



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102271632 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 07

(21) 申请号 200980153485. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 12. 18

A61F 9/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/142, 242 2009. 01. 02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/068613 2009. 12. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02010/078063 EN 2010. 07. 08

(71) 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 A·L·韦纳

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 秘凤华 吴鹏

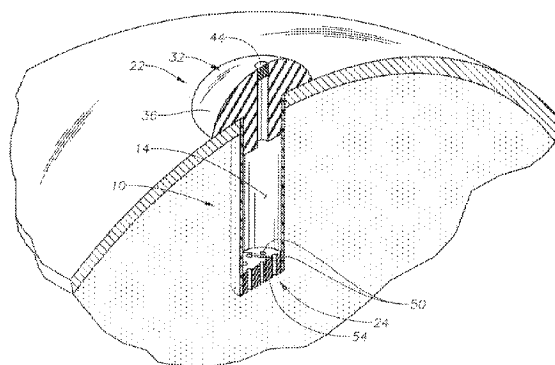
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

可原位再填充的眼植入物

(57) 摘要

本发明针对一种可原位再填充的眼植入物 (10), 该植入物 (10) 具有与贮器 (14) 连通的填充端口 (28) 和释放控制机构 (24)。本发明还涉及形成和使用眼植入物的方法。优选地, 所述控制释放机构包括一个或多个开口 (50), 所述开口 (50) 用于使眼用药物成分尤其是治疗剂从贮器出来并经由所述开口被动输入到眼睛内。



1. 一种可原位再填充的眼植入物,包括:
限定贮器的主体部分;
限定填充端口的填充部分,该填充端口与贮器流体连通,以便能够将药物成分可重复地设置在贮器内,所述药物成分包含治疗剂;
具有至少一个开口的释放控制机构,该释放控制机构适合于在延长的时间期间内将药物成分受控地被动释放到眼睛内;
其中,在将植入物施加到眼睛时,该释放控制机构位于眼睛内,而该填充部分位于眼睛的玻璃体的外部并邻近眼睛的巩膜,从而该填充端口保持能够从眼睛的玻璃体的外部接近。
2. 如权利要求 1 所述的植入物,其特征在于,所述主体部分、填充部分或这二者的组合限定一接触表面,在将植入物施加到眼睛时,该接触表面位于巩膜之上。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的植入物,其特征在于,所述释放控制机构的所述至少一个开口包括多个开口,并且所述多个开口的尺寸设定为实现治疗剂的受控释放。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的植入物,其特征在于,所述释放控制机构包括门,该门能够被远程地打开和关闭以便向玻璃体提供释放的治疗剂。
5. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述主体部分是细长的并具有对置的第一端和第二端,所述填充部分位于第一端处,而所述释放控制机构位于第二端处。
6. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述治疗剂降低眼睛内的眼内压力。
7. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述控制释放机构包括硅盘,所述至少一个开口贯穿该硅盘。
8. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述主体部分包覆模制在所述控制释放机构上。
9. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述主体部分、填充部分或这二者由聚合材料形成。
10. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,还包括位于端口内的可移除的塞子。
11. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,还包括与端口相关联的隔膜,所述隔膜能够被针或其它细长的注射装置刺穿,以便能够通过这种注射装置填充贮器。
12. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,在植入时,植入物的盖部分是在结膜的下方并位于巩膜上。
13. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,在植入时,所述释放控制机构位于眼睛的玻璃体内。
14. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述至少一个开口或所述多个开口中的每一个具有的横截面积为至少 8 平方微米,但不大于 4000 平方微米。
15. 如上述权利要求中任一项所述的植入物,其特征在于,所述至少一个开口或所述多个开口中的每一个具有的横截面积为至少 15 平方微米,但不大于 2000 平方微米。
16. 一种向个体的眼睛提供治疗剂的方法,该方法包括:

通过外科手术向眼睛内植入如上述权利要求中任一项所述的植入物 ;和
在外科手术植入之后提供药物成分到植入物的贮器中。

可原位再填充的眼植入物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 根据 35U. S. C. § 119, 本申请要求 2009 年 1 月 2 日提交的美国临时专利申请 No. 61/142, 242 的优先权, 该专利申请的整个内容结合在本文中作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及可原位再填充的眼植入物, 该眼植入物具有再填充端口和释放控制机构。本发明还涉及形成和使用眼植入物的方法。

