



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107645951 B

(45) 授权公告日 2021.05.04

(21) 申请号 201580074504.0

(22) 申请日 2015.11.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107645951 A

(43) 申请公布日 2018.01.30

(30) 优先权数据
62/084,387 2014.11.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.07.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2015/002345 2015.11.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/083891 EN 2016.06.02

(73) 专利权人 艾克思摩尔有限公司
地址 以色列耶路撒冷

(72) 发明人 E·希特里特 I·哈拉米
I·阿塔

(74) 专利代理机构 北京市联德律师事务所
11361

代理人 黄大正

(51) Int.Cl.
A61K 9/02 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2011146483 A1, 2011.11.24
WO 2011146483 A1, 2011.11.24
CN 101600476 A, 2009.12.09
CN 101984745 A, 2011.03.09
CN 103889401 A, 2014.06.25
CN 101505695 A, 2009.08.12

审查员 彭翠莲

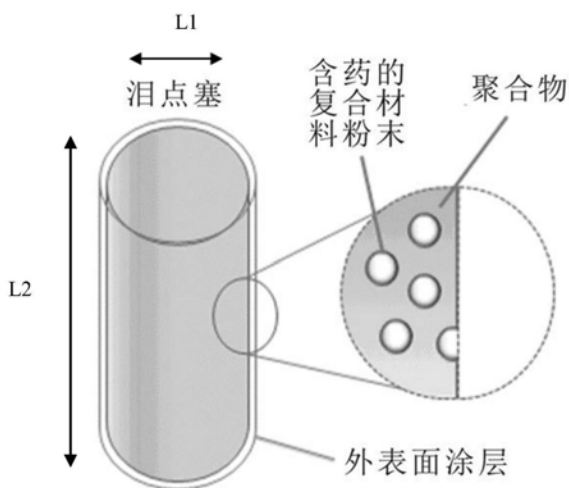
权利要求书1页 说明书41页 附图17页

(54) 发明名称

用于递送一种或多种生物活性剂的组合物和方法

(57) 摘要

在一些实施例中,本发明是一种组合物,包含:增量剂,其中所述增量剂是高岭土;吸收性材料,其中所述吸收性材料是热解法二氧化硅;粘合剂,其中所述粘合剂是环氧树脂;以及第一活性剂,其中所述第一活性剂是拉坦前列素。



1. 一种药物递送装置,其特征在于,包含:
增量剂,其为高岭土;
吸收性材料,其为热解法二氧化硅;
粘合剂,其为环氧树脂;以及
第一活性剂,其为拉坦前列素,其中所述第一活性剂以所述药物递送装置的5重量%~40重量%的量存在;
其中所述增量剂、所述吸收性材料、所述粘合剂和所述第一活性剂作为复合材料存在于所述药物递送装置中,其中所述复合材料中的所述热解法二氧化硅为多孔结构形式,其中所述第一活性剂至少存在于所述多孔结构内;
其中所述药物递送装置是泪点塞;并且
其中所述药物递送装置被配置为给对其有需要的哺乳动物眼每天释放0.5微克~10微克所述第一活性剂。
2. 根据权利要求1所述的药物递送装置,其特征在于,还包含第二活性剂,其中所述第二活性剂包含噻吗洛尔。
3. 根据权利要求2所述的药物递送装置,其特征在于,所述噻吗洛尔以所述药物递送装置的5重量%~40重量%的量存在。
4. 根据权利要求1所述的药物递送装置,其特征在于,还包含聚氨酯。
5. 根据权利要求1所述的药物递送装置,其特征在于,还包含聚对二甲苯涂层。
6. 根据权利要求5所述的药物递送装置,其特征在于,所述聚对二甲苯涂层厚度为2微米~5微米。
7. 根据权利要求1所述的药物递送装置,其特征在于,还包含聚乙烯醇缩丁醛涂层。
8. 根据权利要求7所述的药物递送装置,其特征在于,所述聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度为2微米~5微米。
9. 根据权利要求1所述的药物递送装置,其特征在于,所述第一活性剂还存在于所述多孔结构的表面上。
10. 根据权利要求1所述的药物递送装置,其特征在于,所述多孔结构采用互联毛细网络的形式。

用于递送一种或多种生物活性剂的组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年11月25日提交的标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FOR DELIVERING A BIO-ACTIVE AGENT OR BIO-ACTIVE AGENTS (用于递送一种或多种生物活性剂的组合物和方法)”的美国专利申请No.62/084,387的优先权,将该专利申请全文以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 在一些实施例中,本发明涉及用于递送一种或多种生物活性剂的组合物和方法。

背景技术

[0004] 青光眼是世界上不可逆且不可预防的失明的最常见原因。超过40岁年纪的人群中大约有2%会患上青光眼。青光眼最主要的风险因素且唯一可治疗的因素是眼压升高。虽然青光眼是不可治愈的,但是治疗可延缓或阻止进行性视觉丧失。

发明内容

[0005] 在一些实施例中,本发明的组合物是一种药物递送装置,所述药物递送装置包括:
a) 复合材料,其包含以下要素:(i) 惰性材料颗粒,其中所述惰性材料颗粒表面上吸附有药物(药物结合到颗粒上)或者在孔隙内吸附有药物(例如,药物容纳在孔内);(ii) 增量剂;(iii) 粘合剂;或其任意组合,以及b) 主体/芯的整个或部分外部表面上的可选涂层;其中所述涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于,其中所述涂层可以是聚乙烯醇缩丁醛(butvar)和/或聚对二甲苯(Parylene)。

[0006] 在一些实施例中,本发明是一种组合物,包含:增量剂,其包括高岭土和/或果胶;吸收性材料,其包括热解法二氧化硅;粘合剂,包括环氧树脂;以及第一活性剂,其包括拉坦前列素(Latanoprost)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-45重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为30-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为35-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为40-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为45-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-45重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量

为20-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-30重量% (w/w)。在一些实施例中,所述化合物还包含第二活性剂。在一些实施例中,第二活性剂是噻吗洛尔(Timolol)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-25重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-20重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-15重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-10重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为25-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为30-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为35-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-25重量% (w/w)。在一些实施例中,所述组合物还包含聚氨酯。在一些实施例中,所述组合物还包含聚对二甲苯涂层。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物包括聚乙烯醇缩丁醛涂层。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物是泪点塞的形式。

[0007] 在一些实施例中,本发明是一种方法,包括:将组合物施用至对其有需要的哺乳动物的眼中,其中所述组合物每天释放0.5-10微克的第一活性剂,并且其中所述组合物包含:增量剂,包括高岭土;吸收性材料,包括热解法二氧化硅;粘合剂,包括环氧树脂,并且第一活性剂包括拉坦前列素。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-45重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-25重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-20重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-15重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-10重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为30-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为35-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为40-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为45-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-45重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-30重量% (w/w)。在一些实施例中,所述方法包括第二活性剂。在一些实施例中,第二活性剂是噻吗洛尔。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-25重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-20重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活

性剂的含量为5-15重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-10重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为25-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为30-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为35-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-25重量% (w/w)。在一些实施例中,所述方法包括聚对二甲苯涂层。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物包括聚乙烯醇缩丁醛涂层。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物是泪点塞的形式。

附图说明

[0008] 将结合附图进一步解释本发明,其中类似结构在全部的若干视图使用类似编号。所示的附图未必按比例绘制,而是通常将重点放在示例说明本发明的原理。此外,可能会放大某些特征以显示特定组件的细节。

[0009] 图1A-C图示了本发明组合物的实施例,示出了多种塞剂(plug)。

[0010] 图2A和图2B图示了生成本发明组合物的工艺的实施例。

[0011] 图3图示了本发明组合物的实施例,示出释放曲线。

[0012] 图4和图5图示了放置本发明组合物的实施例。图6和7图示了用于将本发明组合物放置进眼中的施用装置的实施例。

[0013] 图8是无孔颗粒表面上的液体(左)和热解法二氧化硅孔隙中所吸收液体(右)的示意图。

[0014] 图9图示了本发明组合物的实施例的校准曲线。

[0015] 图10图示了标准溶液的色谱图。

[0016] 图11图示了本发明组合物的实施例的色谱图。

[0017] 图12图示了本发明组合物的实施例的色谱图。

[0018] 图13和图14A-14B图示了标准溶液的典型色谱图。

[0019] 图15图示了本发明组合物的实施例的信噪比。

[0020] 图16图示了本发明组合物的实施例的信噪比。

[0021] 图17、图18、图19A-B图示了本发明组合物的实施例的色谱图。

[0022] 图20图示了本发明方法的实施例。

[0023] 图21和图22图示了本发明组合物的实施例的释放曲线图。

[0024] 图23-27图示了本发明组合物的实施例的释放曲线图。

[0025] 图28A和图28B是本发明组合物的实施例的照片。

[0026] 图29是本发明组合物的实施例的复合材料样品的照片。

[0027] 图30图示了在生成本发明组合物的实施例时使用的干燥剂。

[0028] 此外,图中所示的任何测量值、技术规格等旨在示例,而不是限制。因此,本文所公开的具体的结构细节和功能细节不应理解为限制,而是仅应该理解为用于教导本领域技术

人员以各种方式使用本发明的代表性基础。

具体实施例

[0029] 附图构成本说明书的一部分并且包括本发明的示例性实施例并图示了其各个方面和特征。此外,附图未必按比例绘制,可能会放大某些特征以显示特定组件的细节。另外,图中所示的任何测量值、技术规格等旨在示例,而不是限制。因此,本文所公开的具体的结构细节和功能细节不应理解为限制,而是仅应该理解为用于教导本领域技术人员以各种方式使用本发明的代表性基础。

[0030] 除了已公开的那些有益效果和改进以外,根据以下描述并结合附图,本发明的其他目标和优点将变得显而易见。本文公开了本发明的详细实施例;然而,应当理解,所公开的实施例仅仅是本发明的示例,本发明可以以各种形式体现。另外,与本发明各个实施例相结合给出的实例每一者旨在示例,而不是限制。

[0031] 在整篇说明书和权利要求书中,下文的术语取在本文中与之明确相关的含义,除非上下文另有明确说明。本文所用的短语“在一个实施例中”和“在一些实施例中”不一定指相同的实施例,尽管有此可能。此外,本文所用的短语“在另一个实施例中”和“在一些另外的实施例中”不一定指不同的实施例,尽管有此可能。因此,如下面所述,可容易地将本发明的各种实施例组合,而不脱离本发明的范畴或精神。

[0032] 另外,如本文所用,术语“或”是包含性的“或”运算符,并且等同于术语“和/或”,除非上下文另有明确说明。术语“基于”不是排他性的,并允许基于未描述的另外的因素,除非上下文另有明确说明。此外,在整篇说明书中,“一”、“一个(种)”和“所述”包括多个指代物。“在...中”的含义包括“在...中”和“在...上”。

[0033] 本发明整体涉及在装置中组合药物,用于在延长的时间周期内施用生物活性剂的医药领域。更具体而言,其涉及用于将治疗性化合物持续递送至眼的可植入眼用装置。图4-6图示了人眼的泪管系统和设置在人眼泪管系统内的本发明组合物的实施例。在一个实施例中,通过执行以下步骤将本发明组合物设置在眼中:(1)夹持住施用装置(其中所述管上有脊);(2)将所述施用装置(大管)插入泪点中;(3)将小管的底部完全推入所述大管内(这使得塞剂滑出施用装置并进入泪点);以及(4)将这两根施用管一起轻轻地取出。

[0034] 在一个实施例中,图7示出了本发明的组合物。在一个实施例中,通过执行以下步骤将本发明组合物设置在眼中:(1)夹持住施用装置(其中所述静止管上有脊);(2)将塞剂插入器(金属件)插入泪点中;以及(3)将移动的柱塞与塞剂完全推入(塞剂和柱塞在静止的金属插入器上移动),这使塞剂滑出施用装置进入泪点(柱塞保持在泪点外面);将柱塞和固定器二者轻轻取出。

[0035] 在一些实施例中,本发明是配置为按体积容纳和释放一定量的药物的复合装置。在一些实施例中,所述装置配置为允许加载多种药物(例如但不限于2种药物、3种药物、4种药物、5种药物等)。在一些实施例中,药物分子以物理方式与基质结合。在一些实施例中,非金属涂层提供零级或接近零级的药物释放动力学。在一些实施例中,释放曲线提供两种不同速率的零级或接近零级的药物释放动力学;最初在开始的数周速率较高,之后速率较低。

[0036] 在一些实施例中,本发明组合物是药物递送装置复合材料,其成型为所需的主体/形状;其中所述复合材料由以下组成:(1)惰性物质的颗粒,具有多孔结构,具有更大表面积

和较低堆密度。热解法二氧化硅、硅胶、活性炭、活性氧化铝或沸石产品提供具有与开孔海绵类似的互联毛细网络的多孔结构。图8是无孔颗粒表面上的液体(左)和热解法二氧化硅孔隙中所吸收液体(右)的示意图。

[0037] 微孔直径较小导致毛细作用力较大,所述毛细作用力将液体吸入颗粒中。所述物理吸附机理与液体的化学性质无关;因而极性液体以及非极性液体二者均可被吸收。例如,在热解法二氧化硅中表面积为 $10-600\text{m}^2/\text{g}$,在硅胶中其为约 $800\text{m}^2/\text{g}$ 。从而,最终的吸收体可含有50-75%的液体活性剂,其中药物在颗粒表面上或在孔隙内,例如但不限于:加载(即结合)有前列腺素的热解法二氧化硅;(2)增量剂,例如但不限于高岭土和/或果胶;(3)粘合剂,例如但不限于陶瓷粘合剂,例如但不限于环氧树脂粘合剂;(4)疏水柔性聚合物,例如但不限于PU,或者其任意组合。在一些实施例中,吸附的液体活性剂的物理机理是被动吸附。

[0038] 在一些实施例中,本发明的组合物是药物递送装置,所述药物递送装置包括:a) 复合材料,其包含以下元件:(i) 惰性材料颗粒,其中惰性材料颗粒表面上吸附有药物(药物结合到颗粒上)或者在孔隙内吸附有药物(例如,药物容纳在孔内);(ii) 增量剂;(iii) 粘合剂;(iv) 疏水性柔性聚合物;或其任意组合,以及b) 主体/芯的整个或部分外部表面上的可选涂层;其中所述涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于,其中所述涂层可以是聚乙烯醇缩丁醛和/或聚对二甲苯。

[0039] 在一些实施例中,本发明组合物包含眼用药物,其中眼用药物是前列腺素类似物、 β 阻滞剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、腺苷激动剂、Rho激酶抑制剂或其任意组合。在一些实施例中,前列腺素为氯前列醇、氟前列醇、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮、Latanoprostene bunod或其任意组合。在一些实施例中,将不止一种药物(如2、3、4、5种等)加载进基质中以独立且平行地释放,其中每种药物根据以下因素释放:(a) 其在外部介质中的天然溶解性以及(b) 疏水聚合物产生的屏障、外部不可渗透的屏障或这二者。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约1重量%至约20重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约10重量%至约17重量%之间。

[0040] 在本发明组合物的一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约10重量%至约15重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约10重量%至约13重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约5重量%至约20重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约10重量%至约20重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约13重量%至约20重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约15重量%至约20重量%之间。

[0041] 在一些实施例中,本发明的组合物是药物递送装置,所述药物递送装置包括:a) 复合材料,其包含以下元件:(i) 惰性材料颗粒,其中惰性材料颗粒表面上吸附有药物(药物结合到颗粒上)或者在孔隙内吸附有药物(例如,药物容纳在孔内);(ii) 增量剂;(iii) 粘合剂;以及b) 主体/芯的整个或部分外部表面上的可选涂层;其中所述涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于,其中所述涂层可以是聚乙烯醇缩丁醛和/或聚对二甲苯。

[0042] 在一些实施例中,本发明组合物包含眼用药物,其中眼用药物是前列腺素类似物、 β 阻滞剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、腺苷激动剂、Rho激酶抑制剂或其任意组合。在一些实施例中,前列腺素为氯前列醇、氟前列醇、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮、Latanoprostene bunod或其任意组合。在一些实施例中,将不止一种药物(如2、3、4、5种等)

加载进基质中以独立且平行地释放,其中每种药物根据以下因素释放:(a) 其在外部介质中的天然溶解性以及(b) 复合材料产生的屏障、外部半渗透性屏障或这二者。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约1重量%至约50重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约30重量%至约40重量%之间。

[0043] 在本发明组合物的一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约30重量%至约40重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约32重量%至约38重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约5重量%至约40重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约10重量%至约40重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约23重量%至约40重量%之间。在一些实施例中,基质中的前列腺素浓度介于约15重量%至约40重量%之间。

[0044] 在本发明组合物的一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约0.3 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约0.3 μm 至约10 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约0.3 μm 至约5 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约0.3 μm 至约3 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约0.3 μm 至约1 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约1 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约3 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约5 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于约10 μm 至约20 μm 之间。

[0045] 在本发明组合物的一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约1 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约5 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约10 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约15 μm 至约20 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约1 μm 至约15 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约1 μm 至约10 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约1 μm 至约5 μm 之间。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层的厚度介于约5 μm 至约15 μm 之间。

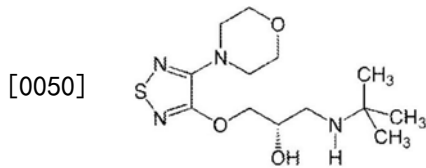
[0046] 在本发明组合物的一些实施例中,芯/主体还包含衔接至芯/主体的远端尖端的泪小管延伸部,其中所述泪小管延伸部被配置用于插入穿过泪点孔和泪点并定位在泪小管中。在一些实施例中,泪小管延伸部具有长度L1而主体具有长度L2,其中长度L1与长度L2的比率介于约2:1至约10:1之间。在一些实施例中,长度L1与长度L2之比介于约2:1至约8:1之间。在一些实施例中,长度L1与长度L2之比介于约2:1至约6:1之间。在一些实施例中,长度L1与长度L2之比介于约2:1至约4:1之间。在一些实施例中,长度L1与长度L2之比介于约4:1至约10:1之间。在一些实施例中,长度L1与长度L2之比介于约6:1至约10:1之间。在一些实施例中,长度L1与长度L2之比介于约8:1至约10:1之间。

[0047] 在本发明组合物的一些实施例中,泪小管延伸部被配置用于定位在泪小管和/或鼻泪管中。在一些实施例中,芯/主体具有外表面并且被配置用于插入通过泪点孔并定位在泪点或泪小管中,其中主体为整体胶囊结构或柱体形状。在一些实施例中,所述组合物包括覆盖主体外表面的聚对二甲苯涂层或聚乙烯醇缩丁醛涂层,药物(如前列腺素)基本上不可渗透所述聚对二甲苯涂层或聚乙烯醇缩丁醛涂层(其表面在高于1.4纳米厚度上是不可渗透的);并且在聚对二甲苯涂层或聚乙烯醇缩丁醛涂层中有至少一个孔,其中孔的量和/或大小被配置用于释放治疗有效量的前列腺素(例如但不限于拉坦前列素)持续1至360天(如

