(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104623741 A
(43)申请公布日 2015.05.20

(21)申请号 201410743191.0
(22)申请日 2009.04.29
(30)优先权数据
61/049,337 2008.04.30 US
(62)分案原申请数据
200980117455.9 2009.04.29
(71)申请人 马缇医疗股份有限公司
地址 美国特拉华
(72)发明人 S·西姆 R·贾因 K·法瑞纳斯
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 谭玮
(51)Int.Cl.
A61L 31/14(2006.01)
A61L 31/06(2006.01)
A61L 31/16(2006.01)
A61M 31/00(2006.01)

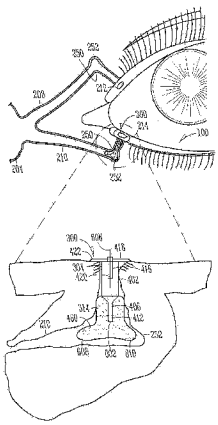
权利要求书1页 说明书35页 附图12页

(54)发明名称

复合泪管植入物及相关方法

(57)摘要

公开了泪管植入物、制备泪管植入物的方法、以及使用植入物治疗眼、呼吸或其它疾病或病症的方法，其中所述泪管植入物，其包括：包括第一和第二部分的植入物本体，其大小和形状适合至少部分地插入泪小管中，所述第一部分包含构造成当接触水介质时膨胀小于100wt％的第一生物相容聚合物，所述第二部分包含构造成当接触水介质时膨胀大于100wt％的第二生物相容聚合物；其中第一和第二生物相容聚合物在第一部分和第二部分之间的接头处黏合。



CN 104623741 A

1. 泪管植入物，其包括：

包括第一和第二部分的植入物本体，其大小和形状适合至少部分地插入泪小管中，

所述第一部分包含构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物，

所述第二部分包含构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物；

其中第一和第二生物相容聚合物在第一部分和第二部分之间的接头处黏合。

2. 权利要求 1 的泪管植入物，其中所述第一生物相容聚合物包含基于氨基甲酸酯的材料。

3. 权利要求 1 或 2 的泪管植入物，其中所述第一生物相容聚合物包含聚氨酯聚合物或共聚物。

4. 权利要求 1-3 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含基于氨基甲酸酯的材料。

5. 权利要求 1-4 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物。

6. 权利要求 1-5 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物，且其中所述聚合物或共聚物当接触水介质时可以膨胀约 100wt％至约 200wt％。

7. 权利要求 1-6 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含能够在暴露于水介质后膨胀 500-2000wt％的聚氨酯水凝胶。

8. 权利要求 1-7 中任一项的泪管植入物，其中第一聚合物、第二聚合物或二者包括聚氨酯 - 有机硅共聚物、聚氨酯 - 碳酸酯共聚物、脂族聚氨酯、芳族聚氨酯或它们的任意组合。

9. 权利要求 1-8 中任一项的泪管植入物，另外包括外部包衣或鞘，所述包衣或鞘构造成，当第二聚合物接触水介质时扩张并从而膨胀。

10. 权利要求 1-9 中任一项的泪管植入物，其中所述第二部分作为包衣安置在所述第一部分的外表面的第一部分上，且其中所述第一部分的外表面的第二部分安置在邻近近端，且无包衣。

复合泪管植入物及相关方法

[0001] 本申请是申请日为2009年4月29日、申请号为200980117455.9、发明名称为“复合泪管植入物及相关方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权声明

[0003] 本申请要求享有2008年4月30日提交的的标题为“LACRIMAL IMPLANTS AND RELATED METHODS”的美国临时专利申请系列号61/049,337的优先权的权益。

技术领域

[0004] 本专利文件总体上涉及眼科装置、尤其是眼植入物。更具体地，但不是以限制的方式，本专利文件涉及泪管植入物(lacrimal implant)、制备这些植入物的方法、以及使用这些植入物治疗眼、呼吸或其它疾病或病症的方法。

背景技术

[0005] 在眼和呼吸疾病或病症治疗领域，患者和医师面临多种挑战，包括适当药物向眼或鼻道的递送和干眼(dry eye)的治疗。例如在眼治疗中，许多当前的眼用药物递送系统需要重复的人工给药，并且经常由于患者缺乏顺应性或到达眼的不适当的药物浓度而无效。许多当前的泪流阻滞技术也具有缺点，包括在本质上是不可逆的。

[0006] 为了治疗眼感染、眼的炎症、青光眼和其它的眼疾病或病症，药物经常需要施加到眼上。传统的药物递送方法是通过将局部的滴剂施加到眼的表面。局部的滴眼剂虽然是有效的，但是效率较低。作为一个实施例，当滴眼剂滴入眼中时，滴眼剂经常过度填充结膜囊(即，眼球与眼睑之间的袋)，导致滴眼剂的大部分由于眼睑缘的溢流而失去并且溢出到脸颊上。另外，保留在眼表面上的滴眼剂的大部分可以被冲走到泪小管中并且通过泪小管，由此在滴眼剂可以治疗眼之前稀释了药物的浓度。此外，在施加药之后大约两个小时，局部施加的药物经常具有最高的眼效果，此后应当再次施加药以维持期望的药物治疗益处，但通常不是这样。

[0007] 对于化合物眼治疗的难度，患者经常不根据处方使用他们的滴眼剂。所述差的顺应性可以是由于例如由滴眼剂所导致的和由患者所经历的最初刺痛或烧灼感。一个人将滴眼剂滴入自己的眼中是困难的，这部分地是因为保护眼的正常反射。因此，一个或多个液滴可能错过眼。老年患者会由于关节炎、不稳定性和减弱的视力而具有额外的滴入液滴的问题。对儿科人群和精神病人群也具有困难。

[0008] 已经通过阻滞泪液从眼流到泪小管中或流过泪小管来治疗干眼症。这已经包括封闭泪小管管道，这通过缝合泪点开口闩(punctal opening shut)或通过使用电或激光烧灼密封泪点开口来实现。虽然这些程序可以提供期望的阻滞泪流的结果来治疗干眼，但是不幸的是，这些程序在没有整复外科的情况下是不可逆的。

[0009] 在不同于眼治疗的领域，呼吸相关的(例如，变态反应)疾病或病症的控制，经常需要药物的重复手工消化或其它吸入，这样，由于患者缺乏顺应性或非局部给药，可能是无效的。

发明内容

[0010] 本发明人已经认识到，除了其它的以外，一个有前途的向眼或鼻道系统递送药物的方案，例如，可以是将可去除的释放药物的泪管植入物放入泪点中。据信，通过实现一种或多种药物的持续释放，本发明的泪管植入物可以克服与当前的给药（即，手工滴药或消化）有关的一些缺点，例如较差的患者顺应性、浪费、不合时宜的给药或非局部给药。一个有前途的成功阻滞来自眼的泪流的方案是，将可去除的、但是可保留的泪管植入物放入泪点中。发明人已经进一步认识到，除了其它的以外，所述泪管植入物可得益于下述一项或多项：通过泪点或泪小管的受控偏压 (biasing) 可以容易地植入和去除的能力，在植入后可以安全且舒适地保留在泪点中的能力，以及当作为药物递送系统生产和使用时，实现一种或多种药物在期望的治疗水平持续的、局部的长时间释放的能力。

[0011] 公开了用于治疗疾病或病症的泪管植入物。也公开了制备这些植入物的方法和使用这些植入物治疗眼或呼吸疾病或病症的方法。

[0012] 在实施例 1 中，泪管植入物包括植入物本体，后者包括第一和第二部分，所述植入物本体的大小和形状适合至少部分地插入泪小管中，所述第一部分包含构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物，所述第二部分包含构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物；其中第一和第二生物相容聚合物在第一部分和第二部分之间的接头 (junction) 处黏合 (adhere)。

[0013] 在实施例 2 中，实施例 1 的泪管植入物任选地构造成，所述第一生物相容聚合物包含基于氨基甲酸酯 (urethane-based) 的材料。

[0014] 在实施例 3 中，实施例 1 或 2 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一生物相容聚合物包含聚氨酯 (polyurethane) 聚合物或共聚物。

[0015] 在实施例 4 中，实施例 1-3 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第二生物相容聚合物包含基于氨基甲酸酯的材料。

[0016] 在实施例 5 中，实施例 1-4 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第二生物相容聚合物包含可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物。

[0017] 在实施例 6 中，实施例 1-5 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第二生物相容聚合物包含可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物，且其中所述聚合物或共聚物当接触水介质时可以膨胀约 100wt％至约 200wt％。

[0018] 在实施例 7 中，实施例 1-6 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第二生物相容聚合物包含能够在暴露于水介质后膨胀 500-2000wt％的聚氨酯水凝胶。

[0019] 在实施例 8 中，实施例 1-7 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，第一聚合物、第二聚合物或二者包括聚氨酯 - 有机硅共聚物、聚氨酯 - 碳酸酯共聚物、脂族聚氨酯、芳族聚氨酯或它们的任意组合。

[0020] 在实施例 9 中，实施例 1-8 中的至少一个的泪管植入物，任选地包括外部包衣或鞘 (sheath)，所述包衣或鞘构造成，当第二聚合物接触水介质时扩张并从而膨胀。

[0021] 在实施例 10 中，实施例 1-9 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第二部分作为包衣安置在所述第一部分的外表面的第一部分上，且其中所述第一部分的外表面的第二部分安置在邻近近端，且无包衣。

[0022] 在实施例 11 中，实施例 1-10 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述接头包括中间部件，该部件包含第三生物相容聚合物，所述第三生物相容聚合物构造成黏合第一生物相容聚合物和第二生物相容聚合物，并构造成在接触水介质后比第一聚合物更大程度地膨胀，但是比第二聚合物更少程度地膨胀。

[0023] 在实施例 12 中，实施例 11 的泪管植入物任选地构造成，第三聚合物包括聚氨酯聚合物或共聚物、聚氨酯 - 有机硅共聚物、聚氨酯 - 碳酸酯共聚物、脂族聚氨酯、芳族聚氨酯或它们的任意组合。

[0024] 在实施例 13 中，实施例 12 的泪管植入物任选地构造成，第三聚合物构造成吸收约 50％至约 200％的水。

[0025] 在实施例 14 中，实施例 11-13 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，第一生物相容聚合物和第三生物相容聚合物之间的黏合强度、或第二生物相容聚合物和第三生物相容聚合物之间的黏合强度、或两种黏合强度大于第一和第二生物相容聚合物之间的黏合强度。

[0026] 在实施例 15 中，实施例 1-14 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一部分包括从近端向末端部分延伸的基底部件，所述近端构造成当植入时停靠 (sit) 在泪点处或泪点附近，且具有第一直径，所述末端部分构造成当植入时穿过泪点插入泪小管，且具有小于第一直径的第二直径。

[0027] 在实施例 16 中，实施例 15 的泪管植入物任选地构造成，基底部件的形状构造成为第一生物相容聚合物与第二生物相容聚合物的黏合 (adhesion) 提供足够的表面积，使得当抽出植入物本体时第一部分和第二部分不在泪小管的张力，以及所述第二部分在接触水介质后已经膨胀的情况下在接头处分离。

[0028] 在实施例 17 中，实施例 16 的泪管植入物任选地构造成，所述第一部分的表面被化学修饰过或用电离辐射或电子束辐射处理过，以与所述第二部分连接，抵抗在张力下的分离。

[0029] 在实施例 18 中，实施例 15-17 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述基底部件包括一个或多个从其外表面伸出的臂部件。

[0030] 在实施例 19 中，实施例 18 的泪管植入物任选地构造成，所述一个或多个臂部件中的至少一个相对于基底部件纵轴从侧面伸出。

[0031] 在实施例 20 中，实施例 18 或 19 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述一个或多个臂部件具有大于基底部件邻近部分的横断面尺寸。

[0032] 在实施例 21 中，实施例 15-20 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述基底部件包括一个或多个空隙，所述空隙的大小能够在偶联 (coupling) 后容纳所述第二部分的一部分。

[0033] 在实施例 22 中，实施例 15-21 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第二部分包括可扩张保留部件，该保留部件至少部分地在基底部件上偶联，所述可扩张保留部件构造成在插入泪小管中后通过水介质的吸收而膨胀。

[0034] 在实施例 23 中，实施例 22 的泪管植入物任选地构造成，所述可扩张保留部件基本上包封基底部件。

[0035] 在实施例 24 中，实施例 22 或 23 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述

可扩张保留部件包括凝胶，所述凝胶构造成至少部分地符合泪小管的大小和形状。

[0036] 在实施例 25 中，实施例 22-24 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述基底部件包括纵轴，且其中所述可扩张保留部件包括至少一个纵向膨胀轴，该轴相对于基底部件纵轴从侧面延伸。

[0037] 在实施例 26 中，实施例 22-25 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述可扩张保留部件构造成至少部分地向泪小管的水平切面延伸。

[0038] 在实施例 27 中，实施例 22-26 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述可扩张保留部件构造成至少部分地向泪小管囊 (ampulla) 延伸。

[0039] 在实施例 28 中，实施例 1-27 中的至少一个的泪管植入物，任选地包括在所述第一部分中包含的第一活性剂的第一供体，所述第一供体构造成提供第一活性剂向眼的释放。

[0040] 在实施例 29 中，实施例 28 的泪管植入物任选地构造成，所述第一部分包括从所述第一部分的近端向内延伸的腔，所述腔包含第一供体，以提供第一活性剂向眼的释放。

[0041] 在实施例 30 中，实施例 28 或 29 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一供体包括固体基质，所述固体基质包含有机硅和第一活性剂的混合物。

[0042] 在实施例 31 中，实施例 28-30 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一供体分散在第一聚合物内。

[0043] 在实施例 32 中，实施例 28-31 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一供体包括在第一部分近端附近的至少一个暴露的表面，以提供第一活性剂向眼的释放。

[0044] 在实施例 33 中，实施例 32 的泪管植入物任选地构造成，所述至少一个暴露的表面位于第一部分近端上面，使得第一供体至少部分地伸到植入物本体外面。

[0045] 在实施例 34 中，实施例 28-33 中的至少一个的泪管植入物，任选地包括在所述第二部分中包含的第二活性剂的第二供体，所述第二供体构造成在接触水介质后提供第二活性剂向泪小管壁或鼻泪系统之一或二者的释放。

[0046] 在实施例 35 中，实施例 28-34 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一或第二活性剂包括抗青光眼药、抗微生物剂、皮质类固醇或其它抗炎药、解充血药、预防或修饰变应性应答的药剂、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药、扩瞳药、或它们的组合。

[0047] 在实施例 36 中，实施例 35 的泪管植入物任选地构造成，所述抗青光眼药包括肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂、全身的或局部的碳酸酐酶抑制剂、前列腺素或降血压脂质 (hypotensive lipid)、或它们的组合。

[0048] 在实施例 37 中，实施例 36 的泪管植入物任选地构造成，所述前列腺素包括比马前列腺素、曲伏前列腺素、或拉坦前列腺素、或它们的组合。

[0049] 在实施例 38 中，实施例 35 的泪管植入物任选地构造成，所述抗微生物剂包括抗生素、四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺胺类药、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠、抗真菌药、两性霉素 B、咪康唑、抗病毒药、碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、丙氧鸟苷、或干扰素、或它们的组合。

[0050] 在实施例 39 中，实施例 36 的泪管植入物任选地构造成，所述皮质类固醇或其它抗炎药包括环孢菌素、氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松、地塞米松 21- 磷酸盐、氟轻松、甲羟松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松龙 21- 磷酸盐、醋酸泼尼松龙、氟米龙、倍他米松、

曲安西龙、曲安奈德、可的松、对氟米松 (flumetholone)、非甾体抗炎药、水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康吲哚美辛、布洛芬、萘可普 (naxopren)、吡罗昔康、萘丁美酮、酮咯酸、溴芬酸、奈帕芬胺、或舒洛芬、或它们的组合。

[0051] 在实施例 40 中，实施例 36 的泪管植入物任选地构造成，所述解充血药包括血管收缩药、去氧肾上腺素、萘甲唑啉、或四氢唑啉、或它们的组合。

[0052] 在实施例 41 中，实施例 36 的泪管植入物任选地构造成，所述预防或修饰变应性应答的药剂包括抗组织胺药、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂、环孢菌素、或它们的组合。

[0053] 在实施例 42 中，实施例 1-41 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述第一部分的中间区段包括偶联空隙和偶联臂，所述偶联臂的大小和形状适合锁定在偶联空隙内。

[0054] 在实施例 43 中，实施例 1-42 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述植入物本体当植入人受试者中时是生物不可降解的。

[0055] 在实施例 44 中，实施例 1-42 中的至少一个的泪管植入物，任选地包括附加 (affix) 到第一部分近端上的侧向突出物，所述侧向突出物的大小和形状构造成，当所述第一部分的末端置于泪小管内时停靠在泪点外面。

[0056] 在实施例 45 中，实施例 1-44 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述植入物本体的物理形状包括基本上圆柱形或圆锥形区域。

[0057] 在实施例 46 中，试剂盒包含实施例 1-45 中的至少一个的泪管植入物，和关于使用所述泪管植入物治疗眼病的说明书。

[0058] 在实施例 47 中，形成实施例 1-45 中的至少一个的泪管植入物的方法包括，使用聚氨酯聚合物或共聚物的熔化物 (melt)。

[0059] 在实施例 48 中，形成实施例 1-45 中的至少一个的泪管植入物的方法包括，分别使用第一聚合物的熔化物、第二聚合物的熔化物或两种聚合物的熔化物，注射成型所述第一部分、所述第二部分或二者。

[0060] 在实施例 49 中，形成实施例 1-45 中的至少一个的泪管植入物的方法包括，分别使用第一聚合物的熔化物、第二聚合物的熔化物或两种聚合物的熔化物，注射成型所述第一部分、所述第二部分或二者，其中中间部件作为第一部分和第二部分之间的熔化物予以安置。

[0061] 在实施例 50 中，泪管植入物包括 ：大小适合至少部分地穿过泪点且至少部分地位于泪小管内的单一植入物 (unitary implant) 本体，该植入物本体从近端部分向末端部分延伸，所述近端部分包括腔，所述末端部分包括基底部件，该基底部件的直径小于近端部分的直径 ；包括在所述腔中的药物供体，所述药物供体构造成提供第一活性剂向眼的释放 ；和至少部分地在基底部件上偶联的可扩张保留部件，该可扩张保留部件包含脱水的材料，该材料可水合水介质，以从第一直径膨胀至大于该第一直径的第二直径。

[0062] 在实施例 51 中，实施例 50 的泪管植入物任选地构造成，所述可扩张保留部件完全包封基底部件。

[0063] 在实施例 52 中，实施例 50 或 51 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述植入物本体包含基于氨基甲酸酯的材料。

[0064] 在实施例 53 中，实施例 50-52 中的至少一个的泪管植入物任选地包含，包含在可扩张保留部件中的第二活性剂，所述可扩张保留部件构造成在接触水介质后提供第二活性剂的释放。

[0065] 在实施例 54 中，实施例 50-53 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述基底部件包括一个或多个从其外表面侧面地伸出的臂部件。

[0066] 在实施例 55 中，实施例 50-54 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述可扩张保留部件包含基于氨基甲酸酯的水凝胶材料。

[0067] 在实施例 56 中，实施例 50-55 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述可扩张保留部件的第二直径构造成比可扩张保留部件的第一直径大至少约 5 倍。

[0068] 在实施例 57 中，实施例 50-56 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述基底部件的长度是植入物本体总长度的至少约 1/3。

[0069] 在实施例 58 中，实施例 50-57 中的至少一个的泪管植入物任选地构造成，所述基底部件的长度是植入物本体总长度的至少约 1/2。

[0070] 在实施例 59 中，试剂盒包含实施例 50-58 中的任一个的泪管植入物，和关于使用所述泪管植入物治疗眼病的说明书。

[0071] 在实施例 60 中，一种方法包括 :形成包括第一和第二部分的植入物本体，其大小适合至少部分地插入泪小管中，包括用构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物形成所述第一部分，和用构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物形成所述第二部分 ;并在第一部分和第二部分之间的接头处偶联第一和第二生物相容聚合物。

[0072] 在实施例 61 中，实施例 60 的方法任选地包括 :在所述第一和第二部分之间安置中间部件，该部件包含第三生物相容聚合物，所述第三生物相容聚合物构造成，在第一个表面上黏合第一生物相容聚合物，且在第二个表面上黏合第二生物相容聚合物。

