



(21)申請案號：100121131

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61M37/00 (2006.01)
A61J3/08 (2006.01)
A61F9/007 (2006.01)

A61K9/02 (2006.01)
A61M31/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/18 美國 61/356,134

(71)申請人：壯生和壯生視覺關懷公司 (美國) JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.
(US)
美國

(72)發明人：科爾德仁 貝特 COLDREN, BRET A. (US)；索姆 鈞特 SOLMS, GUENTER
(CH)；葉衛 蓋瑞 YEWEY, GARY (US)；路斯特 維克多 LUST, VICTOR
(US)；諾夫曼 傑弗瑞 ROFFMAN, JEFFREY (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：20 共 56 頁

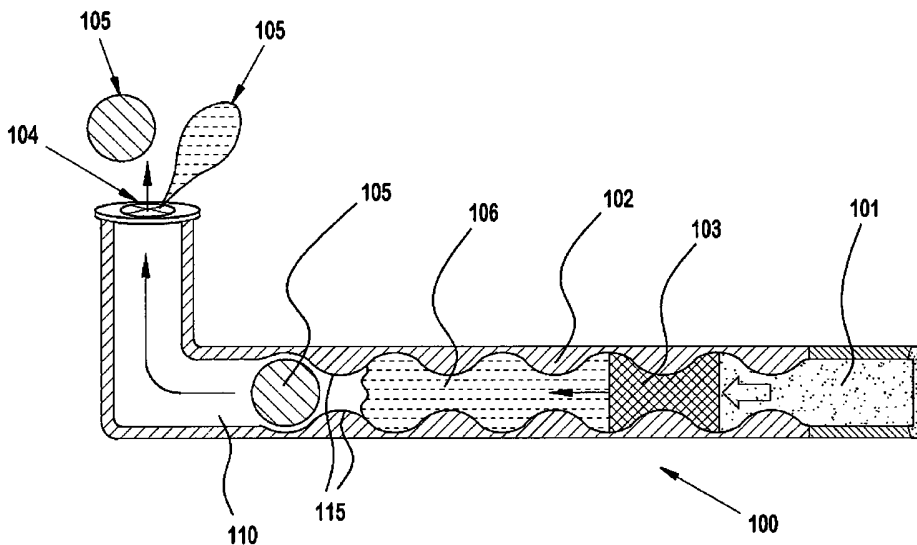
(54)名稱

具連續式或脈動式藥物釋放機構之淚管塞

PUNCTAL PLUGS WITH CONTINUOUS OR PULSATILE DRUG RELEASE MECHANISM

(57)摘要

本發明提供用於傳送藥物至眼部之淚管嵌入物及其使用方法。本發明之淚管塞包括一可通過淚點並置入眼瞼淚小管之主體。該塞可包含一核心或貯藏器，其係至少部份位於該本體之內，且包含一治療劑，該治療劑係在受控之狀態下釋入眼部。



- 100：管狀淚嵌入物/淚嵌入物/管狀淚裝置/滲透性控制淚管裝置/淚裝置
- 101：滲透泵藥劑/滲透泵/穩定滲透泵
- 102：黏滯力形態/黏滯力元件
- 103：活塞
- 104：末端閥/末端開口
- 105：微膠囊/微球體/膠囊/球體
- 106：活性劑/活性藥劑/藥劑/含活性劑流體
- 110：凹穴/貯藏器

115：活性劑不可滲透
內表面壁/內表面壁/活
性劑不可滲透之管體
內表面壁



(21)申請案號：100121131

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61M37/00 (2006.01)
A61J3/08 (2006.01)
A61F9/007 (2006.01)

A61K9/02 (2006.01)
A61M31/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/18 美國 61/356,134

(71)申請人：壯生和壯生視覺關懷公司 (美國) JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.
(US)
美國

(72)發明人：科爾德仁 貝特 COLDREN, BRET A. (US)；索姆 鈞特 SOLMS, GUENTER
(CH)；葉衛 蓋瑞 YEWEY, GARY (US)；路斯特 維克多 LUST, VICTOR
(US)；諾夫曼 傑弗瑞 ROFFMAN, JEFFREY (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：20 共 56 頁

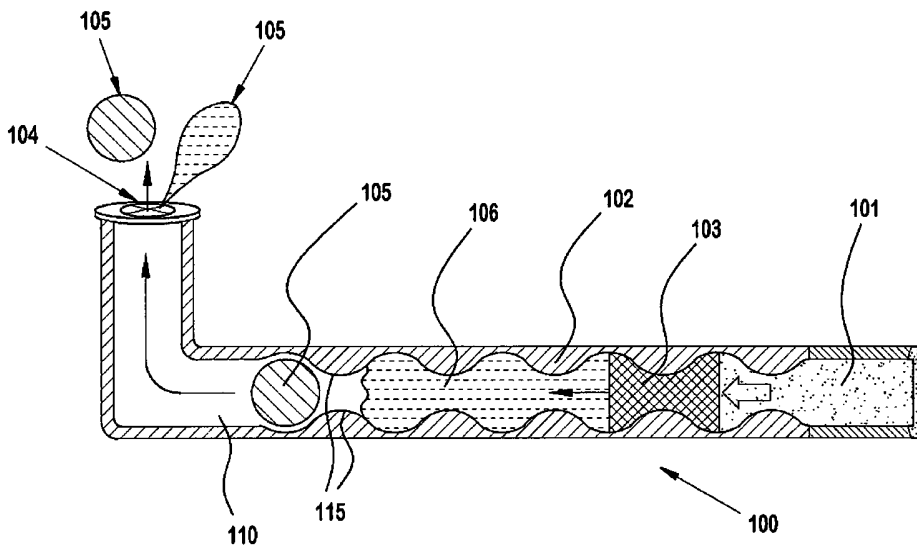
(54)名稱

具連續式或脈動式藥物釋放機構之淚管塞

PUNCTAL PLUGS WITH CONTINUOUS OR PULSATILE DRUG RELEASE MECHANISM

(57)摘要

本發明提供用於傳送藥物至眼部之淚管嵌入物及其使用方法。本發明之淚管塞包括一可通過淚點並置入眼瞼淚小管之主體。該塞可包含一核心或貯藏器，其係至少部份位於該本體之內，且包含一治療劑，該治療劑係在受控之狀態下釋入眼部。



- 100：管狀淚嵌入物/
淚嵌入物/管狀淚裝置/
滲透性控制淚管裝置/
淚裝置
- 101：滲透泵藥劑/滲
透泵/穩定滲透泵
- 102：黏滯力形態/黏
滯力元件
- 103：活塞
- 104：末端閥/末端開
口
- 105：微膠囊/微球體/
膠囊/球體
- 106：活性劑/活性藥
劑/藥劑/含活性劑流體
- 110：凹穴/貯藏器

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於將眼部疾患治療用藥物釋入眼部之眼用嵌入物及方法。更具體地說，本發明係關於一種淚管塞，其尺寸可通過淚點而置入眼瞼之淚管中，且包含可以脈動或連續或其結合之方式，在控制下對眼部釋入治療有效量之藥物。

【先前技術】

活性劑通常給藥於眼部以用於治療眼部疾病與視覺失調。用以傳送活性劑予眼部的習用方法包含局部施用於眼睛表面。眼部唯一適於局部給藥，因為在適當給藥時，局部塗敷活性劑能可滲透通過角膜，並於眼睛內部達到所需之療效濃度。用於眼部疾病以及視覺失調的活性劑可經由口服或是注射給藥，但該等給藥途徑是不佳的，就口服給藥而言，活性劑到達眼部的濃度可能太低，而無法發揮理想藥效，且其使用會因為顯著的全身性副作用而變得複雜，而注射則會造成感染的風險。

大部份的眼部活性劑在現今都採取眼藥水來局部傳送，雖然這在某些施用狀況是有效的，但效能不佳。當一滴藥水被添加到眼睛時，會使結膜囊滿溢，即眼睛和眼瞼之間的囊袋，使得大部分的藥水由眼瞼邊緣外溢至臉頰上而流失。此外，留在眼部表面的大部份藥水也會流入淚點而稀釋了藥物的濃度。

基於上述問題，病患往往不按照處方指示使用眼部滴劑。但眼部滴劑的過量使用通常會造成剛滴入時之刺痛或灼熱感。而由於眼睛正常防護反應，自行將眼部滴劑緩緩滴入眼部對於病患而言實屬困難。因此，常會有一兩滴藥劑未能準確滴入眼部。年長病患還可能因關節炎、手部不穩及視力減退等原因而造成在滴用藥劑時更加困難，年幼及具有精神問題的病患也同樣難以正確操作眼部滴劑。

習知技術中已有使用可插入眼部一或多處，如淚點，之裝置以傳送活性劑。使用該等裝置送藥之缺點係大部分藥劑會在裝置插入眼部時，剛開始即傳送大量丸劑，而非隨時間提供延續線性的傳送。

習知局部持續釋出系統包括溶液或軟膏形態之逐步釋出藥劑，其係以與眼部滴劑相同之方式施用於眼部，但使用頻率較低。此等藥劑係為，例如：授予亞伯拉罕(Abraham)之美國專利第 3,826,258 號，以及授予考夫曼(Kaufman)之美國專利第 4,923,699 號所揭露。然而，上述藥劑由於其施用方法之故，亦難免有諸多與上述習知眼部滴劑相同之問題。以軟膏製劑而言，尚有導致視線模糊及黏稠軟膏基質所造成之黏膩感等問題。

前案中亦有為放置於下眼瞼與眼睛之間結膜腔所設置的持續釋出系統。此種裝置通常含有一包覆於疏水性共聚物膜中的核心含藥貯藏器，以膜體控制藥物之擴散。此等裝置之實例已揭露於授予尼斯(Ness)之美國專利第 3,618,604 號、授予薩伐羅尼

(Zaffaroni)之美國專利第 3,626,940 號、授予特維斯(Theeuwes)等人之美國專利第 3,845,770 號、授予邁克斯(Michaels)之美國專利第 3,962,414 號、授予樋口(Higuchi)等人之美國專利第 3,993,071 號，以及授予阿諾(Arnold)之美國專利第 4,014,335 號。然而，其設置位置往往造成病患不快，因此亦有病患接受度低之問題。

【發明內容】

本申請案與 2010 年 6 月 18 日提出申請之美國專利申請第 61/356,134 號有關；所有申請案之整體於此合併參照。淚管塞用於乾眼治療迄今已有數十年的歷史。近年來亦用為治療眼部疾病及症狀之藥物輸送系統。如何使藥物以可發揮藥效之每日理想速率及/或劑量釋出，同時限制負面影響，乃為現有之難題。

以擴散作用為基礎之藥物輸送系統，特徵在於其藥物釋出率取決於藥物經由惰性水可溶膜狀屏障產生之擴散。基本擴散設計為：貯藏器裝置及基質裝置。貯藏器裝置係以聚合物膜包覆藥物核心。膜體性質決定藥物從系統釋出之速率。擴散過程通常可由一連串在菲克第一擴散定律 (Fick's first law of diffusion) 規範下之等式加以表達。基質裝置由平均離散於聚合物中之藥物組成。

貯藏器及基質藥物輸送系統皆屬於基於擴散原理之持續釋出系統，且可製成於一延續時期中提供

藥物之任何劑型。持續釋出系統之目的在於將維持藥物療效濃度一段延續時間，此目的通常藉由以持續釋出系統執行零級釋出之效果而達成。持續釋出系統通常無法達到此種藥物釋放模式，而是採用緩慢一級之藥物釋放方式模擬。隨著時間，貯藏器及基質持續釋出系統釋出藥物之速率會逐漸降低，終至失去療效。

零級藥物釋放係指藥物輸送系統以穩定持續藥物釋出速率釋出藥物，亦即藥物輸送系統於相同時段釋出之藥量維持於療效濃度，而不會降低。此「穩定持續釋出藥物輸送系統」乃是一種零級藥物輸送系統，其可透過控釋方式提供確實療效控制。

另一藥物釋出方式為脈動式藥物輸送。脈動式藥物輸送以規律間隔釋出一療效劑量之療劑。現請參照附圖，本案之附圖係為說明之用，而非盡述本發明實施例之可能結構及材料，且其中相似之示數係用以指明相似之結構。

本文中所使用的術語「活性劑」指能夠治療、抑制、或預防一失調症狀或疾病的藥劑。例示性的活性劑包括，但不限於藥物以及營養食品。較佳的活性劑能夠治療、抑制或預防眼、鼻及喉部當中一或多者的失調症狀或疾病。

本文中所使用的術語「淚管塞」指一種大小與形狀適於分別經由上、下之淚點而插入眼部的上、下之淚小管的裝置。美國專利第 6,196,993 號及美國公開專利申請第 20090306608A1 號已揭露例示性及

說明性之裝置，此兩案之整體皆於此合併參照。本案申請人於2010年8月4日提出之美國專利申請第61/322127號亦描述具有滲透型藥物控制投遞系統之淚管塞，該案之整體於此合併參照。

本文中所使用的術語「開口」指一本發明之裝置主體的一開口，其大小與形狀為活性劑可通過者。較佳地，僅有活性劑及製劑可通過開口。開口可以膜狀物、單或多孔之網狀物或格柵覆蓋，或可不覆蓋。該膜狀物、網狀物或格柵可為多孔狀、部份多孔狀、可滲透性、半滲透性以及生物可分解性當中之多者。

本發明之裝置具有一貯藏器，其內有一含活性劑材料以及一活性劑。活性劑可遍及散佈於含活性劑材料或溶解於材料中。或者，可將活性劑以內含物、微粒物質、滴狀體、顆粒或微膠囊之型態包覆於材料中。又或者，活性劑可共價鍵結於該材料，並藉由水解或酵素降解等方式釋出。再或者，活性劑可位於材料內的一貯藏器中。

在本發明發現，活性劑可以受控方式釋出，亦即藉由使用一含活性劑材料於一段時間內將活性劑釋出，其中該活性劑於含活性劑材料中係呈大致連續之濃度梯度或不連續濃度梯度。與此相反者為置入後即將活性劑以大於一段時間之平均釋出率之速率「爆炸性釋出」或立即釋出的裝置。

