



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102014817 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 200980116887. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 05. 07

A61F 9/007(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/051085 2008. 05. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/043139 2009. 05. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02009/137673 EN 2009. 11. 12

(71) 申请人 庄臣及庄臣视力保护公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 Z·李 M·J·特雷扎

M·J·博尔吉亚 A·纳坦

B·A·科尔德伦

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 林毅斌

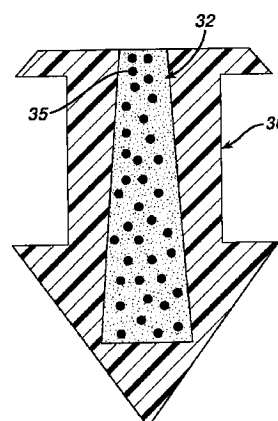
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 8 页

(54) 发明名称

用于控释活性剂的眼科装置

(57) 摘要

本发明提供了用于将活性剂以可控方式递送至眼部的装置。在本发明所述的装置中,所述活性剂以连续或不连续的浓度梯度存在于所述装置中。



1. 一种眼科装置，包括：具有第一末端和第二末端的主体；在所述两个末端间延伸的表面；包含在所述主体内的贮存器，其中所述贮存器包括至少一个开口、含活性剂材料和活性剂，其中所述活性剂以连续或不连续的浓度梯度存在于所述含活性剂材料中。

2. 根据权利要求 1 所述的装置，其中所述装置为泪点塞。

3. 根据权利要求 2 所述的装置，其中所述含活性剂材料包含聚（ ϵ -己内酯）和乙烯-醋酸乙烯。

4. 根据权利要求 3 所述的装置，其中所述聚（ ϵ -己内酯）和乙烯-醋酸乙烯均以约 50 重量%的量存在。

5. 根据权利要求 1 或 3 所述的装置，其中所述含活性剂材料采用一个或多个纤维或纤维状结构的形式。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述装置还包括调释元件，所述调释元件选自可生物降解的半渗透膜、不可生物降解的半渗透膜、孔以及它们的组合。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的装置，其中所述含活性剂材料还包括含具有较低浓度活性剂的第一材料的外段和含具有较高浓度活性剂的第二材料的内段，其中所述第一材料对所述活性剂的渗透率小于所述第二材料的所述渗透率。

8. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的装置，其中所述含活性剂材料还包含相分离内含物、破稳内含物或稳定内含物中的一者或多者。

9. 一种眼科装置，包括：具有第一末端和第二末端的主体；在所述两个末端间延伸的表面；包含在所述主体内的锥形贮存器，其中所述贮存器包括至少一个开口、含活性剂材料和活性剂，其中所述活性剂以连续或不连续的浓度梯度存在于所述含活性剂材料中。

10. 根据权利要求 9 所述的装置，其中所述装置为泪点塞。

11. 根据权利要求 10 所述的装置，其中所述含活性剂材料包含聚（ ϵ -己内酯）和乙烯-醋酸乙烯。

12. 根据权利要求 10 所述的装置，其中所述聚（ ϵ -己内酯）和乙烯-醋酸乙烯均以约 50 重量%的量存在。

13. 根据权利要求 10 所述的装置，其中所述含活性剂材料采用一个或多个纤维或纤维状结构的形式。

14. 根据权利要求 9 所述的装置，其中所述装置还包括调释元件，所述调释元件选自可生物降解的半渗透膜、不可生物降解的半渗透膜、孔以及它们的组合。

15. 根据权利要求 9 所述的装置，其中所述含活性剂材料还包括含具有较低浓度活性剂的第一材料的外段和含具有较高浓度活性剂的第二材料的内段，其中所述第一材料对所述活性剂的渗透率小于所述第二材料的所述渗透率。

16. 根据权利要求 9 所述的装置，其中所述含活性剂材料还包含相分离内含物、破稳内含物或稳定内含物中的一者或多者。

用于控释活性剂的眼科装置

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于 2008 年 5 月 7 日提交的美国临时申请 No.61/051,085 的优先权。

技术领域

[0003] 本发明涉及适于将物质递送至眼部、鼻部和喉部中一者或多者的装置。具体地讲，本发明涉及能够在一段时间内以可控方式递送一种或多种活性剂的装置。

背景技术

[0004] 活性剂常常被施用到眼部以治疗眼病。用于将活性剂递送至眼部的常规方法涉及局部施用到眼部表面。在正确配制的情况下，局部施用的活性剂可穿透角膜并在眼内升高至治疗浓度，因此眼部特别适合进行局部施用。治疗眼病的活性剂可以口服或通过注射给药，但这样的给药途径是不利的，因为在口服时，到达眼部的活性剂可能浓度太低而无法产生期望的药效，并且明显的全身副作用会带来使用上的不便，注射则会带来感染风险。

[0005] 大多数眼部活性剂通常使用眼药水局部递送，而眼药水虽然在一些应用中有效，但却效率低下。当一滴眼药水滴入眼部时，会充满结膜囊（眼部与眼睑之间的囊），使得由于眼药水从眼睑边缘溢出到脸颊而损失很大一部分药水。此外，保留在眼表面的很大一部分眼药水会进入泪点，从而稀释药物浓度。

[0006] 已经知道使用可插入患者眼部的一个或多个孔口（如泪点）的装置来递送活性剂。使用这类装置递送药剂的一个缺点是，大量药剂可能在装置插入眼部后以最初的大剂量递送，而不是随时间推移更为连续地递送。

附图说明

[0007] 图 1 为本发明的第一实施例。

[0008] 图 2 为本发明的第二实施例。

[0009] 图 3 为本发明的第三实施例。

[0010] 图 4 为活性剂随时间释放的坐标图。

[0011] 图 5 为均匀浓度的浓度和通量图。

[0012] 图 6 为具有两根纤维的泪点塞（punctal plug）的浓度和通量图。

[0013] 图 7 为具有三根纤维的泪点塞的浓度和通量图。

[0014] 图 8 为本发明的第四实施例。

[0015] 图 9 为图 8 所示泪点塞的浓度和通量图。

具体实施方式

[0016] 本发明提供了用于以可控方式递送活性剂至眼部的装置及其制备方法。因此，

在一个实施例中，本发明包括眼科装置，该装置包括下列部分、由下列部分组成或基本上由下列部分组成：具有第一末端和第二末端的主体；在两末端间延伸的表面；包含在主体内的贮存器，其中贮存器包括至少一个开口、一种含活性剂材料和一种活性剂，或者由它们组成或基本上由它们组成，其中活性剂以连续或不连续的浓度梯度存在于含活性剂材料中。

[0017] 在一个优选的实施例中，本发明提供了可以用来向鼻泪管和眼内泪液中的一者或两者递送活性剂的泪点塞。该实施例提供了泪点塞，泪点塞包括下列部分、由下列部分组成或基本上由下列部分组成：具有第一末端和第二末端的主体；在两末端间延伸的表面；包含在主体内的贮存器，其中贮存器包括至少一个开口、一种含活性剂材料和一种活性剂，或者由它们组成或基本上由它们组成，其中活性剂以连续或不连续的浓度梯度存在于含活性剂材料中。

[0018] 如本文所用，术语“活性剂”是指能够治疗、抑制或预防疾病的试剂。示例性活性剂包括但不限于药物和营养药。优选的活性剂能够治疗、抑制或预防眼部、鼻部和喉部中的一者或多者的疾病。

[0019] 如本文所用，术语“泪点塞”是指这样的装置：其具有合适的尺寸和形状，能够分别经下泪点或上泪点插入眼睛的下泪小管或上泪小管。

[0020] 如本文所用，术语“开口”是指本发明装置的主体内的开口，该开口具有能通过活性剂的尺寸和形状。优选地，只有活性剂可通过开口。开口可以被膜、网片、格栅覆盖，也可以不进行覆盖。膜、网片或格栅可以具有多孔、半多孔、可渗透、半渗透和可生物降解中的一个或多个特点。

[0021] 本发明的装置具有其中包含含活性剂材料和活性剂的贮存器。活性剂可以分散在整个含活性剂材料中或溶解于材料中。作为另外一种选择，可以在材料中以内含物、颗粒、小滴或微胶囊的形式包含活性剂。作为另外一种选择，活性剂可以共价键合到材料中，并通过水解、酶降解等方式释放。作为另外一种选择，活性剂可以通过在材料内的方式存在于贮存器中。

[0022] 本发明发现，利用活性剂以连续浓度梯度遍布其中的含活性剂材料或利用不连续的浓度梯度，可以让活性剂以可控方式释放，即在一段时间内释放。与此相反，另一种装置在加入一定量的活性剂之后，表现出高于随时间平均释放速率的“爆发”释放或立即释放特点。

[0023] 不受任何具体理论的约束，据信，在释放活性剂所需时间内不发生明显化学降解的含活性剂材料将通过经基质扩散到装置的释放表面（即接触人的体液的含活性剂材料的表面）来释放活性剂。根据菲克定律，在每一点和每一时间，活性剂在含活性剂材料中的扩散传递或扩散通量 J 取决于局部浓度梯度、活性剂在材料中的扩散率 D 和装置横截面几何形状的空间变化。

