



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103889401 B

(45)授权公告日 2017.10.13

(21)申请号 201280052847.3

(22)申请日 2012.08.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103889401 A

(43)申请公布日 2014.06.25

(30)优先权数据

61/528,736 2011.08.29 US

61/644,397 2012.05.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/002210 2012.08.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/030679 EN 2013.03.07

(73)专利权人 QLT公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 苏珊娜·卡登 郝勇

迪潘克·乌特克赫德

瓦莱里·鲁宾奇克

查尔斯·理查德·谢尔博滕

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 余刚 张英

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61F 2/02(2006.01)

A61K 31/5575(2006.01)

A61L 31/06(2006.01)

A61L 31/16(2006.01)

A61M 31/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2010/096822 A2,2010.08.26,

CN 102014816 A,2011.04.13,

CN 102112076 A,2011.06.29,

TW 201006453 A1,2010.02.16,

WO 2010/085696 A2,2010.07.29,

WO 2011/066479 A1,2011.06.03,

CN 102123713 A,2011.07.13,

WO 2005/000154 A2,2005.01.06, (续)

审查员 李黎

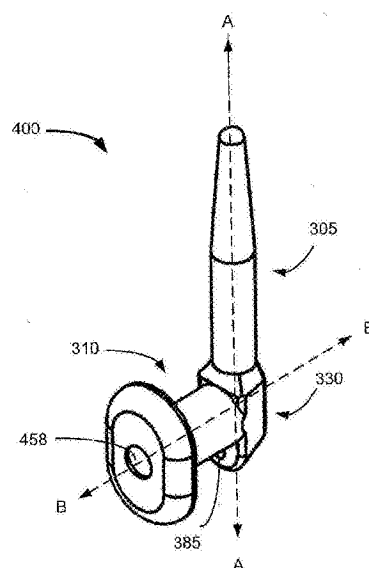
权利要求书1页 说明书41页 附图27页

(54)发明名称

持续释放递送活性剂以治疗青光眼和高眼压

(57)摘要

降低需要其的患者眼中眼内压(IOP)的方法包括将第一泪道植入物通过所述患者的眼的第一泪点植入并进入到第一泪小管。所述方法还可以包括将第二泪道植入物通过所述患者的眼的第二泪点植入并进入到第二泪小管中,并且持续释放治疗有效量的眼内压降低治疗剂。



[接上页]

(56)对比文件

Aashish Anand et al..Sequential
Glaucoma Implants in Refractory Glaucoma.
《American Journal of Ophthalmology》.2010,
第149卷(第1期),第95-101页.

Avanee A. Shah et al..Shunt Revision

Versus Additional Tube Shunt Implantation
After Failed Tube Shunt Surgery in
Refractory Glaucoma.《American Journal of
Ophthalmology》.2000,第129卷(第4期),第455-
460页.

1. 一种用于插入泪道小管的植入物,所述植入物包括:

第一部件(305),限定第一轴并且具有沿所述第一轴的第一末端,其中,配置所述第一部件(305)以延伸进入小管;

第二部件(310),限定第二轴并且具有沿所述第二轴的第二末端,其中,配置所述第二部件(310)以处于小管的垂直部分(220、222)并延伸至相关泪点的开孔处或开孔外;

第三部件(330),以第一角连接所述第一部件的所述第一末端和所述第二部件的所述第二末端以形成角交叉;所述第三部件包括其特征为第三轴和第二角的孔(385);

其中,将所述孔(385)配置成供插入工具使用以有利于插入植入物;并且进一步,其中,由所述第一轴相对于所述第二轴限定所述第一角,而由所述第一轴相对于所述第三轴限定所述第二角;

其中,所述第一角为30度至150度;

其中,所述第二角为15度至90度;并且

所述孔(385)从上表面(360)延伸至所述第三部件(330)中;其中,所述上表面延伸到与所述第二部件(310)的交点之外。

2. 根据权利要求1所述的植入物,其中,所述植入物由选自以下组成的组的材料制成:聚合物和复合材料。

3. 根据权利要求1所述的植入物,其中,所述植入物由选自以下组成的组的材料制成:塑料和橡胶。

4. 根据权利要求1或2所述的植入物,其中,所述第一角为约90度。

5. 根据权利要求1所述的植入物,其中,所述第一部件(305)包括中间部分(315)、尖端部分(325)和位于所述中间部分(315)和所述尖端部分(325)之间的向前部分(320)。

6. 根据权利要求5所述的植入物,其中,所述向前部分(320)是逐渐变细的并且具有圆锥形状,从而使得所述向前部分(320)在一端连接所述中间部分(315),而在另一端连接所述尖端部分(325)。

7. 根据权利要求5所述的植入物,其中,所述中间部分(315)具有圆柱形形状。

8. 根据权利要求5至7中任一项所述的植入物,其中,所述尖端部分(325)是基本半球的或半球的一部分。

9. 根据权利要求5至7中任一项所述的植入物,其中,所述中间部分(315)的长度为1mm至2.8mm;所述尖端部分(325)的半径为约0.20mm;并且所述向前部分(320)的长度为1.7mm至3.5mm。

10. 根据权利要求1或2所述的植入物,其中,所述第三部件(330)包括尾部连接部分(375),所述尾部连接部分(375)配置成将所述第三部件(330)连接至所述第一部件(305),其中,所述尾部连接部分(375)在所述第二轴方向上的宽度沿所述第一轴的方向改变。

11. 根据权利要求1或2所述的植入物,其中,所述第二角为约45度。

12. 根据权利要求1或2所述的植入物,其中,所述孔(385)沿所述第三轴方向具有为0.3mm至0.7mm的深度。

13. 根据权利要求1或2所述的植入物,进一步包括腔(458),其配置用于放置治疗剂核心。

14. 根据权利要求13所述的植入物,其中,所述植入物设计为单位剂量的抗青光眼剂的形式。

15. 根据权利要求14所述的植入物,其中,所述抗青光眼剂为前列腺素。

持续释放递送活性剂以治疗青光眼和高眼压

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本发明申请要求于2011年8月29日提交的美国临时专利申请号US61/528,736和于2012年5月8日提交的美国临时专利申请号US61/644,397的优先权,每篇专利的公开内容出于全部目的以其全部内容作为引用结合于此。

技术领域

[0003] 本专利申请总体上涉及治疗眼病、特别是青光眼的方法。

背景技术

[0004] 青光眼是以由于视神经损害而造成的进行性视野缺损为特征的一系列病症。在美国,它是造成失明的主要原因,其影响1-2%的60岁及以上个体。尽管存在多种与发展青光眼有关的风险因素(年龄、种族、近视、家族史和损伤),但是升高的眼内压,也称为高眼压,是仅有的成功控制的风险因素并且与青光眼视神经病的减少有关。公共卫生数据估计250万美国人表现出高眼压。

[0005] 在与眼压升高有关的青光眼中,流出阻力的来源位于小梁网(trabecular meshwork)。小梁网的组织允许“水”进入巩膜静脉窦(Schlemm's canal),其随后注入到巩膜静脉窦后壁中的房水集合管(aqueous collector channels),然后进入房水静脉。水或房水是透明液体,其填充位于眼前部的角膜和晶状体之间的区域。房水由围绕晶状体的睫状体持续分泌,因此存在房水从睫状体至眼前房的持续流。眼压是由房水的产生及其通过小梁网(主要途径)或经由巩膜的葡萄膜外流(次要途径)的排出之间的平衡确定的。小梁网位于虹膜外缘和角膜的内部外周之间。邻近巩膜静脉窦的小梁网部分引起大部分的房水外流阻力(小管近旁网(juxtacanalicular meshwork))。

[0006] 青光眼大致分为两类:闭角青光眼和开角青光眼。闭角青光眼是由于虹膜和小梁网内表面之间接触所导致的前角闭合所造成的。这种解剖学角闭合阻止房水从眼前房正常引流。开角青光眼是其中前房角仍保持开放,但通过小梁网的房水排出减少的任何青光眼。对于大多数开角青光眼病例来说,造成滤出减少的确切原因是未知的。然而,存在继发性开角青光眼,它可以包括小梁间隙水肿或肿大(由于类固醇的使用)、异常色素分散或产生血管充血的疾病,如甲状腺机能亢进。

[0007] 当前用于青光眼的所有疗法均是针对降低眼内压。这最初是通过使用减少房水产生或提高房水外流的滴剂或丸剂的医学疗法的。用于开角青光眼的手术疗法由以下组成:激光(小梁成形术(trabeculoplasty))、滤帘切除术(trabeculectomy)和在滤帘切除术失败后或者滤帘切除术不可能成功时的房水引流植入术(aqueous shunting implants)。滤帘切除术是使用最广泛的主要手术,并且通过局部应用的抗癌药物(如5-氟尿嘧啶或丝裂霉素-c)得到增强以减少疤痕和提高手术的成功。

[0008] 治疗青光眼和高眼压的其他方式包括向眼给予药物。药物递送的常规方法是通过向眼表面局部滴加应用。局部滴眼剂尽管有效,但可以是低效率的。例如,当将滴眼剂滴入

到眼中时,它通常会溢出结膜囊(即眼和眼睑之间的袋),从而导致相当大部分的滴剂由于溢出睑缘并溢流到面颊上而损失。另外,保留在眼睛表面上的大部分滴剂可以被冲入到并通过泪小管,从而在可以治疗眼睛之前稀释药物的浓度。此外,在多数情况下,局部应用药物在约两小时内具有峰值眼部作用,此后应进行另外的药物应用以维持治疗益处。PCT公开W006/014434 (Lazar) 可以涉及与滴眼剂有关的这些或其他问题,该专利以其全部内容通过引用结合于此。

[0009] 结合眼控制困难,患者通常不使用为他们所开的滴眼剂。报道了至少25%的不顺从率。这种不良的顺从性可以是由于不适和保护眼睛的正常反射所造成的。因此,一个或多个液滴可能会错过眼睛。由于关节炎、不稳定性和视觉减弱,老年患者可能具有其他滴注滴剂的问题。小儿和精神病群体具有同样的困难。

[0010] 泪道植入物是插入到眼的泪点和相关泪小管中的装置,它阻止眼泪引流(以防止如干眼的病况),或者包含一些药物用于释放到眼中。

[0011] 图1-图2示出与眼100有关的解剖学组织结构的示例性视图。所示出的某些解剖学组织结构可以适合于使用多种泪道植入物和本文所讨论的方法治疗。眼100是包括壁的球形结构,所述壁具有三个层:外层巩膜102、中层脉络膜层104和里层视网膜106。巩膜102包括保护内层的坚韧纤维覆盖层。它大部分是白色的,除了位于前部的透光区,该透光区通常被称为角膜108,它允许光进入眼100。

[0012] 位于巩膜102内部的脉络膜层104含有多个血管并且在眼100的前方改变为有色的虹膜110。双凸面晶状体112位于瞳孔的紧后方。晶状体112后方的房114充满为胶凝物质的玻璃体液。前房和后房116分别位于角膜108和虹膜110之间,并且充满房水。在眼100的后方是光检测视网膜106。

[0013] 角膜108是光学透明组织,它将图像输送到眼100的后方。它包括血管组织,通过浸入泪液和房水并从沿角膜108和巩膜102之间的接合处排列的血管将营养物和氧提供至所述血管组织。角膜108包括用于将药物渗透至眼100的途径。

[0014] 转向图2,示出包括泪引流系统的与眼100有关的其他解剖学组织结构,所述泪引流系统包括分泌系统230、分配系统和排泄系统。分泌系统230包括通过眨眼和由于泪蒸发所造成的温度变化刺激的分泌腺以及具有传出副交感神经分布并且响应于物理或情绪刺激而分泌眼泪的反射分泌腺。分配系统包括眼睑202和围绕睁开的眼睛的睑缘的泪河 (tear meniscus),其通过眨眼将泪分布在眼表面上,从而减少了干燥区域的发展。

[0015] 泪引流系统的排泄系统按照流动顺序包括引流区域、泪点、泪小管、泪囊204和泪管206。泪及其他可流动物质从泪管206排入鼻泪系统通道。泪小管包括上(上方)泪小管208和下(下方)泪小管210,其分别结束于上泪点212和下泪点214。上泪点212和下泪点214在位于睫毛和靠近结膜囊218的泪腺部分的接合处216的睑缘的中间端略微升高。上泪点212和下泪点214一般是结缔组织环围绕的圆形或略微卵圆形的开口。泪点212、214中的每一个在泪小管弯曲 (canaliculus curvature) 250处变得更水平之前引入到它们各自小管的垂直部分220、222,从而在泪囊204的入口处彼此连接。小管208、210一般是管形的,并且沿弹性组织所围绕的复层扁平上皮 (stratified squamous epithelium) 排列,其允许它们扩张。如所示的,泪小管壶腹252位于每个小管弯曲250的外缘附近。

[0016] 出于多种原因(例如,一些常规泪道植入物的尺寸、形状、位置 and 材料,以及泪点大

小和形状的变异性),植入物在泪点和相关泪小管中的保留是不一致的。泪道植入物的使用者可能会无意中通过擦拭他们的眼睛而移动泪道植入物。此外,泪道植入物的一些构造可能会使它们本身移动,如当使用者打喷嚏或过度流泪时。

[0017] 因此,希望能获得解决这些问题并对于不同尺寸的泪点提供改善的保留的泪道植入物。

发明内容

[0018] 在示例性实施方式中,本发明提供了降低眼中眼内压(IOP)的方法。在示例性实施方式中,本发明的方法使用了两个拉坦前列素-洗脱型泪点植入物(latanoprost-eluting punctal implant)。使用拉坦前列素洗脱型泪点植入物将拉坦前列素递送至眼的早先方法遭遇了不同的和最小限度的成功。例如,如图16所示,在植入有单个拉坦前列素-洗脱塞的眼中,IOP的降低是最小的,并且在拉坦前列素负荷:从3.5 μ g至95 μ g的范围内是基本相同的,IOP不会降低,尽管通过拉坦前列素负荷较高的塞递送了更多的拉坦前列素。参见,图17。因此,令人惊讶的是其中眼在上下泪点均具有拉坦前列素-洗脱泪点植入物的本发明的方法在约两周后获得了统计学显著的IOP降低。

[0019] 在示例性实施方式中,本发明的方法在植入两个泪点塞的治疗期间提供了与基线相比至少约5毫米汞柱、至少约6毫米汞柱或至少约7毫米汞柱的IOP降低。

[0020] 在多种实施方式中,本发明的方法包括将第一泪道植入物通过患者眼睛的第一泪点植入并进入到第一泪小管中。配置第一泪道植入物以持续(on a sustained basis)向患者眼睛释放眼内压降低治疗剂。在示例性实施方式中,第一植入物含有约46 μ g的拉坦前列素并且第二植入物含有约95 μ g的拉坦前列素。在示例性实施方式中,第一植入物布置在上泪点中而第二植入物布置在下泪点中。在多种实施方式中,植入物的位置是相反的。

[0021] 本发明的方法可以包括在一个或多个眼睛的多于一个泪点中植入多于一个植入物。因此,在多种实施方式中,方法还包括将第二泪道植入物通过患者眼睛的第二泪点植入并进入到第二泪小管中,并且配置第二泪道植入物以持续向患者眼睛释放眼内压降低治疗剂。

[0022] 在多种实施方式中,配置所述植入物以在所选择的时间过程内从第一泪道植入物和第二泪道植入物的组合向眼睛持续释放总量大于或等于滴眼剂形式的眼内压降低治疗剂的建议每日总剂量的眼内压降低治疗剂,从而在植入第一泪道植入物和第二泪道植入物后至少两周的一段连续时间内将眼睛的眼内压相对于基线降低至少5毫米汞柱。

[0023] 在示例性实施方式中,本发明提供了用于降低需要其的受试者的眼睛中眼内压的方法。示例性方法包括将第一泪道植入物通过所述受试者的眼睛的第一泪点植入并进入到第一泪小管中。配置第一泪道植入物以持续向患者眼睛释放治疗有效量的眼内压降低治疗剂。在多个实施方式中,第二植入物布置在第二泪点中或第二眼睛中。因此,提供了如上所述的方法,还包括将第二泪道植入物通过所述受试者眼睛的第二泪点植入并进入到第二泪小管中。配置第二泪道植入物以持续向患者眼睛释放眼内压降低治疗剂。方法还包括,一旦将一个或多个植入物布置在眼睛中,则在对眼睛所选择的时间过程内、由第一泪道植入物和第二泪道植入物的组合持续释放眼内压降低治疗剂的总量。所释放的治疗剂总量足以降低眼内压。

[0024] 植入物可以是任何有用的形式、结构或组成。在示例性实施方式中,植入物包括第一部件,其限定第一轴并沿第一轴具有第一末端。植入物还包括第二部件,其限定第二轴并且沿第二轴具有第二末端;和第三部件,其以第一角连接第一部件的第一末端和第二部件的第二末端以形成角交叉,并且第三部件包括其特征为第三轴和第二角的孔。一般地,由第一轴相对于第二轴限定第一角,而由第一轴相对于第三轴的限定第二角,并且将孔构造成可接近插入工具以有利于插入植入物。

[0025] 还提供了包含至少一个植入物的试剂盒。示例性试剂盒包含与将装置植入到受试者眼睛的泪点中所使用的植入工具操作性接合的一个或多个植入物。

[0026] 本文的装置和方法包括可移除的、并且可选地药物释放性泪道植入物,其可以通过泪点植入到泪小管中。在多个实施方式中,本文所描述的泪道植入物利用了鼻泪引流系统的特征(例如,通过模拟泪小管的形状)以提供改善的患者舒适性和眼解剖结构中植入物的保留。以这种方式,本文的示例性泪道植入物克服了与当前植入物有关的缺点。本文所描述的泪道植入物易于植入和移除而无过多泪点或相关小管的偏压,并且一旦植入则牢固地保留在泪小管中,可选地不需要预先将尺寸调整至具体的泪点或小管直径。在多个实施方式中,植入物是药物递送系统,其以所需的治疗水平提供一种或多种药物或其他治疗剂在延长的一段时间内的持续、局部释放。

[0027] 在示例性实施方式中,本发明提供了用于插入到泪小管中的植入物。示例性植入物包括第一部件,其限定了第一轴并沿第一轴具有第一末端。植入物还包括第二部件,其限定了第二轴并沿第二轴具有第二末端。植入物还包括第三部件,其以第一角连接第一部件的第一末端和第二部件的第二末端以形成角交叉。第三部件包括其特征为第三轴和第二角的孔。将孔构造成可接近插入工具以有利于植入物的插入。在多个实施方式中,由第一轴相对于第二轴的限定第一角,而由第一轴相对于第三轴的限定第二角。

[0028] 在多个实施方式中,本发明包括具有本发明的植入物和用于将植入物插入到泪点的插入工具的试剂盒。

[0029] 还提供了使用一种或多种泪点植入物治疗眼病的方法。

[0030] 在以下详细说明中部分地说明了本文所公开的方法的这些及其他实施方式、优势和方面。

附图说明

[0031] 在附图中,在几个视图中,相同的数字描述相同的部件。具有不同字母后缀的相同数字代表类似组件的不同实例。通过举例,但不进行限制,附图总体上说明了本文所公开的多种实施方式。

[0032] 图1示出与眼有关的解剖学组织结构的实例,这些组织结构中的某些提供了其中可以使用泪道植入物的适合环境。

[0033] 图2示出与眼有关的解剖学组织结构的另一个实例,这些组织结构中的某些提供了其中可以使用泪道植入物的适合环境。

[0034] 图3A提供根据本发明的实施方式的植入物的透视图。

[0035] 图3B是根据本发明的实施方式的植入物的侧视图。

[0036] 图3C是示出根据本发明的实施方式的植入物的第二部件和第三部件的侧视图。

- [0037] 图3D是根据本发明的实施方式的植入物的后视图。
- [0038] 图3E是沿图3D的线III (E) -III (E) 所取的剖视图,其示出根据本发明的实施方式的带有孔的植入物。
- [0039] 图3F是围绕圆III (F) 所取的图3E的部分放大图,其示出根据本发明的实施方式的植入物的第二部件、第三部件和在第三部件中形成的孔。
- [0040] 图4A提供根据本发明的实施方式的植入物的透视图。
- [0041] 图4B是示出根据本发明的实施方式、具有在第二部件中形成的腔的植入物的剖视图。
- [0042] 图4C是围绕图4B的圆IV (C) 所采取的部分放大图,其示出根据本发明的实施方式的植入物的第二部件中的腔和第三部件中的孔。
- [0043] 图5提供根据本发明的一个实施方式的植入物的部分剖视图。
- [0044] 图6提供根据本发明的另一个实施方式的植入物的部分横截面视图。
- [0045] 图7示出插入工具与根据本发明的实施方式的植入物的接合。
- [0046] 图8A提供根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物的初始保留数据。
- [0047] 图8B列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在一天内的保留数据。
- [0048] 图8C列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在一周内的保留数据。
- [0049] 图8D列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在两周内的保留数据。
- [0050] 图8E列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在四周内的保留数据。
- [0051] 图8F列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在八周内的保留数据。
- [0052] 图8G列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在十二周内的保留数据。
- [0053] 图9是比较本发明的植入物(下泪点) 和商品化植入物(上泪点) 的保留率的图。两种植入物植入在患者相同的眼睛中。
- [0054] 图10A示出用于本文比较研究的商品化植入物的侧视图。
- [0055] 图10B示出用于本文比较研究的商品化植入物的顶视图。
- [0056] 图10C是沿图10A的线A-A所取的剖视图,其示出在用于本文比较研究的商品化植入物中形成的改变的腔。
- [0057] 图10D是从图10C的圆B所采取的部分放大图,其示出用于本文比较研究的商品化植入物中的改变的腔的开口的凸缘。
- [0058] 图11提供用于本文比较研究的基线人口统计。
- [0059] 图12列出根据本发明的多个实施方式的多个示例性植入物在四周内的保留数据。
- [0060] 图13示出在用根据本发明的实施方式的持续释放(缓释, sustained release) 眼科药物递送系统治疗的四周内平均眼内压(IOP) 相对于基线的变化。
- [0061] 图14示出在用根据本发明的实施方式的持续释放眼科药物递送系统治疗的四周内,相对于基线实现确定的绝对眼内压(IOP) 减小的受试者的百分比。
- [0062] 图15示出在用根据本发明的实施方式的持续释放眼科药物递送系统治疗的四周内IOP相对于基线的百分比变化。
- [0063] 图16示出当从单个泪点植入物给予拉坦前列素时,缺少眼内压减小的剂量依赖性。

[0064] 图17示出由图16的泪点植入物递送的拉坦前列素的剂量。

具体实施方式

[0065] 在本发明的示例性实施方式中,提供了用于降低需要其的患者的眼睛中眼内压的方法。方法包括以持续释放方式从植入眼中的装置释放眼内压降低治疗剂。本发明的方法适用于人和兽医用途。

[0066] 在示例性实施方式中,本发明提供了降低眼中眼内压(IOP)的方法。在示例性实施方式中,本发明的方法利用两个拉坦前列素-洗脱型泪点植入物。使用拉坦前列素洗脱型泪点植入物将拉坦前列素递送至眼的先前的方法遭遇了不同的和最小限度的成功。例如,如图16所示,在植入单个拉坦前列素-洗脱塞的眼中,IOP的降低是最小的,并且在拉坦前列素负荷:从3.5 μ g至95 μ g的范围内是基本相同的,尽管通过拉坦前列素负荷较高的塞递送了更多的拉坦前列素,IOP不会降低。参见,图17。因此,令人惊讶的是其中眼在上下泪点均具有拉坦前列素-洗脱泪点植入物的本发明的方法在约两周后获得了统计学显著的IOP降低。

[0067] 在示例性实施方式中,本发明的方法在植入两个泪点塞的治疗期间提供了与基线相比至少约5毫米汞柱、至少约6毫米汞柱或至少约7毫米汞柱的IOP降低。

[0068] 本文还公开了在治疗多种疾病和病症的本发明的方法中使用的眼植入物的示例性结构。示例性结构包括至少部分插入通过泪点并进入其相关小管的泪道植入物。多种实施方式还提供了用于将泪道植入物放置到泪点中的插入工具。本文还公开了示例性植入物,其包含掺入到整个装置中,在装置的一个或多个部分内或在治疗剂核心(例如,局部治疗剂核心)中的治疗剂。本发明的装置对于治疗多种疾病是有用的。

