(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 20 2007 016 424 U1** 2008.04.17

(12) # Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2007 016 424.6**
(22) Anmeldetag: **22.11.2007**
(47) Eintragungstag: **13.03.2008**
(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **17.04.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***A61M 37/00*** (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Microchips, Inc., Bedford, Mass., US

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
Reichert & Benninger Patentanwälte, 93047 Regensburg

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Minimal Invasive medizinische Implantate zur gesteuerten Medikamentenzuführung**

(57) Hauptanspruch: Implantierbare medizinische Vorrichtung (10) zur gesteuerten Medikamentenzuführung, gekennzeichnet durch:

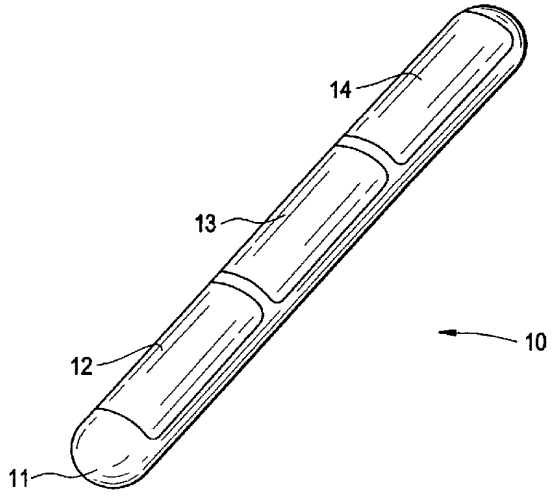
• einen länglichen Körper (11), der so bemessen ist, dass er ein minimal invasives und vollständiges Implantieren in einen Patienten erleichtert, wobei der längliche Körperabschnitt einen ersten, geschlossenen Endabschnitt, einen zweiten, geschlossenen Endabschnitt und einen Mittelabschnitt aufweist, der zwischen dem ersten, geschlossenen Endabschnitt und dem zweiten, geschlossenen Endabschnitt angeordnet ist;

• zwei oder mehr einzelne, in dem länglichen Körperabschnitt vorgesehene Behälter (16, 17, 18), von welchen jeder zumindest eine Öffnung besitzt;

• eine Medikamentenformulierung (20, 21, 22), die zumindest ein Medikament aufweist und in den zwei oder mehr einzelnen Behältern untergebracht ist, und

• Behälterdeckel (12, 13, 14), welche die zumindest eine Öffnung jedes Behälters verschließen;

• wobei die Freisetzung des Arzneimittels in vivo zumindest teilweise durch eine in vivo Auflösung oder ein Durchlässigwerden der einzelnen Behälterdeckel gesteuert wird.



Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die Erfindung liegt ganz allgemein auf dem Gebiet von Vorrichtungen und Verfahren zur gesteuerten Ausgabe oder Freisetzung der Inhalte von Behältern, im Besonderen medizinischen Implantatvorrichtungen.

[0002] Implantierbare medizinische Vorrichtungen zur Abgabe von Medikamenten an Patienten über längere Zeiträume hindurch sind bekannt. Die U.S. Patente 5,797,898, 6,527,762, 6,491,666, und 6,976,982 beschreiben Vorrichtungen für die Speicherung und die gesteuerte Freigabe von Medikamentenzusammensetzungen aus Einrichtungen mit Mehrfachbehältern. Eine Kategorie der Einrichtungen ermöglicht eine passiv gesteuerte Abgabe mehrfacher individueller Dosen eines Medikamentes. Die Behälter beinhalten ein Abgabesystem mit einem Medikament. Dabei kann das Abgabesystem jedes Behälters individuell „programmiert", z.B. formuliert werden, um eine ausgewählte Kinetik der Medikamentenabgabe zu ermöglichen, wobei sowohl die Zeit, zu der eine Abgabe beginnt, als auch die Abgaberate der Droge gesteuert wird. Die Abgabe aus den einzelnen Behältern kann gestaffelt sein, um komplexe Abgabeprofile zu ermöglichen. Es können Behälterdeckel vorgesehen sein, um Behälteröffnungen zu dem Zeitpunkt verschließen, zu dem eine Freigabe des Medikamentes gewünscht ist. Behälterdeckel können so ausgebildet sein, dass sie sich in vivo passiv auflösen oder durchlässig werden, um das Medikament freizusetzen. Es wäre erstrebenswert, verbesserte Ausführungen solcher implantierbarer medizinischer Vorrichtungen zur Verfügung zu stellen, z.B. für therapeutische oder prophylaktische Behandlungen. Es wäre auch erstrebenswert, eine Vorrichtung zu schaffen, die ein punktgenaues lokales Zuführen von einem oder mehreren Medikamenten über einen längeren Zeitraum in vivo, präzise an ausgewählte Gewebestrukturen ermöglicht, insbesondere eine Vorrichtung, die einem Patienten durch ein minimalinvasives Verfahren implantiert werden kann. Weiters wäre es erstrebenswert, die passiv gesteuerte Abgabe eines oder mehrerer Medikamente mit einem Bereich von Abgabeprofilen aus einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung zu ermöglichen, welche von solcher Größe und Form ist, dass sie ein Administrieren an eine Vielzahl von kleineren oder schwer zugänglichen Gewebestrukturen, insbesondere unter Anwendung minimal invasiver Techniken erlaubt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0003] Zur Lösung der genannten Aufgaben wird eine minimal invasiv implantierbare medizinische Vorrichtung zur gesteuerten Medikamentenzufuhr geschaffen, welche in einer Ausführungsform einen länglichen Körper aufweist, der so bemessen ist, dass er ein minimal invasives und vollständiges Implantieren in einen Patienten erleichtert, wobei der längliche Körperabschnitt einen ersten, geschlossenen Endabschnitt, einen zweiten, geschlossenen Endabschnitt und einen Mittelabschnitt aufweist, der zwischen dem ersten, geschlossenen Endabschnitt und dem zweiten, geschlossenen Endabschnitt angeordnet ist, zwei oder mehr einzelne, in dem länglichen Körperabschnitt vorgesehene Behälter, von welchen jeder zumindest eine Öffnung besitzt, eine Medikamentenformulierung, die zumindest ein Medikament aufweist und in den zwei oder mehr einzelnen Behältern untergebracht ist, und Behälterdeckel, welche die zumindest eine Öffnung jedes Behälters verschließen, wobei die Freisetzung des Arzneimittels in vivo zumindest teilweise durch eine in vivo Auflösung oder ein Durchlässigwerden der einzelnen Behälterdeckel gesteuert wird.

[0004] Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist der Mittelabschnitt im Wesentlichen rohrförmig und der erste und zweite Endabschnitt besitzen ein gerundetes Ende.

[0005] Die Vorrichtung kann zum Durchgang durch einen Trochar, eine Nadel oder einen Katheter geeignet sein.

[0006] Bei einer Ausführung ist der längliche Körper aus einem Polymer gebildet, bei einer anderen Ausführung ist der längliche Körper aus Metall gebildet. Die einzelnen Behälter können Mikrobehälter sein. Die Behälterdeckel, welche die zumindest eine Öffnung verschließen, können aus einem sich in vivo auflösenden Polymer bestehen. Zumindest zwei der Behälterdeckel können sich hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und/oder Dicke unterscheiden.

[0007] Die Medikamentenformulierung kann in fester Form vorliegen. Bei einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Medikamentenformulierung Mikro- oder Nanopartikel eines Medikamentes. Alternativ kann die Medikamentenformulierung in jedem Behälter in monolithischer Struktur vorliegen. Bei einer Ausführungsform beinhaltet das Medikament ein Protein, ein Peptid oder eine Nukleinsäure. Das Medikament kann auch eine Vakzine, ein chemotherapeutischer Wirkstoff oder ein Hormon sein.

[0008] Bei einer bevorzugten Ausführung besitzt zumindest einer der Behälter eine erste Öffnung und eine gegenüberliegende zweite Öffnung, wobei die beiden Öffnungen zueinander distal in Querrichtung des Mittelabschnittes des länglichen Körpers der Vorrichtung gelegen sind. Bei gewissen Ausführungsformen erstreckt sich zumindest einer der Behälter in de länglichen Körper im Wesentlichen in Querrichtung in eine Tiefe, die mehr als 50% der maximalen Querab-

messung des mittleren Körperabschnittes beträgt.

[0009] Bei einer speziellen Ausführungsform ist die Vorrichtung eine lineare Anordnung von drei oder mehr Behältern, von welchen jeder eine Medikamentenformulierung enthält und jeder einen separaten Behälterdeckel aufweist, der zumindest eine Öffnung jedes Behälters verschließt. Bei einer anderen Ausführungsform begrenzt der längliche Körper eine Mehrzahl von Behältern um den Umfang der Vorrichtung und die Behälter erstrecken sich im Wesentlichen über die gesamte Länge des länglichen Körpers.

[0010] Bei einer anderen Verwirklichung weisen implantierbare medizinische Vorrichtungen zur gesteuerten Medikamentenzuführung auf: eine erste feste Einheit einer Medikamentenformulierung mit zumindest einem Medikament, wobei die erste feste Einheit ein proximales Ende und ein distales Ende aufweist, und dazwischen eine oder mehrere äußere Längsflächen, eine zweite feste Einheit einer Medikamentenformulierung mit dem zumindest einem Medikament, wobei die zweite feste Einheit ein proximales Ende und ein distales Ende aufweist, und dazwischen eine oder mehrere äußere Längsflächen, eine die äußeren Längsflächen der ersten Einheit bedeckende Schicht aus einem ersten Membranmaterial, eine die äußeren Längsflächen der zweiten Einheit bedeckende Schicht aus einem zweiten Membranmaterial, ein im wesentlichen undurchlässiges Dichtungsteil, das zwischen dem proximalen Ende der ersten festen Einheit und dem distalen Ende der zweiten festen Einheit so angeordnet ist, dass die erste feste Einheit, das Dichtungsteil und die zweite feste Einheit miteinander verbunden und in einer länglichen Stangenform ausgerichtet sind, welche so dimensioniert ist, dass sie ein minimal invasives und vollständiges Implantieren in einen Patienten ermöglicht, wobei das Freisetzen des Medikamentes in vivo zumindest zum Teil durch die Auflösung oder das Durchlässigwerden in vivo der ersten und zweiten Membranmaterialien gesteuert wird.

[0011] Bei einer Ausführung erfolgt das Freisetzen des Medikamentes aus der ersten festen Einheit zu unterschiedlichen Zeiten oder mit unterschiedlicher Rate, als das Freisetzen des Medikamentes aus der zweiten festen Einheit. Die erste und die zweite Einheit können je eine zylindrisch geformte äußere Oberfläche besitzen, wobei das Dichtungsteil scheibenförmig ist.

[0012] Bei einer besonderen Ausführungsform besteht das Dichtungsteil aus einem nicht zersetzbaren Polymer. Das erste und/oder das zweite Membranmaterial können aus einem biologisch abbaubaren Polymer bestehen. Weiters kann die Medikamentenformulierung ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Trägermaterialien enthalten.