[0024] 通过在含活性剂材料的一个位置相对于另一个位置设置更多活性剂，可以控制局部梯度。例如，浓度分布可为从材料一端至另一端的连续梯度。作为另外一种选择，基质可以具有不连续梯度，即一段材料具有第一浓度，而在相邻的一段基质内，浓度急剧变为不同的第二浓度。通过改变含活性剂材料的化学组成、孔隙度和结晶度中的一者或多者，也可以在空间上控制活性剂的扩散率。

[0025] 另外,可以利用材料横截面几何形状的空间变化来控制扩散率。例如,如果材料采用具有均匀活性剂浓度的直杆形式,则当材料开口端的面积显著小于整个材料的平均值时扩散率将减小。优选地,装置开口端的材料面积不超过材料平均横截面积(即垂直于活性剂传递所用第一维度所确定的横截面积)的二分之一。

[0026] 本领域的普通技术人员将认识到,根据局部浓度梯度、活性剂从材料的扩散率 D 和装置横截面几何形状的空间变化中的一者或多者的变化方式,可以获得多种释放分布,包括但不限于一阶式、二阶式、两相式、脉冲式等。例如,活性剂浓度和扩散率中的一者或两者可以从含活性剂材料的表面向中心增加,以实现更多的初始释放。作为另外一种选择,上述一者或两者可以增大或减小,然后在材料内再次增大,以实现脉冲释放分布。通过改变局部浓度梯度、活性剂从材料的扩散率 D 和装置横截面几何形状的空间变化实现多种释放分布的能力使得不必要在装置中设置限速隔膜。

[0027] 本发明的装置包括位于主体内的贮存器,该贮存器包含至少一种含活性剂材料。主体优选地不可渗透活性剂,也就是说,只有微量活性剂可穿过主体,并且主体具有至少一个可从中释放活性剂的开口。本发明装置中可用的含活性剂材料为能够包含活性剂的任何材料,该材料不会改变活性剂的化学特性,并且在设置为接触眼药水时不会明显化学降解或物理溶解。优选地,含活性剂材料为不可生物降解的,也就是说,该材料在接触哺乳动物体内通常存在的生物活性物质时不会显著降解。另外,含活性剂材料能够通过扩散、降解或水解中的一种或多种方式释放活性剂。优选地,含活性剂材料为聚合材料,即由一种或多种聚合物制成的材料。

[0028] 当含活性剂材料与活性剂组合时,该材料还可以包含不溶于水、不可生物降解、但可扩散活性剂的一种或多种材料。例如,当含活性剂材料为聚合材料时,该材料可以由不溶于水且不可生物降解的一种或多种聚合物组成。

[0029] 用于含活性剂材料的合适聚合材料包括但不限于疏水和亲水性可吸收和不可吸收聚合物。合适的疏水性不可吸收聚合物包括但不限于乙烯-乙烯醇(“EVA”)、氟化聚合物(包括但不限于聚四氟乙烯(“PTFE”)和聚偏氟乙烯(“PVDF”))、聚丙烯、聚乙烯、聚异丁烯、尼龙、聚氨酯、聚丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、聚乙烯棕榈酸酯、聚乙烯硬脂酸酯、聚乙烯肉豆蔻酸酯、氰基丙烯酸酯、环氧树脂、硅树脂、它们与疏水或亲水性单体的共聚物、以及它们与亲水或疏水性聚合物和赋形剂的共混物。

[0030] 可用于本发明的亲水性不可吸收聚合物包括但不限于交联聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚(丙二醇)、聚(乙烯醇)、聚(羟基乙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯)、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚丙烯酸、聚(乙基唑啉)、和聚(二甲基丙烯酰胺)、它们与疏水或亲水性单体的共聚物、以及它们与亲水或疏水性聚合物和赋形剂的共混物。

[0031] 可用的疏水性可吸收聚合物包括但不限于脂族聚酯、衍生自脂肪酸的聚酯、聚(氨基酸)、聚醚酯、聚酯酰胺、聚亚烷基草酸酯、聚酰胺、聚(亚胺基碳酸酯)、聚碳酸酯、聚正酯、聚氧杂酯、聚酰胺酯、含聚氧杂酯胺基、磷酸酯、聚(酸酐)、聚丙烯延胡索酸酯、聚磷腈、以及它们的共混物。可用的亲水性可吸收聚合物的实例包括但不限于多糖和碳水化合物(包括但不限于交联海藻酸盐、透明质酸、葡聚糖、果胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、结冷胶、瓜耳胶、硫酸角质素、硫酸软骨素、硫酸皮肤素)、蛋白质(包括但不限于胶原、明胶、纤维蛋白、白蛋白和卵白蛋白)和磷脂(包括但不限于磷

酸胆碱衍生物和聚磺酸甜菜碱)。

[0032] 更优选地, 含活性剂材料为聚合材料聚己内酯。更优选地, 该材料为聚(ϵ -己内酯)和分子量在约 10,000 和 80,000 之间的乙烯-醋酸乙烯。按聚合材料的总重量计, 使用了约 0 至约 100 重量%的聚己内酯和约 100 至约 0 重量%的乙烯-醋酸乙烯, 优选的是聚己内酯和乙烯-醋酸乙烯各使用约 50 重量%。

[0033] 所用聚合材料的纯度优选地大于约 99%, 活性剂的纯度优选地大于约 97%。本领域普通技术人员将认识到, 混合过程中, 进行混合的条件需要考虑活性剂的特性, 以确保该方法不会使活性剂降解。聚己内酯和乙烯-醋酸乙烯优选地与所需活性剂或试剂组合、微混合, 然后共挤出。

[0034] 在一个优选的实施例中, 含活性剂材料为与至少一种活性剂组合以形成一种或多种纤维或纤维状结构的聚合材料, 其中纤维的尺寸可以基本上为贮存器的尺寸或小于贮存器的尺寸。一种或多种纤维或纤维状结构可以通过主体上的开口插入贮存器, 因此, 纤维或纤维状结构可以具有适合插入开口的尺寸和形状。在装置为泪点塞的实施例中, 纤维或纤维状结构优选地具有约 0.5 至约 5mm 的长度和 0.05 至约 2mm 的直径。更优选地, 纤维的尺寸使得纤维牢固地贴合在贮存器内, 并且在装置用于佩戴者眼内时保持在贮存器内。在本发明的任何装置中, 纤维可以为对称或非对称的, 具体取决于贮存器的形状。贮存器的内壁可以大致光滑, 或者可以包括有助于将纤维保持在贮存器内的特征, 这些特征包括但不限于在内壁上具有带凹槽的表面、压痕、粗糙度等。

[0035] 作为另外一种选择, 含活性剂或试剂的纤维可以被成形, 并且将装置铸造在纤维周围。作为另外一种选择, 可以将纤维和活性剂以熔融形式给药到泪点塞贮存器, 并允许其固化。作为另外一种选择, 可以将聚合物和活性剂以溶液形式引入。该溶液可以包含适合通过辐射、氧化还原和热自由基聚合中的一种或多种方式交联的单体、预聚物等。作为另外一种选择, 可以在插入装置之前或之后简单地将纤维浸入活性剂。在使用一种以上纤维的情况下, 每种纤维可具有与其他纤维中的一者或多者不同的横截面形状或直径。

[0036] 参见图 1, 示出了本发明的装置泪点塞 10。泪点塞 10 具有主体 11, 该主体具有包含至少一个开口 16 的贮存器 12。就本发明而言, 泪点塞底部为插入时首先插入泪小管的那部分泪点塞, 顶部则为泪点塞的相对端。任选且优选地, 如图所示, 泪点塞底部包括放大部分。同样任选且优选地, 如图所示, 顶部可包括围环 14。围环是泪点塞的一部分, 该部分从主体一端向外径向延伸足够多, 并具有合适的尺寸和形状, 使得围环的至少一部分向外延伸, 并且在将泪点塞插入泪小管之后位于泪点以外。围环通常伸出泪点塞主体之外约 0.2 至约 1mm。泪点塞在围环以下的部分插入下泪点或上泪点中的一者。放大部分和围环有利于泪点塞顶部在插入时保留在泪小管开口处或开口上方。当泪点塞用来向鼻泪管递送活性剂时, 泪点塞可以不具有围环, 以便可以在一个或两个泪小管内插入足够的深度, 从而将活性剂释放到泪囊。

[0037] 活性剂 18 包含在含活性剂材料 15 内, 释放表面 17 如图所示。如图所示, 含活性剂材料 15 包含具有浓度梯度的活性剂, 活性剂的最高浓度位于贮存器底部, 即位于泪点塞底部或附近的贮存器部分。从位于泪点塞 10 顶部的释放表面向泪点塞底部移动时, 含活性剂材料内的浓度连续而逐步地增大。

