

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61F 2/14

A61F 9/00

A61M 35/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02813762.0

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1203814C

[22] 申请日 2002.7.22 [21] 申请号 02813762.0

[30] 优先权

[32] 2001. 7. 23 [33] US [31] 60/307,284

[86] 国际申请 PCT/US2002/023048 2002.7.22

[87] 国际公布 WO2003/009774 英 2003.2.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.8

[71] 专利权人 爱尔康公司

地址 瑞士洪恩伯格

[72] 发明人 约瑟夫·雅各比

审查员 汤利容

[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

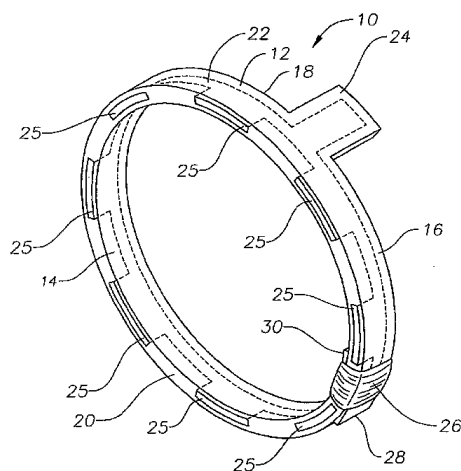
代理人 董 敏

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 4 页

[54] 发明名称 眼部药物输送装置

[57] 摘要

本发明公开了一种眼部药物输送装置，其具有一个第一端部和一个第二端部，一个注射口，一个贮槽以及一个套筒。所述注射口用于密封性地与注射器上的针头相配合，所述注射器用于供给一种包括药物活性剂的流体。所述贮槽位于装置内部，与所述注射口流体连通，并且具有一个开口，用于使得所述流体与眼体巩膜的外表面相连通。所述套筒用于在第一端部和第二端部重叠部分附近与所述装置相配合，来在将所述装置植入所述巩膜的外表面上时，形成一个总体呈圆环状的三维几何形状。所述装置适用于治疗眼体后部的疾病。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种眼部药物输送装置，包括：  
一个第一端部和一个第二端部；  
一个注射口，用于密封性地与注射器上的针头相配合，所述注射器用于供给一种包括药物活性剂的流体；  
一个位于装置内部的贮槽，与所述注射口流体连通，并且具有一个开口，用于使得所述流体与眼体巩膜的外表面相连通；以及  
一个套筒，用于在所述第一端部和第二端部重叠部分的附近与所述装置相配合，用于在将所述装置植入巩膜的外表面上时，形成一个总体呈圆环状的三维几何形状。
2. 如权利要求1中所述的眼部药物输送装置，还包括一个前侧面，其中：所述注射口被设置在该前侧面上。
3. 如权利要求1中所述的眼部药物输送装置，还包括一个后侧面，其中：该后侧面包括一个尖锐的外表面，用于在将所述装置植入到巩膜的外表面上时，刺穿可以包裹住所述装置的结缔组织。
4. 如权利要求1中所述的眼部药物输送装置，其特征在于：所述贮槽包括多个开口，用于使得所述流体与巩膜的外表面相连通。
5. 如权利要求1中所述的眼部药物输送装置，其特征在于：所述装置通过巩膜和脉络膜将所述药物活性剂输送至眼体的视网膜之内。
6. 如权利要求5中所述的眼部药物输送装置，其特征在于：所述装置基本上将所述药物活性剂输送至整个视网膜。
7. 如权利要求5中所述的眼部药物输送装置，其特征在于：所述装置将所述药物活性剂输送至靠近该装置的那部分视网膜。

## 眼部药物输送装置

### 相关申请的交叉引用

本申请涉及2000年9月12日提交的美国专利申请No. 09/660000, 该美国专利申请的题目为“药物输送装置 (Drug Delivery Device)”, 目前已成为美国专利No. 6413540, 并且本申请还涉及2000年9月19日提交的美国专利申请No. 09/664790, 该美国专利申请的题目为“眼部药物输送装置 (Ophthalmic Drug Delivery Device)”, 目前已成为美国专利No. 6416777, 在此通过引用将它们中的全部内容结合入本申请。

