



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103349799 B

(45) 授权公告日 2016.01.20

(21) 申请号 201310300219.9

A61K 9/00(2006.01)

(22) 申请日 2008.09.05

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/970,699 2007.09.07 US

60/970,709 2007.09.07 US

60/970,820 2007.09.07 US

61/049,317 2008.04.30 US

US 5283063 A, 1994.02.01, 全文.

WO 02/058667 A2, 2002.08.01, 全文.

WO 03/022242 A1, 2003.03.20, 全文.

US 2006/0020248 A1, 2006.01.26, 全文.

WO 2007/115259 A2, 2007.10.11, 全文.

WO 2008/094989 A2, 2008.08.07, 全文.

WO 2006/057859 A1, 2006.06.01, 全文.

US 2007/0243230 A1, 2007.10.18, 全文.

(62) 分案原申请数据

200880114948.2 2008.09.05

(73) 专利权人 马缇医疗股份有限公司

地址 美国特拉华

审查员 唐敏健

(72) 发明人 D·尤塔克赫德 R·W·清水 R·简

S·勃艾德 H·S·基福德

E·小德胡安 C·J·赖克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61L 31/16(2006.01)

权利要求书2页 说明书95页 附图43页

(54) 发明名称

用于持续释放治疗药物的药物核心

(57) 摘要

本发明涉及用于持续释放治疗药物的药物核心,可以通过将包括治疗药物和基质前体的液体混合物注射到护套主体中来生产固体药物核心插入物。注射可以在低于室温的温度进行。使混合物固化,以形成固体的药物-基质核心。治疗药物在大约室温可以是液体,其在基质材料中形成液滴的分散体。通过例如将管切割使固体药物核心的表面暴露,并且在被植入到患者体内时,固体药物核心的暴露表面释放治疗量的治疗药物。在一些实施方案中,插入物主体抑制治疗药物的释放,例如使用治疗药物实质上不能渗透的材料,使得所述治疗量通过暴露表面释放,从而避免释放治疗药物到非目标组织。

1. 用于植入物主体的药物插入物,所述植入物主体包括适合于布置在患者泪点内的泪管塞,其中所述药物插入物包括:

含有包含拉坦前列素和有机硅基质的固化的混合物的药物核心,其中所述拉坦前列素均匀地和均质地分散于混合物中,作为包裹体,其具有平均直径为 $6\ \mu\text{m}$,直径的标准偏差为 $2\ \mu\text{m}$;和

拉坦前列素基本上不能渗透的护套主体,其部分地覆盖所述固化的混合物,以提供至少一个暴露的表面。

2. 权利要求 1 的药物插入物,还包括在药物插入物的一个末端上的密封,其中第二末端是暴露的表面。

3. 权利要求 2 的药物插入物,其中,一个末端用 UV-可固化的粘合剂、通过钳夹、用加热焊接、或用端帽密封。

4. 权利要求 2 的药物插入物,其中,一个末端用氰基丙烯酸酯或环氧树脂密封。

5. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述插入物包括至少 5 重量%的拉坦前列素。

6. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述插入物包括 5 重量%至 50 重量%的拉坦前列素。

7. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述插入物包括 20 重量%至 40 重量%的拉坦前列素。

8. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述护套主体包括聚酰亚胺、PMMA、PET、不锈钢、或钛中的至少一种。

9. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述药物核心的长度为 0.80-0.95mm。

10. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述药物核心的截面大小为 0.006 英寸。

11. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述药物核心的截面大小为 0.012 英寸。

12. 权利要求 1 的药物插入物,其中,所述药物核心的截面大小为 0.025 英寸。

13. 权利要求 1 的药物插入物,其中, $14\ \mu\text{g}$ 的药物核心在 10-40 天表现出大约 100ng/天的洗脱速率,其中拉坦前列素来自浓度为 20%和药物重量为 $14\ \mu\text{g}$ 的 0.32mm 直径、0.95mm 长的药物核心。

14. 权利要求 1 的药物插入物,其中, $7\ \mu\text{g}$ 的药物核心从 10-20 天显示出大约 100ng/天的洗脱速率,其中拉坦前列素来自浓度为 10%和药物重量为 $7\ \mu\text{g}$ 的 0.32mm 直径、0.95mm 长的药物核心。

15. 生产用于植入物主体的药物插入物的方法,所述植入物主体包括适合于布置在患者泪点内的泪管塞,

所述方法包括

在低于 20°C 的挤出温度下将包含拉坦前列素和有机硅基质的混合物注射到前体护套主体中,使得前体护套主体实质上被填充,拉坦前列素实质上不能渗透所述前体护套主体,

将前体护套主体中的混合物固化在 NuSi 1 MED-6385 的催化剂的存在下进行,并且可以在最低 40°C 的温度、在至少 80%的相对湿度 (RH)、或二者同时存在的情况下进行,以提供包含前体药物核心的、固化的、经过填充的前体护套主体;和

将固化的、经过填充的前体护套主体分割形成多个药物插入物,其中药物核心平均直径为 $6\ \mu\text{m}$,直径的标准偏差为 $2\ \mu\text{m}$ 。

16. 权利要求 15 的方法,其中,固化的混合物的容积部分中的拉坦前列素的量与固化的混合物的任何其它相等容积部分内的拉坦前列素的量相差不超过 10%。

17. 权利要求 15 的方法,其中,多个药物插入物的每个中的拉坦前列素的量之间相差不超过 10%。

18. 权利要求 15 的方法,其中,所述分割固化的填充的前体护套主体包括用刀片或用激光切割固化的填充的前体护套主体。

19. 权利要求 15 的方法,其中,所述注射包括在至少 40psi 的压力下进行注射。

20. 权利要求 15 的方法,其中,注射所述混合物,使得前体护套主体以低于 0.5cm/sec 的速率被填充。

21. 权利要求 15 的方法,还包括每个药物插入物在其一个末端被密封,第二末端提供暴露的表面。

22. 权利要求 21 的方法,其中每个药物插入物在其一个末端用 UV-可固化的粘合剂、通过钳夹、用加热焊接、或用端帽密封。

23. 权利要求 21 的方法,其中每个药物插入物在其一个末端用氰基丙烯酸酯或环氧树脂密封。

24. 权利要求 22 或 23 的方法,另外包括用 UV 光辐射带有 UV-可固化的粘合剂的药物插入物。

25. 权利要求 22 或 23 的方法,另外包括在将其一个末端密封之后,将每个药物插入物插入到泪管塞的通道中。

26. 权利要求 15 的方法,其中,所述插入物包括至少 5 重量%的拉坦前列素。

27. 权利要求 15 的方法,其中,所述插入物包括 5 重量%至 50 重量%的拉坦前列素。

28. 权利要求 15 的方法,其中,所述插入物包括 20 重量%至 40 重量%的拉坦前列素。

29. 权利要求 15 的方法,其中,前体护套主体包括聚酰亚胺、PMMA、PET、不锈钢、或钛中的至少一种。

30. 生产泪管塞的方法,所述方法包括:

在低于 20°C 的挤出温度下将包含拉坦前列素和有机硅基质的混合物注射到前体护套主体中,使得前体护套主体实质上被填充,拉坦前列素实质上不能渗透所述前体护套主体,

将前体护套主体中的混合物固化在 NuSi 1 MED-6385 的催化剂的存在下进行,并且可以在最低 40°C 的温度、在至少 80% 的相对湿度、或二者同时存在的情况下进行,以提供包含前体药物核心的、固化的、经过填充的前体护套主体;和

将固化的、经过填充的前体护套主体分割形成多个药物插入物;

在药物插入物的一个末端密封每个药物插入物;和

将每个药物插入物插入到适合于在其中接受插入物的泪管塞的通道中,其中药物核心平均直径为 6 μ m,直径的标准偏差为 2 μ m。

用于持续释放治疗药物的药物核心

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 9 月 5 日, 申请号为 200880114948.2, 发明题目为“用于持续释放治疗药物的药物核心”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 根据 35U.S.C. § 119(e), 这个非临时申请要求 2007 年 9 月 7 日提交的 US60/970,699 ;2007 年 9 月 7 日提交的 US60/970,709 ;2007 年 9 月 7 日提交的 US60/970,820 和 2008 年 4 月 30 日提交的 US61/049,317 的优先权的权益。

[0004] 本申请的主题与 2007 年 4 月 2 日提交的美国专利申请 11/695,537 (律师案卷号 SLW2755.001US1) 的主题有关, 所述美国专利申请 11/695,537 要求 2006 年 12 月 26 提交的美国临时申请 60/871,864 的权益。

[0005] 本申请的主题与 2008 年 5 月 30 日提交的美国专利申请 61/057,246 (律师案卷号 SLW2755.036PRV) 和 2008 年 6 月 24 日提交的美国专利申请 61/132,927 (律师案卷号 SLW2755.036PV2)、以及与其一起提交的标题为“LACRIMAL IMPLANTS AND RELATED METHODS”的美国专利申请 _____ (律师案卷号 SLW2755.044US1 的主题有关。

背景技术

[0006] 在药物递送领域 (例如眼睛的药物递送), 患者和医生面临多种挑战。特别地, 治疗的重复性 (多次注射、每天滴注多次滴眼剂的方案)、相关费用和患者顺从性缺乏可以显著影响可用治疗的效果, 导致视力下降并且常常致盲。

[0007] 患者应用药物的顺从性 (例如, 滴注滴眼剂) 可能是不稳定的, 并在一些情况中患者可能不遵循所指导的治疗方案。顺从性缺乏包括不能滴注滴剂、不适当的技术 (滴注少于所需要的)、过度使用滴剂 (导致系统性副作用) 和使用未处方的滴剂或没有遵循需要多次滴注滴剂的治疗方案。许多药物可能需要患者一天滴注最多四次。

[0008] 除了顺从性之外, 至少一些滴眼剂药物的成本正在提高, 导致收入受限的一些患者面临购买基础药的选择而不是购买处方上的药。保险经常不能涵盖所处方滴眼剂药物的全部花费, 或者在一些情况中滴眼剂包含多种不同的药物。

[0009] 另外, 在很多情形中, 局部施用的药物具有约二小时内的最高眼睛作用, 之后应该进行额外的药物施用以维持治疗益处。另外, 自我给药或摄取药物方案的不一致性可以导致低于最佳的治疗。PCT 公开 W0 06/014434 (Lazar) 可能涉及与滴眼剂有关的这些和 / 或其它问题。

[0010] 眼睛药物递送的一个有前途的方法是放置植入物, 其接近眼睛的组织中释放药物。尽管这种方法可以提供一些优于滴眼剂的改进, 但是这个方法的一些潜在问题可以包括: 植入物在期望的组织位置的植入、植入物在期望的组织位置的保持和长时间以期望的治疗水平持续释放药物。例如在青光眼治疗的情况中, 对治疗医生的拜访可能是数月间隔, 药物从植入物的过早减少和 / 或过早释放可以导致在一部分的治疗时间所递送的药物不足。这可以导致患者潜在地发生视力减退或致盲。

[0011] 根据上述, 期望提供克服至少一些上述缺点的改进的药物递送植入物的生产方

法。

发明内容

[0012] 本发明涉及药物插入物以及在植入物主体中使用的包含治疗药物的药物核心的各种实施方案,所述植入物主体适合于布置在身体的组织、流体、腔、或管道中。所述植入物主体可以适合于被设置在患者的眼睛中或设置为邻近患者的眼睛。植入物在一段时间内对身体释放药物,例如释放到眼睛或周围组织中,或同时释放到眼睛和周围组织中,用于治疗医学上指示使用治疗药物的患者的疾患 (malcondition)。本发明还涉及生产所述药物插入物和药物核心的方法的各种实施方案,以及涉及使用包含所述药物插入物的植入物或药物插入物来治疗患者的方法的各种实施方案。

[0013] 在不同的实施方案中,本发明提供适合于布置在植入物内的药物插入物,适合于布置在患者眼睛内或与患者眼睛邻近的植入物,包括药物核心的药物插入物(所述药物插入物可以包括部分地覆盖药物核心的护套主体),所述药物核心包括治疗药物和基质(其中所述基质包括聚合物),所述护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将植入物插入到患者体内时控制药物从所述部分的释放,并由此限定适合于释放药物或其任何组合的药物核心的至少一个暴露表面,其中在药物核心的容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积的部分中的治疗药物的量相似。例如,治疗药物可以在整个基质中均匀地和均质地散布,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。例如,药物核心的容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相等。在不同的实施方案中,药物插入物可以适合于将药物释放到眼睛、周围组织、系统、或其任何组合,和 / 或用于为眼睛、周围组织、系统、或其任何组合提供治疗药物的持续释放。

[0014] 在不同的实施方案中,本发明提供多个如上所述的药物插入物,其中所述多个插入物中的每一个包括在其内部分别散布的相似量的药物。例如,其中分别散布的药物的相似量可以在其间有不大于约 30% 的变化。例如,其中分别散布的药物的相似量可以在其间有不大于约 20% 的变化。例如,其中分别散布的药物的相似量可以在其间有不大于约 10% 的变化。例如,其中分别散布的药物的相似量可以在其间有不大于约 5% 的变化。

[0015] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置到药物插入物或植入物中的包括治疗药物和基质的药物核心,其中基质包括聚合物,所述药物插入物或植入物适合于布置在患者眼睛内或与患者眼睛邻近,其中治疗药物均匀地并均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体;其中药物核心的容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任

何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量是相同的。在不同的实施方案中,药物插入物可以适合于将药物释放到眼睛、周围组织、系统、或其任何组合,和 / 或用于为眼睛、周围组织、系统、或其任何组合提供治疗药物的持续释放。

[0016] 在不同的实施方案中,本发明提供用于对患者持续递送治疗药物的植入物,其中整个植入物包括药物核心,所述药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物。可以选择性地使用多孔性或吸收性材料来制作整个植入物或可以被活性剂饱和的塞子 (plug)。

[0017] 在不同的实施方案中,本发明提供填充的前体护套,其适合于通过将填充的前体护套分割开来生产多个药物插入物,每个药物插入物适合于布置在相应的植入物内部,所述植入物适合于布置在患者的眼睛内或与患者的眼睛邻近,所示填充的前体护套包括前体护套主体和其中包含的前体药物核心,所述前体药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体,其中前体药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等的容积部分中的治疗药物的量相似,所述前体护套主体基本上是药物不能渗透的,在将插入物设置在植入物中并将植入物插入到患者体内时,由其分割得到的多个插入物中的每一个都适合于释放药物,由填充的前体护套分割得到的多个插入物的每一个的相应护套主体设置在多个插入物的每一个的相应药物核心的一部分上,以抑制药物从所述部分的释放,并由此限定适合于释放药物的药物核心的至少一个暴露表面。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量是相同的。在不同的实施方案中,所述药物插入物可以适合于将药物释放到眼睛、周围组织、系统、或其任何组合,和 / 或用于为眼睛、周围组织、系统、或其任何组合提供治疗药物的持续释放。

[0018] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置在患者眼睛中或布置为与患者的眼睛邻近的植入物主体,所述植入物主体包括其中适合于接受药物插入物的通道,使得在将药物插入物设置在植入物内并将植入物设置在眼睛中或设置为与眼睛邻近时,药物插入物的暴露表面暴露于泪液下,所述药物插入物包括药物基本上不能渗透的护套主体,其中包含包括治疗药物和基质的药物核心,所述基质包括聚合物,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物至少部分地在基质内形成固体或液体包裹体,其中在药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似,所述主体包括生物相容的材料并且适合于被保持在眼睛中或保持为与眼睛邻

近持续一段时间。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量是相同的。在不同的实施方案中,所述药物插入物可以适合于将药物释放到眼睛、周围组织、系统、或其任何组合,和 / 或用于为眼睛、周围组织、系统、或其任何组合提供治疗药物的持续释放。

[0019] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置在患者眼睛中或布置为与患者的眼睛邻近的植入物主体,所述植入物主体包括其中适合于接受药物核心的通道,使得在将药物核心设置在植入物内并将植入物设置在眼睛中或设置为与眼睛邻近时,药物核心的暴露表面暴露于泪液,所述药物核心包括治疗药物和基质,所述基质包括聚合物,其中在药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似,其中治疗药物在基质中充分可溶,使得在将植入物主体设置在眼睛中或设置为与眼睛邻近时从药物核心的暴露表面向与所述暴露表面接触的泪液释放治疗量的药物,所述主体包括生物相容的材料并且适合于被保持在眼睛内或与眼睛邻近保持一段时间。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何相等容积部分的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何相等容积部分的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何相等容积部分的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何相等容积部分的治疗药物的量相差不大于约 5%。在不同的实施方案中,药物核心可以适合于将药物释放到眼睛、周围组织、系统、或其任何组合,和 / 或用于为眼睛、周围组织、系统、或其任何组合提供治疗药物的持续释放。

[0020] 在不同的实施方案中,本发明提供生产用于适合于布置在患者的眼睛内或与患者的眼睛邻近的植入物主体的药物插入物的方法,所述插入物包括药物核心,药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似,护套主体设置在药物核心的一部分上,用于抑制药物从所述部分的释放并由此限定在将植入物插入到患者体内时适合于释放药物的药物核心的至少一个暴露表面;所述方法包括在低于约 20°C 的低于环境温度将包括基质前体和药物的混合物注射到护套主体中,使得护套主体基本上被填充;然后使包括基质前体的混合物在护套主体内固化,以形成药物插入物,使得在其中形成具有暴露表面的药物核心。在不同的实施方案中,所述药物插入物可以适合于将药物释放到眼睛、周围组织、系统、或其任何组合,和 / 或用于为眼睛、周围组织、系统、或其任何组合提供治疗药物的持续释放。

[0021] 在不同的实施方案中,本发明提供生产用于适合于布置在患者的眼睛内或与患者

的眼睛邻近的植入物主体的药物插入物的方法,所述方法包括在低于约 20℃ 的低于环境温度将包括治疗药物和基质前体的混合物注射到前体护套主体中,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似,所述前体护套主体是药物基本上不能渗透的,使得前体护套大体上被填充,以提供被填充的前体护套;然后使混合物固化,使得在前体护套主体内形成前体药物核心,然后将填充的前体护套分割,由其形成多个药物插入物,其中每个药物插入物包括药物核心和护套主体,所述护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将插入物设置在植入物中并将植入物插入到患者体内时,抑制药物从所述部分的释放并由此限定药物核心的至少一个暴露表面;每个插入物适合于配合在相应的植入物主体内并用于通过插入物的暴露表面对泪液释放治疗量的药物;其中所述多个药物插入物中的每一个具有大体上相同的长度,其中从填充的前体护套分割得到的所述多个药物插入物中的每一个中的药物量是相似的。

[0022] 例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。例如,多个药物插入物中的每一个的药物量可以在其间变化不大于约 30%。例如,多个药物插入物中的每一个的药物量可以在其间变化不大于约 20%。例如,多个药物插入物中的每一个的药物量可以在其间变化不大于约 10%。例如,多个药物插入物中的每一个的药物量可以在其间变化不大于约 5%。

[0023] 在另外的实施方案中,生产药物插入物的方法另外包括,在如本文中所述的固化步骤之后,在将填充的护套主体分割为多个药物插入物之前或之后将药物核心从护套主体中挤出,从而形成不带护套主体材料的药物核心。

[0024] 在不同的实施方案中,使用上述方法生产用于为患者持续递送治疗药物的植入物,其中整个植入物包括药物核心,药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物。可以选择性地使用多孔性或吸收性材料来制作整个植入物或可以被活性剂饱和的塞子。在其它实施方案中,将本文中所述的治疗药物和基质添加到模具中以形成药物核心;然后使药物核心固化,然后作为用于为患者持续递送治疗药物的植入物使用。

[0025] 在不同的实施方案中,本发明提供了用本发明方法制造的药物插入物。

[0026] 在不同的实施方案中,本发明提供治疗有需要的患者的疾患的方法,包括将本发明的包括药物插入物的植入物、或本发明的药物核心、或本发明的通过分割填充的前体护套得到的药物核心、或本发明的药物植入物、或通过本发明的方法制备的药物插入物设置在患者的眼睛中或设置为邻近患者的眼睛,使得药物被释放到身体组织或流体中,其中所述治疗药物适合于治疗所述疾患。

[0027] 在不同的实施方案中,本发明提供本发明的药物插入物、或本发明的药物核心、或通过分割本发明的填充的前体护套得到的药物核心、或本发明的药物植入物、或通过本发

明的方法制备的药物插入物用于生产植入物的用途,所述植入物适合于治疗有需要的患者的疾患。

[0028] 在不同的实施方案中,本发明提供适合于设置在泪管塞(泪管塞)内用于对眼睛持续释放拉坦前列素以便治疗青光眼的药物插入物,所述插入物包括核心和部分地覆盖所述核心的护套主体,所述核心包括拉坦前列素和基质,其中基质包括有机硅聚合物,拉坦前列素作为液滴被包含在有机硅内,其中药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相似,护套主体设置在核心的一部分上,用于抑制拉坦前列素从所述部分的释放,没有被护套主体覆盖的核心的暴露表面适合于对眼睛释放拉坦前列素。

[0029] 在不同的实施方案中,本发明提供适合于设置在泪管塞(泪管塞)内用于对眼睛持续释放环孢菌素以便治疗干眼或炎症的药物插入物,所述插入物包括核心和部分地覆盖所述核心的护套主体,所述核心包括环孢素和基质,其中基质包括聚氨酯聚合物,环孢素被包含在聚氨酯内,其中药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相似,护套主体设置在核心的一部分上,用于抑制环孢素从所述部分的释放,没有被护套主体覆盖的核心的暴露表面适合于对眼睛释放环孢素。

[0030] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置在植入物内的药物插入物,所述植入物适合于布置在身体的腔、组织、管道、或流体内或布置为与所述腔、组织、管道、或流体邻近,用于对所述腔、组织、管道、或流体或周围组织或其任何组合持续释放治疗药物,所述插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似,所述护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将植入物插入到患者体内时抑制药物从所述部分的释放并由此限定适合于对所述腔、组织、管道、或流体或周围组织或其任何组合释放药物的至少一个暴露表面。

[0031] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置在植入物内的药物插入物,所述植入物适合于布置在患者的眼睛内或布置为与患者的眼睛邻近,用于提供治疗药物的系统性持续释放,所述插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似,护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将植入物插入到患者体内时抑制药物从所述部分的释放并由此限定适合于系统地释放药物的药物核心的至少一个暴露表面。

[0032] 在不同的实施方案中,本发明提供包括治疗药物和基质的药物核心(其中基质包括聚合物),用于作为药物插入物或植入物或布置到药物插入物或植入物中,所述药物插入物或植入物适合于布置在身体的腔、组织、管道、或流体中或布置为与身体的腔、组织、管道、或流体邻近,用于提供治疗药物对所述腔、管道、组织、或周围组织或其任何组合的持续释放,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体;其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的

任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0033] 在不同的实施方案中,本发明提供包括治疗药物和基质的药物核心(其中基质包括聚合物),用于作为药物插入物或植入物或布置到药物插入物或植入物中,所述药物插入物或植入物适合于被布置在患者的眼睛内或布置为与患者眼睛邻近,用于提供治疗药物的系统性持续释放,其中治疗药物均匀地和均质地散布在整个基质中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体;其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。所述药物核心可以通过将包含治疗药物的基质模制为适当的形状而形成到植入物或药物插入物中。这种形式的植入物没有护套或外部的植入物主体或外壳。

[0034] 尽管旨在不作为对本发明的限制,应该理解,治疗药物通过基质转移到表面,从而药物被体液分散、溶解、或以其它方式夹带,用于递送到目标组织。所述转移可以是扩散、分子间相互作用、结构域形成和转移、体液输注到基质中或其它机制的结果和/或受其影响。对于对眼睛的递送,治疗量的药物转移到基质的暴露表面,从而泪液冲走药物用于递送到一个或多个目标组织。

[0035] 为了更好地举例说明本文中所述的本发明,如下提供本发明的示例性方面和实施方案的非限制性列表。

[0036] 方面 A1 涉及用于布置在植入物内的药物插入物,所述植入物适合于布置在身体的腔、组织、管道、或流体内或与其邻近,所述插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,药物核心包括治疗药物和基质,基质包括聚合物,护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将植入物插入到患者体内时抑制药物从所述部分的释放并由此限定适合于对腔、组织、管道、或流体、或其任何组合释放药物的药物核心的至少一个暴露表面,并且其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0037] 实施方案 A2 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物核心的容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。

[0038] 实施方案 A3 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物核心的容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。

[0039] 实施方案 A4 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物核心的容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。

[0040] 实施方案 A5 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物核心的容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0041] 实施方案 A6 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述植入物是泪管塞。

[0042] 实施方案 A7 涉及方面 A1 的多个药物插入物,其中所述多个插入物的每一个都包括相对于其它所述多个插入物为相似浓度的药物。

[0043] 实施方案 A8 涉及实施方案 7 的多个药物插入物,其中所述药物的相似浓度之间相差不大于约 30%。

[0044] 实施方案 A9 涉及实施方案 7 的多个药物插入物,其中所述药物的相似浓度之间相差不大于约 20%。

[0045] 实施方案 A10 涉及实施方案 7 的多个药物插入物,其中所述药物的相似浓度之间

相差不大于约 10%。

[0046] 实施方案 A11 涉及实施方案 7 的多个药物插入物,其中所述药物的相似浓度之间相差不大于约 5%。

[0047] 实施方案 A12 涉及方面 A1 的药物插入物,其中在将植入物插入到患者体内时,所述暴露表面适合于在至少几天的时间段将治疗量的药物释放到泪液中。

[0048] 实施方案 A13 涉及实施方案 7 的多个药物插入物,其中在将植入物插入到患者体内时,所述多个药物插入物中的每一个的暴露表面适合于在至少几天的时间段内释放治疗量的药物到泪液中,其中由所述多个药物插入物中的每一个释放的药物的治疗量是相似的。

[0049] 实施方案 A14 涉及实施方案 A13 的多个,其中由多个插入物中的每一个释放的药物的治疗量其间变化不大于约 30%。

[0050] 实施方案 A15 涉及实施方案 A13 的多个,其中由多个插入物中的每一个释放的药物的治疗量其间变化不大于约 20%。

[0051] 实施方案 A16 涉及实施方案 A13 的多个,其中由多个插入物中的每一个释放的药物的治疗量其间变化不大于约 10%。

[0052] 实施方案 A17 涉及实施方案 A13 的多个,其中由多个插入物中的每一个释放的药物的治疗量其间变化不大于约 5%。

[0053] 实施方案 A18 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物核心包括约 0.1 重量%-约 50 重量% 的药物。

[0054] 实施方案 A19 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述基质包括不能生物降解的有机硅或聚氨酯、或其组合。

[0055] 实施方案 A20 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述护套主体包括聚合物或金属,所述聚合物包括聚酰亚胺、PMMA、或 PET 中的至少一种,其中所述聚合物是挤出的或浇铸的,所述金属包括不锈钢或钛。

[0056] 实施方案 A21 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述药物包括青光眼药物、拟毒蕈碱药、 β 阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素或前列腺素类似物;抗炎药;抗感染药;干眼药物;或其任何组合。

[0057] 实施方案 A22 涉及实施方案 A21 的药物插入物,其中抗炎药包括类固醇、软性类固醇、或 NSAID 以及具有止痛性质的其它化合物。

[0058] 实施方案 A23 涉及实施方案 A21 的药物插入物,其中抗感染药包括抗生素、抗病毒药、或抗真菌剂。

[0059] 实施方案 A24 涉及实施方案 A21 的药物插入物,其中干眼药物包括环孢素、抗组胺药、肥大细胞稳定剂诸如奥洛他定、缓和剂、或透明质酸钠。

[0060] 实施方案 A25 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述药物包括拉坦前列素,且药物插入物中的药物量为约 10-50 μ g。

[0061] 实施方案 A26 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物插入物包括调节释放速率的材料,包括惰性填料材料、盐、表面活性剂、分散剂、第二聚合物、低聚物、或其组合。

[0062] 实施方案 A27 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述药物核心是大体上圆柱形的,具有轴,其中药物核心的暴露表面设置在圆柱形的一端上,并且由护套主体覆盖的药物核

心的表面构成所述圆柱形表面的其余部分。

[0063] 实施方案 A28 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述药物溶解在药物核心内的基质中。

[0064] 实施方案 A29 涉及实施方案 A28 的药物插入物,其中药物包括环孢素,基质包括聚氨酯。

[0065] 实施方案 A30 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述药物至少部分地作为多个固体或液体包裹体存在于整个基质中,所述包裹体包括在低于约 25°C 的温度下直径不大于约 100 μm 的药物液滴(在药物在低于约 25°C 为液体时),或者所述包裹体包括直径不大于约 100 μm 的药物粒子(在药物在低于约 25°C 为固体时)。

[0066] 实施方案 A31 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中平均包裹体直径和包裹体的总体内的多个包裹体直径的粒径分布对于药物从药物核心释放给患者的速率有影响。

[0067] 实施方案 A32 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中包裹体的平均直径小于约 20 μm 。

[0068] 实施方案 A33 涉及实施方案 A32 的药物插入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 8 μm 。

[0069] 实施方案 A34 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中包裹体的平均直径小于约 15 μm 。

[0070] 实施方案 A35 涉及实施方案 A34 的药物插入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 6 μm 。

[0071] 实施方案 A36 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中包裹体的平均直径小于约 10 μm 。

[0072] 实施方案 A37 涉及实施方案 A36 的药物插入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 4 μm 。

[0073] 实施方案 A38 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中包裹体的直径分布为单分散性分布。

[0074] 实施方案 A39 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中包裹体主要包括约 0.1 μm -约 50 μm 的截面大小。

[0075] 实施方案 A40 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中药物在基质中形成包裹体,其在低于约 25°C 时为液体的物理状态。

[0076] 实施方案 A41 涉及实施方案 A40 的药物插入物,其中基本上所有的包裹体为在基质内的直径小于约 30 μm 的药物液体。

[0077] 实施方案 A42 涉及实施方案 A40 的药物插入物,其中所述液滴的平均直径小于约 10 μm 。

[0078] 实施方案 A43 涉及实施方案 A42 的药物插入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 4 μm 。

[0079] 实施方案 A44 涉及实施方案 A40 的药物插入物,其中所述药物是拉坦前列素。

[0080] 实施方案 A45 涉及实施方案 A30 的药物插入物,其中药物在基质中形成包裹体,其在低于约 25°C 时为固体的物理状态。

[0081] 实施方案 A46 涉及实施方案 A45 的药物插入物,其中基本上所有的包裹体为在基

质内的直径小于约 30 μm 的药物粒子。

[0082] 实施方案 A47 涉及实施方案 A45 的药物插入物,其中在基质内的平均粒子直径为约 5–50 μm 。

[0083] 实施方案 A48 涉及实施方案 A45 的药物插入物,其中所述药物是比马前列素、奥洛他定、或环孢素。

[0084] 实施方案 A49 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述核心包括两种或更多种治疗药物。

[0085] 实施方案 A50 涉及方面 A1 的药物插入物,其中所述药物核心包括第一药物核心和第二药物核心。

[0086] 实施方案 A51 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中药物插入物包括设置在护套主体内的两个药物核心,第一药物核心包括第一药物和第一基质,第二药物核心包括第二药物和第二基质,其中第一药物和第二药物是不同的,并且其中第一基质和第二基质彼此相同或不同;所述植入物主体包括适合于接受设置在护套主体内的第一和第二核心的孔口,在护套内的所述药物核心适合于被设置在植入物主体的孔口内。

[0087] 实施方案 A52 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一基质和第二基质在组合物、暴露表面的面积、表面活性剂、交联剂、添加剂、基质材料、制剂、调节释放速率的试剂、或稳定性中的至少一个方面彼此不同。

[0088] 实施方案 A53 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物核心和第二药物核心设置在护套主体内,使得在将药物插入物设置在植入物主体内并将植入物主体设置在患者眼睛中或者设置为邻近患者眼睛时第一药物核心具有直接暴露于泪液的表面,第二药物核心不具有直接暴露于泪液的表面。

[0089] 实施方案 A54 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物核心和第二药物核心并排设置在护套主体内。

[0090] 实施方案 A55 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物核心和第二药物核心各自为圆柱形并在带有护套主体的情况下设置,在将药物插入物设置在植入物主体内时,第一药物核心的位置靠近植入物主体的孔口的近端,第二药物核心的位置靠近孔口的远端。

[0091] 实施方案 A56 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物核心和第二药物核心各自为圆柱形,条件是第一药物核心具有第一中心开口,药物核心同心地定位在位于适合于接受药物插入物的植入物主体孔口内的护套主体内,而第二药物核心构造为配合在第一药物核心的第一中心开口内。

[0092] 实施方案 A57 涉及实施方案 A56 的药物插入物,其中第一和第二药物核心同心地定位在植入物主体的孔口内,第一药物核心具有暴露第一内表面的第一中心开口,第二药物核心具有暴露第二内表面的第二中心开口,第二药物核心构造为配合在第一药物核心的第一中心开口内,并且其中所述孔口从植入物主体的近端向远端延伸,从而在将植入物主体插入到患者体内时,适合于允许泪液通过所述孔口并接触第一和第二中心开口的第一和第二内表面并释放第一和第二治疗药物到患者的泪管中。

[0093] 实施方案 A58 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一治疗药物具有其中在整个第一时间段内以治疗水平释放第一药物的释放特征,第二治疗药物具有在整个第二时间

段内以治疗水平释放第二药物的第二释放特征。

[0094] 实施方案 A59 涉及实施方案 A58 的药物插入物,其中第一时间段和第二时间段为一周到五年。

[0095] 实施方案 A60 涉及实施方案 A58 的药物插入物,其中第一释放特征和第二释放特征是大体上相同的。

[0096] 实施方案 A61 涉及实施方案 A58 的药物插入物,其中第一释放特征和第二释放特征是不同的。

[0097] 实施方案 A62 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物核心和第二药物核心中的任何包裹体分别具有小于约 20 μm 的平均直径。

[0098] 实施方案 A63 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物核心和第二药物核心中的任何包裹体分别具有小于约 8 μm 的直径标准偏差。

[0099] 实施方案 A64 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中植入物主体包括从植入物主体的近端向远端延伸的中心孔,以便适合于在将植入物主体设置在眼睛中或设置为邻近眼睛时,允许泪液通过植入物主体并将第一和第二治疗药物释放到泪液中并进入患者的泪管。

[0100] 实施方案 A65 涉及实施方案 A50 的药物插入物,其中第一药物为患者提供第一作用和副作用,第二药物提供减轻或对抗第一药物的副作用的第二作用。

[0101] 实施方案 A66 涉及实施方案 A50 的药物插入物,另外包括在第一基质、第二基质、或其二者内设置浸渍有药物的多孔性材料,其中浸渍有药物的多孔性材料适合于在将包含药物核心的植入物设置在泪点 (punctum) 内时允许泪液在持续的时间段以治疗水平从浸渍有药物的多孔性材料释放第一药物、第二药物、或其二者,并且其中浸渍有药物的多孔性材料是在接触泪液时可以从第一直径膨胀到第二直径的凝胶材料。

[0102] 实施方案 A67 涉及实施方案 A66 的药物插入物,其中第二直径比第一直径大大约 50%。

[0103] 实施方案 A68 涉及实施方案 A66 的药物插入物,其中浸渍有药物的多孔性材料是 HEMA 亲水性聚合物。

[0104] 实施方案 A69 涉及方面 A1 的药物插入物,其中基质包括聚氨酯聚合物或共聚物。

[0105] 实施方案 A70 涉及实施方案 A69 的药物插入物,其中所述聚氨酯聚合物或共聚物包括脂肪族的聚氨酯、芳香族聚氨酯、形成水凝胶的聚氨酯材料、亲水性聚氨酯、或其组合。

[0106] 实施方案 A71 涉及实施方案 A69 的药物插入物,其中所述聚氨酯聚合物或共聚物包括适合于在接触含水介质时膨胀的水凝胶,且护套主体具有充分的弹性以便响应水凝胶的膨胀而扩大。

[0107] 实施方案 A72 涉及实施方案 A71 的药物插入物,其中所述膨胀适合于将植入物主体保持在患者的泪管内。

[0108] 实施方案 A73 涉及实施方案 A69 的药物插入物,其中所述治疗药物包括环孢素或奥洛他定、环孢素或奥洛他定的前体药物或衍生物、或其任何组合。

[0109] 实施方案 A74 涉及实施方案 A73 的药物插入物,其中环孢素或奥洛他定、或环孢素前体药物或衍生物、或奥洛他定前体药物或衍生物、或其组合与聚氨酯聚合物或共聚物的重量比为约 1 重量%—约 70 重量%。

[0110] 实施方案 A75 涉及方面 A1 的药物插入物,其中核心中的药物浓度在药物核心的紧邻暴露表面的部分、暴露表面远端的部分、以及设置在邻近部分和远端部分之间的部分是相似的。

[0111] 实施方案 A76 涉及实施方案 A75 的药物插入物,其中所述邻近部分的长度至少为约药物核心长度的十分之一。

[0112] 实施方案 A77 涉及方面 A1 的药物插入物,其中药物插入物或植入物于适合于布置在患者的眼睛内或布置为与患者的眼睛邻近。

[0113] 实施方案 A78 涉及方面 A1 的药物插入物,其中: a) 治疗药物均匀地和均质地分散在整个基质中;或 b) 治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。

[0114] 方面 A1 以及实施方案 A2 到 A76 的药物插入物方面和实施方案可以任何方式组合,只要所述组合不是自相矛盾的。例如,实施方案 A6 可以与实施方案 A2 到 A5 中的任一项组合。这些组合意在提供与多项从属权利要求以及多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得前述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0115] 方面 B1 涉及适合于布置到药物插入物或植入物中或者作为药物插入物或植入物布置的包括治疗药物和基质的药物核心、适合于布置在患者身体的腔、组织、管道、或流体内部或与其相邻的药物插入物或植入物,所述基质包括聚合物,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0116] 实施方案 B2 涉及方面 B1 的药物核心,其中药物插入物或植入物适合于布置在患者的眼睛内或与其邻近。

[0117] 实施方案 B3 涉及方面 B1 的核心,其中: a) 治疗药物均匀地和均质地分散在整个基质中;或 b) 治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。

[0118] 实施方案 B4 涉及方面 B1 的药物核心,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。

[0119] 实施方案 B5 涉及方面 B1 的药物核心,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。

[0120] 实施方案 B6 涉及方面 B1 的药物核心,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。

[0121] 实施方案 B7 涉及方面 B1 的药物核心,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0122] 实施方案 B8 涉及方面 B1 的药物核心,其中治疗药物均匀地和均质地分布在整个基质中。

[0123] 实施方案 B9 涉及方面 B1 的药物核心,其中治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。

[0124] 实施方案 B10 涉及方面 B1 的药物核心,其中治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体,其中包裹体的平均直径小于约 20 μm 。

[0125] 实施方案 B11 涉及实施方案 B10 的药物核心,其中包裹体直径的标准偏差小于约 8 μm 。

[0126] 实施方案 B12 涉及方面 B1 的药物核心,其中治疗药物在基质内至少部分地形成固

体或液体包裹体,其中包裹体的平均直径小于约 $10\ \mu\text{m}$ 。

[0127] 实施方案 B13 涉及实施方案 B12 的药物核心,其中包裹体直径的标准偏差小于约 $4\ \mu\text{m}$ 。

[0128] 实施方案 B14 涉及方面 B1 的药物核心,其中在药物核心的近端部分附近、在中间部分附近以及在远端部分附近的相等容积部分中的治疗药物的量是相似的。

[0129] 实施方案 B15 涉及实施方案 B14 的药物核心,其中治疗药物的量相差不大于约 30%。

[0130] 实施方案 B16 涉及实施方案 B14 的药物核心,其中治疗药物的量相差不大于约 20%。

[0131] 实施方案 B17 涉及实施方案 B14 的药物核心,其中治疗药物的量相差不大于约 10%。

[0132] 实施方案 B18 涉及实施方案 B16 的药物核心,其中所述量相差不大于约 5%。

[0133] 实施方案 B19 涉及方面 B1 的药物核心,其中聚合物包括不能生物降解的有机硅或聚氨酯、或其组合。

[0134] 实施方案 B20 涉及方面 B1 的药物核心,其中所述治疗药物包括青光眼药物、拟毒蕈碱药、 β 阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素或前列腺素类似物、抗炎药、抗感染药、干眼药物、或其任何组合。

[0135] 实施方案 B21 涉及实施方案 B20 的药物核心,其中抗炎药包括类固醇、软性类固醇、或 NSAID 和 / 或具有止痛性质的其它化合物。

[0136] 实施方案 B22 涉及实施方案 B20 的药物核心,其中所述抗感染药包括抗生素、抗病毒药、或抗真菌剂。

[0137] 实施方案 B23 涉及实施方案 B20 的药物核心,其中所述干眼药物包括环孢素、抗组胺药和肥大细胞稳定剂、奥洛他定、缓和剂、或透明质酸钠。

[0138] 实施方案 B24 涉及方面 B1 的药物核心,其中所述聚合物包括有机硅。

[0139] 实施方案 B25 涉及方面 B1 的药物核心,其中所述治疗药物包括环孢素,聚合物包括聚氨酯。

[0140] 实施方案 B26 涉及方面 B1 的药物核心,包括调节释放速率的材料,所述调节释放速率的材料包括惰性填料材料、盐、表面活性剂、分散剂、第二聚合物、低聚物、或其组合。

[0141] 实施方案 B27 涉及方面 B1 的药物核心,其设置在护套主体内。

[0142] 实施方案 B28 涉及方面 B1 的药物核心,其形成为植入物主体的形状,用于布置在患者身体的腔、组织、管道、或流体中或与其邻近。

[0143] 方面 B1 和实施方案 B2 到 B28 的药物核心方面和实施方案可以以任何方式组合,只要所述组合不是自相矛盾。例如,实施方案 B6 可以与实施方案 B2 到 B5 中的任一项组合。这些组合意在提供与多项从属权利要求以及多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得前述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0144] 方面 C1 涉及填充的前体护套,其包括包含有前体药物核心的前体护套主体,药物核心包括治疗药物和基质,基质包括聚合物,药物基本上不能渗透所述前体护套主体,其中前体药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部

分中的治疗药物的量相似。

[0145] 实施方案 C2 涉及方面 C1 的填充的前体护套,其适合于通过分割填充的前体护套来生产多个药物插入物,每个药物插入物适合于被布置在相应的植入物内,所述植入物适合于布置在身体的腔、组织、管道或流体内或与其相邻近。

[0146] 实施方案 C3 涉及方面 C1 的填充的前体护套,其中所述植入物适合于布置在患者眼睛内或与患者眼睛相邻近。

[0147] 实施方案 C4 涉及方面 C1 的前体护套,其中前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。

[0148] 实施方案 C5 涉及方面 C1 的前体护套,其中前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。

[0149] 实施方案 C6 涉及方面 C1 的前体护套,其中前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。

[0150] 实施方案 C7 涉及方面 C1 的前体护套,其中前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0151] 实施方案 C8 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述多个插入物的第一插入物中的药物量与所述多个插入物中的任何其它插入物中的药物量相似。

[0152] 实施方案 C9 涉及实施方案 C8 的前体护套,其中第一插入物中的药物量与任何其它插入物中的药物量相比相差不大于约 30%。

[0153] 实施方案 C10 涉及实施方案 C8 的前体护套,其中第一插入物中的药物量与任何其它插入物中的药物量相比相差不大于约 20%。

[0154] 实施方案 C11 涉及实施方案 C8 的前体护套,其中第一插入物中的药物量与任何其它插入物中的药物量相比相差不大于约 10%。

[0155] 实施方案 C12 涉及实施方案 C8 的前体护套,其中第一插入物中的药物量与任何其它插入物中的药物量相比相差不大于约 5%。

[0156] 实施方案 C13 涉及方面 C1 的前体护套,其中植入物包括泪管塞,且多个插入物中的每一个适合于布置在相应的多个泪管塞内。

[0157] 实施方案 C14 涉及实施方案 C13 的前体护套,其中在将插入物设置在泪管塞内并将泪管塞设置在患者泪点内时,由前体护套分割得到的每个药物插入物的每个暴露表面适合于在至少几天时间段内释放治疗量的药物到眼泪流体中。

[0158] 实施方案 C15 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述药物核心包括约 0.1 重量 %- 约 50 重量 % 的药物。

[0159] 实施方案 C16 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述基质包括不能生物降解的有机硅或聚氨酯、或其组合。

[0160] 实施方案 C17 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述护套主体包括聚合物、或不锈钢、或钛,所述聚合物包括聚酰亚胺、PMMA、PET 中的至少一种,其中所述聚合物是挤出的或浇铸的。

[0161] 实施方案 C18 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述药物包括青光眼药物、拟毒蕈碱药、 β 阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素或前列腺素类似物、抗炎药、抗感染药、干眼药物、或其任何组合。

[0162] 实施方案 C19 涉及实施方案 C18 的前体护套,其中抗炎药包括类固醇、软性类固醇、或 NSAID 和 / 或具有止痛性质的其它化合物。

[0163] 实施方案 C20 涉及实施方案 C18 的前体护套,其中所述抗感染药包括抗生素、抗病毒药、或抗真菌剂。

[0164] 实施方案 C21 涉及实施方案 C18 的前体护套,其中所述干眼药物包括环孢素、抗组胺药和肥大细胞稳定剂、奥洛他定、缓和剂、或透明质酸钠。

[0165] 实施方案 C22 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述药物包括拉坦前列素,且所述多个药物插入物中的每一个的药物量为约 10-50 μg 。

[0166] 实施方案 C23 涉及方面 C1 的前体护套,其中药物插入物包括调节释放速率的材料,所述调节释放速率的材料包括惰性填料材料、盐、表面活性剂、分散剂、第二聚合物、低聚物、或其组合。

[0167] 实施方案 C24 涉及方面 C1 的前体护套,其适合于通过用刀片或用激光切割来进行分割。

[0168] 实施方案 C25 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述药物溶解于基质中。

[0169] 实施方案 C26 涉及方面 C1 的前体护套,其中所述药物至少部分地作为多个固体或液体包裹体存在于整个基质中,所述包裹体包括在低于约 25 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下直径不大于约 100 μm 的药物液滴(当药物在低于约 25 $^{\circ}\text{C}$ 为液体时),或者所述包裹体包括直径不大于约 100 μm 的药物粒子(当药物在低于约 25 $^{\circ}\text{C}$ 为固体时)。

[0170] 实施方案 C27 涉及实施方案 C26 的前体护套,其中所述包裹体的平均直径小于约 20 μm 。

[0171] 实施方案 C28 涉及实施方案 C27 的前体护套,其中包裹体直径的标准偏差小于约 8 μm 。

[0172] 实施方案 C29 涉及实施方案 C26 的前体护套,其中包裹体的平均直径小于约 10 μm 。

[0173] 实施方案 C30 涉及实施方案 C29 的前体护套,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 4 μm 。

[0174] 实施方案 C31 涉及实施方案 C26 的前体护套,其中多个包裹体的直径的尺寸分布是单分散性的。

[0175] 实施方案 C32 涉及方面 C1 的前体护套,其中 a) 治疗药物均匀地和均质地分散在整个基质中;或 b) 治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。

[0176] 方面 C1 和实施方案 C2 到 C32 的填充前体护套方面和实施方案可以以任何方式组合,只要所述组合不是自相矛盾。例如,实施方案 C6 可以与实施方案 C2 到 C5 中的任一项组合。这些组合意在提供与多项从属权利要求以及多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得前述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0177] 方面 D1 涉及用于布置在患者身体的腔、组织、管道、或流体中或布置为与之相邻

近的植入物主体,所述植入物主体包括适合于在其中接受药物插入物的通道,使得在将插入物设置在植入物内部以及在将植入物设置在身体的腔、组织、管道或流体中或与之相邻近时,插入物的暴露表面会暴露于身体的腔、组织、管道或流体,所述药物插入物包括药物基本上不能渗透的护套主体,护套主体包含药物核心,药物核心包括治疗药物和基质,基质包括聚合物,其中前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相似。

[0178] 实施方案 D2 涉及方面 D1 的植入物主体,其中所述植入物适合于布置在患者的眼睛内或布置为与患者的眼睛邻近。

[0179] 实施方案 D3 涉及方面 D1 的植入物主体,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。

[0180] 实施方案 D4 涉及方面 D1 的植入物主体,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。

[0181] 实施方案 D5 涉及方面 D1 的植入物主体,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。

[0182] 实施方案 D6 涉及方面 D1 的植入物主体,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0183] 实施方案 D7 涉及方面 D1 的植入物,其中在设置在患者眼睛中或与患者眼睛相邻近时,所述暴露表面能够将所述治疗量释放到巩膜、角膜、或玻璃体中的至少之一中。

[0184] 实施方案 D8 涉及方面 D1 的植入物,包括适合于布置在患者的泪点内用于释放药物到泪液中的泪管塞。

[0185] 实施方案 D9 涉及方面 D1 的植入物,其中治疗药物可溶解于基质中。

[0186] 实施方案 D10 涉及方面 D1 的植入物,其中治疗药物在基质内形成包裹体,但是充分地可溶于基质中或可通过基质转运,使得在植入物设置在眼睛中或设置为与眼睛邻近时,所述暴露表面能够将治疗量的药物释放到泪液中持续一段时间。

[0187] 实施方案 D11 涉及方面 D1 的植入物,其中药物的释放速率部分地由溶解于基质的药物浓度来决定。

[0188] 实施方案 D12 涉及方面 D1 的植入物,其中基质包括其包含包裹体的、交联的水不溶性的固体材料。

[0189] 实施方案 D13 涉及实施方案 D12 的植入物,其中交联的水不溶性固体材料包括有机硅或聚氨酯。

[0190] 实施方案 D14 涉及方面 D1 的植入物,其中基质另外包括有效量的改变释放速率的材料,所述改变释放速率的材料包括交联剂、惰性填料材料、表面活性剂、分散剂、第二聚合物、或低聚物、或其任何组合中的至少一种。

[0191] 实施方案 D15 涉及方面 D1 的植入物,其中药物核心包括约 5%-约 50% 的治疗药物。

[0192] 实施方案 D16 涉及实施方案 D10 的植入物,其中所述药物的包裹体的外观为液体或固体。

[0193] 实施方案 D17 涉及方面 D1 的植入物,其中护套主体包括聚合物、或不锈钢、或钛,所述聚合物包括聚酰亚胺、PMMA、PET 中的至少一种,其中所述聚合物是挤出的或浇铸的。

[0194] 实施方案 D18 涉及方面 D1 的植入物,其中植入物主体包括有机硅或水凝胶中的至

少一种。

[0195] 实施方案 D19 涉及方面 D1 的植入物,其中所述药物作为多个固体或液体包裹体存在于整个基质中,所述包裹体包括在低于约 25°C 的温度下直径不大于约 200 μm 的药物液滴(在药物在低于约 25°C 为液体时),或者所述包裹体包括直径不大于约 200 μm 的药物粒子(在药物在低于约 25°C 为固体时)。

[0196] 实施方案 D20 涉及实施方案 D19 的植入物,其中所述包裹体的平均直径为小于约 20 μm 。

[0197] 实施方案 D21 涉及实施方案 D20 的植入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 8 μm 。

[0198] 实施方案 D22 涉及实施方案 D19 的植入物,其中所述包裹体的平均直径为小于约 15 μm 。

[0199] 实施方案 D23 涉及实施方案 D22 的植入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 6 μm 。

[0200] 实施方案 D24 涉及实施方案 D19 的植入物,其中所述包裹体的平均直径小于约 10 μm 。

[0201] 实施方案 D25 涉及实施方案 D24 的植入物,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 4 μm 。

[0202] 实施方案 D26 涉及实施方案 D19 的植入物,其中所述多个包裹体的直径的大小分布是单分散性的。

[0203] 实施方案 D27 涉及实施方案 D19 的植入物,其中包裹体包括约 0.1 μm –约 50 μm 的截面大小。

[0204] 实施方案 D28 涉及实施方案 D19 的植入物,其中所述药物在基质中形成包裹体,其在低于约 25°C 时为液体物理状态。

[0205] 实施方案 D29 涉及实施方案 D19 的植入物,其中所述药物在基质中形成包裹体,其在低于约 25°C 时为固体物理状态。

[0206] 实施方案 D30 涉及方面 D1 的植入物,其中:a) 治疗药物均匀地和均质地分散在整个基质中;或 b) 治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。

[0207] 方面 D1 和实施方案 D2 到 D30 的植入物主体方面和实施方案可以以任何方式组合,只要所述组合不是自相矛盾的。例如,实施方案 D6 可以与实施方案 D2 到 D5 中的任一项组合。这些组合旨在提供与多项从属权利要求相同的原理和含义以及与多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得在前述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0208] 方面 E1 涉及生产用于植入物主体的药物插入物的方法,所述植入物主体适合于布置在患者身体的腔、组织、管道、或流体内或布置为与其相邻近,所述插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,药物核心包括治疗药物和基质,基质包括聚合物,护套主体设置在药物核心的一部分上用于在将植入物插入到患者体内时抑制药物从所述部分的释放,并由此限定适合于释放药物的药物核心的至少一个暴露表面,所述方法包括在低于约 25°C 的温度下将包括基质前体和治疗药物的混合物注射到护套主体中,使得护套主体基本上被填充;然后使混合物在护套主体内固化,以便在护套主体内形成药物核心,其中

药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0209] 方面 E2 涉及生产用于植入物主体的药物插入物的方法,所述植入物主体适合于布置在患者身体的腔、组织、管道、或流体内或布置为与其相邻近,所述方法包括在低于约 25°C 的温度下将包括治疗药物和前体基质的混合物注射到前体护套主体中,使得前体护套基本上被填充,药物基本上不能渗透所述前体护套主体,使混合物在前体护套主体中固化,以便提供包含前体药物核心的固化的、填充的前体护套主体;和将固化的填充的前体护套分割,以形成多个药物插入物,每个药物插入物适合于配合在相应的植入物主体中,其中每个药物插入物包括药物核心和护套主体,护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将植入物插入到患者体内时抑制药物从所述部分的释放,并由此限定适合于释放药物的药物核心的至少一个暴露表面,并且其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0210] 实施方案 E3 涉及方面 E2 的生产药物插入物的方法,其中所述多个药物插入物中的每一个具有基本上相同的长度,并且其中所述多个插入物的第一插入物中的药物量与所述多个插入物的任何其它插入物中的药物量相似。

[0211] 实施方案 E4 涉及方面 E1、方面 E2、或实施方案 E3 的生产药物插入物的方法,其中所述植入物适合于布置在患者眼睛中或者布置为邻近患者的眼睛。

[0212] 实施方案 E5 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。

[0213] 实施方案 E6 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。

[0214] 实施方案 E7 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。

[0215] 实施方案 E8 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0216] 实施方案 E9 涉及方面 E2 的方法,其中多个药物插入物中的每一个的药物量之间相差不大于约 30%。

[0217] 实施方案 E10 涉及方面 E2 的方法,其中多个药物插入物中的每一个的药物量之间相差不大于约 20%。

[0218] 实施方案 E11 涉及方面 E2 的方法,其中多个药物插入物中的每一个的药物量之间相差不大于约 10%。

[0219] 实施方案 E12 涉及方面 E2 的方法,其中多个药物插入物中的每一个的药物量之间相差不大于约 5%。

[0220] 实施方案 E13 涉及方面 E2 的方法,其中分割前体插入物包括用刀片或用激光切割前体插入物。

[0221] 实施方案 E14 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中植入物包括适合于设置在患者泪点内的泪管塞。

[0222] 实施方案 E15 涉及实施方案 E14 的方法,其中在将插入物设置在泪管塞中并将泪管塞设置在患者泪点内时,所述暴露表面适合于在至少几天的时间段内释放治疗量的药物

到眼泪流体中。

[0223] 实施方案 E16 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中混合物另外包括其中可溶解基质前体和药物的溶剂,并且其中固化包括在分别注射到护套主体或前体护套主体中之后至少部分除去溶剂。

[0224] 实施方案 E17 涉及实施方案 E16 的方法,其中固化包括加热、真空处理、或其二者。

[0225] 实施方案 E18 涉及实施方案 E16 的方法,其中溶剂包括烃、酯、卤代烃、醇、酰胺、或其组合。

[0226] 实施方案 E19 涉及实施方案 E16 的方法,其中溶剂包括卤代烃,药物包括环孢素。

[0227] 实施方案 E20 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中将混合物固化包括在一定的相对湿度下将混合物加热到一定温度,保持一段时间。

[0228] 实施方案 E21 涉及实施方案 E20 的方法,其中所述温度包括约 20°C - 约 100°C,所述相对湿度包括约 40%- 约 100%,所述一段时间包括约 1 分钟 - 约 48 小时。

[0229] 实施方案 E22 涉及实施方案 E21 的方法,其中所述温度至少为约 40°C,所述相对湿度至少为约 80%,或其二者。

[0230] 实施方案 E23 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中固化包括基质前体的聚合或交联的步骤,或同时发生基质前体的聚合和交联。

[0231] 实施方案 E24 涉及实施方案 E23 的方法,包括在催化剂的存在下进行聚合或交联、或其二者。

[0232] 实施方案 E25 涉及实施方案 E24 的方法,其中催化剂包括锡化合物或铂化合物。

[0233] 实施方案 E26 涉及实施方案 E24 的方法,其中催化剂包括铂与乙烯基氢化物系统或锡与烷氧基系统中的至少一种。

[0234] 实施方案 E27 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中混合物通过包括声处理在内的方法制备。

[0235] 实施方案 E28 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中注射包括在至少约 40psi 的压力下进行注射。

[0236] 实施方案 E29 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述温度包括约 -50°C 到约 25°C 的温度。

[0237] 实施方案 E30 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述温度包括约 -20°C - 约 0°C 的温度。

[0238] 实施方案 E31 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中注射所述混合物,使得护套主体或前体护套主体分别以不大于约 0.5cm/sec 的速率被填充。

[0239] 实施方案 E32 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中每个药物插入物在其一个末端被密封,第二末端提供暴露表面。

[0240] 实施方案 E33 涉及实施方案 E32 的方法,其中每个药物插入物在其一个末端用 UV- 可固化的粘合剂、氰基丙烯酸酯、环氧树脂、通过钳夹、用加热焊接、或用端帽密封。

[0241] 实施方案 E34 涉及实施方案 E33 的方法,另外包括用紫外线灯辐射具有 UV- 可固化的粘合剂的药物插入物。

[0242] 实施方案 E35 涉及实施方案 E33 的方法,另外包括在将一个末端密封之后,将每个药物插入物插入到适合于在其中接受插入物的植入物主体的通道中。

[0243] 实施方案 E36 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中插入物包括约 0.1 重量%-约 50 重量%的药物。

[0244] 实施方案 E37 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中基质包括不能生物降解的有机硅或聚氨酯。

[0245] 实施方案 E38 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中护套或前体护套包括聚酰亚胺、PMMA、PET、不锈钢、或钛中的至少一种。

[0246] 实施方案 E39 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述药物包括青光眼药物、拟毒蕈碱药、 β 阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、或前列腺素或前列腺素类似物、抗炎药、抗感染药、干眼药物、或其任何组合。

[0247] 实施方案 E40 涉及实施方案 E39 的方法,其中所述抗炎药包括类固醇、软性类固醇、或 NSAID 和 / 或具有止痛性质的任何其它化合物。

[0248] 实施方案 E41 涉及实施方案 E39 的方法,其中所述抗感染药包括抗生素、抗病毒药、或抗真菌药 (antimicrobial)。

[0249] 实施方案 E42 涉及实施方案 E39 的方法,其中所述干眼药物包括环孢素、奥洛他定、缓和剂、或透明质酸钠。

[0250] 实施方案 E43 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述药物包括拉坦前列素,基质包括有机硅或聚氨酯,并且所述多个药物插入物中的每一个中的药物量为约 10-50 μ g。

[0251] 实施方案 E44 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述药物包括环孢素,基质包括有机硅或聚氨酯,并且所述多个药物插入物中的每一个中的相对的药物量为核心的约 1%-约 50%。

