



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 16 271 T2 2005.12.01**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 221 917 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 16 271.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/24983**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 961 836.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/028472**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.09.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **26.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.12.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61F 9/00**

**A61K 9/00**

(30) Unionspriorität:

**160673 P      21.10.1999      US**

(73) Patentinhaber:

**Alcon Inc., Hünenberg, CH**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**YAACOBI, Yoseph, Fort Worth, US**

(54) Bezeichnung: **MEDIKAMENTENZUFÜHRVORRICHTUNG**

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

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

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein bio-kompatible Implantate zur lokalisierten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen an das Körpergewebe. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung bio-kompatible Implantate zur lokalisierten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Arzneimitteln an das hintere Segment des Auges.

## Beschreibung des Stands der Technik

**[0002]** Das Sehvermögen ist durch verschiedene Erkrankungen und Zustände des hinteren Segments des Auges bedroht. Die altersbedingt Makuladegeneration (ARMD), choroidale Neovaskularisation (CNV), Retinopathie (d.h. diabetische Retinopathie, Vitreoretinopathie), Retinitis (d.h. Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis), Uveitis, Makula-Ödeme und Glaukome sind einige Beispiele hierfür.

**[0003]** Die altersbedingte makulöse Makuladegeneration (ARMD) ist die wichtigste Ursache für Blindheit im Alter. ARMD greift das Zentrum des Sehvermögens an und macht es trübe, wodurch Lesen, Autofahren und andere detaillierte Aufgaben schwierig oder unmöglich werden. Allein in den USA treten jedes Jahr ungefähr 200 000 neue Fälle von ARMD auf. Derzeitige Schätzungen ergeben, daß ungefähr 40% der Bevölkerung über 75 und ungefähr 20% der Bevölkerung über 60 zu einem gewissen Grad an Makuladegeneration leidet. Bei „nasser“ ARMD handelt es sich um die Art von ARMD, die am häufigsten zur Blindheit führt. Bei der nassen ARMD verlieren neu gebildete choroidale Blutgefäße (choroidale Neovaskularisation (CNV)) Flüssigkeit und verursachen eine progressive Schädigung der Retina.

**[0004]** Speziell im Fall von CNV bei ARMD werden momentan zwei hauptsächliche Behandlungsmethoden vorangetrieben, (a) die Photokoagulation und (b) die Verwendung von Angiogeneseinhibitoren.

**[0005]** Jedoch kann die Photokoagulation für die Retina risikoreich sein und ist unmöglich, wenn die CNV in der Nähe der Fovea auftritt. Darüber hinaus führt die Photokoagulation häufig zum Wiederauftreten von CMV im Laufe der Zeit. Zur systematischen Behandlung von ARMD wird auch die orale oder parenterale (nicht okuläre) Verabreichung von anti-angiogenen Verbindungen getestet. Aufgrund der arzneispezifischen metabolischen Beschränkungen führt die systemische Verabreichung zu subtherapeutischen Arzneimittelkonzentrationen im Auge. Zur Erzielung wirksamer intraokularer Arzneimittelkonzentrationen ist somit entweder eine unakzeptabel hohe Dosis oder die wiederholte Verabreichung herkömmlicher Dosen erforderlich. Periokuläre Injizierungen dieser

Verbindungen führen häufig dazu, daß das Arzneimittel über das periokuläre Gefäßsystem und weiches Gewebe rasch aus dem Auge in den allgemeinen Kreislauf ausgewaschen und entfernt wird. Wiederholte intraokuläre Injektionen können zu schwerwiegenden, häufig zur Erblindung führenden Komplikationen, wie beispielsweise zu einer Netzhautablösung und Endophthalmie führen.

**[0006]** Um in Bezug zu den oben beschriebenen Behandlungsweisen stehende Komplikationen zu verhindern und eine bessere okuläre Behandlung bereitzustellen, wurden von Forschern verschiedene Implantate zur lokalisierten Abgabe von anti-angiogenen Verbindungen an das Auge vorgeschlagen. Im US-Patent 5,824,072 von Wong wird ein nicht-biologisch abbaubares Polymer-Implantat mit einem darin angeordneten pharmazeutisch aktiven Wirkstoff offenbart. Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff diffundiert durch den Polymerkörper des Implantats in das Zielgewebe. Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff kann Arzneimittel zur Behandlung von Makuladegeneration und diabetischer Retinopathie beinhalten. Das Implantat wird im wesentlichen in der Tränenflüssigkeit auf der äußeren Oberfläche des Auges über einer avaskulären Region angeordnet und kann in der Konjunktiva oder Sklera, episkleral oder intraskleral über einer avaskulären Region, im wesentlichen im suprachoroidalen Raum über einer avaskulären Region, wie beispielsweise der Pars Plana, oder in einer chirurgisch induzierten avaskulären Region oder in direkter Verbindung mit dem Vitreus angeordnet werden.

**[0007]** Im US-Patent 5,476,511 von Gwon et al. wird ein Polymer-Implantat zur Anordnung unter der Konjunktiva des Auges offenbart. Das Implantat kann zur Abgabe von neo-vaskulären Inhibitoren für die Behandlung von ARMD und von Arzneimitteln zur Behandlung von Retinopathie, Retinitis und CNV-Retinitis verwendet werden. Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff diffundiert durch den Polymerkörper des Implantats.

**[0008]** Im US-Patent 5,773,019 von Ashton et al. wird ein nicht biologisch abbaubares Polymerimplantat zur Abgabe bestimmter Arzneimittel einschließlich von angio-statischen Steroiden und Arzneimitteln, wie beispielsweise Zyklosporin, zur Behandlung von Uveitis offenbart. Auch hier diffundiert der pharmazeutisch aktive Wirkstoff durch den Polymerkörper des Implantats.

**[0009]** Bei allen oben beschriebenen Implantaten ist eine sorgfältige Konzeption und Herstellung erforderlich, um eine kontrollierte Diffusion des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs durch einen Polymerkörper (Matrix-Vorrichtung) oder Polymermembran (Reservoir-Vorrichtungen) zum gewünschten Therapieort zu ermöglichen. Die Arzneimittelfreigabe aus diesen

Vorrichtungen hängt von der Porosität und den Diffusionseigenschaften der Matrix bzw. Membran ab. Diese Parameter müssen für den jeweiligen bei diesen Vorrichtungen verwendeten Arzneimittelanteil zugeschnitten werden. Folglich erhöhen diese Erfordernisse im allgemeinen die Komplexität und die Kosten derartiger Implantate.

**[0010]** Im US-Patent 5,824,073 von Peyman wird ein Eindringkörper zur Positionierung im Auge offenbart. Der Eindringkörper weist einen erhöhten Teil auf, der zum Eindringen oder zur Anwendung von Druck auf die Sklera über dem makulären Bereich des Auges verwendet wird. In diesem Patent wird offenbart, daß ein derartiger Druck zur Verringerung der choroidalen Kongestion führt und den Blutfluß durch die subretinale neovasculäre Membran verringert, wodurch wiederum die Blutung und die subretinale Flüssigkeitsansammlung vermindert wird.

**[0011]** In der Druckschrift DE-A-40 22 553A wird eine Vorrichtung zur quantitativen und räumlich definierten reproduzierbaren Anwendung von Substanzen in löslicher Form oder in der Form einer Suspension oder Salbe an der Hornhaut des Auges in verschiedenen Ausführungsformen beschrieben, wobei diese Substanzen zu therapeutischen, diagnostischen oder Testzwecken verwendet werden. Diese Vorrichtung umfaßt eine Kontaktlinse mit geeigneten Materialeigenschaften und eine Vertiefung mit exakt konfigurierten Abmessungen zur Aufnahme der definierten Volumina der Lösung, Suspension oder Salbe, aus der die aktiven Substanzen oder Indikatorsubstanzen in einer räumlich gleichmäßigen und zeitlich kontrollierten Weise auf den Bereich der Oberfläche der Hornhaut abgegeben werden, die sich der Vertiefung gegenüberliegend befindet.

**[0012]** Somit besteht auf dem Gebiet der biokompatiblen Implantate der Bedarf für eine chirurgisch implantierbare Arzneimittelabgabevorrichtung, mit der eine sichere, wirkungsvolle, bezüglich der Rate kontrollierte und lokalisierte Abgabe einer Vielzahl von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen auf eine äußere Oberfläche der Sklera eines menschlichen Auges möglich ist. Das chirurgische Verfahren zur Implantierung einer derartigen Vorrichtung sollte sicher, einfach und schnell sein und ambulant ausgeführt werden können. Idealerweise ist eine derartige Vorrichtung einfach und kostengünstig herstellbar. Des Weiteren sollte ein derartiges Implantat aufgrund seiner Vielseitigkeit und Eignung zur Abgabe einer Vielzahl von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen dazu geeignet sein, bei klinischen Studien zur Abgabe verschiedener Wirkstoffe zur Erzeugung eines bestimmten physikalischen Zustands bei einem Patienten verwendet werden können. Auf dem speziellen Gebiet der ophthalmischen Arzneimittelabgabe wird eine derartige implantierbare Arzneimittelabgabevorrichtung insbesondere für eine lokalisierte Abgabe von phar-

mazeutisch aktiven Wirkstoffen an das hintere Segment des Auges zur Bekämpfung von ARMD, CNV, Retinopathie, Retinitis, Uveitis, Makula-Ödemen und Glaukomen benötigt.