[0069] 在本发明方法的多个实施方式中,将本发明的泪道植入物植入通过泪点并进入其相关小管,在多个实施方式中,抑制或阻止泪从中流过。在多个实施方式中,抑制或阻止泪流动的装置对治疗干眼有用。在示例性实施方式中,泪道植入物的插入使得能够递送治疗剂。在多个实施方式中,递送是持续递送。掺入到本发明的植入物中的示例性治疗剂对治疗眼睛有用,或者它们可用于更广泛的全身疗法。例如,使用本发明的装置,可以将治疗剂递送至鼻部通道、内耳系统或用于多种疾病治疗的其他通道或系统,疾病包括(但不限于)眼部感染、眼部炎症、青光眼、其他眼病、其他眼部病症、窦病症或过敏症、眩晕或偏头痛。本发明的装置对以具有治疗效力的量全身递送一种或多种治疗剂有用。

[0070] 本领域那些技术人员将理解本发明的下列详细说明仅是说明性的并且不意欲以任何方式进行限制。对于这些技术人员,本发明的其他实施方式将容易地显示它们具有本发明公开的益处。现将对如附图中所示的本发明的实施过程进行详细参考。在整个附图以及随后的详细说明中,将使用相同的参考指示物表示相同或相似的部分。

[0071] 定义

[0072] 如本文所使用的,如在专利文件中所常见的,术语“一个”或“一”用于包括一个或不止一个,其独立于“至少一个”或者“一个或多个”的任何其他实例或用法。

[0073] 如本文所使用的,除非另外说明,否则术语“或”用于表示无排他性的或,从而使得“A或B”包括“A但不是B”、“B但不是A”和“A和B”。

[0074] 如本文所使用的,术语“约”用于表示大约、接近、几乎或接近等于或者等于所指明量的量,例如,所指明量的正/负约5%、约4%、约3%、约2%或约1%。

[0075] 如本文所使用的,“轴”是指部件沿其延伸的一般方向。根据该定义,部件不需要相对于轴是完全或部分对称的,或者沿轴方向是直的。因此,在该定义的背景中,本专利申请所公开的以轴为特征的任何部件不局限于对称或直线结构。

[0076] 在本文档中,术语“近端”是指相对更接近眼角膜的位置,而术语“远端”是指相对远离角膜并且更深地插入到泪小管中的位置。

[0077] 在随附权利要求中,术语“包括(including)”和“其中(in which)”用作各自术语“包含(comprising)”和“其中(wherein)”的平易英语(plain-English)的等价形式。另外,在以下权利要求中,术语“包括”和“包含”是开放式的,即包括除在权利要求中在该术语后所列的那些之外的元素的系统、组件、装置、制品或过程仍认为落入该权利要求的范围内。此外,在以下权利要求中,术语“第一”、“第二”和“第三”等仅作为标记使用,而不意欲对它们的对象强加数字要求。

[0078] 如本文所使用的,术语“不良事件”是指无论是在临床试验或临床实践中,进行包括药物和/或医疗装置的治疗性治疗的患者所经历的任何不希望的临床事件。不良事件包括患者病况或实验室结果的变化,它对患者的健康或良好状态具有或可能具有有害作用。例如,不良事件包括(但不限于):在放置前识别的装置故障、装置位置不正、放置后装置故障、持续炎症、眼内炎、角膜并发症(角膜水肿、浑浊或移植物代偿失调)、慢性疼痛、虹膜色素变化、结膜红赤、睫毛生长(睫毛的长度、稠密度、颜色和数目增加)、眼睑皮肤变黑、眼内炎症(虹膜炎/葡萄膜炎)、黄斑水肿,包括黄斑囊样水肿、视物模糊(blurred vision)、灼烧和刺痛、异物感、发痒、点状上皮角膜病变(punctate epithelial keratopathy)、干眼、多泪、眼痛、眼睑结痂、眼睑不舒适/疼痛、眼睑水肿、眼睑红斑、畏光、VA下降、结膜炎、复视、从眼排出(discharge from the eye)、视网膜动脉栓塞、视网膜脱落、糖尿病性视网膜病变引起的玻璃体出血、上呼吸道感染/感冒/流感、胸痛/心绞痛、肌肉/关节/背痛和疹/变应性皮肤反应、眼瘙痒、流泪增加、眼充血和点状角膜炎。在示例性实施方式中,与使用滴剂形式的治疗剂时所发生的情况(例如,当以与本文的装置所递送的剂量基本相同的单位剂量通过滴剂给予治疗剂)相比,使用本发明的装置和方法产生了以下一种或多种情况:(i) 较少不良事件的发生;或者(ii) 不良事件的严重性较低。

[0079] 如本文所使用的,短语“基本由…组成”将组合物限制在指定的材料或步骤以及不会实质上影响组合物的基本和新特征的那些另外的、未限定的(undefined)组分。

[0080] 如本文所使用的,术语“连续的”或“连续地”表示基本是完整的或不中断的。例如,连续给予的活性剂是在一段时间内基本不间断地给予的。

[0081] 如本文所使用的,术语“直径”涵盖了宽的含义。例如,相对于具有圆形横截面的部件,术语“直径”具有常规含义并且是指通过圆形中心连接圆周上两点的直线。当横截面不是圆形时,本发明公开中的术语“直径”是指横截面的特征直径。“特征直径”是指与元素的横截面具有相同表面积的圆的直径。在本发明申请中,“直径”与“特征直径”是可互换的。

[0082] 如本文所使用的,术语“眼”是指与眼有关的任何和所有解剖学组织和结构。眼是球形结构,其壁具有三个层:外层巩膜、中层脉络膜层和里层视网膜。巩膜包括保护内层的坚韧的纤维覆盖层。它大部分是白色的,除了位于前部的透光区角膜,它允许光进入眼。位于巩膜内部的脉络膜层含有多个血管并且在眼的前方改变为有色的虹膜。双凸面晶状体位于瞳孔的紧后方。晶状体后方的房充满为胶凝物质的玻璃体液。前房和后房分别位于角膜

和虹膜之间,并且充满房水。在眼的后方是光检测视网膜。角膜是光学透明组织,它将图像输送到眼的后方。它包括血管组织,通过浸入泪液和房水并从沿角膜和巩膜之间的接合处排列的血管将营养物和氧提供至血管组织。角膜包括将药物渗透至眼的一个途径。与眼有关的其他解剖学组织结构包括泪引流系统,泪引流系统包括分泌系统、分配系统和排泄系统。分泌系统包括通过眨眼和由于泪蒸发所造成的温度变化刺激的分泌腺以及具有传出副交感神经分布并且对物理或情绪刺激起反应而分泌眼泪的反射分泌腺。分配系统包括眼睑和围绕睁开的眼睛的睑缘的泪河,其通过眨眼将泪分布在视角面上,从而减少了干燥区域的发展。

[0083] 如本文所使用的,术语“植入物”是指可以构造以通过(例如)药物核心或药物基质包含或侵入药物的结构,如本专利文档和W007/115261中所公开的那些,以上专利以其全部内容通过引用结合于此,并且当将结构沿患者中泪液的路径植入到目标位置时,结构能够将一定量的活性剂(如拉坦前列素或一种或多种其他一种或多种眼内压降低治疗剂)释放到泪液中持续持续释放的一段时间。术语“植入物”、“塞”、“泪点塞”和“泪点植入物”在本文中表示类似的结构。同样地,术语“植入体”和“塞体”在本文中表示类似的结构。本文所描述的植入物可以插入到受试者的泪点中,或通过泪点进入到小管中。植入物还可以是药物核心或药物基质本身,其构造用于插入到泪点中而不是容纳在载体(如泪点植入物遮眼器)中,例如,具有聚合物组分和拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂组分而无围绕聚合物组分和拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂组分的另外结构。

[0084] 如在本文中示例性实施方式中所使用的,将“效力损失”(LoE)定义为当从第0天开始连续使用拉坦前列素泪点塞递送系统(L-PPDS)时任一一只眼或两只眼中的IOP增加到基线(清洗后)IOP。由于LoE,在受试者可以完成的研究之前跟踪受试者至少4周,并且在2次顺序访问中确认LoE。

[0085] 如本文所使用的,“药用载体”是本领域那些技术人员已知的在配制药剂组合物中有用的任何生理学可用的载体。适合的载体包括聚合物基质、无菌蒸馏水或纯水、等渗溶液如等渗氯化钠或硼酸溶液、磷酸盐缓冲盐水(PBS)、丙二醇和丁二醇。其他适合的载体组成包括硝酸苯汞、硫酸钠、亚硫酸钠、磷酸钠和磷酸二氢钠。其他适合的载体成分的其他实例包括醇、脂肪和油类、聚合物、表面活性剂、脂肪酸、硅酮油类、润湿剂、保湿剂、粘度调节剂、乳化剂和稳定剂。组合物还可以包含辅助物质,即抗微生物剂,如氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯类(parabens)或有机汞化合物;pH调节剂,如氢氧化钠、盐酸或硫酸;和稠化剂,如甲基纤维素。示例性最终组合物是无菌的,基本不含外来颗粒,并且具有在患者舒适性和可接受性与最佳药物稳定性所期望的pH之间平衡的pH。示例性的“药用的载体”是如本文所使用的“眼科用的载体”,它是指与化合物不反应并且适合于给予至患者的任何物质或物质组合。在示例性实施方式中,载体是适合于局部给予至患者眼睛的水性载体。在多个实施方式中,载体还包括可能期望在本发明的眼科组合物中使用的其他成分,其包括抗微生物剂、防腐剂、助溶剂、表面活性剂和造粘剂。

[0086] 在多个实施方式中,“药用的载体”包括多于一种治疗剂。

[0087] 如本文所使用的,术语“泪点”是指泪小管末端处的孔口,其在泪湖(lacus lacrimalis)侧面末端的睑缘处可见。泪点起到再吸收泪腺所产生的眼泪的作用。按照引流的流动顺序(in flow order of drainage),泪引流系统的分泌部分包括泪点、泪小管、泪

囊和泪管。泪及其他可流动物质从泪管引流到鼻系统通道中。泪小管包括上(上方)泪小管和下(下方)泪小管,其分别结束于上泪点和下泪点。上下泪点在睫毛和靠近结膜囊的泪腺部分的接合点处在睑缘的中间末端略微升高。上下泪点一般是由结缔组织环绕的圆形或略微卵圆形的开口。泪点中的每一个在泪小管弯曲(canalculus curvature)处变得更水平之前引入到它们各自小管的垂直部分,从而在泪囊的入口处彼此连接。小管一般是管形的,并且沿弹性组织所围绕的复层扁平上皮排列,其允许它们扩张。

[0088] 术语“受试者”和“患者”是指动物,如哺乳动物,其包括(但不限于)灵长类(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在多个实施方式中,受试者或患者是人。

[0089] “眼内压降低治疗剂”可以包含药物并且可以是任何下列物质或它们的等价物、衍生物或类似物,其包括抗青光眼药物(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,全身性和局部性)、一种或多种治疗剂,如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前体,包括抗青光眼药物,其包括 β 阻断剂如噻吗洛尔、倍他洛尔、左布诺洛尔、阿替洛尔(参见美国专利号US4,952,581);肾上腺素能激动剂,其包括可乐定衍生物,如阿拉可乐定或溴莫尼定(参见美国专利号US5,811,443);和前列腺素类似物如比马前列素、曲伏前列素、他氟前列素、拉坦前列素等。在示例性实施方式中,治疗剂已上市用于青光眼,并且可以使用其可商购制剂。其他治疗剂包括碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺、多佐胺、布林唑胺(brinzolamide)、醋甲唑胺、双氯非那胺、醋唑磺胺等。

[0090] 术语“局部”是指体组织或器官的任何表面。局部制剂是应用于体表(如眼)的一种,以治疗该表面或器官。如本文所使用的局部制剂还包括可以将治疗剂释放到泪中以获得向眼局部给予的制剂。

[0091] 如本文所使用的,如本文所使用的术语“治疗”状况、疾病、病症、损伤或病况应理解为表示以下一种或多种情况:(1)防止或延缓在可能遭受或易感状况、疾病、病症、损伤或病况但尚未经历或表现出状况、疾病、病症、损伤或病况的临床或亚临床症状的哺乳动物中发展的状况、疾病、病症、损伤或病况的临床症状的出现,(2)抑制状况、疾病、病症、损伤或病况,即终止或减轻疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展,或者(3)减轻状况、疾病、病症、损伤或病况,即导致状况、疾病、病症、损伤或病况或其临床或亚临床症状的至少一种消退。在示例性实施方式中,本发明提供了治疗青光眼或高眼压的方法,其包括将有效的眼内压降低量的组合物与眼接触以降低眼压并将压力在降低的水平维持持续的一段时间,例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周。

[0092] 如本文所使用的术语“递送”应理解为表示向宿主内的特定位置提供治疗有效量的药物活性剂,从而在特定位置处引起治疗有效浓度的药物活性剂。

[0093] 如本文所使用的,术语“直径”涵盖了宽的含义。例如,对于具有圆形横截面的部件,术语“直径”具有常规含义并且是指通过圆形中心连接圆周上两点的直线。当横截面不是圆形时,本发明公开中的术语“直径”是指横截面的特征直径。“特征直径”是指与元素的横截面具有相同表面积的圆的直径。在本发明申请中,“直径”与“特征直径”是可互换的。

[0094] 本发明的一些实施方式提供了拉坦前列素或另一种活性剂或药剂用于治疗以下的应用:糖尿病性视网膜病、葡萄膜炎、眼内炎症、角膜炎、眼干、黄斑水肿(其包括黄斑囊样水肿)、感染、黄斑变性、视物模糊、疱疹性结膜炎、睑炎、视网膜或脉络膜新生血管以及其他增殖性眼病。在一些实施方式中,本发明提供了抗青光眼药物用于治疗上述疾病的应用。在

某些实施方式中,提供了前列腺素或前列腺素类似物用于治疗上述疾病的应用。

[0095] 如本文所使用的“前列腺素衍生物”是指具有20个碳原子和5-碳环的基本前列腺素结构的化合物。在本发明中使用的示例性前列腺素衍生物为PGI₂、PGE₂和PGF_{2α}型。可以通过掺入或消除官能团(例如,HO、羰基、醚、酯、羧酸、卤化物)或通过添加基于碳原子基团(例如,Me、Et、i-Pr等)来扩展结构。参见,例如,美国专利号US7,910,767。在一些实施方式中,前列腺素衍生物是PGA、PGB、PGD、PGE和PGF的衍生物,其中已用含有环结构的常见特征修饰了Ω链。参见,例如,美国专利号US5,296,504。在本发明中使用的前列腺素衍生物是从头合成的或者来源于修饰天然存在的前列腺素。

[0096] 泪道植入物

[0097] 图3-图6示出在本发明的方法中使用的泪道植入物的示例性实施方式。示例性植入物可通过泪点212、214插入并进入到其相关小管208、210。在本发明中使用的示例性泪道植入物包括第一部件、第二部件和尾部,如图3A中所示的第一部件305、第二部件310和第三部件或尾部330。示例性泪道植入物还包括在尾部中形成的孔,例如,在图3A中的第三部件或尾部330中形成的孔385。在一些实施方式中,示例性泪道植入物还包括腔458(例如,图4A中所示的泪道植入物)。

[0098] 参考图3A,其中示出在本发明方法中使用的示例性泪道植入物300的透视图,第一部件305的特征在于第一轴A,第二部件310的特征在于第二轴B。

[0099] 配置第三部件或尾部330从而以第一角 θ_1 连接第一部件305和第二部件310,其中 θ_1 是由第一轴A相对于第二轴B限定的。例如,在图3A中,第一角 θ_1 是指从第一轴A开始并从第一轴A开始逆时针旋转至第二轴B的角。在一些实施方式中,第一轴A和第二轴B处于相同平面并且彼此相交。在一些实施方式中,第一轴A处于第二轴B平面之外的平面,并且第一轴A和第二轴B不相交。在这些实施方式中,第一角 θ_1 是指由第一轴A的平行线相对于第二轴B限定的角。第一轴A的该平行线在与第二轴相同的平面中并与第二轴相交。

[0100] 在一些实施方式中,第一角 θ_1 为约30度至约150度、约45度至约135度、或约75度至约105度。例如,在一些实施方式中,第一角 θ_1 为约90度。

[0101] 在一些实施方式中,植入物沿第一轴的总尺寸为约4mm至约8mm。在示例性实施方式中,沿第一轴的总尺寸为约5mm至约7mm。在多个实施方式中,沿第一轴的总尺寸为约6.3mm。

[0102] 在多个实施方式中,沿第二轴B的总尺寸为约1mm至约3mm,例如,约1.2mm至约1.9mm。

[0103] 在一些实施方式中,沿第一轴的总尺寸为约6.3mm并且沿第二轴的总尺寸为约1.2mm。在多个实施方式中,沿第一轴的总尺寸为约6.3mm并且沿第二轴的总尺寸为约1.9mm。在一些实施方式中,沿第一轴的总尺寸为约4.8mm并且沿第二轴的总尺寸为约1.9mm。

[0104] 第一部件305

[0105] 在一些实施方式中,配置第一部件305以延伸进入小管,同时配置第二部件310以处于小管的垂直部分220、222并延伸至相关泪点的开孔或开孔外。当将这种配置的泪道植入物300插入小管时,第一轴A和第二轴B的交点一般处于小管弯曲处,如图2中的小管弯曲250。在一些实施方式中,第一部件305和第二部件310以第一角连接,并且角为至少约45度,

借此在第一部件和第二部件之间形成角交叉。在多个实施方式中,当将泪道植入物300布置在泪小管中时,至少部分的角交叉相对于泪小管的小管弯曲偏移。在该实施方式中,泪道植入物300使用了解剖结构以有利于植入的泪道植入物300的保留。

[0106] 图3B示出本发明的示例性泪道植入物300的侧视图。在一些实施方式中,第一部件305包括中间部分315、尖端部分或尖端325和位于向前部分和尖端部分之间的向前部分320。配置中间部分315从而通过第三部件或尾部330连接至第二部件310的同时,配置尖端部分或尖端325从而在第一部件305的另外两个部分之前并且在泪道植入物300的其他部件之前插入通过泪点。

[0107] 在一些实施方式中,一般说来,中间部分315、向前部分320和尖端部分或尖端325通过它们的形状是彼此可区分的。例如,在一些实施方式中,中间部分315具有总体上圆柱形形状,其直径大于尖端部分或尖端325的直径。在多个实施方式中,向前部分320是逐渐变细的并且具有圆锥形状,从而使得向前部分320在一端连接中间部分315,而在另一端连接尖端部分或尖端325。在一些实施方式中,中间部分315向向前部分320的过渡或者向前部分320向尖端部分或尖端325的过渡是逐渐并且平滑的,使得在过渡处不存在可分辨的边缘。

[0108] 在一些实施方式中,中间部分315具有圆柱形形状。在多个实施方式中,中间部分具有圆形截面、椭圆形截面或多边形截面。中间部分315具有任何有用的长度和直径的组合。

[0109] 在一些实施方式中,中间部分315具有从约0.4mm至约0.8mm的直径。例如,在一些实施方式中,中间部分315的直径为从约0.53mm至约0.63mm。在一些实施方式中,中间部分315沿第一轴A具有从约0.5mm至约3.5mm的长度。例如,在一些实施方式中,中间部分315的长度从约1mm至约2.8mm。

[0110] 在一些实施方式中,尖端部分或尖端325是基本半球的或半球的一部分。在示例性实施方式中,半球或其部分的半径从约0.05mm至约0.3mm。例如,在一些实施方式中,尖端部分或尖端325的半径为约0.20mm。

[0111] 在一些实施方式中,向前部分320具有圆锥形配置,它从中间部分315的直径开始随着向尖端部分或尖端325靠近而逐渐变细。在一些实施方式中,向前部分320是短的并且急剧变细,从而形成较宽的锥角。向前部分320还可以是长的并且更逐渐地变细,从而形成较窄的锥角。在图3E中示出锥角 θ_3 。在一些实施方式中,锥角 θ_3 为从约 2° 至约 10° 。例如,在一些实施方式中,锥角 θ_3 为从约 3.8° 至约 7.8° 。在一些实施方式中, θ_3 为约 7.8° 。在一些实施方式中,向前部分320沿第一轴A具有从约1mm至约5mm的长度。例如,在一些实施方式中,向前部分320的长度为从约1.7mm至约3.5mm。

[0112] 第二部件310

[0113] 参考图3B,在本发明方法中使用的植入物的一些实施方式中,第二部件310包括从第三部件或尾部330总体上沿第二轴B的方向延伸的直立部分335。在多个实施方式中,第二部件310还包括在与第三部件或尾部330相反的一端连接至直立部分335的头端部分340。在一些实施方式中,当将泪道植入物300布置在泪小管中时,配置第二部件310从而使得直立部分335位于小管的垂直部分中的同时,头端部分340接触围绕泪点外部的组织。在示例性实施方式中,如图3A-图3F中所示,直立部分335具有圆柱形形状,而头端部分340具有卵圆形或长方形构造。然而,将理解可以使用任何其他适合的形状或构造并且它们在本发明的

范围内。例如,在多个实施方式中,将直立部分335配置成圆锥形;将头端部分340配置成具有圆形、椭圆形或多边形横截面。

[0114] 在一些实施方式中,直立部分335的特征直径为从约0.7mm至约0.9mm。例如,在一些实施方式中,直立部分335的特征直径为约0.8mm。

[0115] 在一些实施方式中,直立部分335在第二轴B方向上具有为约0.7mm至约1.5mm的长度。例如,在一些实施方式中,直立部分335沿第二轴B方向的长度为约0.9mm。

[0116] 一般地,头端部分340具有以短轴和长轴为特征的横截面。短轴和长轴分别表示横截面最短的特征直径和最长的特征直径。照此,短轴等于或小于长轴。例如,在一些实施方式中,当头端部分340具有圆形截面时,短轴和长轴具有相等的长度。在多个实施方式中,头端部分340具有卵圆形或长方形横截面,并且短轴比长轴短。在一些实施方式中,头端部分340在与第一轴A平行的方向上伸长。长轴表示第一部件305的延伸并且有利于将泪道植入物300布置在泪点和小管中。在一些实施方式中,长轴为约1.5mm至约2.5mm。在多个实施方式中,短轴为约1mm至约1.5mm。例如,在一些实施方式中,头端部分340的长轴和短轴分别为约1.9mm和1.3mm。在一些实施方式中,头端部分340在第二轴方向上具有为约0.2mm至约0.4mm的厚度。例如,在一些实施方式中,头端部分340在第二轴方向上的厚度为约0.3mm。

[0117] 仍参考图3B,示例性头端部分340包括面向第三部件或尾部330的底表面350和面向背离第三部件或尾部330的外表面355。示例性头端部分340还包括将底表面350和外表面355相连接的边缘表面345。可以容易地改变底表面350和外表面355之间的距离。在一些实施方式中,距离为约0.2mm至约0.4mm。

[0118] 在一些实施方式中,外表面355小于底表面350并且基本上是平的。在多个实施方式中,边缘表面345是逐渐变细的、弯曲的、角形的或多面的。在一些实施方式中,边缘表面345具有为约0.2mm至约0.7mm的曲率半径。在一些实施方式中,底表面350总体上是平的并且被配置为当将泪道植入物300布置在泪小管中时接触围绕泪点的外部组织。

[0119] 第三部件或尾部330

[0120] 在一些实施方式中,第三部件或尾部330包括上表面360、下表面365和侧表面370。在所说明的实施方式中,孔385从上表面360延伸至第三部件或尾部330中。在一些实施方式中,上表面360和下表面365基本上是平的并且彼此分开一定距离。该距离是容易改变的并且通常为约0.3mm至约0.7mm。例如,在一些实施方式中,上表面360和下表面365由约0.4mm至0.6mm(例如,约0.53mm)的距离分开。在一些实施方式中,上表面360延伸到与第二部件310的交点之外。在一些实施方式中,上表面360延伸到与第二部件310的交点之外约0.3mm至约0.6mm的距离。上表面360还可以与侧表面370相连接。在多个实施方式中,上表面360和侧表面370由曲线交叉380相连接。在一些实施方式中,曲线交叉380具有为约0.04mm到约0.08mm的曲率半径。

[0121] 现参考图3D和图3F,在一些实施方式中,第三部件或尾部330包括尾部连接部分375,其配置成将第三部件或尾部330连接至第一部件305,或连接至第一部件305的中间部分315。尾部连接部分375具有易于改变的形状,包括平面或弯曲结构。在图3F中,尾部连接部分375在第二轴B方向上的宽度沿第一轴A的方向改变。例如,尾部连接部分375在侧表面370处或附近具有比第一部件305的中间部分315的直径更小的宽度。在一些实施方式中,在与中间部分315的交叉处或附近,尾部连接部分375的宽度增大,并因此形成了如图3F所示

