



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 18 298 T2** 2006.01.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 221 919 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 18 298.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/28187**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 972 099.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/028474**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.04.2001**

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

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 9/00** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

160673 P	21.10.1999	US
664790	19.09.2000	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Alcon Inc., Hünenberg, CH

(72) Erfinder:

YAACOBI, Yoseph, Fort Worth, US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(54) Bezeichnung: **OPHTHALMOLOGISCHE MEDIKAMENTENZUFÜHRVORRICHTUNG**

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

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

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen biokompatible Implantate zur örtlich begrenzten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an Körpergewebe. Insbesondere, aber nicht ausschließlich, betrifft die vorliegende Erfindung biokompatible Implantate zur örtlich begrenzten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an das hintere Segment des Auges.

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0002] Mehrere Krankheiten und Leiden des hinteren Segments des Auges bedrohen das Sehvermögen. Altersbezogene Makuladegeneration (ARMD), choroidale Neovaskularisation (CNV), Retinopathien (z.B. diabetische Retinopathie, Vitreoretinopathie), Retinitis (z.B. Cytomegalovirus- oder CMV-Retinitis), Uveitis, Makulaödeme, Ödeme und Neuropathien sind mehrere Beispiele.

[0003] Die altersbezogene Makuladegeneration (ARMD) ist eine der häufigsten Ursachen für Erblindung bei den älteren Menschen. Die ARMD greift das Sehzentrum an und trübt es, wodurch das Lesen, Autofahren und andere Detailaufgaben schwierig oder unmöglich gemacht werden. Etwa 200.000 neue Fälle von ARMD treten alljährlich alleine in den Vereinigten Staaten auf. Aktuelle Schätzungen machen deutlich, daß ungefähr vierzig Prozent der Bevölkerung über 75 Jahre und ungefähr zwanzig Prozent der Bevölkerung über 60 Jahre an irgendeinem Grad von Makuladegeneration leiden. „Feuchte“ ARMD ist die Art von ARMD, welche am häufigsten zu Erblindung führt. Bei der feuchten ARMD verlieren neu gebildete Aderhautblutgefäße (choroidale Neovaskularisation (CNV)) Flüssigkeit und verursachen eine progressive Verletzung der Netzhaut.

[0004] Im konkreten Fall von CNV bei der ARMD werden zurzeit drei Hauptbehandlungsverfahren durchgeführt, nämlich (a) die Photokoagulation, (b) die Verwendung von Angiogeneseinhibitoren und (c) die photodynamische Therapie. Photokoagulation ist die am weitesten verbreitete Behandlungsart für CNV. Die Photokoagulation kann jedoch für die Netzhaut schädlich sein und ist unmöglich, wenn die CNV in der Nähe der Fovea erfolgt. Außerdem führt die Photokoagulation mit der Zeit häufig zu einer rezidivierenden CNV. Die orale oder parenterale (nicht okuläre) Verabreichung von Antiangiogeneseverbindungen wird als eine systemische Behandlung für ARMD ebenfalls getestet. Aufgrund von wirkstoffspezifischen metabolischen Einschränkungen stellt eine systemische Verabreichung jedoch für gewöhnlich subtherapeutische Wirkstoffniveaus für das Auge bereit. Um wirksame intraoculare Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen, sind daher entweder eine unannehmbar hohe Dosis oder wiederholte herkömmliche Dosen erforderlich. Periokulare Injektionen dieser Verbindungen führen häufig dazu, daß der Wirkstoff schnell ausgewaschen und vom Auge über die periokulare Gefäßanordnung und die Weichteile in den allgemeinen Kreislauf entleert wird. Wiederholte intraokulare Injektionen können zu schweren, häufig blind machenden Komplikationen, wie beispielsweise Netzhautablösung und Endophthalmitis, führen. Die photodynamische Therapie ist eine neue Technologie, für welche die langfristige Wirksamkeit größtenteils noch unbekannt ist.

nen zu erreichen, sind daher entweder eine unannehmbar hohe Dosis oder wiederholte herkömmliche Dosen erforderlich. Periokulare Injektionen dieser Verbindungen führen häufig dazu, daß der Wirkstoff schnell ausgewaschen und vom Auge über die periokulare Gefäßanordnung und die Weichteile in den allgemeinen Kreislauf entleert wird. Wiederholte intraokulare Injektionen können zu schweren, häufig blind machenden Komplikationen, wie beispielsweise Netzhautablösung und Endophthalmitis, führen. Die photodynamische Therapie ist eine neue Technologie, für welche die langfristige Wirksamkeit größtenteils noch unbekannt ist.

[0005] Um die mit den zuvor beschriebenen Behandlungen verbundenen Komplikationen zu verhindern und eine bessere Augenbehandlung bereitzustellen, schlugen die Forscher verschiedene Implantate vor, welche darauf abzielten, die Abgabe von Antiangiogeneseverbindungen an das Auge örtlich zu begrenzen. US-Patent Nr. 5,824,072 von Wong offenbart ein biologisch nicht angreifbares Polymerimplantat mit einem pharmazeutisch aktiven Agens, das darin angeordnet ist. Das pharmazeutisch aktive Agens diffundiert durch den Polymerkörper des Implantats in das Zielgewebe. Das pharmazeutisch aktive Agens kann Wirkstoffe zur Behandlung der Makuladegeneration und diabetischen Retinopathie umfassen. Das Implantat wird im wesentlichen innerhalb der Tränenflüssigkeit auf der Außenfläche des Auges über einem gefäßlosen Bereich angeordnet und kann in der Bindehaut oder in der Sklera; episkleral oder intraskleral über einem gefäßlosen Bereich; im wesentlichen innerhalb des suprachoroidalen Raumes über einem gefäßlosen Bereich, wie beispielsweise der Pars plana, oder einem operativ induzierten gefäßlosen Bereich; oder in direkter Verbindung mit dem Glaskörper verankert werden.

[0006] US-Patent Nr. 5,476,511 von Gwon et al. offenbart ein Polymerimplantat zur Anordnung unter der Bindehaut des Auges. Das Implantat kann verwendet werden, um neovaskuläre Inhibitoren zur Behandlung der ARMD und Wirkstoffe zur Behandlung von Retinopathien und Retinitis abzugeben. Das pharmazeutisch aktive Agens diffundiert durch den Polymerkörper des Implantats.

[0007] US-Patent Nr. 5,773,019 von Ashton et al. offenbart ein biologisch nicht angreifbares Polymerimplantat zur Abgabe von bestimmten Wirkstoffen, welche angiostatische Steroide und Wirkstoffe, wie beispielsweise Cyclosporin, zur Behandlung von Uveitis umfassen. Auch hier diffundiert das pharmazeutisch aktive Agens durch den Polymerkörper des Implantats.

[0008] Alle zuvor beschriebenen Implantate erfordern eine sorgfältige Konstruktion und Herstellung, tun eine kontrollierte Diffusion des pharmazeutisch

aktiven Agens durch einen Polymerkörper (d.h. Matrixvorrichtungen) oder eine Polymermembran (d.h. Reservoirvorrichtungen) zur gewünschten Therapiestelle zu ermöglichen. Die Wirkstofffreisetzung aus diesen Vorrichtungen hängt von den Porositäts- und Diffusionscharakteristiken der Matrix beziehungsweise der Membran ab. Diese Parameter müssen auf jede mit diesen Vorrichtungen zu verwendende Wirkstoffkomponente zugeschnitten werden. Folglich erhöhen diese Erfordernisse im allgemeinen die Komplexität und die Kosten solcher Implantate.

[0009] US-Patent Nr. 5,824,073 von Peyman offenbart einen Eindringkörper zur Positionierung im Auge. Der Eindringkörper weist einen erhöhten Abschnitt auf, welcher verwendet wird, um über dem Makulabereich des Auges gegen die Sklera zu drücken oder Druck darauf auszuüben. Dieses Patent offenbart, daß solch ein Druck die choroidale Kongestion und die Blutströmung durch die subretinale neovaskuläre Membran verringert, was wiederum Blutung und subretinale Flüssigkeitsansammlung verringert.

[0010] Das Dokument US-A-5 725 493 offenbart eine Wirkstoffabgabeeinrichtung für ein menschliches Auge, welche einen Körper mit einer konkav geformten Oberfläche zur Anordnung auf der Sklera des Auges und ein inneres Reservoir, das ein pharmazeutisch aktives Agens enthält, umfaßt.

[0011] Es besteht daher auf dem Gebiet biokompatibler Implantate ein Bedarf an einer operativ implantierbaren ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung, die zur sicheren, wirksamen, geschwindigkeitsgesteuerten, örtlich begrenzten Abgabe einer großen Vielfalt von pharmazeutisch aktiven Agenzien imstande ist. Das Operationsverfahren zur Implantation solch einer Vorrichtung sollte sicher, einfach und schnell sein und in einer ambulanten Umgebung durchgeführt werden können. Idealerweise sollte solch eine Vorrichtung leicht und wirtschaftlich herzustellen sein. Aufgrund seiner Flexibilität und seiner Fähigkeit, eine große Vielfalt von pharmazeutisch aktiven Agenzien abzugeben, sollte solch ein Implantat außerdem in ophthalmischen Untersuchungen verwendet werden können, um verschiedene Agenzien abzugeben, die einen spezifischen physischen Zustand im Patienten erzeugen. Solch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung wird insbesondere zur örtlich begrenzten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an das hintere Segment des Auges benötigt, um ARMD, CNV, Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödeme, Glaukome und Neuropathien zu bekämpfen.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung ist an eine Wirkstoffabgabeeinrichtung für ein menschliches Auge

gerichtet, wie in Patentanspruch 1 beschrieben. Bevorzugte Ausführungsformen werden in den abhängigen Patentansprüchen angegeben. Das menschliche Auge weist eine Sklera, einen unteren schrägen Muskel und eine Makula auf. Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung weist ein pharmazeutisch aktives Agens und eine Geometrie auf, welche die Implantation der Vorrichtung auf einer äußeren Oberfläche der Sklera unterhalb des unteren schrägen Muskels ermöglicht, wobei das pharmazeutisch aktive Agens über der Makula angeordnet wird. Aufgrund ihrer einzigartigen Geometrie ist die Vorrichtung insbesondere zur örtlich begrenzten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an das hintere Segment des Auges nützlich, um ARMD, CNV, Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödeme, Glaukome und Neuropathien zu bekämpfen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0013] Für ein besseres Verständnis der vorliegenden Erfindung und bezüglich weiterer Aufgaben und Vorteile davon wird auf die folgende Beschreibung in Verbindung mit den beiliegenden Zeichnungen verwiesen, wobei:

[0014] [Fig. 1](#) eine Seitenschnittansicht ist, welche das menschliche Auge und eine im hinteren Segment des Auges implantierte, ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung schematisch veranschaulicht;

[0015] [Fig. 2](#) eine detaillierte Querschnittansicht des Auges von [Fig. 1](#) entlang der Linie 2-2 ist;

[0016] [Fig. 3](#) eine dreidimensionale schematische Darstellung des menschlichen Auges in situ ist;

[0017] [Fig. 4](#) das Auge von [Fig. 3](#) nach einer teilweisen Entfernung des seitlichen geraden Muskels darstellt;

[0018] [Fig. 5](#) eine schematische Darstellung der Vorderansicht eines menschlichen Auges ist;

[0019] [Fig. 6](#) eine schematische Darstellung der Rückansicht eines menschlichen Auges ist;

[0020] [Fig. 7](#) eine perspektivische orbitale Ansicht einer ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung für das rechte menschliche Auge gemäß einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist;

[0021] [Fig. 8](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) ist, welche eine Schräge zum Zusammenpassen mit dem unteren schrägen Muskel aufweist;

[0022] [Fig. 9](#) eine perspektivische sklerale Ansicht

der ophthalmischen. Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 7](#) ist;

[0023] [Fig. 10](#) eine perspektivische Ansicht eines oval geformten Wirkstoffkerns oder einer oval geformten Wirkstofftablette zur Verwendung mit den ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtungen der vorliegenden Erfindung ist;

[0024] [Fig. 11](#) eine perspektivische Ansicht von zwei zusammenpassenden, halboval geformten Wirkstoffkernen oder -tabletten zur Verwendung mit den ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtungen der vorliegenden Erfindung ist;

[0025] [Fig. 12](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) für das linke menschliche Auge ist;

[0026] [Fig. 13](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 12](#) und [Fig. 14](#) ist, welche eine Schräge zum Zusammenpassen mit dem unteren schrägen Muskel aufweist;

[0027] [Fig. 14](#) eine perspektivische sklerale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) für das linke menschliche Auge ist;

[0028] [Fig. 15](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) ist, welche einen verjüngten longitudinalen Abschnitt der Vorrichtung aufweist;

[0029] [Fig. 16](#) eine perspektivische orbitale Ansicht einer verkürzten Version der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) ist;

[0030] [Fig. 17](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 16](#) ist, welche eine Schräge zum Zusammenpassen mit dem unteren schrägen Muskel aufweist;

[0031] [Fig. 18](#) eine perspektivische orbitale Ansicht einer ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung für das rechte menschliche Auge gemäß einer zweiten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist;

[0032] [Fig. 19](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 18](#) ist, welche eine Schräge zum Zusammenpassen mit dem unteren schrägen Muskel aufweist;

[0033] [Fig. 20](#) eine perspektivische orbitale Ansicht einer ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung für das rechte menschliche Auge gemäß einer dritten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist; und

[0034] [Fig. 21](#) eine perspektivische orbitale Ansicht der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung von [Fig. 20](#) ist, welche eine Schräge zum Zusammenpassen mit dem unteren schrägen Muskel aufweist.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0035] Die bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung und ihre Vorteile sind am besten unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) bis [Fig. 21](#) der Zeichnungen zu verstehen, wobei gleiche Bezugszeichen für gleiche und entsprechende Teile der verschiedenen Zeichnungen verwendet werden.

