

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94127159

※ 申請日期：94.8.10

※IPC 分類：A61K 9/00

一、發明名稱：(中文/英文)

以雙擠壓方法製得之眼部植入物

OCULAR IMPLANT MADE BY A DOUBLE EXTRUSION PROCESS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐樂根公司

ALLERGAN, INC.

代表人：(中文/英文)

馬丁 阿 福耶特

VOET, MARTIN A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州歐文鎮郵箱19534號杜邦道2525號

2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CA 92612, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 夏正國
SHIAH, JANE GUO
2. 勞爾 巴賈特
BHAGAT, RAHUL
3. 賽瑞 尼娃吉里
NIVAGGIOLI, THIERRY
4. 林 彭
PENG, LIN
5. 大衛 邱
CHOU, DAVID
6. 大衛 A. 韋伯
WEBER, DAVID A.

國 籍：(中文/英文)

1. 中華民國 ROC (TAIWAN)
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年08月13日；10/918,597

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療眼部病症之植入物及方法。特定言之，本發明係關於藉由將包含活性劑及生物可侵蝕性聚合物基質之生物可侵蝕性植入物植入眼區或眼部來治療眼部病症之植入物及方法，其中該植入物以雙擠壓方法製備。本發明之生物可侵蝕性植入物具有變化且延長之釋放速率以提供一或多種活性(治療)劑隨時間之改良釋放動力學。

【先前技術】

眼部病症可包括影響或涉及眼睛或眼睛之一部分或眼睛區域之疾病、微恙或病症。廣義言之，眼睛包括眼球及組成眼球之組織及流體、眼周肌肉(諸如斜肌及直肌)及眼球內或鄰近眼球之視神經部分。眼前病症係影響或涉及眼前(意即眼睛前面)區或眼前部諸如眼周肌、眼瞼或位於晶狀體囊或睫狀肌之後壁前面的眼球組織或流體之疾病、微恙或病症。因此，眼前病症主要影響或涉及結膜、角膜、前房、虹膜、後房(在視網膜後面但在晶狀體囊後壁之前面)、晶狀體或晶狀體囊及血管化或神經支配眼前區或眼前部之血管及神經。眼後病症係主要影響或涉及眼後區或眼後部諸如脈絡膜或鞏膜(在晶狀體囊後壁之平面之後的位置)、玻璃體、玻璃體腔、視網膜、視神經(意即視神經盤)及血管化或神經支配眼後區或眼後部之血管及神經之疾病、微恙或病症。

因此，眼後病症可包括諸如(例如)黃斑退化(諸如非滲出

性年齡相關性黃斑退化及滲出性年齡相關性黃斑退化)；脈絡膜新血管生成；急性黃斑視神經視網膜病變；黃斑水腫(諸如黃斑囊樣水腫及糖尿病樣黃斑水腫)；白塞氏病(Behcet's disease)、視網膜病症、糖尿病性視網膜病變(包括增生性糖尿病性視網膜病變)；視網膜動脈阻塞病；視網膜中央靜脈阻塞；葡萄膜炎視網膜病變；視網膜脫落；影響眼後部或眼後位置之眼創傷；由眼部雷射處理引起或影響之眼後病症；由光動力學療法引起或影響之眼後病症；光凝療法；放射性視網膜病變；視網膜前膜病症；視網膜分支靜脈阻塞；前部缺血性視神經病變；非視網膜病變性糖尿病性視網膜功能障礙、色素性視網膜炎及青光眼之疾病、微恙或病症。因為治療目的係預防由於視網膜細胞或視神經細胞(意即神經保護)之損傷或喪失導致之視覺喪失或降低視覺喪失的發生，所以青光眼可被認為係眼後病症。

眼前病症可包括諸如(例如)無晶狀體；假晶狀體；散光；瞼痙攣；白內障；結膜疾病；結膜炎；角膜疾病；角膜潰瘍；乾眼症候群；眼瞼疾病；淚器疾病；淚管阻塞；近視；遠視；瞳孔疾病；曲光疾病及斜視之疾病、微恙或病症。因為青光眼治療之臨床目標可為降低眼前房中房水之高壓(意即降低眼內壓)，所以青光眼亦可被認為係一種眼前病症。

本發明涉及且針對治療眼部病症諸如眼前病症或眼後病症或特徵為眼前病症及眼後病症兩者之眼部病症的植入物及方法。

適用於治療眼部病症之治療化合物可包括具有例如抗贅生、抗血管生成、激酶抑制、抗膽鹼、抗腎上腺素及/或消炎活性之活性劑。

黃斑退化諸如年齡相關性黃斑退化("AMD")係世界上失明之一主要原因。據估計1.3千萬美國人具有黃斑退化之跡象。黃斑退化導致負責閱讀或駕駛所需之敏銳直視之黃斑(視網膜之光敏感部分)的破壞。中央視覺尤其受影響。黃斑退化診斷分為乾性(萎縮性)或濕性(滲出性)。乾性形式之黃斑退化較之濕性形式之黃斑退化更普遍，約90%之AMD患者被診斷為乾性AMD。濕性形式之疾病通常導致更嚴重之視覺喪失。黃斑退化可產生視覺之緩慢或突然無痛喪失。還不清楚黃斑退化之原因。乾性形式之AMD可導致黃斑組織之老化及變薄、黃斑中色素沉積或兩過程之組合。對於濕性AMD，新血管在視網膜下生長且漏出血液及流體。此洩漏引起視網膜細胞死亡且在中央視覺中產生盲點。

黃斑水腫("ME")可導致黃斑膨脹。水腫係藉由流體自視網膜血管漏出引起。血液自微血管壁中漏出至富集於圓錐細胞(偵測顏色及白天視覺所依賴之神經末端)中之黃斑極小區域中。隨後模糊出現於中央視野中間或恰好在其側。視覺喪失可經若干月發展。視網膜血管阻塞、眼睛發炎及年齡相關性黃斑退化皆與黃斑水腫相關。黃斑亦可受白內障摘除後之膨脹的影響。ME之症狀包括中央視覺模糊、視覺變形、著粉色之視覺及光敏感性。ME之原因可包括視網膜靜脈阻塞、黃斑退化、糖尿病性黃斑滲漏、眼睛發炎、

特發性中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、前或後葡萄膜炎、平坦部炎、色素性視網膜炎、放射性視網膜病變、後玻璃體脫離、視網膜前膜形成、特發性近中心凹型視網膜毛細管擴張、Nd:YAG囊切開術或虹膜切開術。某些患有ME之患者可具有將局部腎上腺素或前列腺素類似物用於青光眼之歷史。ME之第一線治療通常為局部應用消炎滴劑。

黃斑水腫係視網膜對各種創傷之非特異性反應。其與許多疾病相關，包括葡萄膜炎、視網膜血管異常(糖尿病性視網膜病變及視網膜靜脈阻塞疾病)、白內障外科後遺症(囊樣白內障後黃斑水腫)、黃斑視網膜前膜及遺傳性或後天性視網膜退化。黃斑水腫涉及內部血液視網膜障壁在毛細管內皮水平下之破壞，其導致異常視網膜血管滲透性且漏出進入鄰近視網膜組織。黃斑由於流體積聚而變厚從而導致對視覺敏銳度之顯著干擾(Ahmed I, Ai E. Macular disorders: cystoid macular oedema. 於 Yanoff M, Duker JS 編 . Ophthalmology. London: Mosby; 1999:34 中; Dick J, Jampol LM, Haller JA. Macular edema. 於 Ryan S, Schachat AP 編 . Retina. 第3版. St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, 第2卷, 第2部分第57章:967-979 中)。

黃斑水腫可在經許多年引起累積損傷之疾病中發生(諸如糖尿病性視網膜病變)或可由於許多更急性病症(諸如視網膜中央靜脈阻塞或視網膜分支靜脈阻塞)而發生。

在一些情況下，黃斑水腫自然或以短期治療溶解。黃斑水腫之治療選擇視病症之原因及嚴重性而定。當前對於黃

斑水腫尚無經認可之藥理學治療。焦點/柵格雷射光凝固法在預防由於糖尿病性視網膜病之黃斑水腫引起之中度視覺喪失上已顯示有效(Akduman L, Olk RS. The early treatment diabetic retinopathy study.於: Kertes PS, Conway MD編. Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:15-35中; Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. 於: Ryan S, Schachat AP編. Retina. 第3版. St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, 第2卷, 第2部分, 第71章:1259-1294中)。氬雷射光凝固法增加了患有由於視網膜分支靜脈阻塞(BRVO)引起之黃斑水腫患者中視覺改良之可能性(Orth D. The branch vein occlusion study.於: Kertes P, Conway M編. Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:113-127中; Fekrat S, Finkelstein D. The Central Vein Occlusion Study.於: Kertes PS, Conway MD編. Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:129-143中), 但並非在患有由於視網膜中央靜脈阻塞(CRVO)引起之黃斑水腫患者中(Fekrat and Finkelstein 1998, 前述; Clarkson JG Central retinal vein occlusion. 於: Ryan S, Schachat AP編. Retina. 第3版. St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, 第2卷, 第75章:1368-1375中)。對於CRVO, 無已知之有效治療。