#### Abriß der Erfindung

**[0013]** Die Erfindung wird durch den beigefügten Anspruchssatz definiert.

**[0014]** Die vorliegende Erfindung umfaßt eine ophthalmische Arzneimittelabgabevorrichtung, einschließlich eines Körpers mit einer skleralen Oberfläche zur Anordnung in der Nähe der Sklera und eines Topfes bzw. einer Vertiefung mit einer Öffnung zur skleralen Oberfläche. Ein innerer Kern, umfassend einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, ist im Topf angeordnet.

**[0015]** Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann bei einem Verfahren zur Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an ein Auge mit einer Sklera verwendet werden. Die Vorrichtung ist im Auge so angeordnet, daß sich der pharmazeutisch aktive Wirkstoff durch die Öffnung in Verbindung mit der Sklera befindet.

**[0016]** Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt kann die erfindungsgemäße Vorrichtung in einem Verfahren zur Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an ein Auge mit einer Sklera, einer Tenonkapsel und einer Makula verwendet werden. Die Vorrichtung ist an der äußeren Oberfläche der Sklera unter der Tenonkapsel und neben der Makula angeordnet.

#### Kurzbeschreibung der Zeichnungen

**[0017]** Für ein umfassenderes Verständnis der vorliegenden Erfindung und weiterer Gesichtspunkte und Vorteile derselben wird auf die folgende, in Verbindung mit den begleitenden Zeichnungen zu betrachtende Beschreibung Bezug genommen, wobei in den Zeichnungen:

**[0018]** [Fig. 1](#) eine seitliche Schnittansicht einer Arzneimittelabgabevorrichtung ist;

**[0019]** [Fig. 2](#) eine seitliche Schnittansicht einer zweiten Arzneimittelabgabevorrichtung ist;

**[0020]** [Fig. 3](#) eine das menschliche Auge schematisch darstellende, seitliche Querschnittansicht ist;

**[0021]** [Fig. 4](#) eine detaillierte Querschnittansicht des Auges aus [Fig. 3](#) längs der Linie 4-4 ist;

**[0022]** [Fig. 5](#) eine perspektivische Ansicht einer ophthalmischen Arzneimittelabgabevorrichtung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist;

[0023] [Fig. 6A](#) eine seitliche Schnittansicht der ophthalmischen Arzneimittelabgabevorrichtung aus [Fig. 5](#) ist;

[0024] [Fig. 6B](#) eine vergrößerte Querschnittansicht der ophthalmischen Arzneimittelabgabevorrichtung aus [Fig. 6A](#) längs der Linie 6B-6B ist; und

[0025] [Fig. 7](#) eine graphische Darstellung der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie mit weißen neuseeländischen Hasen ist, welchen die ophthalmische Arzneimittelabgabevorrichtung aus den [Fig. 5](#) bis [Fig. 6B](#) implantiert wurde, und die die mittlere Konzentration eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an einem Zielort in der Retina und am Chorioid der Hasen in Abhängigkeit von der Zeit zeigt.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0026] Die bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung und ihre Vorteile werden am besten mit Bezugnahme auf die [Fig. 1](#) bis [Fig. 7](#) der Zeichnungen verständlich, wobei die gleichen Bezugszeichen für die gleichen und entsprechenden Teile in den verschiedenen Zeichnungen verwendet werden.

[0027] In [Fig. 1](#) ist schematisch eine für das Verständnis der vorliegenden Erfindung hilfreiche Arzneimittelabgabevorrichtung **10** gezeigt. Die Vorrichtung **10** kann in beliebigen Fällen verwendet werden, in welchen eine lokalisierte Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an ein Körpergewebe erforderlich ist. Beispielsweise kann die Vorrichtung **10** zur Behandlung einer medizinischen Funktionsstörung des Auges, Ohrs, der Nase, des Rachens, der Haut, von subkutanem Gewebe oder Knochen verwendet werden. Die Vorrichtung **10** kann bei Menschen oder Tieren verwendet werden. Die Vorrichtung **10** umfaßt im allgemeinen einen Körper **12** mit einer inneren Oberfläche **14** und einer äußeren Oberfläche **16**. Wie in [Fig. 1](#) gezeigt ist, weist der Körper **12** vorzugsweise eine im allgemeinen rechtwinklige, dreidimensionale Geometrie mit einem proximalen Ende **18** und einem distalen Ende **20** auf. Der Körper **12** kann eine beliebige andere Geometrie mit einer inneren Oberfläche **14** zur Anordnung in der Nähe eines Zielgewebes im Körper eines Patienten aufweisen. Beispielsweise kann der Körper **12** eine zylindrische, ovale, rechteckige oder andere polygonale, dreidimensionale Geometrie aufweisen.

[0028] Der Körper **12** umfaßt einen Topf bzw. eine Vertiefung **12** mit einer Öffnung **24** zur inneren Oberfläche **14**. Vorzugsweise ist ein innerer Kern **26** im Topf **22** angeordnet. Der innere Kern **26** ist vorzugsweise eine mit einen oder mehreren pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen versehene Tablette. Alternativ kann der innere Kern **26** ein herkömmliches Hydrogel

mit einem oder mehreren darin vorgesehenen pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen umfassen. Ein Halteelement **28** ist vorzugsweise in der Nähe der Öffnung **24** angeordnet. Das Halteelement **28** verhindert, daß der innere Kern **26** aus dem Topf **22** fällt. Wenn der innere Kern **26** eine zylindrische Tablette ist, ist das Halteelement **28** vorzugsweise ein kontinuierlicher, längs des Umfangs um die Öffnung **24** angeordneter Rand bzw. Lippe mit einem etwas geringeren Durchmesser als dem der Tablette **26**. Alternativ kann das Halteelement **28** eines oder mehrere Elemente aufweisen, die sich vom Körper **12** in die Öffnung **24** erstrecken. Obwohl dies in [Fig. 1](#) nicht gezeigt ist, kann der innere Kern **26** alternativ eine Suspension, Lösung, ein Pulver oder eine Kombination daraus enthalten, die/das einen oder mehrere pharmazeutisch aktive Wirkstoffe enthält. Bei diesem Aufbau ist die innere Oberfläche **14** ohne die Öffnung **24** ausgebildet und die Suspension, Lösung, das Pulver oder die Kombination daraus diffundiert durch den relativ dünnen Abschnitt der inneren Oberfläche **14** unter dem inneren Kern **26**. Des weiteren kann bei der Alternative die Vorrichtung **10** ohne einen Topf **22** oder einen inneren Kern **26** ausgebildet sein und der/die pharmazeutisch aktive(n) Wirkstoff(e) in der Form einer Suspension, Lösung, eines Pulvers oder einer Kombination daraus kann (können) durch den Körper **12** der Vorrichtung **10** dispergieren. Bei dieser Ausführungsform diffundiert der pharmazeutisch aktive Wirkstoff durch den Körper **12** in das Zielgewebe.

[0029] Die Geometrie der Vorrichtung **10** maximiert die Übertragung zwischen dem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff des inneren Kerns **26** und der unter dem Gewebe liegenden inneren Oberfläche **14**. Die innere Oberfläche **14** steht vorzugsweise physikalisch in Kontakt mit dem Zielgewebe. Die Vorrichtung **10** ist für eine Abgabe des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs geeignet, wenn das Zielgewebe eine im allgemeinen flache Oberfläche aufweist. Als ein weiteres Beispiel kann, falls das Zielgewebe eine im allgemeinen konvexe Oberfläche aufweist, eine in [Fig. 2](#) gezeigte Vorrichtung **10a** mit einer im allgemeinen konkaven inneren Oberfläche **14a** verwendet werden, die für ein Zusammenpassen mit einer entsprechenden Zieloberfläche ausgelegt ist. Die Ecken **30** des proximalen Endes **18a** und Ecken **32** des distalen Endes **20a** können abgeschrägt und/oder abgerundet sein, um eine operative Platzierung der Vorrichtung **10** zu erleichtern und das Wohlbefinden des Patienten zu maximieren. Das Halteelement **28** ist vorzugsweise mit einer minimalen Dicke konzipiert, die ausreicht, den inneren Kern **26** festzuhalten, so daß eine Oberfläche **26a** des inneren Kerns **26** möglichst nahe am Zielgewebe angeordnet werden kann. Obwohl dies in [Fig. 1](#) oder [Fig. 2](#) nicht gezeigt ist, kann der innere Kern so hergestellt sein, daß die Oberfläche **26a** mit dem Zielgewebe in physischen Kontakt gelangt.

**[0030]** Alternativ kann die Vorrichtung **10** bzw. **10a** im Körper eines Patienten so angeordnet werden, daß die innere Oberfläche **14** bzw. **14a** neben dem Zielgewebe angeordnet ist. In diesem Fall gelangt die innere Oberfläche **14** bzw. **14a** in physischen Kontakt mit dem Gewebe, daß zwischen derselben und dem Zielgewebe angeordnet ist. Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff des inneren Kerns **26** steht durch die Öffnung **24** und dieses dazwischen liegende Gewebe in Verbindung mit dem Zielgewebe.

