(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 266 T2** 2004.09.09

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 773 753 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 266.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/08380**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 921 249.7**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/039993**
(86) PCT-Anmeldetag: **03.06.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **19.12.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.05.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **08.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.09.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61F 2/02**

(30) Unionspriorität:
482250 **07.06.1995** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB, IT, SE

(73) Patentinhaber:
W.L. Gore & Associates, Inc., Newark, Del., US

(74) Vertreter:
Klunker, Schmitt-Nilson, Hirsch, 80797 München

(72) Erfinder:
BUTLER, D., Mark, Flagstaff, US; DAVIDSON, F., Daniel, Flagstaff, US; MISH, L., Stanley, Flagstaff, US; MOORE, W., James, Flagstaff, US

(54) Bezeichnung: **IMPLANTIERBARE AUFNAHMEVORRICHTUNG FÜR EIN THERAPEUTISCHES GERÄT**

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] Diese Erfindung bezieht sich allgemein auf eine implementierbare Aufnahmevorrichtung, die aus selektiv durchlässigem Material besteht. Insbesondere wird die implantierbare Aufnahmevorrichtung verwendet, um ein therapeutisches Gerät aufzunehmen, wie z. B. eine Arzneimittelzuführungsvorrichtung, eine Zellverkapselungsvorrichtung oder eine Gentherapievorrichtung. Ein therapeutisches Gerät kann leicht in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung angeordnet und ersetzt werden, ohne im Zusammenhang mit dem selektiv durchlässigen Material der Vorrichtung stehendes Gewebe zu beschädigen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Über die Jahre wurde verschiedene implantierbare therapeutische Geräte offenbart, wie z. B. Arzneimittelzuführungsvorrichtungen, Gentherapievorrichtungen und zur Zellverkapselungsvorrichtungen. Ein gemeinsames Merkmal der meisten dieser Geräte ist die Verwendung von selektiv durchlässigen oder teildurchlässigen Membranen, um das gesamte oder einen Teil des Geräts aufzubauen. Diese Membranen enthalten ihre jeweiligen Arzneimittel und Zuliefersysteme innerhalb des bestimmten Geräts, während sie für das gewünschte therapeutische Produkt durchlässig sind. Bei Zellverkapselungsvorrichtungen sind die Membranen ebenfalls für lebenserhaltende Substanzen und für zellulare Abfallprodukte durchlässig.

[0003] Wenn in einem Empfänger implantiert, ist die typische biologische Reaktion des Empfängers auf die meisten dieser therapeutischen Geräte die Bildung einer Faserkapsel um das Gerät. Bei den meisten Arzneimittelzuführungsvorrichtungen und Gentherapievorrichtungen kann hierdurch die Leistung des Gerätes eingeschränkt werden, insbesondere, wenn das therapeutische Mittel eine kurze Halbwertszeit aufweist. Bei Zellverkapselungsvorrichtungen verhindert eine das Gerät einschließende Faserkapsel meistens den lebenserhaltenden Austausch von Nährstoffen und Abfallprodukten der eingeschlossenen Zellen mit dem Gewebe eines Empfängers. Das Ergebnis ist typischerweise tödlich für die eingeschlossenen Zellen. Weiter erschwert eine ein therapeutisches Gerät umschließende Faserkapsel üblicherweise das chirurgische Herausoperieren des Gerätes.

[0004] Sind in einem Empfänger bestimmte therapeutische Geräte implantiert, so können überwiegend Gefäßgewebe des Empfängers stimuliert werden, in direkten oder nahezu direkten Kontakt mit dem Gerät zu wachsen. Einerseits ist dies erwünscht, da das therapeutische Produkt des Geräts durch die sich in Kontakt mit dem Gerät befindlichen Gefäßgewebe direkt in die Zirkulation des Empfängers zugeführt werden kann. Andererseits ist dies nicht erwünscht, da die Entfernung des Geräts ein chirurgisches Zerschneiden des Gewebes erfordert, um das Gerät freizulegen und zu entfernen, nachdem Gefäßgewebe eines Empfängers in Kontakt mit einem dieser implantierbaren therapeutischen Geräte gewachsen sind. Das chirurgische Zerschneiden von Gefäßgeweben, insbesondere Kapillargewebe, kann oft eine schwierige und schmerzvolle Prozedur sein. Egal, ob durch eine Faserkapsel eingeschlossen oder von Gefäßgewebe umrundet, ist das Problem der Entfernung dieser implantierbaren Geräte ein beträchtlicher Nachteil der Geräte.

[0005] Bei Zellverkapselungsvorrichtungen ist es eine Alternative zu der Entfernung und dem Ersatz des gesamten Geräts in einem Empfänger, die in dem Gerät enthaltenen Zellen zu entfernen und zu ersetzen. US-Patent Nr. 5,387,237, das Fournier et al. zugewiesen ist, ist ein repräsentatives Beispiel einer Zellverkapselungsvorrichtung, die wenigstens eine Öffnung in das Gerät aufweist, über die Zellen eingeführt und entfernt werden können. In dieses und andere ähnliche Geräte werden Zellen als ein Anhang oder eine Aufschäumung eingeführt und daraus entfernt. Da die meisten Zellverkapselungsvorrichtungen dafür gedacht sind, eine Metabolit-Defizienz in einem Empfänger zu korrigieren, die durch eine Fehlfunktion oder ein Versagen von einigen der Empfängerzellen, -geweben oder -organe verursacht wurde, ist der Empfänger selten die Quelle der Ersatzzellen. In einer Situation, in der in dieser Art von Zellverkapselungsvorrichtungen nicht autologe Zellen verwendet werden, ist das Problem der Kontamination eines Empfängers mit fremden Zellen während des Beladens, der Entfernung oder des Wiederbefüllens des Geräts immer vorhanden. Eine Lösung zu diesem Kontaminationsproblem würde es sein, die Zellen in einem Behälter zu umschließen, der als eine Einheit in einer Vorrichtung platziert, aus dieser entfernt und in dieser ersetzt werden kann.

[0006] In dem Loeb zugewiesenen US-Patent Nr. 4,378,016 ist ein auswechselbarer zellenverkapselnder Umschlag, der in einer implantierbaren teildurchlässigen Membrane enthalten ist, zur Verwendung als eine künstliche endokrine Drüse offenbart. Das Loeb-Gerät umfasst ein aus einem undurchlässigen hohlen Schaft und einem teildurchlässigen Membranensack bestehendes Gehäuse. Der hohle Schaft weist ein Distalende auf, das ein extrakorporales Segment definiert, ein Perkutan-Segment in dem Mittelbereich und ein Proximalende, das ein Subkutan-Segment definiert. Der Sack ist angepasst, einen Umschlag aufzunehmen, der hormonproduzierende Zellen enthält, und weist eine Zugangsöffnung auf, die an das Proximalende des hohlen Schafts angeschlossen ist. In einer bevorzugten Ausführungsform weist der Zellen enthaltende Umschlag die Form einer flexiblen Manschette auf. Die flexible Manschette ist teilweise zusammenklappbar, um eine leichtere Platzierung und ein leichteres Ersetzen des Um-

schlags in dem Sack zu ermöglichen. Einmal angeordnet, bietet die flexible Manschette auch eine Übergangspassung zwischen dem Umschlag und dem Sack. Die Platzierung und das Ersetzen eines Zellen enthaltenden Umschlags in dem Sackbereich wird manuell mittels Zangen oder Ähnlichem durchgeführt. Das Wiedererlangen des Umschlags aus dem Sack kann mit einem an dem Umschlag befestigten Führungsdraht unterstützt werden. In einer Ausführungsform des Loeb-Geräts weist der Sack an beiden perkutan implantierten Enden Öffnungen auf. In dieser Ausführungsform kann der Zellen enthaltende Umschlag durch ein beliebiges Ende des Geräts eingeführt oder daraus entfernt werden.

[0007] Das Gehäuse des Loeb-Geräts wird in einen Empfänger so chirurgisch durch die Bauchdecke implantiert, dass das Distalende des Schafts aus dem Empfänger vorsteht, das Proximalende des Schafts hinsichtlich der Bauchdecke subkutan verbleibt und der Sackbereich in der Bauchhöhle von Bauchhöhlenflüssigkeit umrundet angeordnet ist. Nach Loeb erlaubt es der Sack Hormonen, Nährstoffen, Sauerstoff und Abfallprodukten in den Sack hinein und aus diesem heraus zu fließen, während verhindert wird, dass Bakterien in den Patienten eindringen. Der Sack und der Umschlag sind nach Loeb durchlässig für Nährstoffe und Hormone, aber undurchlässig für die hormonerzeugenden Zellen und Immunreaktionskörper. Bei der Implantation des Geräts in einen Patienten übernehmen die darin enthaltenen Zellen die Funktion der korrespondierenden natürlichen Drüse, sensieren die Menge der benötigten Hormone und erzeugen die korrekte Menge der gewünschten Hormone.

[0008] Implantierte Zellverkapselungsvorrichtungen, insbesondere die als eine künstliche endokrine Drüse eingesetzten, benötigen üblicherweise eine hohe Rate des Austauschs von Nährstoffen und Abfallprodukten zwischen den eingeschlossenen Zellen in dem Gerät und Geweben des Empfängers. Steht eine Zellverkapselungsvorrichtung in enger oder direkter Beziehung mit einer Gefäßstruktur, so wird üblicherweise die höchste Rate von Nährstoff- und Abfallproduktaustausch für solch ein Gerät erreicht. Loeb zeigt jedoch nicht den Wert der Gefäßbildung des Sackbereichs des Gehäuses. Auch ist das Loeb-Gerät nicht in einem Teil des Körpers implantiert, der besonders mit Gefäßen versehen ist.

[0009] Brauker et al. offenbaren in dem US-Patent Nr. 5,314,471 eine Zellverkapselungsvorrichtung, die eine enge Beziehung von Gefäßstrukturen eines Trägers mit dem Gerät benötigt. Nach Brauker et al. "können herkömmliche Implantat-Zusammenstellungen und -Methoden üblicherweise die implantierten Zellen nicht lange genug am Leben erhalten, um den gewünschten therapeutischen Erfolg zu erreichen". Brauker et al. sagt aus, dass der Zellentod in diesen implantierten Geräten großteils aufgrund einer während der ersten beiden Wochen nach der Implantation wirkenden Ischämie auftritt. Brauker et al. schließen, dass "die Zellen sterben, da herkömmliche Implantat-Zusammenstellungen und Methoden an sich nicht die immanente Kapazität aufweisen, die bestehenden Lebensprozesse der implantierten Zellen während der kritischen ischämischen Periode zu unterstützen, in der die Gefäßstrukturen des Trägers nicht nahe liegen". Brauker et al. sagen aus, dass der Träger neue Gefäßstrukturen im Zusammenhang mit dem Gerät wachsen lassen muss, damit implantierte Zellen überleben und langfristig funktionieren können. Brauker et al. stellen fest, dass ein Träger nicht auf natürliche Weise neue Gefäßstrukturen an einer implantierten Zellverkapselungsvorrichtung erzeugt. Nach Brauker et al. muss der Träger durch die implantierte Zusammenstellung selbst stimuliert werden, neue Gefäßstrukturen nahe an der Zellverkapselungsvorrichtung wachsen zu lassen. Angiogenischer Reiz kann durch angiogenische Faktoren erzeugt werden, die an den Zellengrenzen des Geräts nach Brauker et al. angewandt werden, oder durch bestimmte, in dem Gerät eingeschlossene Zellarten. Das Wachstum von Gefäßgewebe im Zusammenhang mit einem Gerät von Brauker et al. erschwert jedoch die Entfernung des Geräts aus einem Träger.

[0010] Eine implantierbare Aufnahmevorrichtung, die aus einem selektiv durchlässigen Polymermaterial hergestellt ist, das die Anordnung und das Ersetzen eines therapeutischen Geräts, wie z. B. einer Arzneimittelzuführungsvorrichtung, eine Gentherapievorrichtung oder eine Zellverkapselungsvorrichtung, in einem Empfänger ermöglicht, ohne im Zusammenhang mit dem selektiv durchlässigen Polymermaterial stehende Gewebe zu beschädigen oder zu zerstören, würde nützlich sein. Solch eine Vorrichtung, die sich eng mit den Gefäßstrukturen zusammenschließt, ohne die Zuführung von angiogenischen Faktoren zu benötigen, um die enge Gefäßverwachsung zu induzieren, würde ebenfalls nützlich sein. Ein Verfahren der leichten Platzierung und des leichten Ersatzes eines therapeutischen Geräts in einer implantierbaren Aufnahmevorrichtung nach dieser Erfindung würde weiter nützlich sein.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Diese Erfindung ist auf eine implantierbare Aufnahmevorrichtung gerichtet, wie sie im Patentanspruch 1 definiert ist. Weitere Merkmale der Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen definiert.

[0012] Andere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden anhand der Durchsicht der folgenden Beschreibung, Zeichnungen und Ansprüche verdeutlicht.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0013] **Fig.** 1 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), wobei die selektive Durchlässigkeit des Materials ausschließt, dass Zellen (**2**) in die Porenräume des Ma-

terials abwanden oder einwachsen, während ein bidirektionaler Fluss von gelösten Substanzen (**3**) durch die Dicke des Materials zugelassen wird.

[0014] **Fig.** 2 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), bei dem sich die selektive Durchlässigkeit des Materials über die Dicke des Materials kontinuierlich verändert, wie es durch die graduell ansteigende Dichte der Punktierung in der Figur gezeigt ist.

[0015] **Fig.** 3 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), bei dem sich die selektive Durchlässigkeit des Materials entlang der Dicke des Materials abrupt ändert, wie es durch die scharf ansteigende Dichte der Punktierung in der Figur angezeigt ist.

[0016] **Fig.** 4 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), bei dem sich die selektive Durchlässigkeit des Materials entlang der Dicke des Materials durch eine zusätzliche Schicht von mit Mikroporen versehenem Polymermaterial (**2**) abrupt ändert.

[0017] **Fig.** 5 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), bei dem sich die selektive Durchlässigkeit des Materials (**2**) entlang der Dicke des Materials durch ein Hydrogel-Material (**3**) abrupt ändert.

[0018] **Fig.** 5A zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), bei dem sich die selektive Durchlässigkeit des Materials (**2**) entlang der Dicke des Materials durch eine zusätzliche Schicht von mit Mikroporen versehenem Polymermaterial (**3**) und eine weitere Schicht von Hydrogel-Material (**4**) abrupt ändert.

[0019] **Fig.** 6 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), das eine zellendurchlässige Zone (**2**) aufweist, die an der Außenoberfläche (**3**) des Materials anfängt und sich durch die Dicke des Materials bis zu einer Zellenausschlusszone (**4**) fortsetzt, die innerhalb des Materials neben der inneren Oberfläche (**5**) des Materials und kontinuierlich mit dieser verläuft.

[0020] **Fig.** 7 zeigt einen Querschnitt eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials (**1**), das eine zellendurchlässige Zone (**2**) aufweist, die an der Außenoberfläche (**3**) des Materials anfängt und sich durch die Dicke des Materials bis zu einer Zellenausschlusszone (**4**) fortsetzt, die innerhalb des Materials neben der inneren Oberfläche (**5**) des Materials und kontinuierlich mit dieser verläuft, wobei die zellendurchlässige Zone (**2**) mit Gefäßstrukturen (**6**) bewachsen ist.

[0021] **Fig.** 8 zeigt eine Querschnittsdarstellung einer röhrenförmigen Ausführungsform nach dieser Erfindung, wobei ein Klebemittel (**1**) verwendet wird, um ein Zugangsmittel (**2**) an einem mit Mikroporen versehenen Polymermaterial (**3**) zu befestigen.

[0022] **Fig.** 9A zeigt eine röhrenförmige Ausführungsform nach dieser Erfindung (**1**), um ein allgemein zylinderförmiges therapeutisches Gerät (**2**) aufzunehmen, das das in **Fig.** 7 dargestellte mit Mikroporen versehene Polymermaterial (**3**) verwendet, die an einem Ende der Röhre ein Zugangsmittel (**4**) aufweist.

[0023] **Fig.** 9B zeigt die in **Fig.** 9A dargestellte Ausführungsform, aber mit einem Zugangsmittel an jedem Ende der Röhre.

[0024] **Fig.** 10 zeigt die in **Fig.** 9A dargestellte Ausführungsform, aber mit einer mit einem Hydrogel-Material (**3**) gebildeten Zellenausschlusszone anstelle einer Schicht eines mit Mikroporen versehenen Polymermaterials.

[0025] **Fig.** 11 zeigt eine bevorzugte Ausführungsform nach dieser Erfindung, die eine Mehrzahl von zylinderförmigen Aufnahmevorrichtungen (**1**) aufweist, die in einer radialen Anordnung befestigt- an ein kreisförmiges ebenes Material (**2**) angeordnet sind, um eine einzige chirurgische Zugriffsstelle für die verschiedenen Röhren zu ermöglichen.

[0026] **Fig.** 12 zeigt eine bevorzugte Ausführungsform nach dieser Erfindung, die eine Mehrzahl von zylinderförmigen Aufnahmevorrichtungen (**1**) aufweist, die in einer radialen Anordnung befestigt an einem ebenen Material (**2**) angeordnet sind, das allgemein eine der Außenlinie der Anordnung entsprechende Form aufweist, um eine einzige chirurgische Zugriffsstelle für die verschiedenen Röhren zu ermöglichen.

[0027] **Fig.** 13 zeigt eine bevorzugte Ausführungsform nach dieser Erfindung, die eine Mehrzahl von zylinderförmigen Aufnahmevorrichtungen (**1**) aufweist, die allgemein parallel zu einander und an einem ebenen Material (**2**) befestigt angeordnet sind.

[0028] **Fig.** 14 zeigt eine bevorzugte röhrenförmige Ausführungsform nach dieser Erfindung (**1**), die Zugangsmittel (**2**) an beiden Enden der Röhre aufweist, wobei die Zugangsmittel mittels eines Haltemittels (**3**) so genügend eng zusammen positioniert und gehalten werden, dass die Vorrichtung in einer einzigen Zugriffsstelle in einem Empfänger implantierbar und zugänglich ist.