[0038] 在采用不连续梯度的实施例中，可以通过任何合适的方式形成不连续梯度。例如，可以使用一种以上的含活性剂材料。在该实施例中，各含活性剂材料可以由与各其他材料相同或不同的材料制成，并且可以具有与其他材料中的一者或多者相同或不同的尺寸和形状。各材料中的活性剂浓度可以优选地彼此不同，但在从一种含活性剂材料向另一种移动时，浓度必须有急剧的变化。作为另外一种选择，活性剂浓度在相同含活性剂材料中可以急剧变化。例如，材料的第一区域可具有较高浓度，相同材料的另一个相邻区域可具有较低浓度，仅与第二区域相邻的第三区域可具有高于第二区域的浓度。优选地，浓度差为约 5%，更优选地为 25%，最优选地为 50%。

[0039] 图 2 示出了存在不连续梯度的本发明的第二实施例。如图所示，泪点塞 20 包括内部具有开口 23 的贮存器 22。包含第一浓度的活性剂 28 的第一含活性剂材料 21 位于贮存器的最顶部，包含高于第一材料 21 的浓度的第二浓度的活性剂 28 的第二含活性剂材料 24 设置在贮存器 22 的底部。

[0040] 在存在不连续梯度的本发明的实施例中，可以使用一种以上的活性剂。例如，第一含活性剂材料可以具有与第二含活性剂材料内的活性剂不同的活性剂。

[0041] 在本发明的装置内，可以包括调释元件 (release modulating component)。调释元件可以为用来调控活性剂从泪点塞中释放的任何元件。合适的调释元件包括但不限于一个或多个可生物降解或不可生物降解的半渗透膜、一个或多个孔、或它们的组合。图 3 示出了存在不连续梯度和调释元件的本发明的第三实施例。如图所示，泪点塞 30 包括内部具有开口 34 的贮存器 32。包含第一浓度的活性剂 35 的第一含活性剂材料 33 位于贮存器的最顶部，包含第二浓度的活性剂 35 的第二含活性剂材料 36 设置在贮存器 32 的底部。如图所示，膜 31 与第一含活性剂材料 33 相邻设置，并且相对于泪点塞 30 顶部高于第一含活性剂材料 33。在更优选的实施例中，除了梯度之外，利用活性剂装载增强剂和释放增强剂中的一者或两者来控制活性剂的释放。

[0042] 在本发明的不连续梯度实施例中，可以将两个或更多个纤维段熔融或以其他方式粘合到一起。这样做的优点是，在制造过程中和药物递送装置使用过程中确保了纤维段的机械稳定性和持续的扩散接触。可以通过任何常规方法将纤维熔融或粘合到一起。例如，可以将长度约 0.75 至约 1.25mm、活性剂浓度约 50 重量%的一种聚(ε-己内酯)和乙烯-醋酸乙烯纤维插入泪点塞。然后将长度约 1.25 至约 1.75mm、药物浓度约 35%的第二聚(ε-己内酯)和乙烯-醋酸乙烯纤维插入泪点塞，以使其保留在第一纤维顶部。然后将泪点塞置于烘箱内，在约 57 至 62℃的温度下加热约 60 秒。

[0043] 除了活性剂装载分布之外或取代活性剂装载分布，可以通过含活性剂材料的降解特性和药物渗透性的空间梯度来控制释放动力学。例如，在药物释放动力学取决于材料降解速率的情况下，材料化学性质的空间降解(包括但不限于不同单体比率的聚乳酸-乙交酯共聚物、相邻聚乙交酯和聚己内酯层等)使得材料降解前锋(degradation front)经过装置时产生空间梯度和变化的释放速率。又如，材料可能首先在第一外部材料内缓慢腐蚀，然后在第二内部材料内更快速地腐蚀，以实现阶段性的释放动力学。

[0044] 在不可降解材料仅通过扩散为主的机制洗脱活性剂的情况下，材料渗透性的空间梯度可控制超出均匀材料可能范围的释放动力学。在以扩散为主的机制中，材料的渗透性控制着释放动力学，并且受材料的孔隙度以及活性剂的溶解度和扩散率的影响。通

过形成具有高渗透率的外部材料的活性剂装载层，可以对活性剂洗脱进行控制，使其更呈线性，并且爆发效应小于单一均匀扩散材料本来获得的爆发效应。

[0045] 可生物降解性或渗透性的空间梯度可以与活性剂装载分布中的连续梯度或台阶梯度组合。例如，具有装载了低浓度活性剂并具有相对较低活性剂渗透率的外段的泪点塞材料芯可以与装载了高浓度活性剂并具有相对较高活性剂渗透率的内部材料段相邻，这种组合实现了均匀材料和均匀活性剂装载量所无法达到的释放动力学。相对于装载均匀活性剂的常规装置，初始爆发释放减少，最终活性剂含量的释放加速。

[0046] 可以利用相分离的内含物控制含活性剂材料的扩散和降解动力学中的一者或两者。例如，可以使用水溶性聚合物、水溶性盐、对活性剂具有高扩散率的材料等作为破稳内含物 (destabilizing inclusion) 来提高降解或扩散速率。当水解前锋到达内含物时，内含物迅速溶解，并且增大了含活性剂材料的孔隙度。可以作为允许进一步定制释放分布的梯度或层来复合内含物。

[0047] 作为另外一种选择，可以使用破稳内含物的渗滤网络。这些内含物在用于不可生物降解的含活性剂材料中时，会在材料内形成对活性剂具有较高扩散率的岛。可用内含物的活性剂扩散率高于含活性剂材料。这类内含物的例子包括但不限于丙二醇、硅油、不混溶分散固体（如聚合物或蜡等）。又如，可以使用用于吸附水、溶胀含活性剂材料和提高局部扩散动力学的内含物。

[0048] 作为另外一种选择，使用了具有较低活性剂扩散率的稳定内含物。这些内含物用于形成屏障，以减缓内含物附近的活性剂的扩散传递。总的效果是减小活性剂在基体材料中本来相同的渗透率。这类内含物的例子包括但不限于均匀或以连续台阶梯度在聚己内酯和乙烯-醋酸乙烯共聚物中的一者或两者的基体材料中扩散的微观级至纳米级的硅酸盐粒子。

[0049] 本发明涵盖用于将活性剂递送至眼部的多种装置，每种装置都具有多种结构和优点。例如，某些装置可以包括具有第一末端、第二末端和在两末端之间延伸的侧表面的主体。侧表面优选地具有形状大致为圆形的外径，因此主体优选地具有圆柱体形状。某些装置的侧表面的一部分优选地具有大于侧表面剩余部分外径的外径，如图 1 所示。该放大部分可具有任何尺寸或形状，并且可存在于侧表面的任何部分。在泪点塞实施例中，放大部分的尺寸使得其至少部分地将泪点塞锚固在泪小管内，并且优选地放大部分位于泪点塞的一端。为了方便起见，放大部分可以具有顶端平坦的倒三角形形状（如图 1 所示），可以具有末端倒圆的非锥形主体，或者可以在一端具有带倒圆的顶点的锥形形状（如图 10 所示）。本领域的普通技术人员将认识到，多种形状中的任一种都有可能。

[0050] 本发明的泪点塞的主体可以具有任何形状和尺寸。优选地，主体具有细长圆柱体的形状。主体长度为约 0.8 至约 5mm，优选地为约 1.2 至约 2.5mm。主体宽度为约 0.2 至约 3mm，优选地为 0.3 至约 1.5mm。开口尺寸为约 1mm 至约 2.5mm，优选地为约 0.15mm 至约 0.8mm。与在任一位置处采用单个较大开口相反，可以采用多个较小开口。泪点塞主体可以全部或部分地为透明或不透明的。任选地，主体可以包括染料或颜料，以便在置于泪点内时更容易看到泪点塞。

[0051] 本发明的装置的主体可以由任何合适的生物相容性材料制成，包括但不限于硅树脂、硅树脂共混物、硅树脂共聚物（例如聚羟基乙基甲基丙烯酸甲酯（“pHEMA”）

的亲水性单体)、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮和甘油、以及硅树脂水凝胶聚合物(例如美国专利 No.5,962,548、6,020,445、6,099,852、6,367,929 和 6,822,016 中描述的那些,这些专利以引用方式全文并入本文中)。其他合适的生物相容性材料包括例如:聚氨酯;聚甲基丙烯酸甲酯;聚乙二醇;聚环氧乙烷;聚(丙二醇);聚(乙烯醇);聚(甲基丙烯酸羟乙酯);聚(乙烯吡咯烷酮) (“PVP”);聚丙烯酸;聚乙基唑啉;聚二甲基丙烯酸酰胺;磷脂,如磷酸胆碱衍生物;聚磺酸甜菜碱;丙烯酸酯;多糖和碳水化合物,如透明质酸、葡聚糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、结冷胶、瓜耳胶、硫酸角质素、硫酸软骨素、肝素和藻酸盐;蛋白质,如明胶、胶原、白蛋白和卵白蛋白;聚氨基酸;氟化聚合物,如 PTFE、PVDF 和特氟隆;聚丙烯;聚乙烯;尼龙;以及 EVA。

