



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 27 139 T2 2007.12.13**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 313 425 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61J 3/00 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 27 139.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK01/00489**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 960 172.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/005744**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.01.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.12.2007**

(30) Unionspriorität:

200001097	14.07.2000	DK
223802 P	08.08.2000	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, DK

(72) Erfinder:

**BUCH-RASMUSSEN, Thomas, DK-2820 Gentofte,
DK; AASMUL, Sören, DK-2840 Holte, DK;
POULSEN, Jens-Ulrik, DK-2830 Virum, DK; FLINK,
James M., DK-2930 Klampenborg, DK; HANSEN,
Philip, DK-2840 Holte, DK; JUUL-MORTENSEN,
Claus, DK-2000 Frederiksberg, DK**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUM FORMEN EINER PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG IN EINEM VER-
PACKUNGSMATERIAL**

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 vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels in einem Verpackungsmaterial, ein das Arzneimittel umfassendes Verpackungsgussmaterial und eine das Verpackungsmaterial umfassende Kassette.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Einige Arzneimittel werden parenteral verabreicht, weil entweder eine schnelle Wirkung erwünscht ist oder das Arzneimittel aufgrund seiner Beschaffenheit im Magen vernichtet wird, bevor irgendeine Wirkung des Arzneimittels stattgefunden hat.

[0003] Bei dem weitaus am breitesten verwendeten Verfahren zur parenteralen Injektion von Arzneimitteln handelt es sich um die Injektion einer wässrigen Lösung unter Verwendung einer Injektionsspritze. Die Verwendung von wässrigen Lösungen ist mit einer Anzahl von innewohnenden Problemen verbunden. Zum Injizieren eines vorgegebenen Arzneimittelvolumens muss auch ein viel größeres Volumen an Wasser und verschiedenen Zusätzen injiziert werden, was zur Injektion eines großen Volumens führt. Insbesondere zur Muskelinjektion wird der mit der Injektion verbundene Schmerz hauptsächlich durch das injizierte Volumen und nicht durch die Durchdringung der Haut verursacht. Jegliche Reduktion des Volumens würde folglich zu einer Reduktion von Schmerz für den Patienten führen.

[0004] Die Injektion von Arzneimitteln als feste Teilchen, wie Pulverinjektion und Injektion von Arzneimitteln mit der Gestalt von Nadeln, ist bereits im Stand der Technik diskutiert worden, wobei Letzteres mit größerer Präzision verabreichbar sind als die Pulver.

[0005] Der Versuch des Spritzgießens von Tabletten ist bereits worden, was z.B. von Cuff et Raouf in „A Preliminary Evaluation of Injection Moulding as a Technology to Produce Tablets“ beschrieben ist. Die Herstellung von gussfähigen Zusammensetzungen zu Injektionszwecken wurde bisher nicht vorgeschlagen.

[0006] Zum Erhalt einer zufrieden stellenden parenteralen Festdosisinjektion muss das zu injizierende Arzneimittel ein geringes Volumen aufweisen, um den Injektionsschmerz zu vermeiden und eine gewünschte Auflösungsgeschwindigkeit zu erzielen. Auch sollte vorzugsweise das Arzneimittel mit einer gut definierten Festigkeit versehen sein, um zu ermöglichen, dass es die Haut des Patienten, ob Tier oder Mensch, durchdringt. Weiterhin sollte das Arzneimittel bei Umgebungstemperatur sowohl in Bezug auf die Festigkeit als auch auf die Struktur des Arzneimittels und die biologische Aktivität des Arzneimit-

tels langzeitstabil sein. Die vorbestimmte Festigkeit kann unter Verwendung eines Trägers zusätzlich zu dem zu verabreichenden Arzneimittel bereitgestellt werden. Ein zum Bereitstellen der nötigen Festigkeit verwendeter Träger sollte Verbindungen umfassen, die gewebeverträglich und in der Pharmakopöe enthalten sind.

[0007] Injizierbare Arzneimittel sind von Natur aus sehr klein, um im Wesentlichen ohne die Verursachung von Schmerz injiziert zu werden. Ein Problem mit diesen Zusammensetzungen ist jedoch deren Größe, da derartige Größen ohne ein Werkzeug, wie eine Zange, zum Anordnen der Zusammensetzung für die Injektion nicht gehandhabt werden können.

[0008] Es ist z.B. aus US 609367 oder EP 0838209 bekannt, ein Arzneimittel vor dem Einführen in ein Verpackungsmaterial zu formen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Durch die vorliegende Erfindung wird das Arzneimittel direkt in das Verpackungsmaterial formgegossen, wodurch jegliche Notwendigkeit des Transports der empfindlichen Strukturen nach dem Gießen umgangen wird.

[0010] So betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels in einem Verpackungsmaterial, umfassend die Schritte: Festlegen einer Form, Gießen des Verpackungsmaterials in der Form des Verpackungsmaterials aus einer Verpackungsschmelze, wodurch das Verpackungsmaterial mit mindestens einem Hohlraum versehen wird, wobei der Hohlraum mindestens eine Seitenwand und wahlweise eine Bodenwand aufweist, Gießen des Arzneimittels in einer Gussabteilung aus einer Arzneimittelschmelze, bestehend aus den Inhaltsstoffen des Arzneimittels, mit einer vorbestimmten Temperatur, wobei die Gussabteilung eine vorbestimmte Form aufweist, die durch mindestens einen Teil des mindestens einen Hohlräume definiert wird, Abkühlen des Arzneimittels, Erhalt des Arzneimittels im Verpackungsmaterial mit einer vorbestimmten Form.

[0011] Durch das vorliegende Verfahren ist es möglich, ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels bereitzustellen, das ohne jegliche Verwendung von Überführungsnadeln oder dergleichen injizierbar ist, wodurch die Zusammensetzung selbst die Epidermis oder die Schleimhaut eines Individuums durchdringen kann. Jedoch kann das erfindungsgemäß hergestellte Arzneimittel auch durch Verwendung von Überführungsnadeln und/oder Kanülen implantiert oder injiziert werden.

[0012] Das Verpackungsmaterial definiert die vor-

bestimmte Geometrie des Arzneimittels dahingehend, dass eine Schmelze des Arzneimittels direkt in das Verpackungsmaterial eingespritzt wird.

[0013] In einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verpackungsgussmaterial, umfassend mindestens einen Hohlraum, wobei der Hohlraum mindestens eine Seitenwand und wahlweise eine Bodenwand aufweist und ein Arzneimittel in mindestens einem Teil des mindestens einen Hohlräume aus einer aus den Inhaltsstoffen des Arzneimittels bestehenden Schmelze gegossen wird.

[0014] Insbesondere umfasst das Verpackungsmaterial mindestens einen Hohlraum, wobei der Hohlraum mindestens eine Seitenwand und wahlweise eine Bodenwand aufweist und ein Arzneimittel in mindestens einem Teil des mindestens einen Hohlräume aus einer aus den Inhaltsstoffen des Arzneimittels bestehenden Schmelze gegossen wird, wodurch das Arzneimittel mit der Hohlraumseitenwand in einem mehr als die Hälfte des Oberflächenbereichs des Arzneimittels ausmachenden Bereich in Kontakt ist.

[0015] Das Arzneimittel ist vorzugsweise mit der Hohlraumseitenwand in einem mehr als die Hälfte der Oberfläche des Arzneimittels ausmachenden Bereich in Kontakt, um zu gewährleisten, dass die Führung des Arzneimittels in das Verpackungsmaterial zum Auswerfen ohne Beschädigung des Arzneimittels optimal ist.

[0016] Der Begriff in Kontakt bedeutet, dass im Wesentlichen keine Bewegungen des Arzneimittels im Verpackungsmaterial in einer zur Längsachse senkrechten Ebene möglich sind.

[0017] Noch ein weiterer Aspekt betrifft eine Kassette, umfassend ein wie vorstehend definiertes Verpackungsmaterial und weiterhin umfassend ein Auswurfmittel zum Auswerfen des Arzneimittels aus dem Hohlraum.

[0018] Eine Dosierung des in einem Arzneimittel enthaltenen Therapeutikums kann einem dies benötigenden Patienten aus einer wie vorstehend definierten Kassette verabreicht werden, umfassend

- Anbringen der Kassette an die Haut des Patienten,
- Aktivieren eines Auswurfmittels,
- Injizieren des das Therapeutikum umfassenden Arzneimittels.

Zeichnungen

[0019] **Fig. 1a** zeigt einen senkrechten Querschnitt durch ein Verpackungsgussmaterial vor dem Gießen des Arzneimittels, **Fig. 1b** zeigt einen senkrechten Querschnitt durch ein das Arzneimittel umfassendes Verpackungsgussmaterial, und **Fig. 1c** zeigt einen

waagrechten Querschnitt durch ein das Arzneimittel umfassendes Verpackungsgussmaterial.

[0020] **Fig. 2:** In einer Konfiguration ist das Verpackungsmaterial mit einem weiteren Hohlraum gegossen, der in einen Inserter (**6**) passt. Der Inserter und der weitere Hohlraum sind mit dem Ziel konstruiert, dass es möglich ist, das Arzneimittel in menschliches subkutanes Gewebe einzuführen. Durch Vorwärtsbewegung des Inserters presst der Inserter das Arzneimittel (**3**) durch die Schutzmembran (**9**) in die menschliche Haut. Die Bewegung wird gestoppt, wenn der Inserterkopf (**8**) auf den Behälter (**1**) trifft. An dieser Endposition ragt der Inserterkopf (**5**) etwa 1 mm aus dem Behälter heraus und in die menschliche Haut hinein. Das Arzneimittel liegt vor dem Inserter und folglich im subkutanen Gewebe vor. Der Inserter kann in den Behälter in einer derartigen Weise eingepasst werden, dass der Inserter nach dem Einführen herausgezogen wird und folglich von der Haut frei ist.

[0021] **Fig. 3:** Von der anfänglichen Position des Inserters (**13**) wird der Inserter vorwärts zur Endposition (**12**) gedrückt und automatisch zu Position (**11**) zurückgezogen.