局部梯度的可藉由將多個活性劑相對於另一位置放置在含活性劑的材料之位置控制。例如：濃度

變化可為從該材料之一端至另一端呈現連續梯度。或者，基質可為具有不連續梯度，表示一段材料為第一濃度，且濃度於該基質中相鄰之一段遽變至一不同之第二濃度。亦可藉由變化該含活性劑材料之化學成分、多孔性，以及結晶性之一或多者於空間上控制該活性劑之擴散度。

此外，亦可利用該材料橫剖面幾何結構之空間變異控制擴散度。例如，若該材料之型態為直桿，則具有均勻活性劑濃度，若該材料開放端之面積遠小於整體材料平均面積，則擴散度會降低。較佳地，裝置開放端之材料面積不大於該材料平均截面面積之一半，即垂直於活性劑輸送使用的主通道面積。

精於此技藝者應知，藉由調整一或多段局部濃度梯度、活性劑自材料釋出之擴散度，以及裝置橫剖面幾何結構之空間變異，可達成多種釋出模式，包括但不限於一級、二級、雙相、脈動式等等。例如，活性劑濃度與擴散度中之任一或兩者可從含活性劑之材料的表面往中央增加，俾以能有更多初始釋出。或者，任一者或兩者會增加或減少，且接著在材料內再次增加，而達成脈動式釋出變化。藉由變化局部濃度梯度、該活性劑擴散度，以及橫剖面幾何結構之空間變異可實現多種釋出模式，因而該裝置可不需使用速率限制膜。

本發明亦發現含活性劑材料之小型「爆炸性釋出」，可對目標治療區域提供具有療效劑量之活性劑。欲達成此種爆炸性釋出，可藉由週期性導入如

在微膠囊或微粒等中所發現之經封裝的活性劑，或藉由產生一含活性劑材料之貯藏器，該貯藏器依據淚嵌入物內貯藏器之結構及幾何結構，選擇以機械性、電性、化學性或以其他方式釋出一治療性材料（亦即活性劑）的丸劑。

【實施方式】

例如，如圖 1 所示，本發明可以稱為一滲透性或可膨脹水凝膠引擎，其具有一連串の間歇性止擋或黏滯力元件，配合藥物貯藏器及末端孔洞或閥元件，共同對眼部產生治療物質之脈動式釋放。圖 1 所示之本發明實施例可包含管狀淚嵌入物 100，其長度從約 1 mm 至約 10 mm 且直徑從約 0.2 mm 至約 2 mm。淚嵌入物 100 可包括由活性劑不可滲透內表面壁 115 所圍設出之凹穴 110。如本實施例所示，該內表面壁 115 可包括凸出物或黏滯力形態 102，其可為但不限於圖示之半球狀，以及一活塞 103。一滲透泵藥劑 101 於膨脹時對該活塞 103 施加壓力，從而控制該活塞 103 於貯藏器 110 中之行程率。通常是藉由包含滲透泵藥劑 101 之材料經與淚液（或者在一些實施例中，更精確地為淚液中所含水分）交互作用之後，導致滲透泵藥劑 101 之膨脹。在活塞和管體形狀應為彼此互補以密封的同時，他們未必為圓形。方形、三角形及梯形等截面可被使用，且管體內外部形狀無須相同。該裝置可被設置於在 1 天至 1 年之期間內脈動式（或震盪式）釋出

活性劑。該活性劑 106 可為流體或半固態藥劑。或者，該活性劑 106 可包含微膠囊或微球體 105。活性劑不可滲透之管體內表面壁 115 含有黏滯力元件 102，可與球體、沙漏形或其他形狀之活塞 103 以互補之方式相互作用。依所需之釋出模式而定，黏滯力元件 102 可平均間隔，如圖 1 所示，或非平均間隔（圖未示），以控制活塞 103 之移動。於圖 1A 所示之替代實施例中，係以一外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可經電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式所啟動。

水分受控擴散入滲透泵 101 之後對活塞產生壓力，藉由黏滯力元件 102 之作用，使得活塞 103 移動，並隨後造成活性藥劑 106 或含活性劑微球體/膠囊 105 的週期性排放。該管狀裝置 100 亦可包含一末端閥元件 104，以加強該脈動動作及/或防止活性劑在兩次脈動間的期間之時間週期從裝置中擴散而出，該時間週期可從 1 小時至 1 個月。所含黏滯力元件 102 以及，因此，自末端閥 104 釋出之材料的脈動（或丸劑）之總數，係取決於用藥之特定活性劑劑量需求，一般而言至少為 2 至 300 個黏滯力元件 103。

本發明可以進一步概括地稱為一具或不具間歇性止擋的滲透性或可膨脹水凝膠引擎，該引擎配合末端孔洞或閥元件，而驅動一離散顆粒（球狀或筒狀）型態之藥物負載以脈動模式而被釋入眼部。離散顆粒可為水溶性或非水溶性。該等離散顆粒可為

實心或空心，可壓縮的或易碎的，且可以完整或碎裂或熔融狀態從該裝置排出。再者，該藥物負載可包含多重及/或交替群體之離散顆粒，該等顆粒包含兩種或多種不同的藥物。該等離散顆粒可任選地包覆有防水劑，如疏水性油或聚合物。

圖 2 繪示本發明另一例示性實施例，其中該管狀滲透裝置 100 之內表面壁 115 較為平滑，圍設出貯藏器 110。管壁 202 之內表面壁 115 並不設有黏滯力元件 102，僅賴滲透泵 101 與活塞 203 以驅動含可溶性活性劑微球體 105 自末端閥元件 104 的週期性排放。再者，如圖 3 所示，該管狀滲透裝置 100 之末端可包含一末端閥 104，其和一或多個協同限制元件 300 結合。在此組態中，該滲透泵 101 迫使微球體 105 在該裝置 100 之貯藏器 110 內移動。當微球體通過限制元件 300 時，球體 105 受到凹穴縮減徑寬之擠壓而破裂，因此其中所包含之含活性劑材料係從末端閥 104 而被排出，如圖 4 所示。在圖 2A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可為電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式所啟動。

上文或下文描述之該滲透性或可膨脹水凝膠引擎，不論是否具有間歇性止擋，該引擎配合末端孔洞或閥元件，而驅動一離散在離散惰性顆粒（球狀或筒狀）之間的藥物負載，可產生將一或多種藥物投遞至目標部位，如眼部，的脈動式藥物輸送模式。離散顆粒可為水溶性或非水溶性。他們亦可為實心

或空心，可壓縮的或易碎的，且可以完整或碎裂或熔融狀態從該裝置排出。

在本發明之另一例示性實施例中，該貯藏器 100 可包含不同成分之複數個微球體，滲透引擎 101 對圓柱狀活塞 203 施加之力，可驅使其該等微球體通過該裝置 100 之本體。如圖所示，微球體 105 可包含一含第一活性劑材料，且微球體 505 可包含一含第二活性劑材料（或完全沒有）。精於此技藝人士應知，可以各種模式使用任何數量之不同球體，非單純限於圖 5 所示之交替模式。在圖 5A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可為電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式所啟動。在又一替代實施例中，和一外部發動或啟動之主動閥 171 結合之一內部產生壓力（如經由滲透力）係被利用。該主動閥 171 可為電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式所啟動。

微球體 105、505 可具有一與圖 6 所示者相仿之結構，其中微球體 105 包含一外殼塗層 601，此外殼塗層 601 通常可為性質上聚合的且水溶性或非水溶性、對水或活性劑可滲透性或不可滲透性、生物可分解性或非生物可分解性以及硬的或有彈性的。微膠囊核心 602 包含一含活性劑之液態、半固態或固態藥劑。

圖 7 顯示之管狀裝置 100，其包含活性劑不可滲透性本體 202，該本體 202 具有被設置在一第

一端用以對一活塞 203 施加壓力的滲透泵 101。含活性劑藥劑 106 的係受迫通過末端噴出或釋放閥 704，此閥 704 可被設置用於依壓力而定的流體行為，而產生一穩定滲透泵流，該流係被轉換成一含活性劑藥劑的週期性脈動式或震盪式釋出，如圖 8A 及 8B 所繪示的構造。在圖 7A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可經電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式所啟動。

圖 8A 及 8B 描繪末端噴出閥 704 之可能實施例，其中互補閥元件 705 提供一彈性閉合壓力，在額外之非線性磁力、靜電力、黏附力、毛細力或其他力量加強下，造成一初始閥開口壓力，亦稱為「啟流壓力」，其遠超過該閉合壓力，藉此產生震盪性或脈動性之閥啟動以及含活性劑藥劑 106 之釋出。

圖 9 以圖表說明圖 7 及 8 之滲透性控制淚管裝置 100，其閥 704 在一段時間內之開口變化。不拘泥於特定理論，在含活性劑材料的一次脈動釋出週期過程中之內部壓力的時間流程變化，其特徵可在於滲透泵驅動壓力加高至 P_o 閥開口壓力，閥開口及內部壓力洩出，隨著含活性劑材料自裝置中排出，且內部壓力掉落至閥閉合壓力 P_c ， P_c 為閥閉合之處。穩定滲透泵開始重新將壓力提高至 P_o 時，即重複此一循環。 P_c 及 P_o 之理想範圍為從約 20 絕對磅/平方吋 (psia) 至約 200 絕對磅/平方吋 (其中 15 絕對磅/平方吋為標準大氣壓力)，且其差值 $\delta-P$ 應

大於環境壓力波動，亦即大於 1 磅/平方吋 (psi) 且可能遠大於此。

圖 10 說明對應圖 9 所示壓力週期之閥開啟百分率及/或活性劑流率，其中關於 P_0 時啟流之處係伴隨閥開口及活性劑釋出率之大幅增加，直到壓力於脈動期間洩出，且流率降至 P_c ，此處，閥閉合且觀察到實質上較少活性劑釋出。

根據本發明另一說明實施例，圖 11 顯示一穩定滲透泵 101 及一管狀泵裝置本體 202 (無黏滯力元件 102)，其驅動含活性劑流體 106 流經一主動或被動計量閥 120，此閥係為旋轉式或採其他設計方式，其調節壓力梯度驅動流動，以造成液態或半固態活性劑藥劑之脈動式或震盪式釋出率。在此實施例中，閥黏滯力可定義為超過閥閉合力量之閥開啟力量。此技藝中任何習知之閥件設計，皆可用於本發明 (球閥、槽閥及簧片閥等等)。閥黏滯力可由於機械性干涉、摩擦力、內聚力、毛細力或黏附力而產生。閥黏滯力亦可由於自互補磁性閥元件之距離控制式磁力，如磁性球與止回閥座，或距離控制式靜電力而產生。在圖 11A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可經電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式而被啟動。

因此，本發明可以進一步稱為一具或不具間歇性止擋的滲透性或可膨脹水凝膠引擎，配合微機械閥元件，該元件計量將液態或微粒藥物藥劑，經由

幾何界定的容積排量，至目標部位（如眼部）的間歇性脈動。例如，該等自習知蠕動泵、隔膜泵、活塞泵、旋轉或震盪槽閥排出的脈動。

圖 12 顯示另一例示性混合式管狀淚裝置。在此實施例中，該本體 202 包括一穩定滲透泵 101，該穩定滲透泵 101 驅動交替疊設之阻隔層 120 及含活性劑脈動層 121。該等阻隔層為活性劑不可穿透性，且可為非易蝕性或易蝕性（經由溶解或生物降解）。該滲透泵 101 將整體疊層 120、121 朝向淚裝置 100 之末端開口 104 推動，以利含活性劑層 121 之相繼脈動釋出。在使用易蝕性阻隔層 120 時，堆疊層體 120、121 朝向淚管裝置 100 末端開口 104 之穩定推動，可預防活性劑於裝置內累積形成較長之擴散路徑，以免活性劑投遞路徑隨時間而逐漸延長，因此而延緩投遞。在圖 12A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可經電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式而被啟動。

圖 13 為本發明另一實施例，其中之管狀淚裝置 100 與圖 2 及圖 5 所示者相仿，包含一穩定滲透泵 101、一本體 202 以及一活塞 203。該活塞 203 驅動複數個含活性劑微球體或微膠囊 105 相繼通過一或多個包覆微球體/膠囊之互補球形彈性計量閥元件 130。該等閥 130 可使微球體/膠囊 105 於週期性排放之前盡可能不接觸外部媒介，該等微球體/膠囊 105 遇水則會啟動/溶解，產生活性劑之快速爆發釋

出。微球體/膠囊 105 間之內部填隙流體（未標號）可隨選地包含撥水油，以預防微球體/膠囊 105 過早活化。在圖 13A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可經電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式而被啟動。

圖 14 至 19 顯示圖 7 末端閥 104 之各種例示性實施例。於圖 14 中，該閥可由一盤閥結構設計所組成，該設計包含一多孔擋止篩板/隔柵/網格蓋體以及一閥座 142，該蓋體可擋止盤閥元件 141，但允許含活性劑藥劑 106 順利通過。盤形閥 141 與閥座 142 產生一距離限定之互補夾緊力，如磁力、靜電力、黏附力、內聚力、毛細力或其他力量，藉以產生類似於圖 8A 描繪之閥壓力反應模式。盤閥元件 141 可進一步以一回復彈簧連接於蓋 140，該回復彈簧可加強 141 與 142 間之閥夾緊力。再者，如圖 15 所示，可利用一多孔擋止蓋將球閥 151 與互補閥座 152 定位，其中該閥與閥座間存在有距離限定之互補夾緊力，如圖 14 所描繪者。

圖 16 為圖 7 中淚裝置末端噴出或釋出閥之另一實施例，其中閥構造 160 包含一多孔擋止蓋，該蓋經一回復彈簧 163 固定一閥柱塞元件 161，其中閥柱塞經由距離限定之機械性干涉以及隨選的夾緊力（如磁力、靜電力、黏附力、內聚力、毛細力及機械力等等）與互補閥座 162 互相配合。圖 17 中，回