[0252] 实施方案 E45 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中药物插入物包括调节释放速率的材料,所述调节释放速率的材料包括惰性填料材料、盐、表面活性剂、分散剂、第二聚合物、低聚物、或其组合。

[0253] 实施方案 E46 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中药物核心是基本上圆柱形的,具有轴,其中没有被护套覆盖的药物核心的表面设置在圆柱形的一个末端上,被护套覆盖的药物核心设置在圆柱形的表面的其余部分上。

[0254] 实施方案 E47 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述药物溶解于基质中。

[0255] 实施方案 E48 涉及实施方案 E47 的方法,其中所述药物包括环孢素,基质包括聚氨酯。

[0256] 实施方案 E49 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中所述药物作为多个固体或液体包裹体分散于整个基质中,所述包裹体包括在低于约 25 $^{\circ}$ C 的温度下直径不大于约 200 μ m 的药物液滴 (在药物在低于约 25 $^{\circ}$ C 为液体时),或者所述包裹体包括直径不大于约 200 μ m 的药物粒子 (在药物在低于约 25 $^{\circ}$ C 为固体时)。

[0257] 实施方案 E50 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述包裹体的平均直径为小于约 20 μ m。

[0258] 实施方案 E51 涉及实施方案 E50 的方法,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 8 μ m。

[0259] 实施方案 E52 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述包裹体的平均直径为小于约 15 μ m。

- [0260] 实施方案 E53 涉及实施方案 E52 的方法,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 6 μm 。
- [0261] 实施方案 E54 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述包裹体的平均直径为小于约 10 μm 。
- [0262] 实施方案 E55 涉及实施方案 E54 的方法,其中包裹体的直径的标准偏差小于约 4 μm 。
- [0263] 实施方案 E56 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述包裹体的直径的分布是单分散性分布。
- [0264] 实施方案 E57 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述混合物通过包括声处理的方法制备。
- [0265] 实施方案 E58 涉及实施方案 E49 的方法,其中包裹体包括约 0.1 μm - 约 50 μm 的截面大小。
- [0266] 实施方案 E59 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述药物在基质中形成包裹体,其在低于约 25°C 时为液体物理状态。
- [0267] 实施方案 E60 涉及实施方案 E59 的方法,其中基本上所有的包裹体都是在基质内的直径小于约 50 μm 的药物液滴。
- [0268] 实施方案 E61 涉及实施方案 E59 的方法,其中基质内的平均液滴直径为约 5-50 μm 。
- [0269] 实施方案 E62 涉及实施方案 E59 的方法,其中所述药物是拉坦前列素。
- [0270] 实施方案 E63 涉及实施方案 E49 的方法,其中所述药物在低于约 25°C 时是固体的物理状态。
- [0271] 实施方案 E64 涉及实施方案 E63 的方法,其中所述药物在基质中形成包裹体,包裹体在低于约 25°C 时为固体的物理状态。
- [0272] 实施方案 E65 涉及实施方案 E63 的方法,其中基本上所有的包裹体都是在基质内的直径小于约 50 μm 的药物粒子。
- [0273] 实施方案 E66 涉及实施方案 E63 的方法,其中基质内的平均粒子直径为约 5-50 μm 。
- [0274] 实施方案 E67 涉及实施方案 E63 的方法,其中所述药物是比马前列素、奥洛他定、或环孢素。
- [0275] 实施方案 E68 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中每个药物插入物包括两种或更多种治疗药物。
- [0276] 实施方案 E69 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中每个药物核心包括第一和第二药物核心。
- [0277] 实施方案 E70 涉及实施方案 E69 的方法,其中第一和第二药物核心并排定位并且合起来形成柱体,为在护套主体内的药物核心。
- [0278] 实施方案 E71 涉及实施方案 E69 的方法,其中药物核心包括两个药物核心,第一药物核心包括第一药物和第一基质,第二药物核心包括第二药物和第二基质,其中第一药物和第二药物是不同的,并且第一基质和第二基质彼此相同或不同,植入物主体包括适合于接受包括第一和第二药物核心的药物插入物的孔口,所述方法另外包括在将插入物设置在

植入物主体的孔口内之前将药物核心设置在插入物内。

[0279] 实施方案 E72 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一基质和第二基质在组成、暴露表面的面积、表面活性剂、交联剂、添加剂、基质材料、制剂、或稳定性中的至少一个方面彼此不同。

[0280] 实施方案 E73 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一药物核心和第二药物核心设置在护套内使得第一药物核心具有直接暴露于泪液的表面,第二药物核心具有暴露于第一药物核心的表面。

[0281] 实施方案 E74 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一药物核心和第二药物核心并排设置在护套内。

[0282] 实施方案 E75 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一药物核心和第二药物核心各自为圆柱形并随药物核心设置,第一药物核心定位在适合于接受药物核心的植入物主体中的孔口的近端附近第二药物核心定位在孔口的远端附近。

[0283] 实施方案 E76 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一药物核心和第二药物核心各自为圆柱形并且同心地定位在适合于接受药物核心的植入物主体的孔口内,第一药物核心具有第一中心开口,第二药物核心构造为配合在第一药物核心的第一中心开口内。

[0284] 实施方案 E77 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一和第二药物核心同心地定位在孔口内,第一药物核心具有暴露第一内表面的第一中心开口,第二药物核心具有暴露第二内表面的第二中心开口,第二药物核心构造为配合在第一药物核心的第一中心开口内,并且其中孔口从可植入主体的近端向远端延伸,所述可植入主体适合于允许眼泪或泪液膜流体通过孔口并接触第一和第二中心开口的第一和第二内表面并释放第一和第二治疗药物到泪管中。

[0285] 实施方案 E78 涉及实施方案 E71 的方法,其中插入物适合于使得在将其植入时,在整个第一时间段以治疗水平释放第一治疗药物,在整个第二时间段以治疗水平释放第二治疗药物。

[0286] 实施方案 E79 涉及实施方案 E71 的方法,其中在整个第一时间段以治疗水平释放第一治疗药物,在整个第二时间段以治疗水平释放第二治疗药物。

[0287] 实施方案 E80 涉及实施方案 E79 的方法,其中第一时间段和第二时间段为一周到五年。

[0288] 实施方案 E81 涉及实施方案 E79 的方法,其中第一时间段和第二时间段基本上相同。

[0289] 实施方案 E82 涉及实施方案 E79 的方法,其中第一时间段和第二时间段不同。

[0290] 实施方案 E83 涉及实施方案 E71 的方法,另外包括设置一个与植入物主体连接并覆盖孔口的顶部,所述顶部能够被第一和第二治疗药物渗透。

[0291] 实施方案 E84 涉及实施方案 E71 的方法,其中所述治疗水平是滴剂给药量或更少。

[0292] 实施方案 E85 涉及实施方案 E71 的方法,其中所述治疗水平少于滴剂给药量的 10%。

[0293] 实施方案 E86 涉及实施方案 E71 的方法,另外包括在第一基质、第二基质、或二者内设置浸渍有药物的多孔性材料,所述浸渍有药物的多孔性材料适合于在将包含药物核心的植入物设置在泪点中时使得泪液在持续的时间段内以治疗水平释放第一药物、第二药

物、或其二者,其中浸渍有药物的多孔性材料是可以从第一直径膨胀到第二直径的凝胶材料。

[0294] 实施方案 E87 涉及实施方案 E86 的方法,其中第二直径比第一直径大大约 50%。

[0295] 实施方案 E88 涉及实施方案 E86 的方法,其中所述浸渍有药物的多孔性材料是 HEMA 亲水性聚合物。

[0296] 实施方案 E89 涉及实施方案 E71 的方法,其中所述植入物主体包括从植入物主体的近端向远端延伸的中心孔,适合于允许泪液通过植入物主体并释放第一和第二治疗药物到泪管中。

[0297] 实施方案 E90 涉及实施方案 E71 的方法,其中第一药物为患者提供第一作用和副作用,第二药物提供减轻或对抗第一药物的副作用的第二作用。

[0298] 实施方案 E91 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中基质包括聚氨酯聚合物或共聚物。

[0299] 实施方案 E92 涉及实施方案 E91 的方法,其中聚氨酯聚合物或共聚物包括脂肪族聚氨酯、芳香族聚氨酯、形成水凝胶的聚氨酯材料、亲水性聚氨酯、或其组合。

[0300] 实施方案 E93 涉及实施方案 E91 的方法,其中聚氨酯聚合物或共聚物包括适合于在接触含水介质时膨胀的水凝胶,且所述护套具有充分的弹性,适合于响应所述水凝胶的膨胀而扩大。

[0301] 实施方案 E94 涉及实施方案 E93 的方法,其中所述膨胀适合于将塞子保持在泪管内。

[0302] 实施方案 E95 涉及实施方案 E91 的方法,其中治疗药物包括环孢素或奥洛他定、环孢素或奥洛他定的前体药物或衍生物、或其任何组合。

[0303] 实施方案 E96 涉及实施方案 E95 的方法,其中环孢素或奥洛他定、或环孢素前体药物或衍生物、或奥洛他定前体药物或衍生物、或其组合与聚氨酯聚合物或共聚物的重量比为约 1 重量%—约 70 重量%。

[0304] 实施方案 E97 涉及实施方案 E95 的方法,其中对聚氨酯聚合物或共聚物、以及环孢素或奥洛他定、或环孢素或奥洛他定的前体药物或衍生物、或其组合的量或浓度进行选择,以提供药物释放到患者泪液中的释放特征。

[0305] 实施方案 E98 涉及实施方案 E91 的方法,其中所述药物核心另外包括第二治疗药物。

[0306] 实施方案 E99 涉及实施方案 E91 的方法,包括通过将聚氨酯聚合物或共聚物和治疗药物熔融并混合形成混合物。

[0307] 实施方案 E100 涉及实施方案 E99 的方法,其中所述治疗药物在混合物中为熔融形式。

[0308] 实施方案 E101 涉及实施方案 E99 的方法,其中所述治疗药物在混合物中为固体形式。

[0309] 实施方案 E102 涉及通过方面 E1 或 E2 的方法制备的药物插入物。

[0310] 实施方案 E103 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中温度包括低于约 25°C 的温度。

[0311] 实施方案 E104 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中温度包括低于约 15°C 的温度。

[0312] 实施方案 E105 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中温度包括低于约 10°C 的温度。

[0313] 实施方案 E106 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中温度包括低于约 5°C 的温度。

[0314] 实施方案 E107 涉及方面 E1 或 E2 的方法,其中 :a) 治疗药物均匀地和均质地分散在整个基质中 ;或 b) 治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。

[0315] 方面 E1 和 E2 以及实施方案 E3 到 E107 的生产方法的方面和实施方案可以以任何方式组合,只要所述组合不是自相矛盾的。例如,实施方案 E6 可以与实施方案 E3 到 E5 中的任一项组合。这些组合旨在提供与多项从属权利要求相同的原理和含义以及与多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得在所述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0316] 方面 F1 涉及治疗有需要的患者的疾患的方法,包括在患者体内在患者眼睛中或与患者眼睛相邻近设置方面 A1 和实施方案 A2-A78 中任一项的包括药物插入物的植入物、或方面 B1 和实施方案 B2-B28 中任一项的药物核心、或通过分割方面 C1 和实施方案 C2-C32 中任一项的填充的前体护套所得到的药物核心、或方面 D1 和实施方案 D2-D30 中任一项的药物植入物、或实施方案 E102 的药物插入物,使得药物释放到身体组织或流体中,其中所述治疗药物适合于治疗所述疾患。

[0317] 实施方案 F2 涉及方面 F1 的方法,其中所述疾患包括青光眼,且所述药物是前列腺素类似物。

[0318] 实施方案 F3 涉及实施方案 F2 的方法,其中基质包括不能生物降解的有机硅或聚氨酯聚合物。

[0319] 实施方案 F4 涉及实施方案 F2 的方法,其中前列腺素类似物是拉坦前列素。

[0320] 实施方案 F5 涉及方面 F1 的方法,其中所述疾患包括干眼或眼睛炎症,且所述药物是环孢素或奥洛他定或环孢素或奥洛他定的前体药物或衍生物。

[0321] 实施方案 F6 涉及实施方案 F5 的方法,其中基质包括聚氨酯。

[0322] 方面 G1 涉及适合于布置在泪腺植入物内的药物插入物,用于为需要治疗青光眼的患者的眼睛提供拉坦前列素的持续释放,所述药物插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,药物核心包括拉坦前列素和基质,基质包括有机硅聚合物,护套主体设置在药物核心的一部分上,以便抑制拉坦前列素从该部分的释放,并由此限定未被护套主体覆盖的药物核心的至少一个暴露表面,从而适合于为眼睛释放拉坦前列素,其中在药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与在药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相似。

[0323] 实施方案 G2 涉及方面 G1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相差不大于约 30%。

[0324] 实施方案 G3 涉及方面 G1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相差不大于约 20%。

[0325] 实施方案 G4 涉及方面 G1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相差不大于约 10%。

[0326] 实施方案 G5 涉及方面 G1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相差不大于约 5%。

[0327] 实施方案 G6 涉及方面 G1 的药物插入物,其中拉坦前列素作为其液滴散布在有机硅内。

[0328] 方面 G1 和实施方案 G2 到 G6 的药物插入物方面和实施方案可以以任何方式组合,只要这种组合不自相矛盾。例如,实施方案 G6 可以与实施方案 G2 到 G5 中的任一项组合。这些组合旨在提供与多项从属权利要求相同的原理和含义以及与多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得在前述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0329] 方面 H1 涉及适合于布置在泪管塞内的药物插入物,用于为眼睛持续释放环孢素来治疗干眼或炎症,所述插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,药物核心包括环孢素和基质,基质包括聚氨酯聚合物,护套主体设置在药物核心的一部分上,以便抑制环孢素从所述部分的释放,并由此限定未被护套主体覆盖的药物核心的至少一个适合于为眼睛释放环孢素的暴露表面,其中在药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与在药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相似。

[0330] 实施方案 H2 涉及方面 H1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相差不大于约 30%。

[0331] 实施方案 H3 涉及方面 H1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相差不大于约 20%。

[0332] 实施方案 H4 涉及方面 H1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相差不大于约 10%。

[0333] 实施方案 H5 涉及方面 H1 的药物插入物,其中在药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相差不大于约 5%。

[0334] 实施方案 H6 涉及方面 H1 的药物插入物,其中环孢素溶解在聚氨酯内。

[0335] 方面 H1 和实施方案 H2 到 H6 的药物插入物方面和实施方案可以以任何方式组合,只要这种组合不自相矛盾。例如,实施方案 H6 可以与实施方案 H2 到 H5 中的任一项组合。这些组合旨在提供与多项从属权利要求相同的原理和含义以及与多项从属权利要求引用其它多项从属权利要求相同的原理和含义,使得在前述和随后的主题的任何和所有组合都被包括在这种方面和实施方案组合中。

[0336] 另外的方面和实施方案包括以下。

[0337] 适合于为眼睛或周围组织持续释放治疗药物、或者系统地持续释放治疗药物、或者以其任何组合方式持续释放治疗药物的方面 A1 和实施方案 A1-A78 中任一项的药物插入物、或方面 B1 和实施方案 B2-B28 中任一项的药物核心、或通过分割方面 C1 和实施方案 C2-C32 中任一项的填充的前体护套所得到的药物核心、或方面 D1 和实施方案 D2-D30 中任一项的药物植入物、或实施方案 E102 的药物插入物。

[0338] 方面 A1 和实施方案 A2-A78 中任一项的药物核心,其形成为植入物主体的形状,用于布置在患者身体的腔、组织、管道、或流体中或布置为与患者身体的腔、组织、管道、或流体相邻近。

[0339] 本发明的另一个方面涉及方面 A1 和实施方案 A1-A78 中任一项的药物插入物、或方面 B1 和实施方案 B2-B28 中任一项的药物核心、或通过分割方面 C1 和实施方案 C2-C32 中任一项的填充的前体护套所得到的药物核心、或方面 D1 和实施方案 D2-D30 中任一项的

药物植入物、或实施方案 E102 的药物插入物用于生产植入物的用途，植入物所述适合于治疗有需要的患者的疾患。

[0340] 本发明的另一个方面涉及包括聚合物和在其中设置的治疗药物的植入物，其中植入物的一个容积部分中的治疗药物的量与植入物的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0341] 本发明的另一个方面涉及生产包括聚合物和在其中设置的治疗药物的植入物的方法，其中植入物的一个容积部分中的治疗药物的量与植入物的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似，其中所述方法包括将包括聚合物和治疗药物的混合物注射到模具中，所述方法包括在低于约 25°C 的温度注射所述混合物。

[0342] 附图简述

[0343] 图 1A 显示了本发明的一个实施方案的用于治疗眼睛的光学缺陷的持续释放植入物的顶部剖面视图。

[0344] 图 1B 示出了图 1A 的持续释放植入物的侧面剖面视图。

[0345] 图 1C 示出了本发明的一个实施方案的具有线圈留置结构的持续释放植入物的透视图。

[0346] 图 1D 示出了本发明的一个实施方案的具有包括支柱的留置结构的持续释放植入物的透视图。

[0347] 图 1E 示出了本发明的一个实施方案的具有笼状留置结构的持续释放植入物的透视图。

[0348] 图 1F 示出了本发明的一个实施方案的包括核心和护套的持续释放植入物的透视图。

[0349] 图 1G 示意性地举例说明了本发明的一个实施方案的包括限制流动的留置元件的持续释放植入物的透视图。

[0350] 图 2A 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的剖面视图，所述核心包括增大的暴露表面面积。

[0351] 图 2B 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的剖面视图，所述核心包括增大的暴露表面面积。

[0352] 图 2C 和 2D 分别示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的透视图和剖面视图，所述核心包括减小的暴露表面面积。

[0353] 图 2E 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的剖面视图，所述核心包括增大的暴露表面面积，具有缺口和城垛 (castellation)。

[0354] 图 2F 示出了本发明的一个实施方案的包括具有弯折的核心的持续释放植入物的透视图。

[0355] 图 2G 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的透视图，所述核心包括具有内表面的通道。

[0356] 图 2H 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的透视图，所述核心包括有孔通道以加强药物迁移。

[0357] 图 2I 示出了本发明的一个实施方案的具有凸状暴露的药物核心表面的持续释放植入物的透视图。

[0358] 图 2J 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的侧视图,所述核心包括具有由其延伸的几个软刷状构件的暴露表面区域。

[0359] 图 2K 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物的侧视图,具有包括凸状暴露表面和留置结构的药物核心。

[0360] 图 2L 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物的侧视图,具有包括凹形的缩进表面的药物核心,以增加核心的暴露表面区域。

[0361] 图 2M 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物的侧视图,具有包括其中形成通道的凹形表面的药物核心,以增加核心的暴露表面区域。

[0362] 图 3A 和 3B 示出了本发明的一个实施方案的包括有机硅主体、药物核心和留置结构的植入物。

[0363] 图 3C 示出了将图 3A 的植入物插入到眼睛的上部泪管中。

[0364] 图 3D 示出了在植入到眼睛的泪管中之后处于膨胀的外形结构的图 3A 的植入物。

[0365] 图 4A 示出了本发明的一个实施方案的适合于与植入物一起使用的药物核心插入物。

[0366] 图 4B 示出了本发明的一个实施方案的适合于与药物核心插入物一起使用的植入物。

[0367] 图 4C 示出了本发明实施方案的适合于与用于系统递送治疗药物的植入物一起使用的环形的药物核心插入物。

[0368] 图 4D 示出了适合于与图 4C 所述的药物核心插入物一起使用的植入物。

[0369] 图 4E 和 4F 分别示出了本发明实施方案的具有两个药物核心的药物核心插入物的侧面截面视图和端视图。

[0370] 图 5A 到 5C 示意性地举例说明了本发明实施方案的药物核心和护套主体的更换。

[0371] 图 5D 和 5E 示出了本发明实施方案的包括细丝的植入物,所述细丝从药物核心插入物伸出,用于从植入物取出药物核心插入物。

[0372] 图 5F 示出了本发明实施方案的植入物,包括沿着药物核心插入物延伸的细丝,其结合于药物核心插入物的远端,用于从植入物主体取出药物核心插入物。

[0373] 图 6A 示出了本发明实施方案的生产泪管塞的方法。

[0374] 图 6B 示出了根据图 6A 的方法生产水凝胶杆的方法。

[0375] 图 6C 示出了根据图 6A 的方法的模制有机硅塞子的方法。

[0376] 图 6D 示出了根据图 6A 的方法的组装泪管塞部件的方法。

[0377] 图 6E 示出了根据图 6A 的方法生产药物核心插入物的方法。

[0378] 图 6F 示出了根据图 6A 的方法 600 的最终组装的方法 690。

[0379] 图 7A 和 7B 示出了根据本发明的实施方案,对于 0.006、0.012 和 0.025 英寸的三个核心直径和大约 5%、11% 和 18% 的三个拉坦前列素浓度的在第 1 天和第 14 天的拉坦前列素洗脱数据。

[0380] 图 7C 示出了根据本发明的实施方案,拉坦前列素分别从浓度为 5、10 和 20% 和药物重量为 3.5、7 和 14 μg 的 0.32mm 直径、0.95mm 长的药物核心的洗脱数据。

[0381] 图 7D 和 7E 示出了根据本发明的实施方案,显示图 7A 和 7B 中的三个核心直径和三个浓度在第 1 天和第 14 天的拉坦前列素洗脱速率对药物核心的暴露表面面积的依赖性。

[0382] 图 8 示出了根据本发明的实施方案,环孢素从药物核心洗脱到不含表面活性剂的缓冲溶液和包含表面活性剂的缓冲溶液中的洗脱图。

[0383] 图 9 示出了根据本发明的实施方案,对于包含 1% 比马前列素的有机硅的整装样品在 100 天的时间内每天每个装置的归一化的洗脱图,以纳克为单位。

[0384] 图 10 示出了根据本发明的实施方案从拉坦前列素的四种制剂的核心洗脱拉坦前列素的图。

[0385] 图 11A 示出了根据本发明的实施方案,材料和交联对具有 20% 拉坦前列素的药物核心的洗脱的影响。

[0386] 图 11B 示出了根据本发明的实施方案,药物浓度对拉坦前列素洗脱的影响。

[0387] 图 11C 示出了根据本发明的实施方案将药物核心插入物的一个末端覆盖的影响。

[0388] 图 12 示出了根据本发明的实施方案,荧光素的洗脱和表面活性剂对荧光素洗脱的影响。

[0389] 图 13 示出了根据本发明的实施方案,消毒的和未消毒的药物核心的洗脱。

[0390] 图 14 示出了根据本发明的实施方案,盐对治疗药物的洗脱的影响。

[0391] 图 15A-D 示出了通过本发明的方法制备的有机硅 / 拉坦前列素药物插入物的纵断面的扫描电子显微照片 ;A, B, = 在环境温度和高于环境温度挤出, C, D= 在低于环境温度挤出。

[0392] 图 16 示出了通过挤出方法制备的填充的前体护套的每 1mm 部分的拉坦前列素含量的绘图,所述挤出方法在约 0°C、约 -25°C、约 40°C 和室温进行。

[0393] 图 17 示出了本发明实施方案的包括有机硅主体、药物核心和留置结构的植入物。

[0394] 图 18A 示出了本发明实施方案的用于治疗眼睛的具有第一药物核心和第二药物核心的持续释放植入物的剖视图,所述第一药物核心具有第一治疗药物,第二药物核心具有第二治疗药物,第一和第二药物核心为同心布置的。

[0395] 图 18B 示出了图 18A 的持续释放植入物的侧面截面视图。

[0396] 图 19A 示出了本发明实施方案的用于治疗眼睛的具有第一药物核心和第二药物核心的持续释放植入物的剖视图,所述第一药物核心具有第一治疗药物,第二药物核心具有第二治疗药物,第一和第二药物核心为并排布置的。

[0397] 图 19B 示出了图 19A 的持续释放植入物的侧面截面视图。

[0398] 图 20A 示出了本发明实施方案的用于治疗眼睛的具有第一药物核心和第二药物核心的持续释放植入物的剖视图,所述第一药物核心具有第一治疗药物,第二药物核心具有第二治疗药物,第一和第二药物核心为同心布置的,具有中空的中心,以允许流体流过植入物。

[0399] 图 20B 示出了图 20A 的持续释放植入物的侧面截面视图。

[0400] 图 21 示意性地举例说明了用于治疗用植入物中的泪管塞形状的泪腺插入物。

[0401] 图 22 示出了治疗用植入物治疗眼睛的一个实施方案,所述治疗用植入物具有泪管塞和持续释放植入物,所述持续释放植入物具有包含第一治疗药物和第二治疗药物的药物核心。

[0402] 图 23-25 示出了用于治疗眼睛的治疗用植入物的不同实施方案,所述植入物具有泪管塞和持续释放植入物,所述持续释放植入物具有包括第一治疗药物的第一药物核心和

包括第二治疗药物的第二药物核心。

[0403] 图 26A-26C 示出了用于处理眼睛的治疗用植入物的不同实施方案,其包括由药物不能渗透的多孔性材料制成的泪管塞,具有两种治疗药物。

[0404] 图 27 示出了在应用于眼睛时的包含第一和第二治疗药物的治疗用植入物。

[0405] 图 28 示出了可以组合为圆柱形药物核心的多个核心元件。

[0406] 图 29A-29D 示出了使用图 28 的核心元件的圆柱形药物核心的不同实施方案。

[0407] 图 30A 和 30B 示出了由不同形状的核心元件组合得到的圆柱形药物核心的其它实施方案。

[0408] 图 31 示出了本发明实施方案的用于治疗眼睛的具有第一药物核心和第二药物核心的持续释放植入物的剖视图,第一药物核心包括第一治疗药物,第二药物核心包括第二治疗药物,第一和第二药物核心为堆叠布置的。

[0409] 图 32 示出了本发明实施方案的用于治疗眼睛的治疗用植入物的一个实施方案,所述治疗用植入物具有泪管塞和持续释放植入物,所述持续释放植入物具有包括第一治疗药物的第一药物核心和包括第二治疗药物的第二药物核心,所述第一和第二药物核心为叠置布置的。

[0410] 图 33 示出了用于治疗身体病况的治疗用植入物的一个实施方案,所述植入物具有第一治疗药物和第二治疗药物。

[0411] 图 34 和 35 示出了本发明实施方案的适合于使用植入物的眼睛的解剖学组织结构。

[0412] 图 36 示出了具有弯曲设计的植入物的一个实施方案。

[0413] 发明详述

[0414] 定义

[0415] 除非另有说明,本文件中的词和短语具有本领域技术人员所理解的普通的含义。这种普通的含义可以通过参考它们在本领域中的使用和参考通用词典和科学词典来得到,所述词典例如,Webster's Third New International Dictionary,Merriam-Webster Inc, Springfield, MA, 1993 ;The American Heritage Dictionary of the English Language, Houghton Mifflin, Boston MA, 1981 ;和 Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 14th edition, Wiley Europe, 2002。

[0416] 以下对某些术语的解释意在为说明性的而不是详尽的。这些术语具有其在本领域中的用途所赋予的普通含义,并且另外包括以下解释。

[0417] 如本文中使用的,术语“约”是指具体说明的数值的 10% 的偏差,例如约 50% 表示从 45% 到 55% 的偏差。

[0418] 如本文中使用的,术语“和 / 或”是指这个术语所关联的任何一个的项目、项目的任何组合、或者所有项目。

[0419] 如本文中使用的,单数形式“一个”、“一”、“该”包括复数的对象,除非上下文明显地限定不是这样。

[0420] 如本文中使用的“受试者”或“患者”包括哺乳动物诸如人类、非人灵长类动物、大鼠、小鼠、狗、猫、马、牛和猪。

[0421] “治疗药物”是指有效的和医学上指出用于治疗患者的疾患的药用化合物或其混

合物。

[0422] “处理”或“治疗”在本文中是指与病症或疾病有关的症状的减轻、或对那些症状的进一步进展或恶化的抑制、或防止或预防所述疾病或病症。类似地，如本文中使用的，在治疗药物的情况中使用的“有效量”、或治疗药物的“治疗有效量”是指完全或部分地减轻与病症或病况有关的症状、或停止或延缓那些症状的进一步进展或恶化、或阻止或预防所述病症或病况的药物量。特别地，“有效量”是指一必要的剂量和持续时间有效实现期望的治疗结果的量。治疗有效量还是其中本发明化合物的治疗有利的作用超过任何毒性或不利作用的有效量。在功能性材料的情况中使用术语“有效量”时，例如分散剂的有效量，意思是指所使用的功能性材料的量对于实现期望的结果是有效的。

[0423] 本文中使用的术语“植入物”是指适合于插入到患者身体的一部分内或与患者身体的一部分相邻近的物理装置，不一定是通过手术放置的。例如，诸如泪管塞的植入物通过泪点到患者眼睛的泪管指的插入就不需要涉及外科手术，类似的是放置适合于保持在眼睑下与眼球接触的装置。植入物由生物相容的材料形成，因为在将它们繁殖在作用位置时材料实际上与身体组织或流体相接触。如本文中定义的，植入物适合于接受“药物植入物”，也就是包含治疗药物的结构，用于对特定的患者给药来治疗特定病况，并且适合于在一段时间内对目标组织或器官释放治疗药物。在一段时间内释放药物的治疗量被称为“持续释放”或“控制释放”，如本领域中公知的。

[0424] 术语“眼睛和周围组织”是指不仅包括眼球，而且包括周围的结膜、泪腺、泪管（将泪液引流到窦的通道）、眼睑和相关的身体结构。

[0425] 本文中使用的术语“聚合物”是指包含一个或多个重复单位的有机大分子，如本领域中公知的。“共聚物”是指包括至少两种重复单位的聚合物。共聚物可以是嵌段共聚物，其中包含多个某一类型重复单位的链段结合于包含多个第二类型重复单位的链段。“聚合物”或“聚合材料”可以是有机硅、聚氨酯、聚酰胺、聚酯、多糖、聚酰亚胺等、或其任何共聚物。在聚合材料要接触身体组织或流体时，所述聚合材料是生物相容的。

[0426] “基质”是其中分散有治疗药物的包括有机聚合物的材料，被称为“核心”的所述材料的组合物用作药物的储库，在一段时间内从所述储库释放所述药物。

[0427] 在本发明的情况中使用和应用于任何特定项目的术语“前体”是指随后被操纵以形成最终的制品、装置、项目或化合物等的中间的或前身的或在先的制品、装置、项目或化合物。例如，“前体护套”是细长的管，在用基质填充并切割之后，形成插入物的护套。在本文中所使用的术语的另一个实例中，“基质前体”被“固化”以形成基质。基质前体本身可以是聚合物，并且可以例如通过交联而固化。或者，基质前体可以是溶解于溶剂的聚合物，且固化包括除去溶剂以提供聚合物基质材料。或者，基质前体可以是单体，固化可以涉及单体的聚合，并且还可以涉及除去溶剂，和使通过聚合形成的聚合物交联。在另一个例子中，前体药物核心是包含治疗药物的固化的基质，其可以被切割为适当的长度以形成药物核心。前体药物核心的典型应用是填充的前体护套。填充的前体护套是包含前体药物核心的前体护套主体，其可以被切割为适当的长度，从而产生本发明的药物植入物。

[0428] 如本文中使用的术语“药物”、“治疗药物”、“药”是指药用物质、化合物或其混合物，其适合于和医学上用于治疗患者的疾患。药物在大约室温或在大约体温时可以是固体的物理形式或液体的物理形式，取决于材料的熔点。本文中提供了治疗药物的实例，对于治

疗眼睛的疾患,可以被包括在本发明的插入物中的药物类型或种类的具体实例包括青光眼药物、拟毒蕈碱药、 β 阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、或前列腺素或前列腺素类似物; 抗炎药、抗感染药、干眼药物、或其任何组合。更具体地,青光眼药物的实例是前列腺素或前列腺素类似物。拟毒蕈碱药的实例是毛果芸香碱。 β 阻断剂的实例是倍他洛尔。 α 激动剂的实例是溴莫尼定。碳酸酐酶抑制剂的实例是多佐胺或布林唑胺。抗炎药的实例包括类固醇、软性类固醇、非甾体抗炎药 (NSAID) 诸如布洛芬。止痛剂的实例包括水杨酸和对乙酰氨基酚。抗生素 (抗菌剂) 可以是 β -内酰胺抗生素、大环抗生素诸如红霉素、氟喹诺酮等。抗病毒药化合物可以是逆转录酶抑制剂或病毒蛋白酶抑制剂。抗真菌剂可以是三唑抗真菌化合物。干眼药物可以是环孢素、奥洛他定、缓和剂、或透明质酸钠。

[0429] 在不同的实施方案中,治疗药物包含在基质中,使得药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。另外,药物核心的一个容积部分中的治疗药物的浓度可以与药物核心的任何其它相等容积部分相同,在某些实施方案中包括其中所述药物是作为均匀的、均质的分散体存在的那些实施方案和其中所述药物是作为固体或液体包裹体存在于整个基质中的实施方案。

[0430] 在一些实施方案中,在药物和基质的化学特性和药物在基质中的浓度使得实现溶解时,药物可以溶解于基质中。例如,如本领域中已知的,某些亲脂性的类固醇衍生物可以以显著的浓度溶解在有机硅中。在这种情况下,所述药物被称为“溶解”在聚合物中,或者是均匀地、均质地分散在整个基质中,或者“以分子水平分散”在聚合物中(如同化合物可以溶解于溶剂中那样),以形成药物在基质的聚合材料中的“固体溶液”。

[0431] 在其它实施方案中,药物不能完全地溶解于基质,而是作为药物在聚合物基体中的结构域或“包裹体”存在。所述包裹体在大约室温或在大约人体的温度可以是液体或固体。在基质前体已经固化以形成基质之后,包裹体在现在是固体中或在接近固体基质时是不均匀分布的,并由此至少在某种程度上阻止彼此诸如通过液滴增长而再结合。这种形式称为药物在基质中的“非均质”分布。在存在有药物的包裹体时,认为也可以有某一比例的药物溶解于基质中。然而,溶解对于本发明的操作和功能来说并不是必须的。此外,药物与基质的不均匀分布可以以宏观的水平来理解,如以下涉及术语“浓度”和“相似”的定义中所讨论的。

[0432] 本文中使用的术语治疗药物的“浓度”是指药物在基质-药物核心的宏观部分中的浓度,也就是,对其进行控制以便在核心的不同样品之间实现一定程度的可再现性。药物在核心的宏观部分中的浓度相对于核心的任何其它相等宏观部分中的浓度可以变化,但是只是以有限的程度变化。该术语不涉及分子水平的浓度,其中可以存在有浓缩形式的药物的不连续的和/或不规则的结构域或包裹体,而是指在大于至少约 0.1mm^3 的核心体积中的药物的体积浓度,例如,一个边为约 $100\ \mu\text{m}$ 的立方体核心样品、或横截面积为约 1mm^2 的核

心的 0.1mm 厚的薄片。

[0433] 术语“相似”，如在治疗药物的“相似”浓度中，是指在所限定的容限内，所示量（诸如单位为 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 的药物的浓度）在不同的测量之间仅在某种程度内有所差异。对变异程度进行控制或调节以提供核心材料的一定程度的均匀度，使得多个核心或插入物医学上是适合的，在于它们的不同样品之间可以为组织提供在一定界限范围内的药物剂量。例如，两个相等体积的核心材料之间、或从填充的前体护套制备的两个插入物之间的“相似”的浓度可以变化不大于约 30%，或可以变化不大于约 20%，或可以变化不大于约 10%，或可以变化不大于约 5%。术语“相似”还包括本文中定义的固体溶液和均匀的、均质的分散体。这些涉及其中在核心的不同部分中或在多个核心之间的治疗药物浓度相同的情况。这是“类似”的更普遍分类的一个子类。

[0434] 包裹体可以具有不同的大小，并且多个包裹体可能具有不同的粒度分布，如本文中定义的。在表述包裹体的直径不大于约 $100\ \mu\text{m}$ 时，意思是指在本发明的药物插入物内观察到的最大的包裹体具有不大于约 $100\ \mu\text{m}$ 的最大尺寸。在列举包裹体的特定的大小分布时，意思是所有包裹体中的主要部分具有所述的尺寸。在表述包裹体群体内的包裹体的平均大小或“平均直径”时，意思是指所有包裹体的最大尺寸的数字平均值。在表述包裹体的群体指包裹体直径的分布的“标准偏差”时，意思是指包裹体直径的分布是正态的或接近正态的，并且标准偏差是数值分布的量度，如本领域中公知的。相对于平均直径的小的标准偏差表示包裹体直径的紧密分布，这是本发明的各个实施方案的特征。

[0435] 在不同的实施方案中，包裹体可以具有小于约 $20\ \mu\text{m}$ 的平均直径，且包裹体的直径的标准偏差小于约 $8\ \mu\text{m}$ 。或者，包裹体可以具有小于约 $15\ \mu\text{m}$ 的平均直径，且包裹体的直径的标准偏差小于约 $6\ \mu\text{m}$ 。或者，包裹体可以具有小于约 $10\ \mu\text{m}$ 的平均直径，且包裹体的直径的标准偏差小于约 $4\ \mu\text{m}$ 。包裹体大小分布的相对均匀性、以及插入物内的每单位体积核心分散的药物量的相对均匀性是本发明的不同实施方案的特征。

[0436] 包裹体直径的大小分布可以单分散性的，并且可以是紧密地单分散性的。“单分散性”是指多个包裹体的直径的大小分布在平均包裹体直径的周围相对紧密地集中，即使所述分布不是正态分布。例如，所述分布可以具有大于平均直径的包裹体的相当尖锐的上部大小边界，但是小于平均直径的包裹体的分布可以是逐渐变少的。然而，大小分布可以是紧密集中的或是单分散性的。

[0437] “聚氨酯”是指包含通过尿烷共价结合的重复单位的各种聚合物或共聚物，所述尿烷即氨基甲酸酯键 $-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ，其中 N 和 O 原子连接于有机基团。所述有机基团可以是脂肪族的、芳香族的、或是混合的，并且可以包含其它官能团。除了分子链末端的原子团之外的每个原子团都通过二（或更多个）尿烷基团连接于其它原子团。聚氨酯聚合物仅包含连接重复单位的尿烷型基团。聚氨酯共聚物，诸如聚氨酯-有机硅共聚物或聚氨酯-碳酸酯共聚物，包含连接重复单位的尿烷和其它类型的基团，即，分别为有机硅和碳酸酯类型的基团。

[0438] 聚氨酯-有机硅共聚物包含聚氨酯链的分段和有机硅链的分段，如本领域中公知的。聚氨酯-碳酸酯共聚物包含尿烷链段和碳酸酯 ($-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$) 链段。聚氨酯-碳酸酯共聚物的实例是 Carbothane **TPU**[®] (Lubrizol)。

[0439] 本文中使用的术语‘水凝胶’是指在聚合物结构内吸附大于 100 重量 %、例如直到

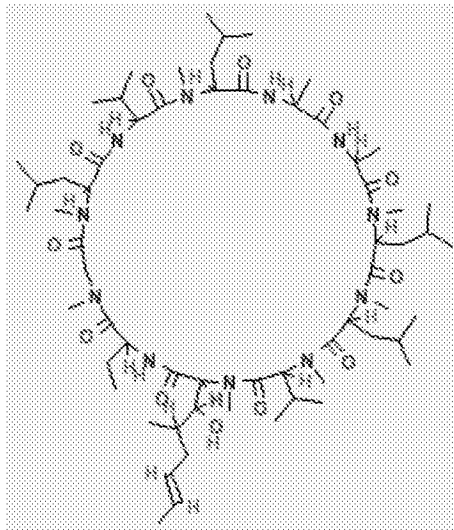
500-2000 重量 % 的水并由此在物理尺寸上显著膨胀的聚合材料。水凝胶具有物理完整性、具有抗张强度、并且基本上不是流体。“形成水凝胶的聚合物”是在接触水时能够形成水凝胶的聚合材料。实例包括 TG-500 和 TG-2000。

[0440] “TG-500”和“TG-2000”是由Wilmington, MA 的 Thermedics Polymer Products division of Lubrizol Advanced Materials, Inc., 生产的形成水凝胶的聚氨酯型聚合物。它们由生产商描述为能够形成水凝胶的脂肪族聚醚基热塑性聚氨酯。这种形成水凝胶的聚合物可以吸收大于 100 重量 %、例如直到 500-2000 重量 % 的水, 并从而使物理尺寸膨胀。

[0441] “亲水性聚合物”是可以由水润湿的聚合物, 即, 不具有斥水性表面。亲水性聚合物可以以小的程度吸收水, 例如约 0-100 重量 % 的水, 但是不像形成水凝胶的聚合物那样体积上有巨大的膨胀。

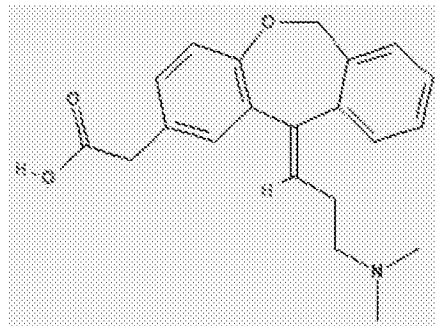
[0442] “环孢素”是广泛用于同种异体器官移植后的免疫抑制剂药物, 用于降低患者的免疫系统的活性并由此降低器官排斥的危险。已经在皮肤、心脏、肾脏、肺、胰腺、骨髓和小肠的移植中对其进行了研究。最初从挪威土壤样品分离的环孢菌素 (Cyclosporin A) 是药物的主要形式, 是由真菌 *Tolypocladium inflatum* Gams 生产的 11 氨基酸的环状的非核糖体肽 (十一肽)。环孢素的结构是:

[0443]



[0444] “奥洛他定”的结构显示如下, 是可以以盐酸盐形式给药的 NSAID:

[0445]



[0446] “前体药物”是一种物质, 例如, 在将其对哺乳动物给药时, 其释放治疗药物诸如环孢素或奥洛他定 (olopatidine)、或这些物质的任一种的生物学活性衍生物。前体药物可以是包含可由哺乳动物循环系统内源性酶 (诸如酯酶或磷酸酶) 裂解的键的化学衍生物。例

如,环孢素的酰胺 NH 可以被酯基取代,得到 ROC(O)N-环孢素的氨基甲酸酯。内源性的酯酶可以裂解酯键,得到 N-羧酰胺,其可以自发地脱羧,得到环孢素。可以由内源性酯酶裂解得到奥洛他啉的奥洛他啉的酯是奥洛他啉前体药物的实例。通过形成前体药物,可以改变环孢素或奥洛他啉的极性(疏水性/亲水性)。

[0447] “衍生物”是化学上与治疗药物有密切关系的物质,其保持了至少一些治疗药物的生物活性,但是无需在哺乳动物主体中代谢为药物本身以提供期望的有利结果。

[0448] 如在“限定的释放特征”中使用的“释放特征”是指从本发明的塞子释放治疗药物到眼睛中的释放速率作为时间函数,其可以通过为特定的治疗药物选择特定的聚氨酯聚合物或共聚物来限定或测定。释放特征又控制在塞子释放药物的一段时间内药物在眼睛和周围组织中的浓度。

[0449] 发明详述

[0450] 本发明涉及包含治疗药物用于在适合于布置在身体的组织、流体、腔、或通道中的植入物主体中使用的药物插入物和药物核心的各种实施方案。所述植入物主体可以适合于设置在患者眼睛中或与患者眼睛邻近。植入物在一段时间内对身体释放药物,例如释放到眼睛或周围组织或其二者中,用于治疗患者的医学上适用所述治疗药物的疾患。本发明还涉及生产药物插入物的方法的各种实施方案、以及使用包含药物插入物的植入物治疗患者的方法的各种实施方案。

[0451] 在不同的实施方案中,本发明提供适合于布置在护套内并由此布置在植入物内的药物核心。所述植入物适合于布置在患者眼睛中或与患者眼睛邻近,用于提供对眼睛或周围组织或其二者持续释放治疗药物。

[0452] 药物核心包括治疗药物和基质,其中基质包括聚合物,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。

[0453] 插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体。例如,药物核心的容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差小于约 30%。例如,药物核心的容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差小于约 20%。例如,药物核心的容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差小于约 10%。例如,药物核心的容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差小于约 5%。

[0454] 护套主体设置在药物核心的一部分上,用于在将植入物插入到患者体内时抑制药物从所述部分的释放并由此限定适合于对眼睛或周围组织或其二者释放药物的药物核心的至少一个暴露表面。

[0455] 在不同的实施方案中,本发明提供多个如上所述的药物插入物,其中所述多个插入物中的每一个包括在其间分别分散有相似的药物量。例如,其中分别分散的相似的药物量可以相差不大于约 30%。例如,其中分别分散的相似的药物量可以相差不大于约 20%。例如,其中分别分散的相似的药物量可以相差不大于约 10%。例如,其中分别分散的相似的药物量可以相差不大于约 5%。

[0456] 核心的暴露表面适合于在将植入物插入到患者体内时在至少几天的时间段内对身体组织或流体释放治疗量的药物,例如释放到泪液中。药物不能渗透的护套用于至少部分地阻断非目标组织对药物的暴露。例如,在将药物插入物设置在被插入到眼睛泪管中的

植入物内时,护套用于抑制药物对治疗目标(例如眼睛)的释放,同时阻断对非目标组织,诸如泪管的内部、或鼻窦的释放。

[0457] 在一个实施方案中,药物核心可以基本上为圆柱形,具有轴,其中药物核心的暴露表面设置在圆柱形的一个末端上,药物核心的由护套主体覆盖的表面构成圆柱形表面的其余部分。

[0458] 在本发明的多个药物插入物中,由每个药物插入物释放的药物的治疗量在不同插入物之间是相似的。例如,在本发明的多个药物插入物中,由多个插入物中的每一个释放的药物的治疗量可以在其间相差不大于约 30%,或其间相差不大于约 20%,或其间相差不大于约 10%,或其间相差不大于约 5%。在一些实施方案中,在本发明的多个药物插入物中,由多个插入物中的每一个释放的药物的治疗量可以是相同的。

[0459] 药物核心或药物插入物可以在其中具有不同的治疗药物相对含量。例如,药物核心可以包括约 0.1 重量%-约 50 重量%的药物。所述药物分散在基质内(基质包括聚合物),以形成可以被设置在护套内的复合材料。例如,基质可以由不能生物降解的有机硅或聚氨酯或其组合形成。护套由基本上药物不能渗透的物质形成,以便阻断除通过暴露表面释放以外的药物释放。其可以由任何适合的生物相容性材料形成,诸如包括聚酰亚胺、PMMA、或 PET 中的至少一种的聚合物(其中聚合物是挤出的或浇铸的),以及包括不锈钢或钛的金属。

[0460] 用于本发明的插入物或核心的治疗药物可以包括抗青光眼药物(例如肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂(β 阻断剂)、碳酸酐酶抑制剂(CAI、系统和局部性)、拟副交感神经药、前列腺素诸如拉坦前列素和降血压药、脂类、及其组合)、抗微生物剂(例如,抗生素、抗病毒药、抗寄生虫药、抗真菌剂等)、皮质类固醇或其它抗炎药(例如,NSAID 或其它止痛剂和处理疼痛的化合物)诸如环孢素或奥洛他啉(olopatidine)、解充血药(例如,血管收缩剂)、预防或改变变态反应的药物(例如,抗组胺药、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂诸如环孢素)、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药、散瞳药等。

[0461] 药物的实例另外包括但不限于凝血抑制因子;抗血栓形成药、溶解血栓剂;纤维蛋白溶解剂;血管痉挛抑制剂;血管扩张剂;抗高血压药;抗微生物剂,诸如抗生素(诸如四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺酰胺、磺胺嘧啶、乙酰磺胺、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠)、抗真菌剂(诸如两性霉素 B 和咪康唑)和抗病毒药(诸如碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、更昔洛韦(gancyclovir)、干扰素);表面糖蛋白受体抑制剂;抗血小板剂;抗有丝分裂剂;微管抑制剂;抗分泌剂;活性抑制剂;重塑抑制剂;反义核苷酸;抗代谢物;抗增殖剂(包括抗血管生成剂);抗癌用化疗剂;抗炎症药(诸如环孢素、奥洛他啉、氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松 21-磷酸酯、肤轻松、甲羟松、甲基氢化泼尼松、氢化泼尼松 21-磷酸酯、醋酸氢化泼尼松、氟米龙、倍他米松、曲安西龙、曲安奈德);非甾体抗炎药(NSAID)(诸如水杨酸酯、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康、吲哚美辛、布洛芬、萘洛芬(naxopren)、吡罗昔康和萘丁美酮)。考虑用于本发明的泪管塞的这种抗炎用类固醇的实例包括曲安奈德和皮质类固醇,包括例如,曲安西龙、地塞米松、肤轻松、可的松、氢化泼尼松、氟米龙、及其衍生物);抗变态反应药(诸如色甘酸钠、安他唑啉、methapyriline、氯苯那敏、西替利嗪、美吡拉敏、苯吡胺);抗增殖剂(诸如 1,3-顺

式视黄酸、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、雷帕霉素、丝裂霉素 C 和顺铂) ;解充血药 (诸如去氧肾上腺素、萘甲唑林、tetrahydrazoline) ;缩瞳药和抗胆碱酯酶药 (诸如毛果芸香碱、水杨酸酯、卡巴胆碱、氯乙酰胆碱、毒扁豆碱、毒扁豆碱、二异丙基氟磷酸、二乙氧磷酰硫胆碱碘、地美溴铵、) ;抗肿瘤药 (诸如卡莫司汀、顺铂、氟尿嘧啶) ;免疫用药 (诸如疫苗和免疫兴奋药) ;激素药 (诸如雌激素、雌二醇、促孕激素 (progestational)、黄体酮、胰岛素、降钙素、甲状旁腺激素、肽和加压素下丘脑释放因子) ;免疫抑制剂、生长激素拮抗剂、生长因子 (诸如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子、转化生长因子 β 、生长激素 (somatotrapin)、粘连蛋白) ;血管生成抑制剂 (诸如血管抑素、anecortave acetate、凝血蛋白、抗-VEGF 抗体) ;多巴胺激动剂;放射治疗药物;肽;蛋白质;酶;胞外基质;配合剂;ACE 抑制剂;自由基清除剂;螯合剂;抗氧化剂;抗聚合酶;光动力学的治疗药物;基因治疗药物;和其它治疗药物诸如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前体,包括抗青光眼用药包括 β -阻断剂诸如噻吗洛尔、倍他洛尔、左布诺洛尔、阿替洛尔,和前列腺素类似物诸如比马前列素、曲伏前列腺素、拉坦前列素等;碳酸酐酶抑制剂诸如乙酰唑胺、多佐胺、布林唑胺、醋甲唑胺、双氯非那胺、乙酰唑胺;和神经保护剂诸如 lubezole、尼莫地平和相关化合物;和类副交感神经功能药物诸如毛果芸香碱、卡巴胆碱、毒扁豆碱等。

[0462] 可以与本发明的植入物一起使用的另外的药物包括但不限于已经根据 the United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 的 Section 505 或根据 the Public Health Service Act 批准的药物,其中有一些可以在 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) 网 址 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index> 找到。本发明的泪管塞还可以与在 Orange Book (纸面或电子形式的) 上列举的药物一起使用其可以在 FDA Orange Book 网址 (<http://www.fda.gov/cder/ob/>) 找到,其可以具有具有与本专利文件的提交日期相同的日期、或具有较早或较晚的日期。例如,这些药物可以包括尤其是多佐胺、奥洛他定、曲伏前列腺素、比马前列素、环孢菌素、溴莫尼定、莫西沙星、妥布霉素、布林唑胺、阿昔洛韦、马来酸噻吗洛尔、酮咯酸氨基丁三醇、醋酸氢化泼尼松、透明质酸钠、奈帕芬胺、溴芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、suprofenac、binoxan、patanol、地塞米松 / 妥布霉素组合物、莫西沙星、或阿昔洛韦。

[0463] 在不同的实施方案中,药物可以是环孢素或其前体药物或衍生物,或是奥洛他啉 (olopatidine) 或其前体药物或衍生物,并且任选地第二药物选自上述列举的治疗药物。

[0464] 在不同的实施方案中,药物可以是前列腺素类似物,诸如拉坦前列素、比马前列素、或曲伏前列腺素,且在所述药物插入物中的药物量可以为约 10-50 μ g。

[0465] 在不同的实施方案中,治疗药物包含在基质中,使得药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。另外,药物核心的一个容积部分中的治疗药物的浓度可以与药物核心的任何其它相等容积部分相同,在某些实施方案中

包括其中所述药物是作为均匀的、均质的分散体存在的那些实施方案和其中所述药物是作为固体或液体包裹体存在于整个基质中的实施方案。

[0466] 在不同的实施方案中,药物可以溶解于在与植入物一起使用的药物核心内的基质中,即,以有效浓度溶解,其中所述药物是在聚合物中是充分可溶的,使得不存在有药物的包裹体或浓集的结构域。这在本领域中已知为固体溶液,即分子水平上均匀、均质的分散体,其中固体聚合物起到溶剂的作用并且不存在液体溶剂。例如,在所述药物包括环孢素且基质包括聚氨酯时,以环孢素在插入物中的有用浓度形成固体溶液。这种溶解度被认为至少部分地来自于在环孢素(为一种环肽)分子中的大量的酰胺键与聚氨酯聚合物的酰胺样尿烷键的相互作用。

[0467] 在不同的实施方案中,所述药物是不能充分地溶解于基质中以形成固体溶液。在这些实施方案中,药物可以至少部分地作为多个固体或液体包裹体分布在整个基质中,在约 20°C 的温度下包裹体包括直径不大于约 100 μm 的药物液滴(在所述药物在大约 20°C 为液体时)、或直径不大于约 100 μm 的药物粒子(在所述药物在大约 20°C 为固体时);其中药物的包裹体贯穿每个药物核心分散。

[0468] 正如以上的讨论,包裹体的大小和大小分布可以对药物从药物核心释放到患者的释放速率有影响。例如,由于更有利的表面积:体积比,更小、更均匀的包裹体可用于以更高的速率更有效地用于输注大量基质与药物。因此,本发明的方法提供对包裹体平均直径或包裹体直径的分布进行控制或调节。例如,所述包裹体的平均直径为小于约 20 μm 。这种平均直径的包裹体可以具有小于约 8 μm 的包裹体的直径的标准偏差。例如,所述包裹体的平均直径为小于约 15 μm 。这种平均直径的包裹体可以具有小于约 6 μm 的包裹体的直径的标准偏差。或者,所述包裹体的平均直径为小于约 10 μm 。这种平均直径的包裹体可以具有小于约 4 μm 的包裹体的直径的标准偏差。在不同的实施方案中,包裹体的直径的分布可以是单分散性分布。在不同的实施方案中,包裹体主要包括约 0.1 μm - 约 50 μm 的截面大小。从药物核心或包含核心的药物插入物的治疗方面来讲,认为包裹体直径的紧密分布或单分散性分布是有利的。

[0469] 本发明的不同实施方案还提供药物核心或包含药物核心的插入物,其中药物在基质中形成在大约 20°C 为液体物理状态的包裹体。例如,基本上所有的包裹体都是在基质内的直径小于约 30 μm 的药物液滴。并且,所述液滴可以具有小于约 10 μm 的平均直径,或者可以具有小于约 4 μm 的包裹体直径的标准偏差。在大约 20°C 为液体物理状态的药物的实例为拉坦前列素。

[0470] 本发明的不同实施方案还提供药物核心或包含药物核心的插入物,其中药物在基质中形成在大约 20°C 为固体物理状态的包裹体。例如,基本上所有的包裹体都是在基质内的直径小于约 30 μm 的药物粒子。例如,基质内的平均粒子直径为约 5-50 μm 。在大约 20°C 为固体物理状态的药物的实例包括比马前列素、奥洛他定、或环孢素。

[0471] 在不同的实施方案中,药物插入物或药物核心可以包括两种或更多种治疗药物,或者可以包括多种药物核心。这种多种药物核心还可以称为多个药物亚核心,其合起来形成总的药物核心。在这种情况下,为了清楚,第一和第二药物核心还可以称为第一和第二药物亚核心。例如,本发明的药物插入物可以包括设置在护套主体内的两个药物核心,第一药物核心包括第一药物和第一基质,第二药物核心包括第二药物和第二基质,其中第一药物

和第二药物是不同的,第一基质和第二基质彼此相同或不同;植入物主体包括适合于接受设置在护套主体内的第一和第二核心的孔口,药物核心适合于在护套内被设置在植入物主体的孔口内。第一基质和第二基质可以在组成、暴露表面的面积、表面活性剂、交联剂、添加剂、基质材料、制剂、调节释放速率的试剂或稳定性中的至少一个方面彼此不同。第一药物核心和第二药物核心可以设置在护套主体内,使得在将药物插入物设置在植入物主体内并将植入物主体设置在患者眼睛中或与患者眼睛邻近时,第一药物核心具有直接暴露于泪液的表面,第二药物核心不具有直接暴露于泪液的表面。或者,第一药物核心和第二药物核心可以并排设置在护套主体内。或者,第一药物核心和第二药物核心可以各自为圆柱形,并设置有护套主体,在将药物插入物设置在植入物主体内时,第一药物核心定位在植入物主体中的孔口的近端附近,第二药物核心定位在孔口的远端附近。或者,第一药物核心和第二药物核心可以各自为圆柱形,条件是第一药物核心具有第一中心开口,在护套主体内的药物核心同心地定位在适合于接受药物插入物的植入物主体的孔口内,第二药物核心构造为配合在第一药物核心的第一中心开口内。或者,第一和第二药物核心可以同心地定位在植入物主体的孔口内,第一药物核心具有暴露第一内表面的第一中心开口,第二药物核心具有暴露第二内表面的第二中心开口,第二药物核心构造为配合在第一药物核心的第一中心开口内,并且其中孔口从植入物主体的近端向远端延伸,从而在将植入物主体插入到患者体内时适合于允许泪液通过孔口并接触第一和第二中心开口的第一和第二内表面并释放第一和第二治疗药物到患者的泪管中。

[0472] 在不同的实施方案中,第一治疗药物可以具有其中在第一时间段内以治疗水平释放第一药物的释放特征,和第二治疗药物具有在第二时间段内以治疗水平释放第二药物的第二释放特征。例如,第一时间段和第二时间段可为一周到五年。第一释放特征和第二释放特征可以基本上相同,或者可以是不同的。

[0473] 在不同的实施方案中,第一药物为患者提供第一作用和副作用,第二药物可以提供减轻或对抗第一药物的副作用的第二作用。

[0474] 在不同的实施方案中,第一药物核心和第二药物核心中的任何包裹体分别具有小于约 20 μm 的平均直径,并且可以具有小于约 8 μm 的直径的标准偏差。

[0475] 在不同的实施方案中,植入物主体可以包括从植入物主体的近端向远端延伸的中心孔,以便在将植入物主体设置在眼睛中或与眼睛邻近时适合于允许泪液通过植入物主体,使得第一和第二治疗药物释放到泪液中进入患者的泪管。

[0476] 在不同的实施方案中,药物插入物或药物核心可以另外包括在第一基质、第二基质、或其二者内的浸渍有药物的多孔性材料,所述浸渍有药物的多孔性材料适合于在将包含药物核心的植入物设置在泪点内或泪腺泪管内时使得允许泪液在持续的时间段内以治疗水平释放第一药物、第二药物、或其二者,其中浸渍有药物的多孔性材料是在接触泪液时可以从第一直径膨胀到第二直径的凝胶材料。第二直径比第一直径大大约 50%。用于浸渍有药物的多孔性材料的适合的材料的实例是羟乙基甲基丙烯酸酯 (HEMA) 亲水性聚合物。

[0477] 在不同的实施方案中,药物插入物或药物核心可以包括聚氨酯聚合物或共聚物。例如,聚氨酯聚合物或共聚物可以是脂肪族聚氨酯、芳香族聚氨酯、形成水凝胶的聚氨酯材料、亲水性聚氨酯或其组合。在不同的实施方案中,聚氨酯聚合物或共聚物可以包括适合于在接触含水介质时膨胀的水凝胶,且所述护套主体具有充分的弹性,适合于响应所述水凝