背景技术

[0004] 对于许多眼睛状况诸如青光眼、与年龄有关的黄斑变性、继发性白内障或其它状况来说, 经常希望给眼内特定部位提供治疗剂, 并在延长的时间期间内 (例如, 若干星期、月份或甚至年) 提供这些治疗剂。眼植入物提供至少一个机构, 用于以这种方式提供治疗剂。对此, 药物行业已经投入了大量资源用于研制这些植入物。

[0005] Weiner 等人的美国专利 No. 5, 466, 233 描述了一种具有杆部和头部的大头钉形装置。所述杆部可包括形成室的可透过膜, 所述室填充有液体药物, 该液体药物通过穿过所述膜被输送到眼睛。

[0006] Ogura 等人的美国专利 No. 5, 707, 643 描述了一种巩膜塞, 该巩膜塞的至少一部分由乳酸单元和乙醇酸单元的乳酸共聚物形成并含有药物。所述塞的材料是可生物降解的, 以允许药物随着时间逐渐释放。

[0007] Santini, Jr 等人的美国专利 No. 6, 976, 982 描述了柔性微芯片装置, 该装置适合于贴附到眼睛的表面, 并设计成用来将治疗剂可控地释放到眼睛。

[0008] 尽管在眼植入物领域已取得许多进步, 但仍有许多缺陷困扰着常规的延期释放的眼植入物。作为这些缺陷的一个示例, 许多常规的眼植入物在植入眼内时仅具有特定数量的治疗剂, 一旦该数量的治疗剂被输送, 则必须更换眼植入物。作为这些缺陷的另一个示例, 许多常规的眼植入物缺少可靠的机构来控制随着时间释放的药物量, 或者常规的植入物可能包括过度复杂的机构来控制药物释放。作为这些缺陷的又一个示例, 许多常规的眼植入物不具有将治疗剂输送到基本在眼睛的表面下方的部位的能力。

[0009] 鉴于上述情况, 本发明提供一种眼植入物以及施加和 / 或使用该植入物的方法, 其中, 所述植入物和 / 或方法克服了一个或多个上述缺陷或者通常与常规眼植入物有关的其它缺陷。

发明内容

[0010] 本发明针对一种可原位再填充的眼植入物。该植入物通常包括主体部分、填充部分和释放控制机构。主体部分限定了适合于接收包含治疗剂的药物成分的贮器。填充部分限定了与贮器流体连通的填充端口, 以使药物成分能够被重复地设置到贮器内。释放控制机构包括至少一个开口, 所述开口适合于在延长的时间期间内将药物成分受控地被动释放

到眼睛内。当把植入物施加给眼睛时,释放控制机构通常被定位在眼睛(例如眼睛的玻璃体)内,并且填充部分被定位在眼睛的巩膜或角膜附近,以便填充端口保持可以从眼睛的玻璃体的外部接近,以及也可以从巩膜、角膜或这二者的外部接近。

[0011] 所述植入物可包括各种附加的或可选的部件或结构,并能够以各种附加的或可选的构型为特征。所述主体部分、填充部分或二者的组合可限定一接触表面,当给眼睛施加植入物时该接触表面位于巩膜上。所述释放控制机构的至少一个开口可包括多个开口,其中所述多个开口的尺寸设定为用于实现治疗剂的受控释放。释放控制机构可包括一个门,所述门能够被远程打开和关闭以便将治疗剂释放给玻璃体。释放控制机构可包括硅盘,所述至少一个或多个开口贯穿该硅盘。主体部分可包覆模制(overmold)在控制释放机构上。填充部分可包括与端口相关联的隔膜,该隔膜可由针或其它细长的注射装置穿透,从而能够通过这种注射装置来填充贮器,该隔膜还能够在取下针之后自我密封。填充部分可包括盖部分,当植入该植入物时,该盖部分是在结膜下方并位于巩膜上。

附图说明

[0012] 图 1 是根据本发明的示例性眼植入物的侧视图;和

[0013] 图 2 是施加给个体的眼睛的图 1 的示例性植入物的透视图。

具体实施方式

[0014] 本发明基于眼植入物的准备以及植入和/或使用该植入物的方法。植入物通常包括主体部分,该主体部分限定一适合于接收药物成分的贮器。植入物通常还包括填充部分,该填充部分使植入物贮器最初能够被填充药物成分,并且通常还使植入物贮器能够在植入物已植入眼中之后再填充。植入物通常还包括释放控制机构,该释放控制机构能够可靠地控制释放给眼睛的药物成分的量。