復彈簧 163 係被顯示與彈性多孔擋止蓋結合為一體。

圖 18 為圖 7 中淚裝置末端噴出或釋出閥之另一實施例，閥構造之處包含一槽閥，該槽閥具有距離限定之互補吸引（或夾緊）力表面 180。夾緊力可為磁力、靜電力、黏附力、內聚力、毛細力、機械力或其等之結合。

圖 19 為圖 7 之另一種變化，其中滲透泵裝置之遠端設有一末端蓋板式噴出或釋出閥 190，用以隨時間產生震盪釋出。該閥結構 190 包含一蓋板閥，該蓋板閥具有距離限定之互補吸引或夾緊力表面 180，其可被選自於性質上為磁力、靜電力、黏附力、內聚力、毛細力及機械力中之一或多者。

圖 20 繪示說明之管狀淚裝置 100，其驅動機制為一穩定滲透泵 101。貯藏器 110 中可包含複數個微球體或微膠囊 105，且由一末端限制元件 220 控制微球體 105 從裝置 100 之釋出。在一自清式彈性限制閥 220 情況下，填隙流體 230 可為含活性劑的液體或半固體，而微球體 105 中則並不含活性劑，於抵達限制閥時作為閉塞或封口元件。

當滲透泵 101 之產出壓力足以排出至少一微球體 105 時，同樣可釋出含活性劑填隙物質 230 之丸劑脈動。在一堅硬壓碎或穿刺型末端元件 220 情況下，滲透泵 101 推動可包含或可不含活性劑之微膠囊 105 時微膠囊 105 會因而破裂並相繼自限制元件排出，亦由含活性劑填隙物質 230 之丸劑脈動所調

節。在圖 20A 所示之替代實施例中，係利用外部啟動泵機構 170 推進該活塞 103。該泵機構 170 可經電磁或射頻脈動或訊號、磁性、壓電、靜電或類似方式而被啟動。

適用為含活性劑材料之聚合物材料，包括但不限於疏水性及親水性之可吸收及不可吸收聚合物。適用之疏水性非可吸收聚合物包括但不限於乙烯-乙醇醇 (EVA)、氟化聚合物包括但不限於聚四氟乙烯 (PTFE) 及聚偏二氟乙烯 (PVDF)、聚丙烯、聚乙烯、聚異丁烯、尼龍、聚氨酯、聚丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯、聚棕櫚酸乙烯、聚硬脂酸乙烯、聚肉豆蔻酸乙烯、氰基丙烯酸酯、環氧化物、矽酮、其與親水或疏水單體之共聚物，及其與親水或疏水聚合物及賦形劑之混合物。

本發明可使用之親水性不可吸收聚合物包括但不限於交聯聚(乙二醇)、聚(環氧乙烷)、聚(丙二醇)、聚(乙醇醇)、聚(羥乙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯)、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚丙烯酸、聚(乙基唑啉)，以及聚(甲基二丙烯醯胺)，其具疏水性或親水性單體共聚物，及其具親水性或疏水性聚合物和賦形劑之混合物。

可用之疏水性可吸收聚合物包括但不限於脂肪族聚酯、取自脂肪酸之聚酯、聚(胺基酸)、聚(醯酯)、聚(酯醯胺)、聚烯烴草酸鹽、聚醯胺、聚(亞胺碳酸鹽)、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚氧雜酯、聚醯胺酯、含聚氧雜酯胺基、磷酸酯、聚(酞)、聚丙烯

富馬酸酯、聚磷腈，及其混合物。可用之親水性可吸收聚合物實例包括但不限於多醣及醣，包括但不限於交聯褐藻膠、玻尿酸、葡聚糖、果膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、結蘭膠、瓜爾膠、硫酸角質素、硫酸軟骨素、硫酸皮膚素，蛋白質，包括但不限於膠原、骨膠、纖維蛋白、白蛋白以及卵蛋白素，以及磷脂，包括但不限於磷酸膽鹼衍生物及聚硫代甜菜鹼。

更佳地，含活性劑的材料係聚己內酯多元醇（polycaprolactone）的聚合物材料。更佳地，該材料係 ϵ -己內酯，以及乙烯乙酸乙烯酯，分子量介於約 10,000 至 80,000 之間。使用約 0 至約 100 重量百分比的聚己內酯和約 100 至約 0 重量百分比的乙烯醋酸乙烯酯，上述百分比係根據該聚合性材料的總重量，較佳的是，使用各約 50% 的聚己內酯和乙烯醋酸乙烯酯。

所使用的聚合物材料的純度，較佳地，應大於約 99%，且活性劑的純度，較佳地，應大於約 97%。熟習此技藝者應知於化合時，化合過程執行之條件必須考量該活性劑之特性，以確保該活性劑不會因化合作用產生降解。該聚己內酯多元醇及乙酸乙烯酯較佳的是與理想活性劑結合，微化合化之後擠壓。

除了活性劑填裝模式以外，亦可利用含活性劑材料降解性質之空間梯度及藥物滲透性達成釋出動力學之控制。例如：若是以材料降解速率控制藥物釋出動力學，則該材料降解前線於該裝置中移動

時，該材料化學性質中之空間降解即導致空間梯度及變化之釋出速率；所述化學性質包括但不限於不同單體比例之聚乳酸甘醇酸共聚物、相鄰之聚甘醇酸及聚己內酯多元醇層等等。在進一步實例中，材料可於初始第一外部材料侵蝕較慢，而於第二內部材料侵蝕較快，以達成階段性釋出動能。

若使用不可降解材料而完全仰賴擴散機制溶出活性劑，則可利用材料滲透性之空間梯度實現均質材料無法達成之藥物釋放動力學控制。在該擴散機制中，係以材料之滲透性控制釋出動力學，而材料之滲透性受該材料之多孔性及該溶解度和擴散度所影響。形成活性劑裝載層具有較高滲透性之外部材料，活性劑之釋出可經控制而更為線性，且爆炸性效果少於單一均質擴散材料所造成者。

活性劑裝載模式中，生物可分解性或滲透性之空間梯度可結合連續或階段式梯度。例如：淚管塞材料核心具有一外部區段，其以低活性劑濃度及相對較低活性劑滲透性裝載，可鄰接至一內部材料區段，其以高活性劑濃度及相對較高活性劑滲透性裝載，此種結合可達成同質材料及均質活性劑裝載所無法達成之釋出動力。初始爆炸性釋出會減少且最後活性劑釋出量相較於傳統活性劑均質填裝裝置。

可利用相分離內含物控制含活性劑材料之擴散及降解動力學之一或兩者。例如：水可溶聚合物、水可溶鹽、高活性劑擴散度材料等可用為不穩定內含物以加強降解或擴散率。水解前線到達內含物

時，該內含物快速溶解並增加含活性劑材料之多孔性。可將內含物納入為梯度或層體以允許更多釋出模式設計調整。

在另一實例中，可使用不穩定內含物之過濾網路。使用於非可生物分解含活性劑材料中時，此等內含物於材料中形成具有高活性劑擴散度之島形。可用之內含物較該含活性劑材料具有較高之活性劑擴散度。此等內含物之實例，包括但不限於，丙二醇、矽油、不互溶離散固體，如聚合物或蠟等等。在又一實例中，係使用內含物吸收水份，膨脹含有活性劑的材料，並增加局部擴散動力學。

在另一實例中，係使用具有低活性劑擴散度之穩定內含物。此等內含物可形成屏障，減緩該活性劑於內含物周圍之擴散式傳遞。整體效果是造成活性劑於基質材料中滲透性之降低。此等內含物之實例包括但不限於微米至奈米尺寸之矽酸鹽顆粒，均質地或以連續階段式梯度散佈於聚己內酯多元醇及乙烯醋酸乙烯酯共聚物之一或兩者之基質材料中。

本發明包含多種用以傳送活性劑至眼部之裝置，其各具多種特性及優點。例如：某些裝置之主體具有一第一端、一第二端，以及一側向延伸於兩端之間之表面。該側向表面較佳的是具有一圓形外徑，因此該主體較佳的是具有一圓柱形狀。該裝置側面之特定部分，較佳地，具有一外徑，該外徑大於側面其餘部分之外徑。該擴大部分可為任何尺寸或形狀，且可位於該側向表面之任何部分。於淚管

塞實施例中，該擴大部分之大小使其至少部分可將該淚管塞定位於淚小管中且，較佳地，該擴大部分係位於該塞之一端。熟習此技藝者應知多種的形狀皆是可行的。

本發明之淚管塞本體可為任何形狀和大小，較佳地，該本體為長形柱體，如管狀。該本體之長度可為從約 0.5 至約 10 mm。該本體之寬度為從約 0.2 至約 3，較佳地，0.3 至約 1.5 mm，但精於此技藝人士應知該裝置之尺寸設計完全取決於病患淚點之大小。因此，若需將此裝置用於實質上較一般人類病患淚點尺寸大或小之淚點時，得將此處所述尺寸放大或縮小。

除特別指稱配合末端閥或其他用於控制含活性劑材料釋出之機構以外，淚嵌入物開口之尺寸可為從約 1 nm 至約 2.5 mm 且，較佳地，約 0.15 mm 至約 0.8 mm。除了於任一位置設置較大開口之方式以外，亦可採用多重小型開口。淚管塞主體可全部或部分為透明或不透明。或者，該主體可能包括一個色彩或顏料，使該塞當被放置於一點時更容易被看見。

本發明裝置本體可採用任何適當之生物相容材料製成，包括但不限於，矽酮、矽酮摻合物、矽酮共聚物，例如，聚甲基丙烯酸羥乙酯(pHEMA)之親水單體、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉及甘油，以及矽酮水凝膠聚合物，例如，揭露於美國專利第 5,962,548 號、第 6,020,445 號、第 6,099,852 號、第

6,367,929 號以及第 6,822,016 號者，其整體於此合併參照。其他適用之生物相容材料包括，例如：聚氨酯；聚甲基甲基丙烯酸酯；聚（乙二醇）；聚（環氧乙烷）；聚（丙二醇）；聚（乙烯醇）；聚（羥乙基甲基丙烯酸酯）；聚（乙烯吡咯烷酮）（PVP）；聚丙烯酸；聚（乙基唑啉）；聚（甲基二丙烯醯胺）；磷脂，例如：磷酸膽鹼衍生物；聚硫代甜菜鹼；丙烯酸酯、多醣及醣，例如：玻尿酸、葡聚糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、結蘭膠、瓜爾膠、硫酸乙醯肝素、硫酸軟骨素、肝素，以及褐藻膠；蛋白質例如：骨膠、膠原、白蛋白，以及卵蛋白素；多胺基酸；氟化聚合物，例如：PTFE、PVDF，以及鐵氟龍；聚丙烯；聚乙烯；尼龍；以及 EVA。

該裝置之表面可全部或部分覆有塗層。該塗層可提供一個或多個以下性質，包括潤滑性以幫助插入、黏膜附著性以提高組織相容度，和紋理以幫助該塞錨定於裝置。適用之塗層實例包括但不限於，骨膠、膠原、羥乙基甲基丙烯酸酯、PVP、PEG、肝素、硫酸軟骨素、玻尿酸、合成及天然蛋白質，以及多醣、硫代聚合物、聚丙烯酸及幾丁質之硫羥衍化生物、聚丙烯酸、羧甲基纖維素等及其結合。

本發明裝置之特定實施例中，其主體係以撓性材料製成，可隨接觸物之形狀而變形。選擇性地，於淚管塞實施例中，可包含一塞領(collarete)，其撓性低於完全隨接觸物變化形狀之該主體或材料。當具有撓性主體及低撓性塞領之淚管塞插設於淚小管

中，塞領停留於該淚點外部且該淚管塞之主體符合淚小管之形狀。此種淚管塞之貯藏器及主體較佳的是一體相連。亦即，該淚管塞貯藏器較佳的是構成該主體之整體，除該塞領以外。

在使用撓性主體及/或塞領之實施例中，該撓性主體及撓性塞領之材質可包括但不限於尼龍、聚乙烯對苯二甲酸酯（PET）、聚丁烯對苯二甲酸酯（PBT）、聚乙烯、聚氨酯、矽樹脂、PTFE、PVDF，以及聚烯烴。以尼龍、PET、PBT、聚乙烯、PVDF或聚烯烴所製成之淚管塞之通常製造方式為，例如但不限於擠壓、射出或熱成型。以乳膠、聚氨酯、矽樹脂或PTFE為材料之淚管塞通常係利用溶液鑄模工序製成。

可用於製造本發明淚管塞之程序係習知。通常，該裝置係以射出、鑄模、轉注等方式製作。較佳地，該裝置製成後即於該貯藏器中填入至少一活性劑及/或該含活性劑材料。此外，一或多賦形劑可單獨或與該聚合物材料一同結合於該活性劑。

該塞使用的活性劑的量將取決於所選擇的活性劑或多種活性劑、所欲的劑量、所欲的釋出率及該活性劑和含活性劑材料的熔點。較佳地，所述用量為治療有效量，亦即足以達成所需治療、抑制或預防效果之量。通常，活性劑用量可為約 0.05 至約 8,000 微克。

本發明特定層面中，在所有含活性劑材料均已溶解或降解且該活性劑釋出後，該貯藏器可重新填

充材料。例如：新含活性劑材料可與先前之聚合物材料相同或不同，且可包含至少一與先前活性劑相同或不同之活性劑。用於特定應用之淚管塞較佳的是該淚管塞可在塞設於淚小管內時進行材料重裝，而不需如其他淚管塞必須自淚小管取出後添加新材料，之後重置於淚小管中。