[0052] 装置表面可以全部或部分地具有涂层。涂层可以提供以下特性中的一者或多者:有助于插入的光滑性、有助于改善组织相容性的黏液粘附性、以及有助于锚固装置的纹理。合适的涂层例子包括但不限于明胶、胶原、甲基丙烯酸羟乙酯、PVP、PEG、肝素、硫酸软骨素、透明质酸、合成和天然蛋白质、以及多糖、硫醇盐聚合物、聚丙烯酸和脱乙酰壳多糖的巯基化衍生物、聚丙烯酸、羧甲基纤维素等以及它们的组合。

[0053] 本发明装置的某些实施例具有由适形于所接触形状的柔性材料制成的主体。任选地,在泪点塞实施例中,可以存在由比主体材料柔性差的材料或由更适形于所接触形状的材料形成的围环。当将具有柔性主体和柔性较差的围环的泪点塞插入泪小管时,围环保留在泪点外,泪点塞主体适形于泪小管的形状。此类泪点塞的贮存器和主体优选地相连。也就是说,除了围环之外,此类泪点塞的贮存器优选地构成整个主体。

[0054] 在使用柔性主体和围环中的一者或两者的实施例中,柔性主体和柔性围环可由下列材料制成,包括但不限于尼龙、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (“PET”)、聚对苯二甲酸丁二醇酯 (“PBT”)、聚乙烯、聚氨酯、硅树脂、PTFE、PVDF 和聚烯烃。由尼龙、PET、PBT、聚乙烯、PVDF 或聚烯烃制成的泪点塞通常通过下列方法制造,例如挤出、注塑或热成形,但不限于上述制造方法。胶乳、聚氨酯、硅树脂或 PTFE 制成的泪点塞通常采用溶液浇铸法制造。

[0055] 用于制备本发明可用装置的方法是熟知的。通常,该装置通过注塑、模铸、传递模塑等方法制备。优选地,在制备装置之后,将贮存器充满至少一种活性剂和含活性剂材料中的一者或多者。另外,可以将一种或多种赋形剂与活性剂单独组合,或者与聚合材料组合。

[0056] 本发明的装置中所用活性剂量取决于所选活性剂或试剂、将通过装置递送的期望剂量、所需释放速率、以及活性剂和含活性剂材料的熔点。优选地,所用剂量为治疗有效量,即有效实现所需治疗、抑制或预防效果的剂量。通常,可以使用约 0.05 至约 8,000 微克的活性剂。

[0057] 在本发明的某些方面,在含活性剂材料几乎完全溶解或降解并且释放活性剂之后,可以将贮存器再次充满材料。例如,新的含活性剂材料可与原有聚合材料相同或不同,并且可包含与原有活性剂相同或不同的至少一种活性剂。用于具体应用的某些泪点塞可优选地在泪点塞仍插入在泪小管内时再次充满材料;而其他泪点塞则通常从泪小管中取出,加入新材料,然后将泪点塞重新插入泪小管。

[0058] 装置充满活性剂之后,通过任何便利的方法对泪点塞进行消毒,这些方法包括

但不限于环氧乙烷、高压釜、照射等以及它们的组合。优选地，通过 γ 辐射或使用环氧乙烷进行消毒。

[0059] 本文所述装置可用来递送多种活性剂，用于实现治疗、抑制和预防多种疾病中的一个或多个目的。每个装置可用来递送至少一种活性剂，并且可用来递送不同类型的活性剂。例如，该装置可用来递送盐酸氮斯汀、二富马酸依美斯汀、盐酸依匹斯汀、富马酸酮替芬、盐酸左卡巴斯汀、盐酸奥洛他定、马来酸非尼拉敏、以及磷酸安他唑啉，用于实现治疗、抑制和预防过敏中的一个或多个目的。该装置可用来递送肥大细胞稳定剂，例如色甘酸二钠、洛度沙胺氨丁三醇、奈多罗米钠、以及吡嘧司特钾。

[0060] 该装置可用来递送扩瞳药及睫状肌麻痹药，包括但不限于硫酸阿托品、后马托品、氢溴酸东莨菪碱、盐酸环戊酮、托吡卡胺、以及盐酸去氧肾上腺素。该装置可用来递送眼科染料，包括但不限于玫瑰红、酸性绿、吲哚菁绿、钙黄绿素、以及荧光素。

[0061] 该装置可用来递送皮质类固醇，包括但不限于地塞米松磷酸钠、地塞米松、氟米龙、氟米龙醋酸酯、依碳氯替泼诺、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、甲羟松、利美索龙、以及氟轻松。该装置可用来递送非甾族抗炎剂，包括但不限于氟比洛芬钠、舒洛芬、双氯芬酸钠、酮咯酸氨丁三醇、环胞素、雷帕霉素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、以及溴隐停。

[0062] 该装置可用来递送抗感染药物，包括但不限于妥布霉素、莫西沙星、氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星、庆大霉素、磺胺异恶唑二乙醇胺、磺胺醋酰钠、万古霉素、多黏菌素 B、阿米卡星、诺氟沙星、左氟沙星、磺胺醋酰钠、四环素、强力霉素、双氯西林、头孢氨苄、阿莫西林 / 克拉维酸钾、头孢曲松、头孢克肟、红霉素、氧氟沙星、阿齐红霉素、艮他霉素、磺胺嘧啶、以及乙胺嘧啶。

[0063] 该装置可用来递送用于实现治疗、抑制和预防青光眼中的一个或多个目的的药物，包括但不限于：肾上腺素，包括例如地匹福林； α 2- 肾上腺素能受体，包括例如安普乐定和溴莫尼定； β 受体阻滞药，包括但不限于倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔和噻吗洛尔；直接缩瞳药，包括例如卡巴胆碱和匹鲁卡品；胆碱酯酶抑制剂，包括但不限于毒扁豆碱和乙磷硫胆碱；碳酸酐酶抑制剂，包括例如乙酰唑胺、布林佐胺、多佐胺和醋甲唑胺；前列腺素和前列腺酰胺，包括但不限于拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素、以及乌诺前列酮西多福韦。

[0064] 该装置可用来递送抗病毒素，包括但不限于福米韦生钠、膦甲酸钠、更昔洛韦钠、盐酸更昔洛韦、三氟胸苷、阿昔洛韦、以及泛昔洛韦。该装置可用来递送局部麻醉剂，包括但不限于盐酸丁卡因、盐酸丙美卡因、盐酸丙美卡因和荧光素钠、奥布卡因和荧光素钠、以及奥布卡因和钙黄绿素二钠。该装置可用来递送抗真菌剂，包括例如氟康唑、氟胞嘧啶、两性霉素 B、伊康唑、以及酮康唑。

[0065] 该装置可用来递送止痛药，包括但不限于对乙酰氨基酚和可待因、对乙酰氨基酚和氢可酮、对乙酰氨基酚、酮咯酸、布洛芬、以及曲马多。该装置可用来递送血管收缩药，包括但不限于盐酸麻黄碱、盐酸萘甲唑林、盐酸去氧肾上腺素、盐酸四氢唑啉、以及羟甲唑啉。最后，该装置可用来递送维生素、抗氧化剂和营养药，包括但不限于维生素 A、D 和 E、叶黄素、牛磺酸、谷胱甘肽、玉米黄质、脂肪酸等。

[0066] 该装置递送的活性剂可配制为包含赋形剂，包括但不限于合成和天然聚合物，

包括例如聚乙烯醇、聚乙二醇、PAA(聚丙烯酸)、羟甲基纤维素、甘油、羟丙甲纤维素(hypromelos)、聚乙烯基吡咯烷酮、丙烯酸聚合物、丙二醇、羟丙基瓜耳胶、甲基葡萄糖醇聚醚-20(glucam-20)、羟丙基纤维素、山梨醇、右旋糖、聚山梨酸酯、甘露糖醇、葡聚糖、改性多糖和树胶、磷脂(phospholipids)、以及磺酸甜菜碱(sulphobetains)。

[0067] 本发明可通过以下非限制性实例进一步阐明。

[0068] 实例

[0069] 实例 1

[0070] 按下列方法制备本领域已知的泪点塞。将通过 GPC(可得自 Aldrich)测得的平均 M_n 约 80,000 的 1.50g 聚(ϵ -己内酯)与 1.50g EVA(EVATANETM, Arkema)和 3.00g 比马前列腺素(可得自 Cayman Chemicals)混合,每种组分的纯度都大于约 97%。然后将混合物置于得自 DACA Industries, Inc. 的、配有 0.25mm 模具的 2000 型双螺杆微混合器中,在 120rpm 和 65°C 下混合 15 分钟。混合之后,将混合物在 75°C 下挤出成纤维。