一種消炎(意即免疫抑制)劑可用於治療眼部病症，諸如涉及發炎之眼後病症，諸如葡萄膜炎或黃斑水腫。因此，局部或口服糖皮質激素已用於治療葡萄膜炎。局部及口服藥物投予之一主要問題係藥物不能達成足夠(意即治療)眼內濃度。參見例如 Bloch-Michel E. (1992). *Opening address: intermediate uveitis*, 於 *Intermediate Uveitis*, Dev. Ophthalmol, W.R.F. Böke 等人編, Basel: Karger, 23:1-2 中 ; Pinar, V. 等人. (1997). *Intraocular inflammation and uveitis* " 於 *Basic and Clinical Science Course*. 第 9 部分 (1997-1998) San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 第 57-80 頁、第 102-103 頁、第 152-156 頁中 ; Böke, W. (1992). *Clinical picture of intermediate uveitis*, 於 *Intermediate Uveitis*, Dev. Ophthalmol. W.R.F. Böke 等人編, Basel: Karger, 23:20-7 中 ; 及 Cheng C-K 等人 (1995). *Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:442-53。

全身糖皮質激素投予可單獨或加上局部糖皮質激素使用以用於治療葡萄膜炎。然而，延長曝露於高血漿濃度(投予 1 mg/kg/天，歷時 2-3 週)之類固醇中常係必需的，由此可在眼中達成治療含量。

令人遺憾地，該等高藥物血漿含量通常導致全身副作用，諸如高血壓、高血糖症、對感染之增加的易感性、消化性潰瘍、精神病及其它併發症。Cheng C-K 等人 (1995).

Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:442-53 ; Schwartz, B. (1966). *The response of ocular pressure to corticosteroids*, Ophthalmol. Clin. North Am. 6:929-89 ; Skalka, H.W. 等人 (1980). *Effect of corticosteroids on cataract formation*, Arch Ophthalmol 98:1773-7 ; 及 Renfro, L. 等人 (1992). *Ocular effects of topical and systemic steroids*, Dermatologic Clinics 10:505-12 。

另外如有可能，對於具有短血漿半衰期之藥物而言，由於藥物曝露至眼內組織受到限制，治療量之活性劑傳遞至眼睛可為困難的。因此，傳遞藥物以治療眼後病症之一更有效方法為直接將藥物置放於眼睛內，諸如直接置放於玻璃體內。Maurice, D.M. (1983). *Micropharmaceutics of the eye*, Ocular Inflammation Ther. 1:97-102 ; Lee, V.H.L. 等人 (1989). *Drug delivery to the posterior segment*" 第25章於 Retina. T.E. Ogden及 A.P. Schachat編, St. Louis: CV Mosby, 第1卷, 第483-98頁中 ; 及 Olsen, T.W. 等人 (1995). *Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:1893-1903 。

諸如藥物玻璃體內注射之技術已顯示有希望之結果，但由於活性劑之短的眼內半衰期，諸如糖皮質激素(約3小時)，玻璃體內注射必須常常重複以維持治療藥物含量。進而，此重複過程增加諸如視網膜脫落、眼內炎及白內障之

副作用的可能。Maurice, D.M. (1983). *Micropharmaceutics of the eye*, Ocular Inflammation Ther. 1:97-102 ; Olsen, T.W. 等人(1995). *Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:1893-1903 ; 及 Kwak, H.W. 及 D'Amico, D. J. (1992). *Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection*, Arch. Ophthalmol. 110:259-66。

另外，由於毒性及與慢性全身藥物曝露續發症相關之長期副作用，因此必須緊密監控局部、全身及眼周糖皮質激素治療。Rao, N.A.等人(1997)。 *Intraocular inflammation and uveitis*,於 **Basic and Clinical Science Course**.第9部分(1997-1998) San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 第57-80頁、第102-103頁、第152-156頁中； Schwartz, B. (1966). *The response of ocular pressure to corticosteroids*, *Ophthalmol Clin North Am* 6:929-89 ; Skalka, H.W.及 Pichal, J.T. (1980). *Effect of corticosteroids on cataract formation*, *Arch Ophthalmol* 98:1773-7 ; Renfro, L及 Snow, J.S. (1992). *Ocular effects of topical and systemic steroids*, *Dermatologic Clinics* 10:505-12 ; Bodor, N.等人(1992). *A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits*, *Current Eye Research* 11:525-30。

美國專利6,217,895論述一種將皮質類固醇投予眼後區之

方法，但未揭示一種生物可侵蝕性植入物。

美國專利5,501,856揭示用於眼內植入物之受控釋放醫藥製劑，該等植入物係在外科手術之後應用於眼內部以用於視網膜/玻璃體之疾病或用於青光眼。

美國專利5,869,079揭示生物可降解之持續釋放植入物中的親水性及疏水性實體之組合，且描述一種包含地塞米松(dexamethasone)之聚乳酸聚乙醇酸(PLGA)共聚植入物。如藉由藥物釋放動力學之活體外測試顯示，所揭示之100-120 μg 50/50 PLGA/地塞米松植入物直至第四週開始才顯示可察覺之藥物釋放，除非添加釋放增強劑諸如HPMC至調配物中。

美國專利第5,824,072號揭示用於引入眼睛脈絡膜上隙或無血管區之植入物，且描述一種包含地塞米松之甲基纖維素(意即非生物可降解)植入物。WO 9513765揭示為治療目的用於引入眼睛脈絡膜上隙或無血管區之包含活性劑的植入物。

美國專利4,997,652及5,164,188揭示包含微囊化藥物之生物可降解眼部植入物，且描述植入包含琥珀酸氫化可的松(hydrocortisone succinate)之微囊至眼睛後區中。

美國專利5,164,188揭示用於引入眼睛脈絡膜上之中的囊封劑，且描述將包含氫化可的松之微囊及薄板置放於平坦部中。美國專利第5,443,505號及第5,766,242號揭示用於引入眼睛脈絡膜上隙或無血管區之包含活性劑的植入物，且描述將包含氫化可的松之微囊及薄板置放於平坦部中。

Zhou等人揭示一種用於眼內管理增生性玻璃體視網膜病變(PVR)之包含5-氟尿苷、曲安西龍(triamcinolone)及人類重組組織纖維蛋白溶酶原活化因子的多藥植入物。Zhou, T等人(1998)。 *Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy*, *Journal of Controlled Release* 55: 281-295。

美國專利6,046,187論述藉由在患者之一部位局部麻醉投予之前、同時或之後投予一或多種糖皮質類固醇劑來用於調節局部麻醉之方法及組合物。

美國專利3,986,510論述具有一或多種藥物調配物之內部儲集囊之眼用插入物，該藥物調配物係限制於適於插入及保持於"眼囊"中之形狀的生物可侵蝕性藥物釋放速率控制材料內，表明其受眼球鞏膜之球結膜及眼瞼之瞼結膜的表面束縛，或用於置放於眼睛之角膜區上。

美國專利6,369,116論述一種插入鞏膜瓣內之具有釋放調節劑之植入物。

EP 0 654256論述在外科手術之後使用鞏膜塞於玻璃體上用於堵塞切口。

美國專利4,863,457論述使用生物可侵蝕性植入物藉由將植入物定位於位於其上之結膜與在其下之鞏膜之間的結膜下區中或部分厚度鞏膜瓣內之鞏膜自身內來預防青光眼濾過性手術之失敗。