[0029] **Fig.** 15A und 15B stellen jeweils ein Verfahren der Platzierung und des Entfernens eines therapeutischen Geräts (**1**) in einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung (**2**) mittels eines Flüssigkeitsstroms dar.

[0030] **Fig.** 15C zeigt eine Gruppe von Zubehörteilen, die verwendet werden, ein allgemein zylinderförmiges therapeutisches Gerät in einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung zu platzieren. Die in **Fig.** 15C dargestellten Zubehörteile umfassen eine Vorrichtung nach dieser Erfindung (**1**) mit Zugangsmittel (**2**), Haltemittel (**3**) und Verschlussmittel (**4**). **Fig.** 15C umfasst auch eine Darstellung von zwei Flüssigkeitsstrommitteln (**5** und **6**) und einen Verbinder (**7**), der ein mit einem Pin (**8**) versehenes Loch auf einer Seite (nachfolgend als die Pin-Seite bezeichnet), und ein Loch (**9**) ohne einen Pin (nachfolgend als die "Kein-Pin-Seite" bezeichnet) auf der anderen Seite des Verbinders (**7**) aufweist, der angepasst ist an das Zugangsmittel (**2**) der Vorrichtung (**1**)

angeschlossen zu werden, um die Platzierung, Entfernung oder den Ersatz eines therapeutischen Geräts in die Vorrichtung zu ermöglichen.

[0031] **Fig.** 16 zeigt eine bevorzugte röhrenförmige Form nach dieser Erfindung, die in eine Mehrzahl von Faltungen (**1**) gekrümmt ist und durch ein ebenes Material (**2**) in Form gehalten wird.

[0032] **Fig.** 17 zeigt eine bevorzugte röhrenförmige Form nach dieser Erfindung, die in eine allgemein spiralförmige Form (**1**) gekrümmt ist und durch ein ebenes Material (**2**) in Form gehalten wird.

[0033] **Fig.** 18 zeigt eine bevorzugte röhrenförmige Form nach dieser Erfindung, die in eine meanderförmige Form (**1**) gekrümmt ist und durch ein ebenes Material (**2**) in Form gehalten wird.

[0034] **Fig.** 19 zeigt ein Paar Formen (**1**), die hervorgehobene Schienen (**2**) aufweisen, die über die Oberfläche jedes Elements des Formenpaars angehoben sind.

[0035] Es ist klargestellt, dass die Erfindungen hinsichtlich der Verwendung nicht auf die Details des Aufbaus oder der Verfahren begrenzt sind, wie sie nachfolgend beschrieben werden oder in den Zeichnungen dargestellt sind. Die Erfindung kann andere Ausführungsformen umfassen und in verschiedenen Arten praktiziert und ausgeführt werden.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0036] Diese Erfindung bezieht sich auf eine implantierbare Aufnahmevorrichtung zur Aufnahme eines therapeutischen Geräts, wie z. B. einer Zellverkapselungsvorrichtung, einer Arzneimittelzuführungsvorrichtung oder einer Gentherapievorrichtung. Einmal innerhalb der Vorrichtung angeordnet befinden sich der durchlässige Bereich der Außenoberfläche des therapeutischen Geräts und die innere oder luminale Oberfläche der Vorrichtung vorzugsweise in direktem Kontakt. Wenn eine implantierte Vorrichtung ein therapeutisches Gerät enthält, lässt diese den Austausch von biochemischen Substanzen und therapeutischen Wirkstoffen durch die Dicke des Rohres zwischen den Inhalten des Geräts und den Geweben eines Empfängers zu. Ein wichtiges Merkmal dieser Erfindung ist die Möglichkeit, solch ein Gerät in einer implantierten Vorrichtung leicht anzuordnen und zu ersetzen, ohne Gewebe eines Empfängers zu beschädigen, die mit der Vorrichtung in Verbindung stehen.

[0037] Die Vorrichtung nach dieser Erfindung weist eine Form auf, die wenigstens teilweise zu der Form des therapeutischen Geräts passt, welches die Vorrichtung aufnehmen soll. Zum Beispiel weist eine Vorrichtung nach dieser Erfindung bei zylindrischen therapeutischen Geräten vorzugsweise eine Röhrenform auf. Andere für diese Erfindung in Erwägung gezogene Formen enthalten Scheiben, Sphären, aufgeblähte Ovale, Zylinder und/oder unregelmäßige geometrische Formen, sind aber nicht darauf begrenzt.

[0038] Diese Erfindung besteht primär aus einem porösen Polymermaterial mit selektiven siebenden Eigenschaften. Ein selektiv siebendes poröses Polymermaterial steuert den Durchlass von z. B. gelösten Substanzen, biochemischen Substanzen, Viren und Zellen durch das Material primär auf Grundlage der Größe. Im Allgemeinen können mit einem Ansteigen der durchschnittlichen Porengröße eines porösen Polymermaterials ansteigend größere Biochemikalien und biologische Einheiten durch das Material passieren. In dieser Erfindung sind selektiv siebende poröse Polymermaterialien vorgezogen, die den Durchlass von biologischen Zellen durch das Material verhindern können, während biologische Moleküle durch das Material hindurchgelassen werden.

[0039] Für den Aufbau einer Vorrichtung nach dieser Erfindung geeignete poröse Polymermaterialien enthalten gestrecktes Polytetrafluorethylen, gestrecktes Polypropylen, gestrecktes Polyethylen oder poröses Polyvinylidenfluorid, verwobene oder nicht verwobene Ansammlungen von Fasern oder Garnen, wie z. B. "Engelshaar", das von W. French Anderson in Science, Vol. 246, S. 774–749 oder von Thomson et al. in Proc. Natl. Acad. Sci USA, Vol. 86, S. 7928–7932, (1989) beschrieben ist, oder faserförmige Grundsubstanzen, wie z. B. die von Fournier et al. im US-Patent Nr. 5,387,237 beschriebenen, entweder alleine oder in Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt.

[0040] Gestrecktes oder ausgedehntes Polytetrafluorethylen ist vorzuziehen. Gestrecktes Polytetrafluorethylen ist als ein poröses Material gekennzeichnet, das durch Knoten und Fibrillen definierte Hohlräume aufweist. Verfahren zur Herstellung von gestrecktem Polytetrafluorethylen sind durch Gore in den US-Patenten Nr. 3,953,566 und 4,187,390 gelehrt.

[0041] Bei gestrecktem Polytetrafluorethylen oder ähnlichem fibrilliertem Material bezieht sich die Porengröße auf die Fibrillenlänge des Materials und die Dicke des Materials. Die Porengröße kann durch Porometrie gemessen werden, wie z. B. die mittels des Coulter-Porometers (Coulter Corp.) vorgesehene. Alternativ kann die Fibrillenlänge gemessen werden, wie es im Gore erteilten US-Patent 4,482,516 beschrieben ist. Die Fibrillenlänge von porösem gestrecktem Polytetrafluorethylen, welches in einer einzigen Richtung gestreckt oder ausgedehnt wurde, wird hier als der Durchschnitt von zehn Messungen zwischen durch Fibrillen verbundenen Knoten in der Richtung der Streckung definiert. Zehn Messungen werden in der folgenden Weise durchgeführt. Zuerst wird eine Mikrofotografie eines repräsentativen Bereichs der Oberfläche der Probe mit adäquater Vergrößerung hergestellt, um wenigstens fünf aufeinander folgende Fibrillen innerhalb der Länge der Mikrofotografie zu zeigen. Entlang der Länge der Mikrofotografie werden zwei parallele Linien gezogen, um das Foto in drei gleiche Bereiche aufzuteilen, wobei die Linien in Richtung der Streckung und parallel zu der Richtung der Orientierung der Fibrillen gezogen werden. Von links nach rechts messend werden fünf

Messungen einer Fibrillenlänge entlang der oberen Linie in dem Foto ausgeführt, wobei mit dem ersten sich mit der Linie nahe der linken Kante des Fotos schneidenden Knoten begonnen wird und mit darauf folgenden die Linie schneidenden Knoten fortgefahren wird. Entlang der anderen Linie werden von rechts nach links beginnend mit dem ersten sich auf der rechten Seite des Fotos mit der Linie schneidenden Knoten fünf weitere Messungen ausgeführt. Die durch dieses Verfahren erhaltenen zehn Messungen werden gemittelt, um die Fibrillenlänge des Materials zu erhalten.

[0042] Für ein poröses, gestrecktes Polytetrafluorethylenmaterial, welches in mehr als einer Richtung gestreckt wurde, wird die Fibrillenlänge durch eine Prüfung einer repräsentativen Mikrofotografie der Materialoberfläche und einen Vergleich der Fibrillenlängen wie zuvor beschrieben in einer Weise bestimmt, die die verschiedenen Richtungsorientierungen der Fibrillen repräsentiert.

[0043] Dickere fibrillierte Materialien haben allgemein mehrere gewundene Pfade, die ein Ende einer Pore mit dem anderen Ende der Pore verbinden. Im Ergebnis kann ein dickeres fibrilliertes Material Poren aufweisen, die größer sind, als die Einheit, welche von den Poren ausgeschlossen sein sollte, aber es verbleibt aufgrund der angehobenen Verwindungen der Pfade der Poren in dem dickeren Material undurchlässig für die Einheit durch die Poren. Nach dieser Erfindung ist die Fibrillenlänge und die Dicke eines gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials so gewählt, dass Poren gebildet werden, die ein zellulares Einwachsen durch die Dicke des Materials hinter einen gewünschten Punkt verhindern, während sie selektiv durchlässig für Makromoleküle bis zu einem Molekulargewicht von etwa 5.000.000 MW sind.

[0044] Für einige selektiv durchlässige poröse Polymermaterialien, die zur Verwendung in dieser Erfindung geeignet sind, beginnt die Molekulargewicht-Absperrung oder die Siebeigenschaft des Materials an der Oberfläche des Materials. Im Ergebnis können einige gelöste Substanzen und/oder Zellen nicht eintreten und durch die porösen Öffnungen des Materials von einer Seite auf die andere durchlaufen. Dies verhindert jedoch nicht das Zellwachstum nahe zu oder an der Außenoberfläche des Materials (siehe **Fig.** 1). In einer Ausführungsform wachsen Gewebe eines Empfängers, die endotheliale Gefäßzellen umfassen, in Kontakt zu der Außenoberfläche dieser Erfindung, treten aber nicht in diese ein. Die endothelialen Gefäßzellen können sich kombinieren, um darauf Kapillaren zu bilden. Solch eine Kapillarbildung oder Gefäßneubildung nach dieser Erfindung ermöglicht einen verbesserten Fluss von Fluid- und gelösten Substanzen zwischen Geweben eines Empfängers und den Inhalten eines therapeutischen Geräts.

[0045] Andere selektiv durchlässige poröse Polymermaterialien können aufgebaut oder modifiziert sein, eine selektive Durchlässigkeit aufzuweisen, die sich entlang der Dicke des Materials ändert. Die Durchlässigkeit eines porösen Polymermaterials kann kontinuierlich entlang der Dicke des Materials verändert werden (siehe **Fig.** 2) oder sich abrupt von einem Querschnittsbereich des Materials in einen anderen ändern, um eine geschichtete Struktur zu bilden (siehe **Fig.** 3).

[0046] In dieser Erfindung wird die Durchlässigkeit eines porösen Polymermaterials entlang seiner Dicke durch zusätzliche Schichten von porösem Polymermaterial variiert (siehe **Fig.** 4). Die zusätzlichen Schichten von porösem Polymermaterial können dieselbe Zusammensetzung und Durchlässigkeit wie die initiale Materialschicht aufweisen oder die zusätzlichen Schichten können eine unterschiedliche Zusammensetzung und/oder Durchlässigkeit aufweisen.

[0047] In einer anderen Ausführungsform, die kein Teil der Erfindung ist, wird die selektive Durchlässigkeit eines porösen Polymermaterials durch Imprägnierung der Hohlräume des porösen Polymermaterials mit einem Hydrogel-Material variiert. Hydrogel-Material kann in im Wesentlichen alle Hohlräume eines porösen Polymermaterials oder nur in einen Bereich der Hohlräume imprägniert werden. Zum Beispiel kann durch die Imprägnierung eines porösen Polymermaterials mit einem Hydrogel-Material in einem kontinuierlichen Band innerhalb des Materials neben und/oder entlang der inneren Oberfläche eines porösen Polymermaterials die selektive Durchlässigkeit des Materials aprupt von einem äußeren Querschnittsbereich des Materials zu einem inneren Querschnittsbereich des Materials verändert werden (siehe **Fig.** 5). Die Menge und Zusammensetzung des in ein poröses Polymermaterial imprägnierten Hydrogel-Materials hängt zu einem großen Teil von dem bestimmten porösen Polymermaterial, das zum Aufbau einer Vorrichtung nach dieser Erfindung verwendet wird, dem Grad der benötigten Durchlässigkeit für eine bestimmte Anwendung und der Biokompatibilität des Hydrogel-Materials ab. Beispiele geeigneter Hydrogel-Materialien für die Verwendung in dieser Erfindung umfassen: HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International, Inc., Dayton, NJ), nicht-fibrogenes Alginat, wie von Dorian in PCT/US93/05461 offenbart, Agarose, alginische Säure, Carrageenan, Collagen, Gelatin, Polyvinylalkohol, Poly(2-Hydroxyethylmethacrylat, Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone), oder Gelangummi, entweder allein oder in Kombination, sie sind aber nicht darauf begrenzt. HYPAN® Structural Hydrogel wird vorgezogen. Die Gesamtdicke einer gestreckten Polytetrafluorethylen/Hydrogel-Zusammensetzung reicht von etwa 2 Mikron bis etwa 1000 Mikron.

[0048] Die Durchlässigkeit des porösen Polymermaterials kann entlang der Dicke des Materials durch eine zusätzliche Schicht von porösem Polymermaterial und eine weitere Schicht von Hydrogel-Material abrupt geändert werden (siehe **Fig.** 5A). Ein Vorteil dieser Ausführungsform ist der zusätzliche Schutz, der einem Implantat-Empfänger gegen Kontaminie-

rung mit Zellen von einer defekten Zellverkapselungsvorrichtung gegeben ist, die in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung enthalten ist.

[0049] Zusätzlich bietet dieser Aufbau eine starke Barriere gegen Zellen und humorale Immunität.

[0050] In einer Ausführungsform ist die Durchlässigkeit des porösen Polymermaterials so ausgewählt, dass das Wachsen von Zellen eines Empfängers in, aber nicht durch das Material ermöglicht ist. In dieser Ausführungsform ist eine zellendurchlässige Zone in den Hohlräumen eines porösen Polymermaterials gebildet, die an der Außenoberfläche des Materials beginnt und sich zu einem Punkt innerhalb des Materials fortsetzt, der zu der inneren Oberfläche des Geräts benachbart ist, an dem die Durchlässigkeit des porösen Polymermaterials für Zellen abrupt abnimmt, so dass in die Hohlräume des Materials abgewanderte Zellen nicht weiter abwandern und die innere Oberfläche des Geräts durchstoßen können (siehe **Fig.** 6). Der Bereich des porösen Polymermaterials, in dem Zellen nicht abwandern oder wachsen können, wird als eine Zellenausschlusszone bezeichnet. Eine Zellenausschlusszone in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung verhindert, dass eindringende Zellen in das Lumen der Vorrichtung eintreten und ein in der Vorrichtung enthaltenes therapeutisches Gerät kontaktieren, daran festhaften, dieses bewachsen, einwachsen, überwachsen oder in einer anderen Weise beeinflussen. Um zu verhindern, dass eindringende Trägerzellen durch die innere Oberfläche der Vorrichtung wachsen, sollte die Porengröße der Zellenausschlusszone unterhalb von etwa 5 Mikron liegen, vorzugsweise unterhalb von etwa 1 Mikron, weiter vorzugsweise unterhalb von etwa 0,5 Mikron, wie durch die Porometrie gemessen, oder die Durchlässigkeit sollte mit einem Hydrogel-Material geeignet eingestellt sein.

[0051] Eine Zellenausschlusszone kann in einem gestreckten Polytetrafluorethylenmaterial mit einer zellendurchlässigen Zone gebildet werden, indem die Hohlräume des Polytetrafluorethylenmaterials mit einem Hydrogel-Material in einem kontinuierlichen Band innerhalb des Polytetrafluorethylenmaterials benachbart zu und/oder entlang der Innenoberfläche des gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials der Vorrichtung imprägniert werden (siehe **Fig.** 10). Das bevorzugte Hydrogel-Material ist ein HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International Inc., Dayton, N.J.), insbesondere HYPAN® Structural Hydrogel Katalognummern HN-68 und/oder HN-86 sind für die Verwendung in dieser Erfindung geeignet. Im Allgemeinen weist das Hydrogel-Material, das die Zellenausschlusszone aufweist, eine Dicke im Bereich von etwa 2 Mikron bis etwa 100 Mikron auf, vorzugsweise zwischen etwa 25 Mikron und etwa 50 Mikron. Im Allgemeinen wird ein Hydrogel-Material, das zur Bildung einer Zellenausschlusszone in einem gestreckten Polytetrafluorethylenmaterial nach dieser Erfindung verwendet wird, in die Hohlräume des Polytetrafluorethylenmaterials imprägniert, nachdem das Material im Wesentlichen in seine Endform geformt wurde. Ein Hydrogel-Material wird selten den nachfolgend zur Zusammenlaminierung der gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien beschriebenen Temperaturen ausgesetzt.

[0052] In die zellendurchlässigen Zonen eines porösen Polymermaterials einer Vorrichtung nach dieser Erfindung können verschiedene Zellarten einwachsen. Die dominanteste Zellenart, die in ein bestimmtes poröses Polymermaterial einwächst, hängt primär von dem Implantationsort, der Zusammensetzung und Durchlässigkeit des Materials und jeglichen biologischen Faktoren ab, wie z. B. Cytokine und/oder Zelladhäsionsmoleküle, die z. B. in dem Material enthalten oder durch die Vorrichtung eingeführt werden. Geeignete biologische Faktoren zur Verwendung in dieser Erfindung umfassen Protein und Peptidcytokine, wie z. B. Endothelgefäß-Wachstumsfaktor (VEGF), durch Blutplättchen erzeugter Endothelzellen-Wachstumsfaktor (PD-ECGF), Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF), Peptide mit der Aminosäuresequenz gly-his-lys oder ihre Palindrome, mit oder ohne salz-gebrücktem Kupfer (II), Polysaccharid mit angiogenischer Aktivität, wie z. B. heparinangiogenese-stimulierende Lipide, wie z. B. Ölsäure oder Metalle, wie z. B. Kupfer, entweder alleine oder im Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt.