### 技术领域

本发明总体上涉及生物相容的植入器, 用于向眼体输送药物活性剂。尤其是, 本发明涉及用于向眼体后部输送药物活性剂的生物相容的植入器, 但并非局限于此。

### 对相关现有技术的描述

眼体后部的严重疾病和疾患会危及视力。老年黄斑变性 (ARMD)、脉络膜新血管化 (CNV)、视网膜病 (比如, 糖尿病致视网膜病、玻璃体视网膜病变)、视网膜炎 (比如, 细胞巨化病毒 (CMV) 视网膜炎)、葡萄膜炎、黄斑水肿 (macular edema)、青光眼以及神经病变均为严重示例。

老年黄斑变性 (ARMD) 是老年人失明的主要原因。ARMD会侵袭视力中心并且使得其模糊, 导致难以或者无法进行阅读、驾驶以及其它复杂任务。仅在美国, 每年就会出现200000个新的ARMD病例。现行估测显示, 大约百分之四十的75岁以上人群和大约百分之二十的60岁以上人群, 均发生了某种程度的黄斑退化现象。“湿式”ARMD是极易导

致失明的ARMD类型。在湿式ARMD中，新生成的脉络膜血管（脉络膜新血管化（CNV））会发生漏液现象，并且逐步对视网膜造成损伤。

对于ARMD中特殊情况CNV现象来说，目前正在研究三种主要治疗方法：（a）激光凝固治疗，（b）使用血管形成抑制剂，以及（c）光力学治疗。对于CNV现象来说，激光凝固治疗是最为常用的治疗方式。但是，激光凝固治疗会对视网膜造成伤害，并且当CNV现象靠近视网膜的中央凹（fovea）时，无法采用这种方法。还有，随着时间的流逝，激光凝固治疗常常会导致再次发生CNV现象。抗血管形成化合物的口服或者肠道外（非眼睛（non-ocular））服用也被认定为一种用于ARMD的全身治疗方法。但是，由于具体药物的新陈代谢限制，全身服用通常向眼体提供低剂量的药物浓度。因此，为了有效地实现眼内药物集中，要么需要使用无法接受的高剂量，要么需要重复多次使用常规剂量。这些化合物的眼周注射通常会导致药物经由眼周脉管系统和软组织被快速地从眼睛中冲走并且耗尽，进入总循环（the general circulation）。这些化合物的反复多次眼球筋膜下注射会带来刺穿眼球的潜在风险，并且会产生视网膜脱落和内眼炎等严重并发症，通常会导致失明。此外，难以以可再现的方式执行这种注射，并且每次注射均有可能导致沿着巩膜表面配送不同剂量的药物。还有，在实际中，许多在眼球筋膜下进行的药物注射尝试均会导致注射入眼球筋膜本身或者周围组织之内，这是所不希望的。反复多次的眼内注射还会导致视网膜脱落和内眼炎。光力学治疗是一种新技术，其长期功效在很大程度上均属未知。

为了防止出现与前述治疗方法相关的并发症，并且为了提供更好的眼睛治疗方法，研究人员已经提出了各种旨在向眼睛输送抗血管形成化合物的植入器。授予给Wong的美国专利No. 5824072公开了一种非生物降解型聚合物植入器，其中带有一种药物活性剂。药物活性剂通过植入器的聚合物本体散布入目标组织内。药物活性剂可以包括用于对黄斑退化和糖尿病致视网膜病进行治疗的药物。植入器大体在一个无血管区域的上方被置于眼体外表面的泪液之内，并且可以被锚固在

结膜或者巩膜中；无血管区域上的巩膜外层和巩膜内层中；大体位于诸如平坦部（pars plana）这样的无血管区域或者外科无血管区域上的脉络空间内；或者直接与玻璃质相连通。

授予给Gwon等的美国专利No. 5476511公开了一种用于置放到眼体结膜下方的聚合物植入器。这种植入器可以被用来输送用于治疗ARM的血管形成抑制剂以及用于治疗视网膜病和视网膜炎的药物。药物活性剂通过植入器的聚合物本体进行扩散。

授予给Ashton等的美国专利No. 5773019公开了一种非生物腐蚀型聚合物植入器，用于输送一些包括类固醇的药物和比如用于治疗葡萄膜炎的药物，比如环孢霉素。同样，药物活性剂通过植入器的聚合物本体进行扩散。

所有前述植入器均需要认真设计和制造，以便允许药物活性剂通过聚合物本体或者聚合物膜片向所需的治疗部位受控地进行扩散。分别依靠基体或者膜片的多孔性和扩散特性，药物从所述装置中释放出来。对于各种即将与这些装置一同使用的成分来说，这些参数必须合适。因此，这些要求通常会增加所述植入器的复杂度和成本。