的凹口。将理解在与第一部件305或第二部件310相遇前,凹口可以是沿第一轴A和第二轴B较深或较浅的。

[0122] 凹口不是本发明的植入物的必需特征。在一些实施方式中,尾部连接部分375具有与中间部分315的直径相同的尺寸。例如,第三部件或尾部330沿第二轴B的厚度等于第一部件305的中间部分315的直径。例如,在一些实施方式中,第三部件或尾部330在第二轴B方向上的厚度和中间部分315的直径均为约0.53mm至约0.63mm。在这些构造中,第三部件或尾部330与中间部分315相连而未形成凹口,如图6中的替代尾部连接部分675所示的。

[0123] 通过图示,图3A-图3F中所示的第三部件或尾部330与第一部件305的第一轴A基本平行。将理解这不是必需的。在一些实施方式中,第三部件或尾部330可以相对于第一轴A形成角。

[0124] 孔385

[0125] 在图3E和图3F中详细示出孔385的示例性结构,其中提供了泪道植入物300的横截面视图和部分放大的横截面视图。配置孔385以接收外部插入工具的尖端或其他突出部,从而有利于将泪道植入物300插入泪点。包括尺寸、形状、角(θ_2)以及孔在尾部中的位置在内的配置是易于可调整的以有利于插入工具与孔的配合、尾部的柔韧性或泪道植入物的保留。取决于植入物的目的或用途以及用于制备尾部的材料,以上所提及的孔的特征是易于改变的。本文所公开的孔385的构造是说明性的并且任何其他适合的构造在本发明的范围内。

[0126] 在图3F中,示例性孔385的特征在于第三轴C和以与第一角 θ_1 类似的方式由第一轴相对于第三轴A所限定的第二角 θ_2 。在一些实施方式中,第二角 θ_2 为约 15° 至约 90° 。例如,在一些实施方式中,第二角 θ_2 为约 45° 。

[0127] 在一些实施方式中,孔385沿第三轴C方向具有为约0.3mm至约0.7mm的深度。例如,在一些实施方式中,孔385的深度为约0.4mm,并且在一些实施方式中,为约0.6mm。孔385可以包括孔轴(bore shaft)390,其为一般的圆柱形,具有圆形、椭圆形、卵圆形或多边形横截面。孔385还可以包括孔顶(bore tip)395,孔轴390在此终止。示例性的孔顶395一般具有半球形构造。在一些实施方式中,孔轴390具有为约0.1mm至约0.3mm的特征直径。在一些实施方式中,孔的特征直径为约0.17mm。如将理解的,在本发明申请中公开的形状、尺寸、取向是说明性的,并且任何其他适合的形状、尺寸或取向在本发明申请的范围内。另外,将理解孔的开口可以布置得更接近第二部件或更接近尾部边缘。

[0128] 腔458

[0129] 图4A-图4C示出可通过泪点212、214插入并进入到其相关小管208、210的示例性泪道植入物400。在图4A中,泪道植入物400包括腔458,其配置用于放置向眼或周围组织释放的用于治疗多种眼、窦或其他疾病的治疗剂核心或其他材料。

[0130] 在所示的示例性实施方式中,在头端部分340中形成腔458,并且腔具有穿过外表面355的开口。腔458可以是浅的,使得其位于头端部分340内。腔458还可以是较深的并延伸到头端部分340之外并进入直立部分335中。所示的示例性腔458总体上基本为圆柱形,并具有圆形横截面。任何其他适合的构造在本发明申请的范围内。例如,在一些实施方式中,腔458具有截断的球形构造,或者具有圆柱形配置,该配置具有长方形或多边形横截面。

[0131] 在一些实施方式中,腔458在第二轴B方向上具有为约0.2mm至约1.4mm的深度。例

如,在一些实施方式中,腔458的深度为约1.2mm。在一些实施方式中,腔458具有为约0.3mm至约0.7mm的直径。例如,在一些实施方式中,腔458的直径为约0.42mm至约0.55mm。在示例性实施方式中,腔458延伸到直立部分335中,并且腔458的直径小于直立部分335的直径。

[0132] 参考图4C,腔458包括底部482。在多个实施方式中,底部482是圆形的。在多个实施方式中,圆形底部具有为约0.03mm至约0.07mm的曲率半径。

[0133] 图5示出腔458的示例性构造。在图5中,腔458包括布置在腔458开口处的凸缘(lip) 584或其他保留结构。可选地,配置凸缘584或其他保留结构以部分封闭腔458,例如,防止治疗剂核心或其他材料从腔458中移出。在一些实施方式中,凸缘584是正方形截面的环,它从外表面355向下延伸至腔458中并朝着腔458开口的中心向内延伸。在一些实施方式中,凸缘584具有耳片(tab) 构造并且包括向内延伸至腔458的开口的多个间隔的凸缘。凸缘584可以向下延伸约0.02mm至约0.1mm,并且向内延伸约0.02mm至约0.1mm。例如,在一些实施方式中,凸缘584向下或向内延伸约0.05mm。

[0134] 形成泪道植入物

[0135] 在本发明方法中使用的示例性泪道植入物是由多种材料制成的,其包括塑料、橡胶、聚合物或复合材料。本发明的示例性泪道植入物由一种或多种材料形成,其包括塑料、橡胶、聚合物、复合材料或其他适合的材料。在一些实施方式中,泪道植入物由液体硅橡胶形成。例如,在示例性实施方式中,泪道植入物由作为NuSi14840液体硅橡胶、NuSi14870上市的材料或包括这种液体硅橡胶的混合物形成。这种混合物的实例包括作为6-4800上市的材料,其包括具有约1%至约5%、例如,约2%至约4%的6-4800的NuSi14840。

[0136] 在一些实施方式中,泪道植入物由生物可降解材料形成,例如,生物可降解弹性材料,其包括交联聚合物,如聚(乙烯醇)。在一些实施方式中,泪道植入物可以包括共聚物,如硅酮/聚氨酯共聚物、硅酮/氨基甲酸乙酯、硅酮/聚(乙二醇) (PEG) 和硅酮/甲基丙烯酸2-羟乙基酯(HEMA)。如共有的2008年9月5日提交的Utkhede等人的,题名为“用于持续释放治疗药物的药物核心(DRUG CORES FOR SUSTAINED RELEASE OF THERAPEUTIC AGENTS)”的美国专利申请序列号US12/231,986中所讨论的,该专利以其全部内容通过引用结合于此,氨基甲酸乙酯类聚合物和共聚物材料允许使用多种处理方法并且彼此之间粘结良好。

[0137] 选择材料的硬度以有利于泪道植入物在泪点及其相关小管内的保留或改变泪道植入物在泪点及其相关小管内的保留。因此,在一些实施方式中,将硬度计等级(durometer rating) 为约20D至约80D、例如,约30D至约70D、例如,约40D至约60D的材料用于调整参数,如患者的舒适度和保留。例如,在一些实施方式中,用于形成泪道植入物的材料的硬度计等级为约40D。除了以上举例说明的那些之外,为泪道植入物提供等级在所指明范围内(具体地,为约40D)的硬度计等级的材料也是有用的。在一些实施方式中,将较硬的材料或较软的材料用于整个泪道植入物或其部分。在此情况下,泪道植入物由提供约70D的硬度计等级的材料组成。

[0138] 在一些实施方式中,由多种材料形成在本方法中使用的泪道植入物,其中由具有不同性质的材料形成泪道植入物的某些部件或部分。例如,在一些实施方式中,由较硬的硬度计等级材料形成第一部件305,而由较软的硬度计等级材料形成第二部件310。在一些实施方式中,由较软的硬度计等级材料形成第一部件305,而由较硬的硬度计等级材料形成第二部件310。在一些实施方式中,由比第二部件310其余的一个或多个部分更硬的硬度计等

级材料形成第三部件或尾部330。在多个实施方式中,由比第二部件310其余部分更硬的硬度计等级材料形成第三部件或尾部330。

[0139] 可以由本领域中已知的方法形成在本发明中使用的示例性植入物,其包括(但不限于)将毛坯(blank)加工成所需的形状和尺寸并将材料模制形成植入物。

[0140] 植入物可以是将拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂释放持续的一段时间的多种不同设计中的一种。以下专利文件的公开内容描述了在本发明实施方式的方法以及在制备那些植入物的方法中使用的实例植入物结构或加工实施方式,这些专利以其全部内容通过引用结合于此:美国专利申请序列号US60/871,864(2006年12月26日提交,并且题名为“用于药物治疗的鼻泪引流系统植入物(Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)”;美国专利申请序列号US11/695,537(2007年4月2日提交并且题名为“用于鼻泪系统的药物释放方法、结构及组合物(Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System)”;美国专利申请序列号US12/332,219(2008年12月10日提交并且题名为“用于鼻泪系统的药物释放方法、结构及组合物(Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System)”;美国专利申请序列号US60/787,775(2006年3月31日提交并且题名为“用于药物治疗的鼻泪引流系统植入物(Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)”;美国专利申请序列号US11/695,545(2007年4月2日提交并且题名为“用于药物治疗的鼻泪引流系统植入物(Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)”;美国专利申请序列号US60/585,287(2004年7月2日提交并且题名为“治疗介质递送装置以及使用这种递送装置用于向眼部递送该类治疗介质的方法(Treatment Medium Delivery Device and Methods for Delivery of Such Treatment Mediums to the Eye Using Such a Delivery Device)”;美国专利申请序列号US11/571,147(2006年12月21日提交并且题名为“治疗介质递送装置以及使用这种递送装置用于向眼部递送该类治疗介质的方法(Treatment Medium Delivery Device and Methods for Delivery of Such Treatment Mediums to the Eye Using Such a Delivery Device)”;美国专利申请序列号US60/970,696(2007年9月7日提交并且题名为“可张开鼻泪引流系统植入物(Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)”;美国专利申请序列号US60/974,367(2007年9月21日提交并且题名为“可张开鼻泪引流系统植入物(Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)”;美国专利申请序列号US60/970,699(2007年9月7日提交并且题名为“用于治疗剂持续释放的药物核心的制备(Manufacture of Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents)”;美国专利申请序列号US60/970,709(2007年9月7日提交并且题名为“用于药物递送的鼻泪引流系统植入物(Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Delivery)”;美国专利申请序列号US60/970,720(2007年9月7日提交并且题名为“可张开鼻泪引流系统植入物的制备(Manufacture of Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)”;美国专利申请序列号US60/970,755(2007年9月7日提交并且题名为“用于植入物装置和方法的前列腺素类似物(Prostaglandin Analogues for Implant Devices and Methods)”;美国专利申请序列号US60/970,820(2007年9月7日提交并且题名为“多种药物递送系统以及药物与泪点植入物的组合(Multiple Drug Delivery Systems and Combinations of Drugs with

Punctal Implants)”;美国专利申请序列号US61/066,223(2008年2月18日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/049,347(2008年4月30日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/033,211(2008年3月3日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/049,360(2008年4月30日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/052,595(2008年5月12日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/075,309(2008年6月24日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/154,693(2009年2月23日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/209,036(2009年3月2日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/209,630(2009年3月9日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/036,816(2008年3月14日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/271,862(2009年7月27日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/252,057(2009年10月15日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US12/710,855(2010年2月23日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US60/871,867(2006年12月26日提交并且题名为“用于抑制视觉缺陷的给药植入体(Drug Delivery Implants for Inhibition of Optical Defects)”;美国专利申请序列号US12/521,543(2009年12月31日提交并且题名为“用于抑制视觉缺陷的给药植入体(Drug Delivery Implants for Inhibition of Optical Defects)”;美国专利申请序列号US61/052,068(2008年5月9日提交并且题名为“持续释放递送拉坦前列素以治疗青光眼(Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma)”;美国专利申请序列号US61/052,113(2008年5月9日提交并且题名为“持续释放递送拉坦前列素以治疗青光眼(Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma)”;美国专利申请序列号US61/108,777(2008年10月27日提交并且题名为“持续释放递送拉坦前列素以治疗青光眼(Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma)”;美国专利申请序列号US12/463,279(2009年5月8日提交并且题名为“治疗青光眼和眼高血压的活性剂的持续释放递送(Sustained Release Delivery of Active Agents to Treat Glaucoma and Ocular Hypertension)”;美国专利申请序列号US61/049,337(2008年4月30日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”;美国专利申请序列号US12/432,553(2009年4月29日提交并且题名为“复合泪管植入物及相关方法(Composite Lacrimal Insert and Related Methods)”;美国专利申请序列号US61/049,317(2008年4月30日提交并且题名为“药物释放聚氨酯泪管植入物(Drug-Releasing

Polyurethane Lacrimal Insert)”)；美国专利申请序列号US12/378,710(2009年2月17日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”)；美国专利申请序列号US61/075,284(2008年6月24日提交并且题名为“青光眼的联合治疗(Combination Treatment of Glaucoma)”)；美国专利申请序列号US12/490,923(2009年6月24日提交并且题名为“青光眼的联合治疗(Combination Treatment of Glaucoma)”)；美国专利申请序列号US61/134,271(2008年7月8日提交并且题名为“包含安慰剂的泪道植入体(Lacrimal Implant Body Including Comforting Agent)”)；美国专利申请序列号US12/499,605(2009年7月8日提交并且题名为“包含安慰剂的泪道植入体(Lacrimal Implant Body Including Comforting Agent)”)；美国专利申请序列号US61/057,246(2008年5月30日提交并且题名为“植入物的表面处理以及相关方法(Surface Treatment of Implants and Related Methods)”)；美国专利申请序列号US61/132,927(2008年6月24日提交并且题名为“表面处理的可植入制品及相关方法(Surface Treated Implantable Articles and Related Methods)”)；美国专利申请序列号US12/283,002(2008年9月5日提交并且题名为“表面处理的可植入制品及相关方法(Surface Treated Implantable Articles and Related Methods)”)；美国专利申请序列号US12/231,989(2008年9月5日提交并且题名为“泪道植入物以及相关方法(Lacrimal Implants and Related Methods)”)；美国专利申请序列号US61/049,317(2008年4月30日提交并且题名为“药物释放聚氨酯泪管植入物(Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert)”)；美国专利申请序列号US12/231,986(2008年9月5日提交并且题名为“用于治疗剂持续释放的药物核心(Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents)”)；美国专利申请序列号US61/050,901(2008年5月6日提交并且题名为“泪点塞检测(Punctum Plug Detection)”)；美国专利申请序列号US12/231,987(2008年9月5日提交并且题名为“泪道植入物检测(Lacrimal Implant Detection)”)；美国专利申请序列号US61/146,860(2009年1月23日提交并且题名为“一种或多种抗青光眼剂的持续释放递送(Sustained Release Delivery of One or More Anti-Glaucoma Agents)”)；美国专利申请序列号US61/152,909(2009年2月16日提交并且题名为“一种或多种抗青光眼剂的持续释放递送(Sustained Release Delivery of One or More Anti-Glaucoma Agents)”)；美国专利申请序列号US61/228,894(2009年7月27日提交并且题名为“一种或多种抗青光眼剂的持续释放递送(Sustained Release Delivery of One or More Anti-Glaucoma Agents)”)；美国专利申请序列号US61/277,000(2009年9月18日提交并且题名为“用于治疗剂眼部持续释放的药物核心(Drug Cores for Sustained Ocular Release of Therapeutic Agents)”)；美国专利申请序列号US12/692,452(2010年1月22日提交并且题名为“一种或多种药剂的持续释放递送(Sustained Release Delivery of One or More Agents)”)；美国专利申请序列号US61/283,100(2009年11月27日提交并且题名为“包含裂开和可插入药物核心的泪道植入物(Lacrimal Implants Including Split and Insertable Drug Core)”)；国际专利申请序列号PCT/US2010/058129(2010年11月26日提交,作为W02011/066479公开并且题名为“包含裂开和可插入药物核心的泪道植入物(Lacrimal Implants Including Split and Insertable Drug Core)”)；美国专利申请序列号US61/139,456(2008年12月19日提交并且题名为“物质递送泪点植入物和方法(Substance Delivering Punctum Implants and

Methods)”)；美国专利申请序列号US12/643,502(2009年12月21日提交并且题名为“物质递送泪点植入物和方法(Substance Delivering Punctum Implants and Methods)”)；美国专利申请序列号US10/825,047(2004年4月15日提交并且题名为“通过泪点塞的药物递送(Drug Delivery via Punctal Plug)”)；美国专利申请序列号US12/604,202(2009年10月22日提交并且题名为“通过眼植入物的药物递送(Drug Delivery via Ocular Implant)”)；国际专利申请序列号PCT/US2005/023848(2005年7月1日提交,作为W02006/014434公开并且题名为“治疗介质递送装置以及用于递送的方法(Treatment Medium Delivery Device and Methods)”)；国际专利申请序列号PCT/US2007/065792(2007年4月2日提交,作为W02007/115261公开并且题名为“用于鼻泪系统的药物释放方法、结构及组合物(Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System)”)；和国际专利申请序列号PCT/US2007/065789(2007年4月2日提交,作为W02007/115259公开并且题名为“用于药物治疗的鼻泪引流系统植入物(Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)”)。

[0141] 转到图7,示出通过与针760相遇来与本发明的植入物接合并将泪道植入物插入泪点的示例性插入工具。泪道植入物包括以上公开的示例性实施方式、其变化或任何类似的结构。

[0142] 保留

[0143] 在本发明方法的多个实施方式中,使用了包括保留结构的植入物从而将植入物保留在泪点或小管中。保留结构附接至或整合到植入体上。保留结构包括尺寸和形状适合的材料,使得植入物可以容易地布置在所需的组织位置处,例如,泪点或小管。在一些实施方式中,药物核心可以至少部分通过套(sheath)附接至保留结构。在一些实施方式中,保留结构包括配置成当将保留结构置于泪点时膨胀的水凝胶。保留结构可以包括具有轴向取向表面的附接部件。在一些实施方式中,当水凝胶水合时,水凝胶的膨胀可以顶靠(urge against)在轴向取向表面上以保留水凝胶。在一些实施方式中,附接部件可以包括至少一个突出部、凸缘、边缘或通过部分保留结构的开口。在一些实施方式中,保留结构包括尺寸与形状基本配合泪点和小管的解剖结构的植入体部分。

[0144] 保留结构可以具有适合于至少部分配合小管腔内的尺寸。保留结构可以在适合于插入的小外形构造和将保留结构固定在腔内的大外形构造之间可扩展,并且保留结构可以附接至药物核心远端附近。在具体的实施方式中,当保留结构从小外形构造扩展至大外形构造时,保留结构可以沿药物核心滑向近端附近。保留结构在大外形构造中沿药物核心的长度可以比在小外形构造中的短。

[0145] 在一些实施方式中,保留结构是有弹性地可扩展的。小外形可以具有不超过约0.2mm的横截面,大外形可以具有不超过约2.0mm的横截面。保留结构可以包括管状体,其具有通过槽分开的臂。保留结构可以至少部分布置在药物核心的上方。

[0146] 在一些实施方式中,保留结构是机械可展开的并且通常扩展为所需的横截面形状,例如,用包含超级弹性形状记忆合金(如Nitinol™)的保留结构。可以使用除Nitinol™之外的其他材料,例如,弹性金属或聚合物、塑性可变形金属或聚合物、形状记忆聚合物等,以提供所需的扩展。在一些实施方式中,可以使用可获自Biogeneral, Inc. of San Diego, CA的聚合物和涂层纤维。可以使用多种金属(如不锈钢)和非形状记忆合金并且它们提供了

所需的扩展。这种扩展能力使得植入物能够适合不同尺寸的中空组织结构,例如,范围为0.3mm至1.2mm的小管(即通用型)。尽管可以制备单个保留结构以适合0.3至1.2mm的小管,但是如果需要,可以使用多种替代可选择的保留结构以适合该范围,例如,用于0.3至约0.9mm的小管的第一保留结构和用于约0.9至1.2mm的小管的第二保留结构。保留结构具有适合于保留结构所附接的解剖结构的长度,例如,约3mm的长度以用于布置在小管泪点附近的保留结构。对于不同的解剖结构,长度可以是适合的以提供足够的保留力,例如,根据情况1mm至15mm长度。

[0147] 尽管植入体可以附接至如上所描述的保留结构的一端,但是在多种实施方式中,保留结构的另一端未附接至植入体,使得保留结构可以在保留结构扩展时滑过包括套体和药物核心在内的植入体。这种在一端滑动的能力是所期望的,因为保留结构在宽度上扩展以呈现所需的横截面宽度时,它在长度上可能收缩。然而,应注意多种实施方式可以采用相对于核心不滑动的套体。

[0148] 在多种实施方式中,保留结构可以从组织中取回(恢复, retrieve)。凸出物(projection),例如钩、圈或环可以从植入体部分延伸以有利于移除保留结构。

[0149] 在一些实施方式中,套和保留结构可以包括两部分。

[0150] 本发明的泪道植入物具有优越的保留性质,并且基于其中植入植入物从而将植入物保留所选的一段时间的眼的百分比,相对于可商购的塞,本发明的泪道植入物在泪点和小管中保留(图9)增加的一段时间。

[0151] 在示例性实施方式中,本发明的方法使用了泪道植入物,泪道植入物配置从而在泪点中保持植入至少约1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或至少约12周或以上。在示例性实施方式中,泪道植入物被配置成由泪点保留治疗剂的预期持续释放的持续时间。在多个实施方式中,治疗剂的预期持续释放的持续时间为至少约1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或至少约12周或以上。在多个实施方式中,至少约95%、至少约90%、至少约85%或至少约80%的所植入的植入物保留治疗剂预期持续释放的持续时间。在示例性实施方式中,植入物由泪点保留显示治疗效力的一段时间。

[0152] 在多个实施方式中,本发明提供具有提高植入物在泪点中保留的结构特征的植入物的应用。在其他特征中,配置本发明植入物的尾部(例如, 330)以达到在泪小管壶腹(例如, 252)中保持,从而有效地将植入物固定就位。然而,本发明人已认识到要防止在装置的替换中起作用的所植入装置的旋转和相对运动,那么第一部件需要将尾部维持在壶腹中。因此,配置第一部件(例如, 305)从而当周围组织运动时稳定泪小管内的泪点塞,防止旋转并维持塞的布置。

[0153] 闭塞元件

[0154] 在示例性实施方式中,本发明的方法使用了具有闭塞元件的植入物。闭塞元件可以安装至保留结构并且与保留结构一起可扩展以抑制眼泪流动。闭塞元件可以抑制眼泪流过腔,并且闭塞元件可以覆盖至少部分保留结构以保护腔免遭保留结构影响。闭塞元件包含尺寸与形状适合的材料,使得植入物可以至少部分抑制,甚至阻止流体流过中空组织结构,例如,泪液流过小管。闭塞材料可以是生物相容性材料(例如硅酮)的薄壁膜,其可以与保留结构一起扩展和收缩。闭塞元件形成为单独的薄材料管,如上所描述,其滑过保留结构的一端并固定在保留结构的一端。可替代地,闭塞元件可以通过将保留结构在生物相容性

聚合物(例如,硅酮聚合物)中浸涂形成。闭塞元件的厚度可以在约0.01mm至约0.15mm的范围内,并且通常从约0.05mm至0.1mm。

[0155] 插入工具

[0156] 可以通过使用插入工具来有利于在本发明中使用的泪道植入物的安装。例如,在一些实施方式中,泪道植入物和/或插入工具可以包括在以下专利中可见的特征或组件:美国专利申请公开号US2009/0104248、美国专利申请公开号US2010/0274204、美国专利申请公开号US2009/0105749和国际专利申请公开号W02011/066479,以上专利以其全部内容通过引用结合于此。

[0157] 治疗剂和治疗剂核心

[0158] 在多种情况下,包括频繁的定期给药(dosing)的常规药物递送是不理想或不实用的。例如,对于毒性更强的药物,常规定期给药可以在给药时导致不利的高初始药物水平,以及随后在给药间通常比治疗值水平低数倍的低药物水平。同样地,在某些情况下常规定期给药可能是不实用的或不是治疗有效的,如需要治疗的内眼或脑的药物疗法靶向区域,如视网膜。因此,在一些实施方式中,泪道植入物还在其结构内包含一种或多种治疗剂。在多个实施方式中,药剂分散在整个装置中。在一些实施方式中,药剂位于装置的一个或多个不同的位置或区域。在示例性实施方式中,治疗剂位于装置的腔中并且保持该药剂的组件被称为核心。

[0159] 在其中药剂分散在整个装置中的多个实施方式中,由用药物不透过的材料涂覆至少装置的组件来控制药剂释放的速率和位置。在示例性实施方式中,除了材料中的一个或多个缺口(通过该缺口可以将药剂洗脱至眼或周围组织)外,基本上用材料涂覆了整个装置。示例性涂层为聚对二甲苯涂层(参见,2008/0181930,其通过引用结合于此)。