[0071] 将纤维切割成长度大约 1.5mm 的段,并插入可得自 SurgicalSpecialties 的 Sharpoint ULTRATM 泪点塞的开口中。为了插入纤维,将每个泪点塞置于体视显微镜下,用镊子将纤维插入每个塞的开口。然后将每个塞置于含 1cc 的磷酸盐缓冲生理盐水(pH 值 7.4)的玻璃小瓶中。然后将小瓶置于 37°C 的水浴中并轻轻搅拌。在第 3、8 和 24 小时收集 1cc 的等分试样,然后每周一次收集 3 周,利用 HPLC 色谱柱分析药物浓度。在图 4 的坐标图中,释放分布描述为“具有棒 I 的泪点塞”。

[0072] 实例 2

[0073] 将通过 GPC 测得的平均 M_n 约 80,000 的 1.50g 聚(ϵ -己内酯)与 1.50g EVA 和 3.00g 比马前列腺素(可得自 Cayman Chemicals)混合,以制备第一纤维,其中每种组分的纯度都大于约 97%。然后将混合物置于配有 0.25mm 模具的双螺杆微混合器中,在 120rpm 和 65°C 下混合 15 分钟。混合之后,将混合物在 75°C 下挤出成纤维,并切割成长 0.75mm 的棒状。

[0074] 将通过 GPC 测得的平均 M_n 约 42,000 的 4.50g 聚(ϵ -己内酯)与 1.50g 比马前列腺素混合,以制备第二纤维,每种组分的纯度都大于约 97%。然后将混合物置于配有 0.25mm 模具的双螺杆微混合器中,在 120rpm 和 60°C 下混合 15 分钟。混合之后,将混合物在 60°C 下挤出成纤维,并切割成长 0.75mm 的棒状。

[0075] 由第一纤维和第二纤维各一根制成一个棒,然后用镊子人工插入 Sharpoint ULTRATM 泪点塞,首先插入第一纤维。然后将泪点塞置于含 1cc 的磷酸盐缓冲生理盐水(pH 值 7.4)的玻璃小瓶中。然后将小瓶置于 37°C 的水浴中并轻轻搅拌。在第 3、8 和 24 小时收集 1cc 的等分试样,然后每周一次收集 3 周,利用 HPLC 色谱柱分析药物浓度。在图 4 的坐标图中,释放分布描述为“具有棒 I 和棒 II 的泪点塞”。查看图中数据可知,该释放分布优于实例 1 中的泪点塞,因为该分布为较平缓的线性释放分布。

[0076] 实例 3

[0077] 图 5 示出了空间药物浓度和通量沿一维矩阵(即不具有梯度的单一含活性剂纤维)的轴的时间图。使用可得自 <http://web.mit.edu/course/3/3.091/www/diffusion/> 的 MIT 3.091 扩散模拟软件进行计算。该模型未考虑长度维度、渗透浓度和时间,因此没有计算具体材料、药物和时间的具体释放曲线。通过观察作为时间和可变初始药物装载分

布函数的表面通量的相对值，可以找出相对爆发释放和总体定性释放动力学分布（即零阶、一阶与二阶），而无需考虑材料的渗透性或表面积。

[0078] 矩阵中示出了连续 6 个时间点及其对应分布。三个点为通量 $F(t, x)$ ，其为时间和沿纤维位置的函数。在曲线的 x 轴上， $x = L$ 表示释放表面， $x = 0$ 表示纤维的相对端。另外三点为浓度 $C(t, x)$ ，其为时间和沿纤维位置的函数。

[0079] 在本实例的纤维中，存在完全均匀的载药量。释放表面的通量等于瞬间释药速率。图中还示出了明显的爆发释放效应，即释放表面出现很多次大通量值，该效应通常出现于常用的均匀载药基质中。在此爆发阶段共释放了约 25% 的载药量。通过比较 $t = 1$ 处的初始释放速率和 $t = 0$ 处的中间释放速率，可得到用下式计算的相对爆发因子：

$$[0080] \quad \frac{F_{(t=1, x=L)}}{F_{(t=10, x=L)}}$$

[0081] 单根棒的值为约 2.3。

[0082] 实例 4

[0083] 图 6 示出了具有两个等长纤维的泪点塞的释放分布，最外侧纤维的初始活性剂载药浓度为另一个纤维的 25%。由图 6 可知，初始释放率显著降低。活性剂的爆发释放率为 $< 10\%$ ，相对爆发因子 $\frac{F_{(t=1, x=L)}}{F_{(t=11, x=L)}}$ 为约 1.2。

[0084] 实例 5

[0085] 图 7 示出了沿三根等长棒的相同点的释放分布，其中内、中、外纤维的活性剂装载浓度的初始比率为 8 : 4 : 1。活性剂的爆发释放率为 $< 5\%$ ，相对爆发因子 $\frac{F_{(t=1, x=L)}}{F_{(t=11, x=L)}}$ 为约 1.0。

[0086] 实例 6

[0087] 混合制剂母料：

[0088] 将通过 GPC（可得自 Aldrich）测得的平均 M_n 约 80,000 的 2.20g 聚（ ϵ -己内酯）（PCL）与 2.2g EVA（EVATANE™3325，Arkema）和 0.4g 比马前列腺素（可得自 Johnson Matthey Pharma Services）混合，以制备比马前列腺素制剂母料，其中每种组分的纯度都大于约 97%。然后将混合物置于 ThermoFisher Minilab II 微混合器中，在 30rpm 和 66℃ 下混合 15 分钟。混合之后，取出混合物，并置于 1CC 的一次性聚碳酸酯注射器中，在 66℃ 下退火，然后冷却并硬化。

[0089] 锥形贮存器泪点塞和比较塞：

[0090] 设计和制备具有锥形贮存器的泪点塞，并与具有直筒形中部贮存器的泪点塞（例如，可得自 Surgical Specialties, Inc. 的 SharpointULTRA™ 泪点塞）进行比较。锥形泪点塞大致如图 8 所示。本实例所用泪点塞具有长约 1.6mm 的锥形中部贮存器，以及从贮存器开口远端约 0.4mm 的内径至贮存器开口处约 0.2mm 的内径的渐缩圆横截面直径。从外部看，该泪点塞具有约 1.92mm 的总塞长、约 0.7mm 的中心轴外径、贮存器开口近端处直径约 1.19mm 的围环、以及最宽处外径约 1.2mm 的箭头式头部顶端。将锥形泪点塞转化为模具，并由 KipeMolds, Inc (Placentia, CA) 使用商用液体硅胶注塑机进行制备。在约 160℃ 的 Arburg 注塑机上，液体硅氧烷弹性体为标称硬度约 60 肖氏硬度 A 的热固性

材料。

[0091] 另外，在 Kipe Molds, Inc 制备具有约 0.4mm 内径的直筒式贮存器和与锥形泪点塞相当的外部尺寸的泪点塞。此外，使用可从 SurgicalSpecialties, Inc. 商购获得的 Sharpoint ULTRA™ 泪点塞。该塞具有约 0.2mm 内径的直筒式内部贮存器和与锥形塞相当的外部尺寸。

[0092] 贮存器填充方法：

[0093] 将熔融状态的制剂从 1CC 聚碳酸酯注射器注入锥形泪点塞，从而用活性剂芯材料充满非圆柱形泪点塞贮存器，并获得具有适合非圆柱形形状的最终活性剂芯。使用合适的注射器泵、加热分配尖端和控制软件在 66℃ 将制剂分配至固定在加热 X-Y 定位平台上的锥形泪点塞腔体。让充满比马前列腺素制剂的锥形泪点塞冷却和硬化。

[0094] 在与锥形贮存器泪点塞相当的熔融分配条件下，用相同批次的制剂充满具有 0.2mm 内径贮存器的直筒腔体泪点塞和具有 0.4mm 内径贮存器的泪点塞。

[0095] 锥形贮存器泪点塞溶解试验：

[0096] 将每个塞置于含 1cc 的磷酸盐缓冲生理盐水 (pH 值 7.4) 的玻璃小瓶中。然后将小瓶置于 37℃ 的孵育器中并轻轻搅拌。在第 0.33、1、3 和 7 天收集和替换 1cc 的等分试样，然后每周一次连续 7 周，采用 HPLC 色谱柱进行比马前列腺素含量分析。然后通过作为时间函数的活性剂释放速率 (微克 / 天) 分析各时间点的活性剂释放量。

[0097] 结果：

[0098] 平均而言，对于锥形泪点塞和直筒式泪点塞来说，从泪点塞贮存器开口端挤出的制剂量没有不同。增大活性剂芯的凸起从另一方面增大了活性剂的初始“爆发”释放量。

[0099] 具有 0.2mm 内径圆柱形贮存器的泪点塞与具有 0.4mm 内径圆柱形贮存器的泪点塞贮存器直径相差 2 倍，相当于贮存器内的制剂容积和质量相差 4 倍。如图 9 所示，两条释放速率曲线具有相似的总体形状，其活性剂初始释放速率具有明显的爆发特点，然后随时间连续下降。