**[0031]** Wieder mit Bezugnahme auf [Fig. 1](#) umfaßt der Körper **12** vorzugsweise ein biokompatibles, nicht biologisch abbaubares Material. Der Körper **12** umfaßt noch bevorzugter eine biokompatible, nicht biologisch abbaubare Polymerzusammensetzung. Bei der Polymerzusammensetzung kann es sich um ein Homopolymer, ein Kopolymer, ein gerades, verzweigtes, querverbundenes Polymer oder eine Mischung handeln. Beispiele zur Verwendung in der Polymerzusammensetzung geeigneter Polymere umfassen Silikon, Polyvinylalkohol, Ethylenvinylacetat, Polyacrylsäure, Nylon, Polypropylen, Polycarbonat, Zellulose, Zelluloseacetat, Polyglycolsäure, Polymilch-Glykolsäure, Zelluloseester, Polyethersulfon, Acryle, deren Derivate und Kombinationen daraus. Beispiele geeigneter weicher Acryle sind in weiteren Einzelheiten im US-Patent 5,403,901 offenbart. Die Polymerzusammensetzung umfaßt besonders bevorzugt Silikon. Es ist verständlich, daß die Polymerzusammensetzung auch andere herkömmliche Materialien umfassen kann, die ihre physikalischen Eigenschaften einschließlich von und nicht beschränkt auf die Porösität, Verwindbarkeit, Durchlässigkeit, Steifigkeit, Härte, und Glätte beeinflussen. Beispielhafte Materialien mit welchen bestimmte dieser physikalischen Eigenschaften beeinflusst werden können, umfassen herkömmliche Weichmacher, Füllmaterialien und Gleitmittel. Die Polymerzusammensetzung kann andere herkömmliche Materialien umfassen, die ihre chemischen Eigenschaften, einschließlich von und nicht beschränkt auf die Toxizität, Hydrophobie und Wechselwirkung zwischen dem Körper **12** und dem inneren Kern **26** beeinflussen. Der Körper **12** ist vorzugsweise für den pharmazeutisch aktiven Wirkstoff des inneren Kerns **26** undurchlässig. Wenn der Körper **12** aus einer im allgemeinen elastischen, polymerischen Zusammensetzung hergestellt ist, kann der Durchmesser des Topfes **22** etwas geringer sein als der Durchmesser des inneren Kerns **26**. Mit Hilfe dieser Reibpassung wird der innere Kern **26** im Topf **22** gehalten. Bei dieser Ausführungsform kann der Körper **12** ohne das Halteelement **28** hergestellt sein, falls dies gewünscht wird.

**[0032]** Der innere Kern **26** kann jeden pharmazeutisch aktiven Wirkstoff umfassen, der sich für eine lokalisierte Abgabe an ein Zielgewebe eignet. Beispiele für pharmazeutisch aktive Wirkstoffe, die sich für den inneren Kern **26** eignen, sind Antiinfektiva ein-

schließlich von und ohne Beschränkung auf Antibiotika, Antivirale und Antifungale; antiallergische Wirkstoffe und Mastzellenstabilisatoren; steroidale und nicht-steroidale antiinflammatorische Substanzen, Kombinationen aus Antiinfektiva und Wirkstoffen gegen Entzündungen; Dekongestiva, Antiglaukomatosa, einschließlich von und ohne Beschränkung auf Adrenergene,  $\beta$ -adrenergene Blocker,  $\alpha$ -adrenerge Agonisten, parasymphomimetische Wirkstoffe, Cholinesterasehemmer, Carboanhydrasehemmer und Prostaglandine; Kombinationen aus Antiglaukomatosa; Antioxidantien; Nahrungsergänzungen; Arzneimittel zur Behandlung von zystoiden Makula-Ödemen, einschließlich von und ohne Beschränkung auf nicht-steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe; Arzneimittel zur Behandlung von ARMD, einschließlich von und ohne Beschränkung auf Angiogenesehemmer und Nahrungsergänzungen; Arzneimittel zur Behandlung von herpetischen Infektionen und CMV-Augeninfektionen; Arzneimittel zur Behandlung von proliferativer Vitreoretinopathie, einschließlich von und ohne Beschränkung auf Antimetabolite und Fibrinolyse; Wunden beeinflussende Wirkstoffe, einschließlich von und ohne Beschränkung auf Wachstumsfaktoren; Antimetabolite; neuroprotektive Arzneimittel, einschließlich von und ohne Beschränkung auf Eliprodil; und angiostatische Steroide zur Behandlung von Krankheiten oder Zuständen des hinteren Segments des Auges, einschließlich von und ohne Beschränkung auf ARMD, CNV, Retinopathie, Retinitis, Uveitis, Makula-Ödeme und Glaukome. Derartige angiostatische Steroide werden umfassend in den US-Patenten 5,679,666 und 5,770,592 offenbart. Bevorzugte angiostatische Steroide umfassen 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-dio1-3,20-dion und 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion-21-acetat. Der innere Kern **26** kann auch herkömmliche, nicht aktive Hilfsstoffe zur Erhöhung der Stabilität, Löslichkeit, Durchdringung oder für andere Eigenschaften des aktiven Wirkstoffs oder des Arzneimittels aufweisen.

**[0033]** Falls es sich bei dem inneren Kern **26** um eine Tablette handelt, kann er des weiteren herkömmliche, zur Tablettierung notwendige Hilfsstoffe, wie beispielsweise Füllstoffe und Gleitmittel aufweisen. Derartige Tabletten können unter Verwendung herkömmlicher Tablettierungsverfahren hergestellt werden. Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff ist vorzugsweise gleichmäßig in der Tablette verteilt. Zusätzlich zu herkömmlichen Tabletten kann der innere Kern **26** eine spezielle, mit einer kontrollierten Rate biologisch abgebaute Tablette umfassen, die den pharmazeutisch aktiven Wirkstoff freigibt. Beispielsweise kann ein derartiger biologischer Abbau durch Hydrolyse oder enzymatische Spaltung erfolgen. Falls es sich bei dem inneren Kern **26** um ein Hydrogel handelt, kann das Hydrogel mit einer kontrollierten Rate biologisch abgebaut werden, so daß der pharmazeutisch aktive Wirkstoff freigegeben wird. Al-



ternativ kann das Hydrogel auch biologisch nicht abgebaut werden und eine Diffusion des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs zulassen.

**[0034]** Die Vorrichtung **10** kann unter Verwendung herkömmlicher Polymerverarbeitungsverfahren einschließlich von, jedoch nicht beschränkt auf Spritzgießen, Strangpressen, Preßspritzen und Formpressen hergestellt werden. Vorzugsweise wird die Vorrichtung **10** unter Verwendung herkömmlicher Spritzgußtechniken hergestellt. Der innere Kern **26** wird vorzugsweise nach der Herstellung des Körpers **12** der Vorrichtung **10** im Topf **22** angeordnet. Das Halteelement **28** ist vorzugsweise elastisch genug für das Einfügen des inneren Kerns **26** durch die Öffnung **24**, wobei es dann in die in [Fig. 1](#) gezeigte Position zurückkehrt.

**[0035]** Die Vorrichtung **10** wird vorzugsweise operativ in der Nähe des Zielgewebes angeordnet. Der Chirurg stellt zunächst in der Nähe des Zielgewebes einen Schnitt her. Als nächstes führt der Chirurg eine stumpfe Dissektion bis zum oder bis in die Nähe des Zielgewebes durch. Sobald das Zielgewebe lokalisiert ist, verwendet der Chirurg eine Zange zum Halten der Vorrichtung **10**, wobei die innere Oberfläche **14** dem Zielgewebe zugewandt ist und das distale Ende **20** vom Chirurgen weggerichtet ist. Der Chirurg führt dann die Vorrichtung **10** in den Dissektionskanal ein und positioniert die Vorrichtung **10** so, daß die innere Oberfläche **14** dem Zielgewebe zugewandt ist. Nach der Positionierung, kann der Chirurg die Vorrichtung **10** am darunter liegenden Gewebe abhängig vom speziellen Gewebe mit oder ohne Stiche fixieren. Nach der Positionierung näht der Chirurg die Öffnung zu und legt einen Streifen mit einer antibiotischen Salbe auf die Operationswunde.

**[0036]** Die physikalische Form des Körpers **12** einschließlich der Geometrie seiner inneren Oberfläche **14**, des Topfes **22**, der Öffnung **24** und des Halteelements **28** erleichtert die unidirektionale Abgabe einer pharmazeutisch wirksamen Menge des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs aus dem inneren Kern **26** an das Zielgewebe. Insbesondere verringert und vereinfacht das Nicht-Vorhandensein einer Polymerschicht oder Membran zwischen dem inneren Kern **26** und dem darunter liegenden Gewebe die Abgabe eines aktiven Wirkstoffs an das Zielgewebe deutlich.