[0013] Bei einer Ausführungsform enthält die Vorrichtung drei oder mehr der mit einer Membran bedeckten festen Einheiten einer Medikamentenformulierung und zwei oder mehr der Dichtungsteile. Die Vorrichtung kann weiters mehrere, die Dichtungsteile verbindende Stäbe aufweisen.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0014] Die Erfindung ist im Folgenden anhand von Beispielen veranschaulicht, die in den Zeichnungen dargestellt sind. In diesen zeigen:

[0015] Fig. 1 eine perspektivische Außenansicht einer zusammengesetzten implantierbaren medizinischen Vorrichtung gemäß einer Ausführungsform der Erfindung,

[0016] Fig. 2 eine perspektivische Außenansicht der Ausführungsform der implantierbaren medizinischen Vorrichtung nach Fig. 1, jedoch bei entfernten Behälterdeckeln und Medikamentenformulierungen,

[0017] Fig. 3 in einer Explosionsdarstellung die perspektivische Ansicht einer Ausführungsform einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung,

[0018] Fig. 4 verschiedene Ausführungsformen vorgeformter Medikamentenformulierungen, in die eine Form und Größe aufweisen, um in die länglichen Behälter einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung gemäß einer Ausführungsform der Erfindung zu passen,

[0019] Fig. 5a–Fig. 5d Querschnitte, welche mögliche Ausführungen der Behälterdeckelauflösung zeigen,

[0020] Fig. 6a–b in einer Draufsicht bzw. einem Querschnitt eine längliche, implantierbare Vorrichtung gemäß bestimmter Ausführungsformen der Erfindung, wobei Fig. 6b nicht einschränkende Beispiele möglicher Behälterformen und Positionen von Behälterdeckeln zeigt,

[0021] Fig. 7a–b in perspektivischer Ansicht bzw. einem Querschnitt eine Ausführungsform, bei welcher der Behälter in die längliche implantierbare Vorrichtung zurück springt,

[0022] Fig. 8 eine perspektivische Ansicht, teilweise in Explosionsdarstellung, einer Ausführungsform einer länglichen implantierbaren Vorrichtung, die zwei Behälter aufweist,

[0023] Fig. 9 ein Verfahren zur Herstellung einer Ausführungsform einer länglichen implantierbaren medizinischen Vorrichtung,

[0024] Fig. 10a–b in einer perspektivischen/trans-

parenten Ansicht bzw. einem Querschnitt eine Ausführungsform einer länglichen implantierbaren Vorrichtung, bei welcher eine Mehrzahl von undurchlässigen Scheiben mit Hilfe von Stäben verbunden sind und

[0025] Fig. 11a–b Querschnittsansichten einer Ausführungsform eines länglichen medizinischen Implantats, welche drei längliche, in Längsrichtung orientierte Behälter besitzt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0026] Es wurden medizinische, implantierbare Vorrichtungen mit Behältern entwickelt, welche zumindest einen Behälter für die gesteuerte Freigabe eines Medikamentes besitzen, wobei die Vorrichtung ein minimal invasives und vollständiges Implantieren erleichtert. Bei einer beispielsweisen Ausführungsform besitzt die implantierbare Vorrichtung mit einem Behälter einen länglichen Träger, um eine vollständiges Einführen in eine bestimmte Stelle des Körpers eines Patienten, wie eines Menschen oder eines anderen Säugers zum Zwecke einer Behandlung oder Prophylaxe mit Hilfe einer üblichen Nadel, zum Beispiel einer dicken Subkutannadel, oder mit Hilfe eines Trokars zu ermöglichen. Die Lage des Zielgewebes kann sich beispielsweise befinden: in einem Lumen, welches kein Gefäßlumen ist, in einem subkutanen Raum, intramuskulär, in einer spezifischen Organ/Tumormasse, in der Bauchhöhle, in einem intrakranialen Hohlraum oder dem Hirngewebe oder in der Pleurahöhle. Die gesamte implantierbare Behältervorrichtung ist vollständig in dem Zielgebewebe oder den Zielgeweben implantiert, unterschiedlich zu einem Katheter, von welchem im allgemeinen zumindest ein Abschnitt aus dem Körper vorsteht oder vorragt.

[0027] Die in der Beschreibung verwendeten Begriffe „enthalten", „besitzt" und „aufweisen" sollen als nicht einschränkende Begriffe verstanden werden, solange nichts gegenteiliges angegeben ist.

Körper und Behälter der Vorrichtung

[0028] Die Vorrichtung besitzt zwei oder mehr getrennte Behälter, die in einem Körperabschnitt der Vorrichtung gelegen oder durch diesen gebildet sind. Bei einer beispielsweisen Ausführungsform kann der längliche Träger im Wesentlichen eine rohrförmige Gestalt mit im wesentlichen gerundeten Enden besitzen. Der hier verwendete Begriff „länglich" wird im weitesten Sinn verwendet, sodass er ohne Einschränkung eine Form beinhaltet, bei welcher die Längsachse wesentlich länger als eine Querachse der Vorrichtung ist. Es soll festgehalten werden, dass es viele Geometrien länglicher implantierbarer Vorrichtungen gibt, welche das Konzept der Verwendung eigener Reservoire erlauben, die eine Medikamentenformulierung bis zu einer spezifischen Abgabezeit enthalten und die hier beschriebene Vorrichtung ist nicht auf eine im wesentlichen rohrförmige Ausbildung beschränkt.

[0029] Es ist wünschenswert, wenn das Gesamtvolumen der Behälter einen großen Teil des Volumens der gesamten implantierbaren Vorrichtung beträgt, sodass ein möglichst großes Medikamentenvolumen in einen möglichst kleinen, länglichen Körper gepackt ist. Daher kann sich ein Behälter in wünschenswerter Weise im Wesentlichen in oder durch den Aufbau des Körpers erstrecken. Die Gestalt und Abmessung des Behälters zusammen mit der Anzahl und Größe der Behälteröffnungen in der Oberfläche des Körpers der Vorrichtung kann gewählt werden, um die Diffusionsrate des Medikamentes aus dem Behälter zu beeinflussen.

[0030] Der längliche Körperabschnitt kann aus einem nicht abbaubaren (z.B.: nicht zum Wegwerfen bestimmten) Material bestehen und in dem Patienten verbleiben, oder er kann nach Abgabe der Medikamentenformulierung wieder entnommen werden. Andererseits kann er aus einem abbaubaren Material hergestellt sein, das erodiert oder abgebaut wird nachdem die Abdeckungen, das heißt die Behälterdeckel, zersetzt sind und die Inhalte der Behälter abgegeben wurden. Der längliche Körperabschnitt kann aus biokompatibler Keramik, Silikon, Metall (z.B.: Titan, rostfreier Stahl), einem Polymer oder einer Kombination daraus hergestellt sein. Das Polymer kann ein biologisch abbaubares oder biologisch erodierbares Polymer oder Copolymer sein. Andererseits kann das Polymer nicht abbaubar sein. Nicht einschränkende Beispiele von Konstruktionsmaterialien beinhalten: Poly (Milchsäure)n, Poly (Glykolsäure)n, Poly (Milch-co-Glykolsäure)n und zersetzbare Poly (Anhydrid-co-imide), Polytetrafluorethylene, Polyester oder Silikone. Der den Behälter festlegende Körperabschnitt kann eine zusammengesetzte oder eine Mehrlagenstruktur sein.

[0031] Bei einer beispielsweisen Ausführungsform kann der Körperabschnitt bausteinartig sein. Jeder Baustein oder Modul kann eine oder mehrere Behälter mit einem oder mehreren Behälterdeckeln beinhalten. Mehrere bedeckte Behälter können miteinander verbunden werden, d.h. Ende an Ende zum Einführen verbunden werden, wobei sie für den Arzt eine Flexibilität hinsichtlich des Timings und der Dosierung für die Vorschreibung gewähren. Die Verbindung zwischen den Modulen kann im wesentliche fest sein oder sie kann eine flexible Bewegung zwischen den Bausteinen ermöglichen. Die Verbindung zwischen den Modulen kann lösbar oder nicht lösbar sein.

[0032] Der längliche Körperabschnitt kann im Wesentlichen starr sein. Es ist wünschenswert, dass er abgerundete Enden hat und keine scharfen Kanten

an irgendeiner Außenfläche. Bei verschiedenen Ausführungsformen sind die Behälter separat, nicht deformierbar und in einer Reihe in dem Körper angeordnet. Die Behälteröffnungen können sich an einer Seite des Körpers der Vorrichtung befinden oder sie können bei einer bevorzugten Ausführungsform rund um die Längsoberflächen vorgesehen sein, um Medikamente in mehreren Richtungen frei zu setzen. Der längliche Körper kann zehn oder hundert an der äußeren Oberfläche angeordnete Behälter besitzen.

[0033] Bei einer Ausführungsform sind die Behälter Mikrobehälter. Ein „Mikrobehälter" ist ein Behälter, der zum Aufbewahren und Freisetzen (Freigeben) einer Mikroquantität eines Materials, wie einer Medikamentenformulierung, geeignet ist. Der Begriff „Mikroquantität" bezieht sich auf Volumen von 1 nL bis zu 500 µL. Bei einer Ausführungsform besitzt der Mikrobehälter ein Volumen kleiner oder gleich 500 µL ist (z.B.: weniger als 250 µL, weniger als 100 µL, weniger als 50 µL, weniger als 25 µL, weniger als 10 µL, etc.) und größer als etwa 1 nL (z.B.: größer als 5 nL, größer als 10 nL, größer etwa 25 nL, größer als etwa 50 nL, größer als etwa 1 µL, etc.). Bei einer Ausführungsform liegt die Mikroquantität zwischen 1 nL und 1 µL. Bei einer anderen Ausführungsform beträgt die Mikroquantität zwischen 10 nL und 500 nL. Wieder bei einer anderen Ausführungsform liegt die Mikroquantität zwischen etwa 1 µL und 500 µL. Bei einer anderen Ausführung sind die Behälter Makrobehälter. Ein „Makrobehälter" ist ein Behälter, der zum Aufbewahren und Freisetzen/Exponieren einer Materialmenge, größer als einer Mikroquantität, geeignet ist. Bei einer Ausführung besitzt der Makrobehälter ein Volumen größer als 500 µL (z.B.: größer als 600 µL, größer als 750 µL, größer als 900 µL, größer als 1 mL, etc.) und weniger als 5 mL (z.B.: weniger als 4 mL, weniger als 3 mL, weniger als 2 mL, weniger als 1 mL, etc.). Sofern nicht ausdrücklich auf Volumina/Quantitäten im Mikro- oder Makrobereich hingewiesen wird, soll unter dem Begriff „Behälter" beides inkludiert sein.

[0034] Bei einer Ausführungsform kann der Körper der Vorrichtung eine oder mehrere Einrichtungen zur Sicherung der Vorrichtung an der Implantationsstelle aufweisen. Es kann beispielsweise wünschenswert sein, die Vorrichtung innerhalb eines Tumors oder eines anderen Ortes fest zu halten, an dem eine Medikamentenabgabe erforderlich ist. Beispiele solcher Einrichtungen können Fadenschleifen, zurückhaltende Widerhaken, Schrauben, Haken etc. sein. Diese Einrichtungen können mit dem Träger einstückig oder an diesen nach der Implantation befestigt. In einem Fall können bewegliche Einrichtungen vorgesehen sein, die solange nicht von der glatten Oberfläche des Vorrichtungskörpers bzw. -trägers vorstehen, bis die Implantation erfolgt ist. Beispielsweise kann ein wasserquellendes Material hinter einem Widerhakenteil vorgesehen sein, wobei dieses Material in vivo quellen wird, um die Spitze des Widerhakens in eine vorstehende Lage heraus zu drücken.

Medikamentenformulierung, andere Behälterinhalte

[0035] In den zwei oder mehr Behältern ist je zumindest eine Medikamentenformulierung enthalten. Die Medikamentenformulierung kann eine Zusammensetzung sein, welche ein Medikament enthält. In Verwendung mit der Erfindung beinhaltet der Begriff „Medikament" jeden therapeutischen und prophylaktischen Wirkstoff (z.B.: einen aktiven pharmazeutischen Wirkstoff oder API). Die Medikamentenformulierung kann ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägersubstanzen enthalten, welche dem Stand der Technik angehören.

[0036] Die Medikamentenformulierung kann prinzipiell jegliche Form besitzen, wie einen reinen Feststoff oder eine Flüssigkeit, ein Gel oder Hydrogel, eine Lösung, einen Emulsion, eine Aufschlemmung oder Suspension. Bei einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Medikamentenformulierung in einer monolithischen trockenen festen Form vor oder in Form einer Ansammlung von Partikeln (z.B.: Mikropartikeln oder Nanopartikeln), insbesondere zum Zwecke des Aufrechterhaltens oder verlängern der Stabilität des Medikamentes über eine kommerziell und medizinisch nützliche Zeit, z.B.: während der Lagerung in einer Medikamentenabgabevorrichtung bis zur Verordnung des Medikamentes. Diese festen Formen können durch Lyophilisierung einer Medikamentenlösung oder Suspension direkt in den Behälter bereit gestellt werden. Alternativ können vorfabrizierte Pellets, welche ungefähr die Größe der einzelnen Behälter aufweisen, außerhalb der Behälter, z.B. in einer Form, geformt werden und sodann in die Behälter übergeführt und abgelegt werden, z.B. durch eine sogenannte „pick-and-place" Technik. Andererseits kann die Medikamentenformulierung in Form eines Geles, einer Flüssigkeit oder einer Suspension vorliegen. Die jeweilige Formulierung in den Behältern einer einzelnen Vorrichtung kann jeweils dieselbe sein oder von einem zu einem anderen über eine Mehrzahl von Behälter sich unterscheiden.