胶的膨胀而扩大。例如,所述膨胀可以适合于将植入物主体保持在患者的通道内,诸如保持在泪管内。

[0478] 在不同的实施方案中,在基质包括聚氨酯时,治疗药物包括环孢素或奥洛他定、环孢素或奥洛他定的前体药物或衍生物、或其任何组合。例如,环孢素或奥洛他定、或环孢素前体药物或衍生物、或奥洛他定前体药物或衍生物、或其组合可以以约 1 重量%—约 70 重量% 的与聚氨酯聚合物或共聚物的重量比存在。在药物核心的邻近暴露表面的部分、远离暴露表面的部分和设置在邻近部分和远端部分之间的部分中的核心中的环孢素浓度可以是相似的。例如,邻近部分可以具有药物核心的十分之一长度的长度。

[0479] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置在药物插入物或植入物中的包括治疗药物和基质的药物核心,其中基质包括聚合物。所述药物插入物或植入物适合于布置在患者眼睛中或与患者眼睛邻近,用于提供对眼睛或周围组织或其二者持续释放治疗药物。治疗药物包含在基质中,使得药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。例如,治疗药物可以均匀地、均质地分散在整个基质中,诸如在固体溶液中,或者治疗药物在基质内至少部分地形成固体或液体包裹体。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相同。

[0480] 在用于布置在患者眼睛中或布置为邻近患者眼睛的植入物内的本发明的药物插入物的不同实施方案中,植入物可以是可插入到泪腺泪管中的泪腺植入物,其通常称为泪管塞,即,适合于通过泪点插入眼睛以便留置在眼睛的泪管内的植入物,其中药物插入物可以接触到泪液,并从而释放治疗药物与眼睛或周围组织或其二者相接触。

[0481] 在不同的实施方案中,包括药物和基质的插入物核心由护套主体包围,基质包括聚合材料。药物基本上不能渗透护套主体,使得仅通过接触到泪液的核心暴露表面释放所述药物。包含在核心内的药物起到储库的作用,以便在一段时间内释放药物的治疗量或治疗浓度,所述时间段可以从数天到数月。例如,在治疗青光眼时,药物插入物可以包含前列腺素类似物,诸如拉坦前列素。

[0482] 药物核心适合于被设置在更大的结构(植入物)中,植入物又适合于布置在身体的组织、腔、或通道内。在不同的实施方案中,植入物可以是适合于安置在眼睛的泪管内的泪管塞,也就是安置在从眼睛表面排泄眼泪的通道内。

[0483] 例如,可以将药物核心的不同实施方案用在植入物中,诸如泪管塞,其适合于放置在眼睛附近,通过从植入物内的核心释放一种或多种药物到眼睛表面上(诸如通过扩散到眼泪流体中)来治疗患有眼睛疾患的患者。尽管具体参考了在眼睛泪管内使用的具有药物递送能力的泪管塞,但是植入物有不同的实施方案可用于药物的持续释放和对眼睛附近和/或眼睛内的其它结构(例如,巩膜、结膜、眼睑的盲管、小梁网、睫状体、角膜、脉络膜、脉络

膜周隙、巩膜、玻璃体液,眼房水和视网膜)的治疗。另外,本发明的具有核心的植入物可用于将治疗药物释放到不同于眼睛或邻近结构的组织、体腔、或通道中。在不同的实施方案中,药物核心可用于将治疗药物持续释放到耳朵和 / 或耳咽管、鼻腔和 / 或窦腔、尿道、皮肤、胃肠道(包括结肠、肠道等)中和关节(诸如膝、指或趾和椎间关节)中或关节附近中。

[0484] 在不同的实施方案中,包括治疗药物复合物和基质的药物核心部分地被包含在护套中或部分地被护套包围,药物基本上不能渗透护套。护套可以覆盖部分但非全部的核心表面,所述核心包括药物和基质材料,且具有暴露表面,使得治疗药物可以通过暴露表面释放。药物核心及其护套合起来适合于被包括在植入物结构内,所述植入物结构本身适合于被植入到患者体内,诸如植入到身体的腔、组织、管道、或流体内。例如,植入物可以是眼睛植入物,适合于被布置在眼睛中或眼睛周围,例如泪管塞;适合于布置在眼睛的泪管内,使得药物可以释放通过眼睛的泪点,以便接触眼球和周围组织。

[0485] 护套可以由治疗药物基本上不能渗透的任何适合的生物相容的材料组成。例如,护套可以是不可渗透的聚合材料,诸如聚酰亚胺、聚甲基丙烯酸甲酯、或聚酯诸如 PET、或生物相容性金属诸如不锈钢或钛、或无机玻璃诸如由二氧化硅形成的无机玻璃。药物可以是至少能够在一定程度上扩散通过基质的任何治疗用物质,基质包括聚合物,使得药物可以被释放到身体的组织或流体。基质可以包括聚合材料,例如,基质可以包括有机硅、聚氨酯、或任何不能生物降解的聚合物,其中药物至少具有充分的溶解度以扩散通过基质。基质可以包括其它材料,包括但不限于其它类型的聚合物,诸如聚烯烃、聚酰胺、聚酯、聚乙烯醇、或聚乙烯醇或乙酸酯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、多糖诸如纤维素或壳多糖等,条件是所述材料是生物相容的。因此,用于基质的材料的选择可以至少部分地基于用于预定的特定应用的所选药物,使得可以实现药物在基质中的充分的溶解度,以便可以在一段时间内保持药物在目标组织中的治疗水平。

[0486] 可以在核心中与基质一起包括其它物质,诸如改变释放速率的物质,诸如表面活性剂、分散剂、填料、其它聚合物和低聚物等。

[0487] 基本上不可渗透的护套阻止药物扩散通过。因此,药物主要通过没有被护套覆盖的核心部分扩散到周围的体液、组织等中。药物到周围的体液、组织等中的扩散速率至少部分地由药物扩散通过基质的速率来决定。在药物分子到达复合物的暴露表面与环境接触时,其可以扩散到周围的流体或组织中。在某些实施方案中,治疗药物可以最初被释放到与目标邻近的组织结构中,例如释放到目标眼睛组织附近的患者的泪点中,并由此可以扩散到作用位置。

[0488] 在不同的实施方案中,药物在聚合物基质材料中是可溶性的或基本上不溶解的。在其中所述药物在聚合物基质材料中以所用浓度可溶的实施方案中,药物核心包括均质的复合物,其中所述药物以分子水平分散在聚合物基质材料内。例如,高度亲脂性的药物诸如双醋炔诺酮可以以显著的浓度溶解在有机硅聚合物中,使得核心可以是分子水平的药物在基质中的均质分散体。例如,环肽类似物环孢素可以以显著的浓度溶解于聚氨酯,聚氨酯是包含与酰胺键相似的连接单位的聚合物。在存在药物在基质中的均质分散体时,药物从核心的暴露表面释放到身体的流体或组织中的释放速率可以由药物通过基质的扩散或转速率来控制。在其中所述药物可溶解在聚合物基质材料中的实施方案中,药物释放到身体的组织或流体中的释放速率可以至少部分地由溶解于核心的基质中的药物的浓度来决定。

在不同的实施方案中,溶解于基质中的治疗药物的浓度可以是饱和浓度。这种释放的动力学可以是零级、一级、或处于零级与一级之间的分数级。

[0489] 在其中所述药物在所用浓度在基质中仅是部分地溶解或微溶或不溶的实施方案中,核心包括非均质的组合物,其中药物物质作为固体或液体包裹体分散在整个聚合物基质材料中。在存在有一定的溶解度,但是溶解度很小时,一定量的药物会溶解于基质中。在不同的实施方案中,包裹体可以具有约 $0.1\ \mu\text{m}$ –约 $100\ \mu\text{m}$ 的大小。在存在有药物在基质中的包裹体时,药物可以在基质中为至少微溶的,以使得至少有一定的药物从包裹体到药物核心的暴露表面的扩散,使得药物可以进一步扩散到身体的流体或组织中,例如,药物可以扩散到眼泪流体中。在所述药物在基质中不溶解时,药物作为基质内的单独的相形成结构域或包裹体,其可以协作以便形成允许药物转运到基质表面的微通道。在不同的实施方案中,药物可以通过基质中的可以被身体流体渗透的通道或孔转运。在不同的实施方案中,药物可以通过存在于基质中的孔或通道转运。

[0490] 药物以一定浓度存在于核心中、分散在基质中。所述浓度是药物在基质–药物核心的宏观部分内的浓度,它被控制以使核心的不同样品之间有相似的浓度。药物在核心的宏观部分中的相似浓度相对于核心的任何其它相等宏观部分中的浓度可以变化,但是只是以有限的程度变化。该术语不涉及分子水平的浓度,其中可以存在有浓缩形式的药物的结构域或包裹体,而是指在大于至少约 0.1mm^3 的核心体积中的药物的体积浓度,例如,一个边为约 $100\ \mu\text{m}$ 的立方体核心样品、或横截面积为约 1mm^2 的核心的 0.1mm 厚的薄片。所述浓度可以相差不大于约 30%、或不大于约 20%、或不大于约 10%、或不大于约 5%。

[0491] 在不同的实施方案中,包裹体可以具有小于约 $20\ \mu\text{m}$ 、或小于约 $15\ \mu\text{m}$ 、或小于约 $10\ \mu\text{m}$ 的平均直径。包裹体的直径的分布可以是单分散性的,也就是相对紧密地集中在平均直径周围。如果包裹体直径的分布是正态分布或接近正态分布,则单分散性可以表示为标准偏差,包裹体的直径的标准偏差可以小于约 $8\ \mu\text{m}$ 、或小于约 $6\ \mu\text{m}$ 、或小于约 $4\ \mu\text{m}$ 。

[0492] 尽管意在不限本发明,但是认为控制药物从基质释放到患者(诸如将眼用药物释放到泪液中)中的释放速率的因素是复杂的,且取决于许多变量。例如,药物和基质材料可以合起来限定药物在该基质中的饱和浓度。对于一些药物–基质组合物,可以将高浓度的药物溶解于基质中。对于其它组合物,饱和浓度较低。对于另外一些组合物,不存在溶解度,并且经常由单独的结构域来控制释放速率。另一个可能的因素是包裹体到基质表面的传质速率。又一个可能的因素是药物从基质扩散到体液(诸如泪液)中的扩散速率。

[0493] 治疗量的治疗药物的释放速率可以至少部分地由药物核心的基质中的治疗药物浓度来决定。治疗药物可以从包裹体(如果存在)充分地溶解于基质中,以便保持溶解于基质中的治疗药物的浓度,使得释放速率长时间保持在治疗窗口内。这可以引起期望的药物的零级释放速率,如同在包裹体中存在有药物的真正储库一样,而药物的基质的有限溶解度在使药物到达核心暴露表面时是速率决定性的,在核心的暴露表面,药物可以释放到眼泪流体或其它介质中。在其中所述药物在基质材料中不溶解并形成包裹体的实施方案中,药物进入身体组织或流体的释放速率可以至少部分地由药物的浓度决定,如同其通过基质材料中的分离的结构域从包裹体扩散到暴露于身体组织或流体的位置那样。

[0494] 在不同的实施方案中,基质包括改变释放速率的材料,在植入时,所述改变释放速率的材料的量足以在延长的时间内以治疗量从药物核心释放治疗药物。调节释放速率的材

料可以包括惰性填料材料、盐、表面活性剂、分散剂、第二聚合物、低聚物、或其组合。例如，核心可以包括除了一种或多种药物和聚合物基质材料之外的表面活性剂或分散剂材料、或填料、低聚物、另一种聚合物等。实例包括聚合物，诸如聚乙二醇 (PEG)、海藻酸钠、低分子量有机硅或聚氨酯等。非聚合物的添加剂可以包括亲水性溶剂，诸如乙二醇或甘油。

[0495] 在不同的实施方案中，核心包括约 5%–约 50% 的药物。取决于药物，和药物从选择用于基质的聚合物的释放速率，所述浓度可以控制药物以治疗量释放到体液（诸如泪液）中的时间段。

[0496] 在不同的实施方案中，正如以上的讨论，核心可以包括两种或更多种药物。在某些实施方案中，两种药物都是基本上可溶于基质材料中。在其它实施方案中，第一药物基本上可溶于基质材料，第二药物在基质材料内形成包裹体。在一些实施方案中，植入物包括单独的药物核心，所述药物核心具有在基质内混合的两种治疗药物。在其它实施方案中，植入物包括两个药物核心，各自具有单独的治疗药物。

[0497] 在一些实施方案中，第二药物可以是反作用药物 (counteractive agent)，用以避免第一治疗药物的副作用。在一个实例中，第一药物可以是睫状肌麻痹药，即，阻断眼睛调节（聚焦）的药物，例如，阿托品或东莨菪碱，第二治疗药物可以是抗青光眼药物或缩瞳药物中的至少一种，选择用于减少已知的睫状肌麻痹药诱导的青光眼副作用或用于引起瞳孔收缩来对抗已知的阿托品或东莨菪碱的散瞳作用。抗青光眼药可以包括拟交感神经药、类副交感神经功能药物、 β 阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、或前列腺素类似物中的至少一种。在另一个实例中，第一治疗药物可以是类固醇，第二治疗药物可以是抗生素，其中类固醇损害免疫应答，但是抗生素提供对抗感染的保护。在另一个实例中，第一治疗药物可以是毛果芸香碱，第二治疗药物可以是非甾体抗炎药 (NSAID)。止痛剂可能是用于治疗的好的伴随物 (compliment)。

[0498] 在特定的实施方案中，核心插入物包括其中包含两种药物的单独的药物 – 基质复合物。在其它实施方案中，所述核心插入物包括彼此邻近设置在护套内的两种分离的药物 – 基质复合物（“亚核心”或第一和第二核心）。所述两种分离的复合物可以设置为同心的空间形态、扇形结构、或者其它形式，条件是在设置在患者身体的组织、腔、或通道中时，两种复合物的暴露表面都暴露于身体的组织或流体。

[0499] 在一些实施方案中，治疗药物可以以符合治疗药物释放的动力学级数的特征释放，并且所述级数在约零到约 1 的范围内。在特定的实施方案中，所述范围为约零到约 0.5，例如为约零到约 0.25。治疗药物可以以符合于治疗药物释放的动力学级数的特征释放，且所述级数为约零到约 0.5，在结构插入之后释放持续至少约一个月，例如所述级数在该范围内且在结构插入之后释放持续至少约 3 个月。

[0500] 在不同的实施方案中，本发明提供填充的前体护套，其适合于通过分割填充的前体护套来生产多个药物插入物，每个药物插入物适合于布置在相应的植入物内，所述植入物适合于布置在患者的眼睛内或布置为与患者的眼睛邻近，用于对眼睛或周围组织或其二者持续释放治疗药物。填充的前体护套包括前体护套主体和其中包含的前体药物核心，前体药物核心包括治疗药物和基质，其中基质包括聚合物和治疗药物。在前体药物核心中，前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相似。药物基本上不能渗透前体护套主体。由其分割得到所述多个插入

物的每一个适合于在接触泪液时对眼睛或周围组织或其二者释放药物。从填充的前体护套分割得到的所述多个插入物中的每一个的相应的护套主体设置在所述多个插入物中的每一个的相应的药物核心的一部分上面,用于在将插入物设置在植入物中并将植入物插入到患者体内时限定适合于对眼睛或周围组织或其二者释放药物的药物核心的至少一个暴露表面。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,前体药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与前体药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0501] 在不同的实施方案中,填充的前体护套可以适合于通过分割填充的前体护套提供任何上述的药物插入物。在不同的实施方案中,前体护套可以通过用刀片或用激光等进行切割来分割。

[0502] 在不同的实施方案中,本发明提供用于布置在患者眼睛中或布置为邻近患者眼睛的植入物主体,用于在一段时间内对眼睛或周围组织或其二者释放治疗药物。植入物主体其中包括适合于接受药物插入物的通道,使得在将插入物设置在植入物内并将植入物设置在眼睛中或设置为邻近眼睛时插入物的暴露表面暴露于泪液。药物插入物包括药物基本上不能渗透的护套主体,其中包含包括治疗药物和基质的药物核心,基质包括聚合物,其中药物核心的一个容积部分中的治疗药物的量与药物核心的任何其它相等容积部分中的治疗药物的量相似。植入物主体包括生物相容的材料并且适合于被保持在眼睛内或保持为邻近眼睛一段时间。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 30%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 20%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 10%。例如,药物核心的一个容积部分内的治疗药物的量可以与药物核心的任何其它相等容积部分内的治疗药物的量相差不大于约 5%。

[0503] 在不同的实施方案中,包含在植入物内的药物核心的暴露表面能够在将植入物设置在患者眼睛中或邻近患者眼睛时将所述治疗量释放到巩膜、角膜、或玻璃体的至少一个中。例如,植入物可以是适合于被布置在患者泪点内用于将药物释放到泪液中的泪管塞。

[0504] 在上述的本发明方法的不同实施方案中,混合物可以另外包括其中可溶解基质前体和药物的溶剂,并且固化可以包括在分别注射到护套主体或前体护套主体中之后至少部分除去溶剂。固化可以涉及加热、真空处理、或其二者。溶剂可以是烃、酯、卤代烃、醇、酰胺、或其组合。例如,在所述药物是环孢素时,溶剂可以是卤代烃。

[0505] 在不同的实施方案中,将混合物固化可以包括在一定的相对湿度下将混合物加热到一定温度,保持一段时间。例如,所述温度可以包括约 20°C - 约 100°C,所述相对湿度可以包括约 40%- 约 100%,所述时间段可以包括约 1 分钟 - 约 48 小时。更具体地,所述温度可以至少为约 40°C,所述相对湿度可以至少为约 80%,或其二者。在不同的实施方案中,固化可以包括使基质、基质前体、或其二者聚合或交联或同时聚合且交联的步骤。例如,聚合

或交联或其二者可以在催化剂的存在下进行。例如,催化剂可以是锡化合物或铂化合物,诸如铂与乙烯基氢化物催化剂体系或锡与烷氧基催化剂体系。

[0506] 在不同的实施方案中,可以通过包括声处理在内的方法制备混合物。可以将基质前体和药物混合以提供充分分散的乳液样复合物,其中药物(如果在基质前体中不溶解或微溶)可以分散为小的粒子或液滴。

[0507] 在不同的实施方案中,将混合物注射到护套中的步骤可以在至少约 40psi 的压力下进行。可以注射所述混合物,使得护套主体或前体护套主体分别以不大于约 0.5cm/sec 的速率被填充。

[0508] 包括药物和基质前体或基质的混合物的注射或挤出可以在室温下(20°C)、或高于室温进行,或者可以在低于 20°C 的低于室温的温度进行。例如,可以进行注射,其中低于室温的温度包括约 -50°C - 约 20°C 的温度,或者其中低于室温的温度包括约 -20°C - 约 0°C 的温度。

[0509] 如以下讨论的,图 15 和 16 提供了在低于室温挤出在包裹体直径的均匀性方面,以及治疗药物在填充的前体护套的整个长度上的分布均匀性方面的优点的图示证明。图 15 示出了其中在不同温度进行挤出的药物核心的低温区段部分(cryogenically section portion)的电子显微照片。如可以看见的,与在 25°C 或在 40°C 时进行的挤出相比,在 0°C 或 -25°C 进行的挤出时所包括的拉坦前列素液滴的平均直径较小。

[0510] 在实施例 12 和 13 描述的平行试验中,测定了在室温下和在 -5°C 进行挤出时拉坦前列素 - 有机硅混合物的平均包裹体直径和直径大小分布:

[0511] 冷挤出(-5°C): 0.006 ± 0.002 mm (n=40 包裹体),

[0512] 室温(22°C): 0.019 ± 0.019 mm (n=40 包裹体),

[0513] 表明与在环境温度进行的挤出相比,冷挤出技术产生平均直径较小且大小更均匀的包裹体。

[0514] 图 16 图示示出了如实施例 12 和 13 中讨论的用拉坦前列素 - 有机硅混合物填充的 10cm 前体护套中的拉坦前列素含量。如可以看出的,在 -25°C 和 0°C 的冷挤出(正方形)出乎意料地在固化之后产生治疗药物拉坦前列素沿着 10cm 前体护套的整个长度在有机硅基质中的更均匀分布,随后将前体护套分割为 1mm 的区段,并测定每个区段(药物插入物)中的拉坦前列素含量。在室温下(圆)和在 40°C(三角形)进行的挤出显著地具有更大的变化。该结果对于生产医学上有用的装置来说是有意义的,在于期望保持在通过这种方法生产的多个药物插入物中的治疗药物的均匀含量。

[0515] 在不同的实施方案中,每个药物插入物可以在其一个末端被密封,从而第二末端提供在将插入物设置在植入物内并将植入物插入到患者体内时用于释放药物的暴露表面。每个药物插入物可在其一个末端使用 UV- 可固化的粘合剂、氰基丙烯酸酯、环氧树脂、通过钳夹、使用加热焊接、或使用端帽密封。在使用 UV- 可固化的粘合剂时,通过用紫外线灯辐射进行固化。

[0516] 在不同的实施方案中,本发明的方法另外包括在将药物插入物的一个末端密封之后,将每个药物插入物插入到适合于在其中接受插入物的相应的植入物主体的通道中。

[0517] 在不同的实施方案中,在药物核心包括两个药物核心时,第一药物核心包括第一药物和第一基质,第二药物核心包括第二药物和第二基质,其中第一药物和第二药物是不

同的,并且第一基质和第二基质彼此相同或不同,植入物主体包括孔口,所述孔口适合于接受包括第一和第二药物核心的药物插入物,所述方法可以另外包括在将包括药物核心的插入物设置在植入物主体的孔口内之前将药物核心设置在插入物内。

[0518] 在不同的实施方案中,在治疗药物包括环孢素或奥洛他定、环孢素或奥洛他定的前体药物或衍生物或其任何组合时,基质包括聚氨酯,且环孢素或奥洛他定、或环孢素前体药物或衍生物、或奥洛他定前体药物或衍生物、或其组合与聚氨酯聚合物或共聚物的重量比为约 1 重量%-约 70 重量%,所述方法可以包括通过将聚氨酯聚合物或共聚物和治疗药物熔融并混合来形成混合物。治疗药物在混合物中可以为熔融形式,或者可以在混合物中为固体形式。

[0519] 在一些实施方案中,基质包括与治疗药物混合的惰性填料材料,使得暴露表面在持续的一段时间以治疗量释放治疗药物。

[0520] 在一些实施方案中,将盐与基质前体混合,使得在固化之后,基质的暴露表面在持续的时间段以治疗量释放治疗药物。

[0521] 在一些实施方案中,将表面活性剂与基质前体混合,使得在固化之后,基质的暴露表面在持续的时间段以治疗量释放治疗药物。

[0522] 在一些实施方案中,将第二聚合物或低聚物与基质前体混合并在固化以形成基质之后,第二聚合物或低聚物的存在可以足以改变治疗药物的释放速率。

[0523] 本发明的不同的实施方案提供了用于插入到患者泪管中的泪管塞,所述塞子包括具有远端和近端的药物核心,药物核心的至少远端具有适合于通过泪点插入的横截面,所述药物核心包括包含可递送到眼睛或周围组织中的治疗药物的聚氨酯聚合物或共聚物;并且基本上不能渗透的护套设置在药物核心的一部分上,以限定药物核心的至少一个暴露表面,药物核心的至少一个暴露表面位于近端附近,用以在将塞子植入以便用于患者的泪管内时接触患者的眼泪或泪液膜流体并在持续的时间段以治疗水平释放治疗药物。本发明的塞子包括其中包含治疗药物的核心,其是由聚氨酯聚合物或共聚物形成的。核心的聚氨酯聚合物或共聚物可以是脂肪族聚氨酯、芳香族聚氨酯、形成水凝胶的聚氨酯材料、亲水性聚氨酯或其组合。例如,核心可以由形成水凝胶的聚氨酯材料 TG-500 或 TG-2000 脂肪族、能够形成水凝胶的聚醚基热塑性聚氨酯形成。这种形成水凝胶的聚合物可以吸收大于 100 重量%、例如直到 500-2000 重量%的水,并从而使物理尺寸膨胀。作为选择,核心可以由亲水性聚氨酯诸如 Pursil 形成,其在与含水介质接触时以小得多的比例膨胀,为约 20-100%。其它实例包括 Lubrizol 产品,包括 Tecophilic 级,诸如 HP-60D20、HP-60D35、HP-60D60、或 HP-93A100。

[0524] 在不同的实施方案中,治疗药物可以包括环孢素、或环孢素的前体药物或衍生物。如本领域中公知的,环孢素是一种免疫调节剂,并且可用于治疗干眼和眼睛的炎症,诸如由变态反应引起的那些。分别地,环孢素或环孢素前体药物或衍生物与聚氨酯聚合物或共聚物的重量比可以为约 1 重量%直到高达约 70 重量%,甚至更大。可以通过选择用于核心的聚氨酯的特定类型和通过调节治疗药物的极性(疏水性/亲水性)来控制环孢素或其前体药物或衍生物的释放速率。环孢素是相当疏水性的化合物,但是可以通过结合官能团而使其更具亲水性,所述官能团是诸如可以在体内被内源性酶如酯酶裂解的基团,其中所结合的官能团可以包括亲水性的部分。

[0525] 在不同的实施方案中,治疗药物可以是奥洛他啉 (olopatidine)、或奥洛他啉的前体药物或衍生物。例如,所述药物可以是奥洛他啉的盐酸盐,也称为 patanol。在用于治疗变应性结膜炎(眼睛发痒)时,奥洛他啉抑制从肥大细胞释放组胺。它是一种相对选择性的组胺 H1 拮抗剂,在体内和体外抑制 1 型速发过敏性反应,包括抑制组胺诱导的对人结膜上皮细胞的作用。

[0526] 所述塞子另外包括基本上不能渗透的护套,以使释放治疗药物的区域限定在药物核心的设置为紧邻眼睛泪点的至少一个暴露表面,使得治疗药物容易地接触眼泪流体并由此在眼睛的表面扩散。例如,环孢素可以释放到眼泪流体中,以帮助治疗眼睛的干燥或炎症,诸如由变态反应所引起的炎症。护套还可以适合于在塞子的远端附近提供药物核心的第二暴露表面,用以将治疗药物释放到泪管中,如果期望这样。例如,可以包括第二治疗药物,诸如用于治疗泪管感染的抗生素。

[0527] 护套可以具有充分的弹性或挠性,在核心接触含水介质而膨胀时,诸如在核心由亲水性的聚氨酯聚合物或共聚物或形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物构造得到时,使得护套可以响应亲水性的聚氨酯聚合物或共聚物或形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物的膨胀而扩大。所述膨胀适合于将塞子保持在泪管内。

[0528] 核心可以另外包含第二生物活性剂,诸如下列的,诸如用于治疗继发性病况或用于帮助病况的治疗,所述病况例如医学上适用环孢素或奥洛他啉的那些病况。

[0529] 泪腺植入物可为适合于插入到眼睛的泪管中的任何适合的形状。例如,在塞子的任何形成水凝胶的核心膨胀之前,植入物在插入到管 (canal) 中的时候可以大体上为圆柱形。或者,植入物可为锥形的形状,或者可以弯曲为“L”形,或者可以具有可以被设置在患者眼睛的泪管内的任何其它形状,使得治疗药物可以从核心释放到润洗眼睛的眼泪流体中。因此,在将植入物设置在泪管内时,植入物的核心具有通向泪点开口的出口,使得药物可以弥散到眼泪流体中并从而润洗眼睛表面。在不同的实施方案中,核心具有通向泪管内部的出口,用于向泪管内部释放药物。

[0530] 例如,植入物可为被称为“弯曲设计 (bent-design)”的形状,如在与本申请同时提交的专利申请中所公开的。例如,植入物可为被称为“H 形设计 (H-design)”的结构,如在与本申请同时提交的专利申请中所公开的。或者,植入物可为被称为“骨架 (skeleton)”的结构,如在与本申请同时提交的专利申请中公开的。

[0531] 在不同的实施方案中,提供了生产本发明的植入物的方法,包括将聚氨酯聚合物或共聚物熔融并混合并加入治疗药物,以形成混合的熔融物,然后要么将混合的熔融物浇铸在护套内、要么浇铸混合的熔融物以形成核心然后围绕核心设置护套。

[0532] 选择用于形成植入物的核心的聚氨酯可以是热塑性的,使得可以通过熔体挤出或浇铸方法生产植入物。例如,可以制备核心聚氨酯的熔融物并可以将治疗药物并入其中。在不同的实施方案中,药物可以在适合的聚氨酯聚合物或共聚物的熔点附近的温度融化,并且药物可以本身以熔融状态并入,条件是熔点等于或低于聚氨酯的分解温度,且聚氨酯的熔点低于药物发生显著热分解的温度。例如,环孢素在约 135°C 融化,而 TG-500 在约 170°C 融化, TG-2000 在约 115°C 融化。因此,在使用 TG-2000 时,可以在大约 135°C 或更高的温度制备混合的熔融物,其中环孢素和聚氨酯核心材料二者都处于熔融状态。如果环孢素在将其保持在所用方法中的高温一段时间时是稳定的,可以使用更高熔点材料,如 TG-500。

[0533] 在不同的实施方案中,药物在融化的聚氨酯中不是熔融的,而是作为固体分散在其中,所述固体为细粉末形式,诸如微粒子形式。例如,在高于 200℃融化的奥洛他啉可以以固体形式分散在聚氨酯的熔融物中。然后浇铸包含固体药物的聚氨酯熔融物,任选地浇铸在护套内,以提供本发明的塞子。

[0534] 因此,可以通过熔融混合方法形成本发明的植入物。例如,可以将混合的熔融物浇铸到已经衬有较高熔点的护套材料的模具中,所述护套材料可以是环孢素基本上不能渗透并扩散的聚氨酯。这样,可以制备带有护套的植入物。作为选择,可以将核心容纳在模具中,然后涂布护套材料并浇铸在植入物的表面上,除了要保留暴露的核心材料区域之外。或者,可以浇铸护套材料以覆盖整个植入物,然后除去一部分以便在邻近近端的至少一个位置暴露核心材料,其中环孢素可以容易地接触到眼泪流体并从而弥散到眼睛中。

[0535] 在不同的实施方案中,提供了生产本发明的植入物的方法,包括将聚氨酯聚合物或共聚物溶解并混合在含治疗药物的溶剂中,以形成混合的溶液,然后要么将混合的溶液浇铸在护套内然后除去溶剂、要么浇铸混合的溶液以形成核心然后除去溶剂然后围绕核心设置护套。

[0536] 选择用于形成植入物的核心的聚氨酯可以溶解于有机溶剂中,诸如二氯甲烷或四氢呋喃。许多治疗药物,例如环孢素,也可溶解于许多有机溶剂,包括二氯甲烷或四氢呋喃。这样,可以制备混合的溶液。然后这种溶液可用于通过除去溶剂浇铸植入物的核心。可以通过蒸发除去溶剂,这可以在环境条件下进行,或者可以涉及加热、减压、或其二者。在除去溶剂之后,可以涂布护套或围绕核心浇铸护套,要么留下核心的暴露区域、要么除去护套的一部分以提供暴露区域。

[0537] 在不同的实施方案中,生产本发明植入物的方法包括将聚氨酯聚合物或共聚物溶解在溶剂中,然后添加固体形式的治疗药物,所述药物基本上不溶解于溶剂中,然后除去溶剂以浇铸核心。药物的固体形式可以是细粉末,诸如微粒子形式,以提供有利的表面积/质量比。在不同的实施方案中,植入物包括固体形式的药物在聚氨酯聚合物或共聚物中的分散体。

[0538] 构成核心的聚氨酯聚合物或共聚物可以是脂肪族聚氨酯、芳香族聚氨酯、形成水凝胶的聚氨酯材料、亲水性聚氨酯或其组合。可以选择用于治疗药物的具体聚氨酯以便控制药物随时间的释放特征。

[0539] 本发明的植入物可用于治疗眼睛或周围组织的疾患。例如,包含环孢素或奥洛他啉或其两者的植入物可用于治疗涉及干眼或眼睛炎症的眼睛疾患。治疗药物可以在一段时间内释放到眼睛中以及释放到周围组织中,诸如泪管内。所述时间段可为约 1 周 - 约 6 个月。在使用膨胀的聚氨酯时,植入物的膨胀可用于在适合于释放药物的整个时间段内将塞子固定在泪管内。

[0540] 在不同的实施方案中,本发明提供通过本发明的方法制备的药物插入物。

[0541] 在不同的实施方案中,本发明提供治疗有需要的患者的疾患的方法,包括将包含本发明的药物插入物的植入物、或本发明的药物核心、或通过分割本发明的填充的前体护套得到的药物核心、或本发明的药物植入物、或通过本发明的方法制备的药物插入物设置在患者眼睛中或者设置为邻近患者的眼睛,使得药物被释放到身体组织或流体中,其中所述治疗药物适合于治疗所述疾患。

[0542] 在不同的实施方案中,本发明提供本发明的药物插入物、或本发明的药物核心、或通过分割本发明的填充的前体护套得到的药物核心、或本发明的植入物、或通过本发明的方法制备的药物插入物用于生产植入物的用途,所述植入物适合于治疗有需要的患者的疾患。

[0543] 在不同的实施方案中,本发明提供适合于布置在泪管塞内的药物插入物,用于为眼睛持续释放拉坦前列素来治疗青光眼,所述插入物包括药物核心和部分地覆盖药物核心的护套主体,所述核心包括拉坦前列素和基质,其中基质包括有机硅聚合物,拉坦前列素作为其液滴分散在有机硅内,其中在药物核心的一个容积部分中的拉坦前列素的量与在药物核心的任何其它相等容积部分中的拉坦前列素的量相似,护套主体设置在药物核心的一部分上,以便抑制拉坦前列素从所述部分的释放,未被护套主体覆盖的核心的暴露表面适合于对眼睛释放拉坦前列素。

[0544] 在不同的实施方案中,本发明提供适合于布置在泪管塞内的药物插入物,用于为眼睛持续释放环孢素来治疗干眼或炎症,所述插入物包括核心和部分地覆盖核心的护套主体,所述核心包括环孢素和基质,其中基质包括聚氨酯聚合物,环孢素溶解在聚氨酯内,其中在药物核心的一个容积部分中的环孢素的量与在药物核心的任何其它相等容积部分中的环孢素的量相似,护套主体设置在核心的一部分上,以便抑制环孢素从所述部分的释放,未被护套主体覆盖的核心的暴露表面适合于对眼睛释放环孢素。

[0545] 附图讨论

[0546] 图 1A 显示了本发明的一个实施方案的用于治疗眼睛的光学缺陷的持续释放植入物的顶部剖面视图。植入物 100 包括药物核心 110。药物核心 110 是保持治疗药物的可植入结构。药物核心 110 包括基质 170,其包含治疗药物的包裹体 160。包裹体 160 通常包括浓缩形式的治疗药物,例如结晶形态的治疗药物,并且治疗药物可以随时间溶解于药物核心 110 的基质 170 中。基质 170 可以包括有机硅基质等,且基质 170 内的治疗药物混合物可以是非均质的。在许多实施方案中,非均质的混合物包括被治疗药物饱和的有机硅基质部分和包括治疗药物包裹体的包裹体部分,使得非均质混合物包括多相非均质混合物。在一些实施方案中,包裹体 160 包括治疗药物油的液滴,例如,拉坦前列素油。在一些实施方案中,包裹体 160 可以包括治疗药物粒子,例如结晶形态的固体比马前列素粒子。在许多实施方案中,基质 170 包封包裹体 160,并且包裹体 160 可以包括尺寸为约 $1\ \mu\text{m}$ - 约 $100\ \mu\text{m}$ 的微粒。被包封的包裹体溶解于周围的固体基质(例如有机硅)中,所述固体基质包封微粒,使得在从核心释放治疗药物时基质 170 基本上被治疗药物饱和。

[0547] 药物核心 110 由护套主体 120 包围。护套主体 120 可以是治疗药物基本上不能渗透的,使得治疗药物经常从药物核心 110 的未被护套主体 120 覆盖的末端上的暴露表面释放。留置结构 130 连接于药物核心 110 和护套主体 120。留置结构 130 的形状使得将植入物保持在中空的组织结构中,例如,如上所述的泪管的泪点。

[0548] 闭塞元件 140 设置在留置结构 130 上和留置结构 130 周围。闭塞元素 140 不能被眼泪流渗透,并且闭塞中空组织结构,并且还用于通过提供更有利的组织-结合表面来保护组织结构的组织不受留置结构 130 的影响。护套主体 120 包括与留置结构 130 连接的护套主体部分 150,用以保持护套主体 120 和药物核心 110。护套主体部分 150 可以包括止动件,用以限制护套主体 120 和药物核心 110 的移动。在许多实施方案中,护套主体部分

150 可以形成有球状的末端 150B。球状的末端 150B 可以包括凸状的圆形外部部分,其在引入到泪管中时提供不致外伤的进入。在许多实施方案中,护套主体部分 150B 可以与闭塞元件 140 形成整体。

[0549] 图 1B 示出了图 1A 的持续释放植入物的侧面剖面视图。药物核心 110 为圆柱形并且示出为具有圆形横截面。护套主体 120 包括设置在药物核心 110 上的环形部分。留置结构 130 包括几个纵向支柱 131。纵向支柱 131 在留置结构末端附近连接在一起。尽管示出了纵向支柱,但是也可以使用环形的支柱。闭塞元件 140 由留置结构 130 的纵向支柱 131 支持并设置在纵向支柱 131 上,并且闭塞元件 140 可以包括径向可膨胀的膜等。

[0550] 图 1C 示出了本发明的一个实施方案的具有线圈留置结构 132 的持续释放植入物 102 的透视图。留置结构 132 包括线圈并保持药物核心 112。内腔(例如,通道 112C)可以通过药物核心 112 延伸以允许眼泪流过内腔,以便为治疗药物的经鼻应用和系统应用递送治疗药物。除了通道 112C 之外,或与通道 112C 联合,留置结构 132 和核心 112 的大小可以允许眼泪围绕药物核心和护套主体流动,而留置元件保持泪管组织远离药物核心。药物核心 112 可以部分地被覆盖。护套主体包括覆盖药物核心的第一末端的第一部件 122A 和覆盖药物核心的第二末端的第二部件 122B。闭塞元件可以被放置在留置结构上,和/或可以将留置结构浸涂,如上所述。

[0551] 图 1D 示出了本发明的一个实施方案的具有包括支柱的留置结构 134 的持续释放植入物 104 的透视图。留置结构 134 包括纵向支柱并保持药物核心 114。药物核心 114 在药物核心 114 的大部分上覆盖有护套主体 124。药物核心通过暴露末端释放治疗药物,并且护套主体 124 在药物核心大部分上是环形的,如上所述。闭塞元件可以被放置在留置结构上,或可以将留置结构浸涂,如上所述。从护套主体 124 延伸一个可以与仪器例如钩、圈、缝线、或环 124R 接合的突起,以允许一起取出药物核心和护套主体,以便于在留置结构保持植入在泪管中时更换护套主体和药物核心。在一些实施方案中,可以与包括钩、圈、缝线或环接合的突起可以从留置结构 134 伸出,以允许通过借助突起取出留置结构、药物核心和护套主体而取出持续释放植入物。

[0552] 图 1E 示出了本发明的一个实施方案的具有笼状留置结构 136 的持续释放植入物 106 的透视图。留置结构 136 包括几个连接的金属股线并保持药物核心 116。药物核心 116 在药物核心 116 的大部分上覆盖有护套主体 126。药物核心通过暴露末端释放治疗药物,并且护套主体 126 在药物核心大部分上是环形的,如上所述。闭塞元件可以被放置在留置结构上,和/或可以将留置结构浸涂,如上所述。

[0553] 图 1F 示出了本发明的一个实施方案的包括核心和护套的持续释放植入物的透视图。药物核心 118 在药物核心 118 的大部分上覆盖有护套主体 128。药物核心通过暴露末端释放治疗药物并且护套主体 128 在药物核心大部分上是环形的,如上所述。治疗药物释放速率由暴露的药物核心表面积和包括在药物核心 118 内的材料来控制。在许多实施方案中,治疗药物的洗脱速率与药物核心的暴露表面的面积强烈地并显著地相关而与设置在药物核心的包裹体中的药物浓度弱相关。对于圆形的暴露表面,洗脱速率强烈地取决于暴露表面的直径,例如在圆柱形药物核心末端附近的暴露的药物核心表面的直径。这种植入物可以植入到眼睛组织中,例如植入到眼睛的结膜组织层 9 下面,并且要么在巩膜组织层 8 上面,如图 1F 所示,要么仅部分地在巩膜组织层内,以便不会渗透巩膜组织。需要指出的是,

药物核心 118 可与本文中所述的任何留置结构和闭塞元件一起使用。

[0554] 在一个实施方案中,药物核心在没有护套主体 128 的情况下植入到巩膜 8 和结膜 9 之间。在这种没有护套主体的实施方案中,可以调节药物核心的物理性质,以抵偿药物核心暴露表面的增加,例如降低药物核心基质中所溶解的治疗药物的浓度,如本文中所述的。

[0555] 图 1G 示意性地举例说明了本发明的一个实施方案的包括限制流动的留置结构 186、核心 182 和护套 184 的持续释放植入物 180 的透视图。护套主体 184 可以至少部分地覆盖药物核心 182。药物核心 182 可以在其中包含治疗药物的包裹体,以提供治疗药物的持续释放。药物核心 182 可以包括暴露的凸状的表面区域 182A。暴露的凸状表面区域 182A 可以提供释放治疗药物的增加的表面积。闭塞元件 188 可以设置在留置结构 186 上,以阻断眼泪通过泪管的流动。在许多实施方案中,留置结构 186 可以位于闭塞结构 188 内,以提供与留置结构形成一体的闭塞元件。限制流动的留置结构 186 和闭塞元件 188 的大小可以阻挡眼泪流动通过泪管。

[0556] 本文中所述的核心和护套主体可以以多种方法植入到各种组织中。本文中所述的许多核心和护套,特别是参考图 2A-2J 描述的结构,可以作为泪管塞单独植入。作为选择,本文中所述的许多核心和护套主体可以包括药物核心、护套主体等,以便与本文中所述的留置结构和闭塞元件一起植入。

[0557] 图 2A 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物 200 的剖面视图,所述核心包括增大的暴露表面面积。药物核心 210 由护套主体 220 覆盖。护套主体 220 包括开口 220A。开口 220 的直径接近药物核心 210 的最大截面直径。药物核心 210 包括暴露表面 210E,其也称为有效表面。暴露表面 210E 包括 3 个表面:环形表面 210A,圆柱形表面 210B 和端面 210C。环形表面 210A 具有接近核心 210 的最大截面直径的外径和接近圆柱形表面 210B 的外径的内径。端面 210C 具有与圆柱形表面 210B 的直径相匹配的直径。暴露表面 210E 的表面积是环形表面 210A、圆柱形表面 210B 和端面 210C 的面积之和。该表面积可以通过圆柱形表面区域 210B 的沿着核心 210 的轴纵向延伸的尺寸来增大。

[0558] 图 2B 示出了本发明的一个实施方案的具有核心 212 的持续释放植入物 202 的剖面视图,所述核心包括增大的暴露表面面积 212A。护套主体 222 在核心 212 上延伸。治疗药物可以从核心释放,如上所述。暴露表面的面积 212A 是大致锥形的,可以是椭圆形的或球形的,并且可以从护套主体向外延伸,以增加药物核心 212 的暴露表面面积。

[0559] 图 2C 和 2D 分别示出了本发明的一个实施方案的具有药物核心 214 的持续释放植入物 204 的透视图和剖面视图,所述药物核心包括减小的暴露表面面积 214A。药物核心 214 被包装在护套主体 224 内。护套主体 22 包括限定一开口的环形的末端部分 224A,药物核心 214 可以延伸通过所述开口。药物核心 214 包括释放治疗药物的暴露表面 214A。暴露表面 214A 的直径 214D 小于横过药物核心 214 的一个最大尺寸,所述最大尺寸例如最大直径。

[0560] 图 2E 示出了本发明的一个实施方案的具有药物核心 216 的持续释放植入物 206 的剖面视图,所述 216 包括增大的暴露表面面积,具有从药物核心延伸的城垛。所述城垛包括几个间隔开的指状件 216F,用以为暴露表面 216A 提供增大的表面积。除了由城垛提供的增加的表面积之外,药物核心 216 还可以包括缺口 216I。缺口 216I 可以具有倒置锥体的形状。核心 216 由护套主体 226 覆盖。护套主体 226 在一个末端开放,以提供药物核心 216 上的暴露表面 216A。护套主体 226 也包括指状件并具有与核心 216 相匹配的城垛

(castellation) 图案。

[0561] 图 2F 示出了本发明的一个实施方案的包括具有弯折的核心的持续释放植入物 250 的透视图。植入物 250 包括核心 260 和护套主体 270。核心 260 在核心的末端上具有允许药物迁移到周围眼泪或泪液膜流体中的暴露表面 260A。核心 260 还包括弯折 260F。弯折 260F 增加核心的暴露于周围眼泪流体或泪液膜流体的表面积。通过暴露表面面积的这种增加,弯折 260F 增加治疗药物从核心 260 到眼泪或泪液膜流体和目标治疗区域中的迁移。弯折 260F 形成为使得在核心 260 中形成通道 260C。通道 260C 连接于核心的末端,与暴露表面 260A 中开口连接,用于治疗药物的迁移。因此,核心 260 的总的暴露表面面积包括直接暴露于眼泪或泪液膜流体的暴露表面 260A 以及通过通道 260C 与暴露表面 260A 和眼泪或泪液膜流体的连接而暴露于眼泪或泪液膜流体的弯折 260F 的表面。

[0562] 图 2G 示出了本发明的一个实施方案的具有核心的持续释放植入物的透视图,所述核心包括具有内表面的通道。植入物 252 包括核心 262 和护套主体 272。核心 262 在核心的末端上具有允许药物迁移到周围眼泪或泪液膜流体中的暴露表面 262A。核心 262 还包括通道 262C。通道 262C 通过在通道的抵靠核心的内侧上所形成的内表面 262P 来增加通道的表面积。在一些实施方案中,所述内部的暴露表面也可以是多孔性的。通道 262C 延伸到靠近核心暴露表面 262A 的核心末端。暴露于周围眼泪或泪液膜流体的核心的表面积可以包括核心 262 的暴露于通道 262C 的内侧。暴露表面面积的这种增加可以增加治疗药物从核心 262 到眼泪或泪液膜流体和目标治疗区域中的迁移。因此,核心 262 的总的暴露表面面积包括直接暴露于眼泪或泪液膜流体的暴露表面 262A 以及通过通道 262C 与暴露表面 262A 和眼泪或泪液膜流体的连接而暴露于眼泪或泪液膜流体的内表面 262P。

[0563] 图 2H 示出了本发明的一个实施方案的具有核心 264 的持续释放植入物 254 的透视图,所述核心 264 包括通道以加强药物迁移。植入物 254 包括核心 264 和护套主体 274。暴露表面 264A 位于核心 264 的末端上,但是暴露表面可以位于其它位置。暴露表面 264A 允许药物迁移到周围的眼泪或泪液膜流体。核心 264 还包括通道 264C。通道 264C 延伸到暴露表面 264。通道 264C 足够大,使得眼泪或泪液膜流体可以进入通道并由此增加核心 264 的与眼泪或泪液膜流体相接触的表面积。暴露于周围眼泪流体或泪液膜流体的核心的表面积可以包括核心 264 的限定通道 264C 的内表面 264P。通过暴露表面面积的这种增加,通道 264C 增加治疗药物从核心 264 到眼泪或泪液膜流体和目标治疗区域中的迁移。因此,核心 264 的总的暴露表面面积包括直接暴露于眼泪或泪液膜流体的暴露表面 264A 以及通过通道 262C 与暴露表面 264A 和眼泪或泪液膜流体的连接而暴露于眼泪或泪液膜流体的内表面 264P。

[0564] 图 2I 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物 256 的透视图,具有包括凸状暴露表面 266A 的药物核心 266。药物核心 266 部分地覆盖有护套主体 276,护套主体 276 至少部分地在药物核心 266 上延伸以限定凸状的暴露表面 266A。护套主体 276 包括轴部分 276S。凸状暴露表面 266A 提供在护套主体上面的增加的暴露表面面积。凸状暴露表面 266A 的截面积比护套主体 276 的轴部分 276S 的截面积更大。除了更大的截面积之外,由于从核心向外延伸的凸形形状,凸状暴露表面 266A 具有更大的表面积。护套主体 276 包括几个支持在护套主体中的药物核心 266 的指状件 276F,指状件 276F 对药物核心提供支持以保持药物核心 266 在护套主体 276 中的适合位置。指状件 276F 间隔开,以允许药物从核心迁

移到指状件之间的眼泪或泪液膜流体。突起 276P 在护套主体 276 上向外延伸。突起 276P 可以被向内按压以便将药物核心 266 从护套主体 276 推出。可以在适当的时间之后用另一个药物核心替换药物核心 266, 例如在药物核心 266 已经释放大部分治疗药物之后。

[0565] 图 2J 示出了本发明的一个实施方案的具有核心 268 的持续释放植入物 258 的侧视图, 所述核心 268 包括具有几个软刷状构件 268F 的暴露表面区域。药物核心 268 部分地覆盖有护套主体 278, 护套主体 278 至少部分地在药物核心 268 上延伸以限定暴露表面 268A。护套主体 278 包括轴部分 278S。软刷状构件 268F 从药物核心 268 向外延伸并为药物核心 268 提供增加的暴露表面面积。软刷状构件 268F 也是软的和弹性的并且容易挠曲, 使得这些构件不引起对邻接组织的刺激。尽管药物核心 268 可以由上述定义的许多材料生成, 但是有机硅是用于生产药物核心 268 的适合的材料, 而且包括用于生产软刷状构件 268F。药物核心 268 的暴露表面 268A 还包括缺口 268I, 使得暴露表面 268A 的至少一部分是凹形的。

[0566] 图 2K 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物 259 的侧视图, 具有包括凸状暴露表面 269A 的药物核心 269。药物核心 269 部分地覆盖有护套主体 279, 护套主体 279 至少部分地在药物核心 269 上延伸以限定凸状的暴露表面 269A。护套主体 279 包括轴部分 279S。凸状暴露表面 269 提供在护套主体上面的增加的暴露表面面积。凸状暴露表面 269A 的截面积比护套主体 279 的轴部分 279S 的截面积更大。除了更大的截面积之外, 由于从核心向外延伸的凸形形状, 凸状暴露表面 269A 具有更大的表面积。留置结构 289 可以连接于护套主体 279。留置结构 289 可以包括本文中所述的任何留置结构, 例如包括超弹性的形状记忆合金诸如 Nitinol™ 的线圈。可以将留置结构 289 浸涂, 以使得留置结构为生物相容的。

[0567] 图 2L 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物 230 的侧视图, 具有包括凹形的缩进表面 232A 的药物核心 232, 以增加核心的暴露表面区域。护套主体 234 至少部分地在药物核心 232 上延伸。凹形的缩进表面 232A 形成在药物核心 232 的暴露末端上, 以便为药物核心提供增加的暴露表面面积。

[0568] 图 2M 示出了本发明的一个实施方案的持续释放植入物 240 的侧视图, 具有包括其中形成通道 242C 的凹形表面 242A 的药物核心 242, 以增加核心的暴露表面面积。护套主体 244 至少部分地在药物核心 242 上延伸。凹形的缩进表面 242A 形成在药物核心 232 的暴露末端上, 以便为药物核心提供增加的暴露表面面积。通道 242C 形成在药物核心 242 中, 用以以为药物核心提供增加的暴露表面面积。通道 242C 可以延伸到凹形的缩进表面 242A, 使得通道 242C 提供暴露于眼泪或泪液膜的增加的核心表面积。

[0569] 下面参考图 3A-3B, 示出了根据本发明的一个实施方案的例如泪管塞 300 的植入物, 其包括有机硅主体 310、药物核心 320 和留置结构 330。主体 310 包括大小用于接受药物核心插入物 320 的近端通道 314。主体 310 包括远端通道 318。远端通道 318 的大小可以用于接受水凝胶杆 332。隔壁 319 可以将近端通道与远端通道分开。细丝 334 可以嵌入主体 310 中并卷绕在水凝胶杆 332 上以将水凝胶杆 332 固定于主体 310。

[0570] 药物核心插入物 320 可以包括护套 322, 药物基本上不能渗透护套, 以便朝向药物核心的暴露表面 326 引导药物。药物核心 320 可以包括有机硅基质 328, 其中包封有药物的包裹体 324。药物核心插入物和药物核心插入物的生产描述在美国专利申请 11/695, 537

和 11/695, 545 中。在一些实施方案中,主体 310 可以包括处于暴露表面 326 附近的环形缘 315,其延伸到近端通道 314 中并挤靠在护套主体 322 上,以便使护套主体缩进并减小主体近端附近的药物核心的暴露表面面积。在一些实施方案中,可选的环形缘 315 可以挤靠在护套主体上,用以保持药物核心在通道中而不使护套主体缩进。

[0571] 留置结构 330 可以包括水凝胶杆 332、水凝胶覆层 336、突起 312 和突起 316。水凝胶杆可以以窄的外形构造通过泪点插入到小管内腔 (canalicular lumen) 中。在插入到内腔中之后,水凝胶杆 332 和水凝胶覆层 336 可以水合并扩大为宽的外形构造。突起 312 和突起 316 可以在内腔中保持植入物 300 和 / 或使其稳定化,例如在水凝胶覆层和杆膨胀时。

[0572] 图 3C 示出了将图 3A 的泪管塞 300 插入到眼睛的上部泪管中。泪管塞 300 可以用于放置对准的水凝胶杆 332 定位在上部的泪管中。泪管塞 300 可以前进到泪管的直立部分 10V 中,使得药物核心的暴露表面和植入物的近端基本上与泪点开口的外部对齐。

[0573] 图 3D 示出了在植入到眼睛的泪管中之后处于膨胀的外形结构的图 3A 的泪管塞。水凝胶杆 332 和水凝胶覆层 336 示出为膨胀的外形构造。

[0574] 图 4 示出了本发明的一个实施方案的适合于与植入物一起使用的药物核心插入物 400。药物核心插入物包括第一近端 402 和远端 404。药物核心插入物 400 包括护套主体 410,例如聚酰亚胺管。护套主体 410 可以包括治疗药物基本上不能渗透的材料,使得护套主体可以抑制治疗药物的流动。治疗药物基本上不能渗透的材料的实例包括聚酰亚胺、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 和聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)。护套主体 410 包括第一近端 412 和第二远端 414。药物核心插入物 400 包括药物核心 420,其包括被包封在基质材料 426 中的包裹体 424。包括药物核心近端上的区域在内的暴露表面 422 能够以治疗水平例如治疗量持续释放治疗药物。在许多实施方案中,治疗药物至少部分地可溶解于基质材料 426 中,使得来自包裹体的治疗药物可以渗透基质材料,例如通过扩散渗透,并且从基质材料释放到与暴露表面 422 接触的组织表面和 / 或身体流体中。材料 430 包括药物核心插入物的远端 404。在许多实施方案中,聚酰亚胺管包括切段长度的管,其中管的两个末端都被切割以暴露药物核心。材料 430 可以连接于被插入的药物核心的远端,以抑制治疗药物的流动。在许多实施方案中,材料 430 包括治疗药物基本上不能渗透的粘合剂,例如丙烯酸、氰基丙烯酸酯、环氧树脂、氨基甲酸乙酯、热熔胶和 loctite™,使用 UV 固化。

[0575] 护套主体 410 的大小形成为配合在植入物的通道内。药物核心插入物 404 的远端可以插入到植入物中,使得在将药物核心插入物插入到植入物中时暴露表面 422 保持暴露。

[0576] 图 4B 示出了如图 4A 中的本发明的一个实施方案的适合于与药物核心插入物 400 一起使用的植入物 450。植入物 450 包括近端末端 452 和远端 454。植入物 450 包括留置结构 460,所述留置结构 460 包括缩进用以保持植入物 450 在眼睛的泪点中。植入物 450 包括通道 456,通道 456 从植入物内部延伸到在近端 452 上形成的开口。通道 456 的大小可以接受药物核心插入物 400。药物核心插入物 400 可以插入到通道 456 中使得药物核心插入物 400 的远端 404 嵌入在植入物 450 内,而包括表面 422 的近端 402 是暴露的。在将植入物 450 置于泪点中时,表面 422 暴露于眼睛的眼泪流体,使得可以为眼睛递送治疗药物。在许多实施方案中,泪管塞具有约 2mm 的长度和约 1mm 的宽度。

[0577] 许多植入物都可以用于药物核心插入物 400。一些实施方案可以使用市售的植

入物,例如购自 Oasis Medical of Glendora California 的 Soft Plug 有机硅泪管塞、购自 Medtronic 的 Tear Pool Punctal Plug、得自 Odyssey of Memphis, TN 的“Parasol Punctal Occluder System”和 / 或购自 Eagle Vision of Memphis, TN 的 Eagle Vision Plug。在一些实施方案中,泪管塞可以包括定制的泪管塞,例如根据患者的测量数据选择的大小定制的塞子。在一些实施方案中,与药物核心插入物一起使用的植入物可以包括如以下美国专利申请中所述的植入物:2007 年 4 月 2 日提交的标题为“DRUG DELIVERY METHODS, STRUCTURES, AND COMPOSITIONS FOR NASOLACRIMAL SYSTEM”的 11/695,537(律师案卷号 SLW2755.001US1);2007 年 4 月 2 日提交的标题为“NASOLACRIMAL DRAINAGE SYSTEM IMPLANTS FOR DRUG THERAPY”的 11/695,545(律师案卷号 SLW2755.003US1);和 2006 年 12 月 26 日提交的标题为“DRUG DELIVERY IMPLANTS FOR INHIBITION OF OPTICAL DEFECTS”的 60/871,867(律师案卷号 2755.024PRV),在 PCT 申请 PCT/US2007/088701 中要求了其优先权;和 2004 年 4 月 15 日提交的标题为“DRUG DELIVERY VIA PUNCTAL PLUG”的 10/825,047(律师案卷号 SLW2755.025US1)。

[0578] 在一些实施方案中,诸如在图 36 中所示和在与本文同时提交的标题为“LACRIMAL IMPLANTS AND RELATED METHODS”的美国专利申请 _____(律师案卷号 SLW2755.044US1) 中讨论的,植入物可以插入通过泪腺泪点并进入关联的泪管中。植入物通过泪腺泪点和到关联的泪管中的插入可以允许以下的一种或多种情况:抑制或阻塞眼泪流过例如,用于治疗干眼) 或为眼睛持续递送药物或其它治疗药物(例如,用于治疗感染、炎症、青光眼或其它眼睛疾病或病症)、为鼻部通道持续递送药物或其它治疗药物(例如,用于治疗鼻窦或过敏病症) 或为内耳系统持续递送药物或其它治疗药物(例如,用于治疗眩晕或偏头痛)。植入物可以包括植入物主体,植入物主体包括第一和第二部分,并且植入物可以从第一部分的近端向第二部分的远端延伸。在不同的实例中,近端可以限定纵向近端轴,远端可以限定纵向远端轴。植入物主体可以设置为使得在植入到泪腺泪点和关联的泪管中时,在近端轴和远端轴之间存在至少 45° 的夹角,用于抵靠在泪管屈曲处或更远端的泪腺泪管的至少一部分偏压植入物主体的至少一部分。在某些例子中,植入物主体可以构造为使得所述夹角为约 45° 到约 135° 。在这种实例中,植入物主体构造为使得夹角为约 90° (即,夹角为约直角)。在不同的实例中,第一部分的远端可以在第二部分的近端处或其附近与第二部分形成为一体。