[0022] **Fig. 4:** Der Verpackungsbehälter, das Arzneimittel und der Inserter können eine einzelne Einheit oder eine mehrfache Einheit sein. In dieser Figur ist das System als Kassette geformt, in welcher das Behälterteil in einem Gusschritt und das Arzneimittel in einem zweiten Gusschritt geformt wird.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0023] Das Verpackungsmaterial ist im Folgenden als einzelne Einheit eines Verpackungsmaterials mit einem Hohlraum zum Aufnehmen des Arzneimittels beschrieben, jedoch kann das Verpackungsmaterial, wie nachstehend beschrieben, mehrere Hohlräume umfassen, die jeweils ein einzelnes Arzneimittel aufnehmen.

[0024] Das Verpackungsmaterial kann mindestens zwei Funktionen bedienen:

- Dienung als Gussform für das Arzneimittel,
- Dienung als Verpackung beim Lagern des gegossenen Arzneimittels.

[0025] Auch kann das Verpackungsmaterial als Kassette oder als Teil einer Kassette zum Verabreichen des Arzneimittels dienen.

[0026] Im vorliegenden Zusammenhang bedeutet „Auswurf“ die Maßnahme des Zwängens des Arzneimittels aus dem Verpackungsmaterial.

[0027] Der Begriff „Verabreichen“ wird in seiner üblichen Bedeutung, d.h. zum Pressen oder Injizieren

des Arzneimittels in den dies benötigenden Patienten, wie ein Tier oder ein Mensch, verwendet.

[0028] Die Verabreichung kann durch die Verwendung einer Überführungsnadel oder durch Injizieren der Zusammensetzung direkt durch die Haut ohne Verwendung einer Überführungsnadel durchgeführt werden, wobei Letzteres bevorzugt ist.

[0029] Das Verpackungsmaterial wird in einer Gussform gegossen, die die äußeren Konturen des Verpackungsmaterials definiert. Weiterhin wird während des Gießens das Verpackungsmaterial mit einem Hohlraum versehen, wobei der Hohlraum im Verpackungsmaterial derart positioniert ist, dass ein Zugang zum Hohlraum von der Außenseite her möglich ist.

[0030] In einer bevorzugten Ausführungsform ist eine einen Inserter umfassende Gussform bereitgestellt, wobei der Inserter eine Gestalt aufweist, die der vorbestimmten Gestalt des Hohlraums entspricht. Die Verpackungsschmelze wird dann in die den Inserter umfassende Gussform gespritzt und nach dem Bepacken der Gussform die Schmelze abgekühlt und der Inserter entfernt.

[0031] Der Inserter kann je nach der vorbestimmten Geometrie des Hohlraums aus einem oder mehreren Teilen bestehen.

[0032] Dementsprechend ist das Verpackungsmaterial mit mindestens einem Hohlraum versehen, wobei der Hohlraum, wie nachstehend erörtert, mindestens eine Seitenwand und wahlweise eine Bodenwand aufweist.

[0033] Der Hohlraum ist mit einer Seitenwand versehen, wenn er einen runden, wie kreisförmigen oder ovalen, Querschnitt aufweist. Der Hohlraum kann mit 3, 4, 5 oder mehr Seitenwänden versehen sein, wenn der Querschnitt dreieckig, quadratisch, rechteckig, fünfeckig oder mehreckig ist. Es ist bevorzugt, dass der Hohlraum im Wesentlichen rund ist.

[0034] Vor dem Gießen des Arzneimittels kann der Hohlraum mit einem anderen Material, wie einem Schmiermittel, ausgekleidet werden. Es ist jedoch bevorzugt, dass die Hohlraumseitenwand durch das Verpackungsmaterial definiert ist.

[0035] Der im Verpackungsmaterial definierte Hohlraum weist vorzugsweise ein größeres Volumen als das darin zu gießende Arzneimittel auf. Dadurch kann z.B. ein Injektionskopf durch den Hohlraum geführt werden, wenn die Schmelze für das Arzneimittel eingespritzt wird.

[0036] Der Hohlraum ist vorzugsweise ein länglicher Hohlraum, wie eine Bohrung mit zwei offenen

Enden. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst der Hohlraum jedoch eine Bodenwand, die aus der Verpackungsschmelze gegossen ist. Die Bodenwand kann dann als diffusionsdichte Versiegelung eines Endes des Hohlraums während der Lagerung fungieren.

[0037] In einer alternativen Ausführungsform ist der Hohlraum auch mit einer oberen Wand versehen, wodurch ein Zugang zum Hohlraum, z.B. durch eine Öffnung in der Seitenwand, erhalten werden kann.

[0038] Die Gussabteilung für das Arzneimittel bildet zumindest einen Teil des Hohlraums oder den gesamten Hohlraum.

[0039] Die Gussabteilung weist eine vorbestimmte Form auf, die durch die Hohlraumseitenwände, den Hohlraumboden, der, wie vorstehend erörtert, ein Gussteil oder ein Verpackungsmaterial sein kann, und ein Einführungsmittel definiert ist, wobei das Einführungsmittel durch eine Öffnung des Hohlraums in den Hohlraum eingeführt wird.

[0040] Das Einführungsmittel umfasst vorzugsweise einen Spritzkopf zum Einspritzen der Arzneimittelschmelze in die Gussabteilung. Während des Gießens des Arzneimittels kann das Einführungsmittel an oder in dem offenen Ende des Hohlraums angeordnet sein und wird die Arzneimittelschmelze in die Gussabteilung eingespritzt und gepackt.

[0041] Der Spritzkopf kann jedoch auch zum Einspritzen durch eine Öffnung in der Seitenwand des Hohlraums angeordnet sein, wodurch das Einführungsmittel einfach einen Teil der Gussabteilung bildet.

[0042] Die Gussabteilung definiert die Form des Arzneimittels und ist vorzugsweise länglich, wodurch die vorbestimmte Form des Arzneimittels vorzugsweise eine längliche Form ist.

[0043] Die Gussabteilung ist weiterhin vorzugsweise derart definiert, dass ein Ende des länglichen gegossenen Arzneimittels während des Gießens flach wird. Das erhaltene flache Ende kann während des Auswurfs von dem Auswurfmittel auf den restlichen Teil des Arzneimittels einen noch gleichmäßigeren Druck übertragen, wodurch das Risiko der Beschädigung des Arzneimittels während des Auswurfs reduziert wird.

[0044] Prinzipiell kann das Verpackungsmaterial jede beliebige Form annehmen, die dazu geeignet ist, dass es zumindest als Teil einer Gussform zum Gießen des Arzneimittels fungiert.

[0045] Zur Verwendung mit Therapeutika, für welche nur eine Dosis benötigt wird, wie Glucagon, Ad-

renalin oder Atropin, kann eine Einzeleinheitsverpackung verwendet werden, wohingegen zur Injektion von häufig verabreichten Medikamenten, wie Insulin oder Wachstumshormon, eine Anordnung aus mehreren Einheiten bevorzugt ist. Im vorliegenden Zusammenhang bedeutet der Begriff „Einheit“ Hohlräume im Verpackungsmaterial. Die Einheiten können in einem balkenförmigen Verpackungsmaterial in Reihe oder in einem als Revolvertrommel gestalteten Verpackungsmaterial angeordnet sein, oder eine Anzahl von einzelnen jeweils eine Einheit umfassenden Verpackungsmaterialien kann derart gestaltet sein, dass sie scharnierartig aneinandergelagert werden, um einen Patronengurt zu bilden. Die Auswahl der Gestalt kann von der Anzahl an Einheiten von Arzneimitteln abhängen, die in der Verpackung zu lagern sind. Bei der Verwendung von mehreren Einheiten ist es bevorzugt, dass die Einheiten gleichzeitig in einer Gussform gegossen werden, die eine Abteilung für jede Einheit, wie mindestens 5 parallel angeordnete Hohlräume umfassen, wobei die Hohlräume im Wesentlichen identisch sind. Beim Gießen von einzelnen Verpackungsmaterialien können diese anschließend z.B. durch eine Scharniervorrichtung zusammengeslossen werden.

[0046] Das Verpackungsmaterial dient der Aufbewahrung des gegossenen Arzneimittels vom Guss bis zur Verabreichung. Das Arzneimittel wird vorzugsweise durch dessen Auswurf oder dessen Herauspressen aus der Verpackung verabreicht.

[0047] Damit das Verpackungsmaterial als Teil einer Kassette zur Verabreichung des Arzneimittels dient, muss das Verpackungsmaterial ausreichend starr sein, damit die auf das Arzneimittel aufgebrachte Druckkraft nicht lediglich vom Verpackungsmaterial absorbiert wird, sondern zum Auswurf des Arzneimittels verwendet werden kann.

[0048] Jedes beliebige geeignete pharmazeutische Verpackungsmaterial, das sich, wie durch Spritzguss gießen lässt, kann verwendet werden. Das Verpackungsmaterial wird vorzugsweise aus einer Polymerschmelze, wie einem Polymer, ausgewählt aus einem Polyolefin, einem cyclischen Olefin, einem cyclischen Polyolefin, gegossen.

[0049] Beispiele für Polymere können Polycarbonat, Polystyrol, Polyester, Polyethylenphthalat, Polyfluorfluorethylenpropylen (FEP), wie Fluorethylenhexafluorpropylen-Copolymer, sein.

[0050] Andere Beispiele sind Poly(ethylenterephthalat) (PET), Poly(ethylenphthalat) (PEN) und Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer (ABS).

[0051] Jede beliebige geeignete Gusstechnik, die dem Fachmann bekannt ist, wie Spritzguss, kann verwendet werden.

[0052] Es ist wichtig, dass das Verpackungsmaterial nach dem Gießen und während der Lagerung seine Gestalt beibehält, da dies sonst die Funktion des Hohlraums in Bezug auf das Gießen des Arzneimittels und das spätere Auswerfen des Arzneimittels beeinträchtigen würde.

[0053] Deshalb ist im Wesentlichen keine Schrumpfung oder kein Zusammenziehen des Verpackungsmaterials nach dem Formen des Arzneimittels darin erlaubt. Folglich ist es bevorzugt, das Verpackungsmaterial nach dem Gießen und vor dem Einspritzen der Arzneimittelschmelze abzukühlen, wodurch erlaubt wird, dass ein etwaiges Zusammenziehen aufgrund von Temperaturänderungen vor der Herstellung des Arzneimittels stattfindet.