[0073] 在实施例 62 中，实施例 60 或 61 中的至少一个的方法任选地构造成，形成所述第一部分包括形成从近端向末端部分延伸的基底部件，所述近端构造成当植入时停靠在泪点处或泪点附近，所述末端部分构造成当植入时穿过泪点插入泪小管，包括形成一个或多个从基底部件外表面伸出的臂部件。

[0074] 在实施例 63 中，实施例 62 的方法任选地构造成，黏合第一和第二生物相容聚合物包括将可扩张保留部件至少部分地偶联到基底部件上，从而在插入泪小管后可扩张保留部件的外表面可以吸收水介质。

[0075] 在实施例 64 中，实施例 63 的方法任选地构造成，将可扩张保留部件至少部分地偶联到基底部件上包括用可扩张保留部件完全包围基底部件。

[0076] 在实施例 65 中，实施例 60-64 中的至少一个的方法任选地包括，在所述第一部分中提供第一活性剂的第一供体，该第一供体构造成提供第一活性剂向眼的释放。

[0077] 在实施例 66 中，实施例 60-65 中的至少一个的方法任选地构造成，从聚合物形成所述第一和第二部分包括从基于氨基甲酸酯的材料形成单一植入物本体。

[0078] 在实施例 67 中，实施例 63-66 中的至少一个的方法任选地包括，将中间部件安置在基底部件的外表面和可扩张保留部件的内表面之间，所述中间部件构造成吸收比所述第二部分的聚合物更大量的流体，但是吸收比可扩张保留部件的可膨胀聚合物更少的流体。

[0079] 在实施例 68 中，实施例 60-67 中的至少一个的方法任选地构造成，形成植入物本体包括形成从所述第一部分的近端向内延伸的腔，包括将所述腔构造成包括药物供体，并把药物供体的至少一个暴露的表面放置在近端附近。

[0080] 在实施例 69 中，实施例 68 的方法任选地构造成，把药物供体的至少一个暴露的表面放置在近端附近包括把至少一个暴露的表面放置在近端上面，使得第一供体至少部分地伸到植入物本体外面。

[0081] 在实施例 70 中，实施例 63-69 中的至少一个的方法任选地构造成，形成包括基底部件的第二部分包括形成一个或多个从基底部件外表面侧面地伸出的臂部件，从而增加用于偶联可扩张保留部件的表面积。

[0082] 在实施例 71 中，实施例 63-70 中的至少一个的方法任选地构造成，偶联可扩张保留部件包括在基底部件上模塑基于氨基甲酸酯的水凝胶。

[0083] 在实施例 72 中，实施例 63-71 中的至少一个的方法任选地构造成，偶联可扩张保留部件包括用基于氨基甲酸酯的水凝胶浸涂基底部件。

[0084] 在实施例 73 中，实施例 63-72 中的至少一个的方法任选地构造成，偶联可扩张保留部件包括在基底部件外表面上安置水凝胶套筒 (sleeve)。

[0085] 在实施例 74 中，治疗具有眼病症的受试者的方法包括，将泪管植入物插入至少一个泪小管，所述泪管植入物包括植入物本体，后者包括第一和第二部分，所述植入物本体的大小和形状适合至少部分地插入泪小管中，所述第一部分包含构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物，所述第二部分包含构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物；其中第一和第二生物相容聚合物在第一部分和第二部分之间的接头处黏合。

[0086] 在实施例 75 中，实施例 74 的方法任选地构造成，插入泪管植入物包括穿过泪点部分地插入植入物本体，直到从第一部分近端侧面地伸出的可去除的突出物位于泪点外侧且与之邻近。

[0087] 在实施例 76 中，实施例 74 或 75 中的至少一个的方法任选地构造成，插入泪管植入物包括将包含在所述第一部分中的活性剂供体放置在受试者的眼附近。

[0088] 在实施例 77 中，实施例 76 的方法任选地构造成，所述活性剂用于治疗青光眼病或季节性变态反应中的至少一种。

[0089] 在实施例 78 中，实施例 76 或 77 中的至少一个的方法任选地构造成，释放活性剂的时间段包括至少 1 周、至少 1 个月、或至少 3 个月。

[0090] 在实施例 79 中，实施例 74-78 中的至少一个的方法任选地包括，从泪点取出插入的植入物本体。

[0091] 在实施例 80 中，实施例 79 的方法任选地包括，在间隔一段时间后，用包含活性剂供体的第二个泪管植入物替换已经取出的泪管植入物。

[0092] 在实施例 81 中，实施例 80 的方法任选地构造成，重复替换泪管植入物，直到受试者不再需要治疗。

[0093] 在实施例 82 中，向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症 (malcondition) 的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将权利要求 1-45 中任一项的泪管植入物或通过权利要求 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要

治疗的患者的泪小管 (punctal canal)，其中所述植入物包含分散在其中的药物，放置植入物使其接触水介质且植入物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使药物在一段时间内从植入物释放进眼或周围组织或二者。

[0094] 在实施例 83 中，向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将权利要求 1-45 中任一项的泪管植入物或通过权利要求 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管，其中所述植入物包括在其中分散有药物的释放药物的插入物，放置植入物使其接触水介质且植入物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使药物在一段时间内从释放药物的插入物释放进眼或周围组织或二者。

[0095] 在实施例 84 中，向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将权利要求 1-45 中任一项的泪管植入物或通过权利要求 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管，其中所述第一部分包含分散在其中的活性物质，放置第二聚合物使其接触水介质且第二聚合物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使活性剂在一段时间内从第一聚合物释放进眼或周围组织或二者。

[0096] 在实施例 85 中，向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将权利要求 1-45 中任一项的泪管植入物或通过权利要求 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管，其中所述第一部分包括在其中分散有活性物质的释放药物的插入物，放置第二聚合物使其接触水介质且第二聚合物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使活性剂在一段时间内从释放药物的插入物释放进眼或周围组织或二者。

[0097] 在实施例 86 中，实施例 82-85 中的至少一个的方法任选地构造成，所述时间段是约 1 周至约 6 个月。

[0098] 在实施例 87 中，实施例 82-86 中的至少一个的方法任选地构造成，所述药物包括抗青光眼药、抗微生物剂、皮质类固醇或其它抗炎药、解充血药、预防或修饰变应性应答的药剂、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药、扩瞳药、或它们的组合。

[0099] 在实施例 88 中，实施例 87 的方法任选地构造成，所述抗青光眼药包括肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂、全身的或局部的碳酸酐酶抑制剂、前列腺素、或降血压脂质、或它们的组合。

[0100] 在实施例 89 中，实施例 88 的方法任选地构造成，所述前列腺素包括比马前列腺素、曲伏前列腺素、或拉坦前列腺素、或它们的组合。

[0101] 在实施例 90 中，实施例 82-89 中的至少一个的方法任选地构造成，所述药物适用于治疗具有开角型青光眼或高眼压症的人的高眼压 / 眼内压。

[0102] 在实施例 91 中，实施例 87 的方法任选地构造成，所述抗微生物剂包括抗生素、四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺胺类药、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠、抗真菌药、两性霉素 B、咪康唑、抗病毒药、碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、丙氧鸟苷、或干扰素、或它们的组合。

[0103] 在实施例 92 中，实施例 87 的方法任选地构造成，所述皮质类固醇或其它抗炎药

包括环孢菌素、氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松、地塞米松 21- 磷酸盐、氟轻松、甲羟松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松龙 21- 磷酸盐、醋酸泼尼松龙、氟米龙、倍他米松、曲安西龙、曲安奈德、可的松、对氟米松、非甾体抗炎药、水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康吲哚美辛、布洛芬、萘可普、吡罗昔康、萘丁美酮、酮咯酸、溴芬酸、奈帕芬胺、或舒洛芬、或它们的组合。

[0104] 在实施例 93 中，实施例 87 的方法任选地构造成，所述解充血药包括血管收缩药、去氧肾上腺素、萘甲唑啉、或四氢唑啉、或它们的组合。

[0105] 在实施例 94 中，实施例 87 的方法任选地构造成，所述预防或修饰变应性应答的药剂包括抗组织胺药、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂、环孢菌素、或它们的组合。

[0106] 本发明的泪管植入物和方法的这些和其它实施例、优点和特征将在下文中的详细说明中部分地阐明。这个概要意在提供本专利申请的主题的综述。不意在提供对本发明主题的排外的或穷举的描述。详细说明包括于此，用于提供关于本专利申请的进一步的信息。

附图说明

[0107] 在附图中，贯穿若干附图，相同的附图标记可以用于说明类似的部件。具有不同的字母后缀的相同的附图标记可以用于表示类似的部件的不同实施例。附图总体上以实施例的方式而不是限制的方式说明本文中讨论的多种实施方案。

[0108] 图 1-2 说明了与眼有关的解剖组织结构的示意图的实施例，这些组织结构提供了其中可以使用本发明的泪管植入物的适当环境；

[0109] 图 3 说明了本发明的泪管植入物的一个实施例，显示了“两半式”植入物设计。

[0110] 图 4A 说明了本发明的泪管植入物的等轴视图的一个实施例，它构造成保留在泪点和小管解剖学内。

[0111] 图 4B 说明了沿着与植入物纵轴平行的线、例如沿着图 4A 的线 4B-4B 作出的本发明的泪管植入物的横断面视图的一个实施例。

[0112] 图 4C 说明了沿着与植入物纵轴平行的线作出的本发明的泪管植入物的横断面视图的另一个实施例。

[0113] 图 5 说明了本发明的泪管植入物的装配的一个实施例，它构造成保留在泪点和小管解剖学内。

[0114] 图 6 说明了本发明的泪管植入物的示意图的一个实施例，它保留在泪点和小管解剖学内。

[0115] 图 7A-7G 说明了本发明的其它泪管植入物的横断面视图的实施例，它们每个构造成保留在泪点和小管解剖学内。

[0116] 图 8 说明了生产本发明的泪管植入物的方法的一个实施例，所述泪管植入物构造成保留在泪点和小管解剖学内。

[0117] 图 9-12 说明和图示了本发明的泪管植入物的实施例实验结果，所述泪管植入物构造成保留在泪点和小管解剖学内。

[0118] 发明详述

[0119] 在本专利文件中，描述了生物相容的泪管植入物和有关的方法，它们提供在眼泪

点内的安全、偏压保留。泪管植入物可以包括植入物本体，后者构造成至少部分地通过泪点并插入有关的泪小管。植入物本体可以包括第一和第二部分，其中所述第一部分用聚合物形成，且具有第一直径，所述第二部分也用聚合物形成，且包括具有第二直径的基底部件。在不同的实施例中，基底部件的第二直径小于第一个本体部分的第一直径。可扩张保留部件至少部分地在基底部件上偶联，且构造成在插入泪点后通过吸收泪液而膨胀。以此方式，可扩张保留部件的至少一部分可以偏靠在泪小管壁的至少一部分上，以保持泪管植入物的植入位置。在一个实施例中，所述泪管植入物包括泪点塞 (punctual plug)。在不同的实施例中，所述泪管植入物可以另外包含药物或其它药剂供体，其包含在所述第一部分或可扩张保留部件中的至少一个中，从而提供治疗剂向例如眼或鼻道之一或二者的持续释放。

[0120] 本发明的泪管植入物可以安全地保留在眼中或附近，例如为了下述的一个或多个目的：成功地阻滞来自眼的泪流，或提供药物或其它治疗剂向眼、鼻道或鼻泪系统的其它部分的持续递送。把泪管植入物构造成包括可扩张保留部件，该部件至少部分地在植入物本体的第二个更小直径部分上偶联，可以抑制泪管植入物不注意地脱离植入的泪点和小管位置，且可以用于至少部分地阻滞穿过泪小管的流体流动。另外，通过把可扩张保留部件构造成至少部分地在植入物本体的第二个更小直径部分上偶联，通过相对大的表面偶联面积，可扩张保留部件（或任选地，中间可膨胀部件）和植入物本体之间的充分黏合是可行的。

[0121] 图 1-2 说明了与眼 100 有关的解剖组织结构的示意图的实施例。显示的解剖组织结构适合使用本文讨论的泪管植入物和方法进行治疗。眼 100 是球体结构，其包括具有 3 层的壁：外部的巩膜 102，中间的脉络膜层 104 和内部的视网膜 106。巩膜 102 包括坚硬的纤维包衣，其保护内层。除了前面的透射区以外，大部分是白色的，所述透射区是角膜 108，它允许光线进入眼 100。

[0122] 脉络膜层 104 位于巩膜 102 的内侧，含有许多血管，且在眼 100 的前部被修饰成色素沉着的虹膜 110。双凸透镜 112 位于瞳孔后面且与之紧邻。房 114 在透镜 112 后面，充满了玻璃状液，即胶状物质。前房和后房 116 分别位于角膜 108 和虹膜 110 之间，且充满了房水。在眼 100 的后面，是感知光的视网膜 106。

[0123] 角膜 108 是一种透光的组织，其将图像传送到眼 100 的后面。它包括血管组织，通过浸泡在泪液和房水中，以及从连接角膜 108 和巩膜 102 之间的接头的血管，为前述血管组织供给营养物和氧。角膜 108 包括一条使药物渗透进眼 100 的通道。

[0124] 与眼 100 有关的其它解剖组织结构包括泪液排泄系统，后者包括分泌系统 230、分配系统和排泄系统。分泌系统包含分泌体，其由于泪蒸发和反射而受到眨眼和温度变化的刺激，具有输出副交感神经的分泌体会响应于身体或情绪刺激而供给和分泌泪液。分配系统包括眼睑 202 和在睁开的眼的眼睑边缘周围的泪弯月面 (tear meniscus)，它们通过眨眼将泪液分布在眼表面，从而减少干燥区域的形成。

[0125] 按照排泄流动次序，泪液排泄系统的排泄部分包括泪点、泪小管、泪囊 204 和泪管 206。从泪管 206，泪液和其它可流动的物质排进鼻系统的通道。泪小管包括上泪小管 208 和下泪小管 210，它们分别在眼 100 附近终止于上 212 和下 214 泪点处。上 212 和下 214 泪点在眼睑边缘内侧末端处在结膜囊 218 附近的睫和泪管部分的接头 216 处轻微隆起。上 212 和下 214 泪点通常是圆的或轻微卵圆形的开口，其周围是结缔组织环。泪点 212、214 各自连通 (lead into) 它们各自泪小管的垂直部分 220、222，然后在泪小管弯曲 250 处转为更

水平，以在泪囊 204 的入口处彼此连接。泪小管 208、210 通常是管状，且内部衬有被弹性组织包围的复层扁平上皮，这允许它们被扩张或偏压。如证实的，泪小管囊 252 存在于泪小管弯曲 250 的外边缘附近。根据本发明的主题的特征，泪管植入物可以穿过任一个泪点并插入它的连通泪小管。

[0126] 图 3 说明了可以插入泪点 212、214（图 2）中的泪管植入物 300 的一个实施例。泪管植入物 300 向泪点 212、214 中的插入，可以实现下述一项或多项：抑制或阻滞穿过泪小管 208、210（图 2）的泪流（例如，以治疗干眼），或将治疗剂持续递送至眼（例如，以治疗感染、炎症、青光眼或其它眼疾病或病症）或鼻道（例如，以治疗窦或变态反应病症）。在某些实施例中，递送药剂的时间段包括至少 1 周、至少 1 个月、或至少 3 个月。在某些实施例中，泪管植入物 300 具有约 0.3 毫米至约 1.5 毫米的宽度。在某些实施例中，泪管植入物 300 具有约 1.5 毫米至约 6 毫米、例如约 2 毫米至约 3 毫米的长度。

[0127] 在一个实施例中，泪管植入物 300 包含聚氨酯聚合物或共聚物。典型地，泪管植入物是由非常疏水的有机硅聚合物形成，且另外，通常通过在有催化剂存在下有机硅前体的聚合来形成。但是，聚氨酯聚合物和共聚物可以是热塑性的，且因此可以熔化，并铸造成希望的形式。药物可以分散在聚氨酯熔化物内，后者是熔化形式本身或作为固体材料的分散体。聚氨酯聚合物和共聚物也可以溶解在不同的有机溶剂（例如二氯甲烷或四氢呋喃）中，然后通过去除溶剂，例如通过蒸发，铸成希望的形式。另外，药物可以与聚氨酯一起分散或溶解在有机溶剂中，从而在去除溶剂后，得到期望形式的含有药物的聚氨酯。

[0128] 在图 3 中，泪管植入物 300 显示为“两半式”植入物设计。在该实施例中，可扩张保留部件 314，例如可以在泪管植入物 300 的一部分上结合或偶联、使它至少部分地包封泪管植入物 300 的一部分的可膨胀材料，形成与泪管植入物 300 的本体的第一部分 304 的接头。泪管植入物 300 的本体的第一部分 304 可以由生物相容的且当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一聚合物形成，例如生物相容的聚氨酯聚合物或共聚物。例如，第一聚合物可以包含聚氨酯－有机硅共聚物。一个实例是 **Pursil®**，即适合医用的生物相容的、生物不可降解的共聚物。也可以使用其它类似的材料，只要它们是生物相容的且当接触水介质时基本上不膨胀或微小膨胀。例如，在接触水介质后基本上不膨胀的亲水的聚氨酯可以用于提高泪管植入物 300 的非水凝胶组分的表面润湿能力（wetability）。可扩张保留部件 314 可以由生物相容的且当接触水介质时膨胀大于 100wt％以形成水凝胶的第二聚合物形成，例如生物相容的可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物。例如，可以使用可形成水凝胶的材料 TG-500 或 TG-2000，其能够在暴露于水介质后膨胀多达 500-2000wt％。

[0129] 在该两半式设计中，未包裹可扩张保留部件 314。植入物本体的第一部分 304 和可扩张保留部件 314 之间的接头包括中间部件 350，其任选地包含在水介质中具有中等膨胀程度的第三聚合物，且在一定程度的张力下，例如当从泪小管取出植入物时，其强度足以保持植入物完整。第三聚合物可以是适合黏合第一和第二聚合物的生物相容的聚氨酯聚合物或共聚物。其可以是在暴露于水介质后中等膨胀的聚合物。

[0130] 图 4A 说明了可插入泪点 212、214（图 2）中的泪管植入物 300 的其它实施例的泪管植入物本体的第一部分 304。在不同的实施例中，泪管植入物 300 包括植入物本体 402，后者包括第一 304 和第二 406 部分，所述植入物本体 402 的大小和形状适合至少部分地插入泪点 212、214。第一部分 304 由聚合物形成，且具有第一直径 408。第二部分 406 也由聚

合物形成，且包括基底部件 412（例如，芯棒或脊柱 - 样部件），其具有小于第一直径 408 的第二直径 410。在一个实施例中，第一个 304 和第二 406 部分完全偶联，且包括单一植入物本体 402。在一个实施例中，如图 7E-7G 所示，第一 304 和第二 406 部分是分开的组件，它们可以通过例如偶联空隙和偶联臂之间的啮合而彼此偶联。

[0131] 可扩张保留部件 314，例如可膨胀材料，可以在基底部件 412 上结合或偶联，使它至少部分地包封基底部件 412 的一部分。在一个实施例中，可扩张保留部件基本上包封基底部件 412。随着可扩张保留部件 314 吸收或以其它方式保留泪液或其它流体，例如在插入泪点 212、214 后，它的大小增加，且它的形状可以变化，从而迫使它自身靠在且轻轻偏压在有关的泪小管 208、210 壁上。据信，可扩张保留部件 314 会为受试者提供保留舒适，且可以通过泪小管 208、210 壁的受控偏压来提高泪管植入物 300 保留。

[0132] 将可扩张保留部件 314 放置在植入物本体 402 的一部分上，允许保留部件 314 在原位自由地暴露于泪液，从而实现广范围的潜在扩张率。此外，基底部件 412 提供了足够的偶联表面积，可扩张保留部件 314 可以例如与其黏合，使得在从受试者取出泪管植入物 300 后，可扩张保留部件 314 的材料不保留在泪点 212、214 中。如在该实施例中所示的，可扩张保留部件 314 可以包括未扩张的、“干燥的或脱水的”状态，该状态有助于穿过泪点 212、214 并插入有关的泪小管 208、210。一旦放入泪小管 208、210 中，可扩张保留部件 314 可以吸收或以其它方式保留泪液，以形成扩张的结构。