[0160] 在示例性实施方式中,将本发明的泪道植入物被配置为以治疗有效的方式释放所掺入的治疗剂的持续释放装置,例如,以将治疗有效剂量持续至少约1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或至少约12周或以上的速率。在示例性实施方式中,泪道植入物被配置为由泪点保留治疗剂预期持续释放的持续时间。在多个实施方式中,治疗剂预期持续释放的持续时间为至少约1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或至少约12周或以上。在多个实施方式中,至少95%所植入的植入物保留治疗剂预期持续释放的持续时间。在示例性实施方式中,植入物通过泪点保留显示治疗效力的一段时间。

[0161] 在示例性实施方式中,将植入物设计为单位剂量的治疗剂的形式。在多个实施方式中,将植入物设计为单位剂量的抗青光眼剂的形式。在示例性实施方式中,抗青光眼剂为前列腺素。

[0162] 升高的眼内压

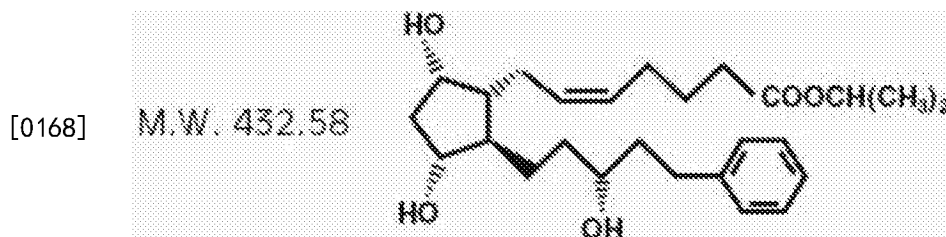
[0163] 高眼压(OH)和原发性开角型青光眼(POAG)是由前房中房水的积累所造成的,而房水的积累则主要是由眼睛不能正常引流水流体所造成的。位于虹膜根部的睫状体持续产生房水。它流至前房,然后通过角膜和虹膜之间的角引流通小梁网并进入到巩膜中的通道。在正常的眼中,所产生的房水的量等于引流的量。然而,在其中该机制受损的眼中,眼内压(IOP)升高。升高的IOP代表青光眼视野丧失主要的危险因素。来自几项研究的结果表明靶向降低眼内压的早期干预减慢导致视力下降和失明的视神经损害和视野丧失的发展。

[0164] 拉坦前列素

[0165] 前列腺素被认为是有效的眼部高血压药物;然而,过去十年中所积累的证据显示一些前列腺素是非常有效的眼降血压剂并且理想地适合于青光眼的长期医学控制(参见,例如,Bito,L.Z.Biological Protection with Prostaglandins Cohen,M.M.,ed.,Boca Raton,Fla.,CRC Press Inc.,1985,第231-252页;和Bito,L.Z.,Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance,S.M.and Neufeld,A.H.eds.,New York,Grune& Stratton,1984,第477-505页)。这些前列腺素包括PGF_{2α}、PGF_{1α}、PGE₂,和这些化合物的某些脂溶性酯,如C₁至C₅烷基酯,例如1-异丙酯。

[0166] 因此,在示例性实施方式中,治疗剂为前列腺素,包括其衍生物。前列腺素是前列腺烷酸的衍生物。取决于结构和前列腺烷酸骨架的脂环上所携带的取代基,多种类型的前列腺素是已知的。进一步的分类是基于前列腺素的类属型之后的数字下标所表示的侧链中不饱和键的个数(例如,前列地尔(PGE₁)、前列腺素(PGE₂))和基于由α或β所表示的脂环上取代基的构型(例如,前列腺素F_{2α}(PGF_{2α}))。任何这些前列腺素在本发明中是有用的。

[0167] 在本文的方法中使用的示例性治疗剂是拉坦前列素。拉坦前列素是前列腺素F_{2α}类似物。其化学名为异丙基-(Z)-7[(1R,2R,3R,5S)3,5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]-5-庚烯酸酯((Z)-7[(1R,2R,3R,5S)3,5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]-5-庚烯酸异丙基酯;isopropyl-(Z)-7[(1R,2R,3R,5S)3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate)。其分子式为C₂₆H₄₀O₅并且其化学结构为:



[0169] 拉坦前列素是无色至微黄色的油,其极易溶(very soluble)于乙腈并且易溶(freely soluble)于丙酮、乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、甲醇和辛醇。它几乎不溶于水。

[0170] 拉坦前列素被认为通过提高房水的外流来降低眼内压(IOP)。动物和人中的研究表明主要作用机理是提高水流体从眼中的葡萄膜巩膜(uveoscleral)外流。拉坦前列素是通过角膜吸收的,在角膜中异丙酯前体药物水解为酸式从而成为生物学活性的。人中的研究表明在局部给予后约2小时达到房水中的峰值浓度。

[0171] **Xalatan[®]** 拉坦前列素眼用溶液是标明用于降低患有开角青光眼或高眼压患者中升高的IOP的可商购的产品。可商购产品 **Xalatan[®]** 中拉坦前列素的量为约1.5毫克/滴,这是对于一只眼的拉坦前列素的推荐每日总剂量。如上,滴眼剂尽管有效,但是可以是无效率的并且需要多次应用以维持治疗益处。低患者顺从性与这些效果相结合。

[0172] 在多个实施方式中,前列腺素为拉坦前列素。在说明性实施方式中,单位剂量形式包括40μg至100μg的治疗剂。在示例性实施方式中,植入物包含约46μg或约95μg的拉坦前列素。

[0173] 在示例性实施方式中,本发明的植入物为植入物对(a pair of implants)的部件。在多个实施方式中,植入物对被配置为单位剂量。在多个实施方式中,植入物被设计为

单位剂量的抗青光眼剂的形式。在示例性实施方式中,抗青光眼剂为前列腺素。在多个实施方式中,前列腺素为拉坦前列素。在说明性实施方式中,单位剂量形式包括40 μ g至100 μ g的治疗剂。在示例性实施方式中,单位剂量为141 μ g的拉坦前列素。在示例性实施方式中,一个植入物包含约46 μ g的拉坦前列素,另一个包含约95 μ g的拉坦前列素。在示例性实施方式中,单位剂量是用于双眼的单位剂量,其包括如本文所描述四个植入物。

[0174] 在示例性实施方式中,本发明的植入物为植入物对的部件。在多个实施方式中,植入物对被配置为单位剂量。在多个实施方式中,植入物设计为单位剂量的抗青光眼剂的形式。在示例性实施方式中,抗青光眼剂为前列腺素。在多个实施方式中,前列腺素为拉坦前列素。在说明性实施方式中,单位剂量形式包括40 μ g至100 μ g的治疗剂。在示例性实施方式中,单位剂量为190 μ g的拉坦前列素。在示例性实施方式中,每个植入物包含约95 μ g的拉坦前列素。在示例性实施方式中,单位剂量是用于双眼的单位剂量,其包括如本文所描述四个植入物。

[0175] 治疗剂核心

[0176] 在示例性实施方式中,本发明的方法利用包含分离的治疗剂核心或布置在植入体的第一部件305或第二部件310的至少一个中的完整药物(integrated drug)或其他药剂的植入物,以提供治疗剂的持续释放。例如,药物核心或所布置的完整药物或其他药剂可以布置在泪道植入物400的腔458中以提供药物或其他治疗剂的持续释放。

[0177] 配置在本发明的方法中使用的示例性植入物以将治疗剂递送至眼、鼻部通道或内耳系统中的一个或多个。在多个实施方式中,将药物通过眼全身递送至受试者。治疗剂核心可以包含一种或多种治疗剂,并且在一些实例中,包含一种或多种基质材料以提供药物或其他药剂的持续释放。

[0178] 在多个实施方式中,将治疗剂核心插入腔458中。

[0179] 在多个实例中,分离的药物核心或完整药物或其他药剂包含至少约20微克、至少约40微克、至少约45微克、至少80微克或至少95微克的药物(例如,拉坦前列素),如在共有的Butuner等人于2009年5月8日提交的题为“治疗青光眼和眼高血压的活性剂的持续释放递送(SUSTAINED RELEASE DELIVERY OF ACTIVE AGENTS TO TREAT GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION)”的美国专利申请序列号US12/463,279和共有的Utkhede于2009年9月18日提交的题为“用于治疗剂持续眼部释放的改善的药物核心(IMPROVED DRUG CORES FOR SUSTAINED OCULAR RELEASE OF THERAPEUTIC AGENTS)”的美国专利申请US61/277,000中所讨论的,以上两篇专利以其全部内容(包括它们对药物或其他药剂浓度的描述)通过引用结合于此。

[0180] 药物核心可以包含能够提供一种或多种药物或药剂的持续释放的一种或多种生物相容性材料。药物核心可以包含基质,其包括基本非生物可降解的硅酮基质,该基质具有位于其中的药物或药剂的可溶解包含物。药物核心可以包括提供药物或药剂的持续释放的其他结构,例如,生物可降解基质、多孔药物核心、液体药物核心或固体药物核心。可以由生物可降解或非生物可降解聚合物形成包含药物或药剂的基质。在一些实例中,非生物可降解的药物核心可以包括硅酮、丙烯酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氨酯、水凝胶、聚酯(例如,DACRONTM,获自E.I.Du Pont de Nemours and Company,Wilmington,Del.)、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀PTFE(ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、尼龙、挤出胶原、聚合物泡沫、硅酮橡胶、

聚对苯二甲酸乙二醇酯、超高分子量聚乙烯、聚碳酸酯聚氨酯 (polycarbonate urethane)、聚氨酯、聚酰亚胺、不锈钢、镍-钛合金 (例如, 镍钛诺)、钛、不锈钢、钴-铬合金 (例如, ELGILOY™, 获自 Elgin Specialty Metals, Elgin, Ill.; CONICHROME™, 获自 Carpenter Metals Corp., Wyomissing, Pa.)。在一些实例中, 生物可降解的药物核心可以包含一种或多种可生物降解的聚合物, 如蛋白质、水凝胶、聚乙醇酸 (PGA)、聚乳酸 (PLA)、聚 (L-乳酸) (PLLA)、聚 (L-乙醇酸) (PLGA)、聚乙交酯、聚-L-丙交酯、聚-D-丙交酯、聚(氨基酸)、聚二噁烷酮、聚己酸内酯、聚葡萄糖酸盐 (polygluconate)、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、聚酐、聚磷酸酯、聚(α-醇酸) 及它们的组合。在一些实例中, 药物核心可以包括水凝胶聚合物。

[0181] 表1示出根据本发明实施方式的可以使用的示例性药物插入物硅酮及相关固化性质。药物核心插入物基质材料可以包括基础聚合物, 其包括二甲基硅氧烷, 如MED-4011、MED6385和MED6380, 其每一个均可商购自NuSi1。基础聚合物可以通过固化系统固化, 如铂-乙烯氢化物固化系统或锡-烷氧基固化系统, 两者均可商购自NuSi1。在多种实施方式中, 固化系统可以包括对于已知材料可商购的已知固化系统, 例如, 使用已知的MED-4011的已知的铂-乙烯氢化物固化系统。在表1中所示的具体实施方式中, 可以将90份MED-4011与10份交联剂混合, 从而交联剂占混合物的10%。具有MED-6385的混合物可以包含2.5%的交联剂, MED-6380的混合物可以包含2.5%或5%的交联剂。

[0182] 表1. 药物插入物硅酮的选择

材料	基础聚合物	固化系统	交联剂百分比
MED-4011	二甲基硅氧烷 二氧化硅 填充材料	铂-乙烯氢化物系 统 10%	10%
[0183] MED-6385	二甲基硅氧烷 硅藻土 填充材料	锡-烷氧基 2.5%	2.5%
MED-6380	二甲基硅氧烷 无填充材料	锡-烷氧基	2.5 至 5%

[0184] 根据本发明已确定固化系统和硅酮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剂从药物核心基质材料中的得率。在具体的实施方式中, 可以用高浓度的药物/前体药物 (例如, 超过20%的药物) 抑制用铂-乙烯氢化物系统固化MED-4011, 使得可能不会形成固体药物核心。在具体的实施方式中, 高浓度 (例如, 20%) 药物/药物前体可以轻微抑制用锡烷氧基系统固化MED-6385或MED6380。可以通过提高固化处理的时间或温度来补偿这种轻微的固化抑制。例如, 使用适当的固化时间和温度, 本发明实施方式可以用锡烷氧基系统制备包含40%的药物和60%的MED-6385的药物核心。可以用MED-6380系统、锡-烷氧基系统和适当的固化时间或温度获得类似的结果。甚至对于锡烷氧基固化系统具有优良的结果, 根据本发明已确定可能存在锡-烷氧基固化系统可能不会产生固体药物核心的上限, 例如, 50%的药物/药物前体或以上。在多个实施方式中, 固体药物核心中的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂可以是按重量计的药物核心的至少约5%, 例如, 在约5%至50%的范围内, 并且可以是约20%至约40%。

[0185] 在具体的实施方式中, 在本发明的方法中利用了具有两种不同浓度的拉坦前列素

的药物核心。

[0186] 在本发明方法的一个实施方式中,将具有46 μ g拉坦前列素的药物核心的植入物插入到泪点植入物,参见表A。

[0187] 表A:拉坦前列素泪点塞递送系统 (PPDS) 组合物 (46 μ g)

[0188]	材料	具体的制剂或 ID	说明	L-PPDS, 46 μ g 与 DMPC
	拉坦前列素	Chirogate International Everlight Chemical Industrial Corporation	GMP 级, 纯油	46.0 μ g
	硅酮	NuSil MED-6385 (MAF 970)	两部分医用级制剂 部分 A-专利硅酮制剂 部分 B-辛酸亚锡	60.1 μ g 0.70nL
	交联剂	NuSil MED5-6382 (MAF 1289)	仅使用来自试剂盒的 交联剂	2.1nL
	二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC)	Nippon Fine Chemical	GMP 级, 白色固体	8.6 μ g
	管道	聚酰亚胺	聚酰亚胺管长度 (0.0155" 内径, 0.0010"壁-医用级)	0.95mm
	腈基丙烯酸酯粘合剂	Loctite® 4305™	医用级腈基丙烯酸乙 酯与光引发剂	~0.3 μ g

[0189] 在另一个实施方式中,制备了具有95 μ g拉坦前列素的药物核心,并将其插入到泪点塞中,参见表B。

[0190] 表B:拉坦前列素泪点塞递送系统 (PPDS) 组合物 (95 μ g)

[0191]	材料	具体的制剂或 ID	说明	L-PPDS, 95 μ g 与 DMPC
	拉坦前列素	Everlight Chemical Industrial Corporation	GMP 级, 净油	95.0 μ g
	硅酮	NuSil MED-6385 (MAF 970)	两部分医用级制剂 部分 A-专利硅酮制剂 部分 B-辛酸亚锡	124.7 μ g 0.70nL
	交联剂	NuSil MED5-6382 (MAF 1289)	仅使用来自试剂盒的 交联剂	4.8nL
[0192]	二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC)	Nippon Fine Chemical	GMP 级, 白色固体	17.8 μ g
	管道	聚酰亚胺	聚酰亚胺管长度 (0.0220" 内径, 0.0010"壁-医用级)	0.95mm
	腈基丙烯酸酯粘合剂	Loctite® 4305™	医用级腈基丙烯酸乙 酯与光引发剂	~0.3 μ g

[0193] 药物释放或其他药剂释放药物核心的进一步讨论可见于共有的Utkhede等人于2008年9月5日提交的题名为“用于治疗剂持续释放的药物核心 (DRUG CORES.FOR SUSTAINED RELEASE OF THERAPEUTIC AGENTS)”的美国专利申请序列号US12/231,986,该专利以其全部内容通过引用结合于此。

[0194] 套体

[0195] 在示例性实施方式中,在本发明的方法中使用的植入物包括包裹在套体中的治疗剂核心。套体可以包括适当的形状和材料以控制拉坦前列素或其他抗青光眼剂从药物核心的迁移。在一些实施方式中,套体容纳药物核心并且可以紧密配合核心。套体由拉坦前列素或其他抗青光眼剂基本不透过的材料制成,使得药剂的迁移速度很大程度上可以由未被套体覆盖的药物核心的暴露表面积控制。在多种实施方式中,拉坦前列素或其他抗青光眼剂通过套体的迁移可以是拉坦前列素或其他抗青光眼剂通过药物核心暴露表面的迁移的约十分之一,或更低,通常是百分之一或更低。换言之,拉坦前列素或其他抗青光眼剂通过套体的迁移比拉坦前列素或其他抗青光眼剂通过药物核心暴露表面的迁移小至少约一个数量级。适合的套体材料包括聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯(在下文中称为“PET”)。由从与核心相邻的套表面至远离核心的相反的套表面限定的套体的厚度,为约0.00025”至约0.0015”。延伸穿过核心的套的总直径范围为约0.2mm至约1.2mm。通过将核心在套材料中浸涂可以形成核心。可替代地或组合地,套体可以包括管和引入到套中的核心,例如,作为可以滑动、注射或挤压到套体管中的液体或固体。还可以围绕核心浸涂套体,例如,围绕预成型核心浸涂。

[0196] 套体可以提供有其他特征以有利于植入物的临床使用。例如,套可以容纳当植入体、保留结构和套体保持在受试者中植入时可替换的药物核心。套体通常刚性地附接至如上所描述的保留结构,当保留结构保留套体时核心是可替换的。在具体的实施方式中,套体可以提供有外部突出部,在挤压时突出部对套体施加作用力并从套体中推出核心。然后,可以将另一个药物核心布置在套体中。在多个实施方式中,套体或保留结构可以具有独特的特征(例如,独特的颜色)以示出方位,使得受试者可以容易地发现套体或保留结构在小管或其他体组织结构中的方位。保留元件或套体可以包括至少一个标记以显示在小管中放置的深度,使得根据该至少一个标记可以将保留元件或套体布置到小管中所需的深度。

[0197] 治疗剂

[0198] 一般地,在本发明的方法中使用的药物活性剂或药物可以是可以从植入物中递送的任何化合物、物质组合物或其混合物,如本文的那些,从而对(例如)眼产生有益并且有用的结果,特别是在获得所需的局部或全身性生理学或药理学效果中有效的药剂。

[0199] 这些药剂的实例包括(但不限于)麻醉剂和止痛剂,如利多卡因及相关化合物、苯二氮平及相关化合物等;抗癌剂,如5-氟尿嘧啶、阿霉素及相关化合物等;抗真菌剂,如氟康唑及相关化合物等;抗病毒剂,如磷甲酸三钠、三氟胸苷、阿昔洛韦、更昔洛韦、DDI、AZT等;细胞转运/迁移阻止剂(cell transport/mobility impeding agent),如秋水仙碱、长春新碱、细胞松弛素B及相关化合物等;抗青光眼药(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,全身性和局部性)、类副交感神经功能药物、前列腺素和降血压性脂质及它们的组合)、抗微生物剂(例如,抗生素、抗病毒剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂等)、皮质类固醇或其他抗炎剂(例如,NSAID或其他止痛剂和疼痛控制化合物)、解充血剂(例如,血管收缩剂)、防止或改变过敏反应的药剂(例如,抗组胺剂、细胞因子抑制剂、白三烯抑制剂、IgE抑制剂、免疫调节剂)、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药、散瞳剂等。

[0200] 可以掺入到在本发明中使用的装置中的其他药剂包括抗高血压剂;解充血剂,如苯肾上腺素、萘甲唑啉、四氢唑啉等;免疫应答调节剂,如胞壁酰二肽及相关化合物等;肽和

蛋白质,如环孢菌素、胰岛素、生长激素、胰岛素相关生长因子、热激蛋白及相关化合物等;类固醇化合物,如地塞米松、泼尼松龙及相关化合物等;低溶解度类固醇,如氟轻松(fluocinolone acetonide)及相关化合物等;碳酸酐酶抑制剂;诊断药剂;抗凋亡剂;基因疗法药剂;掩蔽剂(sequestering agents);还原剂,如谷胱甘肽等;抗渗剂(antipermeability);反义化合物;抗增殖剂;抗体结合物;抗抑郁剂;血流增强剂(bloodflow enhancer);抗哮喘药;抗寄生虫剂;非类固醇抗炎剂如布洛芬等;营养剂和维生素;酶抑制剂;抗氧化剂;抗白内障药;醛糖还原酶抑制剂;细胞保护剂(cytoprotectant);细胞因子、细胞因子抑制剂和细胞因子保护剂;uv阻隔剂;肥大细胞稳定剂;抗新血管生成剂(anti neovascular agent)如抗血管生成剂,例如,基质金属蛋白酶抑制剂等。

[0201] 用于在本文中使用的其他药物活性剂的代表性实例包括(但不限于)神经保护剂如尼莫地平及相关化合物等;抗生素如四环素、氯四环素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、土霉素、氯霉素、庆大霉素、红霉素等;抗感染剂;抗菌剂如磺酰胺、磺胺醋酰、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺异噁唑;呋喃西林(nitrofurazone)、丙酸钠等;抗变应性剂如安他唑啉、美沙吡啉(methapyrilene)、氯芬胺、吡拉明、非尼腊明等;抗炎剂如氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松21-磷酸酯、氟轻松、甲羟松、甲强的松龙、泼尼松龙21-磷酸酯、醋酸氢化泼尼松、氟米龙、倍他米松、去炎松(triminolone)等;缩瞳药;抗胆碱酯酶,如匹鲁卡品、水杨酸毒扁豆碱、卡巴可、二异丙基氟磷酸脂、碘化磷酰胆碱、地美溴铵等;缩瞳剂;散瞳剂如硫酸阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、尤卡托品、羟基苯丙胺等;拟交感神经剂如肾上腺素等;和前体药物,如,例如,在Hans Bundgaard主编的“前体药物设计(Design of Prodrugs)”,Elsevier Scientific Publishing Co.,Amsterdam,1985中所描述的那些。除上述药剂之外,可以将适合于治疗、处理或诊断哺乳动物生物中病况的其他药剂包埋在共聚物中并使用本发明的药物递送系统给予。同样,对于药物活性剂,可以参考任何标准药物教科书,如,例如,雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)。

[0202] 可以在本发明的实践中使用上述治疗活性剂的任何药用的形式,例如,游离碱;游离酸;它们的药用盐、酯或酰胺,例如,酸加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐和月桂醇硫酸盐等;碱金属盐或碱土金属盐,如钠盐、钙盐、钾盐和镁盐等;水合物;对映体;异构体;立体异构体;非对映异构体;互变异构体;多晶形物、它们的混合物、它们的前体药物或它们的外消旋物或外消旋混合物。

[0203] 可以与利用泪道植入物的本发明的方法一起使用的其他药剂包括(但不限于)通过美国联邦食品、药品和化妆品法的505节或通过公共卫生服务法批准的药物,其中一些可见于美国食品和药物管理局(FDA)网站<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>。本发明的泪道植入物还可以与橙皮书(纸质或电子形式)中所列的药物一起使用,其可见于FDA橙皮书网站(<http://www.fda.gov/cder/ob/>),其具有或记录了与本专利文档提交日期相同、较早或较晚的日期。例如,其中这些药物可以包括多佐胺、奥洛他定、曲伏前列腺素(travoprost)、贝美前列腺素(bimatoprost)、环孢菌素、溴莫尼定、莫西沙星、妥布霉素、布林唑胺(brinzolamide)、马来酸阿昔洛韦噻吗洛尔、酮咯酸氨丁三醇、

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、帕坦诺(patanol)、地塞米松/妥布霉素组合物、莫西沙星或阿昔洛韦。

[0204] 药物或其他药剂的进一步讨论可见于共有的美国专利申请公开号US2009/0104248、美国专利申请公开号US2010/0274204和美国专利申请公开号US2009/0105749,它们以其全部内容通过引用结合于此。

[0205] 可以改变在本发明中使用的药物递送系统中一种或多种药物活性剂的真实剂量水平以获得对于特定给予系统和方法能够有效得到所需治疗反应的一种或多种药物活性剂的量。因此,所选的剂量水平取决于这些因素,如,例如,所需的治疗效果、给予途径、所需的治疗持续时间和其他因素。取决于以下多种因素,可以广泛地改变以单个剂量或分开剂量给予至宿主的一种或多种药物活性剂的总日剂量,因素包括,例如,体重、一般健康状况、性别、饮食、给予时间和途径、吸收和排泄速率、与其他药物的组合、待治疗的特定病况的严重程度等。一般地,本发明的药物递送系统中存在的一种或多种药物活性剂的量可以在约0.1%w/w至约60%w/w的范围内,并且优选地在约1%w/w至约50%w/w的范围内。