[0036] [Fig. 1](#) bis [Fig. 6](#) veranschaulichen verschiedene Teile des menschlichen Auges, die für ein vollständiges Verständnis der vorliegenden Erfindung wichtig sind. Zuerst unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) ist ein menschliches Auge **90** schematisch veranschaulicht. Das Auge **90** weist eine Hornhaut **92**, eine Linse **93**, einen Glaskörper **95**, eine Sklera **100**, eine Aderhaut **99**, eine Netzhaut **97** und einen Sehnerv **96** auf. Das Auge **90** ist im allgemeinen in ein vorderes Segment **89** und ein hinteres Segment **88** geteilt. Das vordere Segment **89** des Auges **90** umfaßt im allgemeinen die Teile des Auges **90** vor den Ora serrata **11**. Das hintere Segment **88** des Auges **90** umfaßt im allgemeinen die Teile des Auges hinter den Ora serrata **11**. Die Netzhaut **97** ist mit der Aderhaut **99** auf eine periphere Art und Weise nahe an der Pars plana **13** hinter der Sehnervenscheibe **19** physisch verbunden. Die Netzhaut **97** weist eine Makula **98** auf, die etwas seitlich zur Sehnervenscheibe **19** angeordnet ist. Wie auf dem Fachgebiet der Ophthalmologie allgemein bekannt ist, besteht die Makula **98** hauptsächlich aus Retinazapfen und bildet den Bereich der maximalen Sehschärfe in der Netzhaut **97**. Eine Tenon-Kapsel oder Tenon-Membran **101** befindet sich auf der Sklera **100**. Eine Bindehaut **94** deckt einen kurzen Bereich des Apfels des Auges **90** hinter dem Hornhautrand **115** (der Augapfelbindehaut) ab und faltet sich nach oben (der obere Blindsack) oder nach unten (der untere Blindsack), um die inneren Bereiche des oberen Augenlids **78** beziehungsweise des unteren Augenlids **79** abzudecken. Die Bindehaut **94** ist auf der Oberseite der Tenon-Kapsel **101** angeordnet.

[0037] Wie in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellt ist und im Folgenden ausführlicher beschrieben wird, wird die Vorrichtung **50** zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden des hintersten Segments vorzugsweise direkt unter der äußeren Oberfläche der Sklera **100** unter der Tenon-Kapsel **101** angeordnet. Außerdem wird die Vorrichtung **50** zur Behandlung von ARMD und CVD bei Personen vorzugsweise direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **100** unter der Tenon-Kapsel **101** mit einem inneren Kern der Vorrichtung **100** nahe an der Makula **98** angeordnet.

[0038] [Fig. 3](#) veranschaulicht ein linkes menschliches Auge **90** innerhalb seiner Augenhöhle **112**. Wie in [Fig. 3](#) zu sehen ist, verläuft der untere schräge Muskel **107** unter dem seitlichen geraden Muskel **105**. Die Ansatzlinie **107a** des unteren schrägen Muskels **107** an der Sklera **100** ist unmittelbar über dem oberen Rand des seitlichen geraden Muskels **105** angeordnet. Natürlich ist die Position des unteren schrägen Muskels in einem rechten menschlichen Auge **90** ein Spiegelbild seiner Position auf dem linken menschlichen Auge **90** von [Fig. 3](#).

[0039] Die Hornhaut **92**, die Bindehaut **94**, der obere gerade Muskel **103**, der untere gerade Muskel **104**, der obere schräge Muskel **106** und der Hornhautrand **115** sind in [Fig. 3](#) ebenfalls dargestellt.

[0040] [Fig. 4](#) stellt auf ähnliche Weise ein linkes menschliches Auge **90** innerhalb seiner Augenhöhle **112** dar. Allerdings ist in [Fig. 4](#) ein Teil des seitlichen geraden Muskels **105** nicht dargestellt, um die Sichtbarkeit des Teils der Sklera **100** und des Sehnervs **96** zu ermöglichen, der für gewöhnlich durch den Muskel verborgen ist. In [Fig. 4](#) ist eine Ansatzlinie **107b** des unteren schrägen Muskels **107** an der Sklera **100** tiefer als die Ansatzlinie **107a** von [Fig. 3](#), was die charakteristische physiologische Variabilität der Ansatzlinie des unteren schrägen Muskels im menschlichen Auge andeutet.

[0041] [Fig. 5](#) veranschaulicht schematisch eine Vorderansicht des menschlichen Auges **90** mit seinen vier geraden Muskeln, nämlich dem oberen geraden Muskel **103**, dem mittleren geraden Muskel **108** dem unteren geraden Muskel **104** und dem seitlichen geraden Muskel **105**. [Fig. 5](#) stellt auch die Beziehung zwischen dem Hornhautrand, der in [Fig. 5](#) durch die Umfangslinie **115** dargestellt ist, und den Ansatzlinien der geraden Muskeln, die in [Fig. 5](#) durch die Umfanglinien **113** dargestellt sind, dar.

[0042] Die Rückansicht des menschlichen Auges **90** ist in [Fig. 6](#) schematisch dargestellt. [Fig. 6](#) zeigt die Lage des oberen geraden Muskels **103**, des seitlichen geraden Muskels **105**, des unteren geraden Muskels **104**, des mittleren geraden Muskels **108**, des oberen schrägen Muskels **106**, des unteren schrägen Muskels **107** und seiner Ansatzlinie **107a**, des Sehnervs **96**, der Ziliargefäße **109**, der Sklera **100**, des skleralen Bereichs **110** über der Makula **98**, der langen Ziliararterien **111** und der Strudelvenen **114**.

[0043] [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) veranschaulichen schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **50** für das rechte menschliche Auge gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung **50** kann in jedem Fall verwendet werden, in dem eine örtlich begrenzte Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Agens an das

Auge erforderlich ist. Die Vorrichtung **50** ist insbesondere zur örtlich begrenzten Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an das hintere Segment des Auges nützlich. Eine bevorzugte Verwendung für die Vorrichtung ist die Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an die Netzhaut nahe an der Makula zur Behandlung von ARMD, choroidaler Neovaskularisation (CNV), Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödem, Glaukomen und Neuropathien.

[0044] Die Vorrichtung **50** umfaßt im allgemeinen einen Körper **21** mit einer konvex gewölbten orbitalen Oberfläche **12** und einer konkav gewölbten skleralen Oberfläche **14**. Die sklerale Oberfläche **14** ist mit einem Krümmungsradius ausgeführt, der den direkten Kontakt mit der Sklera **100** ermöglicht. Vorzugsweise ist die sklerale Oberfläche **14** mit einem Krümmungsradius gleich dem Krümmungsradius **91** eines durchschnittlichen menschlichen Auges **90** ausgeführt (siehe [Fig. 1](#)). Die orbitale Oberfläche **12** ist vorzugsweise mit einem Krümmungsradius ausgeführt, der die Implantation unter der Tenton-Kapsel **101** ermöglicht. Von oben gesehen weist der Körper **21** vorzugsweise eine im allgemeinen „F-förmige“ Geometrie mit einem longitudinalen Abschnitt **15**, einem transversalen Abschnitt **18** und einem Knie **32** dazwischen auf. Der longitudinale Abschnitt **15** und der transversale Abschnitt **18** sind so an einem Knie **32** verbunden, daß sie einen Winkel von etwa neunzig Grad bilden. Der longitudinale Abschnitt **15** weist ein proximales Ende **25**, eine abgerundete Kante **24**, einen Anschlag **36** und eine Aussparung **42** auf. Wie hierin im Folgenden ausführlicher beschrieben, ist die Aussparung **42** zur Aufnahme des Ursprungs des unteren schrägen Muskels **107** ausgelegt. Der Anschlag **36** definiert den unteren Teil der Aussparung **42** und ist vom Rest der im allgemeinen konvexen orbitalen Oberfläche **12** vorzugsweise etwas erhöht. Wie im Folgenden ausführlicher beschrieben, ist der Anschlag **32** so ausgelegt, daß er ein übermäßiges Vorrücken der Vorrichtung **50** zum Sehnerv **96** durch den Kontakt mit dem vorderen Rand des unteren schrägen Muskels **107** verhindert. Der transversale Abschnitt **18** weist ein distales Ende **58**, eine abgerundete Kante **28** und eine Vertiefung oder einen Hohlraum **20** mit einer Öffnung **64** zur skleralen Oberfläche **14** auf. Die Vertiefung **20** und die Öffnung **64** weisen vorzugsweise eine im allgemeinen ovale Form auf. Wie hierin im Folgenden ausführlicher erklärt, ermöglicht es der transversale Abschnitt **18**, daß der Hohlraum **20** direkt über dem Bereich der Sklera **100**, der über der Makula **98** liegt, angeordnet wird.

[0045] Ein innerer Kern **81**, welcher in [Fig. 10](#) dargestellt ist, wird in der Vertiefung **20** angeordnet. Wie in [Fig. 10](#) dargestellt, ist der innere Kern **81** vorzugsweise eine Tablette, welche ein oder mehr pharmazeutisch aktive Agenzien enthält. Die Tablette **81** weist vorzugsweise einen im allgemeinen ovalen Körper **46** mit einer konkav gewölbten skleralen

Oberfläche **85** und einer konvex gewölbten orbitalen Oberfläche **86** auf. Der Körper **46** weist vorzugsweise auch eine periphere Schrägkante **87** darauf angeordnet auf. Alternativ kann der innere Kern **81**, wie in [Fig. 11](#) dargestellt, zusammenpassende halbovale Tabletten **82a** und **82b** umfassen. Die Tablette **82a** weist vorzugsweise einen Körper **47** auf, der mit einer Hälfte des Körpers **46** der Tablette **81** identisch ist. Die Tablette **82b** weist einen Körper **48** auf, der gleich der gegenüberliegenden Hälfte des Körpers **46** der Tablette **81** ist. In einer weiteren Alternative können der innere Kern **81** oder die inneren Kerne **82a** und **82b** eine herkömmliche Hydrogel-, Gel-, Pasten- oder andere halb feste Dosierungsform mit einem oder mehr pharmazeutisch aktiven darin eingebrachten Agenzien aufweisen.

[0046] Um auf [Fig. 9](#) zurückzukommen, ist vorzugsweise ein Rückhalteelement **62** nahe an der Öffnung **64** angeordnet. Das Rückhalteelement **62** verhindert, daß der innere Kern **81** aus der Vertiefung **20** fällt. Wenn der innere Kern **81** eine Tablette ist, ist das Rückhalteelement **62** vorzugsweise ein kontinuierlicher Kranz oder eine kontinuierliche Lippe, die peripher um die Öffnung **64** angeordnet und zur Aufnahme der Schrägkante **87** der Tablette **81** ausgelegt ist. Alternativ kann das Rückhalteelement **62** ein oder mehr Elemente umfassen, welche sich vom Körper **21** in die Öffnung **64** erstrecken.

[0047] Obwohl in [Fig. 9](#) bis [Fig. 11](#) nicht dargestellt, kann der innere Kern **81** alternativ eine Suspension, eine Lösung, ein Pulver oder eine Kombination davon umfassen, welche ein oder mehr pharmazeutisch aktive Agenzien enthalten.