**[0037]** Die Vorrichtung **10** kann abhängig von den speziellen physiochemischen Eigenschaften des verwendeten pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs zur Abgabe einer pharmazeutisch wirksamen Menge eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs über mehrere Jahre an das Zielgewebe verwendet werden. Wichtige physiochemische Eigenschaften umfassen die Hydrophobie, Löslichkeit, Lösungsrate, den Diffusionskoeffizienten und die Gewebeaffinität. Wenn der innere Kern **26** keinen aktiven Wirkstoff mehr enthält,

kann die Vorrichtung **10** von einem Chirurgen einfach entfernt werden. Zusätzlich erleichtert der „vorgeformte“ Kanal das Ersetzen einer alten Vorrichtung **10** durch eine neue.

**[0038]** In den [Fig. 3](#) bis [Fig. 6b](#) ist eine ophtalmische Arzneimittelabgabevorrichtung **50** gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schematisch dargestellt. Die Vorrichtung **50** kann in allen Fällen verwendet werden, in welchen eine lokalisierte Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an das Auge erforderlich ist. Die Vorrichtung **50** ist besonders für eine lokalisierte Abgabe eines aktiven Wirkstoffs an das hintere Segment des Auges nützlich. Eine bevorzugte Verwendung der Vorrichtung **50** ist die Abgabe pharmazeutisch aktiver Wirkstoffe an die Retina in der Umgebung der Makula zur Behandlung von ARMD, choroidaler Neovaskularisation (CNV), Retinopathie, Retinitis, Uveitis, Makula-Ödemen und Glaukomen.

**[0039]** Zunächst wird auf [Fig. 3](#) Bezug genommen, in der ein menschliches Auge **52** schematisch gezeigt ist. Das Auge **52** umfaßt eine Hornhaut **54**, eine Linse **56**, eine Lederhaut (Sklera) **58**, ein Choroidea **60**, eine Netzhaut (Retina) **62** und einen Sehnerv **64**. Das vordere Segment **66** des Auges **52** umfaßt im allgemeinen die Teile des Auges vor der Linie **67**. Das hintere Segment **68** des Auges **52** umfaßt im allgemeinen die Teile des Auges **52** hinter der Linie **67**. Die Retina **62** ist physikalisch an der Aderhaut (Choroidea) längs des Umfangs in der Nähe der Pars Plana **70** befestigt. Die Retina **62** weist eine Makula **72** auf, die bezüglich ihrer optischen Scheibe leicht seitlich versetzt angeordnet ist. Wie auf dem Gebiet der Ophtalmie bekannt ist, umfaßt die Makula **72** primär retinale Zapfen und bildet den Bereich der maximalen Sehschärfe der Retina **62**. Eine Tenonkapsel oder Tenonmembran **74** ist auf der Sklera **58** angeordnet. Eine Konjunktiva **76** überdeckt einen kleinen Bereich des Augapfels **52** hinter dem Limbus **77** (der Konjunktiva Bulba) und ist nach oben (der obere Cul-de-Sac) oder nach unten (der untere Cul-de-Sac) gefaltet, um die inneren Bereiche des oberen Augenlids **78** bzw. des unteren Augenlids **79** zu überdecken. Die Konjunktiva **76** ist auf der Tenonkapsel **74** angeordnet. Wie in [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) gezeigt ist, und wie in weiteren Einzelheiten im folgenden beschrieben ist, ist die Vorrichtung **50** bei der Behandlung der meisten Erkrankungen oder Zustände des hinteren Segments vorzugsweise direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **58** unter der Tenonkapsel **74** angeordnet. Zusätzlich wird die Vorrichtung **50** zur Behandlung von ARMD beim Menschen vorzugsweise direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **58** unter der Tenonkapsel **74** angeordnet, wobei sich der innere Kern der Vorrichtung **50** neben der Makula **72** befindet.

**[0040]** In den [Fig. 5](#), [Fig. 6A](#) und [Fig. 6B](#) ist die Arz-

neimittelabgabevorrichtung **50** in weiteren Einzelheiten schematisch gezeigt. Die Vorrichtung **50** umfaßt im allgemeinen einen Körper **80** mit einer skleralen Oberfläche **82** und einer kreisförmigen Oberfläche **84**. Die sklerale Oberfläche **82** ist vorzugsweise mit einem Krümmungsradius konzipiert, der einen direkten Kontakt mit der Sklera **58** erleichtert. Die kreisförmige Oberfläche **84** ist vorzugsweise mit einem Krümmungsradius konzipiert, der eine Implantation unter die Tenonkapsel **74** erleichtert. Der Körper **80** umfaßt vorzugsweise eine gekrümmte, im allgemeinen rechtwinklige, dreidimensionale Geometrie mit abgerundeten Seiten **86** und **88**, einem proximalen Ende **90** und einem distalen Ende **92**. Wie am besten in der seitlichen Schnittansicht von [Fig. 6A](#) zu sehen ist, umfaßt die kreisförmige Oberfläche **84** vorzugsweise abgeschrägte Oberflächen **94** und **96** in der Nähe des proximalen Endes **90** bzw. distalen Endes **92**, die eine Implantation der Vorrichtung **50** unter der Tenonkapsel erleichtern und das Wohlbefinden des Patienten verbessern. Der Körper **80** kann alternativ eine Geometrie aufweisen, die der in [Fig. 2](#) gezeigten Vorrichtung **10A** ähnlich ist. Des weiteren kann der Körper **80** eine andere Geometrie mit einer gekrümmten skleralen Oberfläche **82** für einen Kontakt mit der Sklera **58** aufweisen. Beispielfhaft kann der Körper **80** eine im allgemeinen zylindrische, ovale, rechteckige oder andere polygonale dreidimensionale Geometrie aufweisen.

**[0041]** Der Körper **80** umfaßt einen Topf bzw. eine Vertiefung **102** mit einer Öffnung **104** zur skleralen Oberfläche **82**. Ein innerer Kern **106** ist vorzugsweise im Topf **102** angeordnet. Der innere Kern **106** ist vorzugsweise eine einen oder mehrere pharmazeutisch aktive Wirkstoffe aufweisende Tablette. Alternativ kann der innere Kern **106** ein herkömmliches Hydrogel mit einem oder mehreren darin angeordneten, pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen umfassen. Ein Halteelement **108** ist vorzugsweise neben der Öffnung **104** angeordnet. Das Halteelement **108** verhindert ein Herausfallen des inneren Kerns **106** aus dem Topf **102**. Wenn es sich bei dem inneren Kern **106** um eine zylindrische Tablette handelt, ist das Halteelement **108** vorzugsweise ein kontinuierlicher Rand bzw. eine Lippe, die längs des Umfangs um die Öffnung **104** angeordnet ist und einen Durchmesser aufweist, der etwas geringer ist als der Durchmesser der Tablette **106**. Alternativ kann das Halteelement **108** eines oder mehrere Elemente aufweisen, die sich vom Körper **80** in die Öffnung **104** erstrecken.

**[0042]** Die Geometrie und die Abmessungen der Vorrichtung **50** maximieren die Verbindung zwischen dem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff des inneren Kerns **106** und dem Gewebe unter der skleralen Oberfläche **82**. Die sklerale Oberfläche **82** steht vorzugsweise in physischem Kontakt mit der äußeren Oberfläche der Sklera **58**. Obwohl dies in den [Fig. 6A](#) bzw. [Fig. 6B](#) nicht gezeigt ist, kann der innere Kern

**106** so hergestellt sein, daß die Oberfläche **106A** in physischem Kontakt mit der äußeren Oberfläche der Sklera **58** steht. Alternativ kann die sklerale Oberfläche **82** neben der äußeren Oberfläche der Sklera angeordnet sein. Beispielsweise kann die Vorrichtung **50** im periokularen Gewebe unmittelbar über der äußeren Oberfläche der Sklera **58** oder intralamellar innerhalb der Sklera **58** angeordnet sein.

**[0043]** Der Körper **80** umfaßt vorzugsweise ein biokompatibles, nicht biologisch abbaubares Material. Der Körper **80** kann noch bevorzugter eine biokompatible, nicht biologisch abbaubare Polymerzusammensetzung enthalten. Die Polymerzusammensetzung, die der Körper **80** aufweist und die zur Verwendung in den Polymerzusammensetzungen des Körpers **80** geeigneten Polymere können beliebige Verbindungen und Polymere sein, die oben für den Körper **12** der Vorrichtung **10** beschrieben wurden. Besonders bevorzugt wird der Körper **80** aus einer Silikon umfassenden Polymerverbindung hergestellt. Der Körper **80** ist vorzugsweise für den pharmazeutisch aktiven Wirkstoff des inneren Kerns **106** undurchlässig. Wenn der Körper **80** aus einer im allgemeinen elastischen Polymerzusammensetzung hergestellt ist, kann der Durchmesser des Topfes **102** etwas geringer sein als der Durchmesser des inneren Kerns **106**. Der innere Kern **106** wird mit Hilfe dieser Reibpassung wird im Topf **102** befestigt. Bei dieser Ausführungsform kann der Körper **80**, falls dies gewünscht ist, ohne ein Halteelement **108** hergestellt sein.