[0133] 在某些实施例中，植入物本体 402 可以包括圆柱 - 样结构，其包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。在该实施例中，腔 416 从近端 418 向内延伸，且包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420，以提供药物或其它药剂向眼 100 的持续释放。药物或其它药剂释放，可以至少部分地通过药物供体 420 的暴露表面而进行。在一个实施例中，例如如图 4B 所示，药物供体 420 的暴露表面可以位于近端 418 上面，使得药物供体 420 至少部分地伸到植入物本体 402 外面。在某些实施例中，药物供体 420 的暴露表面可以与近端 418 齐平或略低，使得药物供体 420 不伸到植入物本体 402 外面。

[0134] 在某些实施例中，通过控制暴露表面附近的几何学或药物浓度梯度，可以实现预定的药物或药剂释放速率。例如，可以用特定的几何学或适合在下述情况中控制药物或其它药剂在眼 100 上的释放速率的其它技术，例如在急性基础 (acute basis)，或在慢性基础 (chronic basis) 的门诊患者就诊 (outpatient doctor visits) 之间，构造暴露的表面。在 DeJuan 等人共同拥有的标题为“NASOLACRIMAL DRAINAGE SYSTEM IMPLANTS FOR DRUG THERAPY”的美国专利申请号 11/695,545（它通过参考整体并入本文）中，可以找到关于来自药物供体 420 的一种或多种药物或其它药剂的有效释放速率的其它讨论，包括得到特定释放速率范围的描述。

[0135] 植入物本体 402 可以包括积分反馈 (integral feedback) 或其它突出物 422，例如至少部分地从或绕着植入物本体第一部分 304 的近端 418 侧面地延伸的突出物。在一个实施例中，突出物 422 包括部分地纵倾的头部分，其绕着近端 418 从植入物本体外表面 360 度延伸。在一个实施例中，突出物 422 包括完整头部分，其绕着近端 418 从植入物本体外表面 360 度延伸。在一个实施例中，突出物 422 包括类似于平盘的横断面形状（即，相对扁平的顶和底表面）。在不同的实施例中，突出物 422 可以构造成，当植入物本体 402 的第二部分 406 位于有关的泪小管腔 208、210 内时，靠在泪点开口 212、214 上或附近，例如用于抑制或

预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔，或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息（例如，关于植入物是否完全植入），或用于从植入位置取出泪管植入物 300。在一个实施例中，突出物 422 包括具有约 0.5-2.0mm 的直径的部分，以防止泪管植入物 300 掉入泪小管 208、210。

[0136] 图 4B 说明了沿着与植入物纵轴平行的线、例如沿着图 4A 的线 4B-4B 作出的泪管植入物 300 的横断面视图的一个实施例。如图 4B 所示，泪管植入物 300 包括植入物本体 402，后者包括第一 304 和第二 406 部分，所述植入物本体 402 的大小和形状适合至少部分地插入泪点 212、214（图 2）。第一部分 304 由聚合物形成，且具有第一直径 408。第二部分 406 也由聚合物形成，且包括基底部件 412（例如，芯棒或脊柱 - 样部件），其具有小于第一直径 408 的第二直径 410。在一个实施例中，基底部件 412 是植入物本体 402 总长度的至少约 1/3。在一个实施例中，基底部件 412 是植入物本体 402 总长度的至少约 1/2。在所示的实施例中，植入物本体 402 也包括积分反馈或其它突出物 422，例如至少部分地从或绕着植入物本体第一部分 304 的近端 418 侧面地延伸的突出物。

[0137] 在不同的实施例中，植入物本体 402 可以用弹性材料模塑 (mold) 或其它方式形成，所述弹性材料例如有机硅、聚氨酯、或其它基于氨基甲酸酯的材料、或它们的组合。在一个实施例中，第一 304 和第二 406 部分中的一个或二者包含基于氨基甲酸酯的材料。在一个实施例中，第一 304 和第二 406 部分中的一个或二者包含基于有机硅的材料，例如**4840®** 或 **PurSil®**。在一个实施例中，第一 304 和第二 406 部分中的一个或二者包含共聚物材料，例如聚氨酯 / 有机硅、氨基甲酸酯 / 碳酸酯、有机硅 / 聚乙二醇 (PEG) 或有机硅 / 甲基丙烯酸 -2- 羟乙酯 (HEMA)。在不同的实施例中，植入物本体 402 构造成在原位不可吸收的，且强度足以解决切割强度（例如，在插入和取出泪管植入物 300 的过程中）和尺寸稳定性的问题。

[0138] 可扩张保留部件 314，例如可膨胀材料，可以在基底部件 412 上结合或以其它方式偶联，使它至少部分地包封基底部件 412 的一部分。随着可扩张保留部件吸收或以其它方式保留泪液，例如在插入泪点 212、214 后，它的大小增加，且它的形状可以变化，从而迫使它自身靠在且轻轻偏压在有关的泪小管 208、210 壁上。在不同的实施例中，可扩张保留部件 314 可以用可膨胀材料模塑或以其它方式形成。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 包含聚氨酯水凝胶，例如 **TG-2000®**、**TG-500®** 或其它基于氨基甲酸酯的水凝胶。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 包括热固性聚合物，其可以构造成非均质地 (anisotropically) 膨胀。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 包括凝胶，其在扩张后不维持它的形状，而是适应性地拟合泪小管腔壁或其它周边结构的形状。

[0139] 在某些实施例中，泪管植入物 300 包括基底部件 412 和可扩张保留部件 314，所述基底部件 412 包括聚氨酯或其它基于氨基甲酸酯的材料，所述可扩张保留部件 314 包括生物相容的聚氨酯或其它基于氨基甲酸酯的可膨胀材料。在一个实施例中，聚氨酯水凝胶直接偶联至基底部件 412 的外表面，例如等离子体处理过的外表面。如在 Utkhede 等人共同拥有的标题为“DRUG CORES FOR SUSTAINED RELEASE OF THERAPEUTIC AGENTS”的美国专利申请 12/231,986（它通过参考整体并入本文，且它要求美国专利申请号 61/049,317 的部分优先权）中进一步讨论的，基于氨基甲酸酯的聚合物和共聚物材料允许多种加工方法，

且彼此结合良好。

[0140] 在某些实施例中，泪管植入物 300 包括中间部件 350，它放置在植入物本体 402 的一部分（例如基底部件 412）和可扩张保留部件 314 的一部分之间。中间部件 350 可以包括这样的材料，其构造成，当植入时，吸收比基底部件 412 的聚合物更大量的泪液，但是吸收比可扩张保留部件 314 的可膨胀聚合物更少的泪液。中间部件 350 可以提供泪管植入物 300 的完整性，例如在植入物本体 402 的基本上不膨胀聚合物和可扩张保留部件 314 的膨胀聚合物之间。例如，当可扩张保留部件 314 的聚合物暴露于水分后膨胀时，在没有中间部件 350 的情况下，可扩张聚合物可能膨胀得脱离基底部件 412 的基础不膨胀聚合物。在一个实施例中，中间部件 350 包括 **PurSil®**，且浸渍或以其它方式涂布在基底部件 412 的外表面上。在一个实施例中，中间部件 350 包括构造成吸收约 10％至约 500％的水的聚氨酯，例如 **Tecophilic®** 氨基甲酸酯或 **Tecophilic®** 溶液级氨基甲酸酯。

[0141] 在某些实施例中，植入物本体 402 可以包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。在一个实施例中，第一个腔 416 从近端 418 向内延伸约 2 毫米或更少，且容纳释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420，以提供药物或其它药剂向眼 100（图 2）的持续释放。在不同的实施例中，药物供体 420 储存药剂，且随着药剂被例如泪膜液浸出，向眼 100 缓慢地分配药剂。在一个实施例中，药物供体 420 包括多个治疗剂包含物 452，它们可以分布在基质 454 中。在一个实施例中，包含物 452 包含浓缩形式的治疗剂（例如，结晶药剂形式）。在一个实施例中，基质 454 包含有机硅基质或类似基质，且包含物 452 在基质内的分布是均匀的或不均匀的。在一个实施例中，药剂包含物 452 包括油微滴，例如拉坦前列腺素油。在另一个实施例，药剂包含物 452 包括固体颗粒，例如结晶形式的比马前列腺素颗粒。包含物可以具有许多尺寸和形状。例如，包含物可以包括具有约 1 微米至约 100 微米量级的尺寸的微粒。

[0142] 在显示的实施例中，药物供体 420 包括鞘体（sheath body）456，后者安置在它的至少一部分上，例如用于限定药物供体的至少一个暴露表面 458。在一个实施例中，鞘体 456 包含聚酰亚胺。暴露表面 458 可以位于植入物本体 402 的近端 418 处或附近，例如以在泪管植入物 300 插入泪点 212、214 时接触泪液或泪膜流体，并且在持续的时间段内在一个或多个治疗水平释放治疗剂。在 DeJuan 等人共同拥有的标题为“DRUG DELIVERY METHODS, STRUCTURES, AND COMPOSITIONS FOR NASOLACRIMAL SYSTEM”的美国专利申请号 11/695,537（它通过参考整体并入本文）中，可以找到关于药物供体 420 的构造和生产的进一步讨论。

[0143] 在某些实施例中，可扩张保留部件可以包括释放第二药物的或释放其它药剂的药物供体 460，以提供药物或其它药剂向泪小管 208、210 壁或鼻泪系统中的一个或二者的持续释放。药物供体 460 可以构造成储存药剂，且在接触泪小管 208、210 内的泪液后，缓慢地分配药剂。在一个实施例中，包含在可扩张保留部件中的药剂可以包含药物、治疗剂或抗微生物剂（例如，银）。

[0144] 图 4C 说明了沿着与植入物纵轴平行的线作出的泪管植入物 300 的横断面视图的一个实施例。如图 4B 所示，有些本发明的泪管植入物 300 构造成包括：用于抑制或预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔的在近端 418 处或附近的反馈或其它突出物 422，和构造成完

全插入低于泪点开口 212、214 的其它结构。如图 4C 所示，泪管植入物 300 包括植入物本体 402，其没有在植入物本体第一部分 304 的近端 418 处或附近的反馈或其它突出物 322（图 3A）。因此，在某些实施例中，泪管植入物 300 可以完全插入泪小管腔内。

[0145] 图 5 说明了本发明的泪管植入物 300 的装配的一个实施例。如讨论的，泪管植入物 300 可以包括单一植入物本体 402，其大小适合至少部分地穿过泪点 212、214（图 2）并放置在泪小管 208、210（图 2）内。植入物本体 402 可以从近端部分 502 向末端部分 504 延伸。在所示的实施例中，近端部分 502 包括腔 416，且末端部分 504 包括基底部件 412，后者的直径 410 小于近端部分 502 的直径。在一个实施例中，药心 420 可以包含在腔 416 中，并构造成提供药剂向眼的释放。在不同的实施例中，可扩张保留部件 314 可以至少部分地偶联到基底部件 412 上，且包括“干燥的或脱水的”材料，该材料可以被泪液或其它流体水合，以从第一直径膨胀至大于第一直径的第二直径。

[0146] 基底部件 412 可以以多种方式与可扩张保留部件 314 偶联。在一个实施例中，如图 5 所示，预先形成的可膨胀的（例如，水凝胶）套筒 506 可以滑套在基底部件 412 的外表面 508 上。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 可以浸渍或以其它方式涂布在基底部件 412 上。在一个实施例中，基于第一聚合物的（例如，基于氨基甲酸酯的）基底部件 412 和基于第一聚合物的（例如，基于氨基甲酸酯的）可扩张保留部件 314 可以同时注射模塑（例如，通过双注射模塑），从而以最少数目的步骤形成泪管植入物 300。在一个实施例中，可以使用多次注射模塑方法，其包括将分开的材料依次注射进模具中的不同位置。在一个实施例中，可以使用插入物包覆模塑方法 (insert over-molding process)，即首先模塑基底部件 412，然后放进第二个模具中，使用可扩张保留部件 314 的聚合物包覆模塑。在不同的实施例中，可扩张保留部件 314 可以沿着植入物本体 402 的任意期望的长度部分延伸。

[0147] 在某些实施例中，末端本体部分 504 或可扩张保留部件 314 的末端 510 中的一个或二者可以包括锥形体 512，以自扩张 (self-dilate) 解剖组织，使得泪点 212、214（图 2）或有关的泪小管 208、210 中的一个或二者具有足以植入泪管植入物 300 的直径。以此方式，泪管植入物 300 可以以不同大小的眼解剖学植入，不需要通过单独的扩张工具预扩张。可以形成对泪点 212、214 或泪小管 208、210 的衬里无创伤性的锥形体 512。

[0148] 如显示的，锥形体 512 通常可以从可膨胀的套筒 506 的中间部分附近的部分向套筒 506 的末端 510 变窄，例如从约 0.5 毫米的直径到约 0.1 毫米或更小的直径。除了其它因素以外，通过平衡植入物性质，例如在植入物插入所需的植入物本体 402 强度和具有柔软的、弹性的和植入后密接的 (conforming) 植入物本体（例如，密接泪小管解剖学）的期望之间平衡，可以确定对于给定的植入位置所希望的锥形体 512。在某些实施例中，安置在或浸渍在植入物本体 402 的外表面或可扩张保留部件 314 的外表面二者之一中的润滑包衣，可以用于进一步辅助泪管植入物 300 向解剖组织中的插入。在一个实施例中，润滑包衣可以包括有机硅润滑剂。在一个实施例中，为了安全地结合润滑材料（例如，水凝胶）的薄包衣，可以通过等离子体或辐射处理植入物本体 402 或可扩张保留部件 314 的外表面。

[0149] 在不同的实施例中，植入物本体 402 或可扩张保留部件 314 中的一个或二者的外表面可以形成、或将表面处理成一般光滑的，以抑制细菌结合到泪管植入物 300 上并潜伏。一般光滑的外表面也可以预防在植入过程中对接受解剖组织的衬里（例如泪点 212、214（图 2）或有关的泪小管 208、210（图 2））的损伤。如在标题为“SURFACE TREATED

IMPLANTABLE ARTICLES AND RELATED METHODS”的 Rapacki 等人共同拥有的美国专利申请系列号 12/283,002(它通过参考整体并入本文,且它要求美国专利申请号 61/057,246 的优先权)中进一步讨论的,例如通过抛光操作,其中使用二氯甲烷或其它合适的介质,与翻转过程相结合,可以改善植入物本体 402 的外表面。

[0150] 在某些实施例中,抗微生物包衣可以安置在或浸渍在植入物本体 402 或可扩张保留部件 314 中的一个或二者的外表面的至少一部分上,以进一步预防细菌在植入物本体上生长。在一个实施例中,抗微生物包衣可以包括选自下述的药剂:2- 溴 -2- 硝基丙烷 -1,3- 二醇、5- 溴 -5- 硝基 -1,3- 二噁烷、7- 乙基二环噁唑烷、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、硼酸、溴硝丙二醇、西吡氯铵、氯己定二葡糖酸酯、氯乙酰胺、三氯叔丁醇、氯甲基异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉、乙酰二甲二噁 烷、二甲基噁唑烷、二甲基羟甲基吡唑、氯二甲酚、脱氢醋酸、尿素醛、二氯苯甲醇、DMDM 乙内酰脲、乙醇、甲醛、戊二醛、六氯酚、海克替啶、环六亚甲基四胺 (hexamethylenetramine)、咪唑烷基脲、丁基氨基甲酸碘代丙炔酯、异噻唑啉酮、六亚甲基四铵氯化物 (methenammonium chloride)、甲基二溴戊二腈、MDM 乙内酰脲、米诺环素、邻苯基苯酚、对氯间甲酚、对羟苯甲酸类(对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯)、苯乙醇、苯氧乙醇、吡罗克酮乙醇胺 (piroctane olamine)、聚氨基丙基双缩胍、聚甲氧基二环噁唑烷、聚甲醛、聚季铵盐 -42、苯甲酸钾、山梨酸钾、丙酸、季铵盐 -15、利福平、水杨酸、二硫化硒、硼酸钠、碘酸钠、羟甲基甘氨酸钠、丙酸钠、吡硫钠、山梨酸、硫柳汞、三氯生、三氯卡班、十一烯酸、酚磺酸锌和吡硫锌。在一个实施例中,抗微生物包衣可以包括选自下述的材料:乳酸银、磷酸银、枸橼酸银、醋酸银、苯甲酸银、氯化银、碘化银、碘酸银、硝酸银、磺胺嘧啶银、棕榈酸银、或其一种或多种混合物。在一个实施例中,抗微生物包衣可以包括抗生素或防腐剂中的至少一种。例如,抗微生物包衣可以包括短时麻醉剂,其持续平均几小时至几天。在其它实施例中,抗微生物包衣可以包括用于治疗潜在疾病的药物,例如瞬即效应的推注。

[0151] 图 6 说明了植入下泪点 214 和有关的泪小管 210 中的泪管植入物 300 的示意图的一个实施例。在某些实施例中,泪管植入物 300 可以植入上泪点 212 和有关的泪小管 208。在该实施例中,泪管植入物 300 包括植入物本体 402,后者包括第一 304 和第二 406 部分,所述植入物本体 402 的大小和形状适合至少部分地插入泪点 214。第一部分 304 由聚合物形成,且具有第一直径 408(图 4B)。第二部分 406 也由聚合物形成,且包括基底部件 412(例如,芯棒或脊柱 - 样部件),其具有小于第一直径 408 的第二直径 410(图 4B)。可扩张保留部件 314,例如可膨胀材料,可以在基底部件 412 上结合或以其它方式偶联,使它至少部分地包封基底部件 412 的一部分。在某些实施例中,植入物本体 402 或可扩张保留部件 314 中的一个或二者的外表面可以包括芯吸材料的凹槽或包衣,例如以允许流体绕着植入物本体 402 流动。

[0152] 如所示的,植入物本体 402 的第一部分 304 可以构造成,在近端 418 处停靠在泪点开口 214 上,且在末端 602 停留在有关的泪小管 210 内。在该实施例中,绕着近端 418 延伸的积分反馈或其它突出物 422 会抑制或预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔 210。

[0153] 如进一步所示的,第二部分 406,其包括至少部分地被可扩张保留部件 314 包封的基底部件 412,可以构造成使泪管植入物 300 停靠和保留在有关的泪小管 210 内。随着可扩

张保留部件吸收或以其它的方式保留泪液或其它流体，例如在插入泪点 214 后，它的大小放射状地或纵向地增加，且它的形状可以变化，从而迫使它自身靠在且轻轻偏压在有关的泪小管 210 壁上，同时仍然使受试者舒适。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 的纵向膨胀方向相对于植入物本体 402 的纵轴 606 侧面地延伸。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 的部分 608 构造成至少部分地向泪小管 210 的水平切面延伸。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 的部分 610 构造成至少部分地向泪小管 210 的囊 252 延伸。在一个实施例中，可扩张保留部件 314 的可膨胀材料可以包含水凝胶，其在完全水合状态时，含有约 500％至约 2000％（按重量计）的含水量，且在“干燥的或脱水的”状态时，含有小于约 10％、例如约 1％的含水量。在某些实施例中，可扩张保留部件 314 构造成允许高达它的“干燥的或脱水的”体积的约 1 倍、高达它的“干燥的或脱水的”体积的约 5 倍、或高达它的“干燥的或脱水的”体积的约 10 倍的扩张能力。

[0154] 镊子或其它插入工具可以用于把泪管植入物 300 插入泪点 212、214 和有关的泪小管 208、210。在不同的实施例中，通过操纵插入工具，直到反馈或其它突出物 422（如果存在的话）停靠在泪点开口 212、214 上，可以使植入物本体 402 的第二部分 406 进入泪小管 208、210 的深处。当希望取出泪管植入物 300 时，例如可以用镊子容易地夹住突出物 432，并从泪点开口 212、214 抽出。相信在有些情况下，与本发明的泪管植入物 300 有关的插入和取出方法可以由一般的眼科医师在他 / 她的办公室中在短时间内简单地进行，不需要特殊技能或昂贵的设备。在有些情况下，在已经取出第一个泪管植入物后，将包含药剂供体的第二个泪管植入物插入受试者，直到他 / 她不再需要治疗。

[0155] 在某些实施例中，植入物本体 402 可以包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。在该实施例中，第一个腔 418 从近端 418 向内延伸，且包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420。泪管植入物 300 可以用可扩张保留部件 314 定向，为放入泪小管 208、210 中对齐，而药物供体 420 和近端 418 基本上与泪点开口 212、214 的外部对齐，以提供药物或其它药剂向眼 100 的持续释放（例如，以治疗感染、炎症、青光眼或其它眼疾病或病症）。药物或其它药剂释放，可以至少部分地通过药物供体 420 的暴露表面而进行。在该实施例中，药物供体 420 的暴露表面可以位于近端 418 上面，使得药物供体 420 至少部分地伸到植入物本体 402 外面。