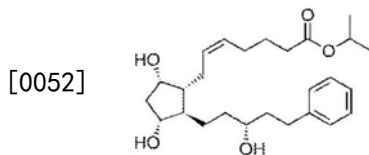
1、2、3、4、5等天数)。在一些实施例中,所述时段为1至180天之间。在一些实施例中,所述时段为1至120天之间。在一些实施例中,所述时段为1至60天之间。在一些实施例中,所述时段为1至30天之间。在一些实施例中,所述时段为30至180天之间。在一些实施例中,所述时段为60至180天之间。在一些实施例中,所述时段为90至180天之间。在一些实施例中,所述时段为120至180天之间。在一些实施例中,所述时段为30至120天之间。在一些实施例中,所述时段为60至90天之间。

[0048] 在本发明组合物的一些实施例中, β 肾上腺素能受体拮抗剂可以是噻吗洛尔、左布诺洛尔(贝他根(Betagan))、倍他洛尔或其任意组合。

[0049] 在一些实施例中,噻吗洛尔是用于治疗青光眼、心脏病发作、高血压和偏头痛的非选择性的 β 肾上腺素能受体拮抗剂。噻吗洛尔的化学结构为:



[0051] 在一些实施例中,拉坦前列素是施用进哺乳动物眼中以通过降低眼内压力来控制青光眼或眼内高压的进展的药物。其为前列腺素类似物。拉坦前列素的化学结构为:



[0053] 在本发明组合物的一些实施例中,碳酸酐酶抑制剂可以是多佐胺(舒净露(Trusopt))、布林唑胺(派立明(Azopt))、乙酰唑胺(迪阿莫克斯(Diamox))或其任意组合。用于青光眼的药剂的实例包括 β 阻滞剂(如,噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、普萘洛尔)、碳酸酐酶抑制剂(如,布林唑胺和多佐胺)、 α 1拮抗剂(如,尼普地罗)、 α 2拮抗剂(如,iopidine和溴莫尼定)、缩瞳剂(如,匹鲁卡品和肾上腺素)、前列腺素类似物(如,拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮以及美国专利No.5,889,052、No.5,296,504、No.5,422,368和No.5,151,444中所列的化合物)、“降压脂质”(如,比马前列素及美国专利No.5,352,708中所列的化合物),以及神经保护剂(如,来自美国专利No.4,690,931的化合物,特别是依利罗地和R-依利罗地,如系列号为60/203,350的美国未决专利申请中所列出的,以及来自W094/13275的化合物,包括美金刚,其中为了所有目的以引用的方式将所有专利和专利申请公开全文并入本文。在一些实施例中,本发明组合物可包括腺苷激动剂、Rho激酶抑制剂和具有组合活性的分子诸如Latanoprostene Bunod,其中“组合活性”是指能够提供两种降低眼内压力作用机制的两种分子。

[0054] 在本发明组合物的一些实施例中,复合材料中前列腺素的浓度为50重量%至60重量%,其中最终塞剂中前列腺素的浓度介于10%至20%之间。

[0055] 本发明提供了一种药物组合物和青光眼治疗方法。本发明是移植物形式的组合物,其中所述移植物被配置用于提供一种或多种治疗剂的延长释放时间。在一些实施例中,所述移植物是核的形状。在一些实施例中,所述移植物是塞剂的形状。在一些实施例中,所述治疗剂是前列腺素。在一些实施例中,所述前列腺素是拉坦前列素。

[0056] 在本发明组合物的一些实施例中,移植物被配置用于在施用含拉坦前列素的移植

物后在一段时间内释放药物,例如至少一周或例如介于约两个月至约六个月之间。在一些实施例中,所述组合物还包含噻吗洛尔。在一些实施例中,时段为1个月至1年之间。在一些实施例中,时段为1个月至9个月之间。在一些实施例中,时段为1个月至6个月之间。在一些实施例中,时段为1个月至3个月之间。在一些实施例中,时段为3个月至1年之间。在一些实施例中,时段为6个月至1年之间。在一些实施例中,时段为9个月至1年之间。在一些实施例中,时段为3个月至9个月之间。在一些实施例中,时段为3个月至6个月之间。在一些实施例中,时段为6个月至9个月之间。

[0057] 在本发明组合物的一个实施例中,组合物是配置用于提供眼内用途,例如治疗眼病症的药物组合物塞剂。在一些实施例中,药物组合物是包含固体复合材料粉末的塞剂,其中所述固体复合材料粉末分散在至少一种软聚合物中。在一些实施例中,所述固体复合材料粉末包括有机微粒、惰性载体、粘合剂或其任意组合,所述有机微粒包含生物活性剂。在本发明组合物的一些实施例中,将有机微粒配置用于吸收药物,即配置用于携带药物(即药物载体;例如但不限于热解法二氧化硅)。所述有机微粒可具有介于5至1000m²/g之间的表面积(热解法二氧化硅表面积为10-600m²/g;硅胶表面积约为800m²/g;碳酸酐表面积为5-24m²/g)。

[0058] 在本发明组合物的一些实施例中,可将生物活性剂溶解、分散、乳化、结合、吸附、浸渍、混合或以别的方式设置进固体有机基质中。在一些实施例中,可将生物活性剂与有机基质直接混合。在一些实施例中,可用另一材料吸附生物活性剂,如微粒和/或纤维物质,可将后者与有机基质混合。

[0059] 在本发明组合物的一些实施例中,首先将生物活性剂溶解、分散或乳化进有机化合物(或例如其前体)熔体、溶液、乳液或分散体中。在一些实施例中,所述固体有机基质可由聚合物、低聚物、单体、蜡、油、增塑剂以及其任意组合组成。

[0060] 在本发明组合物的一些实施例中,可将包含药物(例如前列腺素,如拉坦前列素)的有机微粒与至少一种惰性可药用赋形剂或载体混合,所述可药用赋形剂或载体为例如但不限于:柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或(a)填充剂或增量剂诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b)粘合剂诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶;(c)水分保持剂诸如甘油;(d)崩解剂诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(e)溶解延迟剂诸如石蜡;(f)吸收促进剂诸如季铵化合物;(g)润湿剂诸如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;(h)吸收剂诸如高岭土和膨润土及果胶;(i)润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其任意组合。

[0061] 在本发明组合物的一些实施例中,将有机微粒和惰性载体用粘合剂结合在一起以产生复合材料基质。在一些实施例中,示例性的聚合物包括但不限于聚(二甲基硅氧烷)、聚氨酯、环氧树脂、甲基丙烯酸甲酯聚合物、丙烯酸共聚物、聚酯、聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯、乙烯共聚物和三元共聚物、丙烯共聚物和三元共聚物、含氟聚合物、乙烯树脂、苯乙烯树脂、聚碳酸酯、氨基树脂和酚醛树脂。其他示例性的聚合物包括交联的丙烯酸或甲基丙烯酸网络,包括通过紫外(UV)固化形成的网络。在一些实施例中,所述芯(其中吸收有药物或存在药物)包含热固性聚合物。在一些实施例中,示例性的蜡包括但不限于石蜡、酰胺、酯、脂肪酸衍生物、脂肪醇衍生物、有机硅和磷脂。

[0062] 在本发明组合物的一些实施例中,含有生物活性剂(例如但不限于前列腺素,例如

但不限于拉坦前列素)的复合材料基质可以为固体形式,诸如粉末、薄片、纤维或其任意组合。在一些实施例中,可使用研磨设备如研钵和研杵、电子研磨器等将所述复合材料研磨和/或微粉化至 $<100\mu\text{m}$ 的细粉尺寸或至 $<30\mu\text{m}$ 的尺寸。在一些实施例中,所述细小复合材料粉末可与柔性聚合物一起分散和/或混合。在一些实施例中,柔性聚合物可以是医用聚合物,例如包括具有亲水和/或疏水性质的聚合物。在一些实施例中,示例性的聚合物包括但不限于:有机硅、聚丙烯酸酯、聚氨酯或者两种或更多种所述聚合物的组合。

[0063] 在本发明组合物的一些实施例中,可将聚氨酯按需要成型,或者可按需要定制其渗透性,实现以预定释放速率将生物活性剂从装置释放至患者。在一些实施例中,所述聚合物包含一种或多种由均聚物或杂聚物制成的聚合物。

[0064] 在本发明组合物的一些实施例中,混合物包含(1)聚合物和(2)粉末,其成型为实心自支撑形状。在一些实施例中,所述自支撑形状可以是组合物的所需形状(即实芯),进一步通过例如修整或切割而加工成所需的形状。在一些实施例中,形状可以是但不限于柱体、塞形、硬币形、盘形、平板形、正方形、球形、纤维形、盒形、菱形、环形、“S”形、“L”形、“T”形、网状物、网络、网片、“U”形或“V”形。

[0065] 在本发明组合物的一些实施例中,可将外壳涂层添加至实芯的外部。在一些实施例中,涂层包含治疗剂(例如但不限于前列腺素,如拉坦前列素)基本上不可渗透的第二非生物降解性聚合物。在一些实施例中,相比于第一非生物降解性聚合物对治疗性化合物的渗透性,所述涂层对所述治疗性化合物的渗透性至少较低(如,渗透性低1%、渗透性低5%、渗透性低10%、渗透性低20%、渗透性低30%、渗透性低40%、渗透性低50%、渗透性低60%、渗透性低70%等)。在一些实施例中,外壳涂层可以是聚乙烯醇缩丁醛和/或聚对二甲苯。

[0066] 图1A-C图示了本发明的实施例,示出了装置的示意图,其中复合材料粉末分散在聚合物中。

[0067] 图2A和图2B图示了本发明的实施例,示出了工艺的示意图。

[0068] 图3图示了本发明的实施例,示出了在为期7天的测试周期内拉坦前列素从塞剂样品释放的体外累积释放百分比的曲线图。

[0069] 图4-7图示了将本发明组合物放置进入眼中的实施例。

[0070] 图8是无孔颗粒表面上的液体(左)和热解法二氧化硅孔隙中所吸收液体(右)的示意图。

[0071] 本发明描述了一种药物递送装置,其包括:1)惰性材料的颗粒,颗粒的表面上或孔隙内吸附有药物;2)惰性聚合物基质,其中分散有药物-惰性颗粒,其中所述聚合物与药物没有化学相互作用,并提供力学包装,并且其中颗粒上的药物的浓度,以及颗粒在聚合物基质中的加载量被配置用于控制药物储库容量;

[0072] 3)疏水的柔性聚合物,其将所述聚合物基质连接成一定形状并产生药物释放的屏障;4)在所述疏水聚合物不足以控制控制释放的情况下,施加穿孔的外部屏障至所述实芯。在一些实施例中,屏障的渗透性和/或屏障中的孔的尺寸和数目被配置用于控制药物(例如但不限于前列腺素,但不限于例如拉坦前列素)的释放速率。

[0073] 在一些实施例中,本发明组合物包含:(i)第一药剂、增量剂、至少一种惰性材料,所述惰性材料被配置为具有更大表面积和介于 $1-3\text{g}/\text{cm}^3$ (例如但不限于 $1\text{g}/\text{cm}^3$ 、 $1.1\text{g}/\text{cm}^3$ 、

1.2g/cm³等)之间的堆密度。在一些实施例中,第一药剂是前列腺素或前列腺素类似物。在一些实施例中,前列腺素选自包括以下各项的组:氯前列醇、氟前列醇、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮以及其任意组合。在一些实施例中,所述组合物还包含第二药剂,其中第二药剂是选自包括以下各项的组的 α 激动剂:iopidine和/或溴莫尼定。在一些实施例中,第二药剂是 β 阻滞剂,其中 β 阻滞剂选自包括以下各项的组:噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、普萘洛尔以及其任意组合。在一些实施例中,所述组合物还包含第三药剂,其中第三药剂是选自包括以下各项的组的 α 激动剂:iopidine和/或溴莫尼定。

[0074] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、噻吗洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、噻吗洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、噻吗洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0075] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0076] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、左倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、左倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、左倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0077] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、卡替洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、卡替洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、卡替洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0078] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、左布诺洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、左布诺洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、左布诺洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0079] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、普萘洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、普萘洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氯前列醇、普萘洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0080] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、噻吗洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、噻吗洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。

在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、噻吗洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0081] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0082] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、左倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、左倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、左倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0083] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、卡替洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、卡替洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、卡替洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0084] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、左布诺洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、左布诺洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、左布诺洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0085] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、普萘洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、普萘洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:氟前列醇、普萘洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0086] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、噻吗洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、噻吗洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、噻吗洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0087] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0088] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、左倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、左倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、左倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0089] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、卡替洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:拉坦前列素、卡替洛尔、iopidine、高岭

土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、卡替洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0090] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、左布诺洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、左布诺洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、左布诺洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0091] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、普萘洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、普萘洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：拉坦前列素、普萘洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0092] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、噻吗洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、噻吗洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、噻吗洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0093] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0094] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、左倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、左倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、左倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0095] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、卡替洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、卡替洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、卡替洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0096] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、左布诺洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、左布诺洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、左布诺洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0097] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、普萘洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、普萘洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：曲伏前列素、普萘洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0098] 在一些实施例中，本发明的组合物包含：乌诺前列酮、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中，本发明的组合物包含：乌诺前列酮、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。

在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、噻吗洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、噻吗洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、噻吗洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0099] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0100] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、左倍他洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、左倍他洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、左倍他洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0101] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、卡替洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、卡替洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、卡替洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0102] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、左布诺洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、左布诺洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、左布诺洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0103] 在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、普萘洛尔、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、普萘洛尔、iopidine、高岭土和热解法二氧化硅。在一些实施例中,本发明的组合物包含:乌诺前列酮、普萘洛尔、溴莫尼定、高岭土和热解法二氧化硅。

[0104] 在一些实施例中,其中本发明组合物包含至少一者活性剂(例如但不限于拉坦前列素、乌诺前列酮、普萘洛尔、噻吗洛尔等),将使用相同量的增量剂和惰性材料(例如但不限于热解法二氧化硅、环氧树脂和高岭土)来生成下面实例中所示的组合物。

[0105] 实例:塞剂/实芯的制备

[0106] 在本发明组合物的实施例的一个实例中,制备了含有拉坦前列素的塞剂样品。将样品在37摄氏度下温育不同时间以确定拉坦前列素从该样品释放进极性溶液(PBS)的释放曲线的时效关系。

[0107] 微粒制备

[0108] 最初,将生物活性剂吸附或加载到热解法二氧化硅(FS)上。生物活性剂为拉坦前列素(LP)。将0.16g FS与溶解于2g溶剂(1THF:1乙醇(w/w))中的0.25g LP混合在一起。极性溶剂的另外的实例是:甲醇、异丙醇、丙酮和/或乙酸乙酯。将LP/FS混合物在环境温度下干燥24小时。

[0109] 复合材料基质制备

[0110] 将0.13g高岭土粉末和0.4g FS微粒以及0.13g医用级环氧树脂(EPO-TEK301,由美

国Epo-Tek公司制造)混合在一起。混合所述混合物直至形成糊状物,其中所述糊状物具有约250,000CP的粘度。将所述糊状物在环境温度下固化24小时。所得的组合物具有固体复合材料的性质。

[0111] 复合材料研磨和模制

[0112] 用研杵和研钵研磨所述固体复合材料。将所述复合材料细粉与聚氨酯以40%:60%比率混合。将所述混合物在聚缩醛树脂(迭尔林)模具中于环境室温下模制12小时,并从模具中移出。这形成了塞剂形状。

[0113] 溶液制备-释放介质缓冲液

[0114] 所述溶液包括以下各项:0.01M PBS、0.005%BAK和0.1%TRITON X-100。

[0115] 塞剂涂覆工艺

[0116] 所述塞剂的外层涂层可以是:(1)四氢呋喃(THF)溶剂中的聚乙烯醇缩丁醛(5%(W/V))或(2)聚对二甲苯涂层-利用气相沉积工艺,用2-5 μ m的聚对二甲苯涂覆聚氨酯塞剂。为了涂覆塞剂,将塞剂置于真空沉积室(Simtal Coating Ltd.公司)中,并在沉积室内抽真空至大约0.1托。在大约150 $^{\circ}$ C下,聚对二甲苯二聚体(二对二甲苯)蒸发。然后在大约680 $^{\circ}$ C和0.5托下实现单体(对二甲苯)热解(例如但不限于二氯[2.2]对环芳烷中的芳基-氯键在680 $^{\circ}$ C(标准的热解温度)断裂)。然后单体进入大致室温(大致25 $^{\circ}$ C)的沉积室内,吸附并聚合于聚氨酯塞剂上。

[0117] 最终塞剂样品的性质

[0118] 复合材料重14.1克,含有18%拉坦前列素。关于详细内容请参见表1:

[0119] 表1:

	塞剂样品名称	37 $^{\circ}$ C下在 PBS+BAK+TRITON	复合材料重量	PBS+BAK (0.05%)+TRITON (0.1%)		累积
[0120]		中的时间(小时)	mg	g	PPM	PPM
	1 LP18S-1014-6HR	6	14.1	0.527	63.8	63.8

[0121]	2	LP18S-1014-12HR	12	14.1	0.504	51.1	114.9
	3	LP18S-1014-24HR	24	14.1	0.553	26.8	141.7
	4	LP18S-1014-48HR	48	14.1	0.560	41.6	183.3
	5	LP18S-1014-96HR	96	14.1	0.503	42.5	225.8
	6	LP18S-1014-7D	168	14.1	0.548	33.9	259.7

[0122] 外壳可以是聚对二甲苯或聚乙烯醇缩丁醛。有机基质可以是高岭土和/或环氧树脂。药物吸收材料是热解法二氧化硅。不对药物进行封装。

[0123] 在一个实施例中,活性剂是拉坦前列素,有机基质是高岭土,吸收材料是热解法二氧化硅。药物的溶剂是乙醇和HFE。在室温下干燥24小时。粘合剂(即用于与药物粉末混合)是环氧树脂。模制成塞剂时采用室温模制。额外组分可包括0.1% Triton和0.005% BAK。

[0124] 实例:在氯化苯甲烃铵(BAK)和triton X-100的存在下,利用HPLC-UV从溶液定量拉坦前列素API的方法。

[0125] 根据以下条件对51份拉坦前列素在含BAK和Triton X-100的PBS缓冲液中的样品进行了分析:

[0126] 柱:Synergy, MAX-RP 250mm 4.6mm, 4 μ m

[0127] 流速:1mL/min

[0128] 检测器:210nm的UV

[0129] 进样体积:5微升

[0130] 样品温度:10 \pm 5 $^{\circ}$ C

[0131] 柱温:25 \pm 5 $^{\circ}$ C

[0132] 流动相A:0.05M磷酸盐缓冲液pH=3:乙腈("ACN")(40:60, v/v)

[0133] 流动相B:ACN

[0134] 梯度洗脱程序:

[0135]

时间 (分钟)	流动相 (A)	流动相 (A)
0	100	0
1.0	100	0
15.0	50	50
15.1	100	0
20.0	100	0

[0136] 运行时间:20分钟

[0137] 结果:

[0138]