**[0044]** Der innere Kern **106** kann jeden, für eine lokalisierte Abgabe geeigneten, ophtalmisch zulässigen, pharmazeutisch aktiven Wirkstoff umfassen. Beispielfhafte pharmazeutisch aktive Wirkstoffe umfassen die oben für die im inneren Kern **26** der Vorrichtung **10** aufgeführten pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe. Der innere Kern **106** kann auch herkömmliche, nicht aktive Hilfsstoffe zur Verstärkung der Stabilität, Löslichkeit, Durchlässigkeit oder von anderen Eigenschaften des aktiven Wirkstoffs enthalten.

**[0045]** Falls es sich bei dem inneren Kern **106** um eine Tablette handelt, kann sie weitere herkömmliche, zur Tablettierung notwendige Hilfsstoffe wie beispielsweise Füllmittel und Gleitmittel umfassen. Derartige Tabletten können unter Verwendung herkömmlicher Tablettierungsverfahren hergestellt sein. Der pharmazeutisch aktive Wirkstoff ist vorzugsweise gleichmäßig in der Tablette verteilt. Gegenüber herkömmlichen Tabletten kann der innere Kern **106** zusätzlich eine spezielle Tablette aufweisen, die mit einer kontrollierten Rate biologisch abgebaut wird, wobei der pharmazeutisch aktive Wirkstoff freigegeben wird. Beispielsweise kann ein solcher biologischer Abbau durch Hydrolyse oder enzymische Spaltung erfolgen. Falls es sich bei dem inneren Kern **106** um ein Hydrogel handelt, kann das Hydrogel mit einer

kontrollierten Geschwindigkeit biologisch abgebaut werden, wobei der pharmazeutisch aktive Wirkstoff freigegeben wird. Alternativ kann das Hydrogel biologisch nicht abbaubar sein, jedoch eine Diffusion des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs zulassen.

**[0046]** Die Vorrichtung **50** kann mit Hilfe von herkömmlichen Polymerverarbeitungsverfahren einschließlich von, jedoch nicht beschränkt auf Spritzgießen, Strangpressen, Preßspritzen und Formpressen hergestellt sein. Vorzugsweise wird die Vorrichtung **50** unter Verwendung herkömmlicher Spritzgußtechniken, wie sie oben im Zusammenhang mit der Vorrichtung **10** beschrieben wurden, hergestellt.

**[0047]** Die Vorrichtung **50** wird vorzugsweise operativ direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **58** unter der Tenonkapsel **74** unter Verwendung einer einfachen chirurgischen Technik, die ambulant durchgeführt werden kann, angeordnet. Der Chirurg führt zunächst eine Peritomie in einem der Quadranten des Auges **52** durch. Vorzugsweise führt der Chirurg die Peritomie im infratemporalen Quadranten ungefähr 3 mm hinter dem Limbus **77** des Auges **52** durch. Wenn dieser Einschnitt hergestellt ist, führt der Chirurg eine stumpfe Dissektion zur Trennung der Tenonkapsel **74** von der Sklera **58** durch, wodurch ein Anteroposterio-Kanal hergestellt wird. Sobald der Kanal hergestellt ist, verwendet der Chirurg eine Zange zum Halten der Vorrichtung **50**, wobei die sklerale Oberfläche **82** der Sklera **58** zugewandt ist und das distale Ende **92** vom Chirurgen weg gerichtet ist. Der Chirurg führt dann die Vorrichtung **50** mit einer im allgemeinen kreisförmigen Bewegung in den Kanal ein, um den inneren Kern **106** der Vorrichtung **50** im allgemeinen über dem gewünschten Teil der Retina **62** zu positionieren. Dann schließt der Chirurg die Peritomie durch Nähen der Tenonkapsel **74** und Konjunktiva **76** an die Sklera **58**. Nach dem Verschließen ordnet der Chirurg einen Streifen einer antibiotischen Salbe auf der Wunde an. Alternative kann der Chirurg das proximate Ende **90** der Vorrichtung **50** an die Sklera **58** nähen, so daß die Vorrichtung **50** vor dem Verschließen des Kanals am gewünschten Ort gehalten wird.

**[0048]** Im Fall von ARMD beim menschlichen Auge verwendet der Chirurg die oben beschriebene Technik zur Positionierung des inneren Kerns **106** der Vorrichtung **50** an einem von zwei bevorzugten Orten im infra-temporalen Quadranten des Auges **52**. Ein bevorzugter Ort befindet sich direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **58** unter der Tenonkapsel **74**, wobei sich der innere Kern **106** in der Nähe der Makula **72**, jedoch nicht direkt auf dieser befindet. Der innere Kern **106** der Vorrichtung **50** kann durch Bewegen des distalen Endes **92** der Vorrichtung **50** unter den unteren schrägen Muskel in einer Richtung im allgemeinen parallel zum seitlichen Augenmuskel von einem Chirurgen an diesem Ort positioniert wer-

den. Ein zweiter bevorzugter Ort ist direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **58** unter der Tenonkapsel **74**, wobei der innere Kern **106** direkt über der Makula **72** angeordnet ist. Der innere Kern **106** der Vorrichtung **50** kann durch Bewegen des distalen Endes **92** der Vorrichtung **50** in Richtung der Makula **72** längs eines Weges, der sich im allgemeinen zwischen dem seitlichen und unteren Augenmuskel und unter dem unteren schrägen Muskel erstreckt, von einem Chirurgen an diesem Ort positioniert werden. Zur Behandlung von ARMD handelt es sich bei dem pharmazeutisch aktiven Wirkstoff des inneren Kerns **106** vorzugsweise um eines der in den US-Patenten 5,679,666 und 5,770,592 offenbarten angiostatischen Steroide.

**[0049]** Die physikalische Form des Körpers **80** der Vorrichtung **50** einschließlich der Geometrie der skleralen Oberfläche **82** des Topfes **102**, der Öffnung **104** und des Halteelements **108** erleichtern die unidirektionale Abgabe einer pharmazeutisch wirksamen Menge des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs vom inneren Kern **106** durch die Sklera **58**, die Choroidea (Aderhaut) **60** und in die Retina **62**. Insbesondere verstärkt und vereinfacht das Nicht-Vorandensein einer polymeren Schicht oder Membran zwischen dem inneren Kern **106** und der Sklera **58** die Abgabe eines aktiven Wirkstoffs an die Retina **62** deutlich.

**[0050]** Es wird davon ausgegangen, daß die Vorrichtung **50** abhängig von den speziellen physiochemischen Eigenschaften des verwendeten pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs über mehrere Jahre zur Abgabe einer pharmazeutisch wirksamen Menge eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an die Retina **62** verwendet werden kann. Wichtige physiochemische Eigenschaften umfassen die Hydrophobie, Löslichkeit, Lösungsgeschwindigkeit, den Diffusionskoeffizienten und die Gewebeaffinität. Wenn der innere Kern **106** keinen aktiven Wirkstoff mehr enthält, kann die Vorrichtung **50** von einem Chirurgen einfach entfernt werden. Zusätzlich erleichtert der „vorgeformte“ Kanal das Ersetzen einer alten Vorrichtung **50** durch eine neue.

**[0051]** Das folgende Beispiel veranschaulicht eine wirksame Arzneimittelabgabe an die Retina eines Hasen unter Verwendung einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Dies ist jedoch in keiner Weise beschränkend.

#### Beispiel

**[0052]** Eine Vorrichtung **50** wurde chirurgisch auf die äußere Oberfläche der Sklera unter der Tenonkapsel und im allgemeinen längs des unteren Randes des seitlichen Augenmuskels des rechten Auges von zwanzig (20) weißen neuseeländischen Hasen unter Verwendung eines dem oben beschriebenen Verfahrens zur Implantierung einer Vorrichtung **50** auf



einer Sklera **58** eines Auges **52** ähnlichen Verfahrens implantiert. Die Vorrichtung **50** war gemäß den in [Fig. 5](#) bis [Fig. 6B](#) gezeigten konzipiert, wobei die folgenden Abmessungen verwendet wurden: Der Körper **80** hatte eine Länge **110** von ungefähr 15 mm, eine Breite **112** von ungefähr 7,0 mm und eine maximale Dicke **114** von ungefähr 1,8 mm. Das Halteelement **108** hatte eine Dicke **116** von ungefähr 0,15 mm. Die sklerale Oberfläche **82** hatte einen Krümmungsradius von ungefähr 8,5 mm und eine Bogenlänge von ungefähr 18 mm. Bei dem inneren Kern **106** handelte es sich um eine zylindrische Tablette mit einem Durchmesser von ungefähr 5,0 mm und einer Dicke von ungefähr 1,5 mm. Die Öffnung **104** hatte einen Durchmesser von ungefähr 3,8 mm. Der Topf **102** hatte einen Durchmesser von ungefähr 4,4 mm. Der in der Tablette verwendete pharmazeutisch aktive Wirkstoff war 4,9 (11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion, ein angiostatisches Steroid, das von Seraloids, Inc. aus Wilton, New Hampshire vertrieben wird und umfassend in den US-Patenten 5,770,592 und 5,679,666 beschrieben ist. Die Formulierung der Tablette **106** bestand aus 99,75 Gew.% 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion und 0,25 Gew.% Magnesiumstearat.