[0015] 参见图 1 和 2,其中示出根据本发明的示例性的可原位再填充的眼植入物 10。植入物 10 示出为包括主体部分 12,该主体部分 12 限定了在植入物 10 内的贮器 14。在所示的实施例中,植入物 10 围绕轴线 18 总体对称,该轴线 18 沿着植入物 10 的长度(L)、主体部分 12 或这二者延伸。

[0016] 在植入物 10 的长度(L)的一端处包括填充部分 22,在植入物 10 的长度(L)的相对端处包括释放控制机构 24。填充部分 22 示出为具有端口 28,该端口 28 适合于帮助接收药物成分到植入物 10 的贮器 14 中。填充部分 22 还示出为包括盖 32,主体部分 12 从该盖 32 延伸。

[0017] 盖 32 可与主体部分 12 一体地形成,并使用与主体部分 12 相同的材料。然而,在所示的实施例中,盖 32 由与主体部分 12 不同的材料形成,并附接到主体部分 12 上。可使用各种紧固机构中的任一种将盖 32 附接到主体部分 12 上,但优选地包括与部分伸入主体 12 中的盖 32 的一部分或在外围围绕主体 12 延伸的盖 32 的一部分的干涉配合。

[0018] 在一个优选实施例中,盖 32 由可与人眼生物相容的较软材料(例如,聚合材料)形成。优选材料的示例包括(但不限于)(聚)硅氧烷、聚对亚苯基二甲基、丙烯酸材料或诸如此类。在所示的实施例中,端口 28 居中地贯穿盖 32,盖 32 围绕端口 28 是环状的。

[0019] 填充部分 22 的盖 32 包括外表面 36,该外表面 36 设计成:在植入物 10 通过外科

手术施加到眼睛之后,该外表面 36 是在包含眼睛的玻璃体、眼睛的巩膜或二者的眼球的外部,并面向外远离眼球。外表面 36 示出为大致凸形的。有利地,当使用时,盖 32 的凸形表面和材料可有助于使得植入物 10 能够驻留在它在眼睛内的预期位置,而不会产生显著的刺激或不适。

[0020] 填充部分 22 的盖 32 还示出为包括接触表面 40,该接触表面 40 设计成:在植入物 10 已被施加到眼睛之后,该接触表面 40 接触巩膜或结膜。在一个优选实施例中,接触表面 40 可稍微成凸形,以用于更好地适应巩膜或结膜。在一个特定的实施例中,盖 32、填充部分 22 或这二者在缘 (limbus) 之上或附近设在眼睛的睫状体平坦部 (pars plana) 之内或之上。

[0021] 进入元件 44 通常与端口 28 相关联,用于选择性地限制穿过端口 28 的流体的运动。进入元件 44 可以是可移除的塞子、门、阀或其它这种元件。在一个优选实施例中,进入元件 44 是隔膜,该隔膜可由针或其它输送装置通过穿刺打开,但是在从隔膜取下针或其它输送装置之后还会闭合以便再次限制流体流动。在这样的实施例中,可以设想盖 32 和进入元件 44 (亦即隔膜) 可用相同材料一体形成为单独一个部件。在这样的实施例中,理想地可以使用 (聚) 硅氧烷 (例如,非芯型 (聚) 硅氧烷 (non-coring silicone))、聚对亚苯基二甲基或其它材料,而盖 32 的一个薄的部分起隔膜 44 的作用。有利地,针或其它装置可贯穿这些材料,并且在取出针或其它装置之后由针所形成的任何开口通常会自我闭合和 / 或密封。

[0022] 主体部分 12 示出为环形,更具体地说是圆筒形,用于限定贮器 14。主体部分 12 可以用生物学上与人眼相容的各种材料 (例如,聚合物或金属材料) 形成。示例性的合适材料包括 (但不限于) 聚对亚苯基二甲基、聚醚醚酮 (PEEK)、聚乙烯、聚酰亚胺、乙烯醋酸乙烯酯 (ethylene vinylacetate)、丙烯酸聚合物、它们的组合或诸如此类。