[0206] 根据本发明的方法使用以上所列药剂可以治疗的疾病或病症的实例包括(但不限于)青光眼、术前和术后眼的治疗、眼干、抗眼部过敏症、抗感染、术后炎症或疼痛、呼吸相关病症,如过敏症、内耳病症,如眩晕或偏头痛,或其他全身性病症,如高血压、胆固醇控制、肺病症或免疫学病症。在一些实例中,治疗剂可以包括润滑剂或表面活性剂,例如,润滑剂以治疗眼干。在其他实例中,治疗剂可以包括能够吸收来自眼的眼泪的吸收剂。

[0207] 可以在广泛的治疗应用中使用包括本发明的基质控制扩散的药物递送系统,通过本发明的方法可治疗的其他疾病。本发明的基质控制扩散的药物递送系统在眼科疾病、病症和/或损伤的治疗中特别有用。这些眼科疾病、病症或损伤的代表性实例包括(但不限于)糖尿病性视网膜病、青光眼、黄斑变性、色素性视网膜炎、视网膜撕裂或穿孔、视网膜脱落、视网膜缺血、创伤相关性急性视网膜病、炎症性介导的退化,术后并发症、激光疗法相关损害,包括光动力学治疗(PDT)、手术光引起的医源性视网膜病、药物引起的视网膜病、常染色体显性遗传视神经萎缩、中毒性/营养性弱视;Leber遗传性视神经病变(LHOP)、具有眼科表现或并发症、血管生成的其他线粒体疾病;非典型性RP;巴-比二氏综合症(Bardet-Biedl Syndrome);蓝视锥全色盲;白内障;中心性晕轮状脉络膜营养不良;无脉络膜;锥体营养不良;视杆营养不良;椎体-视杆营养不良;视杆-椎体营养不良;先天性静止性夜盲;巨细胞病毒视网膜炎;糖尿病性黄斑水肿;显性脉络膜小疣;巨细胞性动脉炎(GCA);高-凡氏营养不良(goldmann-favre dystrophy);Graves眼病;回旋形萎缩(Gyrate atrophy);羟氯喹;虹膜炎;青年性视网膜分层剥离(juvenile retinoschisis);科恩-塞亚综合征(Kearns-Sayre Syndrome);劳-穆-巴-比四氏综合症(Lawrence-Moon Bardet-Biedl Syndrome);利伯先天性黑蒙(leber congenital amaurosis);狼疮引起的棉絮状渗出斑;黄斑变性,干燥形式;黄斑变性,湿润形式;黄斑玻璃膜疣(macular drusen);黄斑营养不良;malattia leventinese;眼组织胞浆菌病综合征;小口氏病;氧化损害;增殖性玻璃体视网膜病变;雷夫叙姆氏病(Refsum disease);白点状视网膜炎;早产儿视网膜病变;杆体全色盲;RP和usher综合征;巩膜炎;象限性RP;舍格伦-拉松综合征;Sorsby眼底营养不良;斯塔加特病及其他视网膜疾病。

[0208] 本发明的方法可以通过多种途径给予于需要治疗的哺乳动物。例如,可以通过植

入到需要局部药物递送的身体部分(例如,眼睛内部)中来使用药物递送系统。然而,同样地,可以根据眼科学领域中技术人员已知的其他手术程序使用示例性基质控制的扩散药物递送系统。例如,可以采用本领域中已知的仪器将药物递送系统给予到需要治疗的眼睛区域,例如,在美国专利申请公开号US2002/0002362中公开的柔性微导管系统或插管,或者美国专利号US5,273,530和US5,409,457中公开的视网膜内递送和取出系统,以上专利中每一篇的内容通过引用结合于此。可以将药物活性剂从药物递送装置释放持续和延长的一段时间。可选地,还可以通过(例如)药物递送装置的表面处理将惰性扩散障碍物附着来控制药物释放速率。可以通过本领域中已知的多种表面处理技术应用表面处理,例如,氧化性等离子体、蒸发淀积、浸涂或挤出技术。

[0209] 治疗剂可以与可药用载体一起存在于装置中的制剂中,可药用载体例如赋形剂、助悬剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂、溶剂、分散介质、涂料、等渗剂及本领域中已知的其他材料。药物制剂可选地包括增效剂、络合剂、靶标剂、稳定剂、助溶剂、压缩气体或溶解结合物。

[0210] 示例性的赋形剂包括糖如乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。优选的赋形剂包括乳糖、明胶、羧甲基纤维素钠和低分子量淀粉产品。

[0211] 在加压包装吸入器系统中可以用作阀门润滑剂的示例性助悬剂是所期望的。这些药剂包括油酸、简单羧酸衍生物和三油酸山梨聚糖酯。

[0212] 示例性的稀释剂包括水、盐水、磷酸盐缓冲的柠檬酸盐或盐溶液和溶粘液制剂。可以考虑的其他稀释剂包括醇、丙二醇和乙醇;这些溶剂或稀释剂在口服气雾剂制剂中更常见。具有与肺泡装置相容的渗透压和pH的生理学可接受的稀释剂是所期望的。优选的稀释剂包括渗透压已用氯化钠或蔗糖或右旋糖或甘露糖醇调节的等渗盐水、磷酸盐缓冲的等渗溶液。

[0213] 示例性填充剂包括液体或液体制剂中的甘油、丙二醇、乙醇。适合用于干粉吸入系统的填充剂包括乳糖、蔗糖、右旋糖、适合的氨基酸和乳糖衍生物。优选的填充剂包括甘油、丙二醇、乳糖和某些氨基酸。

[0214] 示例性盐包括生理学相容的并且提供所需的渗透压调节的那些。强酸或弱酸的一价和二价盐是所期望的。优选的盐包括氯化钠、柠檬酸钠、抗坏血酸盐、磷酸钠。

[0215] 示例性缓冲液包括磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液或低缓冲能力的混合缓冲体系。优选的缓冲液包括磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液。

[0216] 制备植入物

[0217] 本领域技术人员将熟悉用于制备描述为在本文所公开的方法中有用的植入物的多种方法。在以上指明的专利文档中描述了具体方法,这些专利的公开内容以它们的全部内容通过引用结合于此。

[0218] 例如,如上的药物核心可以制备成具有0.006英寸、0.012英寸和0.025英寸的不同横截面尺寸。在硅酮基质中,核心中药物的浓度可以是5%、10%、20%、30%。可以用注射器管和药筒组件制备这些药物核心,将拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂与硅酮混合,并将混合物注射到聚酰亚胺管中,其被切割成所需的长度并密封。药物核心的长度

可以为约0.80至0.95mm,其对于直径0.012英寸(0.32mm)来说,对应于药物核心中总拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂含量为约3.5微克、7微克、14微克和21微克,浓度分别为5%、10%、20%和30%。

[0219] 注射器管和药筒组件:1.可以将不同直径(例如,0.006英寸、0.0125英寸和0.025英寸)的聚酰亚胺管切成15cm长。2.聚酰亚胺管可以插入到注射器接头中。3.聚酰亚胺管可以胶粘至粗针接头(鲁尔接头,luer adapter)(Loctite,低粘度UV固化)。4.然后,可以修整(trim)组件的末端。5.可以使用蒸馏水并且然后用甲醇清洗药筒组件,并在60℃在烘箱中干燥。

[0220] 可以将拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂与硅酮混合。可以以乙酸甲酯中1%的溶液提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂。可以将适当量的溶液放置在盘中,并使用氮气,可以使溶液蒸发直至仅有拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂保留。可以将具有拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂油剂的盘在真空下放置30分钟。然后,可以将这种拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂与硅酮合并,将硅酮NuSi16385中的三种不同浓度的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂(5%、10%和20%)注射到不同直径的管中(0.006英寸、0.012英寸和0.025英寸)以产生3×3基质。通过药物基质的总重量确定拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂对于硅酮的百分比。计算:拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的重量/(拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的重量+硅酮重量)×100=药物百分比。

[0221] 然后,可以注射管:1.可以将药筒和聚酰亚胺管组件插入到1mL注射器中。2.可以将一滴催化剂(MED-6385固化剂)加入到注射器中。3.可以用清洁空气将过量的催化剂从聚酰亚胺管中压出。4.然后,可以用硅酮药物基质填充注射器。5.然后,可以用药物基质注射管直至管充满或注射器活塞变得难以推动。6.可以关闭聚酰亚胺管的远端并且可以维持压力直至硅酮开始固化。7.允许在室温下固化12小时。8.在真空下放置30分钟。9.然后,可以将管放置在正确尺寸微调夹具(在室中制备以保持不同尺寸的管)中,并且可以将药物插入物切成一定长度(0.80-0.95mm)。

[0222] 以有效水平释放拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂

[0223] 拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的释放速率可以与溶解在药物核心中的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的浓度有关。在一些实施方式中,药物核心包含非治疗性药剂,选择非治疗性药剂以提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在药物核心中所需的溶解度。药物核心的非治疗性药剂可以包含如本文所描述的聚合物和添加剂。可以选择核心的聚合物以提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在基质中所需的溶解度。例如,核心可以包含可以提高亲水性治疗剂的溶解度的水凝胶。在一些实施方式中,可以将官能团添加到聚合物上以提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在基质中所需的溶解度。例如,可以将官能团连接到硅酮聚合物上。

[0224] 可以将添加剂用于通过提高或降低拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在药物核心中的溶解度来控制拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的浓度,从而控制拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的释放动力学。可以通过提

供提高或降低拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在基质中含量的适当分子或物质来控制溶解度。拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的含量可以与基质和拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的疏水性或亲水性性质有关。例如,可以将表面活性剂和盐加入到基质中并且可以提高疏水性拉坦前列素在基质中的含量。另外,可以将油剂和疏水性分子加入到基质中并且可以提高疏水性治疗剂在基质中的溶解度。

[0225] 代替或除了基于溶解在基质中的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的浓度控制迁移速度外,还可以控制药物核心的表面积以获得药物从核心迁移至目标位点所需的速率。例如,核心较大的暴露表面积将提高治疗药剂从药物核心迁移至目标位点的速率,而药物核心较小的暴露表面积将降低拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂从药物核心迁移至目标位点的速率。可以以多种方式提高药物核心的暴露表面积,例如,通过以下任一种方式:暴露表面的堞形结构(castellation)、具有与泪或泪膜相连的暴露通道的多孔表面、暴露表面的凹入、暴露表面的突出。可以通过加入溶解并且一旦溶解将留下多孔腔的盐将暴露表面制备成多孔的。还可以使用水凝胶,并且水凝胶的尺寸可以膨胀以提供较大的暴露表面积。还可以将这些水凝胶制备成多孔的以进一步提高拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的迁移速度。

[0226] 此外,可以使用包括组合释放两种或更多种药物的能力的植入物,如美国专利号US4281654中公开的结构。例如,就青光眼治疗而言,期望用多次前列腺素或者前列腺素和胆碱能药剂或者肾上腺素能拮抗剂(β 阻断剂),如Alphagan®,或者拉坦前列素和碳酸酐酶抑制剂来治疗患者。

[0227] 另外,可以使用药物浸渍的网片,如美国专利公开号US2002/0055701中所公开的那些,或者如美国专利公开号US2005/0129731中的生物稳定性聚合物层,以上专利的公开内容以它们的全部内容结合于此。某些聚合物方法可以用于将拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂掺入到本发明的装置中;如所谓的“自递送药物”或PolymerDrugs(Polymerix Corporation,Piscataway,N.J.)设计仅降解为治疗有用的化合物和生理学惰性接头分子,其进一步在美国专利公开号US2005/0048121中详细说明,该专利以其全部内容通过引用结合于此。这些递送聚合物可以在本发明的装置中使用以提供等于聚合物侵蚀和降解的速率并且在整个疗法过程中恒定的释放速率。这些递送聚合物可以用作可注射药物贮库(如本发明的贮器)的装置涂层或处于微球形式。还可以将其他聚合物递送技术配置于本发明的装置,如美国专利公开号US2004/0170685中的和从Medivas(San Diego,CA)可得的技术。

[0228] 在具体的实施方式中,药物核心基质包含固体材料,例如硅酮,其包封拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的包含物。药物包含极不溶于水并且微溶于包封药物核心基质的分子。通过药物核心包封的包含物可以是具有约1微米至约100微米的尺寸的微粒。药物包含物可以包含油滴,例如,拉坦前列素油。药物包含物可以溶解到固体药物核心基质中,并且用药物将药物核心基质基本浸透,例如,将拉坦前列素油溶解到固体药物核心基质中。通常通过扩散将溶解在药物核心基质中的药物从药物核心的暴露表面输送到泪膜中。由于药物核心基本被药物浸透(饱和,saturated),在多种实施方式中,药物递送的限速步骤是药物从暴露于泪膜的药物核心基质的表面的输送。由于药物核心基质基本被药物浸

透,药物在基质内的浓度梯度是最小的并且不会显著有助于药物递送的速率。由于暴露于泪膜的药物核心的表面积几乎恒定,药物从药物核心向泪膜的输送速率可以基本是恒定的。天然存在的表面活性剂可以影响拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在水中的溶解度,并且药物的分子量可以影响药物从固体基质向泪的输送。在多种实施方式中,拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂几乎不溶于水并且具有按重量计约0.03%至0.002%的在水中的溶解度和约400克/mol至约1200克/mol的分子量。

[0229] 在多种实施方式中,拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在水中具有极低的溶解度,例如按重量计约0.03%至按重量计约0.002%,分子量为约400克/摩尔(g/mol)至约1200g/mol,并且易溶于有机溶剂。拉坦前列素在室温下是液体油剂,并且在25℃在水中具有50毫克/毫升或按重量计约0.005%的水溶解度以及为432.6g/mol的M.W.。

[0230] 泪膜中天然存在的表面活性剂,例如表面活性剂D和磷脂,可以影响溶解在固体基质中的药物从核心向泪膜的输送。在一些实施方式中,可以配置药物核心对泪膜中的表面活性剂起反应以提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂以治疗水平向泪膜的持续递送。例如,可以从患者群体(例如,采集其泪液并分析表面活性剂含量的10位患者)产生经验数据。还可以测量所采集的泪中对微溶于水的药物的洗脱谱,并将洗脱谱与缓冲剂和表面活性剂中的洗脱谱相比较,从而开发泪液表面活性剂体外模型。基于该经验数据,具有表面活性剂的体外溶液可以用于调节药物核心对泪膜表面活性剂的反应。

[0231] 还可以修饰药物核心以利用携带载体,如基于要递送的分子的大小(如用于复合材料和纳米结构表面(Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, Minn.)的潜在反应性纳米纤维组合物)的纳米颗粒或微粒、被称为BioSilicon的纳米结构多孔硅,其包括微米尺寸的颗粒、膜、织物纤维或微加工的植入物装置(pSividia, Limited, UK)和靶向选择性细胞以递送药物的蛋白质纳米笼(nanocage)系统(Chimeracore)。

[0232] 在多个实施方式中,药物插入物包含具有药物核心的薄壁聚酰亚胺管套,药物核心包含分散在Nusil6385(MAF970)中的拉坦前列素,Nusil6385是用作药物递送基质的医用级固体硅酮。用固体Loctite4305医用级粘合剂的固化膜密封药物插入物的远端。药物插入物可以放置在泪点植入物的孔内,并且Loctite4305粘合剂不接触组织或泪膜。药物插入物的内径可以是0.32mm;并且长度可以是0.95mm。在最终的药物产品中可以使用至少四个拉坦前列素浓度:药物核心可以包含3.5微克、7微克、14微克或21微克拉坦前列素,其重量百分比浓度分别为5%、10%、20%或30%。假设整体洗脱率为约100ng/天,配置包含14微克拉坦前列素的药物核心从而将药物递送约至少100天,例如120天。包含拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在内的药物核心的总重量可以为约70微克。包括聚酰亚胺套管在内的药物插入物的重量可以为约100微克。在一个实施方式中,药物核心可以包含46微克的拉坦前列素,而在另一个实施方式中,药物核心可以包含95微克的拉坦前列素。

[0233] 在多个实施方式中,可以用初始提高水平的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂洗脱药物核心,然后进行基本恒定的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的洗脱。在多个实例中,每天从核心释放的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的量可以低于治疗水平并仍为患者提供益处。洗脱的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂提高的水平可以导致拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的残余量或者拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的残余作用,其与拉坦前

列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的亚治疗量(sub-therapeutic amount)结合从而为患者提供了缓解。在其中治疗水平为约80ng每天的实施方式中,对于初始递送期,装置可以递送约100ng每天。当拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂以低于治疗水平的水平释放时,例如,以每天60ng释放时,每天递送的另外20ng可以具有有益的效果。由于可以精确控制所递送的药物的量,因此初始提高的剂量可能不会导致患者的并发症或不良事件。

[0234] 在某些实施方式中,本发明的方法获得相对于基线的约24%的眼内压降低百分比。在一些实施方式中,本发明的方法获得相对于基线的约23%、约22%、约21%或约20%的眼内压降低或减少百分比。在某些实施方式中,本发明的方法获得相对于基线的至少24%、至少23%、至少22%、至少21%、至少20%、至少15%或至少10%的眼内压降低或减少百分比。

[0235] 在某些实施方式中,本发明的方法使得在治疗期内眼内压相对于基线降低约2毫米汞柱、约3毫米汞柱、约4毫米汞柱、约5毫米汞柱、约6毫米汞柱或约7毫米汞柱。在某些实施方式中,本发明的方法使得眼内压相对于基线降低了至少2毫米汞柱、至少3毫米汞柱、至少4毫米汞柱、至少5毫米汞柱、至少6毫米汞柱或至少7毫米汞柱。在一些实施方式中,眼内压降低为小于或等于24毫米汞柱、小于或等于23毫米汞柱、小于或等于22毫米汞柱、小于或等于21毫米汞柱、小于或等于20毫米汞柱、小于或等于19毫米汞柱、小于或等于18毫米汞柱、或小于或等于17毫米汞柱、或小于或等于16毫米汞柱、小于或等于15毫米汞柱、小于或等于14毫米汞柱或小于或等于13毫米汞柱。

[0236] 在一个实施方式中,本发明的植入物和方法提供了90天的治疗疗程。在其他实施方式中,本发明的植入物和方法提供了60天的治疗疗程。在其他实施方式中,本发明的植入物和方法提供了45天的治疗疗程。在其他实施方式中,取决于要治疗的疾病和要递送的治疗剂,本发明的植入物和方法提供了30天的治疗疗程。其他实施方式包括1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周的治疗。在一些实施方式中,在整个治疗疗程期间释放有效水平的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂。在其他实施方式中,治疗过程中眼内压的变化性小于约1毫米汞柱。在其他实施方式中,治疗过程中眼内压的变化性小于约2毫米汞柱。在其他实施方式中,治疗过程中眼内压的变化性小于约3毫米汞柱。

[0237] 本文的植入物可以插入到上泪点、下泪点或两者中,并且可以插入到受试者的一只或两只眼中。

[0238] 可以通过以下非限制性实施例描述本发明的实施方式。

[0239] 患者不遵从性

[0240] 已发表的大量研究显示患者使用滴眼剂用于治疗多种眼部病症的高度不遵从性。一项研究显示仅有64%的患者按照指导使用滴眼剂(Winfield AJ等人,A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops.Br J Ophthalmol.1990Aug;74(8):477-80)。另一项研究显示在30天内,41%的患者使用青光眼滴眼剂时错过了6次或更多次剂量(Norell SE, Granström PA.Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic.Br J Ophthalmol.1980Feb;64(2):137-41)。

[0241] 在示例性实施方式中,本文所描述的发明提供了治疗青光眼的方法,方法避免了与滴眼剂给予有关的不顺从性的问题。在一些实施方式中,与滴眼剂给予相比,本发明的方法显著降低了患者的不顺从性,例如,降低了至少约10%、降低了至少约20%、降低了至少约30%、降低了至少约40%、降低了至少约50%、降低了至少约60%、降低了至少约70%、降低了至少约80%或降低了至少约90%。在一些实施方式中,使用本文的方法,整体患者不顺从性为约5%、约10%、约15%、约20%或约25%。

[0242] 如果患者故意移除本发明的植入物或者如果在该植入物已无意地从患者的泪点处丢失后患者不寻求重新插入植入物,则可能发生患者不顺从性。如果故意移除植入物并且患者在小于约48小时内寻求重新插入,则认为满足了患者的顺从性。如果故意移除植入物并且患者在植入物移除或丢失的小于约24小时内寻求重新插入,则也认为满足了患者的顺从性。

[0243] 治疗方法

[0244] 在多个实施方式中,本文所描述的发明提供了用治疗剂治疗青光眼、升高的眼内压和与青光眼相关的升高的眼内压的方法。根据本发明可治疗的青光眼的实例包括原发性开角型青光眼、正常眼压青光眼、房水分泌过多性青光眼、高眼压症、急性闭角型青光眼、慢性闭角型青光眼、混合型青光眼(combined-mechanism glaucoma)、皮质类固醇性青光眼、淀粉状蛋白性青光眼、新生血管性青光眼、恶性青光眼、囊膜性青光眼、高褶虹膜综合征(plateau iris syndrome)等。

[0245] 在一个实施方式中,本发明提供了用以持续释放方式递送有效对抗这些病况的治疗剂的泪点塞治疗青光眼和/或高眼压的方法。以足以是治疗有用的速率和量发生释放。在多个实施方式中,治疗剂是前列腺素,例如,拉坦前列素。

[0246] 在示例性实施方式中,所治疗的病况是使用其中提供有前列腺素衍生物的持续释放制剂的本发明的泪点塞的原发性开角型青光眼(POAG)和高眼压。在该方法中,每位患者中可以插入1至4个泪点塞。用约40 μ g至约115 μ g的前列腺素配制示例性泪点塞。在多个实施方式中,前列腺素为拉坦前列素。在多个实施方式中,用46 μ g或95 μ g的拉坦前列素配制塞,从而将作为选自46 μ g、92 μ g、95 μ g、141 μ g或190 μ g的成员的剂量给予至每只眼。在一个实施方式中,将141 μ g的拉坦前列素给予于单只眼。在另一个实施方式中,将190 μ g的拉坦前列素给予于单只眼。患者可以具有给予于每只眼的相同量的拉坦前列素,或者患者可以具有给予于每只眼的不同的量。

[0247] 在一些实施方式中,在持续的一段时间内向眼释放治疗剂。在一个实施方式中,持续的一段时间为至少约14天、约21天、约28天、约45天、约60天或至少约90天。在一些实施方式中,方法包括将具有主体和药物核心的植入物通过泪点插入,从而将药物核心保留在泪点附近。在一些实施方式中,方法包括将具有整体分散有治疗剂的主体的植入物通过泪点插入。在一些实施方式中,将位于植入物近端附近的药物核心或分散有药剂的主体的暴露表面与泪液或泪膜接触,并且当药物核心和主体至少部分保留在泪点内时,拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在持续的一段时间内从暴露表面迁移至眼。在示例性实施方式中,提供用拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂治疗眼的方法,方法包括将具有可选的保留结构的植入物通过泪点插入进入到小管腔中,使得由保留结构将植入物主体固定至腔的壁上。植入物从药物核心或其他药剂供体将有效量的拉坦前列素或其他

一种或多种眼内压降低治疗剂释放到眼的泪液或泪膜液中。在一些实施方式中,在保留结构仍固定在腔内的同时,可以从保留结构移除药物核心。然后,可以将替换药物核心附接至保留结构,同时保留结构仍保持固定。替换药物核心的至少一个暴露表面以治疗水平在持续的一段时间内释放拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂。

[0248] 可以将替换植入物,或者在其他实施方式中,替换药物核心(其在一些实施方式中可以附接至或包括其自身的保留结构)约每30天、约每60天或约每90天附接至保留结构,从而获得药物向眼连续释放约180天、约270天、约360天、约450天、约540天、约630天、约720天、约810天或约900天的一段时间。在一些实施方式中,可以将替换植入物约每30天、约每60天或约每90天插入至泪点以实现药物向眼释放延长的一段时间,其包括上达至约180天、约270天、约360天、约450天、约540天、约630天、约720天、约810天或约900天。

[0249] 在其他实施方式中,提供了使用拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂治疗眼的方法,方法包括将药物核心或其他植入物主体至少部分插入到眼的至少一个泪点中。药物核心可以或可以不与单独的植入物主体结构相关。药物核心或药剂浸渍的植入物主体以治疗水平提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的持续释放递送。在一些实施方式中,拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的持续释放递送持续上达至90天。

