

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61F 9/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780045635.1

[43] 公开日 2009 年 10 月 21 日

[11] 公开号 CN 101563051A

[22] 申请日 2007.11.8

[21] 申请号 200780045635.1

[30] 优先权

[32] 2006.12.18 [33] US [31] 60/858,143

[86] 国际申请 PCT/US2007/084009 2007.11.8

[87] 国际公布 WO2008/076544 英 2008.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.10

[71] 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 B·阿斯加里恩 M·A·乔罕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

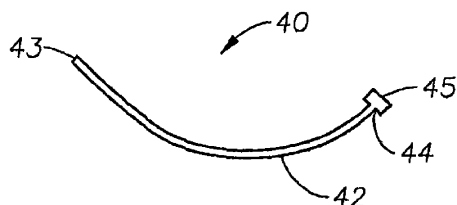
权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 4 页

[54] 发明名称

眼用药物递送的装置与方法

[57] 摘要

公开了眼用药物递送装置(40)，其包含具有近端(45)和远端(43)的体部(42)，其中所述的体部包括苯乙烯弹性体骨架和与骨架接触的药物。还公开了在个体中治疗或预防眼睛疾病的方法，该方法涉及用包含具有近端和远端的体部的眼用药物递送装置接触眼睛，其中所述的体部包含苯乙烯弹性体骨架和与骨架接触的药物，其中所述的药物从装置的释放在用所述的装置与个体的眼睛接触之后的一段时间发生。



1. 眼用药物递送装置，其包含：

在个体的眼近处插入个体的装配的体部，该体部包括苯乙烯弹性体骨架；
和

与骨架接触的药物。

2. 权利要求1的装置，其中所述的体部包括直线形状的部分。

3. 权利要求1的装置，其中所述的体部具有非直线的形状。

4. 权利要求1的装置，其中所述的体部包括翼缘形状的近端。

5. 权利要求4的装置，其中所述的翼缘形状的近端包括一个或多个将所述装置缝合到眼上的孔。

6. 权利要求1的装置，其中所述的体部具有约5mm至约40mm的长度。

7. 权利要求5的装置，其中所述的体部具有约10mm至约30mm的长度。

8. 权利要求6的装置，其中所述的体部具有约0.1mm至约5mm的直径。

9. 权利要求1的装置，其中所述的苯乙烯弹性体骨架包含选自以下的共聚物：苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物（SIS）、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物（SBS）、苯乙烯-异戊二烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物（SIBS）、苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯嵌段共聚物（SEBS）、和苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物（SEPS）。

10. 权利要求9的装置，其中所述的苯乙烯弹性体骨架为SIBS。

11. 权利要求1的装置，其中所述的药物选自抗血管生成药、抗青光眼药、抗感染药、非甾体抗炎药、生长因子、免疫抑制药和抗过敏药。

12. 权利要求11的装置，其中所述的活性剂为抗血管生成药。

13. 权利要求12的装置，其中所述的抗血管生成药为醋酸阿奈可他、4,9(11)-孕甾二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮、贝伐单抗、雷珠单抗、培加他尼、或受体酪氨酸激酶抑制剂（RTKi）。

14. 在个体中治疗或预防眼睛疾病的方法，其包括：

用眼用药物递送装置接触个体的眼睛，眼用药物递送装置包括：

在眼近处将装配的体部插入个体，该体部包括苯乙烯弹性体骨架；和与骨架接触的药物；

其中所述的药物在接触后的一段时间从所述的装置释放。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述的苯乙烯弹性体骨架包含选自以下的共聚物：苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物（SIS）、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物（SBS）、苯乙烯-异戊二烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物（SIBS）、苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯嵌段共聚物（SEBS）、和苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物（SEPS）。

16. 权利要求 14 的方法，其中所述的个体是人类。

17. 权利要求 14 的方法，其中所述的眼睛疾病选自老年性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、慢性青光眼、视网膜脱落、镰状红细胞性视网膜病变、视网膜新血管形成、视网膜下新血管形成；虹膜红变症、视网膜炎、脉络膜炎、后葡萄膜炎、肿瘤、视网膜母细胞瘤、假性神经胶质瘤、新生血管性青光眼；由以下合并的玻璃体切除术和晶状体切除术后导致的新血管形成、血管疾病、视网膜缺血、脉络膜血管不足、脉络膜血栓形成、视神经的新血管形成、糖尿病黄斑水肿、囊性黄斑水肿、黄斑水肿、视网膜色素变性、视网膜静脉阻塞、增殖性玻璃体视网膜病变、血管样条纹症、视网膜动脉阻塞、和由于眼损伤所致的新血管形成。

18. 权利要求 14 的方法，其中所述的接触包括在个体的结膜下和筋膜下位置植入所述的装置。

19. 权利要求 14 的方法，其中所述的疾病是老年性黄斑变性。

20. 权利要求 14 的方法，其中所述的药物是醋酸阿奈可他、4,9(11)-孕甾二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮、贝伐单抗、雷珠单抗或培加他尼。

眼用药物递送的装置与方法

发明背景

A. 发明领域

本发明一般涉及治疗剂的可植入药物递送装置和递送方法的领域。本发明独特的药物递送装置是由包括基于苯乙烯的热塑性弹性体聚合物的材料组成的眼用药物递送装置。本发明的其他具体方面涉及眼后段疾病的治疗，诸如由于老年性黄斑变性所致的脉络膜新血管形成。

B. 发明背景

向眼部的药物递送对临床医师而言存在许多挑战。用于眼病治疗的药物的全身施用，因为由视网膜色素上皮细胞和血管上皮细胞的紧密连接构成的血眼屏障，导致药物在疾病部位的有限的生物利用度。尽管增加药物的全身剂量可增加眼内的生物利用度，但有全身毒性的相关危险因而限制了全身药物的使用。

对眼部的局部药物递送常由于角膜与巩膜的存在导致药物进入眼的有限的吸收。此外，眨眼机制导致局部施用药物的大部分的去除，进一步限制了吸收。尽管一些药物递送至后段可能发生，但其常为亚治疗性的。

药物的玻璃体内注射可导致药物向后段的有效递送。但是，通常需要多次注射，这将带来并发症的风险，包括对晶状体的损伤和眼内感染。

设计用于将治疗剂递送至眼部的各种药物递送装置已有描述。例如，美国专利申请公开号 20040219181 描述了贮库内包括药物核心的眼内药物递送的独特装置。美国专利申请公开号 20040133155 描述了包括非线性体部部分的眼内植入的装置，其包括可再填充药物的管腔。这类装置是否可改善药物至后段的生物利用度尚不清楚。热塑性苯乙烯弹性体是基于苯乙烯共聚物的材料。该材料已用于压力敏感性透皮递送系统（例如，美国专利申请公开号 20040219198）和涂紫杉醇的支架（TAXUS® Express2™，