[0579] 在某些实例中,植入物主体可以包括有角度地设置的圆柱形状结构,所述结构包括设置在近端附近的第一腔或设置在远端附近的第二腔中的一个或两个。在这种实例中,第一腔从第一部分的近端向内延伸,第二腔从第二部分的远端向内延伸。可以将第一药物释放药物核心插入物或其它药物释放药物核心插入物设置在第一腔中,用以提供持续的药物或其它治疗药物对眼睛的释放,而第二药物核心插入物可以设置在第二腔中,用以提供持续的药物或其它治疗药物对例如鼻部通道或内耳系统的释放。可以在第一腔和第二腔之间定位植入物主体隔膜,并且可用于抑制或阻止第一药物核心插入物和第二药物核心插入物之间的物质(例如,药物) 的交流。在某些例子中,植入物主体是固体并且不包括一个或多个腔或其它气孔。

[0580] 图 4C 示出了适合于与用于系统递送治疗药物的植入物一起使用的环形的药物核心插入物 470。药物核心插入物 470 包括治疗药物基本上不能渗透的护套主体 472,以便抑

制治疗药物通过护套主体的流动。药物核心插入物 470 包括固体的药物核心 474。药物核心 474 包括其中分散有治疗药物的包裹体的基质材料,如上所述。药物核心 474 包括暴露的表面 478。药物核心 474 包括其中形成有通道 476 的大体环形的形状,使得暴露表面 478 在植入到通道中时被向内引导并暴露于身体流体例如泪液。可以从内部的暴露表面 478 向通道内的身体流体释放治疗量(或治疗水平)的治疗药物。

[0581] 图 4D 示出了适合于与图 4C 所述的药物核心一起使用的植入物 480。植入物 480 包括主体 484(例如,模制的有机硅主体)和留置结构 482。主体 484 内的通道 486 的大小形成为用于接受药物核心插入物 470。植入物 480 可以在外侧包括水凝胶覆层 488。水凝胶覆层 488 可以定位在留置结构 482 附近。在一些实施方案中,水凝胶覆层 488 可以定位为远离植入物 480 的末端,使得在植入到患者体内时水凝胶不抑制通过药物核心的通道 476 的流动。在一些实施方案中,留置结构可以包括可膨胀的线圈或支架样结构,其具有嵌入在主体 484 中的邻近部分和暴露的远端部分,所述暴露的远端部分扩大,以允许流动通过在泪点和泪囊之间的线圈,例如,为能够膨胀以固定泪管中的植入物的形状记忆件。

[0582] 图 4E 和 4F 分别示出了包括第一药物核心 494 和第二药物核心 496 的药物核心插入物 490 的侧面剖视图和端视图。第一药物核心 494 包括第一治疗药物的包裹体 494I,第二药物核心 496 包括第二治疗药物的包裹体 496I。第一治疗药物的治疗量被释放通过第一药物核心 494 的暴露表面 494S,而第二治疗药物的治疗量被释放通过第二药物核心 496 的暴露表面 496S。

[0583] 植入物 490 包括在药物核心 496 周围的外部的护套主体 492 和设置在药物核心 494 和药物核心 496 之间的内部的护套主体 498,以便抑制一个药物核心对另一个药物核心的释放。护套主体 492 和护套主体 498 可以包括治疗药物基本上不能渗透的材料,以便抑制除暴露表面之外的治疗药物的释放。在一些实施方案中,护套主体可以包括薄壁管。

[0584] 在一些实施方案中,药物核心插入物可与植入物一起使用,用于插入在眼睛中或眼睛附近的组织中,例如巩膜、结膜、眼睑的盲管、小梁网状结构、睫状体、角膜、脉络膜、脉络膜周隙、巩膜、玻璃体液、眼房水和视网膜。

[0585] 在一些实施方案中,药物核心插入物可以生产为具有便于取出药物核心插入物的结构,例如在以下美国专利申请中描述的细丝:2007 年 9 月 7 日提交的 60/970,696 和 2007 年 9 月 21 日提交的标题为“EXPANDABLE NASOLACRIMAL DRAINAGE SYSTEM IMPLANTS”(律师案卷号分别为 SLW2755.004PRV 和 2755.005PRV)在与本文同时提交的美国专利申请 _____ 中要求了所述专利申请的优先权。

[0586] 图 5A 到 5C 示意性地举例说明了本发明实施方案的药物核心 510 和护套主体 520 的更换。植入物 500 包括药物核心 510、护套主体 520 和留置结构 530。植入物 500 可以包括由留置结构 530 支持的并可以随留置结构 530 移动的闭塞元件。通常,留置结构 530 可以在植入之前呈现第一种小外形的构造,在植入之后呈现第二种大外形构造。留置结构 530 示出为大外形构造并植入在泪管内腔中。护套主体 520 包括延伸部 525A 和延伸部 525B,用以将护套主体和药物核心连接于留置结构 530,使得由留置结构 530 保持护套主体和药物核心。可以通过从近端拉动药物核心 510 将药物核心 510 和护套主体 520 一起取出,如箭头 530 所示。在药物核心 510 和护套主体 520 已经取出之后,留置结构 530 可以保持植入在泪管组织中,如图 5B 中所示。可以将更换的核心 560 和更换的护套主体 570 一起插入,

如图 5C 中所示。可以在药物核心 510 已经释放治疗药物的有效量使得药物核心中的治疗药物供应减弱并且治疗药物的释放速率接近最低有效水平之后需要这种更换。更换的护套主体 570 包括延伸部 575A 和延伸部 575B。更换的药物核心 560 和更换的护套主体 570 可以如箭头 590 所示从远端前进,以便将更换的药物核心 560 和更换的护套主体 570 插入到留置结构 530 中。在更换的药物核心 560 和更换的护套主体 570 被插入到弹性部件 530 中时,留置结构 530 保持在基本上相同的位置。

[0587] 图 5D 和 5E 示出了本发明实施方案的包括细丝 810 的植入物 800,所述细丝 810 从药物核心插入物 808 伸出,用于从植入物 800 取出药物核心插入物 808。植入物 800 包括主体 805 和可膨胀的留置结构 820,如上所述。主体 810 包括近端 802 和远端 803。植入物 800 从近端 802 向留置结构 820 的远端 804 延伸。植入物 800 包括用于接受药物核心插入物的通道,如上所述。细丝 810 从药物核心插入物的近端向药物核心插入物的远端延伸。细丝 810 可以被模制到药物核心插入物中。细丝 840 可以包括许多上面描述的细丝,例如缝线、热固性聚合物、形状记忆合金等。

[0588] 图 5F 示出了本发明实施方案的植入物 830,包括沿着药物核心插入物 831 延伸的细丝 840,其结合于药物核心插入物的远端,用于从主体 832 取出药物核心插入物。植入物 830 包括近端 833。细丝 840 可以用粘合剂 842 结合于药物核心插入物 831 的远端。细丝 840 可以以多种方式结合于药物核心插入物 831 的远端,例如用氰基丙烯酸酯、丙烯酸、环氧树脂、氨基甲酸乙酯和热熔胶等。

[0589] 护套主体

[0590] 护套主体包括适当的形状和材料以控制治疗药物从药物核心的迁移。护套主体容纳核心并且可以紧密地与核心适合。护套主体由治疗药物基本上不能渗透材料制成,使得在很大程度上可以通过未被护套主体覆盖的药物核心的暴露表面面积控制治疗药物的迁移速度。在许多实施方案中,治疗药物通过护套主体的迁移可为治疗药物通过药物核心的暴露表面的迁移的约十分之一或更少,经常是百分之一或更少。换句话说,治疗药物通过护套主体的迁移比治疗药物通过药物核心的暴露表面的迁移少至少一个数量级。适合的护套主体材料包括聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯(以下称为 PET)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、不锈钢(例如,316 型不锈钢、管尺寸 25XX)、或钛。护套主体的壁厚为约 0.00025"-约 0.0015"。在一些实施方案中,壁厚可以定义为从邻近核心的护套表面到远离核心的相对侧护套表面的距离。横过核心延伸的护套的总直径为约 0.2mm-约 1.2mm。核心可以通过将核心在护套材料中浸涂来形成。作为选择或者组合地,护套主体可以包括被引入到护套中的管和核心,例如作为可以被滑动、注射和/或挤出到护套主体管中的体液或固体。护套主体还可以浸涂在核心周围,例如浸涂在预先形成的核心周围。

[0591] 护套主体可以设置有另外的特征,以促进植入物的临床应用。例如,护套可以接受可替换的药物核心,而留置结构和护套主体保持植入在患者体内。护套主体可以刚性地连接于留置结构,如上所述,核心是可替换的,同时留置结构保持植入在患者体内。在特定的实施方案中,护套主体可以具有外部突起,在受到挤压时所述外部突起对护套主体施加力并将核心从护套主体推出。然后将另一个药物核心定位在护套主体中。在许多实施方案中,护套主体和/或留置结构可以具有用以显示放置的分辨用特征,例如分辨用颜色,使得可以由患者容易地检测护套主体和/或留置结构在泪管或其它身体组织结构中的放置。

留置元件和 / 或护套主体可以包括至少一个标记,以指示在泪管中的放置深度,使得留置元件和 / 或护套主体可以基于所述至少一个标记定位在泪管中的预定深度。

[0592] 留置结构

[0593] 留置结构包括适当的材料,其大小和形状使得植入物可以容易地定位在期望的组织位置中,例如定位在泪管中。留置结构可以机械地伸展,并典型地扩大为期望的截面形状,例如留置结构包括超弹性的形状记忆合金诸如 Nitinol™。还可以使用除了 Nitinol™ 之外的其它材料,例如弹性的金属或聚合物、塑性可变形的金属或聚合物、形状记忆聚合物等,以提供期望的伸展。在一些实施方案中,可以使用得自 Biogeneral, Inc. of San Diego, California 的聚合物和覆层的纤维。可以使用许多金属,诸如不锈钢和非形状记忆合金并提供期望的伸展。这种伸展能力允许植入物配合在不同大小的中空组织结构中,例如 0.3mm 到 1.2mm 大小的泪管(即,一个尺寸适合所有应用尺寸)。尽管单独的留置结构可以生产为适合 0.3-1.2mm 的泪管,如果需要,可以使用多个替代地可选择的留置结构来配合这种范围,例如第一留置结构用于 0.3-约 0.9mm 的泪管,第二留置结构用于约 0.9 到 1.2mm 的泪管。留置结构具有适合于留置结构所附着的解剖结构的长度,例如对于定位在泪管的泪点附近的留置结构为约 3mm 的长度。对于不同的解剖结构,该长度可以适于提供足够的保持力,例如根据需要为 1mm-15mm 长度。

[0594] 尽管护套主体和药物核心可以连接于留置结构的一个末端,如上所述,在许多实施方案中,留置结构的另一个末端不连接于药物核心和护套主体,使得在留置结构膨胀时,留置结构可以在护套主体和药物核心上滑动。这种在一个末端上的滑动能力是期望的,因为随着留置结构膨胀到呈现期望截面宽度的宽度时,留置结构的长度可以收缩。然而,需要指出,许多实施方案可以使用不相对于核心滑动的护套主体。

[0595] 在许多实施方案中,留置结构可以从组织抽出。可以有突起(例如,钩、圈、或环)从留置结构伸出,以便促进留置结构的取出。

[0596] 闭塞元件

[0597] 闭塞元件包括适合的材料,其大小和形状使得植入物可以至少部分地抑制,甚至阻断流体通过中空组织结构的流动,例如泪腺流体通过泪管的流动。示出的闭塞材料是生物相容材料(例如,有机硅)的薄壁膜,其可以随留置结构膨胀和收缩。闭塞元件形成为材料的单独的薄壁管,其滑过留置结构的末端并固定于留置结构的一个末端,如上所述。作为选择,可以通过将留置结构在生物相容聚合物(例如,有机硅聚合物)中浸涂来形成闭塞元件。闭塞元件的厚度可为约 0.01mm-约 0.15mm,经常为约 0.05mm-0.1mm。

[0598] 治疗药物

[0599] 治疗药物可以包括药物,并且可以是以下的任一种或它们的等价物、衍生物、或类似物,包括抗青光眼药物(例如,肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂(β 阻断剂)、碳酸酐酶抑制剂(CAI,系统的和局部的)、类副交感神经功能药物、前列腺素、前列腺素类似物和降血压药脂类及其组合物)、抗微生物剂(例如,抗生素、抗病毒药、antiparasitic、抗真菌剂等)、皮质类固醇或诸如奥洛他定的其它抗炎药(例如,NSAID)、解充血药(例如,血管收缩剂)、阻止或改变变态反应的药物(例如,环孢素、抗组胺药、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂)、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药等。可以用治疗药物治疗的病况的实例包括但不限于青光眼、外科治疗前和外科治疗后、干眼和变态反应。在

一些实施方案中,治疗药物可以是润滑剂或表面活性剂,例如用于治疗干眼的润滑剂。

[0600] 示例性的治疗药物包括但不限于凝血抑制因子;抗血栓形成药;溶解血栓剂;纤维蛋白溶解剂;血管痉挛抑制剂;血管扩张剂;抗高血压药;抗微生物剂,诸如抗生素(诸如四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺酰胺、磺胺嘧啶、乙酰磺胺、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠)、抗真菌剂(诸如两性霉素 B 和咪康唑)和抗病毒药(诸如碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、更昔洛韦(gancyclovir)、干扰素);表面糖蛋白受体抑制剂;抗血小板剂;抗有丝分裂剂;微管抑制剂;抗分泌剂;活性抑制剂;重塑抑制剂;反义核苷酸;抗代谢物;抗增殖剂(包括抗血管生成剂);抗癌用化疗剂;抗炎药(诸如环孢素、奥洛他啶、氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松 21-磷酸酯、肤轻松、甲羟松、甲基氢化泼尼松、氢化泼尼松 21-磷酸酯、醋酸氢化泼尼松、氟米龙、倍他米松、曲安西龙、曲安奈德);非甾体抗炎药(NSAID)(诸如水杨酸酯、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康、吲哚美辛、布洛芬、萘洛芬(naxopren)、吡罗昔康和萘丁美酮)。考虑用于本发明的方法的这种抗炎用类固醇包括曲安奈德和皮质类固醇,包括例如,曲安西龙、地塞米松、肤轻松、可的松、氢化泼尼松、氟米龙、及其衍生物);抗变态反应药(诸如色甘酸钠、安他唑啉、methapyriline、氯苯那敏、西替利嗪、美吡拉敏、苯吡胺);抗增殖剂(诸如 1,3-顺式视黄酸、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、雷帕霉素、丝裂霉素 C 和顺铂);解充血药(诸如去氧肾上腺素、萘甲唑林、tetrahydrazoline);缩瞳药和抗胆碱酯酶药(诸如毛果芸香碱、水杨酸酯、卡巴胆碱、氯乙酰胆碱、毒扁豆碱、依色林、二异丙基氟磷酸、二乙氧磷酰硫胆碱碘、地美溴铵);抗肿瘤药(诸如卡莫司汀、顺铂、氟尿嘧啶);免疫用药(诸如疫苗和免疫兴奋药);激素药(诸如雌激素、雌二醇、促孕激素(progestational)、黄体酮、胰岛素、降钙素、甲状旁腺激素、肽和加压素下丘脑释放因子);免疫抑制剂、生长激素拮抗剂、生长因子(诸如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子、转化生长因子 β 、生长激素(somatotropin)、粘连蛋白);血管生成抑制剂(诸如血管抑素、anecortave acetate、凝血蛋白、抗-VEGF 抗体);多巴胺激动剂;放射治疗药物;肽;蛋白质;酶;胞外基质;配合剂;ACE 抑制剂;自由基清除剂;螯合剂;抗氧化剂;抗聚合酶;光动力学的治疗药物;基因治疗药物;和其它治疗药物诸如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前体,包括抗青光眼用药包括 β -阻断剂诸如噻吗洛尔、倍他洛尔、左布诺洛尔、阿替洛尔,和前列腺素类似物诸如比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素等;碳酸酐酶抑制剂诸如乙酰唑胺、多佐胺、布林唑胺、醋甲唑胺、双氯非那胺、乙酰唑胺;和神经保护剂诸如 lubezole、尼莫地平和相关化合物;和类副交感神经功能药物诸如毛果芸香碱、卡巴胆碱、毒扁豆碱等。

[0601] 对于眼科应用,可以使用的一些特定的治疗药物包括青光眼药物(毒蕈碱药、 β 阻断剂、 α 激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素和它们的类似物);抗炎药(类固醇、软性类固醇、NSAID);抗感染药物,包括抗生素诸如 β 内酰胺、氟喹诺酮等)、抗病毒药和抗真菌药;干眼药物(CsA、缓和剂、透明质酸钠);或其组合。

[0602] 与药物递送装置有关的药物的量可以取决于具体的药物、期望的治疗利益和欲用装置递送治疗药物的时间而变化。因为本发明的装置呈现多种形状、尺寸和递送机制,与装置结合的药物量取决于要治疗的具体疾病或病况、以及剂量和希望实现治疗作用的持续时间。通常,药物的量至少为在从装置释放时有效实现期望的生理学或药理学作用药物量。

[0603] 本发明的药物递送装置的实施方案可以适合于以显著低于治疗有效的递延滴剂形式的日速率递送药物,以便提供具有宽安全界限的大的治疗窗。例如,许多实施方案以不超过滴剂日剂量的5%或10%长时间以治疗水平治疗眼睛。因此,在约七天的初始时间内,更典型地为约1-3天,植入物可以以比持续释放水平显著更高的速率洗脱治疗药物,但是仍低于滴剂形式的日剂量。例如,在每天100ng的平均持续释放水平和每天1000-1500ng的初始释放速率,最初释放的药物量少于可能存在于被递送给眼睛的一滴药物的2500ng药物。使用持续释放水平显著低于每天给予的滴剂药物量允许装置以宽的安全窗释放治疗有利量的药物,以实现期望的治疗利益,同时避免在预定位置或区域的不充分的或过度的药物量。

[0604] 时间的延长可以是指一个相对短的时间段例如数分钟或数小时(诸如,使用麻醉剂)、数天或数周(诸如,手术前或手术后使用抗生素、类固醇、或NSAID等)、或更久(诸如,在青光眼治疗的情况中),例如数月或数年(装置的重复使用)。

[0605] 例如,药物诸如马来酸噻吗洛尔是一种 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ (非选择性)肾上腺素能受体阻断剂,可用于在诸如3个月的延长时间段释放的装置。三个月是用青光眼药物的局部用滴剂治疗的青光眼患者两次访问医生之间的相对典型的经过时间,尽管装置可以提供更长或更短持续时间的治疗。在三个月的实例中,将0.25%浓度的噻吗洛尔转化为2.5-5mg/1000 μ L,典型地为2.5mg/1000 μ L。局部施用的噻吗洛尔滴剂通常为40-60 μ L,典型地为50 μ L。因此,在一滴滴剂中可能有.08-0.15mg,典型地为0.125mg的噻吗洛尔。可能有大约8%(例如6-10%)的滴剂在5分钟之后留在眼睛中,因此在那时有约10 μ g的药物可用。噻吗洛尔可以具有30-50%的生物利用度,这意味着眼睛可利用1.5-7.5 μ g,例如4 μ g的药物。噻吗洛尔通常每天两次使用,因此眼睛每天可利用8(或3-15) μ g。因此,输送装置可以包含270-1350 μ g(例如,720 μ g)的药物,用于90天(或3个月)的延迟释放。药物包含在装置内并基于装置的结构进行洗脱,包括所用的聚合物和可用于药物洗脱的表面积。类似地,药物可以包含在装置上和并以与噻吗洛尔相似的方式洗脱盐酸奥洛他定(Patanol®)和其它药物。

[0606] 市售的马来酸噻吗洛尔溶液以0.25%和0.5%制备物得到,并且初始剂量可以是每天两次的1滴0.25%溶液。0.25%浓度的噻吗洛尔等于2.5mg/1000 μ l。每天从药物核心释放噻吗洛尔的持续释放量可为约3-15 μ g/天。尽管每天从装置释放的持续释放量可以改变,但是每天约8 μ g的持续释放递送量对应于二滴0.25%溶液所施用的0.250mg噻吗洛尔的大约3.2%。

[0607] 例如,在拉坦前列素(Xalatan)(一种前列腺素F 2α 类似物)的情况中,这种青光眼药物的浓度为噻吗洛尔浓度的约五分之一。因此,取决于生物利用度,对于拉坦前列素和其它前列腺素类似物来说,可植入装置上的药物量显著地更少,为大约5-135 μ g,典型地为10-50 μ g。这还转化为装置可以小于对于 β 阻断剂递送的装置,或者可以容纳更多的药物用于更长的释放时间段。

[0608] 一滴Xalatan包含约2.5 μ g的拉坦前列素,为50 μ L的液滴体积。因此,假如在滴注之后5分钟存在有2.5 μ g的约8%,则仅约200ng药物保留在眼睛上。基于拉坦前列素的临床试验,这个量在降低IOP方面在至少24小时内有效。Pfizer/Pharmacia进行了几个剂量-反应研究,来支持Xalatan的NDA。剂量为12.5 μ g/mL-115/mL的拉坦前列素。

拉坦前列素的目前剂量 (50pg/mL, 每天一次) 被证明是最佳的。然而即使 12.5 μg/mL QD 或 15 μg/mL BID 的最低剂量, 不断地给予 50 μg/mL QD 剂量的约 60-75% 的 IOP 降低。基于上面的假设, 12.5 μg/mL 浓度在 50 μL 滴剂中提供 0.625 μg 的拉坦前列素, 在 5 分钟之后仅有约 50ng (8%) 的药物保留在眼睛中。

[0609] 在许多实施方案中, 拉坦前列素的浓度为噻吗洛尔的浓度的约百分之一 (或, 1%), 并且在特定的实施方案中, 拉坦前列素的浓度可为约噻吗洛尔的浓度的约五十分之一 (或, 2%)。例如, 市售的拉坦前列素溶液制备物以 0.005% 的浓度得到, 经常以每天一滴递送。在许多实施方案中, 每天从装置释放的治疗有效浓度可为噻吗洛尔的约百分之一, 为每天约 30-150ng, 例如为约 80ng, 假定眼泪冲洗和生物利用度与噻吗洛尔相似。例如, 对于拉坦前列素和其它前列腺素类似物来说, 可植入装置上的药物量可以显著更少, 为噻吗洛尔的大约 1%-2%, 例如 2.7-13.5 μg, 并且可为约 3-20 μg。尽管每天释放的拉坦前列素的持续释放量可以改变, 每天 80ng 的持续释放对应于一滴 0.005% 溶液所施用的 2.5 μg 拉坦前列素的约 3.2%。

[0610] 例如, 在比马前列素 (Lumigan) (一种合成的前列腺酰胺 (prostamide) 前列腺素类似物) 的情况下, 这种青光眼药物的浓度为噻吗洛尔浓度的约二十分之一或更少。因此, 对于比马前列素及其类似物和衍生物来说, 取决于生物利用度, 加载在用于 3-6 个月延迟释放的延迟释放装置上的药物量可以显著地更少, 为大约 5-30 μg, 典型地为 10-20 μg。在许多实施方案中, 植入物可以容纳更多的药物用于更长的持续释放周期, 例如 20-40 μg 的比马前列素及其衍生物用于 6-12 个月的持续释放时间段。这种药物浓度的减小还可以转化为装置可以小于 β 阻断剂递送所需要的装置。

[0611] 市售的比马前列素的溶液浓度是 0.03 重量%, 经常是每天递送一次。尽管每天释放的比马前列素的持续释放量可以改变, 每天 300ng 的持续释放对应于一滴 0.03% 溶液所施用的 15 μg 比马前列素的约 2%。本发明的相关工作提示, 即使更低的比马前列素持续释放剂量可以提供至少一定程度的眼内压降低, 例如 20-200ng 的比马前列素和每天滴剂剂量的 0.2-2% 的每天持续释放剂量。

[0612] 例如, 在曲伏前列腺素 (Travatan) (一种前列腺素 F2α 类似物) 的情况下, 这种青光眼药物的浓度可为噻吗洛尔浓度的约 2% 或更少。例如, 市售的溶液浓度是 0.004%, 经常是每天递送一次。在许多实施方案中, 每天从装置释放的药物的治疗有效浓度可为约 65ng, 假定眼泪冲洗和生物利用度与噻吗洛尔相似。因此, 取决于生物利用度, 可植入装置上的药物量可以显著更低。这还转化为装置可以小于对于 β 阻断剂递送的装置, 或者可以容纳更多的药物用于更长的释放时间段。例如, 对于曲伏前列腺素、拉坦前列素和其它前列腺素 F2α 类似物来说, 可植入装置上的药物量可以显著更少, 为噻吗洛尔的大约 1/100, 例如 2.7-13.5 μg, 并且, 典型地可为约 3-20 μg。尽管每天释放的拉坦前列素的持续释放量可以改变, 每天 65ng 的持续释放对应于一滴 0.004% 溶液所施用的 2.0 μg 拉坦前列素的约 3.2%。

[0613] 在一些实施方案中, 治疗药物可以包括皮质类固醇, 例如氟轻松, 用于治疗眼睛的目标组织。在特定的实施方案中, 氟轻松可以从泪管释放并递送到视网膜, 用于治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME)。

[0614] 本发明的范围内还包括改进或改造装置以递送高释放速率、低释放速率、浓集释

放、爆发释放、或其组合。药物的浓集释放可以通过形成立即溶解于眼泪或泪液膜中的可侵蚀聚合物端帽来实现。在聚合物端帽接触眼泪或泪液膜时，聚合物的溶解度性质允许端帽侵蚀并且立即释放所有药物。药物的爆发释放可以使用基于聚合物溶解度在眼泪或泪液膜也被侵蚀的聚合物来进行。在这种实例中，药物和聚合物可以沿着装置的长度分层，使得随着外部的聚合物层溶解而立即释放药物。药物的高或低释放速率可以通过改变可侵蚀聚合物层的溶解度来实现，使得快速或缓慢地释放药物层。释放药物的其它方法可以通过多孔膜、可溶性凝胶（诸如在典型的眼用溶液中的那些）药物的微粒子包封、或纳米粒子包封来实现，取决于药物分子的大小。

[0615] 药物核心

[0616] 药物核心包括治疗药物和用于提供治疗药物持续释放的基质材料。基质材料可以包括聚合物，诸如有机硅或聚氨酯。治疗药物从药物核心向目标组织（例如眼睛的睫状体）迁移。治疗药物可以任选地仅微溶在基质中，使得少量治疗药物溶解于基质中并用于从药物核心 110 的表面释放，另外的药物以包裹体的形式存在，包裹体在基质内可以是固体或液体的物理状态。随着治疗药物从核心的暴露表面向眼泪或泪液膜扩散，从核心到眼泪或泪液膜的迁移速率可以与溶解于基质中的治疗药物浓度有关。另外或组合地，治疗药物从核心到眼泪或泪液膜的迁移速率可以与其中溶解治疗药物的基质的性质有关。在特定的实施方案中，从药物核心到眼泪或泪液膜的迁移速度可以有有机硅制剂为基础。在一些实施方案中，可以控制溶解于药物核心中的治疗药物的浓度，以提供期望的治疗药物释放速率。包括在核心中的治疗药物可以包括治疗药物的液体、固体、固体凝胶、固体结晶、无定形固体、固体颗粒和 / 或溶解的形式。在一个实施方案中，药物核心包括包含治疗药物的有机硅基质。治疗药物可以包括分散在有机硅基质中的液体或固体包裹体，例如分别为液体拉坦前列素液滴或固体比马前列素粒子。液滴或粒子的平均直径和直径分布可用于控制药物从药物核心到例如眼睛的泪液中的洗脱速率。

[0617] 在另一个实施方案中，治疗药物可以以较高水平溶解于基质，使得在药物以治疗有用的浓度存在时不形成包裹体。例如，环孢素可以以高浓度溶解于聚氨酯基质，并且环孢素以分子水平分散在整个聚氨酯基质中，即，可以实现环孢素在聚氨酯基质中的“固体溶液”。

[0618] 在包裹体是固体，固体材料的各种粉碎形式可用于实现特定的平均粒子直径和粒径分布。这种固体粉末可以通过本领域中已知的任何适合的方法获得。参见例如，由 Glatt GmbH 为制药工业制造的机器，http://www.glatt.com/e/00_home/00.htm。在粉碎过程中，产生一定范围的尺寸。流化床和涂料器可用于将颗粒大小增加到期望的尺寸。颗粒大小会影响表面积并且可以影响溶解。包裹体大小和相关的大小分布可在两种情况中用于控制药物从药物核心的洗脱速率，所述两种情况为其中包裹体是固体的情况（诸如，比马前列素）以及其中包裹体是液体的情况（诸如，拉坦前列素油）。

[0619] 药物核心可以包括能够提供治疗药物持续释放的一种或多种生物相容材料。尽管上述相对于包括含溶解形式的定位在其中的药物包裹体的基本上不能生物降解的有机硅基质的实施方案描述了药物核心，但是药物核心可以包括提供治疗药物持续释放的结构，例如生物可降解的基质、多孔性药物核心、液体药物核心和固体药物核心。包含治疗药物的基质可以由生物可降解的或不能生物降解的聚合物形成。不能生物降解的药物

核心可以包括有机硅、丙烯酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氨酯、水凝胶、聚酯（例如，得自 E. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE 的 **DACRON®**）、聚丙烯、聚四氟乙烯（PTFE）、膨胀的 PTFE（ePTFE）、聚醚醚酮（PEEK）、尼龙、挤出的胶原蛋白、聚合物泡沫、有机硅橡胶、聚对苯二甲酸乙二醇酯、极高分子量的聚乙烯、聚碳酸酯氨基甲酸酯、聚氨酯、聚酰亚胺、不锈钢、镍-钛合金（例如，Nitinol）、钛、不锈钢、钴-铬合金（例如，**ELGILOY®** m Elgin Specialty Metals, Elgin, IL；得自 Carpenter Metals Corp., Wyomissing, PA 的 **CONICROME®**）。生物可降解的药物核心可以包括一种或多种可生物降解的聚合物，诸如蛋白质、水凝胶、聚乙醇酸（PGA）、聚乳酸（PLA）、聚（左旋乳酸）（PLLA）、聚（L-羟基乙酸）（PLGA）、聚乙交酯、聚 L-丙交酯、聚 D-丙交酯、聚（氨基酸）、聚二氧杂环己烷酮（polydioxanone）、聚己酸内酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原蛋白、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、聚酞、聚磷酸酯、聚（ α -羟基酸）及其组合物。在一些实施方案中，药物核心可以包括至少一种水凝胶聚合物。

[0620] 以有效水平释放治疗药物

[0621] 治疗药物的释放速率可以与药物核心中的治疗药物浓度有关。在许多实施方案中，药物核心包括选择用于提供治疗药物在药物核心中的期望的溶解度的非治疗药物物质。药物核心的非治疗药物物质可以包括本文中所述的聚合物和添加剂。核心的聚合物可以选择用于提供期望的治疗药物在基质中的溶解度和 / 或分散能力。例如，核心可以包括可以促进亲水性治疗药物的溶解度或分散能力的水凝胶。在一些实施方案中，可用为聚合物添加官能团以提供期望的治疗药物在基质中的溶解度或分散性。例如，可以将官能团连接于有机硅聚合物。

[0622] 在一些实施方案中，可以使用改变释放速率的添加剂来控制治疗药物的释放动力学。例如，添加剂可用于通过提高或降低治疗药物在药物核心中的溶解度来控制治疗药物的浓度，以便控制治疗药物的释放动力学。可以通过为基质提供提高和 / 或降低治疗药物在基质中的溶解度的适当的分子和 / 或物质来控制溶解度。治疗药物的溶解度可与基质和治疗药物的疏水性和 / 或亲水性性质有关。例如，可以为基质添加表面活性剂、苯三唑甲酚、盐和水，并提高亲水性治疗药物在基质中的溶解度。盐可以是水溶性的，诸如氯化钠、或者是水不溶性的，诸如二氧化钛。另外，可以为基质添加油类和疏水性分子，并可以提高疏水性治疗药物在基质中的溶解度。作为选择，可以添加各种低聚物和聚合物，例如多糖（诸如藻酸盐）或蛋白质（诸如白蛋白）。诸如甘油的溶剂可用于改变药物从基质到泪液中的释放速率。

[0623] 作为基于溶解于基质中的治疗药物浓度控制迁移速度的替代或除此之外，还可以控制药物核心的表面积以得到期望的从核心到目标位置的药物迁移速率。例如，核心的更大暴露表面面积会增加治疗药物从药物核心到目标位置的迁移速度，而药物核心的较小暴露表面面积降低治疗药物从药物核心到目标位置的迁移速度。可以以多种方式增加药物核心的暴露表面的面积，例如通过暴露表面的城垛（castellation）、表面具有与眼泪或泪液膜连接的暴露通道、暴露表面的缩进、暴露表面的突起中的任一种。可以通过添加盐来增加暴露表面，所述盐溶解并在盐溶解之后留下空腔。也可以使用水凝胶，其可以膨胀以提供更大的暴露表面面积。

[0624] 另外,可以使用浸渍药物的多孔材料,诸如网状物,诸如在美国专利公开 2002/0055701 中公开的那些或者如美国专利公开 2005/0129731 所述的生物稳定聚合物的层。某些聚合物方法可用于将药物并入到本发明的装置,诸如所谓的“自我递送药物 (self-delivering drugs)”或 PolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) 设计用于仅降解为治疗有用的化合物和生理惰性连接器分子,另外的细节在美国专利公开 2005/0048121 (East) 中。这种递送聚合物可用于本发明的装置中,用于提供与聚合物侵蚀和降解速率相等并在治疗过程中恒定的释放速率。这种递送聚合物可用作装置覆层或者用于可注射的药物储库(诸如本发明的储库)的微球体形式。另外的聚合物递送技术也适合于本发明的装置,诸如在美国专利公开 2004/0170685 (Carpenter) 中描述的那些,以及得自 Medivas (San Diego, CA) 的技术。

[0625] 在特定的实施方案中,药物核心基质包括包封药物包裹体的固体材料,例如有机硅。药物包括非常不溶于水和微溶于用于包封的药物核心基质中的分子。药物核心包封的包裹体可以是约 $1\ \mu\text{m}$ -约 $100\ \mu\text{m}$ 的大小的微粒子。药物包裹体可以包括晶体(例如,比马前列素晶体)和/或油滴(例如,拉坦前列素油的油滴)。药物包裹体可以溶解到固体药物核心基质中并用药物基本上饱和药物核心,例如拉坦前列素油溶解到固体药物核心基质中。溶解于药物核心基质的药物从药物核心的暴露表面转运到泪液膜中,经常是通过扩散进行转运。由于药物核心基本上被药物饱和,在许多实施方案中,药物递送的速率限制步骤是药物从药物核心基质的暴露于泪液膜的表面的转运。由于药物核心基本上被药物饱和,基质内的药物浓度梯度是最低限度的,并不显著地影响药物递送速率。由于药物核心的暴露于泪液膜的表面积几乎是恒定的,所以药物从药物核心到泪液膜中的转运速率可以基本上是恒定的。与本发明相关的工作提示,治疗药物在水中的溶解度和药物的分子量可以影响药物从固体基质到眼泪的转运。在许多实施方案中,治疗药物几乎不溶于水,并且在水中具有约 0.03 重量%-0.002 重量%的溶解度和约 $400\ \text{g/mol}$ -约 $1200\ \text{g/mol}$ 的分子量。

[0626] 在许多实施方案中,治疗药物在水中具有极低的溶解度,例如约 0.03 重量%-约 0.002 重量%,约 $400\ \text{g/mol}$ (g/摩尔)-约 $1200\ \text{g/mol}$ 的分子量并且容易地可溶于有机溶剂中。环孢菌素 (CsA) 是一种固体,其在 25°C 的水中溶解度为 $27.67\ \mu\text{g/mL}$,或者约 0.0027 重量%,分子量 (M. W.) 为 $1202.6\ \text{g/mol}$ 。拉坦前列素 (Xalatan) 是一种前列腺素 F₂ α 类似物,在室温下为液体油,在 25°C 在水中的溶解度为 $50\ \mu\text{g/mL}$,或约 0.005 重量%, M. W. 为 $432.6\ \text{g/mol}$ 。

[0627] 比马前列素 (Lumigan) 是一种合成的前列腺酰胺 (prostamide) 类似物,在室温下为固体,在 25°C 在水中的溶解度为 $300\ \mu\text{g/mL}$,或约 0.03 重量%, M. W. 为 $415.6\ \text{g/mol}$ 。

[0628] 与本发明有关的工作指示,在泪液膜中天然存在的表面活性剂,例如表面活性剂 D 和磷脂,可以影响溶解于固体基质中的药物从核心到泪液膜的转运。药物核心可以响应于泪液膜中的表面活性剂进行改造,以提供药物以治疗水平到泪液膜中的持续递送。例如,可以从患者群体生成经验数据,例如,收集 10 名患者的眼泪并分析表面活性剂含量。还可以测量所收集的眼泪对于在水中微溶的药物(例如环孢素)的洗脱特征并与缓冲液和表面活性剂中的洗脱特征相比较,以便开发眼泪表面活性剂的体外模型。基于这个经验数据的含表面活性剂的体外溶液可用于根据泪液膜的表面活性剂调节药物核心。

[0629] 取决于要递送的分子的大小还可以改变药物核心以利用载体介质,诸如纳米粒子

或微粒子,诸如用于复合物的潜在反应性纳米纤维组合物和纳米纹理的表面 (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, MN)、纳米结构的多孔性硅 (称为 **BioSilicon®**, 包括微米大小的粒子、膜、无纺织物 (woven fibers)) 或微机械植入装置 (pSividia, Limited, UK) 和靶向选择性细胞以递送药物的蛋白质纳米笼系统 (Chimeracore)。

[0630] 在许多实施方案中,药物插入物包括具有药物核心的薄壁的聚酰亚胺管护套,所述药物核心包括分散在作为用于药物递送的基质的 Nusil6385 (MAF970) 中的拉坦前列素, Nusil6385 是一种医学级固体有机硅。药物插入物的远端用固化的固体 Loctite4305 医学级粘合剂密封。药物插入物可以放置在泪管塞的孔中, Loctite4305 粘合剂不接触组织或泪液膜。所述药物插入物的内径可为 0.32mm, 长度可以为 0.95mm。临床试验了在最终药物产品中的三个拉坦前列素浓度:药物核心可以包括 3.5、7、或 14 μg 的拉坦前列素,以重量百分率浓度表示分别为 5、10 和 20%。假定总的洗脱速率为大约 100ng/天,则包括 14 μg 的拉坦前列素的药物核心适合于递送药物持续大约至少 100 天,例如 120 天。包括拉坦前列素的药物核心的总重量可以是 $\sim 70 \mu\text{g}$ 。包括聚酰亚胺套筒的药物插入物的重量可以为大约 100 μg 。

[0631] 在许多实施方案中,药物核心可以以初始升高的治疗药物水平洗脱,随后发生治疗药物的基本上恒定洗脱。在许多情况中,每天从核心释放的治疗药物的量可以低于滴剂中的水平,并仍为患者提供利益。所洗脱的升高的治疗药物水平可以产生治疗药物的剩余量和/或治疗药物的剩余效应,以便为患者提供缓解。在其中治疗的水平为每天约 80ng 的实施方案中,对于最初的递送阶段,装置可以递送每天约 100ng。每天递送的额外的 20ng 可以具有有利的即刻效果。由于可以精确控制递送的药物量初始的升高剂量不会使患者发生并发症和/或不利事件。

[0632] 另外,可以使用包括在组合物中释放两种或更多种药物的植入物,诸如在美国专利 4,281,654 (Shell) 中公开的结构。例如,在青光眼治疗的情况中,可能期望用多种前列腺素、或前列腺素与胆碱能药物或肾上腺素能拮抗剂 (β 阻断剂) (诸如 **Alphagan®**)、或前列腺素与碳酸酐酶抑制剂来治疗患者。

[0633] 在不同的实施方案中,植入物可以具有至少一个表面并在将包含至少一个与眼泪或泪液膜流体接触的表面的植入物植入时,在至少一周的时间段内释放治疗量的两种治疗药物到眼睛的眼泪或泪液膜流体中。例如,植入物可以适合于在约一个月到十二个月的时间段内以治疗量释放治疗药物。每种治疗药物的释放速率可以是相同的,或者每种治疗药物具有不同的释放速率。

[0634] 在一些实施方案中,植入物包括单独的药物核心,所述药物核心具有在基质内混合的两种治疗药物。在其它实施方案中,植入物包括两个药物核心,各自具有单独的治疗药物。

[0635] 在特定的实施方案中,至少一部分的植入物可以是生物可侵蚀的,并且可以在一部分植入物侵蚀的同时释放治疗药物。

[0636] 在一些实施方案中,第二治疗药物可以包括反作用药物 (counteractive agent),用以避免第一治疗药物的副作用。在一个实例中,第二治疗药物可以包括至少一种抗青光眼药物或缩瞳药物。抗青光眼药可以包括拟交感神经药、类副交感神经功能药物、 β 阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、或前列腺素类似物中的至少一种。在另一个实例中,第一治疗药物可

以是类固醇,第二治疗药物可以是抗生素,其中类固醇损害免疫应答,但是抗生素提供对抗感染的保护。在另一个实例中,第一治疗药物可以是毛果芸香碱,第二治疗药物可以是非甾体抗炎药(NSAID)。止痛剂可能是用于治疗的好的伴随物(compliment)。

[0637] 在一些实施方案中,治疗药物可以以符合治疗药物释放的动力学级数的特征释放,并且所述级数在约零到约1的范围内。在特定的实施方案中,所述范围为约零到约0.5,例如为约零到约0.25。治疗药物可以以符合于治疗药物释放的动力学级数的特征释放,且所述级数为约零到约0.5,在结构插入之后释放持续至少约一个月,例如所述级数在该范围内且在结构插入之后释放持续至少约3个月。

[0638] 下面参考图17,示出了根据本发明的一个实施方案的例如泪管塞1700的植入物,其包括有机硅主体1710、药物核心1720和留置结构1730。主体1710包括近端通道1714,其大小形成为用于接受药物核心插入物1720。细丝1734可以嵌入在主体1710中并卷绕水凝胶杆1732,以便将水凝胶杆1732固定于主体1710。药物核心插入物和药物核心插入物的生产方法描述在美国专利申请11/695,537和11/695,545中。尽管示出了药物核心插入物,一些实施方案可以包括药物储库、半透膜、药物覆层等,如美国专利6,196,993(Cohan)和美国专利申请10/899,416(Prescott)、10/899,417(Prescott)、10/762,421(Ashton)、10/762,439(Ashton)、11/571,147(Lazar)和10/825,047(Odrich)中所述的。在一些实施方案中,植入物包括在植入物上不带有药物的泪管塞,例如与没有通道1714和药物核心插入物1720的泪管塞1700相似的植入物。

[0639] 留置结构1730可以包括水凝胶杆、水凝胶覆层和突起。水凝胶杆1732可以以窄的外形构造插入通过泪点到泪管腔中。在插入到腔中之后,水凝胶杆、水凝胶覆层、或其二者可以水合膨胀为宽的外形构造。

[0640] 图18A显示了本发明的一个实施方案的用于治疗眼睛的具有两种治疗药物的持续释放植入物1800的剖面视图。植入物1800具有近端1812和远端1814,在近端释放治疗药物。植入物1800包括两个同心的药物核心1810、1815。第一药物核心1810是包括第一治疗药物的具有中心开口的圆柱形结构,第二药物核心1815是包括第二治疗药物的圆柱形结构。第二药物核心1815构造为配合在第一药物核心1810的中心开口中,如图所示。第一药物核心1810包括第一基质1870,其包含第一治疗药物的第一包裹体1860;第二药物核心1815包括第二基质1875,其包含第二治疗药物的第二包裹体1865。第一和第二包裹体1860、1865经常包括第一和第二治疗药物的浓缩形式,例如液体或固体形式的治疗药物,并且治疗药物可以随时间溶解于第一药物核心1810的第一基质1870中和第二药物核心1815的第二基质1875中。第一和第二基质1870、1875可以包括有机硅基质等,并且基质内的治疗药物混合物可以是非均质的。在许多实施方案中,非均质的混合物包括被治疗药物饱和的有机硅基质部分和包括治疗药物包裹体的包裹体部分,使得非均质混合物包括多相非均质混合物。第一基质可以在以下方面不同于第二基质,包括例如,暴露表面的面积、表面活性剂、交联、添加剂和/或基质材料,包括配方和/或溶解度。在一些实施方案中,第一和第二包裹体1860、1865包括治疗药物油的液滴,例如,拉坦前列素油。在一些实施方案中,第一和第二包裹体1860、1865可以包括治疗药物的粒子,例如固体比马前列素粒子。在许多实施方案中,第一基质1870包含第一包裹体1860,第二基质1875包含第二包裹体1865。第一和第二包裹体1860、1865可以包括尺寸为约0.1 μm -约100 μm 、或200 μm 的微粒子。被

包含的包裹体至少部分地溶解于周围的固体基质（例如有机硅）中，所述固体基质包含微粒子，使得在从核心释放治疗药物时第一和第二基质 1870、1875 基本上被治疗药物饱和。

[0641] 第一和第二药物核心 1810、1815 由护套主体 1820 围绕，除了其中释放治疗药物的暴露表面，在这种情况下，在近端 1812 处之外。治疗药物基本上不能渗透护套主体 1820，使得治疗药物从第一和第二药物核心 1810、1815 的没有被护套主体 1820 覆盖的开口端上的暴露表面释放。在一些实施方案中，可以将植入物并入到不同的结构中，诸如泪管塞。

[0642] 图 18B 示出了图 18A 的持续释放植入物的侧面剖面视图。包含第一治疗药物的第一药物核心 1810 是圆柱形结构，并且示出为具有开口中心的圆形横截面。包含第二治疗药物的第二药物核心 1815 为圆柱形结构，并且示出为圆形横截面并构造为配合在第一药物核心 1810 中，如图所示。护套主体 1820 包括设置在第一药物核心 310 上的环形部分。

[0643] 图 19A 显示了本发明的一个实施方案的具有用于治疗眼睛的治疗药物的持续释放植入物 1900 的剖面视图。植入物 1900 具有远端 1914 和在其中释放治疗药物的近端 1912。植入物 1900 包括以并排构造定位的第一和第二药物核心 1910、1915。第一药物核心 1910 是圆柱形结构，包括第一治疗药物，第二药物核心 1915 是包括第二治疗药物的圆柱形结构。

[0644] 第一和第二药物核心 1910 和 1915 彼此相邻设置，并且可以具有相同的长度或不同的长度，如图所示。第一药物核心 1910 包括第一基质 1970，其包含第一治疗药物的第一包裹体 1960；第二药物核心 415 包括第二基质 1975，其包含第二治疗药物的第二包裹体 1965。第一和第二包裹体 1960、1965 经常包括第一和第二治疗药物的浓缩形式，例如液体或固体形式的治疗药物，并且治疗药物可以随时间溶解于第一药物核心 1910 的第一基质 1970 中和第二药物核心 1915 的第二基质 1975 中。第一和第二基质 1970、1975 可以包括有机硅基质等，并且基质内的治疗药物混合物可以是非均质的。在许多实施方案中，非均质的混合物包括被治疗药物饱和的有机硅基质部分和包括治疗药物包裹体的包裹体部分，使得非均质混合物包括多相非均质混合物。第一基质可以在以下方面不同于第二基质，包括例如，暴露表面的面积、表面活性剂、交联、添加剂和 / 或基质材料，包括配方和 / 或溶解度。在一些实施方案中，第一和第二包裹体 1960、1965 包括治疗药物油的液滴，例如，拉坦前列素油。在一些实施方案中，包裹体可以包括治疗药物粒子，例如固体比马前列素粒子。第一和第二包裹体 1960、1965 可以包括尺寸为约 $0.1 \mu\text{m}$ - 约 $100 \mu\text{m}$ 、或 $200 \mu\text{m}$ 的微粒子。被包含的包裹体至少部分地溶解于周围的固体基质（例如有机硅）中，所述固体基质包含微粒子，使得在从核心释放治疗药物时第一和第二基质 1970、1975 基本上被治疗药物饱和。

[0645] 第一和第二药物核心 1910、1915 由护套主体 1920 围绕，除了其中释放治疗药物的暴露表面，在这种情况下，在近端 1912 处之外。第一和第二治疗药物基本上不能渗透护套主体 1920，使得第一和第二治疗药物从第一和第二药物核心 1910、1915 的没有被护套主体 1920 覆盖的开口端上的暴露表面释放。在一些实施方案中，可以将植入物并入到不同的结构中，诸如泪管塞。

[0646] 图 19B 示出了图 19A 的持续释放植入物的侧面剖面视图。包含第一治疗药物的第一药物核心 1910 为圆柱形结构并且示出为具有圆形横截面。包含第二治疗药物的第二药物核心 1915 也是圆柱形结构并且示出为具有圆形横截面。第一和第二药物核心 1910、1915 可具有不同的直径或相同的直径，如图所示。护套主体 1920 包括设置在第一和第二药物核

心 1910、1915 周围的环形部分。

[0647] 图 20A 显示了本发明的一个实施方案的具有用于治疗眼睛的治疗药物的持续释放植入物 2000 的剖面视图。植入物 2000 具有近端 2012 和远端 2014。植入物 2000 包括具有中空中心的两个同心的药物核心 2010、2015，以允许流体流过植入物 2000。第一药物核心 2010 是包括第一治疗药物的中空圆柱形结构，第二药物核心 2015 是包括第二治疗药物的中空圆柱形结构。第二药物核心 2015 构造为配合在第一药物核心 2010 的中心开口中，如图所示。第一和第二药物核心 2010、2015 可具有不同的长度或不同的长度的长度，如图所示。第一药物核心 2010 包括第一基质 2070，其包含第一治疗药物的第一包裹体 2060；第二药物核心 2015 包括第二基质 2075，其包含第二治疗药物的第二包裹体 2065。第一和第二包裹体 2060、2065 经常包括浓缩形式的第一和第二治疗药物，例如液体或固体形式的治疗药物，并且治疗药物可以随时间分别溶解于第一药物核心 2010 的第一基质 2070 和第二药物核心 2015 的第二基质 2075 中。第一和第二基质 2070、2075 可以包括有机硅基质等，并且基质内的治疗药物混合物可以是非均质的。在许多实施方案中，非均质的混合物包括被治疗药物饱和的有机硅基质部分和包括治疗药物包裹体的包裹体部分，使得非均质混合物包括多相非均质混合物。第一基质可以在以下方面不同于第二基质，包括例如，暴露表面的面积、表面活性剂、交联、添加剂和 / 或基质材料，包括配方和 / 或溶解度。在一些实施方案中，第一和第二包裹体 2060、2065 包括治疗药物油的液滴，例如，拉坦前列素油。在一些实施方案中，包裹体可以包括治疗药物粒子，例如固体比马前列素粒子。第一和第二包裹体 2060、2065 可以包括尺寸为约 $0.1\ \mu\text{m}$ - 约 $100\ \mu\text{m}$ 、或 $200\ \mu\text{m}$ 的微粒子。被包含的包裹体至少部分地溶解于周围的固体基质（例如有机硅）中，所述固体基质包含微粒子，使得在从核心释放治疗药物时第一和第二基质 2070、2075 基本上被治疗药物饱和。

[0648] 第一药物核心 2010 在其外表面由护套主体 2020 包围，形成带有开放内表面 2085 和暴露的近端和远端端面的第一药物核心 2010。第一药物核心 2010 中的第一治疗药物基本上不能渗透护套主体 2020，使得第一治疗药物从药物核心 2010 的暴露表面释放。第二药物核心 2015 在其外表面由第一药物核心 2010 包围，具有开放内表面 2080 和暴露的近端和远端端面。第二药物核心 2015 比第一药物核心 2010 短，使得内表面 2085 的多个部分是暴露的。第一治疗药物从第一药物核心 2010 的未被护套主体 2020 和第二药物核心 2015 覆盖的暴露表面释放，第二治疗药物从第二药物核心 2015 的未被第一药物核心 2010 覆盖的暴露表面释放。在一些实施方案中，可以将植入物结合在不同的结构中，诸如泪管塞。

[0649] 图 20B 示出了图 20A 的具有同心药物核心的持续释放植入物的侧面剖面视图。包含第一治疗药物的第一药物核心 510 示出为具有圆形横截面，带有第一开口中心部分。具有第二治疗药物的第二药物核心 2015 示出为具有第二开口中心的圆形横截面，并构造为配合在第一药物核心 2010 的第一开口中心部分中。同时允许流动通过第二药物核心 2015 的中心，如图所示。护套主体 2020 包括设置在第一药物核心 2010 上的环形部分。

[0650] 上述公开的药物核心包括第一和第二治疗药物和用于提供第一和第二治疗药物的持续释放的材料。第一和第二治疗药物从药物核心向目标组织（例如眼睛的睫状体）迁移。眼睛表面可以由环孢素 A 靶向（控制炎症）和粘蛋白诱导剂靶向，用于干眼。葡萄膜可以由类固醇、NSAID 和 CSA 靶向，用于葡萄膜炎。第一和第二治疗药物可以任选地仅微溶

在释放的持续时间中保持释放速率为“零级”。第一和第二治疗药物在药物核心对眼泪或泪液膜的暴露表面方面是不同的,从药物核心到眼泪或泪液膜的迁移速度与溶解于基质中的第一和第二治疗药物浓度有关。在一些实施方案中,可以控制溶解于药物核心中的第一和第二治疗药物的浓度,以提供期望的第一和第二治疗药物释放速率。在一些实施方案中,第一治疗药物的期望释放速率可以与第二治疗药物的期望释放速率相同。在一些实施方案中,第一治疗药物的期望释放速率可以与第二治疗药物的期望释放速率不同。包括在药物核心中的治疗药物可以包括治疗药物的液体、固体、固体凝胶、固体结晶、无定形固体、固体颗粒和 / 或溶解的形式。在一些实施方案中,药物核心包括包含第一和第二治疗药物的有机硅基质。

[0651] 可以从能够提供治疗药物持续释放的一种或多种生物相容材料生成药物核心。尽管上述相对于包括基本上不能生物降解的基质(含至少部分溶解的形式)的定位在其中的药物粒子)的实施方案描述了药物核心,但是药物核心可以包括提供第一和第二治疗药物持续释放的任何结构,例如生物可降解的基质、多孔性药物核心、液体药物核心和固体药物核心。在一些实施方案中,药物核心具有相同的结构,而在其它实施方案中,药物核心具有不同的结构。所述结构可以适合于在将结构插入到眼睛中之后的约一个月到十二个月的时间段内以治疗量释放第一和第二治疗药物。在一些实施方案中,第一和第二治疗药物的释放速率可以相同或相似。在其它实施方案中,第一和第二治疗药物的释放速率可以不同,一种治疗药物以比另一种治疗药物更高的速率释放。包含第一和第二治疗药物的基质可以由生物可降解的或不能生物降解的聚合物形成。可生物降解的聚合物的实例可以包括聚(左旋乳酸)(PLLA)、聚(L-羟基乙酸)(PLGA)、聚乙交酯、聚L-丙交酯、聚D-丙交酯、聚(氨基酸)、聚二氧杂环己烷酮(polydioxanone)、聚己酸内酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原蛋白、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、聚酞、聚磷酸酯、聚(α -羟基酸)、胶原蛋白基质及其组合物。本发明的装置可以是完全或部分生物可降解的或不能生物降解的。不能生物降解的材料的实例是各种市售的生物相容的聚合物,包括但不限于有机硅、聚对苯二甲酸乙二醇酯、丙烯酸酯、聚乙烯、聚烯烃(包括极高分子量的 polyethylene、膨胀的聚四氟乙烯、聚丙烯)、聚碳酸酯氨基甲酸乙酯、聚氨酯、聚酰胺、包覆的胶原蛋白。另外的聚合物的实例可以包括环糊精(cyclodextrans)、几丁质(chitans)、透明质酸、硫酸软骨素(chondroitin sulfate)和这些聚合物的任何交联衍生物。在一些实施方案中,药物核心可以包括可降解的或不可降解的水凝胶聚合物。在一些实施方案中,治疗药物可以被包括在用作覆层的药物洗脱材料中,诸如购自 Surmodics of Eden Prairie, Minnesota、Angiotech Pharmaceuticals of British Columbia, Canada 等的那些。

[0652] 第一和第二治疗药物可以包括影响眼睛的任何物质,例如药物。在一些实施方案中,第一和第二治疗药物一起起作用来治疗眼睛。在其它实施方案中,第一治疗药物可以抵消第二治疗药物的可能的副作用。可以在核心内包括另外的反作用治疗药物(counteractive therapic agent),其释放治疗眼睛的治疗药物,如图 2A 所示;或者可以提供单独的药物核心用来分别地释放另外的反作用治疗药物,如图 3A、4A 和 5A 所示。

[0653] 例如,睫状肌麻痹治疗药物的一个可能的副作用是瞳孔扩张,可能导致畏光。因此,将缩瞳治疗药物释放到眼睛中,来平衡由睫状肌麻痹药引起的瞳孔扩张。睫状肌麻痹治疗药物可以包括阿托品、环喷托酯、琥珀酰胆碱、后马托品、东莨菪碱和托吡卡胺。缩瞳治疗

药物可以包括二乙氧磷酰硫胆碱、毛果芸香碱、水杨酸毒扁豆碱、异氟磷、卡巴胆碱、乙酰甲胆碱、氨甲酰甲胆碱、肾上腺素、地匹福林、新斯的明、碘依可酯和 demecium bromide。其它适合的治疗药物包括散瞳药诸如羟苯异丙胺、麻黄碱、可卡因、托吡卡胺、去氧肾上腺素、环喷托酯、羟苯乙胺和尤卡托品。另外,可以使用抗胆碱能药物,诸如哌仑西平。适用的治疗药物的实例可以在美国专利申请 20060188576 和 20030096831 中找到。

[0654] 睫状肌麻痹治疗药物的另一个可能的副作用是青光眼,可能与瞳孔扩张有关。因此,第二治疗药物是释放用以平衡用于治疗眼睛的第一治疗药物的可能的诱导青光眼副作用的抗青光眼药物。适合的抗青光眼治疗药物包括:拟交感神经药,诸如阿可乐定、溴莫尼定、可乐定、地匹福林和肾上腺素;类副交感神经功能药物,诸如醋克利定、乙酰胆碱、卡巴胆碱、癸二胺苯酯、二乙氧磷酰硫胆碱、异氟磷、新斯的明、对氧磷、毒扁豆碱和毛果芸香碱;碳酸酐酶抑制剂诸如,乙酰唑胺、布林唑胺、双氯非那胺、多佐胺和醋甲唑胺; β 阻断剂诸如,苯呋洛尔、倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔和噻吗洛尔;前列腺素类似物,诸如比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素和乌诺前列酮;和其它药物诸如达哌唑和胍乙啶。在优选实施方案中,释放阿托品作为第一治疗药物,用以治疗儿童的发育性近视,释放比马前列素和 / 或拉坦前列素作为抗青光眼治疗的第二治疗药物。

[0655] 适合用于本发明的活性剂或药物的其它非限制性实例包括,仅是举例:局部用前列腺素衍生物,诸如用于局部治疗青光眼的拉坦前列素、曲伏前列素和比马前列素。治疗角膜感染适当的是使用环丙沙星、莫西沙星、或加替沙星。用于本发明的系统用药是用于高血压的那些,诸如阿替洛尔、硝苯地平或氢氯噻嗪。可以使用用于任何其它慢性病的需要长期给药的药物。活性剂或药物可以是抗感染药物。例如,对于细菌使用氟喹诺酮、 β 内酰胺、氨基糖苷类或 cephalosporins。抗病毒药使用抗真菌剂。抗炎药应用使用糖皮质类固醇、NSAID 和其它镇痛药。