[0037] Die Medikamentenformulierung kann ein Medikament in Kombination mit anderen Materialien beinhalten, um die Rate und/oder Zeit des Freisetzens aus einem geöffneten Behälter zu steuern oder zu vergrößern. Bei verschiedenen Ausführungen beinhaltet die Medikamentenformulierung weiters ein oder mehr Matrixmaterialien. Bei einem Beispiel besteht das Matrixmaterial aus einem oder mehreren synthetischen Polymeren. Beispielsweise Materialien beinhalten Polymere, wie PLGA (Polylactid-co-glycolid), PEG (Polythylenglycol), PLLA (Poly-L-Lactat), und/oder natürlich vorkommende Polymere, wie Hyaluronsäure, Chitosan und Alginat. Die natürlich vorkommenden Polymere können oder können nicht

durch Verfahren nach dem Stand der Technik quer vernetzt sein. Bei einem anderen Beispiel die eine oder mehrere Matrixmaterialien aus einem biozersetzbaren, bioerodierbaren, wasserlöslichen oder wasserquellbaren Matrixmaterial. Bei einem Ausführungsbeispiel ist der therapeutische oder prophylaktische Wirkstoff in dem Matrixmaterial verteilt und dieses zerfällt oder löst sich in vivo auf, um den therapeutischen oder prophylaktischen Wirkstoff frei zu setzen. Der therapeutische oder prophylaktische Wirkstoff kann in dem Behälter heterogen oder auch homogen verteilt sein. Das Matrixmaterial kann ein „Freisetzungssystem" sein, wie in dem US-Patent 5,797,898 beschrieben ist, wobei die Zerfalls-, Auflösungs- oder Diffusionseigenschaften des Materials eine Möglichkeit liefern, um die Freigaberate der Medikamentenmoleküle zu steuern. Bei einer Ausführungsform enthält die Medikamentenformulierung einen Hilfsstoff, der für die Beschleunigung der Freigabe zweckmäßig ist, z.B. ein im Wasser anschwellendes Material, das helfen kann, das Medikament aus dem Behälter und durch jegliche Gewebekapsel über den Behälter zu drücken. Bei einer anderen Ausführungsform besitzt die Medikamentenformulierung ein oder mehrere Trägerstoffe, welche den Transport durch Gewebekapseln erleichtern. Zu Beispielen solcher Hilfs- oder Trägerstoffe gehören DMSO (Dimethylsulfoxid) oder Collagen- oder Fibrinabbauende Enzyme.

[0038] Das Medikament kann kleine Moleküle, große (d.h. Makro-)Moleküle enthalten oder eine Kombination derselben. Bei einer Ausführungsform ist ein großmoleküliges Medikament ein Protein oder ein Peptid.

[0039] Repräsentative Beispiele geeigneter Medikamente beinhalten Vakzine, Vektoren für die Gentherapie, Polypeptide, Nukleinsäuren (DNA, siRNA), Interferone, Antikörper, Antiphlogistika, Hormone und chemotherapeutische Wirkstoffe. In verschiedenen anderen Ausführungen kann das Medikament ausgewählt werden aus Aminosäuren, Vakzinen, antiviralen Wirkstoffen, „gene delivery" Vektoren, Interleukin Inhibitoren, Immunmodulatoren, neurotropischen Faktoren, neuroprotektiven Wirkstoffen, antineoplastischen Wirkstoffen, chemotherapeutischen Wirkstoffen, Polysacchariden, Anti-Koagulantia (z.B. LMWH, Pentasaccharide), Antibiotika (z.B. Immunsuppressiva), analgetischen Wirkstoffen und Vitaminen. Bei einer Ausführung ist das Medikament ein Protein. Beispiele geeigneter Typen von Proteinen beinhalten Glykoproteine, Enzyme (z.B. proteolytische Enzyme), Hormone und/oder andere Analoge (z.B. LHRH, Steroide, Corticosteroide, Wachstumsfaktoren), Antikörper (z.B. Anti-VEGF Antikörper, Tumor Nekrosefaktor Inhibitoren), Zytokine (z.B. α-, β- oder γ-Interferone), Interleukine (z.B. IL-2, IL-10), Diabetes/Fettleibigkeit bezogenen Therapeutika (z.B. Insulin, Exenatide, PYY, GLP-1 und seine Analoge).

[0040] Bei einer Ausführung ist das Medikament ein Gonadotropin auslösendes (LHRH) Hormonanalogon, wie Leuprorelin. Bei einer anderen beispielsweisen Ausführung enthält das Medikament ein Nebenschilddrüsenhormon, wie ein humanes Nebenschilddrüsenhormon oder seine Analogen, z.B. hPTH(1–48) oder hPTH(1–34). Bei einer weiteren Ausführung ist das Medikament von Nukleosiden, Nukleotiden und Analogen sowie Konjugaten davon ausgewählt. Bei wieder einer anderen Ausbildung enthält das Medikament ein Peptid mit natriuretischer Aktivität, wie atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ- oder Brain-Natriuretisches Peptide (BNP), C-Typ-Natriuretisches Peptide oder Dendroaspis Natriuretisches Peptid (DNP). Bei noch einer anderen Ausführung ist das Medikament ausgewählt aus: Diuretika, Vasodilatatoren, inotrope Wirkstoffe, antiarythmische Wirkstoffe, Ca+ Kanäle blockierende Wirkstoffe, anti-adrenergische/sympatholytische Substanzen und Antagonisten des Renin-Angiotensin-Systems. Bei einer Ausführung ist das Medikament ein VEGF Inhibitor, ein VEGF Antikörper, ein VEGF Antikörper-Fragment oder ein anderer anti-angiogenetischer Wirkstoff. Beispiele beinhalten ein Aptamer, wie MACUGEN™(Pfizer/Eyetech) (Natriumpegaptamib) oder LUCENTIC™(Genetech/Novartis) (rhu Fab VEGF oder Ranibizumab), das zum Vorbeugen einer choroidalen Neovascularisation Verwendung finden kann und nützlich bei der Behandlung einer altersbedingten Maculadegeneration oder einer diabetischen Retinopathie ist. Bei noch einer weiteren Ausführung ist das Medikament ein Prostaglandin, ein Prostazyclin oder ein anderes Medikament, welches bei der Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen wirksam ist. Bei einer weiteren Ausführung ist das Medikament ein angiogenetischer Wirkstoff, wie VEGF. Das Medikament einer weiteren Ausführung ist ein entzündungshemmendes, wie Dexamethason. Bei einer Ausführungsform enthält eine Vorrichtung sowohl angiogenetische als auch entzündungshemmende Wirkstoffe. Eine einzelne Vorrichtung kann ein einziges Medikament oder auch eine Kombination von zwei oder mehr Medikamenten enthalten.

[0041] Die Freisetzung des Medikamentes aus einem einzelnen Behälter kann auf ein zeitmoduliertes Freisetzungsprofil zugeschnitten sein, z.B. eine pulsförmige Freisetzung, wenn eine zeitliche Änderung in Plasmapegeln erwünscht ist, oder aber auf ein quasi-kontinuierliches oder kontinuierliches Freisetzungsprofil, wenn ein konstanter Plasmapegel, beispielsweise zur Verbesserung eines therapeutischen Effektes, erforderlich ist. Ein pulsförmiges Freisetzen kann aus einem einzelnen Behälter, aus einer Vielzahl von Behältern oder aus einer Kombination daraus erreicht werden. Wenn beispielsweise jeder Behälter lediglich einen Einzelimpuls liefert, kann man Mehrfachimpulse, das heißt eine pulsförmige Freisetzung, dadurch erreichen, dass man die einzelnen Im-

pulsfreisetzungen aus jedem der verschiedenen Behälter zeitlich staffelt. Alternativ können Mehrfachimpulse bei einem Einzelbehälter dadurch erreicht werden, dass mehrer Lagen eines Freisetzungssystems und andere Materialien in einen Einzelbehälter eingebaut werden. Ein kontinuierliches Freisetzen kann man dadurch erreichen, dass ein Freisetzungssystem verwendet wird, welches zerfällt, sich auflöst oder ein Durchdiffundieren von Molekülen über einen ausgedehnten Abschnitt ermöglicht. Außerdem kann ein kontinuierliches Freisetzen angenähert dadurch erreicht werden, dass man mehrer Impulse von Molekülen in rascher Folge (digitales Freisetzen) freisetzt.

[0042] Bei einer Ausführung besteht die Medikamentenformulierung innerhalb eines Behälters aus Lagen eines Medikaments oder von Medikamenten und eines nicht medikamentösen Materials, wobei die Mehrfachlagen wegen der dazwischen liegenden nicht-Medikamentenlagen eine pulsförmige Medikamentenabgabe liefern. Eine solche Strategie kann man verwenden, um komplexe Freigabeprofile zu erhalten.

[0043] Bei alternativen Ausführungsformen können die Behälter dazu verwendet werden, um Objekte oder Materialien, welche keine Medikamentenformulierungen sind, zu lagern und deren Freigabe zu steuern. Beispielsweise kann der Inhalt eines Behälters ein Sensor oder eine Sensorkomponente sein, welche innerhalb jedes einzelnen Behälters fixiert ist. Unter „Sensorkomponente" wird hier eine Komponente verstanden, die zum Messen oder Analysieren des Vorhandenseins, des Fehlens oder der Änderung in einer chemischen oder ionischen Spezies, der Energie oder ein oder mehreren physikalischen Eigenschaften (z.B. pH, Druck) an einer Steile verwendet wird. Mögliche Sensoren beinhalten Biosensoren, chemische Sensoren, physikalische Sensoren, optische Sensoren und Drucksensoren. Bei einer Ausführungsform kann der Sensor die Konzentration eines Analyten überwachen, der in dem Blut, im Plasma, einer Gewebeflüssigkeit, in Kammerwasser oder einer anderen Körperflüssigkeit eines Patienten vorhanden ist. Bei einer Ausführungsform wird eine längliche Vorrichtung mit Behälterinhalten vorgesehen, welche ein Medikament zum Freisetzen sowie eine Sensor/Fühlerkomponente enthalten. Beispielsweise kann der Sensor oder eine Sensorkomponente in einem ersten Behälter lokalisiert sein und in Wirkverbindung mit einer Steuerung stehen, um die Freisetzungscharakteristiken eines Medikamentes aus einem zweiten Behälter in dem gleichen oder einer getrennten implantierbaren Vorrichtung zu steuern oder zu modifizieren. Sieh US-Patent 6,551,838.

Einzelne Behälterdeckel und Membranabdeckungen

[0044] Öffnungen von Behältern können mittels zumindest eines Behälterdeckels, einer Membran, einem Film oder einer anderen Struktur verschlossen sein. Beispielsweise kann jeder Behälter einen einzelnen Behälterdeckel besitzen. Ein Behälterdeckel bedeckt die Öffnung (en) des Behälters, um die Inhalte des Behälters, z.B. die Medikamentenformulierung, bis zu der Zeit zu schützen, zu der eine Freisetzung der Inhalte des Behälters gewünscht ist. Ein Behälterdeckel ist ein dünner Film oder eine andere Struktur, die geeignet ist, die Inhalte eines Behälters von der Umgebung außerhalb des Behälters zu trennen. Die Behälterdeckel sind aus einem Material (oder Materialmischung) geformt, welches zerfällt, sich auflöst oder in vivo auf andere Weise desintegriert, oder welches nicht zerfällt, sich auflöst oder desintegriert, jedoch in vivo bezüglich der Medikamentenmoleküle durchlässig wird.

[0045] Der Körper der Vorrichtung oder der Vorrichtungsdeckel kann eine Verpackung oder Beschichtung mit einem semipermeablen oder abbaubaren Material, wie eine Polymer, besitzen, um den Transport von Molekülen in dem Behälter oder aus dem Behälter zu steuern, wenn sich der Behälter in vivo befindet. Die Behälterdeckel für jeden der Behälter sind so ausgelegt, dass sie sich zu bestimmten Zeiten öffnen und dadurch den Behälterinhalt sequenziell zu vorgegebenen Zeiten abgeben. Diese Behälterdeckel können unabhängig von einander zerfallen oder durchlässig werden, oder aber Gruppen von Behälterdeckeln können gleichzeitig in Tätigkeit geraten. Die Behälteröffnung kann durch das Zerfallen des Behälterdeckels passiv gesteuert werden. Bei einem passiven Steuerungssystem kann beispielsweise der Zeitablauf durch Auswahl der Dimensionen der Zusammensetzung und der Struktur der Behälterdeckel gesteuert werden. Ein gleichzeitiges Aktivieren der Behälterinhalte kann man dadurch erreichen, dass man mehrere Behälter mit Behälterdeckeln identischer Dimension, Zusammensetzung und Struktur abdeckt, welche die Inhalte der verschiedenen Behälter zur selben Zeit freisetzen.

[0046] Die Zusammensetzung der Behälterdeckel kann aus Materialien ausgewählt werden, welche als Reaktion auf die in vivo in dem Patienten vorliegende Umgebung zerfallen oder als Reaktion auf eine in dem Behälter enthaltene Komponente. Nicht einschränkende Beispiele von Umgebungsbedingungen sind Temperatur, Wasser, ein Elektrolyt und Enzyme. Alternativ kann das Material des Behälterdeckels auch so gewählt sein, dass es zerfällt, wenn es einer Energieform ausgesetzt ist, die von einer äußeren Quelle oder einer implantierten internen Quelle an den Patienten angewendet wird, wie akustische (hörbare oder Ultraschall) Energie, magnetische Energie, elektromagnetische Strahlung (z.B. UV, sichtbares

Licht, IR, HF-Energie oder Röntgenstrahlung).

[0047] Der Begriff „zerfallen" bezieht sich hier auf ein Abbauen, Auflösen, Reißen, Brechen oder auf eine Form eines mechanischen Defektes, sowie auf einen Bruch und/oder einen Verlust des strukturellen Zusammenhalts des Behälterdeckels aufgrund einer chemischen Reaktion oder einer Phasenänderung (z.B. Schmelzen oder Übergang von einem Festkörper zu einem Gel), soweit nicht ein spezifischer dieser Mechanismen angegeben wird. Eine bevorzugte Form des Zerfallens ist die hydrolytische Auflösung.