Boston Scientific) 的制备, 但作为眼用药物递送装置未曾描述。

发明概述

本发明提供了由基于苯乙烯的热塑性弹性聚合物和活性剂组成的药物递送装置, 其提供了活性剂在个体中向部位的控制释放。本发明的药物递送装置与生物溶蚀装置相比, 具有在较长的时间段里提供药物释放、并且没有生物溶蚀副产物、诸如酸类和醇类的毒性或炎性作用的优点。一般地, 本发明的装置易于使用可商购获得的纯净形式、且非常便宜的材料进行制备。另外, 基于苯乙烯的热塑性弹性聚合物是已知安全的, 用作医用装置是可接受的。

本发明的一个实施方案涉及可用于将活性剂、诸如药物在个体中递送至部位的医用装置。例如, 在特别的实施方案中, 医用装置包括安装插入个体中在个体眼近处的体部, 该体部包括苯乙烯弹性体骨架和与骨架接触的药物。递送可至眼睛的任意部分, 但是在具体的实施方案中, 药物被递送至眼睛的后段。将眼睛的“后段”定义为包括视网膜、脉络膜、视网膜色素上皮和玻璃体。

“苯乙烯弹性体骨架”是加入苯乙烯的共聚物骨架。术语“骨架”是指本发明聚合物的物理结构, 其在下文中将详细阐述。苯乙烯弹性体骨架可包含一种或多种选自以下的共聚物: 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SBS)、苯乙烯-异戊二烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIBS)、苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯嵌段共聚物(SEBS)、和苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物(SEPS)。在具体的实施方案中, 苯乙烯弹性体骨架是SEBS。在某些实施方案中, 药物或活性剂在医用装置制备期间被加至聚合物骨架中。

活性剂可以是任何本领域技术人员已知的活性剂。例如, 活性剂可以是选自以下类别的药物: 抗血管生成药、抗青光眼药、抗感染药、抗炎药、生长因子、免疫抑制药和抗过敏药。在具体的实施方案中, 活性剂是可用于脉络膜、视网膜下、或视网膜等任何原因的新血管形成治疗的抗血管生

成药。例如，抗血管生成药可以是醋酸阿奈可他、4,9(11)-孕甾二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮、贝伐单抗、雷珠单抗、培加他尼、或受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKi)。抗血管生成药是可用于新血管形成，诸如与老年性黄斑变性相关的脉络膜新血管形成的治疗中的治疗药。

本发明一般地亦涉及在个体中治疗或预防疾病的方法，其包括用包含被插入个体所需位置的装配的体部的药物递送装置与个体接触，该体部包括苯乙烯弹性体骨架和与骨架接触的药物，其中药物在接触后随着时间从装置中释放出来。在具体的实施方案中，所述方法是治疗或预防个体中眼病的方法，涉及个体的眼睛与包含被插至个体中眼近处的体部的眼用药物递送装置接触，且药物与骨架接触，其中药物在接触后随着时间从装置中释放出来。

苯乙烯弹性体骨架可以是任何本领域普通技术人员已知的苯乙烯弹性体骨架。例如，苯乙烯弹性体骨架可以是包含选自以下类别的共聚物：苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SBS)、苯乙烯-异戊二烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIBS)、苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯嵌段共聚物(SEBS)、和苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物(SEPS)。在具体的实施方案中，苯乙烯弹性体骨架是SIBS。

术语“个体”是指人体或非人体，诸如灵长类、哺乳动物、和脊椎动物。在具体的实施方案中，所述的个体是人类。待治疗或预防的眼病包括任何眼病，非限制性实例包括老年性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、慢性青光眼、视网膜脱落、镰状红细胞性视网膜病变、视网膜新血管形成、视网膜下新血管形成；虹膜红变症、视网膜炎、脉络膜炎、后葡萄膜炎、肿瘤、视网膜母细胞瘤、假性神经胶质瘤、新生血管性青光眼；由以下合并的玻璃体切除术和晶状体切除术后导致的新血管形成、血管疾病、视网膜缺血、脉络膜血管不足、脉络膜血栓形成、视神经的新血管形成、糖尿病黄斑水肿、囊性黄斑水肿、黄斑水肿、视网膜色素变性、视网膜静脉阻塞、增殖性玻璃体视网膜病变、血管样条纹症、视网膜动脉阻塞、和由于眼损伤所致的新血管形成。在具体的实施方案中，眼病是老年性黄斑变性，且

药物是醋酸阿奈可他、4,9(11)-孕甾二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮、贝伐单抗、雷珠单抗、培加他尼。

医用装置与个体眼睛的接触可以是本领域技术人员已知的任何方法。例如，眼用装置可以植入接近巩膜的位置，在结膜下和眼球筋膜下（sub-Tenon）位置。

术语“大约”（“about”）或“大约”（“approximately”）是指本领域普通技术人员所理解的“接近”（“close to”），且在非限制性实施方案中该术语被定义为在10%以内，优选地在5%以内，更优选地在1%以内，且最优选地在0.5%以内。

当在权利要求书和/或说明书中与术语“包含”一同使用的词“一个”（“a”）或“一个”（“an”）的用法可表示“一个”（“one”），但亦与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的意思是一致的。

词汇“包含”（“comprising”）（和 comprising 的任何形式，诸如“comprise”和“comprises”）、“具有”（“having”）（和 having 的任何形式，诸如“have”和“has”）、“包含”（“including”）（和 including 的任何形式，诸如“includes”和“include”）或“包含”（“containing”）（和 containing 的任何形式，诸如“contains”和“contain”）是包含的或开放式的，且不排除另外的、未指出的要素或方法步骤。

本发明的其他目标、特性和优点将通过以下详细的说明书而变得明显。但是应当理解，本详细的说明书和实施例，在表明本发明具体的实施方案的同时，仅是以说明的方式给出。另外，应理解对于本领域技术人员，源自本详细说明书在本发明的精神与范围内的变化和改变将是显然的。