[0656] 变应性结膜炎和鼻炎的治疗也是本发明的应用,例如在植入物中或植入物上使用抗组胺药和抗过敏反应药物,诸如奥洛他定和 cromalyn sodium。

[0657] 活性剂的这个列表并不是详尽的,有许多其它药物可用于本发明。例如,通过局部用环孢菌素治疗干眼对于通过本发明给药特别有意义,其中每天可递送低于滴剂日给药剂量的环孢菌素治疗量,例如,所述治疗量可以是环孢菌素滴剂给药量或得自 Allergan 的 **Restasis®** 的 5-10%。使用本发明的方法和装置还可以给药许多其它活性剂。活性剂可以是润滑剂和润肤剂,如 PVA、PVP、改性纤维素分子如羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素以及透明质酸和粘蛋白刺激剂。

[0658] 需要指出的是,一些治疗药物可能对眼睛产生超过一种的作用。例如,抗青光眼治疗药物还可以引起瞳孔收缩。因此,在一些实施方案中,第二治疗药物可以抵消被释放用于治疗眼睛的第一治疗药物的超过一种的副作用。

[0659] 在将上述公开的植入物植入在眼睛的组织中或眼睛附近时,第一和第二治疗药物以治疗水平释放,以提供期望的治疗响应。优选第一和第二治疗药物以均匀的速率释放,例如符合于零级动力学的速率,尽管可以以符合于其它反应级数动力学的速率,例如一级动力学释放。在许多实施方案中,释放第一和第二治疗药物的反应的动力学级数从零级到一级变化。因此,第一和第二治疗药物的释放特征对应于从零级到一级变化的多种动力学级数。理想地,在第一和第二治疗药物的释放速率显著变化之前将药物核心取出,以提供第一

和第二治疗药物的均匀递送。由于期望均匀的递送速率,可能期望在反应动力学完全转变到一级之前取出和/或更换药物核心。在其它实施方案中,在一些或所有的治疗中,第一级或更高级释放动力学可能是期望的,只要第一和第二治疗药物释放特征保持在安全和有效的范围内。在一些实施方案中,药物核心可以以有效速率释放第一和第二治疗药物持续1周到5年,更特别是3-24个月。如上所述,在一些实施方案中,可能需要药物核心具有相似的第一和第二治疗药物释放速率。在其它实施方案中,可能需要药物核心具有不同的第一和第二治疗药物释放速率,取决于所使用的治疗药物。

[0660] 第一和第二治疗药物的释放速率可以与溶解于药物核心中的第一和第二治疗药物浓度有关。在许多实施方案中,药物核心包括另外的选择用于提供第一和第二治疗药物在药物核心中的期望的溶解度的非治疗药物物质。药物核心的非治疗药物物质可以包括如上所述聚合物和添加剂。药物核心的聚合物可以选择用于提供期望的第一和第二治疗药物在基质中的溶解度。例如,药物核心可以包括可以促进亲水性治疗药物的溶解度的水凝胶。在一些实施方案中,可用为聚合物添加官能团以调节一种或两种治疗药物的释放动力学。例如,可以将官能团连接于有机硅聚合物。在一些实施方案中,不同的离子可以生成具有不同溶解度的不同的盐。

[0661] 在一些实施方案中,使用调节剂,通过提高或降低治疗药物在药物核心中的溶解度来控制第一和第二治疗药物的浓度。可以通过为基质提供提高和/或降低溶解形式治疗药物的溶解度的适当的分子和/或物质来控制溶解度。溶解形式的治疗药物的溶解度可与基质和治疗药物的疏水性和/或亲水性性质有关。例如,可添加表面活性剂、盐、亲水性聚合物到基质来调节释放动力学。另外,可以向基质添加油类和疏水性分子以调节基质的释放动力学。

[0662] 作为基于溶解于基质中的第一和第二治疗药物浓度来控制迁移速度的替代或除此之外,还可以控制药物核心的表面积以得到期望的从核心到目标位置的药物迁移速率。例如,药物核心的更大暴露表面面积会增加第一和第二治疗药物从药物核心到目标位置的迁移速度,而药物核心的较小暴露表面面积降低第一和第二治疗药物从药物核心到目标位置的迁移速度。可以以多种方式提高药物核心的暴露表面的面积,例如通过使暴露表面为扭曲的或多孔性的,从而提高药物核心可用的表面积。

[0663] 上述公开的植入物的护套主体包括适当的形状和材料以控制第一和第二治疗药物从药物核心的迁移。护套主体容纳药物核心并且可以紧密地与核心适合。护套主体由治疗药物基本上不能渗透材料制成,使得在很大程度上可以通过未被护套主体覆盖的药物核心的暴露表面面积控制治疗药物的迁移速度。典型地,治疗药物通过护套主体的迁移是治疗药物通过药物核心暴露表面的迁移的十分之一或更少,经常是百分之一或更少。换句话说,治疗药物通过护套主体的迁移比治疗药物通过药物核心的暴露表面的迁移少至少一个数量级。适合的护套主体材料包括聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯(以下称为“PET”)。护套主体的壁厚为约0.00025”-约0.0015”。横过药物核心延伸的护套的总直径为约0.2mm-约1.2mm。可以通过将药物核心在护套材料中浸涂来形成药物核心。作为选择,护套主体可以是管,并将药物核心作为液体引入到护套中或者滑入到护套主体管中。

[0664] 护套主体可以设置有另外的特征,以促进植入物的临床应用。例如,护套可以可更换地接受药物核心,所述药物核心是可更换的,而留置元件和护套主体保持植入在患者体

内。护套主体经常刚性地连接于留置元件,如上所述,药物核心是可更换的,同时留置元件保持护套主体。例如,护套主体可以具有外部突起,在受到挤压时所述外部突起对护套主体施加力并将药物核心从护套主体推出。然后可以将另一个药物核心定位在护套主体中。

[0665] 在另一个实施方案中,治疗用植入物包括大小和形状形成为用于插入到患者身体内的可植入主体。可植入主体具有第一容器和第二容器。第一容器包括第一治疗药物和用于释放第一治疗药物的第一表面。第二容器包括第二治疗药物和用于释放第二治疗药物的第二表面。第一和第二治疗药物可以是本文中所述的任何治疗药物。在将植入物植入使用时,第一和第二治疗药物可以在持续的时间内以治疗水平释放通过第一和第二容器的第一和第二表面。如本文中公开的,第一和第二治疗药物的释放速率和/或释放时间段可以相同或不同。在其它实施方案中,第一和第二容器成形和定位在本申请中描述的持续释放植入物和治疗用植入物内。

[0666] 图 21 示意性地举例说明了用在治疗用植入物中的形状为泪管塞 2100 的泪腺植入物的一个实施方案,所述治疗用植入物构造为用于容纳至少一个包含第一和第二治疗药物的药物核心的持续释放植入物。泪管塞 2100 在近端包括停留在泪点 11、13(参见图 34) 的外部的滚边 2110,封闭地突出到泪管 10、12(参见图 34) 的在远端终止于末端 2135 的具有渐细部分 2125 的球茎 2120,和连接滚边 2110 和球茎 2120 的主体部分 2130。泪管塞 2100 的长度大约为 2.0mm。球茎 2120 用来防止泪管塞 2100 容易地从泪管 10、12 中移位,且可以为逐渐变细的,以便于插入到泪点 11、13 中。滚边 2110 设计为具有一定直径,以防止泪管塞 2100 完全进入泪管 10、12,并优选是光滑的,以使对眼睛的刺激最小化。泪管塞 2100 的主体部分 2130 基本上是滚边 2110 和球茎 2120 部分之间的无功能连接。滚边 2110 包括延伸到主体部分 2130 中的孔口 2140,植入物 2145 放置在孔口 2140 中。孔口 2140 的大小经过选择,以便在治疗过程中保持植入物在适合的位置。在一些实施方案中,植入物的护套主体可以省略,且可以将药物核心直接插入到泪管塞 2100 的孔口 2140 中。在一些实施方案中,末端 2135 是封闭的,在其它实施方案中,在远端的末端 2135 处的开口 2150 允许接近孔口 2140,允许流体流过泪管塞。在一些实施方案中,在滚边 2110 上方提供任选的无孔头部 2115,以便包围孔口 2140。根据本发明的一个方面,主体 2110 和头部 2115 由不同材料制成,主体 2110 可以是模制的或者以其它方式由治疗药物不能渗透的柔性材料(诸如,有机硅)形成,而头部 2115 由药物能够渗透的生物相容的、优选软的和柔性的第二材料制成。在泪管塞 2100 在应有的位置上时,治疗药物从药物核心扩散到泪湖的眼泪中,其中治疗药物如滴眼剂那样与眼泪混合并渗透眼睛,以便发挥预定的药理学作用。孔口 2140 的大小经过选择,以便在治疗过程中保持植入物在适合的位置。

[0667] 图 22-25 示出了具有诸如泪管塞 2100 的结构的治疗用植入物的不同实施方案。适合用于本发明的其它结构描述在美国专利申请公开在 2006 年 1 月 26 日以 Prescott 的姓名公开的标题为“Implantable device having controlled release of medication and method of manufacturing the same”的 2006/0020253;以及 2006 年 10 月 10 日以 Prescott 的姓名公布的标题为“Lacrimal insert having reservoir with controlled release of medication and method of manufacturing the same”的美国专利 7,117,870 中。储库可以包括本文中所述用于治疗眼睛的任何治疗药物,例如用于治疗眼睛的光学缺陷的药物。

[0668] 图 22 示意性地举例说明了治疗用植入物 2200 的一个实施方案,所述治疗用植入

物具有泪管塞 2100 和包含第一和第二治疗药物的持续释放植入物。在所示实施方案中,持续释放植入物是上述讨论的具有药物核心 2210 的持续释放植入物 2200,所述药物核心 2210 包含第一治疗药物的第一包裹体 2260 和第二治疗药物的第二包裹体 2265。治疗用植入物 2200 的这个实施方案另外在第一和第二治疗药物能够渗透的近端包括可选的头部 2115。在治疗用植入物 2200 在应有的位置上时,第一和第二治疗药物从药物核心的近端通过可渗透的头部扩散到泪湖的眼泪中,其中第一和第二治疗药物如滴眼剂那样与眼泪混合并渗透眼睛,以便发挥预定的药理学作用。孔口 2240 的大小经过选择,以便在治疗过程中保持持续释放植入物在适合的位置。在所示的实施方案中,护套主体也在孔口 2140 内。在其它实施方案中,护套主体 2220 可以省略,且药物核心 2210 可以直接插入到泪管塞 2100 的孔口 2140 中。

[0669] 图 23 示意性地举例说明了治疗用植入物 2300 的一个实施方案,所述治疗用植入物具有泪管塞 2100 和具有第一和第二治疗药物的第一和第二同心药物核心的持续释放植入物。在所示实施方案中,持续释放植入物是具有外部第一药物核心 2310 和内部第二药物核心 2315 的持续释放植入物 2300,所述外部的第一药物核心 2310 包含第一治疗药物的第一包裹体 2360,内部的第二药物核心 2315 包含第二治疗药物的第二包裹体 2365。在治疗用植入物 2300 在应有的位置上时,第一和第二治疗药物从药物核心的暴露末端或近端扩散并到泪湖的眼泪中,其中第一和第二治疗药物如滴眼剂那样与眼泪混合并渗透眼睛,以便发挥预定的药理学作用。孔口 2140 的大小经过选择,以便在治疗过程中保持持续释放植入物在适合的位置。在一些实施方案中,植入物 2300 的护套主体 2320 可以省略,且第一和第二药物核心 2310、2315 可以直接插入到泪管塞 2100 的孔口 2140 中。任选地,可以使用第一和第二治疗药物能够渗透的头部 2115,其中第一和第二治疗药物从第一和第二药物核心 2310、2315 扩散通过可渗透头部 2115。

[0670] 图 24 示意性地举例说明了治疗用植入物 2400 的一个实施方案,所述治疗用植入物具有泪管塞 2100 和具有包含第一和第二治疗药物的第一和第二药物核心的持续释放植入物。在所示实施方案中,持续释放植入物是具有紧挨着第二药物核心 2415 的第一药物核心 2410 的持续释放植入物 2400,所述药物核心 2410 包含第一治疗药物的第一包裹体 2460,第二药物核心 2415 包含第二治疗药物的第二包裹体 2465。在治疗用植入物 2400 在应有的位置上时,第一和第二治疗药物从药物核心的暴露末端或近端扩散并到泪湖的眼泪中,其中第一和第二治疗药物如滴眼剂那样与眼泪混合并渗透眼睛,以便发挥预定的药理学作用。孔口 2140 的大小经过选择,以便在治疗过程中保持持续释放植入物 2400 在适合的位置。在一些实施方案中,植入物 400 的护套主体 2420 可以省略,且第一和第二药物核心 2410、2415 可以直接插入到泪管塞 2100 的孔口 2140 中。任选地,可以使用第一和第二治疗药物能够渗透的头部 2115,其中第一和第二治疗药物从第一和第二药物核心 2410、2415 扩散通过可渗透头部 2115。

[0671] 图 25 示意性地举例说明了具有泪管塞 2100 和持续释放植入物的治疗用植入物 2500 的一个实施方案,所述持续释放植入物具有流通构造的第一和第二同心药物核心,每个药物核心都包含治疗药物。在所示实施方案中,持续释放植入物是具有外部第一药物核心 2510 和内部第二药物核心 2515 的持续释放植入物 2500,所述外部的第一药物核心 2510 包含第一治疗药物的第一包裹体 2560,内部的第二药物核心 2515 包含第二治疗药物的第

二包裹体 2565。在所示的实施方案中,泪管塞 2100 在远端包括末端 2135 中的开口 2150,允许流体从近端流动通过泪管塞 2100 的主体到远端并通过第一和第二药物核心 2510、2515。在治疗用植入物 2500 在应有的位置上时,第一和第二治疗药物随着流体流过在暴露的末端和暴露的内表面 2585、2580 从药物核心 2510、2515 扩散。泪管塞 2100 的孔口 2140 的大小选择为在治疗过程中保持植入物在适当的位置,并且开口 2150 的大小允许植入物 2100 和第一和第二药物核心 2510、2515 的充分流通。在一些实施方案中,植入物的护套主体可以省略,且第一和第二药物核心 510、2515 可以直接插入到泪管塞 2100 的孔口 2140 中。任选地,可以使用第一和第二治疗药物能够渗透的头部 2115。适合于本发明的其它流通结构描述在 2007 年 4 月 2 日提交的标题为“Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy”的美国专利申请 11/695,545 中。

[0672] 图 26A-26C 示出了根据本发明的一个实施方案的治疗用植入物 2600、2600'、2600",包括泪管塞和释放第一和第二治疗药物的结构。适合用于本发明的结构描述在 1976 年 4 月 13 日以 Freeman 的姓名公布的标题为“Punctum plug and method for treating keratocon junctivitis sicca and other ophthalmic ailments using same”的美国专利 3,949,750 中。头部部分可以包括本文中所述用于治疗眼睛的任何两种治疗药物。

[0673] 在希望防止或降低泪腺流体和 / 或药物从眼睛流走的眼科疾病治疗中,在上下眼睑中的一个或两个中的泪点孔口用治疗用植入物阻断,两个相应的实施方案示出在图 26A 和 26B 中。下面参考图 26A 的实施方案,治疗用植入物 2600 在远端具有钝的末端或倒钩部分 2620,直径比末端略小的中间的颈部或腰部部分 2630 和在具有相对更大直径的近端的光滑圆盘状头部部分 2610。图 26B 的治疗用植入物 2600' 具有与第一个描述的实施方案大体相似的尺寸,具有钝的末端或倒钩部分 2620'、基本上相同尺寸的圆柱形中间部分 2630' 和直径比图 26A 的实施方案的对应物略小的圆丘状头部部分 2610'。如果需要作为用镊子抓取的替代选择,两个实施方案的头部部分 2610、2610' 都可以提供有适合于接受插入工具的突出末端的中心孔开口 2640、2640',用以在操纵进行插入时在治疗用植入物上提供可释放的把手,如以下所述。

[0674] 图 26C 显示了中空的治疗用植入物 2600",其具有与第一个描述的实施方案相似的尺寸,具有钝的末端或倒钩部分 2620"、直径比末端略小的中间的颈部或腰部部分 2630"、具有相对更大直径的光滑圆盘状头部部分 2610" 和贯穿塞子的中心孔 2640"。中心孔 2640" 允许流体从治疗用植入物 2600" 的近端向远端流动。

[0675] 在本发明的一些实施方案中,本文中所述的两种治疗药物都被结合在美国专利申请公开 2005/0197614 中所述的泪管塞中。凝胶可用于形成治疗用植入物 2600、2600'、2600",并且凝胶可以从第一直径膨胀到第二直径,其中第二直径比第一直径大大约 50%。凝胶可用于截留第一和第二治疗药物,例如截留在微孔性结构内,其中药物均匀地分散在微孔性结构中,并且凝胶可以慢慢地洗脱第一和第二治疗药物到患者体内。本文中已经描述了各种治疗药物,且另外的治疗药物描述在标题为“Punctum Plugs, Materials, And Devices”的美国临时申请 60/550,132 中,并且可与本文中所述的凝胶和装置组合。

[0676] 在本发明的其它实施方案中,治疗用植入物 2600、2600'、2600" 的整个主体或仅部分由药物可浸渍的多孔性材料(诸如 HEMA 亲水性聚合物)制成,或者可以以其它方式制成毛细管等,用于储存眼科药物和随着药物被泪腺流体浸出而为眼睛缓慢分配眼科药物。例

如,每个实施方案的头部部分 2610、2610'、2610"可以是浸渍有第一和第二治疗药物的药物可浸渍的多孔性材料。

[0677] 图 27 示出了在应用于眼睛时的包含第一和第二治疗药物的治疗用植入物。在所示实施方案中,治疗用植入物 2700 设计用于插入到眼睛 2 的下部泪点孔口 13 中,并沿着泪管 12 与孔口联通。治疗用植入物 2700 包括在近端的滚边 2710、在远端的扩口部分 2720、颈部部分 2730。滚边 2710 设计为用于抵靠孔口 13 定位。包含两种治疗药物的适合的治疗用植入物 2700 的实例已经在上面描述过,并且包括治疗用植入物 2200、2300、2400、2500、2600、2600'和 2600"。治疗用植入物 2700 可用于阻断流体流动,或者可以具有允许流体流动的中空部分。在图 27 中所示的实施方案中,治疗用植入物 2700 显示为用于眼泪通过的中空状吸管形状。这些的实例包括治疗用植入物 2500 和 2600"。与阻止眼泪的治疗用植入物 2200、2300、2400、2600 和 2600'不同,中空的治疗用植入物 2500 和 2600"提供显著不同的药物给药方法、方案和结构。中空治疗用植入物特别有用于活性剂可以在治疗用植入物的内表面或内部可用,并且具有独特的结构以通过眼泪并由此以可通过眼泪的流动控制的方式对眼泪流给予活性治疗药物,由此使眼泪用作治疗药物的载体。

[0678] 图 27 另外示出了已经插入到上部泪点孔口 11 中的包含第一和第二治疗药物的植入物 2700',其形状基本上是圆柱形的,用以阻断眼泪向泪管 10 的流动,而下部泪管塞 2700 使眼泪通向泪管 12。包含两种治疗药物的适合的植入物 2700'的实例可以是本文中公开的任何一种植入物,或者可以是一些惰性的生物相容材料的闭塞塞子。

[0679] 治疗用植入物 2700 和植入物 2700'可以以任何期望的组合分别地或组合使用(如图 27 所示)。例如,植入物 2700'可以定位在下部泪管中,治疗用植入物 2700 可以定位在上部泪管中。作为选择,可以将两个同样的治疗用植入物 2700 或 2700'定位在两个泪管中。

[0680] 图 28、9A-29D、30A 和 30B 示出了不同的药物递送核心元件的实施方案,用在可以根据个体患者的需要定制的治疗用植入物中。治疗用植入物的核心元件是扇形形状并且可以与具有许多不同治疗药物的许多不同构造组合成圆柱形药物核心。这样可以实现使个体患者管理最大化的治疗用植入物构造。这个方法可以定制治疗,以便使用多种治疗药物用于疾病控制。该方法还可以基于患者的遗传情况和/或生理条件定制治疗药物的剂量。

[0681] 图 28 示出了本发明的一个实施方案的可以组合为例如圆柱形药物核心的各种核心元件或药物核心。药物核心不必须是圆柱形的,但是优选圆柱形的药物核心以便于生产。药物核心 2810 是不包含治疗药物的空白核心元件,药物核心 2820 包含浓度为 X 的治疗药物 2825,药物核心 2830 包含浓度为 Y 的治疗药物 2835,药物核心 2840 包含浓度为 Z 的治疗药物 2845。核心和治疗药物可以是本文中公开的任何核心和治疗药物。尽管药物核心显示为扇形形状(扇形),但是药物核心不限于任何特定的形状。因为药物核心 2810、2820、2830 和 2840 或其任何组合合起来形成刚好圆柱形的形状(例如,参见图 29A-D),在这种情况下,每个药物核心是具有特定横截面的正棱柱形状,例如,扇形横截面。药物核心可以具有许多不同的可组合形状,例如正方形、矩形、椭圆形、锯齿形部分,仅举几个例子。

[0682] 每个单独的药物核心包括包含治疗药物的基质,治疗药物可以作为固体溶液存在或者可以作为包裹体存在。包裹体经常包括浓缩形式的治疗药物,例如治疗药物的结晶形态、并且治疗药物可以随时间溶解到药物核心的基质中。某一浓度的药物可以溶解于与药物包裹体平衡的基质中。溶解的药物浓度可以是饱和浓度。基质可以包括有机硅基质、聚

氨基基质等。在许多实施方案中,非均质的混合物包括被治疗药物饱和的有机硅基质部分和包括治疗药物包裹体的包裹体部分,使得非均质混合物包括多相非均质混合物。第一基质可以在以下方面不同于第二基质,包括例如,暴露表面的面积、表面活性剂、交联、添加剂和/或基质材料,包括配方和/或溶解度。在一些实施方案中,包裹体包括治疗药物油的液滴,例如,拉坦前列素油。在一些实施方案中,包裹体可以包括治疗药物粒子,例如结晶形态的固体比马前列素粒子。在许多实施方案中,基质包封包裹体,且包裹体可以包括尺寸为约 $0.1\ \mu\text{m}$ - 约 $100\ \mu\text{m}$ 、或 $200\ \mu\text{m}$ 的微粒子。被包封的包裹体溶解于周围的固体基质(例如有机硅)中,所述固体基质包封微粒子,使得在从核心释放治疗药物时基质基本上被治疗药物饱和。

[0683] 图 29A-29D 示出了由护套主体 2920 围绕的使用图 28 的核心元件的圆柱形药物核心的不同实施方案。护套主体 2920 可以是治疗药物基本上不能渗透的,使得治疗药物经常从未被护套主体 2920 覆盖的圆柱形药物核心的末端上的暴露表面释放。在一些实施方案中,护套主体可以省略且将圆柱形药物核心直接放置在植入物中,诸如放置在泪管塞的孔口中。尽管仅示出了四个圆柱形药物核心实施方案,但是可以使用任何适合的药物核心和治疗药物。

[0684] 图 29A 示出了使用两个核心元件 2810(空白核心)、一个核心元件 2820 和一个核心元件 2830 组合的圆柱形药物核心 2900 的一个实施方案。圆柱形药物核心 2900 然后能够递送浓度为 X 的治疗药物 2825 和浓度为 Y 的治疗药物 2835。

[0685] 图 29A 示出了使用一个核心元件 2810(空白核心)、一个核心元件 2820,一个核心元件 2830 和一个核心元件 2840 组合的圆柱形药物核心 2905 的一个实施方案。圆柱形药物核心 2905 然后能够递送浓度为 X 的治疗药物 2825,浓度为 Y 的治疗药物 2935 和浓度为 Z 的治疗药物 2845。

[0686] 图 29C 示出了使用两个核心元件 2810(空白核心)和两个核心元件 2840 组合的圆柱形药物核心 2910 的一个实施方案。圆柱形药物核心 2910 然后能够递送浓度为 Z 的两个剂量的治疗药物 2845。

[0687] 图 29D 示出了使用四个核心元件 2840 组合的圆柱形药物核心 2915 的一个实施方案。圆柱形药物核心 2915 然后能够递送四个浓度为 Z 的治疗药物 2845。

[0688] 图 30A 和 30B 示出了由不同形状的核心元件组合得到的圆柱形药物核心的其它实施方案。图 30A 示出了由护套主体 3020 围绕的呈半圆形的两个核心元件 3010、3015 制成的圆柱形药物核心 3000。图 30B 示出了由护套主体 3020 围绕的三个核心元件 3040、3045 和 3050 制成的圆柱形药物核心 3030。尽管实施方案可以包括多个基本上平均大小的核心元件,如所示,但是其它实施方案可以包括两种或更多种不同大小的核心元件。例如,半圆的核心元件 3010 可以与两个 $1/4$ 圆的核心元件 2830 和 2840 组合。各种不同大小和不均匀形状也可以与各种几何结构组合,在相邻的药物核心元件之间设置有或者没有护套主体材料(或一种或多种治疗药物基本上不能渗透的其它材料)。例如,可以分别形成药物核心材料的片(包括基质和结合的药物)并叠置或形成多层,和/或可以通过使基质在底物上方聚合或在药物核心元件下面聚合顺序地形成。然后所述成多层的药物核心元件片材可以从横向各层切割为期望的药物核心长度和/或宽度。片材的末端和/或侧面可以暴露在植入的装置中,每个多层药物核心元件的暴露的末端或侧面具有取决于相关药物核心层或片

材的厚度的表面积。

[0689] 图 31 示出了本发明实施方案的用于治疗眼睛 2 的具有第一药物核心 3110 和第二药物核心 3115 的持续释放植入物 3100 的剖视图,第一药物核心 3110 包括第一治疗药物 3160,第二药物核心 3115 包括第二治疗药物 3165,第一和第二药物核心为叠置构造。

[0690] 图 31 显示了本发明的一个实施方案的用于治疗眼睛的具有两种治疗药物的持续释放植入物 3100 的剖面视图。植入物 3100 具有近端 3112 和远端 3114,在近端释放治疗药物。植入物 3100 包括两个药物核心 3110、3115。第一药物核心 3110 是包括第一治疗药物的圆柱形结构,第二药物核心 3115 是包括第二治疗药物的圆柱形结构。第一药物核心 3110 和第二药物核心 3115 组装为叠置构造,如图所示,第一药物核心 3110 定位在近端 3112 附近。第一药物核心 3110 包括包含第一治疗药物的第一包裹体 3160 的第一基质 3170,第二药物核心 3115 包括包含第二治疗药物的第二包裹体 3165 的第二基质 3175。第一和第二包裹体 3160、3165 经常包括浓缩形式的第一和第二治疗药物,例如液体或固体形式的治疗药物,并且治疗药物可以随时间溶解于第一药物核心 3110 的第一基质 3170 中和第二药物核心 3115 的第二基质 3175 中。第一和第二基质 3170、3175 可以包括有机硅基质等,并且基质内的治疗药物混合物可以是非均质的。在许多实施方案中,非均质的混合物包括被治疗药物饱和的有机硅基质部分和包括治疗药物包裹体的包裹体部分,使得非均质混合物包括多相非均质混合物。第一基质可以在以下方面不同于第二基质,包括例如,暴露表面的面积、表面活性剂、交联、添加剂和 / 或基质材料,包括配方和 / 或溶解度。在一些实施方案中,第一和第二包裹体 3160、3165 包括治疗药物油的液滴,例如,拉坦前列素油。在一些实施方案中,第一和第二包裹体 3160、3165 可以包括治疗药物的粒子,例如固体比马前列素粒子。在许多实施方案中,第一基质 3170 包含第一包裹体 3160,第二基质 3175 包含第二包裹体 3165。第一和第二包裹体 3160、3165 可以包括尺寸为约 $0.1\ \mu\text{m}$ - 约 $100\ \mu\text{m}$ 、或 $200\ \mu\text{m}$ 的微粒子。被包含的包裹体至少部分地溶解于周围的固体基质(例如有机硅)中,所述固体基质包含微粒子,使得在从核心释放治疗药物时第一和第二基质 3170、3175 基本上被治疗药物饱和。

[0691] 第一和第二药物核心 3110、3115 由护套主体 3120 围绕,除了其中释放治疗药物的暴露表面之外,在这种情况下,为在近端 3112 处。治疗药物基本上不能渗透护套主体 3120,使得治疗药物从第一和第二药物核心 3110、3115 的没有被护套主体 3120 覆盖的开口端上的暴露表面释放。在一些实施方案中,护套主体与上面公开的护套主体 3120 相似,并且可以将留置结构和闭塞元件连接于护套主体,诸如上述讨论的留置元件和闭塞元件。在其它实施方案中,可以将植入物结合到不同的结构,诸如泪管塞中(参见图 32)。

[0692] 图 32 示意性地举例说明了治疗用植入物 3200 的一个实施方案,所述治疗用植入物具有泪管塞和具有第一和第二治疗药物的第一和第二叠置药物核心的持续释放植入物。在所实施方案中,持续释放植入物是具有近端第一药物核心 3110 和远端第二药物核心 3115 的持续释放植入物 3100,第一药物核心 3110 具有第一治疗药物的第一包裹体 3160,第二药物核心 3115 具有第二治疗药物的第二包裹体 3165。在治疗用植入物 3200 在应有的位置上时,第一治疗药物在暴露的或近端的末端从近端第一药物核心扩散并到泪湖的眼泪中,其中第一治疗药物如滴眼剂那样与眼泪混合并渗透眼睛,以便发挥预定的药理学作用。在那之后,第二治疗药物从远端的第二药物核心扩散,通过第一药物核心到暴露的或近端

的末端并到泪湖的眼泪中,其中第二治疗药物如滴眼剂那样与眼泪混合并渗透眼睛,以便发挥预定的药理学作用。孔口 2140 的大小经过选择,以便在治疗过程中保持持续释放植入物 3100 在适合的位置。在一些实施方案中,植入物 3100 的护套主体 3120 可以省略,且第一和第二药物核心 3110、3115 可以直接插入到泪管塞 2100 的孔口 2140 中。任选地,可以使用第一和第二治疗药物能够渗透的头部 2115,如图 22 所示,其中第一和第二治疗药物从第一和第二药物核心 3110、3115 扩散通过可渗透头部 3115。

[0693] 在其它实施方案中,参考图 33,多重药物递送治疗用植入物 3310 可以植入到身体 3300 的其它部分中,而非仅植入泪点,用于治疗身体病况,如图 33 所示。治疗用植入物 3310 是具有包含第一和第二治疗药物的至少一个药物核心的持续释放植入物,用以递送多种药物来治疗不同于眼睛的其它病况或疾病。治疗用植入物 3310 可以包括具有从核心的暴露表面释放的两种或更多种治疗药物的治疗用植入物,诸如上面描述的治疗用植入物。治疗用植入物可以通过已知的方式植入。

[0694] 在将植入物植入在身体中时,第一和第二治疗药物以治疗水平释放,以提供期望的治疗响应。第一和第二治疗药物优选在持续的时间段以治疗水平释放。在一些实施方案中,药物核心可以以有效速率释放第一和第二治疗药物持续 1 周到 5 年,更特别是 3-24 个月。在一些实施方案中,可能需要药物核心具有相似的第一和第二治疗药物释放速率。在其它实施方案中,可能需要药物核心具有不同的第一和第二治疗药物释放速率,取决于所使用的治疗药物。在一些实施方案中,所述治疗水平低于给药剂量或更低,或者是给药剂量的 5-10%,典型地低于 10%,经常是 5% 或少于对于数天的延长时间段来说的每天给药剂量。给药剂量可以是口服剂量或可以是可注射的剂量。

[0695] 在使用中,将治疗用植入物 3310 植入到身体 3300 中,其中体液可以接触药物核心的暴露表面,释放第一和第二治疗药物。取决于植入位置,邻近治疗用植入物的任何体液(诸如,血液)可以接触暴露表面,从植入物释放第一和第二治疗药物。治疗用植入物位置可以包括用于局部递送到关节(诸如,紧邻肩、膝、肘)或创伤位置 3315 或创伤位置 3320、用于全身药物递送的其它位置(诸如,腹部)的身体位置。治疗用植入物 3310 可以包括一种或多种本领域中已知的留置元件,用以保持治疗用植入物 3310 靠近身体位置,诸如上列的身体位置。

[0696] 在一个实施方案中,治疗用植入物可用于肿瘤学,其中化疗涉及使用取决于原发肿瘤类型的鸡尾酒疗法。使用局部治疗用植入物药物递送可以允许手术后治疗肿瘤位置的额外利益,并使对身体其余部分的附带损害最小化。实例是用于乳房肿瘤的局部病灶切除术或前列腺癌的外科治疗,其中治疗用植入物植入在癌症位置附近。事实上,通过将治疗用植入物植入在肿瘤附近,任何实体瘤都是靶。

[0697] 在另一个实施方案中,治疗用植入物可用于递送用于治疗 HIV 的多种药物,有时称为鸡尾酒疗法。在这种情况下,治疗用植入物治疗系统性疾病。治疗用植入物中的多种药物的一个实例是蛋白酶抑制剂和核酸靶。

[0698] 一些治疗由于其它疾病状态而受到禁止。一个实例是糖尿病,其中循环和伤口愈合削弱的患者经常需要手术,包括截肢术。在这些患者中不能系统地使用类固醇,但是可以局部使用。在这种实施方案中,在手术后将治疗用植入物定位在身体内的适当位置,用于局部递送类固醇和另一种药物,诸如抗炎药或抗感染药。在一些实施方案中,类固醇可以以治

疗水平释放 8 周或更久, 抗炎药可以以治疗水平释放 2-4 周。

[0699] 在关节中, 非甾体抗炎药 (NSAID) 可用于治疗诸如骨关节炎和类风湿性关节炎。NSAID 的局部递送降低与系统性 COX II 抑制剂有关的危险, 诸如胃肠问题 (在胃或肠中发生问题), 可以包括胃溃疡或胃出血, 并且可能在胃壁和肠壁出现危及生命的穿孔 (撕裂或洞)。在这种实施方案中, 治疗用植入物定位在关节附近用于局部递送 NSAID 并且可以包括递送营养增补剂如氨基葡萄糖, 并且可能在局部组织中获得积极的生理反应。

[0700] 在另一个实施方案中, 治疗用植入物可用于为创伤位置定位递送多种药物, 诸如递送止痛剂和抗感染药。

[0701] 图 34 和 35 示出了本发明实施方案的适合于使用植入物治疗的眼睛 2 的解剖学组织结构。眼睛 2 包括角膜 4 和虹膜 6。巩膜 8 包围角膜 4 和虹膜 6 并显示为白色。结膜层 9 基本上是透明的, 并位于巩膜 8 上面。晶状体 5 位于眼睛内。视网膜 7 位于眼睛 2 的后部附近, 并通常是对光灵敏的。视网膜 7 包括提供高视敏度和色视觉的中央凹 7F。角膜 4 和晶状体 5 折射光以便在中央凹 7F 和视网膜 7 上形成图像。角膜 4 和晶状体 5 的光学能力有助于在中央凹 7F 和视网膜 7 上形成图像。角膜 4、晶状体 5 和中央凹 7F 的相对位置对于图像质量也是重要的。例如, 如果眼睛 2 的从角膜 4 到视网膜 7F 的轴长大, 则眼睛 2 可能是近视。此外, 在适应过程中, 晶状体 5 朝向角膜 4 移动以便为眼睛提供近端物体的良好的近距离视觉。

[0702] 图 34 中示出的解剖学组织结构还包括泪腺系统, 包括上部泪管 10 和下部泪管 12, 统称为泪管, 以及鼻泪管或泪囊 14。上部泪管 10 和下部泪管 12 从泪囊 14 伸出并分别终止于上部泪点 11 和下部泪点 13, 上部泪点 11 和下部泪点 13 也称为泪点孔口。泪点孔口位于眼睑边缘的内侧末端的略升高位置, 在内侧眦 17 附近的睫状部分和泪腺部分的接合点 15 处。泪点孔口为由组织的连接环包围的圆形的或略卵圆形的开口。每个泪管从泪点开口 11、13 伸出, 并包括相应泪管的垂直位置 10v、12v, 之后水平回转以便将其其它泪管部分接合在泪囊 14 的入口处。泪管是管形的并且由复层扁平上皮形成衬里, 所述复层扁平上皮由弹性组织围绕以允许泪管膨胀。上部和下部泪管可以各自在相应的泪管中包括壶腹 10a、12a, 或者称为小的扩张部。

[0703] 植入物的生产

[0704] 图 6A 示出了本发明实施方案的生产植入物的方法 600。子方法 610 生产泪管塞。子方法 650 生产药物核心插入物, 例如如上所述的。子方法 690 将部件组装为一体化的药物递送系统。

[0705] 图 6B 示出了根据图 6A 的方法 600 生产用于泪管塞的水凝胶杆的方法 620。在一些实施方案中, 方法 620 包括方法 610 的子方法或子步骤。步骤 622 将 40 重量% 水凝胶与有机溶剂合并。在一些实施方案中, 水凝胶的百分比包括约 5%- 约 50% 水凝胶, 例如约 20%- 约 40% 水凝胶。步骤 624 将水凝胶与溶剂混合。在一些实施方案中, 水凝胶可以溶解于有机溶剂。步骤 626 将水凝胶注射到有机硅管中。在许多实施方案中, 有机硅管是有机溶剂能够渗透的。有机硅管包括用于形成水凝胶的模具。步骤 628 将水凝胶固化。可以使用加热或压力中的至少一种 (在许多实施方案中同时使用加热或压力) 来驱逐溶剂, 例如通过可渗透的模具, 以使水凝胶固化。步骤 629 将固化的水凝胶切割为期望的长度。固化可以通过经验方法 / 使用足够样本大小进行验证研究而进行优化, 例如固化水凝胶的 10 个

样品,用以确定随时间的材料变化性和 / 或方法变化性。可以优化的可调变量包括固化的时间、压力和温度。还可以进行与方法有关的容差分析。

[0706] 图 6C 示出了根据图 6A 的方法 600 模制有机硅塞子主体 637 的方法 630。步骤 632 缠绕包括固体材料的细丝,例如线圈 632C,并将细丝加热定型。步骤 634 将包括热定形线圈 632C 的细丝放置在模具中。步骤 636 模制其中嵌有线圈 632C 的塞子主体 637。塞子主体可以包括套筒、管、留置结构和 / 或至少一个腔,如上所述。细丝可以包括加热活化的物质、Nitinol、形状记忆材料、聚合物、聚丙烯、聚酯、尼龙、天然纤维、不锈钢、聚甲基丙烯酸甲酯、或聚酰亚胺中的至少一种。在一些实施方案中,细丝可以包括可吸收的热塑性聚合物,例如聚乳酸、聚羟基乙酸 (PGA)、或聚乳酸 - 共聚 - 羟基乙酸 (PLGA) 中的至少一种。可以通过基于得自热定形细丝 (例如 10 个细丝) 的样品的经验数据适当地控制加热细丝的时间和 / 或温度来优化细丝的热定形。步骤 636 的模制可以以几种方式优化,诸如适当的时间和温度、模具的硬加工 (hard tooling)、多腔模、模具设备参数。在一些实施方案中,如上所述用于取出药物核心插入物的细丝可以与塞子主体一起模制,使得细丝嵌入塞子主体并定位在接受药物核心插入物的通道附近。

[0707] 图 6D 示出了根据图 6A 的方法 600 的组装泪管塞部件的方法 640。步骤 630 模制具有线圈 632C 的泪管塞主体 637。步骤 620 模制水凝胶杆。步骤 642 将水凝胶杆部件插入到塞子主体部件的通道中。步骤 644 使线圈 632C 的绕线在水凝胶杆上方延伸。步骤 648 将水凝胶杆和塞子主体浸涂。步骤 646 可以制备包括例如 5 重量 % 水凝胶溶液的水凝胶涂布溶液 646。可以将针 648N 置于塞子主体的通道中,用以在将水凝胶杆和塞子主体浸在溶液中时保持主体。

[0708] 图 6E 示出了根据图 6A 的方法 600 生产药物核心插入物的方法 650。步骤 661 制备注射器组件,用以将药物基质注射到聚酰亚胺管中。步骤 662 制备用于注射的聚酰亚胺管。步骤 670 制备用于注射到管中的药物核心基质。步骤 670 将药物核心基质注射到聚酰亚胺管中。步骤 680 使聚酰亚胺管内的基质固化。步骤 682 将聚酰亚胺管和固化的基质切割为一定长度并施加粘合剂。

[0709] 步骤 661 可以在注射器组件中使用已知的市售注射器。注射器组件可以包括注射器管和药筒组件。注射器管和药筒组件可以包括连接于经过改进的针尖的管,所述针尖连接于注射器。注射器可以连接于注射器泵或用于将管加压的其它机构。注射器组件可用于将药物核心混合物和 / 或材料注射到聚酰亚胺管中。在一些实施方案中,可以使用多个注射器,例如生产包括两个或更多个药物核心的药物插入物。在一些实施方案中,注射器组件可以包括具有两个或更多个注射端口的歧管,可用于与单独的注射器一起使用,每个注射器包括不同的药物核心混合物。

[0710] 步骤 662 可以制备聚酰亚胺管,用于通过将 15cm 长度的聚酰亚胺管连接于路厄进行注射。路厄可以连接于用于注射药物核心混合物和 / 或材料的注射器。在一些实施方案中,连接于注射器的管可以包括 PMMA 和 / 或 PET。在许多实施方案中,管包括抑制治疗药物从药物核心释放通过管的材料,例如治疗药物流基本上不能渗透通过管的材料,使得治疗药物流被引导向药物核心的暴露末端。在一些实施方案中,例如在药物核心插入物包括两个或更多同心药物核心时,管可以包括同心管,例如同心的聚酰亚胺管,外管设计用于接受外部的药物核心混合物,内管设计用于接受内部的药物核心混合物。使用如上所述的环形

的药物核心,同心管可用于形成环形的药物核心,在药物核心基质材料固化之后可除去内管。

[0711] 在一些实施方案中,可以将用于取出药物核心插入物的细丝嵌入在药物核心中。细丝可以通过护套(例如,管)和被注射到管中的混合物。然后基质材料固化,使细丝嵌入在基质中。

[0712] 步骤 670 可以制备包括治疗药物与基质材料(例如,有机硅)的药物核心混合物。在一些实施方案中,治疗药物可以包括拉坦前列素、比马前列素或曲伏前列素中的至少一种。实施方案可以使用有机硅,包括聚二甲基硅氧烷,例如 Med-4011、Med-6385 和 Med-6380,都可购自 NuSil of Lafayette,CA。在一些实施方案中,制备两种或更多种药物核心混合物,每个用于注射单独的药物核心,例如两种混合物中的一种用于内部的药物核心,另一种用于外部的药物核心。

[0713] 在特定的实施方案中,步骤 670 可以制备包括含拉坦前列素油包裹体的有机硅的药物核心混合物。可以在将治疗药物与药物核心基质材料混合之前制备治疗药物和药物核心基质材料。

[0714] 治疗药物的制备:

[0715] 拉坦前列素油可以作为在乙酸甲酯中的 1% 溶液提供。可以将适当量的 1% 溶液置于盘子中。可以使用干氮流蒸发溶液,直到仅有拉坦前列素剩余。将包含拉坦前列素油的盘子置于真空下 30 分钟。在一些实施方案中,例如使用作为晶体得到的比马前列素作为治疗药物的那些情况中,可以不使用蒸发和真空来制备治疗药物。

[0716] 在使用固体治疗药物(例如,比马前列素晶体)的一些实施方案中,可以在与基质材料混合之前研磨治疗药物并通过筛子。在一些实施方案中,筛子可以包括 120 目筛(125um)和/或 170 目筛(90um)。与本发明的实施方案有关的工作指示,筛子可以除去非常小部分的治疗药物,并且许多实施方案涉及尺寸大于可选筛子的治疗药物包裹体。在许多实施方案中,释放速率不依赖于包裹体的大小和/或粒度分布,并且释放速率可以与约 0.1um- 约 100um 的粒子的粒子大小无关。在一些实施方案中,粒子和/或包裹体的大小和/或粒度分布可以用以下的至少一种来表征:筛子、核心的光散射测量数据、核心的光学显微镜检查、核心的扫描电子显微术或核心的截面的透射电子显微术。筛子通常可以用于在与基质混合之前产生期望的粒径和/或排除不合需要的粒径。示例性的筛子包括仅通过期望大小的粒子或更小粒子的细筛,从而限制治疗药物为更细的药物粒子。这可用于生产比过大的粒子更容易与有机硅基质混合的更均质的药物核心和/或药物粒径,尽管粒径仍可以保持显著的变化。可以使用各种筛子。例如,可以使用 120 目筛,使得通过的最大粒径为约 .0049 英寸。170 目筛可以通过 .0035 英寸直径或更小的粒子。70 目筛会允许通过 .0083 英寸直径的粒径。筛子可以任选地串联使用。

[0717] 有机硅的制备:

[0718] 有机硅,例如 NuSi16385,可以在密封容器中的形式得自生产商。可以基于确定的批量大小称重适当量的有机硅。

[0719] 治疗药物与有机硅合并:

[0720] 基于预定和/或测量的药物核心基质中的治疗药物百分率,可以将治疗药物(例如,拉坦前列素)与有机硅合并。拉坦前列素与有机硅的百分比可以通过药物基质的总重

量来确定。通过称出适当量的各组分而将例如拉坦前列素的治疗药物并入到有机硅中。下式可用于确定药物核心基质中的治疗药物的百分比。

[0721] 药物百分比 = (药物重量) / (药物重量 + 有机硅重量) X100

[0722] 对于在有机硅中的拉坦前列素的具体实施例, 有机硅中的拉坦前列素的百分比为:

[0723] (20mg 的拉坦前列素) / (20mg 的拉坦前列素 + 80mg 的有机硅) X100 = 20%。

[0724] 使用用于混合有机硅的已知方法和装置将治疗药物(例如, 拉坦前列素)与有机硅合并并混合。在一些实施方案中, 包括拉坦前列素油的治疗药物可以形成包括包裹体的微乳状液, 所述包裹体可以散射光并呈现白色。

[0725] 在使用诸如拉坦前列素的治疗药物(拉坦前列素在大约室温(22°C)为液体的物理状态并由此在人体温度(37°C)时也是液体的物理状态)时, 可以通过使基本上不溶解于基质材料中的液体拉坦前列素液滴高度分散在基质材料中的技术混合药物和基质材料。混合技术应该提供液滴在基质材料内的分散体, 使得在进行固化时液体治疗药物作为相对小的、相对均匀分散的离散的液滴存在于固体有机硅材料的基质内。例如, 混合可以包括声处理, 即, 使用超声波频率, 诸如由超声波探头生成的。可以使探头与基质材料和液体治疗药物的混合物接触, 以制备两种基本上不互溶材料的密切混合物。参见例如以下实施例 12。

[0726] 步骤 672 可以将治疗药物和有机硅的混合物注射到管中。可以将注射器(例如, 1ml 注射器)连接于注射器管和药筒组件。可以将适合于有机硅的一滴催化剂(例如 MED-6385 固化剂)置于注射器中, 然后用未固化的有机硅和治疗药物、或有机硅药物基质填充注射器。可以将仍是液体以便流动或泵送的混合物(即, 未固化的有机硅和药物的混合物)冷却到低于室温的温度。例如, 可以将混合物冷冻到低于 20°C 的温度。例如, 可以将混合物冷冻到 0°C 或冷冻到 -25°C。为聚酰亚胺管注射药物 / 基质混合物, 直到管被填充。还可以将管和相关的装置冷冻, 以便在用混合物填充或注射护套的整个过程中保持混合物的低于室温的温度。在不同的实施方案中, 在压力下用药物基质混合物填充聚酰亚胺管或护套, 例如使用高压泵。例如, 可以在至少约 40psi 的压力下将药物 / 基质混合物(诸如, 以拉坦前列素与 MED-6385 部分 A 的混合物得到的, 其中已经添加不同量的催化剂部分 B)泵送到管中。管可以以任何适合的速率填充, 但是优选低于约 0.5 线性 cm/sec 的速率。本发明人认为, 在较高的头部压力下相对快速地填充管可以降低基本上不互溶的拉坦前列素油和有机硅单体材料的相分离程度, 使得在聚合(“固化”)时提供最终的有机硅聚合产物, 拉坦前列素液滴精细地分散在它们仅微溶于其中的固体基质中。

[0727] 固化在 NuSi1 MED-6385 的催化剂(“部分 B”)的存在下进行, 并且可以在最低约 40°C 的温度、在至少约 80% 的相对湿度(RH)、或二者同时存在的情况下进行。可以在填充管并将经过填充的管的末端夹紧之后立即引发固化, 以便防止形成气孔和前体材料从管末端损失。

[0728] 在固化(可能在 40°C 和 80%RH 下约 16-24 小时完成)之后, 可以将夹钳从管末端去掉, 因为有机硅完全固化。然后将管切割为适合的长度, 以用作药物插入物, 例如, 约 1mm 的长度。

[0729] 在低于室温的温度进行挤出的情况中, 可以得到小的和更均匀的药物包裹体。例如, 在所述药物是拉坦前列素(在室温下为液体)的情况中, 在 -5°C 挤出提供显著地更小和

更均匀的包裹体液滴。在实施例中,冷挤出得到包括含拉坦前列素液滴的有机硅基质的药物核心,平均直径为 $6\ \mu\text{m}$,直径的标准偏差为 $2\ \mu\text{m}$ 。比较起来,在室温下进行的挤出得到包括含拉坦前列素液滴的有机硅基质的药物核心,平均直径为 $19\ \mu\text{m}$,液滴直径的标准偏差为 $19\ \mu\text{m}$ 。显然,冷挤出技术提供比室温挤出更小、更均匀的包裹体。这又产生药物在核心中或在包含核心的插入物中的更均匀的浓度,这对于医疗应用是合乎需要的,因为剂量给药的均匀性得到改善。

[0730] 可以将聚酰亚胺管的开口末端封闭,直到有机硅开始固化。在使用两个或更多个药物核心的一些实施方案中,可以将两种或更多种单独的混合物各自从两个或更多个注射器分别注射。

[0731] 步骤 680 将包括混合物有机硅和治疗药物的药物核心基质固化。允许有机硅固化例如 12 小时。可以控制固化的时间和温度,可以生成经验数据来确定理想的固化时间和温度。与本发明的实施方案有关的工作指示,核心的有机硅材料和药物载荷(例如,核心中的治疗药物的百分比)可以影响固化的最佳时间和温度。在一些实施方案中,可以为每种有机硅基质材料和每种治疗药物的百分比生成经验数据,用以确定所注射混合物的最佳固化时间。在药物核心插入物中使用两个或更多个药物核心的一些实施方案中,可以将两种或更多种混合物一起固化,以将插入物的药物核心固化。

[0732] 表 1 示出了根据本发明实施方案的可以使用的药物插入物有机硅和相关的固化性质。药物核心插入物基质材料可以包括含有二甲基硅氧烷的基础聚合物,诸如, MED-4011、MED6385 和 MED6380,都可以购自 NuSil company。基础聚合物可以用诸如铂-乙烯基氢化物固化系统和/或锡-烷氧基固化系统的固化系统固化,所述两种固化系统都购自 NuSil。在许多实施方案中,固化系统可以包括对于已知材料的市售的已知固化系统,例如用于已知的 MED-4011 的已知的铂乙烯基氢化物固化系统。在表 1 所示的特定的实施方案中,可以将 90 份的 MED-4011 与 10 份的交联剂合并,使得交联剂占混合物的 10%。含 MED-6385 的混合物可以包括 2.5% 的交联剂,而 MED-6380 的混合物可以包括 2.5% 或 5% 的交联剂。

[0733] 表 1. 药物插入物有机硅选择

[0734]

材料	基础聚合物	固化系统	交联剂百分比	固化性质
MED-4011	二甲基硅氧烷 二氧化硅填料	铂乙烯基氢 化物系统	10%	在高浓度的拉坦前列 素时固化被抑制
MED-6385	二甲基硅氧烷 硅藻土填料	锡-烷氧基	2.5%	在高浓度的拉坦前列 素时非常轻微的固化 抑制
MED-6380	二甲基硅氧烷 不含填料	锡-烷氧基	2.5%-5%	在高浓度的拉坦前列 素时非常轻微的固化 抑制

[0735] 与本发明的实施方案有关的工作提示,固化系统以及有机硅材料的类型可以影响

固体药物核心插入物的固化性能,并且可以潜在地影响治疗药物从药物核心基质材料的收率。在特定的实施方案中,在高浓度的拉坦前列素,例如超过 20% 的拉坦前列素的情况下,用铂乙烯基氢化物系统固化 MED-4011 可以被抑制,使得可能不形成固体药物核心。在特定的实施方案中,用锡烷氧基系统固化 MED-6385 和 / 或 MED630 可以受到高浓度(例如, 20%) 拉坦前列素的轻微抑制。这种轻微的固化抑制可以通过增加固化过程的时间和 / 或温度来补偿。例如,本发明的实施方案可以使用适当的固化时间和温度用锡烷氧基系统制备 40% 拉坦前列素和 60% MED-6385 的药物核心。使用 MED-6380 系统、锡-烷氧基系统和适当的固化时间和 / 或温度可以得到相似的结果。在许多实施方案中,形成固体药物核心以便在对应于管的尺寸的药物核心内形成实心结构,例如实心的圆柱体。尽管锡烷氧基固化系统具有优异的结果,与本发明的实施方案有关的工作提示,可能存在有上限,例如在超过 50% 拉坦前列素时,锡-烷氧基固化系统不能产生固体药物核心。在许多实施方案中,治疗药物包括前列腺素类似物,例如药物固体药物核心中的拉坦前列素可以占药物核心的至少约 5 重量%、例如约 5 重量%-50 重量%,并且可以为约 20 重量%-约 40 重量%。在药物核心中包含中等到高治疗药物载荷的特定的实施方案中,药物核心可以在药物核心中包含约 25%-约 50% 的治疗药物,例如在药物核心和 / 或基质材料中包含 50% 的拉坦前列素油。

[0736] 在一些实施方案中,治疗药物可以包括可以至少潜在地与固化系统反应的官能团。在一些实施方案中,治疗药物可以包括前列腺素类似物,诸如拉坦前列素、比马前列素或曲伏前列素,各自可以包括可以潜在地与铂乙烯基氢化物固化系统反应的不饱和的碳-碳双键。这些不饱和的碳-碳双键可以与铂固化乙烯基氢化物系统中的乙烯基相似,并可以潜在地通过硅氢化反应与乙烯基氢化物固化系统反应。拉坦前列素在一个侧链中包含不饱和的碳-碳双键。比马前列素和曲伏前列素各自包括两个不饱和的碳-碳双键,每个侧链包含一个。与本发明的实施方案有关的工作指示,前列腺素类似物中的不饱和双键与铂乙烯基氢化物固化系统的硅氢化反应不显著地降低可用于从药物核心释放的前列腺素类似物的量。

[0737] 在一些实施方案中,治疗药物可以包括前列腺素类似物,诸如拉坦前列素、比马前列素或曲伏前列素,各自可以包括可以潜在地与锡烷氧基固化系统反应的羟基基团。这些羟基可以潜在地通过烷氧基缩合反应与烷氧基反应。比马前列素、拉坦前列素和曲伏前列素各自每分子包括三个可潜在地通过烷氧基缩合反应的羟基基团。与本发明的实施方案有关的工作指示,前列腺素类似物中的羟基基团与锡烷氧基固化系统的烷氧基缩合反应不显著地降低可用于从药物核心释放的前列腺素类似物的量。与本发明的实施方案有关的工作指示,只有可以忽略量的治疗药物通过固化被消耗或者以其它方式不可利用,因为固体核心的治疗药物提取数据表明,至少 95%、例如 97% 或更多的治疗药物可以从药物核心提取出来。

[0738] 在一些实施方案中,有机硅材料可以包括惰性填料,以便为固化的基质增加刚性。与本发明的实施方案有关的工作提示,填料材料可以提高治疗药物的释放速率。MED-4011 和 MED-6385 材料可以以含填料材料的形式购得。MED-4011 材料可以包括惰性的二氧化硅填料材料,以便为固化的有机硅基质增加刚性。MED-4385 可以包括惰性的硅藻土填料,以便为固化的有机硅基质增加刚性。

[0739] 惰性填料材料可以提高部件基质的有机硅中的药物浓度,因为填料材料可能基本

上不吸附治疗药物,并且惰性填料材料可以降低药物核心基质中的有机硅分数。在一些实施方案中,MED-4385包括大约25%的硅藻土填料和大约75%的二甲基硅氧烷。在特定的实施方案中,药物核心可以包括40%的治疗药物和60%的材料。所述60%的材料,例如MED-4385,对应于45%的二甲基硅氧烷基础聚合物和15%的惰性的硅藻土填料。假如油非常少的治疗药物被吸附到惰性填料材料中,则40%的治疗药物包含在45%的二甲基硅氧烷基础聚合物内,使得基础聚合物中的治疗药物浓度为47%或约50%。因此,治疗药物从有机硅药物核心插入物的暴露表面的释放速率可以略有提高,因为可以由于填料的存在而提高基质材料的有机硅部分中的治疗药物浓度。在一些实施方案中,药物核心可包括基质材料而不含填料,使得治疗药物(例如,拉坦前列素油)占固化的固体药物核心的大约50%,并且还可以包括在基质基础聚合物中的大约50%的浓度。

[0740] 在许多实施方案中,核心中的包裹体的大小和/或粒度分布可以用以下的至少一种来表征:核心的光散射测量数据、核心的光学显微镜检查、核心的扫描电子显微术或核心的截面的透射电子显微术。

[0741] 步骤680将包含固化的固体基质混合物的聚酰亚胺管切割为预定的长度并且可以为管的切割长度的一个末端施加粘合剂。在许多实施方案中,基质材料被固化,以便形成固体药物核心结构,例如与管的形状对应的圆柱形杆,使得在被植入到患者体内时,经过切割的固体药物核心的暴露表面基本上保持其形状。在药物核心插入物中具有两个或更多个药物核心的一些实施方案中,可以将两个或更多个药物核心一起切割,例如可以将管和同心药物核心的核心一起切割。

[0742] 将药物插入物切割为一定长度:

[0743] 可以将聚酰亚胺管插入到固定设备中并切割为规定长度的节。在一些实施方案中,聚酰亚胺管的切割的节可以置于真空中保持30分钟。可以在真空之后对包括药物核心插入物的切段的聚酰亚胺管进行检查并称重,并记录重量。

[0744] 将药物核心插入物的末端封闭:

[0745] 可以对药物核心插入物的一个末端施加粘合剂。粘合剂可以作为液体施加并在UV光下固化,例如在UV光下固化五秒。在特定的实施方案中,粘合剂可以包括Loctite4305UV粘合剂。在许多实施方案中,对药物核心插入物的一个末端施加的材料包括治疗药物基本上不能渗透的材料,使得治疗药物通过经过覆盖末端的释放受到抑制。对于药物核心通过覆盖的末端释放的这种抑制可以引起药物通过相对末端上的药物核心的暴露表面的有效和/或高效率的递送,使得药物被选择性地释放到目标组织和/或身体流体,例如释放到泪液或泪液膜。在一些实施方案中,可以如上所述为末端结合细丝,以便促进药物核心插入物从植入物取出。

[0746] 在一些实施方案中,所述末端可以通过加热焊接、钳夹封闭管末端和用端帽覆盖管末端来封闭,所述端帽的材料是治疗药物基本上不能渗透的,以便抑制治疗药物通过端帽的释放。在药物核心插入物中使用两个或更多个药物核心的实施方案中,覆盖的末端可以覆盖两个核心,例如覆盖内部的圆柱形核心和外部的环形核心。

[0747] 在一些实施方案中,在允许药物通过药物核心时,药物核心的末端可以不封闭,或者可以部分封闭,例如使用具有开口以允许流体流过核心中的通道的端帽,而端帽的外周覆盖核心的环形末端。

[0748] 在一些实施方案中,与封闭末端相反的暴露末端的形状形成为增加暴露末端的表面积,如上所述。在一些实施方案中,可以将具有尖锐末端的锥体(类似于尖锐铅笔尖端)插入到暴露表面中以便使暴露表面缩进为具有倒置圆锥状,这样增加表面积。在一些实施方案中,可以将暴露末端折边,以减小表面积。