[0053] In der bevorzugten Ausführungsform ist Gefäßendothel die dominierendste Zellenart, die in ein poröses Polymermaterial zur Verwendung in dieser Erfindung einwächst. Das Einwachsen von Gefäßen in das poröse Polymermaterial durch eine gut eingeführte Population von Gefäßendothelzellen in der Form eines Kapillar-Netzwerks wird als ein Ergebnis der Gefäßneubildung des Materials aus Gewebe eines Empfängers in und durch die Dicke des Materials sehr nahe an die innere Oberfläche der Vorrichtung unterstützt, aber nicht durch die Zellenausschlusszone (siehe **Fig.** 7). Obwohl die Gefäßbildung nach dieser Erfindung ohne das Hinzufügen von biologischen Faktoren auftreten kann, können angiogenische Faktoren, wie die zuvor angegebenen, verwendet werden, um die Gefäßbildung der Vorrichtung zu verbessern. Zusätzlich kann Angiogenesis durch Bedingungen, wie z. B. Hypoxie, stimuliert werden. Diese Gefäßneubildung einer Vorrichtung nach dieser Erfindung verbessert den Massentransport von therapeutischen Wirkstoffen oder biochemischen Substanzen zwischen der inneren Oberfläche der Vorrichtung und den Geweben eines Empfängers, wodurch die Quantität und Rate des Transports von therapeutischen Wirkstoffen oder biochemischen Substanzen zwischen den Inhalten eines therapeutischen Geräts, das in der Vorrichtung enthalten ist, und Geweben des Empfängers verbessert werden. In höheren Tieren liegen nahezu alle Zellen innerhalb von etwa 100 Mikron von einer Kapillare. Demzufolge ist es zum Erreichen eines maximalen Austausches von Materialien zwischen einem therapeutischen Gerät und Geweben eines Empfängers vorzuziehen, dass die ma-

ximale Entfernung, die eingewachsene Kapillaren von dem Lumen nach dieser Erfindung entfernt sein sollen, unterhalb von etwa 100 Mikron liegt, weiter vorzugsweise unterhalb von etwa 50 Mikron und am meisten vorzugsweise unterhalb von etwa 25 Mikron. Demzufolge sollte die Zellenausschlusszone in dieser Ausführungsform der Vorrichtung in der Dicke unterhalb von etwa 100 Mikron liegen, vorzugsweise unterhalb von etwa 50 Mikron, und am meisten vorzugsweise unterhalb von etwa 25 Mikron. Zusätzlich zum Zulassen der Gefäßbildung des porösen Polymermaterials wird die Durchlässigkeit des porösen Polymermaterials so gewählt, den Durchlass von biochemischen Substanzen durch die Dicke des Materials selektiv zuzulassen, die therapeutische Wirkstoffe mit Molekulargewichten bis zu etwa 5.000.000 MW umfassen. Da in Testtieren kein chronisches Entzündungsverhalten hinsichtlich dieser Erfindung beobachtet wurde, wird angenommen, dass die Gefäßbildung der Vorrichtung mit dem Wundheilungsprozess des Implantationsorts fortschreitet.

[0054] Die Gefäßbildung und anderes Gewebeeinwachsen in die zellendurchlässige Zone einer Vorrichtung nach dieser Erfindung verankert die Vorrichtung an dem Implantationsort. Dies ist ein wichtiges Merkmal, da die Abwanderung von herkömmlich implantierten therapeutischen Geräten oft zu bedenken ist. Für eine röhrenförmige Vorrichtung nach dieser Erfindung unterstützt die Verankerung der Vorrichtung an einem Implantationsort mit eingewachsenen Trägergeweben die Aufrechterhaltung der Form der implantierten Vorrichtung. Die Aufrechterhaltung der Form einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung ist oft für die leichte Platzierung, Ersetzung und richtige Funktion eines in der Vorrichtung enthaltenen therapeutischen Geräts nötig.

[0055] Es wird spekuliert, dass die Gefäßbildung in einem porösen Polymermaterial nach dieser Erfindung auch durch das Kultivieren einer Population von autologen oder immunogenisch neutralisierten Endothelgefäßzellen auf der Außenoberfläche einer Vorrichtung ausgeführt werden können, die in mit dem Kreislauf des Empfängers verbundenen Kapillaren wachsen und mit diesen zusammenschließen. Ein Subendothelgefäß-Matrixsubstrat, wie z. B. Collagen, Fibronectin, Laminin oder Abkömmlinge davon, das auf die Außenoberfläche des porösen Polymermaterials angewandt wird, wonach ein Besamen des Substrats mit Zellen erfolgt, sollte ein Wachsen der Zellen und Ableiten in darauf gebildeten Kapillaren erlauben. Eine kommerziell erhältliche Subendothelzellenmatrix, die für diesen Zweck in Experimentierratten geeignet sein kann, ist ein unter dem Handelsnamen Matrigel erhaltenes Präparat (Collaborative Labotaries Inc.). Alternativ kann ein geeignetes Subendothel-Matrixpräparat aus der Gefäßstruktur des Implantatempfängers erhaltbar sein.

[0056] Eine Vorrichtung nach dieser Erfindung weist ein oder mehr Zugangsmittel auf, durch die ein therapeutisches Gerät platziert, entfernt und in der Vorrichtung ersetzt wird. Ein Zugangsmittel ist eine schließbare Öffnung. Die schließbare Öffnung ist vorzugsweise ein wiederabdichtbarer Zugang, oder Gehäuse, der durch das poröse Polymermaterial einer Vorrichtung nach dieser Erfindung gesichert ist, oder in einem offenen Ende einer röhrenförmigen oder ähnlich geformten Vorrichtungsanordnung gesichert ist. Ein Zugangsmittel kann eine beliebige Form aufweisen, die geeignet ist, die Platzierung, das Entfernen und den Ersatz eines therapeutischen Geräts in dem luminalen Raum einer bestimmten Ausführungsform der Vorrichtung zu ermöglichen. Kommerziell erhältliches Leitungszubehör, so wie Luer-lok-Verbinder (Value Plastics, Inc., Fort Collins, CO) können auch als Zugangsmittel in dieser Erfindung verwendet werden. Nach einem Verfahren wird ein Zugangsmittel mit einem starken biokompatiblen Klebstoff an dem porösen Polymermaterial nach dieser Erfindung befestigt, wie z. B. thermoplastischem fluordiniertem Ethylenpropylen (FEP). In einer röhrenförmigen Ausführungsform nach dieser Erfindung ist ein bevorzugtes Zugangsmittel z. B. ein hohles zylinderförmiges Leitungszubehörteil, das aus vollständig dichtem Polytetrafluorethylen (Teflon®) hergestellt ist, einen ersten Bereich aufweist, der gut in ein Ende der Röhrenkomponente nach dieser Erfindung passt, und einen zweiten Bereich aufweist, der sich hinter das Ende der Röhrenkomponente ausdehnt, um ein Dichtmittel zu empfangen und zu halten. Das Zugangsmittel ist an der Röhrenkomponente befestigt, indem der erste Bereich des Leitungszubehörteils bis zu einer Dicke von etwa 30–40 Mikron mit einem FEP-Film umwickelt wird. Der FEP-Film wird mittels heißer Luft an seinem Platz geschrumpft. Das offene Ende der Röhre wird leicht gedehnt, wenn der mit FEP umwickelte erste Bereich des Zugangsmittels in das Ende der Röhre eingeführt wird. Auf das Zugangsmittel wird in dem Bereich des FEPs zwischen dem Zugangsmittel und der Röhrenkomponente Hitze mit einer Temperatur aufgebracht, die diejenige überschreitet, die benötigt ist, das FEP-Material zu schmelzen und schrumpfen zu lassen, etwa 285°C, aber nicht hoch genug ist, um das Polytetrafluorethylenmaterial der Röhrenkomponente oder das Zugangsmittel zu zerstören. Das Schmelzen des um den ersten Bereich des Zugangsmittels gewickelten FEP-Materials verursacht das Fließen des FEPs in die Poren des gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials und über die Oberfläche des ersten Bereichs des Zugangsmittels. Nach dem Abkühlen haftet das FEP diese Bauelemente zäh zusammen. Optional wird ein Stück FEP-Schrumpfumwicklungsfilm oberhalb des unterliegenden ersten Bereichs des Zugangsmittels um die Außenoberfläche der Röhrenkomponente gewickelt (siehe **Fig.** 8). Bei dem Aufheizen und Abkühlen wird sich das FEP zusammenziehen. Das zusammengezogene FEP dient als ein Kompressionsring für die Röhrenkomponente und das Zugangsmittel der Vorrichtung. Solch ein FEP-Kompressionsring sichert das Zugangsmittel weiter an dem Ende der

Röhre. Wird das FEP-Schrumpfumwicklungsmaterial für einen ausgedehnten Zeitabschnitt, d. h. für 20 bis 60 Sekunden, leicht über seinen Schmelzpunkt aufgeheizt, so kann das Material schmelzen und in die Poren des gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials fließen und das um den ersten Bereich des Zugangsmittels gewickelte FEP-Material kontaktieren, welches ebenfalls geschmolzen ist. Haben sich diese beiden geschmolzenen thermoplastischen FEP-Materialien einmal berührt, so fließen sie zusammen, um ein kontinuierliches Band aus FEP von der äußeren Oberfläche des ersten Bereichs des Zugangsmittels durch das gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial der Röhrenkomponente zu der äußeren FEP-Schrumpfumwicklungsbeschichtung zu bilden. Der resultierende Aufbau weist eine sehr starke luftdichte Verbindung zwischen dem Zugangsmittel und der Röhrenkomponente nach dieser Erfindung auf.

[0057] Alternativ kann ein Zugangsmittel durch Spritzguss eines Leitungszubehörteils auf das Ende einer röhrenförmigen Vorrichtung aus gestrecktem Polytetrafluorethylen hergestellt werden, wobei den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannte Techniken verwendet werden, wie z. B. Formpressen. Spritzgießen eines Zugangsmittels auf das Ende einer röhrenförmigen Vorrichtung umfasst zunächst die Platzierung eines zylinderförmigen Werkzeugs in den Luminalraum der Röhre, wonach eine Anordnung des Röhrenendes und des zylinderförmigen Werkzeugs in einen Formhohlraum folgt. Der Formenhohlraum wird dann mit einer Polymersubstanz gefüllt, die ein wärmehärtendes Harz umfasst, wie z. B. Polydimethylsiloxan, oder mit einem geschmolzenen Thermoplast, wie fluoriertes Ethylenpropylen (FEP), Polykarbonat, Polyester oder Polysulfon, z. B. entweder allein oder in Kombination. Nach dem Aushärten des Polymerharzes wie benötigt durch geeignete Reaktionsbedingungen oder durch Abkühlen, wird der Formenhohlraum geöffnet und das zylinderförmige Formeinfügeteil aus dem Lumen des Rohres entfernt. Dies ist aufgrund des glatten Übergangs zwischen den luminalen Oberflächen des Verbinders und der Röhre ein bevorzugtes Verfahren.

[0058] Ein Zugangsmittel kann auch ein Loch in dem porösen Polymermaterial sein, wobei ein oder mehrere flexible Teile oder Klappen aus porösem Polymermaterial so angeordnet sind, das Loch zu bedecken und zu schließen. Die Klappen können als ein Teil der Vorrichtung ausgebildet sein oder können nach deren ursprünglichem Aufbau an der Vorrichtung befestigt werden.

[0059] Ein Zugangsmittel mit einer wieder abdichtbaren Öffnung kann mittels eines Dichtmittels wiederholt, geöffnet und geschlossen werden. Dichtmittel umfassen z. B. Kappen, Stöpsel, Klemmen, Kompressionsringe oder Ventile, sind aber nicht-darauf begrenzt. Das Dichtmittel kann z. B. durch Reibung, durch Klemmen, oder mittels aus Gewinden und Nuten bestehenden Schraubmitteln an dem Zugangsmittel befestigt werden. Abhängig von der gewünschten Verwendung der Vorrichtung ist das Zugangsmittel mit einem Dichtmittel abgedichtet, um eine hermetische Dichtung, eine fluiddichte Dichtung oder eine nicht fluiddichte Dichtung zu erzeugen. Eine für eine permanente oder Langzeit-Implantation (d. h. wenigstens etwa drei Wochen) in einem Empfänger vorgesehene Vorrichtung ist vorzugsweise mit einer hermetischen oder fluiddichten Dichtung abgedichtet.

[0060] Geeignete Materialien zum Aufbau des Zugangs- und Dichtmittels umfassen metallische, keramische, glasförmige, elastomerische oder andere Polymermaterialien entweder allein oder in Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt. Beispiele metallischer Materialien umfassen Tantal, Kobalt-Chrom-Legierungen, Titan und seine Legierungen, rostfreier Stahl oder Gold, entweder allein oder in Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt. Beispiele keramischer Materialien umfassen Aluminiumoxide, Kieselerden, Zirkonoxide, Kalziumsulfate, Kalziumkarbonate, Kalziumphosphate (einschließlich Hydroxyapatit und Beta-Trikalziumphosphat), Borosilikat-Glas, natürlicher Kohlenstoff, ALCAP (eine Keramik aus Aluminium, Kalzium und Phosphoroxiden) und Bioglas, entweder allein oder in Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt. Beispiele von Elastomermaterialien umfassen Silikon, Polyurethane, Fluoropolymergummi (z. B. VITON), Poly(ethylen-co-propylen) und Polybutadin und seine Copolymere (z. B. Buna-N), entweder allein oder in Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt. Beispiele von Polymermaterialien umfassen Polytetrafluorethylen, Polyethylen, Polypropylen, Polystyren, Poly(tetrafluorethylen-co-perfluoropropylen), Polyester, wie z. B. Poly(ethylenterephthalat), Polykarbonate, Poly(methylmethylacrylat) und Polyamide, entweder allein oder in Kombination, sind aber nicht darauf begrenzt. Die primäre benötigte strukturelle Eigenschaft dieser Materialien bei einem Zugangs- oder Dichtmittel ist, dass sie die Festigkeit, Biokompatibilität und Langlebigkeit aufweisen, langfristig (d. h. wenigstens etwa drei Wochen) in einem Empfänger permanent zu funktionieren.

[0061] Viele der zum Aufbau einer Vorrichtung nach dieser Erfindung verwendeten Materialien sind inhärent undurchlässig für Radiowellen. Die Materialien, die nicht inhärent undurchlässig für Radiowellen sind, können durch eine Imprägnierung des Materials z. B. mit Barium so modifiziert werden, dass sie undurchlässig für Radiowellen sind. Den Fachleuten auf diesem Gebiet sind andere geeignete Verfahren bekannt, um ein Material undurchlässig für Radiowellen zu machen. Die Undurchlässigkeit für Radiowellen von zum Aufbau einer Vorrichtung nach dieser Erfindung verwendeten Materialien wird hauptsächlich verwendet, um eine chirurgische Platzierung der Vorrichtung zu ermöglichen oder die Vorrichtung nach einer Implantation in einem Empfänger aufzufinden.

[0062] In einer bevorzugten Ausführungsform weist eine Vorrichtung nach dieser Erfindung die Form einer implantierbaren Röhre auf, die ein allgemein zy-

linderförmiges therapeutisches Gerät aufnehmen kann. Die implantierbare Röhre ist aus einem gestreckten Polytetrafluorethylenmaterial hergestellt, das eine zellendurchlässige Zone aufweist, die sich von der Außenoberfläche der Röhre bis zu der Zellenausschlusszone innerhalb des Materials benachbart zu der laminalen Oberfläche der Röhre und kontinuierlich mit dieser ausdehnt (siehe **Fig.** 9A). Die zellendurchlässige Zone ist genügend porös, damit sich darin Kapillare bilden können. In einigen röhrenförmigen Ausführungsformen nach dieser Erfindung kann mittels eines Stents oder eines Kerns verhindert werden, dass sich offene Enden der Röhre einfalten. Der Stent kann eine beliebige Form aufweisen und aus einem beliebigen biokompatiblen Material hergestellt sein, das geeignet ist, die gesamt oder einen Teil der röhrenförmigen Vorrichtung während der Lagerung und/oder folgenden Implantation in einem geöffneten oder ausgefalteten röhrenförmigen Zustand zu halten. Geeignete Materialien für einen Stent umfassen rostfreien Stahl, Titan und Hydrogele, sind aber nicht darauf begrenzt. Um die gesamte Länge einer röhrenförmigen Vorrichtung in einem ausgedehnten Zustand zu halten, wird ein inaktiver Kern, der die Form und Widerstandsfähigkeit eines therapeutischen Gerätes simuliert, in der Vorrichtung angeordnet. Das bevorzugte Material für solch einen inaktiven Kern ist HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International, Inc., Dayton, N.J.).