該裝置填裝活性劑之後，以任何習知方法加以消毒，包括但不限於環氧乙烷、高壓滅菌、輻射等等及其結合。較佳地，使用珈瑪射線或使用環氧乙烷進行消毒。

在此所述之裝置可用於傳送各種用於治療，抑制和預防多種症狀、過敏和疾病的之一或多者的活性劑。各裝置可用於傳送至少一活性劑，且可用於傳送不同種類之活性劑。例如：該裝置可用於傳送鹽酸氮斯汀、愛敏定眼液 (emadastine difumerate)、鹽酸氮卓斯汀(azelastine HCl)、富馬酸伊美斯汀(emadastine difumerate)、鹽酸依匹斯汀(epinastine HCl)、酮替芬美斯汀(ketotifen fumerate)、鹽酸左卡巴斯汀(levocabastine HCl)、鹽酸奧洛他錠(olopatadine HCl)、順丁烯二酸非尼臘明(pheniramine maleate)、磷酸安他唑啉(antazoline phosphate)為治療、抑制和預防過敏當中的一者或多者。該裝置可用於傳送肥大細胞穩定劑，例如，色甘酸鈉、洛度沙胺氨丁三醇(lodoxamide tromethamine)、奈多羅米鈉(nedocromil sodium)及吡嘮司特鉀(permirolast potassium)。

該裝置可用於傳送瞳孔放大劑及睫狀肌麻痺劑，包括但不限於，硫酸阿托品(atropine sulfate)、後馬托品(homatropine)、氫溴酸東莨菪鹼(scopolamine HBr)、鹽酸環戊通(cyclopentolate HCl)、托吡卡胺(tropicamide)、鹽酸去氧腎上腺素(phenylephrine HCl)該裝置可用於傳送眼用染劑，包括但不限於孟加拉玫紅(rose bengal)、酸性綠(lissamine green)、吲哚青綠(indocyanine green)、鈣黃綠素(flourexon)和螢光黃(fluorescein)。

該裝置可用於傳送皮質類固醇，包括但不限於，地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、地塞米松(dexamethasone)、氟米(fluoromethalone)、氟米醋酸(fluoromethalone acetate)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、醋酸潑尼松龍(prednisolone acetate)、潑尼松龍磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate)、羧孕酮(medrysone)、利美索龍(rimexolone)和氟輕鬆安奈德(fluocinolone acetonide)。該裝置可用於傳送非類固醇類消炎劑，包括但不限於，氟比洛芬鈉(flurbiprofen sodium)、舒絡芬(suprofen)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、酮咯酸氫丁三醇(ketorolac tromethamine)、環孢素(cyclosporine)、雷帕黴素甲氫蝶呤(rapamycin methotrexate)、硫唑嘌呤(azathioprine)和溴隱亭(bromocriptine)。

該裝置可用於傳送抗感染劑，包括但不限於，妥布黴素(tobramycin)、莫西沙星(moxifloxacin)、氧

氟沙星(ofloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、慶大霉素(gentamicin)、磺胺異噁唑啉酮(sulfisoxazolone diolamine)、乙醯磺胺鈉(sodium sulfacetamide)、萬古黴素(vancomycin)、多黏菌素 B (polymyxin B)、丁胺卡那黴素(amikacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、磺胺異噁唑二乙醇胺(sulfisoxazole diolamine)、四環素鈉磺胺(sodium sulfacetamide tetracycline)、多西環素(doxycycline)、雙氯青黴素(dicloxacillin)、頭孢氨苄(cephalexin)、阿莫西林/克拉維酸鉀(amoxicillin/clavulante)、頭孢三嗪(ceftriaxone)、頭孢克肟(cefixime)、紅黴素(erythromycin)、氧氟沙星(ofloxacin)、阿奇黴素(azithromycin)、慶大霉素(gentamicin)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)以及乙胺嘧啶(pyrimethamine)。

該裝置可用於投遞用以治療、抑制或預防青光眼之藥劑，包括但不限於，腎上腺素，包括，例如：腎上腺素異戊酯(dipivefrin)； α -2 腎上腺素受體，包括，例如，阿可樂定(aproclonidine)及溴莫尼定(brimonidine)； β -阻斷劑包括，但不限於，倍他洛爾(betaxolol)、阿替洛爾(cartolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、美替洛爾(metipranolol)及噻嗎洛爾(timolol)；直接縮瞳劑，包括，例如，卡巴膽鹼(carbachol)及毛果芸香(pilocarpine)；膽鹼酯酶抑制劑，包括但不限於，毒扁豆碱(physostigmine)及二乙氧磷醯硫膽鹼(echothiophate)；碳酸酐酶抑制劑，包

括，例如，乙醯偶氮胺(acetazolamide)、布林左胺(brinzolamide)、多噻磺胺(dorzolamide)以及甲醋唑胺(methazolamide)；前列腺素及前列醯胺，包括，但不限於，拉坦前列素(latanoprost)、比馬前列素(bimatoprost)、曲沃前列素(turavoprost)以及烏諾前列酮西多福韋(funoprostone cidofovir)。

該裝置可用於傳送抗病毒劑，包括但不限於，福米韋生鈉(fomivirsen sodium)、磷甲酸鈉(foscarnet sodium)、更昔洛威鈉(ganciclovir sodium)、鹽酸巹更昔洛威(valganciclovir HCl)、三氟哩啉(trifluridine)、阿昔洛韋(acyclovir)和泛昔洛韋(famciclovir)。該裝置可用於傳送局部麻醉劑，包括但不限於，鹽酸丁卡因(tetracaine HCl)、鹽酸丙美卡因(proparacaine HCl)、鹽酸丙美卡因(proparacaine HCl)和螢光素鈉(fluorescein sodium)、鹽酸奧布卡因(benoxinate)和螢光素鈉(fluorescein sodium)及備能視(benoxnate)和鈣黃綠素二鈉(flourexon disodium)。該裝置可用於傳送抗真菌劑，包括例如：氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶(flucytosine)、兩性黴素 B(amphotericin B)、伊曲康唑(itraconazole)，以及酮康唑(ketocaonazole)。

該裝置可用於傳送止痛劑，包括但不限於，乙醯胺苯酚(acetaminophen)和可待因(codeine)、二氫可待因酮(acetaminophen)和撲熱息錠(hydrocodone)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、酮咯酸(ketorolac)、布洛芬(ibuprofen)和曲馬多

(tramadol)。該裝置可用於傳送血管收縮劑，包括但不限於，鹽酸麻黃素(ephedrine hydrochloride)、鹽酸萘甲唑林(naphazoline hydrochloride)、鹽酸去氧腎上腺素(phenylephrine hydrochloride)、鹽酸四氫唑啉(tetrahydrozoline hydrochloride)，以及羥甲唑啉(oxymetazoline)。最後，該裝置可用於傳送維他命、抗氧化劑，以及營養劑，包括但不限於，維他命 A、D 以及 E、黃體素、牛磺酸、穀胱甘肽(glutathione)、玉米黃素(zeaxanthin)、脂肪酸等等。

由該裝置所傳送之活性劑可包含之賦形劑，包括但不限於，合成或天然聚合物，包括例如：聚乙烯醇、聚乙烯乙二醇、PAA（聚丙烯酸）、羥甲基纖維素、甘油、羥丙甲纖維素(hypromelos)、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbopol)、丙二醇、羥丙基瓜爾豆、甲基葡糖聚醚-20、羥丙基纖維素、山梨醇(sorbitol)、葡萄糖、聚山梨醇酯、甘露醇、右旋糖酐、變性多醣與橡膠、磷脂和磺基甜菜鹼(sulphobetains)。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示根據本發明說明實施例之淚裝置橫剖面圖，此淚裝置之內表面包括複數個黏滯力元件。

圖 1A 顯示根據本發明說明實施例之淚裝置剖視圖，此淚裝置之內表面包括複數個黏滯力元件，圖中並顯示一啟動元件。

圖 2 顯示根據本發明另一說明實施例之淚裝置橫剖面圖，此淚裝置之管壁並不設置黏滯力元件。

圖 2A 顯示根據本發明另一說明實施例之淚裝置剖視圖，此淚裝置之管壁並不設置黏滯力元件，圖中並顯示一啟動元件。

圖 3 為本發明另一實施例之部分剖視圖，顯示一末端閥及其鄰近之一限制元件。

圖 4 描繪圖 3 之裝置受到啟動，而投遞大量活性劑藥劑。

圖 5 顯示本發明另一說明實施例之淚嵌入物剖視圖。

圖 5A 顯示本發明另一說明實施例之淚嵌入物剖視圖，圖中並顯示一啟動元件。

圖 6 顯示根據本發明繪示一微膠囊例示性實施例結構之橫剖面圖。

圖 7 顯示本發明另一說明實施例之管狀淚裝置橫剖面圖。

圖 7A 顯示本發明另一說明實施例之管狀淚裝置橫剖面圖，圖中並顯示一啟動元件。

圖 8A 顯示設有末端閥之例示性管狀淚裝置的部分橫剖面圖。

圖 8B 描繪圖 8A 之裝置，其閥件已經啟動，容許材料通過其中而釋出。

圖 9 為淚裝置中壓力變化相對於經由末端閥之材料釋出率的可能曲線。

圖 10 為經由末端閥之材料釋出率的可能變化曲線，其函數為時間及閥件相對於其全開狀態之開啟程度。

圖 11 描繪管狀淚嵌入物之另一說明實施例剖視圖，以及一其中所設置的計量閥。

圖 11A 描繪管狀淚嵌入物之另一說明實施例剖視圖，以及一其中所設置的計量閥，圖中並顯示一啟動元件。

圖 12 繪示本發明另一例示性實施例，其中之管狀淚嵌入物具有交替排列之阻隔層與含活性劑層。

圖 12A 繪示本發明另一例示性實施例，其中之管狀淚嵌入物具有交替排列之阻隔層與含活性劑層，圖中並顯示一啟動元件。

圖 13 繪示本發明另一例示性實施例，其中之管狀淚嵌入物包括一活塞及一計量閥元件。

圖 13A 繪示本發明另一例示性實施例，其中之管狀淚嵌入物包括一活塞及一計量閥元件，圖中並顯示一啟動元件。

圖 14 繪示本發明另一例示性實施例，顯示末端閥元件替代結構之部分剖視圖。

圖 15 繪示本發明另一例示性實施例，顯示末端閥元件替代結構之部分剖視圖。

圖 16 繪示本發明另一例示性實施例，顯示末端閥元件替代結構之部分剖視圖。

圖 17 繪示本發明另一例示性實施例，顯示末端閥元件替代結構之部分剖視圖。

圖 18 繪示本發明另一例示性實施例，顯示末端閥元件替代結構之部分剖視圖。

圖 19 繪示本發明另一例示性實施例，顯示末端閥元件替代結構之部分剖視圖。

圖 20 繪示本發明另一例示性實施例之管狀淚嵌入物。

圖 20A 繪示本發明另一例示性實施例之管狀淚嵌入物，圖中並顯示一啟動元件。

【主要元件符號說明】

- 100...管狀淚嵌入物/淚嵌入物/管狀淚裝置/滲透性
控制淚管裝置/淚裝置
- 101...滲透泵藥劑/滲透泵/穩定滲透泵
- 102...黏滯力形態/黏滯力元件
- 103...活塞
- 104...末端閥/末端開口
- 105...微膠囊/微球體/膠囊/球體
- 106...活性劑/活性藥劑/藥劑/含活性劑流體
- 110...凹穴/貯藏器
- 115...活性劑不可滲透內表面壁/內表面壁/活性劑不
可滲透之管體內表面壁
- 120...主動或被動計量閥/阻隔層
- 121...脈動層
- 130...互補球形彈性計量閥/閥
- 140...蓋
- 141...盤閥元件
- 142...閥座
- 151...球閥
- 152...互補閥座
- 160...閥構造
- 161...閥柱塞元件
- 162...互補閥座
- 163...回復彈簧
- 170...外部啟動泵機構/泵機構
- 171...外部發動或啟動之主動閥/主動閥

201212962

180...表面

190...末端蓋板式噴出或釋出閥/閥結構

202...管壁/活性劑不可滲透性本體/管狀淚裝置本體
/本體

203...圓柱狀活塞/活塞

220...末端限制元件/自清式彈性限制閥/堅硬壓碎或
穿刺型末端元件

230...填隙流體/填隙物質

300...協同限制元件/限制元件

505...微球體

601...外殼塗層

602...微膠囊核心

704...末端噴出或釋放閥/末端噴出閥/閥

705...互補閥元件

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100121131

※申請日：100.6.17

※IPC 分類：A61M 31/02 (2006.01)

A61J 3/08 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61F 9/007 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具連續式或脈動式藥物釋放機構之淚管塞

PUNCTAL PLUGS WITH CONTINUOUS OR

PULSATILE DRUG RELEASE MECHANISM

二、中文發明摘要：

本發明提供用於傳送藥物至眼部之淚管嵌入物及其使用方法。本發明之淚管塞包括一可通過淚點並置入眼瞼淚小管之主體。該塞可包含一核心或貯藏器，其係至少部份位於該本體之內，且包含一治療劑，該治療劑係在受控之狀態下釋入眼部。

三、英文發明摘要：

Disclosed are lacrimal inserts and their method of use for delivery of medication to the eye. The plug includes a body portion sized to pass through a lacrimal punctum and be positioned within a lacrimal canaliculus of the eyelid. The plug may contain a core, or reservoir, at least partially within the body portion comprising a therapeutic agent that is configured to controlled release into the eye.