[0048] Die Geometrie und die Abmessungen der Vorrichtung **50** maximieren die Kommunikation zwischen dem pharmazeutisch aktiven Agens des inneren Kerns **81** und dem Gewebe, das unter der skleralen Oberfläche **14** liegt. Die sklerale Oberfläche **14** berührt vorzugsweise physisch die äußere Oberfläche der Sklera **100**. Alternativerweise kann die sklerale Oberfläche **14** nahe an der äußeren Oberfläche der Sklera **100** angeordnet werden. Zum Beispiel kann die Vorrichtung **50** in den periokularen Geweben unmittelbar über der äußeren Oberfläche der Sklera **100** oder intralaminar innerhalb der Sklera **100** angeordnet werden.

[0049] Der Körper **21** umfaßt vorzugsweise ein biokompatibles, biologisch nicht angreifbares Material. Der Körper **21** umfaßt insbesondere eine biokompatible, biologisch nicht angreifbare Polymerzusammensetzung. Die Polymerzusammensetzung kann ein Homopolymer, ein Copolymer, geradlinig, verzweigt, vernetzt, oder eine Mischung sein. Beispiele für Polymere, die zur Verwendung in der Polymerzusammensetzung geeignet sind, umfassen Silikon, Polyvinylalkohol, Ethylenvinylacetat, polyaktische

Säure, Nylon, Polypropylen, Polycarbonat, Zellulose, Zelluloseacetat, Polyglykolsäure, polyaktische Glykolsäure, Zelluloseester, Polyethersulfon, Acryle, ihre Derivate und Kombinationen davon. Beispiele für geeignete weiche Acryle werden im US-Patent Nr. 5,403,901 ausführlicher offenbart. Die Polymerzusammensetzung umfaßt am besten Silikon. Natürlich kann die Polymerzusammensetzung auch andere herkömmliche Materialien umfassen, welche ihre physikalischen Eigenschaften beeinflussen, die, ohne darauf beschränkt zu sein, Porosität, Gewundenheit, Durchlässigkeit, Steifheit, Härte und Glätte umfassen. Beispielhafte Materialien, welche bestimmte dieser physikalischen Eigenschaften beeinflussen, umfassen herkömmliche Weichmacher, Füllstoffe und Gleitmittel. Die Polymerzusammensetzung kann andere herkömmliche Materialien umfassen, welche ihre chemischen Eigenschaften beeinflussen, die, ohne darauf beschränkt zu sein, Toxizität und Hydrophobie, sowie die Wechselwirkung zwischen dem Körper **21** und dem Kern **81** umfassen. Der Körper **21** ist vorzugsweise undurchlässig für das pharmazeutisch aktive Agens des inneren Kerns **81**. Wenn der Körper **21** aus einer im allgemeinen elastischen Polymerzusammensetzung hergestellt wird, kann die Form der Vertiefung **20** etwas kleiner gemacht werden als die Form des inneren Kerns **81**. Diese Reibpassung sichert den inneren Kern **81** gut innerhalb der Vertiefung **20**. In dieser Ausführungsform kann der Körper **21** mit oder ohne ein Rückhalteelement **62** gebildet werden, und der innere Kern **81** kann mit oder ohne die Schrägkante **87** gebildet werden, falls gewünscht.

[0050] Der innere Kern **81** kann jedes ophthalmisch verträgliche, pharmazeutisch aktive Agens umfassen, das zur örtlich begrenzten Abgabe geeignet ist. Beispiele für pharmazeutisch aktive Agenzien, die für den inneren Kern **81** geeignet sind, sind infektiionshemmende Mittel, welche ohne Einschränkung Antibiotika, Antivirusmittel und pilztötende Mittel umfassen; antiallergische Mittel und Mastzellenstabilisatoren; steroidische und nicht steroidische entzündungshemmende Agenzien; Cyclooxygenaseinhibitoren, welche ohne Einschränkung die Inhibitoren Cox I und Cox II umfassen; Kombinationen von infektiionshemmenden und entzündungshemmenden Agenzien; Antiglaukomagenzien, welche ohne Einschränkung Adrenergika, β -Rezeptorenblocker, α -Rezeptorenagonisten, Parasympathikomimetika, Cholinesteraseinhibitoren, Carboanhydraseinhibitoren und Prostaglandine; Kombinationen von Antiglaukomagenzien; Antioxidationsmittel; Ernährungszusätze; Wirkstoffe zur Behandlung von zystoiden Makulaödemen, welche ohne – Einschränkung nicht steroidische entzündungshemmende Agenzien umfassen; Wirkstoffe zur Behandlung von ARM, welche ohne Einschränkung Angiogeneseinhibitoren und Ernährungszusätze umfassen; Wirkstoffe zur Behandlung von Herpesinfektionen und okularen

CMV-Infektionen; Wirkstoffe zur Behandlung von proliferativer Vitreoretinopathie, welche ohne Einschränkung Antimetaboliten und Fibrinolytika umfassen; Wundmodulationsagenzien, welche ohne Einschränkung Wachstumsfaktoren umfassen; Antimetaboliten; neuroprotektive Wirkstoffe, welche ohne Einschränkung Eliprodil umfassen; und angiostatische Steroide zur Behandlung von Krankheiten oder Leiden des hinteren Segments des Auges, welche ohne Einschränkung ARMD, CNV, Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödeme und Glaukome umfassen. Solche angiostatischen Steroide werden in den US-Patenten Nr. 5,679,666 und 5,770,592 ausführlicher offenbart. Bevorzugte solcher angiostatischer Steroide umfassen 4,9(11)-Pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-dion und 4,9(11)-Pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-dion-21-acetat. Ein bevorzugtes nicht steroidisches entzündungshemmendes Mittel zur Behandlung von zystoiden Makulaödemem ist Nepafenac. Der innere Kern **81** kann auch herkömmliche nicht aktive Trägerstoffe umfassen, um die Stabilität, Löslichkeit, Durchdringungsfähigkeit und andere Eigenschaften des aktiven Agens oder des Wirkstoffkerns zu verbessern.

[0051] Wenn der innere Kern **81** eine Tablette ist, kann er weitere herkömmliche Trägerstoffe umfassen, die zur Tablettenherstellung nötig sind, wie beispielsweise Füllstoffe und Gleitmittel. Solche Tabletten können unter Verwendung herkömmlicher Tablettenherstellungsverfahren erzeugt werden. Das pharmazeutisch aktive Agens wird vorzugsweise in der ganzen Tablette gleichmäßig verteilt. Zusätzlich zu herkömmlichen Tabletten kann der innere Kern **81** eine Spezialtablette umfassen, welche mit einer kontrollierten Geschwindigkeit biologisch erodiert und das pharmazeutisch aktive Agens freisetzt. Zum Beispiel kann solch eine Bioerosion durch hydrolytische oder enzymatische Spaltung erfolgen. Wenn der innere Kern **81** ein Hydrogel oder anderes Gel ist, können solche Gele mit einer kontrollierten Geschwindigkeit biologisch erodieren und das pharmazeutisch aktive Agens freisetzen. Alternativerweise können solche Gele biologisch nicht angreifbar sein, aber die Diffusion des pharmazeutisch aktiven Agens erlauben.

[0052] Die Vorrichtung **50** kann durch herkömmliche Polymerverarbeitungsverfahren hergestellt werden, welche Spritzgießen, Strangpressen, Pressspritzen und Pressformen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein. Vorzugsweise wird die Vorrichtung **50** unter Verwendung herkömmlicher Spritzgießtechniken gebildet. Der innere Kern **81** wird nach der Bildung des Körpers **21** der Vorrichtung **50** in der Vertiefung **20** angeordnet. Das Rückhalteelement **62** ist vorzugsweise elastisch genug, um zu ermöglichen, daß die Schrägkante **87** des inneren Kerns **81** durch die Öffnung **64** eingeführt wird, und dann in seine ursprüngliche Position zurückkehrt.

[0053] Die Vorrichtung **50** wird unter Verwendung der folgenden bevorzugten Technik, die in einer ambulanten Umgebung durchgeführt werden kann, direkt auf der äußeren Oberfläche der Sklera **100** unter der Tenon-Kapsel **101** mit der Vertiefung **20** und dem inneren Kern **81** direkt über dem Bereich der Sklera **100** über der Makula **98** vorzugsweise operativ eingebracht. Der Chirurg führt zuerst eine 8-mm-Peritomie in einem der Quadranten des Auges **90** durch. Vorzugsweise führt der Chirurg die Peritomie im infratemporalen Quadranten etwa 3 mm hinter dem Hornhautrand **115** des Auges **90** durch. Sobald der Einschnitt erfolgt ist, führt der Chirurg eine stumpfe Dissektion durch, um die Tenon-Kapsel **101** von der Sklera **100** zu trennen. Unter Verwendung einer Schere und der stumpfen Dissektion wird entlang der äußeren Oberfläche der Sklera **100** und unter dem unteren schrägen Muskel **107**, vorzugsweise dem unteren Rand des seitlichen geraden Muskels **105** folgend, ein anteroposteriorer Tunnel gebildet. Der untere schräge Muskel **107** wird dann mit einem Jamison-Muskelhaken erfaßt. Die Spitze des Hakens wird dann bis unmittelbar hinter den unter schrägen Muskel vorgeschoben, um einen Teil des Tunnels zu bilden, der den transversalen Abschnitt **18** der Vorrichtung aufnimmt. Sobald der Tunnel ausgebildet ist, verwendet der Chirurg eine Nuggett-Zange, um den transversalen Abschnitt **18** der Vorrichtung **50** so zu halten, daß die sklerale Oberfläche **14** der Sklera **100** zugekehrt ist und das distale Ende **58** des transversalen Abschnitts **18** vom Chirurgen entfernt ist. Der Chirurg führt die Vorrichtung **50** dann mit dem distalen Ende **58** zuerst auf der Ebene der Peritomie in den Tunnel ein. Sobald sie im Tunnel ist, schiebt der Chirurg die Vorrichtung **50** entlang des Tunnels zum unteren schrägen Muskel **107** vor, bis der Anschlag **36** den vorderen Rand des Muskels **107** berührt. Auf der Ebene des visualisierten unteren schrägen Muskels **107** dreht der Chirurg die Vorrichtung **50** unterhalb des Muskels **107** derart, daß der transversale Abschnitt **18** der Vorrichtung **50** in den Teil des Tunnels unmittelbar hinter dem unteren schrägen Muskel **107** eintritt. Wenn der Chirurg spürt, daß das Knie **32** nicht mehr weiter vorrücken kann, bewegt der Chirurg die Vorrichtung **50** etwas in einer anteroposterioren Richtung, um die Aufnahme des unteren schrägen Muskels **107** innerhalb der Aussparung **42** zwischen dem transversalen Abschnitt **18** und dem Anschlag **36** zu ermöglichen. Aufgrund der Aussparung **42** und der Lage der Vertiefung **20** nahe am distalen Ende **58** des transversalen Abschnitts **18** wird der innere Kern **81** direkt über dem Teil der Sklera **100** oberhalb der Makula **98** angeordnet. Das proximale Ende **25** des longitudinalen Abschnitts **15** kann dann an die Sklera **100** genäht werden. Der Chirurg schließt dann die Peritomie durch Nähen der Tenon-Kapsel **101** und der Bindehaut **94** an die Sklera **100**. Nach dem Schließen plaziert der Chirurg einen Streifen von Antibiotikasalbe auf der Operationswunde. Alle Nahtmaterialien sind vorzugsweise 7-0-Vic-

ryl-Nahtmaterialien. Zur Behandlung von ARMD und CNV ist das pharmazeutisch aktive Agens des inneren Kerns **81** vorzugsweise eines der angiostatischen Steroide, die in den US-Patenten Nr. 5,679,666 und 5,770,592 offenbart werden.

[0054] Die Geometrie des Körpers **21** der Vorrichtung, welche die konkave Beschaffenheit der skleralen Oberfläche **14**, die Form und die Lage des transversalen Abschnitts **18**, der Vertiefung **20**, der Öffnung **64**, des inneren Kerns **81** und des Rückhaltelements **62**, sowie die Form und die Lage der Aussparung **42** und des Anschlags **36** umfaßt, erleichtert die Abgabe einer pharmazeutisch wirksamen Menge des pharmazeutisch aktiven Agens aus dem inneren Kern **81** durch die Sklera **100**, die Aderhaut **99** und in die Netzhaut **97** und insbesondere in die Makula **98**. Das Fehlen einer Polymerschicht oder -membran zwischen dem inneren Kern **81** und der Sklera **100** verbessert und vereinfacht die Abgabe eines aktiven Agens an die Netzhaut **97** ebenfalls wesentlich.