[0100] 相反地，锥形贮存器泪点塞所含活性剂制剂为 0.4mm 内径圆柱形贮存器泪点塞的一半，为 0.2mm 内径圆柱形贮存器泪点塞的 2 倍。然而，如图 9 所示，锥形贮存器泪点塞的活性剂释放速率曲线与具有直筒设计的泪点塞截然不同。锥形塞的曲线更平坦且更延长。约 4mcg/ 天的活性剂初始释放速率远小于 0.4mm 内径泪点塞的初始释放速率 (约 15mcg/ 天)，而与 0.2mm 内径的直筒塞 (约 3mcg/ 天) 相当。然而在研究期内，锥形贮存器塞提供了比 0.2mm 圆柱形贮存器塞更大且更一致的活性剂爆发后释放速率，即约 0.2 至 0.3mcg/ 天相对于约 0.03 至 0.1mcg/ 天。超过 21 天后，锥形贮存器释放速率也大大超出较大的 0.4mm 圆柱形贮存器塞的释放速率，后者已降至 0.1mcg/ 天以下。

[0101] 相比使用相同制剂母料的任一种圆柱形贮存器比较塞，沿锥形贮存器轴线的横截面积梯度提供了更持久而一致的活性剂递送。

[0102] 该结果将转化为可用于在贮存器内扩散活性剂的横截面积的多种台阶梯度或连续梯度。对于具有本文所公开的空间梯度的活性剂的贮存器，本文所公开的台阶梯度或连续梯度可减少活性剂从泪点塞中进行潜在的不可接受的初始爆发释放，同时在更长的时间内以有效速率将活性剂递送至眼部组织。