EP 488 401論述由某些聚乳酸製得之眼內植入物在外科

手術之後應用於眼睛內部以用於視網膜/玻璃體之疾病或用於青光眼。

EP 430539 論述插入脈絡膜中之生物可侵蝕性植入物的使用。

美國專利 6,726,918 論述用於治療炎症介導之眼睛病症之植入物。

令人注目地，吾人已知包含活性劑之生物可侵蝕性聚合物之 PLGA 共聚物調配物通常在相對長的初始延遲期(第一釋放相)之後，在少許(若任何)活性劑釋放時以特徵 S 型釋放曲線(隨時間對所釋放之總活性劑之百分數來觀察)釋放活性劑，在大多數活性劑釋放時(第二釋放相)，具有高的正斜率期，接著為另一近水平(第三)釋放相，此時藥物釋放達到一平臺。

玻璃體內注射以投予藥物之一選擇為將生物可侵蝕性植入物置放於鞏膜下或結膜下中或脈絡膜上隙中，如 Lee 之 U.S. 4,863,457；Wong 等人之 WO 95/13765；Wong 等人之 WO 00/37056；Wong 之 EP 430,539；Gould 等人，*Can. J. Ophthalmol.* 29(4):168-171 (1994)；及 Apel 等人，*Curr. Eye Res.* 14:659-667 (1995) 中所述。

此外，已揭示藥物自聚丙交酯/聚乙交酯(PLGA)共聚物受控釋放至玻璃體中，例如 Ohtori 等人之 U.S. 5,501,856 及 Ogura 之 EP 654,256 中。

最近實驗工作已證明未封端之 PLGA 的降解快於封端(末尾封端)之 PLGA(Park 等人，*J. Control. Rel.* 55:181-

191(1998)；Tracy等人，*Biomaterials* 20:1057-1062 (1999)；及Jong等人，*Polymer* 42:2795-2802 (2001)。因此，已形成含有未封端及封端PLGA混合物之植入物以調節藥物釋放。例如Vaughn等人之U.S. 6,217,911('911)及Setterstrom等人之U.S. 6,309,669('669)揭示藥物自未封端及封端PLGA共聚物之摻合物傳遞以減小藥物之初始突釋。在'911專利中，組合物自藉由溶劑萃取方法製得之PLGA微球或藉由溶劑蒸發方法製備之PLGA微囊經24小時至2月之持續時間傳遞非類固醇消炎藥物。在'669專利中，組合物自PLGA微囊經1-100天之持續時間傳遞多種醫藥品。PLGA微球或微囊經口投予或以含水可注射調配物投予。如上文提及，口服投予具有不良之藥物至眼睛中之分溶。此外，應避免使用含水可注射藥物組合物(用於注射至眼睛內)，因為眼睛係具有嚴格維持之眼內壓範圍的一閉合空間(有限體積)。可注射投予可增加眼內體積至一點，在該點眼內壓將接著成為病態。

有力皮質類固醇諸如地塞米松藉由抑制水腫、纖維蛋白沉積、毛細管滲漏及噬菌細胞遷移、發炎反應之所有關鍵特徵來抑制炎症。皮質類固醇預防前列腺素之釋放，其中一些已被識別為囊樣黃斑水腫之介體(Leopold IH. *Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents*. 於：Sears M, Tarkkanen A編. *Surgical pharmacology of the eye*. New York, NY: Raven Press; 1985:83-133中；Tennant JL. *Cystoid maculopathy: 125 prostaglandins in ophthalmology*. 於：Emery JM編. *Current concepts in cataract surgery*:

selected proceedings of the fifth biennial cataract surgical congress, 第 3 部分 . St. Louis, MO: CV Mosby; 1978;360-362 中)。另外，包括地塞米松之皮質類固醇已顯示抑制血管內皮生長因子(VEGF)之表現，其為血管滲透性有力促進劑之細胞激素 (Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1998;341:309-315)。

迄今，藉由習知給予途徑使用之地塞米松在治療視網膜疾病(包括黃斑水腫)上已得到有限的成功，主要由於其不能在不導致毒性的情況下傳遞及維持對於後區之足夠藥物量。局部投予地塞米松之後，僅約1%到達前區且僅該量之一部分移動至後區 (Lee VHL, Pince KJ, Frambach DA, Martini B. Drug delivery to the posterior segment. 於: Ogden TE, Schachat AP 編 . Retina. St. Louis, MO: CV Mosby, 1989, 25 章:483-498 中)。雖然已使用地塞米松之玻璃體內注射，但該藥物之曝露十分短暫，此係由於該藥物在眼睛內之半衰期為約3小時 (Peyman GA, Herbst R. Bacterial endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1974; 91: 416-418)。Tenon囊下眼周及眼後注射地塞米松亦具有短期治療效應 (Riordan-Eva P, Lightman S. Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis. Eye 1994;8 (第1部分):66-69; Jennings T, Rusin M, Tessler H, Cunha-Vaz J.

Posterior sub-Tenon's injections of corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema. Jpn J Ophthalmol 1988;32:385-391)。

列出之習知眼用地塞米松製劑之不良反應包括：眼高壓、青光眼、後囊下白內障之形成及來自病原體之繼發性眼部感染(包括單純性疱疹)(Lee等人，1989前述；Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. Arch Ophthalmol 1980;98:1773-1777；Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. Dermatol Clin 1992;10(3):505-512；Physician's Desk Reference, 2003)。全身劑量與包括高血壓、高血糖症、對感染之增加易感性及消化性潰瘍之額外危險副作用有關(Physician's Desk Reference, 2003)。

藉由直接將藥物傳遞至玻璃體腔中，可避開血眼屏障且可以最小全身毒性之危險達成眼內治療含量(Lee等人，1989前述)。該投予途徑通常導致短半衰期，除非該藥物可使用一種能夠提供持續釋放之調配物來傳遞。

因此，用於傳遞治療劑至眼區之生物可降解性植入物可為罹患眼睛醫學病症之患者提供顯著醫學益處。

【發明內容】

定義

如本文所用之下列術語具有下列含義：

"約"意謂大約或接近且在本文所闡明之數值或範圍之上下文中意謂所陳述或所主張之數值或範圍的±10%。

"活性劑"及"藥物"可交替使用且指用於治療眼部病症之任何物質。

"生物可侵蝕性聚合物"意謂在活體內降解之聚合物且其中需要隨時間侵蝕聚合物以達成根據本發明之藥劑釋放動力學。因此，經由聚合物膨脹來釋放藥物之水凝膠諸如甲基纖維素尤其排除在術語"生物可侵蝕性(或生物可降解)聚合物"之外。單詞"生物可侵蝕性"及"生物可降解"為同義且可在本文中交替使用。

"等效於地塞米松之濃度"或"地塞米松等效物"意謂諸如類固醇消炎劑之活性劑之濃度需要與特定劑量的地塞米松具有約相同之活體內功效。例如氫化可的松小於地塞米松約25倍效力且因此25 mg劑量之氫化可的松應等效於1 mg劑量之地塞米松。一般技術者之一應能夠自此項技術中已知之若干標準測試之一種來確定特定類固醇消炎劑等效於地塞米松的濃度。經選擇之皮質類固醇之相對效力可在例如 Gilman, A.G. 等人編(1990). **Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 第8版, Pergamon Press: New York, 第1447頁中找到。

"累積釋放曲線"意謂自植入物隨時間活體內釋放至眼區或眼部或隨時間活體外釋放至特定釋放介質之活性劑的累積總百分數。

"青光眼"意謂原發性、繼發性及/或先天性青光眼。原發性青光眼可包括開角性及閉角性青光眼。繼發性青光眼可作為多種其它病症諸如損傷、發炎、血管病及糖尿病之併

發症出現。

與眼部病症相關之"炎症介導之"意謂可自消炎劑治療受益之眼睛的任何病症且意在包括(但不限於)葡萄膜炎、黃斑水腫、急性黃斑退化、視網膜脫落、眼腫瘤、真菌性或病毒性感染、多病灶脈絡膜炎、糖尿病性葡萄膜炎、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、交感神經性眼炎、伏格特-小柳-原田(Vogt Koyanagi-Harada)(VKH)症候群、組織胞漿菌病及葡萄膜滲出。

"損傷"或"損害"為可交替的且係指由炎性介導之病症諸如發炎引起之細胞及形態學表現及症狀。

"活體外在無限下沉條件下量測"意謂量測活體外藥物釋放之檢定，其中設計該實驗以使受體介質中藥物濃度從不超過5%飽和度。適當檢定之實例可在例如USP 23; NF 18 (1995)第1790-1798頁中找到。