附图简述

以下图示构成本说明书的一部分，并且包含它们是为了进一步说明本发明的某些非限制性方面。通过参照一张或多张这些图示，结合下文呈现

的说明的实施方案的描述，可更好地理解本发明。

图 1A、图 1B 描绘了苯乙烯嵌段共聚物。图 1A-总体结构；图 1B-弹性体中间嵌段的类型。

图 2 描绘了苯乙烯嵌段共聚物的形态。

图 3 描绘了眼睛的横断面图。

图 4 描绘了本发明医用装置之一的透视图。

图 5 是本发明在近端有凸缘的医用装置之一的透视图。

图 6 是图 1 的医用装置在接近巩膜位置放置后显示放置的眼横断面图。

说明性实施方案的描述

除非另外指出，以百分数呈现的全部成分的量是重量/重量百分数 (wt%)。

在美国，眼后段的疾病是视力丧失的重要原因。有许多哺乳动物的威胁视力的眼部障碍或疾病影响眼睛的后段。眼睛的横断面图示于图 1 中。描绘的是结膜 10、角膜 11、虹膜 12、晶状体 13、视网膜/脉络膜/视网膜色素上皮层 14、巩膜 15、眼球筋膜下间隙 16、视神经 17 和瞳孔 18。可影响视网膜、视网膜色素上皮和脉络膜的威胁视力的疾病包括，例如眼新血管形成、眼部炎症和视网膜变性，诸如老年性黄斑变性。药物向后段的局部持续递送在这些疾病的处置中是关键。当前向眼的后段递送治疗成分的方法受血眼屏障存在的限制，缺少持续治疗作用，和由于独特的递送方法的副作用的危险。关于药物递送装置，当前的装置受到由于递送骨架聚合物或降解产物的毒性和/或炎症的限制。

本发明克服了由于本领域生物学装置和材料的这些缺陷，它们具有在较长的时间阶段提供持续药物释放、具有最少的毒性或炎性的优点。

A. 苯乙烯弹性体

本发明中所用的苯乙烯弹性体为包含硬的嵌段（苯乙烯）和软的嵌段（丁二烯、丙烯、丁烯、和/或其氢化产物）的共聚物。图 2A 描绘了本发明的苯乙烯弹性体的总体结构，且图 2B 描绘了可包括在本发明的苯乙烯弹

性体中的弹性体中间-嵌段的实例。图3描绘了苯乙烯嵌段共聚物的骨架形态。

可优选地用于本发明的苯乙烯弹性体的实例包括 SIS (苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物)、SBS (苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物)、SIBS (苯乙烯-异戊二烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物)、SEBS (苯乙烯-乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物)、和 SEPS (苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯嵌段共聚物)。

尽管苯乙烯弹性体是非生物降解的,但它们是生物相容的和生物稳定的,且已显示在长时间段具有零级释放 (Sipos 等人, 2005)。

苯乙烯弹性体的修饰物或衍生物对本发明的方法和装置是有用的。可制备衍生物,且这些衍生物可用本领域技术人员任何已知的方法对其所需的性质进行测定。

在某些方面,“衍生物”是指仍保留化学修饰前化合物所需作用的化学改性的化合物。这类衍生物在母体分子上可有一个或多个化学部分的加入、去除、或取代。可对本文件全文公开的化合物和结构进行的修饰类型的非限制性实例包括低级烷基的加入或去除,诸如甲基、乙基、丙基、或取代的低级烷基诸如羟基甲基或氨基甲基基团;羧基基团和羰基基团;羟基;硝基、氨基、酰胺、和偶氮基团;硫酸酯、磺酸酯、砷、巯基、磺酰基、亚砷基、磷酸酯、膦酰基(phosphono)、膦酰基(phosphoryl)基团、和卤代取代基。另外的修饰包括将卤素部分加至苯乙烯弹性体。另外的修饰可包括原子骨架的一个或多个原子的加入或删除。

本发明中所用的苯乙烯弹性体可通过本领域普通技术人员已知的任何方法进行合成。或者,苯乙烯弹性体可通过许多本领域普通技术人员已知的许多商业化来源的任何一个获得。这种类型的示例性的可商购得到的苯乙烯弹性体包括 Krayton (RTM)、Califlex (RTM; Shell Chemical)、Tufprene (RTM)、Tuftek (RTM; Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)、Aron AR (Aron Chemical Industry Co., Ltd.)、Rabalon (RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.)、JSR-TR、JSR-SIS、Dynalon (Japan Synthetic

Rubber Co., Ltd.)、和 Septon (Kuraray Co., Ltd.)。

B. 医用装置

本发明的医用装置的实施方案包括包含一种或多种苯乙烯弹性体的材料和一种或多种活性剂。

本发明的医用装置材料一般包含苯乙烯弹性体至少 50%，优选至少 70%，且更优选至少 80%。在某些实施方案中，所述的组合物包含苯乙烯弹性体的量至少 85%。在其他实施方案中，本发明的组合物包含苯乙烯弹性体的量至少为 95%。在另一个实施方案中，所述的组合物包含苯乙烯弹性体的量至少为 99%。

活性剂包括，但不限于，可用于带来所需作用的任何成分、化合物、或小分子。本发明的所需作用的非限制性实例包括诊断和治疗作用。例如，所需的作用可包括疾病或病症的诊断、治愈、减缓、治疗、或预防。活性剂亦可影响个体中身体部位或器官的结构或功能。在某些实施方案中，活性剂是药物，诸如疏水性药物。活性剂—在下文说明书中将更为详细地讨论，可由许多来源中的任意来源商购获得，或可化学合成或由天然来源获得。

苯乙烯弹性体是热塑性的，且可在热熔化凝胶状态下制作成所需的形状。在特别的实施方案中，活性剂被分散在熔化的聚合物中，其然后被挤出成所需的形状。活性剂被分散至苯乙烯嵌段共聚物的骨架内（见图 3）。在特别的实施方案中，所述的活性剂非共价地结合于苯乙烯弹性体。在某些实施方案中，形状是与本领域普通技术人员已知的现有眼用药物递送装置是一致的（参阅，例如，美国专利 6,413,540 和美国专利 6,416,777 中提出的装置，每篇整体引入作为参考）。另外的实例在下文将更详细地讨论。

在特别的实施方案中，聚合物和活性剂被溶解在溶剂中，诸如四氢呋喃、己烷、二甲苯、甲苯、或相似的有机溶剂、或有机溶剂的组合中。在一些实施方案中，所述溶剂在熔融挤出前被蒸去。

在进一步的实施方案中，所述的活性剂与聚合物混合，且药物和聚合

物的混合物在预制的装置支架上被包衣。预制的装置支架可以是本领域的普通技术人员已知的任何装置支架，且包括本说明书某处提出的实施例。预制的装置支架可由本领域普通技术人员已知的聚合物或其他成分组成，诸如下文讨论的那些另外的成分。预制的装置可以包含或不包含苯乙烯弹性体。