[0054] Im Wesentlichen kein Zusammenziehen bedeutet, dass das Verpackungsformmaterial sich nach dem Schritt des Gießens des Arzneimittels um höchstens 5%, vorzugsweise höchstens 3%, stärker bevorzugt höchstens 1% zusammenzieht. Am wichtigsten erfolgt ein Zusammenziehen in Bezug auf die Funktionen des Verpackungsmaterials in einer zur Längsachse des länglichen Hohlraums senkrechten Ebene.

[0055] Bei dem Herstellungsverfahren kann es sich um einen sequenziellen Zweikomponentenguss handeln, durch welchen das Arzneimittel unmittelbar nach dem Gießen des Verpackungsmaterials im Hohlraum gegossen wird, während wahlweise das Verpackungsmaterial noch in der Gussform verbleibt. Zwischen den beiden Gusschritten kann gegebenenfalls ein Abkühlschritt vorliegen. Vorzugsweise wird das Arzneimittel höchstens 60 Sek. nach dem Gießen des Verpackungsmaterials gegossen.

[0056] Das Verpackungsmaterial wird vorzugsweise auf eine Temperatur abgekühlt, die im Wesentlichen mit der vorbestimmten Temperatur der Arzneimittelschmelze identisch ist. Dadurch wird während des Gießens des Arzneimittels ein zu schnelles Erstarren der Arzneimittelschmelze im Hohlraum vermieden.

[0057] Es ist weiterhin bevorzugt, dass kein Vorfall des Schmelzens oder Weichwerdens des Verpackungsmaterials erlaubt wird, wenn die Arzneimittelschmelze in den Hohlraum eingespritzt wird. Demzufolge ist es bevorzugt, dass die Glasübergangstemperatur (T_g) des Verpackungsmaterials um höchstens 20°C niedriger als die vorbestimmte Temperatur der Arzneimittelschmelze ist, stärker bevorzugt ist die T_g identisch mit der oder höher als die vorbestimmte/n Temperatur.

[0058] Die Glasübergangstemperatur (T_g) des Verpackungsmaterials liegt vorzugsweise über 100°C, wie über 120°C, vorzugsweise bei mindestens 140°C oder darüber.

[0059] Ein Zusammenziehen kann jedoch auch aufgrund einer Phasenverschiebung, d.h. einer Nachkristallisation des Verpackungsmaterials stattfinden. Dies wird vorzugsweise durch Verwendung eines Verpackungsgussmaterials bewältigt, bei welchem es sich um ein amorphes Material, wie ein amorphes Polymer, handelt.

[0060] Kristalline Polymere können ebenfalls verwendet werden, wenn vor dem Gießen des Arzneimittels die zur Kristallisation und zum Zusammenziehen erforderliche Zeit erreicht wurde.

[0061] Das amorphe Polymer kann ein cyclisches Olefin-Copolymer, wie ein Olefin, umfassend einen 5- oder 7-gliedrigen Ring, wahlweise copolymerisiert mit einem linearen Olefin, wie Polyethylen, Polypropylen und/oder Polybutylen, sein.

[0062] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Verpackungsmaterial ein 5- bis 7-gliedriger bicyclischer Kohlenwasserstoff, copolymerisiert mit Ethylen, wie TOPAS® von Schott.

[0063] Das Herstellungsverfahren kann auch als Einsatzgussverfahren durchgeführt werden. Einsatzgussverfahren bedeutet, dass zwei separate Gusschritte durchgeführt werden, wobei zuerst das Verpackungsmaterial gegossen und das erhaltene Verpackungsmaterial dann vor dem Gießen des Arzneimittels für eine Zeitdauer im Verpackungsmaterial gelagert wird. Die Anforderungen an das Material für das Verpackungsmaterial sind für ein Einsatzgussverfahren weniger anspruchsvoll als für ein Zweikomponenten-Gussverfahren, und deshalb ist ein Einsatzgussverfahren ein flexibleres Verfahren. Zum Beispiel können kristalline Polymere verwendet werden, da die Kristallisation mindestens während der Lagerung des Verpackungsmaterials vor dem Gießen des Arzneimittels beendet ist.

[0064] Beim Einsatzgießen kann das Verpackungsmaterial in der Gussform gelagert oder kann das Verpackungsmaterial aus der Gussform entfernt werden. In jedem Fall wird das Arzneimittel in den Hohlraum des Verpackungsraums hinein geformt. Das Verpackungsmaterial kann vor dem Einspritzen der die Inhaltsstoffe des Arzneimittels umfassenden z.B. geeigneterweise Schmelze auf die vorbestimmte Temperatur erwärmt werden.

[0065] Ob die Herstellung als sequenzielles Zweikomponentengießen oder Einsatzgießen durchgeführt wird, ist häufig lediglich eine Frage der Wahl, jedoch kann insbesondere bei der Herstellung eines mehr als einen Hohlraum umfassenden Verpackungsmaterials das Einsatzgießen die erste Wahl sein.

[0066] Arzneimittel können bei Verwendung eines

Verpackungsmaterials mit mehr als einem Hohlraum gleichzeitig in mehreren Hohlräumen gegossen werden, wie gleichzeitiges Gießen in mindestens 5 Hohlräumen, wie gleichzeitiges Gießen in mindestens 10 Hohlräumen oder mindestens 15 Hohlräumen.

[0067] In einer bevorzugten Ausführungsform wird das längliche Arzneimittel mit einem spitzen Ende oder einer Spitze gegossen, wodurch die Verabreichung des der Zusammensetzung in einer im Wesentlichen schmerzlosen Weise erleichtert wird. Das spitze Ende oder die Spitze wird während des Gießens vorzugsweise durch einen am offenen Ende des Hohlraums angeordneten Spitzengusseinsatz definiert. Im vorliegenden Zusammenhang wird der Begriff „spitzes Ende“ synonym mit dem Begriff „Spitze“ verwendet.

[0068] Nach dem Gießen kann der Spitzengusseinsatz entfernt werden, um das Einspritzen der Zusammensetzung zu ermöglichen.

[0069] Der Spitzengusseinsatz kann Teil des den Spritzkopf umfassenden Einführungsmittels sein, jedoch ist es bevorzugt, dass der Spitzengusseinsatz am Ende des Hohlraums gegenüber dem den Spritzkopf umfassenden Einführungsmittel angeordnet ist.

[0070] In dem Falle, in welchem der Hohlraum mit einer Bodenwand versehen ist, kann die Bodenwand in einer Form, entsprechend der Spitze, gestaltet werden, so dass die Spitze durch die Bodenwand definiert ist. In dieser Ausführungsform wird die Bodenwand vorzugsweise zur richtigen Gestalt z.B. durch die Gussform gestützt. In dieser Ausführungsform kann die Bodenwand durch die Gussform während des Einspritzens der Arzneimittelschmelze zum Erhalt der genauen Spitzegeometrie gestützt werden.

[0071] In einer anderen Ausführungsform wird das Arzneimittel durch die Verwendung einer Überführungsnadel oder einer Kanüle verabreicht, wobei die Überführungsnadel oder Kanüle an dem Verpackungsmaterial angebracht oder locker damit verbunden sein kann, so dass die Zusammensetzung vom Hohlraum über die Nadel oder Vorrichtung durch die Haut oder Schleimhaut injiziert wird.

[0072] Der Hohlraum ist während der Lagerung vorzugsweise versiegelt, wie mit einer diffusionsdichten Versiegelung versiegelt. Die Versiegelung kann nach dem Gießen des Arzneimittels aufgebracht oder mit dem Verpackungsmaterial gegossen werden.

[0073] Die Versiegelung kann eine beliebige Membran sein, die die vorstehend erwähnten Eigenschaften bereitstellt. In einer Ausführungsform wird das Versiegeln der Enden nach dem Gießen durchgeführt. Das heißt, wobei die Versiegelung eines Endes ein Stift oder ein Stopfen ist, der zum Versiegeln des

Endes bestimmt ist, wenn er in den Hohlraum eingeführt wird, wobei der Stift oder Stopfen auch als Amboss zum Auswerfen des Arzneimittels fungieren kann. So umfasst das Verfahren ferner das Gießen eines Stifts, der derart bemessen ist, dass er nach Zurückziehen des Einführungsmittels in das offene Ende des Hohlraums passt. Der Stift wird vorzugsweise gleichzeitig mit dem Verpackungsmaterial, und stärker bevorzugt aus demselben Material gegossen.

[0074] Als Alternative zum Stift oder zusätzlich dazu und dem Stift gegenüber wird vorzugsweise aus dem Verpackungsmaterial ein anderer Versiegelungstyp, wie eine Membran aus Verpackungsmaterial gegossen, die die Bodenwand bildet.

[0075] Die Versiegelung kann vorzugsweise während des Auswerfens, vorzugsweise ohne Stattfinden jeglicher Behinderung des Auswurfwegs von dem Arzneimittel durchdrungen werden.

[0076] Das Arzneimittel wird aus einer Schmelze gegossen, die die Inhaltsstoffe, wie mindestens ein Therapeutikum und wahlweise mindestens ein Bindemittel, umfasst, aus welchem sich eine Schmelze gießen lässt und ohne Beeinträchtigung der Inhaltsstoffe spritzgegossen werden kann.

[0077] Bei Verwendung liegt das Bindemittel in einer Menge vor, die zur Herstellung, in Kombination mit dem Therapeutikum, der erforderlichen Festigkeit der Zusammensetzung ausreichend ist. Deshalb kann das Bindemittel mindestens 1 Gew.-% der Zusammensetzung, wie mindestens 5 Gew.-% der Zusammensetzung, bilden. Die obere Grenze des Bindemittels beträgt meistens höchstens 90 Gew.-% der Zusammensetzung, wie höchstens 85 Gew.-%, wie höchstens 80 Gew.-%, wie höchstens 75 Gew.-%, wie höchstens 60 Gew.-%, wie höchstens 50 Gew.-%. Meistens kann das Bindemittel mindestens 5 Gew.-% und höchstens 80 Gew.-%, wie 60 Gew.-% der Zusammensetzung bilden.