[0055] Es wird angenommen, daß die Vorrichtung **50** verwendet werden kann, um in Abhängigkeit von den jeweiligen physiochemischen Eigenschaften des eingesetzten pharmazeutisch aktiven Agens eine pharmazeutisch wirksame Menge eines pharmazeutisch aktiven Agens für viele Jahre an die Netzhaut **97** abzugeben. Bedeutende physiochemische Eigenschaften umfassen Hydrophobie, Löslichkeit, Auflösungsgeschwindigkeit, Diffusionskoeffizient, Verteilungskoeffizient und Gewebeaffinität. Wenn der innere Kern **81** kein pharmazeutisch aktives Agens mehr enthält, kann der Chirurg die Vorrichtung **50** problemlos herausnehmen. Außerdem ermöglicht der vorgeformte Tunnel die Ersetzung einer alten Vorrichtung **50** durch eine neue Vorrichtung **50**.

[0056] **Fig. 8** veranschaulicht eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **60**, welche eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **50** ist und die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Wie in **Fig. 8** dargestellt, weist die Vorrichtung **60** eine Geometrie auf, die im wesentlichen ähnlich der Vorrichtung **50** von **Fig. 7** und **Fig. 9** ist, mit der Ausnahme, daß der orbitalen Oberfläche **12** des Körpers **21** nahe an der Aussparung **42** eine Schräge **45** hinzugefügt wurde. Die Schräge **45** ist eine abgeschrägte Fläche, die vorzugsweise von der skleralen Oberfläche **14** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **14** am zweiten Ende verläuft.

[0057] Alternativ kann die Schräge **45** von einer Stelle innerhalb der Kante **24** des longitudinalen Abschnitts **15** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verlaufen. Die Schräge **45** ermöglicht die Aufnahme des unteren schrägen Muskels **107** innerhalb der Aussparung **42** zwischen dem transversalen Abschnitt **18** und dem

Anschlag **36**, wenn die Vorrichtung **60** innerhalb des Auges **90** implantiert wird, wie hierin zuvor in Verbindung mit Vorrichtung **50** beschrieben. Die Vorrichtung **60** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0058] **Fig. 12** und **Fig. 14** veranschaulichen schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **70** für das linke menschliche Auge. Die Geometrie der Vorrichtung **70** ist ein Spiegelbild der Geometrie der Vorrichtung **50** für das rechte menschliche Auge, wie hierin zuvor in Verbindung mit **Fig. 7** und **Fig. 9** beschrieben. Die Verwendung der Vorrichtung **70** ist im wesentlichen identisch mit der Verwendung der Vorrichtung **50**, und die Vorrichtung **70** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0059] **Fig. 13** veranschaulicht eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **75** für das linke menschliche Auge, die eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **70** ist und die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Die Geometrie und die Verwendung der Vorrichtung **75** von **Fig. 13** sind im wesentlichen ähnlich der Geometrie und der Verwendung der Vorrichtung **60** von **Fig. 8**, mit der Ausnahme, daß die Vorrichtung **75** ein Spiegelbild der Vorrichtung **60** ist.

[0060] **Fig. 15** veranschaulicht schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **30**, die eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **50** ist und die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Wie in **Fig. 15** dargestellt, weist die Vorrichtung **30** eine Geometrie auf, die im wesentlichen der Vorrichtung **50** von **Fig. 7** und **Fig. 9** ähnelt, mit der Ausnahme, daß der longitudinale Abschnitt **15** von der Kante **24** aus gesehen eine verjüngte Dicke aufweist, die vorzugsweise an einer Stelle **33** beginnt und sich bis zum proximalen Ende **25** fortsetzt. Der Teil des longitudinalen Abschnitts **15** wird innerhalb des Auges **90** vorne angeordnet und ist möglicherweise für andere sichtbar. Daher kann die Vorrichtung **30** aufgrund ihrer verjüngten Dicke bequemer oder kosmetisch akzeptabler für den Patienten sein. Die Verwendung der Vorrichtung **30** von **Fig. 15** ist im wesentlichen ähnlich der Verwendung von Vorrichtung **50**, und die Vorrichtung **30** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0061] **Fig. 16** veranschaulicht schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **40**, die eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **50** ist und die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Wie in **Fig. 16** dargestellt, weist die Vorrichtung **40** eine Geometrie auf, die im wesentlichen der Vor-

richtung **50** von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) ähnelt, mit der Ausnahme, daß die Länge des longitudinalen Abschnitts **15** in Vorrichtung **40** in Bezug auf die Vorrichtung **50** verkürzt wurde. Ähnlich der Vorrichtung **30** kann dieses Verkürzen des longitudinalen Abschnitts **15** dazu führen, daß die Vorrichtung **40** bequemer oder kosmetisch akzeptabler für den Patienten ist. Die Verwendung der Vorrichtung **40** von [Fig. 16](#) ist im wesentlichen ähnlich der Verwendung von Vorrichtung **50**, und die Vorrichtung **40** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0062] [Fig. 17](#) veranschaulicht schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **80**, die eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **40** ist und die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Wie in [Fig. 17](#) dargestellt, weist die Vorrichtung **80** eine Geometrie auf, die im wesentlichen der Vorrichtung **40** von [Fig. 16](#) ähnelt, mit der Ausnahme, daß der orbitalen Oberfläche **12** des Körpers **21** nahe an der Aussparung **42** eine Schräge **45** hinzugefügt wurde. Die Schräge **45** ist eine abgeschrägte Fläche, die vorzugsweise von der skleralen Oberfläche **14** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verläuft. Alternativerweise kann die Schräge **45** von einem Punkt innerhalb der Kante **24** des longitudinalen Abschnitts **15** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verlaufen. Die Schräge **45** ermöglicht die Aufnahme des unteren schrägen Muskels **107** innerhalb der Aussparung **42** zwischen dem transversalen Abschnitt **18** und dem Anschlag **36**, wenn die Vorrichtung **80** innerhalb des Auges **90** implantiert wird, wie hierin zuvor in Verbindung mit Vorrichtung **50** beschrieben. Die Vorrichtung **80** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0063] [Fig. 18](#) veranschaulicht schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **65** für das rechte menschliche Auge gemäß einer zweiten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung **65** kann in jedem Fall verwendet werden, in dem eine örtlich begrenzte Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Agens an das Auge erforderlich ist. Die Vorrichtung **65** ist insbesondere zur örtlich begrenzten Abgabe von aktiven Agenzien an das hintere Segment des Auges nützlich. Eine bevorzugte Verwendung für die Vorrichtung **65** ist die Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an die Netzhaut nahe an der Makula zur Behandlung von ARMD, choroidaler Neovaskularisation (CNV), Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödemen, Glaukomen und Neuropathien.

[0064] Die Vorrichtung **65** umfaßt im allgemeinen einen Körper **29** mit einer konvex gewölbten orbitalen Oberfläche **12** und einer konkav gewölbten skleralen

Oberfläche **14** (nicht dargestellt). Die sklerale Oberfläche **14** ist mit einem Krümmungsradius ausgeführt, der den direkten Kontakt mit der Sklera **100** ermöglicht. Vorzugsweise ist die sklerale Oberfläche **14** mit einem Krümmungsradius gleich dem Krümmungsradius **91** eines durchschnittlichen menschlichen Auges **90** ausgeführt. Die orbitale Oberfläche **12** ist vorzugsweise mit einem Krümmungsradius ausgeführt, der die Implantation unter der Tenon-Kapsel **101** ermöglicht. Von oben gesehen weist der Körper **29** vorzugsweise eine „C-förmige“ Geometrie mit einem longitudinalen Abschnitt **17**, einem transversalen Abschnitt **18** und einem Knie **32** dazwischen auf.

[0065] Der longitudinale Abschnitt **17** und der transversale Abschnitt **18** sind vorzugsweise so am Knie **32** verbunden, daß sie einen Winkel von etwa neunzig Grad bilden. Der longitudinale Abschnitt **17** weist ein proximales Ende **25** und eine abgerundete Kante **24** auf. Ein Anschlag **37** bildet den „unteren“ Abschnitt der C-förmigen Geometrie und ist vom Rest der im allgemeinen konvexen orbitalen Oberfläche **12** vorzugsweise etwas erhöht. Eine Aussparung **42** ist im longitudinalen Abschnitt **17** angeordnet und wird durch den transversalen Abschnitt **18** und den Anschlag **37** definiert. Ähnlich der Aussparung **42** der Vorrichtung **50** von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) ist die Aussparung **42** von Vorrichtung **65** zur Aufnahme des Ursprungs des unteren schrägen Muskels **107** ausgelegt. Ähnlich dem Anschlag **36** von Vorrichtung **50** ist der Anschlag **37** so ausgelegt, daß er ein übermäßiges Vorrücken der Vorrichtung **65** zum Sehnerv **96** durch den Kontakt mit dem vorderen Rand des unteren schrägen Muskels **107** verhindert.

[0066] Der transversale Abschnitt **18** weist ein distales Ende **58**, eine abgerundete Kante **28** und eine Vertiefung oder einen Hohlraum **20** mit einer Öffnung **64** (nicht dargestellt) zur skleralen Oberfläche **14** (nicht dargestellt) zur Aufnahme eines inneren Kerns, der jenen ähnelt, die zuvor in Verbindung mit [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) beschrieben wurden, auf. Die Vertiefung **20** und die Öffnung **64** weisen vorzugsweise eine ovale Form auf.

[0067] Die Verwendung der Vorrichtung **65** ist im wesentlichen ähnlich der Verwendung von Vorrichtung **50**, wie hierin zuvor beschrieben. Die Vorrichtung **65** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0068] [Fig. 19](#) veranschaulicht schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **67**, die eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **65** ist und die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Wie in [Fig. 19](#) dargestellt, weist die Vorrichtung **67** eine Geometrie auf, die im wesentlichen der Vorrichtung **65** von [Fig. 16](#) ähnelt, mit der Ausnahme,

daß der orbitalen Oberfläche **12** des Körpers **29** nahe an der Aussparung **42** eine Schräge **45** hinzugefügt wurde. Die Schräge **45** ist eine abgeschrägte Fläche, die vorzugsweise von der skleralen Oberfläche **14** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verläuft. Alternativ kann die Schräge **45** von einem Punkt innerhalb der Kante **24** des longitudinalen Abschnitts **17** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verlaufen. Die Schräge **45** ermöglicht die Aufnahme des unteren schrägen Muskels **107** innerhalb der Aussparung **42** zwischen dem transversalen Abschnitt **18** und dem Anschlag **37**, wenn die Vorrichtung **67** innerhalb des Auges **90** implantiert wird, wie hierin zuvor in Verbindung mit Vorrichtung **50** beschrieben. Die Vorrichtung **67** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0069] [Fig. 20](#) veranschaulicht schematisch eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **52** für das rechte menschliche Auge gemäß einer dritten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung **52** kann in jedem Fall verwendet werden, in dem eine örtlich begrenzte Abgabe eines pharmazeutisch aktiven Agens an das Auge erforderlich ist. Die Vorrichtung **52** ist insbesondere zur örtlich begrenzten Abgabe von aktiven Agenzien an das hintere Segment des Auges nützlich. Eine bevorzugte Verwendung für die Vorrichtung **52** ist die Abgabe von pharmazeutisch aktiven Agenzien an die Netzhaut nahe an der Makula zur Behandlung von ARMD, choroidaler Neovaskularisation (CNV), Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödem, Glaukome und Neuropathien.

[0070] Die Vorrichtung **52** umfaßt im allgemeinen einen Körper **39** mit einer konvex gewölbten orbitalen Oberfläche **12** und einer konkav gewölbten skleralen Oberfläche **14** (nicht dargestellt). Die sklerale Oberfläche **14** ist mit einem Krümmungsradius ausgeführt, der den direkten Kontakt mit der Sklera **100** ermöglicht. Vorzugsweise ist die sklerale Oberfläche **14** mit einem Krümmungsradius gleich dem Krümmungsradius **91** eines durchschnittlichen menschlichen Auges **90** ausgeführt. Die orbitale Oberfläche **12** ist vorzugsweise mit einem Krümmungsradius ausgeführt, der die Implantation unter der Tenon-Kapsel **101** ermöglicht. Von oben gesehen weist der Körper **39** vorzugsweise eine im allgemeinen „L-förmige“ Geometrie mit einem longitudinalen Abschnitt **15**, einem transversalen Abschnitt **18** und einem Knie **32** dazwischen auf. Der longitudinale Abschnitt **15** und der transversale Abschnitt **18** sind vorzugsweise so am Knie **32** verbunden, daß sie einen Winkel von etwa neunzig Grad bilden. Ähnlich der Aussparung **42** der Vorrichtung **50** von [Fig. 7](#) und [Fig. 9](#) bilden der longitudinale Abschnitt **15** und der transversale Abschnitt **18** einen Bereich **43**, der zur Aufnahme des Ursprungs des unteren schrägen Muskels **107** ausge-

legt ist. Der longitudinale Abschnitt **15** weist ein proximales Ende **25** und eine abgerundete Kante **24** auf. Der transversale Abschnitt **18** weist ein distales Ende **58**, eine abgerundete Kante **28** und eine Vertiefung oder einen Hohlraum **20** mit einer Öffnung **64** (nicht dargestellt) zur skleralen Oberfläche **14** zur Aufnahme eines inneren Kerns, der jenen ähnelt, die zuvor in Verbindung mit [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) beschrieben wurden, auf. Die Vertiefung **20** und die Öffnung **64** weisen vorzugsweise eine ovale Form auf.