另外的材料，诸如其他弹性体、三甘油酯油类、或形状记忆材料可加至热熔化凝胶状态中以优化装置所需的刚性/弹性或药物从装置的释放速率。特别地，所述的组合物可包含至多 30%的药学上可接受的油类，诸如蓖麻油或油的混合物。

例如，在一些实施方案中，医用装置包括一种或多种另外的弹性体，诸如烯烃弹性体。烯烃弹性体可包含乙烯和丙烯的共聚物，或另外包含第三种 α -烯烃或二烯的共聚单体的共聚物。此类示例性的可商购获得的烯烃弹性体包括 Milastomer、Tafmer (RTM; Mitsui petrochemical Industires Co., Ltd.)、Sumitomo TPE (Sumitomo Chemical Industires Co., Ltd.) 和 Thermorun (RTM: Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.)。

形状记忆材料的实例包括形状记忆聚氨酯类、交联反式聚辛烯橡胶、聚降冰片烯聚合物、镍钛记忆合金、聚乙烯、PMMA、聚氨酯、交联聚乙烯、交联聚异戊二烯、聚环辛烯、聚己内酯、(低聚)己内酯共聚物、PLLA、PL/DLA 共聚物、PLLA PGA 共聚物、和其他本领域普通技术人员熟知的形状记忆材料。

苯乙烯弹性体在医用装置的制作中的用途具有成品装置可进一步成型为所需外形的优点。例如，用于植入眼球筋膜下位置的医用装置可被再加热并弯成需要的外形，例如，在眼睛检查之后手术之前。在一些实施方案中，如果当暴露于 γ -射线时药物是稳定的，所述装置将通过加热和 γ -射线灭菌进行灭菌。

本医用装置之一示于图 4 中。医用装置 25 包括体部 30、体部的近端 32、体部的远端 34。在具体的实施方案中，所述的体部包含线。体部可以是非直线形的，如体部 30。在其他实施方案中，体部是直线形的。

在图 4 所示的实施方案中，线是实心的。某些其他实施方案包括穿过体部 30 的长度方向的通道，允许导线穿过以方便医用装置 25 在所需位置的放置或包含一种或多种另外的活性剂的组合物的插入。

装置 25 的体部的近端 32 和体部的远端 34 不是锥形的。在其他实施方案中，体部是锥形的。体部 30 的近端 32 和远端 34 可以是圆形的或钝的。在一些实施方案中，近端和远端是不相似的。例如，远端可以是较宽的且包括扁平结构，以允许增加活性剂向身体部位的递送。

在横断面上（未显示），体部 30 是圆形的。在其他实施方案中，体部可以是任何横断面的外观，诸如卵园性或长方形的。例如，体部 30 可以是扁平的，以允许在放置后装置的体部与其下面的巩膜有更大的接触。

装置 25 的体部 30 是非直线形的，或曲线型的。在其他实施方案中，医用装置的体部是直的。医用装置可以造型成需要的形状或在制备后成型，诸如在手术时，通过加热该装置并在外科医生评价了该患者后在植入前立即成型。

在图 5 中显示的实施方案中，装置 40 的体部 42 包括翼缘形状的近端 45。在一些实施方案中，翼缘形状的近端充当手柄，用于握住装置或使其稳定以允许适当的放置。在其他实施方案中，与体部的近端相连的翼缘包括一个或多个孔，用于将装置与组织缝合起来以确保其在个体中的特别位置。例如，医用装置的体部可以是在近端包含翼缘的线以允许装置的适当放置和/或缝合线通过，以确保装置在特别的位置。

在具体的实施方案中，医用装置的体部具有约 5mm 至约 40mm 的长度。在更具体的实施方案中，医用装置的体部有约 10mm 至约 30mm 的长度。在一些实施方案中，该装置被设计为在个体中植入前修剪。

医用装置体部的直径可以约为 0.025mm 至约 5mm。在具体的实施方案中，医用装置的直径约为 0.025mm 至约 1.5mm。

C. 治疗或预防疾病的方法

本发明的某些实施方案涉及在个体中治疗或预防疾病，诸如眼病的方法，涉及个体的眼睛与本发明的装置之一接触，其中所述的药物在接触后

从眼中得到释放。

装置可通过本领域普通技术人员已知的任何方法与个体的眼睛接触。

图6是证实医用装置40在眼中放置后的医用装置40位置的横断面图。装置40在眼中的接触和放置可用本领域普通技术人员已知的任何方法。例如，在一些实施方案中，在结膜10处产生小的结膜瓣，且医用装置被插至瓣的下面并插至眼球筋膜下间隙16，因此装置40的远端43位于近巩膜的位置，其足够的后部以使活性剂充分地递送至视网膜/脉络膜/视网膜色素上皮14，特别是在疾病位置的区域中。结膜瓣可接近可吸收的缝合处。在本方法的一些实施方案中，无需结膜瓣（即，该装置具有足够小的直径，其可直接穿过结膜并至适当位置）。

如以上所述，本发明的医用装置基本上是非生物降解的和惰性的。因此，预期本发明的医用装置可留在原位一段时间（例如，数天、数周、或数月）。本装置可在足够的时间段（如本领域普通技术人员所确定）后被去除。

在本文提出的一些方法中，进行重复插入一个或多个医用装置作为治疗方案的一部分。确定需要重复插入装置要考虑的因素包括疾病、药物、和装置的造型。

在一些实施方案中，本文提出的方法可包括治疗或预防的一种或多种次级形式。例如，关于老年性黄斑变性，用治疗的次级形式治疗，诸如激光光凝固法，可在本发明的医用装置（诸如包括抗血管生成药的活性剂的医用装置）植入前或后。

D. 活性剂

本发明的药物递送装置包括与苯乙烯弹性体骨架接触的一种或多种活性剂。活性剂包括但不限于任何成分、化合物、或可用于带来所需作用的小分子。本发明的所需作用的非限制性实例包括诊断和治疗作用。例如，所需作用可包括疾病或病症的诊断、治愈、减轻、治疗、或预防。活性剂亦可影响个体中的身体部位或器官的结构或功能。

在某些实施方案中，活性剂是疏水性药物。疏水性活性剂包括在水性

介质中略溶的成分（例如，在介质中在其在水性组合物中被施用的浓度下不能完全溶解）。因此，取决于用途与浓度，活性剂在一种情况下可被视为水不溶，但在另一种情况下可以不是水不溶的。但是，本领域的普通技术人员将认识到在本发明的上下文中活性剂不必是疏水性药物。一般地，药物释放随着装置的药物含量增加而增加、药物释放亦取决于药物的疏水性。