样品 编号	NEXTAR 第 6+9+10 轮	37℃下在 PBK+BAK+Triton 中的天数	复合材料 重量 5mg	PBS+BAK (0.05%)+ TRITON (0.1%) 0.5g	拉坦前列 素的重量 (μ g/mL)	拉坦前列 素的重量 (μ g)
	6-47	168	4.00	0.5920	70.7	41.9
	6-48	168	5.10	0.5040	96.8	48.8
	6-49	168	4.80	0.5160	114.3	59.0
10-1	LP14-0315-1W-CO1	1	5.71	0.5331	26.0	14.9
10-2	LP14-0315-3W-CO1	3	5.71	0.5339	52.3	27.9
10-3	LP14-0315-5W-CO1	5	5.71	0.5315	50.3	26.7
10-4	LP14-0315-7W-CO1	7	5.71	0.5335	43.9	23.4
10-5	LP14-0315-9W-CO1	9	5.71	0.5343	35.4	18.9
10-6	LP14-0315-14W-CO1	14	5.71	0.5345	46.1	24.6

[0139]

10-7	LP14-0315-21W-CO1	21	5.71	0.5331	60.3	32.2
10-8	LP14-0315-28W-CO1	28	5.71	0.5315	50.2	26.7
10-12	LP14-0315-1W-CO2	1	5.81	0.5320	45.6	34.3
10-13	LP14-0315-3W-CO2	3	5.81	0.5319	47.4	25.2
10-14	LP14-0315-5W-CO2	5	5.81	0.5293	44.6	23.7
10-15	LP14-0315-7W-CO2	7	5.81	0.5187	43.0	22.3
10-16	LP14-0315-9W-CO2	9	5.81	0.5191	42.2	21.9
10-17	LP14-0315-14W-CO2	14	5.81	0.5254	51.7	27.2
10-18	LP14-0315-21W-CO2	21	5.81	0.5140	52.3	32.0
10-19	LP14-0315-28W-CO2	28	5.81	0.5099	62.7	32.0
10-23	LP14-0315-1W-P1	1	4.80	0.5080	17.9	9.1
10-24	LP14-0315-3W-P1	3	4.80	0.5156	37.5	19.4
10-25	LP14-0315-5W-P1	5	4.80	0.5138	35.7	18.4
10-26	LP14-0315-7W-P1	7	4.80	0.5132	42.9	22.0
10-27	LP14-0315-9W-P1	9	4.80	0.5146	36.9	19.0
10-28	LP14-0315-14W-P1	14	4.80	0.5007	53.7	26.9
10-29	LP14-0315-21W-P1	21	4.80	0.5203	55.8	34.2
10-30	LP14-0315-28W-P1	28	4.80	0.5122	60.3	30.9
10-34	LP14-0315-1W-P2	1	5.15	0.5232	22.7	11.9
10-35	LP14-0315-3W-P2	3	5.15	0.5211	33.1	17.2
10-36	LP14-0315-5W-P2	5	5.15	0.5195	29.9	15.5
10-37	LP14-0315-7W-P2	7	5.15	0.5261	34.4	18.1
10-38	LP14-0315-9W-P2	9	5.15	0.5206	47.0	24.4
10-39	LP14-0315-14W-P2	14	5.15	0.5151	58.6	30.2
10-40	LP14-0315-21W-P2	21	5.15	0.5204	74.5	38.8
10-41	LP14-0315-28W-P2	28	5.15	0.5192	51.4	26.7
9-1	LP14-0315-1W-PY1	1	4.46	0.5303	3.8	2.0
9-2	LP14-0315-3W-PY1	3	4.46	0.5320	6.7	3.6
9-3	LP14-0315-5W-PY1	5	4.46	0.5309	6.1	3.2
9-4	LP14-0315-7W-PY1	7	4.46	0.5306	6.2	3.3
9-5	LP14-0315-9W-PY1	9	4.46	0.5317	6.3	3.4
9-6	LP14-0315-14W-PY1	14	4.46	0.5351	12.2	6.5
9-7	LP14-0315-21W-PY1	21	4.46	0.5342	12.1	6.4
9-8	LP14-0315-28W-PY1	28	4.46	0.5366	12.2	6.5
9-12	LP14-0315-1W-PY2	1	4.23	0.5367	4.7	2.5
9-13	LP14-0315-3W-PY2	3	4.23	0.5352	8.5	4.5
9-14	LP14-0315-5W-PY2	5	4.23	0.5303	7.1	3.8
9-15	LP14-0315-7W-PY2	7	4.23	0.5320	6.6	3.5
9-16	LP14-0315-9W-PY2	9	4.23	0.5325	4.7	2.5
9-17	LP14-0315-14W-PY2	14	4.23	0.5336	7.8	4.2
9-18	LP14-0315-21W-PY2	21	4.23	0.5322	9.5	5.1
9-19	LP14-0315-28W-PY2	28	4.23	0.5305	9.5	5.0

[0140] 在上面的表中未考虑复合材料重量。

[0141] 计算:将样品按原样上样,利用由0.5-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度产生的6点校准曲线针对得自Neore Pharma Group Col.Ltd.公司的拉坦前列素RM进行定量。

[0142] 实例:在BAK和和triton X-100的存在下利用HPLC-UV从溶液定量拉坦前列素API的色谱方法。

[0143] 使用以下条件对拉坦前列素在含BAK和Triton X-100的PBS缓冲液中的32份样品进行了分析:

- [0144] 柱:Synergy,MAX-RP 250 4.6mm,4 μ m
 [0145] 流速:1mL/min
 [0146] 检测器:210nm的uV
 [0147] 进样体积:5微升
 [0148] 样品温度:10 \pm 5 $^{\circ}$ C
 [0149] 柱温:25 \pm 5 $^{\circ}$ C
 [0150] 流动相A:0.05M磷酸盐缓冲液pH=3 (40:60, v/v)
 [0151] 流动相B:ACN
 [0152] 梯度洗脱程序:

	时间 (分钟)	流动相 (A)	流动相 (A)
[0153]	0	100	0
	1.0	100	0
	15.0	50	50

[0154]	15.1	100	0
	20.0	100	0

- [0155] 运行时间:20min
 [0156] 结果

	复合材料 FS60 + PU NEXTAR 第 7 轮	37°C下 在 PBS + BAK + Triton 中的天 数	复合材 料重量 3mg	PBS+BAK(0.005%)+TRITON(0.1%) 0.5g	拉坦前列 素的量 (μ g/mL)
1	Con2 (PBS+BAK+TRITON+LP)	4°C下	3.70	0.516	388.5
2	Con3 (PBS+BAK+TRITON+LP)	37°C下	3.5	0.634	1521.0
3	LP14-1114-1D-E	1	2.0	0.548	48.6
4	LP14-1114-3D-E	3	2.0	0.566	28.8
5	LP14-1114-5D-E	5	2.0	0.583	25.5
6	LP14-1114-7D-E	7	2.0	0.571	23.7
7	LP14-1114-9D-E	9	2.0	0.563	24.5
8	LP14-1114-14D-E	14	2.0	0.546	37.2
9	LP14-1114-1D-F	1	3.6	0.526	0.57
10	LP14-1114-3D-F	3	3.6	0.542	1.02
11	LP14-1114-5D-F	5	3.6	0.599	0.81
12	LP14-1114-7D-F	7	3.6	0.549	1.31
13	LP14-1114-9D-F	9	3.6	0.494	1.41
14	LP14-1114-14D-F	14	3.6	0.507	3.26
15	LP14-1114-1D-G	1	2.8	0.544	6.0
16	LP14-1114-3D-G	3	2.8	0.515	3.7
17	LP14-1114-5D-G	5	2.8	0.575	3.7
18	LP14-1114-7D-G	7	2.8	0.523	6.2
19	LP14-1114-9D-G	9	2.8	0.618	3.7
20	LP14-1114-14D-G	14	2.8	0.564	8.0
21	LP14-1114-1D-H	1	3.3	0.587	24.0
22	LP14-1114-3D-H	3	3.3	0.611	26.4
23	LP14-1114-5D-H	5	3.3	0.546	30.6
24	LP14-1114-7D-H	7	3.3	0.531	32.7
25	LP14-1114-9D-H	9	3.3	0.504	32.9
26	LP14-1114-14D-H	14	3.3	0.536	40.6
27	LP14-1114-1D-J	1	2.6	0.510	10.6
28	LP14-1114-3D-J	3	2.6	0.580	15.7
29	LP14-1114-5D-J	5	2.6	0.541	14.7
30	LP14-1114-7D-J	7	2.6	0.563	21.0
31	LP14-1114-9D-J	9	2.6	0.539	16.1
32	LP14-1114-14D-J	14	2.6	0.549	27.3

[0157] 计算:注入样品,利用由0.5-50 μ g/mL的浓度产生的6点加权校准曲线,针对拉坦前列素RM进行定量。

[0158] 实例:通过HPLC-UV进行的色谱方法,所述方法将适用于在BAK和triton X-100的存在下从溶液定量拉坦前列素API。

[0159] 使用以下方法对拉坦前列素在含有BAK和Triton X-100的PBS缓冲液中的34份样品进行测试:

[0160] 柱:Synergy,MAX-RP 250 4.6mm,4 μ m

[0161] 流速:1mL/min

[0162] 检测器:210nm的uV

[0163] 进样体积:100微升

[0164] 样品温度:10 \pm 5°C

[0166] 柱温:25±5℃

[0167] 流动相A:0.05M磷酸盐缓冲液pH=3 (40:60,v/v)

[0168] 流动相B:ACN

[0169] 梯度洗脱程序:

时间 (分钟)	流动相 (A)	流动相 (A)
0	100	0
1.0	100	0

15.0	50	50
15.1	100	0
20.0	100	0

[0172] 运行时间:20min

[0173] 结果(采用5微升进样体积):

样品编号	复合材料 FS60 + PU	37℃下在 PBS + BAK + Triton 中的天数	复合材料重量 (mg)	PBS+BAK(0.005%)+TRITON(0.1%) (g)	拉坦前列素的量 (μg/mL)	拉坦前列素的量 (μg)	
1	Con2 (PBS+BAK+TRITON+LP)	4℃下 28 天	5.60	0.5073	316	109.	
2	Con3(PBS+BAK+TRITON+LP)	37℃下 28 天	4.4	0.5090	229	116.6	
3	LP14-1114-3D-A	3	4.0	0.5033	31.8	16.0	
4	LP14-1114-5D-A	5	4.0	0.5270	25.5	19.4	
5	LP14-1114-7D-A	7	4.0	0.5188	27.1	14.1	
6	LP14-1114-9D-A	9	4.0	0.5207	38.6	20.1	
7	LP14-1114-14D-A	14	4.0	0.5189	54.3	28.2	
8	LP14-1114-21D-A	21	4.0	0.5027	41.4	20.8	
9	LP14-1114-25D-A	25	4.0	0.5076	34.0	17.3	
1	LP14-1114-28D-A	28	4.0	0.5243	36	18.9	
11	LP14B-1114-3D-B	3	5.1	0.5010	45.0	22.6	
1	LP14B-1114-5D-B	5	5.1	0.5143	34.0	17.6	
1	LP14B-1114-7D-B	7	5.1	0.5215	34.8	18.1	
1	LP14B-1114-9D-B	9	5.1	0.4927	57.2	28.2	
1	LP14B-1114-14D-B	14	5.1	0.4983	83.3	41.3	
1	LP14B-1114-21D-B	21	5.1	0.5095	61.6	31.4	
1	LP14B-1114-25D-B	25	5.1	0.5277	49.1	25.9	
1	LP14B-1114-28D-B	28	5.1	0.5055	55.5	28.1	
1	LP14-1114-3D-C	3	4.8	0.5128	41.0	21.0	
2	LP14-1114-5D-C	5	4.8	0.5065	37.9	18.2	
2	LP14-1114-7D-C	7	4.8	0.5202	42.9	22.3	
2	LP14-1114-9D-C	9	4.8	0.5224	70.4	38.8	
2	LP14-1114-14D-C	14	4.8	0.5035	65.4	48.0	
2	LP14-1114-21D-C	21	4.8	0.5267	64.8	34.1	
2	LP14-1114-25D-C	25	4.8	0.5064	63.5	32.1	
2	LP14-1114-28D-C	28	4.8	0.5097	58.5	29.8	
2	LP14B-1114-3D-D	3	5.0	0.5232	38.4	19.2	
2	LP14B-1114-5D-D	5	5.0	0.5123	31.5	16.2	
2	LP14B-1114-7D-D	7	5.0	0.5366	34.3	18.4	
3	LP14B-1114-9D-D	9	5.0	0.5285	38.1	20.1	
3	LP14B-1114-14D-D	14	5.0	0.5097	64.7	33.0	
3	LP14B-1114-21D-D	21	5.0	0.5134	49.1	25.2	
3	LP14B-1114-25D-D	25	5.0	0.5009	39.8	19.9	
[0174]							
[0175]	3	LP14B-1114-28D-D	28	5.0	0.5071	38.6	19.6

[0176] 注意:

[0177] 未考虑复合材料重量

[0178] 计算:注入样品,利用由0.04-50μg/mL的浓度产生的6点校准曲线,针对拉坦前列素RM进行定量。

[0179] 实例:使用C-18柱和UV检测器(285nm用于TM,210nm用于拉坦前列素),在含有拉坦前列素、PBS、氯化苯甲羟铵(BAE)和triton x-100的溶液中测定马来酸噻吗洛尔(TM)的HPLC方法。

[0180] 用Waters Alliance HPLC分析48份样品,所述HPLC仪配备有UV检测器、微量分析天平(Mettler Toledo, MX(QC-601))以及磁力搅拌器。

[0181] 在1-265 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内证明了TM呈线性关系,平方相关系数为1.0。对浓度为1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准溶液评价了定量限,发现信噪比为88。

[0182] 在0.48-240 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内证明了拉坦前列素呈线性关系,平方相关系数为0.9999。对浓度为0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准溶液评价了定量限,发现信噪比为14.8。

[0183] 分析方法建立及条件:建立了在含PBS、BAK和Triton X-100的水溶液中检测和定量马来酸噻吗洛尔和拉坦前列素的HPLC方法。色谱条件如下:

参数	分析条件
HPLC 柱	Synergi, 4 μ , MAX-RP 80A, 250 \times 4.6mm, 5 μm 目录号 OOG-4337-EO, Nextar 号 86A-1。
流动相	A: 0.1%THF 溶液:乙腈 70: 30(v/v) B: 0.1%TFA 乙腈溶液
梯度洗脱程序	见下表
流速	1.0mL/min
进样体积	20 μL
自动进样器温度	10 $^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$

柱箱温度	40 $^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
检测	对于拉坦前列素为 210nm 下的 UV 对于 TM 为 285nm 下的 UV

[0186] 梯度洗脱程序

时间 (分钟)	流动相 (A)	流动相 (A)
0	100	0
3.0	100	0
16.0	0	100
16.1	100	0
22.0	100	0

[0188] 样品稀释剂为85%的水和15%的甲醇。

[0189] 结果:在方法建立期间评价了以下参数:特异性、线性与范围、检测限和定量限。

[0190] 特异性:将样品稀释剂(85%水:15%甲醇)上样以进行特异性分析。在TM和拉坦前列素的保留时间未检测到干扰。

[0191] 线性测试:

[0192] TM:在浓度为0.53-265 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的条件下评估了Tm的线性关系。单独制备7种标准溶液以便测试HPLC方法的线性:0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、13.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、26.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、53.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、132.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和265.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。仪器响应与浓度之间的相关性用平方相关系数为1.0来证明。图12示出了53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度的TM标准溶液的色谱结果,其中进样体积为20微升,运行时间为22分钟。

[0193] 拉坦前列素:在0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至241 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度评价了拉坦前列素的线性。单独制备7种标准溶液以测试HPLC方法的线性:0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、48.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、120.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和240.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。仪器响应与浓度之间的相关性用平方相关系数为1.0来证明。图13和图14A-B分别图示了浓度为48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准溶液的典型色谱图和校准曲线结果。

[0194] 定量限和检测限:

[0195] TM的定量限:通过测试浓度为0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准溶液测定了检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ) 值。如本文所用,LOD是指可在高于基线噪声之上被检测到的被分析物最低量,但该量不一定被定量为确切值。如本文所用,LOQ是指可在高于基线噪声之上可重复定量的被分析物最低量。LOD的信噪比 (S/N) 应该约为3,LOQ的信噪比应该约为10。在含有0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准溶液中发现信噪比为89。图15示出了在285nm下TM的信噪比为88.589。

[0196] 拉坦前列素的定量限:测定了LOD和LOQ值。LOD的信噪比 (S/N) 应该约为3,LOQ的信噪比应该约为10。在含有0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准溶液中发现信噪比为14.8,并在图16中示出。

[0197] 系统适用性参数:进行了系统适用性测试以证明所述系统适合用于分析,并测试了以下参数:标准溶液的5个重复的RSD百分比、拖尾因子 (T)、分辨率 (R) 和理论塔板数 (N)。下表示出了样品的结果:

API 名称	拖尾因子 (T)	理论塔板数 (P)	分辨率* (R)
TM	1.3	8469	2.0
拉坦前列素	1.3	112292	1.2

[0199] *API到最近峰的分辨率

[0200] 系统精度:在标称浓度为50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照标准品上证明了系统精度。从序列日志 (sequence log) 开始直到序列日志结束计算相对标准偏差 (RSD) 百分比。在所有的标准品进样中对于两种API均发现RSD小于2%。结果在下表中示出。

标准品	TM	拉坦前列素
-----	----	-------

[0202]

重复	峰面积(AU)	峰面积(AU)
注入样 1	989723	1157736
注入样 2	984361	1152543
注入样 3	990732	1143846
注入样 4	982226	1139423
注入样 5	981758	1135124
注入样 6	975390	1129086
注入样 7	976605	1128033
注入样 8	982001	1131109
注入样 9	977782	1130783
平均值	98286	1138631
(%)RSD	0.5	0.9

[0203] 样品制备:使用涡旋振荡器振摇样品溶液并转移至HPLC样品瓶中。将样品溶液按原样注入HPLC中而无需进一步稀释。结果在下表中示出:

[0204]

样品编号	NEXTAR 第 12 轮 (噻吗洛尔)	37℃ 下的 天数	复合 材料 重量 (mg)	样品体 积 (mL)	拉坦前 列素的 量 (μ g/mL)	拉坦前 列素的 量 (μg)	噻吗洛 尔的量 (μ g/mL)	噻吗洛 尔的量 (μg)
12-1	LP&TML-0615-1d-CO1	1	5.91	0.524	17.2	9.0	1049.1	549.7
12-2	LP&TML-0615-3d-CO1	3	5.91	0.526	53.8	28.3	446.4	234.8
12-3	LP&TML-0615-5d-CO1	5	5.91	0.531	74.3	37.2	162.2	81.3
12-4	LP&TML-0615-7d-CO1	7	5.91	0.514	78.1	40.1	56.3	26.9
12-5	LP&TML-0615-9d-CO1	9	5.91	0.519	55.5	26.8	11.0	5.7
12-6	LP&TML-0615-14d-CO1	14	5.91	0.519	104.3	54.1	5.6	2.9
12-7	LP&TML-0615-21d-CO1	21	5.91	0.518	85.2	44.1	0.9	0.5
12-8	LP&TML-0615-28d-CO1	28	6.00	0.520	89.2	46.4	1.9	1.0
12-12	LP&TML-0615-1d-CO2	1	6.00	0.517	17.6	9.1	944.2	468.1
12-13	LP&TML-0615-3d-CO2	3	6.00	0.517	52.8	27.3	448.2	231.7
12-14	LP&TML-0615-5d-CO2	5	6.00	0.527	79.0	31.3	162.2	85.5
12-15	LP&TML-0615-7d-CO2	7	6.00	0.516	82.2	42.4	77.1	39.6
12-16	LP&TML-0615-9d-CO2	9	6.00	0.620	59.2	30.8	20.5	10.7
12-17	LP&TML-0615-14d-CO2	14	6.00	0.516	88.4	45.6	9.7	5.0
12-18	LP&TML-0615-21d-CO2	21	6.00	0.518	102.6	53.1	1.1	0.6
12-19	LP&TML-0615-28d-CO2	28	6.00	0.518	98.0	50.8	0.3	0.2