[0048] Bei bevorzugten Ausführungsformen können die Behälterdeckel so gewählt sein, dass sie sich in vivo, ohne jede Intervention durch den Patienten oder ein Pflegepersonal, auflösen oder zersetzen. Bei einer Ausführungsform sind die Behälterdeckel aus einem biokompatiblen Polymer geformt, wie Poly (Milchsäure), Poly (Glycolsäure), Poly (Milch-co-Glycolsäure) sowie zersetzbaren Poly (Anhydrid-co-imid) mit einer so gewählten Zusammensetzung und Dicke, dass sie durch Hydrolyse in einem vorgegebenen Zeitrahmen zerfallen und dabei die Inhalte der Behälter freigeben.

[0049] Hier wird der Begriff „durchlässig werden" im weiten Sinn gebraucht, sodass er ohne Einschränkung eine Form der physikalischen Änderung beinhaltet, welche die chemische Zusammensetzung oder Trockenmasse der Membran nicht ändert, jedoch das Vermögen der Membran, die Behälterinhalte zurück zu halten, ändert. Bei einer bevorzugten Ausführung des Durchlässig-Werdens quillt das Polymer und ändert seine Porosität ohne zu Zerfallen, sodass die Behälterinhalte in Kontakt mit einem Fluidum außerhalb der Vorrichtung stehen und durch die sich ergebende offenporige Struktur freigesetzt werden können.

[0050] Bei einer bevorzugten Ausführungsform bedeckt ein einzelner Behälterdeckel eine der Behälteröffnungen komplett. Bei einer anderen Ausführungsform bedeckt ein einzelner Behälterdeckel zwei oder mehr, jedoch nicht alle der Behälteröffnungen.

[0051] Repräsentative Beispiele von Materialien für Behälterdeckel sind Polymermaterialien und verschiedene Arten von semipermeablen Membranen sowie nicht-Polymermaterialien. Bei einer bevorzugten Ausführungsform sind die Behälterdeckel nicht porös und bestehen aus einem bioerodierbaren oder biozersetzbaren Material nach dem Stand der Technik, wie ein synthetisches Polymer, z.B. ein Polyester (wie PLGA), ein Polyanhydrid oder ein Polycaprolacton. Der Behälterdeckel kann eine Mehrlagenstruktur aufweisen. Beispielsweise kann eine innere Lage porös sein oder auf eine andere Weise eine Diffusion steuern, sobald sich die äußere, nicht durchlässige Lage zersetzt hat. Die Behälterdeckel einer einzelnen Vorrichtung können aus verschiedenen Materialien hergestellt sein, sie können unterschiedliche Dicke aufweisen und sie können unterschiedliche Grade einer Quervernetzung besitzen, wobei auch Kombinationen davon möglich sind, um verschiedene Behälter zu einander unterschiedlichen Zeiten zu öffnen.

Beispielhafte Ausführungen der polymeren Behältervorrichtungen und Systeme

[0052] Zum Verständnis der unterschiedlichen Ausführungsformen von Vorrichtungen, die geschaffen werden können, um hier beschriebene implantierbare Behältervorrichtungen zu verwenden, wird Bezug auf die folgenden, nicht einschränkenden Darstellungen und Beschreibungen beispielhafter Ausführungsformen genommen.

[0053] Fig. 1 zeigt eine perspektivische Außenansicht einer beispielsweisen Ausführungsform einer zusammengesetzten implantierbaren medizinischen Vorrichtung. Die Vorrichtung **10** der beispielsweisen Ausführungsform besitzt einen lang gestreckten Körperabschnitt **11**, welcher drei einzelne Behälter fest legt und Befestigungspunkte für zugehörige Behälterdeckel **12**, **13** und **14** zur Verfügung stellt. Die Vorrichtung **10** besitzt eine ersten bzw. einen zweiten gerundeten, z.B. hemisphärischen Endabschnitt und eine zylindrischen Mittelabschnitt dazwischen. Bei den gezeigten Ausführungsbeispielen sind die Behälterdeckel gekrümmt, wobei ihre konvexe Seite einen Krümmungsradius besitzt, der im Wesentlichen jenem des Mittelabschnittes des Körpers entspricht. Der Anzahl von Behältern in einer bestimmten Vorrichtung kann abhängig von den Bedürfnissen der medizinischen Applikation, variieren. Beispielsweise kann die Anzahl der Behälter für eine Vakzine-Applikation oder eine Gentherapie drei betragen. Zum Zwecke dieser Beschreibung wird nachstehend das gezeigte Beispiel von drei Behältern und drei Behälterdeckeln verwendet, um die implantierbare Behältervorrichtung zu beschreiben, wenngleich andere Anzahlen von Behältern durch die Anzahl der individuellen Freisetzungen, die für ein bestimmtes Medikamentenfreisetzungsprofil benötigt sind, vorgegeben sein können.

[0054] Die Behälterdeckel **12**, **13** und **14** können aus einem biokompatiblen Material gebildet sein, da, wenn es bestimmten Bedingungen in vivo ausgesetzt ist, zerfällt und/oder durchlässig wird und das so entworfen werden kann, dass es mit unterschiedlichen Raten oder derselben Rate zerfällt und/oder durchlässig wird.

[0055] Fig. 2 zeigt den länglichen Körperabschnitt **11** ohne die anderen Teile der in Fig. 1 gezeigten Vorrichtung **10**. Der längliche Körperabschnitt **11** dieser beispielsweisen Ausführungsform besitzt drei Behäl-

ter **16**, **17** und **18**. Die Behälter **16**, **17** und **18** können mit unterschiedlichen Medikamentenformulierungen gefüllt sein. Der längliche Körperabschnitt **11** besitzt eine Formgebung oder andere Teile, die mit den Umfangskanten der Deckelbehälter **12**, **13** und **14** zusammen passen und erlaubt die sichere Befestigung der Behälterdeckel an dem Körperabschnitt **11**. Die Behälter **16**, **17** und **18** können unterschiedliche Formen aufweisen, ebenso unterschiedliche Ausrichtungen (z.B. können Sie an gegenüberliegenden Seiten Öffnungen besitzen) und sie können untereinander, z.B. bezüglich der Größe, der Form, der Volumens etc. innerhalb einer einzelnen Vorrichtung voneinander abweichen. In einem Fall können die Behälter als solche eine zylindrische Form mit einer kreisförmigen Öffnung besitzen und beispielsweise durch Laserbohren hergestellt sein. Jeder Behälter **16**, **17** und **18** kann innerhalb des länglichen Körperabschnittes einstückig ausgebildet sein. Eine besondere Dichtungsschicht ist nicht erforderlich, wenn, wie in diesem Fall, die Bodenfläche des Behälters mit den Seitenwänden einstückig ausgebildet ist.

[0056] Fig. 3 ist eine perspektivische Explosionsdarstellung der Vorrichtung **10** und zeigt den länglichen Körperabschnitt, welcher die Behälter **16**, **17** und **18** fest legt sowie die Behälterdeckel **12**, **13** und **14**. Bei einer Ausführungsform kann jeder der Behälter **16**, **17** und **18** ein Volumen zwischen etwa 1 µL und 10 µL (Mikroliter) besitzen. Medikamentenformulierungen **20**, **21** und **22** sind in den Behältern **16**, **17** und **18** angeordnet, gelagert und gegen die Umgebung außerhalb der Vorrichtung geschützt, bis einer der jeweiligen Behälterdeckel **12**, **13** und **14** als Folge einer Exposition an bestimmte Bedingungen in vivo zerfällt und/oder durchlässig wird. Die Medikamentenformulierungen **20**, **21** und **22** können ident sein oder sie können unterschiedlich formuliert sein, z.B. hinsichtlich eines anderen Medikamentes, einer anderen Dosierung oder unterschiedlicher Mengen oder Arten von Trägermaterialien. Das Freisetzen der Behälterinhalte kann dadurch gestaffelt werden, dass man die Zusammensetzung, die Dicke, die Porosität oder das Ausmaß der Quervernetzung der unterschiedlichen Behälterdeckel ändert, durch Änderung der Formulierung der Komponenten als solche, z.B. dass man den aktiven Inhalt der Formulierung unterschiedlichen Matrixmaterialien oder unterschiedlichen Schichten oder Gradienten innerhalb jedes Reservoirs zuordnet, oder eine Kombination davon. Die Behälterdeckel einer Vorrichtung können unterschiedlich sein oder sie können gleich oder in jeder Kombination vorliegen, um die gewünschte Ausgabe der Behälterinhalte zu steuern. Es soll auch bemerkt werden, dass der Behälter eine abgedichtete Hülle zwischen dem Körperabschnitt und den Behälterdeckeln darstellt, ungeachtet des möglicherweise durch die nicht vollständigen Querschnittsansichten der Fig. 2 und Fig. 3 nahe gelegten Gegenteils.

[0057] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform können die Behälterdeckel an mehreren Positionen um die Behälter angeordnet sein, welche innerhalb einer im Wesentlichen stabförmigen Vorrichtung enthalten sind, die aus Polylactid-co-Glycolid Polymer solcher Zusammensetzung und Dicke geformt sind, dass sie durch Hydrolyse innerhalb eines vorgegebenen Zeitrahmens zerfallen und die Medikamentenformulierungen der Behälter freigeben. Die Anordnung ist ähnlich jener in Fig. 2 dargestellten, doch weisen die Behälter mehrere, im Wesentlichen gegenüberliegende Öffnungen in dem Vorrichtungskörper auf. Auf diese Weise können die Oberseite oder der Boden und/oder die Seiten des länglichen Körperabschnittes Öffnungen besitzen, die durch einzelne Behälterdeckel oder eine Membranumhüllung verschlossen sind. Diese Vielzahl von einzelnen Behälterdeckeln, die bestimmten Behältern zugeordnet sind, können in vivo im Wesentlichen gleichzeitig zerfallen, wodurch die Oberfläche, die für ein Diffundieren des Medikamentes aus dem Behälter zur Verfügung, steht wirksam vergrößert wird und vorteilhafter Weise ein lokales Freisetzen des Medikamentes an Gewebe in mehreren oder in wesentlichen allen Richtungen aus dem länglichen Vorrichtungskörper ermöglichen. Dies kann die Abgaberate des Medikamentes bezüglich jener verbessern, die ein Behälter gewährleistet, welcher nur an einer Seite eine einzige Öffnung besitzt.

[0058] Fig. 4 zeigt beispielsweise Ausführungsformen vorgeformter Medikamentenformulierungen **20**, **21** und **22** der Vorrichtung **10**. Die Formulierungen können miteinander alle im Wesentlichen identisch sein oder, alternativ, können alle oder einige der Medikamentenformulierungen voneinander unterschiedlich sein. Die Gestalt und Zusammensetzung jeder vorgeformten Formulierung kann variieren, beispielsweise bezüglich der Menge, z.B. des Volumens des Medikamentes, das von jedem Behälter auszugeben ist. Eine einzelne vorgeformte Formulierung kann eine Einzeldosis oder eine Teildosis eines Medikaments repräsentieren, abhängig von dem gewünschten speziellen Dosierungsschema und davon, ob mehrere Behälter gleichzeitig oder zeitlich überlappend geöffnet werden sollen. Bei einer Ausführungsform beträgt das Volumen der Medikamentenformulierung **20** etwa 7,8 µL, jenes der Medikamentenformulierung **21** etwa 7,3 µL und jenes der Medikamentformulierung **22** etwa 6,4 µL.

[0059] Beim Einsatz in vivo werden die Behälterdeckel **12**, **13** und **14** durchlässig oder sie zerfallen, um die Öffnungen der Behälter nicht mehr zu blockieren bzw. frei zu geben und die Behälterinhalte, z.B. die Medikamentenformulierung, an Flüssigkeiten und Gewebe abzugeben, welche der implantierten medizinischen Vorrichtung benachbart sind, sodass sich das Medikament aus dem Behälter ausbreiten und lokale Gewebe zur Behandlung oder Prophylaxe errei-

chen kann. Bei einer Ausführung treten Körperflüssigkeiten in die geöffneten Behälter ein und bewirken, dass die Medikamentenformulierung in Lösung gehen und dadurch die Medikamentenabgabe erleichtern.