[0078] Erfindungsgemäß wird ein festes Arzneimittel zur parenteralen Injektion mit ausreichender Festigkeit zur parenteralen Injektion und dennoch einem bedeutsamen Gehalt an Therapeutikum bereitgestellt. Das Bindemittel kann eine beliebige Bindemittelart sein, die gussfähig und pharmazeutisch verträglich, insbesondere zur parenteralen Injektion verträglich ist. Das Bindemittel ist vorzugsweise ein Polymer oder ein Zucker oder Zuckeralkohol.

[0079] Zusätzlich zur Festigkeit kann das Bindemittel der Zusammensetzung auch eine sehr glatte Oberfläche verleihen. Dadurch wird die Reibung bei der Durchdringung der Epidermis oder Schleimhaut stark, reduziert und demzufolge ist weniger Kraft zur Durchdringung erforderlich, und die Durchdringung verursacht weniger Schmerz. Ein Vorteil liegt darin,

dass die Zusammensetzung sowohl in Bezug auf die biologische Aktivität des Therapeutikums als auch in Bezug auf die Geometrie und die Festigkeit der Zusammensetzung selbst dann sehr stabil ist, wenn sie bei Umgebungstemperatur gelagert wird. Dadurch vereinigt die Erfindung Kompaktheit mit Lagerungsfreundlichkeit.

[0080] Das Bindemittel ist vorzugsweise ein Kohlenhydrat, das z.B. durch Zugabe eines Nicht-Kristallisationsmittels zu dem Bindemittel eine amorphe Matrix bereitstellen kann.

[0081] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform bleibt das Bindemittel für eine Dauer von mindestens 6 Monaten bei Umgebungstemperatur im Wesentlichen eine amorphe Matrix. Dies wird durch derart umsichtiges Auswählen des Bindemittels und des optionalen Nicht-Kristallisationsmittels erzielt, dass das Bindemittel während der Lagerung nicht kristallisiert. Beginnt das Bindemittel zu kristallisieren, verliert die Zusammensetzung ihre Festigkeit, oder falls die Kristallisation nur an der Oberfläche stattfindet, verändert sich die Geometrie der Zusammensetzung, und die Reibung bei Injektion erhöht sich unerwünscht.

[0082] Der Begriff Festigkeit bedeutet, dass die Zusammensetzung eine ausreichende Kompressionsfestigkeit aufweist, um die Haut eines Patienten zu durchdringen. Es wurde experimentell bestimmt, dass eine Druckkraft von mindestens 0,7 Newton erforderlich ist, um die Epidermis eines Menschen mit der beanspruchten Zusammensetzung zu durchdringen. Zur Durchdringung der Schleimhaut ist weniger erforderlich. Demzufolge muss die Zusammensetzung einer derartigen Druckkraft widerstehen können.

[0083] Die Festigkeit kann in einer Krafttestvorrichtung, wie einem Advanced Force Gauge AFG-250N von Mecmesin, UK, getestet werden. Tests werden durch Formulieren der Zusammensetzung als Stab und Aufbringen einer Druckkraft auf den Stab durchgeführt. Die Druckkraft wird erhöht, bis der Stab bricht. Das Gerät zeichnet die Druckkraft auf, die zum Brechen des Stabs nötig ist. Dieser Parameter wird als Kompressionsfestigkeit bezeichnet und sollte als Bruchfestigkeit unter Kompression verstanden werden.

[0084] Weiterhin sollten mindestens 95% der Festigkeit der Zusammensetzung nach 6 Monaten, vorzugsweise nach 12 Monaten, bei Umgebungstemperatur bewahrt bleiben. Es ist wichtig, dass die Zusammensetzungen nicht nur in Bezug auf die biologische Aktivität und die Struktur der Zusammensetzung langfristig stabil sind, sondern dass auch die Festigkeit im Wesentlichen durch die Lagerung unbeeinflusst bleibt. Manche Bindemittel weisen eine Neigung zum

langsamen Kristallisieren auf, nachdem sich die amorphe Glasmatrix gebildet hat. Derartige Bindemittel sind für die vorliegende Erfindung ungeeignet.

[0085] Vorzugsweise sollte die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Lufteinschlüssen sein. Es ist für die Festigkeit der Zusammensetzung sehr wichtig, dass während der Verarbeitung keine Luft in der Zusammensetzung eingeschlossen wird, um zu verhindern, dass nach dem Abkühlen Luft in der Zusammensetzung vorliegt. Abgesehen vom Reduzieren der Festigkeit nehmen Lufteinschlüsse auch unnötigen Raum ein und reduzieren dadurch die Menge des in der Zusammensetzung enthaltenen Therapeutikums.

[0086] Wie vorstehend beschrieben, ist die Zusammensetzung vorzugsweise länglich mit einem Querschnitt, der im Wesentlichen zylinderförmig, dreieckig, quadratisch oder mehreckig ist. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die Zusammensetzung die Gestalt eines Stabs auf, der im Wesentlichen zylinderförmig und an einem Ende spitz ist. Mit Zusammensetzungen gemäß diesen Ausführungsformen wird es besonders wichtig, dass sie der Kristallisation widerstehen.

[0087] Viele Verbindungen können durch Schmelzen und anschließendes Abschrecken unter die Glasübergangstemperatur der Verbindung, T_g , ein Glas bilden. Glas kann auch durch Auflösung und anschließende Entfernung des Lösungsmittels gebildet werden, wodurch die T_g über der Lager- und Verwendungstemperatur erhöht wird. Jedoch weisen die meisten Verbindungen eine Neigung zum selbst Kristallisieren auf. Während eine amorphe Glasmatrix häufig eine hohe Kompressionsfestigkeit und eine glatte Oberfläche aufweist, weist dieselbe Verbindung im kristallinen Zustand eine sehr beschränkte Kompressionsfestigkeit und eine raue Oberfläche auf. Die vorliegenden Zusammensetzungen können aus reiner Maltose oder reinem Sorbit hergestellt werden. Diese Verbindungen bilden Glas, jedoch kristallisieren die Verbindungen bei Raumtemperatur allmählich, wodurch verursacht wird, dass die Festigkeit reduziert und die Geometrie verändert wird. Durch Mischen von zwei oder mehreren Verbindungen kann eine Kristallisation verhindert oder verzögert werden.

[0088] Die Zusammensetzungen sind nicht unbedingt völlig wasserfrei. Jedoch beträgt der Wassergehalt des Bindemittels weniger als 20 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 10 Gew.-%, stärker bevorzugt weniger als 5 Gew.-%, wie 0,1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-%. Es wurde bestimmt, dass die Zusammensetzung durch einen Wassergehalt zwischen 0,1 und 5 Gew.-% nicht klebrig ist und das Bindemittel nach dem Verabreichen schnell gelöst wird. Durch noch weiteres Senken des Wasserge-

halts kann die Auflösungsgeschwindigkeit durch Kontakt mit den Körperflüssigkeiten überproportional reduziert werden, wodurch verursacht wird, dass das Therapeutikum nur sehr langsam freigesetzt wird. Weiterhin sind viele Therapeutika, wie Proteine, Peptide und Polypeptide, bei einem niedrigen Wassergehalt stabiler, als wenn sie vollständig trocken sind. Der Vorteil eines niedrigen Wassergehalts liegt darin, dass das Therapeutikum biologisch sehr stabil wird und keine speziellen Lagerbedingungen, wie Kühlung, benötigt, um die biologische Aktivität zu bewahren. Ein dritter Vorteil liegt darin, dass die Zusammensetzung gegen Mikrobenbefall im Wesentlichen resistent wird, da Mikroben einen bestimmten Wassergehalt benötigen, um eine Kolonie zu errichten. Folglich werden die Handhabungsbedingungen für die Zusammensetzungen weniger starr, da die Gegenwart von wenigen Mikroben auf der Zusammensetzung zu keiner Mikrobenvermehrung führt und dadurch keine Kontamination verursacht. Schließlich kann durch die Gegenwart von überschüssigem Wasser in der Zusammensetzung während der Verarbeitung Wasserdampf entstehen, was während des anschließenden Abkühlens Lufteinschlüsse in der Zusammensetzung zur Folge haben kann.

[0089] Mehrere Verbindungen können als das mindestens eine Bindemittel verwendet werden, und die Erfindung ist nicht auf irgendwelche speziellen Verbindungen beschränkt. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das mindestens eine Bindemittel ein Mono-, Di- oder Oligosaccharid oder ein entsprechender Zuckeralkohol oder ein Derivat davon. Viele dieser Verbindungen werden häufig für Arzneimittel verwendet, sind in der Pharmakopöie enthalten und können deshalb leicht von den Behörden genehmigt werden. Weiterhin bilden diese Verbindungen leicht eine amorphe glasartige Matrix.

[0090] Weiterhin kann das mindestens eine Bindemittel ein Kohlenhydratderivat sein. Wie vorstehend erwähnt, bilden Kohlenhydrate leicht amorphe glasartige Matrizen. In manchen Fällen ist es bevorzugt, die Zusammensetzung mit einem Bindemittel mit einer langsamen Auflösungsgeschwindigkeit, verglichen mit Bindemitteln, die aus tatsächlichen Kohlenhydraten hergestellt sind, zu versehen. Dies kann durch Derivatisieren des Kohlenhydrats, insbesondere durch Addieren von nicht-polaren Gruppen an das Kohlenhydrat erhalten werden, wodurch die Verbindung hydrophober gemacht wird.

[0091] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das mindestens eine Bindemittel ausgewählt aus Maltose, Saccharose, Lactose, Cellobiose, Trehalose, Matulose, Isomaltulose, Maltit, Sorbit, Xylit, Mannit, Glucose, Fructose, Raffinose, Melezitose, Dextran, Mannose, Sorbose, Melibiose, Sophrose, Turanose, Lactulose, Stachyose. Diese Kohlenhydratgruppe weist ausgezeichnete amorphe Glasmatrix-

bildungsfähigkeiten auf. Weiterhin sind die Kohlenhydrate bekannt und können zu vernünftigen Preisen und in gut charakterisierten Klassen erworben werden.