[0063] Vorzugsweise ist das Material für die Röhre ein Laminat aus wenigstens zwei Schichten eines gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials, die jeweils unterschiedlich porös sind. In dieser Ausführungsform ist der Bereich des Laminats, der die Zellenausschlusszone umfasst, eine Schicht aus gestrecktem Polytetrafluorethylenmaterial, das ein sehr dünnes, sehr starkes, nicht verwobenes Gewebe ist, das im Wesentlichen aus Fibrillen besteht, in welchen im Wesentlichen keine Knoten vorhanden sind. Diese Schicht weist eine durchschnittliche Porengröße im Bereich zwischen etwa 0,05 und etwa 0,4 Mikron auf, wie durch Porometrie gemessen. Die bevorzugte Porengröße dieses Materials zur Verwendung in dieser Erfindung liegt bei etwa 0,4 Mikron in seiner laminierten oder fertiggestellten Form. Die Dicke des Materials in seiner fertiggestellten Form liegt zwischen etwa 1 Mikron und etwa 25,4 Mikron. Das bevorzugte Verfahren zur Herstellung dieser Schicht des Laminats verwendet einen Teil eines von Bacino in der US-Patentanmeldung Nr. 08/403,232 und korrespondierenden PCT-Anmeldung Nr. PCT/US 95/, welche am 02. Juni 1995 angemeldet wurde und den Titel "Porous PTFE Film and a Manufacturing Method Therefor" gelehrt wird. In dem Bacino-Verfahren werden, nachdem geeignete Polytetrafluorethylen-Ausgangsmaterialien ausgewählt und als eine geronnene Dispersion aus feinpulverigem Polytetrafluorethylen vorbereitet wurden, die geronnenen Dispersionspulver mit einer Hydrokarbon-Extrusionshilfe geschmiert, vorzugsweise als geruchloses Mineralbenzin, wie z. B. Isopar K (hergestellt von Exxon Corp.). Das geschmierte Pulver wird in Zylinder gepresst und in einem Rammen-Extruder extrudiert, um Bänder zu bilden. Zwei oder mehrere Bandschichten können aufeinander gestapelt und zwischen zwei Rollen gepresst werden. Das Band oder die Bänder werden zwischen den Rollen auf eine geeignete Dicke gepresst, z. B. 5 bis 50 Mills oder so. Das nasse Band wird transversal auf 1, 5 bis 5 mal seine originale Breite gestreckt. Die Extrusionshilfe wird mittels Hitze abgeschieden. Das getrocknete Band wird anschließend zwischen Rollenbänken in einem Raum, der auf eine unterhalb des Polymerschmelzpunktes von 327°C liegende Temperatur aufgeheizt ist, longitudinal expandiert oder gestreckt. Die longitudinale Expandierung ist so gewählt, dass das Verhältnis der Geschwindigkeit der zweiten Rollenbank zu der ersten Rollenbank 10–100 zu 1 beträgt, vorzugsweise 35 zu 1. Die longitudinale Expansion wird bei einem 1–1,5 zu 1-Verhältnis wiederholt.

[0064] Nach der longitudinalen Expansion wird das Band nachfolgend bei einer unterhalb von 327°C liegenden Temperatur auf wenigstens 1,5 mal und vorzugsweise 6 bis 15 mal die Eingangsbreite des ursprünglichen Extrudats transversal expandiert, während eine longitudinale Kontraktion der Membrane verhindert wird. Während die Membrane noch gespannt ist, wird sie vorzugsweise auf eine Temperatur oberhalb des Polymerschmelzpunktes von 327°C aufgeheizt und anschließend abgekühlt.

[0065] Der Bereich des Laminats, der die zellendurchlässige Zone aufweist, ist ein gestrecktes Polytetrafluorethylenmaterial, das entsprechend der Lehren von US-Patenten Nrn. 3,953,566 und 4,187,390 hergestellt sind, die beide Gore erteilt wurden. Das Material weist eine durchschnittliche Porengröße größer als etwa 3,0 Mikron, vorzugsweise größer als etwa 5,0 Mikron auf, die entsprechend der Fibrillenlänge gemessen wurde. Die Dicke des Materials reicht von etwa 10 Mikron bis etwa 1000 Mikron, vorzugsweise um 40–60 Mikron.

[0066] Die Laminierung dieser beiden unterschiedlichen gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien wird ausgeführt, indem einige der Schritte des zuvor angegebenen Bacino-Verfahrens wiederholt werden. Um die Laminierung durchzuführen, werden die beiden zuvor beschriebenen gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien zusammengehalten und zwischen Rollenbänken in einem Raum, der auf eine Temperatur aufgeheizt ist, die unterhalb des Polymerschmelzpunktes von 327°C liegt, longitudinal expandiert. Die longitudinale Expandierung wird so durchgeführt, dass das Verhältnis der Geschwindigkeit der zweiten Rollenbank zu der ersten Bank für das mittels des Bacino-Verfahrens hergestellte Material 10–100 zu 1, vorzugsweise 35 zu 1, beträgt. Die longitudinale Expandierung wird zwischen dem zweiten und dritten Rollensatz, wo das Material des '566-Patents mit dem Material des Bacino-Verfahrens verbunden wird, bei einem 1–1,5 zu 1 Verhältnis wiederholt.

[0067] Nach der longitudinalen Expansion wird das Laminat nachfolgend bei einer Temperatur, die unterhalb von 327°C liegt, transversal auf wenigsten 1,5 mal und vorzugsweise 6 bis 15 mal der Eingangsbreite der ursprünglichen Laminate expandiert, wobei verhindert wird, dass sich das Laminat longitudinal und transversal zusammenzieht. Während das Laminat noch gehalten wird, wird es vorzugsweise auf eine Temperatur von unterhalb des Polymerschmelzpunktes von 327°C aufgeheizt und anschließend abgekühlt.

[0068] Ein bevorzugtes Verfahren der Herstellung einer röhrenförmigen Form nach der Erfindung aus diesem Laminat ist es, Bereiche von zwei oder mehr ebenen Bögen des Laminats mittels Hitze und Druck zusammenzufügen. Hitze und Druck werden auf die Laminatschichten vorzugsweise mittels einer Metallform aufgebracht, die über der Oberfläche der Form in einem Muster hervorgehobene Schienen aufweist, das den Umfang des größten Teils oder der gesamten röhrenförmigen Form definiert oder reflektiert (siehe z. B. **Fig.** 19). Die erhobenen Schienen konzentrieren die zum Zusammenfügen der Laminate verwendete Hitze und Druck. Üblicherweise wird zwischen die Laminatschichten in der Form innerhalb des den Umfang der röhrenförmigen Form der Vorrichtung definierenden Musters ein thermisch und chemisch stabiler Kern angeordnet, um die Formgebung der röhrenförmigen Form des Aufbaus zu unterstützen. Es können Formen hergestellt werden, die Röhren in im Wesentlichen beliebiger Form produzieren, die eine leichte Platzierung und einen leichten Austausch eines therapeutischen Geräts nach der Erfindung erlaubt. Es ist festzustellen, dass dieses Verfahren nicht auf die Herstellung von röhrenförmigen Formen beschränkt ist, sondern auch mit anderen geometrischen und/oder unregelmäßigen Formen angewandt werden kann.

[0069] Um eine röhrenförmige Form aus zwei ebenen Laminatbögen herzustellen, werden die Laminatbögen zuerst mit ihren jeweiligen Zellenausschlusszonen gegeneinanderliegend zusammengelegt. Die Laminate werden dann in einer Form angeordnet, die das gewünschte Muster erhobener Schienen aufweist. Zwischen den Laminatschichten wird innerhalb des Umfangs der röhrenförmigen Form, die von den erhobenen Schienen in der Form umrissen wird, ein thermisch und chemisch stabiler Kern angeordnet. In der Form werden die Laminate und der Kern für etwa 1–10 Minuten auf eine Temperatur zwischen etwa 310°C und etwa 380°C bei einem Druck aufgeheizt, der genügt, das gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial zu verdichten und die ebenen Laminatbögen an den Orten zusammenzufügen, wo die erhitzten Schienen die Laminatbögen kontaktieren. Die Röhre, der Kern und das daran befestigte ebene Material werden auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend aus der Form entnommen. Der Kern wird aus dem Inneren der Röhrenform entfernt, indem zwischen den Kern und die. Wand der Röhre z. B. mit einer Injektionsspritze Wasser eingespritzt wird. Das nach ihrer Fertigstellung an der Vorrichtung befindliche ebene Material kann dort bestehen bleiben, zurechtgestutzt oder entfernt werden. An der Vorrichtung bestehen bleibendes ebenes Material hilft, die Vorrichtung in der richtigen Form zu halten. Das ebene Material dient einem Chirurg auch als ein Mittel zur Handhabung der Vorrichtung und als ein Mittel zur Befestigung einer Vorrichtung sicher an einem Implantationsort in einem Empfänger (siehe z. B. **Fig.** 18).

[0070] Eine andere Art, eine Vorrichtung nach dieser Erfindung in einer Röhrenform zu erzeugen, ist es, ein Material entsprechend der Lehren von Bacino, wie oben beschrieben, auf einen Dorn zu wickeln, wonach eine andere. Umwicklung eines Materials entsprechend der Lehren von Gore, wie oben beschrieben, folgt. Es können longitudinale und spiralförmige Ausrichtungen des umwickelten Films verwendet werden. Diese Zusammensetzung wird anschließend für etwa 5 bis 10 Minuten auf eine Temperatur von etwa 320°C bis etwa 380°C aufgeheizt, um die jeweiligen Materialien mit sich selbst und miteinander zu verbinden. Der Überlappungsbereich einer Materialschicht mit der nächsten Schicht kann im Bereich von weniger als etwa 10% bis etwa 50% liegen. In vielen Anwendungen ist der Überlappungsbereich vorzugsweise etwa 10%. Es ist jedoch festzustellen, dass Umwicklungen und Laminate dieser Materialien auch keine Überlappung zwischen Schichten aufweisen können. In solch einer Ausführungsform stößt die Kante einer folgenden Materialumwicklung gegen die Kante der vorhergehenden Materialumwicklung.

[0071] In einer Ausführungsform weist die Röhre an einem Ende der Röhre ein Zugangsmittel auf, durch welches ein therapeutisches Gerät in den luminalen Raum der Röhre hineinbewegt und daraus herausbewegt wird. In einer anderen Ausführungsform weist die Röhre Zugangsmittel an beiden Enden der Röhre auf, durch welche ein therapeutisches Gerät in den luminalen Raum der Röhre hinein und aus diesem heraus bewegt werden kann (siehe **Fig.** 9B). In beiden Ausführungsformen können die Zugangsmittel wiederholt abgedichtet, geöffnet und wieder abgedichtet werden. Bei einem Gesichtspunkt dieser Ausführungsform weist die Vorrichtung die Form einer oder mehrerer im Wesentlichen gerader Röhren mit Zugangsmitteln an beiden Enden jeder Röhre auf. Eine Mehrzahl dieser Röhren kann in eine Anordnung angeordnet sein, die die Platzierung mehrerer therapeutischer Geräte in einem Empfänger erlaubt (siehe **Fig.** 11–13). Die therapeutischen Geräte können denselben oder unterschiedliche Inhalte aufweisen. Bei therapeutischen Geräten, die die selben Inhalte aufweisen, kann die Anzahl der entsprechend dieses Gesichtspunkts dieser Erfindung enthaltenen therapeutischen Geräte variiert werden, um die Dosis des durch das Gerät an den Empfänger gelieferten therapeutischen Wirkstoffs genauer einstellen zu können. Therapeutische Geräte mit unterschiedli-

chen Inhalten können in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung platziert werden, um die gleichzeitige oder aufeinander folgende Verabreichung von mehr als einem therapeutischen Wirkstoff an einen Empfänger zuzulassen. Wenn ein in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung enthaltenes therapeutisches Gerät versagt oder ansonsten eine Ersetzung benötigt, muss nur das therapeutische Gerät ersetzt werden, welches ersetzt werden muss. Hinsichtlich eines anderen Gesichtspunkts dieser Ausführungsform wird eine Röhre mit Zugangsmitteln an beiden Enden der Röhre permanent in der Form wenigstens einer Schleife gehalten, wobei ein Stück ebenes Material entweder an dem porösen Polymermaterial der Röhre befestigt ist oder integral mit diesem ausgebildet ist. Bei diesem Gesichtspunkt werden die Zugangsmittel mittels eines Haltemittels nahe genug aneinander positioniert und gehalten, so dass die Vorrichtung an einem einzigen Eingriffsort eines Empfängers implantierbar und zum Füllen und Auffüllen mit einem therapeutischen Gerät zugänglich ist (siehe **Fig.** 14).

[0072] Um ein therapeutisches Gerät leicht in einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung zu platzieren oder zu ersetzen, sollte sowohl auf der Außenoberfläche des therapeutischen Geräts als auch der Innenoberfläche nach dieser Erfindung eine schlüpfrige oder schmierige Oberfläche vorhanden sein. Das zum Aufbau dieser Erfindung verwendete gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial ist schmierig. Gestrecktes Polytetrafluorethylen in Kombination mit einem zur Bildung der Zellenausschlusszone in der Vorrichtung verwendeten Hydrogel macht die luminale Oberfläche der Röhre sogar noch schlüpfriger. Die selektiv durchlässigen Polymermaterialien der meisten therapeutischen Geräte sind ebenfalls schmierig. Solch eine Membrane, die mit einem Hydrogel-Material imprägniert oder mit einem Tensid beschichtet ist, ist schmieriger. Zusammen sind die innere Oberfläche der röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung und eine schmierige Außenoberfläche eines therapeutischen Geräts in Bezug auf einander sehr schmierig. Dies erlaubt, dass ein therapeutisches Gerät leicht in einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung platziert und ersetzt werden kann. Ein therapeutisches Gerät kann mittels Zangen und Ähnlichem in eine Vorrichtung nach dieser Erfindung eingesetzt und aus dieser herausgenommen werden. Bei einer Vorrichtung nach dieser Erfindung, die an beiden Enden der Röhre Zugangsmittel aufweist, wird ein therapeutisches Gerät optional mittels eines Fluidstroms in den luminalen Raum einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung eingesetzt und aus diesem entnommen.

[0073] Zusätzlich zu der Wichtigkeit, schmierige Oberflächen zwischen der inneren Oberfläche einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung und der äußeren Oberfläche eines therapeutischen Geräts während dem Einsetzen und Herausholen des Geräts in/aus der Vorrichtung ist es, bei dem Einsetzen und Herausholen mit einem Fluidstrom ebenfalls wichtig, einen genügenden Abstand zwischen diesen Komponenten zu haben, um den Fluidstrom und das darin mitgerissene therapeutische Gerät während des Ladens, Entnehmens und dem Ersatz des Geräts aufzunehmen. Dafür ist das selektiv durchlässige poröse Polymermaterial des Röhrenbereichs der Vorrichtung radial dehnbar. Geeignete radial dehnbare Materialien können sich unter Druck leicht dehnen und zu ihren ursprünglichen Dimensionen zurückkehren, wenn der Druck gelöst wird. Bei dieser Materialart kann ein sehr enger oder direkter Kontakt zwischen der inneren Oberfläche einer Vorrichtung nach dieser Erfindung und der äußeren Oberfläche eines therapeutischen Geräts entlang im Wesentlichen der gesamten Länge des therapeutischen Geräts erreicht werden.

[0074] Alternativ kann der innere Durchmesser des Röhrenbereichs der Vorrichtung größer als der äußere Durchmesser des therapeutischen Geräts gemacht werden, das die Vorrichtung aufnehmen soll. Wenn dieser Aufbau implantiert und, falls gewünscht, mit Gefäßgewebe verwachsen, und mit einem therapeutischen Gerät versehen ist, falten sich alle oder die meisten Bereiche des Röhrenbereichs der Vorrichtung gegen das darin enthaltene therapeutische Gerät. Dies führt zu einem direkten Kontakt zwischen der inneren Oberfläche der Vorrichtung und der äußeren Oberfläche des therapeutischen Geräts entlang im Wesentlichen der gesamten Länge des therapeutischen Geräts. Auch wenn kein direkter Kontakt erreicht wird, kann das gewünschte Ergebnis erhalten werden, wenn der zwischen der äußere Oberfläche des therapeutischen Geräts und der inneren Oberfläche des Röhrenbereichs der Vorrichtung verbleibende Raum durch ein Material oder eine stockende Fluidschicht mit genügender Diffusionsdurchlässigkeit für gelöste Substanzen und Produkte ausgefüllt ist, um die notwendige Rate von Teilchentransport durch die Wand der Röhre aufrecht zu erhalten. Geeignete Materialien für diesen Zweck umfassen Alginate, Agar, ein Hydrogel, wie z. B. die TN-Abstufungen von Hydrogel von Hymedix International, Inc., Dayton, N.J., oder ein thermoreversibles Gel, wie z. B. die von Chick et al. im US-Patent Nr. 5, 116, 494 offenbarten, sind aber nicht darauf begrenzt. Die Vorrichtung wird primär durch die wundheilenden Gewebe des Implantationsorts gegen das therapeutische Gerät gefaltet. Geeignete poröse Polymermaterialien für eine beliebige dieser Ausführungsformen umfassen die zuvor angegebenen, wie auch ähnliche Materialien mit darin enthaltenen Elastomerkomponenten.

[0075] Ein therapeutisches Gerät wird in einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung mittels eines Fluidstroms platziert, indem zunächst beide Zugangsmittel der Röhre geöffnet werden. Ein Mittel zum Erzeugen eines unter Druck stehenden Fluidstroms durch den luminalen Raum der Vorrichtung wird an eines der Zugangsmittel der Röhre angeschlossen. Ein Mittel zum Empfang des Fluid-

stroms wird an das andere Zugangsmittel der Röhre angeschlossen. In dem luminalen Raum der Vorrichtung wird ein Fluidstrom erzeugt, indem ein Fluid in das geeignete Zugangsmittel und darauf folgend aus dem anderen Zugangsmittel herausgeflossen lassen wird. Dies kann bewerkstelligt werden, indem Fluid mit einem positiven Druck in eines der Zugangsmittel gepumpt wird. Um ein therapeutisches Gerät in der Vorrichtung zu platzieren, wird ein therapeutisches Gerät zuerst von dem unter Druck stehenden Fluidstrom mitgerissen und dann mit dem Flüssgkeitsstrom in die Röhre eingeführt. Ist das therapeutische Gerät in der Röhre angeordnet, so wird der Fluidstrom angehalten. Wird der Fluidstrom angehalten, so stehen die äußere Oberfläche des in der Röhre enthaltenen therapeutischen Geräts und die innere Oberfläche der Röhre vorzugsweise in direktem Kontakt. Die Zugangsmittel werden dann geschlossen und die Anordnung wird zur Verwendung gebracht (siehe **Fig.** 15A).