[0071] Die Verwendung der Vorrichtung **52** ist im wesentlichen ähnlich der Verwendung von Vorrichtung **50**, wie hierin zuvor beschrieben. Die Vorrichtung **52** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0072] [Fig. 21](#) veranschaulicht eine ophthalmische Wirkstoffabgabeeinrichtung **54**, eine leichte Modifikation der ophthalmischen Wirkstoffabgabeeinrichtung **52**, die für bestimmte Implantationen der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Wie in [Fig. 21](#) dargestellt, weist die Vorrichtung **54** eine Geometrie auf, die im wesentlichen der Vorrichtung **52** von [Fig. 20](#) ähnelt, mit der Ausnahme, daß der orbitalen Oberfläche **12** des Körpers **29** nahe am Bereich **43** eine Schräge **45** hinzugefügt wurde. Die Schräge **45** ist eine abgeschrägte Fläche, die vorzugsweise von der skleralen Oberfläche **14** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verläuft. Alternativ kann die Schräge **45** von einem Punkt innerhalb der Kante **24** des longitudinalen Abschnitts **15** an einem ersten Ende zur orbitalen Oberfläche **12** an einem zweiten Ende verlaufen. Die Schräge **45** ermöglicht die Aufnahme des unteren schrägen Muskels **107** innerhalb des Bereichs **43**, wenn die Vorrichtung **54** innerhalb des Auges **90** implantiert wird, wie hierin zuvor in Verbindung mit Vorrichtung **50** beschrieben. Die Vorrichtung **54** kann unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im wesentlichen jenen von Vorrichtung **50** ähneln.

[0073] Aus dem Vorhergesagten ist zu erkennen, daß die vorliegende Erfindung verbesserte Vorrichtungen und Verfahren zur sicheren, wirksamen, geschwindigkeitskontrollierten, örtlich begrenzten Abgabe einer Vielfalt von pharmazeutisch aktiven Agenzien an das Auge und insbesondere an das hintere Segment des Auges zur Bekämpfung von ARMD, CNV, Retinopathien, Retinitis, Uveitis, Makulaödem, Glaukome und Neuropathien bereitstellt. Das Operationsverfahren zum Implantieren solcher Vorrichtungen ist sicher, einfach, schnell und kann in einer ambulanten Umgebung durchgeführt werden. Solche Vorrichtungen sind leicht und wirtschaftlich herzustellen. Außerdem sind solche Vorrichtungen aufgrund ihrer Fähigkeit, eine große Vielfalt von pharmazeutisch aktiven Agenzien abzugeben, in klinischen Untersuchungen nützlich, um verschiedene

ophthalmische Agenzien abzugeben, die einen spezifischen physischen Zustand in einem Patienten erzeugen.

[0074] Die vorliegende Erfindung wird hierin als Beispiel veranschaulicht, und es können verschiedene Modifikationen durch einen Durchschnittsfachmann vorgenommen werden. Zum Beispiel können, obwohl die vorliegende Erfindung hierin zuvor in Bezug auf eine ophthalmische Wirkstoffabgabereinrichtung mit einer im allgemeinen „F-förmigen“, „C-förmigen“ oder „L-förmigen“ Geometrie, wenn von oben gesehen, beschrieben wurde, andere Geometrien verwendet werden, insbesondere wenn sie die Anordnung der Vorrichtung unter dem unteren schrägen Muskel und die Lage des pharmazeutisch aktiven Agens über der Makula ermöglichen, wenn die Vorrichtung auf der äußeren Oberfläche der Sklera und unter der Tenon-Kapsel des menschlichen Auges implantiert wird.

[0075] Es wird angenommen, daß die Funktionsweise und der Aufbau der vorliegenden Erfindung aus der vorhergehenden Beschreibung ersichtlich sind. Obwohl die Vorrichtung und die Verfahren, die zuvor dargestellt oder beschrieben wurden, als bevorzugt bezeichnet wurden, können verschiedene Änderungen und Modifikationen daran vorgenommen werden, ohne den Umfang der Erfindung, wie in den folgenden Patentansprüchen definiert, zu verlassen.

Patentansprüche

1. Wirkstoffabgabereinrichtung (**30, 40, 50, 52, 54, 60, 65, 67, 70, 75, 80**) für ein menschliches Auge (**90**), wobei das Auge eine Sklera (**100**), einen unteren schrägen Muskel (**107**) und eine Makula (**98**) aufweist und die Vorrichtung folgendes umfaßt: einen Körper (**21, 29, 39**) mit: einer konvex gewölbten orbitalen Oberfläche (**12**) und einer konkav gewölbten skleralen Oberfläche (**14**), wobei der Körper einen longitudinalen Abschnitt (**15, 17**), einen transversalen Abschnitt (**18**) und ein Knie (**32**) dazwischen aufweist, der longitudinale Abschnitt und der transversale Abschnitt an dem Knie so verbunden sind, daß sie einen Winkel von etwa 90° bilden, der longitudinale Abschnitt eine Aussparung (**42**) oder einen Bereich (**43**) zum Aufnehmen des Ursprungs des unteren schrägen Muskels aufweist und der transversale Abschnitt eine Vertiefung (**20**) mit einer Öffnung (**64**) zu der skleralen Oberfläche (**14**) aufweist, und einem inneren Kern (**81**), der ein pharmazeutisch aktives Agens umfaßt, wobei der innere Kern (**81**) durch die Öffnung (**64**) einsetzbar ist, um in der Vertiefung (**20**) angeordnet zu werden, wobei die Geometrie der Vorrichtung eine Implantation der Vorrichtung auf einer äußeren Oberfläche der Sklera unterhalb des unteren schrägen Muskels

(**107**) ermöglicht, und wobei das pharmazeutisch aktive Agens über der Makula angeordnet ist.

2. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei welcher der Körper (**21, 29, 39**) ein biokompatibles, biologisch nicht angreifbares Material umfaßt.

3. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei welcher der Körper (**21, 29, 39**) eine Polymerzusammensetzung umfaßt.

4. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 3, bei der die Polymerzusammensetzung ein oder mehrere Polymere umfaßt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die Silikon, Polyvinylalkohol, Ethylvinylacetat, polylaktische Säure, Nylon, Polypropylen, Polycarbonat, Zellulose, Zelluloseacetat, Polyglykolsäure, polylaktische Glykolsäure, Zelluloseester, Polyethersulfon und Acryle umfaßt.

5. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 3, bei der die Polymerzusammensetzung Silikon umfaßt.

6. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei welcher der Körper (**21, 29, 39**) für das pharmazeutisch aktive Agens undurchlässig ist.

7. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei welcher der innere Kern (**81**) eine Tablette ist.

8. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei welcher der innere Kern (**81**) eine halb feste Form aufweist und das pharmazeutisch aktive Agens in der halb festen Form verfügbar gemacht wird.

9. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei der die Geometrie der Vorrichtung eine Implantation der Vorrichtung unterhalb einer Tenon-Kapsel des menschlichen Auges ermöglicht.

10. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei der das pharmazeutisch aktive Agens Nepafenac ist.

11. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei der das pharmazeutisch aktive Agens eine Verbindung umfaßt, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche 4,9(11)-Pregnadien-17a,21-diol-3,20-dion und 4,9(11)-Pregnadien-17a,21-diol-3,20-dion-21-acetat umfaßt.

12. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, bei der das pharmazeutisch aktive Agens Eliprodil umfaßt.

13. Wirkstoffabgabereinrichtung nach Anspruch 1, die weiterhin ein Rückhalteelement (**62**) umfaßt, das sich von dem Körper (**21, 29, 39**) nahe an der Öffnung (**64**) erstreckt.

14. Wirkstoffabgabeeinrichtung nach Anspruch 1, bei der die Aussparung (42) oder ein Bereich (43) eine Schräge (45) umfaßt.

