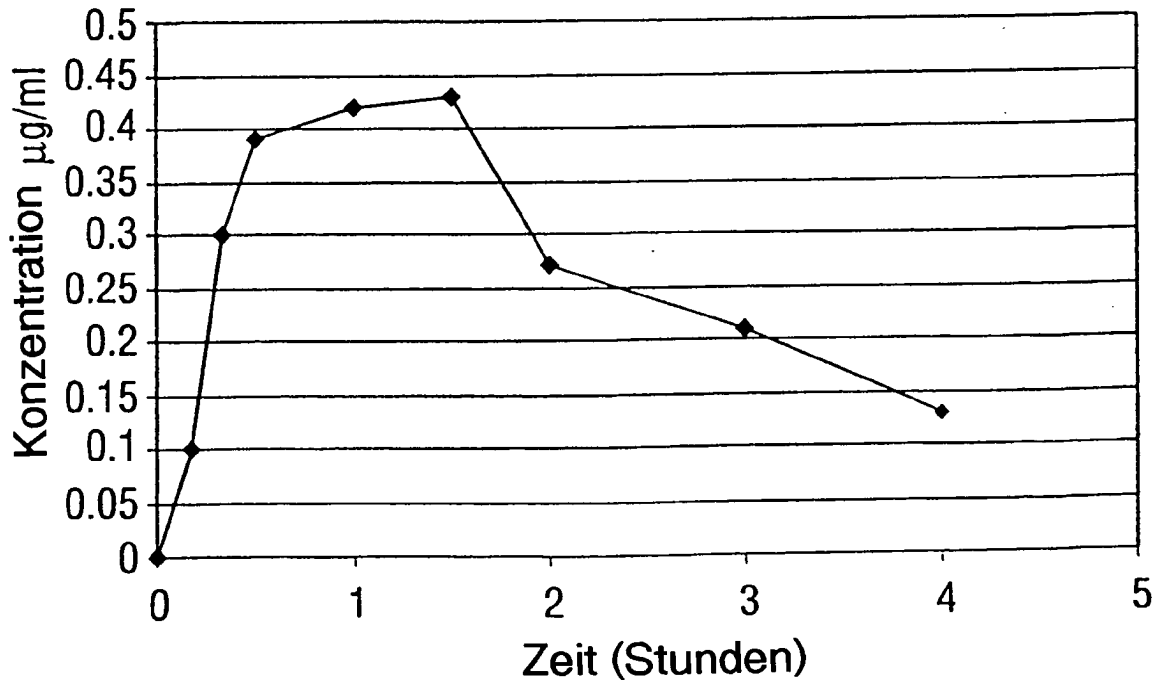


FIG. 17

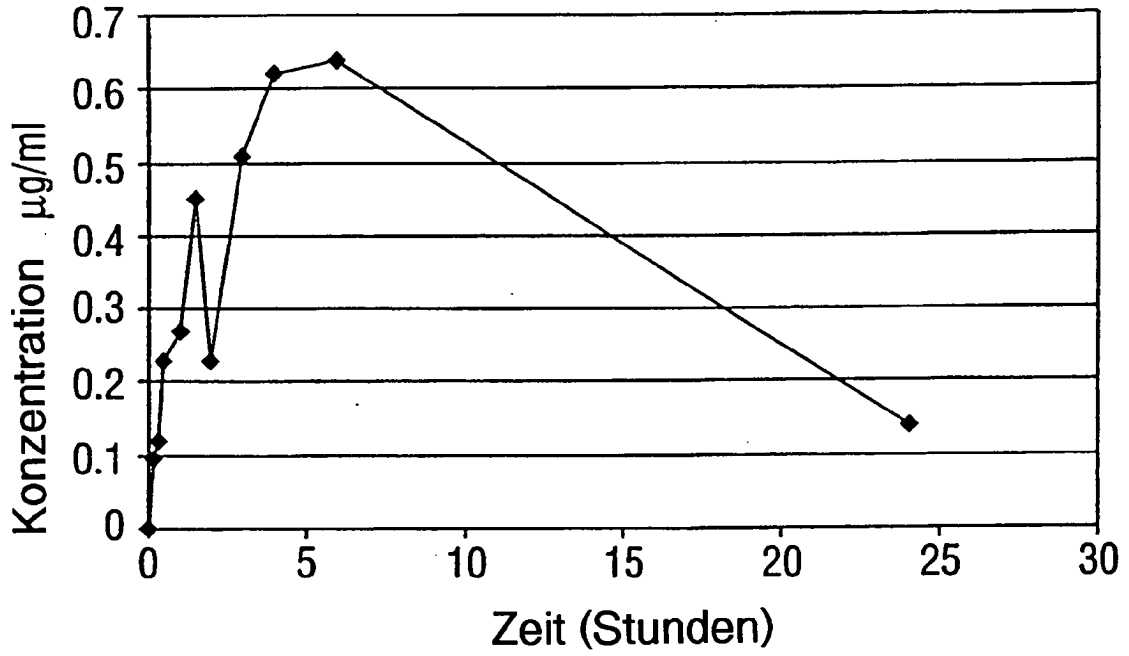


FIG. 18

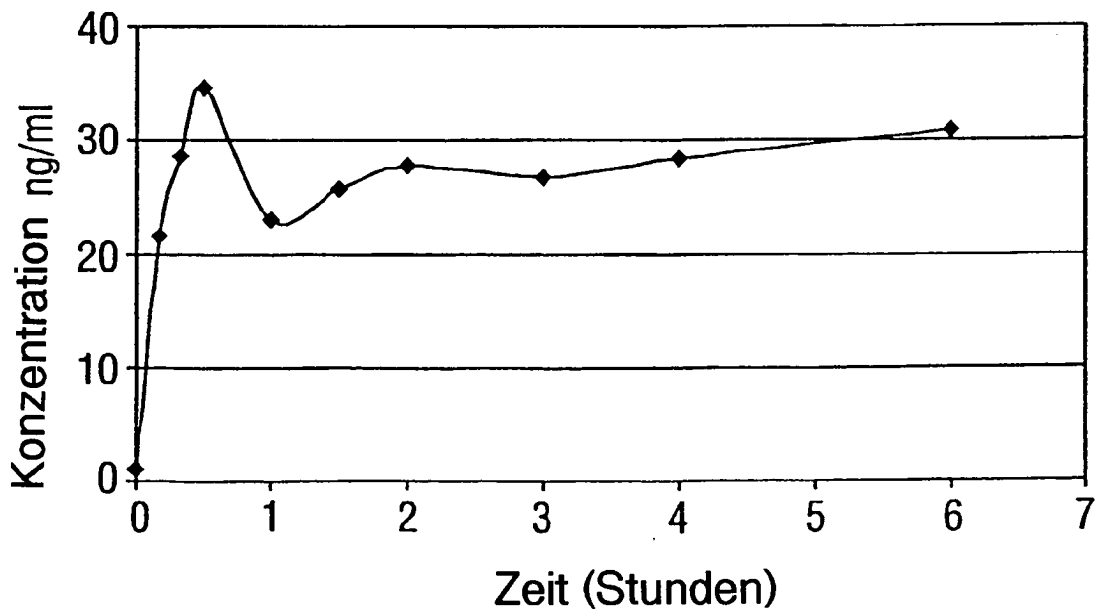


FIG. 19