12-23	LP&TML-0615-1d-P1	1	3.50	0.525	17.6	9.2	106.7	56.0
12-24	LP&TML-0615-3d-P1	3	3.50	0.518	30.1	15.6	100.4	52.0
12-25	LP&TML-0615-5d-P1	5	3.50	0.520	32.5	16.9	64.8	33.7
12-26	LP&TML-0615-7d-P1	7	3.50	0.521	38.3	20.0	61.8	32.2
12-27	LP&TML-0615-9d-P1	9	3.50	0.517	26.2	13.5	31.6	16.3
12-28	LP&TML-0615-14d-P1	14	3.50	0.514	39.5	20.3	63.5	32.6
12-29	LP&TML-0615-21d-P1	21	3.50	0.616	51.2	26.4	40.9	21.1
12-30	LP&TML-0615-28-P1	28	3.50	0.521	39.5	20.6	12.6	7.1
12-34	LP&TML-0615-1d-P2	1	3.50	0.524	9.1	4.8	74.4	39.0
12-35	LP&TML-0615-3d-P2	3	3.50	0.520	26.0	13.5	69.1	36.0
12-36	LP&TML-0615-5d-P2	5	3.50	0.517	28.6	14.8	48.6	25.1
12-37	LP&TML-0615-7d-P2	7	3.50	0.622	29.2	15.2	43.6	22.8
12-38	LP&TML-0615-9d-P2	9	3.50	0.518	20.6	10.7	22.6	11.7
12-39	LP&TML-0615-14d-P2	14	3.50	0.522	35.5	18.5	51.9	27.1
12-40	LP&TML-0615-21d-P2	21	3.50	0.516	31.0	16.0	35.0	18.1
12-41	LP&TML-0615-28-P2	28	3.50	0.521	31.2	16.3	21.5	11.2
12-48	LP&TML-0615-1d-TPU	1	7.36	0.523	14.9	7.8	1079.0	564.3
12-49	LP&TML-0615-3d-TPU	3	7.36	0.523	54.9	28.7	463.8	242.6
12-50	LP&TML-0615-5d-TPU	5	7.36	0.526	64.6	34.0	140.5	73.9
12-51	LP&TML-0615-7d-TPU	7	7.36	0.512	71.8	36.8	52.0	26.6
12-52	LP&TML-0615-9d-TPU	9	7.36	0.519	68.9	35.8	10.2	5.3
12-53	LP&TML-0615-14d-TPU	14	7.36	0.530	90.3	47.9	4.4	2.3
12-54	LP&TML-0615-21d-TPU	21	7.36	0.528	88.9	47.0	0.9	0.5
12-55	LP&TML-0615-28d-TPU	28	7.36	0.530	92.5	49.0	0.2	0.1
12-60	LP&TML-0615-1d-TPUSP--3	1	7.35	0.532	7.8	4.1	902.7	480.2
12-61	LP&TML-0615-7d-TPUSP-4	7	7.35	0.511	80.1	40.9	693.6	354.4
12-62	LP&TML-0615-1d-TPUSP-5	1	5.35	0.508	21.9	11.1	834.5	423.9
12-63	LP&TML-0615-7d-TPUSP-6	7	5.35	0.507	97.0	49.2	896.4	454.5
12-64	LP&TML-0615-1d-Powder	1	4.11	0.504	68.5	34.5	7.3	3.7
12-65	LP&TML-0615-7d-Powder	7	4.11	0.530	129.7	66.7	2.2	1.2

[0206] 在上表的计算中未纳入复合材料重量。

[0207] 对于这两种API, 线性校准曲线的平方相关系数为1.0。针对来自Neore Pharmaceutical Group公司的拉坦前列素和来自西格玛奥德里奇公司(Sigam-Aldrich)的TM(目录号为T6394)对样品进行定量。

[0208] 图17、18和19A-B图示了色谱图:图17是马来酸噻吗洛尔的稀释剂在285nm下的色谱图;图18是拉坦前列素的稀释剂在210nm下的色谱图;图19A是马来酸噻吗洛尔在285nm下的典型样品色谱图;图19B是拉坦前列素在210nm下的典型样品色谱图。

[0209] 释放曲线的实例

[0210] 两种拉坦前列素塞剂加载有280微克或1000微克拉坦前列素, 其中所述塞剂的尺寸为:直径0.9mm, 长度3mm。对于加载有280微克拉坦前列素的塞剂, 约150-200微克在170天内以5微克/天至0.5微克/天的速率释放。对于加载有1000微克拉坦前列素的塞剂, 约300-350微克拉坦前列素在110天内以10微克/天至2微克/天的速率释放。对于加载1000微克的塞剂, 可涂覆塞剂以在110天内以2-0.5微克/天的速率释放70-80微克。图1B图示了拉坦前列素塞剂或噻吗洛尔塞剂。塞剂可含有0-35重量%的拉坦前列素(如, 0.1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10等)。塞剂可含有0-35重量%的噻吗洛尔(如, 0.1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10等)。

[0211] 加载有400微克噻吗洛尔和250微克拉坦前列素的塞剂, 其中塞剂的尺寸为直径0.9mm, 长度3mm, 释放曲线为在30天内以50-5微克/天(对于TM)以及10至5微克/天(对于拉

坦前列素)的速率释放约300微克噻吗洛尔和约160微克拉坦前列素。

[0212] 实例:微粒制备

[0213] 制备溶剂混合物,包括比率为1:1(w/w)的THF:乙醇。首先,将拉坦前列素与这些溶剂混合,然后将拉坦前列素添加至热解法二氧化硅(西格玛奥德里奇公司,0.2-0.3微米的平均粒度,CAS 112945-52-5)。例如:FS60(60%药物,如拉坦前列素):0.3g FS+(0.2g拉坦前列素+5g溶剂),其中FS为热解法二氧化硅。然后将所述混合物在室温下干燥约2天。水分百分比(相对湿度,“RH”)可以介于30-70%之间。

[0214] 实例:复合材料基质

[0215] 为了制备环氧树脂溶液,将1g组分A(双酚A)添加至0.25g组分B(反应稀释剂;Epo-tek 301)。将高岭土、FS60和环氧树脂混合,之后模制成型(如泪点塞形状)。然后,在室温下固化所述混合物2天。在一个实例中,将复合材料(36%药物,如拉坦前列素):0.2g高岭土+0.2g环氧树脂+0.6g FS60混合,模制成型,并固化。

[0216] 实例:聚氨酯中分散的复合材料基质

[0217] 为了制备环氧树脂溶液,将1g组分A添加至0.25g组分B。将高岭土(西格玛公司(Sigma),CAS 1332-58-7)、FS60和环氧树脂混合并在室温下固化所述混合物2天。研磨所述复合材料并真空干燥24小时。用4g组分A和1g组分B(聚氨酯steralloy 2781,Hapco Inc.公司)制备聚氨酯溶液。将所述聚氨酯与复合材料粉末混合,然后模制成型(如泪点塞)。例如,具有14%药物(如,拉坦前列素)的塞剂可通过将复合材料粉末添加至聚氨酯以得到0.5g(复合材料粉末)和0.75g聚氨酯来产生。

[0218] 实例:分散在聚氨酯中的两种活性剂

[0219] 组分1:微粒制备

[0220] 通过如下方式制备微粒:混合溶剂,如比率为1:1(w/w)的四氢呋喃(THF):乙醇。然后,将拉坦前列素与所述溶剂混合并添加至热解法二氧化硅。然后将噻吗洛尔(TML)与所述溶剂混合并添加至热解法二氧化硅。例如,FS60TML(60%噻吗洛尔药物):0.3g FS+(0.2g TML+5g溶剂),然后FS60LTP(60%拉坦前列素药物):0.3g FS+(0.2g拉坦前列素药物+5g溶剂),然后将所述混合物室温下干燥两天(相对湿度为30-70%)。

[0221] 组分2:复合材料基质

[0222] 使用1g组分A和0.25g组分B制备环氧树脂溶液。将高岭土、FS60LTP、FS60TML和环氧树脂混合,然后在30-70%的相对湿度下在室温下固化2天。然后研磨所述复合材料,从而产生<10微米尺寸的粒子(例如但不限于0.001、0.01、0.1、1、2、3微米等),并真空干燥。然后用4g组分A和1g组分B制备聚氨酯溶液,并将所述聚氨酯制备物与复合材料粉末混合并随后模制成型,如泪点塞。

[0223] 在生成复合材料基质的另一个实例中,用1g组分A和0.25g组分B制备环氧树脂溶液。然后将高岭土、FS60LTP、FA60TML和环氧树脂混合,并将所述混合物在室温下固化两天。将所述复合材料研磨成粉末,从而产生尺寸<10微米的粒子(例如但不限于0.001、0.01、0.1、1、2、3微米等),并随后真空干燥。例如,用0.6g FS60TML、0.4g FS60LTP、0.33g高岭土和0.4g环氧树脂产生复合材料基质制剂,从而组合中最终剂量为20%噻吗洛尔和13.5%拉坦前列素。

[0224] 组分3:聚氨酯中分散的复合材料粉末

[0225] 使用4g组分A和1g组分B制备聚氨酯溶液。然后将该制备物与复合材料粉末混合并模制。例如,使用0.35g(噻吗洛尔和拉坦前列素)复合材料粉末和聚氨酯产生含8.1%噻吗洛尔和5.4%拉坦前列素的塞剂,然后模制成型,如泪点塞。例如,用0.35g(20.3%噻吗洛尔和13.5%拉坦前列素复合材料粉末)和0.53g聚氨酯生成含有8.1%噻吗洛尔和5.4%拉坦前列素的塞剂。

[0226] 实例:体外研究

[0227] 用于分析研究设计的通用方案如下:(1)制备如下溶液:磷酸盐缓冲盐水(10X PBS)+氯化苯甲烃铵(BAK)(0.005%)+Triton-X(0.1%),并添加0.5mL所述溶液进1.5mL小瓶中。称取塞剂(约5mg/塞剂),然后将每种塞剂放进装有溶液的小瓶中(即每瓶一种塞剂)。然后在加热器中于37°C以30转/分钟搅拌装有塞剂的小瓶。按时间间隔通过将塞剂样品从小瓶中移出并将小瓶放入4摄氏度冰箱中来取样。描述这些步骤的附图如图20所示。图21是示出了拉坦前列素的6个月释放曲线图。图22是示出了拉坦前列素每天的释放。

[0228] 图23图示了带有聚对二甲苯涂层的泪点塞(例如但不限于,其中微孔介于0.5-5.0微米(例如但不限于0.5微米、0.6微米、0.7微米等)之间)的累积拉坦前列素释放,其中所述聚对二甲苯涂层厚度为0.2-5.0微米(例如但不限于0.2微米、0.3微米、0.4微米、0.5微米、0.6微米等)。

[0229] 图24图示了三个月释放曲线,将EXP-LP02=仅复合材料(不含聚氨酯)、EXP-LP01=聚氨酯中的复合材料粉末和EXP-LP01C=聚氨酯中的带涂层的复合材料粉末进行了比较。

[0230] 每个EXP图由重复、LP-02和LP01C实验制得。图25图示了三个月释放曲线,示出了每天释放的拉坦前列素量。

[0231] 图26图示了从泪点塞释放的累积释放药物,如噻吗洛尔(TML)和拉坦前列素(LP)。

[0232] 图27图示了每天从5mg泪点塞释放的LP(5%)和TML(8%)的量。

[0233] 实例:拉坦前列素复合材料塞剂、拉坦前列素-聚氨酯塞剂和聚对二甲苯涂覆的塞剂的比较

[0234] 制备三种类型的泪点塞用于HPLC分析测试:(1)比率为60:40的聚氨酯/具有含药复合材料粉末的熔融二氧化硅(PU:FS60),最终药物含量为14%;(2)聚氨酯/熔融二氧化硅(PU:FS60),其中复合材料粉末含有药物并且具有聚对二甲苯涂层,最终的药物含量为14%;以及(3)仅复合材料(FS60+高岭土+环氧树脂),最终药物含量为14.62%。

[0235] 试剂:

[0236] • 高岭土USP Sigma C.N k1512-500G,批次号

[0237] • 己烷,无水,95%,Sigma C.N 296090-1L,批次号

[0238] • 热解法二氧化硅,平均粒度为0.2-0.3Sigma C.N S5505-500G,批次号

[0239] • 环氧树脂EPO-TEX组分A,批次PB116550失效日期03.2015

[0240] • 环氧树脂EPO-TEX组分B,批次PB116544失效日期03.2015

[0241] • THF,四氢呋喃CAS号109-99-9

[0242] • 乙醇96%CAS 64-17-5

[0243] • 拉坦前列素,CAS 1302-9-82-4,目录号PG01-20140101,制造日期05/01/2014,制造商代码-R-0673.14,584-03

- [0244] • 聚氨酯HAPCO-Steralloy™FDG-Elastomeric, No.2781 (4A:B)
- [0245] • Triton™X-100, 西格玛奥德里奇公司5ml-CAS号9002-93-1
- [0246] 装置:
- [0247] • Kern ABJ 80-4NM分析天平0.1mg
- [0248] • 冰箱EL2280 Electra.
- [0249] • 迷你干式恒温器-Miniib-100, Miulab instruments, Lumitron ltd公司
- [0250] • 研钵和研杵
- [0251] • 定轨振荡器-SSM1, Stuart-英格兰
- [0252] • 干燥剂(在烘箱里预先干燥2小时, 20°C), 334278西格玛奥德里奇公司, 分子筛, 3Å, 颗粒, 3.2mm。

[0253] 使用的额外材料:

- [0254] • 模制块-将含PU的复合材料压制和模制成柱体形状
- [0255] • 铝箔
- [0256] • 塑料杯

[0257] 样品制备方法:

[0258] 仅复合材料样品 (类型3):

[0259] 1. 用于仅复合材料样品的微粒制备 (FS60)

- [0260] • 6ml溶剂混合物 (THF:乙醇1:1 (w/w))
- [0261] • 首先将拉坦前列素与溶剂混合, 然后添加FS
- [0262] • FS60:0.29g FS+ (0.44g LP+5g溶剂) → 室温下干燥2天

[0263] 2. 基质制备 (关于用量请参见下表4.1)

- [0264] • 环氧树脂溶液制备 → 1g组分A和0.25g组分B
- [0265] • 高岭土+FS60+环氧树脂 → 在室温下干燥2天
- [0266] • LP14.5%复合材料塞剂至5mg样品 (柱体形状)

[0267] 表4.1

基质	FS60 (g)	高岭土 (g)	环氧树脂 (g)	最终的LP
LP14.5%复合材料	0.054	0.0824	0.0863	14.62%

[0269] PU+复合材料粉末 (类型1和类型2)

[0270] 1. 用于PU+复合材料粉末的微粒制备 (FS60)

- [0271] • 10ml溶剂混合物 (THF:乙醇1:1 (w/w))
- [0272] • 首先将拉坦前列素与溶剂混合, 然后添加FS
- [0273] • FS60:0.6648g FS+ (1g LP+10g溶剂) → 室温下干燥2天

[0274] 2. 基质制备 (关于用量请参见下表4.2)

- [0275] • 环氧树脂溶液制备 → 1g组分A和0.25g组分B
- [0276] • 高岭土+FS60+环氧树脂 → 在室温下干燥2天 • 用研钵研磨干燥的LP-FS6。
- [0277] • 用干燥剂干燥经研磨的LP-FS60 3天。

[0278] 表4.2复合材料

	基质	FS60 (g)	高岭土(g)	环氧树脂(g)	最终的 LP
[0279]	LP35.5%-复合材料 (对于 PU)	1.203	0.421	0.409	35.53%

[0280] 3. PU样品制备: 聚氨酯HAPCO 2781溶液制备->4g组分A和1g组分B。

[0281] 样品:

塞剂样品 (PU)	LP35.5%-复合材料-15-03-2015 (g)	PU (g)	最终的LP%
LP14%	0.509	0.78	14.0%

[0283] • 用于塞剂温育的溶液制备 (PBS+BAK+Triton)

[0284] • 称取BAK和TRITON (关于用量请参见表)

[0285] • 添加PBS

TRITON%	TRITON (g)	BAK%	BAK (g)	PBS ml
0.1006	0.0403	0.0056	0.0023	40.00

[0287] 样品:

[0288] • 根据表格制备对照样

[0289] • 添加0.5ml溶液至1.5小瓶

[0290] • 将样品放入小瓶中

[0291] • 将小瓶放入37摄氏度的加热器中

[0292] • 将加热器放在30转/分钟的搅拌器上

[0293] • 根据“漏槽条件方法”移走样品

[0294] 样品:

	样品	37°C下在 PBK + BAK + Triton	复合材 料重量	PBS + BAK (0.005%) + TRIRON (0.1%)	
[0295]	NEXTAR 第9轮	中的天数	5 mg	0.5g	塞剂设计

[0296]