授予给Peyman的美国专利No. 5824073公开了一种用于在眼体中进行定位的压头（indenter）。这种压头具有一个隆起部分，用于在眼体的黄斑区域上方对巩膜进行压制或者施加压力。该专利披露，这种压力减轻了脉络膜充血现象，并且减少了通过视网膜下方的新血管形成膜进行流动的血液，相应地，减轻了充血现象和视网膜下方积液现象。

美国专利No. 5725493和No. 5830173均公开了非生物腐蚀型植入器，它们具有一个位于眼球外侧的药物盛装贮槽和一根在平坦部处从所述贮槽延伸至玻璃质凹腔内的药物输送导管。

尽管存在有前述眼科植入器，但是仍旧需要一种可外科植入的眼部药物输送装置，其能够安全、高效并且速率受控地输送各种药物活性剂。用于植入这种装置的外科手术必须安全、简便、快捷，并且能够在门诊设施中使用。理想情况下，这种装置必须便于制造并且经济。

还有，由于其通用性并且能够输送很多种药物活性剂，所以这种植入器必须能够应用在眼科临床研究中，以便输送各种能够在病人体内形成一种特定物理状况的药物。理想情况下，这种眼部药物输送装置将能够将药物活性剂局部输送到视网膜上的特定部分，并且能够对药物活性剂进行泛视网膜输送（pan-retinal delivery）。

### 发明概述

本发明的一个方面是一种眼部药物输送装置，具有一个第一端部和一个第二端部，一个注射口，一个贮槽以及一个套管。所述注射口用于密封性地与注射器上的针头相配合，所述注射器用于提供一种包括药物活性剂的流体。所述贮槽被设置在所述装置的内部，与所述注射口流体连通，并且具有一个开口，用于使得所述流体与眼体巩膜的外表面相连通。所述套管用于靠近第一端部和第二端部重叠部分与所述装置相配合，来在将所述装置植入巩膜的外表面上时，形成一个总体呈圆环状的三维几何形状。

### 附图简述

为了更为全面地理解本发明，并且为了更为全面地理解本发明的其他目的和优点，请参照下面结合附图进行的描述，其中：

图1是一个侧向剖视图，示意性地示出了人的眼体；

图2是一个人的眼体的局部切割三维示意图；

图3是一个根据本发明一优选实施例的眼部药物输送装置的透视图；而

图4是图3中所示眼部药物输送装置的透视图，示出了一种优选的工作方法。

### 对优选实施例的详细描述

通过参照附图1至4，本发明的优选实施例以及它们的优点将很好地得以理解，相同的附图标记被用于各个附图中相同和相应的部件。

图1至4示意性地示出了一个根据本发明一优选实施例的眼部药物输送装置10。装置10可以用在任何需要向眼体输送药物活性剂的情况下。装置10尤其适用于向眼体的后部输送活性剂。装置10的一种优选用途是向视网膜输送药物活性剂，来治疗ARMD、脉络膜新血管化(CNV)、视网膜病、视网膜炎、葡萄膜炎、黄斑水肿以及青光眼。

参照图1至2，示意性地示出了人的眼体52。眼体52具有角膜54、晶状体56、巩膜58、脉络膜60、视网膜62以及视神经64。眼体52的前部66通常包括眼体52上位于线67前方的部分。眼体52的后部68通常包括眼体52上位于线67后方的部分。视网膜62靠近平坦部70被以圆周方式物理性固附在脉络膜60上。视网膜62具有一个视斑72，该视斑72略微横向偏离其视乳头盘19。正如在眼科领域所公知的那样，视斑72主要由视网膜锥体组成，并且为视网膜62上具有最大视觉敏锐度的区域。在巩膜58上存在有一个眼球筋膜(Tenon's capsule)或者眼球囊(Tenon's membrane)74。结膜76覆盖住眼体52上位于眼睛角膜周围与巩膜连接部分77后方的狭窄区域(球结膜)，并且向上折叠(上盲管)或者向下折叠(下盲管)，来分别覆盖住上眼睑78和下眼睑79的内部区域。结膜76位于眼球筋膜74的顶部。眼体52也具有一条赤道21。如图2中所示，上直肌80、下直肌82、横直肌84以及中间直肌86固附在巩膜58上。