[0156] 在某些实施例中，可扩张保留部件可以包括释放第二药物的或释放其它药剂的药物供体 460，以提供药物或其它药剂向泪小管 208、210 壁或鼻泪系统中的一个或二者的持续释放。药物供体 460 可以构造成储存药剂，且在接触泪小管 208、210 内的泪液后，缓慢地分配药剂。在一个实施例中，包含在可扩张保留部件中的药剂可以包含药物、治疗剂或抗微生物剂（例如，银）。

[0157] 图 7A-7G 说明了可插入泪点 212、214（图 2）中的泪管植入物 300 的实施例。泪管植入物 300 向泪点 212、214 中的插入，可以实现下述一项或多项：抑制或阻滞穿过泪小管 208、210（图 2）的泪流（例如，以治疗干眼），或将治疗剂持续递送至眼（例如，以治疗感染、炎症、青光眼或其它眼疾病或病症）或鼻道（例如，以治疗窦或变态反应病症）。

[0158] 在不同的实施例中，泪管植入物 300 包括植入物本体 402，后者包括第一 304 和第二 406 部分，所述植入物本体 402 的大小和形状适合至少部分地插入泪点 212、214。第一部分 304 由聚合物形成，且具有第一直径 408（图 4B）。第二部分 406 也由聚合物形成，且包括

基底部件 412(例如,芯棒或脊柱 - 样部件),其具有小于第一直径 408 的第二直径 410(图 4B)。在例如如图 7A-7D 所示的有些实施例中,第一个 304 和第二个 406 部分完全偶联,且包括单一植入物本体 402。在例如如图 7E-7G 所示的有些实施例中,第一个 304 和第二个 406 部分是分开的组件,它们可以通过例如偶联空隙和偶联臂之间的啮合而彼此偶联。在不同的实施例中,基底部件 412 可以包括一个或多个从其外表面 508 伸出的臂部件 702。

[0159] 可扩张保留部件 314,例如可膨胀材料,可以在基底部件 412 上结合或以其它的方式偶联,使它至少部分地包封基底部件 412 的一部分。在一个实施例中,可扩张保留部件基本上包封基底部件 412。一个或多个臂部件 702 会增加用于可扩张保留部件 314、中间部件 350(图 4B) 和基底部件 412 中的一个或多个之间的结合或其它偶联的表面积。可扩张保留部件 314,例如,在应用后,会实现一个或多个臂部件 702 之间的空隙。随着可扩张保留部件 314 吸收或以其它的方式保留泪液或其它流体,例如在插入泪点 212、214 后,它的大小增加,且它的形状可以变化,从而迫使它自身靠在且轻轻偏压在有关的泪小管 208、210 壁上。

[0160] 在图 7A 的实施例中,泪管植入物 300 包括单一植入物本体 402,其从第一部分 304 向第二部分 406 延伸。第一部分 304 可以包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。腔 416 可以包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420,以提供药物或其它药剂向眼的持续释放。植入物本体 402 可以另外包括积分反馈或其它突出物 422,其至少部分地从或绕着近端 318 侧面地伸出。在不同的实施例中,突出物 422 可以构造成,当植入物本体 402 的第二部分 406 位于有关的泪小管腔 208、210 内时,靠在泪点开口 212、214 上或附近,例如用于抑制或预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔,或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息(例如,关于植入物是否完全植入),或用于从植入位置取出泪管植入物 300。

[0161] 如所示的,第二部分 406 可以包括基底部件 412(例如,芯棒或脊柱 - 样部件),其直径 410(图 4B) 小于第一部分 304 的直径 408(图 4B)。在该实施例中,基底部件 412 包括一个或多个肋 (rib)704 形式的臂部件 702。每个肋 704 可以包括从基底部件 412 的外表面伸出的弯曲的或非弯曲的突出物,例如相对于基底部件 412 的纵轴侧面地伸出。在该实施例中,3 对肋 704 从基底部件 412 伸出 ;但是,也可以使用多于或少于 3 对肋 704,而不脱离本发明主题的范围。通过增加可扩张保留部件 314 或中间部件 350(图 4B) 中的一个或二者与基底部件 412 偶联的表面积,肋 704 可以为泪管植入物 300 提供强度。

[0162] 在图 7B 的实施例中,泪管植入物 300 包括单一植入物本体 402,其从第一部分 304 向第二部分 406 延伸。第一部分 304 可以包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。腔 416 可以包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420,以提供药物或其它药剂向眼的持续释放。植入物本体 402 可以另外包括积分反馈或其它突出物 422,其至少部分地从或绕着近端 418 侧面地伸出。在不同的实施例中,突出物 422 可以构造成,当植入物本体 402 的第二部分 406 位于有关的泪小管腔 208、210 内时,靠在泪点开口 212、214 上或附近,例如用于抑制或预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔,或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息(例如,关于植入物是否完全植入),或用于从植入位置取出泪管植入物 300。

[0163] 如所示的,第二部分 406 可以包括基底部件 412(例如,芯棒或脊柱 - 样部件),其直径 410(图 4B) 小于第一部分 304 的直径 408(图 4B)。在该实施例中,基底部件 412 包括

一个或多个圆盘706形式的臂部件702。每个圆盘706可以包括相对扁平的顶或底表面，且可以包括比基底部件邻近部分412更大的横断面尺寸。一个或多个圆盘706可以沿着基底部件412的纵轴隔开，并从基底部件412的外表面伸出。在一个实施例中，3个圆盘706从基底部件412伸出；但是，也可以使用多于或少于3个圆盘706，例如1个圆盘706，而不脱离本发明主题的范围。通过增加可扩张保留部件314或中间部件350中的一个或二者与基底部件412偶联的表面积，圆盘706可以为泪管植入物300提供强度。

[0164] 在图7C的实施例中，泪管植入物300包括单一植入物本体402，其从第一部分304向第二部分406延伸。第一部分304可以包括安置在第一部分304的近端418附近的腔416。腔416可以包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体420，以提供药物或其它药剂向眼的持续释放。植入物本体402可以另外包括积分反馈或其它突出物422，其至少部分地从或绕着近端418侧面地伸出。在不同的实施例中，突出物422可以构造成，当植入物本体402的第二部分406位于有关的泪小管腔208、210内时，靠在泪点开口212、214上或附近，例如用于抑制或预防泪管植入物300完全进入泪小管腔，或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息（例如，关于植入物是否完全植入），或用于从植入位置取出泪管植入物300。

[0165] 如所示的，第二部分406可以包括基底部件412（例如，芯棒或脊柱－样部件），其直径410（图4B）小于第一部分304的直径408（图4B）。在该实施例中，基底部件412包括一个或多个刺突（spike）708形式的臂部件702。每个刺突708可以绕着基底部件412的周围在任意位置从基底部件412的外表面放射状地伸出。在一个实施例中，6个或更多个刺突708从基底部件412伸出；但是，也可以使用多于或少于6个刺突708，而不脱离本发明主题的范围。通过增加可扩张保留部件314或中间部件350（图4B）中的一个或二者与基底部件412偶联的表面积，刺突708可以为泪管植入物300提供强度。

[0166] 在图7D的实施例中，泪管植入物300包括单一植入物本体402，其从第一部分304向第二部分406延伸。第一部分304可以包括安置在第一部分304的近端418附近的腔416。腔416可以包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体420，以提供药物或其它药剂向眼的持续释放。植入物本体402可以另外包括积分反馈或其它突出物422，其至少部分地从或绕着近端418侧面地伸出。在不同的实施例中，突出物422可以构造成，当植入物本体402的第二部分406位于有关的泪小管腔208、210内时，靠在泪点开口212、214上或附近，例如用于抑制或预防泪管植入物300完全进入泪小管腔，或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息（例如，关于植入物是否完全植入），或用于从植入位置取出泪管植入物300。

[0167] 如所示的，第二部分406可以包括基底部件412（例如，芯棒或脊柱－样部件），其直径410（图4B）小于第一部分304的直径408（图4B）。在该实施例中，基底部件412包括一个或多个臂部件702，后者具有弯曲的形状，例如鱼钩－样形状710。每个鱼钩－样突出物710可以绕着基底部件412的周围在任意位置从基底部件412的外表面放射状地伸出。在一个实施例中，至少一个鱼钩－样突出物包括倒钩或其它朝后的隆起物。在该实施例中，3对鱼钩－样突出物710从基底部件412伸出；但是，也可以使用多于或少于3对鱼钩－样突出物710，而不脱离本发明主题的范围。通过增加可扩张保留部件314或中间部件350（图4B）中的一个或二者与基底部件412偶联的表面积，鱼钩－样突出物710或其它弯曲形状的

突出物可以为泪管植入物 300 提供强度。

[0168] 在图 7E 和 7G 的实施例中，泪管植入物 300 包括植入物本体 402，后者包括第一 304 和第二 406 可分离的部分，它们通过例如偶联空隙 712 和偶联臂 714 之间的啮合，可以彼此偶联。在一个实施例中，形成第一部分 304 的聚合物，例如基于有机硅的材料，不同于形成第二部分 406 的聚合物，例如聚酯、丝、聚碳酸酯、基于氨基甲酸酯的材料或其它材料，所述其它材料的熔化温度高于第一部分 304 的聚合物固化时或具有更大硬度时的温度。第一部分 304 可以包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。腔 416 可以包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420，以提供药物或其它药剂向眼的持续释放。植入物本体 402 可以另外包括积分反馈或其它突出物 422，其至少部分地从或绕着近端 418 侧面地伸出。在不同的实施例中，突出物 422 可以构造成，当植入物本体 402 的第二部分 406 位于有关的泪小管腔 208、210 内时，靠在泪点开口 212、214 上或附近，例如用于抑制或预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔，或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息（例如，关于植入物是否完全植入），或用于从植入位置取出泪管植入物 300。

[0169] 如所示的，第二部分 406 可以包括基底部件 412（例如，芯棒或脊柱 - 样部件），其包括多种形状，且其直径 410（图 4B）小于第一部分 304 的直径 408。在这些实施例中，基底部件 412 包括一个或多个臂部件 702，后者从基底部件 412 的外表面伸出，例如相对于基底部件 412 的纵轴侧面地伸出，在图 7E 的实施例中，所述基底部件 412 的纵轴与第一部分 304 的纵轴重合，在图 7G 的实施例中，所述基底部件 412 的纵轴相对于第一部分 304 的轴构成夹角 718。在一个实施例中，基底部件 412 的纵轴和第一部分 304 的纵轴之间的夹角 718，是在植入物本体 402 植入泪小管 208、210 之时或之后形成。通过增加可扩张保留部件 314 或中间部件 350（图 4B）中的一个或二者与基底部件 412 偶联的表面积，一个或多个臂部件 702 可以为泪管植入物 300 提供强度。

[0170] 在图 7F 的实施例中，泪管植入物 300 包括植入物本体 402，后者包括第一 304 和第二 406 可分离的部分，它们通过例如偶联空隙 712 和偶联臂 714 之间的啮合，可以彼此偶联。在一个实施例中，形成第一部分 304 的聚合物，例如基于有机硅的材料，不同于形成第二部分 406 的聚合物，例如聚酯、丝、聚碳酸酯、基于氨基甲酸酯的材料或其它材料，所述其它材料的熔化温度高于第一部分 304 的聚合物固化时或具有更大硬度时的温度。第一部分 304 可以包括安置在第一部分 304 的近端 418 附近的腔 416。腔 416 可以包括释放第一药物的或释放其它药剂的药物供体 420，以提供药物或其它药剂向眼的持续释放。植入物本体 402 可以另外包括积分反馈或其它突出物 422，其至少部分地从或绕着近端 418 侧面地伸出。在不同的实施例中，突出物 422 可以构造成，当植入物本体 402 的第二部分 406 位于有关的泪小管腔 208、210 内时，靠在泪点开口 212、214 上或附近，例如用于抑制或预防泪管植入物 300 完全进入泪小管腔，或用于为植入用户提供触觉或视觉反馈信息（例如，关于植入物是否完全植入），或用于从植入位置取出泪管植入物 300。

[0171] 如所示的，第二部分 406 可以包括基底部件 412（例如，芯棒或脊柱 - 样部件），其直径 410（图 4B）小于第一部分 304 的直径 408（图 4B）。在这些实施例中，基底部件 412 包括一个或多个臂部件 702，后者从基底部件 412 的外表面伸出，例如以气球 - 样形状从偶联空隙 712 和偶联臂 714 之间的接头伸出。在一个实施例中，一个或多个臂部件 702 包括一个或多个空隙 616，所述空隙的大小能够容纳可扩张保留部件 314 或中间部件 350 的一部分。

通过增加可扩张保留部件 314 或中间部件 350(图 4B) 中的一个或二者与基底部件 412 偶联的表面积，一个或多个臂部件 702 可以为泪管植入物 300 提供强度。

[0172] 图 8 是说明生产泪管植入物的方法 800 的一个实施例的框图，所述泪管植入物构造成至少部分地可插入泪点。在 802，形成包括第一和第二部分的植入物本体。形成第一部分可以包括，将聚合物熔化、模塑或以其它方式加工成具有第一直径的形状。形成第二部分可以包括，将聚合物熔化、模塑或以其它方式加工成具有小于第一直径的第二直径的基底部件形状。在一个实施例中，形成第一部分、第二部分或二者可以包括，分别使用第一聚合物、第二聚合物、或两种聚合物的熔化物，注射成型。聚氨酯聚合物和共聚物适合熔化加工，因而避免了溶剂浇铸技术的额外复杂性、处理必需溶剂的成本、和植入物的聚合材料中残留溶剂的可能性。在一个实施例中，形成植入物本体另外包括，形成从第一部分近端向内延伸的腔。在一个实施例中，形成植入物本体另外包括，形成一个或多个从基底部件外表面侧面地伸出的臂部件。在某些实施例中，植入物本体是用基于氨基甲酸酯的材料例如聚氨酯形成。在某些实施例中，植入物本体是用有机硅材料形成。任选地，基底部件外表面的一个或多个部分被等离子体处理过，以促进与覆盖组件的偶联。

[0173] 在 804，中间部件任选地安置在基底部件的外表面上。在不同的实施例中，中间部件包括第三聚合物，其构造成吸收比植入物本体的聚合物更大量的流体 (例如，泪液)。在一个实施例中，第三聚合物可以掺入成为熔化物的泪管植入物中。在一个实施例中，使用注射成型方法，可以将中间部件应用于基底部件，或可以使用溶剂 - 浸涂方法来应用它。例如，可以使用浸涂方法来将中间部件的薄层应用到基底部件外表面上。

[0174] 在 806，可扩张保留部件至少部分地在基底部件上偶联，且任选地与中间部件偶联。在一个实施例中，可扩张保留部件在基底部件上偶联，使得基底部件完全或基本上被包围。在不同的实施例中，可扩张保留部件包括聚合物，其构造成吸收比植入物本体和中间部件更大量的流体。在一个实施例中，可扩张保留部件包括基于氨基甲酸酯的材料，例如基于氨基甲酸酯的水凝胶，且模塑在基底部件上，后者也可以包括基于氨基甲酸酯的材料。在一个实施例中，使用注射成型方法，形成可扩张保留部件。例如，可以熔化基于氨基甲酸酯的基底部件和基于氨基甲酸酯的可扩张保留部件，并通过 2 个分开的模具孔 (port) 注射进模具，例如在多次注射模塑方法中进行。在另一个实施例中，基底部件或可扩张保留部件可以单个地模塑，然后将其它组件注射进模具的剩余部分，例如在插入物包覆模塑方法中进行。在一个实施例中，将可扩张保留部件浸涂在基底部件外表面上。在一个实施例中，可扩张保留部件包括水凝胶套筒 (例如，水凝胶管)，其构造成滑套在基底部件外表面上，且使用例如基于氨基甲酸酯的粘合剂例如**Tecoflex®** 1-MP 进行偶联。

[0175] 在 808，将药物供体安置在第一个本体部分的腔内。在不同的实施例中，药物供体储存药剂，且随着药剂被例如泪膜液浸出，向眼缓慢地分配药剂。药物或其它药剂释放，可以至少部分地通过药物供体的暴露表面而进行。在一个实施例中，药物供体的暴露表面可以位于近端上面，使得药物供体至少部分地伸到植入物本体外面。在某些实施例中，药物供体的暴露表面可以与近端齐平或略低，使得药物供体不伸到植入物本体外面。

[0176] 也可以通过包括下述方法在内的方法来制备泪管植入物：插入物包覆模塑 (insert overmolding)，其中植入物本体可以用一种材料模塑，完成后，可以放入第二个模具中，在这里将下一种材料注射到该部件周围；多组分模塑，其中通过同一个注射喷嘴或分

开的喷嘴，同时把多种材料注射进模具中；多次注射模塑，其中将分开的材料依次注射进模具的不同位置；和挤压水凝胶套筒，然后使它结合（通过粘合剂或熔化结合）模塑的植入物本体。

[0177] 鞘体实施例：

[0178] 以不同的方式，在药物供体周围且任选地包含在药物供体中的鞘体可以包含适当的形状和材料，以控制一种或多种药剂从供体迁移。在某些实施例中，鞘体构造成适合植入物解剖学，例如泪点或泪小管的解剖学。正如讨论地，在某些实施例中，鞘体容纳药物供体，并可以适当地紧靠在基质 / 药剂混合物的外表面上。鞘体可以由基本上不透过药剂的材料形成，从而在很大程度上由未被鞘体覆盖的药物供体的暴露的表面积控制药剂的迁移速率。在许多实施例中，药剂通过鞘体的迁移可以是药剂通过药物供体的暴露表面的迁移约 1/10，或更小。除了别的以外，合适的鞘体材料可以包括，除了别的以外，聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)。鞘体可以具有约 0.00025 英寸至约 0.0015 英寸的厚度，其如从邻近基质 / 药剂混合物外表面的鞘表面到远离外表面的相对鞘表面所限定的。跨药物供体延伸的鞘的总直径在约 0.2 毫米到约 1.2 毫米的范围内。通过在鞘体中浸涂基质，可以形成药物供体。在某些实施例中，鞘体可以包括其中引入基质 / 药剂混合物的管。鞘体也可以浸涂在基质 / 药剂混合物周围，例如浸涂在预先形成的基质 / 药剂核心周围。

[0179] 可以给鞘体提供一个或多个额外的特征，从而促进本文讨论的泪管植入物的临床使用。例如，鞘可以接收可在原位更换的药物供体，同时植入物本体保持植入在患者中，或在将其取出后。在某些实施例中，可以给鞘体提供一个或多个外部突出物，其在被挤压时向鞘体施加力，这导致基质 / 药剂混合物从鞘体射出。然后可以将替换药物供体放入鞘体中。

[0180] 治疗剂实施例：

[0181] 除了别的以外，治疗剂（或简称为“药剂”）可以包括由下述物质或它们的等效物、衍生物或类似物中的一种或任何组合形成的药物，包括：抗青光眼药物（例如，肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂（β - 阻滞剂）、碳酸酐酶抑制剂 (CAIs，全身及局部）、拟副交感神经药、前列腺素和降血压脂类 (hypotensive lipids) 及它们组合）；抗微生物剂（例如，抗生素、抗病毒药、抗寄生虫药 (antiparacytic)、抗真菌药等）；皮质类固醇或其它抗炎剂（例如，NSAID 或其它止痛剂和疼痛治疗化合物）；解充血药（例如，血管收缩剂）；预防或修饰变应性应答的药剂（例如，抗组胺剂、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂）；肥大细胞稳定剂；睫状肌麻痹剂；扩瞳药或类似物。

[0182] 可利用的实例药剂包括、但不限于：凝血酶抑制剂；抗血栓形成剂；溶解血栓剂；纤维蛋白溶解剂；血管痉挛抑制剂；血管舒张剂；抗高血压剂；抗微生物剂，例如抗生素（例如四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺胺类药、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠），抗真菌药（例如，两性霉素 B 和咪康唑）和抗病毒药（例如碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、丙氧鸟苷、干扰素）；表面糖蛋白受体的抑制剂；抗血小板剂；抗有丝分裂药；微管抑制剂；抗分泌剂；活性抑制剂；重塑抑制剂 (remodeling inhibitor)；反义核苷酸；抗代谢药 (anti-metabolite)；抗增殖药（包括抗血管生成剂）；抗癌化学治疗剂；抗炎剂（例如氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松 21- 磷酸盐、氟轻松、甲羟松、甲泼尼龙、泼尼松龙 21- 磷酸盐、醋酸泼尼松龙、氟米龙、倍他米松、曲安西龙、