[0250] 在示例性实施方式中,提供了使用拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂治疗眼的方法,方法包括将植入物的远端插入到眼的至少一个泪点和至少一个泪小管中。在一些实施方式中,配合植入物的保留结构以抑制植入物的排出。保留结构的扩展可以帮助封闭泪液流动通过泪点。在一些实施方式中,配置植入物使得当植入时,由植入物的近端限定的第一轴和由植入物的远端限定的第二轴之间存在至少45°的角交叉以抑制植入物的排出。拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂从植入物的近端释放至与眼临近的泪液中。拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂在近端向远端的递送受到抑制。

[0251] 本发明的方法提供了拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的持续释放。在一些实施方式中,活性剂从植入物释放持续至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少8周、至少9周、至少10周、至少11周、至少12周、至少13周、至少14周、至少15周或至少16周。在一些实施方式中,活性剂是拉坦前列素。在一个实施方式中,拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂释放至少12周。在示例性实施方式中,根据本发明的治疗方法包括使用递送拉坦前列素的滴眼溶液(例如, Xalatan®)的辅助疗法。

[0252] 取决于所需的治疗益处和装置预期递送疗法的时间,与植入物相关的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的量可以是不同的。由于本发明的装置具有多种形状、尺寸和递送机构,与装置相关的药物量将取决于要治疗的具体疾病或病况以及期望实现治疗作用的剂量和持续时间。一般地,拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的量至少是一旦从装置释放能够有效地实现所需的生理学或药理学局部或全身作用的药物量。

[0253] 可以配置本发明植入物的某些实施方式从而彼此结合或单独地提供比治疗有效的滴剂形式的治疗更大或相当的每日速率的拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治

疗剂的递送。可以配置本发明植入物的其他实施方式从而彼此结合或单独地以能够获得与每日给予的滴眼剂的临床结果相当的每日速率提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的递送。可以配置本发明植入物的其他实施方式从而以超过治疗有效的滴剂形式的治疗的每日速率提供拉坦前列素或其他一种或多种眼内压降低治疗剂的递送。

[0254] 出于比较的目的,标准治疗,即使用滴剂(如 Xalatan[®]滴剂)的推荐每日总剂量同时向眼递送约1.5微克的拉坦前列素,假定滴剂体积为35微升。在本发明的实施方式中,每天可以给予至少1.5微克拉坦前列素的持续释放。例如,在一个实施方式中,配置持续释放眼科药物递送系统从而在24小时的过程中持续从位于眼的下泪点中的第一泪道植入物和位于相同眼的上泪点中的第二泪道植入物的组合向眼释放拉坦前列素的总量,总量大于或等于 Xalatan[®]滴剂(即,滴眼剂形式)中的拉坦前列素的推荐每日总剂量。在其他实施方式中,可以通过分布位于相同眼的下泪点和上泪点中的第一泪道植入物和第二泪道植入物的组合释放至少两倍的 Xalatan[®]滴剂中的拉坦前列素的推荐每日总剂量。在一个实施方式中,可以同时用两个泪道植入物处理患者的两只眼。

[0255] 插入和移除植入物的方法是本领域技术人员已知的。例如,在美国专利申请号 US60/970,840 (2007年9月7日提交,并且题名为“用于泪点植入物的插入和提取工具 (Insertion and Extraction Tools for Punctal Implants)”)中描述了用于插入和移除/提取植入物的工具,该专利的公开内容以其全部内容结合于此。一般地,对于放置,可以通过使用适合的放大物或者如果提供,使用泪点植入物所附的校准工具来确定要使用的泪点植入物的尺寸。如果需要,可以扩张患者泪点以配合泪点植入物。如果需要,可以应用一滴润滑剂以有利于植入物向泪点的放置。使用适当的放置仪器,可以将植入物插入到眼的上泪点或下泪点。放置后,植入物的封盖可以是可视的。可以对患者的其他眼重复该方法。对于植入物的移除,可以使用小手术镊在封盖以下的管部分处牢固地抓住植入物。使用轻柔的拖拉动作,可以将植入物轻轻地收回。

[0256] 试剂盒

[0257] 本发明还提供了使用试剂盒的方法,在示例性实施方式中,试剂盒包括在本发明的方法中使用的一个、两个、三个或四个植入物。在示例性实施方式中,植入物是无菌的。在多个实施方式中,还提供了插入工具。在本文中说明了在该实施方式中使用的示例性插入工具。在多个实施方式中,通过将工具的针(760)与植入物的孔(385)接合将至少一个植入物与插入工具接合。在多个实施方式中,工具是无菌的。在示例性实施方式中,试剂盒的元件与一个或多个用于将植入物安装到泪点、局部麻醉剂、用于局部麻醉剂或在将植入物安装到泪点中有用的另一个组分的给予装置的一组说明书包装在一起。

[0258] 提供了以下实施例以说明本发明的示例性实施方式,并且以下实施例不应视为对本发明范围的限制。

[0259] 实施例

[0260] 实施例1-评价含有拉坦前列素的拉坦前列素泪点塞递送系统(L-PPDS)的安全性和效力

[0261] 在患有高眼压(OH)或开角型青光眼(OAG)的人受试者中进行了II期非盲临床研究以评价拉坦前列素泪点塞递送系统(L-PPDS)的安全性和效力。

[0262] II期试验的特征是在上下泪点同时放置泪点塞以用于递送每日药物负荷,其目标是能够获得与每天给予 Xalatan®滴眼剂的临床结果相当的临床结果。整体目标是IOP平均降低5毫米汞柱或以上。该II期研究中的主要终点是2周时IOP相对于基线的平均变化(测量为毫米汞柱)。次要终点是4周时IOP相对于基线的平均变化和2周以及4周时IOP的平均变化百分比。在本研究中,L-PPDS治疗中包括了总计95位ITT(意欲治疗)受试者。对于该组,作为基线的平均IOP为25.8毫米汞柱(基线范围为22.5毫米汞柱至33毫米汞柱)。

[0263] L-PPDS治疗2周后,IOP显示相对于基线的统计学显著平均变化为-6.2毫米汞柱(95%C.I.-6.8,-5.6)。在2周结束时,73%的受试者表现出相对于基线的5毫米汞柱或更大的IOP降低,并且51%的受试者显示出6毫米汞柱或更大的降低。在2周时,IOP相对于基线的平均变化百分比为-24.3%,它是统计学显著的(95%C.I.-26.7,-21.9)。

[0264] L-PPDS治疗4周后,IOP显示相对于基线的统计学显著平均变化为-5.7毫米汞柱(95%C.I.-6.5,-4.9)。在4周结束时,60%的受试者表现出相对于基线的5毫米汞柱或更大的IOP降低,并且47%的受试者显示出6毫米汞柱或更大的降低。在4周时,IOP相对于基线的平均变化百分比也是统计学显著的,为22.3%(95%C.I.-25.4,-19.2)。

[0265] 受试者在上L-PPDS(46μg)和下L-PPDS(95μg)中配备了含有指定拉坦前列素浓度的L-PPDS。

[0266] 研究步骤

[0267] 在筛选访问期间,受试者配备有试验泪点塞约15分钟至2小时以评估配合性和资格性。确定患者每只眼中的预清洗(pre-washout)IOP测量,并且还监控不良装置事件(ADE)。在试验配备之后,受试者开始清洗期,在此期间受试者终止局部前列腺素疗法,从而评价IOP资格性至少4周并且至多6周。

[0268] 清洗后,在患者清洗了上述局部前列腺素疗法后,在间隔2至4天的两次单独的访问(第-2天和第0天的研究访问)中测量了患者每只眼的基线IOP。

[0269] 在研究开始时(第0天),每位患者具有双侧插入到每只眼的每个泪点中的L-PPDS,并且此后在每次访问时进行检查。如果L-PPDS是自发挤出的,则每位患者允许一个替换L-PPDS。在第4周访问时,移除L-PPDS。

[0270] 放置L-PPDS后,在4周的治疗期间监控受试者的任何治疗紧急或不良事件(Aes)。受试者每周进行随访,并且在第4周进行最后一次研究访问。在第0天和最后一次访问时,麻醉5分钟,通过Schirmer测试来测量泪液体积。在每次访问时,使用斯内伦视力表(Snellen chart)以最佳矫正测量视觉灵敏度。在每次访问时,在每只眼中进行活组织显微镜检查,包括L-PPDS放置的检查。在每次访问时,使用标准化询问技术监控治疗紧急性眼部和全身性Aes以及伴随的药物治疗。在最后一次访问时,实施自动视野检查以测量视野。在最后一次访问时,进行眼底检查。

[0271] 在每次访问时,测量每只眼中的Goldmann IOP测量(3次测量的平均值)。在至少间隔48小时的单独的两天,采集基线IOP。具体地,在每次访问时,在8:30am(±30分钟)进行IOP测量。

[0272] L-PPDS

[0273] 用于上泪点的每个L-PPDS具有专利泪点塞设计并且具有46μg的拉坦前列素强度。无活性组分为医用级硅酮、聚酰亚胺管、DMPC、氰基丙烯酸酯医用级粘合剂和2%的绿色着

色剂。每个L-PPDS以单独的无菌麦拉箔片包 (mylar foil pouch) 提供。

[0274] 用于下泪点的每个L-PPDS具有专利泪点塞设计并且具有95 μ g的拉坦前列素强度。无活性组分为医用级硅酮、聚酰亚胺管、DMPC、氰基丙烯酸酯医用级粘合剂和2%的绿色着色剂。用于下泪点的L-PPDS预加载在插入工具上。每个L-PPDS和插入工具在包含在无菌麦拉箔片包中的托盘中提供。

[0275] 图13示出在治疗期间的数周中相对于基线的眼内压 (IOP) 的平均降低。图14示出在数周中记录到的相对于基线IOP降低 ≥ 5 毫米汞柱、相对于基线 ≥ 6 毫米汞柱和相对于基线 ≥ 7 毫米汞柱的受试者百分比。

[0276] 研究中的次要终点是在L-PPDS治疗2周和4周时,相对于基线的平均IOP变化百分比。图15示出在治疗期间的数周中相对于基线的IOP平均降低。在2周时,-24.3% (95% C.I. -26.7, -21.9) 的相对于基线的变化百分比是统计学显著的,并且在4周时,-22.3% (95% C.I. -25.4, -19.2) 的相对于基线的变化百分比也是统计学显著的。

[0277] 在表2中总结了IOP降低结果:

[0278] 表2:对于含有141 μ g拉坦前列素浓度的L-PPDS,数周中IOP的平均变化和%变化

	相对于基线 IOP 的平均变化 (95% C.I.)	相对于基线 IOP 的%变化 (95% C.I.)
[0279] 2 周 (n=70)	-6.2(-6.8, -5.6)	-24.3%(-26.7%, -21.9%)
[0280] 4 周 (n=53)	-5.7(-6.5, -4.9)	-22.3%(-25.4%, -19.2%)

[0281] 塞保留结果

[0282] 下泪点塞在4周研究的持续时间中实现了每位受试者94%或更大的保留。在研究的持续时间中,上泪点塞示出每位受试者40%的保留率。

[0283] 治疗安全性和耐受性的评价

[0284] 在测试期间,L-PPDS耐受良好。大部分AE在本质上是眼部的,然而,无一严重AE。最常报告的AE是轻度至中度流泪。在第4周时,几乎无受试者经历与泪点塞有关的任何不适,大部分受试者未意识到或轻微意识到泪点塞。

[0285] 实施例2-比较不同剂量的L-PPDS的临床研究

[0286] 已经在超过300位患有OH或OAG的人类受试者中进行了一些临床研究来评价L-PPDS治疗的安全性、效力和剂量。这些研究已在主要通过布置在下泪点中的L-PPDS递送的每只眼3.5至95 μ g的剂量范围中研究了L-PPDS的基本的安全性和效力。参见,例如, ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00967811,“患有高眼压 (OH) 或开角型青光眼 (OAG) 的受试者中拉坦前列素泪点塞递送系统 (L-PPDS) 的不同制剂 (E1和E2) 的非盲II期研究 (An Open-Label,Phase2Study of Different Formulations (E1and E2) of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG))”,研究开始日期:2009年8月(其他研究ID编号:PPL GLAU07),通过引用结合于此;和ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01037036,“患有高

眼压 (OH) 或开角型青光眼 (OAG) 的受试者中使用辅助 **Xalatan®** 滴眼剂的拉坦前列素泪点塞递送系统 (L-PPDS) 的非盲 II 期研究 (An Open-Label, Phase 2 Study of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) With Adjunctive **Xalatan®** Eye Drops in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG))”, 研究开始日期: 2009 年 12 月 17 日, (其他研究 ID 编号: PPL GLAU08), 通过引用结合于此。基于所发表的与 **Xalatan®** 滴眼剂相关的 IOP 降低的临床结果, 平均 IOP 降低幅度已小于预期; 然而, L-PPDS 的结果显示一些受试者具有使用 **Xalatan®** 将预期的 IOP 降低。所有研究每只眼仅封闭一个泪点。在大部分研究中 (范围 -3 至 -5 mmHg), L-PPDS 的总体平均 IOP 降低是相似的, 与每只眼 3.5 µg 至 95 µg 的拉坦前列素浓度无关。具体地, 根据实施例 1 中所描述的临床研究和含有 44 µg 和 81 µg 的 L-PPDS 的拉坦前列素浓度的临床研究, 参见 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00820300, “患有高眼压 (OH) 或开角型青光眼 (OAG) 的受试者中拉坦前列素泪点塞递送系统 (L-PPDS) 的非盲 II 期研究 (An Open-Label, Phase 2 Study of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open Angle Glaucoma (OAG))”, 研究开始日期: 2009 年 1 月, (其他研究 ID 编号: PPL GLAU03), 通过引用结合于此, 将平均 IOP 降低与两个不同的 95 µg 制剂相比较, 其中开发了两种 95 µg 制剂 (E1 和 E2) 以递送不同的平均每日剂量, 参见 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00967811, “患有高眼压 (OH) 或开角型青光眼 (OAG) 的受试者中拉坦前列素泪点塞递送系统 (L-PPDS) 的不同制剂 (E1 和 E2) 的非盲 II 期研究 (An Open-Label, Phase 2 Study of Different Formulations (E1 and E2) of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in Subjects With Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG))”, 研究开始日期: 2009 年 8 月, (其他研究 ID 编号: PPL GLAU07), 通过引用结合于此。表 3 总结了临床研究中 L-PPDS 治疗的第一个 4 周期间相对于基线的平均 IOP 变化的范围。表 4 总结了在 2 周和 4 周中以受试者数目 (百分比) 表示的 IOP 变化 (毫米汞柱)。

[0287] 表 3. 临床研究中相对于基线的平均 IOP 变化

[0288]

研究 ID	GLAU 03		GLAU 07		GLAU 11 (实施例 1)
L-PPDS 制剂	44µg (N=57)	81µg (N=53)	95µg E1 (N=42)	95µg E2 (N=41)	141µg (N=95)
相对于基线的平均 IOP 变化范围: 1 周至 4 周 (毫米汞柱)	-3.5 至 -3.6	-3.0 至 -3.4	-3.5 至 -4.2	-3.9 至 -4.7	-5.7 至 -6.8

[0289] 表 4. 以受试者百分比表示的 IOP 变化

[0290]

研究 ID		GLAU 03		GLAU 07		GLAU 11
L-PPDS 制剂		44µg (N=57)	81µg (N=53)	95µg E1 (N=42)	95µg E2 (N=41)	141µg (N=95)
2 周	≥ 5	31%	25%	31%	22%	73%

[0291]		≥ 6	24%	16%	17%	17%	51%
		≥ 7	16%	4%	12%	15%	36%
	4 周	≥ 5	35%	29%	38%	31%	60%
		≥ 6	23%	22%	15%	21%	47%
		≥ 7	8%	12%	13%	10%	28%

[0292] 在含有44μg、81μg和95μg的拉坦前列素浓度的L-PPDS治疗的4周期间内,未观察到≥5毫米汞柱的平均IOP变化。与含有较低拉坦前列素剂量的L-PPDS相比,使用含有实施例1中所描述的临床研究中记录的141μg组合拉坦前列素浓度的L-PPDS的平均IOP降低显著较大。使用141μg组合拉坦前列素浓度的L-PPDS相对于基线的平均IOP变化较大,为-5.7毫米汞柱至-6.8毫米汞柱。

[0293] 实施例3-制备L-PPDS (95μg) 核心的方法

[0294] 将NuSil硅酮MED6385部分A搅拌至少5分钟,并将其中的63mg称量并转移到玻璃载玻片上。向相同的玻璃载玻片上加入拉坦前列素(获自Everlight Chemical, Taipei, Taiwan) (48mg)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC) (9mg) 和NuSil Med6382交联剂(2.4mL)。使用0.5μL Hamilton注射器,将MED6385部分B (0.348μL) 直接转移到微型刮刀上。将拉坦前列素、NuSil MED6382交联剂、NuSil硅酮MED-6385部分B和DMPC混合在一起持续2-5分钟以形成均质混合物。将所得混合物与NuSil硅酮MED6385部分A合并,并另外混合2分钟以形成均质混合物,将混合物立即转移到先前制备的注射器组件中。然后,通过接头将注射器连接到聚酰亚胺管(0.024"OD) 上。通过冷却夹套将聚酰亚胺管保持在4℃的温度下。2分钟后,通过在2.5分钟内将系统压力提高至40psi,将混合物注射到聚酰亚胺管中。一旦混合物挤出通过聚酰亚胺管至末端,则将管切断并将两端夹紧。将管放置在40℃和80%相对湿度的湿度室内24-96小时以使得硅酮固化,并将管切成1.0mm长。将Loctite4305 (Henkel Adhesives Technologies, Ltd.) 应用于所切割的管的底部末端并在100W UV固化室内固化20秒。然后,将这些核心插入到泪点塞的腔内,将胶粘末端布置在腔的底部。

[0295] 实施例4-PP DEV05:装置评价研究以进一步评价原型泪点塞设计重复的物理和临床特征

[0296] 研究目标

[0297] 评价泪点塞设计重复(iteration)的物理和临床性能特征

[0298] 研究设计

[0299] 这是多中心装置评价可行性研究,以评估原型泪点塞的物理和临床性能特征。在美国的5-15个地方招募上达至约500位受试者。将不给予药物治疗。该研究将评价泪点塞原型的物理(操作)和临床(舒适性、流泪、保留)特征。该研究将是重复的,在不断进行的基础上监控数据,并且如果显示出进一步改善,则对泪点塞进行设计改进。还可以评价研究性塞检测辅助手段。

[0300] 受试者将被招募至2组之一中。组1将经历两个12周塞放置阶段。组2将经历两个2周塞放置阶段,然后进行一个12周塞放置阶段。将在双眼的上下泪点中尝试塞放置。对于本研究合格的受试者,放置必需在至少一只眼的上下泪点两者中成功。发起人将以书面形式提前通知各地每位受试者在每个放置阶段中将使用的塞重复。对于组1,研究访问将发生在第0天和第4、8、12、16、20和24周,并且在第0天和第12周访问时放置塞。对于组2,研究访问

将发生在第0天和第1、2、3、4、8、12和16周,并且在第0天,第2周和第4周放置塞。

[0301] 完成或者从组1或组2的治疗日程中退出的受试者可以重新招募至本研究中(组1或组2中)。重新招募的受试者将分配新的受试者编号并再次经历筛选程序。

[0302] 将在整个研究中评价安全性。

[0303] 研究群体

[0304] 受试者将是年龄在50岁或以上的男性或女性志愿者。主要排除标准将包括:

[0305] • 需要眼睑擦洗的眼睑疾病史或活性眼睑疾病(即,中度或重度睑炎、泪囊炎、睑板腺炎)

[0306] • 结构性眼睑异常(即睑外翻、睑内翻)

[0307] • 活性眼前段的炎性疾病

[0308] • 眼部过敏症

[0309] • 习惯性揉眼

[0310] • 先前对泪点塞不耐受(即,由于佩戴泪点塞的炎症反应、肉芽瘤、泪囊炎等)

[0311] • 最近3个月内进行过眼部激光手术,或者最近6个月内进行过眼部切口手术。

[0312] 研究装置

[0313] 使用与塞一起提供的研究性插入工具或眼用镊将泪点塞双侧放置到上下泪点中。用于插入和移除的技术与其他商品化泪点塞的程序类似。

[0314] 研究变量

[0315] 装置性能:

[0316] • 保留率

[0317] • 插入成功性

[0318] • 易用性

[0319] 可耐受性

[0320] • 舒适性

[0321] • 流泪

[0322] 安全性

[0323] • 不良装置事件(ADE)

[0324] • 活组织显微镜检查

[0325] 研究步骤和评价:

[0326] 装置性能:

[0327] • 对于另外同意的受试者,在放置后可以采集泪点塞的照片以观察它们在睑缘中的位置;可以对泪点塞放置和移除步骤摄像以用于未来医师的培训。也可以进行泪点塞放置和移除步骤的现场观察医师训练。

[0328] 可耐受性:

[0329] • 在每次访问时,受试者将根据视觉模拟量表评价流泪的可接受性和舒适性。

[0330] 安全性:

[0331] • 在每次研究访问时,将在每只眼中进行活组织显微镜检查并且将采集ADE。

[0332] 样本大小和统计分析:

[0333] • 样本大小基于临床判断的并且认为足以满足研究目标。将描述性地总结所有研

究变量。将使用药事管理医学词典 (MedDRA) 编码ADE, 并通过系统器官类和优先项描述性总结ADE。

[0334] 实施例5-泪点塞保留的临床研究

[0335] 保留研究

[0336] 进行临床研究, 从而与改进的商品化植入物相比来评价本发明的示例性实施方式。图10A和图10B中示出商品化植入物1000, 其中分别示出侧视图和顶视图以及相应的主要尺寸。商品化植入物1000没有腔。出于比较研究的目的, 通过在植入物1000中配置腔1002来改进商品化植入物1000, 如图10C和图10D中所示。配置腔1002以使其具有与选择用于比较研究的本发明申请的示例性实施方式中的腔458相同的形状和相同的大小。

[0337] 比较研究包括96位受试者, 其基线人口分布提供于图11中。每位受试者配备有所指明的两个改进的商品化植入物和本发明申请的两个所选的示例性实施方式。改进的商品化植入物被称为上植入物, 而本发明申请的所选的示例性实施方式被称为下植入物。上植入物含有46ug拉坦前列素, 而下植入物含有95ug拉坦前列素, 其总剂量为总计141μg拉坦前列素。141μg总拉坦前列素药物与三个月的Xalatan滴剂相同。

[0338] 研究进行了4周。在研究期间, 每周检查受试者并检查眼内压。将所观察的保留率作图并在图9中显示。在研究中以及在本发明申请中, 将保留率定义为将植入物保留一定时间段的眼的百分比。如图9中的图所示, 本发明申请的所选的示例性实施方式实现了比改进的商品化植入物更高的保留率。例如, 改进的商品化植入物的保留率在第3周时下降至低于60%, 而本发明申请的所选的示例性实施方式的保留率在整个临床试验中保持在相对更高的比率, 约95%或以上。在更长的时间段内具有更高的保留率是本发明申请的实施方式的多个优势之一。

[0339] 以上详细说明旨在是说明性的, 而不是限制性的。例如, 上述实施例(或其一个或多个特征)可以互相组合使用。举例来说, 可以将所示或所描述的多个植入物实施方式的一个或多个尺寸集中在一起以形成能够提供所需药物浓度的植入物实施方式。通过回顾上述说明(如)本领域的技术人员可以使用其他实施方式。另外, 在上述详细说明中, 可以将多个特征集中在一起从而使本发明公开合理化。这不应理解为意欲使未主张的公开特征对于任何权利要求是必须的。相反, 发明性主题可以小于具体公开的实施方式的所有特征。因此, 以下权利要求据此引入到详细说明中, 其中每项权利要求独立地作为单独的实施方式。应参考所附权利要求以及对这些权利要求所赋予的权利的等价物的全部范围来确定本发明的范围。

[0340] 提供了说明书摘要以遵守37C.F.R. §1.72(b), 从而使读者能够快速确定本技术公开的性质。应理解该说明书摘要将不用于解释或限制权利要求的范围或含义。