[0092] Das optionale mindestens eine Nicht-Kristallisationsmittel kann vorzugsweise auch ein Kohlenhydrat sein, wobei das Kohlenhydrat vom Bindemittel verschieden ist. Gleichermaßen kann das Nicht-Kristallisationsmittel ein Mono-, Di- oder Oligosaccharid, ein entsprechender Zuckeralkohol oder ein Derivat sein. Es kann ein natürliches oder synthetisches Kohlenhydrat sein, und gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das mindestens eine Nicht-Kristallisationsmittel ausgewählt aus Maltose, Saccharose, Lactose, Cellobiose, Trehalose, Maltulose, Isomaltulose, Maltit, Sorbit, Xylit, Mannit, Glucose, Fructose, Raffinose, Melezitose, Dextran, Mannose, Sorbose, Melibiose, Sophrose, Turanose, Lactulose, Stachyose.

[0093] Jede Kombination an Bindemittel und Nicht-Kristallisationsmittel liefert eine einzigartige amorphe Glasmatrix mit einer einzigartigen Glasübergangstemperatur, einer einzigartigen Löslichkeit und einer einzigartigen Festigkeit. Es wurde gefunden, dass die Zusammensetzung ausgezeichnet arbeitet, wenn das Bindemittel ausgewählt ist aus Maltit, Saccharose, Sorbit und Mannit, und das Nicht-Kristallisationsmittel ausgewählt ist aus Sorbit, Maltit und Mannit. Diese Verbindungen werden häufig für Arzneimittel verwendet, sie weisen alle den Vorteil auf, dass sie essbar sind und keine Nebenwirkungen bei Verabreichung aufweisen.

[0094] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Bindemittel Maltit und das Nicht-Kristallisationsmittel Sorbit und/oder hydrierte Oligosaccharide. Durch Verwendung dieser spezifischen Verbindungen zum Bilden des Bindemittels werden besonders ausgezeichnete Ergebnisse erhalten, da die erhaltene amorphe Glasmatrix eine optimale Glasübergangstemperatur aufweist und die Neigung zum Kristallisieren sehr gering ist. Weiterhin kann Maltit in Mengen und in sehr geeigneten Klassen erhalten werden. Im Handel erhältliches Maltit wird durch enzymatischen Abbau von Stärke hergestellt, wodurch ein Gemisch von Glucose, Maltose, Maltotriose und höheren Sacchariden gebildet wird. Diese werden zu deren entsprechenden Zuckeralkoholen Sorbit, Maltit und hydrierten Oligosacchariden hydriert. So enthält das Produkt in erster Linie Maltit und ausreichende Mengen der anderen Zuckeralkohole zum Verhindern der Kristallisation. Maltit ist gewebeverträglich, es ist eine gut getestete Verbindung und wird seit Jahren bei der Herstellung von so genannten zuckerfreien Süßigkeiten verwendet.

[0095] Das das mindestens eine Kohlenhydrat und das optionale mindestens eine Nicht-Kristallisations-

mittel umfassende Bindemittel sollte die Stabilität des Therapeutikums nicht reduzieren. Dies könnte z.B. über chemische Reaktionen zwischen dem Therapeutikum und den Bestandteilen des Bindemittels entweder während der Verarbeitung oder während der Lagerung stattfinden. Zum Vermeiden von unerwünschten Reaktionen zwischen Aldehydgruppen in reduzierenden Zuckern und Seitenketten von Proteinen, Peptiden oder Polypeptiden werden das mindestens eine Kohlenhydrat und das mindestens eine Nicht-Kristallisationsmittel vorzugsweise aus der Gruppe von nicht-reduzierenden Zuckern ausgewählt.

[0096] Bei Verwendung eines glasartigen Bindemittels sollte die Tg des Bindemittels in der endgültigen Zusammensetzung vorzugsweise mindestens 30°C betragen. Die Tg des Bindemittels sollte über Umgebungstemperatur, vorzugsweise 5 bis 10°C über der Umgebungstemperatur liegen, oder die Zusammensetzung schmilzt während der Lagerung allmählich. Unter bestimmten speziellen Umständen, z.B. zur Verwendung in tropischen Gebieten, kann es nötig sein, ein Bindemittel mit einer höheren Tg auszuwählen. Mit bestimmten sehr wärmeempfindlichen Therapeutika kann es nötig sein, ein Bindemittel mit einer viel niedrigeren Tg auszuwählen, so dass die Zusammensetzung z.B. bei 50°C verarbeitet werden kann. Mit einer derartigen niedrigen Tg kann es nötig sein, die Zusammensetzungen kalt bei 5°C zu lagern und sie vor einer Temperaturerhöhung über die Tg zu injizieren.

[0097] Die Erfindung ist auf eine obere Tg des Bindemittels nicht beschränkt. Bindemittel mit einer Tg von 40 bis 120°C sind bevorzugt. Je nach Therapeutikum ist es bevorzugt, dass die Tg des Bindemittels weniger als 90°C, stärker bevorzugt weniger als 80°C beträgt. Eine Mehrheit von Therapeutika ist wärmeempfindlich, und obwohl viele Proteine oder Peptide die Einwirkung von erhöhten Temperaturen im trockenen Zustand tolerieren können, kann während der Verarbeitung nichtsdestotrotz ein Verlust an Aktivität angetroffen werden. Zum Reduzieren der Einwirkung von erhöhten Temperaturen auf das Therapeutikum ist es deshalb bevorzugt, Bindemittel mit einer niedrigen Tg in Bezug auf die unteren, vorstehend erwähnten Grenzen auszuwählen.

[0098] Bei Verwendung eines polymeren Bindemittels liegt die Schmelztemperatur des Bindemittels vorzugsweise innerhalb der vorstehend erwähnten Bereiche für die Tg des glasartigen Bindemittels.

[0099] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die Viskosität der Zusammensetzung weniger als 50000 Pa·s, vorzugsweise weniger als 40000 Pa·s, stärker bevorzugt 1000 bis 30000 Pa·s, in einem Subbereich des Temperaturintervalls zwischen 60 und 140°C. In diesem Temperaturintervall liegt die

Zusammensetzung im Zustand einer Schmelze vor, die gestaltet werden kann. Im Allgemeinen weisen die meisten Gläser, die von der vorliegenden Erfindung umfasst sind, eine geeignete Viskosität zum Gestalten in die gewünschte Geometrie bei 20 bis 30°C oder sogar etwa 40°C über der Tg des Bindemittels auf. Die Viskosität der Zusammensetzung ist während der Injektion der Schmelze in die Gussabteilung, und weiterhin in den Ausführungsformen, in welchen das Therapeutikum mit dem geschmolzenen Bindemittel gemischt wird, sehr wichtig.

[0100] Wie vorstehend beschrieben, kann die Zusammensetzung mit verschiedenen Auflösungs- geschwindigkeiten gemäß dem Bindemitteltyp versehen sein.

[0101] Die aus den Inhaltsstoffen des Arzneimittels bestehende Schmelze kann durch homogenes Mischen mindestens eines Therapeutikums mit einem Bindemittel unter Erhalt einer Schmelzmatrix hergestellt werden.

[0102] Die genaue Reihenfolge der Schritte kann variiert werden. Die das Bindemittel bildende Schmelzmatrix kann in größeren Mengen hergestellt und zur späteren Verarbeitung gelagert oder aufgelöst und gelagert oder sofort verarbeitet werden.

[0103] Verschiedene Verfahren zur Herstellung der Schmelzmatrix können ebenfalls eingesetzt werden. Das Bindemittel kann zur Herstellung der amorphen Glasmatrix geschmolzen und abgeschreckt werden. Das Bindemittel kann in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Wasser, gelöst und das Lösungsmittel durch verschiedene Verfahren, wie Sieden, Vakuum-sieden, Gefriertrocknen, Sprühtrocknen, Vakuumverdampfung, Lufttrocknen oder Wirbelschichttrocknen, entfernt werden. Nach Entfernung des Lösungsmittels bildet das Bindemittel die Matrix zur weiteren Verarbeitung.

[0104] Gleichermaßen kann das Therapeutikum an verschiedenen Punkten des Verfahrens zugesetzt werden. Vorzugsweise wird es zugesetzt, wenn das Bindemittel, wie vorstehend erwähnt, im Zustand eines trockenen Pulvers vorliegt, jedoch kann es auch, wo geeignet, in das geschmolzene Bindemittel eingeknetet werden. Es kann auch einer Lösung des Bindemittels zugesetzt und zusammen mit dem Bindemittel getrocknet oder geschmolzen werden. Die Auswahl des Verfahrens hängt hauptsächlich von der Glasbildungstemperatur des Bindemittels und dem Vermögen des Therapeutikums, erhöhten Temperaturen zu widerstehen, ab.

[0105] In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Therapeutikum in einer Lösung gelöst und dann mit einer Lösung des Bindemittels gemischt. Die gemischten Lösungen können dann getrocknet, gestal-

tet werden, wobei wahlweise ein Trocknungsschritt vorangeht.

[0106] Gemäß einer Ausführungsform wird das Bindemittel durch Lösen in einem Lösungsmittel und Trocknen, vorzugsweise durch Gefriertrocknen, in eine feste amorphe Glasmatrix gebracht. Nach der Herstellung der amorphen Glasmatrix kann die Matrix durch bekannte Verfahren zu einem Pulver verarbeitet werden.

[0107] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden das Bindemittel und das mindestens eine Therapeutikum homogen als Pulver gemischt. Ein Vorteil dieser Ausführungsform liegt darin, dass das Therapeutikum und das Bindemittel in im Wesentlichen trockenem Zustand, in welchem beide Inhaltsstoffe in der Gestalt eines Pulvers vorliegen, gemischt werden können. Das Mischen unter diesen Bedingungen wird sehr leicht durchgeführt. Versuche zeigten, dass es zumindest bei der Herstellung von kleinen Mengen schwierig sein kann, ein homogenes Gemisch zu erhalten, wenn das Therapeutikum dem Bindemittel in geschmolzenem Zustand zugesetzt und z.B. in das Bindemittel eingeknetet wird. Ein zusätzlicher Vorteil des Mischens in trockenem Zustand liegt darin, dass das Mischen bei Umgebungstemperatur stattfinden kann, wodurch die Aktivität des Therapeutikums bewahrt wird. Würde die Zusammensetzung gemischt, wird sie geschmolzen und kann sofort spritzgegossen werden, wodurch eine längere Einwirkung von erhöhten Temperaturen auf das Therapeutikum vermieden wird.