"眼部病症"意謂影響或涉及眼睛或眼睛之一或部分或區域之疾病、微恙或病症，諸如視網膜疾病。眼睛包括眼球及組成眼球之組織及流體、眼周肌肉(諸如斜肌或直肌肌肉)及眼球內或鄰近眼球之視神經部分。"眼部病症"與"眼睛之醫學病症"同義。

"複數個"意謂兩個或兩個以上。

"眼後病症"意謂影響或涉及眼後區或眼後部諸如脈絡膜或鞏膜(在穿過晶狀體囊後壁之平面之後的位置)、玻璃體、玻璃體腔、視網膜、視神經(意即視神經盤)及血管化或神經支配眼後區或眼後部之血管及神經之疾病、微恙或病症。

"類固醇消炎劑"及"糖皮質激素"在本文中可交替使用且意在包括當以治療有效含量投予時降低炎症之類固醇劑、化合物或藥物。

與活性劑自生物可侵蝕性植入物之釋放曲線或釋放特徵相關之"大體上"，如活性劑自植入物之釋放速率之短語"大體上持續速率"中意謂釋放速率(意即活性劑釋放之量/單位時間)經選擇之時間週期(意即許多天)不變化大於100%且較佳不變化大於50%。與摻合、混合或分散活性劑於聚合物中相關之"大體上"，如在短語"大體上均勻分散"中意謂在該均勻分散中無或基本上無活性劑顆粒(意即凝集)。

關於植入物之"適於插入(或植入)至(或於)眼區或眼部"意謂具有使其可插入或植入而不引起過多組織損害且對植入物植入或插入其中之患者現有視覺無不適身體妨礙之大小(尺寸)的植入物。

"治療水平"或"治療量"意謂已局部傳遞至適於安全治療眼部病症以減少或預防眼部病症症狀之眼區的活性劑之量或濃度。

本文所用縮寫之含義解釋如下：

術語	含義
1^{H} -NMR	質子核磁共振
ABS	聚丙烯腈丁二烯苯乙烯
ACC	前房細胞
ALT	丙胺酸轉胺酶
API	活性醫藥成份
AVC	前玻璃體細胞

BCVA	最佳校正視覺敏銳度
BI	Boehringer Ingelheim
BRVO	視網膜分支靜脈阻塞
BSE	牛海綿狀腦病
BVOS	分支靜脈阻塞研究
B/N	批號
°C	攝氏度
CA	加利福尼亞
CAS	化學摘要服務
CF	數指狀物
CFU	群落形成單位
cGMP	當前優良製造規範
CI	信賴區間
CIB	臨床調查員手冊
CO ₂	二氧化碳
COEX	共擠壓
CRVO	視網膜中央靜脈阻塞
CVOS	中央靜脈阻塞研究
DDS	藥物傳遞系統
DEX	地塞米松
DEX PS DDS	地塞米松後區藥物傳遞系統(植入物)
DEX PS DDS塗藥器系統	地塞米松後區藥物傳遞系統(醫藥產品)
術語	含義
系統	系統(醫藥產品)
DME	糖尿病性黃斑水腫
EMA	歐洲藥品評估局
ETDRS	糖尿病性視網膜病之早期治療研究
EU	內毒素單位

°F	華氏度
G	克
GLP	優良實驗室規範
GRB	地理BSE(牛海綿狀腦病)風險
H ₂ O	水
HDPE	高密度聚乙烯
HPLC	高效液相層析
IEC	獨立倫理委員會
IMPD	研究性醫藥產品檔案
INN	國際非專利名
IOP	眼內壓
IPC	過程中控制
IR	紅外線
IRB	機構審查委員會
ISO	國際標準組織
Kg	千克
kGy	千戈瑞(Kilo Grey)
LAF	層流
LAL	鰲血細胞溶解物
LC	標記主張
LOCF	末次觀察推進法
LS	標記強度
ME	黃斑水腫
μg	微克
Mg	毫克
μJ	微焦耳
mL	毫升
Mm	毫米

術語	含義
mmHg	毫米汞
mol	莫耳
n或N	號
n/a	不適用
ND	未偵測到
Ng	奈克
NSAID	非類固醇消炎藥
NT	未測試
OCT	光學同調斷層攝影法
PDE	允許每日曝露量
PET	聚乙烯對苯二酸酯
pH	氫電位
Ph. Eur.	歐洲藥典
PK	藥物代謝動力學
pKa	酸解離常數
PLGA、PLG	聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯).
PME	持續性黃斑水腫
ppm	百萬分之一
PS	後區
PVR	增生性玻璃體視網膜病變
RH	相對濕度
SAE	嚴重不良事件
SD	標準差
SEM	掃描電子顯微鏡
TSE	可傳播海綿狀腦病
USA	美國
USP	美國藥典

UV	紫外線
VEGF	血管內皮生長因子
WPE	超高分子量聚乙烯

本發明包含用於治療眼睛醫學病症之生物可侵蝕性植入物，其包含分散於生物可降解聚合物基質中之活性劑，其中至少約75%之活性劑顆粒具有小於約10 μm 之直徑。較佳至少約99%之顆粒具有小於約20 μm 之直徑。

活性劑可選自由血管收縮素轉化酶抑制劑、內因性細胞激素、影響基底膜之藥劑、影響內皮細胞生長之藥劑、腎上腺素能激動劑或阻斷劑、膽鹼能激動劑或阻滯劑、醛醣還原酶抑制劑、止痛劑、麻醉劑、抗過敏性劑、消炎劑、類固醇(諸如類固醇性消炎劑)、抗高血壓劑、升壓劑、抗菌劑、抗病毒劑、抗真菌劑、抗原蟲劑、抗感染劑、抗腫瘤劑、抗代謝劑及抗血管生成劑組成之群。因此，活性劑可為可的松(cortisone)、地塞米松、氟輕鬆(flucinolone)、氫化可的松、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、曲安西龍(triamcinolone)及其任何衍生物。

生物可侵蝕性植入物適於植入眼區。眼區可為任一或多個前房、後房、玻璃體腔、脈絡膜、脈絡膜上隙、結膜、結膜下隙、鞏膜外隙、角膜內隙、角膜外隙、鞏膜、平坦部、外科誘導之無血管區、黃斑及視網膜。

生物可侵蝕性植入物之另一實施例可包含分散於生物可降解聚合物基質中之類固醇活性劑，其中至少約75%之活

性劑顆粒具有小於約20 μm之直徑。

本發明亦包含用於製造供治療眼睛醫學病症之生物可侵蝕性植入物之方法，該方法包含生物可降解聚合物之複數個擠壓。該方法亦可包含在擠壓之前研磨生物可降解聚合物之步驟。生物可降解聚合物可為聚(乳-共-乙醇)酸(PLGA)共聚物。聚合物中乳酸與乙醇酸單體之比率可為約50/50重量百分數。

另外，PLGA共聚物可為生物可侵蝕性植入物之約20至約90重量%。或者，PLGA共聚物可為生物可侵蝕性植入物之約40重量%。

用於製造供治療眼睛醫學病症之生物可侵蝕性植入物的詳細方法可具有下列步驟：(a)研磨生物可降解聚合物；(b)摻合經研磨之生物可降解聚合物及活性劑顆粒，因而獲得經研磨之生物可降解聚合物與活性劑顆粒之摻合混合物，其中至少約75%之活性劑顆粒具有小於約20μm之直徑；(c)進行摻合混合物之第一次擠壓，因而獲得第一擠壓產物；(d)粒化第一擠壓產物，且；(e)進行經粒化第一擠壓產物之第二次擠壓，因而獲得供治療眼睛醫學病症之生物可侵蝕性植入物。本發明亦包括藉由該詳細方法製得之供治療眼睛醫學病症之生物可侵蝕性植入物。

【實施方式】

本發明提供用於治療眼睛醫學病症之生物可降解眼部植入物及方法。通常，植入物形成單體，意即活性劑顆粒貫穿生物可降解聚合物基質分佈。此外，形成植入物以經不

同時間週期將活性劑釋放至眼睛之眼區。活性劑可經一時間週期釋放，其包括(但不限於)約6個月、約3個月、約1個月或小於1個月。

供治療眼睛之醫學病症之生物可降解植入物

本發明之植入物包括分散於生物可降解聚合物中之活性劑。植入物組合物通常根據較佳藥物釋放曲線、所用之特殊活性劑、所治療之病症及患者之病史變化。可使用之活性劑包括(但不限於)血管收縮素轉化酶抑制劑、內因性細胞激素、影響基底膜之藥劑、影響內皮細胞生長之藥劑、腎上腺素能激動劑或阻斷劑、膽鹼能激動劑或阻斷劑、醛醣還原酶抑制劑、止痛劑、麻醉劑、抗過敏性劑、消炎劑、抗高血壓劑、升壓劑、抗菌劑、抗病毒劑、抗真菌劑、抗原蟲劑、抗感染劑、抗腫瘤劑、抗代謝劑及抗血管生成劑。