[0749] 图 6F 示出了根据图 6A 的方法 600 的最终组装的方法 690。步骤 692 将药物核心部件插入到泪管塞的通道中。步骤 694 将在通道中包含药物核心插入物的泪管塞包装起来。步骤 696 将经过包装的塞子和药物核心插入物消毒。步骤 698 发布产品。

[0750] 步骤 692 将药物核心插入到植入物(例如,泪管塞)中。药物核心可以在插入之前进行检查,并且可以是插入步骤的一部分。检查可以包括外观检查以确保包括经过切割的管的套筒完全填充,在有机硅基质中没有气孔或异源物质,检查有机硅与聚酰亚胺管是齐平的和具有相同的长度,检查包括氰基丙烯酸酯的粘合剂完全覆盖管的一个末端,以及检查管具有正确的长度。可以将包括泪管塞的药物插入物和植入物加载到药物插入工具和夹具中。使用药物插入工具上的柱塞,可以将所述药物插入物加载到植入物钻孔或通道中。可以将药物插入物插入工具取出。可以检查包括泪管塞的植入物以验证药物核心插入物完全位于钻孔中,验证药物核心插入物处于泪管塞凸边的表面下面,以及验证没有对植入物/药物核心组件产生可见的损害。

[0751] 步骤 694 将包含插入在通道中的药物核心的泪管塞包装起来。

[0752] 泪管塞可以用已知的包装和方法来包装,例如使用内部的小袋、外部的 Mylar 小袋、小袋密封器、氩气和膨胀针。在特定的实施方案中,将两个完整的药物递送系统置于内部的小袋中并密封在内部的小袋中,每个药物递送系统包括包含药物核心插入物的泪管塞植入物。密封的内部小袋置于外部的小袋中。外部的小袋可以延伸超过小袋密封器元件约 1/4。可以在氩气流下将 25 号针插入到小袋中和在密封件下面。可以将密封器元件夹紧且允许包装膨胀。可以将氩气流针取出并重复密封操作。可以通过轻轻地按压氩气填充的小袋以检查泄漏来对封装进行检查。如果检测到泄漏,则将内部的小袋取出并在新的 Mylar 外部小袋中重新包装。

[0753] 步骤 696 可以使用已知的消毒方法将经过包装的塞子和药物核心插入物消毒,例如使用得自 Nutek Corporation of Hayward, CA 的市售的电子束。

[0754] 步骤 698 可以根据最后的检验和发布流程发布产品。

[0755] 应该理解,在图 6A-6E 中举例说明的具体步骤提供了根据本发明的一些实施方案生产包含药物核心插入物的塞子的特定方法。根据可供选择的实施方案,还可能执行其它步骤顺序。例如,本发明的可供选择的实施方案可以以不同的顺序执行上述步骤。此外,在图 6A-6E 中举例说明的单个步骤可以包括多个子步骤,根据需要,所述子步骤可以以适合于所述单个步骤的不同顺序执行。此外,取决于特定的应用,可以增加另外的步骤或删除步骤。本领域技术人员会认识到许多变化、变体和备选方案。

具体实施方案

[0756] 实施例 1

[0757] 拉坦前列素药物核心洗脱数据

[0758] 已经制造具有不同的截面大小(0.006 英寸、0.012 英寸和 0.025 英寸)和有机硅

基质中不同药物浓度 (5%、10% 和 20%) 的如上所述的药物核心。这些药物核心可以如下生产:使用注射器管和药筒组件 (Syringe Tube and Cartridge Assembly), 将拉坦前列素与有机硅混合, 并将混合物注射到聚酰亚胺管中, 将其切割为期望的长度并密封。药物核心的长度为大约 0.80-0.95mm, 用于 0.012 英寸 (0.32mm) 的直径, 对应于在药物核心中分别为 5%、10% 和 20% 浓度的大约 3.5 μg 、7 μg 和 14 μg 的总的拉坦前列素含量。

[0759] 注射器管和药筒组件 1. 取得 0.006 英寸、0.0125 英寸和 0.025 英寸三种不同直径的聚酰亚胺管。2. 将不同直径的聚酰亚胺管切割为~15cm 长度。3. 将聚酰亚胺管插入到注射器适配器中。4. 将聚酰亚胺管粘合剂结合在路厄适配器中 (Loctite, 低粘度 UV 固化)。5. 修剪组件的末端。6. 药筒组件用蒸馏水清理, 然后用甲醇清理, 并在 60°C 烘箱中干燥。

[0760] 将拉坦前列素与有机硅混合。准备拉坦前列素。拉坦前列素作为在乙酸甲酯中的 1% 溶液提供。将适当量的溶液置于盘子中并使用氮气流蒸发溶液, 直到仅有拉坦前列素剩余。将包含拉坦前列素油的盘子置于真空下 30 分钟。将拉坦前列素与有机硅合并。制备含三种不同浓度的拉坦前列素 (5%、10% 和 20%) 的有机硅 Nusil6385 并将其注射到不同直径的管中 (0.006 英寸、0.012 英寸和 0.025 英寸), 得到 3X3 基质。通过药物基质的总重量来确定拉坦前列素与有机硅的百分比。计算:拉坦前列素的重量 / (拉坦前列素的重量 + 有机硅的重量) X100= 药物百分比。

[0761] 注射管。1. 将药筒和聚酰亚胺管组件插入到 1ml 注射器中。2. 在注射器中添加一滴催化剂 (MED-6385 固化剂)。3. 用清洁空气将过量的催化剂从聚酰亚胺管中推出。4. 用有机硅药物基质填充注射器。5. 用药物基质注射管, 直到管被填充或注射器柱塞变得难以推动。6. 封闭聚酰亚胺管的远端并保持压力, 直到有机硅开始固化。7. 在室温下固化 12 小时。8. 置于真空下 30 分钟。9. 将管置于适合尺寸修剪固定设备中 (自制的, 用于保持不同大小的管) 并将药物插入物切割为一定长度 (0.80-0.95mm)。

[0762] 检验。洗脱研究 (体外)。1. 每个离心管放置 10 个相同大小并且相同浓度的塞子并向其中添加 1.5ml 的 7.4pH 缓冲溶液。2. 在适当的时间之后用新鲜的 7.4pH 缓冲液替换溶剂。3. 洗脱液进行 HPLC, 使用 PDA 检测器 2996 在 210nm 检测, 使用 Sunfire C18, 3mmx10mm 柱 (Waters Corporation, Milford, MA)。使用乙腈和水混合物进行梯度洗脱。在每个分析之前和之后进行内部校准, 使用精确称重的拉坦前列素浓度的自制标准品进行校准。4. 计算每天每个装置从具有不同浓度拉坦前列素的不同大小的管释放的药物量。5. 将第 1 天和第 14 天洗脱速率对面积和浓度绘图。

[0763] 图 7A 和 7B 示出了对于 0.006、0.012 和 0.025 英寸的三个核心直径和大约 5%、11% 和 18% 的三个拉坦前列素浓度的在第 1 天和第 14 天的拉坦前列素洗脱数据。将以每天纳克 (ng/天) 为单位的拉坦前列素洗脱速率对百分浓度绘图。这些数据表明, 在两个时间段, 洗脱速率温和地依赖于浓度并强烈地依赖于暴露表面的面积。在第 1 天, 0.006 英寸、0.012 英寸和 0.025 英寸直径的核心分别释放约 200ng、400ng 和 1200ng 的拉坦前列素, 表明释放的拉坦前列素的量随着药物核心的暴露表面面积大小的增加而增加。对于每个管直径, 用最小二乘方回归曲线比较释放的拉坦前列素的量与药物核心中的药物浓度。对于 0.006、0.012 和 0.025 英寸药物核心, 回归曲线的斜率分别为 11.8、7.4 和 23.4。这些数值显示, 核心中拉坦前列素药物浓度的加倍不会引起拉坦前列素从核心的洗脱速率加倍, 这与悬浮

在药物核心基质中的拉坦前列素液滴和药物核心基质基本上被溶解于其中的拉坦前列素饱和的情况一致,如上所述。

[0764] 在第 14 天,0.006 英寸、0.012 英寸 (0.32mm) 和 0.025 英寸直径核心分别释放约 25ng、100ng 和 300ng 的拉坦前列素,表明释放的拉坦前列素的量在延长的时间段随着药物核心的暴露表面面积大小的增加而增加,并且释放的拉坦前列素的量温和地依赖于核心中的治疗药物浓度。对于每个管直径,用最小二乘方回归曲线将释放的拉坦前列素的量与药物核心中的药物浓度相比较。对于 0.006、0.012 和 0.025 英寸药物核心,回归曲线的斜率分别为 3.0、4.3 和 2.2。对于 0.012 和 0.025 英寸核心来说,这些数值显示,核心中拉坦前列素药物浓度的加倍不会引起拉坦前列素从核心的洗脱速率加倍,这与悬浮在药物核心基质中的拉坦前列素液滴和药物核心基质基本上被溶解于其中的拉坦前列素饱和的情况一致,如上所述。然而,对于 0.006 英寸直径核心来说,在核心中的最初的量与在第 14 天释放的药物的量之间存在有大约第一级关系,这可能是由核心中拉坦前列素药物液滴的消耗所引起的。

[0765] 图 7D 和 7E 示出了根据本发明的实施方案,显示图 7A 和 7B 中的三个核心直径和三个浓度在第 1 天和第 14 天的洗脱速率对药物核心的暴露表面面积的依赖性。将以每天纳克 (ng/天) 为单位的拉坦前列素洗脱速率对通过药物核心的直径测定的以 mm^2 为单位的药物核心暴露表面面积绘图。这些数据表明,在 1 天和 14 天,洗脱速率温和地依赖于核心中的药物浓度并强烈地依赖于暴露表面的面积。0.006 英寸、0.012 英寸和 0.025 英寸直径核心的暴露表面的面积分别为约 0.02、0.07 和 0.32mm^2 。在第 1 天,0.02、0.07 和 0.32mm^2 核心分别释放约 200ng、400ng 和 1200ng 的拉坦前列素,表明释放的拉坦前列素的量随着药物核心的暴露表面面积大小的增加而增加。对于药物核心中治疗药物的每个浓度,用最小二乘方回归直线来比较释放的拉坦前列素的量与药物核心的暴露表面的面积。对于 5.1%、11.2% 和 17.9% 药物核心,回归曲线的斜率分别是 2837.8、3286.1 和 3411.6, R2 系数分别为 0.9925、0.9701 和 1。在第 14 天,0.02、0.07 和 0.32mm^2 核心分别释放约 25ng、100ng 和 300ng 的拉坦前列素,表明释放的拉坦前列素的量随着药物核心的暴露表面面积大小的增加而增加。对于 5.1%、11.2% 和 17.9% 药物核心,回归曲线的斜率分别是 812.19、1060.1 和 764.35, R2 系数分别为 0.9904、0.9924 和 0.9663。这些数值指示,拉坦前列素从核心的洗脱速率线性地随着药物核心的表面积增加,这与药物护套可以控制暴露表面的面积相一致,如上所述。拉坦前列素洗脱对药物核心中的浓度的弱依赖性与悬浮于药物核心基质中的拉坦前列素液滴和其中溶解有拉坦前列素的药物核心基质被基本饱和相一致,如上所述。

[0766] 图 7C 示出了根据本发明的实施方案,显示拉坦前列素分别从浓度为 5、10 和 20% 和药物重量为 3.5、7 和 $14\mu\text{g}$ 的 0.32mm 直径、0.95mm 长的药物核心的洗脱数据。如上所述生产药物核心。从 0-40 天将每天的洗脱速率绘图,以 ng 为单位。 $14\mu\text{g}$ 的核心在约 10-40 天表现出大约 100ng/天的速率。 $7\mu\text{g}$ 的核心从 10-20 天显示出相当的速率。这些数据与悬浮于药物核心基质中的拉坦前列素液滴和药物核心基质被其中溶解的拉坦前列素基本饱和相一致,如上所述。

[0767] 表 2 示出了每个药物浓度的预期参数。如图 7C 所示,在缓冲盐水洗脱系统中的体外结果表明,塞子最初每天洗脱大约 500ng 拉坦前列素,在 7-14 天内快速下降到大约 100ng/天,取决于药物的起始浓度。

[0768] 表 2. 药物洗脱性质

[0769]

总的拉坦前列素含量	14 μ g	7 μ g	3.5 μ g
体外洗脱速率	参见图 7C	参见图 7C	参见图 7C
持续时间	~ 100 天	~ 45 天	~ 25 天

[0770] 在许多实施方案中, 药物核心的持续时间可以基于在药物插入物中保持~ 10% 的初始药物量, 例如其中洗脱速率下降并保持基本上恒定在大约 100ng/ 天的计算的时间来确定。

[0771] 实施例 2

[0772] 环孢菌素药物核心洗脱数据

[0773] 制备如实施例 1 所述的药物核心, 环孢菌素浓度为 21.2%。图 8A 示出了根据本发明的实施方案, 显示环孢菌素从药物核心洗脱到不含表面活性剂的缓冲溶液和包含表面活性剂的缓冲溶液中的洗脱图。如上所述制备缓冲溶液。包含表面活性剂的溶液包括 95% 缓冲液和 5% 表面活性剂, 得自 Dow Corning, Midland MI 的 UP-1005Ultra Pure Fluid。与本发明的实施方案有关的工作指示, 在至少一些情况中, 可以使用表面活性剂体外模拟从眼睛的原位洗脱, 因为眼睛可以在泪液膜中包括天然的表面活性剂, 例如表面活性剂蛋白质 D。环孢菌素到表面活性剂中的洗脱特征为从 30-60 天、每天大约 50-100ng。可以测量得自患者群体 (例如 10 名患者) 的眼泪的经验数据并用于通过适当量的表面活性剂改良体外模型。药物核心基质可以根据如在改进的体外模型中确定的人眼泪表面活性剂进行改进。药物核心可以响应于人泪液膜表面活性剂在许多方面进行改进, 例如提高暴露表面的面积和 / 或添加剂来增加溶解于核心中的环孢素药物量, 如上所述, 以及如果需要, 使从核心的洗脱提高到治疗水平。

[0774] 实施例 3

[0775] 比马前列素散装洗脱数据

[0776] 制备已知直径为 0.076cm(0.76mm) 的 1% 比马前列素的散装样品。从重量和已知的样品直径测定每个样品的高度。

[0777] 表 3. 散装样品大小

样品	wt (mg)	直径 (cm)	计算的高度 (cm)	暴露表面的面积 (cm ²)
[0778] 14-2-10	1.9	0.076	0.42	0.109
14-2-11	1.5	0.076	0.33	0.088
14-2-12	1.9	0.076	0.42	0.109

[0779] 计算的高度为 0.33cm-0.42cm。每个散装样品的每个末端上的暴露表面面积为约 0.045cm², 对于 0.42 和 0.33cm 样品分别提供 0.019cm³和 0.015cm³的体积。从不含药物护套的高度和直径计算的样品的暴露表面的面积为大约 0.1cm²。评价了三种制剂: 1) 有机硅

4011, 1%比马前列素, 0%表面活性剂; 2) 有机硅 4011, 1%比马前列素, 大约 11%表面活性剂; 和 3) 有机硅 4011, 1%比马前列素, 大约 33%表面活性剂。将制剂 1、2 和 3 的散装样品测量的洗脱数据归一化为每天的每个装置的 ng 数, (ng/ 装置 / 天), 假定散装装置的表面积是 0.1cm^2 且临床装置的表面积是 0.00078cm^2 (0.3mm 直径)。图 9A 示出了根据本发明实施方案的包含 1%比马前列素的有机硅散装样品在 100 天时间内的以每天每个装置的 ng 数为单位的归一化洗脱特征, 假定在装置末端上的暴露表面直径为 0.3mm 。归一化的洗脱特征为约 $10\text{ng}/\text{天}$ 。数据示出了对于每种制剂的从约 10 天到约 90 天的大约零级的释放动力学。这些数据与悬浮于药物核心基质中的比马前列素粒子和药物核心基质被其中溶解的比马前列素基本饱和相一致, 如上所述。相似的制剂可以使用药物核心护套, 并且具有一定形状的暴露于眼泪的核心暴露表面, 用以增加暴露表面的面积和在延迟的时间段以治疗量递送药物, 如上所述。

[0780] 在一些实施方案中, 核心可以包括 0.76mm 直径的核心, 暴露表面的直径为 0.76mm , 对应于 0.0045cm^2 的暴露表面的面积。核心可以覆盖有护套, 以限定核心的暴露表面, 如上所述。基于上述散装样品数据, 这种装置的归一化洗脱特征是具有 0.3mm 直径暴露表面区域的装置的洗脱特征的大约 6 倍 ($0.0045\text{cm}^2/0.00078\text{cm}^2$)。因此, 在约 90 天的时间段内可以得到约 $60\text{ng}/\text{天}$ 的洗脱速率的零级洗脱特征。如果暴露表面的面积增加到约 0.0078cm^2 , 例如具有许多如上所述的暴露表面形状, 则零级洗脱速率在约 90 天的时间段内为约 $100\text{ng}/\text{天}$ 。浓度也可以从 1% 提高。使用拉坦前列素可以得到相似的洗脱特征。

[0781] 实施例 4

[0782] 拉坦前列素洗脱数据

[0783] 如上述实施例 1 所述使用拉坦前列素和有机硅 4011、6385 和 / 或 NaCl 生产药物核心。生产了如下四种制剂: A) 有机硅 4011, 大约 20% 拉坦前列素, 和大约 20% NaCl; B) 有机硅 4011, 大约 20% 拉坦前列素, 和大约 10% NaCl; C) 有机硅 4011, 大约 10% 拉坦前列素, 和大约 10% NaCl; 和 D) 有机硅 6385, 大约 20% 拉坦前列素。

[0784] 图 10 示出了根据本发明的实施方案从拉坦前列素的四种制剂的核心洗脱拉坦前列素的图。结果显示, 每天每个装置大约 300ng 的初始速率, 到第三周 (21 天) 时下降到每天每个装置约 100ng 。示出的结果是非消毒的药物核心。已经由消毒的拉坦前列素药物核心得到相似的结果。这些数据与悬浮于药物核心基质中的拉坦前列素液滴和药物核心基质被其中溶解的拉坦前列素基本饱和相一致, 如上所述。

[0785] 实施例 5

[0786] 作为交联的函数的药物释放

[0787] 图 11A 示出了根据本发明的实施方案, 显示材料和交联对具有 20% 拉坦前列素的药物核心的洗脱的影响。如上所述, 使用图 6E 和表 1 中的生产方法生产药物核心。药物核心包括 4011 有机硅、含 2.5% 交联剂的 6385 有机硅、含 2.5% 交联剂的 6380 和含 5% 交联剂的 6380。所有样品中的治疗药物包括大约 20% 拉坦前列素。含 5% 交联剂的 6380 材料在所有时间点提供最低的洗脱速率。由于含 5% 交联剂的 6380 材料以比含 2.5% 交联剂的 6385 材料更低的速率洗脱, 似乎是提高的交联剂和伴随的交联降低了洗脱速率。含 2.5% 交联剂的 6385 材料在第 1、4、7 和 14 天时提供最高的洗脱速率。含 2.5% 交联剂的 6380 材料在第 1、4、7 和 14 天具有比 6385 材料略低的洗脱速率。6385 和 6380 材料二者都比不包括填料

材料的 4011 材料洗脱更快。4011、6380 和 6385 材料包括二甲基硅氧烷作为基础聚合物。如上所述,6385 材料包括硅藻土填料,6380 材料包括二氧化硅填料,基于上述洗脱速率,提示惰性填料材料可以提高洗脱速率。

[0788] 实施例 6

[0789] 药物浓度对拉坦前列素洗脱的影响

[0790] 图 11B 示出了根据本发明的实施方案,显示药物浓度对拉坦前列素洗脱的影响。如上所述,使用图 6E 和表 1 中的生产方法生产药物核心。药物核心包括分别含 5%、10%、20%、30% 和 40% 拉坦前列素的 6385 材料。锡-烷氧基固化系统的量是总样品的 2.5%。在所有时间段,拉坦前列素的释放弱依赖于拉坦前列素浓度,40% 的拉坦前列素以最高的速率洗脱,5% 的拉坦前列素以最低的速率洗脱。所有样品的洗脱速率到第 7 天下降到低于 500ng/天,其后继续以治疗水平释放。

[0791] 实施例 7

[0792] 覆盖药物核心插入物的一个末端的影响

[0793] 图 11C 示出了根据本发明的实施方案覆盖药物核心插入物的一个末端的影响。如上所述,使用图 6E 和表 1 中的生产方法生产药物核心。药物核心包括含 20% 拉坦前列素的 6385 材料。在每个切割管的两端开放,称为两端开放的情况下测量如上所述的切割管的洗脱速率。如上所述,测量一个末端暴露和一个末端用 UV 固化的 Loctite 覆盖,称为一个末端开放的切割管的洗脱速率。为了对比,将两端开放的药物核心插入物的洗脱速率以除以 2 示出,称为“两端开放 /2”在所有时间点,两端开发 /2 的数值非常接近于一个末端开放的数据,指示用治疗药物基本上不能渗透的粘合剂覆盖药物核心插入物的一个末端可以抑制治疗药物从药物核心的释放,使得药物有效地递送通过管的开放末端上的药物核心的暴露表面。

[0794] 实施例 8

[0795] 荧光素的洗脱和表面活性剂对荧光素洗脱的影响

[0796] 图 12 示出了根据本发明实施方案的荧光素的洗脱和表面活性剂对荧光素洗脱的影响。荧光素的洗脱数据显示了上述药物核心和用于持续释放包括水溶性和水不溶性治疗药物以及相对低分子量和高分子量治疗药物在内的许多治疗药物的生产方法的灵活性。荧光素的分子质量为 332.32g/mol,可溶于水,并且可用作释放从眼睛释放的水溶性治疗药物的模型。与本发明的实施方案有关的工作指示,分子量和水中溶解度可以分别影响药物从固体药物核心基质的释放速率。例如,较低分子量可以提高通过固体基质材料的扩散,即通过有机硅,使得低分子量化合物可以更快速释放。另外,水中溶解度也可以影响药物的释放速率,并且,在一些情况中,提高的药物水溶性可提高从固体药物核心基质的释放速率,例如通过从固体基质材料转运到体液(诸如,泪液)。根据这些实施方案,具有比荧光素更高分子量和比荧光素更低水溶性的治疗药物,例如,如上所述的环孢菌素和前列腺素,可能以较低速率从固体核心释放。表面活性剂也可以影响治疗药物从药物核心到周围身体组织和/或流体(例如,泪液膜流体)中的释放速率。

[0797] 所试验的每个药物核心包括 MED4011 有机硅。在一个实施方案中,药物核心制剂 1210 包括 9% 表面活性剂和 0.09% 荧光素。示出了药物核心制剂 1210 的洗脱速率的指数拟合 1212。在另一个实施方案中,药物核心制剂 1220 包括 16.5% 表面活性剂和 0.17% 荧光

素。示出了药物核心制剂 1220 的洗脱速率的指数拟合 1222。在另一个实施方案中,药物核心制剂 1230 包括 22.85% 表面活性剂和 0.23% 荧光素。示出了药物核心制剂 1230 的洗脱速率的指数拟合 1232。在不包含表面活性剂的实施方案中,药物核心制剂 1240 包括 0% 表面活性剂和 0.3% 荧光素。示出了药物核心制剂 1240 的洗脱速率的指数拟合 1242。

[0798] 使用关键制剂生产的药物核心,包括:有机硅 Surfactant"190Fluid"(Dow Corning);Surfactant Mix:"190Fluid"+ 荧光素;有机硅(Nusil):MED4011 部分 A, MED4011 部分 B;离心管;3mL 注射器;20 号针;0.031 英寸内径的 Teflon 管;和缓冲液。

[0799] 关键参数包括:制备 2.5g 有机硅表面活性剂和 0.025g 荧光素的混合物;制备包含 3.5g 部分 A 和 0.37g 部分 B(10:1 比例)的 Nusil MED4011 的有机硅组合物;制备四个(4)离心管,各自包含 0.5g 有机硅和如下的不同表面活性剂混合物重量:A.0.05g 表面活性剂混合物:9% 表面活性剂,0.09% 荧光素;B.0.1g 表面活性剂混合物:16.5% 表面活性剂,0.17% 荧光素;C.0.15 表面活性剂混合物:22.85% 表面活性剂,0.23% 荧光素;D.0.0015g 荧光素:0% 表面活性剂,0.3% 荧光素;使用注射器和针将四个制剂的每一个注射到相应的 teflon 管中;使经过注射的管在烘箱中在 140°C 固化 45 分钟;将每个管为长度为 4mm 的三段;将每个切割段浸渍在包含 0.3mL 缓冲液的离心管中。

[0800] 数据收集包括:在时间点 24、48、72、192 和 312 小时收集样品;对每个样品进行 UV 光谱法分析;使用 teflon 管的尺寸(4mm 长度,0.031 英寸内径)将以 $\mu\text{g/mL/hr}$ 单位的每个洗脱速率转化为 $\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$;将洗脱速率数据对时间绘图,以比较每个表面活性剂混合物制剂的速率。

[0801] 分析包括将每个洗脱速率的趋势线拟合为指数曲线,如表 4 所示。

[0802] 表 4. 拟合为指数曲线的每个洗脱速率的趋势线

[0803]

样品	% 表面活性剂	% 荧光素	R2	趋势线方程
A	9.0	0.09	0.9497	$636.66x - 1.1161$
B	16.5	0.17	0.8785	$4289.6x - 1.3706$
C	22.85	0.23	0.9554	$1762.0x - 1.0711$
D	0	0.30	0.9478	$1142.1x - 1.2305$

[0804] 表 4 的趋势线方程指示:数据充分吻合实验曲线,R2 值为 0.8785 到 0.9554。趋势线方程显示出 -1.0711 到 -1.3706 的指数系数。洗脱速率随表面活性剂水平的增加而增加。尽管相对相似的荧光素的量,但是在样品 C 和样品 D 之间的洗脱速率的显著增加证明,向有机硅基质添加表面活性剂显著地影响水溶性化合物的洗脱速率。样品 A 的洗脱速率可与样品 D 的洗脱速率相比较,尽管样品 A 仅包含三分之一量的荧光素。这还证明,洗脱速率可以受到向有机硅基质添加表面活性剂的影响。

[0805] 尽管趋势线方程的 -1.0711 到 -1.3706 的指数系数符合一级释放,但数据包括初始的 48 小时时间段,其中观察到荧光素从核心的浓集释放。这种以高水平递送治疗药物 2-3 天的初始冲洗时间段继之以、随后以治疗水平持续释放一段时间可以在一些实施方案

中是有益的,例如其中一个短时间段是提高水平是耐受的并且可以导致加速的对眼睛的作用。与本发明的实施方案有关的工作提示,在 48 小时之后,洗脱数据可以更接近零级,例如在约零级到约一级的范围内。在一些实施方案中,释放治疗药物的水平可以随药物核心的暴露表面面积的减小而降低,例如如上所述,以便以治疗水平释放药物一段延长的时间。

[0806] 实施例 9

[0807] 消毒对治疗药物洗脱的影响

[0808] 与本发明的实施方案有关的工作提示,在消毒过程中生成的原子团可以使药物核心基质材料交联,以便抑制治疗药物从药物核心基质材料的初始释放速率。在使用电子束消毒的特定的实施方案中,这种交联可能局限于药物核心基质的表面和 / 或表面附近。在一些实施方案中,可以用电子束穿透已知的 Mylar 袋来将药物核心的表面消毒。在一些实施方案中,可以使用实现消毒的其它消毒技术,例如 γ 射线消毒,并且不限于药物核心的表面并完全和 / 或均匀地穿透药物核心材料。

[0809] 如上所述,合成药物核心并在 Mylar 包装中电子束消毒。图 13A 示出了经过消毒和未经过消毒的药物核心的洗脱。经过消毒的和未经过消毒的药物核心各自包括如上所述合成的含 20% 拉坦前列素的 6385。将药物核心电子束消毒并如上所述测量洗脱速率。经过消毒的和未经过消毒的药物核心显示第一天的洗脱速率分别为约 450 和 1400ng/ 天。在第 4 和 7 天,经过消毒的和未经过消毒的药物核心显示约 400ng/ 天的相似的洗脱速率。在第 14 天,经过消毒的和未经过消毒的药物核心显示分别为 200 和约 150ng/ 天的洗脱速率。这些数据显示,消毒可以降低治疗药物的初始释放或浓集释放并且消毒可用于提供更均匀的治疗药物释放速率,例如与上述的实施方案相组合。

[0810] 实施例 10

[0811] 盐对治疗药物洗脱的影响

[0812] 与本发明的实施方案有关的工作提示,已知的盐(例如氯化钠)可以影响影响药物核心的洗脱速率。

[0813] 图 14A 显示了盐对治疗药物洗脱的影响。如上所述生产包括 20% 比马前列素 (BT) 和 NuSi16385 的有机硅药物核心基质的药物核心。药物核心生产为具有 0%、10% 和 20% 的盐浓度。在第 1 天,20%、10% 和 0% 的药物核心分别显示约 750ng/ 天、400ng/ 天和约 100ng/ 天的洗脱速率。在直到两周的所有测量的时间段,20% 盐数据显示最高的洗脱速率,0% 盐数据显示最低的洗脱速率。这些数据表明,例如,可以向基质添加许多已知的盐(诸如,氯化钠),以提高治疗药物洗脱速率的水平。

[0814] 实施例 11

[0815] 从药物核心提取治疗药物以测定治疗药物收率

[0816] 如上所述合成包括 MED-6385 和 20% 和 40% 拉坦前列素的药物核心插入物。将每个药物核心称重并通过校正药物管和粘合剂的重量确定固体药物核心材料的重量。如上所述,基于药物核心材料的重量和药物核心中的治疗药物的百分比测定每个样品中存在的治疗药物的量。用 1ml 乙酸甲酯等分样品从药物核心提取治疗药物。通过反相梯度 HPLC,使用光学检测并在 210nm 进行峰积分测量每个样品的溶液中的治疗药物浓度。对含 20% 拉坦前列素的 6 个药物核心和含 40% 拉坦前列素的四个药物核心进行测量。对于 20% 样品,拉坦前列素的平均提取量为 104.8%,标准偏差为约 10%。对于 40% 样品,拉坦前列素的平均提

取量为 96.8%，标准偏差为约 13%。

[0817] 实施例 12

[0818] 高压填充

[0819] 使用两部分有机硅制剂 (MED6385, Nusil Technologies) 制备包含拉坦前列素的复合物树脂, 将其用于填充一段聚酰亚胺护套。包含聚合的有机硅的护套结合有在基质内以少于约 25 μm 最大直径的液滴形式存在的离散的拉坦前列素结构域。进行了几个实验。

[0820] 使用注射器将 MED6385 有机硅制剂的部分 A 与 0.43 μL 的部分 B (锡催化剂) 混合, 以使聚合物在 30 分钟内部分凝固。然后, 将 37mg 的该材料与 0.14 μL 另外的催化剂和 13mg 拉坦前列素的预混溶液混合, 并且该混合物可以进一步通过用超声波探头进行声处理混合。将得到的混合物转移到与 HP7x 注射器适配器连接的注射器针头, 所述适配器连接于 EFD 泵, 所述 EFD 泵又连接于压缩空气系统且递送压力设置为 40psi。然后将有机硅-拉坦前列素混合物顺着聚酰亚胺管 (IWG High Performance Conductors, Inc.) 的长度 (10cm) 挤出。在粘稠的混合物到达聚酰亚胺管的底部时, 在管的底部和具有注射器适配器的顶部连接处施加夹钳, 然后释放压力并将管段取下。将带有夹钳的管段置于湿度试验室 (Thunder Scientific) 中, 在 40°C 和 80% 相对湿度 (RH) 固化大约 16-24 小时。

[0821] 为了将经过填充的聚酰亚胺管加工为单独的药物插入物, 使用夹具和刀片将经过填充的前体护套切割为 1mm 段, 所述聚酰亚胺管包含现在是固体的基质, 所述基质包含拉坦前列素。然后将每个 1mm 段的一个末端用 Loctite4305UV 快速固化粘合剂密封, 并用 Loctite UV 笔固化。这时每个段都准备用于以密封端向内插入到适合于接受插入物的泪管塞 (Quintess) 中。

[0822] 结果

[0823] 包含固化基质的护套 (即, 经过填充的前体护套) 的扫描电子显微照片以所示放大倍数示出在图 15A-D 中。插入物在低温切成段。图 15A 和 15B 分别示出了其中在 40°C (A) 或 25°C (B) 进行挤出的插入物核心。

[0824] 实施例 13

[0825] 在注射过程中, 将在填充聚酰亚胺护套时涉及的混合物的温度以及相关装置的温度保持在不同的温度。在所述温度中, 使用了略高的温度 (40°C), 接近室温 (25°C) 和低于室温的温度 (诸如, 0°C、-5°C 和 -25°C)。在这个实施例中提供了低于室温的注射过程。

[0826] 拉坦前列素 / 有机硅混合物的生产

[0827] 有机硅制剂 (MED6385) 是一种两部分系统。部分 A 包含有机硅和交联剂, 而部分 B 包含用于促进交联的锡催化剂。将两个部分以 200:1 (部分 A: 部分 B) 的最终比例合并。将所需量的拉坦前列素、MED6385 部分 A 和部分 B 称重到玻璃载片上并使用小塑料刮铲混合大约 2 分钟。用于制备 50mg 待挤出混合物所需要的组分的重量或体积提供在以下表中。

[0828] 组分的比例

[0829]

强度 (μg 拉坦前列素/塞子)	部分 A (mg)	部分 B (μl)	拉坦前列素 (mg)
3.5	47.8	0.21	2.2
14	41.1	0.18	8.9
21	36.7	0.16	13.3

[0830] 挤出到聚酰亚胺管中

[0831] 注射器挤出系统的制备

[0832] 将 15cm 段穿线通过塑料路厄适配器并使用 Loctite4304UV 快速固化粘合剂在适当的位置粘合 (图 2)。通过将柱塞的尖端切割为齐平对 1mL 注射器 (Henke Sass Wolf NORMJect) 进行改造。将预先组合的管 / 适配器零件插入到注射器柱体内并穿线通过路厄出口并配合在适当的位置。

[0833] 挤出

[0834] 在有机硅 / 拉坦前列素混合完成之后, 将混合物加载到注射器挤出系统的柱体中。插入柱塞并除去过量空气。然后准备将注射器加载到冷冻的挤出设备中。所述装置是在管状清洁焊接的换热器中的全不锈钢带夹套的管并且包括通过换热器冷却剂侧内部的线圈内部冷却的气体清洗。冷却系统的操作温度设定值应该是 -10°C 。在聚酰亚胺管的可用长度上的换热器内部的温度应该是平均值 $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 。在插入注射器和管之前验证冷却系统的稳态温度。

[0835] 在设定之后, 启动 EFD 并沿着聚酰亚胺管的长度挤出有机硅拉坦前列素混合物。在混合物到达管底部之后, 可以对其进行视觉检查。将包括管的注射器快速从冷却系统取出。通过用刀片切割管去除注射器, 然后将管在两个末端夹紧。

[0836] 固化

[0837] 将带有夹钳的管段置于湿度试验室 (Thunder Scientific) 中, 在 40°C 和 80% 相对湿度 (RH) 固化大约 16-24 小时。

[0838] 结果

[0839] 包含固化基质的护套 (即, 经过填充的前体护套) 的扫描电子显微照片以所示放大倍数示出在图 15A-D 中。插入物在低温切成段。图 15C 和 15D 示出了分别在 0°C 和 -25°C 进行的挤出的结果。将它们与在环境温度 (25°C) 或更高温度 (40°C) 进行的图 15A 和 15B 相比较。

[0840] 平均包裹体直径、及其标准偏差的测量数据如以下所示:

[0841] 冷挤出 (-5°C): $0.006 \pm 0.002\text{mm}$ ($n=40$ 包裹体)

[0842] 室温 (22°C): $0.019 \pm 0.019\text{mm}$ ($n=40$ 包裹体)

[0843] 从填充的前体管分割 (刀片) 得到的每 1mm 段 (核心) 的平均拉坦前列素含量 (μg) 的测量数据如以下所示:

[0844] 冷挤出 (-5°C): 20.9 ± 0.5 (平均 \pm SD) RSD=2.4

[0845] 室温 (22°C): 20.2 ± 1.9 (平均 \pm SD) RSD=9.4

[0846] 另外的实施方案

[0847] 尽管上述主要地涉及眼睛的治疗,但是本文中所述的药物释放结构的实施方案也可应用于治疗多种组织以治疗多种不同疾病状态。在一些实施方案中,这些结构可用于系统洗脱和/或(更经常为)定位洗脱治疗药物来治疗癌症。在用于化疗的实施方案中,基质可以构造为释放治疗用鸡尾酒,取决于原发肿瘤类型。局部递送的应用对于治疗手术后的肿瘤位置特别有利,并且可以有助于使副作用和对身体的健康组织的附带损害最小化。在一些实施方案中,可以治疗乳房肿瘤的局部病灶切除术和/或前列腺癌的外科治疗。在许多实施方案中,通过将基质定位在目标肿瘤内和/或目标肿瘤附近来靶向肿瘤。在一些实施方案中,植入物可以包括放射性试剂,以便与治疗药物联合来治疗肿瘤。

[0848] 另外的可供选择的实施方案可以促进治疗药物洗脱到患者的耳、口腔中、尿道中、皮肤中、膝关节(或其它关节)中、等等。可以治疗的关节的病况包括关节炎和其它关节疾病,可以使用的治疗药物可以包括(例如)至少一种COX II抑制剂、NSAID等。NSAID和COX II抑制剂的这种定位施用可以减少与系统使用这些化合物有关的危险。在一些实施方案中,基质可以包括营养增补剂如氨基葡萄糖,以在关节的局部组织和/或关节附近的组织中实现积极的生理反应。用于将治疗药物洗脱到椎间关节中或椎间关节附近的植入物可能是特别有利的。还可以将类似的(或其它)止痛药、抗生素、抗微生物等包括在植入物中,用以将一种或多种治疗药物洗脱到局部化的创伤中。植入物(任选地,具有衍生自上述泪点植入物的结构的植入物)可以允许将一种或多种治疗药物洗脱到鼻腔中。这种鼻植入物和上述的泪点植入物之间的改变或差异可以包括提供通路用于控制释放含药物的眼泪流体通过管状内腔(canilicular lumen)。可供选择的鼻用组织结构可以在总体形式方面显著不同,任选地包括多种已知的鼻腔药物释放形状中的任一种,但是任选地利用上面描述的用于长时间释放一种或多种适当治疗药物的药物核心或其它药物释放结构的一个或多个方面的优点。

[0849] 另外的可供选择的实施方案可用于化妆品应用。例如,这些应用包括给予前列腺素以加强眼睛睫毛生长。

[0850] 尽管已经相当详细地描述了示例性实施方案作为实例和便于清楚理解,但是本领域技术人员会认识到,可以采用多种变体、修改和变化。例如,可以使用多重递送机制,且每个装置实施方案可以改造为包括另一个装置实施方案的特征或材料,并且可以在单独的装置中利用另外的多重特征或多种材料。因此,本发明的范围仅由权利要求限制。