**[0053]** Eine Woche nach der Implantierung wurden vier Hasen eingeschläfert und ihre rechten Augen entnommen. Die Vorrichtung **50** wurde aus den Augen entnommen und der Ort der Tablette **106** auf ihren Skleren markiert. Nach der Entnahme des hinteren Segments und des Vitreus jedes Auges und der Umkehrung der so gebildeten Augenschale wurde ein kreisförmiger mit dem Ort der Tablette **106** auf der Sklera konzentrischer, und darunter angeordneter Bereich aus retinalem Gewebe mit einem Durchmesser von 10 mm entnommen (der „Zielort“). Ein kreisförmiger Bereich aus retinalem Gewebe mit einem Durchmesser von 10 mm wurde auch von einem zweiten, jedoch vom Zielort entfernten und auf der anderen Seite des Sehnervs befindlichen Ort entnommen. Zusätzlich wurde ein kreisförmiger Bereich aus retinalem Gewebe mit einem Durchmesser von 10 mm von einem dritten, sich zwischen dem zweiten und dem Zielort befindenden Ort entnommen. Ähnliche kreisförmige Bereiche aus choroidem Gewebe mit einem Durchmesser von 10 mm wurden auch am Zielort, am zweiten und dritten Ort entnommen. Diese Gewebe wurden getrennt voneinander homogenisiert und es wurde die Konzentration des angiostatischen Steroids in jedem dieser Gewebe mittels einer Augenpharmakokinetischen Studie unter Verwendung von Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie- und Massenspektrometrie-Analyse (LC-MS/MS) bestimmt. Diese Prozedur wurde 3, 6, 9 und 12 Wochen nach der Implantierung wiederholt.

**[0054]** In [Fig. 7](#) ist die mittlere Konzentration von 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion in der Retina und im Choroid am Zielort in Abhängigkeit von

der Zeit gezeigt. Die „Fehlerbalken“, die jeden Datenpunkt umgeben, geben die Standardabweichung wieder. Wie in [Fig. 7](#) gezeigt ist, gab die Vorrichtung **50** eine pharmazeutisch wirksame und im allgemeinen konstante Menge von 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion an die Retina und das Choroid am Zielort während einer Zeitdauer von bis zu 12 Wochen ab. Im Gegensatz dazu waren die Konzentrationen von 4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion in der Retina und im Choroid am zweiten und dritten Ort Null oder nahezu Null. Somit wurde von der Vorrichtung **50** eine lokalisierte Dosis von angiostatischem Steroid an die Retina und das Choroid am Zielort abgegeben.

**[0055]** Aus dem obigen wird verständlich, daß mit der vorliegenden Erfindung verbesserte Vorrichtungen für eine sichere, wirksame, Raten-kontrollierte, lokalisierte Abgabe einer Vielzahl von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen auf die äußere Oberfläche der Sklera eines menschlichen Auges bereitgestellt werden. Das chirurgische Verfahren zur Implantation derartiger Vorrichtungen ist sicher, einfach, schnell und kann ambulant durchgeführt werden. Derartige Vorrichtungen sind einfach herzustellen und kostengünstig. Des weiteren sind diese Vorrichtungen aufgrund ihrer Fähigkeit zur Abgabe einer Vielzahl von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen für eine Verwendung bei klinischen Studien zur Abgabe verschiedener Wirkstoffe, mit welchen eine bestimmte physikalische Konditionierung in einem Patienten erzeugt werden kann, nützlich. Auf dem speziellen Gebiet der ophthalmischen Arzneimittelabgabe sind diese Vorrichtungen insbesondere für die lokalisierte Abgabe von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen an das hintere Segment des Auges zur Bekämpfung von ARMD, CNV, Retinopathie, Retinitis, Uveitis, Makula-Ödemen und Glaukomen nützlich.

**[0056]** Es wird davon ausgegangen, daß die Funktionsweise und der Aufbau der vorliegenden Erfindung aus der vorhergehenden Beschreibung deutlich wurde. Obwohl die oben gezeigte bzw. beschriebene Vorrichtung als die bevorzugte dargestellt wurde, können zahlreiche Änderungen und Abwandlungen daran vorgenommen werden, ohne den Umfang der in den folgenden Ansprüchen definierten Erfindung zu verlassen.

### Patentansprüche

1. Ophthalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung (**50**), umfassend:  
einen Körper (**80**) mit:  
einer skleralen Oberfläche (**82**) mit einem den Kontakt mit der Sklera (**58**) eines menschlichen Auges (**52**) erleichternden Krümmungsradius;  
einem Topf (**102**) mit einer zur skleralen Oberfläche gewandten Öffnung (**104**);  
einer Geometrie, die eine Anordnung der Vorrichtung

an einer äußeren Oberfläche der Sklera unter der Tenonkapsel (74) des Auges und in einem hinteren Segment (68) des Auges erleichtert; und einem im Topf angeordneten inneren Kern (106), der einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff umfaßt.

2. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Körper eine Geometrie umfaßt, die eine Anordnung der Vorrichtung auf der äußeren Oberfläche der Sklera unter der Tenonkapsel und im hinteren Segment erleichtert, so daß der innere Kern neben der Makula (72) des Auges angeordnet ist.

3. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei der Körper eine Geometrie umfaßt, die eine Anordnung der Vorrichtung auf der äußeren Oberfläche der Sklera unter der Tenonkapsel und im hinteren Segment erleichtert, so daß der innere Kern im Allgemeinen über der Makula angeordnet ist.

4. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der innere Kern eine Tablette ist.

5. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 4, wobei zumindest ein Teil des Körpers aus einem im allgemeinen elastischen Material hergestellt ist, so daß die Tablette durch das im allgemeinen elastische Material, die Geometrie des Topfes und die Geometrie der Tablette reibschlüssig im Topf gehalten ist.

6. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 4, wobei die Tablette für eine Bio-Erosion und Freigabe des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffes mit einer kontrollierten Rate formuliert ist.

7. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem inneren Kern um ein Hydrogel handelt.

8. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei das Hydrogel für eine Bio-Erosion und Freigabe des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffes mit einer kontrollierten Rate formuliert ist.

9. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei der pharmazeutisch aktive Wirkstoff mit einer kontrollierten Rate durch das Hydrogel diffundiert.

10. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 1, die des weiteren ein Halteelement (108) umfaßt, das sich vom Körper neben der Öffnung erstreckt und den Halt des inneren Kerns im Topf unterstützt.

11. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei das Halteelement einen zumindest teilweise um die Öffnung angeordneten Rand aufweist.

12. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1–11, wobei der pharmazeutisch aktive Wirkstoff eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 4,9 (11)-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion und 4,9(11)-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dion-21-acetat umfaßt.

13. Ophtalmische Arznei-Abgabe-Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1–11, wobei der pharmazeutisch aktive Wirkstoff Eliprodil umfaßt.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