[0060] Bei eine bevorzugten Ausführungsform enthält der längliche Körperabschnitt **11** ein biokompatibles Metall, wie Titan, das strahlungsdicht ist und eine genaueres Positionieren der Vorrichtung innerhalb von Zieltumoren, Organen oder anderen Stellen in dem Körper erleichtert, welche eine präzise lokale Verabreichung eines therapeutischen Wirkstoffes erfordern. Der längliche Körperabschnitt kann im Wesentlichen vollständig aus einem Metall hergestellt sein, oder er kann ein biokompatibles Metall und ein polymeres Material beinhalten. Beispielsweise kann der längliche Körperabschnitt der Vorrichtung einen Kern aus Polymer und einen Metallmantel besitzen, sodass die Kanten des Körperabschnittes in vivo im Röntgen leicht festgestellt werden können. Bei einem anderen Beispiel kann die Vorrichtung sowohl einen metallischen Abschnitt als auch einen Abschnitt aus einem Polymer besitzen.

[0061] Um die Freigabe der Behälterinhalte **20**, **21** und **22** aus den Behältern zu ermöglichen, können die Behälterdeckel **12**, **13** und **14** auf Basis jedes von verschiedenen Mechanismen ihre Integrität verlieren. Die Fig. 5a–Fig. 5d sind Querschnittsansichten, welche nicht einschränkende Beispiele von zerfallenden Behälterdeckeln zeigen. Fig. 5a zeigt einen Behälterdeckel **12** in seinem anfänglichen, nicht zerfallenen Zustand. Fig. 5b zeigt den Behälterdeckel **12** bei welchem der Abbau beginnt, wobei Kanäle **30** in der Struktur entstehen, die den Eintritt von Körperflüssigkeiten und das Austreten eines Medikamentes aus dem Behälter ermöglichen. Fig. 5c zeigt einen Behälterdeckel, bei welchem der aus einem Polymer bestehende Behälterdeckel in vivo Flüssigkeit absorbiert hat, welche dazu führt, dass der Behälterdeckel aufquillt und Poren bzw. Kanäle **32** darin entstehen. Fig. 5d zeigt die Behälteröffnung **15**, die in dem länglichen Körperabschnitt **11** nach dem kompletten Zerfall oder der Auflösung eines Behälterdeckels **12** verbleibt. Im Laufe einer Implantation kann ein Behälter Kombinationen dieser dargestellten Zustände unterliegen. Es soll darauf hingewiesen werden, dass die Freigabe des Medikamentes nicht auf die beispielsweisen, in den Fig. 5a–Fig. 5d dargestellten Ausführungsformen beschränkt ist.

[0062] Wie in Fig. 6a und b in einer Draufsicht und einem Querschnitt dargestellt, besitzt die implantierbare Vorrichtung **600** einen Körperabschnitt **610** mit einer linearen Anordnung von fünf Behältern. Fig. 6b zeigt einige der möglichen Ausgestaltungen der Position eines Behälterdeckels bezüglich der Außenfläche des Körperabschnittes und der Behälteröffnung, sowie einige der möglichen Behälterformen. Die Behälter **618** sind durch Behälterdeckel **612** abgedeckt, welche sich an der äußeren Oberfläche der Längsseite des Vorrichtungskörpers **610** erstrecken. Die Behälter **617** und **619** sind durch Behälterdeckel **614** und **615** verschlossen, deren Oberflächen mit der äußeren Oberfläche der Längsseite des Vorrichtungskörpers **610** bündig sind. Die Behälter **617** und **618** besitzen ebene innere Seitenwandungen, wogegen die Seitenwände des Behälters **619** in Richtung des Bodens des Behälters verjüngt zulaufen. Der Behälter **620** besitzt gerundete Seitenwände und ist von einem Behälterdeckel **616** verschlossen, der unter die äußere Oberfläche der Längsseite des Vorrichtungskörpers **610** zurück gesetzt ist. Die spezielle Anordnung und Kombination von Behälter und Behälterdeckel kann auf Basis der Kinetik der Medikamentenfreisetzung und der benötigten Dosierung und unter Bedachtnahme auf die Herstellung bzw. das Implantieren ausgewählt werden.

[0063] Fig. 7a zeigt eine perspektivische Ansicht einer Ausführungsform der Vorrichtung **200**, bei welcher der Behälter **216** in dem länglichen Behälterabschnitt **210** zurück gesetzt vorgesehen ist. Fig. 7b zeigt einen Querschnitt des Körpers und des Behälters. Das zurück Setzen des Behälters **260** kann bei dem Entwurf des Behälterdeckels hinsichtlich der Materialauswahl und Dimensionierung und der Steuerung des Zerfalls eine Flexibilität gewährleisten. Ein zurück Setzen der Behälterdeckel kann es weiters erlauben, dass der Behälterdeckel eine glatte Schnittstelle mit dem Körper an der Behälteröffnung ergibt, d.h. die Verbindung bzw. Zusammensetzung der beiden Teile kann trotz der Krümmung der äußeren Oberflächen eben sein. Bei einer anderen Ausführungsform, welche in Fig. 8 in einer perspektivischen Darstellung, zum Teil in Explosionsansicht, gezeigt ist, besitzt eine längliche implantierbare Vorrichtung **307** zwei in dem länglichen Körper **310** gelegene Behälter **370**, von welchen lediglich einer sichtbar ist. Die Behälter **370** können Öffnung in mehr als einer Richtung um die Längsachse des lang gestreckten Körpers **310** herum aufweisen. Beispielsweise kann sich der Behälter **310** in dem zurück gesetzten Abschnitt des Trägers **310** von oben nach unten erstrecken, um die Abgabe des Medikamentes in eine Vielzahl von seitlichen Richtungen zu ermöglichen. Ein einzelner Behälterdeckel kann so geformt und dimensioniert sein, dass er mehr als eine der Behälteröffnungen abdeckt. In der beispielsweisen Ausführungsform erstreckt sich der Behälterdeckel **320** um den Umfang des länglichen Körpers **310** in einer Rille des Körpers und ermöglicht ein ebenes Passen mit der länglichen äußeren Oberfläche, um die Öffnungen in den Behältern **370** abzudecken. Der Behälterdeckel kann an dem Träger im Wesentlichen auf jede Art befestigt sein, welche der Fachmann für das Zusammenhalten von Teilen kennt, z.B. unter Verwendung biokompatibler Kleber, Befestigungsmittel und/oder auf Basis eines Reibschlusses zwischen

den Oberflächen der Einzelteile.

[0064] Fig. 9 veranschaulicht ein Verfahren zur Herstellung einer Ausführungsform einer länglichen implantierbaren medizinischen Vorrichtung **110**. Die zusammengesetzte Vorrichtung **110** weist eine Mehrzahl fester Einheiten einer Medikamentenformulierung, Dichtteile und Membranbeschichtungen zur gesteuerten Freigabe auf. Das Verfahren kann die Schritte des Gießens, Extrudierens oder eines anderen Formens eines Ausgangsstabes einer Medikamentenformulierung **114** aufweisen, welche die Quelle von festen Einheiten **116a**–d einer Medikamentenformulierung darstellt. Im Schritt A wird der Ausgangsstab in mehrere feste Einheiten getrennt oder geschnitten. Das Verfahren kann auch das Gießen, Extrudieren oder ein anderes Formen eines Ausgangsstabes aus einem Dichtungsmaterial **122** beinhalten, wodurch eine Quelle von Dichtungsteilen **124a**–c gegeben ist. Im Schritt B wird der Ausgangsstab in eine Anzahl von Dichtungsteilen getrennt oder geschnitten. Im Schritt C wird eine feste Einheit einer Medikamentenformulierung **116** mit einem Dichtungsteil **124** verbunden, um eine Komponente **126** der Formulierung/Dichtung zu bilden. Die Verbindung kann unter Verwendung eines biokompatiblen Klebstoffes, von Befestigungsmitteln oder anderer Verfahren nach dem Stand der Technik erfolgen. Im Schritt D wird die Komponente **126** aus Formulierung und Dichtung oder zumindest deren feste Einheit **116** mit einem Membranmaterial **130** beschichtet. Die Zusammensetzung und Dicke der Membranen werden so gewählt, dass sie in vivo zur geeigneten Zeit und mit geeigneter Rate zerfallen bzw. durchlässig werden, um ein vorgegebenes Freisetzungsprofil für das Medikament zu liefern.

[0065] Der Schritt D kann an anderen festen Einheiten **116** einer Medikamentformulierung mit unterschiedlichen Membranbeschichtungen **131**, **132** und **133** wiederholt werden. Wie in Schritt E gezeigt ist, kann eine Mehrzahl von beschichteten Komponenten aus Formulierung und Dichtung zusammengesetzt werden, um die längliche implantierbare Vorrichtung **110** zu bilden. Die Vorrichtung **110** besitzt daher mehrere, diskrete Dosierungen einer Medikamentenformulierung **116a**–d, wobei jede Dosis unabhängig und passiv gesteuert wird, um das Medikament in vivo mit einem vorbestimmten Schema und einer vorbestimmten Rate frei zu setzen, wobei die Steuerung durch eine zugeordnete Membranbeschichtung **130**, **131**, **132** und **133** erfolgt.

[0066] Die Dichtungsteile dienen dazu, einen Endabschnitt einer zweiten Einheit an einer Seite des Teiles abzudichten, auch nachdem die Membran der ersten Einheit an der anderen Seite des Teiles zerfallen oder durchlässig geworden ist, unabhängig davon, ob die erste Einheit zerfallen ist oder ihre Medikamenteninhalte freigegeben hat.

[0067] Die Fig. 10a–b zeigen in einer perspektivischen/transparenten Ansicht bzw. in einem Querschnitt ein anderes, nicht einschränkendes Beispiel einer länglichen implantierbaren Vorrichtung **150**. Die Vorrichtung **150** besitzt eine Mehrzahl undurchlässiger Scheiben **152a**–d, die mittels zweier Trägerstäbe **158** miteinander verbunden sind. Die Stäbe können um den Umfang der undurchlässigen Scheiben herum angeordnet sein. Zum Abstützen der Scheiben kann eine oder jede andere Anzahl von Trägerstäben verwendet werden. Das Volumen zwischen den undurchlässigen Scheiben legt die einzelnen Behälter fest. Jeder Behälter ist mit einer Medikamentenformulierung **154a**–c gefüllt und durch ein unterschiedlichen Membranmaterial **156**, **157** und **159** abgedeckt. Das Membranmaterial dient zunächst zur Bildung der Längswände der länglichen Vorrichtung. Die Freisetzung des Medikamentes aus der Medikamentenformulierung ist durch das Zerfallen oder das Durchlässig-Werden des Membranmaterials gesteuert. Das Freisetzen des Medikamentes kann in alle Richtungen der länglichen Vorrichtung erfolgen, da die Behälter „Öffnung" den Behälterkörper rundherum umgibt.

[0068] Die Fig. 11a und b zeigt in Querschnittsansichten ein längliches medizinischen Implantat **500**, welche drei längliche, in Längsrichtung orientierte Behälter besitzt, die je eine Medikamentenformulierung **514**, **516** und **518** enthalten, wobei diese voneinander durch eine zentral angeordnete, dreiteilige Trenn- und Haltestruktur **512** getrennt sind. Die Behälter **514**, **516** und **518** sind an ihren Enden durch eine Vorderkappe **515** und eine Endkappe **521**, die eine Fadenschleife **520** beinhaltet, begrenzt. Die Behälter **514**, **516** und **518** sind an den Längsseiten der Vorrichtung durch Membranmaterialien **510**, **511** und **513** begrenzt. Die Freigabe des Medikamentes aus der Medikamentenformulierung wird durch Zerfallen oder Durchlässig-Werden der Membranmaterialien gesteuert. Die Vorderkappe und die Endkappe sind vorzugsweise an der Trenn- und Haltestruktur **512** befestigt. Die Vorderkappe, die Endkappe und die Haltestruktur können nicht abbaubar sein oder abbaubar, falls der Abbau langsam genug erfolgt und nicht die vorgewählten, gewünschten Medikamentenabgabeeigenschaften der Vorrichtung signifikant beeinflusst. Diese Teile können aus Metall, Keramik oder einem Polymermaterial bestehen, das im Wesentlichen undurchlässig ist. Die länglichen Behälter können sich oder können sich nicht über die gesamte Länge der Vorrichtung erstrecken. Weiters können Varianten der implantierbaren Vorrichtung vorgesehen sein, welche zwei, vier oder eine andere Anzahl von Behältern und andere Formen der Vorder- und Endkappen besitzen. Für unterschiedliche Anwendungen können Merkmale der verschiedenen hier dargestellten Ausführungsformen untereinander ausgetauscht werden.

Herstellung der Vorrichtungen

[0069] Die grundlegenden Verfahren der Herstellung des Zusammenbaus des länglichen, hier beschriebenen Körperabschnittes sind bekannt oder es können nach dem Stand der Technik bekannte Verfahren leicht dazu adaptiert werden. Die Behälter können in dem Vorrichtungskörper gleichzeitig mit der Bildung des Vorrichtungskörpers hergestellt werden oder sie können in dem Vorrichtungskörper nach dessen Herstellung ausgebildet werden.