如图1和2中所示，并且正如在下文中详细描述的那样，为了治疗大多数后部疾病或者疾患，装置10最好被直接设置在巩膜58的外表面上，位于眼球筋膜74的下方。更为优选的是，装置10靠近赤道21被直接设置在巩膜58的外表面上，位于眼球筋膜74的下方。

图3和4更为详细地示意性示出了装置10。装置10最好包括一个本体12，在图3和4中示出的组装状态下，该本体12总体上呈圆环状三维几何形状。在未组装状态下，本体12最好总体上呈长方形的三维几何形状。一个套管26环绕在本体12上重叠的端部28和30的周围，以便保持圆环状三维几何形状。

本体12具有一个巩膜表面14 (a scleral surface)、一个眼窝表面16、一个前侧面18以及一个后侧面20。本体20还具有一个位于其内部的贮槽22。贮槽22最好沿着本体80的整个长度进行延伸,并且最好具有大量敞口于后侧面20的开口25。尽管在图3至4中未予示出,贮槽22还可以具有一个或者多个敞口于本体12的巩膜表面14、前侧面18或者眼窝表面16的开口。如图3至4中所示,开口25具有总体上呈长方形的横剖面,但是对于这些开口来说可以使用任何横剖面。

本体12最好还具有一个注射口24。最好至少该注射口24的一部分由一种不透液材料制成,所述不透液材料可以由针头刺穿,并且在将针头取出时能够依靠自身重新密封。一种优选的材料是硅橡胶。此外,注射口24最好带有颜色或者利用突起加以标识。注射口24最好从本体12的前侧面18开始延伸。贮槽22延伸入注射口24之内。

本体12的剩余部分最好为一种生物相容的非生物腐蚀型材料。更为优选的是,本体12为一种生物相容的非生物腐蚀型聚合物。所述聚合物可以是直链、支链或者交联的均聚物和共聚物,或者是混合物。适用于所述聚合物的聚合物示例包括:硅酮、聚乙烯醇、乙基乙烯酯、聚乳酸、尼龙、聚丙烯、聚碳酸酯、纤维素、醋酸纤维素、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸、纤维素酯、聚苯醚砜、丙烯酸树脂、它们的衍生物、以及它们的组合。合适的软性丙烯酸树脂的示例在美国专利No. 5403901中更为全面地予以公开,在此通过引用将该美国专利结合入本发明。最为优选的是,所述聚合物为硅酮。当然,所述聚合物也可以为其他能够影响其物理性能的常规材料,所述物理性能包括多孔性、弯曲性、渗透性、刚性、硬度以及光洁度,但并非局限于此。影响这些物理性能中的特定性能的示例性材料包括常规的增塑剂、填料以及润滑剂。所述聚合物也可以包括其他能够影响其化学性能的常规材料,所述化学性能包括毒性和疏水性,但是并非局限于此。

如图4中所示,可以使用一个常规的注射器100和针头102来经由注射口24将一种包含一种或者多种药物活性剂的流体104输送入贮槽22之内。流体104可以为溶液、悬浮液、乳状液、软膏、凝胶成形溶液、