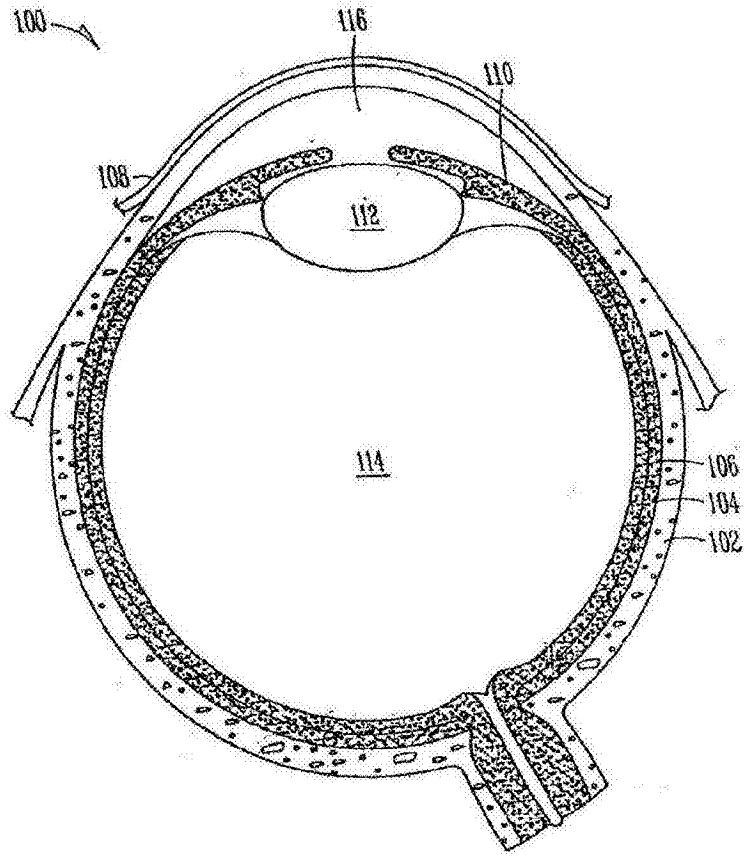


图1

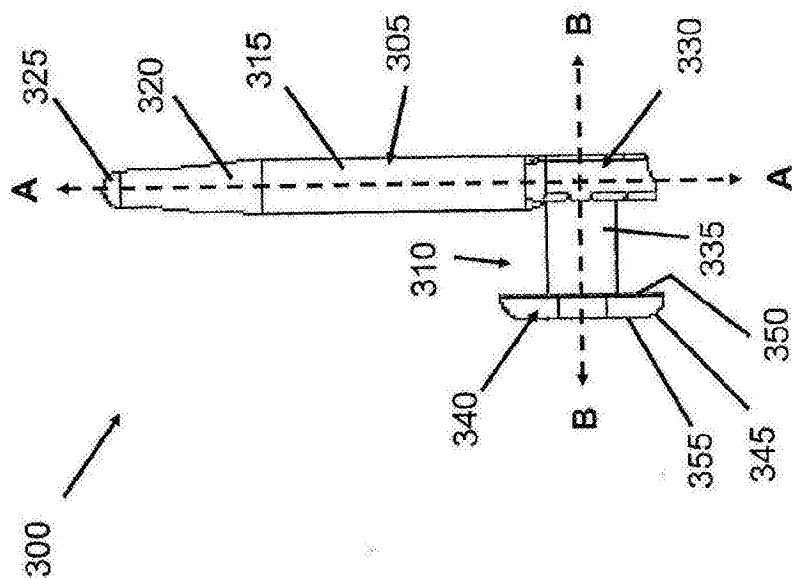


图3B

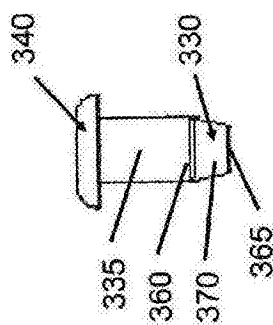


图3C

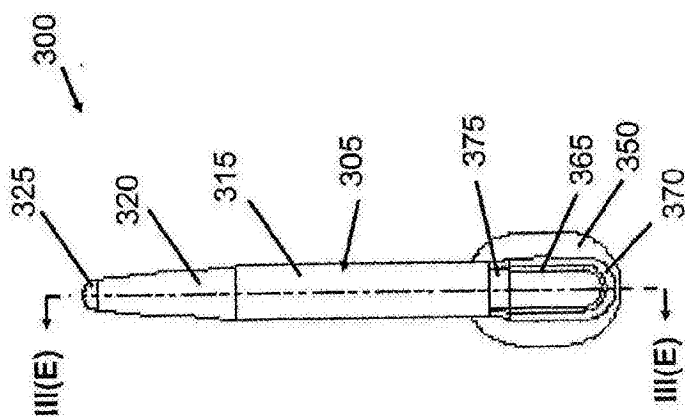


图3D

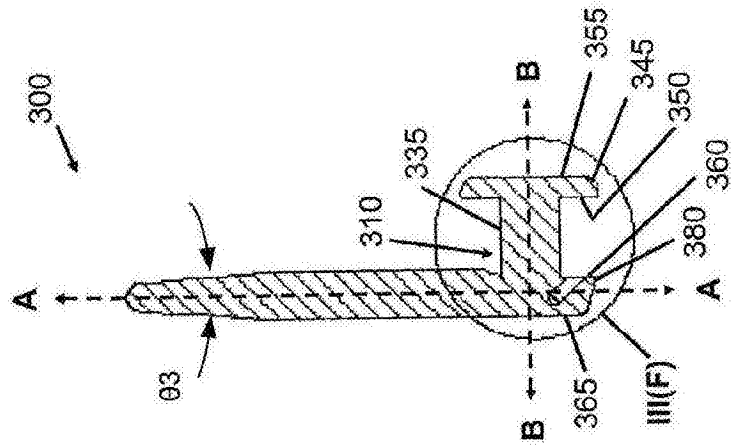


图3E

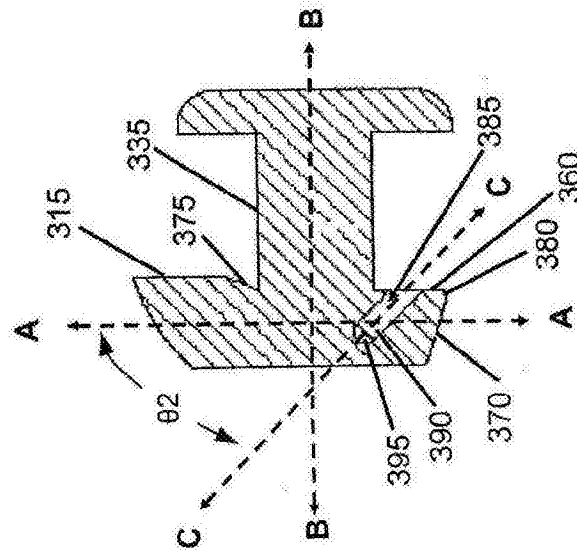


图3F

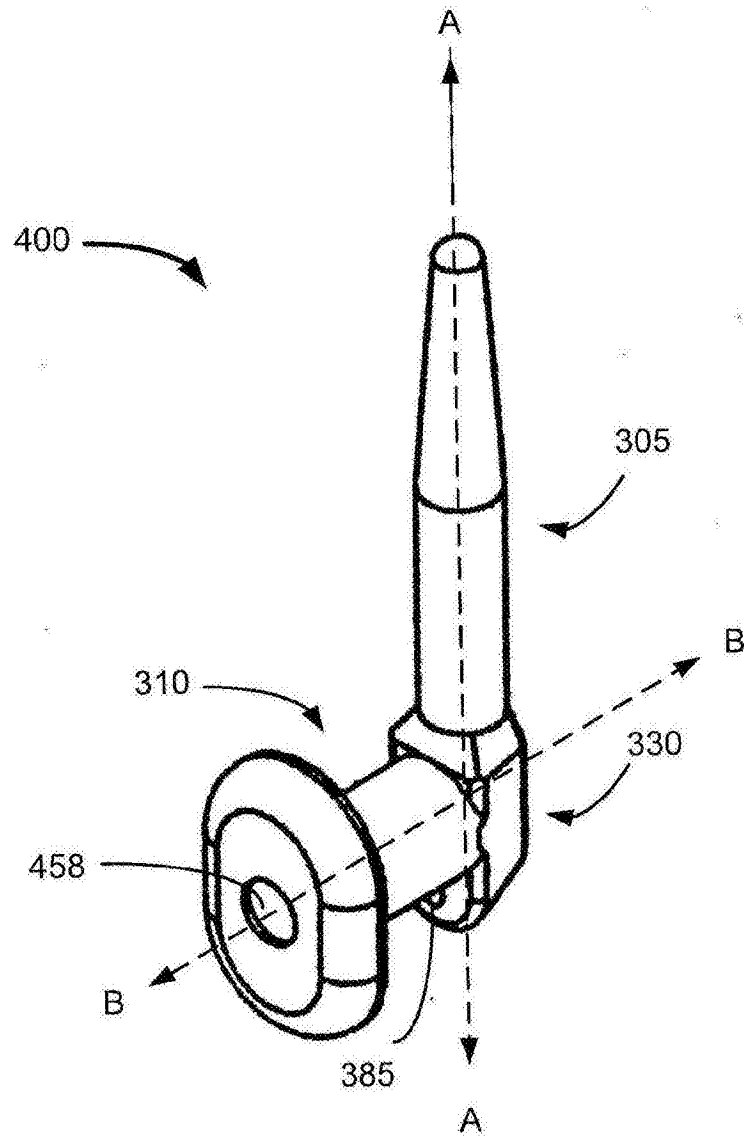


图4A

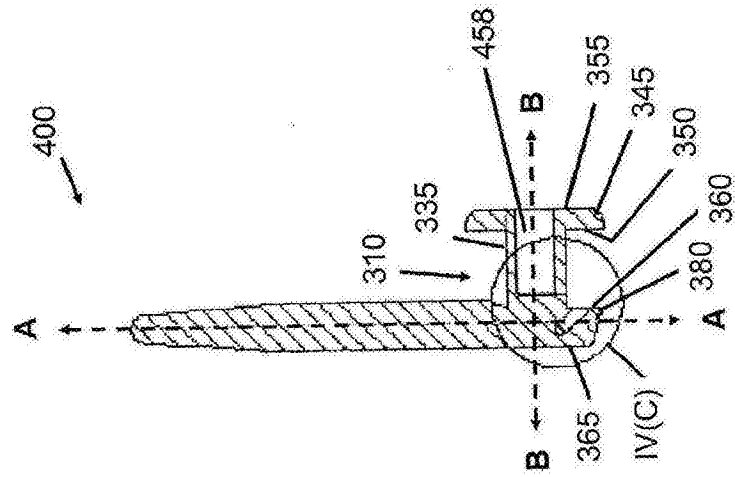


图4B

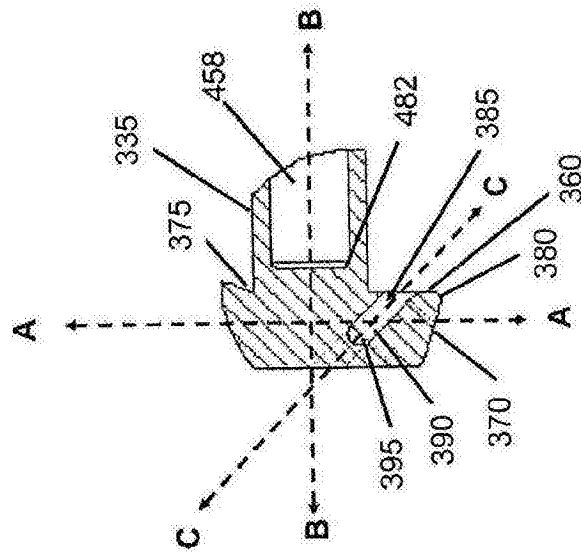


图4C

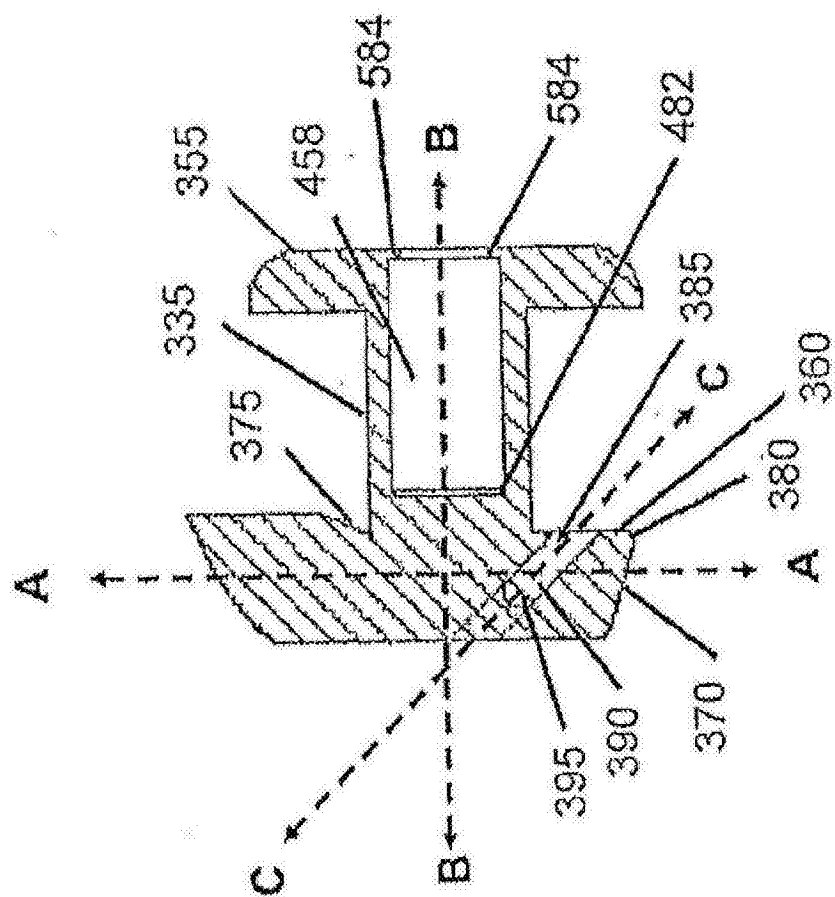


图5

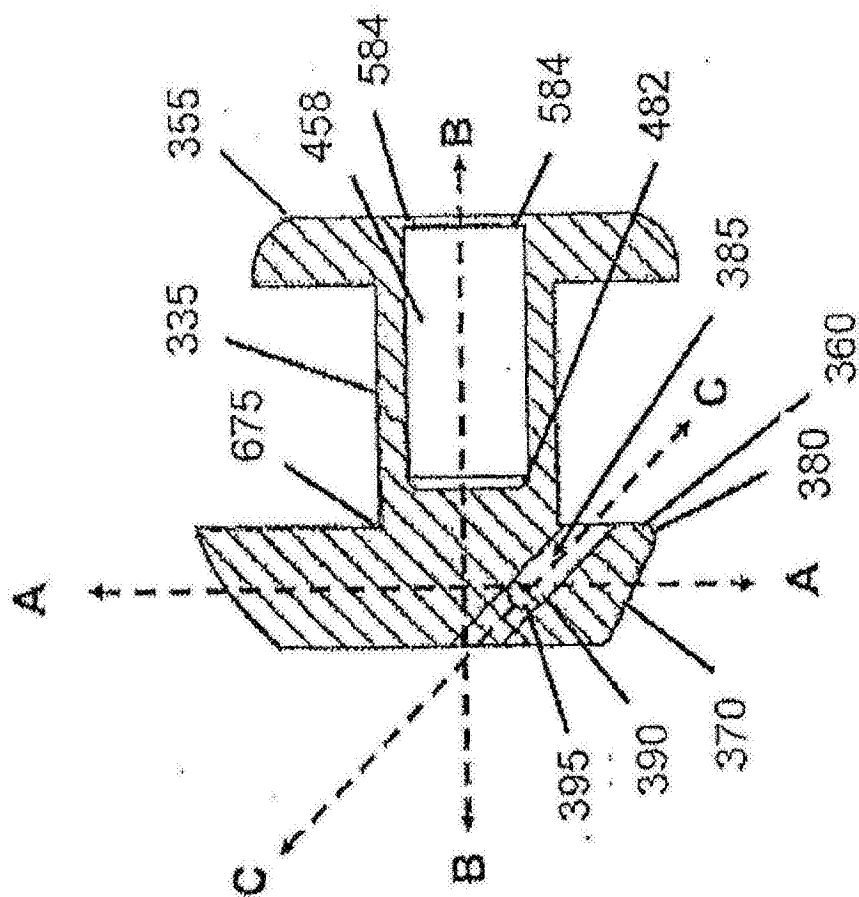


图6

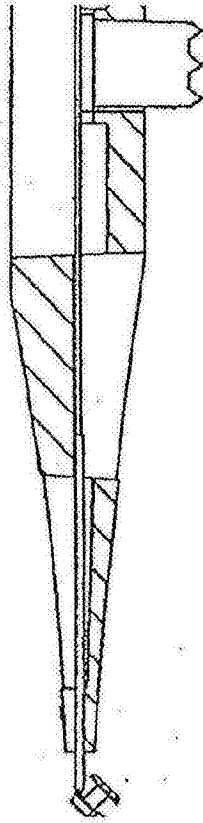


图7

泪点大小	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
第 0 天	植入物 (L63) 300 40D	植入物 (L65) 400 40D	植入物 (L67) 500 40D	植入物 (L60) 600 40D	植入物 (L63) 600 70D	植入物 (L66) 700 70D	植入物 (L61) 800 40D	植入物 (L64) 900 70D	植入物 (L69) 1000 70D	植入物 (L75) 1100 70D	植入物 (L72) 1200 70D
	(N=32)	(N=32)		(N=72)	(N=85)	(N=28)	(N=33)				
~0.5 mm	n	0	5	2	2	4	2				
是	0	0	5	2	2	4	2				
否	0	0	0	0	0	0	0				
0.6 mm	n	3	14	21	21	4	7				
是	3	3	14	21	21	4	7				
否	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0				
0.7 mm	n	11	12	9	9	6	12				
是	11	11	12	9	9	6	12				
否	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0				
~0.8 mm	n	10	38	35	35	12	10				
是	10	10	38	35	35	12	10				
否	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0				
总计	n	24	69	67	67	26	31				
是	24	24	69	67	67	26	31				
否	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0	(100%) 0				

表 1

图8A

泪点大小	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
第1天	植入物 (L68) 300 40D	植入物 (L65) 400 40D	植入物 (L67) 500 40D	植入物 (L60) 600 40D	植入物 (L63) 600 70D	植入物 (L66) 700 70D	植入物 (L61) 800 40D	植入物 (L64) 900 70D	植入物 (L69) 1000 70D	植入物 (L75) 1100 70D	植入物 (L72) 1200 70D
	(N=32)	(N=32)	(N=72)	(N=85)	(N=28)	(N=33)					
~0.5 mm	n	0	5	2	2	4	2				
是		0	5	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)				
否		0	0	0	0	0	0				
0.6 mm	n	3	14	21	4	7					
是		3	14	21	4	7					
否		(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)					
0.7 mm	n	11	12	9	6	12					
是		11	12	9	6	12					
否		(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)					
~0.8 mm	n	10	38	35	12	10					
是		10	37	35	12	10					
否		(100%)	(97%)	(100%)	(100%)	(100%)					
总计	n	24	69	67	26	31					
是		24	68	67	26	31					
否		(100%)	(99%)	(100%)	(100%)	(100%)					

表 2

图8B

泪点大小	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
第1周	植入物 (L68) 300 40D	植入物 (L65) 400 40D	植入物 (L67) 500 40D	植入物 (L60) 600 40D	植入物 (L63) 700 40D	植入物 (L66) 700 40D	植入物 (L61) 800 40D	植入物 (L64) 900 40D	植入物 (L69) 1000 40D	植入物 (L75) 1100 40D	植入物 (L72) 1200 40D
~0.5 mm	n	0	5	5	2	2	2	7	9	10	11
	是	0	5	5	2	2	2	7	9	10	11
	否	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.6 mm	n	3	14	14	21	4	7	7	8	10	11
	是	3	14	14	21	4	7	7	8	10	11
	否	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.7 mm	n	11	11	10	9	6	12	12	9	10	11
	是	11	10	9	9	6	12	12	9	10	11
	否	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
~0.8 mm	n	10	38	37	35	12	10	10	10	10	11
	是	10	37	37	35	12	10	10	10	10	11
	否	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
总计	n	24	68	66	67	24	31	31	31	31	31
	是	24	66	66	67	24	31	31	31	31	31
	否	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0

表 3

图8C

泪点大小	实施例 1 植入物 300 (L68) 40D	实施例 2 植入物 400 (L65) 40D	实施例 3 植入物 500 (L67) 40D	实施例 4 植入物 600 (L60) 40D	实施例 5 植入物 600 (L63) 70D	实施例 6 植入物 700 (L66) 70D	实施例 7 植入物 800 (L61) 40D	实施例 8 植入物 900 (L64) 70D	实施例 9 植入物 1000 (L69) 70D	实施例 10 植入物 1100 (L75) 70D	实施例 11 植入物 1200 (L72) 70D
第2周											
~0.5 mm	n	0	5	5	2	2	2	2			
是		0		5	2	2	2	2			
否		0	0	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)			
0.6 mm	n	3	14	14	21	4	7				
是	3	3	14	14	21	2	7				
否	0	0	0	(100%)	(100%)	(50%)	(100%)				
0.7 mm	n	11	11	10	9	6	12				
是	11	11	10	9	9	5	10				
否	0	0	1	(91%)	(100%)	(100%)	(83%)				
~0.8 mm	n	10	38	36	35	12	10				
是	10	10	36	35	35	12	9				
否	0	0	2	(95%)	(100%)	(100%)	(90%)				
总计	n	24	68	65	67	24	31				
是	24	24	65	67	67	21	28				
否	0	0	3	(96%)	(100%)	(88%)	(90%)				

表 4

图8D

泪点大小	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
第4周	植入物 300 (L68) 40D	植入物 400 (L65) 40D	植入物 500 (L67) 40D	植入物 600 (L60) 40D	植入物 600 (L63) 70D	植入物 700 (L66) 70D	植入物 800 (L61) 40D	植入物 900 (L64) 70D	植入物 1000 (L69) 70D	植入物 1100 (L75) 70D	植入物 1200 (L72) 70D
	(N=32)	(N=32)	(N=72)	(N=85)	(N=28)	(N=33)					
~0.5 mm	n	0	5	2	2	2	2				
是		0	4	2	2	2	2				
否		0	1 (20%)	0	0	0	0				
0.6 mm	n	3	12	21	4	7					
是		3 (100%)	12 (100%)	21 (100%)	4 (50%)	6 (86%)					
否		0	0	0	2 (50%)	1 (14%)					
0.7 mm	n	11	10	9	5	12					
是		10 (91%)	9 (90%)	9 (100%)	4 (80%)	10 (83%)					
否		1 (9%)	1 (10%)	0	1 (20%)	2 (17%)					
~0.8 mm	n	10	38	35	9	10					
是		10 (100%)	34 (89%)	34 (97%)	9 (100%)	9 (90%)					
否		0	4 (11%)	1 (3%)	0	1 (10%)					
总计	n	24	65	67	20	31					
是		23 (96%)	59 (91%)	66 (99%)	17 (85%)	27 (87%)					
否		1 (4%)	6 (9%)	1 (1%)	3 (15%)	4 (13%)					

表 5

图8E

泪点大小	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
第8周	植入物 (L68) 300 40D	植入物 (L65) 400 40D	植入物 (L67) 500 40D	植入物 (L60) 600 40D	植入物 (L63) 600 70D	植入物 (L66) 700 70D	植入物 (L61) 800 40D	植入物 (L64) 900 70D	植入物 (L69) 1000 70D	植入物 (L75) 1100 70D	植入物 (L72) 1200 70D
	(N=32)	(N=32)	(N=33)	(N=72)	(N=85)	(N=28)	(N=33)				
~0.5 mm	n	0	5	2	2	2	2				
是		0	4	1	1	2	2				
否		0	1 (20%)	1 (50%)	1 (50%)	0	0				
0.6 mm	n	3	12	21	21	3	7				
是	3	8	20	20	2	2	6				
否	0	4 (33%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (33%)	1 (33%)	1 (14%)				
0.7 mm	n	11	9	9	9	4	12				
是	10	7	9	9	4	4	10				
否	1 (9%)	2 (22%)	0	0	0	0	2 (17%)				
~0.8 mm	n	10	37	35	35	9	8				
是	9	30	32	32	9	9	5				
否	1 (10%)	7 (19%)	2 (9%)	2 (9%)	0	0	5 (38%)				
总计	n	24	63	67	67	18	29				
是	22	49	62	62	17	23					
否	2 (8%)	14 (22%)	5 (7%)	5 (7%)	1 (6%)	6 (21%)					