10-	LP14-0315-1W-CO1	1	5,71	0.5331	仅复合材料
10-	LP14-0315-3W-CO1	3	5,71	0.5339	仅复合材料
10-	LP14-0315-5W-CO1	5	5,71	0.5318	仅复合材料
10-	LP14-0315-7W-CO1	7	5,71	0.5336	仅复合材料
10-	LP14-0315-9W-CO1	9	5,71	0.5343	仅复合材料
10-	LP14-0315-14W-CO1	14	5,71	0.5345	仅复合材料
10-	LP14-0315-21W-CO1	21	5,71	0.5331	仅复合材料
10-	LP14-0315-28W-CO1	28	5,71	0.5315	仅复合材料
10-	LP14-0315-48W-CO1	48	5,71	0.5290	仅复合材料
10-	LP14-0315-79W-CO1	79	5,71	0.5341	仅复合材料
10-	LP14-0315-109W-CO1	109	5,71	0.5300	仅复合材料
10-	LP14-0315-1W-CO2	1	5.81	0.5320	仅复合材料
10-	LP14-0315-3W-CO2	3	5.81	0.5319	仅复合材料
10-	LP14-0315-5W-CO2	5	5.81	0.5293	仅复合材料
10-	LP14-0315-7W-CO2	7	5.81	0.5187	仅复合材料
10-	LP14-0315-9W-CO2	9	5.81	0.5191	仅复合材料
10-	LP14-0315-14W-CO2	14	5.81	0.5264	仅复合材料
10-	LP14-0315-21W-CO2	21	5.81	0.5140	仅复合材料
10-	LP14-0315-28W-CO2	28	5.81	0.5099	仅复合材料
10-	LP14-0315-48W-CO2	48	5.81	0.5177	仅复合材料
10-	LP14-0315-79W-CO2	79	5.81	0.5078	仅复合材料
10-	LP14-0315-109W-C2	109	5.81	0.5124	仅复合材料
10-	LP14-0315-1W-P1	1	4.80	0.5080	含 PU 的粉末
10-	LP14-0315-3W-P1	3	4.80	0.5158	含 PU 的粉末
10-	LP14-0315-5W-P1	5	4.80	0.5138	含 PU 的粉末
10-	LP14-0315-7W-P1	7	4.80	0.5132	含 PU 的粉末
10-	LP14-0315-9W-P1	9	4.80	0.5146	含 PU 的粉末
10-	LP14-0315-14W-P1	14	4.80	0.5007	含 PU 的粉末
10-	LP14-0315-21W-P1	21	4.80	0.5203	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-28W-P1	28	4.80	0.5122	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-48W-P1	48	4.80	0.5217	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-79W-P1	79	4.80	0.5150	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-109W-P1	109	4.80	0.5230	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-1W-P2	1	5.15	0.5232	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-3W-P2	3	5.15	0.5211	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-5W-P2	5	5.15	0.5195	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-7W-P2	7	5.15	0.5261	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-9W-P2	9	5.15	0.5206	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-14W-P2	14	5.15	0.5151	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-21W-P2	21	5.15	0.5204	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-28W-P2	28	5.15	0.5192	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-48W-P2	48	5.15	0.5158	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-79W-P2	79	5.15	0.5197	含 PU 的粉末
12-	LP14-0315-109W-P2	109	5.15	0.5191	含 PU 的粉末
9-1	LP14-0315-1W-PY1	1	4.46	0.5303	用 PU 涂覆的粉末
9-2	LP14-0315-3W-PY1	3	4.46	0.5320	用 PU 涂覆的粉末
9-3	LP14-0315-5W-PY1	5	4.46	0.5309	用 PU 涂覆的粉末
9-4	LP14-0315-7W-PY1	7	4.46	0.5306	用 PU 涂覆的粉末
9-5	LP14-0315-9W-PY1	9	4.46	0.5317	用 PU 涂覆的粉末

[0297]	9-6	LP14-0315-14W-PY1	14	4.46	0.5381	用 PU 涂覆的粉末
	9-7	LP14-0315-21W-PY1	21	4.46	0.5342	用 PU 涂覆的粉末
	9-8	LP14-0315-28W-PY1	28	4.46	0.5366	用 PU 涂覆的粉末
	9-9	LP14-0315-48W-PY1	48	4.46	0.5357	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-79W-PY1	79	4.46	0.5366	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-109W-PY1	109	4.46	0.5352	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-1W-P2	1	4.23	0.5303	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-3W-P2	3	4.23	0.5320	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-5W-P2	5	4.23	0.5325	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-7W-P2	7	4.23	0.5320	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-9W-P2	9	4.23	0.5325	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-14W-P2	14	4.23	0.5337	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-21W-P2	21	4.23	0.5322	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-28W-P2	28	4.23	0.5305	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-48W-P2	48	4.23	0.5297	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-79W-P2	79	4.23	0.5339	用 PU 涂覆的粉末
	9-	LP14-0315-109W-P2	109	4.23	0.5388	用 PU 涂覆的粉末

[0298] 实例:带聚氨酯涂层的塞剂的样品测试

[0299] 测试的塞剂:聚氨酯:FS60 (60%熔融二氧化硅:40%拉坦前列素);最终的药物含量为14.4%。将样品在37摄氏度下温育不同的时间以测定拉坦前列素从样品释放进PBS溶液的释放曲线的实效关系。

[0300] 试剂和装置:

[0301] 试剂

[0302] • 高岭土USP Sigma C.N k1512-500G,

[0303] • 己烷,无水,95%,Sigma C.N 296090-1L,

[0304] • 热解法二氧化硅,平均粒度为0.2-0.3Sigma C.N S5505-500G,

[0305] • EPOXY EPO-TEK组分A批次PB046370

[0306] • EPOXY EPO-TEK组分B批次PB046149

[0307] • 甲苯Sigma CAS 108-88-3

[0308] • THF,四氢呋喃CAS号109-99-9

[0309] • 乙醇96%CAS 64-17-5

[0310] • 拉坦前列素CAS 1302-9-82-4批次PG01-20140101制造商代码-R-0673.14,584-03

[0311] • Triton™X-100,西格玛奥德里奇公司5ml-CAS号9002-93-1

[0312] • 聚氨酯PMC780 DRY肖氏硬度80 2A:1B(不是医用PU)装置

[0313] • Kern ABJ 80-4NM分析天平0,1mg

[0314] • 冰箱EL2280 Electra.

[0315] • 迷你干式恒温器-Miniib-100,Miulab instruments,Lumitron ltd

[0316] • 研钵和研杵

[0317] • 定轨振荡器-SSM1,Stuart-英格兰

[0318] • 干燥剂(在烘箱中预先干燥2小时,200℃)334278西格玛奥德里奇公司,分子筛,3Å,颗粒,3.2mm。其他材料

[0319] • 模制块-将含PU的复合材料压制和模制成柱体形状

[0320] • 铝箔

[0321] • 塑料杯

[0322] 样品制备方法:

[0323] 微粒制备 (FS60) LP-FS60

[0324] • 6ml 溶剂混合物 (THF:乙醇1:1 (w/w))

[0325] • 首先将拉坦前列素与溶剂混合,然后添加FS

[0326] • FS60:0.2g FS+ (0.3g LP+5g溶剂) → 室温下干燥2天

[0327] • 含5%TRITON的FS (1g FS+0.053g TRITON+10g乙醇)

[0328] 基质制备 (关于用量请参见表4.2)

[0329] • 环氧树脂溶液制备→1g组分A和0.25g组分B

[0330] • 高岭土+FS60+环氧树脂→室温下干燥2天

[0331] • 用研钵和研杵研磨干燥的LP-FS60。

[0332] • 用干燥剂干燥经研磨的LP-FS60 3天。

[0333] 复合材料

[0334]	基质	FS600 (g)	高岭土 (g)	环氧树脂 (g)	最终的LP
	LP36%-复合材料	0.34	0.11	0.11	36.0%

[0335] • 样品制备 (关于用量请参见表)

[0336] • 聚氨酯PMC780溶液制备→2g组分A和1g组分B

[0337] 样品

	样品	公司	类型	肖氏硬度	聚对二甲苯涂 层	聚乙烯醇缩丁 醛涂层	暴露程度
[0338]	E	Smooth-on	PMC 780	80	否	否	对照
	F	Smooth-on	PMC 780	80	是	否	微小的孔
	G	Smooth-on	PMC 780	80	是	否	一面

[0339]	H	Smooth-on	PMC 780	80	否	是	否
	I	Smooth-on	PMC 780	80	是	否	两面

[0340] 最终的样品

[0341]	塞剂样品	LP36%-复合材料-09-2014 (g)	PU (g)	最终的LP%
	LP14%	0.055	0.085	14%

[0342] • 溶液制备

[0343] • 0.01M PBS+0.005%BAK+0.1%TRITON X-100

[0344] 表4.5样品

[0345] 2. 样品制备:FS60 (微粒制备)

[0346] • 称取3g HFE+3g乙醇=6ml 溶剂混合物

[0347] • 称取0.3g LP

- [0348] • 使用磁力搅拌器将LP与2g溶剂混合物轻轻混合
- [0349] • 称取0.2g FS
- [0350] • 将LP与溶剂一起添加至0.2g FS
- [0351] • 使用刮刀轻轻混合这些物质以避免空气
- [0352] • 在室温下保持2天
- [0353] 图28A示出了在2天温育开始时的样品。图28B示出了室温下2天后的样品。
- [0354] 复合材料制备：
- [0355] • 称取FS60和高岭土(关于用量请参见表)
- [0356] • 使用刮刀轻轻混合这些物质
- [0357] • 添加环氧树脂(终溶液A+B)(关于用量请参见表)
- [0358] • 使用刮刀混合这些物质
- [0359] • 切制2片PE片材
- [0360] • 放上小的复合材料颗粒(小米(Cuscus)形状)
- [0361] • 冷藏(4摄氏度)2天
- [0362] 复合材料样品在图29中示出。
- [0363] 最终配方

乙醇	% (X100)	5% (X100)	FS(X100)	复合材料中的 药物(%)	环氧树脂	高岭土	FS 浓缩物
g	最终	g	g		g	g	g
0.300	0.120	0.001	0.015	35.675	0.130	0.111	0.375
最终 2.3							

- [0364]
- [0365] 复合材料研磨
- [0366] • 将颗粒放进研钵中并用研杵研磨颗粒至细粉。
- [0367] • 将干燥的干燥剂添加进塑料杯中并将粉末添加至小杯。
- [0368] 图30示出了放在塑料杯中的干燥干燥剂以及添加至该10mL杯的粉末。
- [0369] PU+复合材料：
- [0370] • 称取0.055复合材料
- [0371] • 称取PU的组分A和组分B
- [0372] • 混合5分钟PU
- [0373] • 称取0.085PU
- [0374] • 将PU和复合材料混合成细腻的糊状物(如,所述混合物中观察不到颗粒)
- [0375] • 将所述糊状物放入模制块中。
- [0376] • 在环境温度下固化48小时

塞剂样品	LP36%-复合材料-09-2014 (g)	PU (g)	最终的LP%
LP14%	0.056	0.086	14.0%

- [0377]
- [0378] • 溶液制备(PBS+BAK+Triton)
- [0379] • 称取BAK和TRITON(关于用量请参见表)
- [0380] • 添加PBS

[0381]	TRITON%	TRITON (g)	BAK%	BAK (g)	PBS mL
	0.095	0.0285	0.0060	0.0018	30.026

[0382] 样品

[0383] • 根据表制备对照

[0384] • 添加0.5ml溶液至1.5小瓶

[0385] • 称取5mg样品 (0.005g)

[0386] • 将样品放入小瓶中

[0387] • 将小瓶放入37摄氏度的加热器中

[0388] • 将加热器放在30转/分钟的搅拌器上

[0389] • 根据“漏槽条件方法 (sink condition method)”移走样品,例如:样品No.3、11、19、27。在3天后从小瓶移出复合材料并将小瓶放入冰箱,然后将复合材料放进新的小瓶1、3、5、7、9等中 (参见例如图20)

[0390] •

	复合材料 FS60 + PU	37°C下在 PBS + BAK + Triton	复合材料重量	PBS + BAK (0.005%) + TRITON (0.1)
	NEXTAR 第7轮	中的天数	3 mg	0.5g
1	Con2 (PBS + BAK + TRITON + LP)	4°C下 28 天	3.70	0.516
2	Con3 (PBS + BAK + TRITON + LP)	37°C下 28 天	3.5	0.634
3	LP14-1114-1D-E	1	2.0	0.548
4	LP14-1114-3D-E	3	2.0	0.566
5	LP14-1114-5D-E	5	2.0	0.583
6	LP14-1114-7D-E	7	2.0	0.571
7	LP14-1114-9D-E	9	2.0	0.553
8	LP14-1114-14D-E	14	2.0	0.546
9	LP14-1114-1D-F	1	3.6	0.526
10	LP14-1114-3D-F	3	3.6	0.542
11	LP14-1114-5D-F	5	3.6	0.599
12	LP14-1114-7D-F	7	3.6	0.549
13	LP14-1114-9D-F	9	3.6	0.494
[0391] 14	LP14-1114-14D-F	14	3.6	0.507
15	LP14-1114-1D-G	1	2.8	0.544
16	LP14-1114-3D-G	3	2.8	0.515
17	LP14-1114-5D-G	5	2.8	0.575
18	LP14-1114-7D-G	7	2.8	0.523
19	LP14-1114-9D-G	9	2.8	0.618
20	LP14-1114-14D-G	14	2.8	0.564
21	LP14-1114-1D-H	1	3.3	0.587
22	LP14-1114-3D-H	3	3.3	0.611
23	LP14-1114-5D-H	5	3.3	0.546
24	LP14-1114-7D-H	7	3.3	0.531
25	LP14-1114-9D-H	9	3.3	0.504
26	LP14-1114-14D-H	14	3.3	0.536
27	LP14-1114-1D-I	1	2.6	0.510
28	LP14-1114-3D-I	3	2.6	0.580
29	LP14-1114-5D-I	5	2.6	0.541
30	LP14-1114-7D-I	7	2.6	0.553
31	LP14-1114-9D-I	9	2.6	0.539
[0392] 32	LP14-1114-14D-I	14	2.6	0.549

- [0393] 实例:噻吗洛尔和拉坦前列素
- [0394] 所述实例聚焦于含有以下物质的样品:
- [0395] PU(Hapco2781):FS60-(60%拉坦前列素:40%噻吗洛尔),最终的噻吗洛尔含量%为8.1%,最终的拉坦前列素含量%为5.4%。
- [0396] 试剂和装置:
- [0397] 试剂
- [0398] • 高岭土USP Sigma C.N k1512-500G,
 - [0399] • 己烷,无水,95%,Sigma C.N 296090-1L
 - [0400] • 热解法二氧化硅,平均粒度为0.2-0.3Sigma C.N S5505-500G,
 - [0401] • EPOXY EPO-TEK组分A批次PB 116550
 - [0402] • EPOXY EPO-TEK组分B批次PB 116544
 - [0403] • THF,四氢呋喃CAS号109-99-9
 - [0404] • 乙醇96%CAS 64-17-5
 - [0405] • 拉坦前列素CAS 1302-9-82-4目录号PG01-20140101
 - [0406] • 制造商代码-R-0673.14,584-03 (NEORE PHARMA)
 - [0407] • 噻吗洛尔CAS 26921-17-5目录号140303生产日期03/2014 (NEORE PHARMA)
 - [0408] • 聚氨酯HAPCO-Steralloy™FDG-Elastomeric, No.2781 (4A:B)
 - [0409] • Triton™X-100,西格玛奥德里奇公司5ml-CAS号9002-93-1装置
 - [0410] • Kern ABJ 80-4NM分析天平0,1mg
 - [0411] • 冰箱EL2280 Electra.
 - [0412] • 迷你干式恒温器-Miniib-100,Miulab instruments,Lumitron ltd
 - [0413] • 研钵和研杵
 - [0414] • 定轨振荡器-SSM1,Stuart-英格兰
 - [0415] • 干燥剂(在烘箱中预先干燥2小时,200℃) 334278
 - [0416] • 西格玛奥德里奇公司,分子筛,3A,颗粒,3.2mm。
- [0417] 其他材料
- [0418] • 模制块-将含PU的复合材料压制和模制成柱体形状
 - [0419] • 铝箔
 - [0420] • 塑料杯
- [0421] 样品制备方法:
- [0422] 微粒制备 (FS60LTP) LP-FS60
- [0423] • 6ml溶剂混合物 (THF:乙醇=1:1 (w/w))
 - [0424] • 将拉坦前列素与溶剂混合,然后添加FS
 - [0425] • FS60:0.2g FS+ (0.33g LP+5g溶剂) ->室温下干燥2天
- [0426] 微粒制备 (FS60TML) TML-FS60
- [0427] • 6ml溶剂混合物 (THF:乙醇=1:1 (w/w))
 - [0428] • 将噻吗洛尔与溶剂混合,然后添加FS
 - [0429] • FS60:0.2g FS+ (0.33g TML+5g溶剂) ->室温下干燥1天
- [0430] 复合材料基质制备(关于用量请参见下表)

- [0431] • 环氧树脂溶液制备->1g组分A和0.25g组分B
 [0432] • 高岭土+FS60+环氧树脂->在室温下干燥2天(见下表)
 [0433] • 用研钵研磨干燥的FS60(对于PU)。
 [0434] • 用干燥剂干燥经研磨的FS60(对于PU)3天。

[0435] 复合材料

复合材料中的 药物(%)	复合材料中的 药物(%)	环氧树脂	高岭土	总 FS	FS LTP	FS TM
LTP	TM	g	g		g	g
13.54834586	20.3075188	0.44	0.333333333	1	0.4	0.6

[0437] 样品制备(关于用量请参见表4.3)

- [0438] • 聚氨酯FJAPCO 2781溶液制备->将4g组分A和1g组分B混合在一起并将0.53克所述混合物用于所述配制物。

[0439] 样品

塞剂样品	复合物粉末(g)	PU(g)	最终的TML%	最终的LP%
LP&TML-0615	0.35	0.53	8.1%	5.4%

[0441] 溶液制备

- [0442] • 0.01M PBS+0.005%BAK+0.1%TRITON X-100

[0443] 表4.5样品

样品	37°C下在 PBS + BAK + Triton	复合材料重量	PBS + BAK (0.005%) + TRITON (0.1)
NEXTAR 第 12 轮	中的天数	5mg	0.5g
LP&TML-0615-1d-P1	1	3.90	0.525
LP&TML-0615-3d-P1	3	3.90	0.518
LP&TML-0615-5d-P1	5	3.90	0.520
LP&TML-0615-7d-P1	7	3.90	0.521
LP&TML-0615-9d-P1	9	3.90	0.517
LP&TML-0615-14d-P1	14	3.90	0.514
LP&TML-0615-21d-P1	21	3.90	0.516
LP&TML-0615-28d-P1	28	3.90	0.521
LP&TML-0615-48d-P1	58	3.90	0.516
LP&TML-0615-79d-P1	96	3.90	0.517
LP&TML-0615-109d-P1	126	3.90	0.565
LP&TML-0615-1d-P2	1	3.50	0.524
LP&TML-0615-3d-P2	3	3.50	0.520
LP&TML-0615-5d-P2	5	3.50	0.517
LP&TML-0615-7d-P2	7	3.50	0.522
LP&TML-0615-9d-P2	9	3.50	0.519
LP&TML-0615-14d-P2	14	3.50	0.522
LP&TML-0615-21d-P2	21	3.50	0.516
LP&TML-0615-28d-P2	28	3.50	0.521