在一變體中，活性劑為甲胺喋呤。在另一變體中，活性劑為視黃酸。在一較佳變體中，消炎劑為非類固醇消炎劑。可使用之非類固醇消炎劑包括(但不限於)阿司匹林(aspirin)、雙氯芬酸(diclofenac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、酮絡酸(ketorolac)、萘普生(naproxen)及舒洛芬(suprofen)。在一更佳變體中，消炎劑為類固醇消炎劑。

類固醇消炎劑

可用於眼部植入物之類固醇消炎劑包括(但不限於)21-乙酰氧基孕烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德

(amcinonide)、倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、氯潑尼松 (chloroprednisone)、氯倍他索 (clobetasol)、氯倍他松 (clobetasone)、氯可托龍 (clocortolone)、氯潑尼醇 (cloprednol)、皮質酮 (corticosterone)、可的松、可的伐唑 (cortivazol)、地氟可特 (deflazacort)、地奈德 (desonide)、去羥米松 (desoximetasone)、地塞米松 (dexamethasone)、雙氟拉松 (diflorasone)、雙氟可龍 (diflucortolone)、二氟潑尼酯 (difluprednate)、甘草次酸 (enoxolone)、氟紮可特 (fluazacort)、氟氯奈德 (flucloronide)、雙氟美松 (flumethasone)、氟尼縮松 (flunisolide)、醋酸氟輕鬆 (fluocinolone acetonide)、氟西奈德 (fluocinonide)、丁基氟可丁 (fluocortin butyl)、氟可龍 (fluocortolone)、氟米龍 (fluorometholone)、醋酸氟培龍 (fluperolone acetate)、醋酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)、氟潑尼龍 (fluprednisolone)、氟氫縮松 (flurandrenolide)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、福莫可他 (formocortal)、哈西奈德 (halcinonide)、丙酸鹵倍他索 (halobetasol propionate)、鹵米松 (halometasone)、醋酸鹵潑尼松 (halopredone acetate)、氫可他酯 (hydrocortamate)、氫化可的松、氯替潑諾 (loteprednol etabonate)、馬潑尼酮 (mazipredone)、甲羥松 (medrysone)、甲潑尼松 (meprednisone)、甲潑尼龍、莫美他松糠酸酯 (mometasone furoate)、帕拉米松 (paramethasone)、潑尼卡酯 (prednicarbate)、潑尼松龍、潑

尼松龍25-二乙胺-醋酸酯、潑尼松龍磷酸鈉、潑尼松、潑尼伐(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其任何衍生物。

在一變體中，可的松、地塞米松、氟輕鬆、氫化可的松、甲潑尼龍、潑尼松龍、潑尼松及曲安西龍及其衍生物為較佳類固醇消炎劑。在另一較佳變體中，類固醇消炎劑為地塞米松。在另一變體中，生物可降解植入物包括兩種或兩種以上類固醇消炎劑之組合。

類固醇消炎劑可組成約10重量%至約90重量%之植入物。在一變體中，該藥劑為約40重量%至約80重量%之植入物。在一較佳變體中，該藥劑包含約60重量%之植入物。

生物可降解聚合物基質

在一變體中，活性劑可均勻分散於植入物之生物可降解聚合物基質中。所使用之生物可降解聚合物基質之選擇將隨所要之釋放動力學、患者耐受性、待治療之疾病特性及其類似情況變化。所考慮之聚合物特徵包括(但不限於)植入部位之生物相容性及生物可降解性、與所關注之活性劑之生物相容性及處理溫度。生物可降解聚合物基質通常包含至少約10、至少約20、至少約30、至少約40、至少約50、至少約60、至少約70、至少約80或至少約90重量%之植入物。在一變體中，生物可降解聚合物基質包含約40重量%

之植入物。

可使用之生物可降解聚合物基質包括(但不限於)由諸如有機酯類或醚類之單體製成之聚合物，其當降解時產生生理上可接受之降解產物。亦可使用以其自身或與其它單體組合之酞類、醯胺類、原酸酯類或其類似物。聚合物一般為縮聚物。聚合物可交聯或非交聯。若交聯，則其通常不大於輕交聯且小於5%交聯，通常小於1%交聯。

對於絕大部分(除了碳及氫之外)，聚合物將包括氧及氮，尤其為氧。氧可以氧基(例如羥基或醚)、羰基(例如非氧代羰基，諸如羧酸酯及其類似物)存在。氮可以醯胺、氰基及胺基存在。可使用之生物可降解聚合物之例示性清單描述於 Heller, **Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery**. 於 "CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 第1卷 CRC Press, Boca Raton, FL (1987) 中。

尤其關注羥基脂肪族羧酸均-或共聚物之聚合物及多醣。關注之聚酯中包括D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸、己內酯及其組合之均-或共聚物。尤其關注乙醇酸及乳酸之共聚物，其中生物降解速率受控於乙醇酸與乳酸之比例。聚(乳-共-乙醇)酸(PLGA)共聚物中各單體之百分比可為0-100%、約15-85%、約25-75%或約35-65%。在一較佳變體中使用50/50 PLGA共聚物。更佳使用50/50 PLGA之無規共聚物。

亦可使用包括親水性及疏水性末端PLGA混合物之生物

可降解聚合物基質且其適用於調節聚合物基質降解速率。疏水性末端(亦稱為封端或末尾封端)PLGA在聚合物末端具有天然疏水性酯鍵。典型疏水性端基包括(但不限於)烷基酯及芳族酯。親水性末端(亦稱為未封端)PLGA在聚合物末端具有天然親水性端基。在聚合物末端具有親水性端基之PLGA比疏水性末端PLGA降解更快，因為其吸收水且以更快速率經受水解(Tracy等人, *Biomaterials* 20:1057-1062 (1999))。可併入以增強水解之適當親水性端基之實例包括(但不限於)羧基、羥基及聚乙二醇。特定端基將通常由聚合過程中所使用之引發劑產生。例如，若引發劑為水或羧酸，則所得端基將為羧基及羥基。類似地，若引發劑為單官能醇、則所得端基將為酯或羥基。

植入物可自所有親水性末端PLGA或所有疏水性末端PLGA形成。然而，本發明之生物可降解聚合物基質中親水性末端與疏水性末端PLGA之比率一般介於約10:1至約1:10重量比之間。例如，比率可為3:1、2:1或1:1重量比。在一較佳變體中，使用親水性末端與疏水性末端PLGA比率為3:1 w/w之植入物。

額外藥劑

出於多種目的，可在調配物中使用其它藥劑。例如，可使用緩衝劑及防腐劑。可使用之防腐劑包括(但不限於)亞硫酸氫鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、氯化苯甲煙銨、氯丁醇、硫柳汞(thimerosal)、醋酸苯汞、硝酸苯汞、對羥基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇及苯乙醇。可使用之緩衝劑之實例包括(但

不限於)如經FDA認可用於所要投予途徑之碳酸鈉、硼酸鈉、磷酸鈉、醋酸鈉、碳酸氫鈉及其類似物。調配物中亦可包括諸如氯化鈉及氯化鉀之電解質。

生物可降解眼部植入物亦可包括加速或延遲活性劑釋放之額外親水性或疏水性化合物。

此外，發明者相信因為親水性末端PLGA由於其更易吸收水之能力而具有高於疏水性末端PLGA之降解速率，所以增加植入物聚合物基質中親水性末端PLGA之量將導致更快的溶解速率。圖9顯示自植入至活性劑顯著釋放之時間(滯後時間)隨眼部植入物中親水性末端PLGA量之減小而增加。在圖9中，具有0%親水性末端PLGA(40% w/w之疏水性末端)之植入物的滯後時間顯示為約21天。相比而言，具有10% w/w及20% w/w親水性末端PLGA之植入物中可見滯後時間顯著減小。