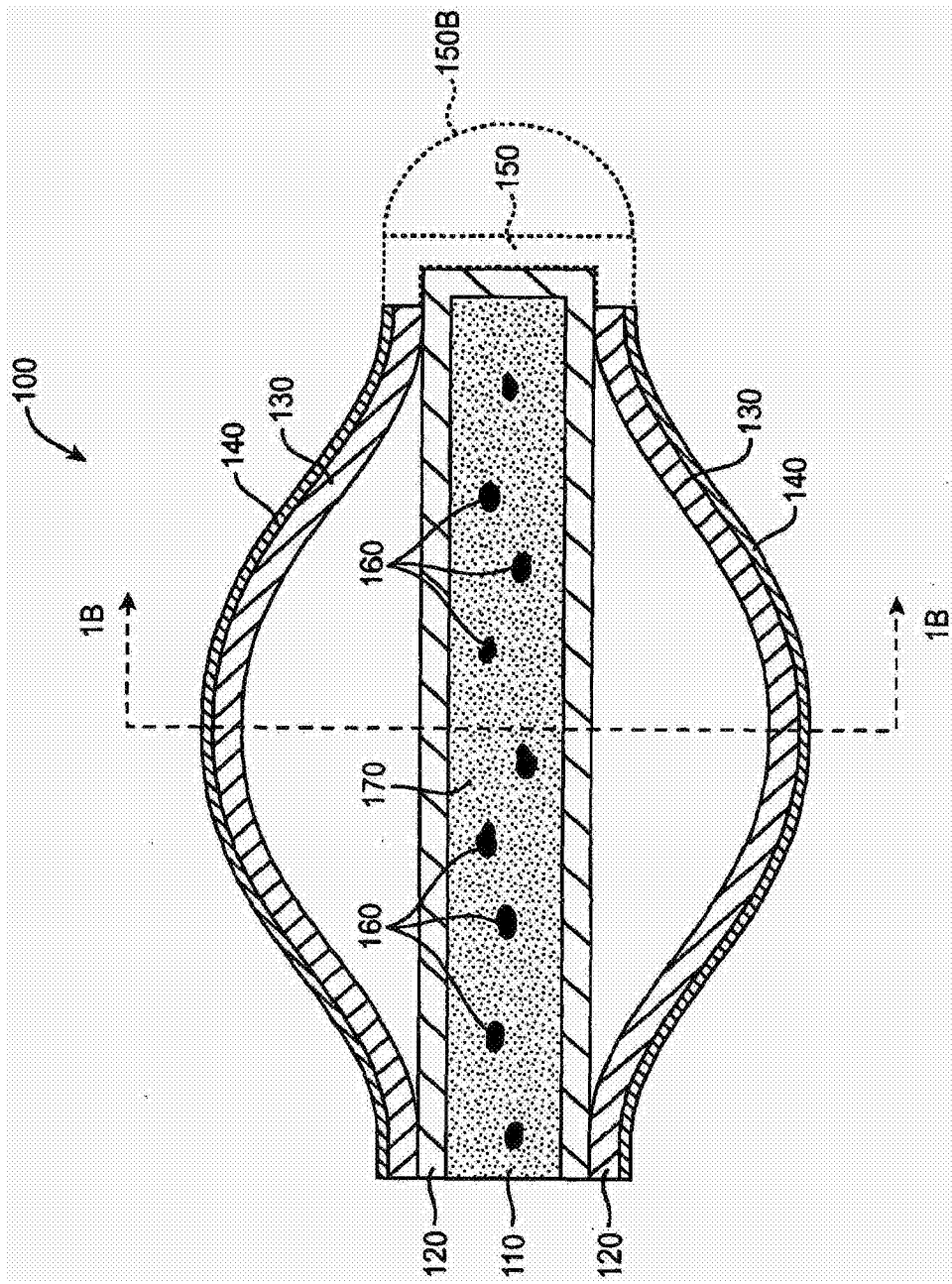


图 1A

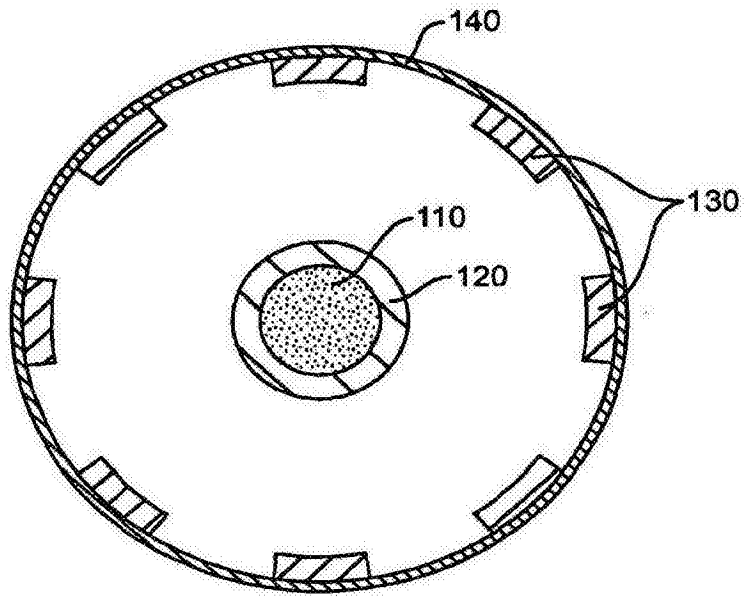


图 1B

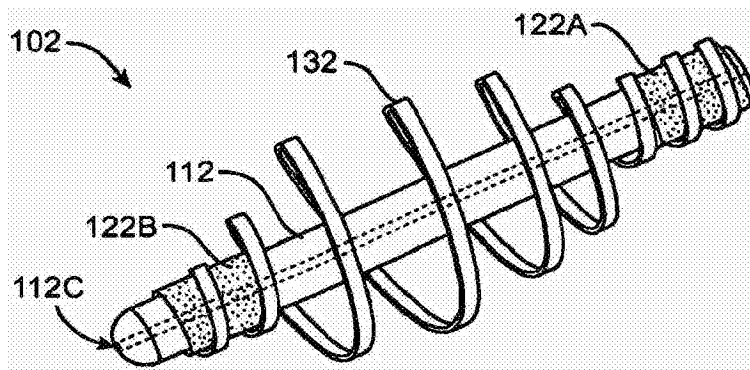


图 1C

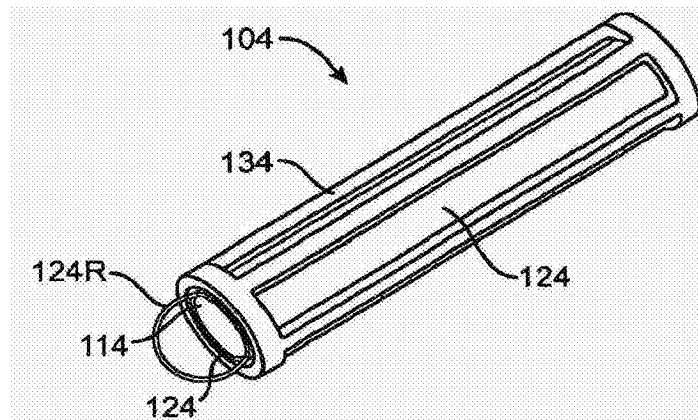


图 1D

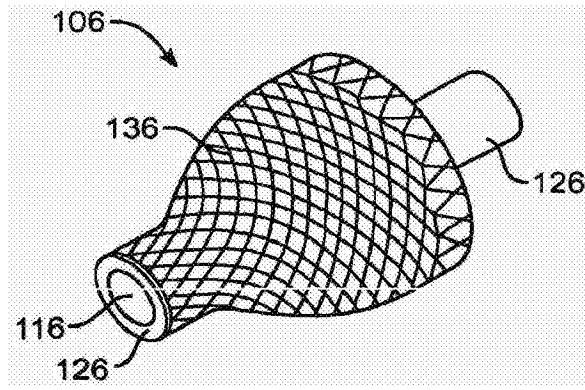


图 1E

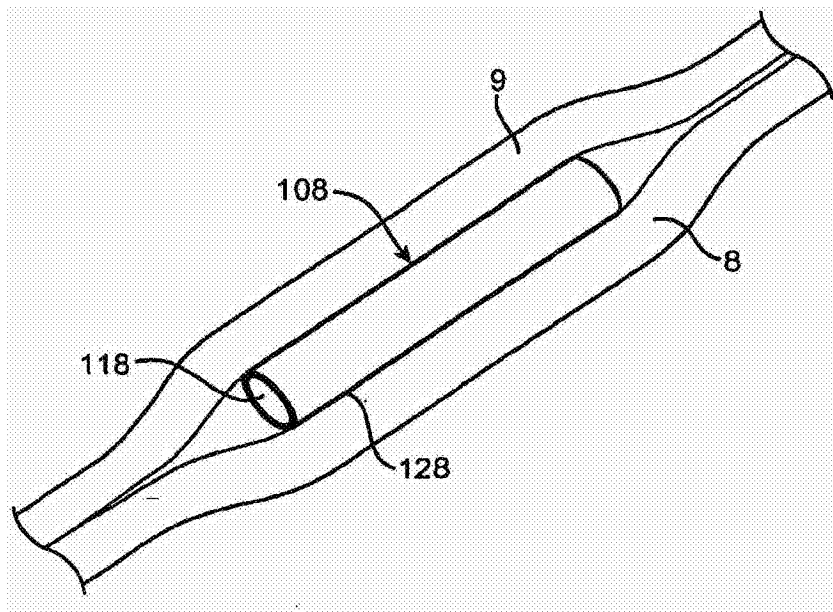


图 1F

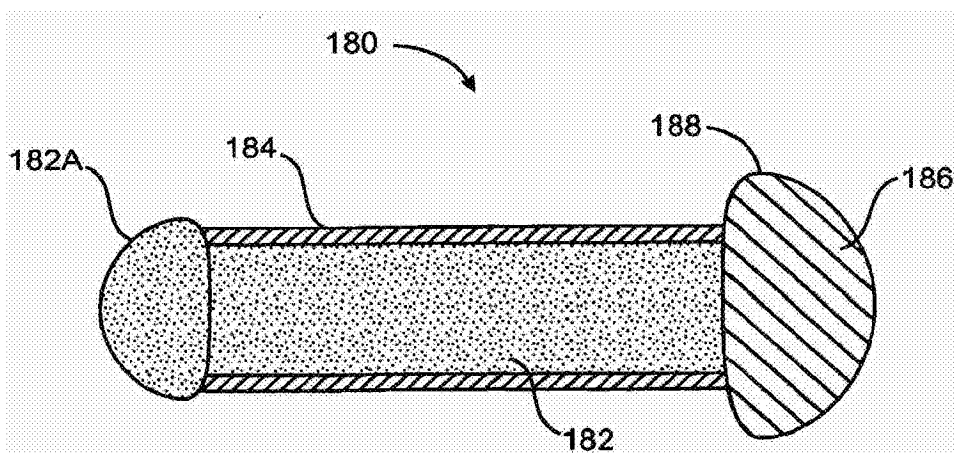


图 1G

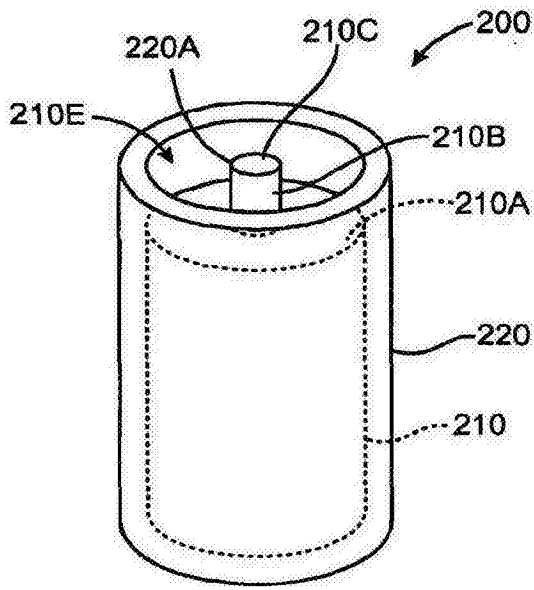


图 2A

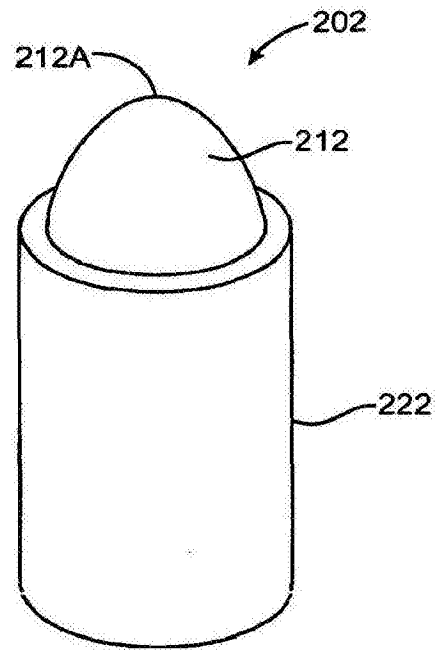


图 2B

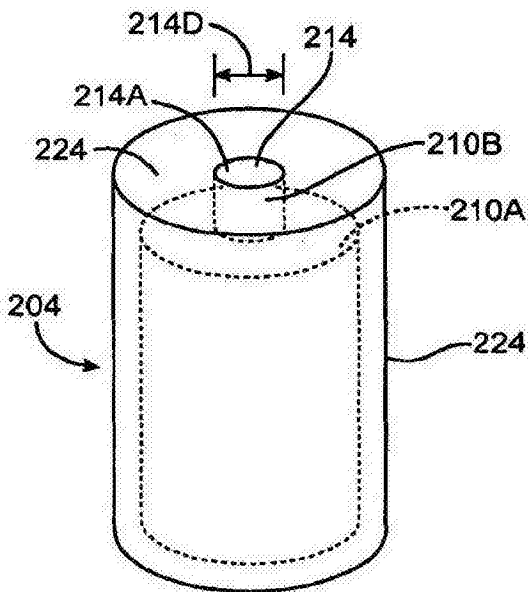


图 2C

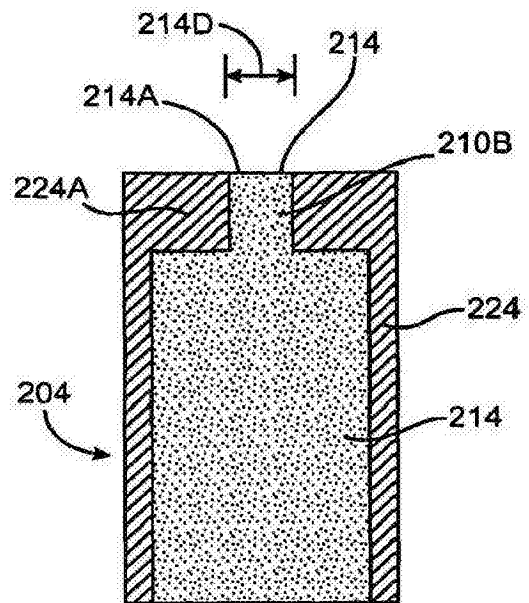


图 2D

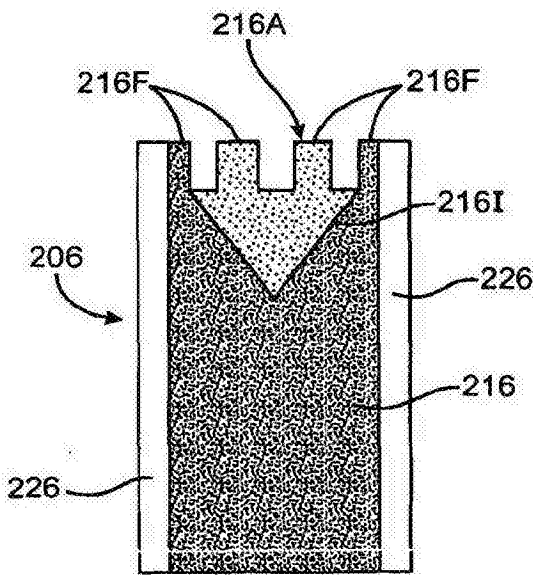


图 2E

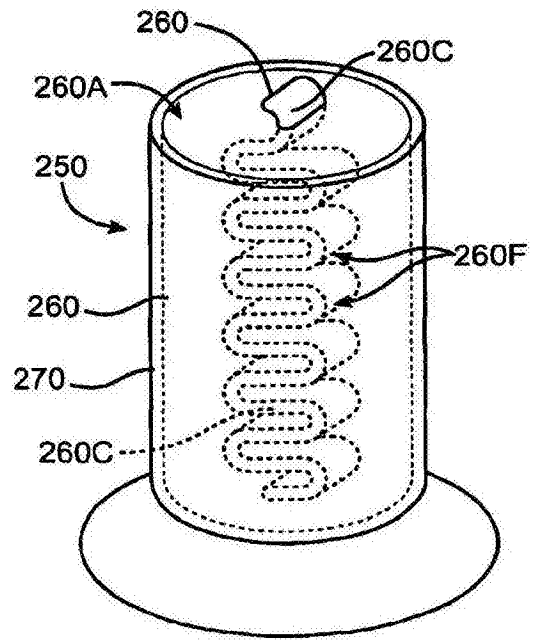


图 2F

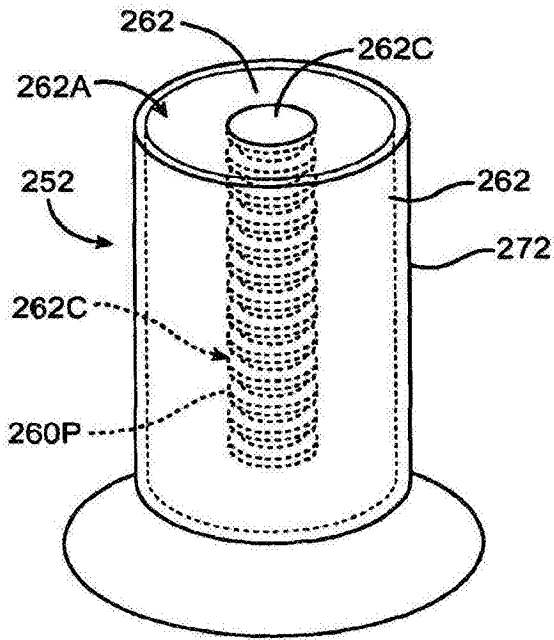


图 2G

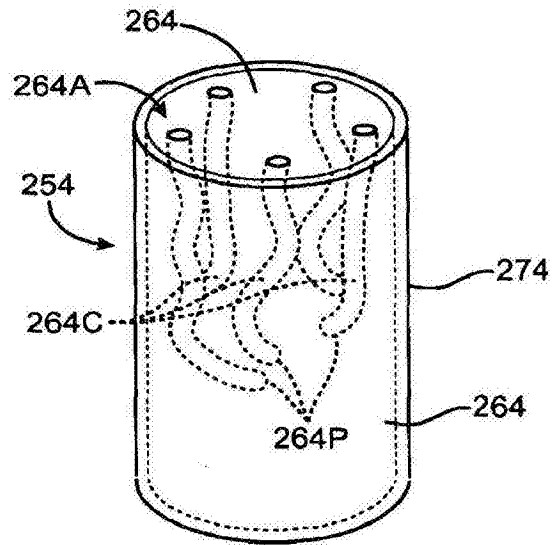


图 2H

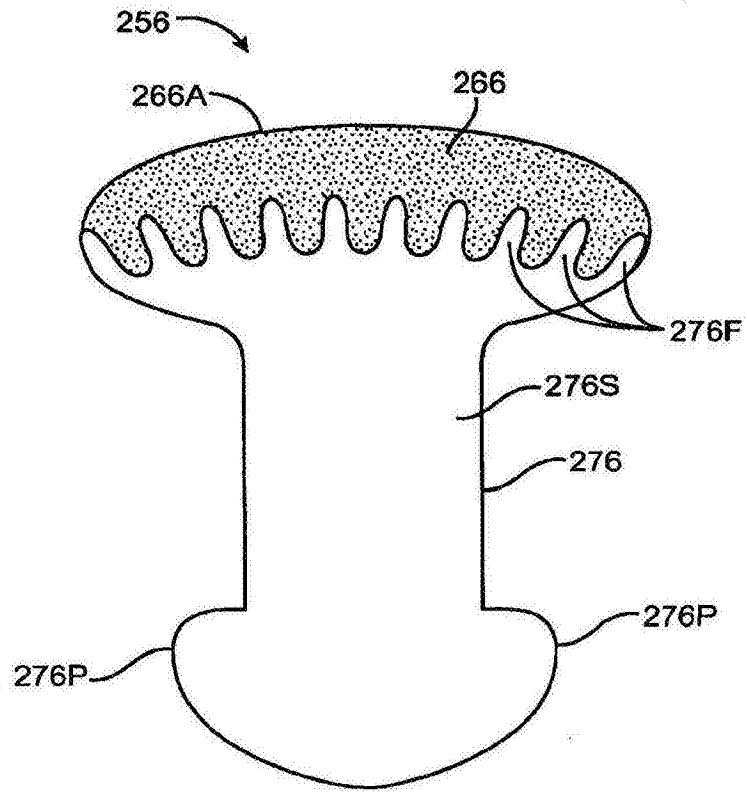


图 2I

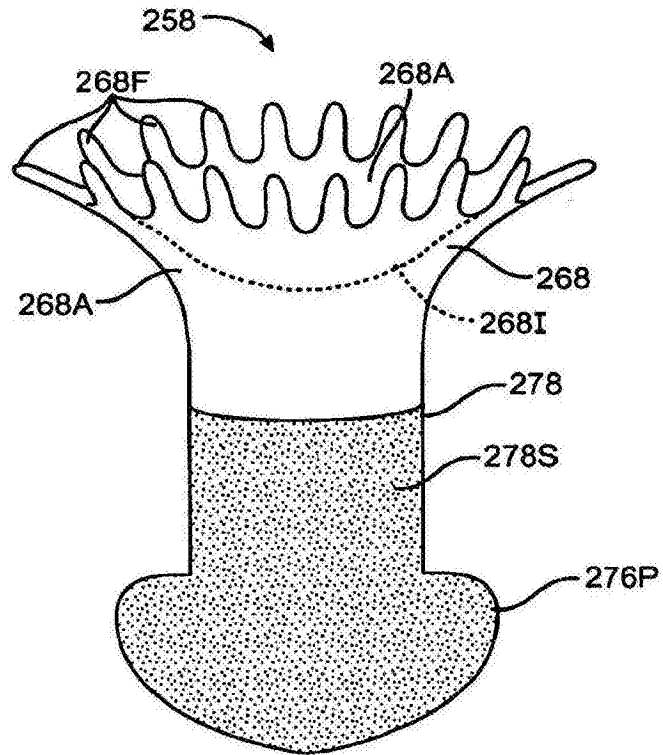


图 2J

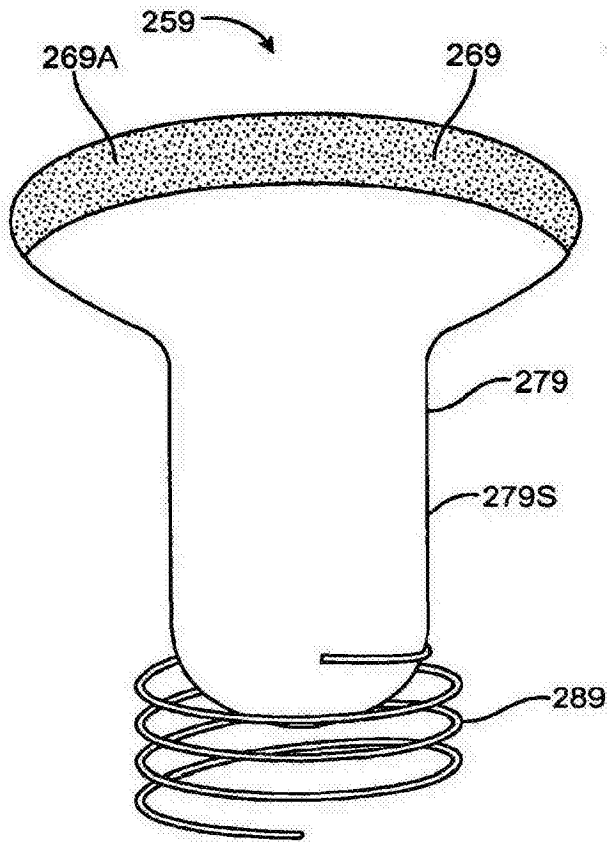


图 2K

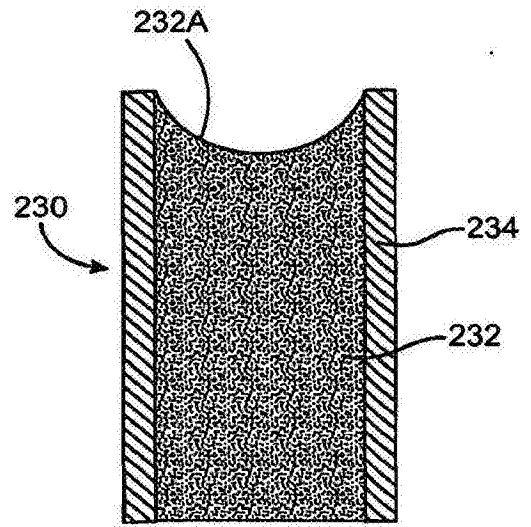


图 2L

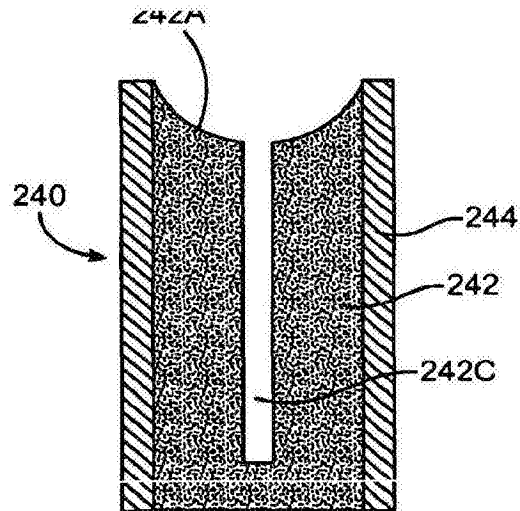


图 2M

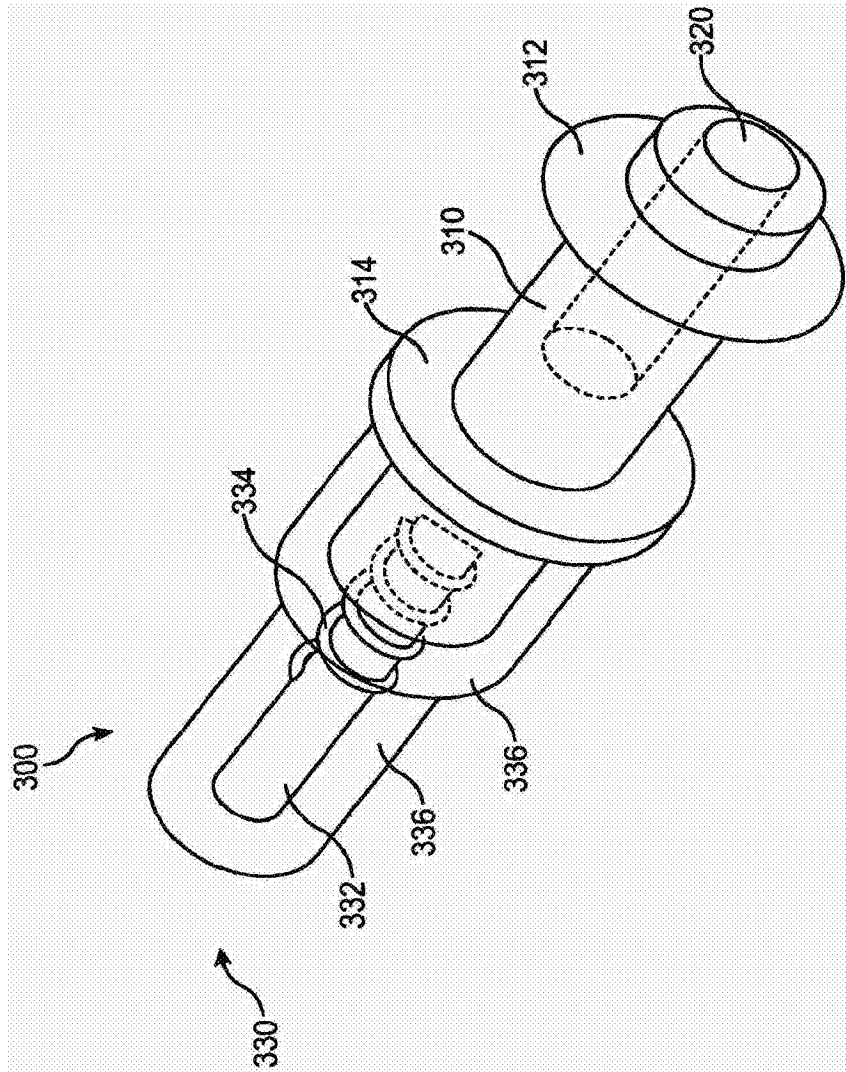


图 3A

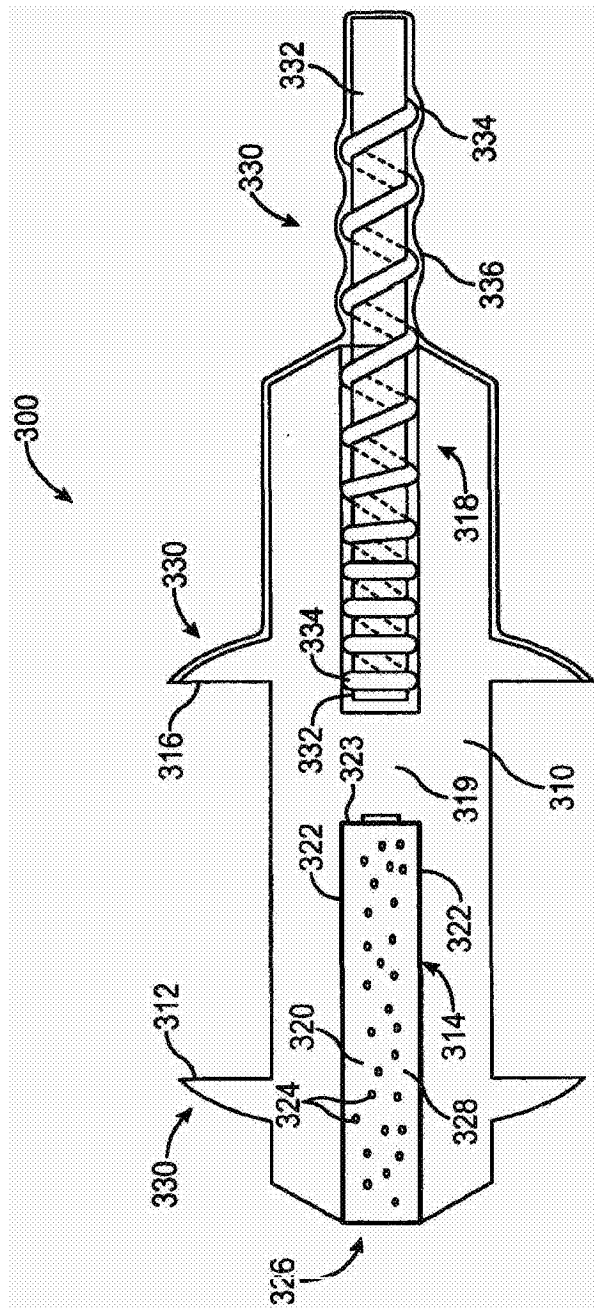


图 3B

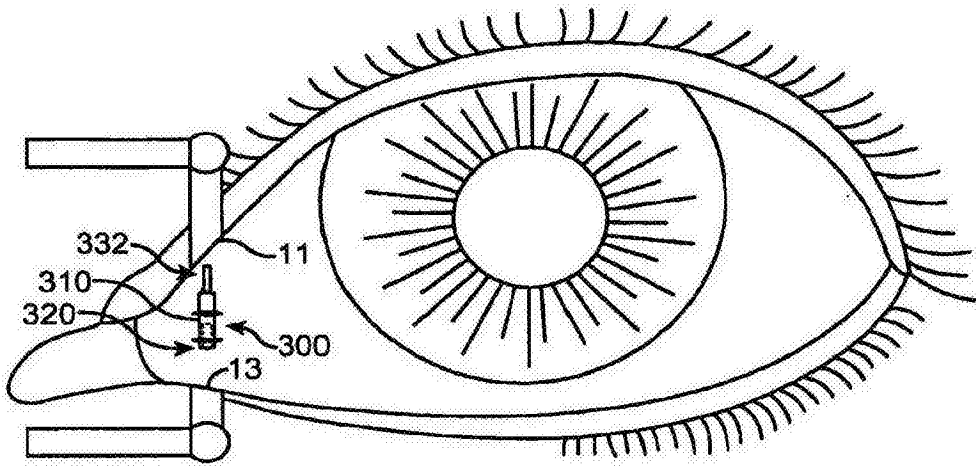


图 3C

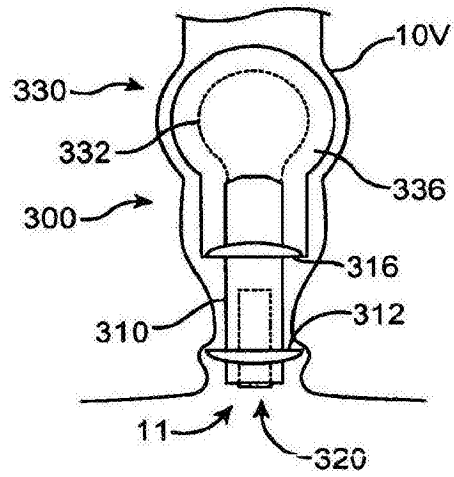


图 3D

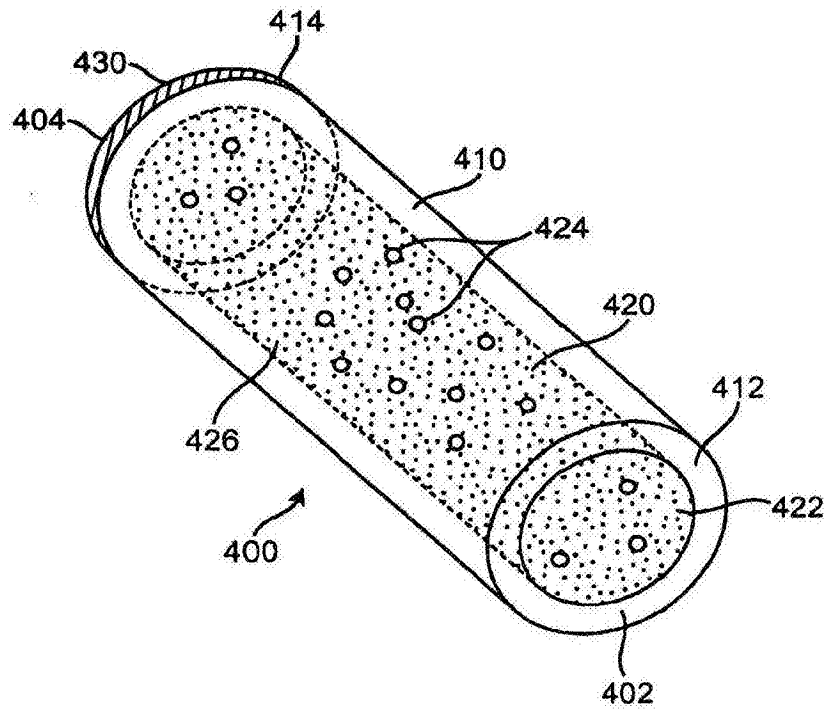


图 4A

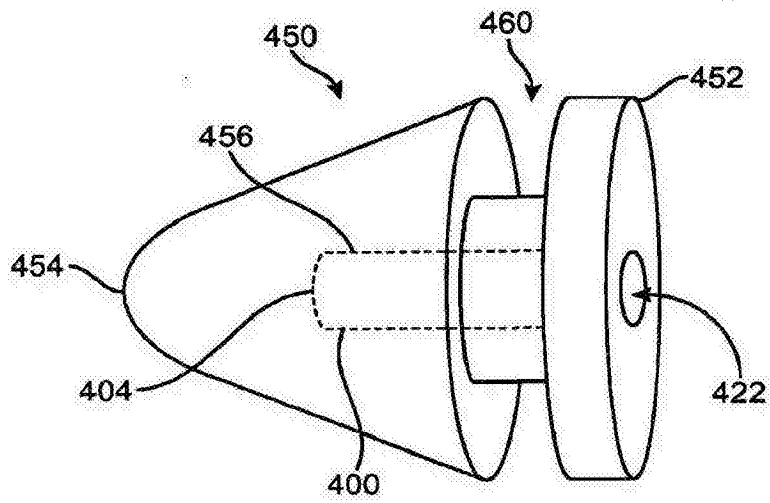


图 4B

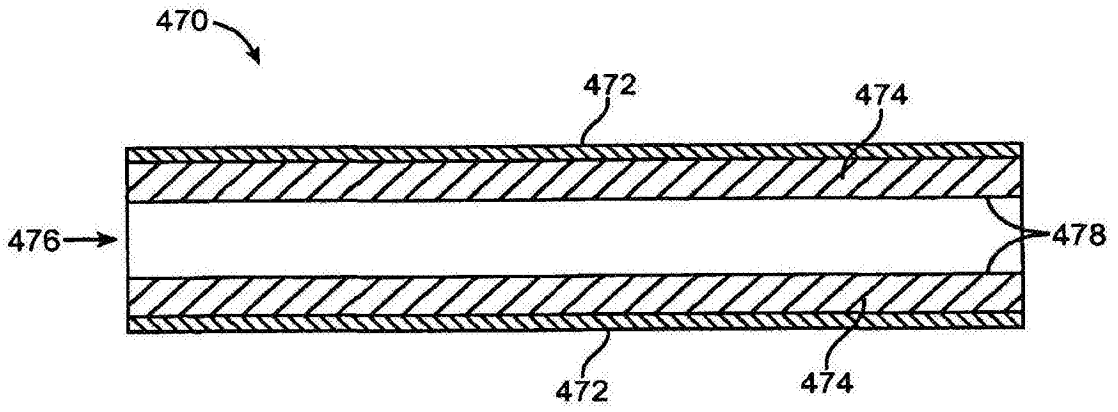


图 4C

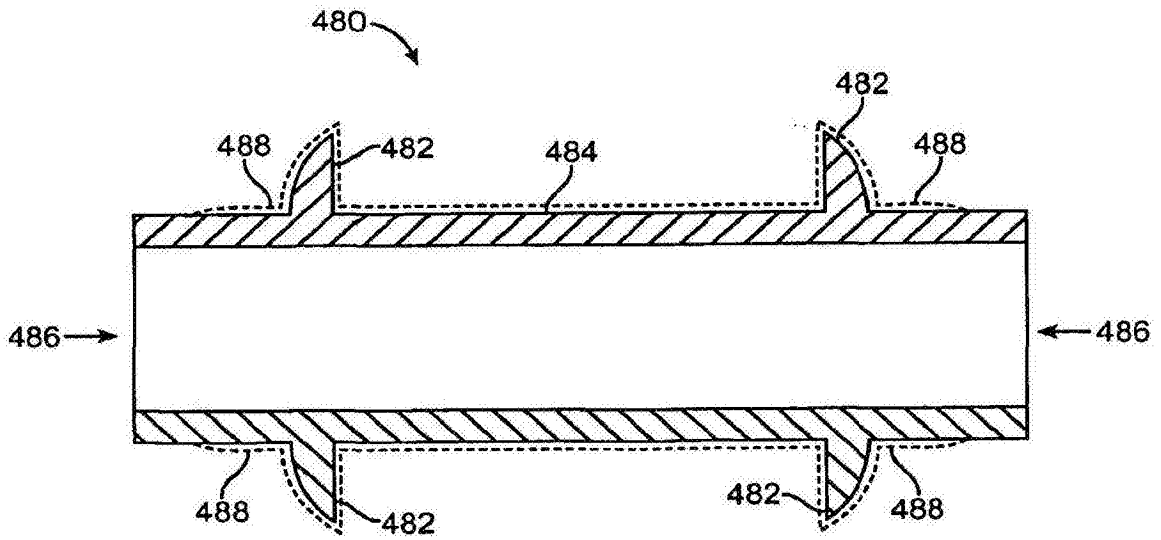


图 4D

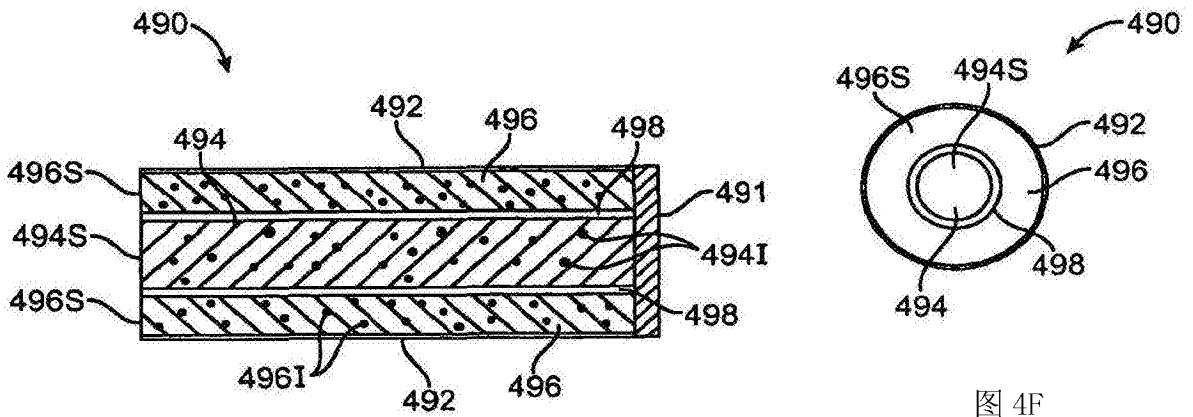


图 4E

图 4F

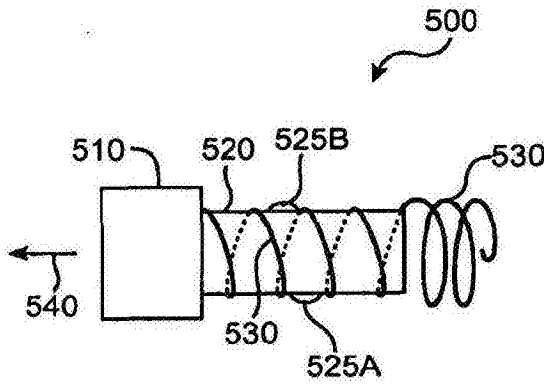


图 5A

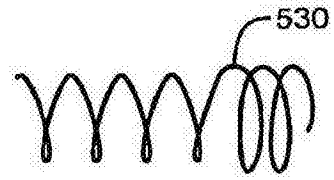


图 5B

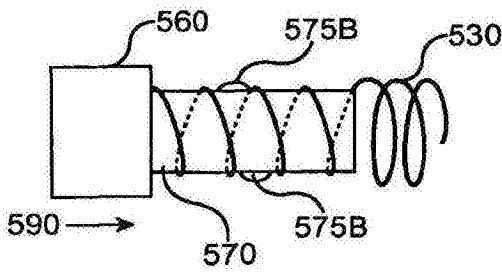


图 5C

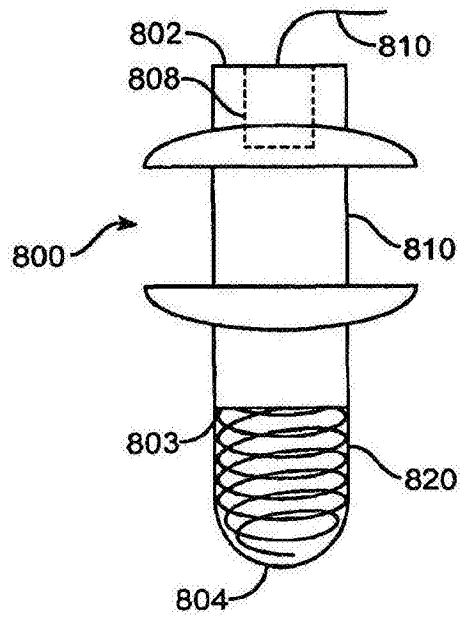


图 5D

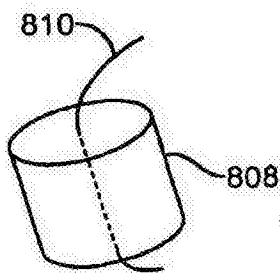


图 5E

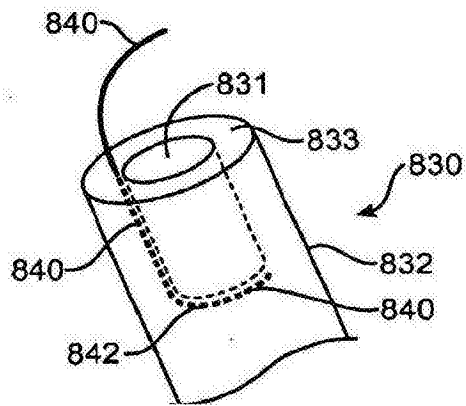


图 5F

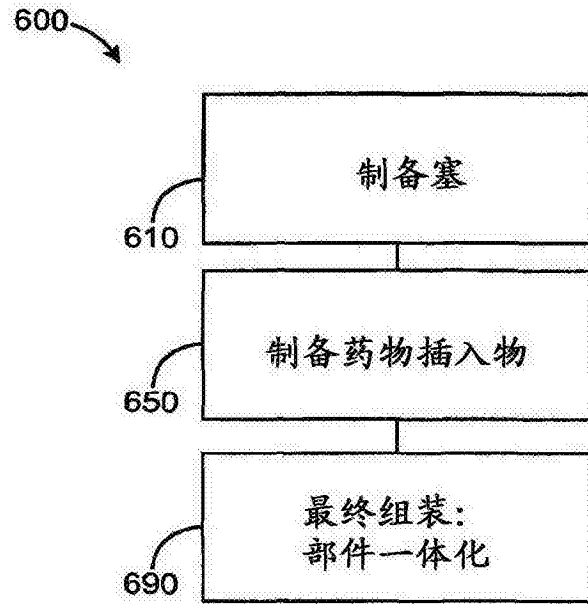


图 6A

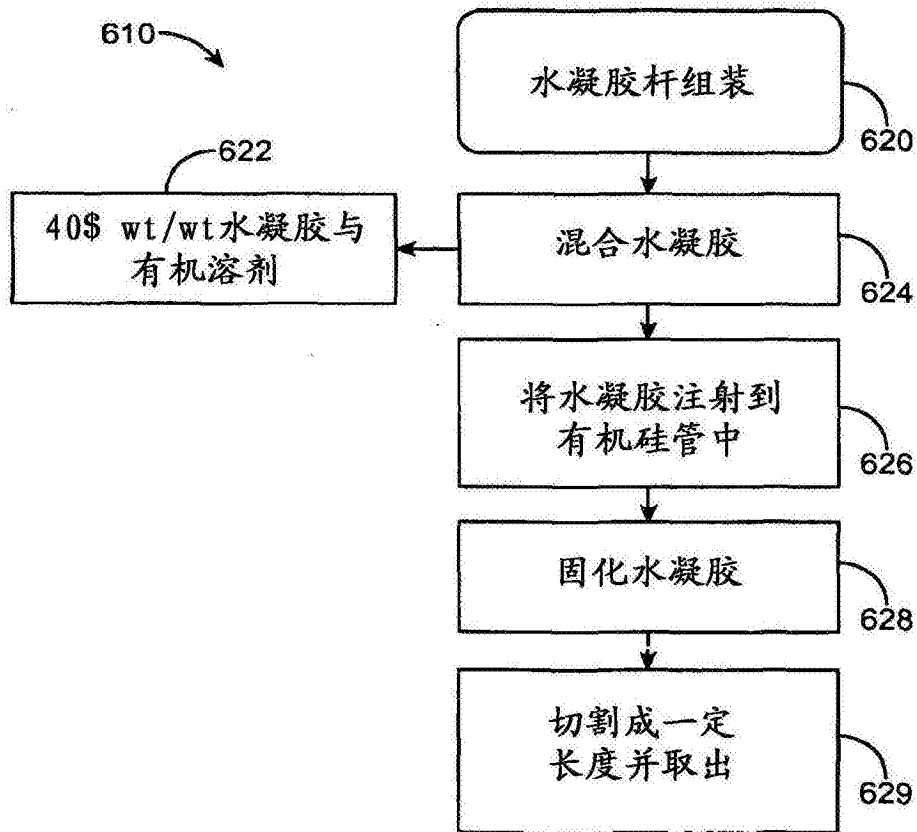


图 6B

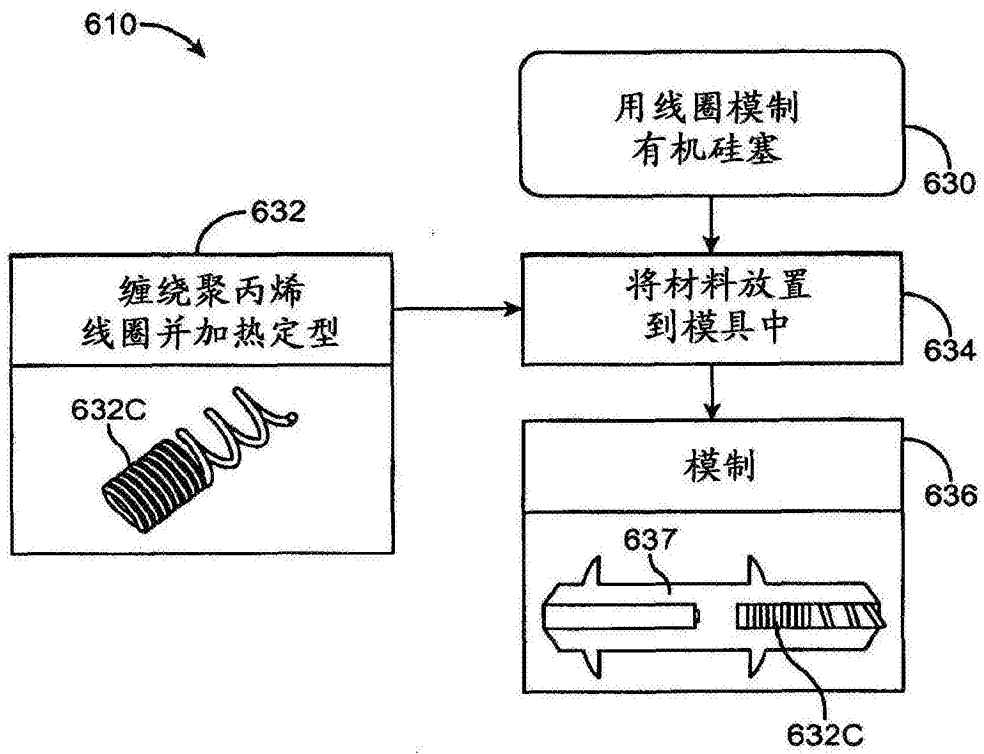


图 6C

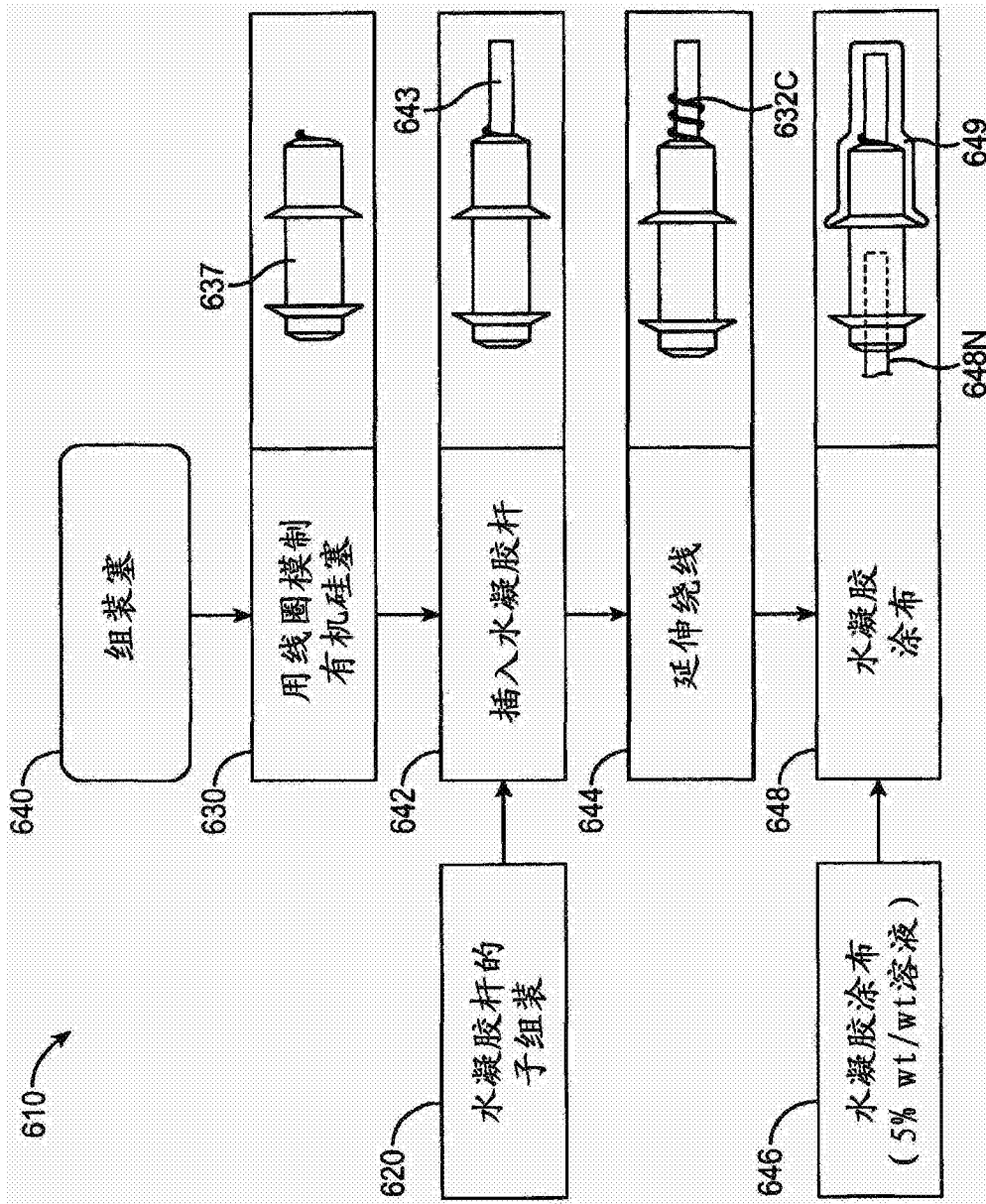


图 6D

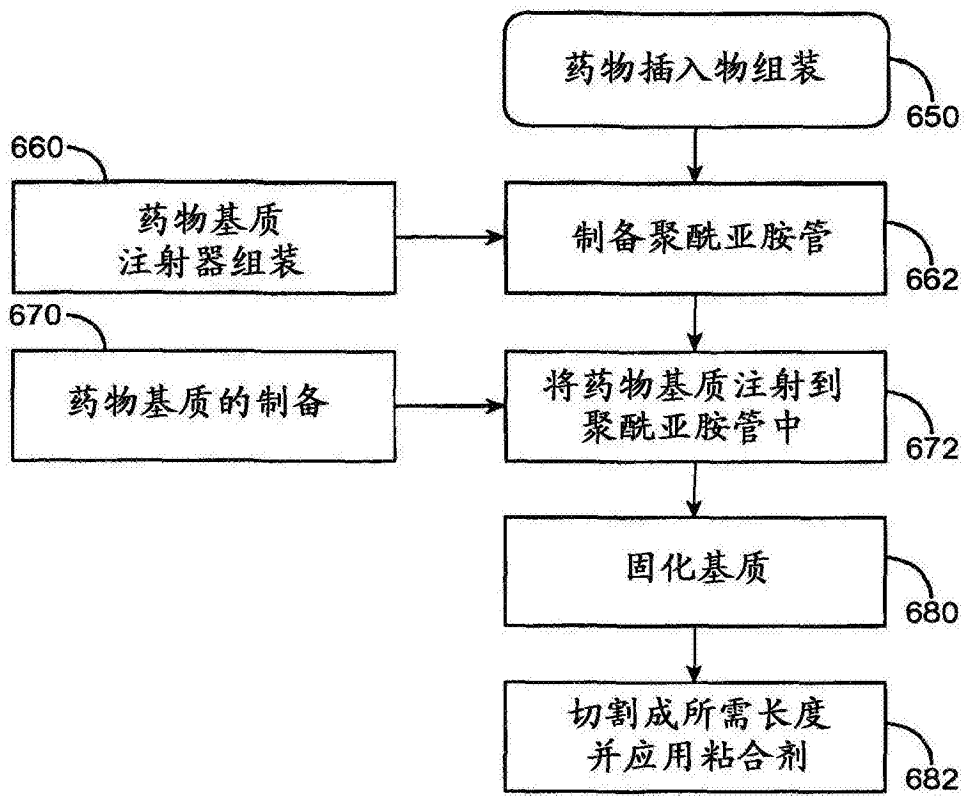


图 6E

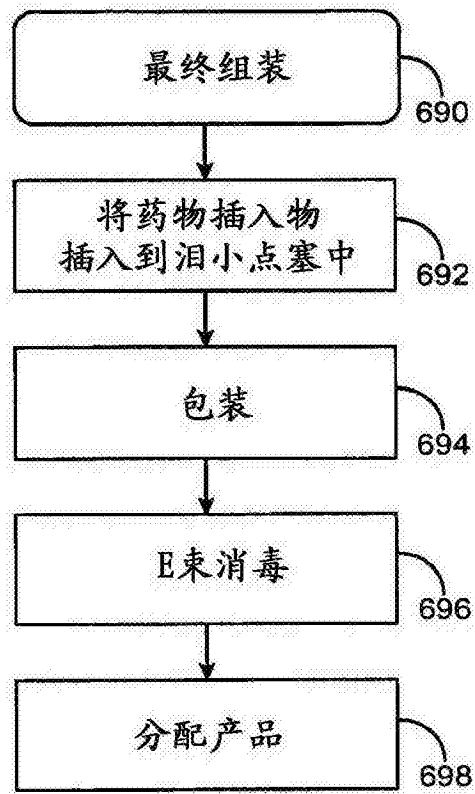


图 6F

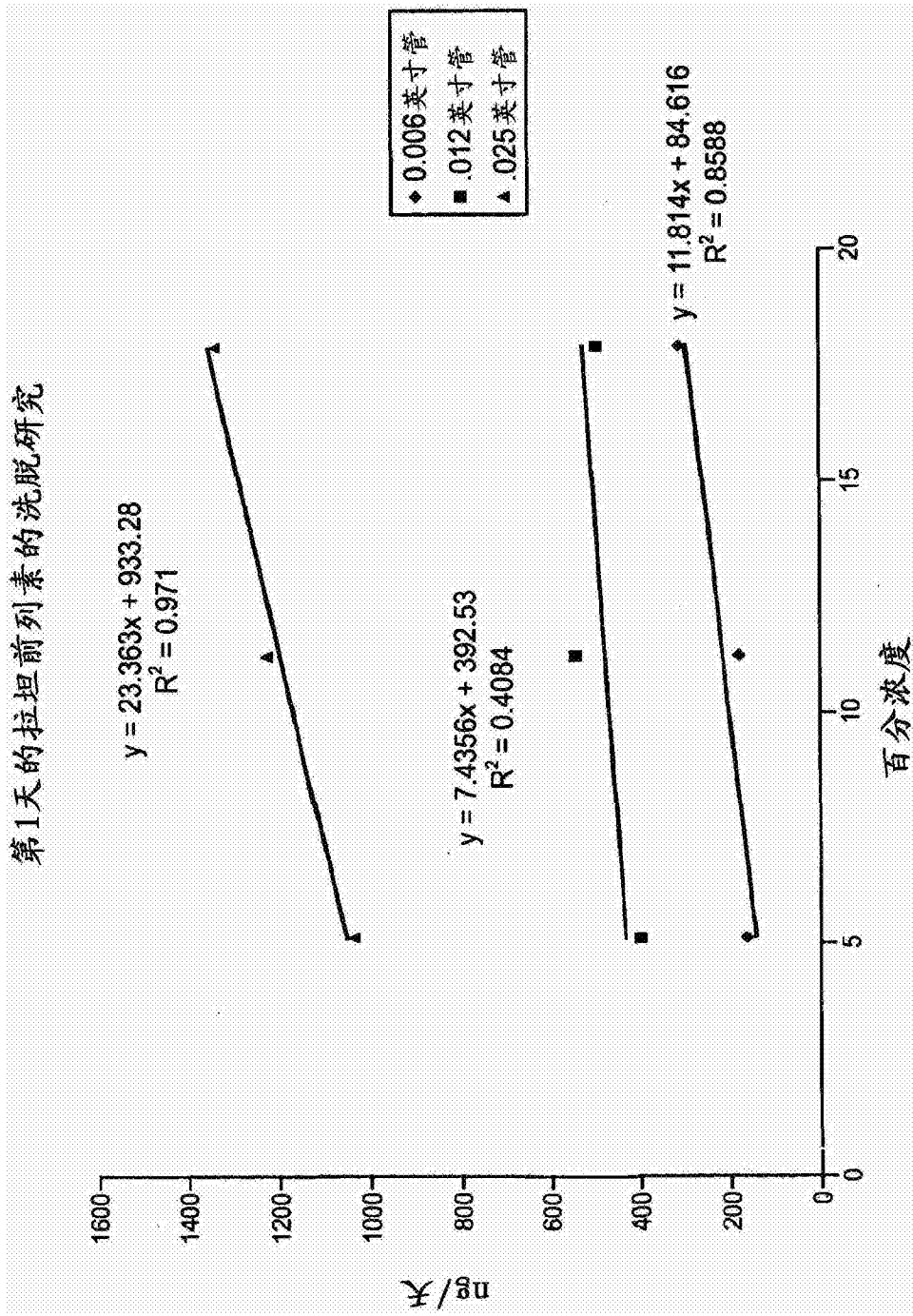


图 7A

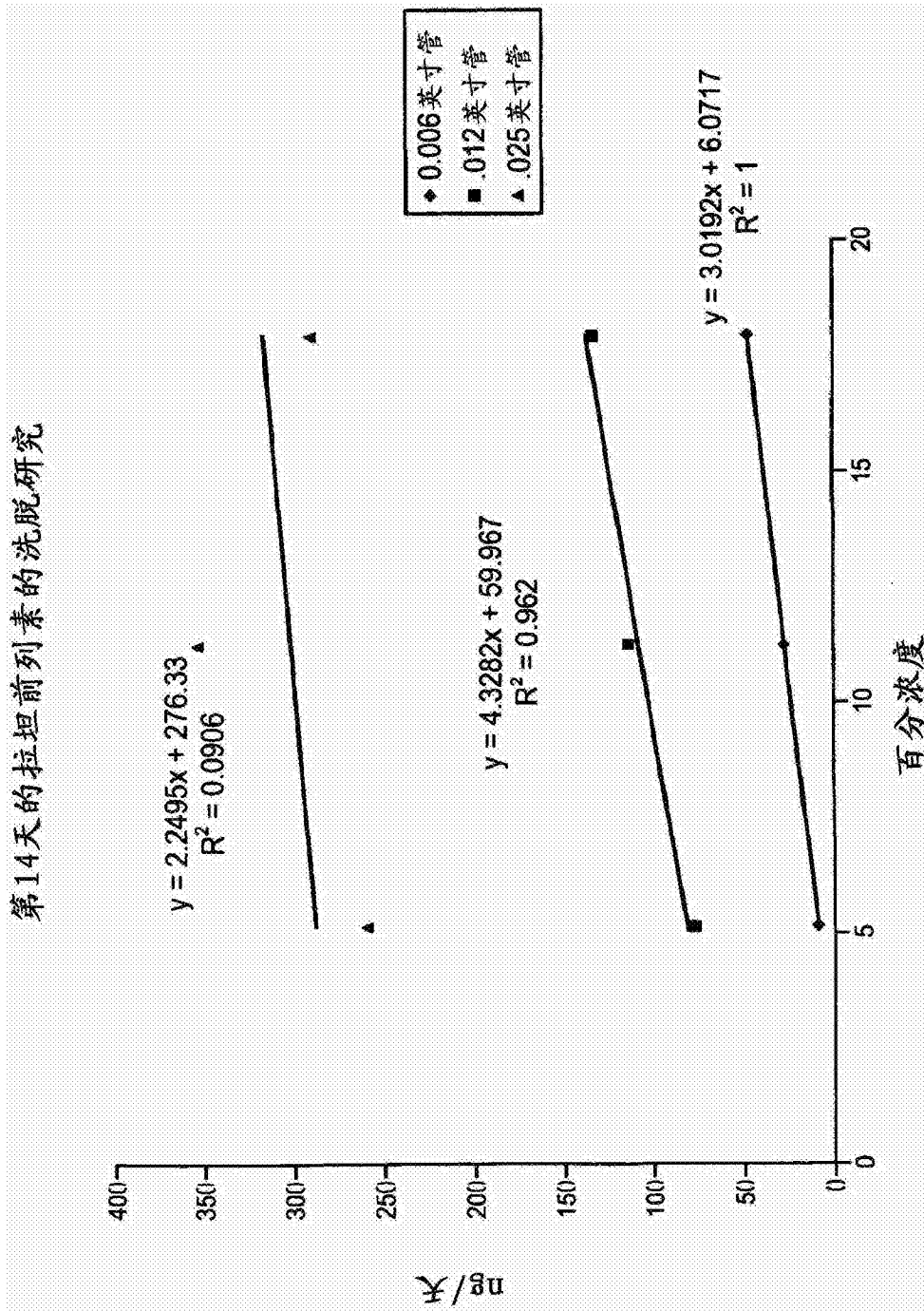


图 7B

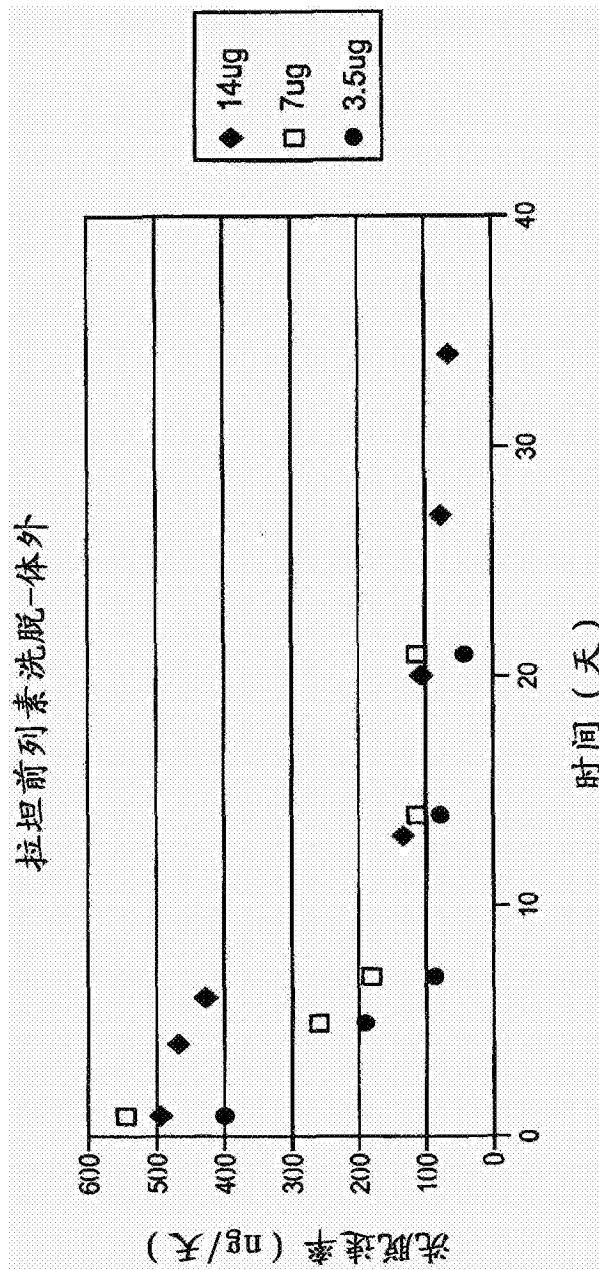


图 7C

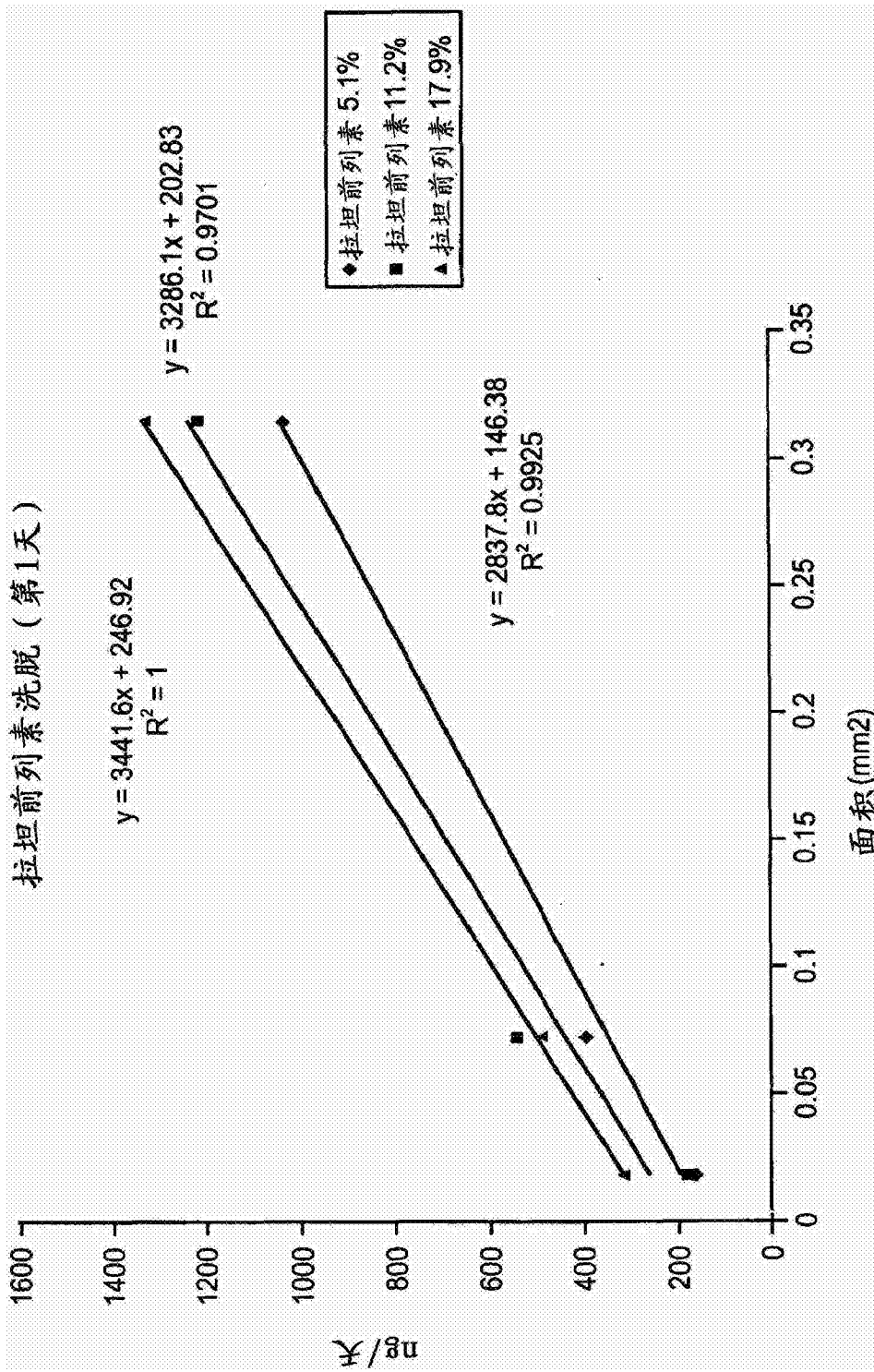