[0108] Wenn hier auf bevorzugte Maße des Arzneimittels Bezug genommen wird, so wird der Durchmesser eines im Wesentlichen kreisförmigen Stabs als Maß für den Querschnittsbereich verwendet. Für die dreieckigen oder anders geformten Stäbe wird der Querschnittsbereich auf den Durchmesser eines entsprechenden kreisförmigen Stabs in Beziehung gesetzt. Der Durchmesser des länglichen Arzneimittels liegt vorzugsweise im Bereich von 0,2 bis 1,0 mm, wie stärker bevorzugt im Bereich von 0,3 bis 0,7, noch stärker bevorzugt im Bereich von 0,4 bis 0,6 mm. Der Durchmesser des Arzneimittels ist in Bezug auf den mit der Injektion der Formulierung verbundenen Schmerz wichtig, je kleiner der Durchmesser, desto besser. Jedoch ist es zum Erhalt einer ausreichenden Arzneimittelmenge in der zu injizierenden Formulierung wichtig, dass der Durchmesser nicht zu klein ist. Durch Versehen des Arzneimittels mit dieser Dicke wurde bestimmt, dass es im Wesentlichen ohne Schmerz injiziert werden kann. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass weniger Kraft erforderlich ist, um die Haut zu durchdringen, wenn der Durchmesser reduziert ist. Durch aus dem erfindungsgemäßen Arzneimittel gebildete Nadeln wurde gefunden, dass sie selbst bei diesen Maßen immer noch die nötige Festigkeit zum Durchdringen der Haut oder Schleim-

haut durch Injektion aufweisen. Ein weiterer Vorteil der Verwendung von kleinen Durchmessern liegt darin, dass das Verhältnis von Oberflächenbereich zu Volumen höher als für größere Durchmesser ist. Daher werden die Arzneimittel schneller gelöst, und die Arzneistoffe können zum Ausüben ihrer Wirkung in die Körperflüssigkeiten eintreten. Jedoch erfordert ein zu kleiner Durchmesser ein sehr langes Arzneimittel, um die vorbestimmte Menge an Therapeutikum zu beinhalten. Ein zu kleiner Durchmesser würde auch die Kompressionsfestigkeit des Arzneimittels reduzieren und möglicherweise verursachen, dass es bei der Injektion bricht.

[0109] In der Praxis wird die Länge des Arzneimittels größtenteils durch die Dosis des Therapeutikums, die Bindemittelmenge und den ausgewählten Durchmesser bestimmt. Die Dosis vieler therapeutischer Proteine beträgt etwa 1 mg. Ein mg Protein, ausschließlich Bindemittel, entspricht etwa einem Zylinder mit einem Durchmesser von 0,5 mm und einer Länge von 3 mm. Wird ein derartiges Arzneimittel, enthaltend 1 mg Protein, aus 50% Therapeutikum und 50% Bindemittel hergestellt, weist das Arzneimittel eine Länge von 6 mm auf. Ist die erforderliche Dosis kleiner, wird das Maß des Arzneimittels dementsprechend reduziert. Eine Dosis von 1/3 mg Protein in einem Arzneimittel mit 50% Bindemittel mit einem Durchmesser von 0,5 mm weist eine ungefähre Länge von 2 mm auf. Die Erfindung ist auf kein spezifisches Volumen beschränkt, wobei das Volumen durch die Länge und den Durchmesser des Arzneimittels bestimmt wird. In den meisten Fällen beträgt das Volumen des Arzneimittels weniger als 5 µl, vorzugsweise weniger als 1 µl. Volumina bis hinab zu 0,25 µl können für kleine Therapeutikumdosen erhalten werden. Somit weist das vorstehend erwähnte Arzneimittel mit einem Durchmesser von 0,5 mm und einer Länge von 2 mm ein Volumen von 0,39 µl auf.

[0110] Somit liegt die Länge des Arzneimittels normalerweise im Bereich von 0,05 mm bis 30 mm, wie von 0,1 mm bis 20 mm, wie von 1,0 mm bis 10 mm.

[0111] Obwohl das Arzneimittel selbst einen sehr kleinen Querschnitt aufweist, zeigte es sich, dass der mit der Injektion des Arzneimittels verbundene Schmerz abnimmt, wenn das Arzneimittel ein spitzes Ende umfasst. Als Folge wird das Arzneimittel vorzugsweise mit einem spitzem Ende geformt.

[0112] Als menschliches Hautmodell wurde in Durchdringungstests Schweineabdomenhaut verwendet. Grafitstäbe mit unterschiedlich gestalteten spitzen Enden werden in Schweinehaut mit einem Lloyd-Instrument LR5K, UK, gedrückt. Die Druckkraft wird in Newton als Funktion der Strecke gemessen. Die Maximalkraft wird verwendet, um die unterschiedlichen Stabgestalten zu vergleichen. Kein Punkt (180°) auf dem Stab ist unzufrieden stellend,

und der Stab kann vor Eintritt in die Haut brechen. Die Verwendung eines Grafitstabs mit einer kegelförmigen Spitze (90° oberer Winkel) ist ausreichend, um die Haut zu durchdringen. Jedoch verbessert ein oberer Winkel von 60° deutlich die Durchdringung der Haut. Spitzen mit einem Winkel unter 20° sind häufig sehr dünn und dadurch zerbrechlich.

[0113] Demzufolge verjüngt sich das spitze Ende vorzugsweise zu einem spitzen Winkel, wobei der Winkel im Bereich zwischen 10° und 100°, vorzugsweise weniger als 90°, stärker bevorzugt weniger als 60° liegt. Das spitze Ende kann je nach der Gestalt des Arzneimittels selbst jede beliebige Konfiguration annehmen, wodurch für ein im Wesentlichen kegelförmiges Arzneimittel das spitze Ende die Gestalt eines Kegels aufweisen kann, wohingegen ein Arzneimittel mit einem quadratischen Querschnitt ein pyramidenförmiges spitze Ende aufweist. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform sollte der obere Winkel des spitzen Endes zwischen 20° und 110°, vorzugsweise unter 90°, stärker bevorzugt unter 70° liegen.

[0114] Das spitze Ende kann in jeder beliebigen geeigneten Beziehung zur Längsachse des Arzneimittels, wie zentrisch oder exzentrisch, lokalisiert sein.

[0115] Das Arzneimittel kann durch einen zylinderförmigen Teil und einen spitz zulaufenden Teil definiert sein. In diesem Fall handelt es sich bei einem anderen Weg des Definierens des spitzen Endes um die Reduktion des Durchmessers vom Beginn des spitz zulaufenden Teils, d.h. zum zylinderförmigen Teil der Formulierung, zum sich am stärksten verjüngenden Ende des spitzen Endes. Es ist bevorzugt, dass der Durchmesser um mindestens 30%, wie mindestens 40%, reduziert ist. Unabhängig von der Reduktion ist es bevorzugt, dass das spitze Ende abgerundet ist.

[0116] Jeder beliebige Therapeutikumtyp kann in das Arzneimittel eingebracht werden, und die Erfindung ist auf Arzneistoffe mit einer beliebigen spezifischen Funktion nicht beschränkt. Folglich kann das Therapeutikum ausgewählt sein aus Analgetika, Arzneimitteln gegen Angst, Mitteln gegen Arthritis, Antibiotika, Anticholinergika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antiemetika, Antihistaminika, Mitteln gegen Bluthochdruck, entzündungshemmenden Mitteln, Mitteln gegen Migräne, Mitteln gegen Parkinson-Krankheit, antispasmodischen Mitteln, Antipsychotika, Antithrombotika, antiviralen Mitteln, Appetitzüglern, Blutfaktoren, kardiovaskulären Mitteln, Cerebralvasodilatoren, Chemotherapeutika, cholinergen Agonisten, Kontrazeptiva, Koronärmitteln, Diuretika, Wachstumsfaktoren, Gerinnungsfaktoren, Hormonen, Immunsuppressiva, narkotischen Antagonisten, Opioiden, peripheren Vasodilatoren, Tranquilizern, Impfstoffen, immunogenen Mitteln und immunisierenden Mitteln.

[0117] Gleichermaßen kann das Therapeutikum ein Verbindungstyp wie Steroide, Hormone, Lipide, Nukleinsäuren, Nukleotide, Oligonukleotide, Oligosaccharide, organische Verbindungen, Antikörper, Peptidmimetika, Peptide, Polypeptide, Polysaccharide und Proteine sein. Insbesondere kann das Therapeutikum ein Peptid, ein Polypeptid oder ein Protein sein. Tatsächlich kann das Arzneimittel auch subzelluläre Arzneimittel, Zellen, Bakterien oder Viren als Therapeutikum für immunogene Zwecke enthalten.

[0118] Für einige Zwecke ist es wichtig, dass das Therapeutikum im gesamten Arzneimittel homogen verteilt ist, sodass dessen Freisetzung initiiert wird, sobald das Arzneimittel sich zu auflösen beginnt.

[0119] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das Therapeutikum ausgewählt aus Hormonen, Antidiabetika, Wachstumsfaktoren und Blutfaktoren. Vorzugsweise ist das Therapeutikum ein Protein, ausgewählt aus der Gruppe von Insulin, Glucagon, Wachstumshormon, Wachstumsfaktoren, Blutfaktoren wie FVII oder FVIII, GLP-1, EPO, TPO, Interferon oder Derivaten dieser Proteine. Derartige Proteine können entweder natürlich vorkommende Proteine oder rekombinante Proteine sein.

[0120] Das Arzneimittel kann aus dem Therapeutikum allein hergestellt werden, kann jedoch geeigneterweise ein Bindemittel in der Formulierung einschließen. Jedes beliebige geeignete Bindemittel kann, wie vorstehend erörtert, verwendet werden.