Es folgen 12 Blatt Zeichnungen

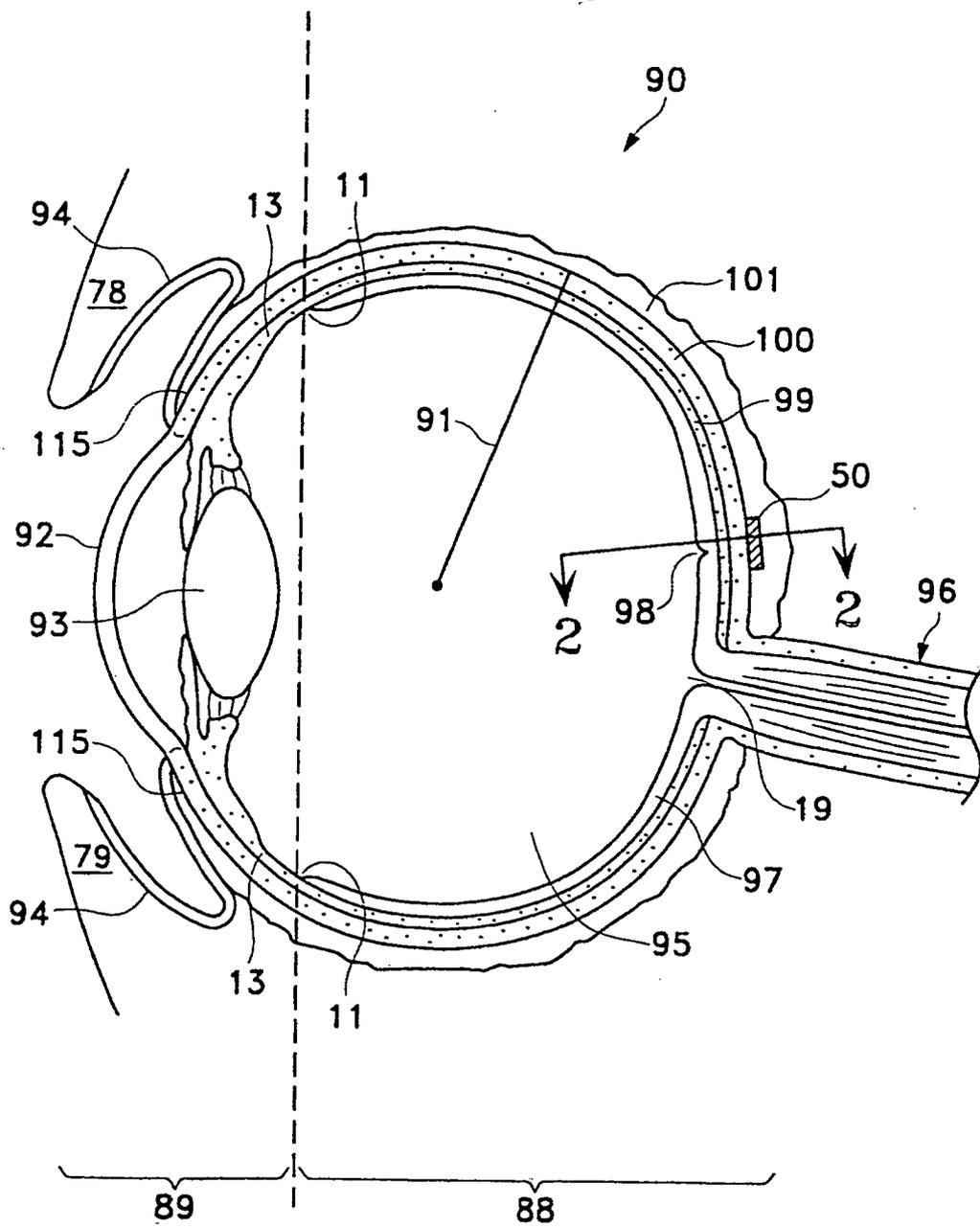


FIG. 1

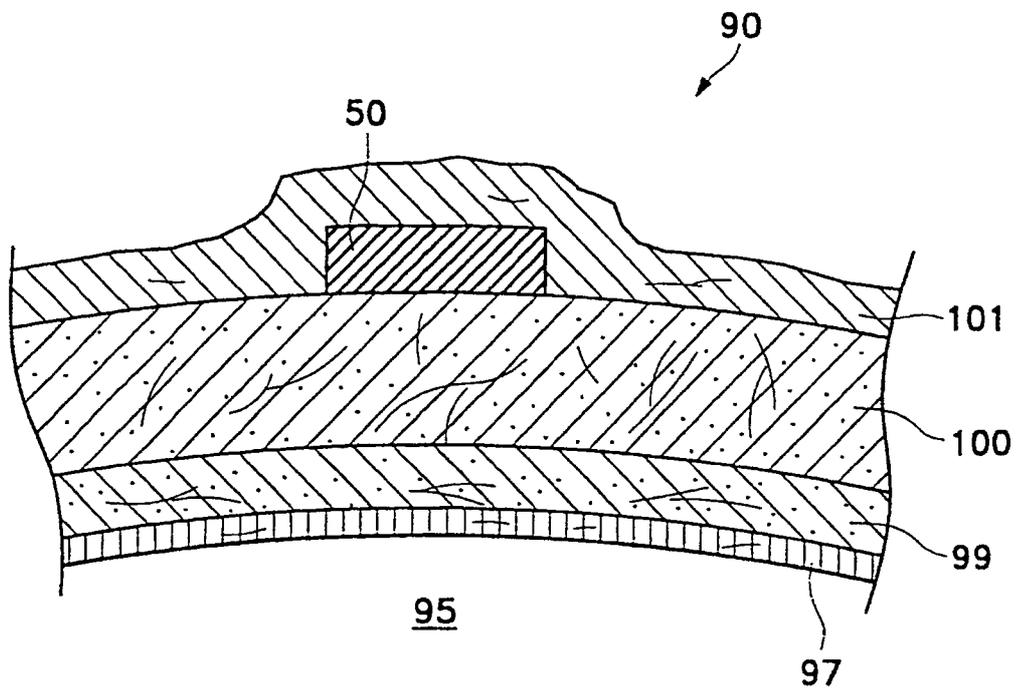


FIG. 2

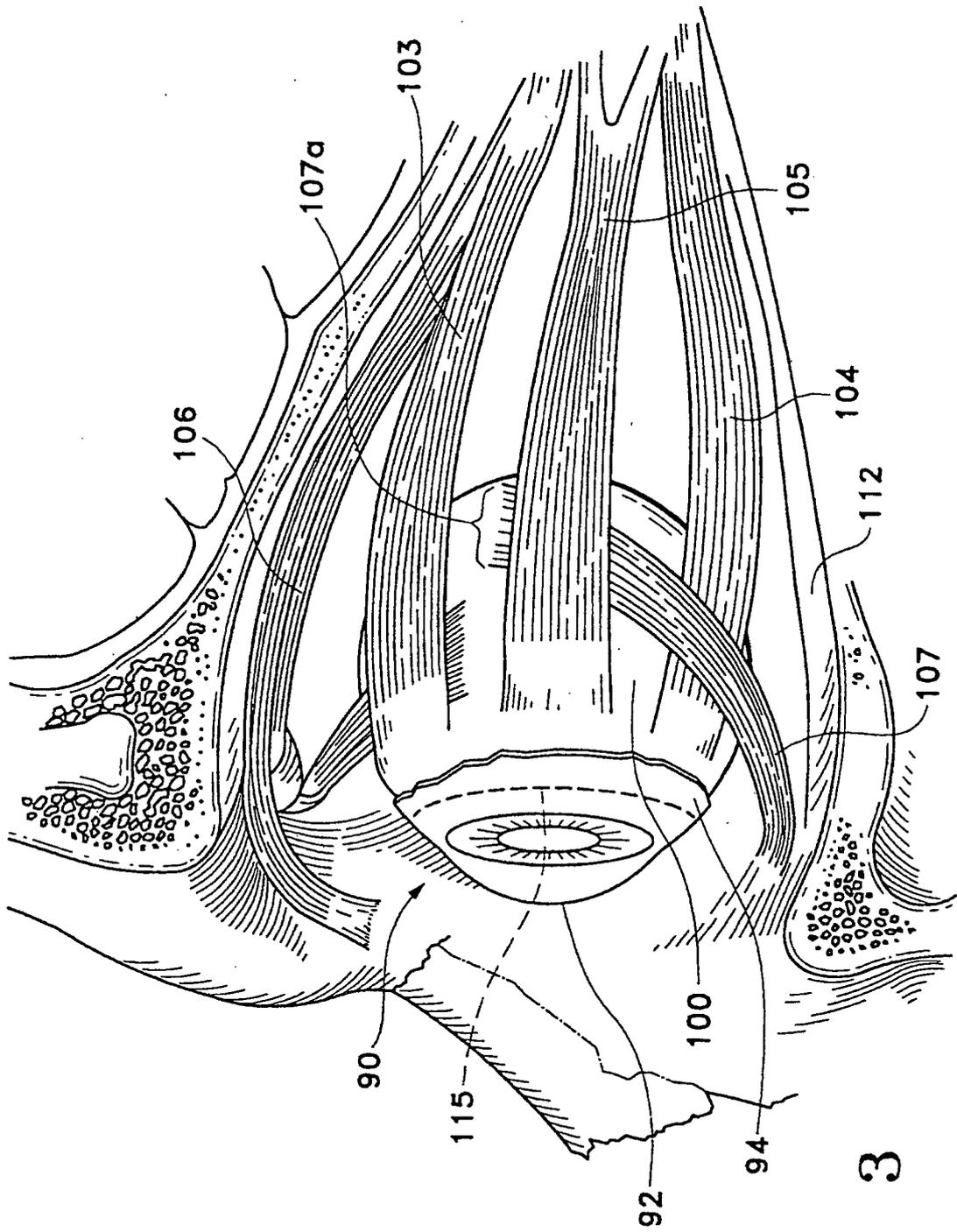


FIG. 3

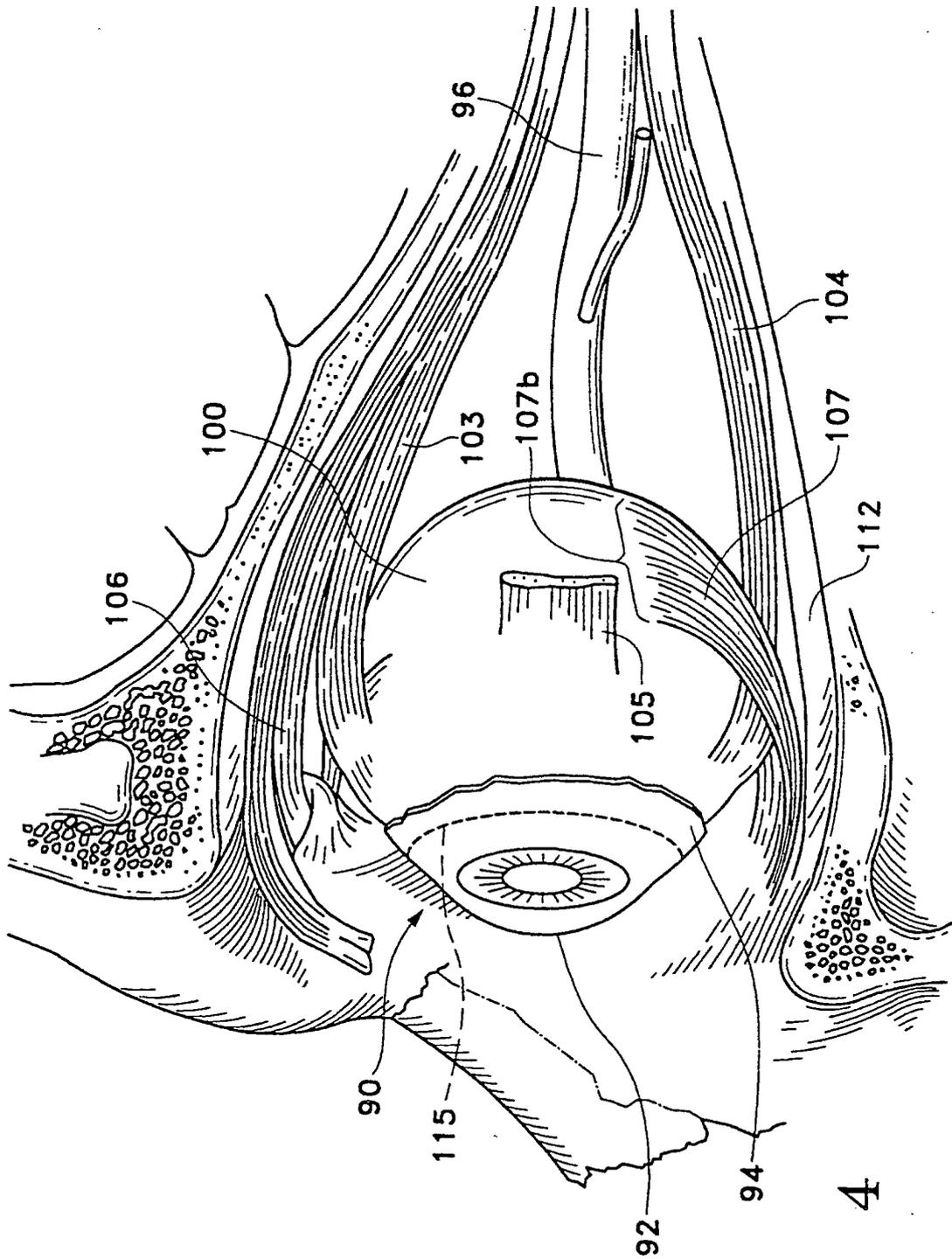


FIG. 4

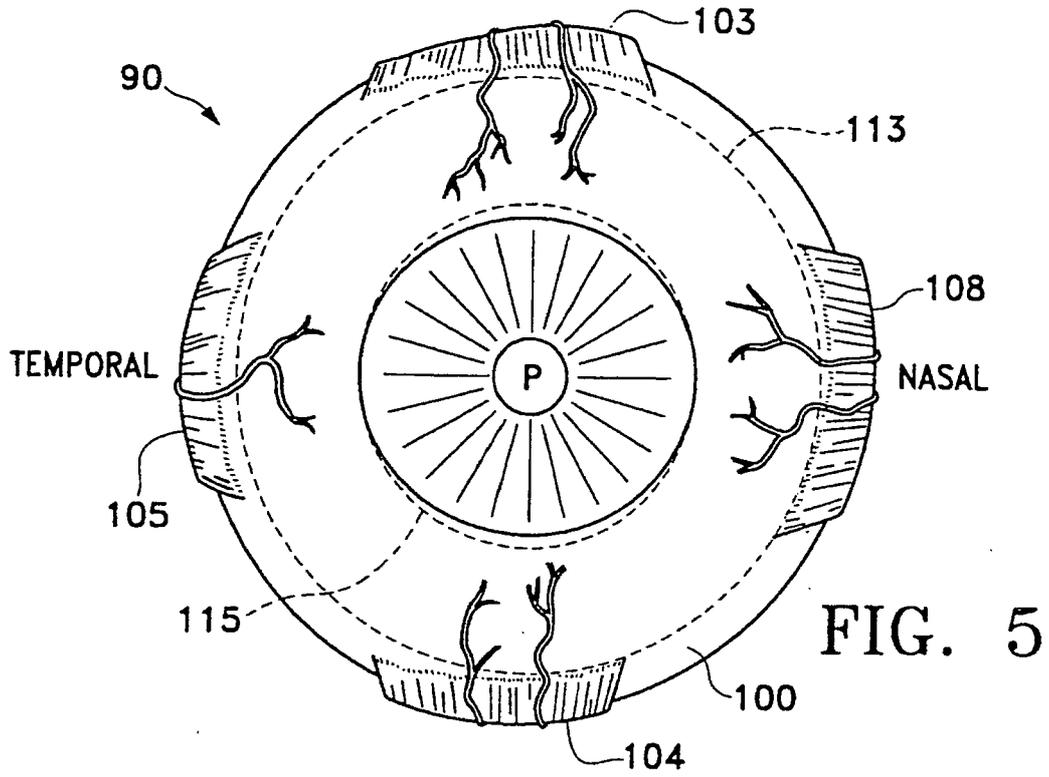


FIG. 5

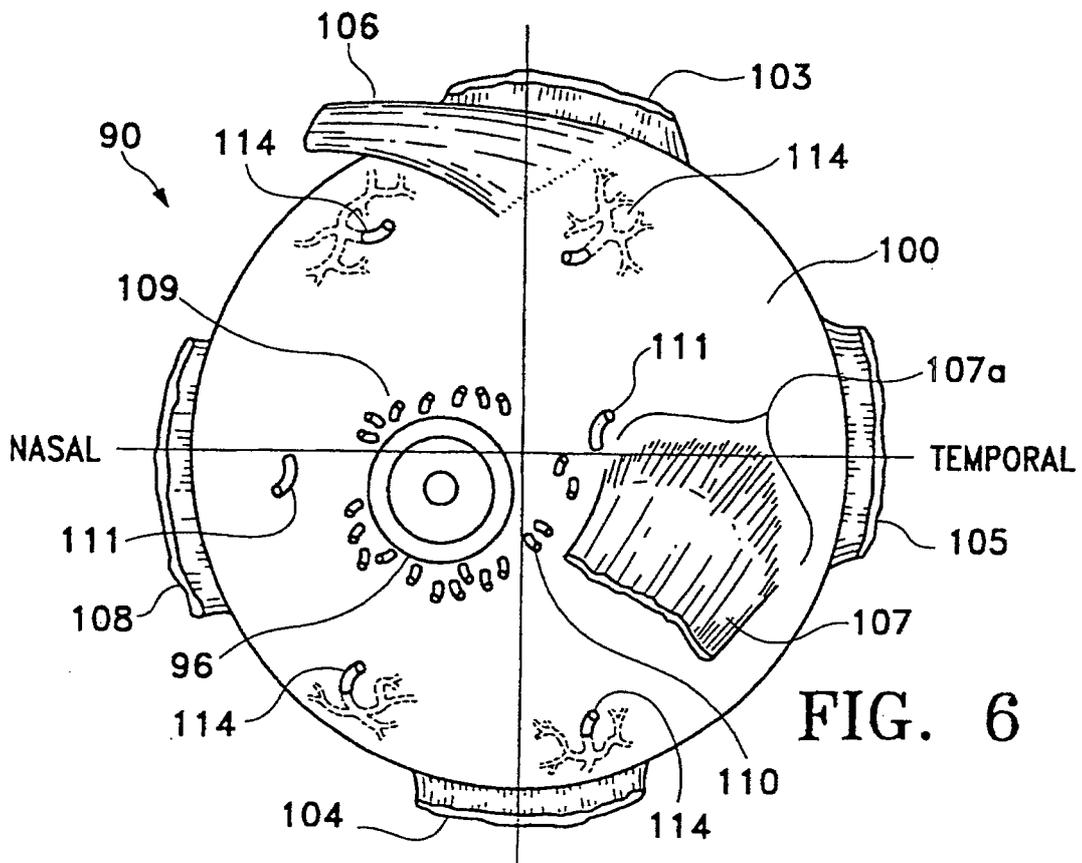


FIG. 6

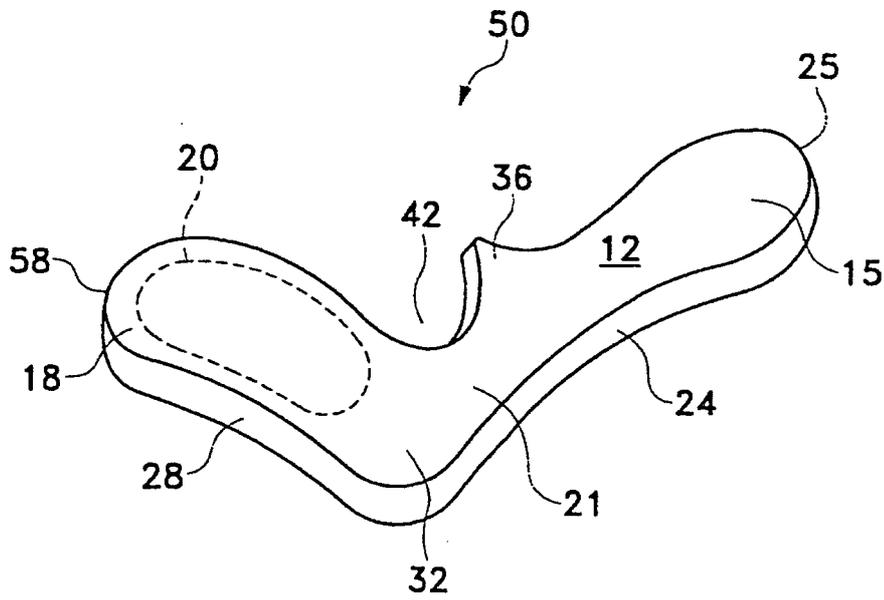