釋放動力學

發明者相信本發明之植入物與分散於生物可降解聚合物基質中之活性劑顆粒調配。不受理論約束，發明者相信活性劑之釋放藉由生物可降解聚合物基質之侵蝕且藉由微粒劑擴散於眼液(例如玻璃體)中及聚合物基質之隨後溶解及活性劑之釋放來達成。發明者相信影響釋放動力學之因素包括諸如活性劑顆粒大小、活性劑溶解度、活性劑與聚合物之比率、製造方法、曝露表面積及聚合物侵蝕速率之特徵。藉由該活性劑釋放形式達成之釋放動力學與經由調配物達成之釋放動力學不同，該等調配物經由聚合物膨脹來

釋放活性劑，諸如與交聯水凝膠一起。在該情況下，活性劑並非經由聚合物侵蝕而經由聚合物膨脹來釋放，其以液體經由曝露途徑擴散而釋放藥劑。

發明者相信活性劑之釋放速率至少部分視組成生物可降解聚合物基質之聚合物骨架組份或多組份的降解速率而定。例如，縮聚物可藉由水解(在其它機制中)降解且因而增強植入物吸收水之植入物之組成中的任何改變將可能增加水解速率，因而增加聚合物降解及侵蝕速率且因而增加活性劑釋放速率。

本發明植入物之釋放動力學部分視植入物之表面積而定。更大表面積曝露更多聚合物及活性劑至眼液中，引起聚合物基質更快侵蝕及活性劑顆粒更快溶解於液體中。植入物之大小及形狀亦用於控制釋放速率、治療週期及活性劑在植入部位之濃度。在相等活性劑負載下，更大植入物將傳遞成比例之更大劑量，但視表面與質量之比率而定可具有較低釋放速率。對於眼區中植入，植入物之總重量較佳例如介於約100-5000 μg ，通常介於約500-1500 μg 。在一變體中，植入物總重量為約600 μg 。在另一變體中，植入物總重量為約1200 μg 。

生物可侵蝕性植入物通常為固體且可形成顆粒、薄片、貼片、薄板、薄膜、圓盤、纖維、桿及其類似物或可為與所選植入部位相容之任何大小或形狀，只要植入物具有所要釋放動力學且傳遞治療所要之眼睛醫學病症之一定量活性劑。植入物大小之上限將藉由諸如所要釋放動力學、植

入物在植入部位之耐受性、插入之大小限制及操作簡易之因素確定。例如，玻璃體腔可容納通常具有約0.05 mm至3 mm直徑及約0.5至約10 mm長度之相對大之桿狀植入物。在一變體中，桿具有約0.1 mm至約1 mm之直徑。在另一變體中，桿具有約0.3 mm至約0.75 mm之直徑。在又一變體中，亦可使用具有可變幾何學但約相似體積之其它植入物。

如先前所述，活性劑自生物可降解聚合物基質之釋放亦可藉由改變基質中親水性末端PLGA與疏水性末端PLGA之比率來調節。釋放速率可進一步藉由用於製造植入物之方法控制。例如，如實例4-7中說明，與壓縮錠劑植入物相比，經約1個月週期，具有3:1之親水性末端及疏水性末端PLGA比率之擠壓60/40 w/w地塞米松/PLGA植入物證明有不同藥物釋放曲線及玻璃體中藥劑濃度。總之，擠壓植入物證明有較低藥劑突釋及玻璃體中更一致藥劑含量。

如圖2及實例4及5所示，與350 µg地塞米松擠壓植入物(350E)相比，更高初始活性劑突釋出現在植入350 µg地塞米松壓縮錠劑植入物(350T)之後第1天。如圖2及實例6及7所示，與700 µg地塞米松擠壓植入物(700E)相比，700 µg地塞米松壓縮植入物(700T)更高初始活性劑突釋亦出現於第1天。

活性劑、生物可降解聚合物基質及其它添加劑之比例可藉由調配具有變化比例之若干植入物及確定活體外或活體內釋放曲線來經驗性確定。可將USP認可之溶解或釋放測試方法用於量測活體外釋放速率(USP 24; NF 19 (2000)第1941-1951頁)。例如，將經稱重之植入物樣品添加至量測體

積之含0.9% NaCl水溶液中，其中溶液體積將使活性劑濃度在釋放之後小於20%之飽和度。將混合物保持在37°C下且緩慢攪拌或振搖以保持植入物懸浮。作為時間之函數的經溶解活性劑之釋放接著可遵循此項技術中已知之多種方法（諸如分光光度法、HPLC、質譜及類似方法），直至溶液濃度變得恆定或直至釋放大於90%之活性劑。

在一變體中，隨之描述之擠壓植入物（親水性末端PLGA與疏水性末端PLGA之比率為3:1）可具有下文所述特徵之活體內累積百分數釋放曲線，如圖2所示，其中釋放曲線為植入物植入兔眼玻璃體中之後活體內活性劑的釋放。兔眼體積為人類眼睛之約60-70%。

植入後第1天，活體內累積釋放百分數可在約0%與約15%之間，且更通常在約0%與約10%之間。植入後第1天，活體內累積釋放百分數可小於約15%，且更通常小於10%。

植入後第3天，活體內累積釋放百分數可在約0%與約20%之間，且更通常在約5%與約15%之間。植入後第3天，活體內累積釋放百分數可小於約20%，且更通常小於15%。

植入後第7天，活體內累積釋放百分數可在約0%與約35%之間，更通常在約5%與約30%之間，且又更通常在約10%與約25%之間。植入後第7天，活體內累積釋放百分數可大於約2%，更通常大於約5%，且又更通常大於約10%。

植入後第14天，活體內累積釋放百分數可在約20%與約60%之間，更通常在約25%與約55%之間，且又更通常在約30%與約50%之間。植入後第14天，活體內累積釋放百分數

可大於約20%，更通常大於約25%，且又更通常大於約30%。

植入後第21天，活體內累積釋放百分數可在約55%與約95%之間，更通常在約60%與約90%之間，且又更通常在約65%與約85%之間。植入後第21天，活體內累積釋放百分數可大於約55%，更通常大於約60%，且又更通常大於約65%。

植入後第28天，活體內累積釋放百分數可在約80%與約100%之間，更通常在約85%與約100%之間，且又更通常在約90%與約100%之間。植入後第28天，活體內累積釋放百分數可大於約80%，更通常大於約85%，且又更通常大於約90%。

植入後第35天，活體內累積釋放百分數可在約95%與約100%之間，且更通常在約97%與約100%之間。植入後第35天，活體內累積釋放百分數可大於約95%，且更通常大於約97%。

在一變體中，活體內累積釋放百分數具有下列特徵：植入後第1天其小於約15%；植入後第3天其小於約20%；植入後第7天其大於約5%；植入後第14天其大於約25%；植入後第21天其大於約60%；且植入後第28天其大於約80%。在另一變體中，活體內累積釋放百分數具有下列特徵：植入後第1天其小於約10%；植入後第3天其小於約15%；植入後第7天其大於約10%；植入後第14天其大於約30%；植入後第21天其大於約65%；植入後第28天其大於約85%。

在又一變體中，本專利中所述之擠壓植入物在37°C鹽水溶液中可具有下列特徵之活體外累積百分數釋放曲線，如下文進一步描述且如圖10所示。

在第1天之活體外累積釋放百分數可在約0%與約5%之間，且更通常在約0%與約3%之間。在第1天之活體外累積釋放百分數可小於約5%，且更通常小於約3%。

在第4天之活體外累積釋放百分數可在約0%與約7%之間，且更通常在約0%與約5%之間。在第4天之活體外累積釋放百分數可小於約7%，且更通常小於約5%。

在第7天之活體外累積釋放百分數可在約1%與約10%之間，且更通常在約2%與約8%之間。在第7天之活體外累積釋放百分數可大於約1%，且更通常大於約2%。

在第14天之活體外累積釋放百分數可在約25%與約65%之間，更通常在約30%與約60%之間，且又更通常在約35%與約55%之間。在第14天之活體外累積釋放百分數可大於約25%，更通常大於約30%，且又更通常大於約35%。

在第21天之活體外累積釋放百分數可在約60%與約100%之間，更通常在約65%與約95%之間，且又更通常在約70%與約90%之間。在第21天之活體外累積釋放百分數可大於約60%，更通常大於約65%，且又更通常大於約70%。

在第28天之活體外累積釋放百分數可在約75%與約100%之間，更通常在約80%與約100%之間，且又通常在約85%與約95%之間。在第28天之活體外累積釋放百分數可大於約75%，更通常大於約80%，且又更通常大於約85%。