凝胶、可生物腐蚀型聚合物、非生物腐蚀型聚合物、微粒或者它们的组合。更为优选的是，流体104是一种带有或者不带有由可生物腐蚀型聚合物形成的微粒的悬浮液。流体104包括有一种或者多种适用于眼部的药物活性剂，并且还可以包括常规的非活性初始剂（non-active incipients）。适用于流体104的药物活性剂的示例是抗感染药物，包括抗生素、抗毒素以及抗真菌素，但并非局限于此；抗过敏药物和肥大细胞稳定剂；类固醇和非类固醇消炎药；环氧合酶抑制剂，包括Cox I和Cox II抑制剂，但并非局限于此；抗感染剂与消炎药的组合；解充血剂；抗青光眼剂，包括肾上腺能药物、 $\beta$ 肾上腺能阻断剂， $\alpha$ 肾上腺能激动剂，拟副交感神经药，胆碱酯酶抑制剂，碳酸酐酶抑制剂以及前列腺素，但并非局限于此；抗青光眼药物的组合；抗氧化剂；营养补充剂；用于治疗囊状黄斑水肿（cystoid macular edema）的药物，包括非类固醇消炎药，但并非局限于此；用于治疗ARMD的药物，包括血管形成抑制剂和营养补充剂，但并非局限于此；用于治疗疱疹感染和CMV眼睛感染的药物；用于治疗增生性玻璃体视网膜病变的药物，包括抗代谢药物和血纤维蛋白溶解药，但并非局限于此；伤口调节药物，包括增长因子，但并非局限于此；抗代谢药物；神经保护药物，包括依利罗地，但并非局限于此；以及用于治疗后部26的疾病或者疾患的血管生长抑制类固醇，所述后部26的疾病或者疾患包括ARMD、CNV、视网膜病、视网膜炎、葡萄膜炎、黄斑水肿、青光眼，但并非局限于此。这种血管生长抑制类固醇在美国专利No. 5679666和No. 5770592中更为全面地予以披露。这种血管生长抑制类固醇中优选的类固醇包括4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-二醇-3,20-dione和4,9(11)-Pregnadien-17 $\alpha$ ,21-二醇-3,20-dione-21-醋酸盐。这些优选的血管生长抑制类固醇最好被配制成一种悬浮液。用于治疗囊状黄斑水肿的优选非类固醇消炎药是奈帕芬胺（nepafenac）。常规的非活性赋形剂可以包括用于增强流体104的稳定性、可溶性、渗透性、或者其它性能的成分，但并非局限于此。尤其是，水解酶，比如蛋白酶、酯酶、透明质酸酶以及综合酶（collegenases），可以被用于增强药

物活性剂穿过自然新形成的结缔组织的穿透性，在植入操作之后，所述结缔组织会包裹住装置10。本体12最好无法渗透流体104。

装置10可以利用常规的聚合物处理方法来制成，包括注射模制、挤压模制、转移模制以及压缩模制，但并非局限于此。优选的是，装置10利用常规的注射模制技术而制成。

装置10最好通过简单的外科手术被以外科方式在眼球筋膜74的下方直接置于巩膜58的外表面上，所述外科手术能够在门诊设施中进行。外科医生首先在眼体52上的角膜周围与巩膜连接部分77后方的3毫米左右处进行360度球结膜环状切开术(peritomy)。外科医生随后进行钝器解剖，来将眼球筋膜74与巩膜58分离开，直至一个略微位于赤道21后方的位置。如图2中清楚示出的那样，外科医生接着将装置10大体在赤道21的附近置于巩膜58的外表面上，位于上直肌80、中直肌86、下直肌82以及侧直肌84的下方。注射口24最好被置于眼体52上位于下直肌82与侧直肌84之间的颞下四分之一区域(the infra-temporal quadrant)中。外科医生环绕巩膜58将装置10束紧，并且利用套筒26将重叠端部28和30固定起来。接着，外科医生将眼球筋膜72移回其初始位置，并且在合适位置处对其进行缝合。在结束之后，外科医生将抗生素软膏涂敷到外科伤口上。

一旦装置10被置于所需位置处，外科医生将使用注射器100和针头102将流体104注入贮槽22内。外科医生最好将下眼睑79向下移动，并且指示病人向上看，以便显露出注射口24。由于注射口24带有颜色或者带有突起，所以可以轻易地在包裹住装置10的眼球筋膜和任何结缔组织下方看到该注射口24。外科医生将针头102刺入注射口24，将流体104注入贮槽22之内，随后将针头102从注射口24中取出。注射口24在取出针头时自动重新密封起来。流体104遍及整个贮槽22，并且经由开口25或者任何源自于贮槽22的其它开口与巩膜58相连通。

应该确信，根据特定流体104的特定物理化学性能以及其所采用的药物活性剂，装置10可以被用来持续多年通过巩膜58和脉络膜60将适量药物活性剂输送入视网膜62之内。重要的物理化学性能包括疏水性、

可溶性、溶解速率、扩散系数以及组织亲合力。此外，应该确信，根据特定流体104以及其药物活性剂和初始剂，装置10可以被用于主要靠近黄斑72对药物进行局部分配，或者将药物基本上输送到整个视网膜。在贮槽22不再含有任何流体104之后，外科医生可以如此前所描述的那样对贮槽22进行再次灌注。尽管在图1至4中未予示出，但是本体12的后侧面20还可以包括一个尖锐表面或者边缘。在对贮槽22进行再次灌注的过程中，外科医生可以将装置10略微向后移动，以便使得所述尖锐表面或者边缘刺穿任何在植入操作之后可能包裹住装置10的结缔组织。刺穿这种结缔组织有利于经由开口25合适地对流体104进行分配。还有，与反复多次对药剂进行眼球筋膜下方注射不同，装置10降低了刺穿眼球的风险，能够一直使得流体212在眼球筋膜74的下方被分配到巩膜58的外表面上，并且使得在巩膜58外表面的所需部分上可再现地对流体212进行分配。