[0076] Das Entfernen eines therapeutischen Geräts aus einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung wird durchgeführt, indem beide an der Röhre vorgesehene Zugangsmittel geöffnet werden und ein Mittel zum Zuführen eines unter Druck stehenden Fluidstroms an einem der Zugangsmittel angebracht wird. Ein unter Druck stehender Fluidstrom wird anschließend um das therapeutische Gerät und durch den luminalen Raum der Röhre aufgebaut, um das Gerät in dem Fluidstrom mitzureißen. Ist das therapeutische Gerät einmal von dem Fluidstrom in der Röhre mitgerissen, so wird das therapeutische Gerät mit dem Fluidstrom durch eines der Zugangsmittel aus der Röhre entfernt. Der Fluidstrom kann das therapeutische Gerät entweder aus der Vorrichtung herausdrücken oder herausziehen (siehe **Fig.** 15B). Wenn es gewünscht wird, kann ein anderes therapeutisches Gerät durch eine Wiederholung der geeigneten zuvor beschriebenen Einsetzschritte in der Vorrichtung angeordnet werden. Zusätzlich zu der Erleichterung des Einsetzens und Wiedererlangens eines in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung enthaltenen therapeutischen Geräts biete diese Erfindung den Vorteil, dass mit dem selektiv durchlässigen Material der Vorrichtung zusammenhängendes Gewebe während der Anordnung und dem Austausch eines therapeutischen Geräts in der Vorrichtung vor Beschädigung geschützt wird.

[0077] Es sollte darauf geachtet werden, dass ein Zusammenfalten der Röhre während des Einsetzens oder des Entfernens eines therapeutischen Geräts vermieden wird. Das Aufrechterhalten eines internen positiven Drucks in einem Bereich von etwa 5– 100 psi (d. h. etwa $3{,}45 \times 10^4$ N/m^2 bis etwa $6{,}89 \times 10^5$ N/m^2) ist üblicherweise ausreichend, um ein Zusammenfalten der Röhre während des Befüllens, Entnehmens und Wiederbefüllens der Röhre mit einem therapeutischen Gerät zu verhindern. Die Dicke und der nominale Durchmesser einer porösen Polymermembrane hängt großteils davon ab, wieviel internen Druck eine bestimmte Aufnahmevorrichtung nach dieser Erfindung aushalten kann.

[0078] Ist ein therapeutisches Gerät in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung enthalten, so hängt eine minimal zulässige Lücke zwischen der äußeren Oberfläche des therapeutischen Geräts und der inneren Oberfläche der Vorrichtung zum großen Teil von der bestimmten Ausführungsform des therapeutischen Geräts und der durch das Gerät zu erzielenden Therapie ab. Zum Beispiel weisen in einem Empfänger implantierte Zellverkapselungsvorrichtungen einen bidirektionalen Fluss von gelösten Substanzen zwischen Zellen in der Zellverkapselungsvorrichtung und Geweben des Empfängers auf. Um eine Flussrate aufrecht zu erhalten, die genügt, die Überlebensfähigkeit der eingeschlossenen Zellen aufrecht zu erhalten und das gewünschte therapeutische Ergebnis zu erreichen, benötigen in der Vorrichtung nach dieser Erfindung enthaltene Zellverkapselungsvorrichtungen normalerweise sehr kleine Lücken in einem Bereich von etwa 0,5–50 Mikron oder einen direkten Kontakt zwischen der durchlässigen Oberfläche des Geräts und der Innenoberfläche der Aufnahmevorrichtung. Arzneimittelzuführungs- und Gentherapievorrichtungen können für den Transport eines bestimmten Arzneimittels von dem Gerät zu dem Gewebe eines Empfängers andere Flussratenbedingungen erfordern, wie ein Zellen einschließendes Gerät. Demzufolge kann es sein, dass Arzneimittelzuführungs- und Gentherapiegeräte, die mit dieser Erfindung verwendet werden sollen, die durch Zellverkapselungsvorrichtungen benötigten minimalen Abstände nicht brauchen.

[0079] Für die Benutzung im Zusammenhang mit dieser Erfindung geeignete Zellverkapselungsvorrichtungen sind vorzugsweise Geräte der in der Patentanmeldung von Butler et al. PCT/US 94/07190, mit dem Titel "Cell Encapsulation Device" offenbarten Art. Butler et al. offenbaren eine Zellverkapselungsvorrichtung, die eine allgemein zylindrische Form mit einem flexiblen Zellen verdrängenden Kern aufweist, der von einer selektiv durchlässigen Membrane umschlossen ist. Die selektive Durchlässigkeit der Membrane kann durch die Imprägnierung der Membrane mit einem geeigneten Hydrogel-Material eingestellt werden. Der Zellen verdrängende Kern positioniert die eingekapselten Zellen in direktem oder nahezu direktem Kontakt mit der selektiv durchlässigen Membrane. Die eingekapselten Zellen sind in der Vorrichtung mit einem Abstand von einer Nährstoffquelle und mit einer Zelldichte angeordnet, wodurch die Diffusionsentfernung minimiert wird, die biochemischen Substanzen zwischen jeder eingekapselten Zelle und der externen Umgebung des Geräts durchqueren müssen. Dieser Aufbau ermöglicht, dass eine maximale Anzahl von eingekapselten Zellen bei hohen Graden der Überlebensfähigkeit und Produktivität in einem bestimmten Raum erhalten werden können. Die selektiv durchlässige Membrane enthält Zellen innerhalb des Geräts, während der Austausch von bi-

ochemischen Substanzen zwischen den eingekapselten Zellen und der äußeren Oberfläche des Geräts erlaubt wird. In einer Situation, in die Zellverkapselungsvorrichtung in einem Empfänger eingebettet ist, und allogenische oder xenogenische Zellen enthält, dient die selektiv durchlässige Membrane auch zur Isolation der eingekapselten Zellen von dem Immunsystem des Empfängers.

[0080] Zellverkapselungsvorrichtungen der von Butler et al. offenbarten Art sind zur Verwendung als implantierbare therapeutische Produktzuführungssysteme, implantierbare künstliche Organe oder Bioreaktoren geeignet. Eine Aufnahmevorrichtung nach dieser Erfindung im Zusammenhang mit Zellen in einer Zellverkapselungsvorrichtung der durch Butler et al. offenbarten Art kann ebenfalls als ein implantierbares Arzneimittelzuführungssystem, ein implantierbares künstliches Organ oder ein Bioreaktor funktionieren. Eine bevorzugte Verwendung dieser Erfindung im Zusammenhang mit einer Zellverkapselungsvorrichtung der von Butler et al. offenbarten Art ist eine künstliche Bauchspeicheldrüse (Pankreas). In einer beliebigen dieser Verwendungen ermöglicht es die Aufnahmevorrichtung nach dieser Erfindung, eine vollständige Zellverkapselungsvorrichtung und deren gesamten Zellenspeicher leicht als eine Einheit in die Vorrichtung einzusetzen, daraus herauszuholen und zu ersetzen.

[0081] Zellverkapselungsvorrichtungen der von Butler et al. offenbarten Art wie oben angegeben weisen oft eine Länge von einigen Dezimetern auf. Um den von solchen langen Zellverkapselungsvorrichtungen belegten Raum in eine für eine chirurgische Implantation verwendbare Größe abzugrenzen, ist eine röhrenförmige Form eine Aufnahmevorrichtung nach dieser Erfindung in eine Mehrzahl von Windungen gekrümmt und durch ein ebenes Material permanent in dieser Form gehalten (siehe **Fig.** 16). Alternativ kann die Vorrichtung in eine Spiralenform gekrümmt und an einem ebenen Material befestigt werden (siehe **Fig.** 17). Jedoch ist eine beliebige Geometrie zur Verwendung nach dieser Erfindung geeignet, die der Abgrenzung des von der Vorrichtung belegten Raums dient, während sie erlaubt eine Zellverkapselungsvorrichtung leicht in der Vorrichtung anzuordnen und zu ersetzen (siehe z. B. **Fig.** 18). Durch das Halten der Aufnahmevorrichtung in einer vorsichtig gefalteten Anpassung wird ein Verdrehen, Kräuseln oder anderes extremes Biegen eines darin enthaltenen therapeutischen Geräts minimiert oder eliminiert. Solch ein störender Einfluss auf ein in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung enthaltenes therapeutisches Gerät kann das Gerät beschädigen und/oder eine Entfernung des Geräts aus der Vorrichtung erschweren oder unmöglich machen. Das ebene Material kann nach der Fertigstellung der Vorrichtung an dieser befestigt werden oder ein Teil des ursprünglichen Aufbaus der Vorrichtung sein, wie zuvor beschrieben.

[0082] Das ebene Material dient auch als ein Mittel zur Handhabung einer Vorrichtung nach dieser Erfindung während der chirurgischen Implantation. Zusätzlich ist das planare Material ein Mittel, durch welches die Vorrichtung chirurgisch mit Gewebe eines Empfängers verankert wird, so dass die implantierte Vorrichtung ihre gekrümmte Form behält und sich nicht von dem Implantationsort entfernt. Vorzugsweise besteht das ebene Material aus einem flexiblen porösen Polymermaterial. Weiter vorzugsweise besteht das ebene Material aus demselben porösen Polymermaterial, welches zum Aufbau des Röhrenbereichs der Vorrichtung verwendet wird und ist mit diesem kontinuierlich.

[0083] Eine für die Verwendung im Zusammenhang mit dieser Erfindung geeignete Arzneimittelzuführungsvorrichtung umfasst ein unter der Haut implantierbares Empfängnisverhütungsmittel NORPLANT®, ist aber nicht darauf beschränkt (The Population Council, Inc., New York, NY). Eine zur Verwendung mit dem unter der Haut implantierbaren Empfängnisverhütungsmittel NORPLANT® geeignete Vorrichtung nach dieser Erfindung kann eines oder mehrere Zugangsmittel aufweisen. Das unter der Haut implantierbare Empfängnisverhütungsmittel NORPLANT® kann mittels eines Fluidstroms, durch die Verwendung von chirurgischen Zangen oder manuell in einer Vorrichtung nach dieser Erfindung eingeführt, aus dieser entfernt und ersetzt werden.

[0084] Gentherapievorrichtungen sind dahingehend fast wie Arzneimittelzuführungsvorrichtungen, dass sie einen therapeutischen Wirkstoff zu dem Empfänger unidirektional von dem Inneren des Geräts an das Gewebe des Empfängers übermitteln. Im Zusammenhang mit einer Gentherapievorrichtung können für eine Vorrichtung nach dieser Erfindung eine beliebige der zuvor beschriebenen Geometrien oder Kombinationen davon verwendet werden. Es ist jedoch zu verstehen, dass für die Durchführung einer Gentherapie in bestimmten Teilen der Anatomie eines Empfängers angepasste Formen benötigt werden können. Das Bringen einer Gentherapievorrichtung in und aus einer Vorrichtung nach dieser Erfindung kann z. B. mittels eines Fluidstroms, eines Kathetersystems oder chirurgischen Zangen ausgeführt werden.

[0085] Ohne dass hierdurch der Umfang dieser Erfindung begrenzt werden soll, stellen die folgenden Beispiele dar, wie diese Erfindung ausgeführt und verwendet werden kann.

BEISPIELE

Beispiel 1

[0086] Mit dem folgenden Verfahren kann eine Vorrichtung nach dieser Erfindung in im Wesentlichen jeder Form hergestellt werden, die eine leichte Anordnung und ein leichtes Ersetzen eines therapeutischen Geräts in der Vorrichtung zulässt. Diese Beispiel beschreibt den Aufbau einer röhrenförmigen

Form der Vorrichtung, wobei die Röhre allgemein dem in **Fig.** 9A dargestellten Weg folgt. Der Röhrenbereich der Vorrichtung weist ein an der Röhre befestigtes planares Material auf, um die Röhre in ihrer Form zu halten und Befestigungsstellen zur Befestigung der Vorrichtung an dem Implantationsort zu bieten. Der Aufbau dieser Ausführungsform wird wie folgt beschrieben.

[0087] Das Ausgangsmaterial für die Vorrichtung ist ein Laminat aus zwei Schichten von gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien, die unterschiedliche Porositäten aufweisen. In dieser Ausführungsform ist der Bereich des Laminats, der die Zellenausschlusszone umfasst, eine Schicht aus gestrecktem Polytetrafluorethylenmaterial, die aus einem sehr dünnen, sehr starken, nicht verwobenen Gewebe besteht, das im Wesentlichen aus Fibrillen zusammengesetzt ist, in denen im Wesentlichen keine Knoten vorhanden sind. Diese Schicht weist eine durchschnittliche Porengröße von etwa 0,4 Mikron auf, wie durch die Porometrie gemessen, und eine Dicke von etwa 1 Mikron in ihrer laminierten oder Endform. Das Verfahren zur Herstellung dieser Laminatschicht verwendet einen Teil eines von Bacino in der US-Patentanmeldung Nr. 08/403,232 und der korrespondierenden PCT-Anmeldung Nr. PCT/US 95/, die am 02.

[0088] Juni 1995 angemeldet wurde und den Titel "Porous PTFE Film and a Manufacturing Method Therefor" hat, gelehrten Verfahrens. Nachdem geeignete Polytetrafluorethylen-Ausgangsmaterialien ausgewählt und entsprechend der Lehren von Bacino als geronnene Dispersion feinpudrigen Polytetrafluorethylens vorbereitet wurden, wurden die geronnenen Dispersionspulver mit der Hydrokarbon-Extrusionshilfe Isopar K (hergestellt von Exxon Corp.) geschmiert. Das geschmierte Pulver wurde in Zylinder gepresst und in einem Rammen-Extruder extrudiert, um Bänder zu formen. Drei Bandschichten wurden aufeinander geschichtet und zwischen zwei Rollen gepresst. Die Bänder wurden zwischen Rollen auf eine geeignete Dicke von etwa 15 Mills (375 Mikron) gepresst. Das nasse Band wurde transversal auf etwa 3,5 mal seine ursprüngliche Breite gestreckt. Die Extrusionshilfe wurde mittels Hitze (d. h. etwa 260°C) abgeschieden. Danach wurde das getrocknete Band zwischen Rollenbänken in einem auf eine Temperatur aufgeheizten Raum, die unterhalb 327°C liegt, d. h. etwa 305°C, longitudinal expandiert oder gestreckt. Die longitudinale Expansion war so, dass das Verhältnis der Geschwindigkeit der zweiten Rollenbank zu der ersten Bank 33 zu 1 betrug. Die longitudinale Expansion wurde bei einem 1,5 zu 1 Verhältnis wiederholt.

[0089] Nachfolgend wurde das Band nach der longitudinalen Expansion bei einer Temperatur, die unterhalb von 327°C liegt, d. h. etwa 305°C, auf elf (11) mal die Ursprungsbreite des ursprünglichen Extrudats expandiert, während eine longitudinale Kontraktion der Membran verhindert wird. Während die Membran noch gespannt ist, wurde diese auf eine Temperatur oberhalb des Polymerschmelzpunktes von 327°C aufgeheizt, d. h. etwa 365°C, und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0090] Der Bereich des Laminats, der die zellendurchlässige Zone enthält, war ein gestrecktes Polytetrafluorethylenmaterial, das entsprechend der Lehren der US-Patente Nrn. 3,953,566 und 4,187,390 hergestellt wurde, die beide Gore erteilt wurden. Das Material weist eine durchschnittliche Porengröße größer als etwa 5,0 Mikron auf, wie durch die Fibrillenlänge gemessen, und eine Dicke von etwa 30 Mikron.

[0091] Die Laminierung dieser beiden unterschiedlichen gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien wurde durchgeführt, indem einige Schritte des zuvor angegebenen Bacino-Verfahrens wiederholt werden. Um die Laminierung durchzuführen, wurden die beiden zuvor beschriebenen gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien zusammengehalten und zwischen Rollenbänken in einem Raum longitudinal expandiert, der auf eine Temperatur aufgeheizt wurde, die unterhalb des Polymerschmelzpunktes von 327°C lag, d. h. etwa 305°C. Die longitudinale Expansion wurde so gewählt, dass das Geschwindigkeitsverhältnis der zweiten Rollenbank zu der ersten Rollenbank für das durch das Bacino-Verfahren hergestellte Material 33 zu 1 betrug. Die longitudinale Expansion wurde zwischen dem zweiten und dritten Rollensatz, wo das Material des '566-Patents mit dem Material von dem Bacino-Verfahren zusammengeführt wurde, mit einem 1,5 zu 1 Verhältnis wiederholt.

[0092] Nachfolgend wurde das Laminat nach der longitudinalen Expansion bei einer Temperatur, die weniger als 327°C betrug, d. h. etwa 305°C, auf 11 mal die Eingangsbreite des ursprünglichen Laminats transversal expandiert, während eine longitudinale und transversale Kontraktion des Laminats verhindert wird. Während das Laminat noch gespannt ist, wurde das Laminat auf eine Temperatur oberhalb des Polymerschmelzpunkts von 327°C aufgeheizt, d. h. etwa 365°C, und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt.

[0093] Eine röhrenförmige Form nach dieser Erfindung unter Verwendung dieses Laminats wurde hergestellt, indem zwei ebene Bögen des Laminats entlang einer Linie zusammengefügt wurden, die den Umfang der röhrenförmigen Form definiert. Die Laminatbögen wurden unter Verwendung eines Paares von aus rostfreiem Stahl hergestellten Formen, die gegenüberliegende erhobene Schienen auf jedem Element des Formpaares aufweisen, mit Hitze und Druck zusammengefügt. Die erhobenen Schienen stellen allgemein das in **Fig.** 9A gezeigt Muster dar. Um die röhrenförmige Form herzustellen, wurden zwei Laminatbögen zunächst in der Form zusammengehalten, wobei sich ihre jeweiligen Zellenausschlußzonen gegenüberliegen. Vor dem Aufheiz- und Andrückprozess wurde innerhalb des Umrisses des durch die erhobenen Spuren definierten Umfangs zwischen den Laminatschichten ein röhrenförmiger,

aus vollständig dichtem Polytetrafluorethylen hergestellter Kern angeordnet. Einmal in der Form wurden die Laminate mit auf etwa 320°C vorgeheizten Platten für etwa 10 Minuten mit einem Druck in einer pneumatischen Presse angeordnet, der ausreichend ist, das gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial zu verdichten. Durch das Zusammenbringen bei Hitze und Druck haben die gegenüberliegenden erhobenen Schienen der Formen die Schichten in den Bereichen verbunden, die durch die erhobenen Schienen kontaktiert wurden. Die Röhre, der Kern und das sich daran befindliche ebene Material wurden auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend aus der Form entfernt. Der Kern wurde aus dem Inneren des Röhrenbereichs der Vorrichtung entfernt, indem zwischen den Kern und die Wand der Röhre mittels einer Injektionsspritze Wasser eingespritzt wurde. Die verbundenen Bereiche der Anordnung bildeten mit Ausnahme eines Endes den Umfang der Röhre, das offen verblieb, um ein therapeutisches Gerät zu empfangen. Die so gebildete Röhre war etwa 5,08 cm lang und hatte einen inneren Durchmesser von etwa 0,16 cm, wobei ein Ende geschlossen und ein Ende offen ist. Das an der Vorrichtung nach ihrer Fertigstellung verbleibende ebene Material wurde daran belassen.