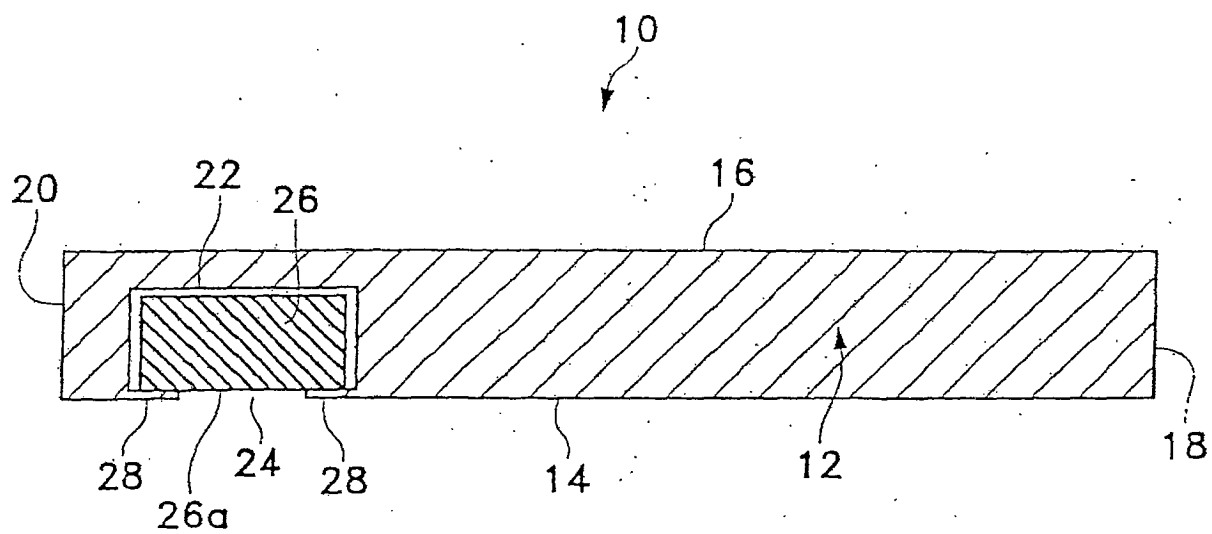


FIG. 1

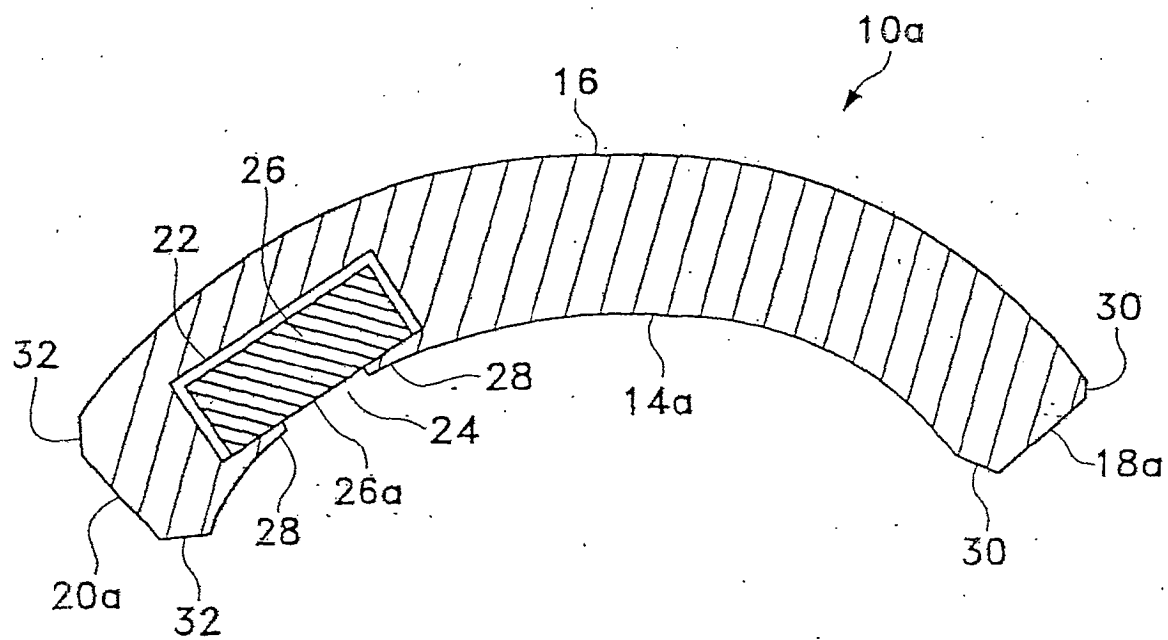


FIG. 2

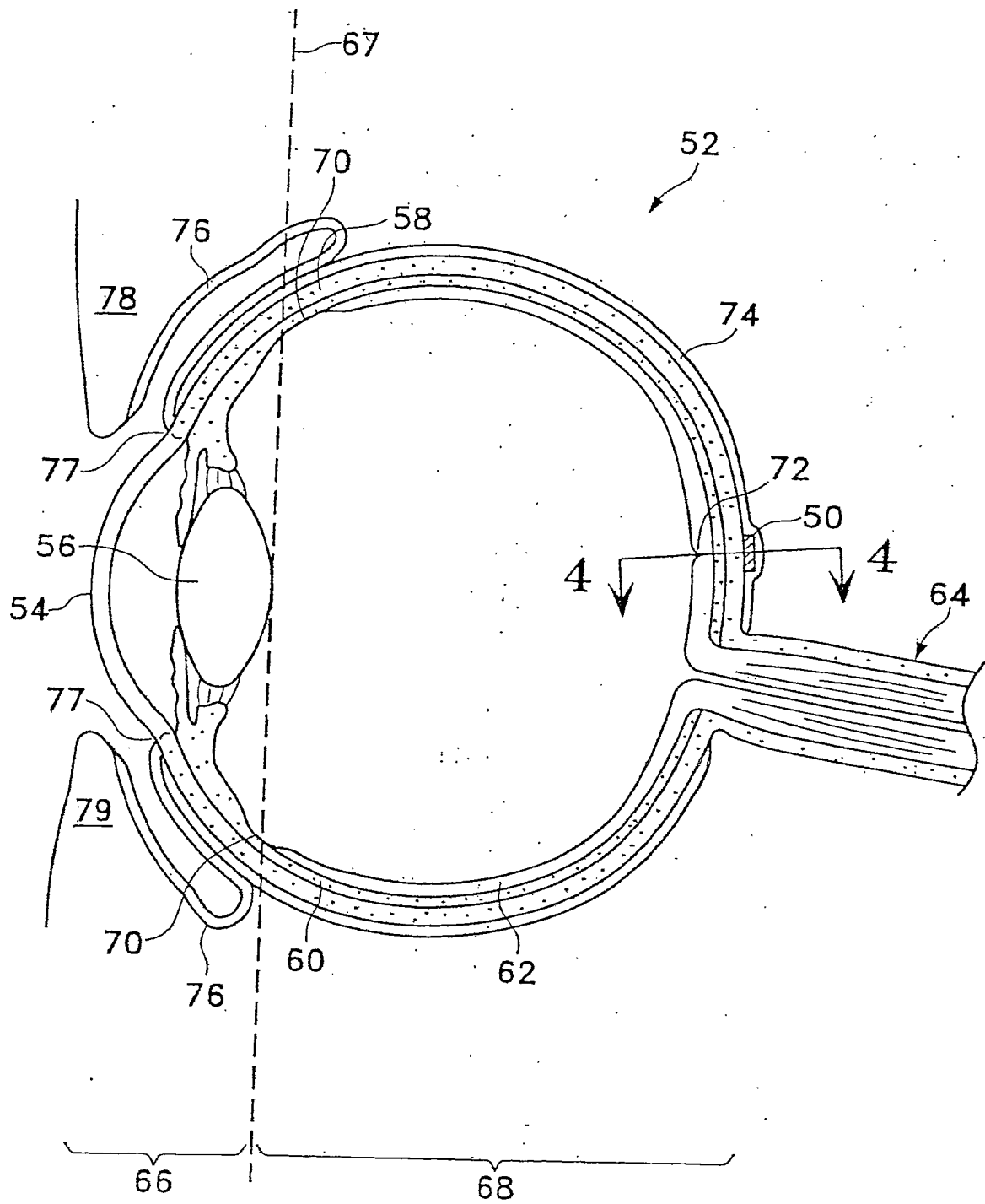


FIG. 3

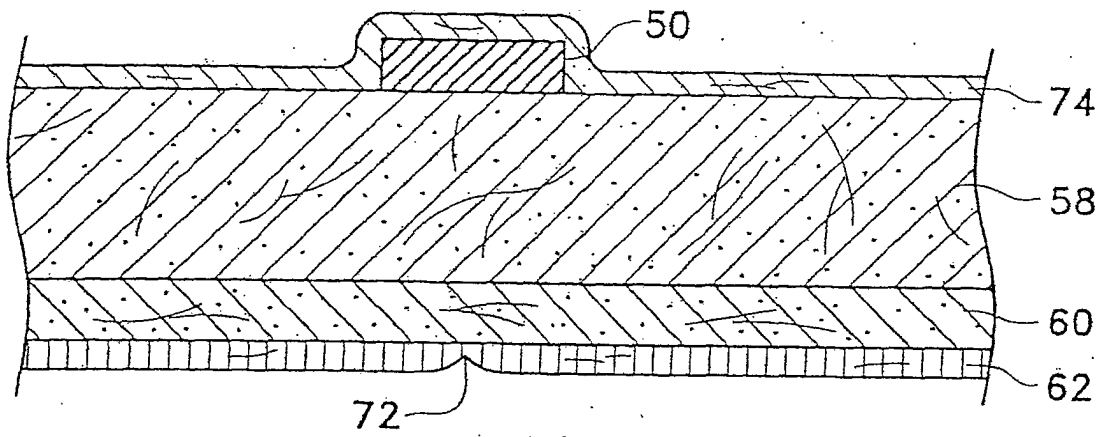


FIG. 4