图 7D

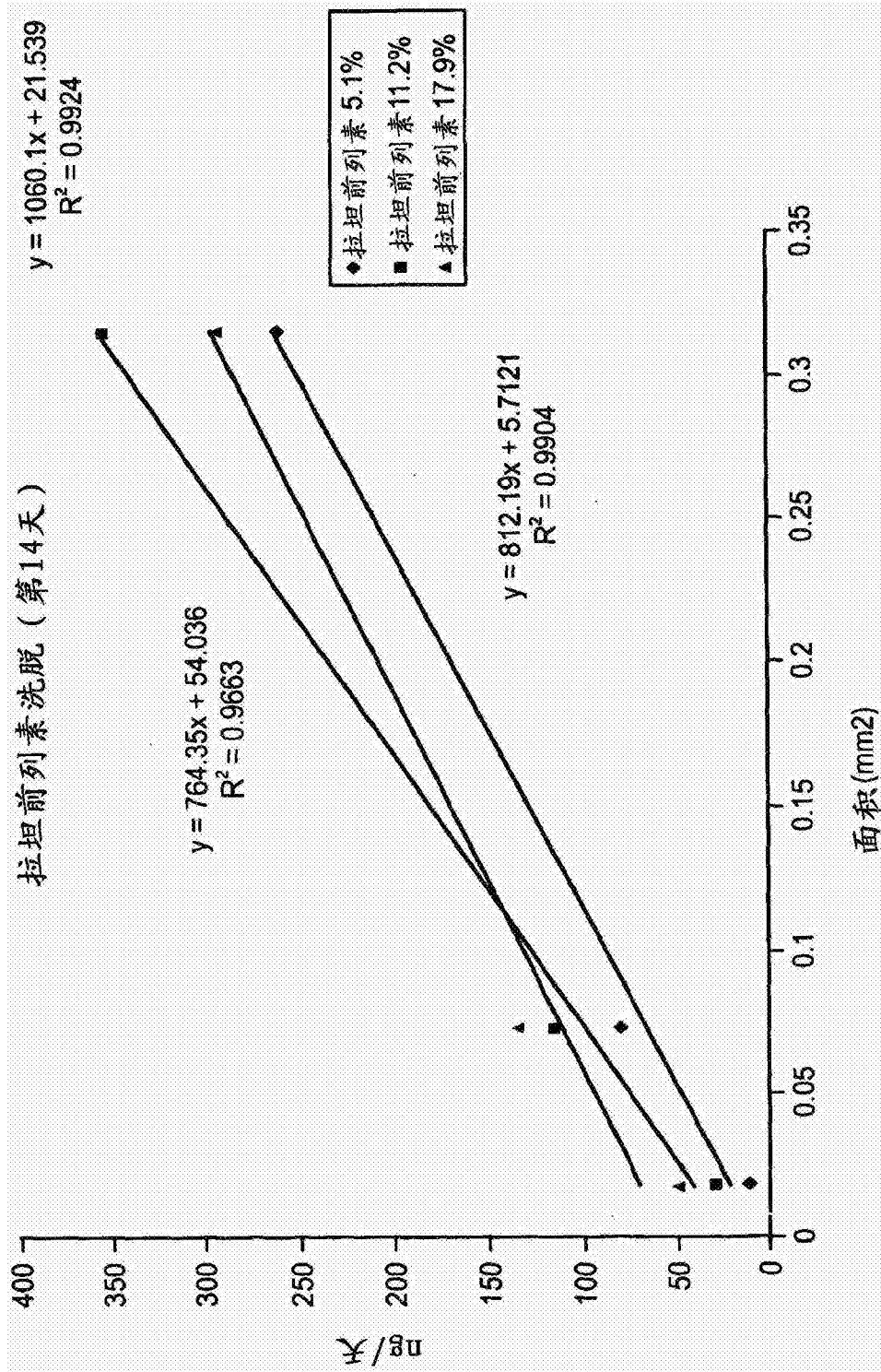


图 7E

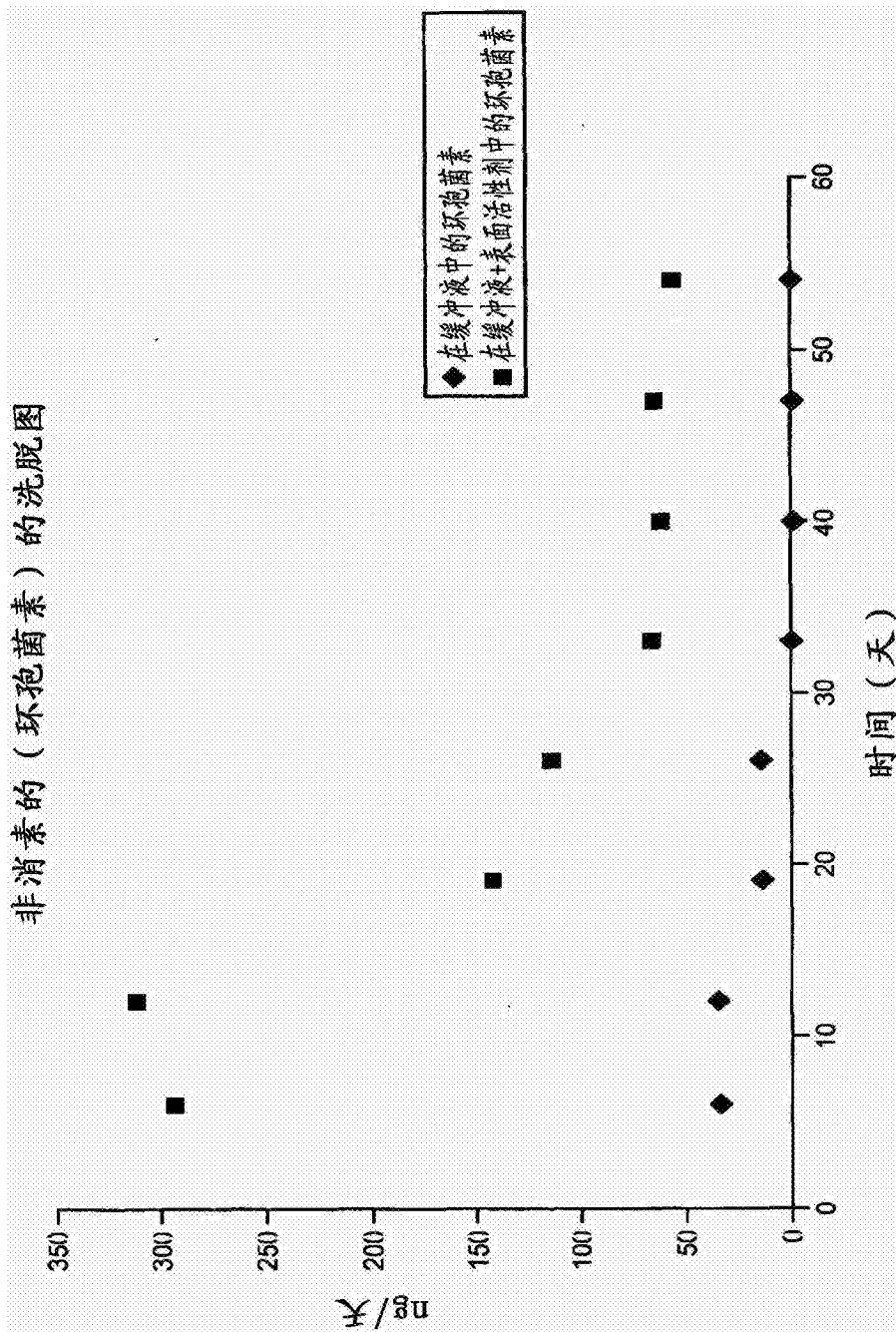


图 8

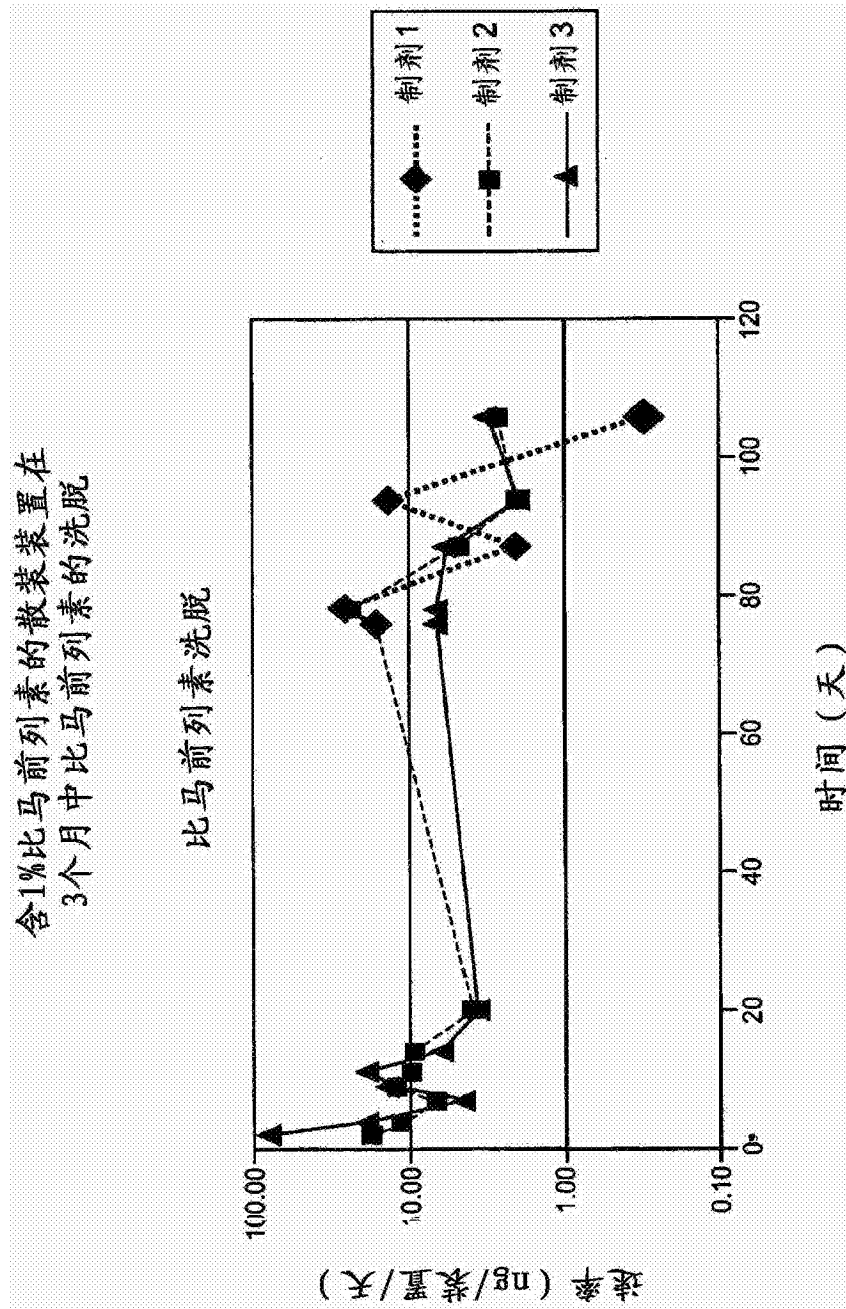


图 9

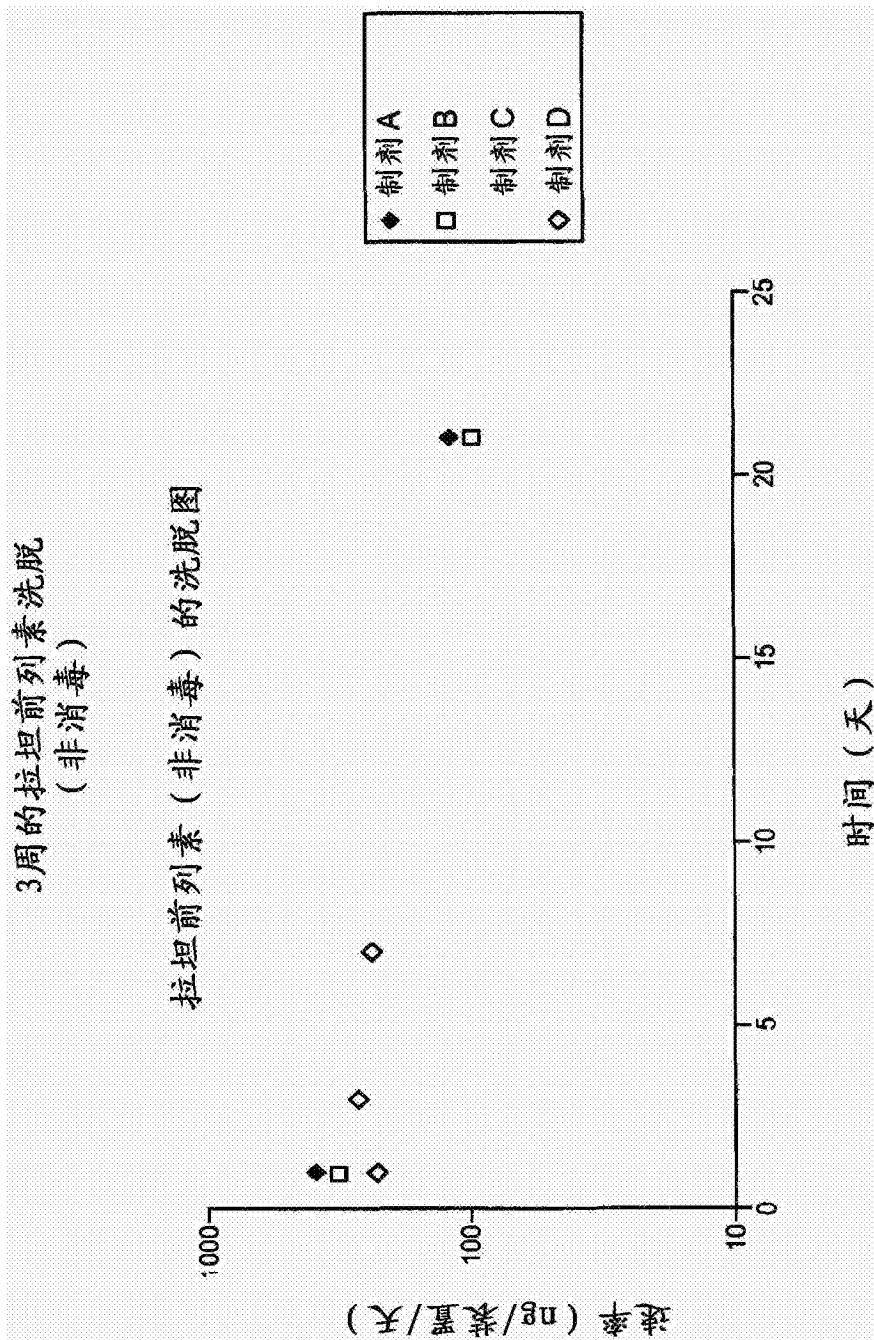


图 10

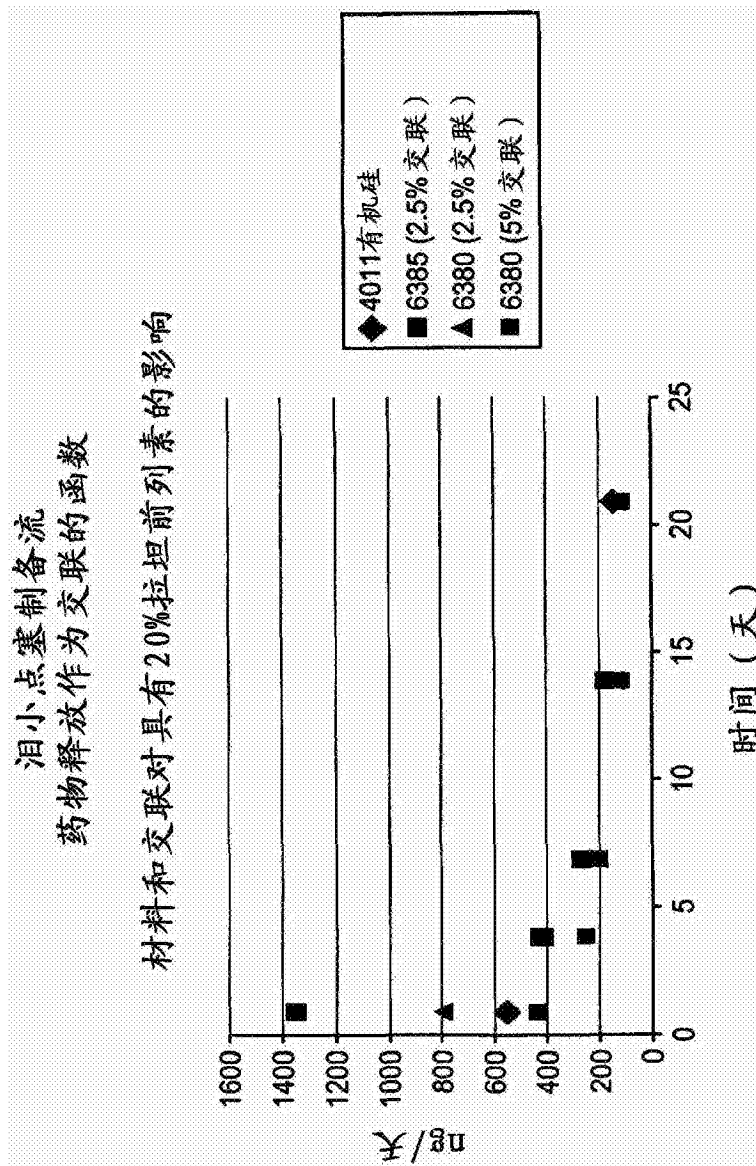


图 11A

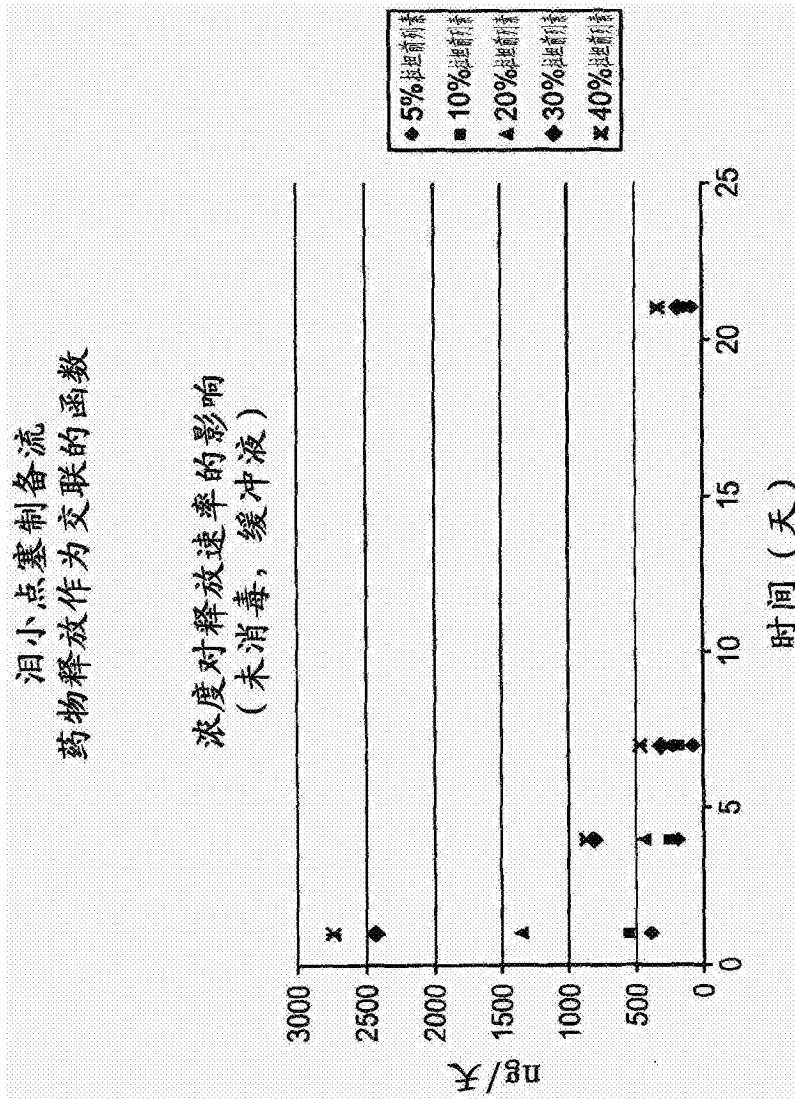


图 11B

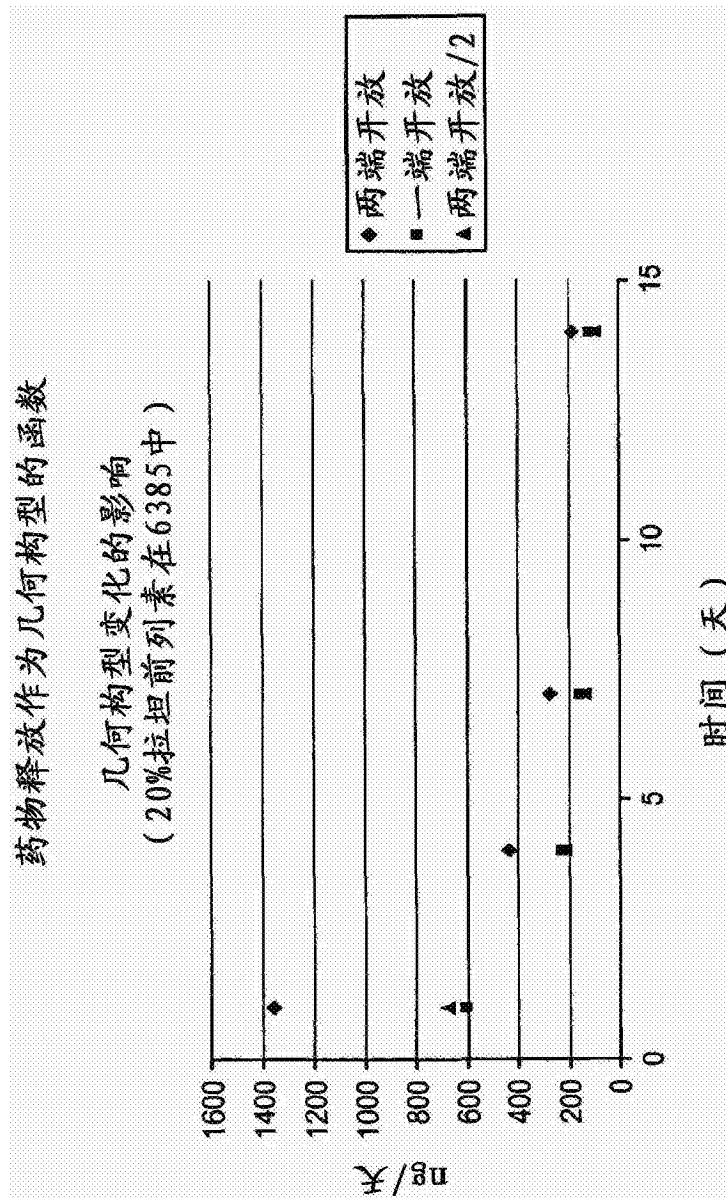


图 11C

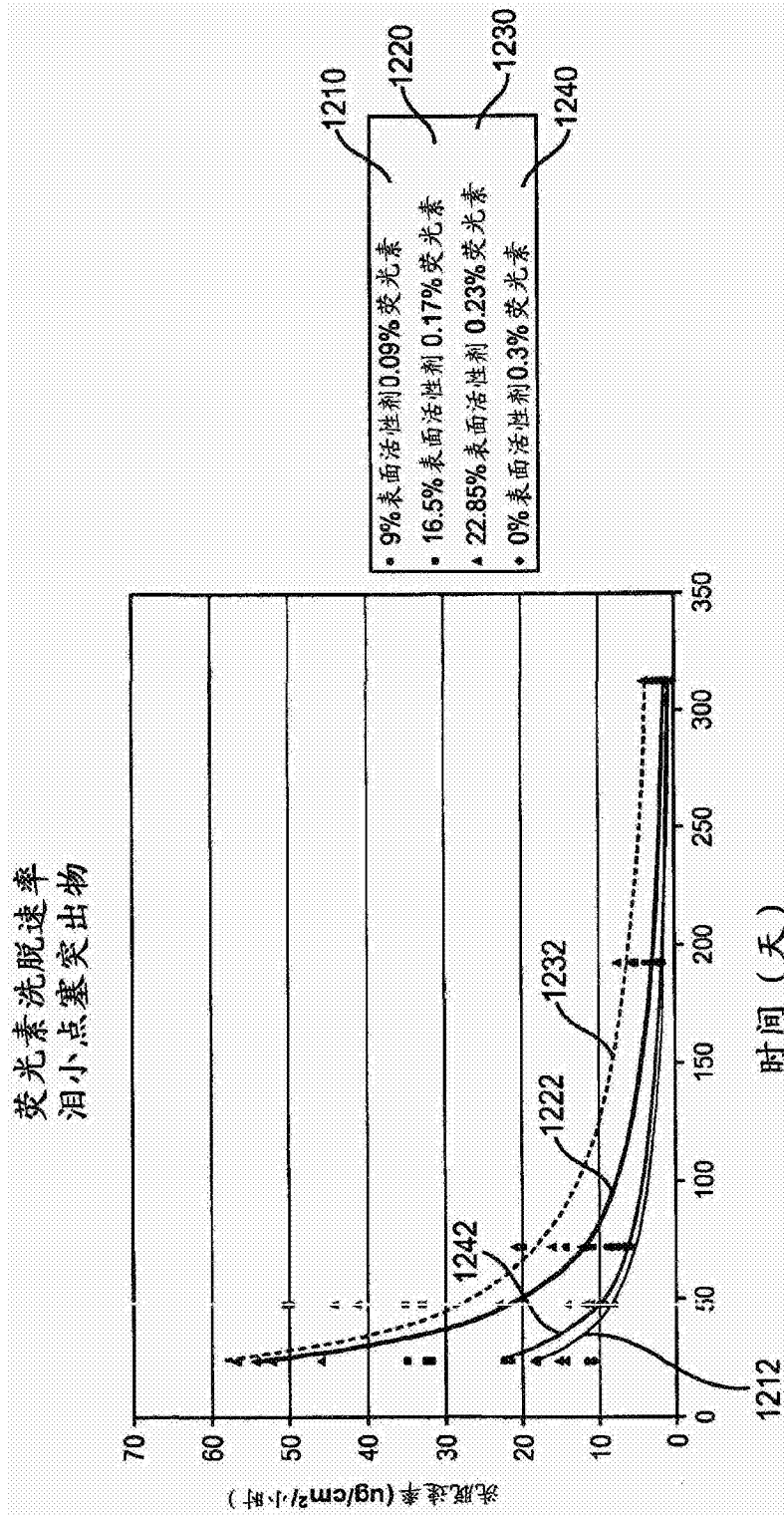


图 12

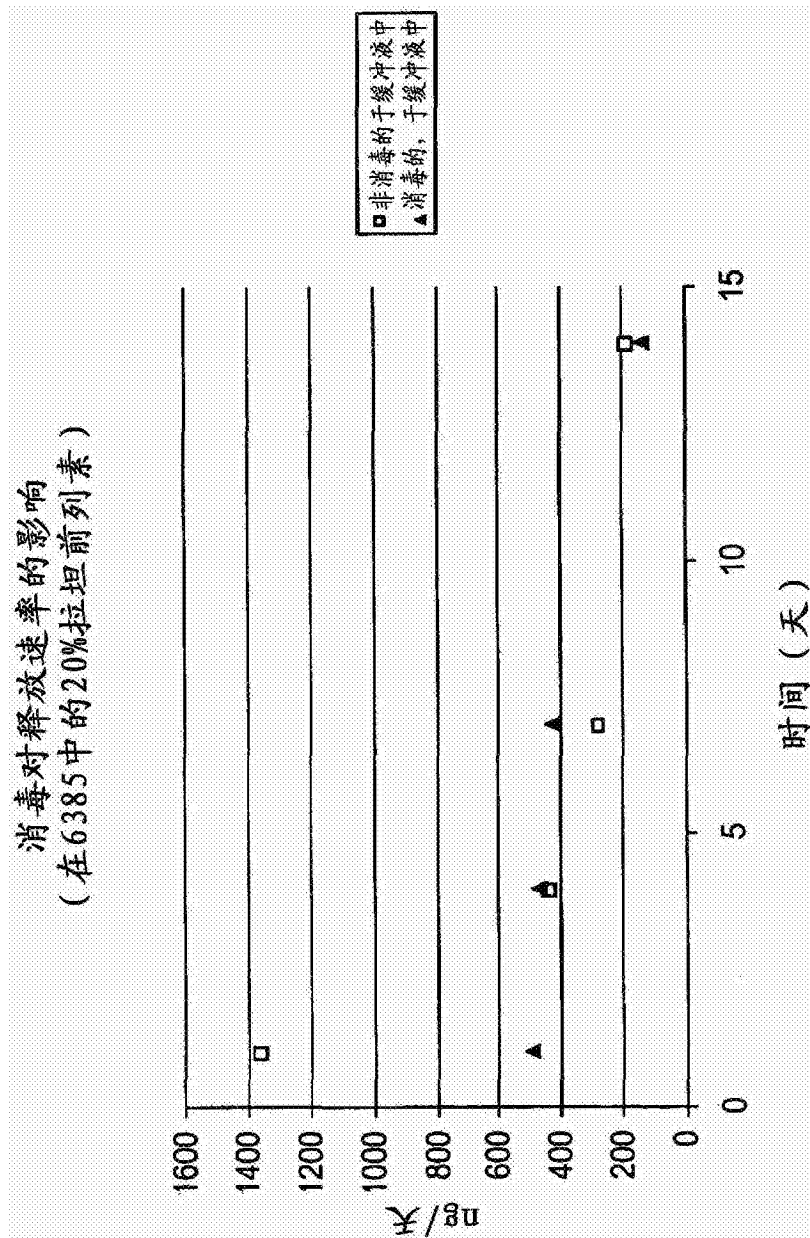


图 13

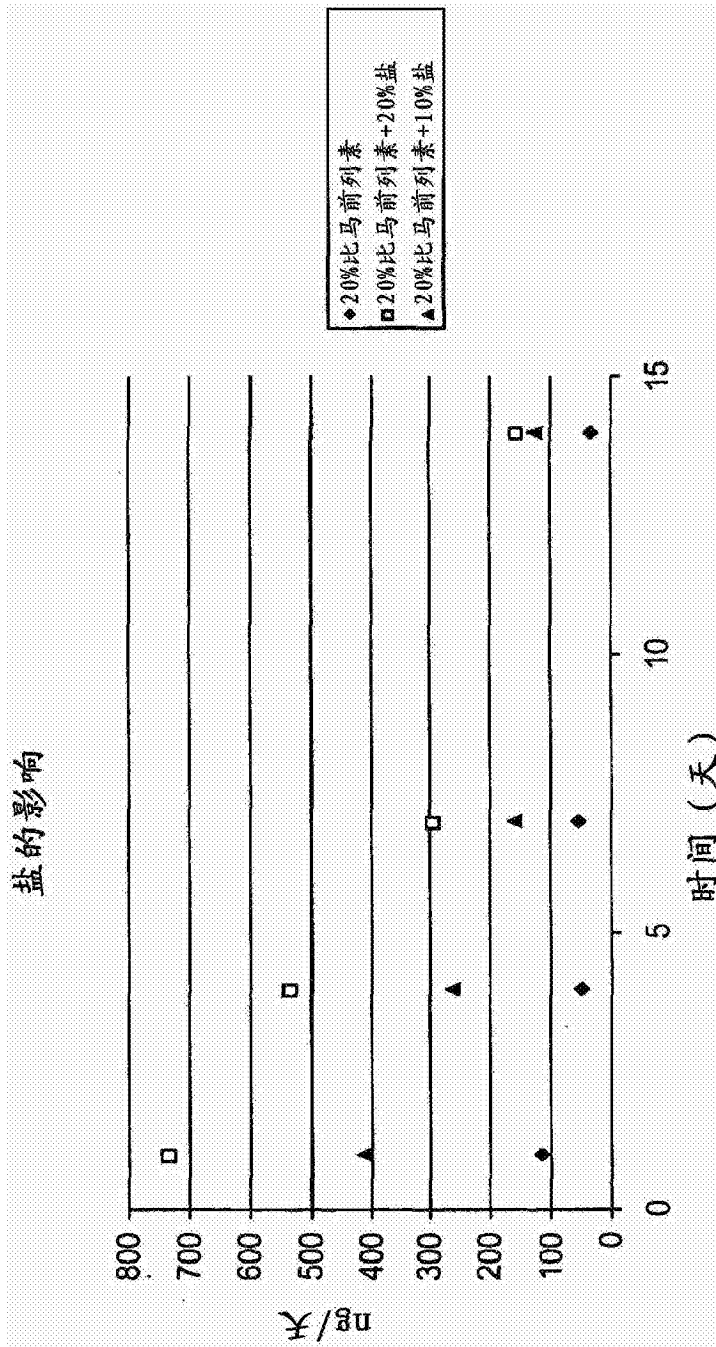


图 14

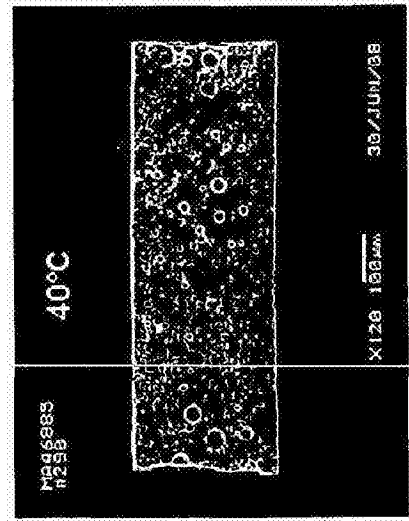


图 15A

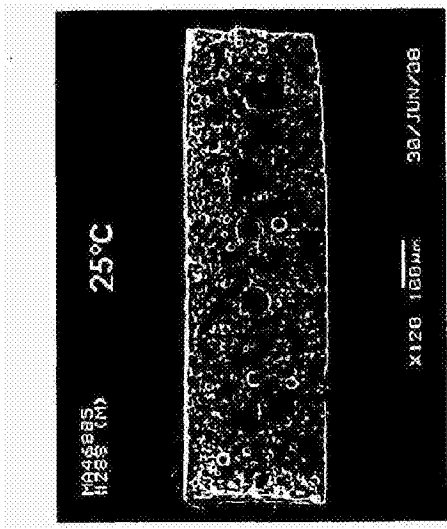


图 15B

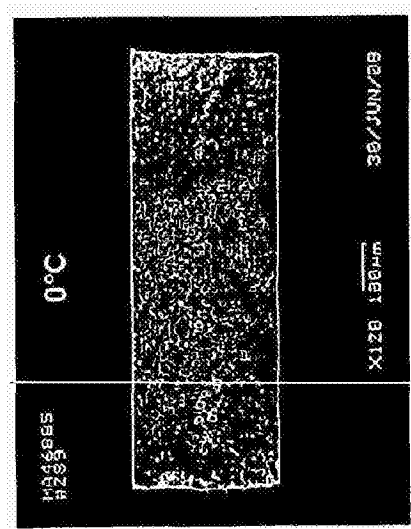


图 15C

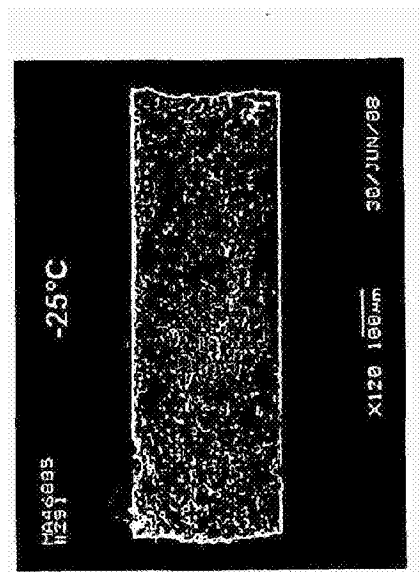


图 15D

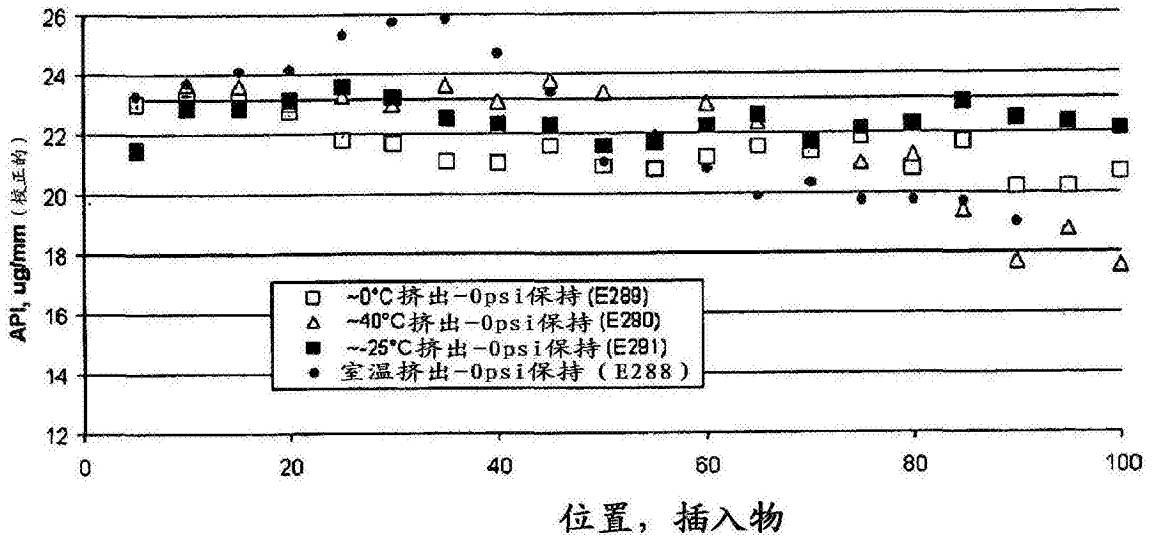


图 16

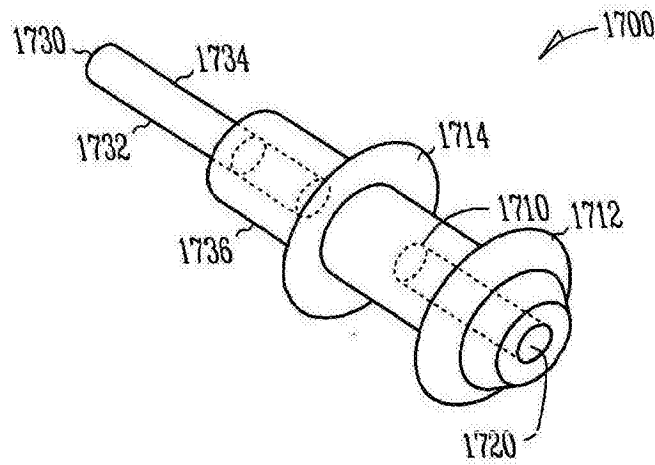


图 17

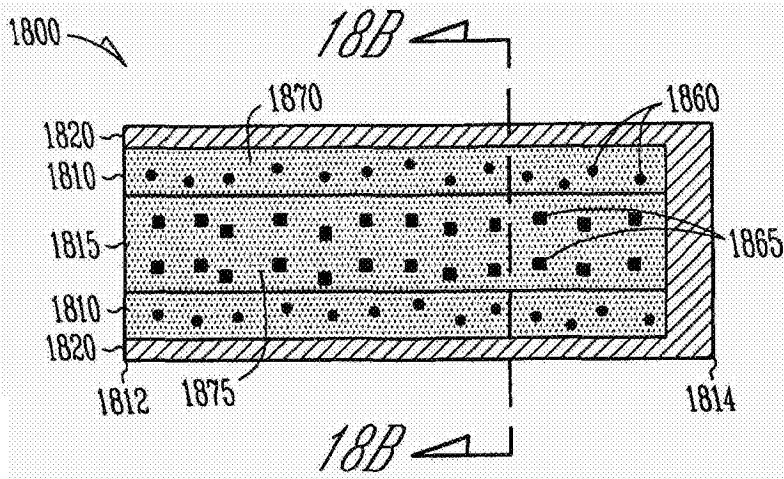


图 18A

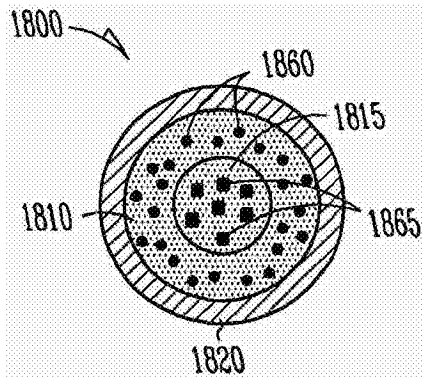


图 18B

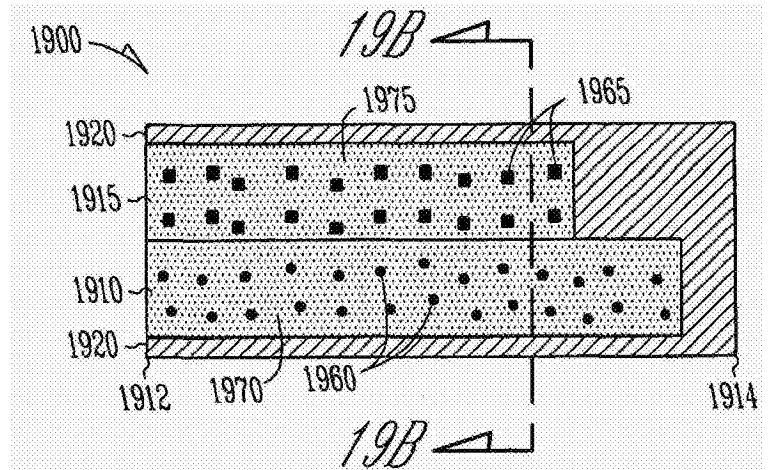


图 19A

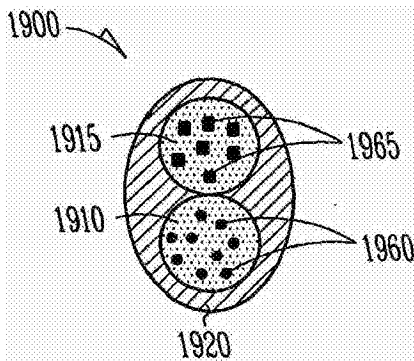


图 19B

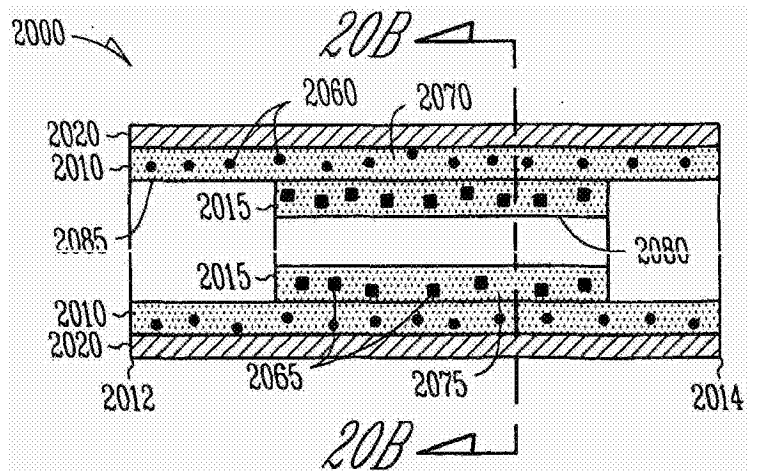


图 20A

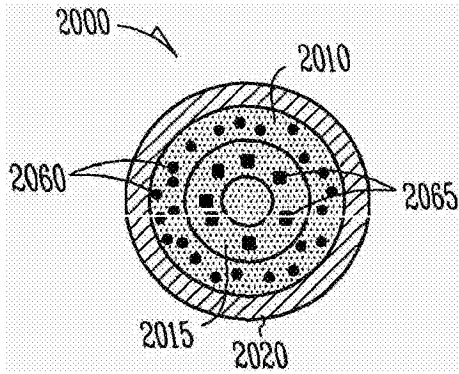


图 20B

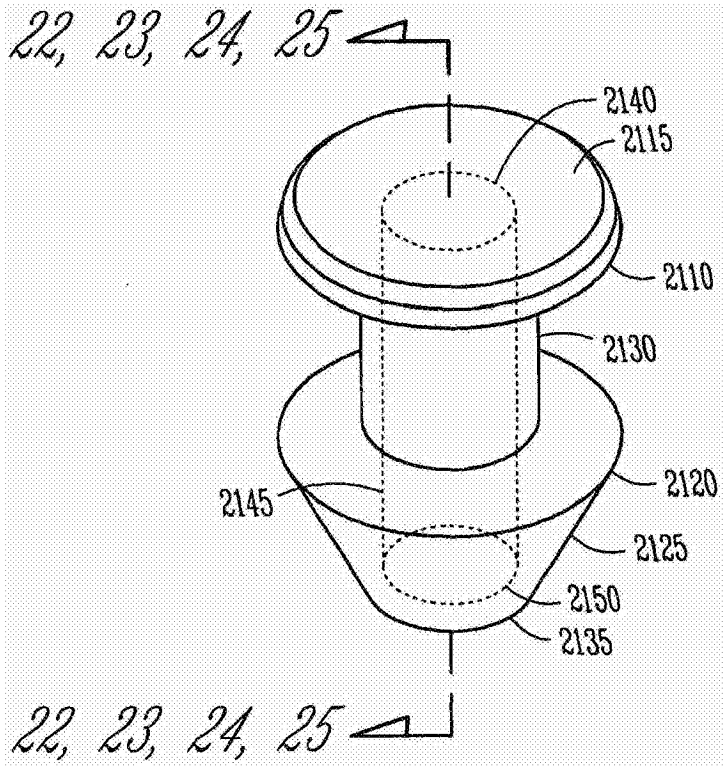


图 21

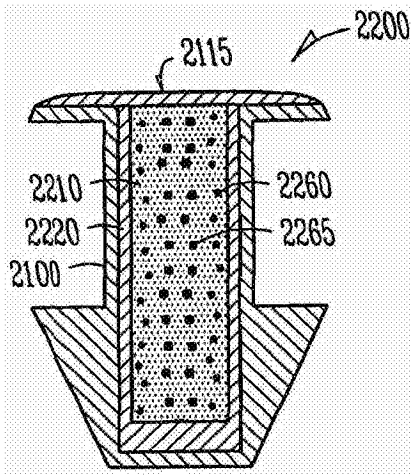


图 22

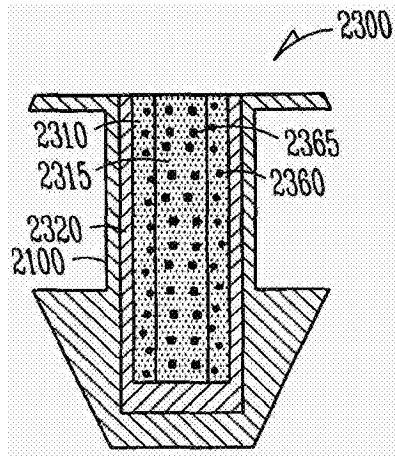


图 23

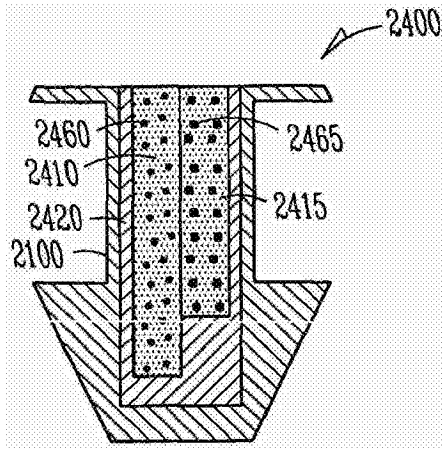


图 24

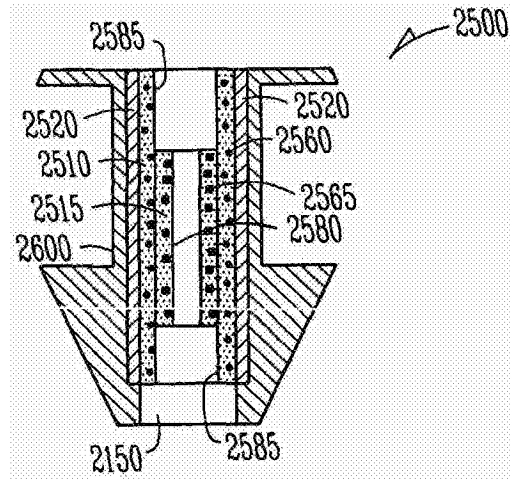


图 25

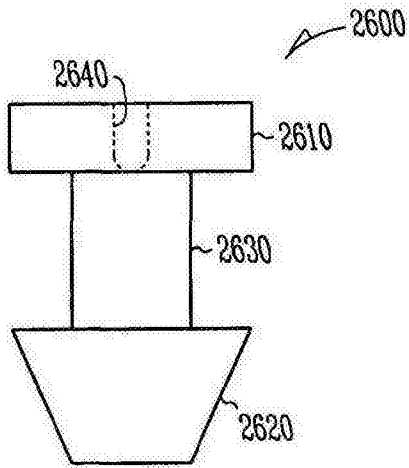


图 26A

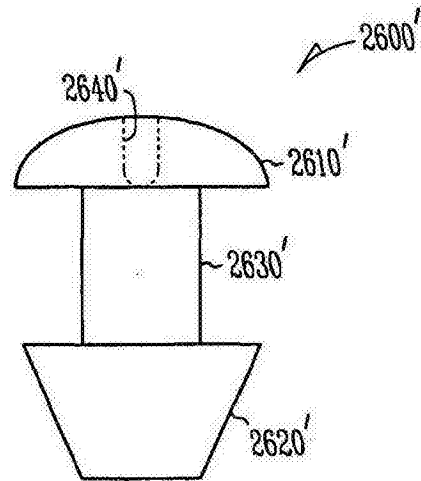


图 26B

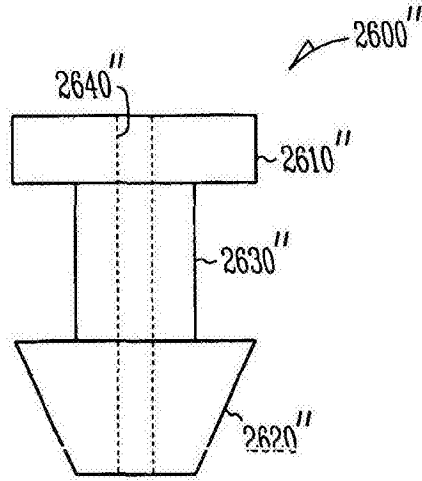


图 26C

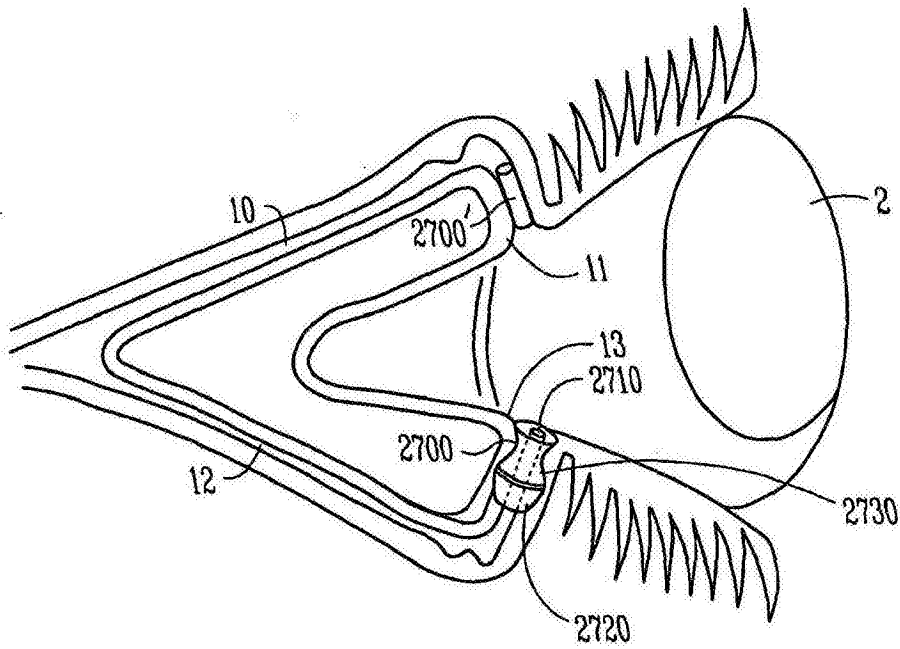


图 27

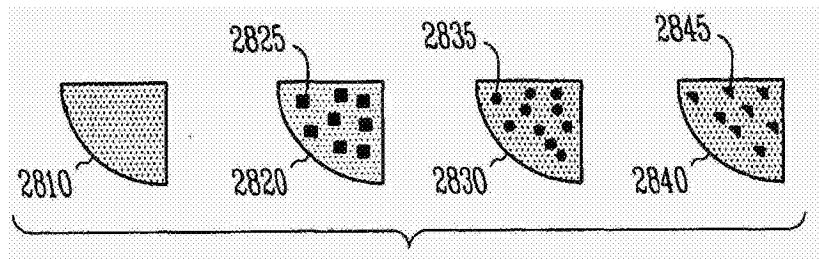


图 28

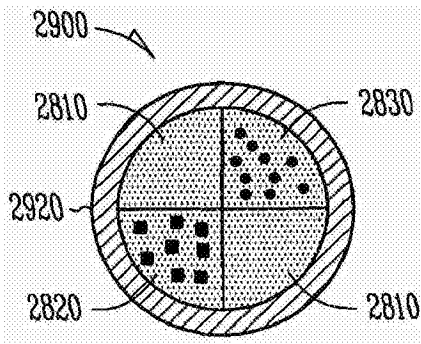


图 29A

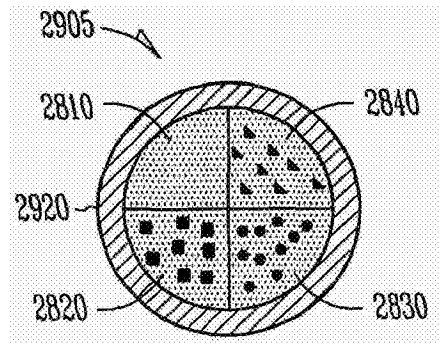


图 29B

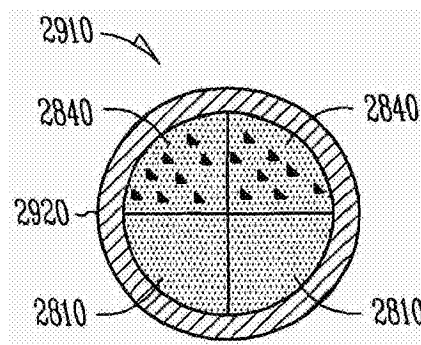


图 29C

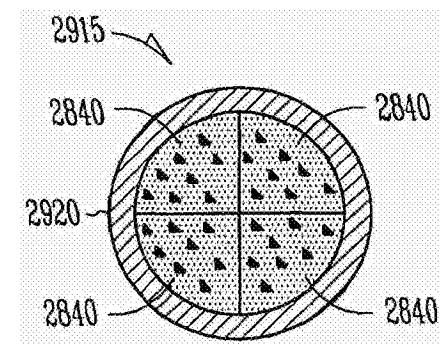


图 29D

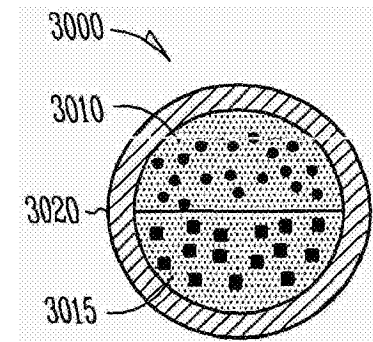


图 30A

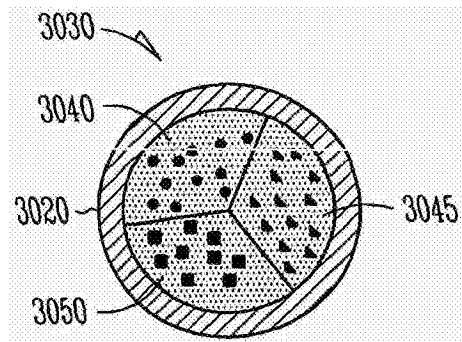


图 30B

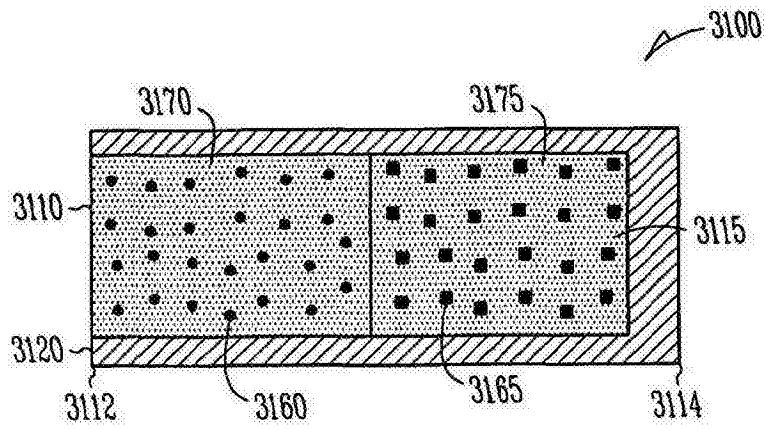


图 31

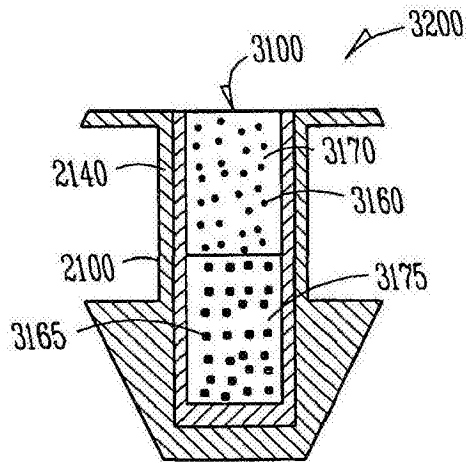


图 32

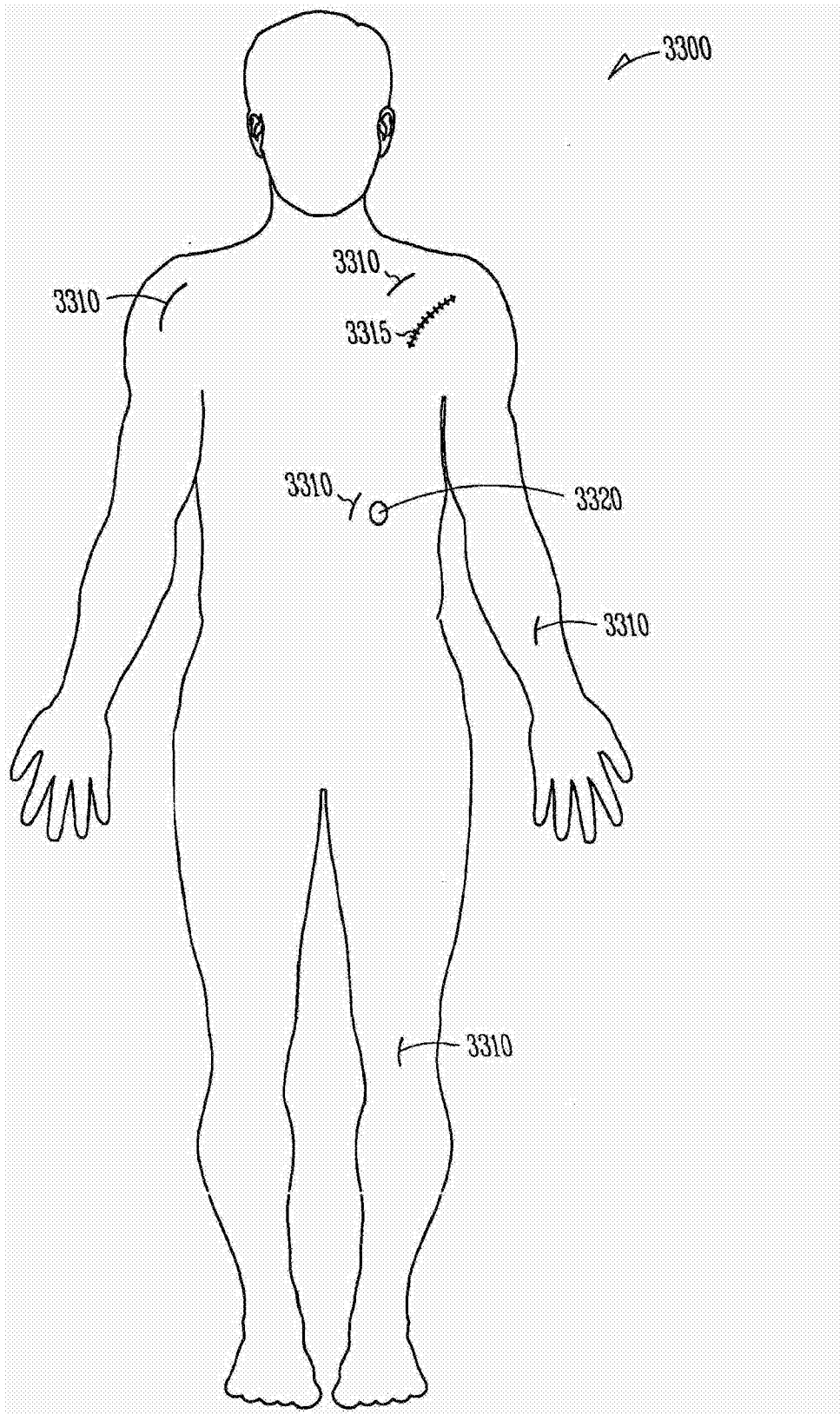


图 33

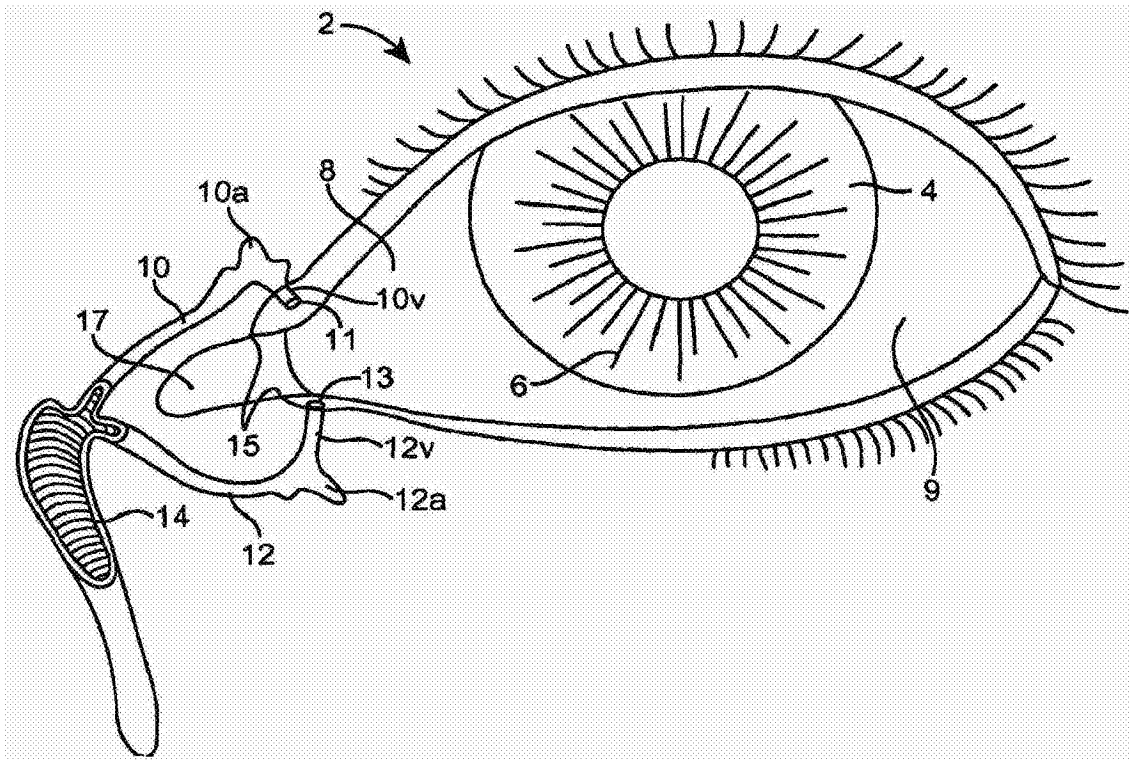


图 34

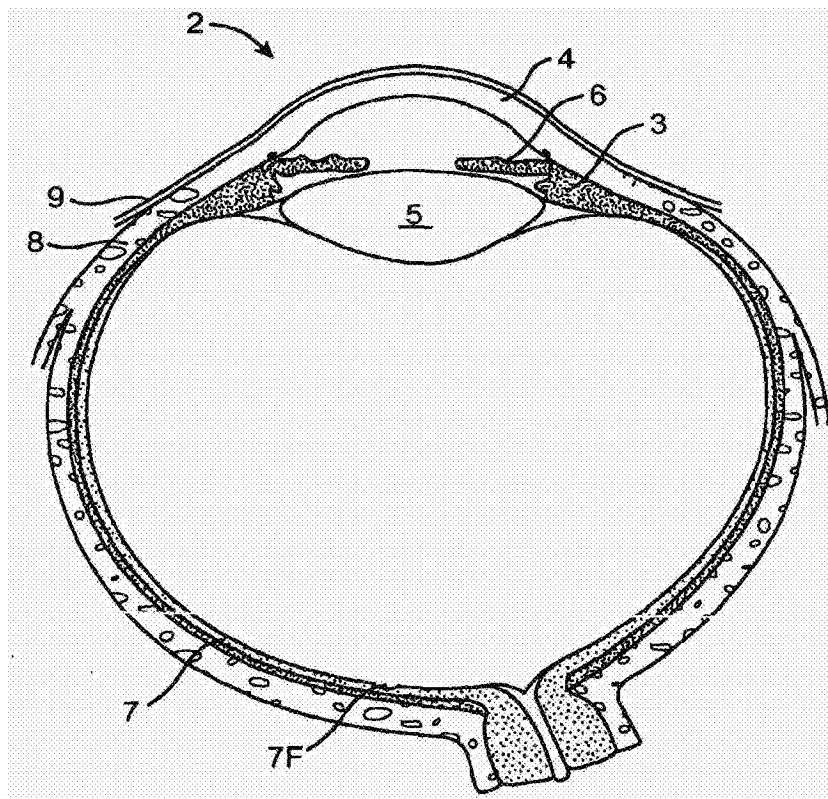


图 35

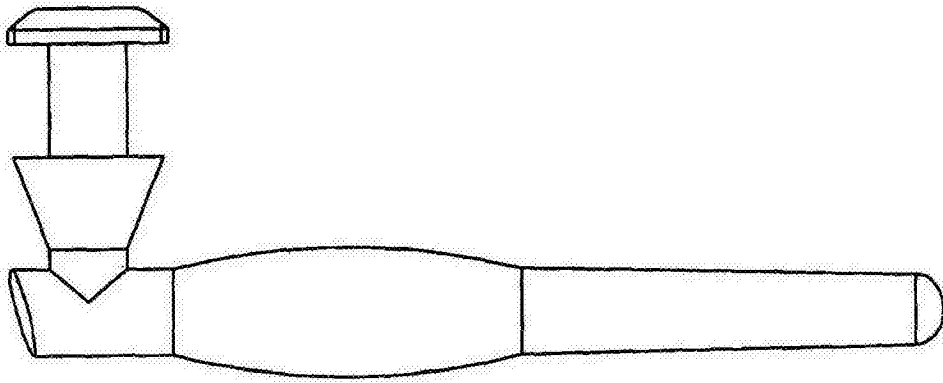


图 36