[0445] 样品制备

- [0446] LP-FS60 (微粒制备)
- [0447] • 称取3g HFE+3g乙醇=6ml溶剂混合物
- [0448] • 称取0.2g LP
- [0449] • 使用磁力搅拌器将LP与5g溶剂混合物轻轻混合
- [0450] • 称取0.3g FS
- [0451] • 将LP与溶剂一起添加至0.3g FS
- [0452] • 使用刮刀轻轻混合这些物质以避免空气
- [0453] • 在室温下保持1天
- [0454] TML-FS60 (微粒制备)
- [0455] • 称取3g HFE+3g乙醇=6ml溶剂混合物
- [0456] • 称取0.2g TML
- [0457] • 使用磁力搅拌器将TML与5g溶剂混合物轻轻混合
- [0458] • 称取0.3g FS
- [0459] • 将LP与溶剂一起添加至0.3g FS
- [0460] • 使用刮刀轻轻混合这些物质以避免空气
- [0461] • 在室温下保持1天
- [0462] 复合材料
- [0463] • 称取FS60和高岭土(如上表中所示)
- [0464] • 使用刮刀轻轻混合这些物质
- [0465] • 添加环氧树脂(终溶液A+B)(如上表中所示)
- [0466] • 使用刮刀混合这些物质
- [0467] • 切制2片PE片材
- [0468] • 放上小的复合材料颗粒(小米形)
- [0469] • 留在室温下两天
- [0470] 复合材料研磨和PU
- [0471] • 将颗粒放进研钵中并用研杵研磨颗粒至细粉(例如但不限于<100微米;例如但不限于0.01微米、0.1微米、1微米等)。
- [0472] • 称取0.350复合材料粉末
- [0473] • 称取PU的组分A和组分B
- [0474] • 混合5分钟PU
- [0475] • 称取0.53PU
- [0476] • 将PU和复合材料混合成细腻的糊状物
- [0477] • 将所述糊状物放入模制块中。
- [0478] • 固化48小时(至30/06)
- [0479] 溶液制备(PBS+BAK+Triton)
- [0480] • 称取BAK和TRITON(关于用量请参见表)
- [0481] • 添加PBS

TRITON%	TRITON (g)	BAK%	BAK (g)	PBS ml
0.1116	0.0447	0.0058	0.0023	40.00

[0483] •

[0484] 样品

[0485] • 制备对照

[0486] • 添加0.5ml溶液至1.5小瓶

[0487] • 将样品放入小瓶中

[0488] • 将小瓶放入37摄氏度的加热器中

[0489] • 将加热器放在30转/分钟的搅拌器上

[0490] • 根据“漏槽条件方法”移走样品

[0491] 在一些实施例中,本发明是一种组合物,包含:增量剂,其包括高岭土;吸收性材料,其包括热解法二氧化硅;粘合剂,包括环氧树脂;以及第一活性剂,其包括拉坦前列素。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为30-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为35-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-25重量%(w/w)。在一些实施例中,所述化合物还包含第二活性剂。在一些实施例中,第二活性剂是噻吗洛尔。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为25-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为30-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为35-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-25重量%(w/w)。在一些实施例中,所述组合物还包含聚氨酯。在一些实施例中,所述组合物还包含聚对二甲苯涂层。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物包括聚乙烯醇缩丁醛涂层。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物是泪点塞的形式。

[0492] 在一些实施例中,本发明是一种方法,包括:将组合物施用至对其有需要的哺乳动物的眼中,其中所述组合物每天释放0.5-10微克的第一活性剂,并且其中所述组合物包含:

增量剂,包括高岭土;吸收性材料,包括热解法二氧化硅;粘合剂,包括环氧树脂,并且第一活性剂包括拉坦前列素。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为30-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为35-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-25重量%(w/w)。在一些实施例中,所述方法包括第二活性剂。在一些实施例中,第二活性剂是噻吗洛尔。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为25-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为30-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为35-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-25重量%(w/w)。在一些实施例中,所述方法包括聚对二甲苯涂层。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物包括聚乙烯醇缩丁醛涂层。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物是泪点塞的形式。

[0493] 在一些实施例中,本发明的组合物是药物递送装置,所述药物递送装置包括:a) 复合材料,其包含以下元件:(i) 惰性材料颗粒,其中惰性材料颗粒表面上吸附有药物(药物结合到颗粒上)或者在孔隙内吸附有药物(例如,药物容纳在孔内);(ii) 增量剂;(iii) 粘合剂;或其任意组合,以及b) 主体/芯的整个或部分外部表面上的可选涂层;其中所述涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于,其中所述涂层可以是聚乙烯醇缩丁醛和/或聚对二甲苯。

[0494] 在一些实施例中,本发明是一种组合物,包括:增量剂,其包括高岭土和/或果胶;吸收性材料,其包括热解法二氧化硅;粘合剂,包括环氧树脂;以及第一活性剂,其包括拉坦前列素。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-45重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些

实施例中,第一活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为30-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为35-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为40-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为45-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-45重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-30重量%(w/w)。在一些实施例中,所述化合物还包含第二活性剂。在一些实施例中,第二活性剂是噻吗洛尔。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为25-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为30-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为35-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-25重量%(w/w)。在一些实施例中,所述组合物还包含聚氨酯。在一些实施例中,所述组合物还包含聚对二甲苯涂层。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物包括聚乙烯醇缩丁醛涂层。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物是泪点塞的形式。

[0495] 在一些实施例中,本发明是一种方法,包括:将组合物施用至对其有需要的哺乳动物的眼中,其中所述组合物每天释放0.5-10微克的第一活性剂,并且其中所述组合物包含:增量剂,包括高岭土;吸收性材料,包括热解法二氧化硅;粘合剂,包括环氧树脂,并且第一活性剂包括拉坦前列素。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-45重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-40重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-35重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-30重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-25重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-20重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-15重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为5-10重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为30-50重量%(w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为35-50重量%(w/w)。

在一些实施例中,第一活性剂的含量为40-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为45-50重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为10-45重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为15-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为20-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第一活性剂的含量为25-30重量% (w/w)。在一些实施例中,所述方法包括第二活性剂。在一些实施例中,第二活性剂是噻吗洛尔。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-25重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-20重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-15重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为5-10重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为25-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为30-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为35-40重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为10-35重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为15-30重量% (w/w)。在一些实施例中,第二活性剂的含量为20-25重量% (w/w)。在一些实施例中,所述方法包括聚对二甲苯涂层。在一些实施例中,聚对二甲苯涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)之间。在一些实施例中,所述组合物包括聚乙烯醇缩丁醛涂层。在一些实施例中,聚乙烯醇缩丁醛涂层厚度介于2-5微米(例如但不限于2.1微米、2.2微米等)。在一些实施例中,所述组合物是泪点塞的形式。

[0496] 虽然已经描述了许多本发明实施例,但应该理解这些实施例仅仅是示例性的,并不是限制性的,并且许多修改形式对本领域技术人员将是显而易见的。此外,各个步骤可以以任何所需的顺序进行(并且可以添加任何所需步骤以及/或者可以省去任何所需步骤)。