[0023] 控制释放机构 24 通常包括一个或多个开口 50,物料 (例如含治疗剂的流体) 可通过所述开口。使用多个开口 50 一般是优选的,典型地有至少 3 个开口,更典型地有至少 6 个开口,甚至更典型地有至少 10 个开口,并且典型地不多于 1000 个开口,更典型地不多于 200 个开口,甚至更典型地不多于 50 个开口。

[0024] 优选地,控制释放机构 24 可构造为使物料被动通过所述一个或多个开口 50。因此,通过自然扩散和 / 或平衡机构产生或驱动穿过一个或多个开口 50 的流动。控制释放机构可以包括或主要包括所述一个或多个开口 50 以及所述开口所贯穿的材料。可选择地,控制释放机构 24 可包括用于选择性地禁止或允许物料被动通过开口 50 的机械机构。这种机构的示例包括阀或门,所述机构可被选择性地和甚至远程地 (例如,通过射频信号) 打开和关闭,以便分别允许和禁止物料通过所述一个或多个开口 50。本文所用的术语“打开”和“关闭”在涉及控制释放机构时包括部分和全部打开或关闭。此外,设想可以利用机构的部分打开或关闭进一步控制通过所述一个或多个开口 50 的流体扩散或运动的量,因而进一步控制药物成分向眼睛的输送。

[0025] 物料、尤其是眼用药物成分和水性汁液,通常能够自由地流动和 / 或扩散进出贮器 14,其中所述一个或多个开口 50 的尺寸有助于控制流动和 / 或扩散进出贮器 14 的流量。尤其用于被动系统的所述一个或多个开口 50 具有这样的横截面积,即,该横截面积控制物料尤其是治疗剂流出贮器和流入眼中的流量。该横截面积典型地为至少 8 平方微米,更典

型地至少 15 平方微米,甚至更典型地至少 50 平方微米。该横截面积还典型地不大于 4000 平方微米,更典型地不大于 2000 平方微米,甚至更典型地不大于 500 平方微米。本文所用的“开口的横截面积”是开口的任何截面积,其中开口的外周界完全由控制释放机构的材料限定,并且其中对于要通过所述开口进出贮器 14 的流体来说,它还必须通过该横截面积。

[0026] 在所示的实施例中,控制释放机构 24 是所述一个或多个开口 50 贯穿的板 54。板 54 具有所述一个或多个开口 50 贯穿的、对置的基本平行的表面。在所示的实施例中,所述一个或多个开口 50 为圆柱形状,但是它们也可以成形为其它形状。所述一个或多个开口 50 的直径典型地为至少约 0.2 微米,更典型地至少约 2 微米,甚至更典型地至少约 8 微米。所示的一个或多个开口的直径还典型地不大于约 100 微米,更典型地不大于 40 微米,甚至更典型地不大于约 25 微米。尽管可以理解的是,开口 50 大致均匀分布在板 54 的表面上是理想的,但是开口 50 的其它非均匀分布也是可行的。所述板的合适厚度典型地为至少约 0.05mm,更典型地至少约 0.08mm,并且典型地不大于 0.5mm,更典型地不大于 0.3mm。

[0027] 在所示的实施例中,植入物 10 的长度 (L) 典型地小于约 15mm,更典型地小于 10mm,甚至更典型地小于 8mm。此外在所示的实施例中,植入物 10 的主体部分 12 的外径典型地小于 7mm,更典型地小于 4mm,甚至更典型地小于 2.5mm。植入物的长度通常足够小,以便它不干扰眼睛的视觉或视场。

[0028] 控制释放机构 24、尤其是板 54,可以由多种材料例如金属或聚合物材料形成。然而,在一个优选实施例中,它由可蚀刻的材料例如硅形成,这使得能够在材料中蚀刻一个或多个开口 50。

[0029] 控制释放机构 24、尤其是板 54,可利用干涉配合或其它紧固技术附接到植入物 10 的主体部分 12 上。在一个优选实施例中,主体部分 12 被包覆模制在板 54 上以用于将板 54 附接到主体部分 12 上。其它合适的紧固技术可包括使用密封件、胶粘剂、紧固器、专门设计的附件或诸如此类。还可以设想,主体部分 12 和控制释放机构 24 可以用相同材料一体地形成。