七、申請專利範圍：

1. 一種淚嵌入物，其係包含：
 - 一本體，其具有一第一端及一第二端；
 - 一表面，其延伸於該二端之間；
 - 一貯藏器，其被包含於該本體之中，其中該貯藏器包含至少一開口、一含活性劑材料以及一活性劑；
 - 一外部啟動泵機構，其設置於該貯藏器內；以及
 - 一活塞，其設置於該滲透引擎與該含活性劑材料之間。
2. 如申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該含材料活性劑包括複數個離散顆粒(discrete particles)、一多孔媒介或其等之結合。
3. 如申請專利範圍第 2 項之裝置，其中該複數個離散顆粒各包含一或多種治療劑。
4. 如申請專利範圍第 1 項之裝置，其包含複數個互補黏滯力元件(complementary stiction element)。
5. 如申請專利範圍第 4 項之裝置，其中該黏滯力元件具有一橫剖面輪廓，其係選自半圓形、方形、長方形、橢圓形及三角形中之一或多者。
6. 如申請專利範圍第 1 或 4 項之裝置，其包含一設置於該本體第一端或第二端處之末端閥。

7. 一種淚嵌入物，其係包含：

一本體，其具有一第一端及一第二端；

一表面，其延伸於該二端之間；

一貯藏器，其包含於該本體之中；

複數個位於該貯藏器內離散的、含活性劑、自給式治療劑劑量；

一外部啟動泵機構滲透引擎，其設置於該貯藏器之第一端或第二端處；以及

一活塞，其設置於該滲透引擎與該複數個離散的、含活性劑、自給式治療劑劑量之間。

8. 如申請專利範圍第 7 項之裝置，其中該貯藏器包含複數個黏滯力元件。

9. 如申請專利範圍第 8 項之裝置，其中該黏滯力元件具有一橫剖面輪廓，其係選自半圓形、方形、長方形、橢圓形及三角形中之一或多者。

10. 如申請專利範圍第 9 項之裝置，其中該等黏滯力元件之幾何結構與該滲透引擎之動作協調，以控制離散的、含活性劑、自給式治療劑劑量的釋出率(rate of disbursement)。