1. 眼用药物

活性剂的优选类别包括眼用药物。在特别的实施方案中，该药物被用于治疗后段的障碍。在更具体的实施方案中，治疗后段障碍的药物是疏水性药物。例如，所述的药物可以是醋酸阿奈可他。

活性剂的优选类别包括眼用药物。非限制性实例包括：抗青光眼药、抗血管生成药；抗感染药；抗炎药；生长因子；免疫抑制药；和抗过敏药。抗青光眼药包括 β -受体阻断药，诸如噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、和卡替洛尔；缩瞳药，诸如毛果芸香碱；碳酸酐酶抑制剂，诸如布林佐胺和多佐胺；前列腺素类，诸如曲伏前列素、贝美前列素、和拉坦前列素；seretonegics；毒蕈碱类；多巴胺能激动剂；和肾上腺素能激动剂，诸如安普乐定和溴莫尼定。抗血管生成药包括醋酸阿奈可他（RETAANETM、Alcon LaboratoriesTM, Inc., of Fort Worth, Tex.）和受体酪氨酸激酶抑制剂。抗感染药包括喹诺酮类，诸如环丙沙星、莫西沙星、加替沙星，和氨基糖甙类，诸如妥布霉素和庆大霉素。抗炎药包括非甾体和甾体抗炎药，诸如舒洛芬、双氯芬酸、酮洛芬、奈帕芬胺、利美索龙、和四氢可的索。生长因子包括EGF。抗过敏药包括奥洛他定和依匹斯汀。眼用药物可以药学上可接受的盐的形式存在，诸如马来酸噻吗洛尔、酒石酸溴莫尼定或双氯芬酸钠。

在具体的实施方案中，所述的药物是受体酪氨酸激酶（RTK）抑制剂，包括上文提出的任何特异性RTK抑制剂。关于RTK抑制剂的详细信息是已知的并可见于例如，美国专利申请公开号20060189608，本文具体引入作为参考。

在其他特别的实施方案中,所述的药物是前列腺素或前列腺素类似物。例如,前列腺素类似物可以是拉坦前列素、贝美前列素、或曲伏前列素。

在特别的实施方案中,所述的药物为甾体。例如,甾体可以使糖皮质激素、孕激素、盐皮质激素、或皮质类固醇。示例性的糖皮质激素类包括可的松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松、曲安西龙、氟米龙、地塞米松、甲羟松、倍他米松、氯替泼诺、肤轻松、氟米松或莫米松。甾体的其他实例包括雄激素类,诸如睾酮、甲基睾酮、或达那唑。通常的甾体类是以酯、缩醛、或缩酮前药施用的,其中的许多是水不溶的。这些前药在本发明的上下文中亦被视为甾体类。

在特别的实施方案中,所述药物是醋酸阿奈可他。醋酸阿奈可他是醋酸氢化可的松的类似物;其中甾体的修饰是除去 11β -羟基基团和加入 21-醋酸酯基团。这些修饰的结果是,醋酸阿奈可他没有了糖皮质激素的一般的抗炎和免疫抑制性质。醋酸阿奈可他功能为抗血管生成药,通过降低细胞外蛋白酶表达抑制血管生长并抑制内皮细胞迁移。用于由于老年性黄斑变性造成的新生血管化的治疗。

2. 另外的活性剂

尽管眼用药物是本发明优选的活性剂,本发明人预期可使用其他活性剂。以下包括这些其他活性剂的非限制性实施例,且应该认识到这类活性剂一些可以是一般的或与上文识别的眼用药物相同的。如此情况的原因是,一些眼用药物可用于治疗或预防其他疾病或病症。另外,使用不是上文中指出的用于治疗眼病或病症的以下活性剂中的一些,亦是可能的。

活性剂诸如核酸类、蛋白类和肽类、激素类和甾体类、化疗药类、NSAID 类、疫苗成分、镇痛药、抗生素类、抗抑郁类等预期可用于本发明的上下文中。可使用的核酸类的非限制性实例包括 DNA、cDNA、RNA、iRNA、siRNA、反义核酸、肽-核酸类、寡核苷酸类、或可被修饰以改进稳定性的核酸类(例如,硫代磷酸酯类、氨基磷酸酯类或甲基磷酸酯类)。

本发明可使用的蛋白类和肽类包括但不限于人生长激素、牛生长激素、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、骨形成蛋白、肿瘤坏死因子、

促红细胞生成素、血小板生成素、组织纤溶酶原激活剂和衍生物、胰岛素、单克隆抗体（例如，抗人体表皮生长因子受体 2（Herceptin），抗-CD20（Rituximab）、抗-CD18、抗血管内皮生长因子、抗-IgE、抗-CD 11a）及其衍生物、单链抗体片段、人脱氧核酸酶 I（阿法链道酶 α ，Pulmozyme）、1-型干扰素、粒细胞集落刺激因子、促黄体生成激素释放激素抑制剂肽、醋酸亮丙瑞林、人内皮抑素、血管他丁、猪凝血因子 VIII、干扰素 alfacon-1、和胰脂酶（胰酶类）。

可使用的激素类和甾体类的非限制性实例包括醋酸炔诺酮、炔雌醇、孕酮、雌激素、睾酮、泼尼松等。甾体类的其他实例包括糖皮质激素、孕激素、盐皮质激素、或皮质类固醇。示例性的糖皮质激素类包括可的松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松、曲安西龙、氟米龙、地塞米松、甲羟松、倍他米松、氯替泼诺、肤轻松、氟米松或莫米松。甾体的其他实例包括雄激素类，诸如睾酮、甲基睾酮、或达那唑。通常的甾体类是以酯、缩醛、或缩酮前药施用的，其中的许多是水不溶的。这些前药在本发明的上下文中亦被视为甾体类。

可使用的化疗药包括但不限于紫杉醇(taxol)(紫杉醇(Paclitaxel))、长春新碱、顺铂、卡铂、他莫昔芬等。

NSAID 类的非限制性实例包括吡罗昔康、阿司匹林、双水杨酯(Amigesic)、二氟尼柳(Dolobid)、布洛芬(Motrin)、酮洛芬(Orudis)、萘丁美酮(Relafen)、吡罗昔康(Feldene)、萘普生(Aleve, Naprosyn)、双氯芬酸(Voltaren)、吲哚美辛(Indocin)、舒林酸(Clinoril)、托美汀(Tolectin)、依托度酸(Lodine)、酮咯酸(Toradol)、奥沙普秦(Daypro)、和塞来昔布(Celebrex)。