[0070] Repräsentative Fabrikationsverfahren beinhalten MEMS (Micro-Electro-Mechanical-Systems) Herstellungsverfahren, Mikrofabrikationsverfahren oder andere Mikrobearbeitungsverfahren, verschiedene Bohrverfahren, z.B. Laser-, mechanisches und Ultraschallbohren, Bearbeitung durch elektrische Entladung (EDM) und Aufbau- oder Laminationsverfahren, wie LTCC (low temperatur co-fired ceramics). Mikrofabrikationsverfahren beinhalten Lithographie und Ätzen, Spritzguss und Heißprägen, „eletroforming"/Galvanotechnik, Mikrobohen (z.B. Laserbohren), Mikrofräsen, Bearbeitung durch elektrische Entladung (EDM), Photopolymerisation, Oberflächenmikrobearbeitung, Verfahren zur Herstellung hoch aspektiver Strukturen (z.B. LIGA), Mikro-Stereo-Lithographie, Silizium Mikrobearbeitung, schneller Prototypenbau und DEEMO (Dry Etching, Electroplating, Molding). In Metallkörperabschnitten können die Behälter durch Verfahren nach dem Stand der Technik hergestellt werden, einschließlich Laserätzen, Laserjet-Ätzen, Mikro-EDM, Oxidfilm-Laserlithographie und Bearbeitung mit computerisierter numerischer Steuerung (CNC-Bearbeitung).

[0071] Die Oberfläche des Behälters kann zusätzlich behandelt oder ausgekleidet werden, um eine oder mehrere Eigenschaften der Oberfläche zu ändern. Beispiele solcher Eigenschaften inkludieren Hydrophilie/Hydrophobie, Benetzungseigenschaften (Oberflächenenergie, Kontaktwinkel, ETC), Oberflächenrauigkeit, elektrische Ladung, Abgabeeigenschaften und dergleichen.

[0072] Die US-Patente Nr. 6,808,522, 6,123,86, 6,527,762 und 6,976,982 beschreiben Mikroformen und andere Verfahren zur Herstellung der Körper bestimmter Behältervorrichtungen und Behälterdeckel. Diese Verfahren können basierend auf der hier gebrachten Lehre modifiziert und adaptiert werden, um die hier beschriebenen länglichen implantierbaren Vorrichtungen herzustellen.

Implantieren/Verwendung der Vorrichtungen

[0073] Die hier beschriebenen Vorrichtungen können in einem weiten Bereich von Anwendungen verwendet werden. Bevorzugte Anwendungen beinhalten die Verabreichung einer oder mehrerer Medikamente an einen dieser bedürfenden Patienten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Vorrichtung eine implantierbare medizinische Vorrichtung.

[0074] Die implantierbare medizinische Vorrichtung kann eine Vielzahl von Formen annehmen und für eine Vielzahl von therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen medizinischen Anwendungen eingesetzt werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform speichern die Vorrichtungen eine wirksame Menge zumindest einer Medikamentenformulierung und geben diese über einen längeren Zeitraum, z.B. zwischen 1 und 12 Monaten, frei.

[0075] Die Vorrichtung kann in einen Patienten (wie einen Menschen oder ein Wirbeltier) implantiert werden, wobei chirurgische Standardmethoden verwendet werden oder vorzugsweise eine minimal invasive Implantationstechnik, wie die Injektion durch eine Nadel, einen Trokar, eine Kanüle, einen Katheter oder dergleichen. Um ein richtiges Positionieren des Implantats zu bestätigen, können Ultraschall-NMR-virtuelle anatomische Positioniersysteme oder andere Bild gebende Verfahren verwendet werden. Das Verabreichungssystem kann verschiedenen Ausführungsformen aufweisen: einen Katheter, einen Draht, ein Rohr, ein Endoskop oder andere Mechanismen, welche die gewünschte anatomische Aufnahmestelle durch eine Inzision, ein Punktieren, einen Trokar oder durch einen anatomischen Durchgang, wie ein Gefäß, eine Öffnung, das Lumen eines Organs oder transabdominal oder transthorikal erreichen können. Bei verschiedenen Ausführungsformen nach der vorliegenden Erfindung kann das Zuführungssystem durch einen Operator steuerbar sein.

[0076] Bei einer Ausführung kann die implantierbare Vorrichtung so dimensioniert sein, dass Sie mit einer Nadel eines Kalibers zwischen 6 und 26 G (etwa 0,436 mm bis 0,241 mm nominaler Innendruchmesser) gesetzt werden kann. Es können auch größer oder kleiner Kaliber modifizierter Nadeln verwendet werden, um unterschiedlich bemessene und hier beschriebene, implantierbare Vorrichtungen zur Medikamentenabgabe aufzunehmen. Um implantierbare Vorrichtungen mit größeren Durchmessern zu implantieren, kann man andere nach dem Stand der Technik beschriebene Mittel verwenden als Nadeln. Bei bestimmten Ausführungen kann eine hier beschriebene implantierbare Vorrichtung zur Medikamentenabgabe unter Verwendung einer Vorrichtung und eines Verfahrens, wie beispielsweise in den US-Patenten Nr. 7,214,206 und 7,104,945 beschrieben, implantiert werden.

[0077] Das Medikament kann dann lokalisiert an der Gewebestelle der Implantation passiv mit einem vorgewählten Abgabeprofil (z.B. Dosierungsschema) auf Basis der Konstruktion der speziellen Vorrichtung, wie von dem Arzt des Patienten vorgeschrie-

ben, freigesetzt werden.

[0078] Änderungen und Variationen der hier beschriebenen Verfahren und Vorrichtungen sind für den Fachmann aus der obigen detaillierten Beschreibung offensichtlich. Solche Modifikationen und Variationen sollen innerhalb des Schutzbereiches der beiliegenden Ansprüche liegen.

Schutzansprüche

1. Implantierbare medizinische Vorrichtung (**10**) zur gesteuerten Medikamentenzuführung, gekennzeichnet durch:
• einen länglichen Körper (**11**), der so bemessen ist, dass er ein minimal invasives und vollständiges Implantieren in einen Patienten erleichtert, wobei der längliche Körperabschnitt einen ersten, geschlossenen Endabschnitt, einen zweiten, geschlossenen Endabschnitt und einen Mittelabschnitt aufweist, der zwischen dem ersten, geschlossenen Endabschnitt und dem zweiten, geschlossenen Endabschnitt angeordnet ist;
• zwei oder mehr einzelne, in dem länglichen Körperabschnitt vorgesehene Behälter (**16**, **17**, **18**), von welchen jeder zumindest eine Öffnung besitzt;
• eine Medikamentenformulierung (**20**, **21**, **22**), die zumindest ein Medikament aufweist und in den zwei oder mehr einzelnen Behältern untergebracht ist, und
• Behälterdeckel (**12**, **13**, **14**), welche die zumindest eine Öffnung jedes Behälters verschließen;
• wobei die Freisetzung des Arzneimittels in vivo zumindest teilweise durch eine in vivo Auflösung oder ein Durchlässigwerden der einzelnen Behälterdeckel gesteuert wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Mittelabschnitt im Wesentlichen rohrförmig ist und der erste und zweite Endabschnitt ein gerundetes Ende besitzen.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie zum Durchgang durch einen Trochar, eine Nadel oder einen Katheter geeignet ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der längliche Körper aus einem Polymer gebildet ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der längliche Körper aus Metall gebildet ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Behälterdeckel aus einem sich in vivo auflösenden Polymer bestehen.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Medikamentenformulierung in fester Form vorliegt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Medikamentenformulierung Mikro- oder Nanopartikel eines Medikamentes enthält.

9. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Medikamentenformulierung in jedem Behälter in monolithischer Struktur vorliegt.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Protein, ein Peptid oder eine Nukleinsäure beinhaltet.

11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Behälter Mikrobehälter sind.

12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament eine Vakzine, ein chemotherapeutischer Wirkstoff oder ein Hormon ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine lineare Anordnung von drei oder mehr Behältern (**16**, **17**, **18**) ist, von welchen jeder eine Medikamentenformulierung enthält und jeder einen separaten Behälterdeckel (**12**, **13**, **14**) aufweist, der zumindest eine Öffnung jedes Behälters verschließt.

14. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sich zumindest zwei der Behälterdeckel hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und/oder Dicke unterscheiden.

15. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sich zumindest einer der Behälter (**617**, **618**, **619**) in den länglichen Körper (**610**) im wesentlichen in Querrichtung in eine Tiefe erstreckt, die mehr als 50% der maximalen Querabmessung des mittleren Körperabschnittes (**602**) beträgt.

16. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest einer der Behälter eine erste Öffnung und eine gegenüberliegende zweite Öffnung besitzt, wobei die beiden Öffnungen zueinander distal in Querrichtung des Mittelabschnittes des länglichen Körpers der Vorrichtung gelegen sind.

17. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der längliche Körper (**502**) eine Mehrzahl von Behältern (**514**, **516**, **518**) um den Umfang der Vorrichtung begrenzt und sich die Behälter im Wesentlichen über die gesamte Länge des länglichen Körpers erstrecken.

18. Implantierbare medizinische Vorrichtung (**110**, **150**) zur gesteuerten Medikamentenzuführung, gekennzeichnet durch:

• eine erste feste Einheit (**116a**, **154a**) einer Medikamentenformulierung mit zumindest einem Medikament, wobei die erste feste Einheit ein proximales Ende und ein distales Ende aufweist, und dazwischen eine oder mehrere äußere Längsflächen;
• eine zweite feste Einheit (**116b**, **154b**) einer Medikamentenformulierung mit dem zumindest einem Medikament, wobei die zweite feste Einheit ein proximales Ende und ein distales Ende aufweist, und dazwischen eine oder mehrere äußere Längsflächen;
• eine die äußeren Längsflächen der ersten Einheit bedeckende Schicht aus einem ersten Membranmaterial (**130**, **157**);
• eine die äußeren Längsflächen der zweiten Einheit bedeckende Schicht aus einem zweiten Membranmaterial (**131**, **156**);
• ein im wesentlichen undurchlässiges Dichtungsteil (**124a**, **152b**), das zwischen dem proximalen Ende der ersten festen Einheit und dem distalen Ende der zweiten festen Einheit so angeordnet ist, dass die erste feste Einheit, das Dichtungsteil und die zweite feste Einheit miteinander verbunden und in einer länglichen Stangenform ausgerichtet sind, welche so dimensioniert ist, dass sie ein minimal invasives und vollständiges Implantieren in einen Patienten ermöglicht;
• wobei das Freisetzen des Medikamentes in vivo zumindest zum Teil durch die Auflösung oder das Durchlässigwerden in vivo der ersten und zweiten Membranmaterialien gesteuert wird.

19. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Freisetzen des Medikamentes aus der ersten festen Einheit zu unterschiedlichen Zeiten oder mit unterschiedlicher Rate erfolgt als das Freisetzen des Medikamentes aus der zweiten festen Einheit

20. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die erste und die zweite Einheit (**116a**–b, **154a**–b) je eine zylindrisch geformte äußere Oberfläche besitzt und das Dichtungsteil (**124a**, **152b**) scheibenförmig ist.

21. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Dichtungsteil (**124**, **152**) aus einem nicht zersetzbaren Polymer besteht.

22. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das erste und/oder das zweite Membranmaterial aus einem biologisch abbaubaren Polymer besteht.

23. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Medikamentenformulierung ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Trägermaterialien enthält.

24. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie drei oder mehr der mit einer Membran bedeckten festen Einheiten (**154a**–c) einer Medikamentenformulierung und zwei oder mehr der Dichtungsteile (**152b**–c) enthält.

25. Implantierbare medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere, die Dichtungsteile (**152a**–d) verbindende Stäbe (**158**) aufweist.