FIG. 7

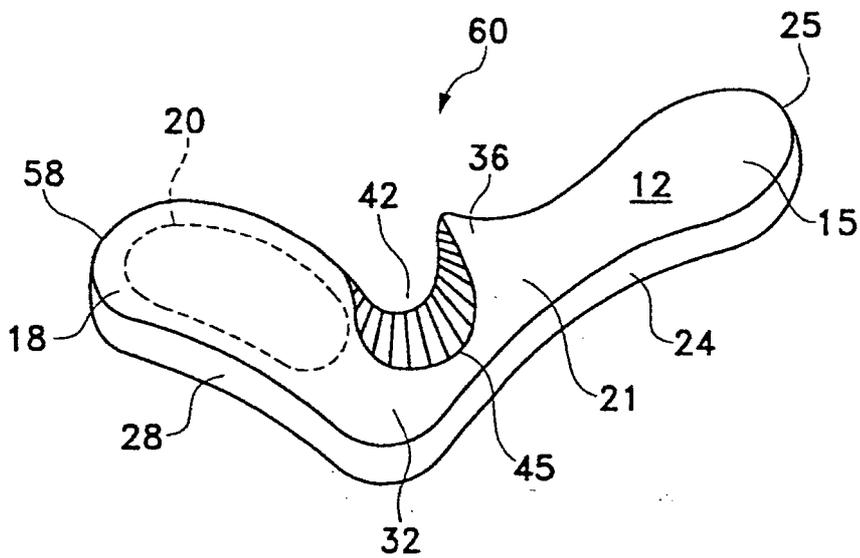


FIG. 8

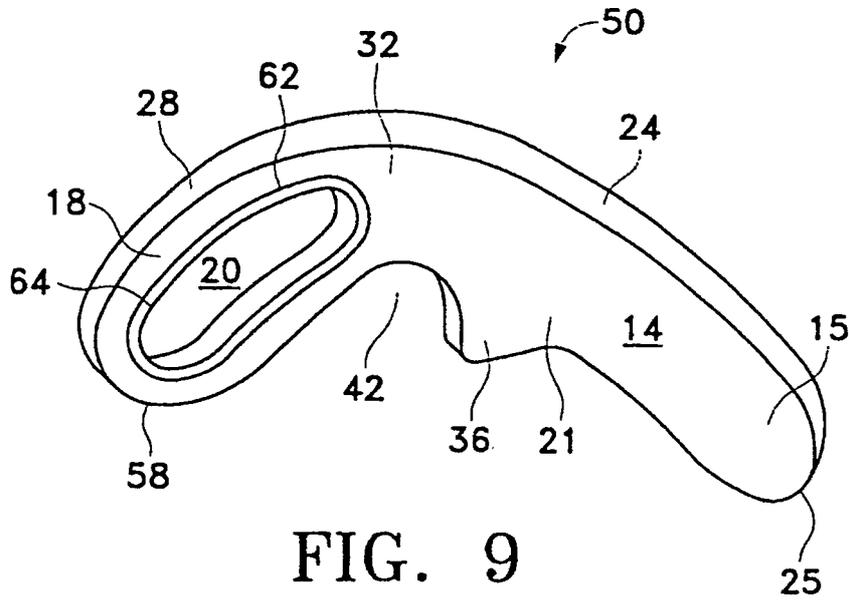


FIG. 9

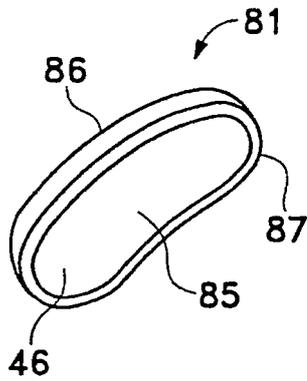


FIG. 10

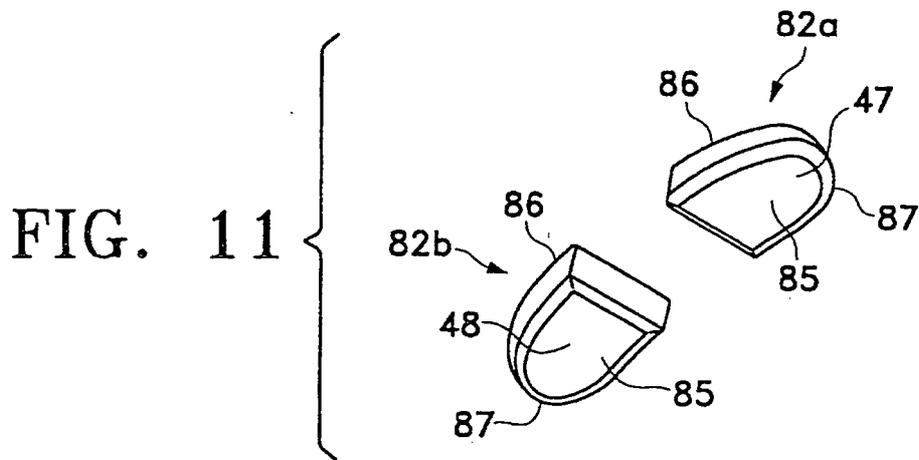


FIG. 11

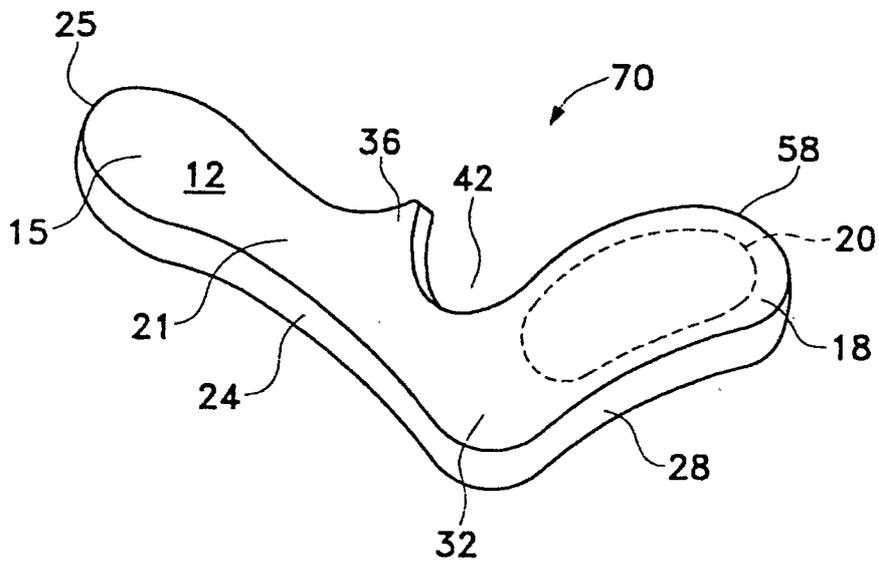


FIG. 12

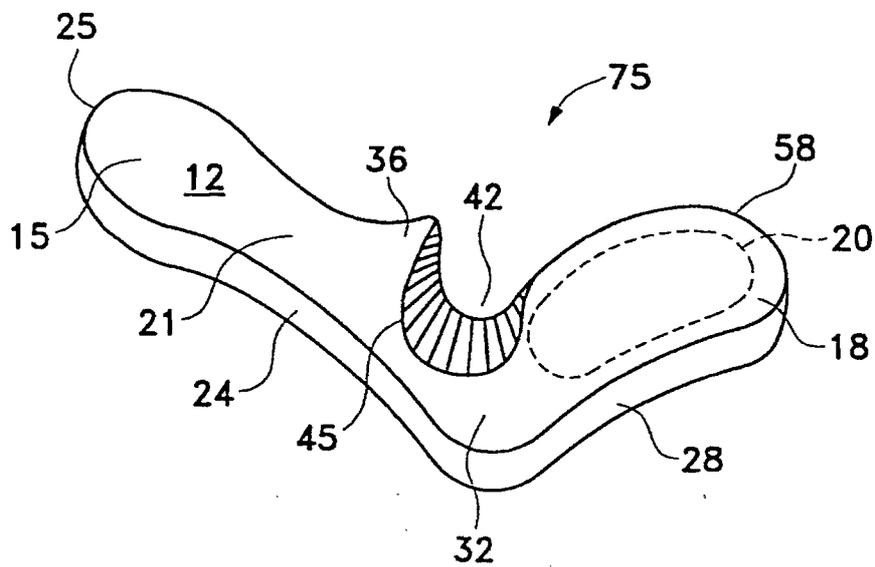
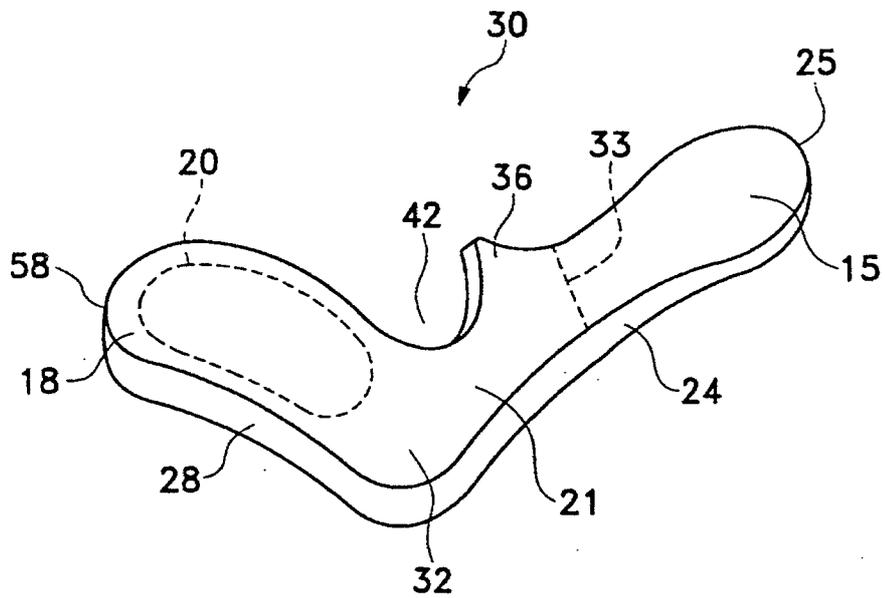