[0121] Neben dem Bindemittel und dem Therapeutikum kann das Arzneimittel Zusatzstoffe umfassen, die ausgewählt werden könnten aus der Gruppe von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Hilfsstoffen, Schmiermitteln und Sprengmitteln, jedoch nicht darauf beschränkt sind. Für einige Therapeutika kann es nötig sein, dass sie durch die Verwendung eines Konservierungsmittels oder Stabilisators konserviert oder stabilisiert werden, obwohl dies aufgrund der nahezu wasserfreien Bedingungen im Arzneimittel wahrscheinlich nur in wenigen Fällen nötig ist. In den Fällen, in welchen das Therapeutikum der Immunisierung dient, kann es bevorzugt sein, einen Hilfsstoff zum Erhöhen der Immunantwort zuzusetzen. Schmiermittel wie Fettsäuren oder deren Salze können zugesetzt werden, um zu gewährleisten, dass das Arzneimittel an der Verpackung nicht klebt und/oder um eine Schmierung bereitzustellen, wenn das Arzneimittel die Haut durchdringt. Schmiermittel können Stearate, wie Mg-Stearate, Zn-Stearate oder Ca-Stearate, sein. In Fällen, in welchen eine schnelle Freisetzung des Therapeutikums erwünscht ist, und in Fällen, in welchen das Therapeutikum einen großen Anteil an Arzneimittel umfasst, kann es nötig sein, Sprengmittel zuzusetzen, die bewirken, dass das Arzneimittel aufgesprengt wird und dadurch das Therapeutikum schnell freisetzt.

[0122] Auch kann das Arzneimittel Stabilisatoren, wie Alanin, Histidin und Glycin, umfassen.

[0123] Zudem ist das Therapeutikum des erfindungsgemäßen Arzneimittels selbst bei Umgebungstemperatur langzeitstabil, und es besteht keine Notwendigkeit für spezielle Lagerbedingungen, wie Kühlung. Weiterhin ist das Arzneimittel bei Umgebungstemperatur sowohl in Bezug auf die Kompressionsfestigkeit, die glasartige Beschaffenheit des Arzneimittels als auch die Geometrie stabil.

[0124] Das Arzneimittel kann vorzugsweise für eine häufige Medikation benötigende Patienten, wie Diabetiker, verwendet werden. Mit häufig ist gemeint, dass das Therapeutikum parenteral mindestens einmal täglich injiziert werden muss. Derartige Patienten müssen eine Menge Therapeutikum zur Injektion immer mit sich tragen. Der Komfort der Verabreichung sowie der Komfort der Lagerung des erfindungsgemäßen Arzneimittels machen es für diese Patientengruppe besonders nützlich.

[0125] Eine andere bevorzugte Verwendung des Arzneimittels dient der Immunisierung. Die Immunisierung von Kindern wird häufig in Praxen von Allgemeinmedizinern durchgeführt, die die weniger starren Lagererfordernisse der erfindungsgemäßen Arzneimittel schätzen. Dieselbe mehrere Arzneimittel enthaltende Patrone kann für verschiedene Kinder verwendet werden, da es kein Risiko der Kreuzkontamination gibt. Der einzige die Haut des Patienten durchdringende Gegenstand ist das Arzneimittel selbst. Die Injektion verursacht nicht, dass die Injektionsvorrichtung oder das Patronengehäuse der Arzneimittel kontaminiert wird. Zudem werden häufig an einer Vorinjektionsfurcht leidende Kinder die nahezu schmerzlose Injektion, die durchgeführt werden kann, schätzen.

[0126] Eine andere große Gruppe von eine Immunisierung benötigenden Patienten befindet sich in tropischen Gebieten und während Epidemien, wo große Personengruppen im Wesentlichen gleichzeitig benötigen. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel für Massenimmunisierungen ist viel schneller und viel sicherer als die Verwendung der herkömmlichen Injektion von wässrigen Lösungen oder Suspensionen des immunaktiven Stoffs. Eine Massenmedikation wird auch häufig in Tier- und Fischfarmen verwendet. In diesen Fällen wird es aus Gründen der Schnelligkeit und Reduktion von Kreuzkontamination auch ein großer Vorteil sein, die erfindungsgemäßen Arzneimittel zu verwenden.

[0127] Das Arzneimittel kann zur Lokalisierung in der Dermis oder weiter in die Subkutis oder vielleicht noch tiefere Schichten injiziert werden.

[0128] Die Erfindung betrifft weiter eine Kassette,

umfassend ein wie vorstehend definiertes Verpackungsmaterial und weiterhin umfassend Auswurfmittel zum Auswerfen des Arzneimittels aus dem Hohlraum.

[0129] Ein beliebiges geeignetes Auswurfmittel kann bereitgestellt werden. In einer Ausführungsform ist das Auswurfmittel ein federbelastetes Hammermittel. Das Auswurfmittel ist geeignet angeordnet, um einen Auswurfdruck auf einen in einem Ende des Hohlraums neben dem Arzneimittel angeordneten Stift auszuüben.

[0130] Kassetten, die mehrere Einheiten umfassen, können als Strahlen, Zylinder oder Bänder gestaltet werden, die in einer Einführungsposition befestigt werden können, in welcher ein Hammer gelöst werden kann, um gegen einen Stift der fraglichen Einheit zu schlagen, um das Arzneimittel aus dem Verpackungsmittel in die Haut zu bewegen, so dass der Stift als Amboss fungiert.

[0131] Das pharmazeutische Verpackungsmaterial kann in einem Verfahren zum Verabreichen einer Dosierung eines Therapeutikums, umfasst in einem Arzneimittel, an einen dies benötigenden Patienten aus einer wie vorstehend definierten Kassette verwendet werden, umfassend Anbringen der Kassette an die Haut des Patienten, Aktivieren eines Auswurfmittels, Injizieren des das Therapeutikum umfassenden Arzneimittels.

[0132] Durch diese Verabreichungsform wird das Arzneimittel in einer einfachen, im Wesentlichen schmerzlosen und sterilen Weise ohne die Verwendung von jeglichen Kanülen verabreicht.

[0133] In einer anderen Ausführungsform ist die Kassette mit einer Kanüle versehen, wobei die Kanüle die Haut oder Schleimhaut durchdringt und das Arzneimittel in die Dermis oder Subcutis des Patienten durch die Kanüle gedrückt wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels in einem Verpackungsmaterial, umfassend die Schritte
Festlegen einer Gussform,
Gießen des Verpackungsmaterials in der Gussform aus einer Schmelze, wodurch das Verpackungsmaterial mit mindestens einem Hohlraum versehen wird, wobei der Hohlraum mindestens eine Seitenwand und wahlweise eine Bodenwand aufweist,
Gießen des Arzneimittels in einer Gussabteilung aus einer Arzneimittelschmelze, bestehend aus den Inhaltsstoffen des Arzneimittels mit einer vorbestimmten Temperatur, wobei die Gussabteilung eine vorbestimmte Form aufweist, die durch mindestens einen

Teil des mindestens einen Hohlraums definiert ist, Abkühlen des Arzneimittels,
Erhalt des Arzneimittels im Verpackungsmaterial mit einer vorbestimmten Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Hohlraum ein länglicher Hohlraum ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Hohlraumseitenwand durch das Verpackungsmaterial definiert ist.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Gussabteilung ferner durch ein in einem offenen Ende des Hohlraums angeordnetes Einführungsmittel definiert ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Einführungsmittel mit einem Spritzkopf zum Einspritzen der Arzneimittelschmelze in die Gussabteilung versehen ist.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 2-5, wobei die vorbestimmte Form des Arzneimittels eine längliche Form ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei ein Ende des länglichen Arzneimittels flach ist.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, wobei ein Ende des länglichen Arzneimittels mit einer Spitze gegossen ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Spitze durch einen in einem offenen Ende des Hohlraums angeordneten Spitzengusseinsatz definiert ist.

10. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der Spitzengusseinsatz im Ende des Hohlraums gegenüber dem den Spritzkopf umfassenden Einführungsmittel angeordnet ist.

11. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der Hohlraum mit einer Bodenwand versehen ist und die Spitze durch die Bodenwand definiert ist.

12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Verpackungsmaterial aus einer Polymerschmelze gegossen ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Verpackungsgussmaterial ein amorphes Polymermaterial ist.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das amorphe Polymermaterial ein cyclisches Olefin-Copolymer ist.

15. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Glasübergangstemperatur

(T_g) des Verpackungsmaterials über 100°C liegt.

16. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, ferner umfassend einen Abkühlschritt, umfassend das Abkühlen des Verpackungsgussmaterials vor dem Gießen des Arzneimittels.

17. Verfahren nach Anspruch 16, umfassend das Abkühlen des Verpackungsgussmaterials auf eine Temperatur, die im Wesentlichen mit der vorbestimmten Temperatur der Arzneimittelschmelze identisch ist.

18. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei sich das Verpackungsgussmaterial nach dem Schritt des Gießens des Arzneimittels um höchstens 5% zusammenzieht.

19. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Verpackungsmaterial mindestens 5 parallel angeordnete Hohlräume umfasst, wobei die Hohlräume im Wesentlichen identisch sind.

20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Arzneimittel von jedem Hohlraum gleichzeitig gegossen werden.

21. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche 1-18, wobei das Verpackungsmaterial einen Hohlraum umfasst.

22. Verfahren nach Anspruch 21, ferner umfassend einen Schritt des Zusammenschließens von zwei oder mehreren Verpackungsmaterialien durch ein Scharniermittel.

23. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, ferner umfassend das Gießen eines Stifts, der derart bemessen ist, dass er nach Zurückziehen eines Einführungsmittels in das offene Ende des Hohlraums passt.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei der Stift mit dem Verpackungsmaterial gegossen wird.

25. Verpackungsgussmaterial, umfassend
 – mindestens einen Hohlraum, wobei der Hohlraum mindestens eine Seitenwand und eine Bodenwand aufweist,
 – und ein Arzneimittel mit einer länglichen Form, das in mindestens einem Teil des mindestens einen Hohlraums aus einer aus den Inhaltsstoffen des Arzneimittels bestehenden Schmelze gegossen ist, wobei das Arzneimittel mit der Hohlraumseitenwand in einem mehr als die Hälfte des Oberflächenbereichs des Arzneimittels ausmachenden Bereich in Kontakt ist, und
 wobei die Bodenwand als diffusionsdichte Versiegelung eines Endes des Hohlraums fungiert, wobei die Versiegelung aus Verpackungsmaterialschmelze ge-

gossen ist.

26. Verpackungsmaterial nach Anspruch 25, wobei der Hohlraum ein länglicher Hohlraum ist.

27. Verpackungsmaterial nach Anspruch 25 oder 26, wobei die Hohlraumseitenwand durch das Verpackungsmaterial definiert ist.