11. 如申請專利範圍第 7 項之裝置，其包含一末端閥，該末端閥位於該本體與該滲透引擎相反之一端。

12. 如申請專利範圍第 11 項之裝置，其中該末端閥係被選擇以與該滲透引擎之動作協調，以控制離散的、含活性劑、自給式治療劑劑量的釋出率。

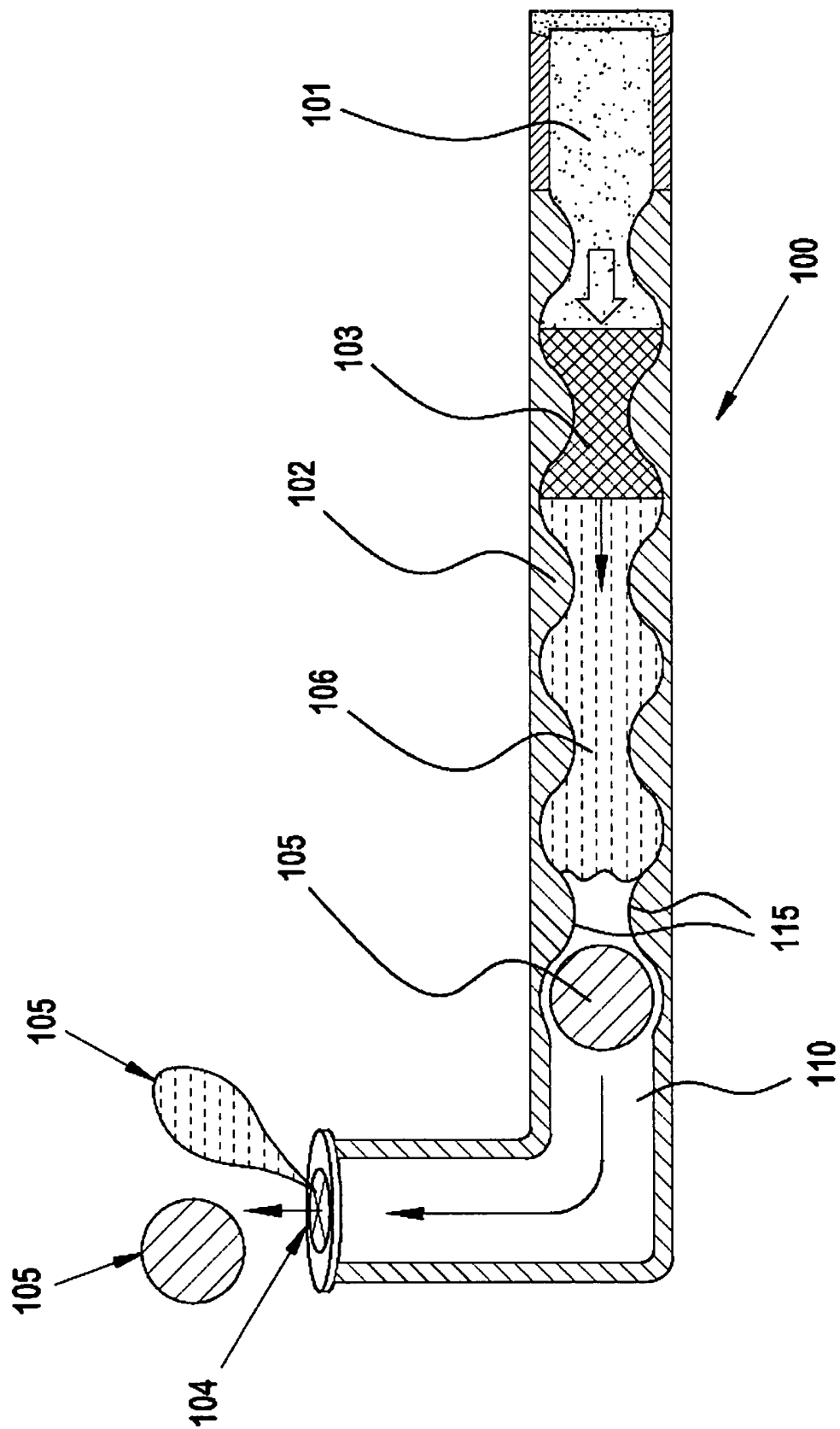


圖1

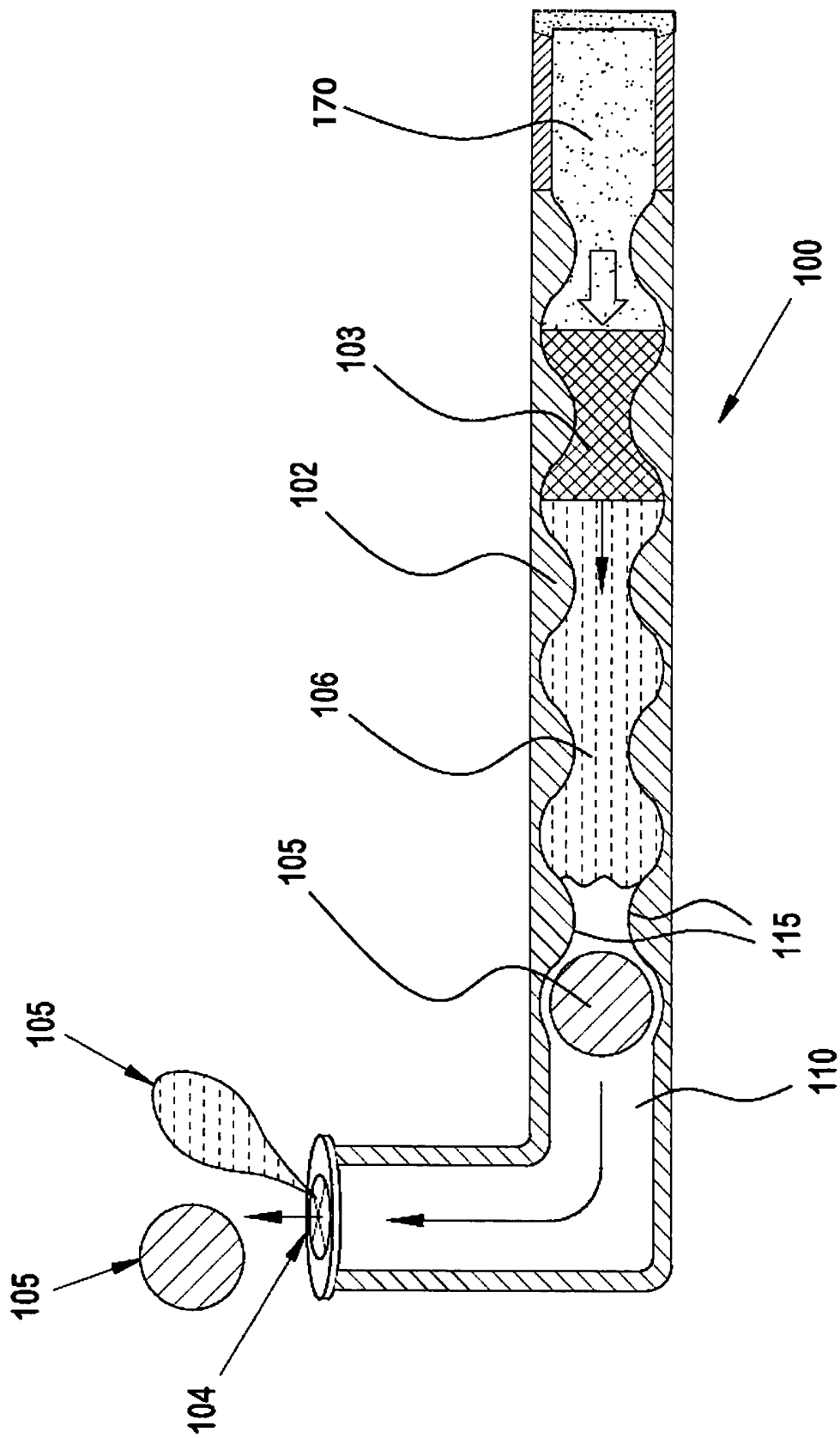


圖 1A

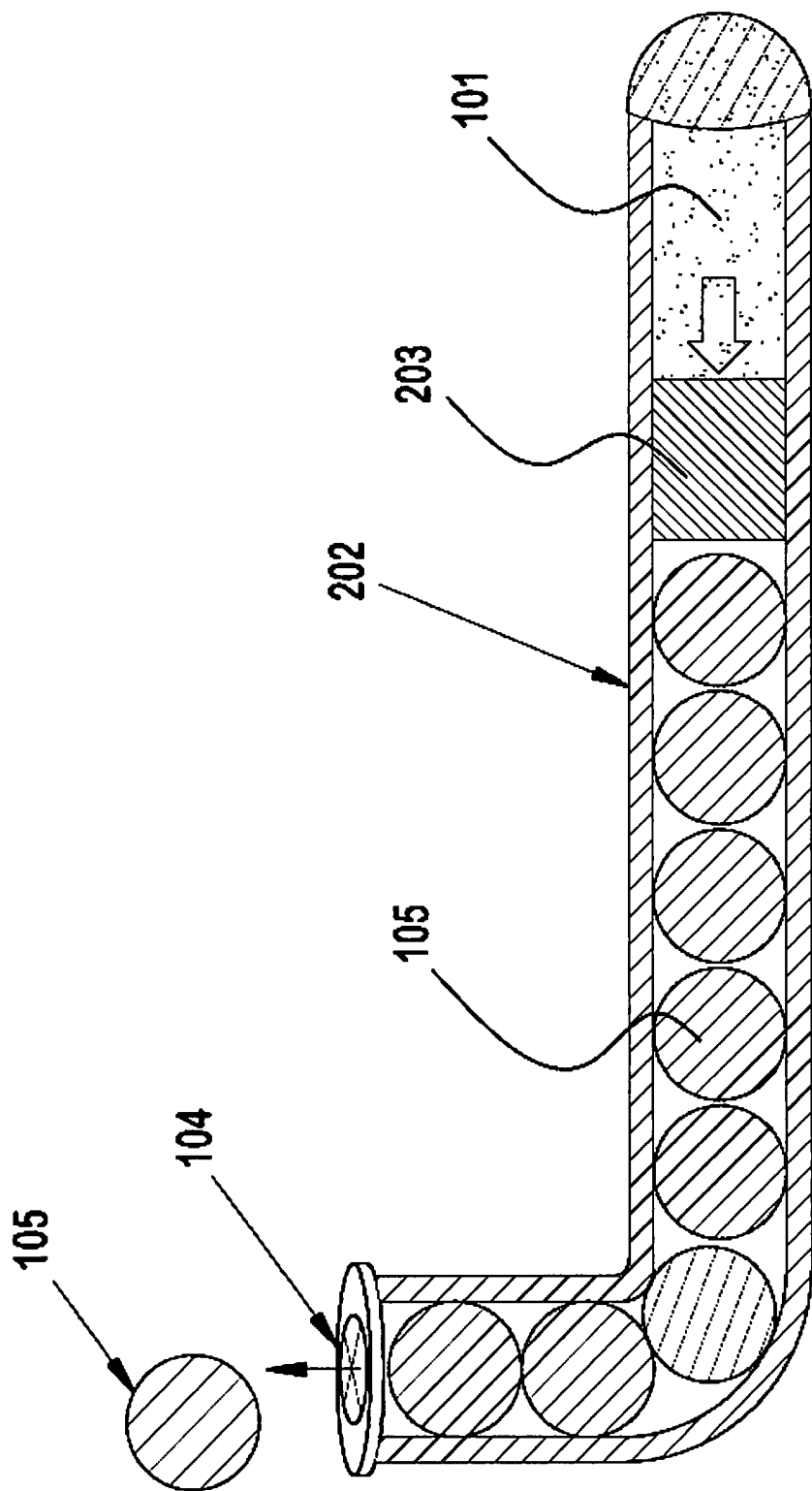


圖2

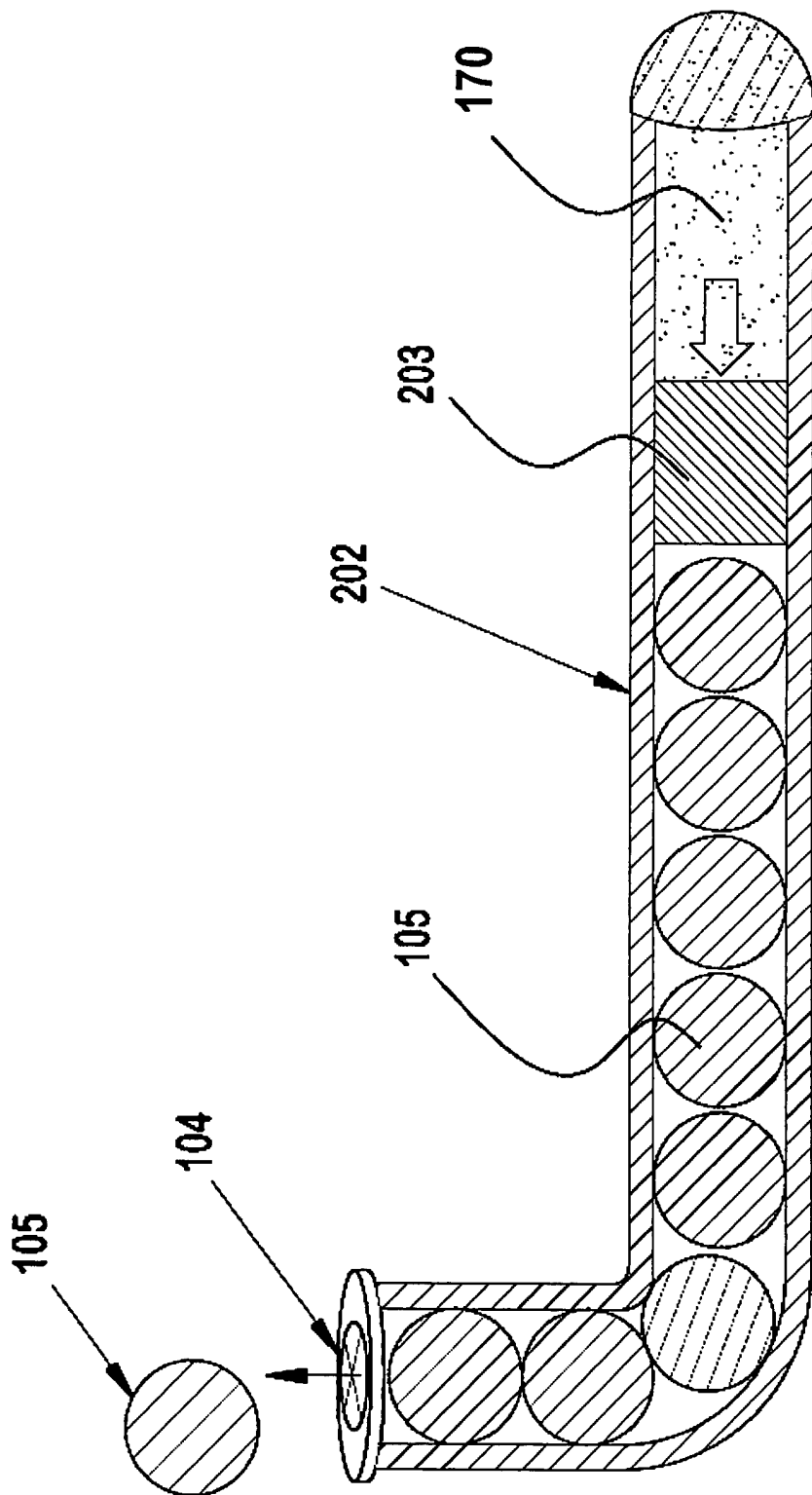


圖2A

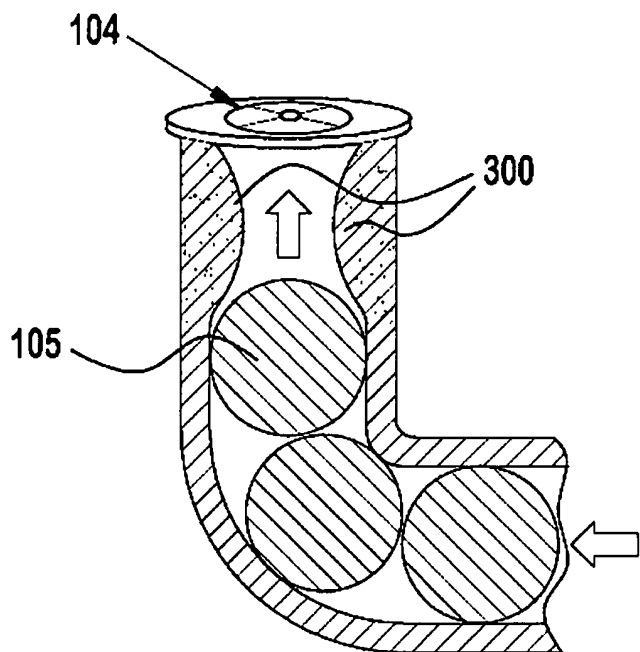


圖3

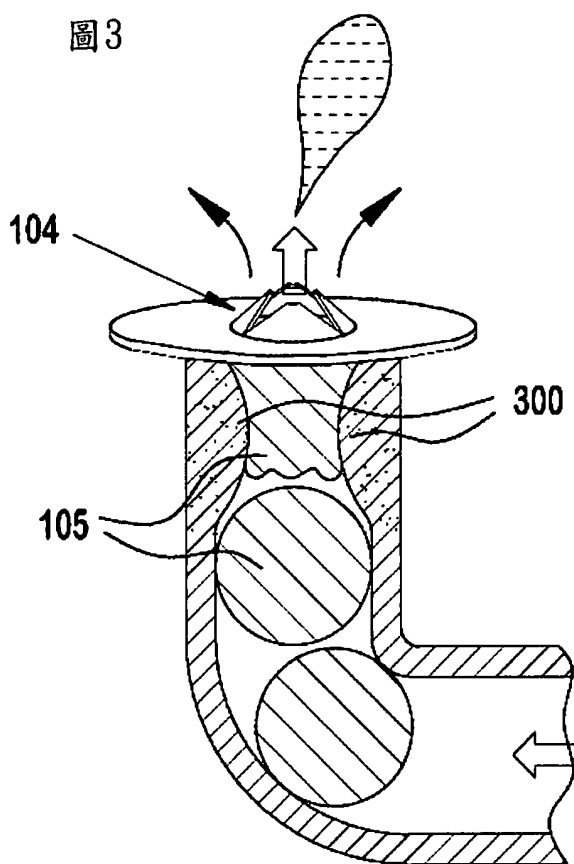


圖4

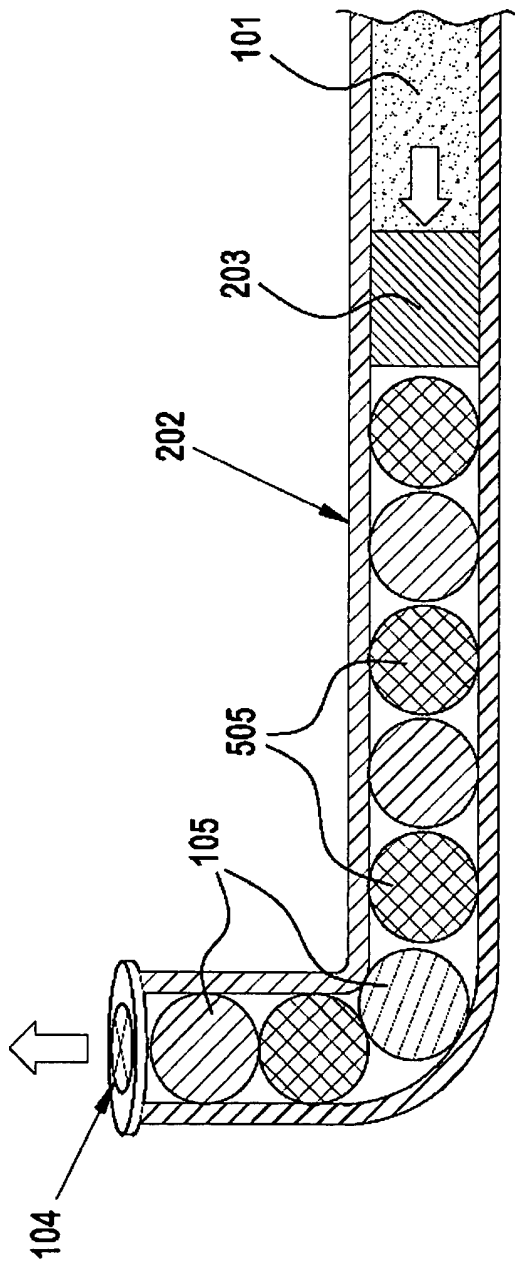


圖5

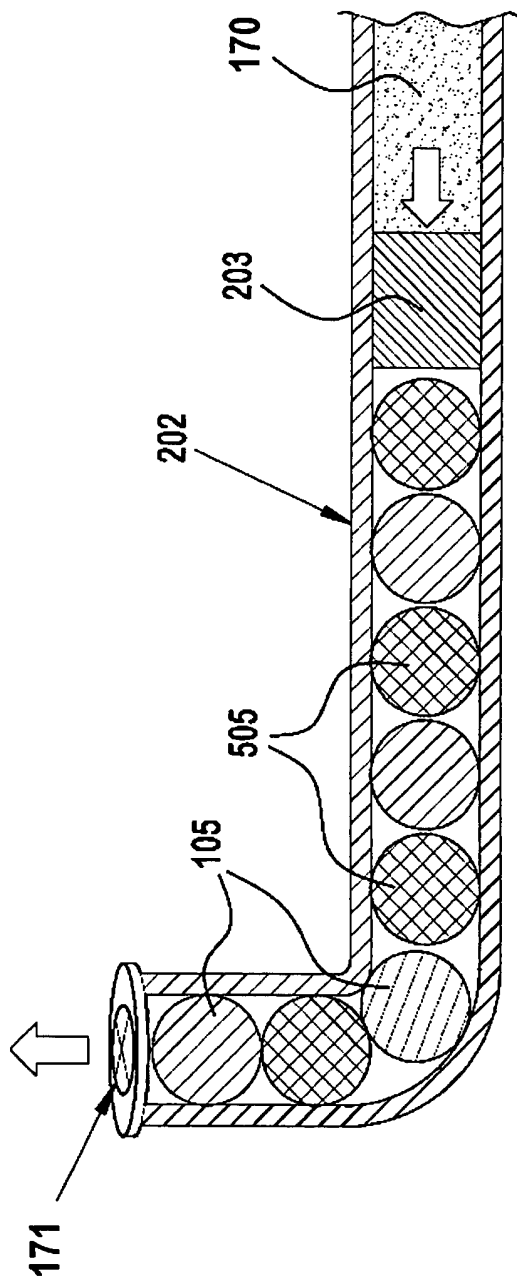


圖5A

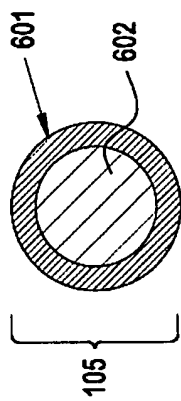


圖6

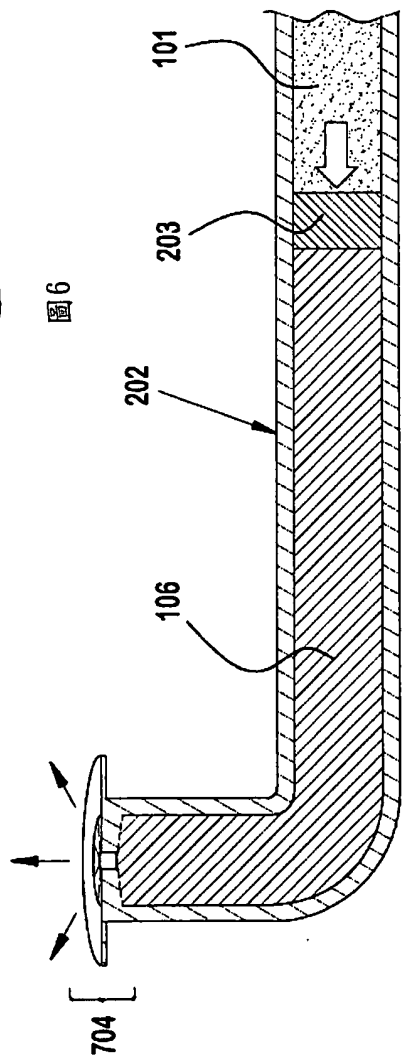


圖7