[0094] An das offene Ende der Röhre wurde wie folgt ein Zugangsmittel befestigt. Ein aus vollständig dichtem Polytetrafluorethylen bestehender Stab wurde in einen hohlen röhrenförmigen Aufbau von etwa 0,94 cm Länge mit drei Hauptbereichen mit einem inneren Durchmesser von etwa 0,1 cm gefertigt. Der erste Bereich weist einen äußeren Durchmesser von etwa 0,16 cm, eine Länge von etwa 0,3 cm auf und passt gut in das Ende des röhrenförmigen Teils der Vorrichtung. Der zweiten Bereich weist einen äußeren Durchmesser von etwa 0,2 cm, eine Länge von etwa 0,2 cm auf und dient als ein Anschlag für die Röhre und das Dichtmittel. Der dritte Bereich weist einen äußeren Durchmesser von etwa 0, 16 cm, eine Länge von etwa 0, 30 cm auf und dient zum Empfang und zum Zurückhalten eines Dichtmittels.

[0095] Ein Stück fluoriertes Ethylenpropylen (FEP) Schrumpfschlauch mit einem nominalen Durchmesser von 2,0 mm wurde über dem ersten Bereich des Zugangsmittel angeordnet, auf Länge gestutzt, und mit einer Heißluftpistole auf eine Temperatur aufgeheizt, die ausreicht, das FEP am Ort zu schrumpfen. Das offene Ende der zuvor beschriebenen Röhre wurde leicht gestreckt und vorsichtig über den FEP-überzogenen ersten Bereich des Zugangsmittels bis zu dem zweiten Bereich des Zugangsmittels gezogen. Über der Röhre wurde oberhalb des unterliegenden FEP-überzogenen ersten Bereichs des Zugangsmittels ein zweites Teil aus FEP-Schrumpfschlauch angeordnet (siehe z. B. **Fig.** 8). Das zweite FEP-Stück wurde mit einer Heißluftpistole auf eine Temperatur aufgeheizt, die ausreichend war, das FEP über dem Rohr zu schrumpfen. Es wurde ebenfalls heiße Luft verwendet, sowohl die innere als auch die äußere Schicht aus FEP-Schrumpfschlauch partiell zu schmelzen und dadurch eine starke Verbindung zwischen dem gestreckten Polytetrafluorethylenrohr und dem Zugangsmittel zu erzeugen.

[0096] Es ist verständlich, dass durch eine Modifizierung des zuvor beschriebenen Verfahrens Zugangsmittel an beiden Enden einer röhrenförmigen Vorrichtung befestigt werden können, um eine Röhre mit zwei offenen Enden zu erzeugen.

Beispiel 2

[0097] Eine röhrenförmige Vorrichtung nach dieser Erfindung mit der in **Fig.** 18 gezeigten Form wurde mit demselben Verfahren hergestellt, wie es im Beispiel 1 beschrieben wurde.

Beispiel 3

[0098] Eine andere röhrenförmige Form nach dieser Erfindung, die aus gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien hergestellt wurde, die eine zellendurchlässige Zone aufweisen, welche an der Außenoberfläche der Röhre anfängt und sich durch die Dicke der Röhre bis zu einer Zellenausschlusszone innerhalb des Materials benachbart und kontinuierlich mit der inneren oder luminalen Oberfläche des Materials ausdehnt, wird wie folgt hergestellt. Das gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial ist ein Laminat aus zwei planaren gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien. Das erste gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial mit einer zellendurchlässigen Zone mit einer durchschnittlichen Porengröße von etwa 0,4 Mikron, wie durch die Porometrie gemessen, und einer Dicke von etwa 1 Mikron wurde entsprechend der Lehren von Bacino in der US-Patentanmeldung Nr. 08/403,232 und der korrespondierenden PCT-Anmeldung Nr. PCT/US 95 die am 02. Juni 1995 angemeldet wurde und den Titel "Porous PTFE Film and a Manufacturing Method Therefor" hat (nachfolgend als "Bacino-Material" bezeichnet) hergestellt. Das zweite gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial mit der Zellenausschlusszone mit einer durchschnittlichen Porengröße von etwa 5,0 Mikron, wie durch die Fibrillenlänge gemessen, und einer Dicke von etwa 30 Mikron wurde entsprechend der Lehren der US-Patent Nrn. 3,953,566 und 4,187,390 hergestellt, die beide Gore erteilt wurden (nachfolgend als "Gore-Material" bezeichnet), Nach ihrer Herstellung wurden sowohl das Bacino-Material als auch das Gore-Material einzeln auf einen Polypropylenkern von etwa 1,4 cm im Durchmesser aufgewickelt und anschließend mit einem Rasiermesser auf eine Breite von etwa 0,93 cm längsweise geschlitzt. Das Bacino-Material wurde anschließend in einer im wesentlichen spiralförmigen Weise mit einer Überlappung von etwa 0,32 cm von einer Wicklungsschicht zu der nächsten auf einen hochpolierten Dorn mit 2,0 mm Durchmesser gewickelt. Das Gore-Material wurde in einer spiralförmigen Weise mit einer Überlappung von etwa 0,32 cm

von einer Wicklungsschicht zu der nächsten auf das Bacino-Material gewickelt.

[0099] Dieser Aufbau wurde anschließend für etwa sieben (7) Minuten in einem auf etwa 380°C gesetzten Ofen angeordnet, um die umwickelten Schichten des Bacino-Materials und des Gore-Materials mit sich selbst zu verbinden und das Bacino-Material und das Gore-Material miteinander zu verbinden, um ein Laminat zu bilden. Das Laminat wurde anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt, bevor es vorsichtig von dem Dorn entfernt wurde. Das Laminat wurde von dem Dorn entfernt, indem es in einer verdrehenden Bewegung vorsichtig freimassiert wurde.

[0100] An eines oder an beide Enden der Röhre werden Zugangsmittel befestigt, wie es im Beispiel 1 beschrieben wurde.

Beispiel 4

[0101] Eine röhrenförmige Vorrichtung nach dieser Erfindung mit einer im Wesentlichen konfluenten Zellenausschlusszone, die mittels eines innerhalb des porösen Aufbaus eines gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials benachbart zu und kontinuierlich mit der luminalen Oberfläche der Röhre imprägniertem thermoplastischem Hydrogel-Material gebildet ist, wurde wie folgt hergestellt. Ein Laminat aus gestreckten Polytetrafluorethylenmaterialien, die entsprechend der Lehre von Gore hergestellt wurden, wie zuvor beschrieben, mit einer durchschnittlichen Porengröße an der luminalen Oberfläche von etwa 5 Mikron, wie durch die Porometrie gemessen, einer Fibrillenlänge von etwa 60 Mikron an der Außenoberfläche des Materials und einer Dicke von etwa 600 Mikron wurde in einer röhrenförmigen Form hergestellt. Das Hydrogel-Material HYPAN® Structural Hydrogel (10% HN-86 in Dimethylsulfoxid (DMSO)) wurde mittels eines spulenförmigen Geräts, das bei der Bewegung des Geräts durch den luminalen Raum der Röhre das Hydrogel-Material an die luminale Oberfläche der Röhre gebracht hat, in das gestreckte Polytetrafluorethylenmaterial imprägniert. Der äußere Durchmesser der Flankenbereiche des spulenförmigen Geräts ist an den inneren Durchmesser der Röhre angepasst, um damit eine Teildichtung zu bilden. Die Mitte des Geräts war hohl und kommunizierte mit Löchern in den geneigten Seiten des spulenförmigen Geräts. An die hohle Mitte des Geräts wurde ein Zuflussröhrchen angebracht. Vor der Imprägnierung der Röhre mit dem Hydrogel-Material wurde die Röhre mit DMSO benetzt. Nach dem Benetzen der Röhre mit DMSO wurde das Gerät in das Lumen der Röhre eingesetzt, Hydrogel-Material wurde durch das Zuleitungsröhrchen und das spulenförmige Gerät mit einer Rate von etwa 7,5 ml/Stunde an die luminale Oberfläche der Röhre gepumpt. Das unter Druck stehende Hydrogel-Material trat bis zu einer Tiefe in die benachbart zu der luminalen Oberfläche der Röhre liegenden Poren des gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials ein, die auf zwischen etwa 10% und 20% der Gesamtdicke der Röhrenwand bestimmt wurde. Das spulenförmige Gerät wurde mit einer Geschwindigkeit von etwa 26 cm/min entlang der Länge der Röhre bewegt, während es Hydrogel auf die luminale Oberfläche der Röhre und in die Poren des gestreckten Polytetrafluorethylenmaterials ausgibt. Das imprägnierte Hydrogel-Material wurde geronnen, indem entionisiertes Wasser mittels einer Spritze durch den luminalen Raum der Röhre eingespritzt wurde.

Beispiel 5

[0102] Acht Aufnahmevorrichtungen der im obigen Beispiel 1 beschriebenen Art wurden in vivo hinsichtlich der Trägerempfänglichkeit, Gefäßneubildung und Gewebeverankerung der Vorrichtung getestet. Testvorrichtungen hatten die Form von Röhren mit einem ungefähren Durchmesser von 2 mm und einer ungefähren Länge von 2,5 cm. Jede Vorrichtung wies ein einziges Zugangsmittel auf und enthielt einen allgemein zylinderförmigen elastischen Kern aus HYPAN® Structural Hydrogel HN-80 (Hymedix International, Inc., Dayton, NJ), um ein Zusammenfalten der Röhre nach der Implantation zu verhindern und ein innerhalb der Vorrichtung vorhandenes therapeutisches Gerät zu simulieren. Die äußere Oberfläche jedes HYPAN® Structural Hydrogel Kerns befand sich entlang im Wesentlichen der gesamten Länge des Kerns in direktem Kontakt mit der inneren oder luminalen Oberfläche jeder Vorrichtung. Vor der Implantation wurden die Vorrichtungen für 20 Minuten bei 120°C durch Dampf sterilisiert.

[0103] Der HYPAN® Structural Hydrogel Kern wurde hergestellt, indem Pellets des Hydrogel-Materials, bezeichnet mit HN-80, mit einer Konzentration von etwa 20% in einer wässerigen Lösung aus 55% Sodiumthiocyanat (NaSCN) gemischt wurden, um eine Polymerlösung mit einer Konsistenz von Honig zu erzeugen. Die Polymerlösung wurde unter Wasser in einem Wasserbad durch eine runde Form extrudiert und durch die ebenfalls unter Wasser befestigten Haspeln aufgenommen. Der Durchmesser der Form betrug etwa 1,4 mm. Einmal extrudiert wurde der Hydrogel-Kern für etwa 24 Stunden in destilliertem Wasser abgespült.

[0104] Am Tag der Implantation wurde jede Vorrichtung für etwa 2 Sekunden in 100% Ethanol eingetaucht, wonach für etwa 10 Sekunden ein Eintauchen in phosphatgepufferter Saline pH 7,2 (GibcoBRL) erfolgte, um das Ethanol zu entfernen. Aufgrund der hydrophoben Natur des gestreckten Polytetrafluorethylens ist dieses "Benässungs"-Verfahren nötig, um vor der Implantation ein Füllen der Zwischenräume der Membrane mit Flüssigkeit zu sichern. Die Vorrichtungen verblieben in frischer phosphatgepufferter Saline eingetaucht, bis der Kern durch das offene Ende der Röhre in das Lumen der Vorrichtung eingesetzt war. Das Ende wurde mit einem kleinen Band eines Silikongummirohres abgedichtet.

[0105] Die Vorrichtungen wurden subkutan in vier

Fischer-Ratten implantiert (Simonson Labs). Jedes Tier empfing zwei subkuteane Implantate auf gegenüberliegenden Seiten der Dorsal-Mittellinie des Körpers. Um jede Vorrichtung zu implantieren, wurde die Haut der Ratte eingeschnitten, und subkuteanes Gewebe wurde ungefähr 4 cm gerade lateral zu der Dorsal-Mittellinie stumpf auseinandergeschnitten. Die Implantate wurden in subkuteane Taschen eingesetzt und mittels GORE-TEX® CF-5 Nahtmaterial (W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ) an jedem Ende an das subkuteane Gewebe angenäht. Die aufgeschnittene Haut wurde mit einer einfachen unterbrochenen Naht geschlossen. Die in vivo Reaktionen auf die Implantate wurden zwei Wochen und sechs Wochen nach der Implantation beobachtet.

[0106] Eine eingehende Überprüfung der Aufnahmevorrichtung in situ zeigte, dass alle Vorrichtungen sowohl nach zwei als auch nach sechs Wochen mit umgebenden Trägergeweben verankert waren. Keine der Vorrichtungen konnte entnommen werden, ohne die umgebenden Trägergewebe zu entfernen. Dies zeigt, dass jede Vorrichtung fest mit den umgebenden Geweben verankert war, wie es durch die nachfolgende Histologie bestätigt wurde.

[0107] Eine histologische Überprüfung jeder Vorrichtung zeigte, dass die Implantate gewöhnlich in dem losen Bindegewebe zwischen den kutanen Trunci und oberflächlichen skelettalen Muskeln des Rückens jeder Ratte in dem subkutanen Raum positioniert waren. Nach zwei Wochen zeigte eine trichrome Färbung, dass das Trägerbindegewebe in die zellendurchlässige Zone jeder Vorrichtung bis zu einer Position eingedrungen ist, die neben, aber nicht innerhalb, der Zellenausschlusszone der Vorrichtung liegt. Viele der Zellen in der zellendurchlässigen Zone nach zwei Wochen waren aus der Leukozyt-Verzweigung. Trägergefäße, vor allem Kapillaren, sind ebenfalls bis zu der Zellenausschlusszone in die zellendurchlässige Zone der Vorrichtung eingetreten. In jeder der Vorrichtungen befanden sich innerhalb von etwa 25 Mikron des Lumens der Vorrichtung Kapillaren.

[0108] Nach einer sechswöchigen Implantation zeigte eine histologische Überprüfung jeder explantierten Vorrichtung weniger innerhalb der zellendurchlässigen Zone der Vorrichtung oder in den die Vorrichtung unmittelbar umgebenden Geweben verbleibende Leukozyten. Dies zeigt an, dass durch die implantierte Vorrichtung keine chronisches Entzündungsverhalten verursacht wurde. Innerhalb der zellendurchlässigen Zone der Vorrichtung waren immer noch Trägerbindegewebe und Kapillaren vorhanden, die benachbart zu der Zellenausschlusszone der Vorrichtung angeordnet gesehen werden konnten. Die Mehrzahl der nach sechs Wochen vorhandenen Trägerzellen waren vom Fibroplast-Phänotyop und mit Bindegewebefasern vermischt, die innerhalb der zellendurchlässigen Zone der Vorrichtungen vorhanden waren. In der Zellenausschlusszone der Vorrichtung oder in dem luminalen Raum der Vorrichtung waren keine Zellen oder Bindegewebe vorhanden. Es wird angenommen, dass die dünne, offene Mikrostruktur der zellendurchlässigen Zone der Wundheilungsreaktion des Implantatempfängers erlaubt, ein Gefäß-Nervengeflecht nahe an der Zellenausschlusszone der Vorrichtung und innerhalb etwa 25 Mikron des Lumens der Vorrichtung zu erzeugen.

Beispiel 6

[0109] Das bevorzugte Verfahren des Einsetzens, Entfernens und Ersetzens eines therapeutischen Geräts in einer röhrenförmigen Vorrichtung nach dieser Erfindung, welcher länger als ein paar Zentimeter ist und Zugangsmittel an beiden Enden der Röhre aufweist, ist es, das therapeutische Gerät mittels eines Fluidstroms in die Vorrichtung hinein und aus dieser heraus zu spülen. Das Verfahren ist für die Verwendung einer röhrenförmigen Vorrichtung des ersten Beispiels mit Zugangsmitteln an beiden Enden der Röhre beschrieben. Die Vorrichtung ist ebenfalls in **Fig.** 14 und 15C dargestellt. Obwohl dies in dem Beispiel 1 nicht beschrieben und in den **Fig.** 14 und 15C nicht gezeigt ist, weist die Vorrichtung dieses Beispiels einen HYPAN® Structural Hydrogel Stent innerhalb der gesamten Länge der Röhre angeordnet auf.

[0110] In Vorbereitung für dieses Experiment wurde die Vorrichtung subkutan in einen Windhund implantiert und für zwei Wochen heilen gelassen. Ein elastischer Kern aus HYPAN® Structural Hydrogel mit einer allgemeinen zylinderförmigen Form wurde in dem Verfahren verwendet, um ein therapeutisches Gerät zu simulieren. Die Herstellung des Kerns ist im obigen Beispiel 5 beschrieben.

[0111] Nach einer zweiwöchigen Heilungsperiode wurde in der Haut des Testtiers oberhalb des Ortes des Zugangsmittels ein Einschnitt gemacht, um das Zugangsmittel freizulegen. Nachdem das Zugangsmittel freigelegt war, wurden die Dichtmittel, Kappen, von dem Zugangsmittel entfernt. Von den Enden der Vorrichtung wurden die HYPAN® Strucutural Hydrogel-Stents entfernt, indem eine Saline mit einer 20 cc Spritze durch die Vorrichtung gedrückt wurde, wodurch der Stent aus dem anderen Ende der Röhre herausspritzte.