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

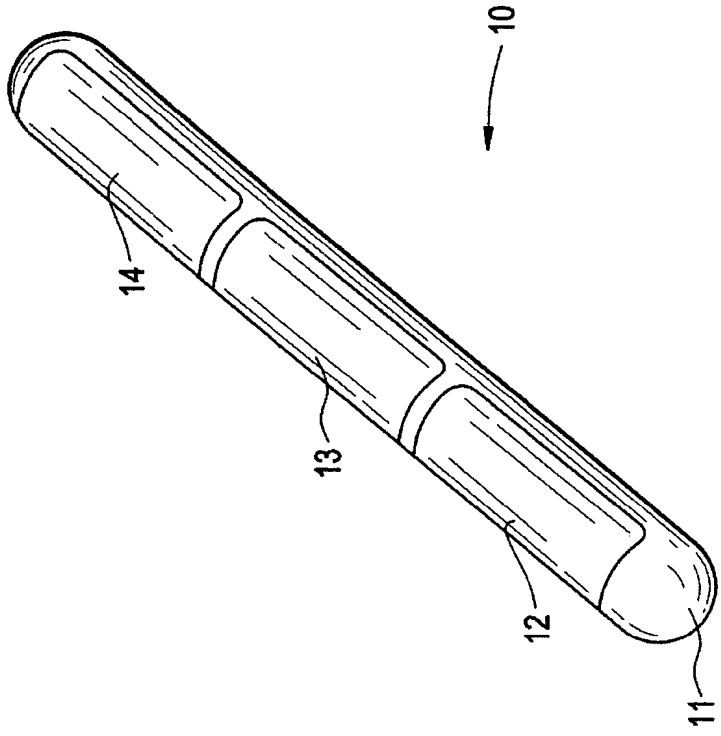


FIG. 2

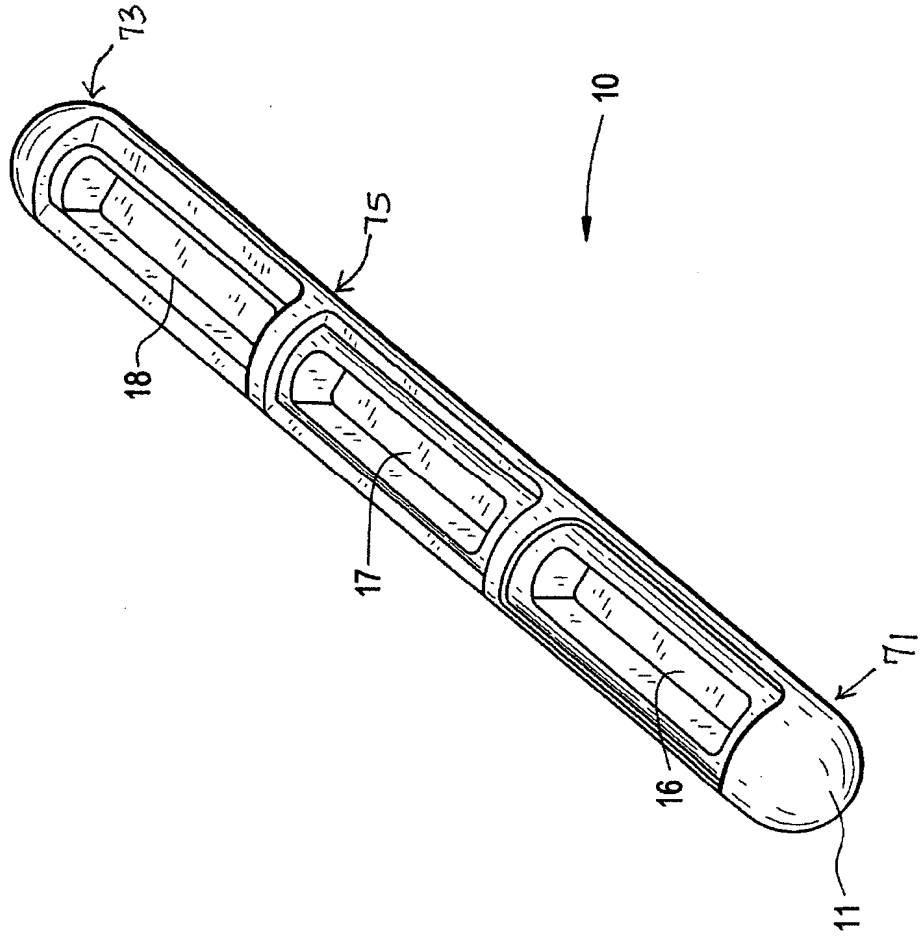


FIG. 3

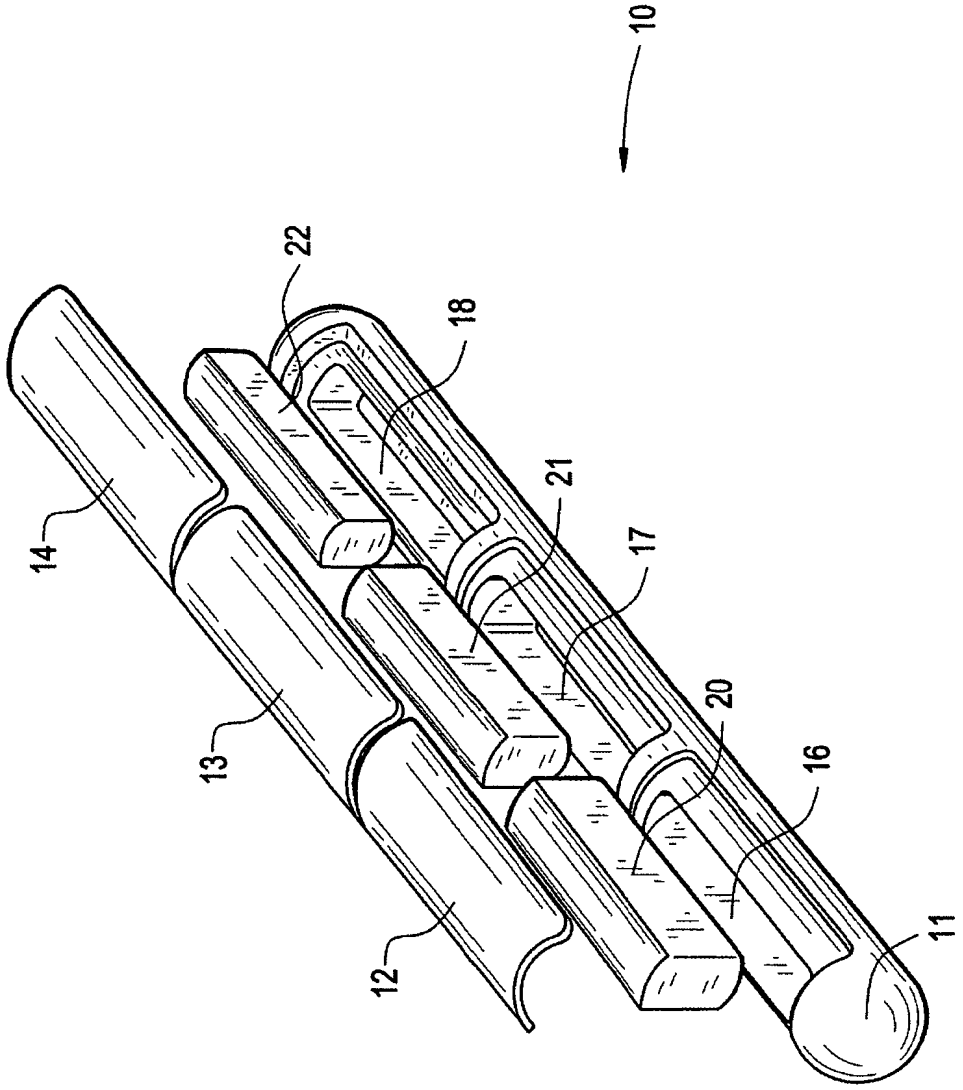


FIG. 4

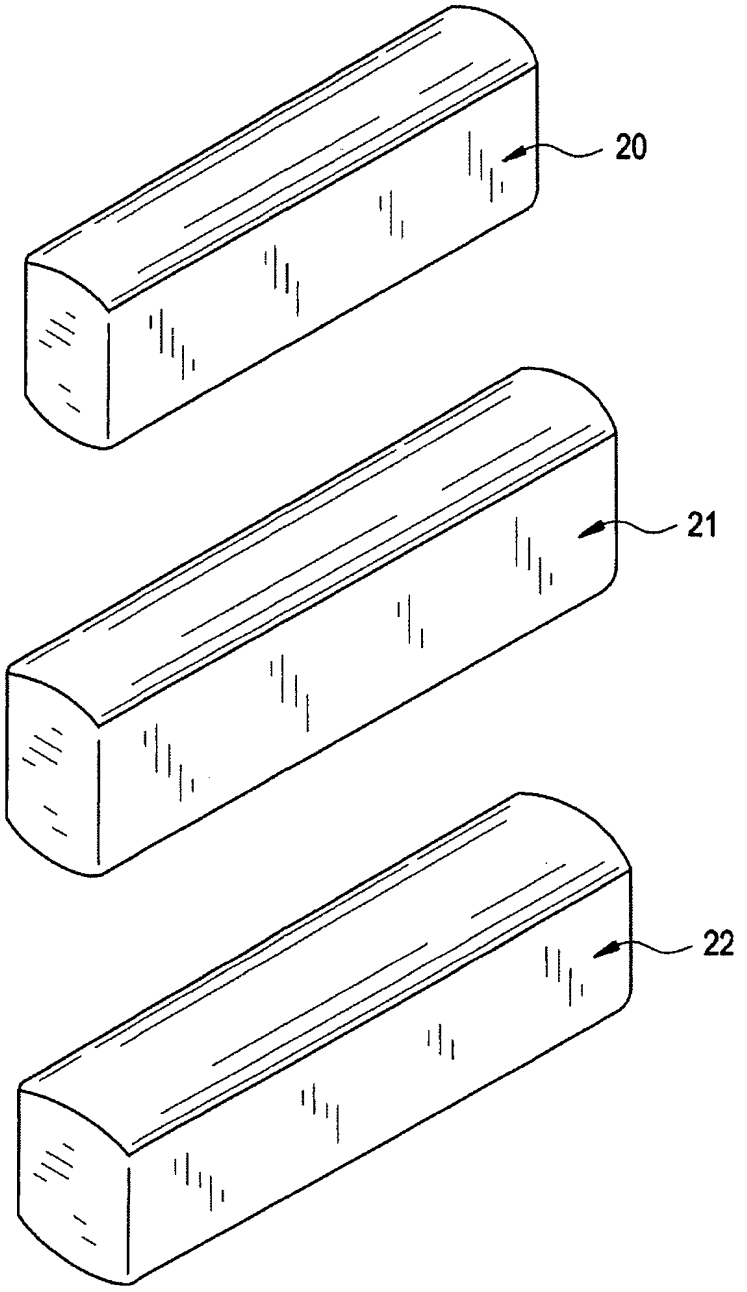


FIG. 5A

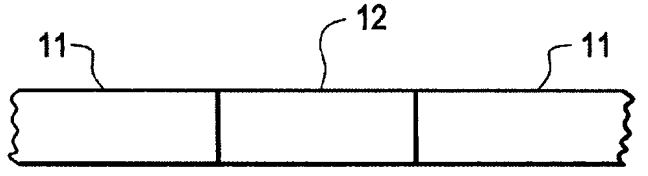


FIG. 5B

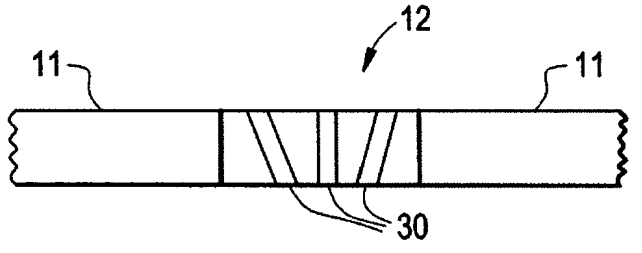


FIG. 5C

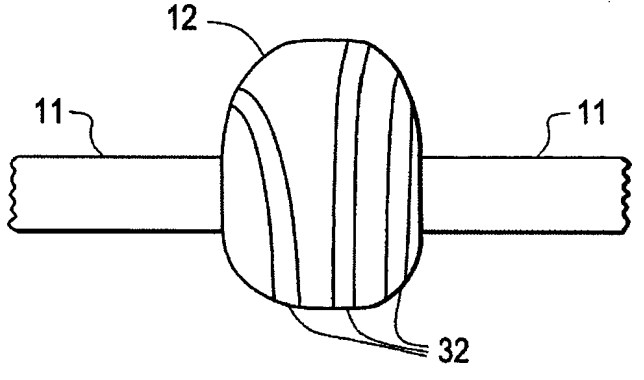


FIG. 5D

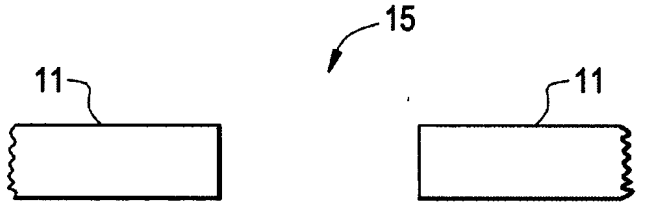


FIG. 6A

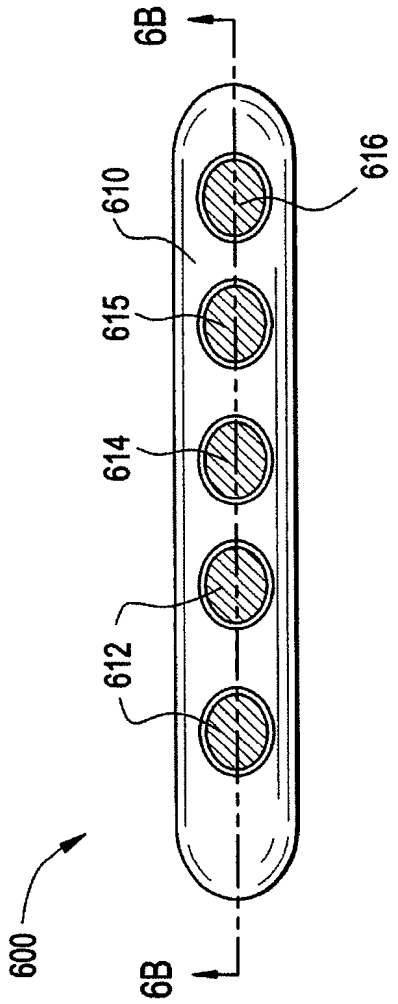

600
6B
612
614
615
610
616
6B

FIG. 6B

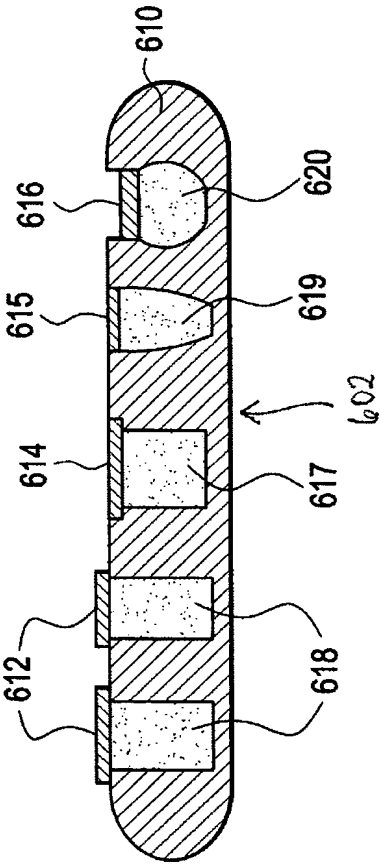