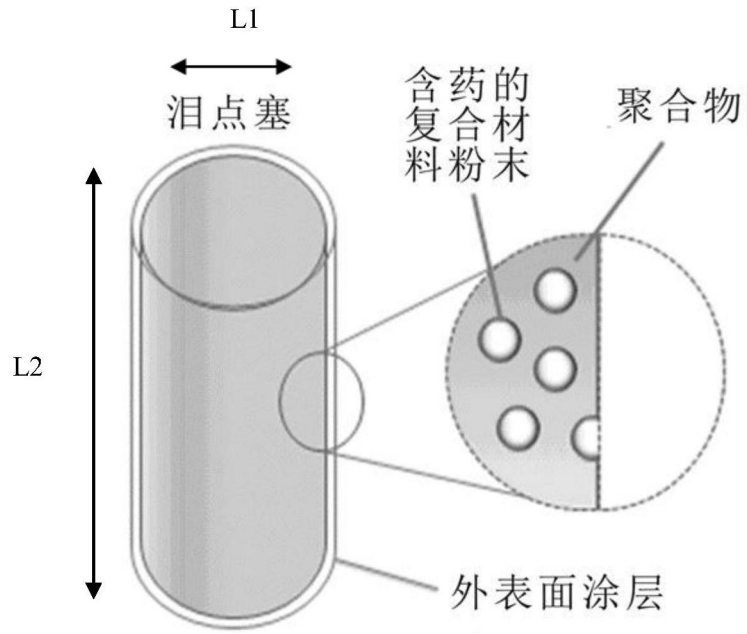


图1A

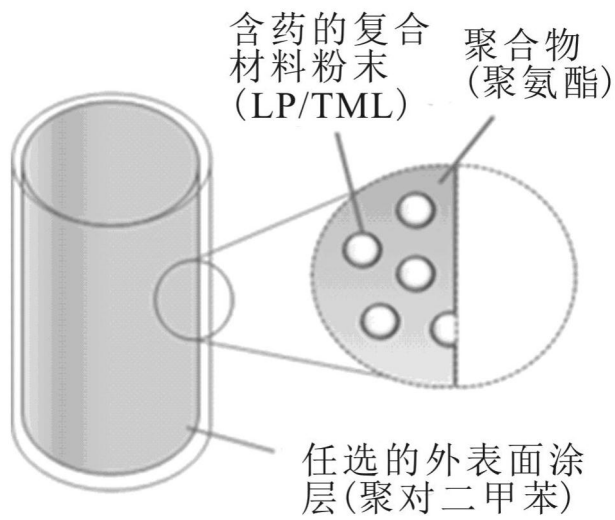


图1B

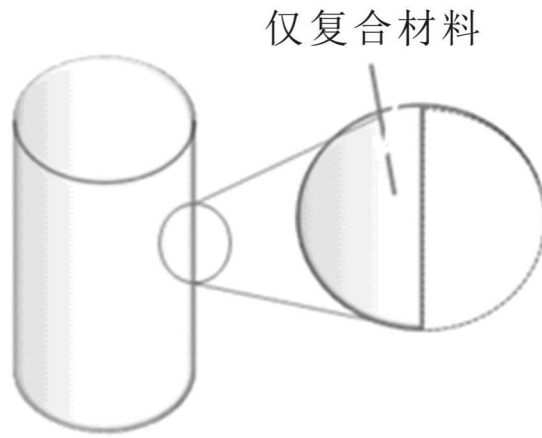


图1C

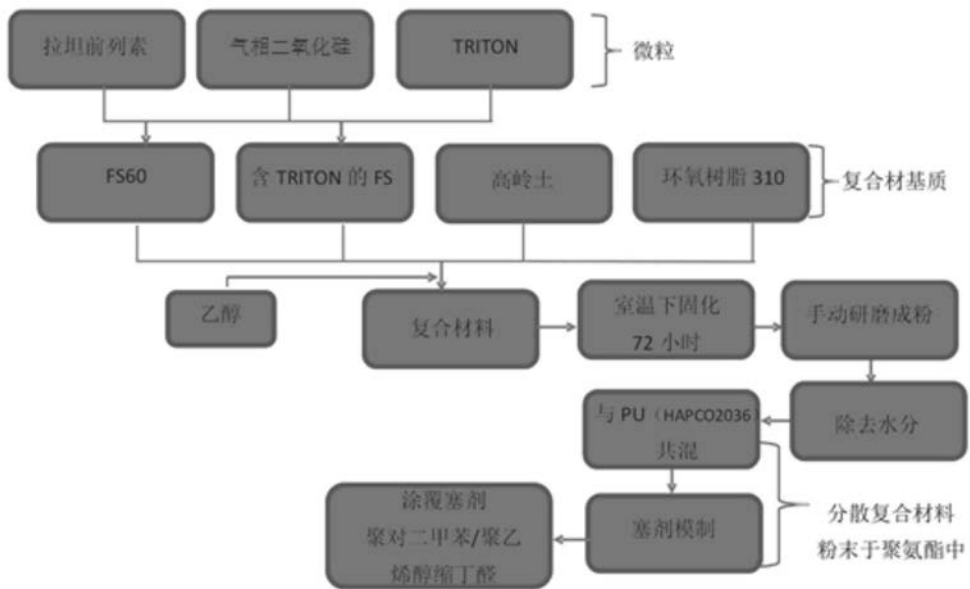


图2A

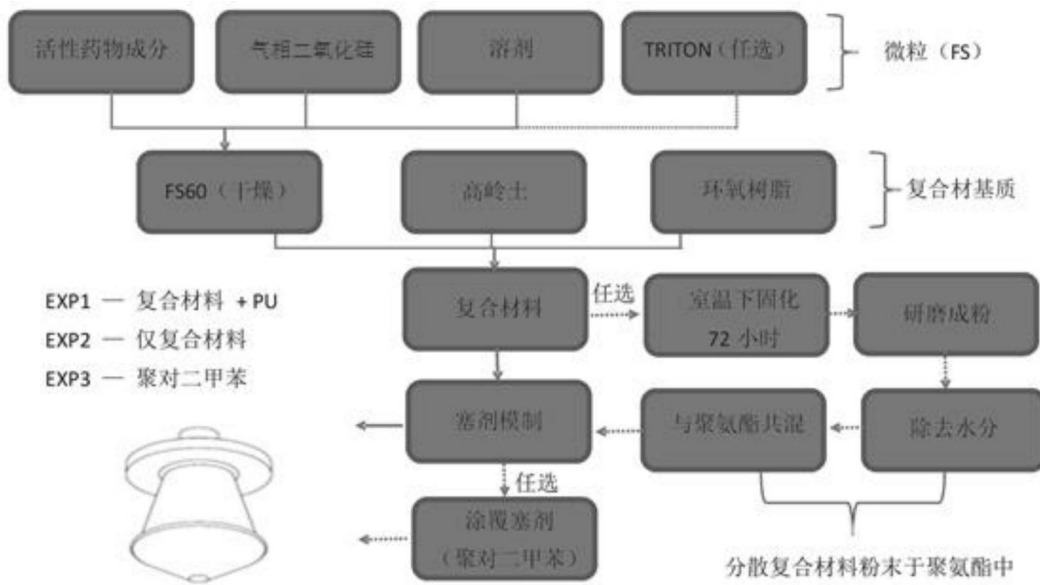


图2B

拉坦前列素18%的释放曲线

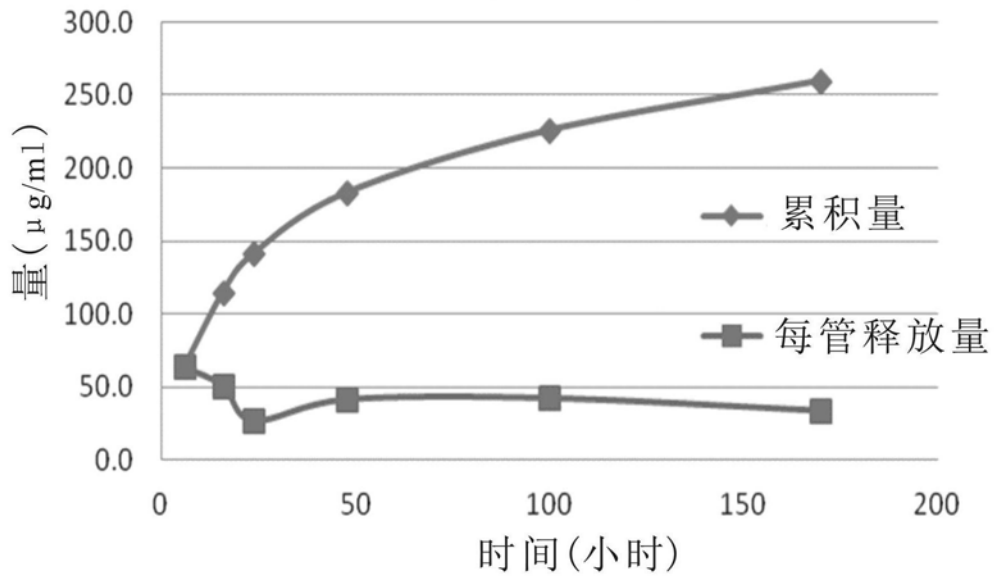


图3

哺乳动物眼睛的泪管系统示意图

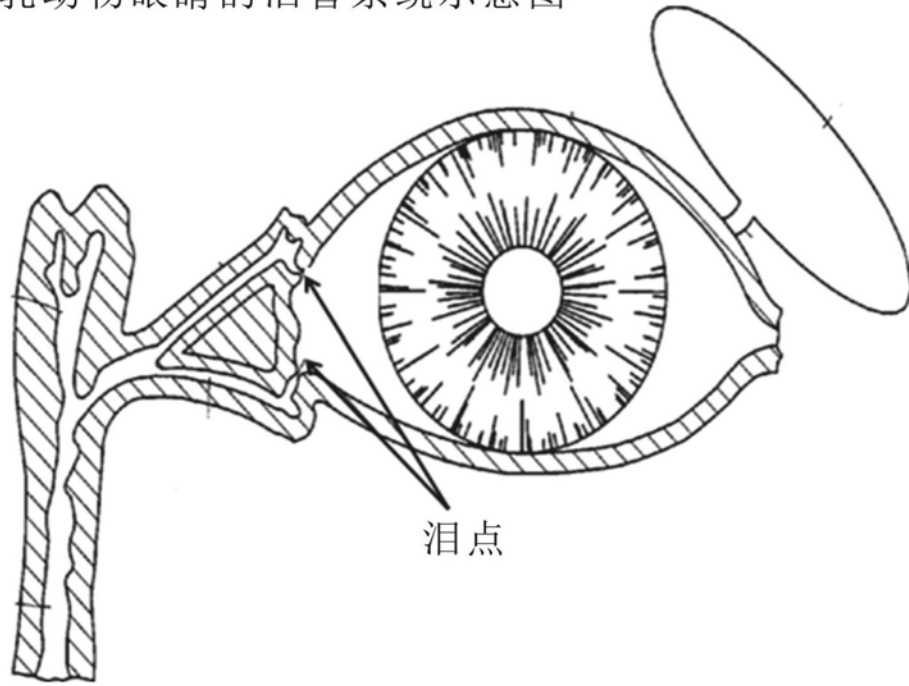


图4

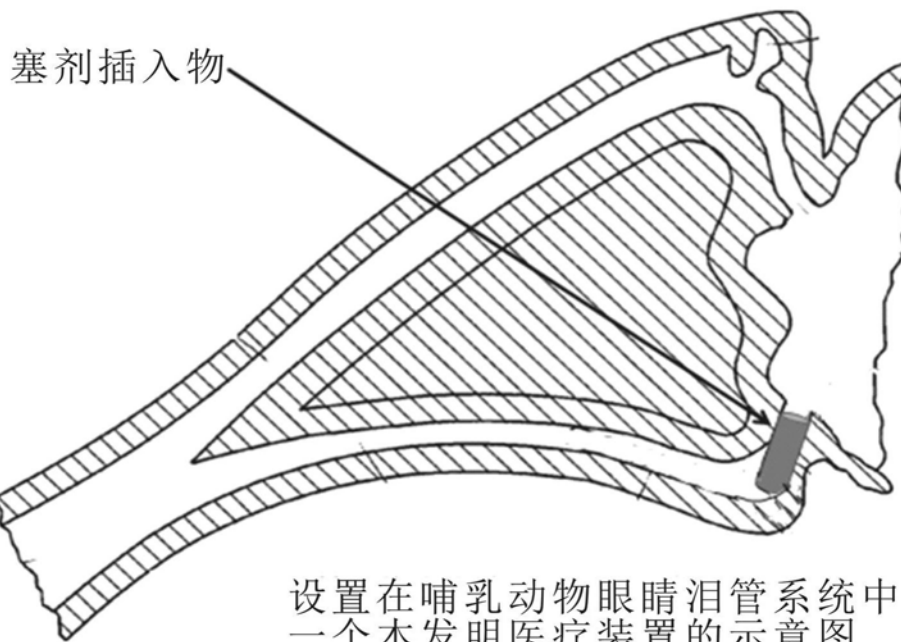


图5

紧凑型小扩张器及小塞剂施用装置

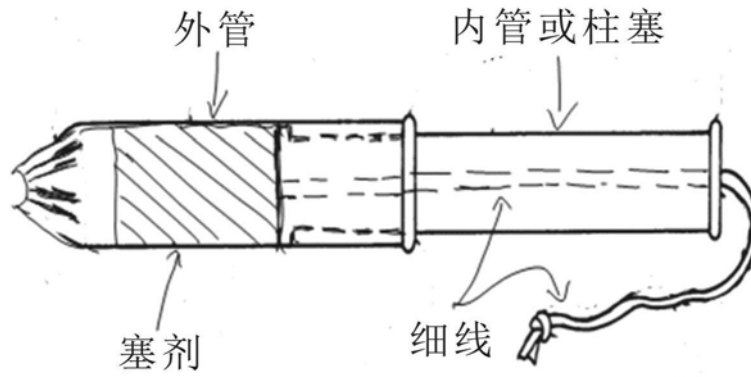


图6

紧凑型小扩张器及小塞剂施用装置

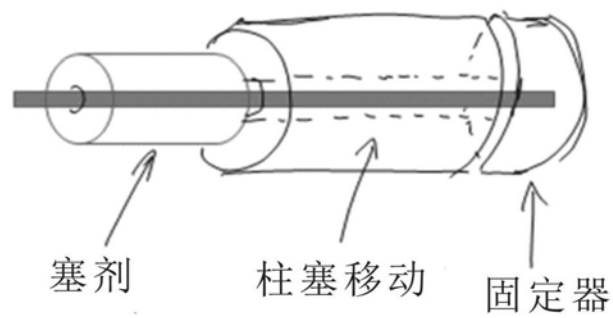


图7

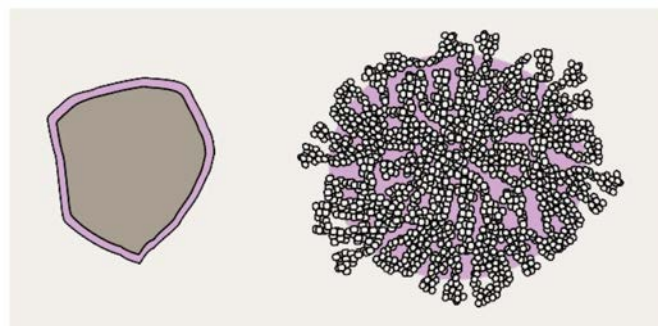
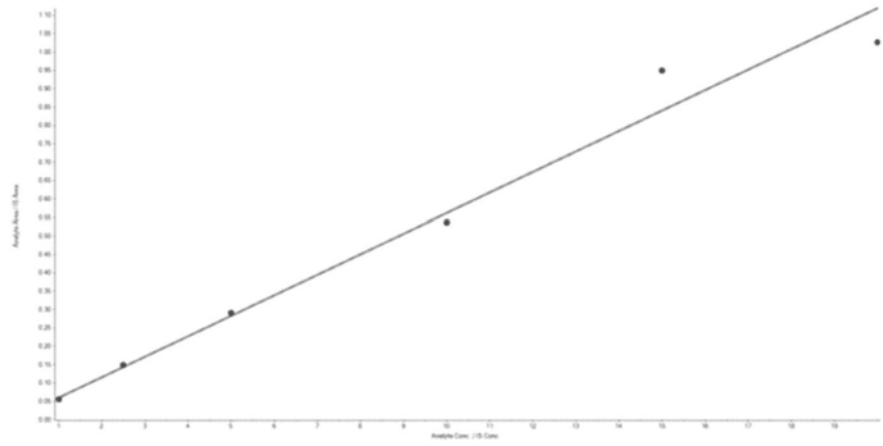


图8

校准曲线:

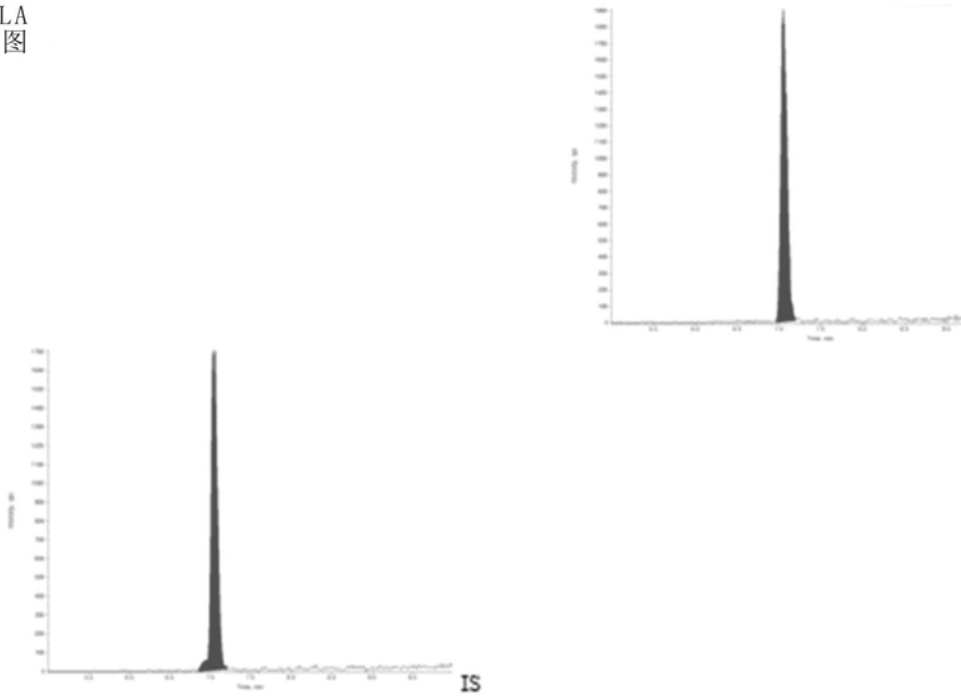


线性回归 (1/x*x 权重): $y = 0.0558 x + 0.00434$ ($r = 0.9937$)

图9

样品名称	Lin A6	结果表	18May15.rgb
获取时间	5/17/2015 下午 5:54:42	数据文件	Data17May15.wiff
获取方法	Ex7.dam	进样瓶	66
项目	Exi\2015_05_04	回归方程	y=0.0558x+0.00434 (r=0.9937))
仪器名称	3200 Q TRAP		

峰LA
视图



峰名称	样品类型	靶标浓度 μg/mL	保留时间 分钟	被分析物 峰面积	IS 峰面积	峰面积比	实测值 ng/ml	% 精度
LA	标准品	20.00	7.10	8990	8763	1.030	18.30	91.50

图10

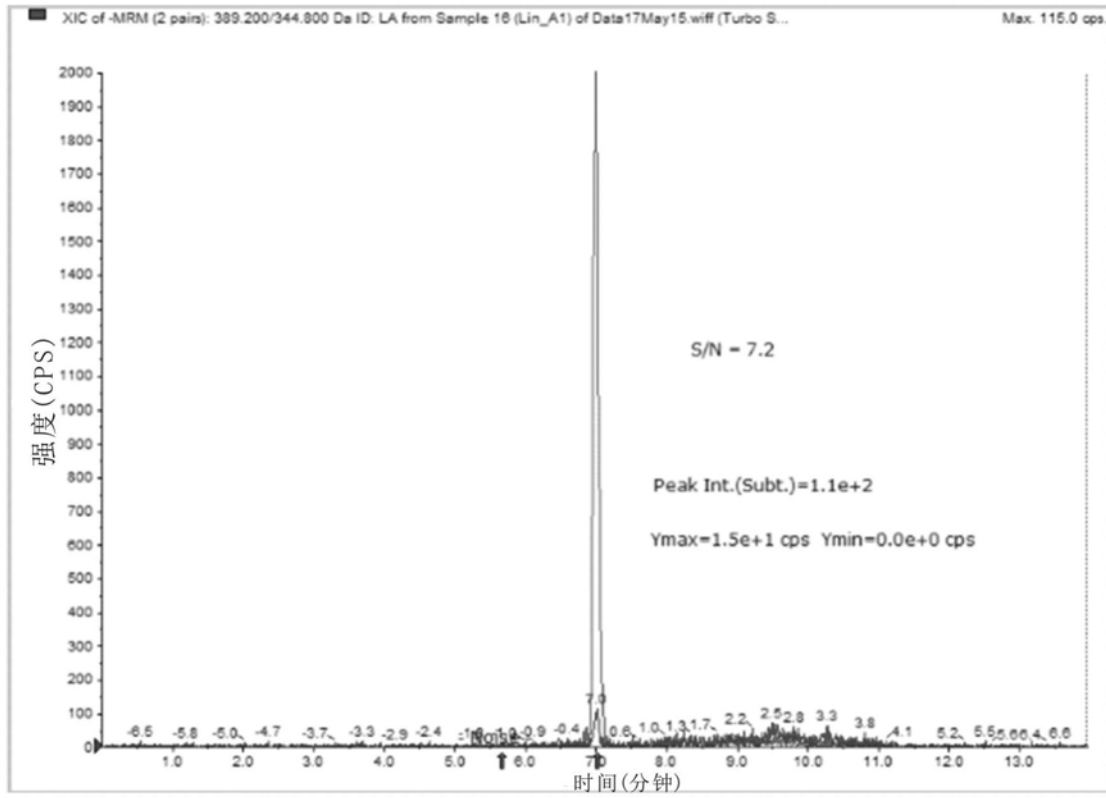


图11

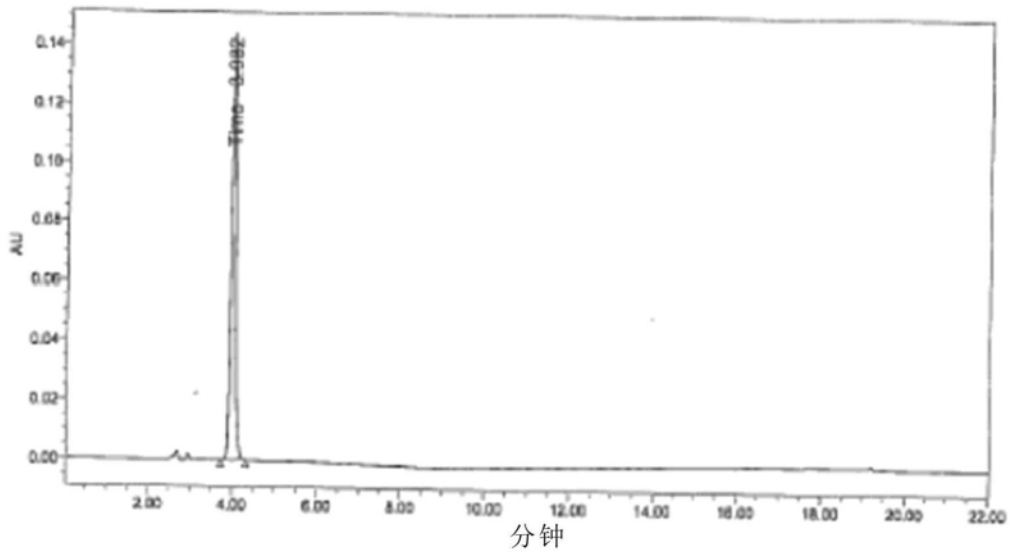


图12

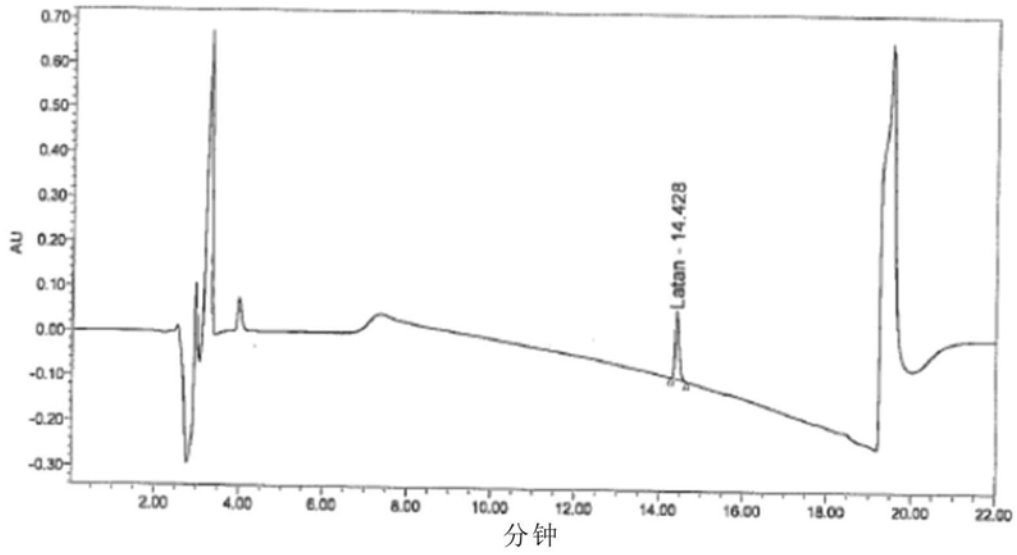


图13

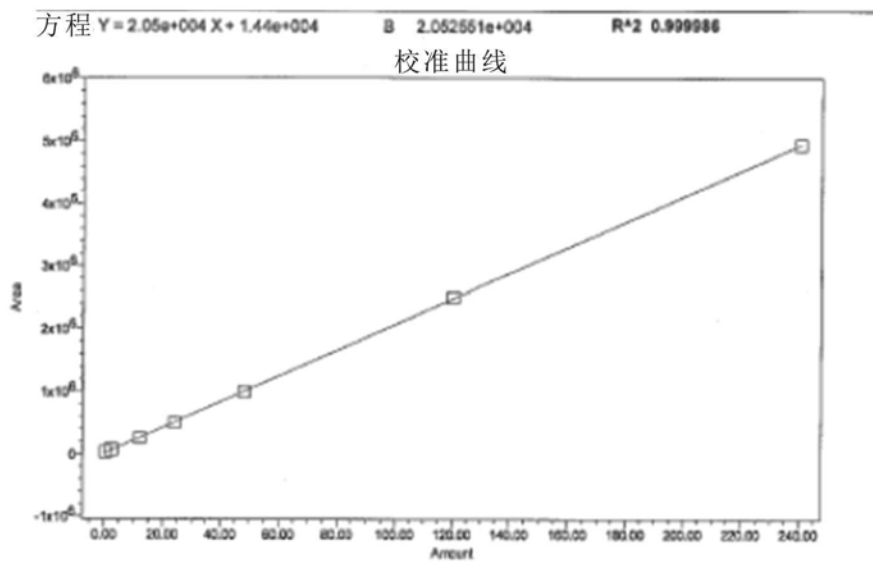


图14A

峰：拉坦前列素

	样品名称	样瓶	X 值	获取日期	Area (UV*sec)	手动	ignore	计算值	%偏差
1	A1	65	0.481200	8/30/2015 3:02:53 PM	27806	否	否	0.653342	35.773
2	A2	66	2.400000	8/30/2015 3:26:01 PM	66391	否	否	2.675349	11.381
3	A3	67	12.000000	8/30/2015 3:48:08 PM	255632	否	否	11.957582	-0.502
4	A4	68	24.000000	8/30/2015 4:12:17 PM	500463	否	否	23.681126	-1.576
5	A5	69	48.120000	8/30/2015 4:35:24 PM	994841	否	否	47.767137	-0.733
6	A6	70	120.300000	8/30/2015 4:58:32 PM	2493863	否	否	120.799301	0.416
7	A7	71	240.800000	8/30/2015 5:21:41 PM	4999945	否	否	240.409352	-0.050