[0112] Die in **Fig.** 15C dargestellten Gerätschaften umfassen eine Vorrichtung nach dieser Erfindung (**1**) mit Zugangsmitteln (**2**), Haltemitteln (**3**) und Dichtmitteln (**4**). **Fig.** 15C enthält auch eine Darstellung von zwei Fluidstommitteln (**5** und **6**) und einen Verbinder (**7**) mit einem Loch mit einem Pin (**8**) auf einer Seite (nachfolgend als die "Pin-Seite" bezeichnet) und einem Loch (**9**) auf der anderen Seite des Verbinders (**7**) ohne einen Pin (nachfolgend als die "Kein-Pin-Seite" bezeichnet), der angepasst war, mit den Zugangsmittel (**2**) der Vorrichtung (**1**) verbunden zu werden, um das Einsetzen, Entfernen oder Ersetzen des in der Vorrichtung enthaltenen inaktiven Kerns zu ermöglichen.

[0113] Um in einer Vorrichtung der in **Fig.** 15C dar-

gestellten Art den inaktiven Kern einzusetzen, wurde das Fluidstrommittel (**5**) mit einer im Wesentlichen isotonischen Salinelösung gefüllt. Das Ende des Silikonröhrchens des Fluidstrommittels, das an der Nicht-Pin-Seite (**9**) des Verbinders (**7**) angebracht ist, wurde von dem Verbinder entfernt. Der inaktive Hydrogel-Kern wurde in dem offenen Ende des Silikonröhrchens angeordnet. Das offene Ende des Silikonröhrchens wurde wieder an dem Verbinder (**7**) auf der Nicht-Pin-Seite (**9**) des Verbinders angebracht. Das Fluidstrommittel (**6**) wurde an der Pin-Seite (**8**) des Verbinders (**7**) angebracht. Mit der Spritze des Fluidstrommittels (**5**) wurde ein Fluidstrom von Saline durch das Silikonröhrchen eingestellt, der den inaktiven Hydrogel-Kern in dem Fluidstrom mitreißt und den Kern in den luminalen Raum der röhrenförmigen Vorrichtung (**1**) trägt. Durch das Vorsehen des Pins (**8**) in dem Verbinder (**7**) wird verhindert, dass der inaktive Kern durch die Vorrichtung und aus deren gegenüberliegendem Ende hinaus wandert. Nachdem der inaktive Kern in die Vorrichtung eingebracht wurde, wurde der Fluidstrom angehalten. Der Verbinder (**7**) wurde von dem Zugangsmittel der Vorrichtung (**2**) entfernt und mit dem Dichtmittel (**4**) ersetzt. Das abgedichtete Zugangsmittel wurde zurück unter die Haut verstaut und der Einschnitt geschlossen.

[0114] Um den inaktiven Hydrogel-Kern in der implantierten Vorrichtung zu entfernen, wurden die abgedichteten Zugangsmittel chirurgisch freigelegt, das Abdichtmittel (**4**) entfernt und der Verbinder (**7**) mit Fluidstrommitteln (**5** und **6**) an die Zugangsmittel der Vorrichtung (**2**) angebracht. Um den inaktiven Hydrogel-Kern wurde mit den Fluidstrommitteln (**6**) ein Fluidstrom durch die Vorrichtung (**1**) aufgebaut, wodurch der Kern von dem Fluidstrom mitgerissen und aus der Vorrichtung in das Fluidstrommittel (**5**) bewegt wird.

[0115] Um einen anderen inaktiven Hydrogel-Kern in der implantierten Vorrichtung zu ersetzen, wurde zuerst das Silikonröhrchen des Fluidstrommittels (**5**) von der Nicht-Pin-Seite (**9**) des Verbinders (**7**) entfernt und der inaktive Hydrogel-Kern von dem Fluidstrommittel (**5**) entfernt. Ein zweiter inaktiver Kern wurde in dem Silikonröhrchen des Fluidstrommittels (**5**) angeordnet und das offene Ende des Röhrchens wurde wieder an der Nicht-Pin-Seite (**9**) des Verbinders (**7**) befestigt. Die verbleibenden Schritte sind zuvor angegeben und werden dementsprechend wiederholt.

Patentansprüche

1. Eine implantierbare Aufnahmevorrichtung (**1**), mit:
einem selektiv durchlässigen Material in Form einer Kammer;
wobei die Kammer eine Außenoberfläche (**3**), eine Innenoberfläche (**5**), die einen luminalen Raum definiert, und wenigstens ein Zugangsmittel (**4**) umfasst, durch das wenigstens ein therapeutisches Gerät (**2**) in den luminalen Raum der Kammer einführbar ist;
wobei das Material ein Laminat mit einer ersten Schicht (**3**) umfasst, die als eine Zellenausschlusszone dient, wobei die erste Schicht aus gestrecktem Polytetrafluorethylen besteht, das im Wesentlichen keine Knoten enthält, eine Dicke von etwa 1 µm bis etwa 25,4 µm und eine durchschnittliche Porengröße von etwa 0,05 bis etwa 0,4 µm aufweist, wie mit dem Porometrie-Verfahren gemessen, die an einer zweiten Schicht (**5**) befestigt ist, die als eine zellendurchlässige Zone dient, die aus einem gestreckten Polytetrafluorethylen-Material besteht, das Knoten und Fibrillen enhält, wobei die zweite Schicht eine Dicke von etwa 10 µm bis etwa 1000 µm und eine durchschnittliche Porengröße größer als etwa 3 µm aufweist, wie durch die Fibrillenlänge gemessen;
wobei die Kammer angepasst ist, wenigstens ein therapeutisches Gerät (**2**) in dem luminalen Raum der Kammer zu halten;
wobei therapeutische Substanzen mit einem Molekulargewicht bis zu etwa 5.000.000 MW durch die Dicke der Kammer zwischen einem darin enthaltenen therapeutischen Gerät und Gewebe eines die Vorrichtung umschließenden Empfängers diffundieren können;
wobei das therapeutische Gerät (**2**) über das Zugangsmittel (**4**) der Kammer aus der Kammer entfernbar ist.

2. Die implantierbare Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Kammer im Wesentlichen die Form einer Röhre aufweist, und wobei die Röhre an jedem Ende der Röhre ein Zugangsmittel (**4**) aufweist.

3. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 2, wobei das therapeutische Gerät (**2**) mit einem Flüssigkeitsstrom in den luminalen Raum der Röhre eingeführt und aus diesem entfernt wird.

4. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, wobei beide Zugangsmittel (**4**) der Röhre mit einem Haltemittel so positioniert und genügend nahe aneinander gehalten werden, dass die Röhre an einem einzigen chirurgischen Ort eines Empfängers implantierbar und zur Füllung und Nachfüllung mit einem therapeutischen Gerät zugänglich ist.

5. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 2, wobei wenigstens ein Teil der Röhre an einem ebenen Material befestigt ist.

6. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei die Kammer eine Außenoberfläche, eine Innenoberfläche, die einen luminalen Raum definiert, wenigstens ein Zugangsmittel (**4**), über welches wenigstens eine therapeutische Vorrichtung in den luminalen Raum der Kammer einführbar ist, und eine endoluminale Gefäßprothese (Stent) umfasst.

7. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die implantierbare Aufnahmevorrichtung (**1**) zusammen mit einer Zellverkapselungsvorrichtung (**2**) als eine implantierbare medizinische Vorrichtung dient.

8. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 7, wobei die implantierbare medizinische Vorrichtung ein künstliches Organ ist.

9. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 8, wobei das künstliche Organ eine künstliche Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ist.

10. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die implantierbare Aufnahmevorrichtung (**1**) zusammen mit einer Arzneimittelzuführvorrichtung (**2**) als eine implantierbare medizinische Vorrichtung dient.

11. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die implantierbare Aufnahmevorrichtung (**1**) zusammen mit einer Gentherapievorrichtung (**2**) als eine implantierbare medizinische Vorrichtung dient.

12. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, mit einer Mehrzahl von allgemein zylinderförmigen Kammern (**1**), die in einer radialen Anordnung an einem ebenen Material befestigt sind, wobei das Zugangsmittel jeder Kammer zu der Mitte der radialen Anordnung gerichtet ist.

13. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, mit einer Mehrzahl von allgemein zylinderförmigen Kammern (**1**), die allgemein parallel zueinander ausgerichtet auf einem ebenen Material befestigt sind.

14. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Kammer über ein Zugangsmittel (**4**) der Kammer mit wenigstens einem therapeutischen Gerät nachfüllbar ist.

15. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der luminale Raum einen im Wesentlichen gleichförmigen Durchmesser aufweist.

16. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiter mit wenigstens einem in dem luminalen Raum der Kammer gehaltenen therapeutischen Gerät (**2**), wobei das therapeutische Gerät eine Länge aufweist.

17. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 16, wobei das therapeutische Gerät (**2**) entlang im Wesentlichen der gesamten Länge des therapeutischen Geräts in direktem Kontakt mit der Innenoberfläche der Kammer gehalten wird.

18. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der Ansprüche 16 oder 17, wobei die therapeutische Vorrichtung therapeutische Substanzen enthält, die durch das Material zwischen der therapeutischen Vorrichtung und Gewebe eines Empfängers diffundieren, wenn die Aufnahmevorrichtung in den Empfänger implantiert ist.

19. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der Ansprüche 16 oder 17, wobei das therapeutische Gerät Zellen enthält, die therapeutische Substanzen absondern, welche durch das Material zwischen dem therapeutischen Gerät und Gewebe eines Empfängers diffundieren, wenn die Aufnahmevorrichtung in den Empfänger implantiert ist.

20. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die zweite Schicht aus porösem gestrecktem Polytetrafluorethylen-Material genügend porös ist, um das Wachsen von Gefäßgewebe eines Empfängers innerhalb der Poren des gestreckten Polytetrafluorethylen-Materials bis zu der ersten Schicht, aber nicht durch diese, zu erlauben.

21. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der das kammerförmige Material ein poröses Material umfasst.

22. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 21, wobei das poröse Material aus wenigstens einem Material einer aus gestrecktem Polytetrafluorethylen, gestrecktem Polypropylen, gestrecktem Polyethylen oder porösem Polyvinylidenfluorid bestehenden Gruppe entweder allein oder in Kombination ausgewählt ist.

23. Die implantierbare Aufnahmevorrichtung nach Anspruch 22, wobei das poröse Material gestrecktes Polytetrafluorethylen ist.