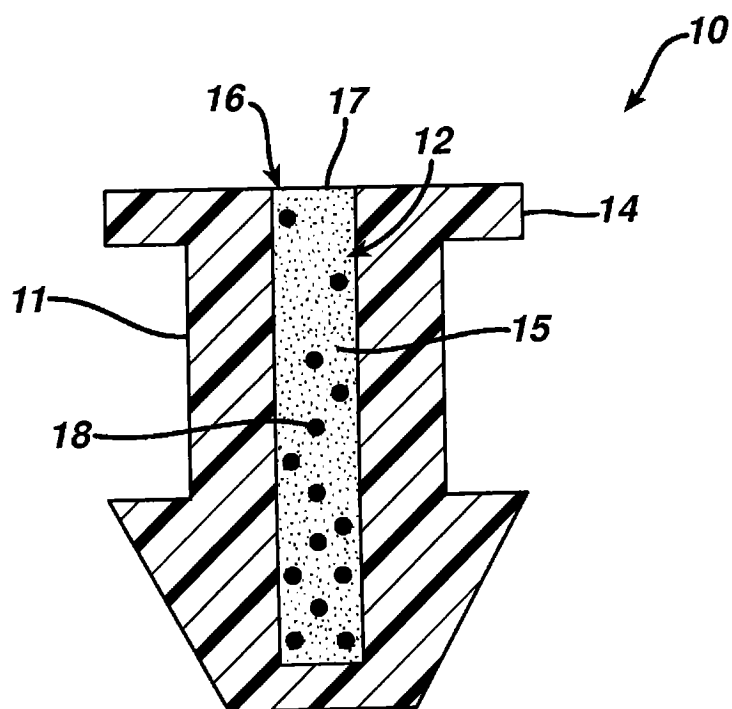


图 1

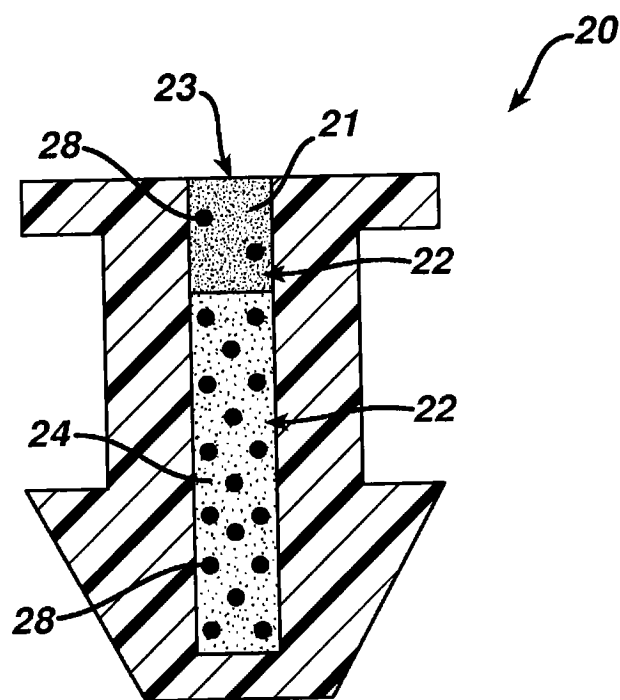


图 2

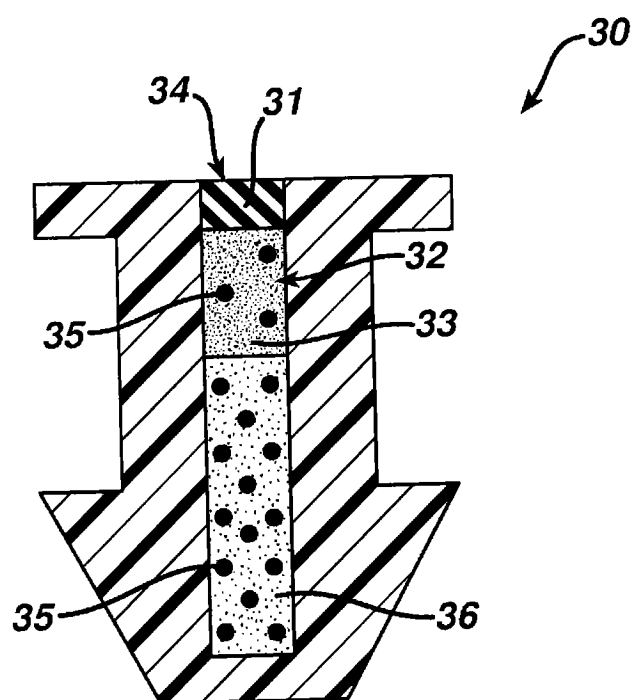


图 3

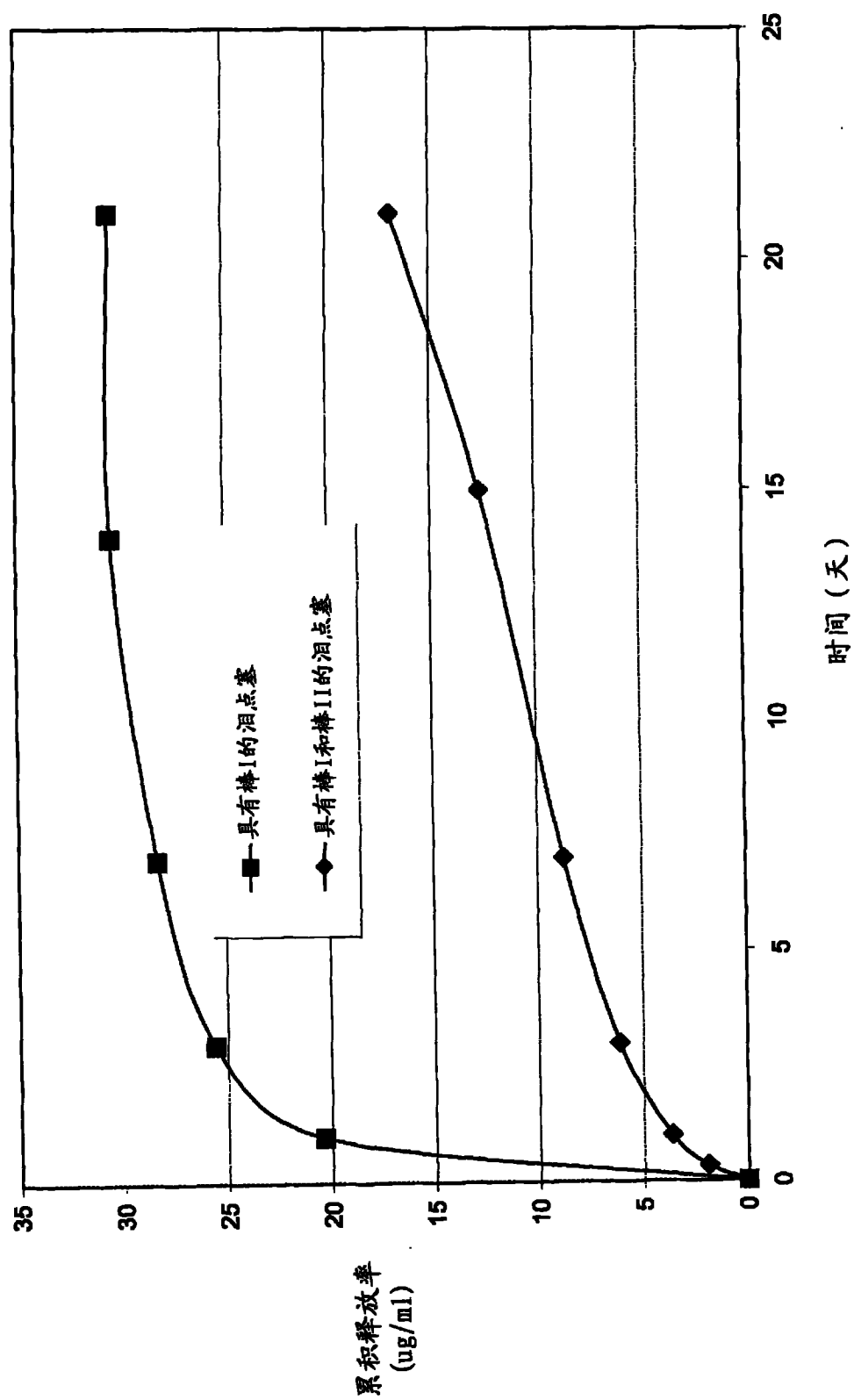


图 4

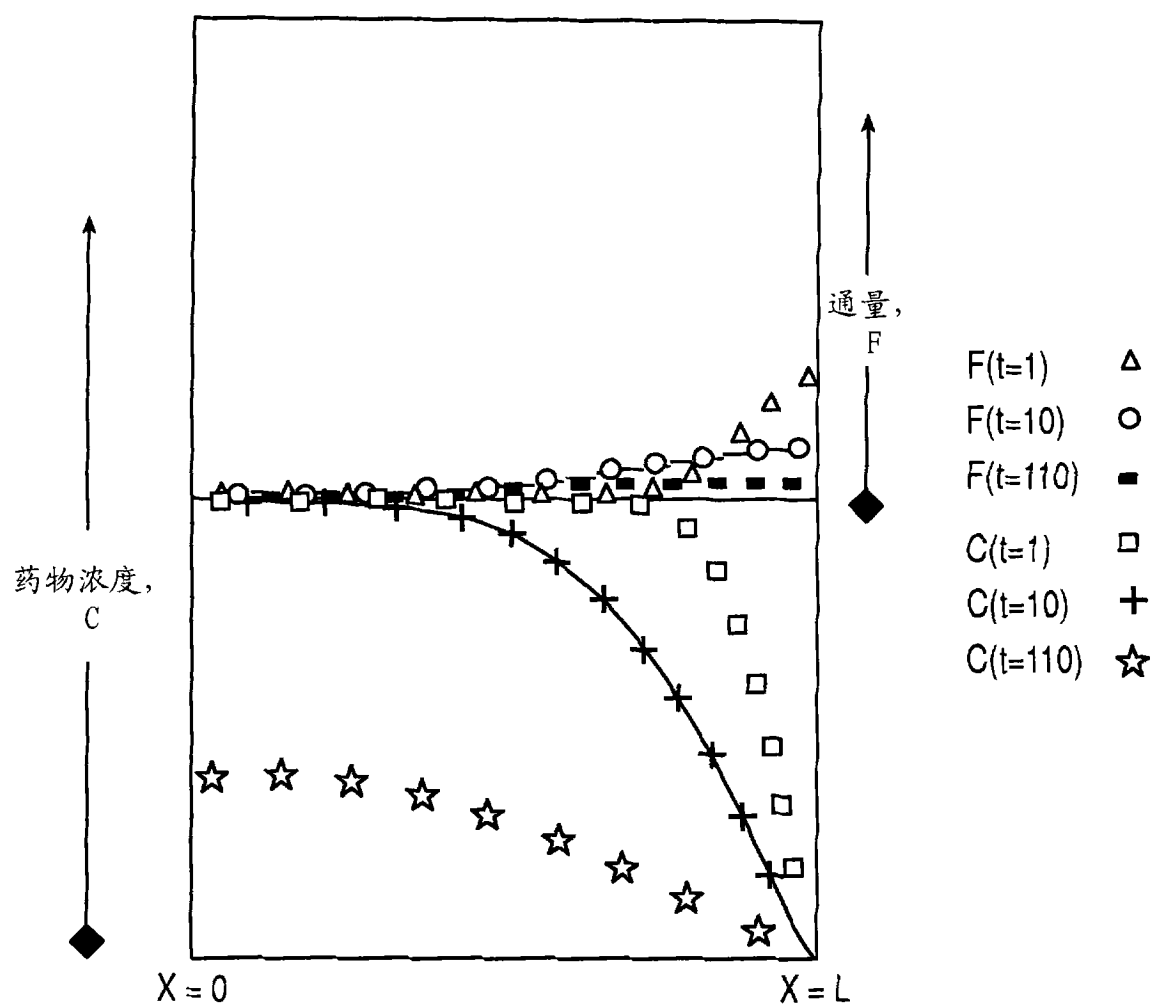