抗生素包括但不限于阿莫西林、青霉素、磺胺类药、红霉素、链霉素、四环素、克拉霉素、妥布霉素、环丙沙星、特康唑、阿奇霉素等。

另外的活性剂的非限制性实例可见于内科医生案头参考书 2000, 第 54 版, ISBN: 1563633302, AHFS99 药物信息, 和 Amer. Soc. Of Health System, ISBN: 1879907917, 其被引入作为参考。

在本方法的一些实施方案中，本发明的装置被设计用于接近巩膜施用。在其他实施方案中，所述装置被置于结膜下位置、球周位置、眼球筋膜下位置、玻璃体内位置、球内位置、或视网膜下位置。

E. 待治疗的疾病

“疾病”或“健康相关病症”可以是个体的身体部位、器官、或系统的任何病理性状况。在某些情况下，病症可以是任何原因所致，包括例如，感染、遗传缺陷、和/或环境压力。病因可以是已知的或未知的。

“治疗”（“Treatment”）和治疗（“treating”）是指为了获得疾病或健康相关状况的治疗益处的目的，对个体施用或应用治疗活性剂或对个体进行程序或方法。

整个说明书中使用的术语“治疗益处”（“therapeutic benefit”）或“治疗有效的”（“therapeutically effective”）是指在其医学治疗方面促进或改善个体的健康的任何方面。这包括但不限于，减少疾病体征或症状的频率或严重性。

根据其普通和平常的含义使用“预防”（“Prevention”）和“预防”（“preventing”）是指“在之前做”或这类行为。在具体疾病或健康相关状况的上下文中，这些术语是指为了阻断疾病或健康相关状况的发生的目的，对个体施用或应用活性剂、药物、或救治，或对个体实施程序或方法。

有许多威胁哺乳动物的视力的眼部障碍或疾病，包括但不限于视网膜、视网膜色素上皮（RPE）和脉络膜的疾病。这些威胁视力的疾病包括例如眼部新血管形成、眼部炎症和视网膜变性。这些疾病状态的具体实例包括糖尿病性视网膜病变、慢性青光眼、视网膜脱落、黄斑水肿、镰状红细胞性视网膜病变、老年性黄斑变性、视网膜新血管形成、视网膜下新血管形成、脉络膜新血管形成、虹膜红变症、炎症性疾病、慢性后部和全葡萄膜炎、肿瘤、视网膜母细胞瘤、假性神经胶质瘤、新生血管性青光眼；由以下合并的玻璃体切除术和晶状体切除术后导致的新血管形成、血管疾病、视网膜缺血、脉络膜供血不足、脉络膜血栓形成、视神经的新血管形成、糖尿病

黄斑水肿、囊性黄斑水肿、黄斑水肿、视网膜色素变性、视网膜静脉阻塞、增殖性玻璃体视网膜病变、血管样条纹症、视网膜动脉阻塞、和由于眼穿透或眼损伤的导致的新血管形成。

预期本发明的装置和方法可用于影响眼的其他部位的疾病的治疗，诸如干眼、睑板腺炎、青光眼、结膜炎（例如，过敏性结膜炎、春季结膜炎、巨乳头性结膜炎、特应性角膜结膜炎）和虹膜炎。

在本发明另外的实施方案中，方法包括识别需要治疗的患者。可例如基于回顾患者的病史、或基于临床观察所见鉴别患者。

为了提高用本文提出的医用装置之一治疗的有效性，这些成分与其他在具体疾病或病症的治疗中有效的其他疗法组合可以是需要的。使用本发明的装置的治疗，例如，可在其他药物治疗之前或之后进行，间隔范围从数分钟到数周。预期人们可在每约 12-24h，更优选地，在每约 6-12h 施用两种方法。在一些情况下，在各治疗之间显著延长的治疗时间段可以是需要的，其中各治疗之间可以花费数天（2、3、4、5、6 或 7）、数周（1、2、3、4、5、6、7 或 8）或甚至数月（1、2、3、4、5、6、或更长）。

F. 活性剂的浓度

本发明的一个实施方案包括治疗或预防影响个体的眼睛的疾病或健康相关病症的方法，该方法涉及个体的眼睛与本发明的眼用药物递送装置接触，其中所述装置包括苯乙烯弹性体骨架和与骨架接触的药物，其中药物从装置的释放发生在装置与个体的眼睛接触后的时间。

在本发明的装置制作中，与苯乙烯弹性体组合的活性剂的浓度取决于许多因素，包括装置的大小、形状、和药物的性质。预期任何浓度在本发明装置的生产中。如本文所用，“活性剂的浓度”是指活性剂的重量相对于本文提出的医用装置的制作中使用的全部成分、包括苯乙烯弹性体和任何另外的成分的重量的百分数。

例如，本发明的装置可包含至少约 0.001%重量的活性剂。在其他实施方案中，活性剂可包含约 0.002%至约 50%的组合物的重量，和由此推出的任何范围。仍在其他的实施方案中，活性剂可包含组合物的约 0.5%至约 5%。

在进一步的实施方案中，活性剂的浓度是约 5%至约 30%。在更进一步的实施方案中，装置中活性剂的浓度是约 10%至约 20%的重量。

“治疗有效量”是对受者有效地产生有益结果的量。这些量最初可以是通过回顾已出版的文献、通过进行体外试验或通过健康试验动物中进行代谢研究进行确定。在临床应用中使用前，在动物模型、优选地用待治疗的具体疾病的被广泛接受的动物模型中进行确认性试验可以是有益的。在某些实施方案中使用的优选的动物模型是啮齿动物模型，它们是优选的，因为它们使用经济，且特别地，因为获得的结果被广泛认为是有临床预测价值的。

本发明的装置的活性剂、诸如药物的实际剂量，可由身体和生理学因素诸如体重、病症的严重程度、待治疗的疾病类型、从前的或同时进行治疗干预、患者的特发病和施用途径加以确定。负责施用的实践者将在任何情况下确定用于单个个体的组合物中活性组分的浓度和适当的剂量。

装置应在生产和贮存条件下稳定。制作后的灭菌可用本领域普通技术人员已知的任何方法进行。例如，在一些实施方案中，灭菌是通过 γ -照射。所选的方法将一般地取决于各种特性，诸如被加至共聚物骨架的任何一种活性剂或多种活性剂的性质。