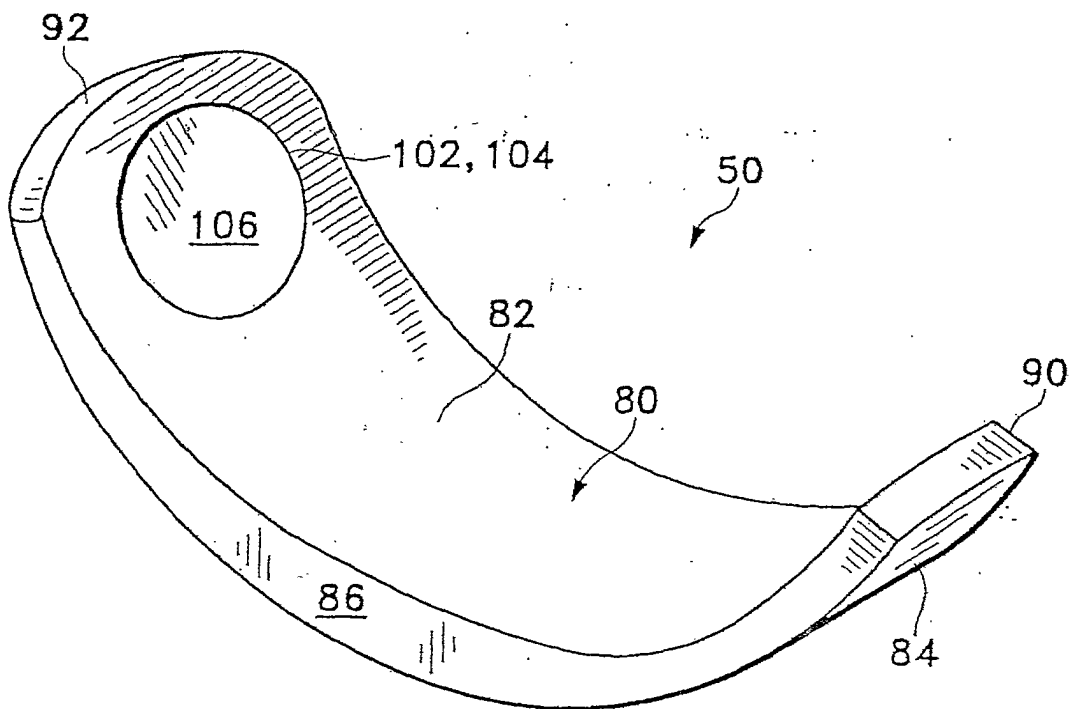


FIG. 5



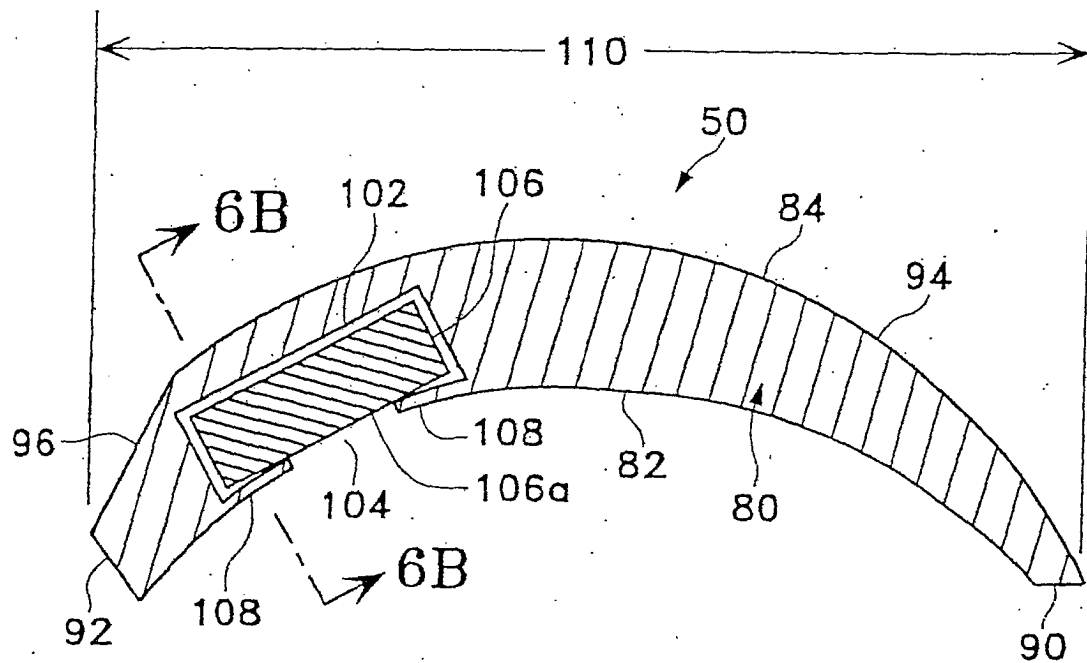


FIG. 6A

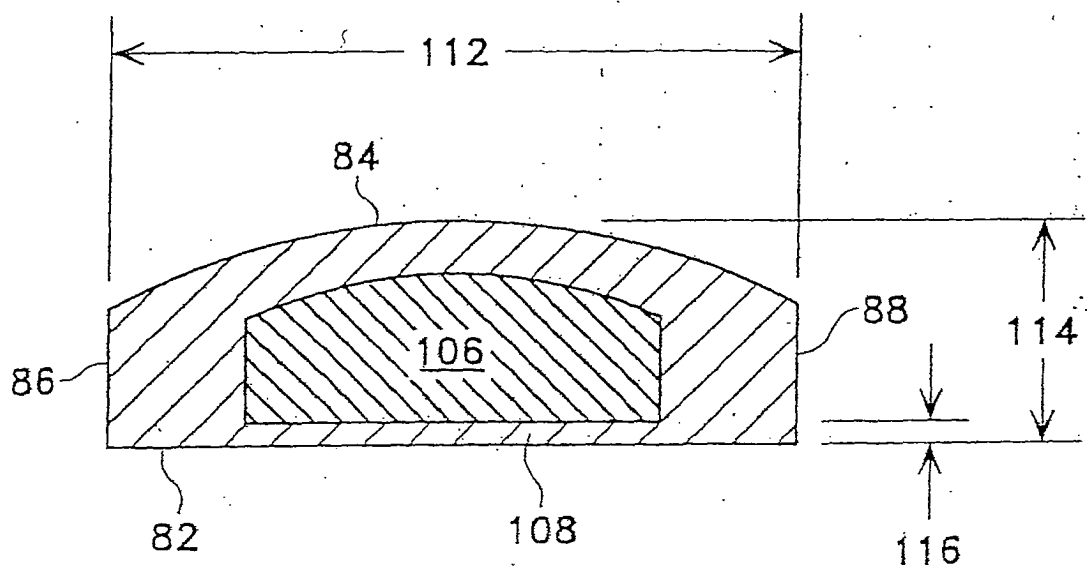


FIG. 6B

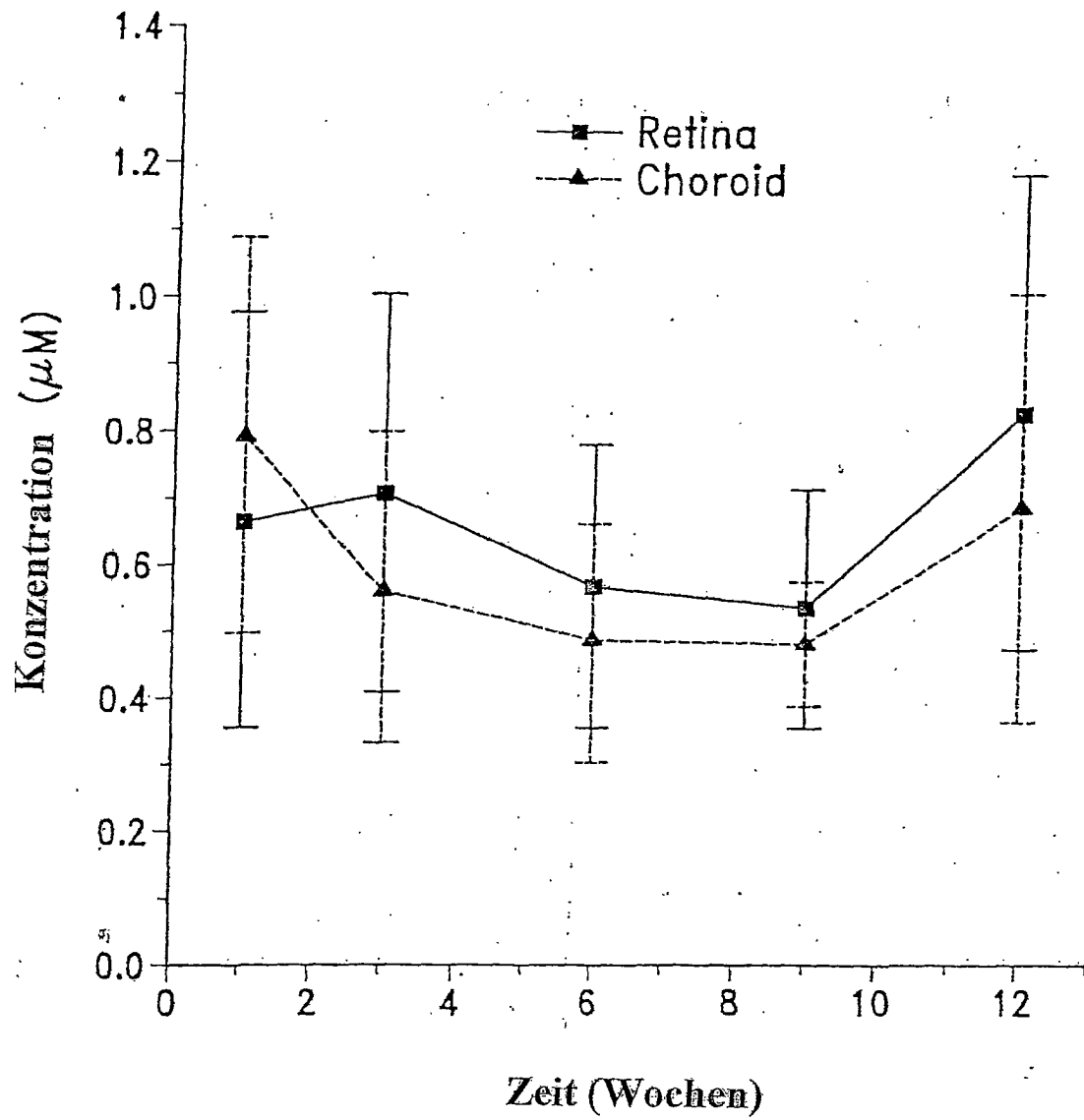


FIG. 7