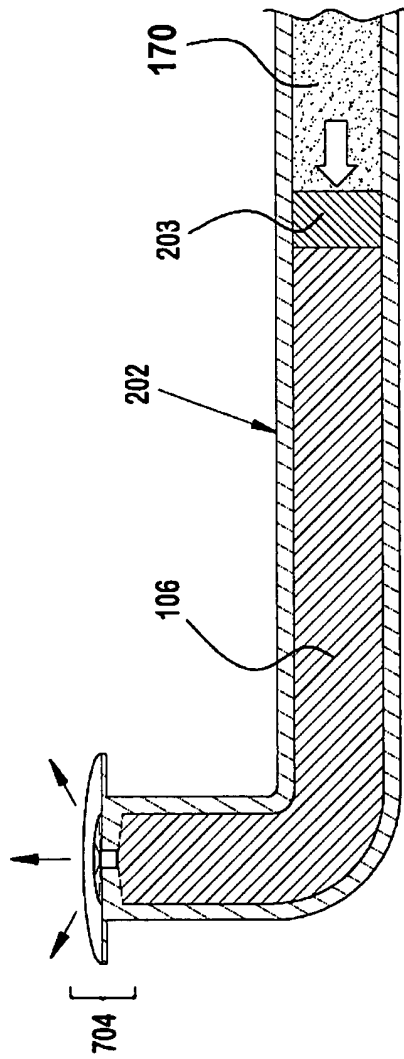


圖7A

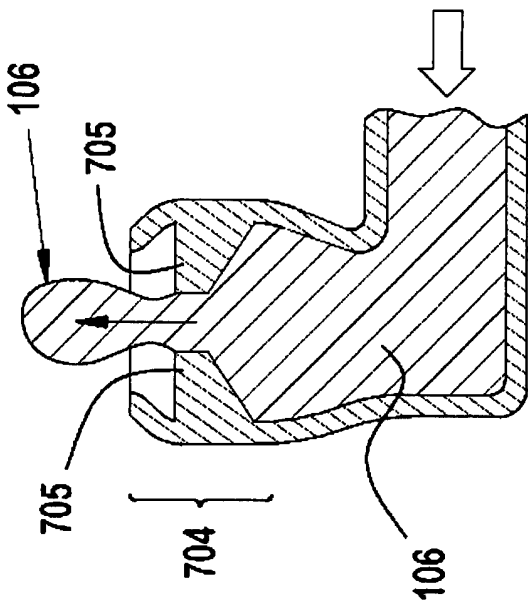


圖 8B

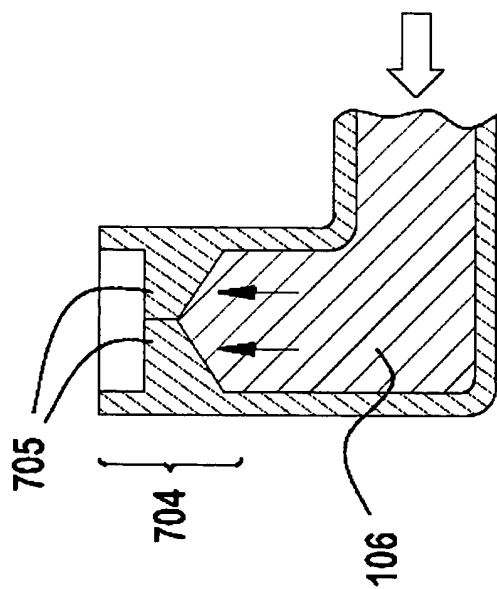


圖 8A

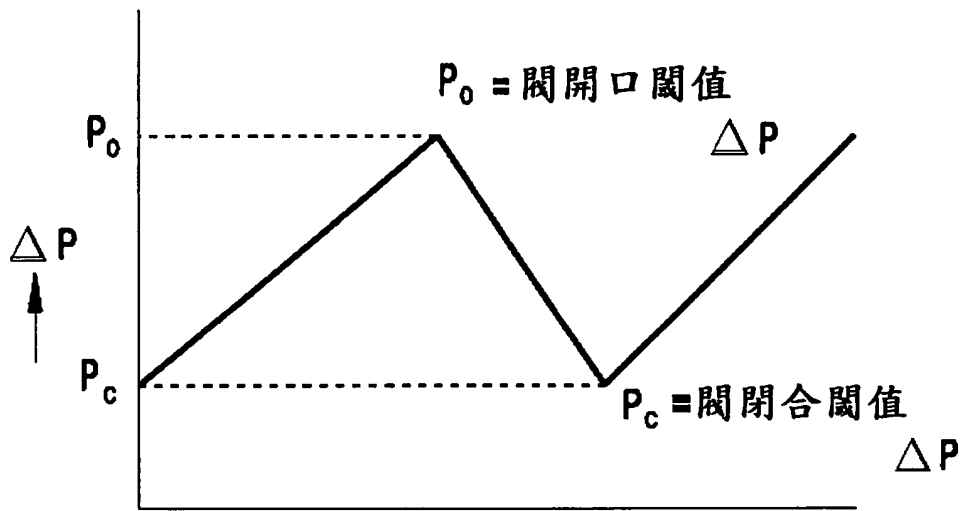


圖9

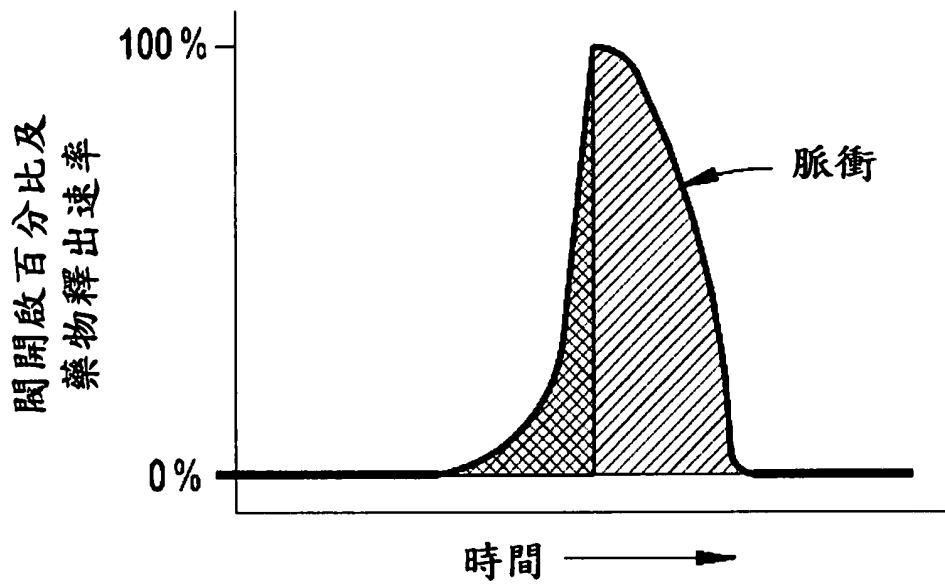


圖10

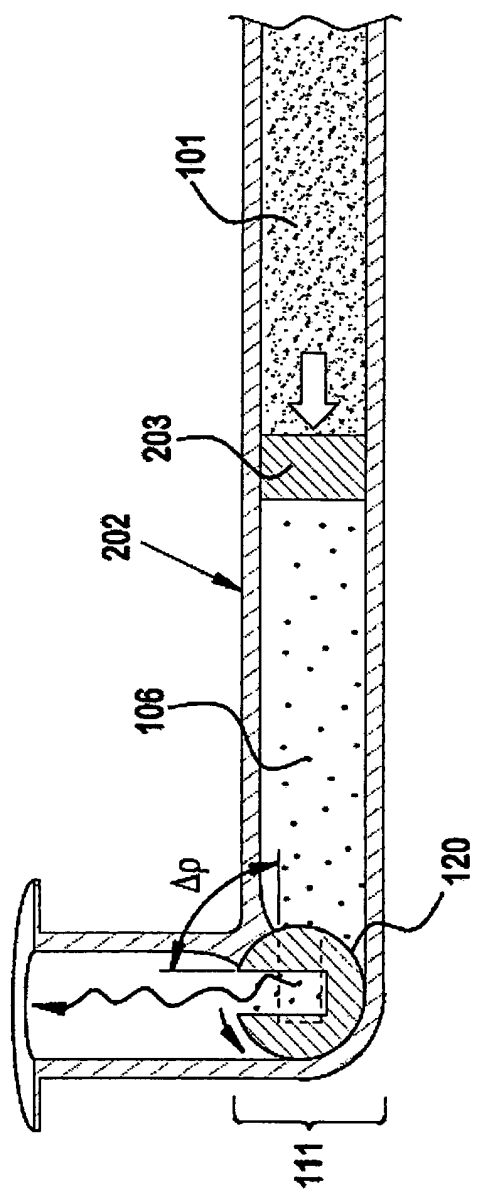


圖11

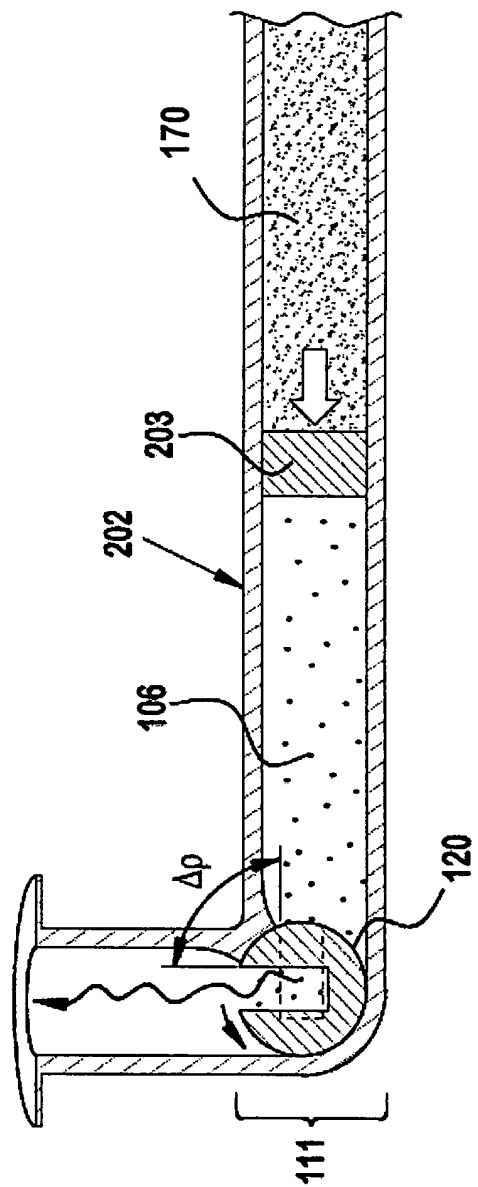


圖11A

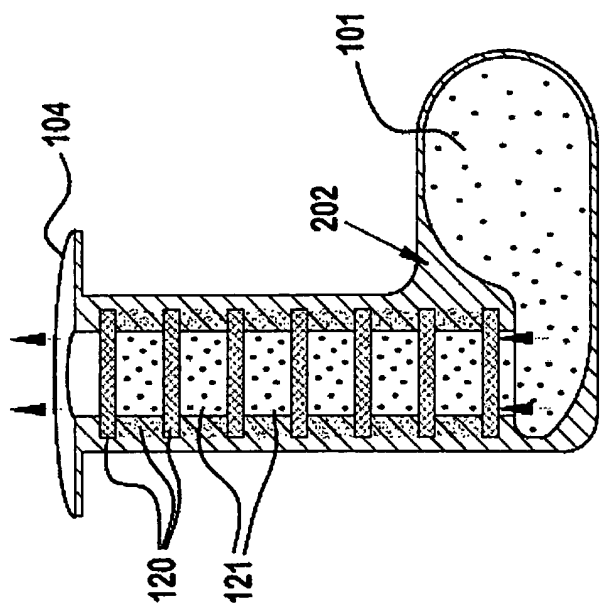


圖12

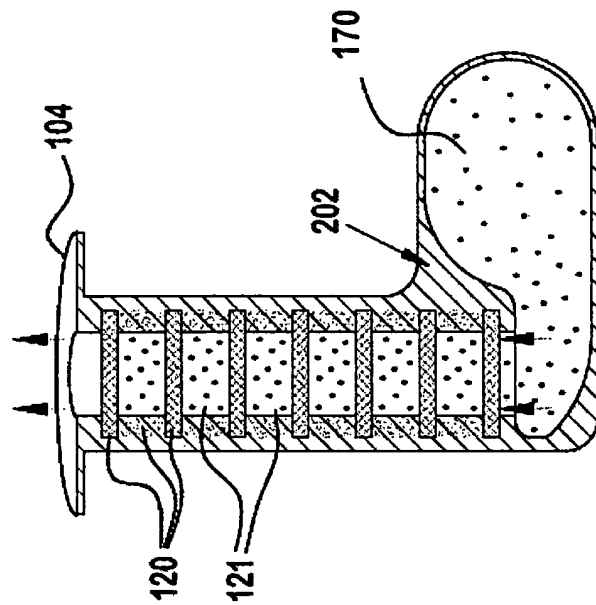


圖12A

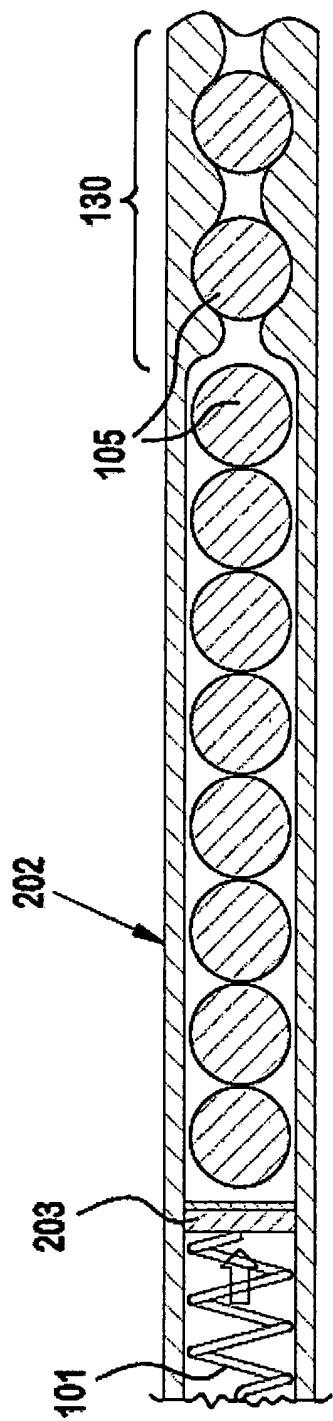


圖13

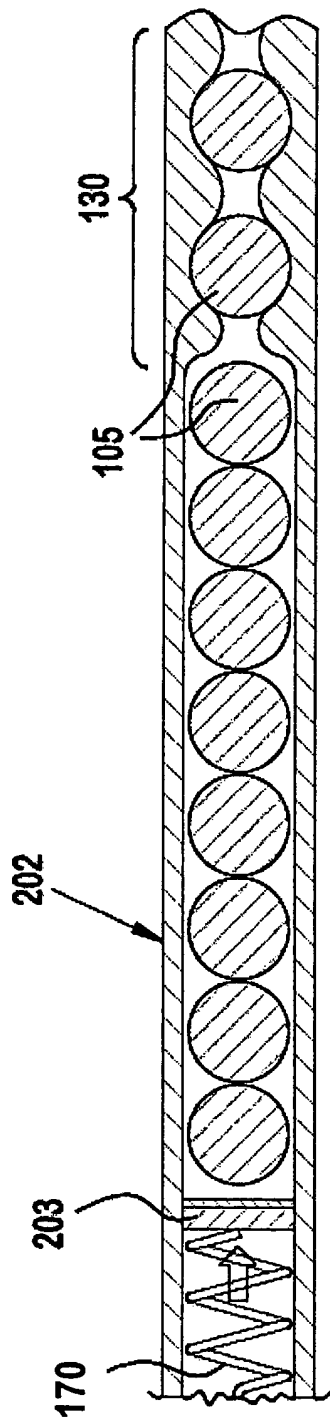


圖13A

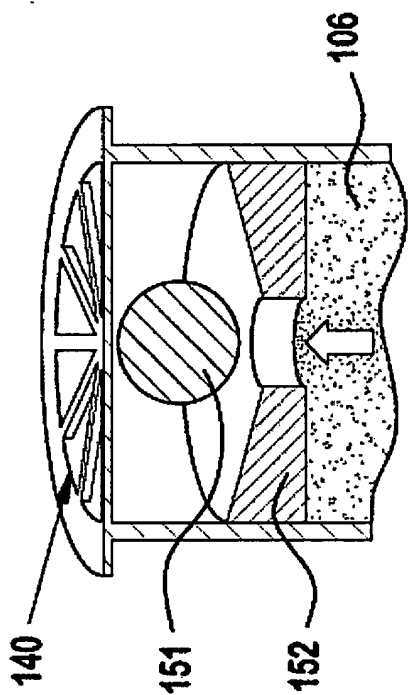


圖15

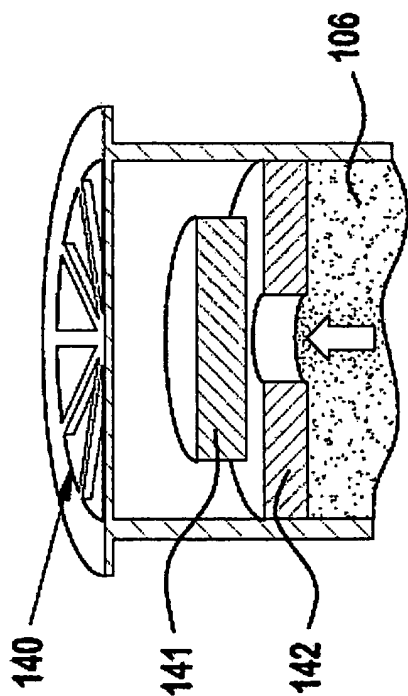


圖14