[0030] 为了植入,通常把植入物 10 插入眼内的外科手术切口。一旦植入,则可以用缝合线或其它机构将植入物 10 保持就位。附加地或可选择地,可以设想将植入物 10 的主体部分 12 或其它部分成形为有助于将植入物 10 在眼内保持就位。作为一个示例,主体部分 12 可具有螺旋构型,从而主体部分 12 本身将植入物 10 在眼内基本保持就位。这种螺旋构型的示例在 Varner 等人的美国专利 No. 6,719,750 中示出,该专利完全结合在本文中作为用于各种目的的参考。

[0031] 一般地,植入物 10 可以位于眼内的各种不同部位。在一个优选实施例中,植入物 10 通过外科手术定位,使得主体部分 12 伸入眼睛的玻璃体中,而填充部分 22、尤其是所述盖,位于眼睛的结膜和眼睛的玻璃体之间。在一个非常优选的实施例中,盖 22 是在眼睛的结膜下方,盖 22 的表面 40 接触眼睛的巩膜,且主体部分 12 延伸通过巩膜进入眼睛。

[0032] 在植入物 10 内提供的药物成分通常包括治疗剂,该治疗剂可以在药物载体 (vehicle) 内或者不在药物载体内提供。本发明的治疗剂可以以各种形式在植入物内提供,并且当使用时,可以通过各种不同的药物载体 (例如,单独的或与附加的配料结合的水) 提供。治疗剂在植入物内可以是固体、半固体或液体。作为一个示例,治疗剂可作为在液体 (比如,水性) 悬浮液内的固体被提供。作为另一个示例,治疗剂可作为油被提供而没有任

何载体。

[0033] 通常优选地,药物成分可利用注射器注射。因此,优选地,即使当治疗剂全部或基本上全部是固体(例如,悬浮固体)时,药物成分也是液体或半固体。这些液体或半固体成分可在植入物 10 插入眼内之前和/或在植入物 10 插入眼内之后用注射器注入植入物 10 中。因此,植入物 10 可以被填充和然后一次或多次再填充。

[0034] 用于本发明的可能的眼用治疗剂的非限制性示例包括:抗青光眼剂、抗血管生成剂;抗感染剂;抗炎剂;生长因子;免疫抑制剂;以及抗过敏剂。抗青光眼剂包括 β 阻滞剂如倍他洛尔和左旋倍他洛尔;碳酸酐酶抑制剂如布林佐胺(brinzolamide)和多佐胺;前列腺素如曲伏前列素(travoprost)、比马前列素(bimatoprost)和拉坦前列素;5-羟色胺能剂;毒蕈碱剂;多巴胺能激动剂。抗血管生成剂包括乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(RETAANE™、ALcon™、laboratories, Inc. of Fortworth, Tex.)和受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKi)。抗炎剂包括非甾类和甾类抗炎剂如曲安奈德、舒洛芬、双氯芬酸、酮洛酸、奈帕芬胺(nepafenac)、利美索龙、和四氢可的松。生长因子包括 EGF(表皮生长因子)或 VEGF(血管内皮细胞生长因子)。抗过敏剂包括奥洛他定和亦必纳斯定。眼科药物可以以药物可接受盐的形式存在。

[0035] 有利地,植入物 10 的一个或多个开口 50 可用作控制药物成分、尤其是治疗剂随着时间释放的简单机构。在一个优选实施例中,植入物 10 包括一个或多个开口 50,所述开口 50 的尺寸设定为包括上文讨论的横截面积。在这样的实施例中,所述一个或多个开口 50 能够在至少 48 小时、更典型地至少 7 天、甚至更典型地至少 60 天,但是不大于 5 年、更典型地不大于 1 年、甚至更典型地不大于 6 个月的一段时间内进行操作以释放位于植入物 10 内的治疗剂的量的至少 50%、更典型地至少 80%、甚至更典型地至少 90%。

[0036] 可在组装植入物 10 期间或之后,将初始量的包含治疗剂的药物成分设在贮器 14 内。为了再填充植入物 10,使用诸如注射器的装置将针穿过进入元件 44、端口 28 或二者,并将药物成分推入贮器 14 中。为了有助于再填充,希望使用一个装置(例如注射器)来从贮器 14 中抽吸出物料(例如水性汁液),并且在此后用另一个装置(例如注射器)将药物成分推入贮器 14 中。可选择地,可制造单独一个注射器装置以便在从贮器 14 抽吸出流体的同时用眼用药物成分代替该流体。