28. Verpackungsmaterial nach Anspruch 27, wobei ein Ende des länglichen Arzneimittels flach ist.

29. Verpackungsmaterial nach Anspruch 27 oder 28, wobei ein Ende des länglichen Arzneimittels mit einer Spitze versehen ist.

30. Verpackungsmaterial nach Anspruch 29, wobei der obere Winkel der Spitze im Bereich von 10°-110° liegt.

31. Verpackungsmaterial nach Anspruch 25, wobei die Versiegelung derart gestaltet ist, dass sie der Spitze des Arzneimittels entspricht.

32. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-31, ferner umfassend einen Stift der derart bemessen ist, dass er in das offene Ende des Hohlraums passt.

33. Verpackungsmaterial nach Anspruch 32, wobei der Stift mit dem Verpackungsmaterial gegossen ist.

34. Verpackungsmaterial nach Anspruch 32 oder 33, wobei der Stift eine diffusionsdichte Versiegelung des Hohlraums bereitstellt.

35. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-34, wobei das Verpackungsmaterial aus einer Polymerschmelze gegossen ist.

36. Verpackungsmaterial nach Anspruch 35, wobei das Verpackungsgussmaterial ein amorphes Polymermaterial ist.

37. Verpackungsmaterial nach Anspruch 36, wobei das amorphe Polymermaterial ein cyclisches Olefin-Copolymer ist.

38. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-37, wobei die Glasübergangstemperatur (T_g) des Verpackungsmaterials über 100°C liegt.

39. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-38, wobei sich das Verpackungsgussmaterial nach dem Formen des Arzneimittels um höchstens 5% darin zusammenzieht.

40. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-39, wobei das Verpackungsmaterial mindestens 5 parallel angeordnete Hohlräume umfasst, wobei die Hohlräume im Wesentlichen identisch sind.

41. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-40, umfassend mindestens 5 Hohlräume, die jeweils mit einem Arzneimittel versehen sind.

42. Verpackungsmaterial nach Anspruch 41, wobei das Verpackungsmaterial eine Anzahl von Hohlräumen umfasst, die unter Bildung eines Patronenbands, umfassend mehrere Hohlräume, miteinander scharnierartig verbunden sind.

43. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-42, wobei das Arzneimittel ein Therapeutikum umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Analgetika, Arzneimitteln gegen Angst, Mitteln gegen Arthritis, Antibiotika, Anticholinergika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antiemetika, Antihistaminika, Mitteln gegen Bluthochdruck, entzündungshemmenden Mitteln, Mitteln gegen Migräne, Mitteln gegen Parkinson-Krankheit, antispasmodischen Mitteln, Antipsychotika, Antithrombotika, antiviralen Mitteln, Appetitzüglern, Blutfaktoren, kardiovaskulären Mitteln, Cerebralvasodilatoren, Chemotherapeutika, cholinergen Agonisten, Kontrazeptiva, Koronärmitteln, Diuretika, Wachstumsfaktoren, Gerinnungsfaktoren, Hormonen, Immunsuppressiva, narkotischen Antagonisten, Opioiden, peripheren Vasodilatoren, Tranquilizern, Impfstoffen, immunogenen Mitteln und immunisierenden Mitteln.

44. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-42, wobei das Therapeutikum ausgewählt ist aus Hormonen, Lipiden, Nukleinsäuren, Nukleotiden, Oligonukleotiden, Oligosacchariden, organischen Verbindungen, Peptidmimetika, Antikörpern, Peptiden, Polysacchariden und Proteinen.

45. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 25-42, wobei das Therapeutikum ausgewählt ist aus Proteinen, Peptiden und Polypeptiden, wobei das Protein, Peptid oder Polypeptid amorph oder kristallin ist.

46. Verpackungsmaterial nach einem der vorangehenden Ansprüche 43-45, wobei das Therapeutikum ausgewählt ist aus Hormonen, Antidiabetika, Wachstumsfaktoren und Blutfaktoren, wobei es sich vorzugsweise um ein Protein handelt, ausgewählt aus Insulin, Glucagon, Wachstumshormon, Blutfaktor wie FVII und FVIII, GLP-1, EPO, TPO, Interferon oder Derivaten dieser Proteine.

47. Kassette, umfassend ein Verpackungsmate-

rial, wie in einem der Ansprüche 25-46 definiert, und weiterhin umfassend Auswurfmittel zum Auswerfen des Arzneimittels aus dem Hohlraum.

48. Kassette nach Anspruch 47, wobei das Auswurfmittel ein feder-belastetes Hammermittel ist.

49. Kassette nach Anspruch 47 oder 48, wobei das Auswurfmittel derart angeordnet ist, dass es auf einen in einem Ende des Hohlraums neben dem Arzneimittel angeordneten Stift einen Auswurfdruck ausübt.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1a

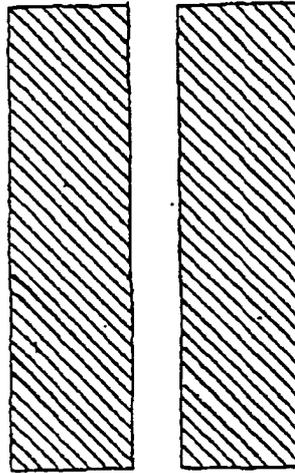


Fig. 1b

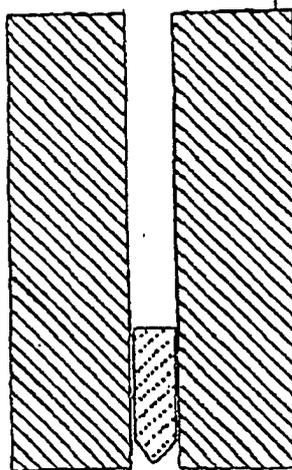


Fig. 1c

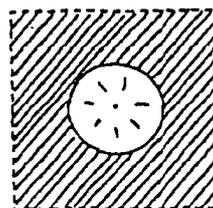


Fig. 2

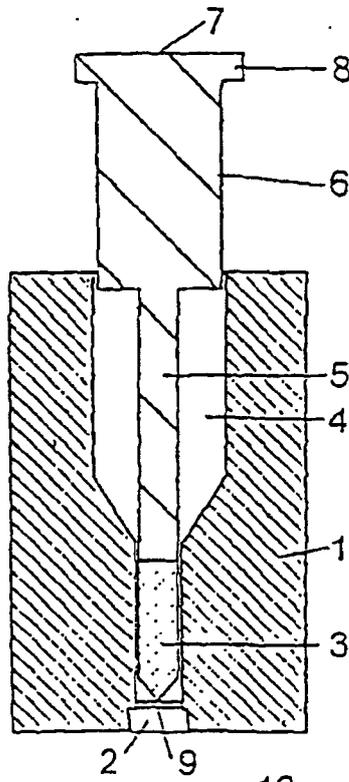
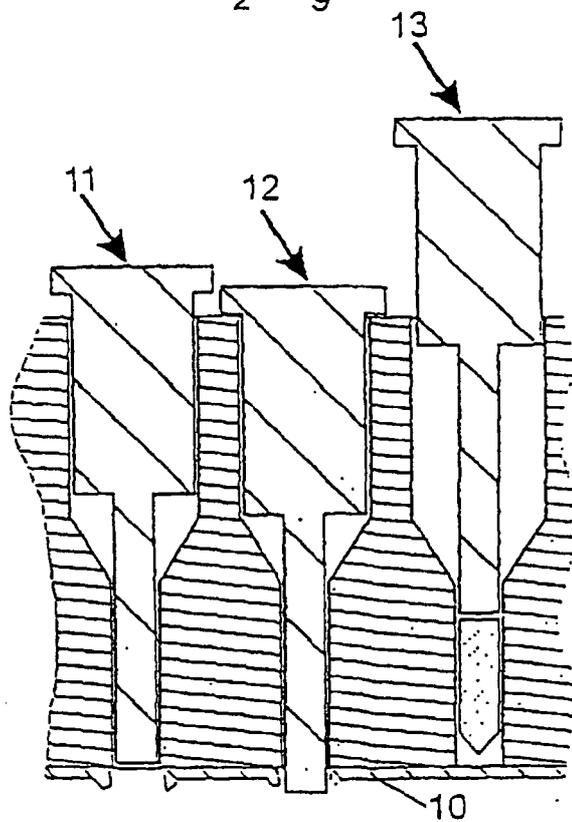


Fig. 3



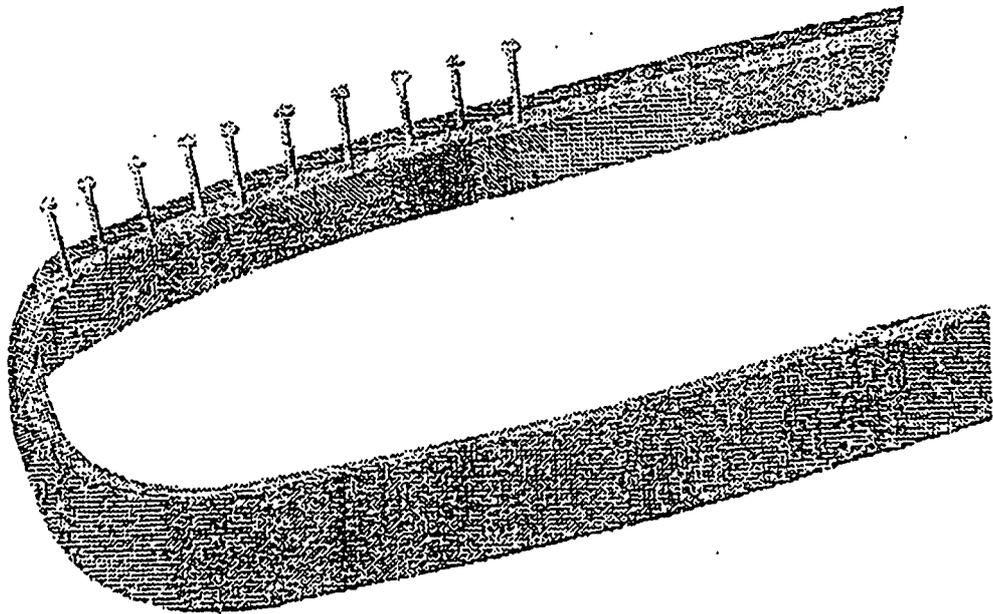


Fig. 4