由此，可以明白的是，本发明提供了经过改进的装置和方法，用于安全、高效、速率受控地向眼体输送各种药物活性剂。本发明中的装置尤其适用于将药物活性剂局部和/或泛视网膜地输送至眼体的后部，来治疗诸如ARMD、CNV、视网膜病、视网膜炎、葡萄膜炎、黄斑水肿、青光眼这样的疾病。用于植入所述装置的外科手术安全、简便、快捷，并且能够在门诊设施中进行。所述装置易于制造并且经济。还有，由于它们能够输送很多种药物活性剂，所以这种装置适用于临床研究，来输送各种能够在病人或者动物体内形成一种特定物理状况的药物。

应该确信，本发明的工作过程和构造方式将从前面的描述中得以明白。尽管在前面图示和描述了优选的装置和方法，但是在不脱离本发明的技术构思和保护范围的前提下，可以对它们进行各种改变和改进，本发明的技术构思和保护范围由所附权利要求加以限定。

图1

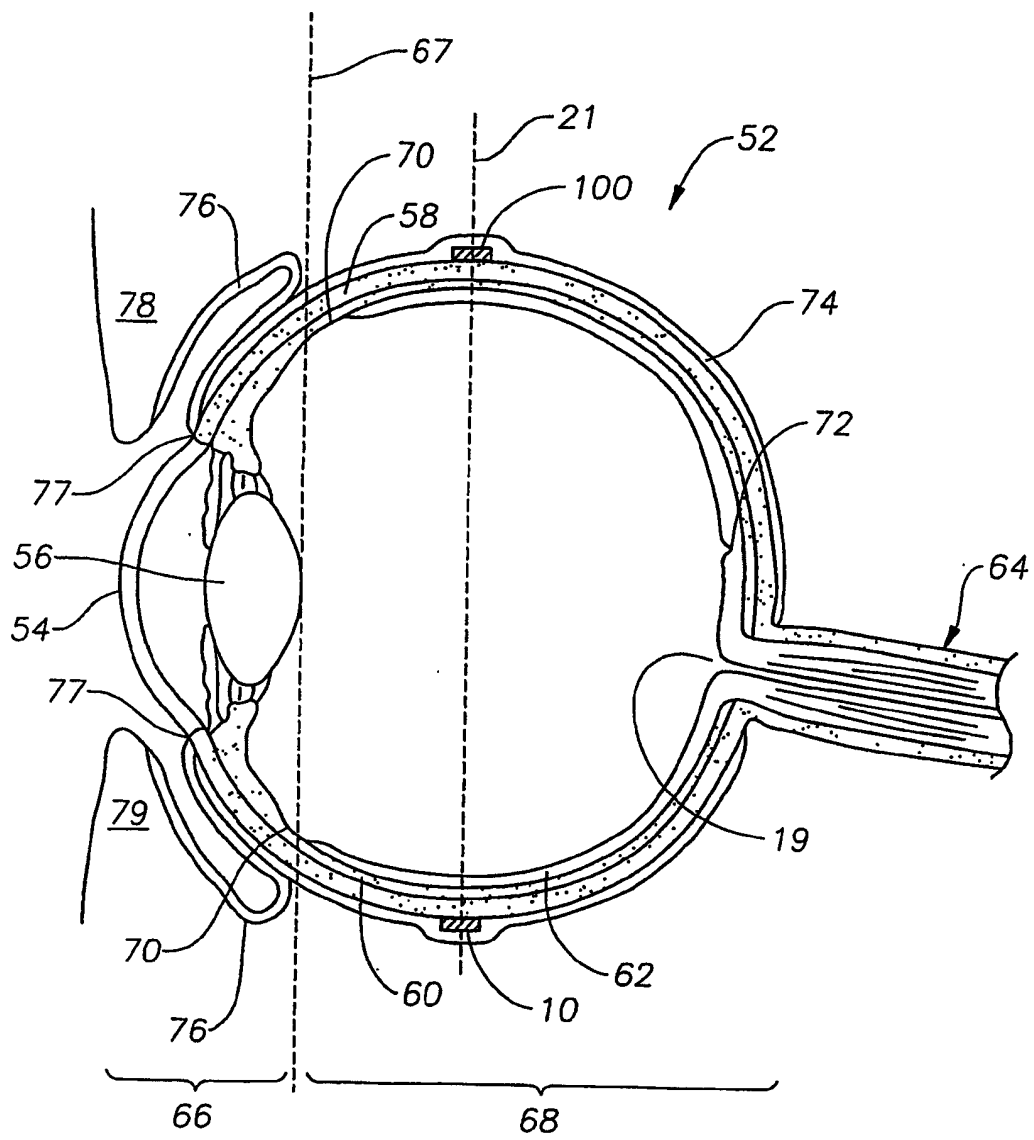


图2

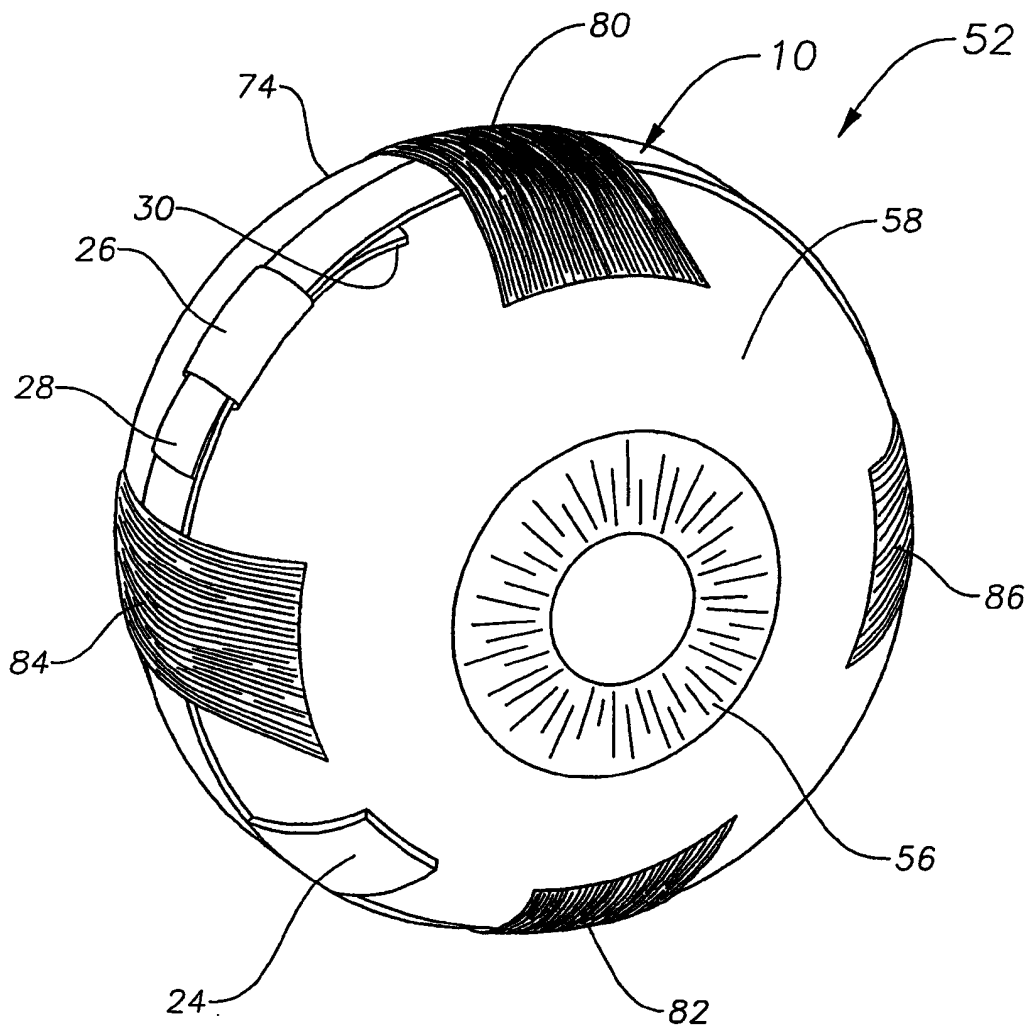


图3