图14B

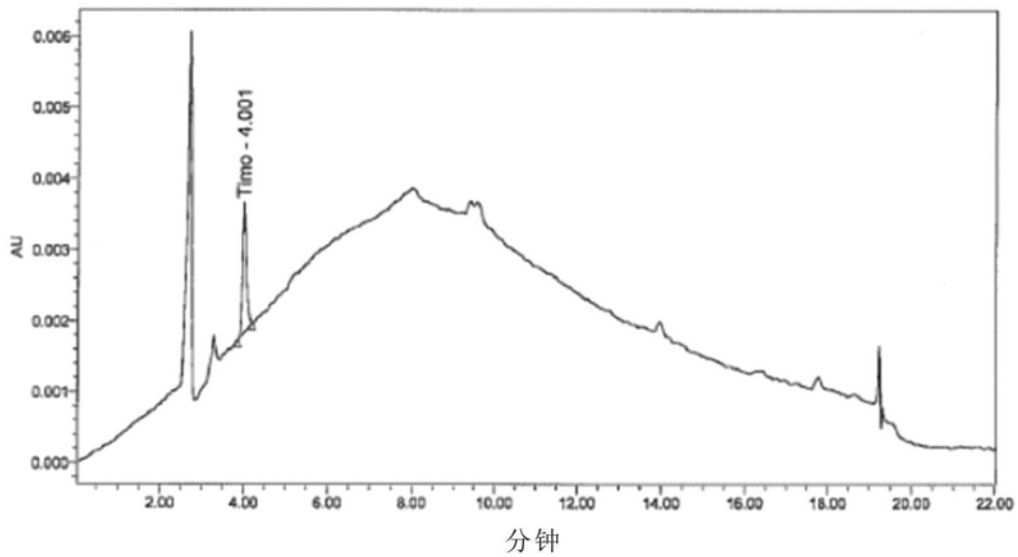


图15

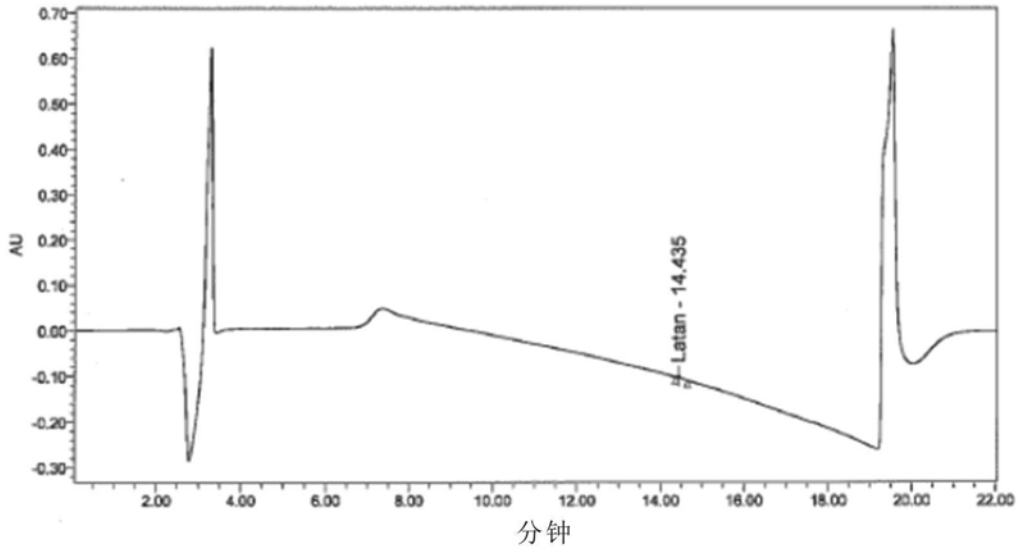


图16

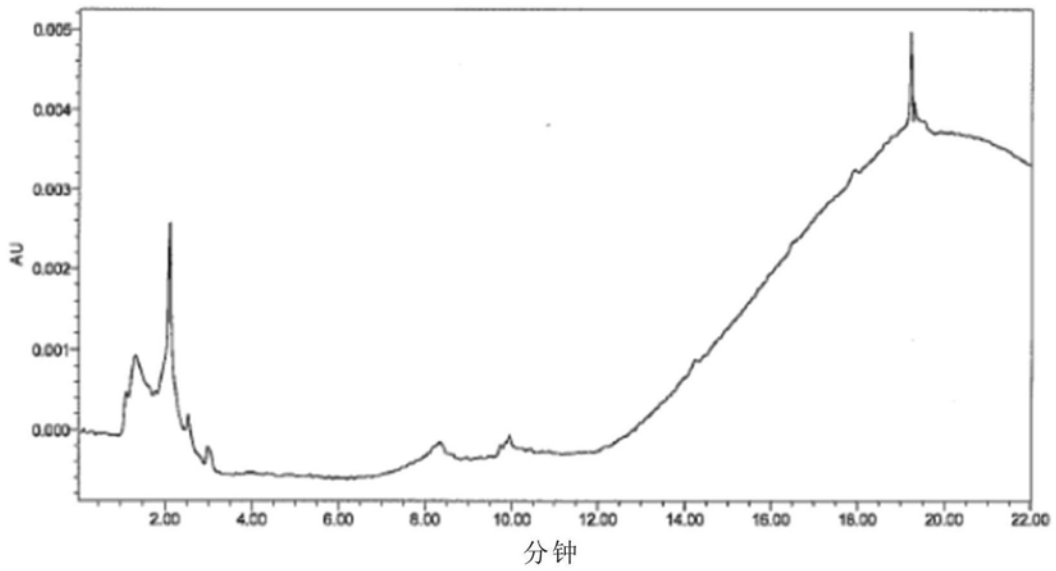


图17

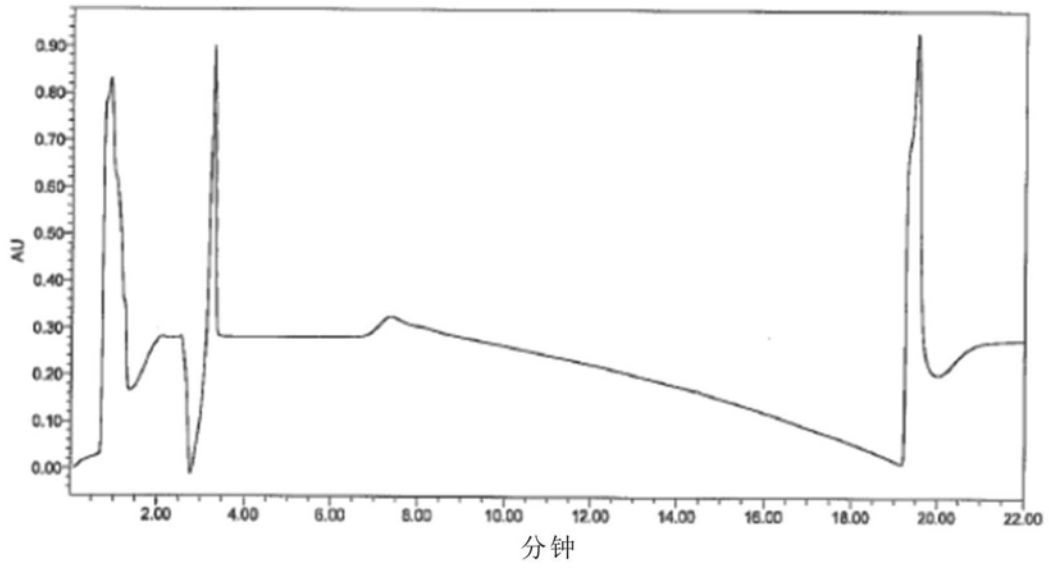


图18

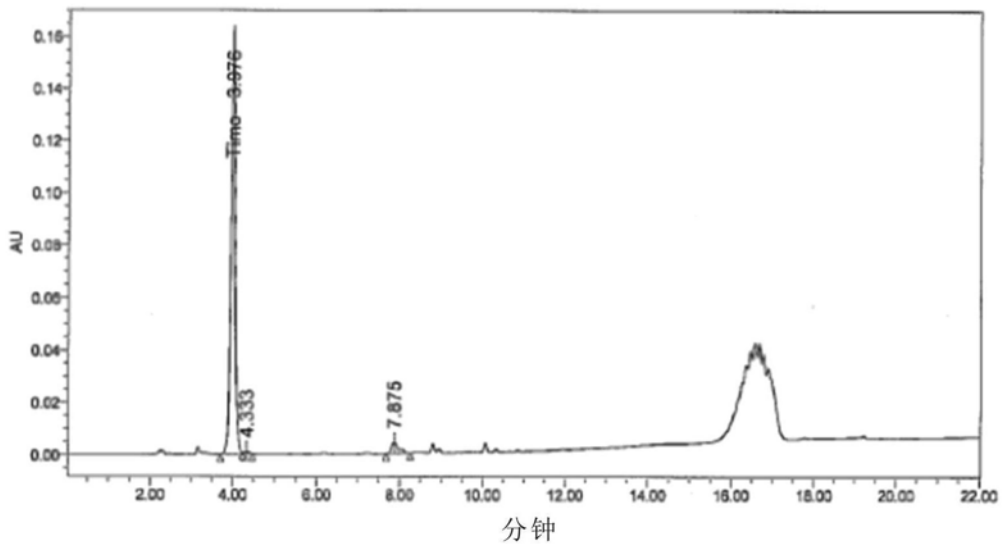


图19A

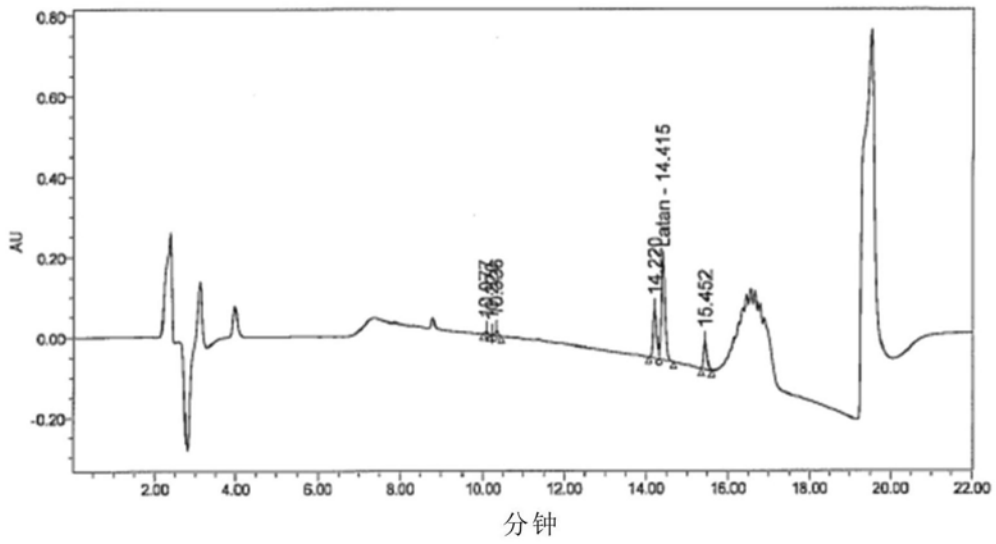


图19B

介质 (0.5ml PBS)
中的塞剂

在37°C下温育
和搅拌



图20

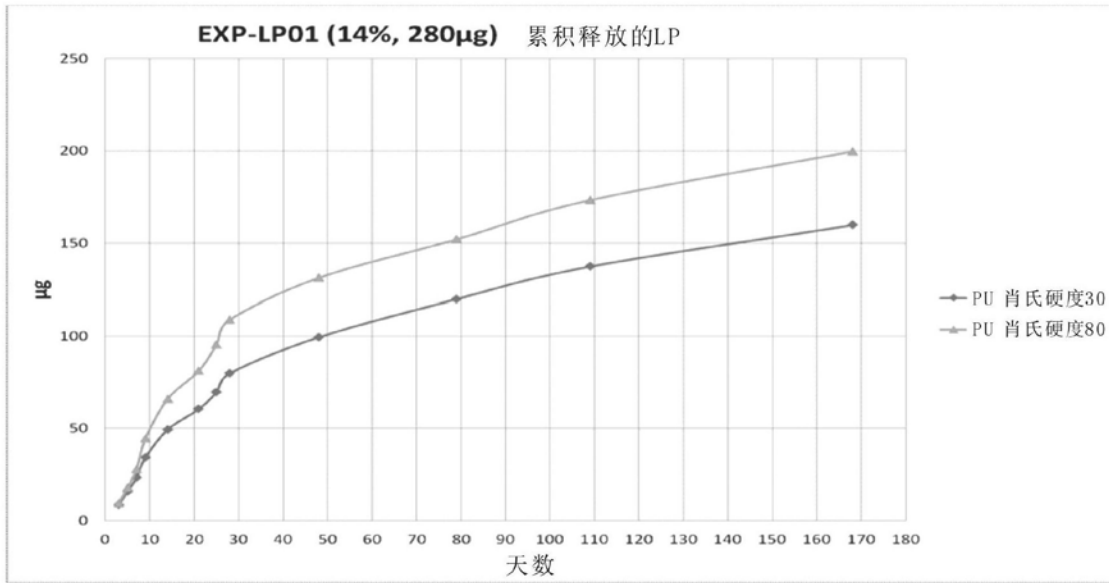


图21

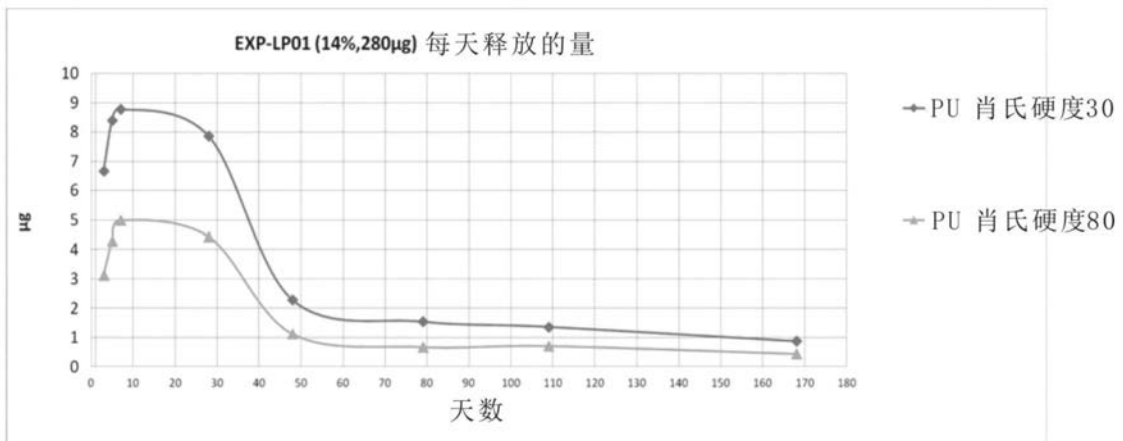


图22

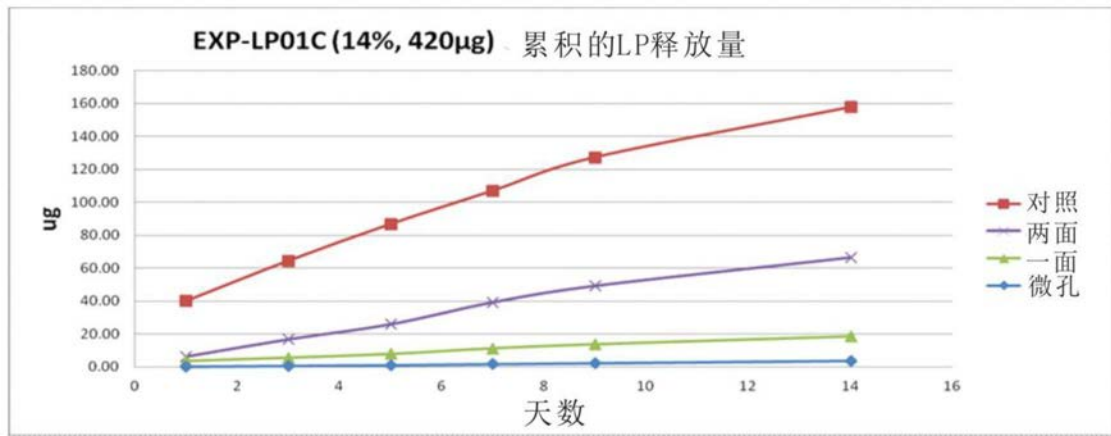


图23

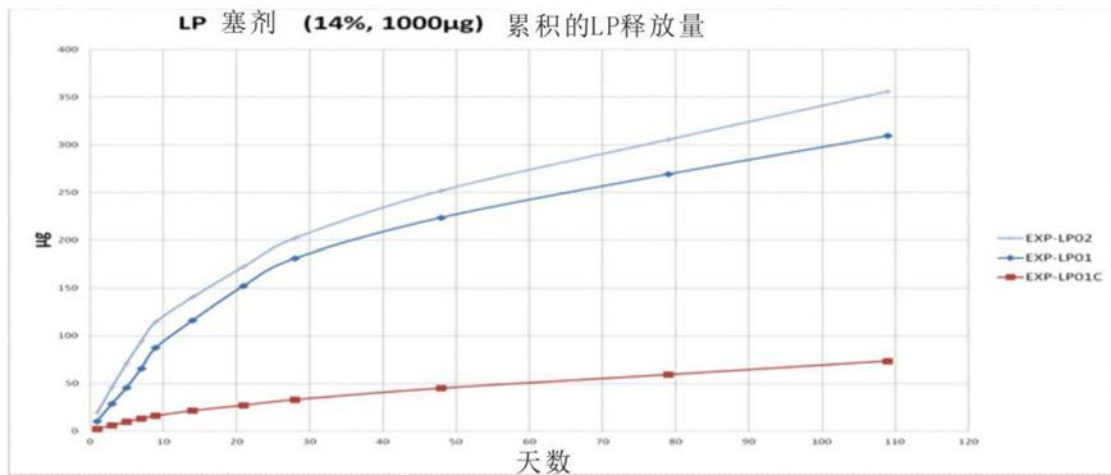


图24

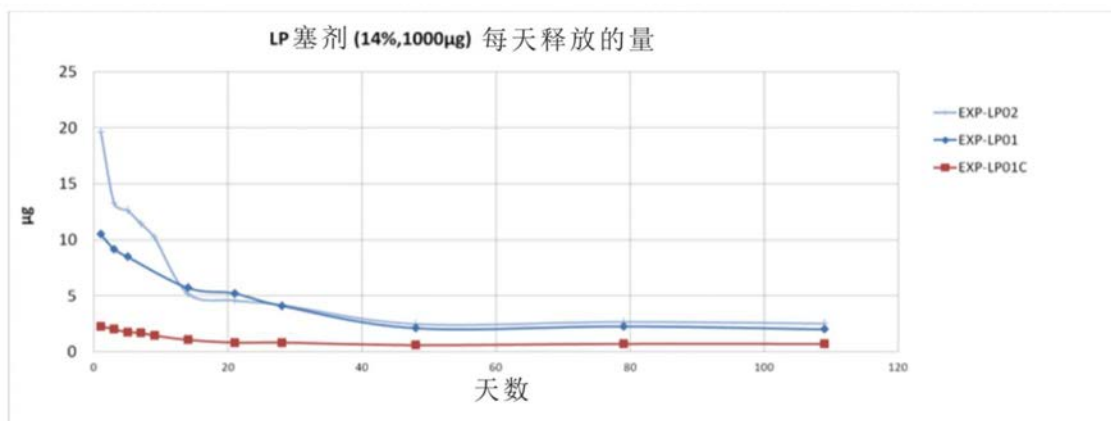


图25

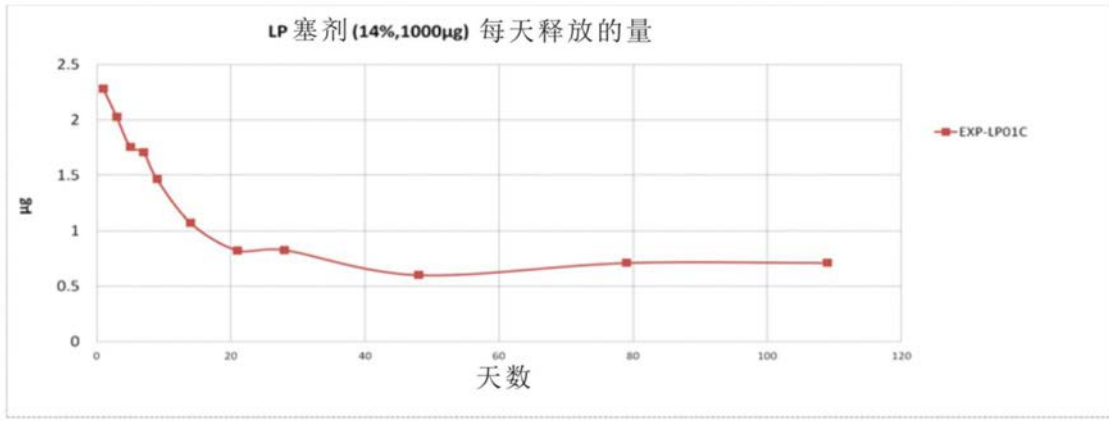


图26

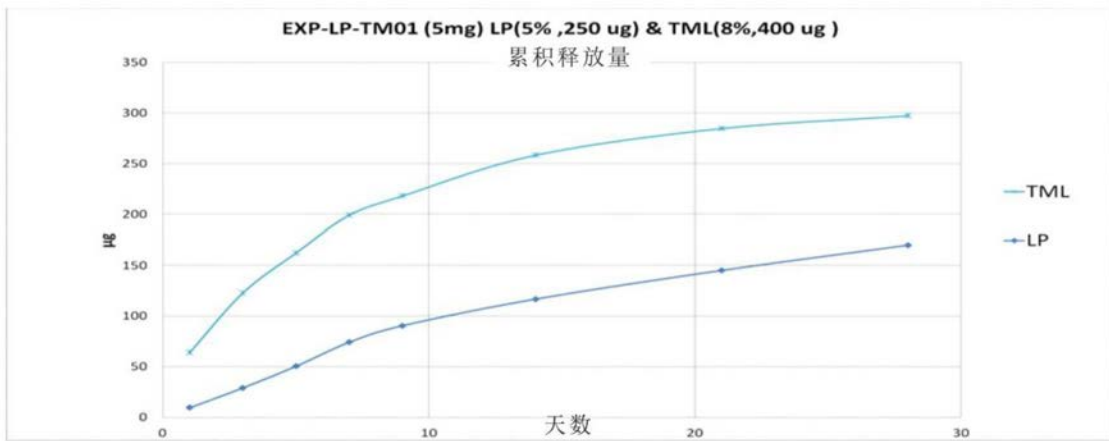


图27



图28A



图28B



图29



图30