G. 控制释放

在本发明的某些实施方案中，医用装置被设计为可控制地或可持续地释放活性剂至靶部位。词组“控制释放”、“持续释放”，和相似的术语和词组描述了当活性剂从递送装置中在可确定的和可控制的速度下、在一定的阶段发生的活性剂递送的模式。而不是在应用或注射时立即分散。

控制或持续释放可延迟数小时、数天、数月、或数年，且可作为很多因素的函数变化。例如，释放速度可取决于苯乙烯聚合物在骨架中的类型，和医用装置的外形。

H. 药盒

在本发明的进一步的实施方案中，提供了药盒。该药盒可包括，在非限制性方面，在适宜的容器中的本发明的医用装置和用于插入/放置的说明

书。药盒的容器可包括包装或室。容器可包括表面上的标注。所述标注例如可以是词、词组、缩写、图画、或符号。

药盒亦可包括使用该药盒组件的说明书。说明书可包括可实施的变体。例如,说明书可包括关于放置和定位医用装置的信息和关于活性剂的信息。在一些实施方案中,所述的药盒包括多于一种医用装置。在进一步实施方案中,该药盒包括导线以方便在接近巩膜位置对医用装置的适当定位。

实施例

包括以下实施例以证实本发明的某些非限制性方面。本领域技术人员应当理解,实施例中公开的技术代表在本发明的实践中技能良好的发明人所发现的技术。但是,本领域技术人员应该理解,根据本公开,在公开的具体实施方案中在不偏离本发明的精神和范围下可进行许多变化,并仍获得相像或相似的结果。

实施例 1

医用装置的加工

热塑性共聚物可通过本领域普通技术人员已知的标准加工技术进行加工。这类技术的实例包括注射成型、吹制成型、旋压、真空成型、挤压成管、挤压成棒、挤压成纤维、和/或挤压成片。装置可使用基于溶剂的技术制备,其中所述的聚合物被溶解在溶剂中,并且然后将药物加入,假定药物亦可溶于所述溶剂中,并且通过消除溶剂铸成需要的几何形状。基于溶剂的系统,其中药物骨架是所述装置的衣层是特别优选的。本发明的装置可用常规方法灭菌,诸如 γ -灭菌、加热灭菌、或聚合物熔融物的无菌过滤。

本医用装置方法可根据本公开无需过多试验进行、使用、和实践。上文所述的医用装置不需用精确的公开的形式制备,或以精确公开的结构组合,落入权利要求书及其等效物的范围内。换言之,对上文公开的特性进行取代、改变、添加和/或重排不偏离由权利要求及其等价物所定义的范围

是可能的。例如，医用装置 40 的翼缘 45 可包括为了提供缝合放置的一个或多个缝合孔，以确保本发明的装置之一在需要的位置。

所附权利要求不解释为包括方法-加-功能限制，除非这样的限制在给定的权利要求中明确地分别使用术语“方法”和/或“步骤”加以描述。

参考文献

具体引用下列文献作为参考，以对本说明书所述的那些提供示例性的步骤或其它细节上的补充。

美国专利 6,413,540

美国专利 6,416,717

美国专利 6,995,186

美国专利公开 2003/0055102

美国专利公开 2004/0133155

美国专利公开 2004/0219181

美国专利公开 2004/0219198

美国专利公开 2005/0158387

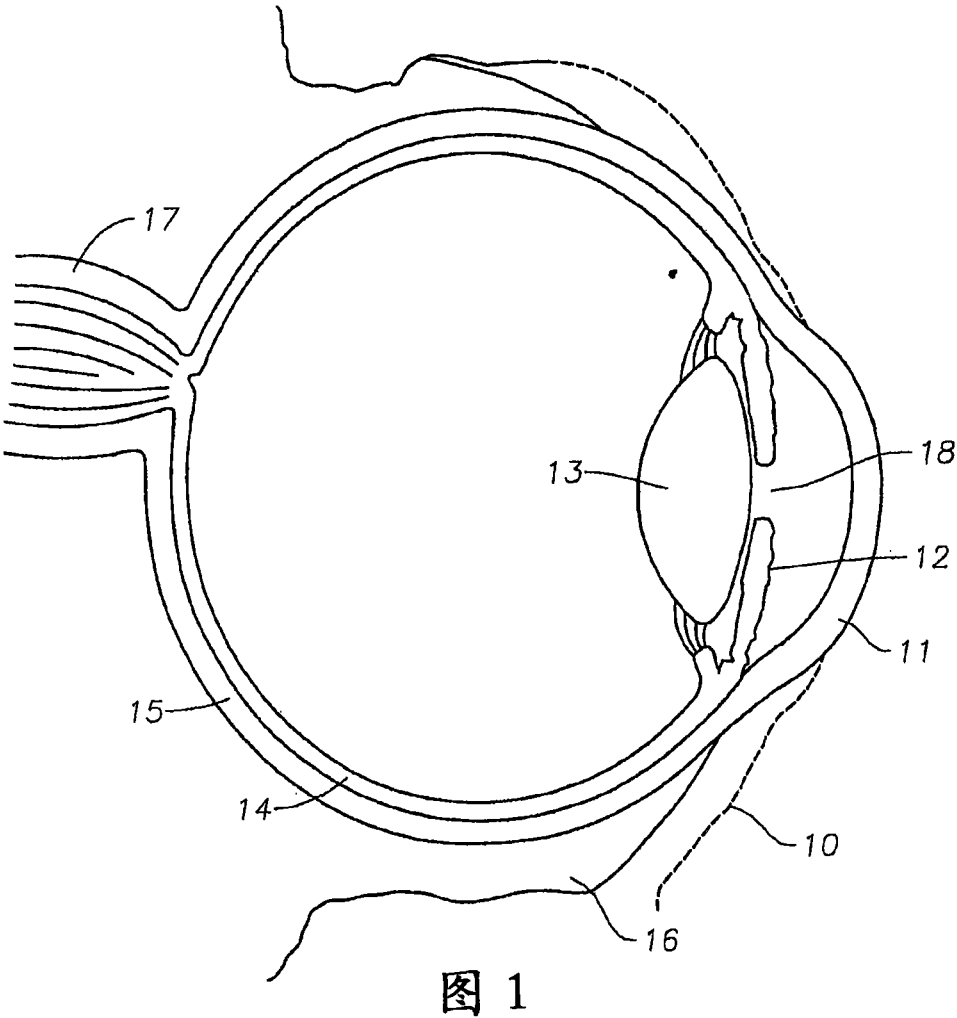
美国专利公开 2006/0189608

AHFS 99 Drug Information

Amer. Soc. Of Health System, ISBN: 1879907917

Physician's Desk Reference, 54th Ed., ISBN:1563633302,2000.