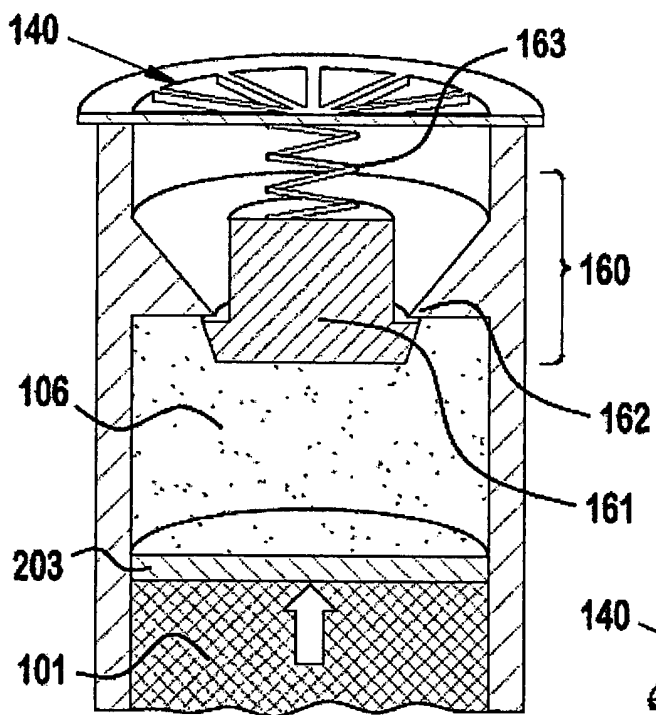


圖16

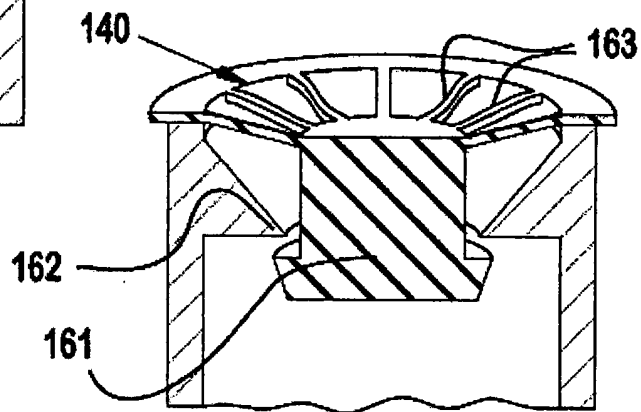


圖17

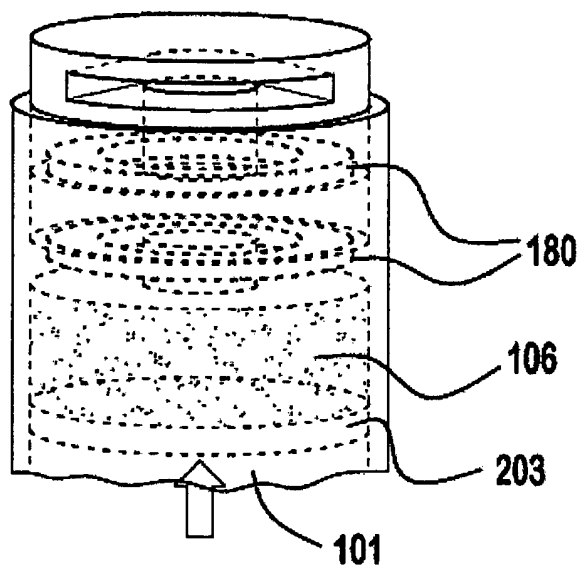


圖18

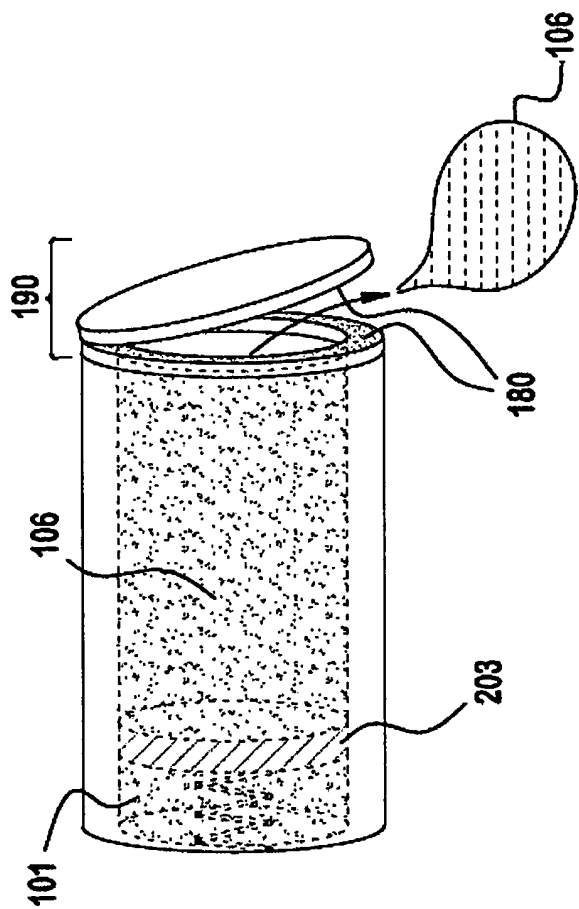


圖19

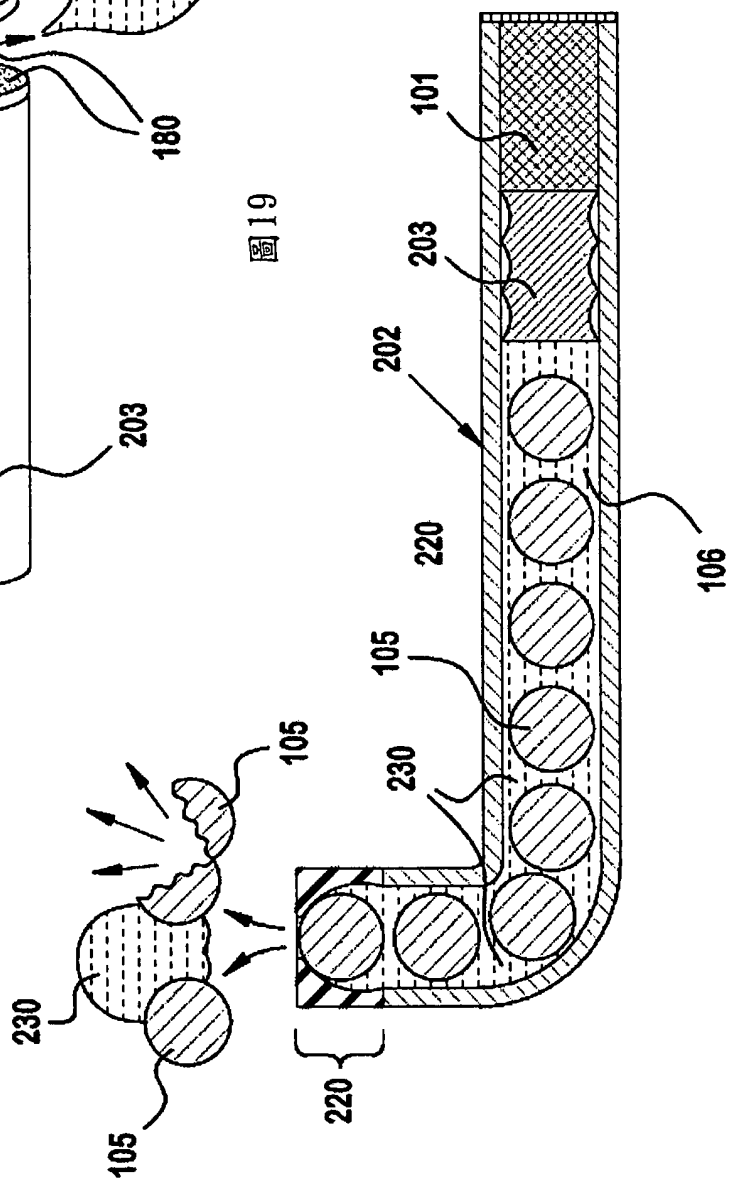


圖20

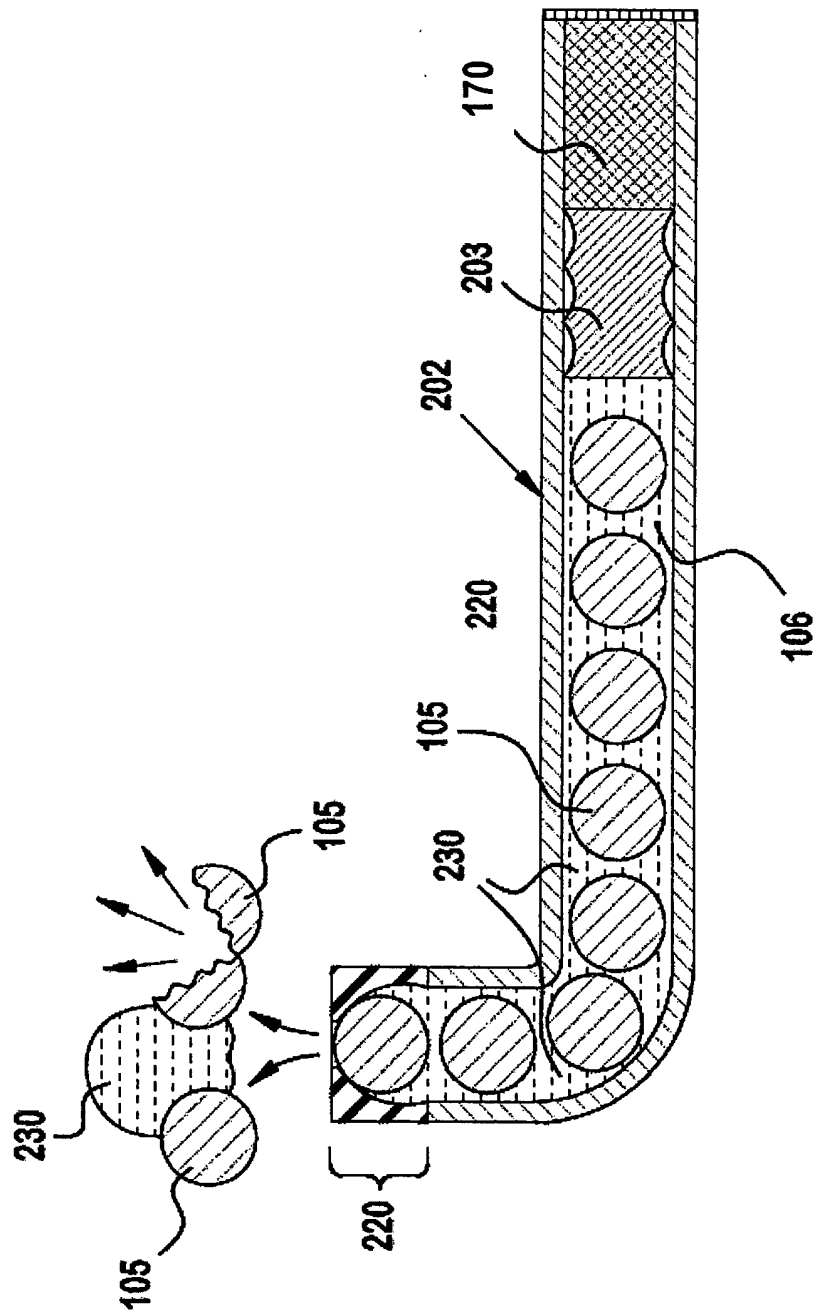


圖 20A

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

100...管狀淚嵌入物/淚嵌入物/管狀淚裝置/滲透性
控制淚管裝置/淚裝置

101...滲透泵藥劑/滲透泵/穩定滲透泵

102...黏滯力形態/黏滯力元件

103...活塞

104...末端閥/末端開口

105...微膠囊/微球體/膠囊/球體

106...活性劑/活性藥劑/藥劑/含活性劑流體

110...凹穴/貯藏器

115...活性劑不可滲透內表面壁/內表面壁/活性劑不
可滲透之管體內表面壁

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：

無