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

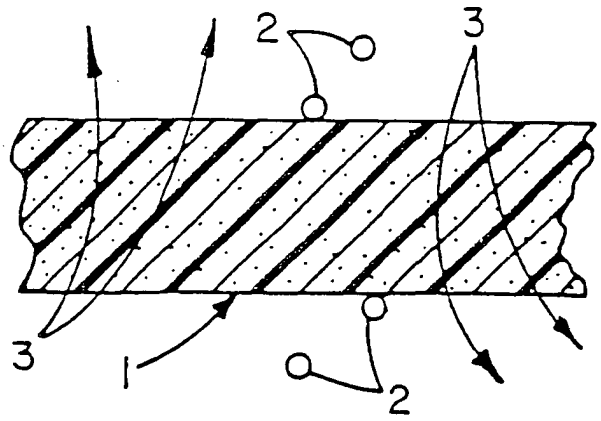


FIG. 1

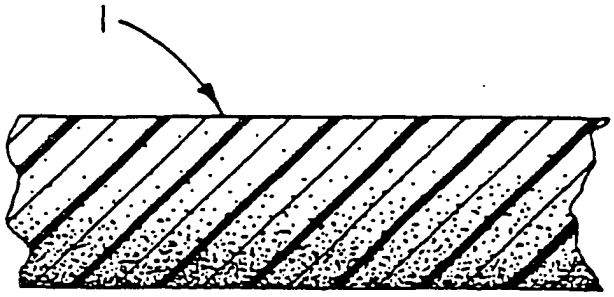


FIG. 2

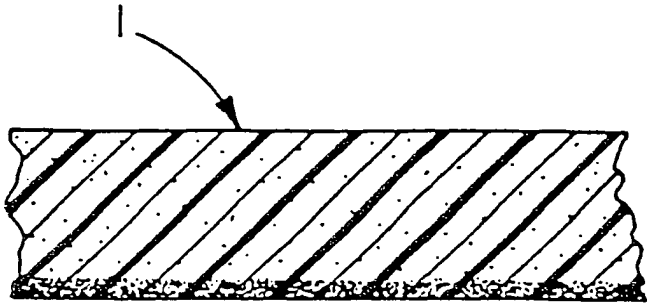


FIG. 3

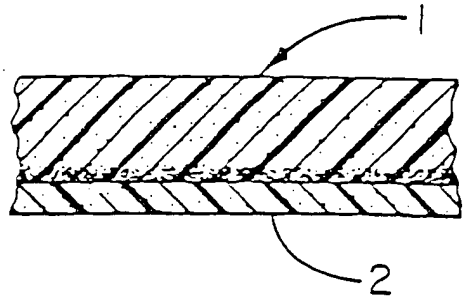


FIG. 4

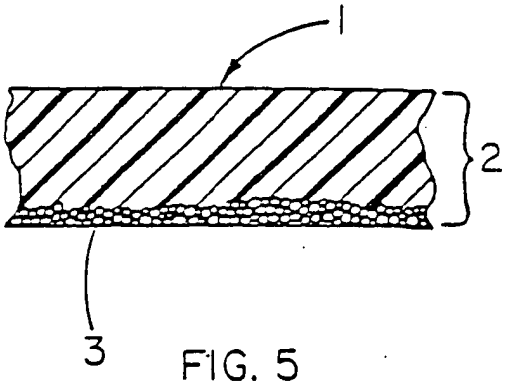


FIG. 5

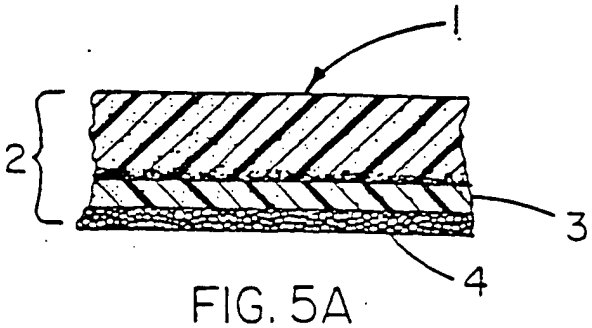


FIG. 5A

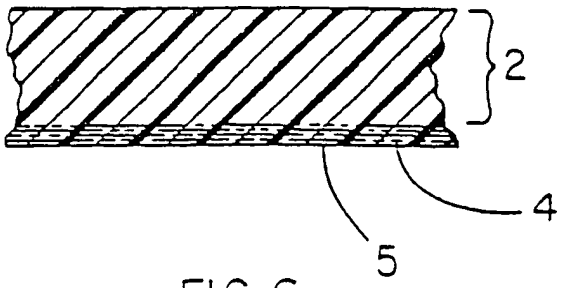


FIG. 6

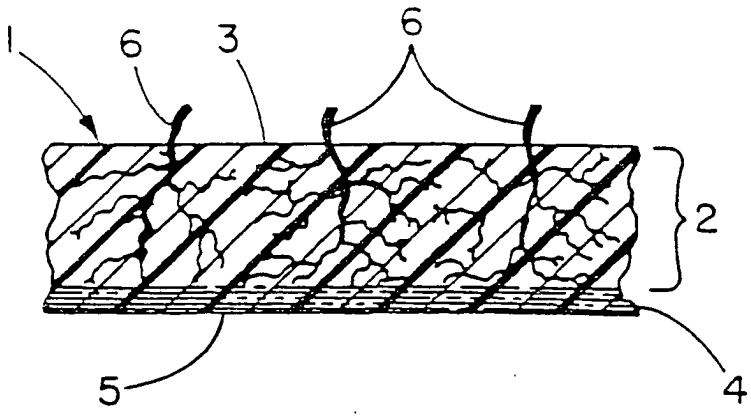


FIG. 7

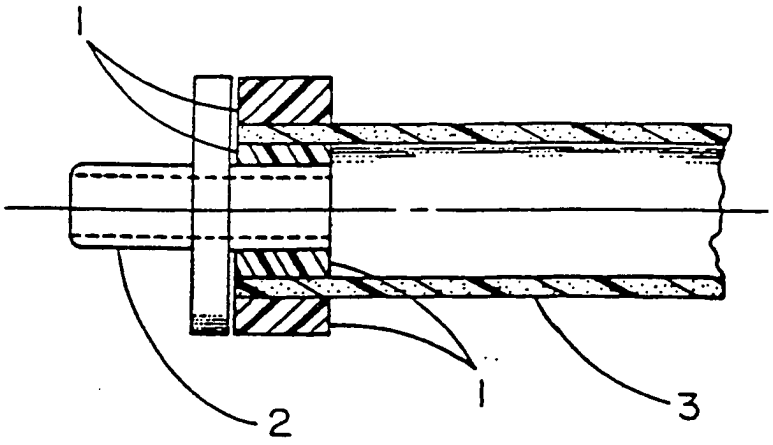


FIG. 8

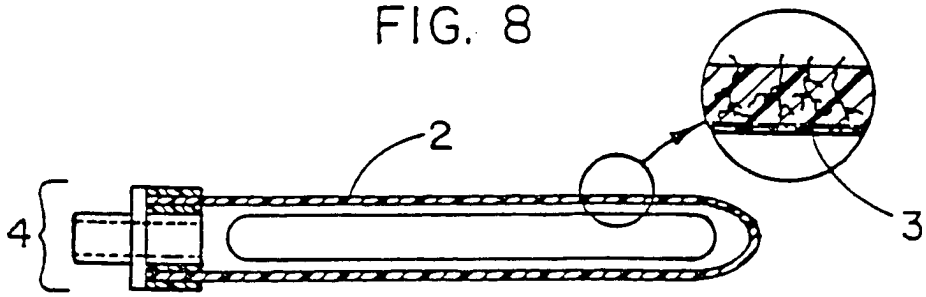


FIG. 9A

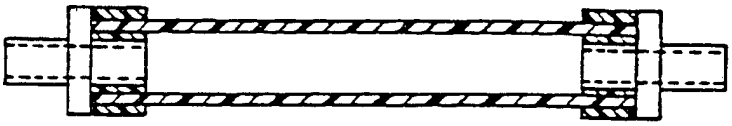


FIG. 9B

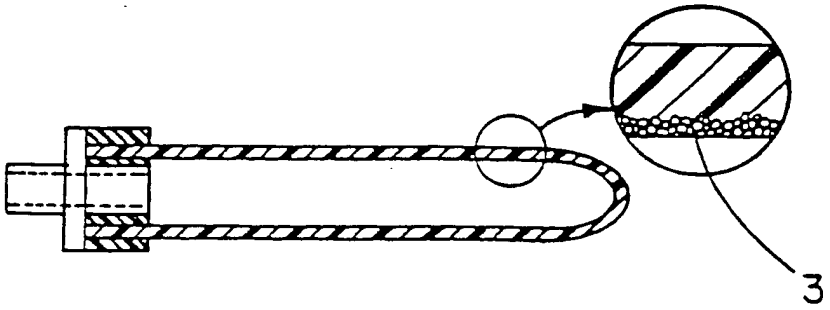


FIG. 10

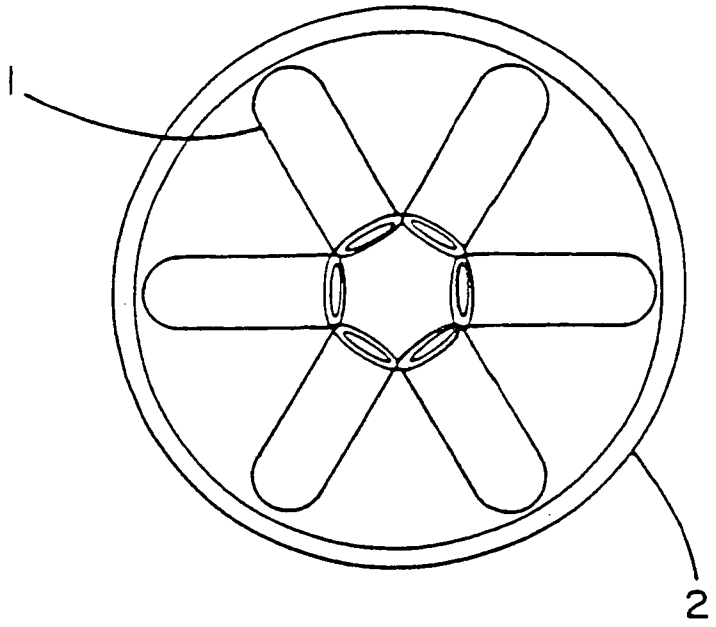


FIG. 11

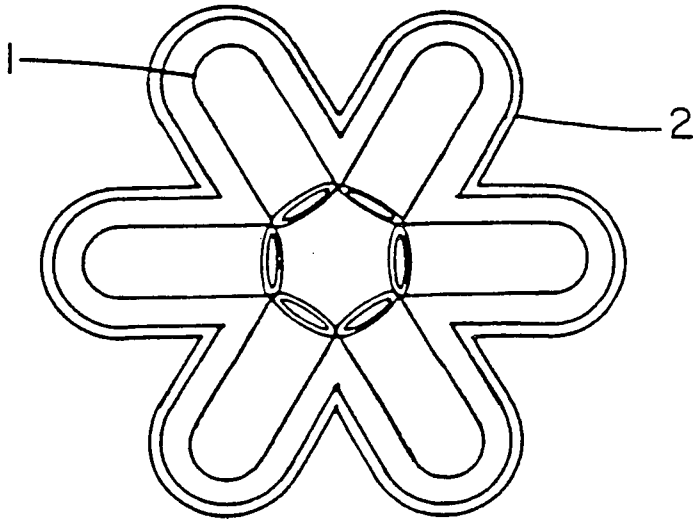


FIG. 12

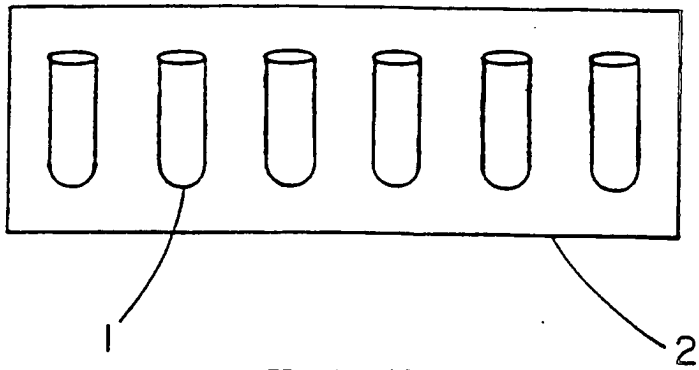


FIG. 13

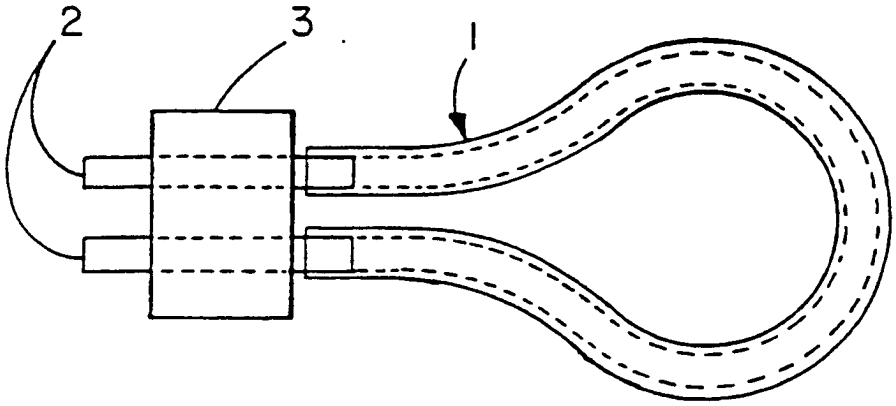


FIG. 14

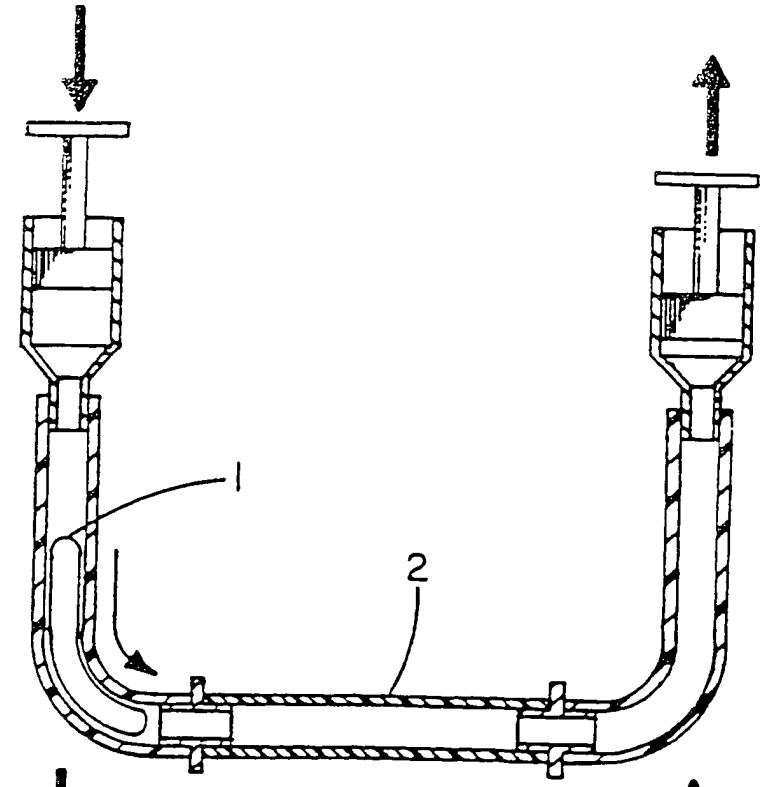


FIG. 15A

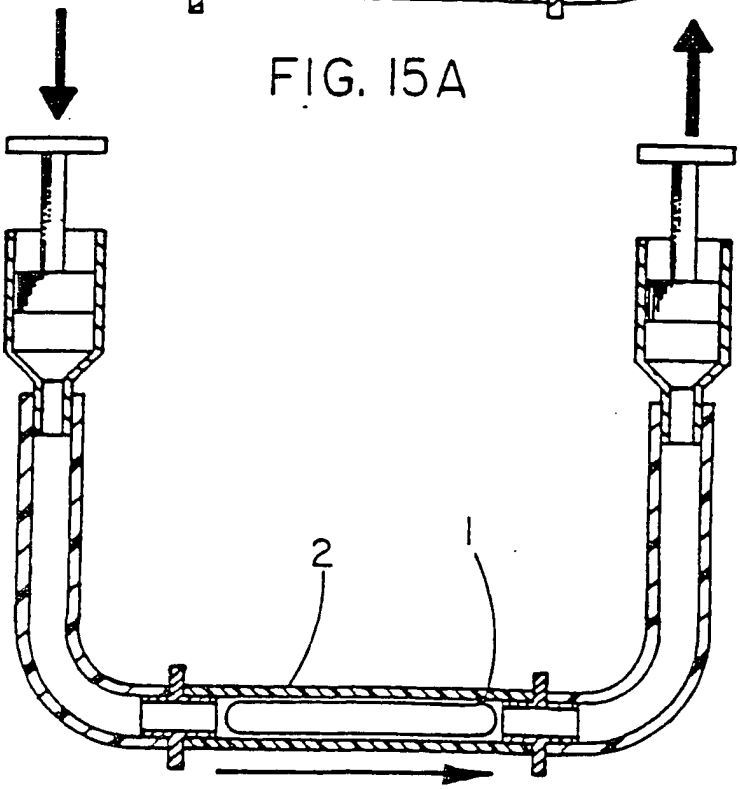


FIG. 15B

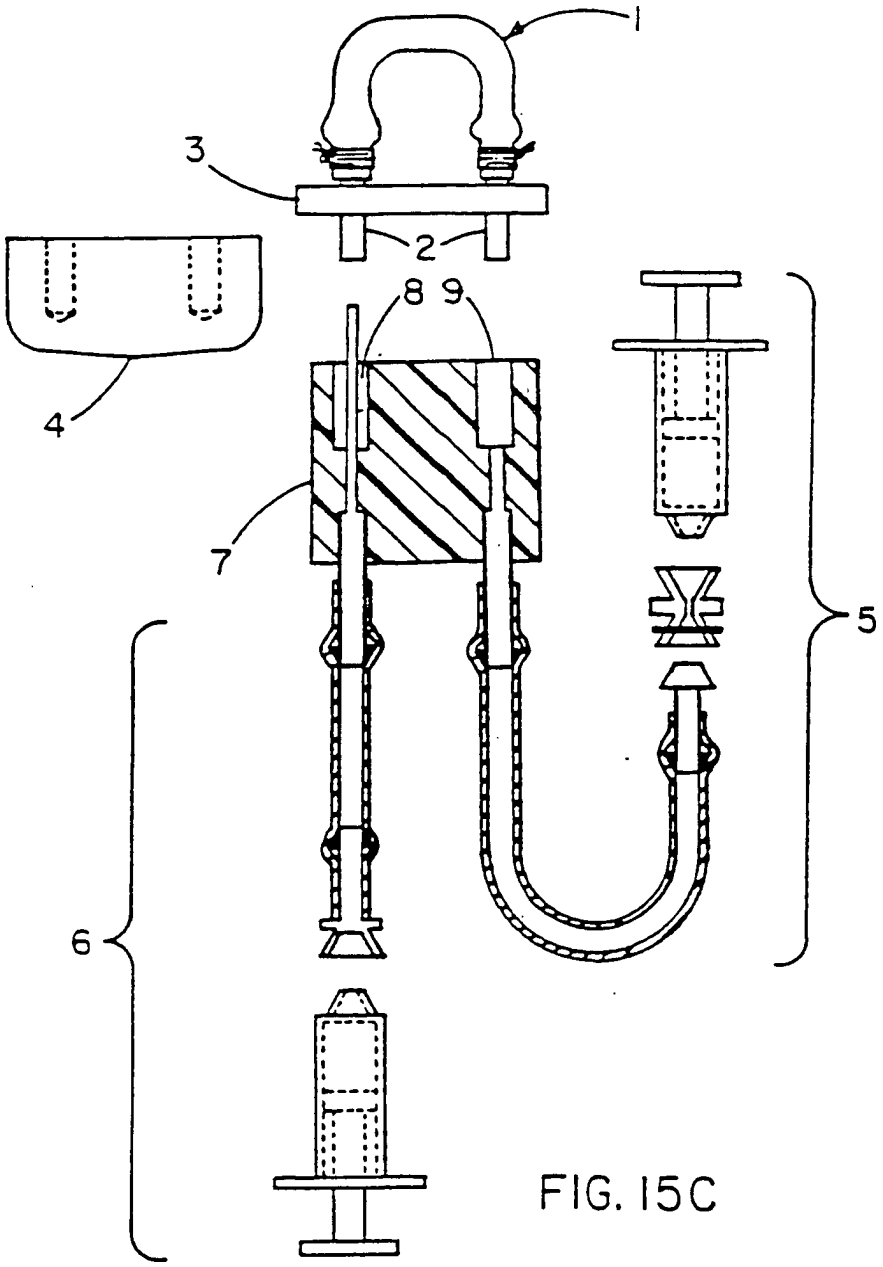


FIG. 15C

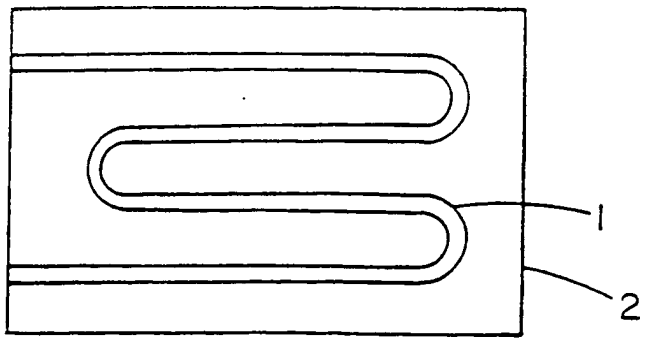


FIG. 16

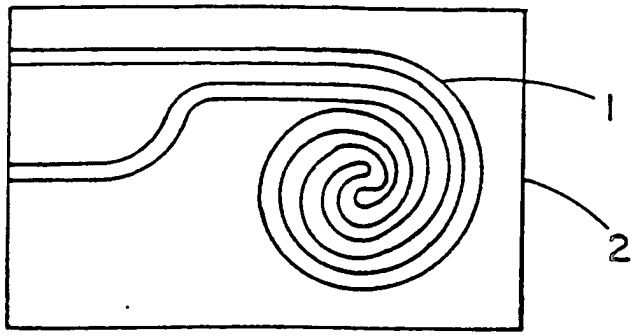


FIG. 17

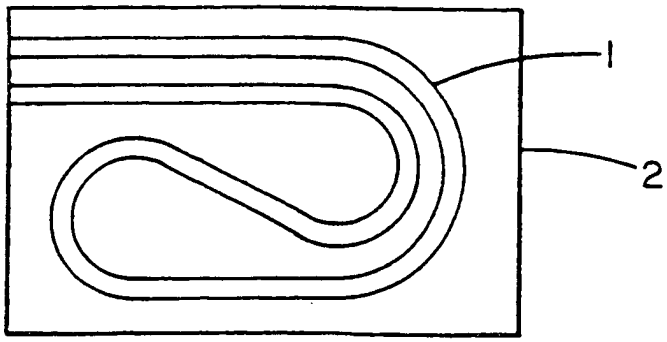


FIG. 18

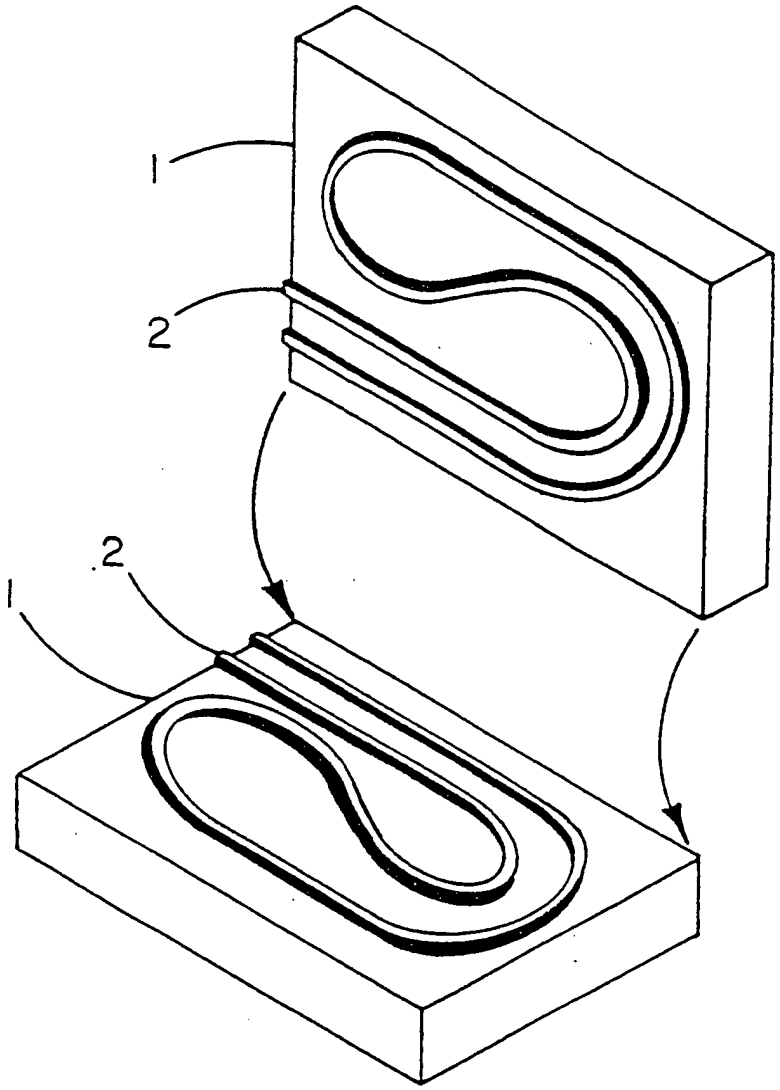


FIG. 19