曲安奈德）；非甾类抗炎药 (NSAIDs)（例如水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康吲哚美辛、布洛芬、萘可普、吡罗昔康和萘丁美酮）。预期用于本发明的泪管植入物的这些抗炎甾体的实施例包括曲安奈德（通用名）和皮质类固醇，其包括例如曲安西龙、地塞米松、氟轻松、可的松、泼尼松龙、对氟米松及它们的衍生物；抗过敏药（例如色甘酸钠 (sodium chromoglycate)、安他唑啉、美他吡林 (methapyriline)、氯苯那敏、塞替利嗪、吡拉明、非尼拉敏）；抗增殖剂（例如 1,3 －顺式维甲酸、5 －氟尿嘧啶、紫杉醇、雷帕霉素、丝裂霉素 C 和顺铂）；解充血药（例如去氧肾上腺素、萘唑啉、四氢唑啉）；缩瞳药和抗胆碱酯酶药（例如毛果芸香碱、水杨酸盐、卡巴胆碱、氯化乙酰胆碱、毒扁豆碱、依色林、氟磷酸二异丙酯、碘依可酯、地美溴铵）；抗肿瘤药（例如卡莫司汀、顺铂、氟尿嘧啶 3；免疫药物（例如疫苗和免疫刺激剂）；激素药剂（例如雌激素、一雌二醇、促孕剂、孕酮、胰岛素、降钙素、甲状旁腺素、肽和加压素下丘脑释放因子）；免疫抑制剂，生长激素拮抗剂，生长因子（例如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子、转化生长因子 β、生长激素、纤连蛋白）；血管生成抑制剂（例如血管他丁、醋酸阿奈可他、凝血酶敏感蛋白、抗 VEGF 抗体）；多巴胺激动剂；放射治疗剂；肽；蛋白；酶；细胞外基质；组分；ACE 抑制剂；自由基清除剂；螯合剂；抗氧化剂；抗聚合酶 (antipolymerase)；光动力学治疗剂；基因治疗剂；以及其它治疗剂例如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前体，包括抗青光眼药物，该抗青光眼药物包括 β －阻滞剂例如噻吗洛尔、倍他索洛尔、左布诺洛尔、阿替洛尔和前列腺素类似物例如比马前列腺素、曲伏前列腺素、拉坦前列腺素等；碳酸酐酶抑制剂例如乙酰唑胺、多佐胺、布林唑胺、醋甲唑胺、双氯非那胺、丹木斯；神经保护剂例如芦贝鲁唑、尼莫地平及其相关化合物；以及拟副交感神经药例如毛果芸香碱、卡巴胆碱、毒扁豆碱等。

[0183] 可以与本发明的泪管植入物一起使用的其它药剂包括、但不限于，在 United States Federal Food,Drug,and Cosmetic Act,Section 505 下或在 Public Health Service Act 下已经核准的药物，其中的一些可以在美国食品和药品管理局 (FDA) 的网站 http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index中找到。本发明的泪管植入物还可以与纸制的或电子形式的橙皮书 (Orange Book) 中列出的药物一起使用，所述橙皮书可以在 FDA 橙皮书网站 (http://www.fda.gov/cder/ob/) 中找到，并且其具有或记录了与本专利文件的提交日期相同的、较早的、或较晚的日期的数据。例如，这些药物尤其可以包括多佐胺、奥洛他定、曲伏前列腺素、比马前列腺素、环孢菌素、溴莫尼定、莫西沙星、托普霉素、布林佐胺、阿昔洛韦、噻吗洛尔马来酸盐、酮咯酸氨丁三醇、醋酸泼尼松龙、透明质酸钠、奈帕芬胺、溴芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、舒洛芬 (suprofenac)、binoxan、帕坦洛、地塞米松 / 托普霉素组合、莫西沙星、或阿昔洛韦。

[0184] 可以用上面列出的药剂治疗的疾病或病症的实例包括、但不限于，青光眼、术前和术后眼治疗、干眼、抗 - 眼变态反应、抗 - 感染、术后炎症或疼痛或呼吸相关的病症例如变态反应。在某些实施例中，治疗剂可以包括润滑剂或表面活性剂，例如治疗干眼的润滑剂。在其它实施例中，治疗剂可以包括能从眼吸收泪液的吸收剂。

[0185] 药物供体实施例：

[0186] 药物供体可以包含一种或多种药剂，且在某些实施例中，包含一种或多种基质材料，以提供药剂的持续释放。一种或多种药剂可以从药物供体的暴露表面迁移到靶组织（例如，眼的睫状肌），这至少部分地基于药剂在基质中的溶解度。药剂从暴露表面的

迁移速率也可以与溶解在基质中的药剂的浓度相关联。在某些实施例中，可以控制溶解在药物供体中的药剂的浓度，以提供希望的药剂释放速率。另外或组合地，药剂从暴露表面的迁移速率可以与溶解药剂的基质的一种或多种性质相关联，例如有机硅基质组分(formulation)的性质。在某些实施例中，包含在药物供体中的药剂可以包括流体、固体、固体凝胶、固体结晶、固体无定形的、固体颗粒的或溶解形式。在一个这样的实施例中，液体拉坦前列腺素液滴或固体比马前列腺素颗粒分散在有机硅基质中。

[0187] 药物供体可以包含一种或多种生物相容的材料，其能够提供一种或多种药剂的持续药剂释放。虽然以上主要关于包括基本不可生物降解的有机硅基质与位于其中可溶解的药剂包含物的实施例讨论了药物供体，但是药物供体可以包括提供持续的药剂释放的其它结构，例如可生物降解的基质、多孔的药物供体、流体药物供体或固体药物供体。包括药剂的基质可以由可生物降解的或不可生物降解的聚合物形成。在某些实施例中，不可生物降解的药物供体可以包括有机硅、丙烯酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氨酯、水凝胶、聚酯(例如，从特拉华州的威尔明顿的E.I.Du Pont de Nemours and Company得到的DACRON.RTM.)、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀型PTFE(ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、尼龙、挤出胶原、聚合物泡沫、有机硅橡胶、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(例如镍钛记忆合金)、钛、不锈钢、钴-铬合金(例如，从伊利诺斯州埃尔金的Elgin Specialty Metals得到的ELGILOY.RTM.;从宾夕法尼亚州的Wyomissing的Carpenter Metals公司得到的CONICHROME.RTM.)。在某些实施例中，可生物降解的药物供体可以包含一种或多种可生物降解的聚合物，例如蛋白、水凝胶、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(L-乙醇酸)(PLGA)、聚乙醇酸交酯(polyglycolide)、聚-L-丙交酯、聚-D-丙交酯、聚(氨基酸)、聚二噁烷酮(polydioxanone)、聚己酸内酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物、改性纤维素、胶原、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、聚酐、聚磷酸酯、聚(α-羟酸)及它们的组合。在某些实施例中，药物供体可以包含水凝胶聚合物。

[0188] 实验实施例

[0189] 为了可以更充分地理解本发明的泪管植入物，给出下面的实施例作为说明。

[0190] 实验实施例1

[0191] 图9说明了包括植入物本体的泪管植入物300，其包括基底部件和至少部分地在基底部件上偶联的可扩张保留部件。在该实施例中，植入物本体包括聚氨酯/有机硅共聚物，且可扩张的保留组件包括聚氨酯水凝胶套筒。

[0192] 如下测试了泪管植入物300：通过浸泡在盐水溶液中，并测量可扩张保留部件的直径和长度的变化。在902，显示了在t＝0分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在904，显示了在t＝5分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在906，显示了在t＝10分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在908，显示了在t＝30分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在910，显示了在t＝60分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。表912表明，可扩张的保留组件在60分钟内尺寸大小增加至1.23毫米(尺寸变化是最初尺寸的2.24倍)，且在24小时内进一步增加至1.31毫米(尺寸变化是最初尺寸的2.38倍)。

[0193] 实验实施例2

[0194] 图10说明了包括植入物本体的泪管植入物300，其包括基底部件和至少部分地在

基底部件上偶联的可扩张保留部件。在该实施例中，植入物本体包括聚氨酯 / 有机硅共聚物，且可扩张的保留组件包括聚氨酯水凝胶套筒。

[0195] 如下测试了泪管植入物 300 :通过浸泡在盐水溶液中，并测量可扩张保留部件的直径和长度的变化。在 1002，显示了在 t = 0 分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在 1004，显示了在 t = 5 分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在 1006，显示了在 t = 10 分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在 1008，显示了在 t = 30 分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。在 1010，显示了在 t = 60 分钟时的植入物本体和可扩张保留部件。表 1012 表明，可扩张的保留组件在 60 分钟内尺寸大小增加至 1.17 毫米（尺寸变化是最初尺寸的 2.02 倍），且在 24 小时内进一步增加至 1.24 毫米（尺寸变化是最初尺寸的 2.14 倍）。

[0196] 实验实施例 3

[0197] 图 11 说明了 2 个泪管植入物 300，各自包括具有第一部分和第二部分的植入物本体。在该实施例中，植入物本体的第一部分包括有机硅 - 氨基甲酸酯共聚物，植入物本体的第二部分包括氨基甲酸酯水凝胶（**TG-500®**）。

[0198] 如下测试了泪管植入物 300 :通过浸泡在盐水溶液中，并测量第二本体部分的直径的变化。在 1102，显示了在 t = 0 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1104，显示了在 t = 2 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1106，显示了在 t = 5 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1108，显示了在 t = 10 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。表 1110 表明，除了别的以外，植入物本体的第二部分在仅 2 分钟内尺寸大小从 0.44 毫米增加至 0.76 毫米 (72％尺寸变化）。

[0199] 实验实施例 4

[0200] 图 12 说明了 2 个泪管植入物 300，各自包括具有第一部分和第二部分的植入物本体。在该实施例中，植入物本体的第一部分包括有机硅 - 氨基甲酸酯共聚物，植入物本体的第二部分包括氨基甲酸酯水凝胶（**TG-2000®**）。

[0201] 如下测试了泪管植入物 300 :通过浸泡在盐水溶液中，并测量第二本体部分的直径的变化。在 1202，显示了在 t = 0 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1204，显示了在 t = 2 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1206，显示了在 t = 5 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1208，显示了在 t = 10 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。在 1210，显示了在 t = 30 分钟时的包括第一和第二部分的植入物本体。表 1212 表明，除了别的以外，植入物本体的第二部分在仅 2 分钟内尺寸大小从 0.47 毫米增加至 0.92 毫米 (95％尺寸变化）。

[0202] 结束注释

[0203] 除了别的以外，本文讨论了提供在眼的泪点和泪小管内安全保留的泪管植入物和有关的方法。植入物本体可以包括第一和第二部分，其中所述第一部分由聚合物形成，且具有第一直径，所述第二部分也由聚合物形成，且包括具有第二直径的基底部件。在不同的实施例中，基底部件的第二直径小于第一本体部分的第一直径。可扩张保留部件至少部分地在基底部件上偶联，且构造成在插入泪点后通过吸收泪液而膨胀。以此方式，可扩张保留部件的至少一部分可以偏压泪小管壁的至少一部分，以保持泪管植入物的植入位置。在不同的实施例中，所述泪管植入物可以另外包含药物或其它药剂供体，其包含在第一部分或

可扩张保留部件中的至少一个中，例如以提供治疗剂向例如眼或鼻道之一或二者的持续释放。

[0204] 本发明的泪管植入物可以安全地保留在眼中或附近，例如为了下述的一个或多个目的：成功地阻滞来自眼的泪流，或提供药物或其它治疗剂向眼、鼻道或鼻泪系统的其它部分的持续递送。把泪管植入物构造成包括可扩张保留部件，该部件至少部分地在植入物本体的第二个更小直径部分上偶联，可以抑制泪管植入物不注意地脱离植入的泪点和小管位置，且可以用于至少部分地阻滞穿过泪小管的流体流动。例如，可以控制可扩张的保留组件的膨胀量，以使泪管植入物就位，但是防止过度膨胀，所述过度膨胀可能倾向于把植入物推出植入的位置。另外，通过把可扩张保留部件构造成至少部分地在植入物本体的第二个更小直径部分上偶联，通过相对大的表面偶联面积，可扩张保留部件（或任选地，中间可膨胀部件）和植入物本体之间的充分黏合是可行的。

[0205] 上面的详细描述包括对附图的参照，所述附图构成详细描述的一部分。这些附图以说明的方式示出可以实施本发明的特定实施方案。这些实施方案在本文中也称作“实施例”。在本文件中提及且未要求其优先权的所有出版物、专利和专利文件，都通过参考引用整体并入本说明书中，如同单个地通过参考引用并入。在本文件和这样通过参考引用并入的那些文件之间不一致用法的情况下，并入的参考文献中的用法应当视作对本文件的用法的补充；对于矛盾的不一致，以本文件的用法为准。

[0206] 在本文件中，使用如在专利文件中通用的术语“一”，以包括一个或多于一个，这与任何其它情况或“至少一个”或“一个或多个”的用法无关。在本文件中，术语“或”用于指非排它的，使得“A 或 B”包括“A 是、但 B 不是”、“B 是、但 A 不是”和“A 和 B”，除非另外指出。在该文件中，术语“约”用于指大约、接近、几乎是或在等于所述量附近的量。

[0207] 在本文件中，术语“近端”是指离将泪管植入物植入患者中的医师的手相对更近的位置，术语“远端”是指离医师的手相对更远的位置（特别是在将植入物植入患者中的过程中）。

[0208] 在本文件中，术语“水凝胶”用于指吸收材料或其它保留材料（例如，吸附材料），例如超吸收聚合物、水状胶体和吸水的亲水聚合物。在某些实施例中，术语“水凝胶”指处于“干燥的或脱水的”状态的超吸收的聚合物颗粒，更具体地，从不含水到含有小于颗粒重量（例如小于约 5%，按重量计算）的量的水的颗粒。在某些实施例中，术语“水凝胶”也指处于“干燥的或脱水的”状态的超吸收的聚合物（当水凝胶不可膨胀时），且也指它的水合的或膨胀的状态，更具体地，已经吸收了至少它们的重量的水、例如几倍于它们的重量的水的水凝胶。随着水凝胶材料吸收流体，它的尺寸可以增大，且它的形状可以改变，以偏压靠在例如泪小管囊或泪小管壁的至少一部分上。

[0209] 在本文件中，术语“药剂”用于指适合用于医学治疗中的活性剂，例如药用化合物或药物。

[0210] 在本文件中，术语“活性剂”是指对活有机体发挥作用的分子实体。

[0211] 在本文件中，术语“聚合物”是指含有一个或多个重复单元的有机大分子，正如本领域熟知的。“共聚物”是指这样的聚合物，其中包含至少两类重复单元。共聚物可以是嵌段共聚物，其中含有多个同一类重复单元的区段与含有多个第二类重复单元的区段结合。

[0212] 在本文件中，术语“亲水的聚合物”是指可以被水润湿的聚合物，即，不具有排斥水

的表面。亲水的聚合物可以以小的程度吸收水，例如约 0-100wt％的水，但是不会象形成水凝胶的聚合物那样体积极大膨胀。

[0213] 在本文件中，术语“聚氨酯”是指含有通过氨基甲酸酯（即，氨基甲酸酯键 -N-C(O)-O-，其中 N 和 O 原子连接到有机根 (organic radical) 上）共价结合的重复单元的多种聚合物或共聚物。有机根可以是脂族、芳族或混合的；可以含有其它官能团。除了在分子链的末端的根以外，每个根 (radical) 通过 2 个（或多个）氨基甲酸酯基团连接到其它根上。聚氨酯聚合物仅含有氨基甲酸酯 - 型连接重复单元的基团。聚氨酯共聚物，例如聚氨酯 - 有机硅共聚物或聚氨酯 - 碳酸酯共聚物，含有氨基甲酸酯和其它类型的连接重复单元的基团，即，分别是有机硅和碳酸酯型基团。实例包括 AorTech 的 Elast-Eon™（一种聚氨酯 - 有机硅共聚物）、Lubrizol 的 **Tecoflex®**（一种脂族柔性聚氨酯）、Lubrizol 的 **Tecothane®**（一种热塑性的聚氨酯）和 Lubrizol 的 **Carbothane®**（一种聚氨酯 / 聚碳酸酯共聚物）。

[0214] 聚氨酯 - 有机硅共聚物含有聚氨酯链区段和有机硅链区段，正如本领域熟知的。聚氨酯 - 有机硅共聚物的一个实例是“**Pursil®**”，它是加州伯克利的 Polymer Technologies Inc. 的产品，被生产商描述为脂族的热塑性的有机硅聚醚氨基甲酸酯共聚物家族。这些聚合物通过把有机硅与聚醚软段一起掺入聚合物主链而形成，并使用 Surface-Modifying End Groups™(SME) 来终止聚合物链。聚氨酯 - 碳酸酯共聚物含有氨基甲酸酯区段和碳酸酯 (-O-C(O)O-) 区段。聚氨酯 - 碳酸酯共聚物的一个实例是 Carbothane **TPU®** (Lubrizol)。

[0215] “TG-500”和“TG-2000”是由马萨诸塞威尔明顿的 Lubrizol Advanced Materials, Inc. 的 Thermedics Polymer Products 分部生产的形成聚氨酯水凝胶的聚合物。它们被生产商描述为脂族的、基于聚醚的、热塑性的、能形成水凝胶的聚氨酯。这样的形成水凝胶的聚合物可以吸收大于 100wt％、例如高达 500-2000wt％的水，结果物理尺寸膨胀。

[0216] 在所附的权利要求书中，术语“包括”和“其中”用作相应的术语“包含”和“其中”的普通的英语等效短语。而且，在以下的权利要求书中，术语“包括”和“包含”是开放式的，即，包括除了那些在权利要求书中的这种术语之后所列的以外的元件的系统、组件、装置、物品或处理仍然认为是落在权利要求书的范围内。此外，在以下的权利要求书中，术语“第一”、“第二”和“第三”等仅用于标注，而且无意在它们的客体上强加数字要求。

[0217] 上述说明意在是说明性的，而不是限制性的。例如，上述的实施例（或其一个或多个特征）可以彼此结合地使用。例如本领域的普通技术人员在阅读上述说明时可以使用其它的实施方案。而且，在上述详细说明中，多个特征可以一起结成组，以简化本公开。这不应解释为，未声明的公开的特征对于任何权利要求是必需的。反而，本发明的主题可以在于少于特定公开的实施方案的所有特征。因而，以下权利要求在此包含到详细说明中，每个权利要求都立足于其自身作为单独的实施方案。应当参照所附的权利要求以及与这些权利要求等效的全部范围，确定本发明的范围。

[0218] 提供的摘要符合 37C.F.R. § 1.72(b)，以允许读者快速地查明技术公开的性质。应

当顺从如下的理解，该摘要不应当用于解释或限制权利要求的范围或含义。

[0219] 本发明的具体实施方案包括：

[0220] 1. 泪管植入物，其包括：

[0221] 包括第一和第二部分的植入物本体，其大小和形状适合至少部分地插入泪小管中，

[0222] 所述第一部分包含构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物，

[0223] 所述第二部分包含构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物；

[0224] 其中第一和第二生物相容聚合物在第一部分和第二部分之间的接头处黏合。

[0225] 2. 具体实施方案 1 的泪管植入物，其中所述第一生物相容聚合物包含基于氨基甲酸酯的材料。

[0226] 3. 具体实施方案 1 或 2 的泪管植入物，其中所述第一生物相容聚合物包含聚氨酯聚合物或共聚物。

[0227] 4. 具体实施方案 1-3 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含基于氨基甲酸酯的材料。

[0228] 5. 具体实施方案 1-4 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物。

[0229] 6. 具体实施方案 1-5 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含可形成水凝胶的聚氨酯聚合物或共聚物，且其中所述聚合物或共聚物当接触水介质时可以膨胀约 100wt％至约 200wt％。

[0230] 7. 具体实施方案 1-6 中任一项的泪管植入物，其中所述第二生物相容聚合物包含能够在暴露于水介质后膨胀 500-2000wt％的聚氨酯水凝胶。

[0231] 8. 具体实施方案 1-7 中任一项的泪管植入物，其中第一聚合物、第二聚合物或二者包括聚氨酯－有机硅共聚物、聚氨酯－碳酸酯共聚物、脂族聚氨酯、芳族聚氨酯或它们的任意组合。