图 5

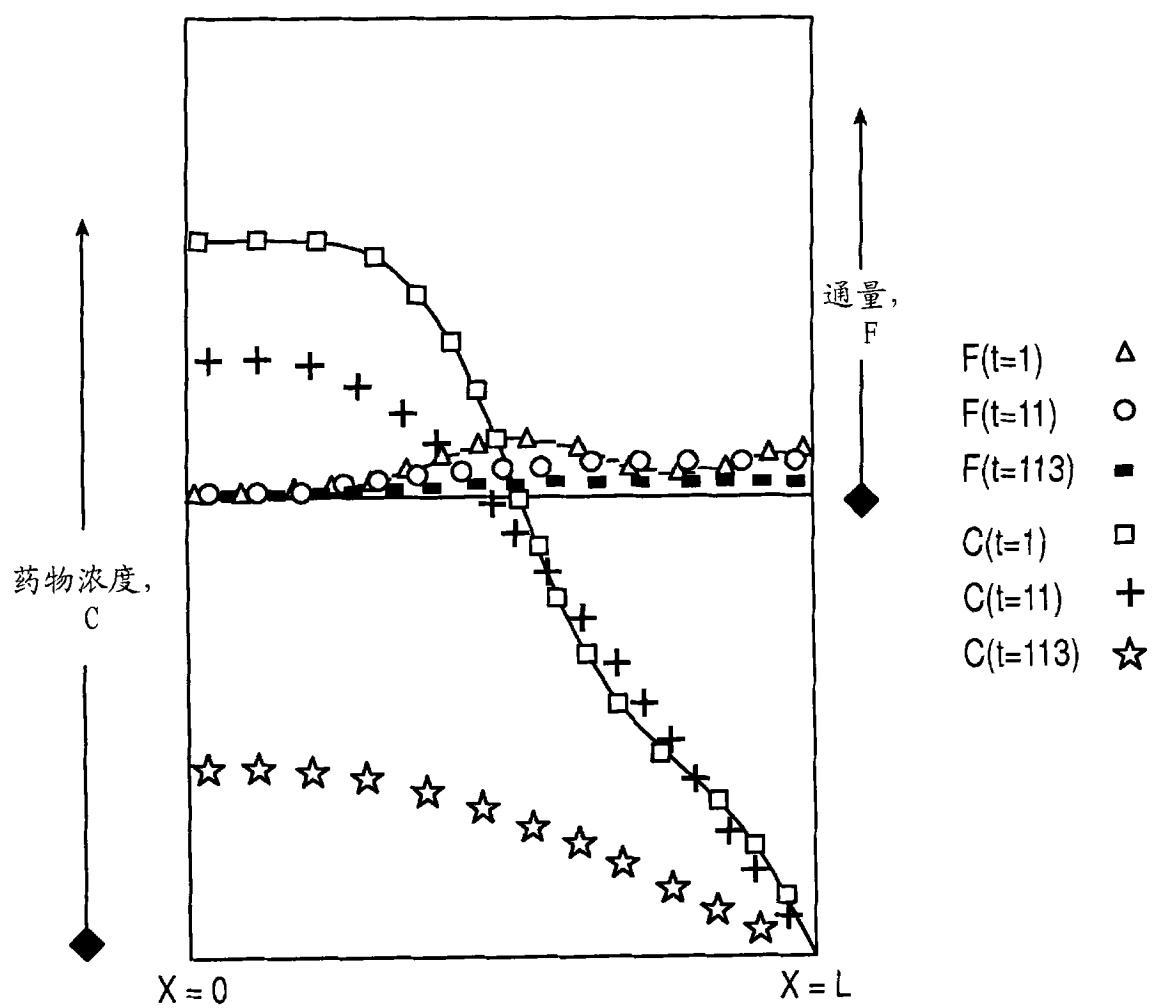


图 6

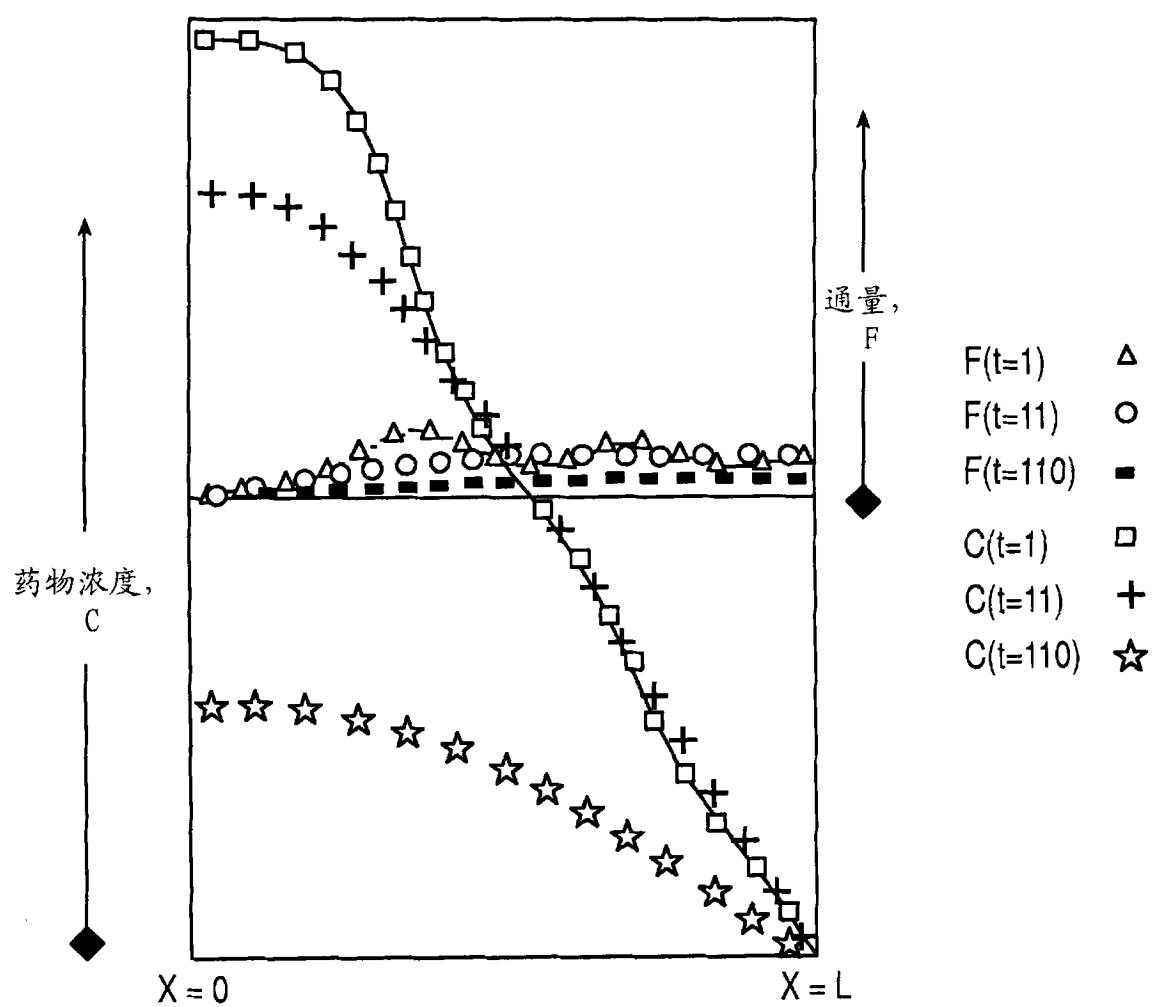


图 7

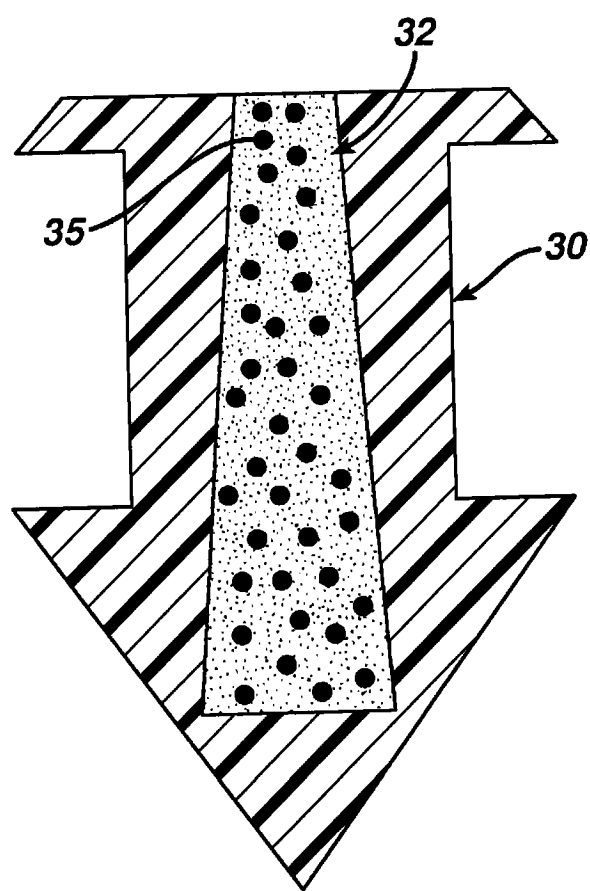


图 8

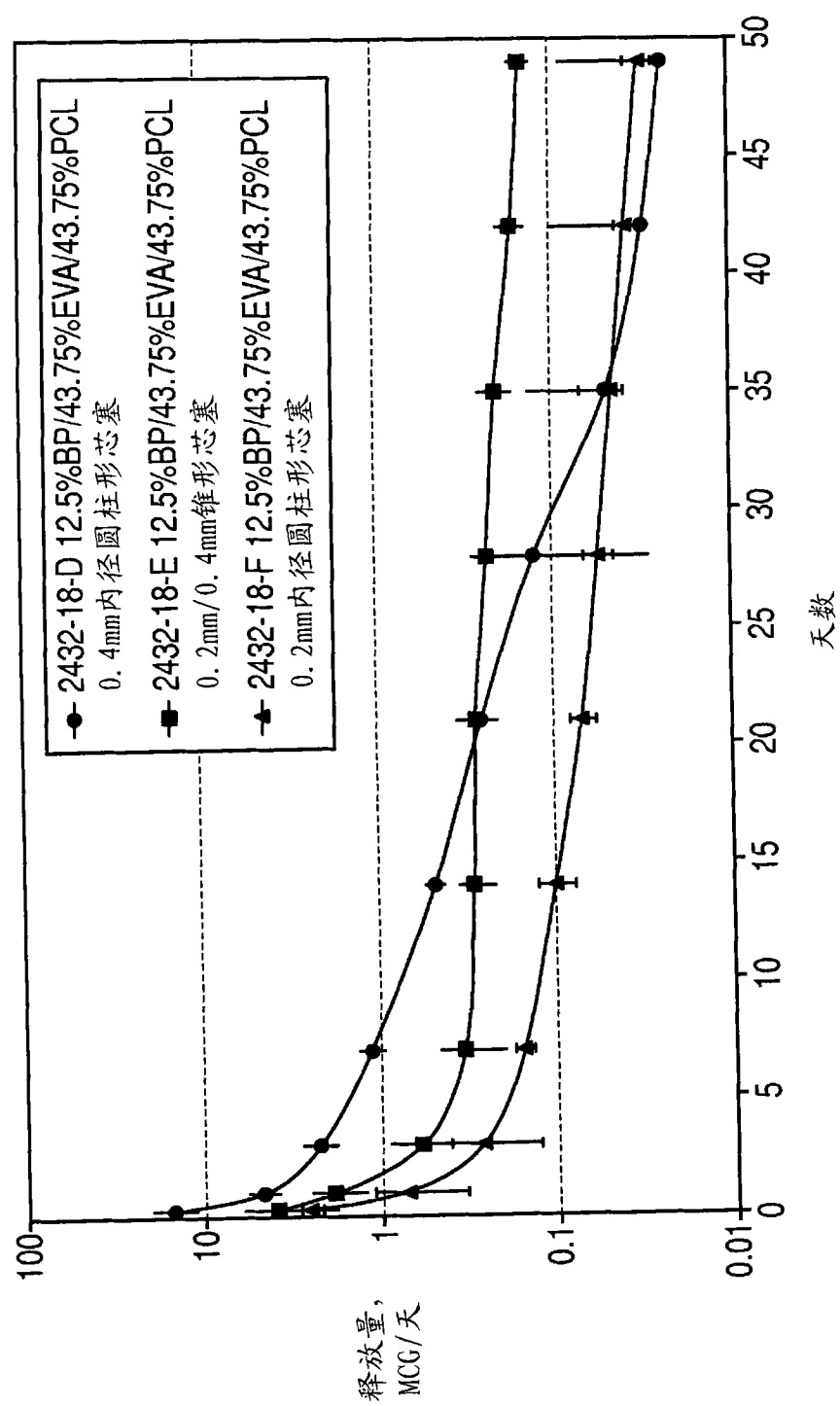


图 9