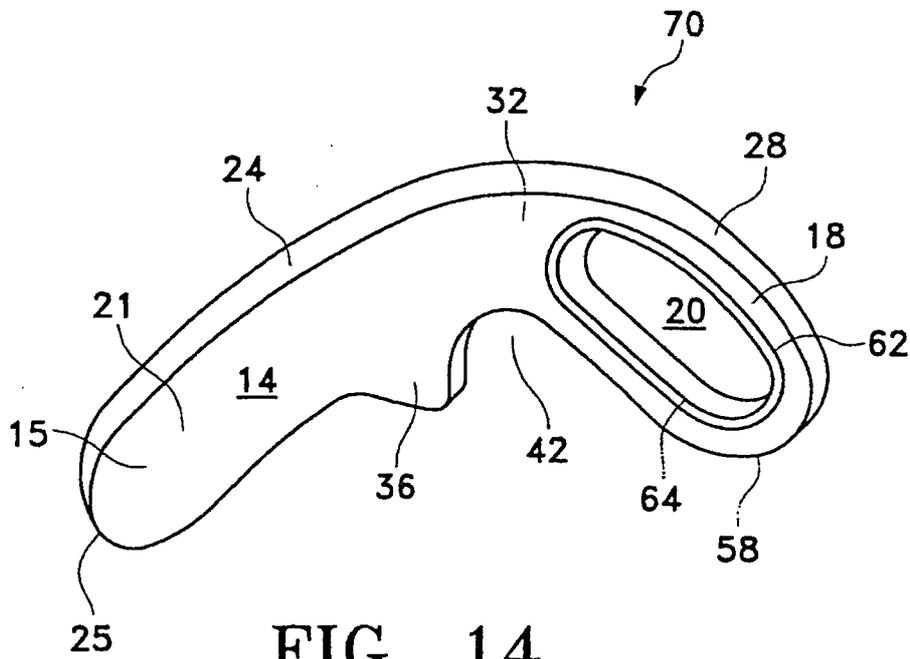


FIG. 13



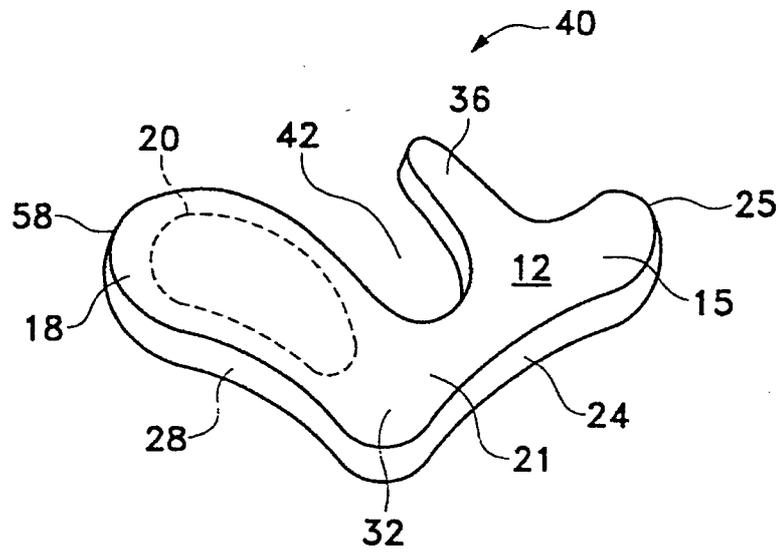


FIG. 16

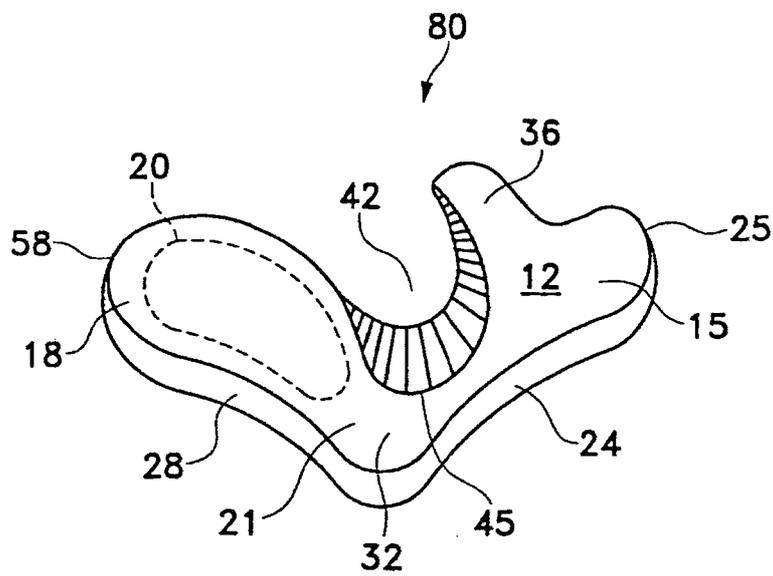


FIG. 17

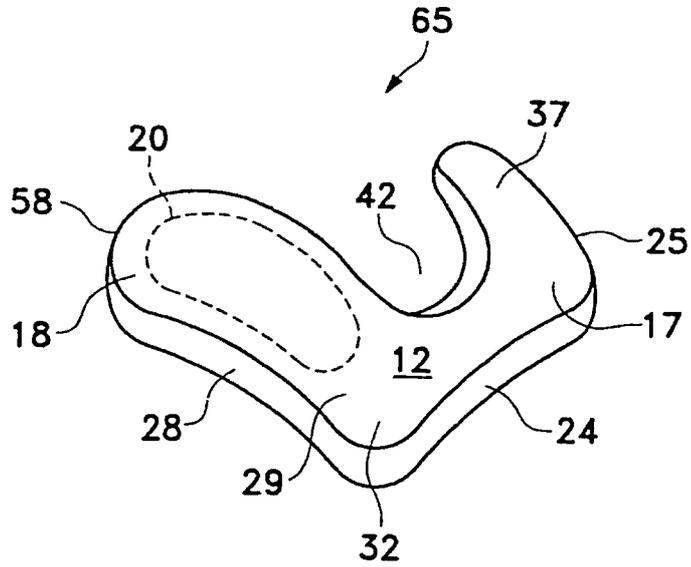


FIG. 18

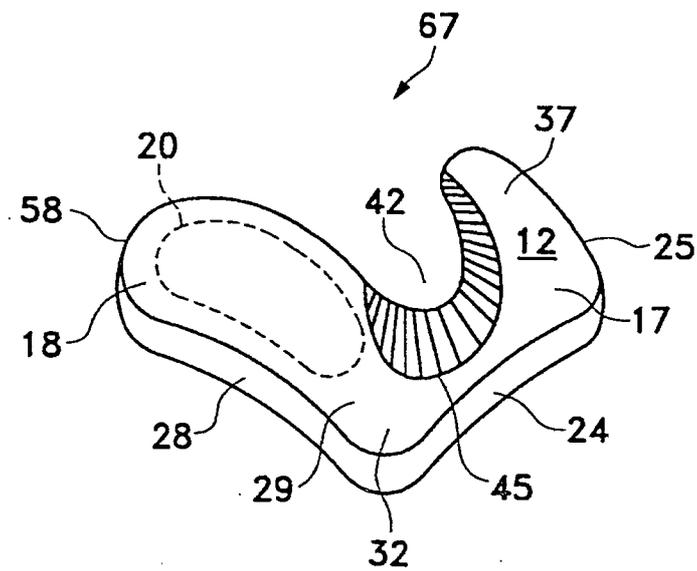


FIG. 19

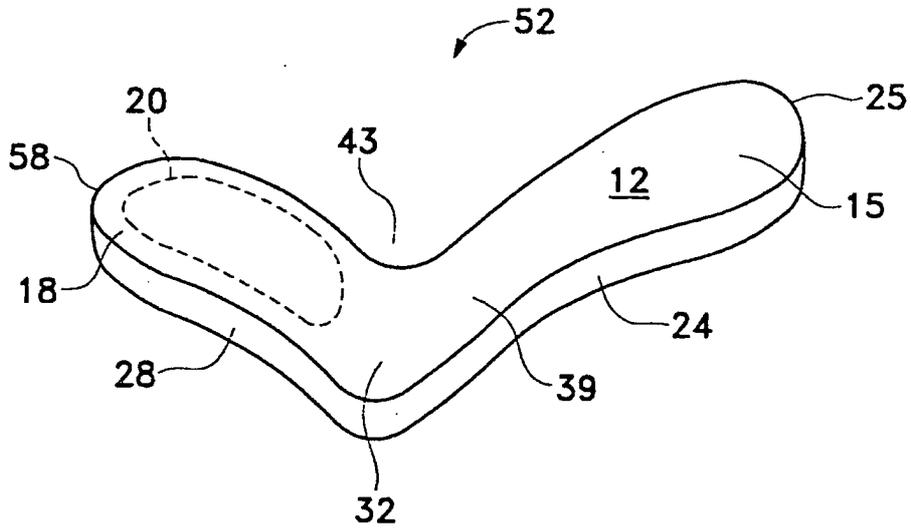


FIG. 20

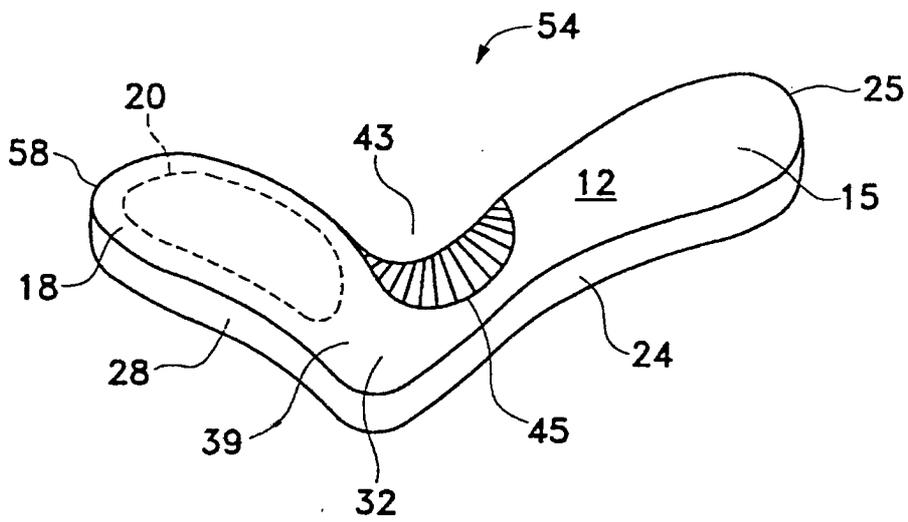


FIG. 21