[0232] 9. 具体实施方案 1-8 中任一项的泪管植入物，另外包括外部包衣或鞘，所述包衣或鞘构造成，当第二聚合物接触水介质时扩张并从而膨胀。

[0233] 10. 具体实施方案 1-9 中任一项的泪管植入物，其中所述第二部分作为包衣安置在所述第一部分的外表面的第一部分上，且其中所述第一部分的外表面的第二部分安置在邻近近端，且无包衣。

[0234] 11. 具体实施方案 1-10 中任一项的泪管植入物，其中所述接头包括中间部件，该部件包含第三生物相容聚合物，所述第三生物相容聚合物构造成黏合第一生物相容聚合物和第二生物相容聚合物，并构造成在接触水介质后比第一聚合物更大程度地膨胀，但是比第二聚合物更少程度地膨胀。

[0235] 12. 具体实施方案 11 的泪管植入物，其中第三聚合物包括聚氨酯聚合物或共聚物、聚氨酯－有机硅共聚物、聚氨酯－碳酸酯共聚物、脂族聚氨酯、芳族聚氨酯或它们的任意组合。

[0236] 13. 具体实施方案 12 的泪管植入物，其中所述第三聚合物构造成吸收约 50％至约

200％的水。

[0237] 14. 具体实施方案 11-13 中任一项的泪管植入物，其中第一生物相容聚合物和第三生物相容聚合物之间的黏合强度、或第二生物相容聚合物和第三生物相容聚合物之间的黏合强度、或两种黏合强度大于第一和第二生物相容聚合物之间的黏合强度。

[0238] 15. 具体实施方案 1-14 中任一项的泪管植入物，其中所述第一部分包含从近端向末端部分延伸的基底部件，所述近端构造成当植入时停靠在泪点处或泪点附近，且具有第一直径，所述末端部分构造成当植入时穿过泪点插入泪小管，且具有小于第一直径的第二直径。

[0239] 16. 具体实施方案 15 的泪管植入物，其中基底部件的形状构造成为第一生物相容聚合物与第二生物相容聚合物的黏合提供足够的表面积，使得当抽出植入物本体时第一部分和第二部分不在泪小管的张力，以及所述第二部分在接触水介质后已经膨胀的情况下在接头处分离。

[0240] 17. 具体实施方案 16 的泪管植入物，其中所述第一部分的表面被化学修饰过或用电离辐射或电子束辐射处理过，以与所述第二部分连接，抵抗在张力下的分离。

[0241] 18. 具体实施方案 15-17 中任一项的泪管植入物，其中所述基底部件包括一个或多个从其外表面伸出的臂部件。

[0242] 19. 具体实施方案 18 的泪管植入物，其中所述一个或多个臂部件中的至少一个相对于基底部件纵轴从侧面伸出。

[0243] 20. 具体实施方案 18 或 19 中任一项的泪管植入物，其中所述一个或多个臂部件具有大于基底部件邻近部分的横断面尺寸。

[0244] 21. 具体实施方案 15-20 中任一项的泪管植入物，其中所述基底部件包括一个或多个空隙，所述空隙的大小能够在偶联后容纳所述第二部分的一部分。

[0245] 22. 具体实施方案 15-21 中任一项的泪管植入物，其中所述第二部分包括可扩张保留部件，该保留部件至少部分地在基底部件上偶联，所述可扩张保留部件构造成在插入泪小管中后通过水介质的吸收而膨胀。

[0246] 23. 具体实施方案 22 的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件基本上包封基底部件。

[0247] 24. 具体实施方案 22 或 23 中任一项的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件包括凝胶，所述凝胶构造成至少部分地符合泪小管的大小和形状。

[0248] 25. 具体实施方案 22-24 中任一项的泪管植入物，其中所述基底部件包括纵轴，且其中所述可扩张保留部件包括至少一个纵向膨胀轴，该轴相对于基底部件纵轴从侧面延伸。

[0249] 26. 具体实施方案 22-25 中任一项的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件构造成至少部分地向泪小管的水平切面延伸。

[0250] 27. 具体实施方案 22-26 中任一项的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件构造成至少部分地向泪小管囊延伸。

[0251] 28. 具体实施方案 1-27 中任一项的泪管植入物，还包括在所述第一部分中包含的第一活性剂的第一供体，所述第一供体构造成提供第一活性剂向眼的释放。

[0252] 29. 具体实施方案 28 的泪管植入物，其中所述第一部分包括从所述第一部分的近

端向内延伸的腔，所述腔包含第一供体，以提供第一活性剂向眼的释放。

[0253] 30. 具体实施方案 28 或 29 的泪管植入物，其中所述第一供体包括固体基质，所述固体基质包含有机硅和第一活性剂的混合物。

[0254] 31. 具体实施方案 28-30 中任一项的泪管植入物，其中所述第一供体分散在第一聚合物内。

[0255] 32. 具体实施方案 28-31 中任一项的泪管植入物，其中所述第一供体包括在第一部分近端附近的至少一个暴露的表面，以提供第一活性剂向眼的释放。

[0256] 33. 具体实施方案 32 的泪管植入物，其中所述至少一个暴露的表面位于第一部分近端上面，使得第一供体至少部分地伸到植入物本体外面。

[0257] 34. 具体实施方案 28-33 中任一项的泪管植入物，还包括在所述第二部分中包含的第二活性剂的第二供体，所述第二供体构造成在接触水介质后提供第二活性剂向泪小管壁或鼻泪系统之一或二者的释放。

[0258] 35. 具体实施方案 28-34 中任一项的泪管植入物，其中所述第一或第二活性剂包括抗青光眼药、抗微生物剂、皮质类固醇或其它抗炎药、解充血药、预防或修饰变应性应答的药剂、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药、扩瞳药、或它们的组合。

[0259] 36. 具体实施方案 35 的泪管植入物，其中所述抗青光眼药包含肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂、全身的或局部的碳酸酐酶抑制剂、前列腺素或降血压脂质、或它们的组合。

[0260] 37. 具体实施方案 36 的泪管植入物，其中所述前列腺素包括比马前列腺素、曲伏前列腺素、或拉坦前列腺素、或它们的组合。

[0261] 38. 具体实施方案 35 的泪管植入物，其中所述抗微生物剂包括抗生素、四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺胺类药、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠、抗真菌药、两性霉素 B、咪康唑、抗病毒药、碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、丙氧鸟苷、或干扰素、或它们的组合。

[0262] 39. 具体实施方案 35 的泪管植入物，其中所述皮质类固醇或其它抗炎药包含环孢菌素、氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松、地塞米松 21- 磷酸盐、氟轻松、甲羟松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松龙 21- 磷酸盐、醋酸泼尼松龙、氟米龙、倍他米松、曲安西龙、曲安奈德、可的松、对氟米松、非甾体抗炎药、水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康吲哚美辛、布洛芬、萘可普、吡罗昔康、萘丁美酮、酮咯酸、溴芬酸、奈帕芬胺、或舒洛芬、或它们的组合。

[0263] 40. 具体实施方案 35 的泪管植入物，其中所述解充血药包括血管收缩药、去氧肾上腺素、萘甲唑啉、或四氢唑啉、或它们的组合。

[0264] 41. 具体实施方案 35 的泪管植入物，其中所述预防或修饰变应性应答的药剂包括抗组织胺药、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂、环孢菌素、或它们的组合。

[0265] 42. 具体实施方案 1-41 中任一项的泪管植入物，其中所述第一部分的中间区段包括偶联空隙和偶联臂，所述偶联臂的大小和形状适合锁定在偶联空隙内。

[0266] 43. 具体实施方案 1-42 中任一项的泪管植入物，其中所述植入物本体当植入人受

试者中时是生物不可降解的。

[0267] 44. 具体实施方案 1-43 中任一项的泪管植入物，包括附加到第一部分近端上的侧向突出物，所述侧向突出物的大小和形状构造成，当所述第一部分的末端置于泪小管内时停靠在泪点外面。

[0268] 45. 具体实施方案 1-44 中任一项的泪管植入物，其中所述植入物本体的物理形状包括基本上圆柱形或圆锥形区域。

[0269] 46. 试剂盒，包含具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物，和关于使用所述泪管植入物治疗眼病的说明书。

[0270] 47. 制备具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物的方法，其包括，使用聚氨酯聚合物或共聚物的熔化物。

[0271] 48. 制备具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物的方法，其包括，分别使用第一聚合物的熔化物、第二聚合物的熔化物或两种聚合物的熔化物，注射成型所述第一部分、所述第二部分或二者。

[0272] 49. 制备具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物的方法，其包括，分别使用第一聚合物的熔化物、第二聚合物的熔化物或两种聚合物的熔化物，注射成型所述第一部分、所述第二部分或二者，其中中间部件作为第一部分和第二部分之间的熔化物予以安置。

[0273] 50. 泪管植入物，其包括：

[0274] 大小适合至少部分地穿过泪点且至少部分地位于泪小管内的单一植入物本体，该植入物本体从近端部分向末端部分延伸，所述近端部分包括腔，所述末端部分包括基底部件，该基底部件的直径小于近端部分的直径；

[0275] 包括在所述腔中的药物供体，所述药物供体构造成提供第一活性剂向眼的释放；和

[0276] 至少部分地在基底部件上偶联的可扩张保留部件，该可扩张保留部件包含脱水的材料，该材料可水合水介质，以从第一直径膨胀至大于该第一直径的第二直径。

[0277] 51. 具体实施方案 50 的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件完全包封基底部件。

[0278] 52. 具体实施方案 50 或 51 中任一项的泪管植入物，其中所述植入物本体包含基于氨基甲酸酯的材料。

[0279] 53. 具体实施方案 50-52 中任一项的泪管植入物，其另外包括，包含在可扩张保留部件中的第二活性剂，所述可扩张保留部件构造成在接触水介质后提供第二活性剂的释放。

[0280] 54. 具体实施方案 50-53 中任一项的泪管植入物，其中所述基底部件包括一个或多个从其外表面侧面地伸出的臂部件。

[0281] 55. 具体实施方案 50-54 中任一项的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件包含基于氨基甲酸酯的水凝胶材料。

[0282] 56. 具体实施方案 50-55 中任一项的泪管植入物，其中所述可扩张保留部件的第二直径构造成比可扩张保留部件的第一直径大至少约 5 倍。

[0283] 57. 具体实施方案 50-56 中任一项的泪管植入物，其中所述基底部件的长度是植入物本体总长度的至少约 1/3。

[0284] 58. 具体实施方案 50-57 中任一项的泪管植入物，其中所述基底部件的长度是植入物本体总长度的至少约 1/2。

[0285] 59. 试剂盒，其包含具体实施方案 50-58 中任一项的泪管植入物，和关于使用所述泪管植入物治疗眼病的说明书。

[0286] 60. 一种方法，其包括 ：

[0287] 形成包括第一和第二部分的植入物本体，其大小适合至少部分地插入泪小管中，包括

[0288] 用构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物形成所述第一部分，和

[0289] 用构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物形成所述第二部分 ；和

[0290] 在第一部分和第二部分之间的接头处偶联第一和第二生物相容聚合物。

[0291] 61. 具体实施方案 60 的方法，其另外包括，在所述第一和第二部分之间安置中间部件，该部件包含第三生物相容聚合物，所述第三生物相容聚合物构造成，在第一个表面上黏合第一生物相容聚合物，且在第二个表面上黏合第二生物相容聚合物。

[0292] 62. 具体实施方案 60 或 61 中任一项的方法，其中形成所述第一部分包括形成从近端向末端部分延伸的基底部件，所述近端构造成当植入时停靠在泪点处或泪点附近，所述末端部分构造成当植入时穿过泪点插入泪小管，包括形成一个或多个从基底部件外表面伸出的臂部件。

[0293] 63. 具体实施方案 62 的方法，其中黏合第一和第二生物相容聚合物包括将可扩张保留部件至少部分地偶联到基底部件上，从而在插入泪小管后可扩张保留部件的外表面可以吸收水介质。

[0294] 64. 具体实施方案 63 的方法，其中将可扩张保留部件至少部分地偶联到基底部件上包括用可扩张保留部件完全包围基底部件。

[0295] 65. 具体实施方案 60-64 中任一项的方法，还包括在所述第一部分中提供第一活性剂的第一供体，该第一供体构造成提供第一活性剂向眼的释放。

[0296] 66. 具体实施方案 60-65 中任一项的方法，其中从聚合物形成所述第一和第二部分包括从基于氨基甲酸酯的材料形成单一植入物本体。

[0297] 67. 具体实施方案 63-66 中任一项的方法任选地包括，将中间部件安置在基底部件的外表面和可扩张保留部件的内表面之间，所述中间部件构造成吸收比所述第二部分的聚合物更大量的流体，但是吸收比可扩张保留部件的可膨胀聚合物更少的流体。

[0298] 68. 具体实施方案 60-67 中任一项的方法，其中形成植入物本体包括形成从所述第一部分的近端向内延伸的腔，包括将所述腔构造成包含药物供体，并把药物供体的至少一个暴露的表面放置在近端附近。

[0299] 69. 具体实施方案 68 的方法，其中把药物供体的至少一个暴露的表面放置在近端附近包括把至少一个暴露的表面放置在近端上面，使得第一供体至少部分地伸到植入物本体外面。

[0300] 70. 具体实施方案 63-69 中任一项的方法，其中形成包括基底部件的第二部分包括形成一个或多个从基底部件外表面侧面地伸出的臂部件，从而增加用于偶联可扩张保留

部件的表面积。

[0301] 71. 具体实施方案 63-70 中任一项的方法，其中偶联可扩张保留部件包括在基底部件上模塑基于氨基甲酸酯的水凝胶。

[0302] 72. 具体实施方案 63-71 中任一项的方法，其中偶联可扩张保留部件包括用基于氨基甲酸酯的水凝胶浸涂基底部件。

[0303] 73. 具体实施方案 63-72 中任一项的方法，其中偶联可扩张保留部件包括在基底部件外表面上安置水凝胶套筒。

[0304] 74. 治疗具有眼病症的受试者的方法，该方法包括：

[0305] 将泪管植入物插入至少一个泪小管，所述泪管植入物包括：

[0306] 包括第一和第二部分的植入物本体，其大小和形状适合至少部分地插入泪小管中，

[0307] 所述第一部分包含构造成当接触水介质时膨胀小于 100wt％的第一生物相容聚合物，

[0308] 所述第二部分包含构造成当接触水介质时膨胀大于 100wt％的第二生物相容聚合物；

[0309] 其中第一和第二生物相容聚合物在第一部分和第二部分之间的接头处黏合。

[0310] 75. 具体实施方案 74 的方法，其中插入泪管植入物包括穿过泪点部分地插入植入物本体，直到从第一部分近端侧面地伸出的可去除的突出物位于泪点外侧且与之邻近。

[0311] 76. 具体实施方案 74 或 75 中任一项的方法，其中插入泪管植入物包括将包含在所述第一部分中的活性剂供体放置在受试者的眼附近。

[0312] 77. 具体实施方案 76 的方法，其中所述活性剂用于治疗青光眼病或季节性变态反应中的至少一种。

[0313] 78. 具体实施方案 76 或 77 的方法，其中释放活性剂的时间段包括至少 1 周、至少 1 个月、或至少 3 个月。

[0314] 79. 具体实施方案 74-78 中任一项的方法，包括从泪点取出插入的植入物本体。

[0315] 80. 具体实施方案 79 的方法，包括在间隔一段时间后，用包含活性剂供体的第二个泪管植入物替换已经取出的泪管植入物。

[0316] 81. 具体实施方案 80 的方法，其中重复替换泪管植入物，直到受试者不再需要治疗。

[0317] 82. 向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物或通过具体实施方案 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管中，其中所述植入物包含分散在其中的药物，放置植入物使其接触水介质且植入物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使药物在一段时间内从植入物释放进眼或周围组织或二者。

[0318] 83. 向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物或通过具体实施方案 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管，其中所述植入物包含在其中分散有药物的释放药物的插入物，放置植入物使其接触水介质

且植入物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使药物在一段时间内从释放药物的插入物释放进眼或周围组织或二者。

[0319] 84. 向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物或通过具体实施方案 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管，其中所述第一部分包含分散在其中的活性物质，放置第二聚合物使其接触水介质且第二聚合物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使生物活性剂在一段时间内从第一聚合物释放进眼或周围组织或二者。

[0320] 85. 向具有在医学上指示施用药物进行治疗的病症的患者的眼或周围组织或二者施用药物来治疗所述病症的方法，包括将具体实施方案 1-45 中任一项的泪管植入物或通过具体实施方案 47-49 中任一项的方法形成的泪管植入物插入需要治疗的患者的泪小管，其中所述第一部分包含在其中分散有活性物质的释放药物的插入物，放置第二聚合物使其接触水介质且第二聚合物经历膨胀，以把植入物固定在泪小管内，并使生物活性剂在一段时间内从释放药物的插入物释放进眼或周围组织或二者。

[0321] 86. 具体实施方案 82-85 中任一项的方法，其中所述时间段是约 1 周至约 6 个月。

[0322] 87. 具体实施方案 82-86 中任一项的方法，其中所述药物包括抗青光眼药、抗微生物剂、皮质类固醇或其它抗炎药、解充血药、预防或修饰变应性应答的药剂、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药、扩瞳药、或它们的组合。

[0323] 88. 具体实施方案 87 的方法，其中所述抗青光眼药包含肾上腺素能激动剂、肾上腺素能拮抗剂、全身的或局部的碳酸酐酶抑制剂、前列腺素、或降血压脂质、或它们的组合。

[0324] 89. 具体实施方案 88 的方法，其中所述前列腺素包括比马前列腺素、曲伏前列腺素、或拉坦前列腺素、或它们的组合。

[0325] 90. 具体实施方案 82-89 中任一项的方法，其中所述药物适用于治疗具有开角型青光眼或高眼压症的人的高眼压 / 眼内压。

[0326] 91. 具体实施方案 87 的方法，其中所述抗微生物剂包括抗生素、四环素、金霉素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺胺类药、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠、抗真菌药、两性霉素 B、咪康唑、抗病毒药、碘苷三氟胸苷、阿昔洛韦、丙氧鸟苷、或干扰素、或它们的组合。

[0327] 92. 具体实施方案 87 的方法，其中所述皮质类固醇或其它抗炎药包括环孢菌素、氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松、地塞米松 21- 磷酸盐、氟轻松、甲羟松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松龙 21- 磷酸盐、醋酸泼尼松龙、氟米龙、倍他米松、曲安西龙、曲安奈德、可的松、对氟米松、非甾体抗炎药、水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康吲哚美辛、布洛芬、萘可普、吡罗昔康、萘丁美酮、酮咯酸、溴芬酸、奈帕芬胺、或舒洛芬、或它们的组合。

[0328] 93. 具体实施方案 87 的方法，其中所述解充血药包括血管收缩药、去氧肾上腺素、萘甲唑啉、或四氢唑啉、或它们的组合。

[0329] 94. 具体实施方案 87 的方法，其中所述预防或修饰变应性应答的药剂包括抗组织胺药、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE 抑制剂、免疫调节剂、环孢菌素、或它们的组