在第35天之活體外累積釋放百分數可在約85%與約100%之間，更通常在約90%與約100%之間，且又更通常在約95%與約100%之間。在第35天之活體外累積釋放百分數可大於

約85%，更通常大於約90%，且又更通常大於約95%。

在一變體中，活體外累積釋放百分數具有下列特徵：1天之後其小於約1%；4天之後其小於約7%；7天之後其大於約2%；14天之後其大於約30%；21天之後其大於約65%；28天之後其大於約80%；且35天之後其大於約90%。在另一變體中，活體外累積釋放百分數具有下列特徵：1天之後其小於約3%；4天之後其小於約5%；7天之後其大於約2%；14天之後其大於約35%；21天之後其大於約70%；28天之後其大於約85%；且35天之後其大於約90%。

除了顯示擠壓植入物之較低突釋效應之外，圖2及10亦證明第28天之後分別在活體內兔眼中或活體外37°C鹽水溶液中，幾乎所有活性劑已自植入物釋放。此外，圖2及10顯示活體內(自植入時起)及活體外(自置於37°C鹽水溶液中時起)擠壓植入物之活性劑釋放曲線大體上相似且經28天沿約S型曲線釋放大體上所有活性劑。自第1天至約第17天，曲線顯示約向上之曲率(意即曲線之導數隨時間增加而增加)，且自約第17天向前之曲線顯示約向下之曲率(意即曲線之導數隨時間增加而減小)。

相反，圖2中顯示之350 μg 及700 μg 地塞米松壓縮錠劑植入物曲線展現較高初始藥劑突釋且一般接著為逐漸增加之釋放。此外，如圖1及5所示，壓縮植入物之植入導致在不同時間點玻璃體中與已經擠壓之植入物不同濃度的活性劑。例如，如圖1及5所示，對於擠壓植入物，玻璃體內藥劑濃度逐漸增加、平臺及逐漸減小。相反，對於壓縮錠劑

植入物，具有較高初始活性劑釋放，接著隨時間約恆定的減小。因此，擠壓植入物之玻璃體內濃度曲線導致眼區中更持續之活性劑含量。

除了先前所述藉由改變包括(但不限於)生物可降解聚合物基質之組合物的植入物組份而在35天內釋放大體上所有治療劑之植入物之外，亦可調配植入物以歷時任何所要之持續時間釋放治療劑，例如歷時約1週、歷時約2週、歷時約3週、歷時約4週、歷時約5週、歷時約6週、歷時約7週、歷時約8週、歷時約9週、歷時約10週、歷時約11週、歷時約12週或歷時大於12週。

擠壓植入物之另一重要特徵為可使用不同劑量之活性劑在玻璃體中建立不同濃度水平的活性劑。如圖8中說明，使用700 μg 地塞米松擠壓植入物的玻璃體中藥劑濃度顯著大於使用350 μg 地塞米松擠壓植入物的玻璃體中藥劑濃度。未證明使用壓縮錠劑植入物之不同活性劑濃度。因此，藉由使用擠壓植入物能夠更易於控制玻璃體中活性劑濃度。特定言之，因為可將植入物大小化以傳遞預定量之活性劑，故可建立特定劑量-反應關係。

應用

可藉由本發明之植入物及方法治療之眼睛醫學病症之實例包括(但不限於)葡萄膜炎、黃斑水腫、黃斑退化、視網膜脫落、眼腫瘤、真菌或病毒感染、多病灶脈絡膜炎、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、交感神經性眼炎、伏格特-小柳-原田(Vogt Koyanagi-Harada)(VKH)

症候群、組織胞漿菌病、葡萄膜擴散及血管阻塞。在一變體中，植入物尤其適用於治療諸如葡萄膜炎、黃斑水腫、血管阻塞病症、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)及多種其它視網膜病變之醫學病症。

植入方法

可在鞏膜中製造一切口之後，藉由多種方法(包括藉由鑷子、藉由套管針或藉由其它類型之塗藥器放置)將生物可降解植入物插入眼睛中。在一些實例中，可使用套管針或塗藥器而無需創造一切口。在一較佳變體中，使用手持塗藥器將一或多個生物可降解植入物插入眼睛中。手持塗藥器通常包含18-30 GA不銹鋼針、槓桿、致動器及活塞。

植入方法一般首先涉及以針接近眼區內之目標區。一旦在目標區(例如玻璃體腔)內，將手持裝置上之槓桿下壓以引起致動器驅使活塞向前。當活塞向前移動時，其推動植入物進入目標區中。

擠壓方法

擠壓方法之使用允許大規模製造植入物且導致藥物均勻分散於聚合物基質中之植入物。當使用擠壓方法時，所選擇之聚合物及活性劑在製造所需之溫度(通常至少約50°C)下穩定。擠壓方法使用約25°C至約150°C之溫度，更佳約60°C至約130°C。

不同擠壓方法可產生具有不同特徵之植入物，特徵包括(但不限於)活性劑在聚合物基質中分散之均質性。例如，使用活塞擠壓機、單螺桿擠壓機及雙螺桿擠壓機一般將產生

具有逐漸更均勻分散之活性劑之植入物。當使用一種擠壓方法時，擠壓參數諸如溫度、擠壓速率、沖模幾何學及沖模表面光潔度將對所產生之植入物的釋放曲線具有影響。

在藉由擠壓方法產生植入物之一變體中，藥物及聚合物首先在室溫下混合且隨後加熱至約60°C至約150°C，更通常至約130°C範圍內之溫度，歷時約0至約1小時，更通常約0至約30分鐘，又更通常約5分鐘至約15分鐘且最通常歷時約10分鐘之時期。接著在約60°C至約130°C之間之溫度下，較佳約75°C與110°C之間之溫度下，且更佳在約90°C之溫度下擠壓該植入物。

在一較佳擠壓方法中，將活性劑及PLGA之粉末摻合物添加至預設在約80°C至約130°C溫度下之單或雙螺桿擠壓機中，且直接擠壓成在擠壓機中具有最小滯留時間之細絲或桿。接著將擠壓之細絲或桿切割成小植入物，其具有適於治療其意在使用之醫學病症之負載劑量的活性劑。

DEX PS DDS

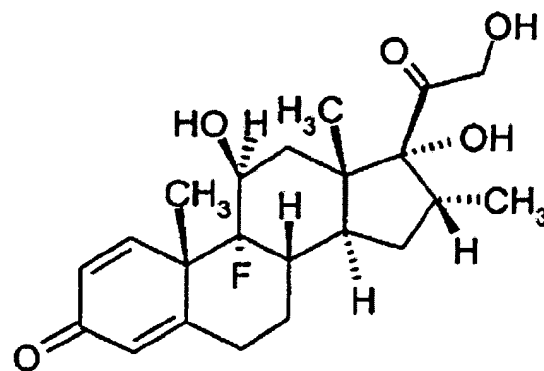
本發明係基於眼內藥物傳遞系統之發現，該系統可處理許多與治療眼部病況之習知治療相關之問題，諸如後區發炎，包括變動之藥物含量、短眼內半衰期及延遲之全身曝露於高含量皮質類固醇。本發明之眼內藥物傳遞系統包含地塞米松用作活性藥劑，在該情況下，本發明之眼內藥物傳遞系統可稱為地塞米松後區藥物傳遞系統(DEX PS DDS)。DEX PS DDS意在用於藉由眼科專家熟悉之投予方法之平坦部注射置放於後區中。DEX PS DDS可包含含有微

粉化地塞米松之生物可降解共聚物、聚(乳乙醇)酸(PLGA)。DEX PS DDS(一種釋放地塞米松)，經約35天提供約350或700 μg 之總劑量。與之相比，其它投予途徑(局部、眼周、全身及標準玻璃體內注射)需要高得多之日劑量以將相等含量之地塞米松傳遞至後區同時亦將非目標器官曝露於皮質類固醇。2滴0.1%地塞米松眼用懸浮液，每日4次至雙眼之局部投予等效於每天幾乎500 μg 。全身劑量可高達1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ (Pinar V. Intermediate uveitis. Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service, <http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>. 1998; Weisbecker CA、Fraunfelder FT、Naidoff M、Tippermann R 編. 1999 Physicians' Desk Reference for Ophthalmology, 第27版. Montvale, NJ: Medical Economics Company, 1998; 7-8, 278-279)。與習知局部、全身或玻璃體內治療所需劑量相比，使用DEX PS DDS可將大體上更低日劑量之地塞米松直接投予後區，因此最小化潛在副作用。當釋放地塞米松時，聚合物可隨時間逐漸完全降解，因此在將DEX PS DDS置放於患者眼睛後區中之後無需將其移除。