Sipos 等人, Biomacromolecules, 6(5): 2570-2582,2005.



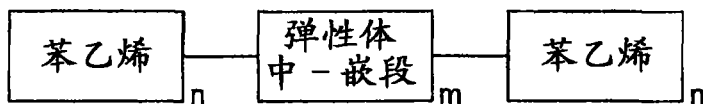
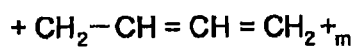
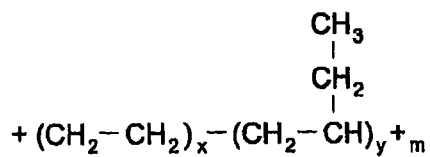


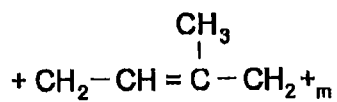
图 2A



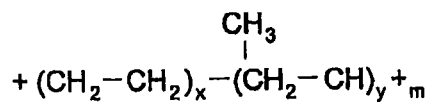
聚丁二烯SBS嵌段共聚物



聚乙烯-丁烯SEBS嵌段共聚物



聚异戊二烯SIS嵌段共聚物



聚乙烯-聚丙烯SEP嵌段共聚物

图 2B

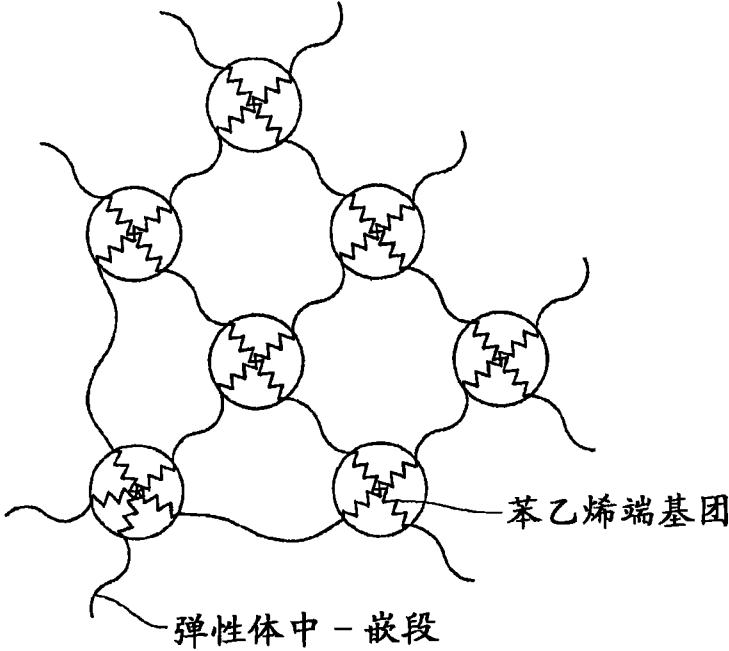


图 3

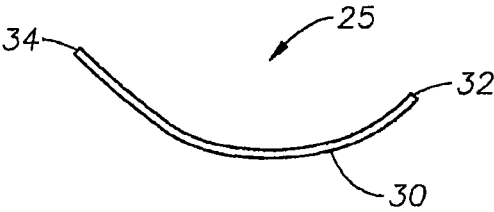


图 4

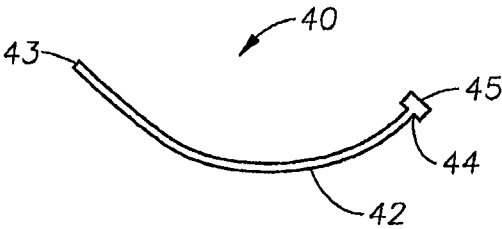


图 5

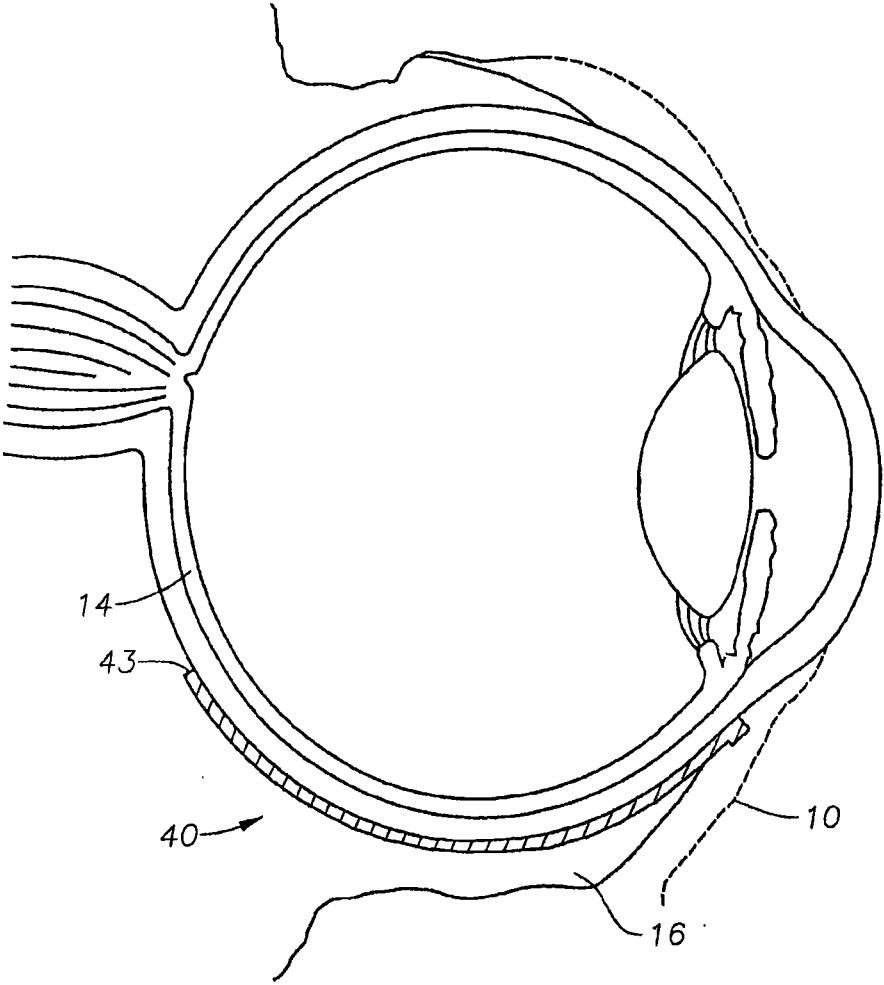


图 6