合。

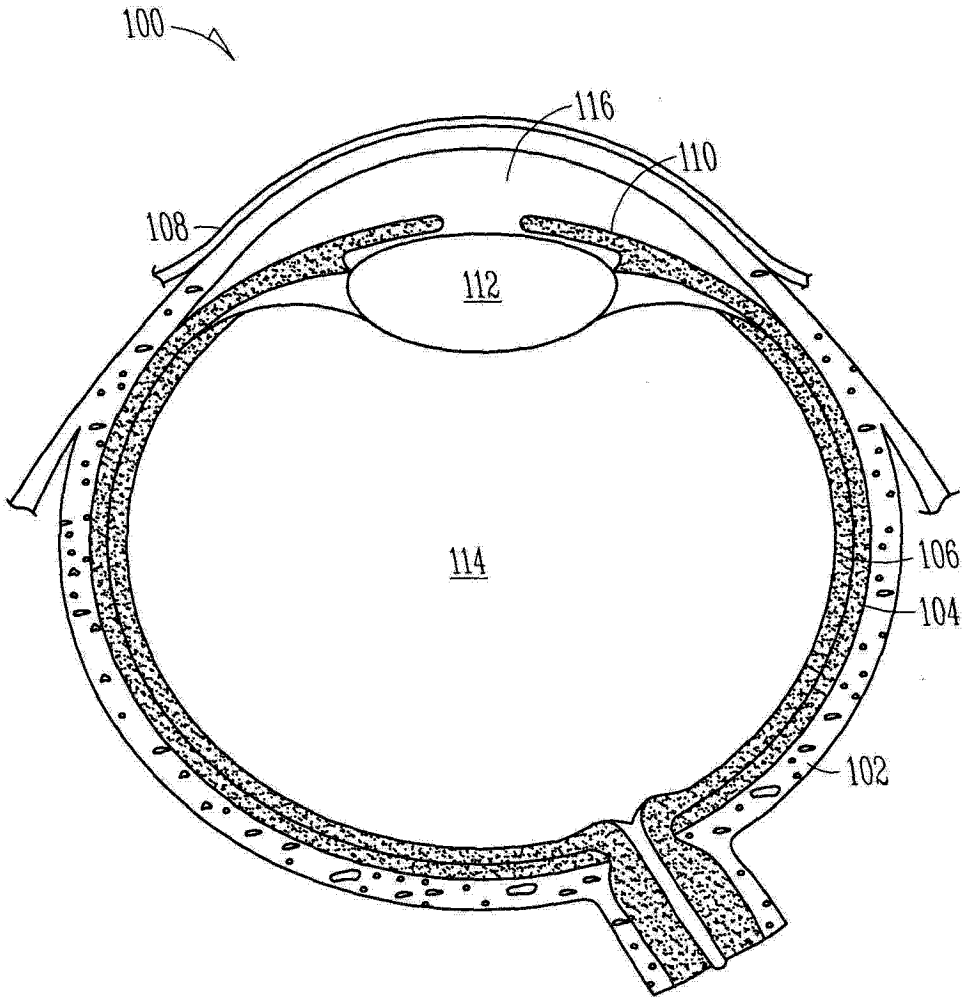


图 1

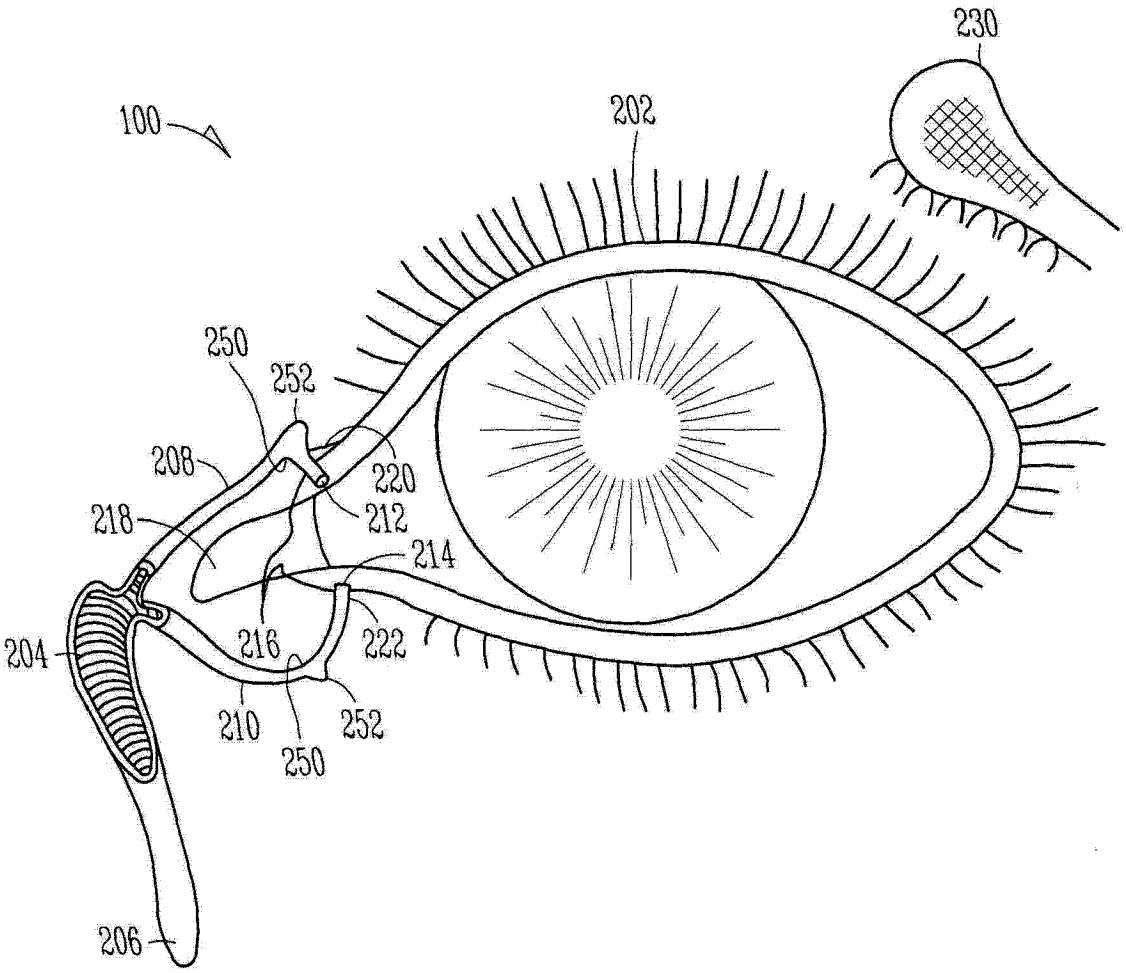

100
202
230
250
252
208
220
218
212
214
204
216
222
210
252
250
206

图 2

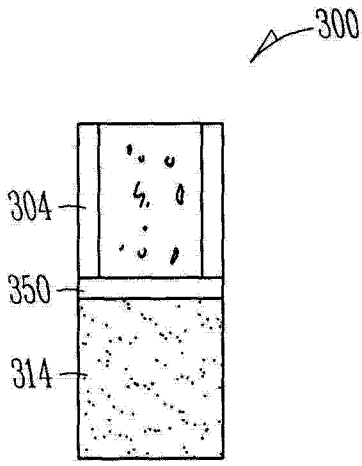

300
304
350
314

图 3

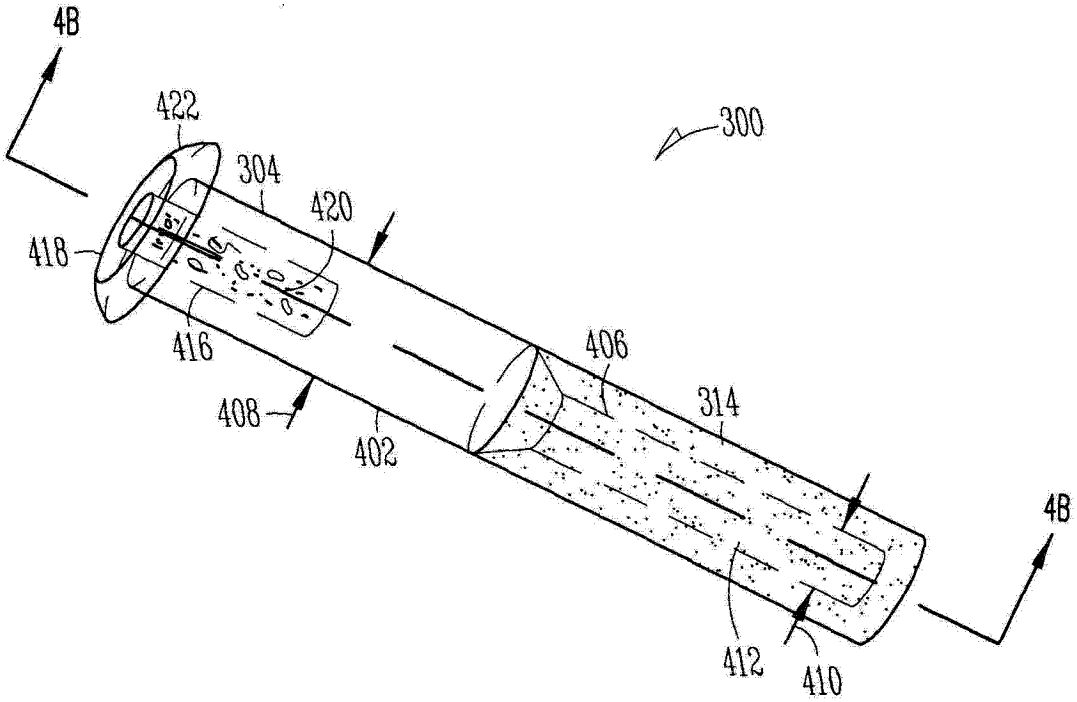

4B
422
300
304
420
418
406
416
314
408
402
4B
412
410

图 4A

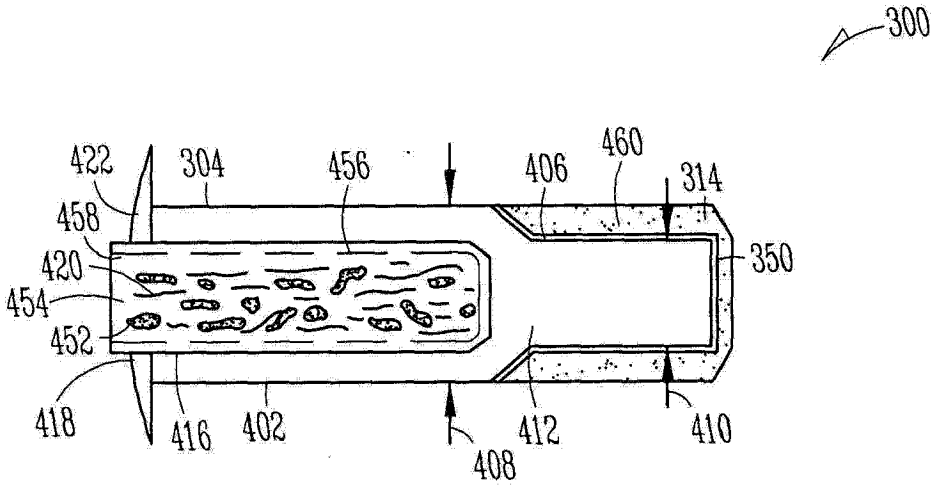

300
422
304
456
406
460
314
458
350
420
454
452
418
416
402
412
410
408

图 4B

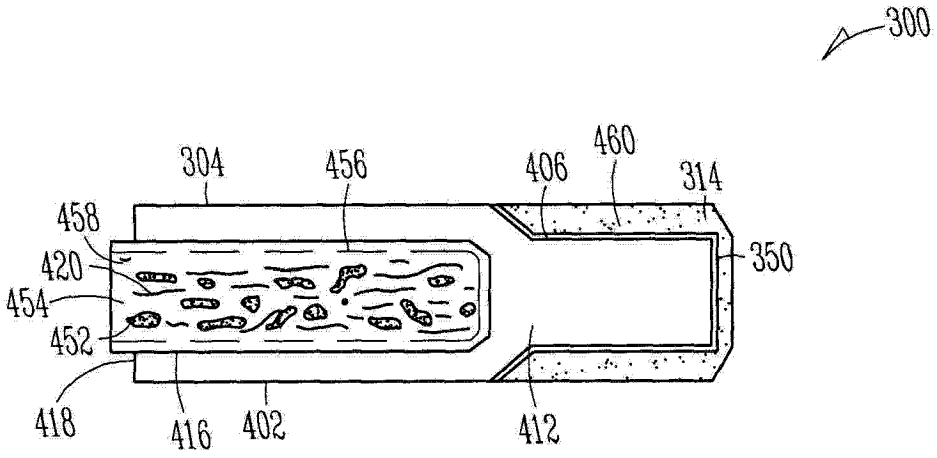

300
304
456
406
460
314
458
420
454
452
350
418
416
402
412

图 4C

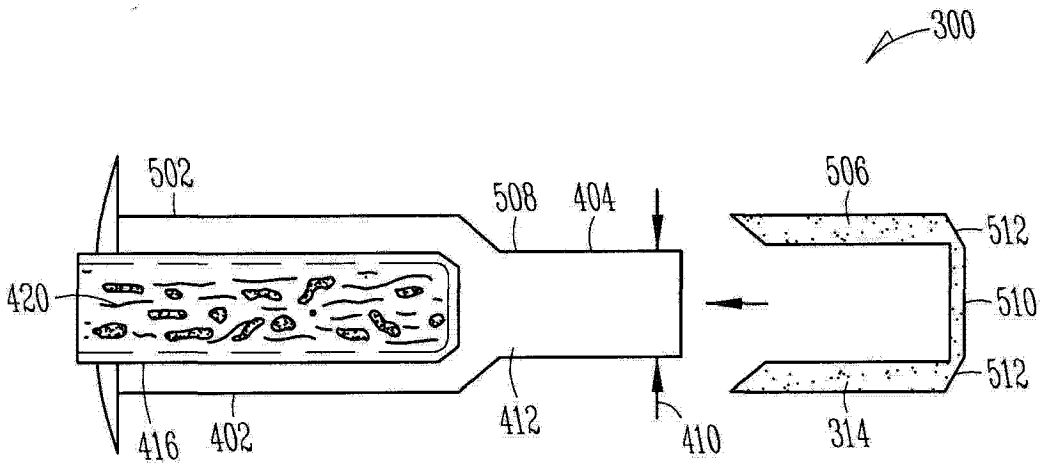

300
502
508
404
506
512
420
510
512
416
402
412
410
314

图 5

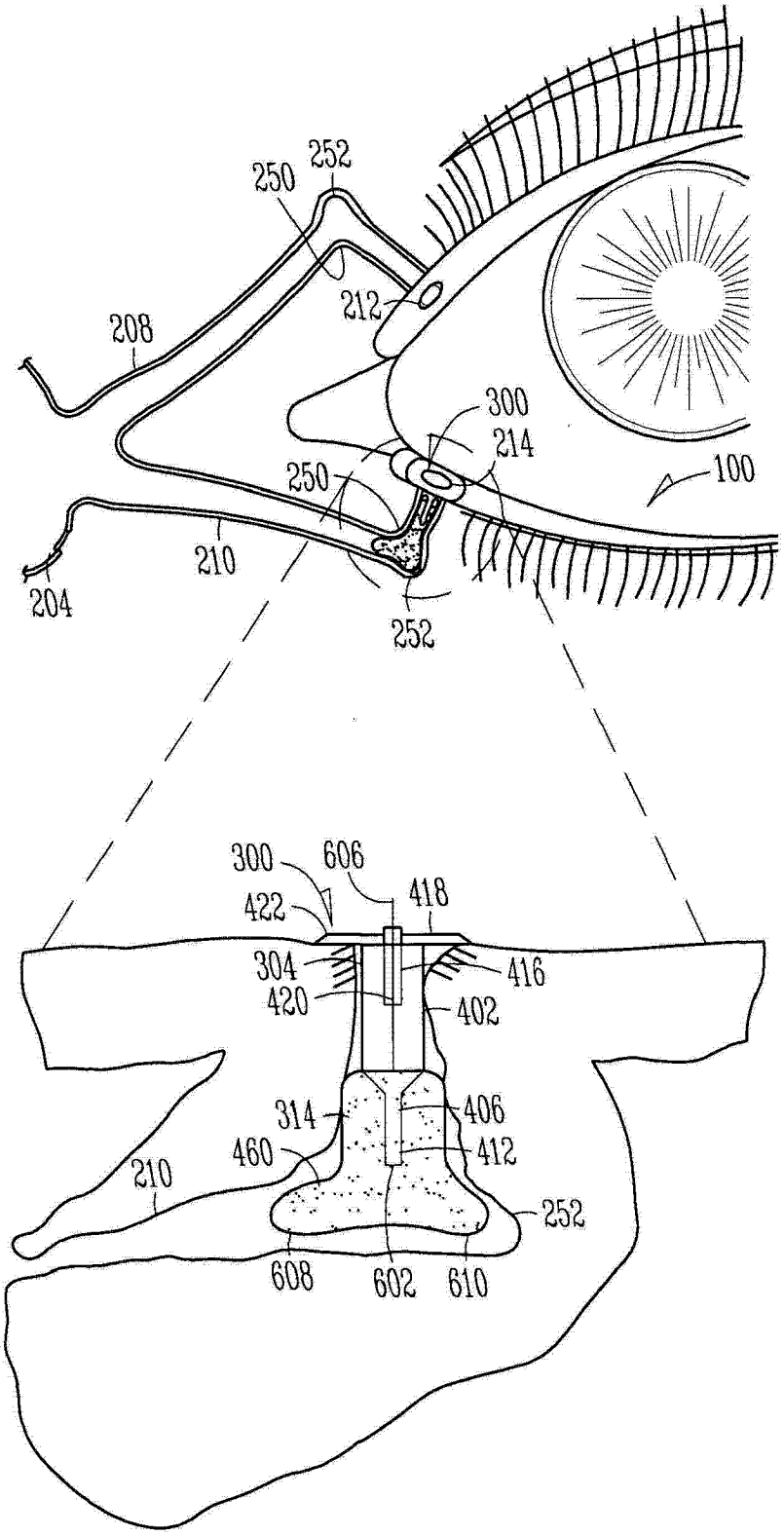

250
252
212
208
300
214
100
250
210
204
252
300
606
418
422
304
416
420
402
314
406
460
412
210
252
608
602
610