[0037] 所有列举的参考文献的全部内容都作为参考特别地结合在本说明书中以用于各种目的。此外,当数量、浓度、或者其它数值或参数被规定为一个范围、优选范围,或者上部优选值和下部优选值的列表时,这应理解为特别公开了由任何一对任何范围上限或上部优选值与任何范围下限或下部优选值所形成的所有范围,而不管所述范围是否被单独地公开。当本文提及一个数值范围时,除非另有说明,否则该范围旨在包括其端点、以及在该范围内的所有整数和分数。当限定一个范围时,并不旨在将本发明的范围限于所列举的特定数值。

[0038] 考虑到本说明书以及这里所公开的本发明的实践,本发明的其它实施例对于本领域技术人员将显而易见。本说明书和示例应被认为仅是示例性的,而本发明的实际范围和精神由下面的权利要求及其等同方案给出。

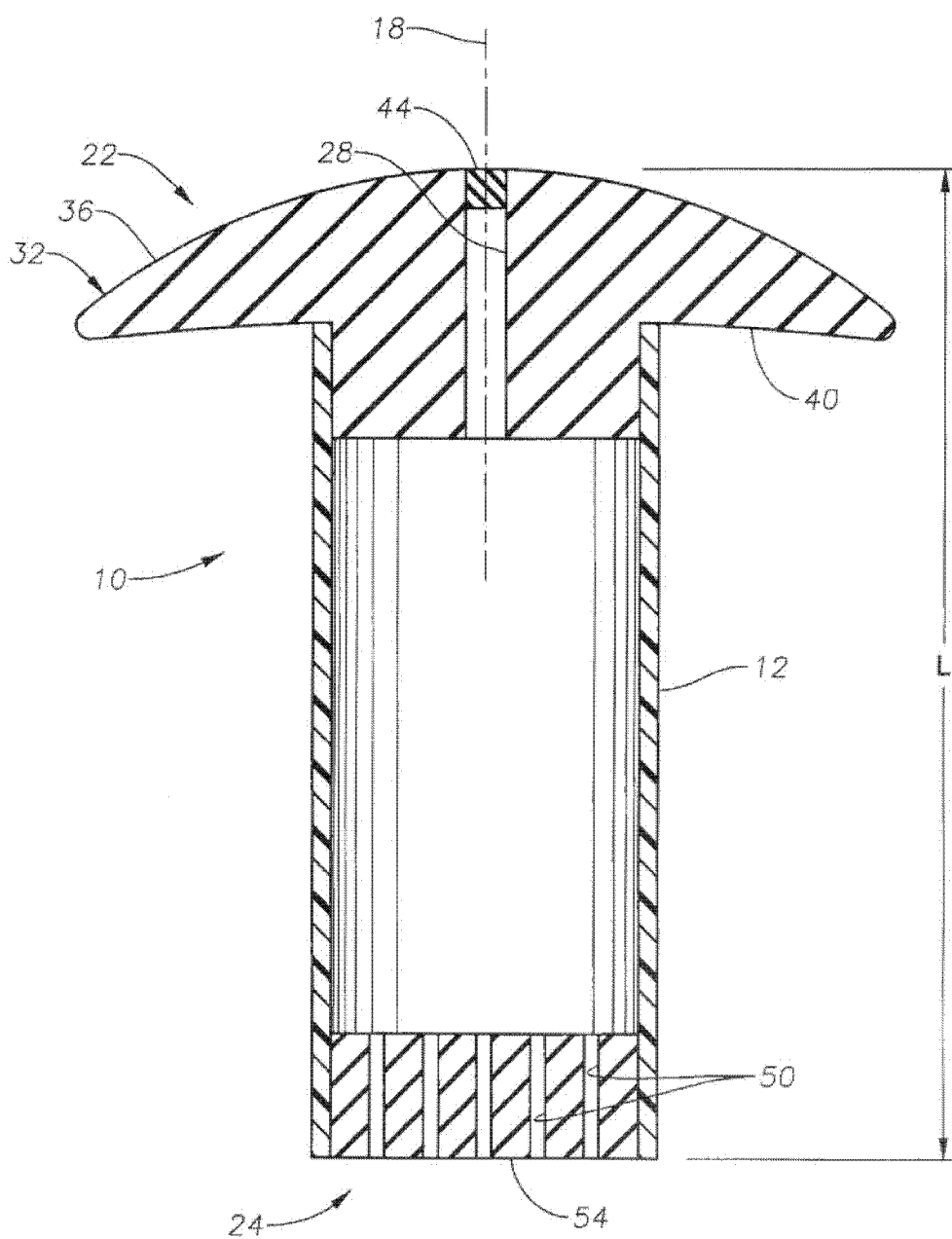


图 1

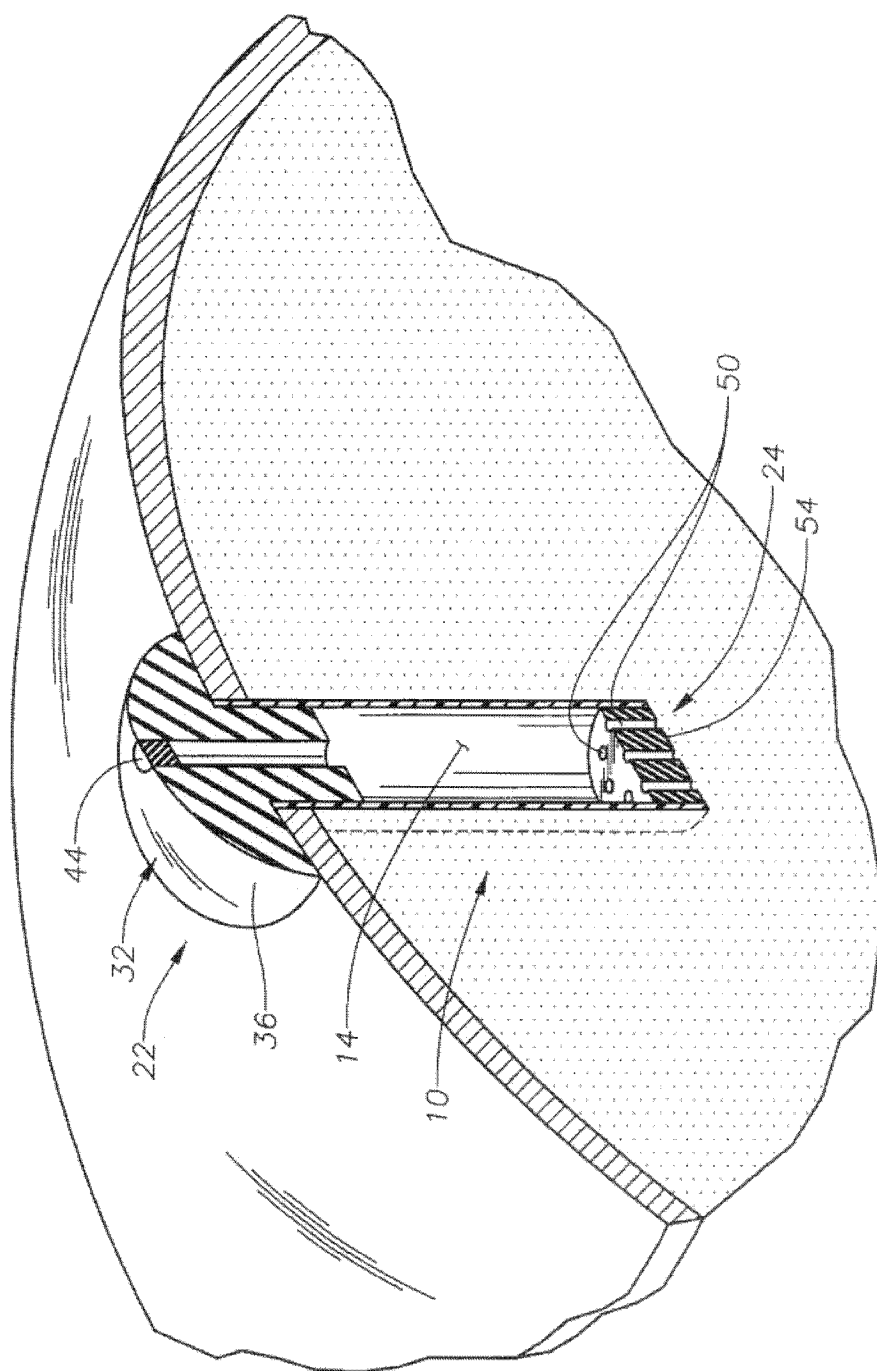


图 2