表 6

图8F

泪点大小	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11
第8周	植入物 (L68) 300 40D	植入物 (L65) 400 40D	植入物 (L67) 500 40D	植入物 (L60) 600 40D	植入物 (L63) 600 70D	植入物 (L66) 700 70D	植入物 (L61) 800 40D	植入物 (L64) 900 70D	植入物 (L69) 1000 70D	植入物 (L75) 1100 70D	植入物 (L72) 1200 70D
	(N=32)	(N=72)	(N=85)	(N=28)	(N=33)						
~0.5 mm	n	0	5	2	2	2	2				
是		0	4	1	1	2	2				
否		0	1 (20%)	1 (50%)	0	0	0				
0.6 mm	n	3	12	21	3	7					
是		3	8	20	2	6					
否		0	4 (33%)	1 (5%)	1 (33%)	1 (14%)					
0.7 mm	n	11	9	9	4	12					
是		10	7	9	4	10					
否		1 (9%)	2 (22%)	0	0	2 (17%)					
~0.8 mm	n	10	37	35	9	8					
是		9	30	32	9	5					
否		1 (10%)	7 (19%)	2 (9%)	0	5 (38%)					
总计	n	24	63	67	18	29					
是		22	49	62	17	23					
否		2 (8%)	14 (22%)	5 (7%)	1 (6%)	6 (21%)					

表 7

图 8G

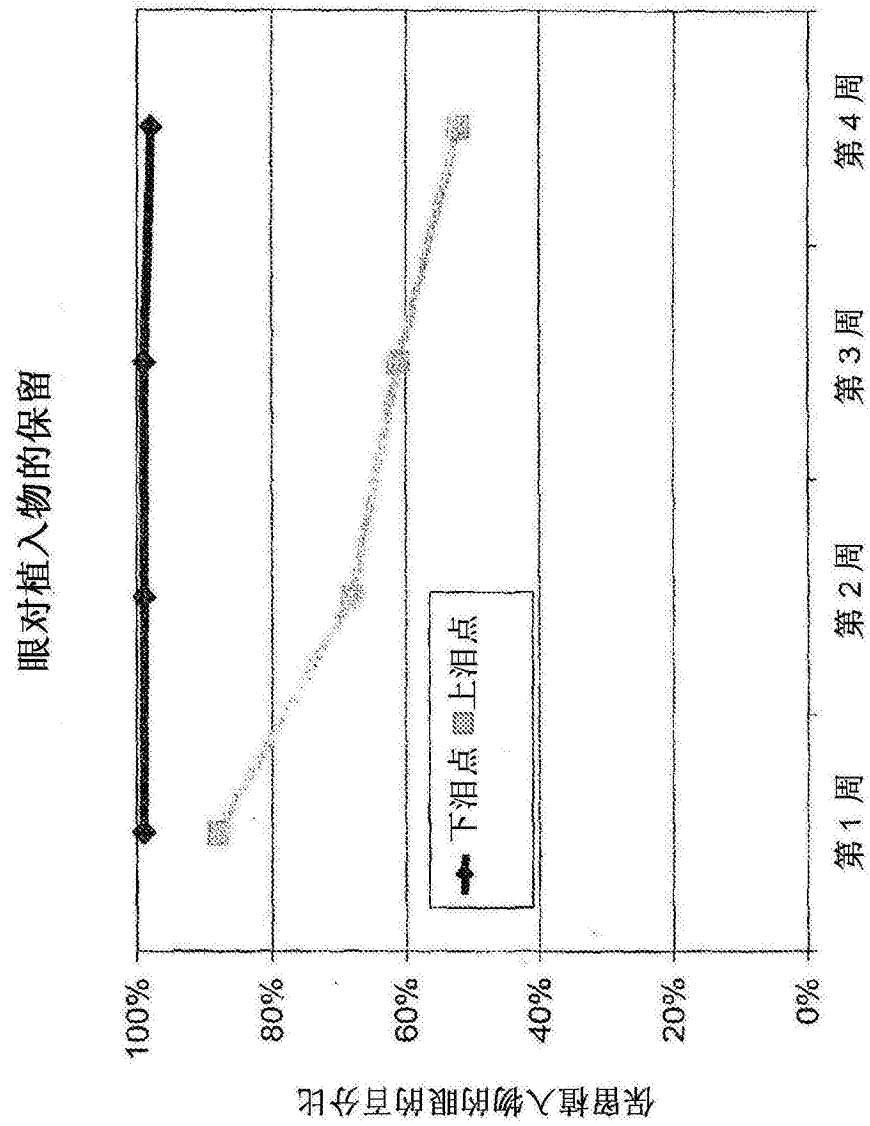


图9

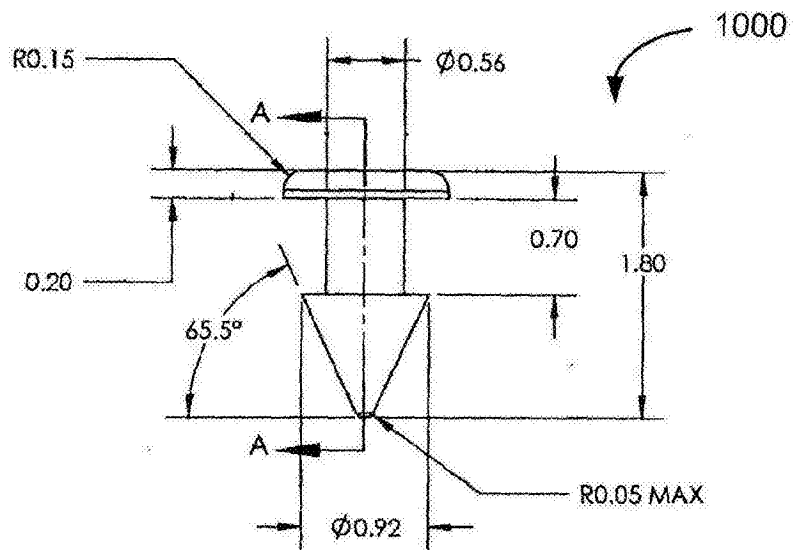


图10A

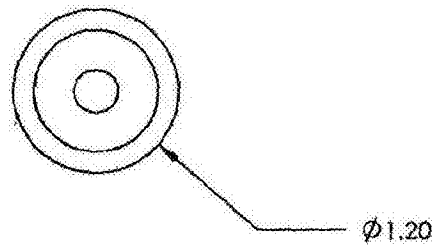


图10B

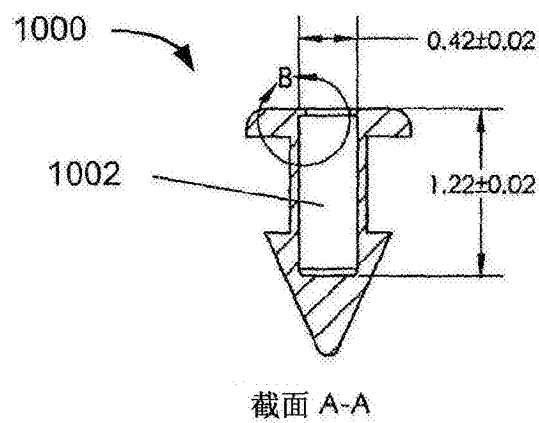
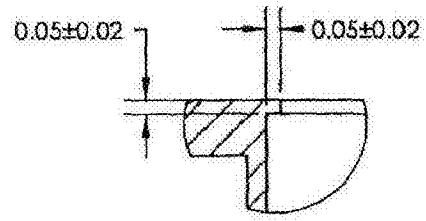


图10C



细节 B

图10D

L-PPDS 组合 (N=95)	
年龄(岁, 平均值 $\pm$ SD)	65.9 ± 9.8
男性(%)	45%
种族(%)	
白种人	65%
黑人	25%
亚洲人	3%
西班牙人	5%
其他:	1%
泪点大小(mm, 平均值 $\pm$ SD)	
OD, 下	0.71 ± 0.14
OS, 下	0.71 ± 0.15
OD, 上	0.66 ± 0.12
OS, 上	0.65 ± 0.12
角膜中央厚度(μ m, 平均值 $\pm$ SD)	
OD	552.5 ± 28.7
OS	556.3 ± 29.3
IOP (mmHg; 平均值 $\pm$ SD)	25.75 ± 1.62

图11

对于组 1 的通过访问的保留率和泪点大小的总结

访问	泪点大小	L67-L (N=94)	L67-U (N=40)	L69-L (N=152)	L69-U (N=153)	其他 (N=5)	总计 (N=444)
第 0 天	< 0.6 mm	n	12	7	42	51	113
		是	12 (100%)	7 (100%)	42 (100%)	51 (100%)	113 (100%)
		否	0	0	0	0	0
	0.6-0.8 mm	n	53	24	92	100	273
		是	53 (100%)	24 (100%)	92 (100%)	100 (100%)	273 (100%)
	> 0.8 mm	否	0	0	0	0	0
	> 0.8 mm	n	29	9	18	2	58
		是	29 (100%)	9 (100%)	18 (100%)	2 (100%)	58 (100%)
		否	0	0	0	0	0
第 4 周	总计	n	94	40	152	153	444
		是	94 (100%)	40 (100%)	152 (100%)	153 (100%)	444 (100%)
		否	0	0	0	0	0
	< 0.6 mm	n	12	7	30	39	89
		是	11 (92%)	6 (86%)	25 (83%)	26 (67%)	69 (78%)
		否	1 (8%)	1 (14%)	5 (17%)	13 (33%)	20 (22%)
	0.6-0.8 mm	n	47	24	63	68	206
		是	47 (100%)	21 (88%)	57 (90%)	44 (65%)	173 (84%)
	> 0.8 mm	否	0	3 (13%)	6 (10%)	24 (35%)	33 (16%)
第 4 周	> 0.8 mm	n	26	9	12	2	49
		是	25 (96%)	6 (67%)	12 (100%)	2 (100%)	45 (92%)
		否	1 (4%)	3 (33%)	0	0	4 (8%)
	总计	n	85	40	105	109	344
		是	83 (98%)	33 (83%)	94 (90%)	72 (66%)	287 (83%)
		否	2 (2%)	7 (18%)	11 (10%)	37 (34%)	57 (17%)
	> 0.8 mm	n	85	40	105	109	344
		是	83 (98%)	33 (83%)	94 (90%)	72 (66%)	287 (83%)
		否	2 (2%)	7 (18%)	11 (10%)	37 (34%)	57 (17%)

图 12A

对于组 1 的通过访问的保留率和泪点大小的总结

访问	泪点大小	L67-L (N=94)	L67-U (N=40)	L69-L (N=152)	L69-U (N=153)	其他 (N=5)	总计 (N=444)
第 8 周	<0.6 mm	n	7	28	37	1	85
		是	11 (92%)	20 (71%)	20 (54%)	1 (100%)	57 (67%)
	0.6-0.8 mm	n	2	8	17	0	28
		否	1 (8%)	2 (29%)	17 (46%)	0	28 (33%)
	>0.8 mm	n	21	58	65	2	188
第 12 周	<0.6 mm	是	39 (93%)	17 (81%)	34 (52%)	2 (100%)	142 (76%)
		否	3 (7%)	4 (19%)	31 (48%)	0	46 (24%)
	>0.8 mm	n	21	8	2	0	42
		是	20 (95%)	10 (91%)	2 (100%)	0	36 (86%)
	总计	否	1 (5%)	1 (9%)	0	0	6 (14%)
第 12 周	<0.6 mm	n	75	97	104	3	315
		是	70 (93%)	80 (82%)	56 (54%)	3 (100%)	235 (75%)
	0.6-0.8 mm	否	5 (7%)	17 (18%)	48 (46%)	0	80 (25%)
		n	12	28	35	0	82
	>0.8 mm	是	11 (92%)	18 (64%)	16 (46%)	0	50 (61%)
第 12 周	<0.6 mm	否	1 (8%)	2 (29%)	19 (54%)	0	32 (39%)
		n	30	11	50	2	140
	0.6-0.8 mm	是	27 (90%)	9 (82%)	19 (38%)	2 (100%)	91 (65%)
		否	3 (10%)	2 (18%)	31 (62%)	0	49 (35%)
	>0.8 mm	n	9	2	1	0	23
第 12 周	<0.6 mm	是	8 (89%)	1 (50%)	0	0	19 (83%)
		否	1 (11%)	1 (50%)	1 (100%)	0	4 (17%)
	>0.8 mm	n	51	20	86	2	245
		是	46 (90%)	15 (75%)	62 (72%)	2 (100%)	160 (65%)
	总计	否	5 (10%)	5 (25%)	24 (28%)	0	85 (35%)

图 12B

L-PPDS 治疗期间相对于基线的 IOP 变化

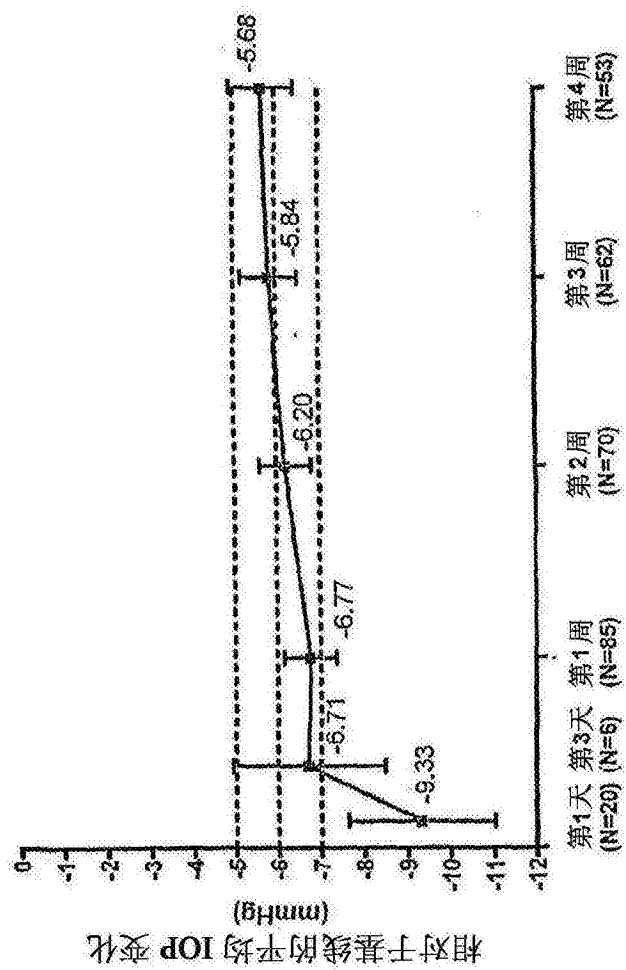


图13

L-PPDS 治疗期间相对于基线的分类的 IOP 变化

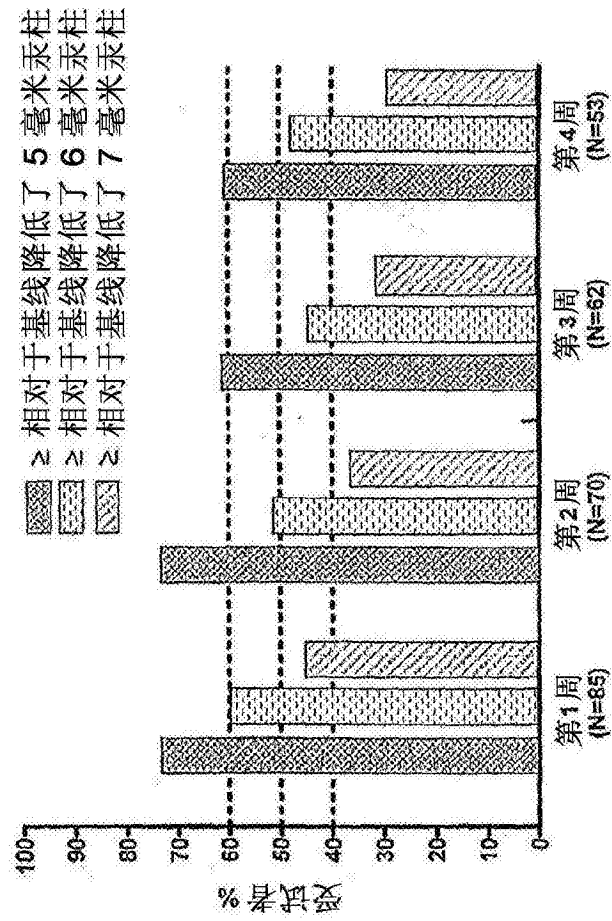


图14

L-PPDS 治疗期间相对于基线的 IOP % 变化

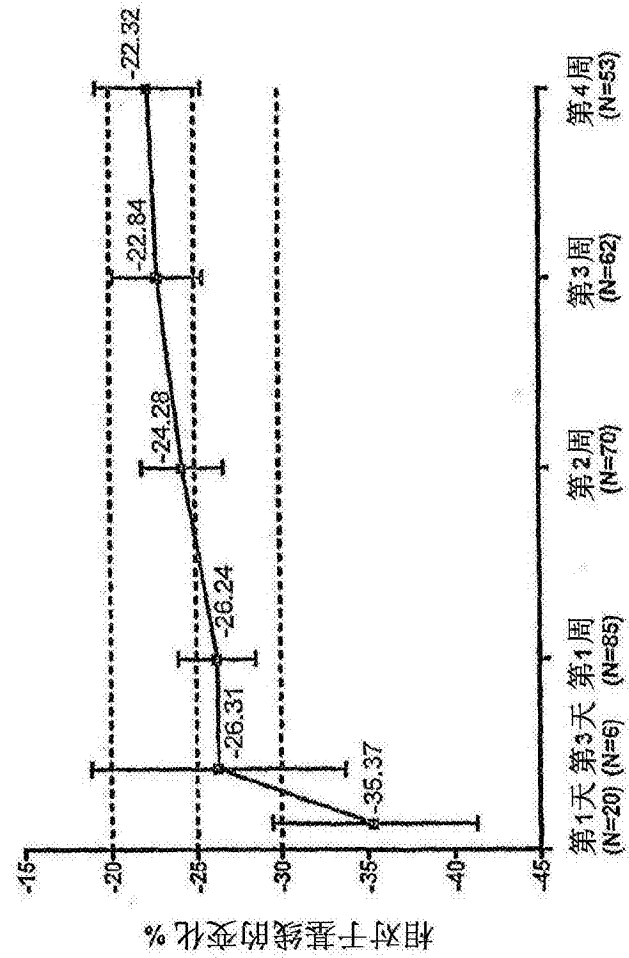


图15

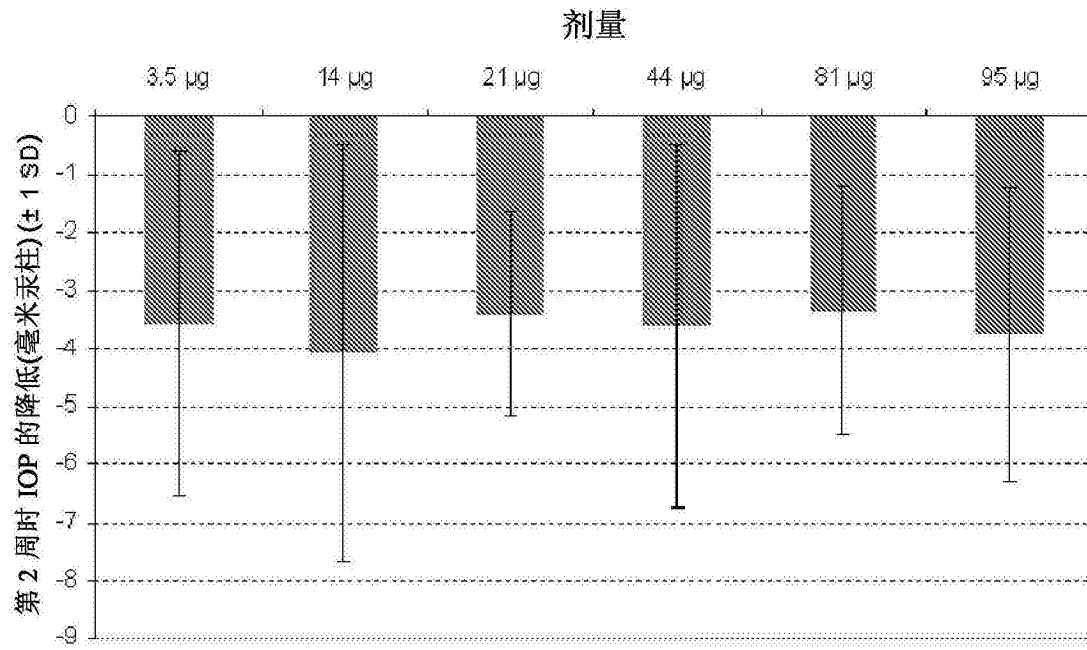


图16

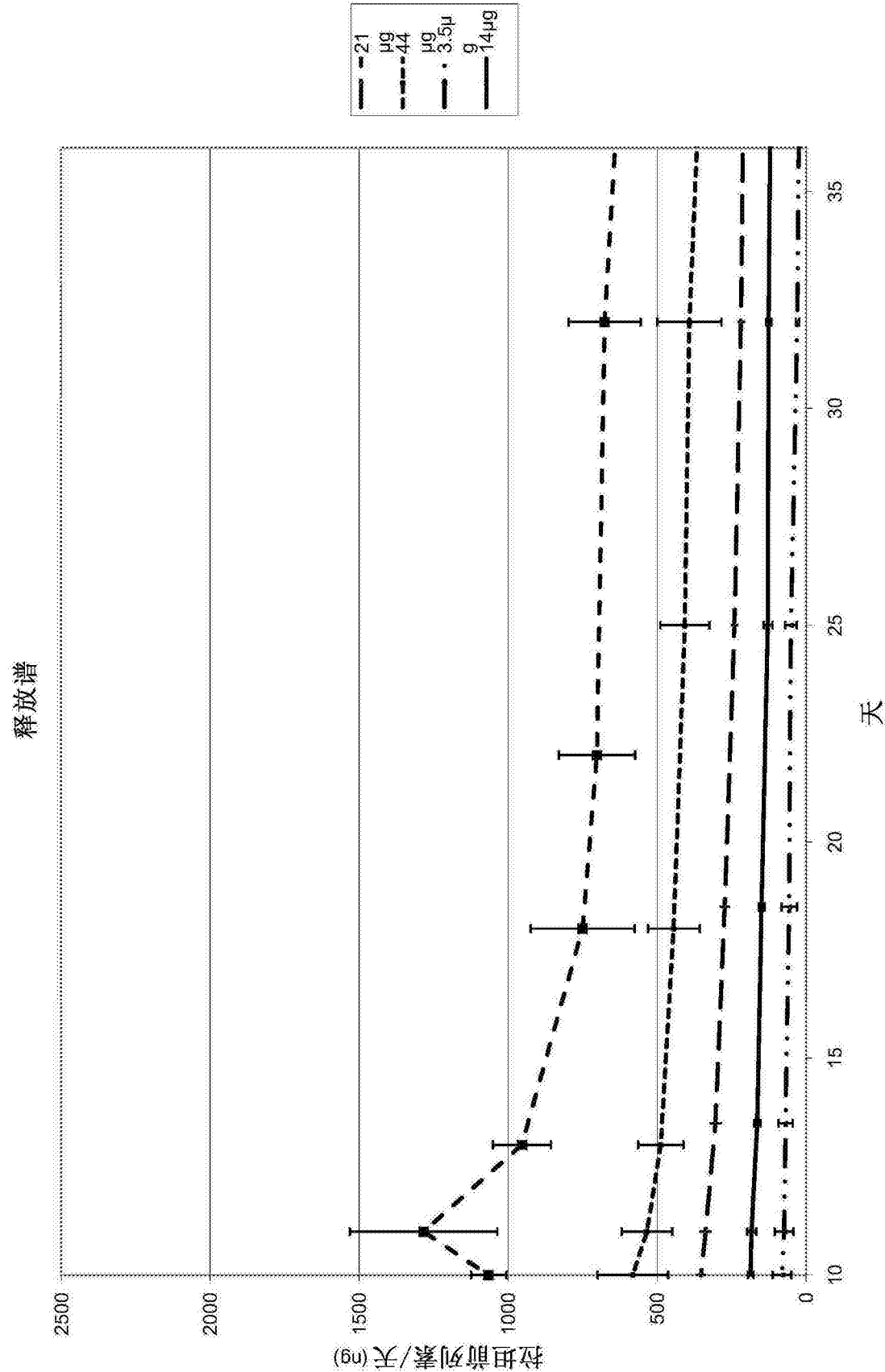


图17