图 6

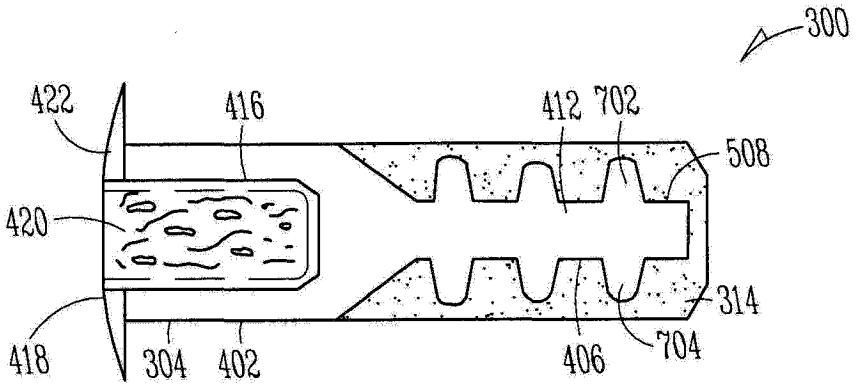

300
422
416
412
702
508
420
314
418
304
402
406
704

图 7A

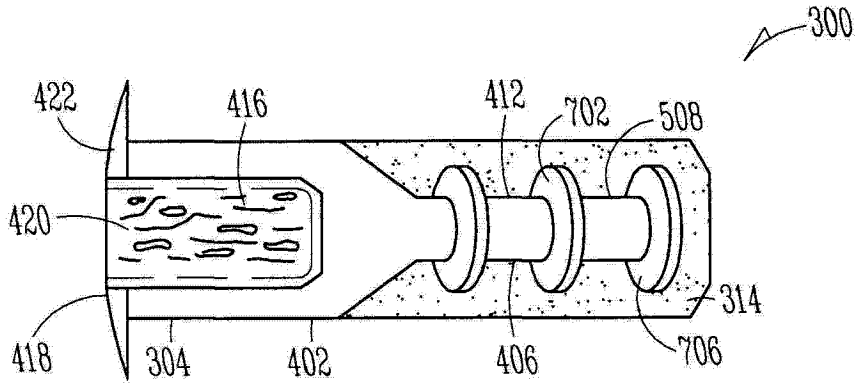

300
422
416
412
702
508
420
314
418
304
402
406
706

图 7B

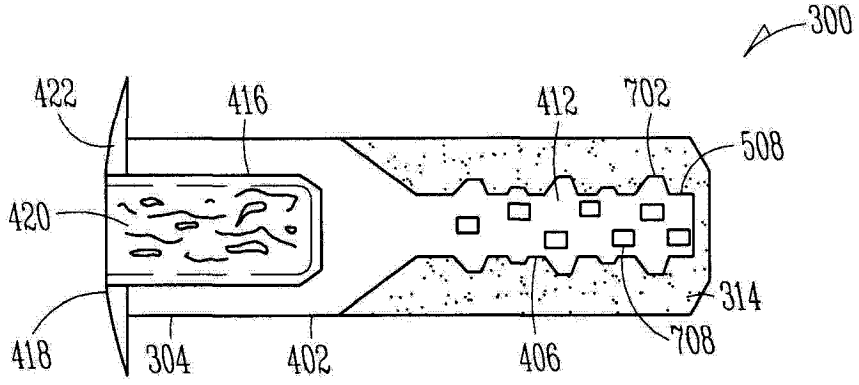

300
422
416
412
702
508
420
314
418
304
402
406
708

图 7C

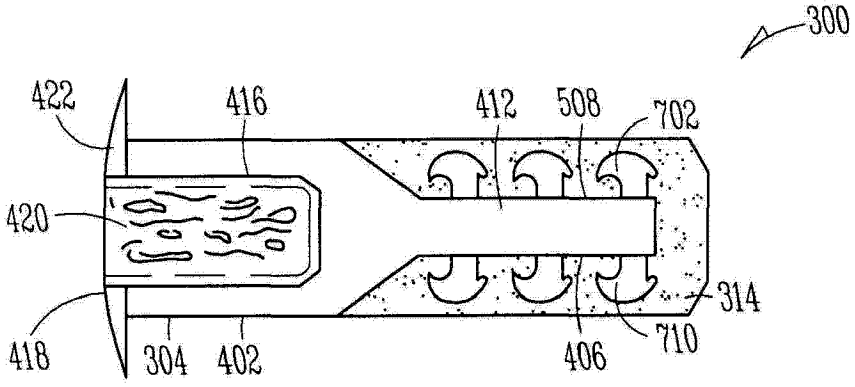

300
422
416
412
508
702
420
314
418
304
402
406
710

图 7D

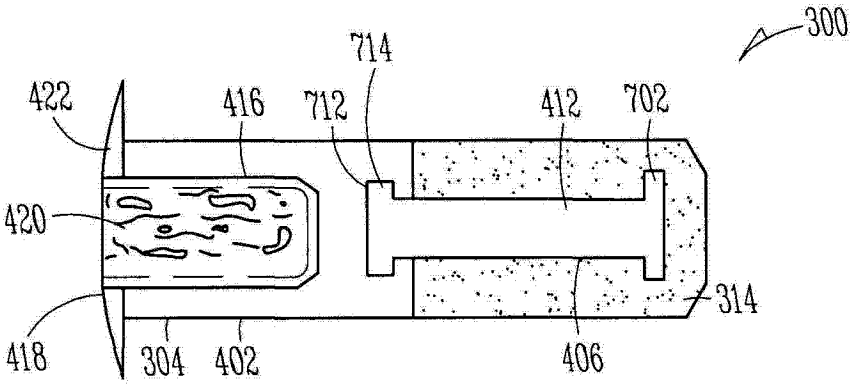

300
714
422
416
712
412
702
420
314
418
304
402
406

图 7E

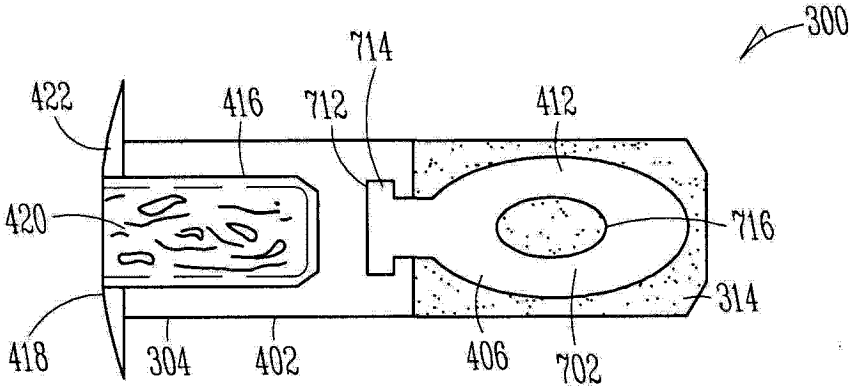

300
714
422
416
712
412
420
716
314
418
304
402
406
702

图 7F

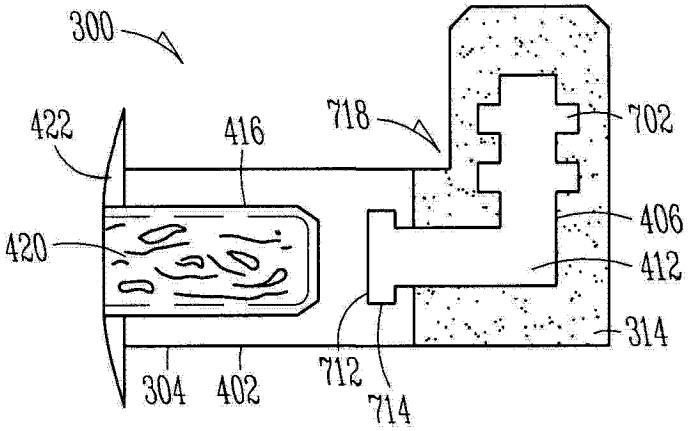

300
422
416
718
702
406
420
412
314
712
304
402
714

图 7G

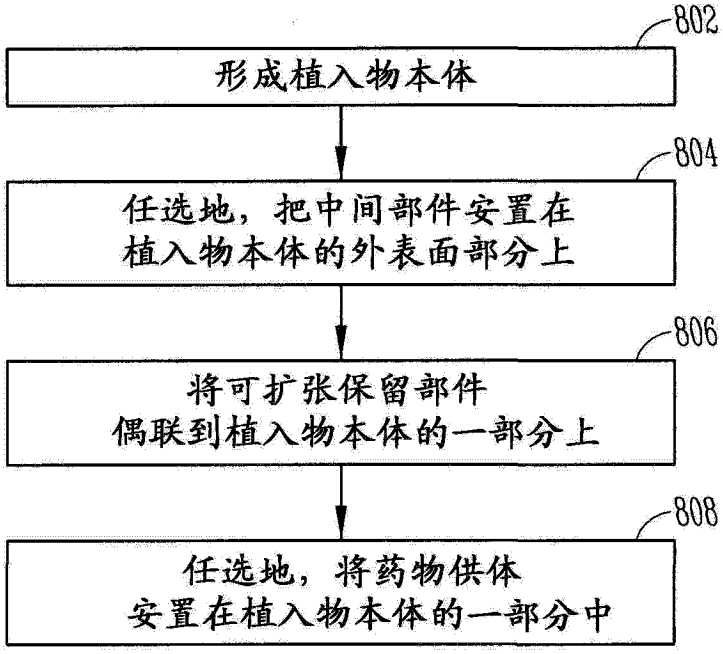
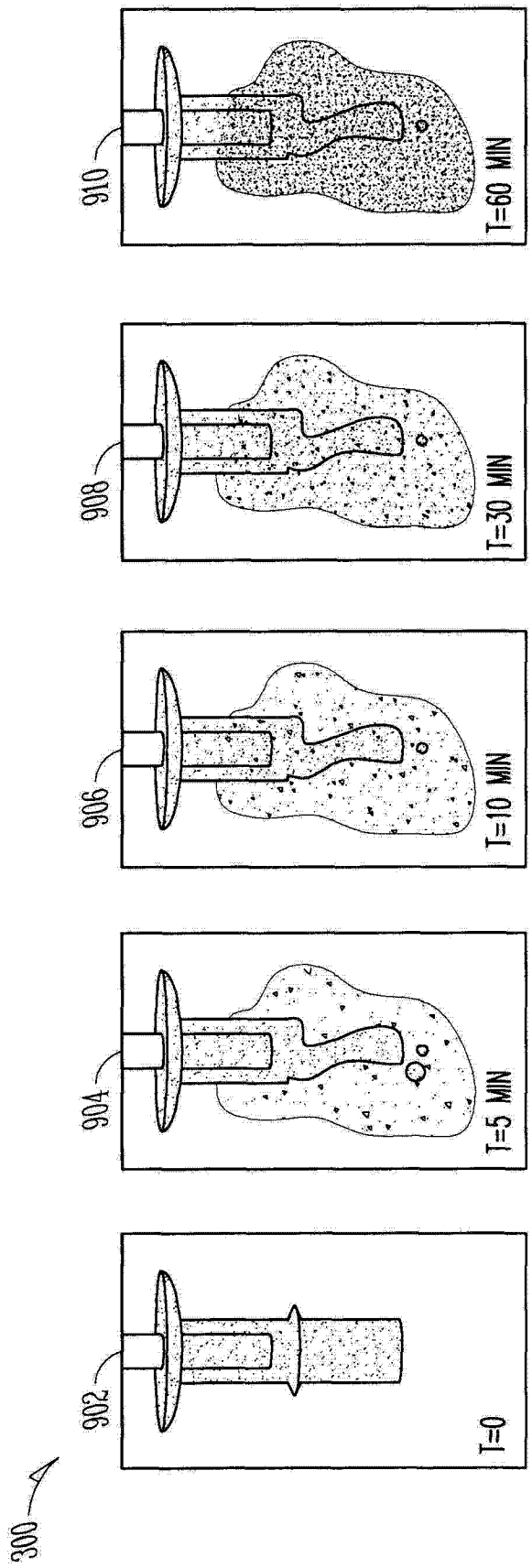

802
形成植入物本体
804
任选地，把中间部件安置在
植入物本体的外表面部分上
806
将可扩张保留部件
偶联到植入物本体的一部分上
808
任选地，将药物供体
安置在植入物本体的一部分中

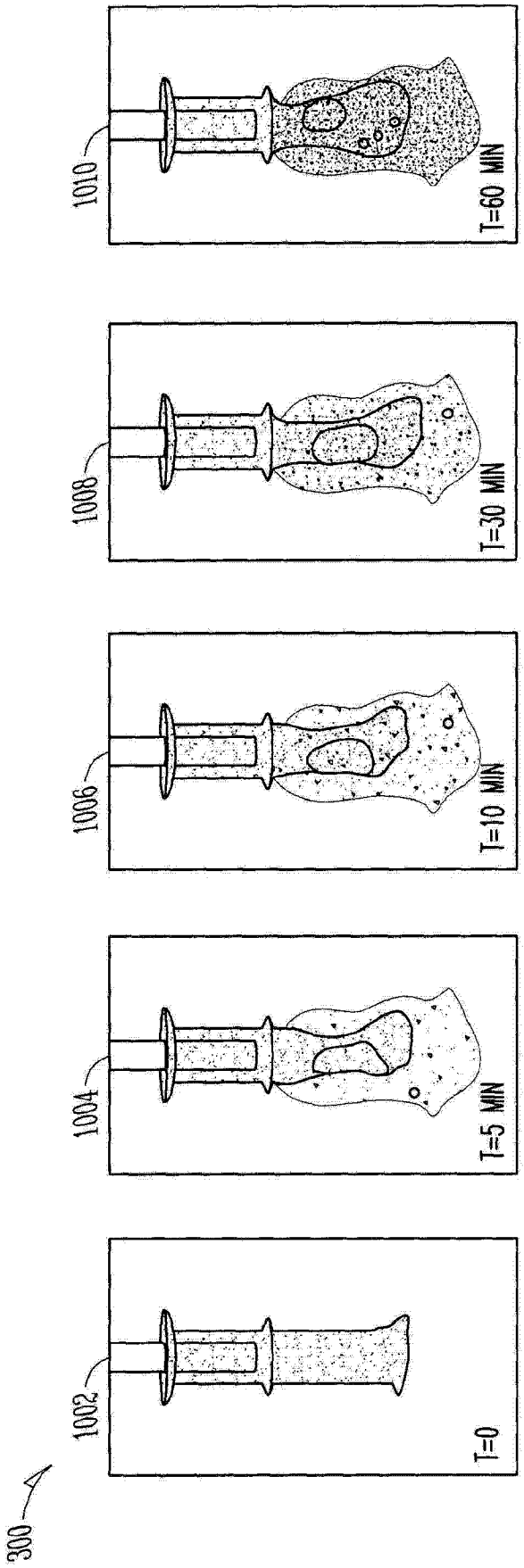
图 8



912

样品	0 MIN	2 MIN	5 MIN	10 MIN	30 MIN	60 MIN	24 HR
直径（MM）	0.55	0.88	1.03	1.06	1.15	1.23	1.31
尺寸变化	1.00	1.60	1.87	1.93	2.09	2.24	2.38

图 9



1012

样品	0 MIN	2 MIN	5 MIN	10 MIN	30 MIN	60 MIN	24 HR
直径（MM）	0.58	0.84	0.99	0.98	1.13	1.17	1.24
尺寸变化	1.00	1.45	1.71	1.69	1.95	2.02	2.14

图 10

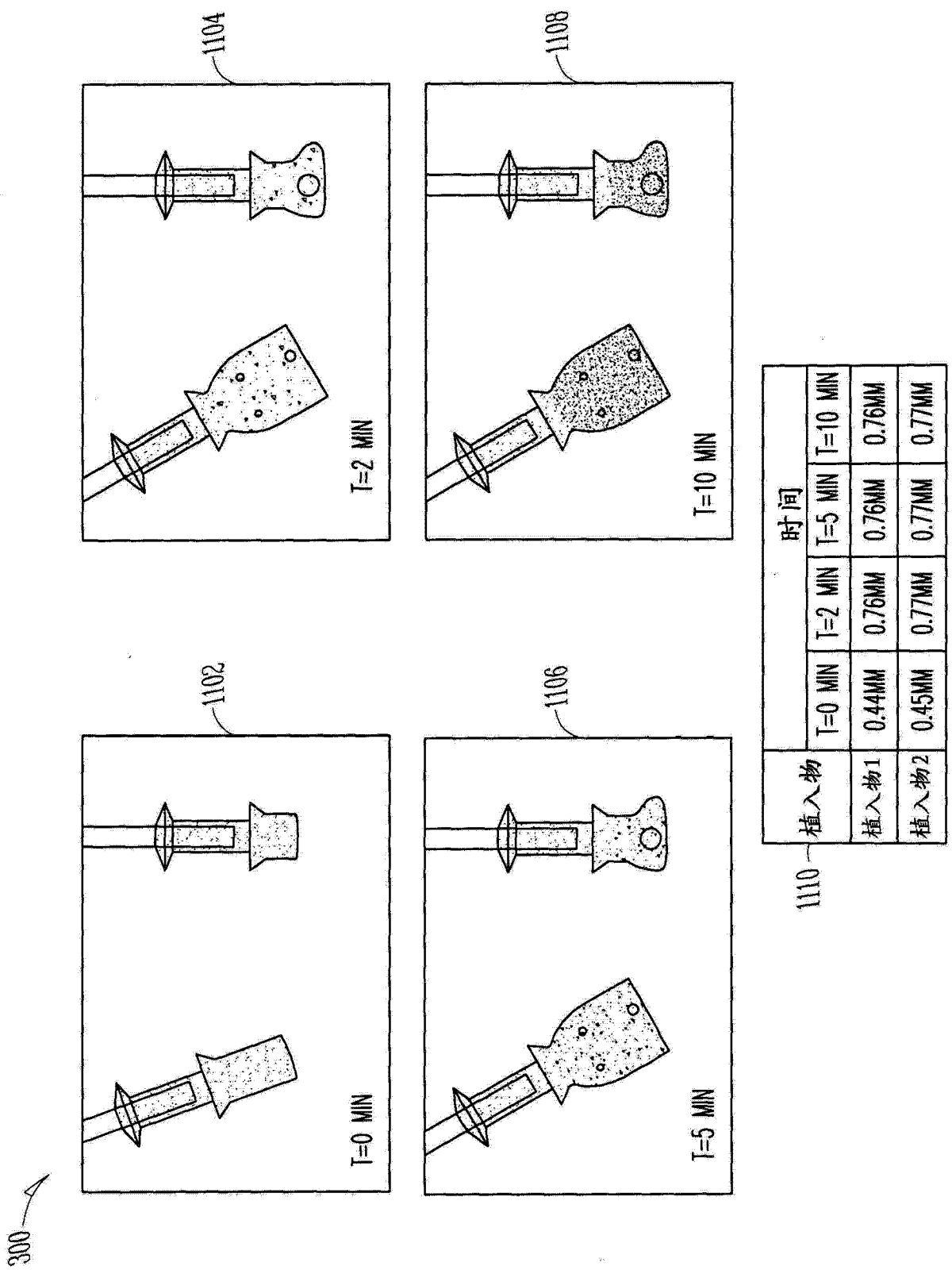

1104
T=2 MIN
1108
T=10 MIN
1102
T=0 MIN
1106
T=5 MIN
300
1110
植入物
时间
T=0 MIN
T=2 MIN
T=5 MIN
T=10 MIN
植入物1
0.44MM
0.76MM
0.76MM
0.76MM
植入物2
0.45MM
0.77MM
0.77MM
0.77MM

图 11

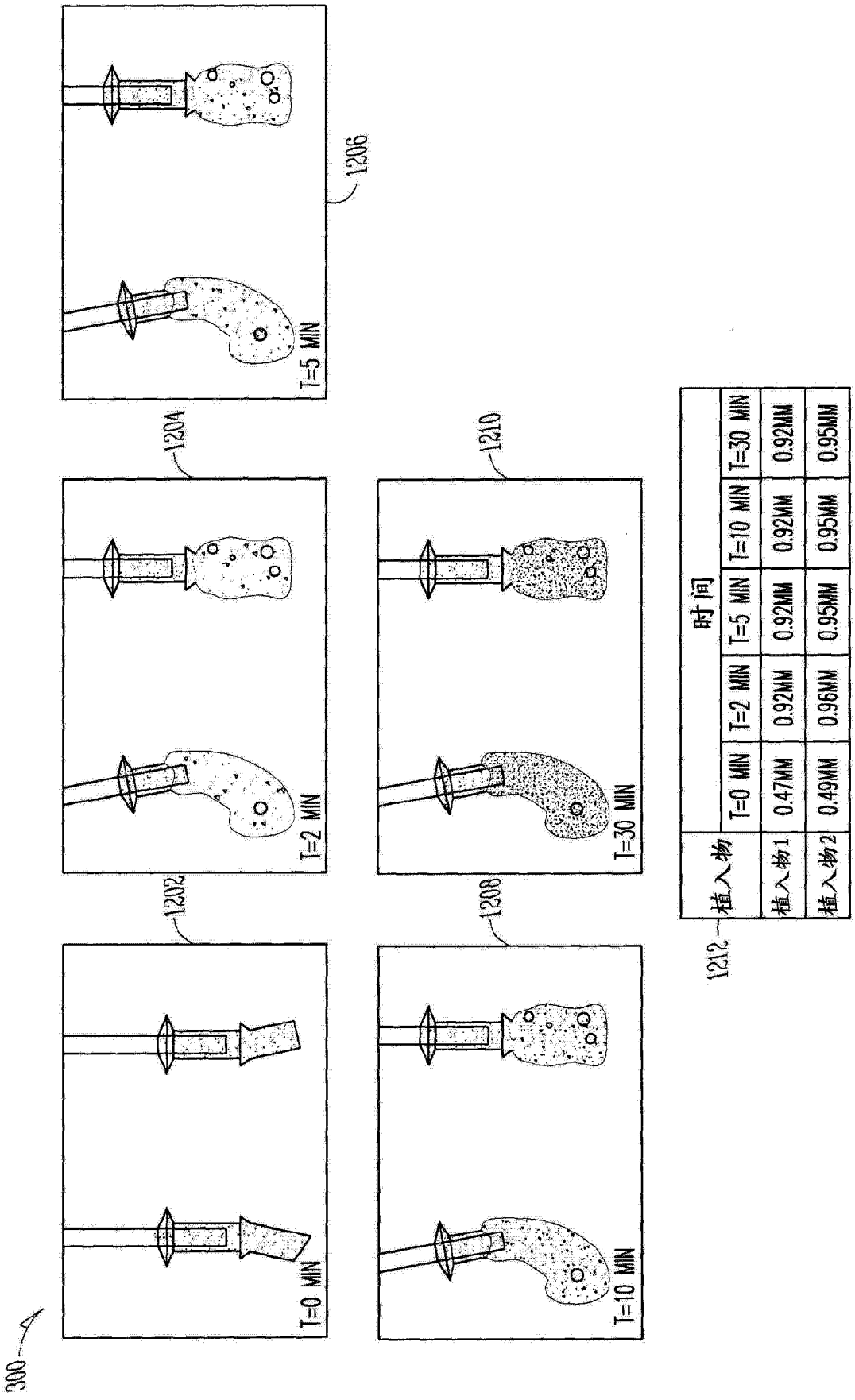

300
T=0 MIN
1202
T=2 MIN
1204
T=5 MIN
1206
T=10 MIN
1208
T=30 MIN
1210
1212
植入物
时间
T=0 MIN
T=2 MIN
T=5 MIN
T=10 MIN
T=30 MIN
植入物1
0.47MM
0.92MM
0.92MM
0.92MM
0.92MM
植入物2
0.49MM
0.96MM
0.95MM
0.95MM
0.95MM

图 12