612
614
615
616
610
618
617
619
620
602

FIG. 7B

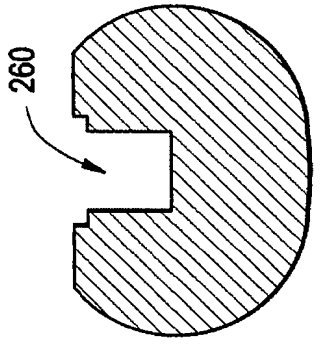


FIG. 7A

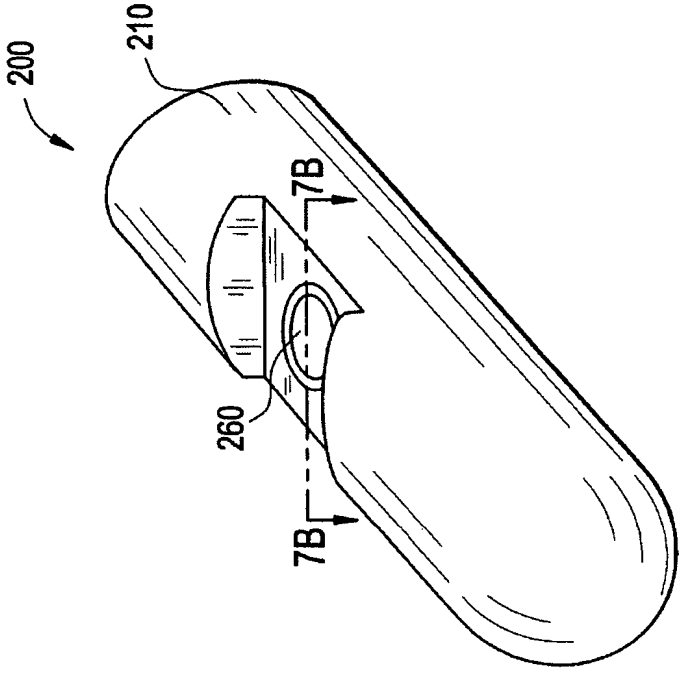


FIG. 8

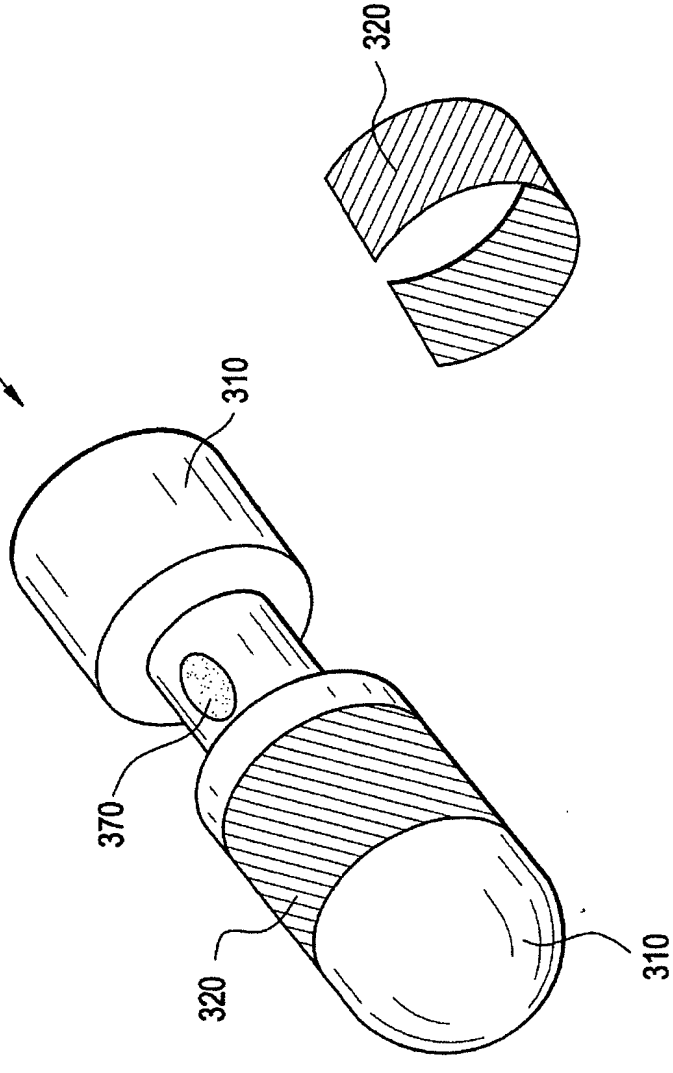


FIG. 9

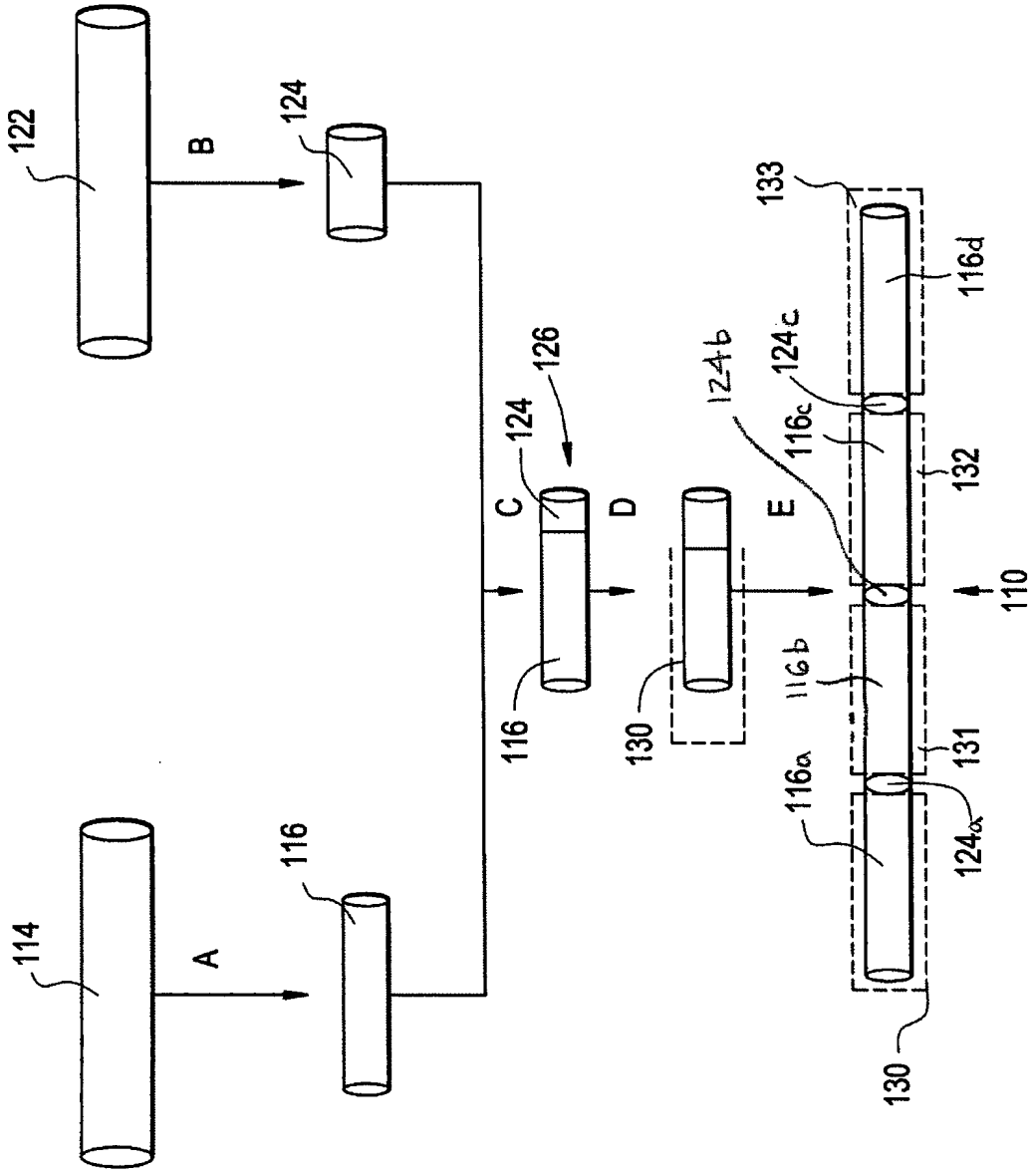

122
B
124
114
A
116
126
124
C
D
116
130
E
124b
116c
124c
133
116d
132
110
116b
131
116a
124a
130

FIG. 10A

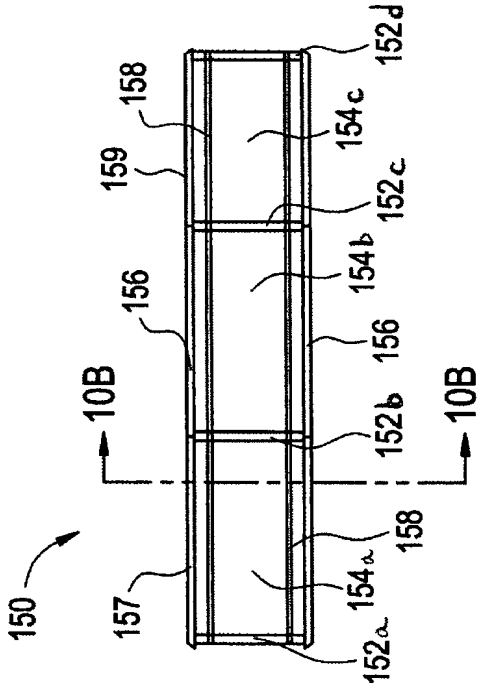


FIG. 10B

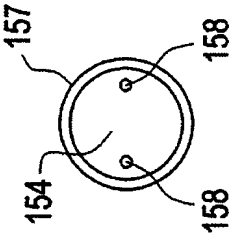


FIG. 11A

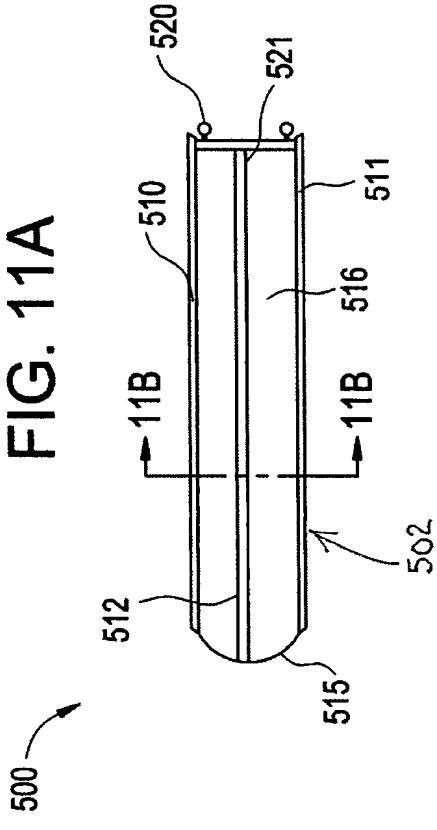
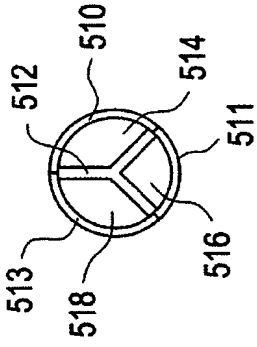



FIG. 11B