為便於將DEX PS DDS傳遞至眼睛後區中，已設計塗藥器以將DEX PS DDS直接傳遞至玻璃體中。DDS塗藥器允許DEX PS DDS經由小孔規格的針置放於後區中，因而減小與外科及玻璃體切除術之平坦部注射相關之發病率。在製造無菌光潔藥用產品過程中將經擠壓之DEX PS DDS置放於塗藥器中。DEX PS DDS塗藥器系統可為僅一次用裝置。

700 µg及350 µg地塞米松後區藥物傳遞系統(DEX PS DDS塗藥器系統)可用於治療例如在視網膜中央靜脈阻塞或視網膜分支靜脈阻塞之後患有黃斑水腫之患者。

地塞米松可自Aventis Pharma, Montvale, New Jersey, U.S.A獲得。地塞米松之化學名稱為孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-9-氟-11,17,21-三羥基-16-甲基-, (11 α ,16 α)，且其化學結構可如下圖解表示：



地塞米松之其它特徵為：

分子式： $C_{22}H_{29}FO_5$

分子量：392.47

對掌性/立體化學：地塞米松具有8個對掌性中心且為光學活性

描述：白色或近白色，結晶粉末

pH及pKa：地塞米松無可電離基團

熔點：253°C至255°C

溶解度：水：幾乎不溶

乙醇：略溶

二氯甲烷：微溶

地塞米松之物理及化學特性之進一步資訊概述於現行歐洲藥典(Ph. Eur.)。

本發明之一實施例可稱為DEX PS DDS。DEX PS DDS係供玻璃體內(意即後區或PS)使用之植入物(藥物傳遞系統或DDS)，其包含地塞米松(意即DEX)(藥用物質)及由兩等級PLGA(50:50 PLGA酯及50:50 PLGA酸)組成之50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)PLGA之聚合物基質。詳細資料參見表1。設計該生物可降解藥物傳遞系統以經35天之週期將藥用物質釋放至眼睛後區。可使用塗藥器系統將DEX PS DDS植入眼睛玻璃體液中。

兩個劑量水平(一個含有350 µg且一個含有700 µg地塞米松)已在臨床試驗中經過評價。兩個劑量水平具有如表2詳述之相同調配物。其使用相同本體及雙擠壓方法製備，但切割成不同長度以獲得適當劑量強度。

表1：樣品DEX PS DDS之定性組成

組份	品質標準	功能
地塞米松	Ph. Eur.	活性成份
50:50 PLGA酯	Allergan, Inc.	生物可降解延長釋放聚合物基質
50:50 PLGA酸	Allergan, Inc.	生物可降解延長釋放聚合物基質

表2：樣品DEX PS DDS之定量組成(製造分批配方)

組份	配方號	350 µg	700 µg	典型80 g 分批數量
		9635X	9632X	
地塞米松		350 µg(60%)	700 µg(60%)	48克
50:50 PLGA酯(疏水性)		58 µg(10%)	116 µg(10%)	8克
50:50 PLGA酸(親水性)		175 µg(30%)	350 µg(30%)	24克

DEX PS DDS中所用之藥用物質為微粉化地塞米松。

DEX PS DDS可含有兩種賦形劑(意即非活性成份)，其可以相同生物可降解聚合物 50:50 聚(D,L丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)之兩種不同等級存在，其可由 Boehringer Ingelheim提供：50:50 PLGA酯及50:50 PLGA酸。

聚D,L丙交酯-共-乙交酯在非經腸產品中已使用超過15年且為可吸收縫合線之主要組份。市售之一些醫藥產品之清單提供於表3中。

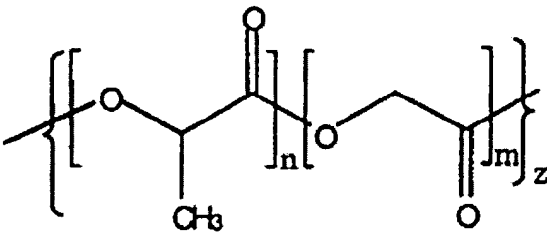
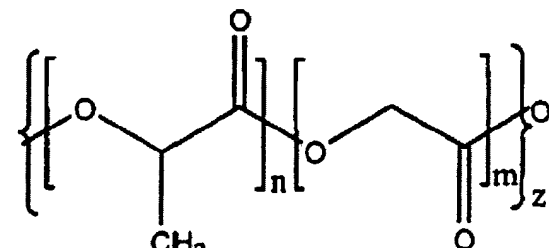
表3含有PLGA之商業醫藥產品清單

名稱	製造商	藥用物質	劑型	投藥模式
Vicryl®	Ethicon	眼外科中使用之縫合線		
Enantone®	Tadeca	亮丙瑞林 (Leuprorelin)	微球 懸浮 液	注射(SC 或IM)
Prostap®	Wyeth	醋酸亮丙瑞林 (Leuprorelin Acetate)	微球 懸浮 液	注射(SC 或IM)
Bigonist®	Aventis	布舍瑞林 (Buserelin)	植入物	注射(SC)
Somatuline®	Beaufour Ipsen Pharma	醋酸蘭瑞肽 (Lanreotide Acetate)	微粒懸 浮液	注射(IM)
Sandostatin®	Novartis	醋酸奧曲肽 (Octreotide Acetate)	微球 懸浮 液	注射(IM)
Zoladex®	Astra Zeneca	醋酸勾舍瑞林 (Goserilin acetate)	植入物	注射(SC)
Risperdal consta®	Janssen-Cilag	利培酮 (Risperidone)	微粒懸 浮液	注射(IM)
Decapeptyl®	Ipsen	曲普瑞林 (Triptorelin)		注射(IM)
Gonapeptyl Depot®	Ferring Pharmaceutical	醋酸曲普瑞林 (Triptorelin acetate)	微粒懸 浮液	注射(SC 或IM)

PLGA視丙交酯與乙交酯之比率及聚合物鏈末端而定以

不同等級存在。所有PLGA經由主鏈水解(本體侵蝕)降解，且降解產物乳酸及乙醇酸最終藉由身體代謝為CO₂及H₂O。選擇表2中給出之兩種PLGA組合以獲得經35天之週期的藥用物質釋放。經選擇之PLGA之一般特性於表4中給出。

表4 PLGA之一般特性

	50:50 PLGA酯	50:50 PLGA酸
通用名	Resomer RG 502、PLG、PLGA、聚(乳-乙醇)酸、50:50 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)、聚乳酸/聚乙醇酸、聚乙醇酸乳酸910	Resomer RG 502H、PLG酸末端、PLGA酸末端、50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)酸末端
結構	 <p>其中： $n = m$ $n =$ 丙交酯重複單元數 $m =$ 乙交酯重複單元數 $z =$ 丙交酯-共-乙交酯重複單元總數</p>	 <p>其中： $n = m$ $n =$ 丙交酯重複單元數 $m =$ 乙交酯重複單元數 $z =$ 丙交酯-共-乙交酯重複單元總數</p>
CAS號	34346-01-5	26780-50-7
經驗式	$[(C_3H_4O_2)_x.(C_2H_2O_2)_y]CH_3$ ， $x:y=50:50$	$[(C_3H_4O_2)_x.(C_2H_2O_2)_y]OH$ ， $x:y=50:50$
描述	白色至奶白色粉末	白色至近白色粉末

設計 DEX PS DDS 以經 35 天之延長週期釋放地塞米松於眼睛後區中。該延長釋放藉由將地塞米松包括於生物可降解聚合物基質中來達成。所選擇之聚合物為 50:50 PLGA。釋放速率主要與 PLGA 之降解速率有關，視若干因素諸如分子量及重量分佈、丙交酯與乙交酯比率、聚合物鏈末端等而定。PLGA 降解之機制係藉由體液(意即在 DEX PS DDS 之情況下之玻璃體液)存在觸發之水解。

早期調配物僅含有常規合成之一等級的 PLGA(50/50 比率，具有酯末端)。隨後發現指定為 50:50 PLGA 酸之 PLGA 的"酸末端"形式與 50:50 PLGA 酯(等效於初始 PLGA)組合且產生所要之藥物釋放曲線。"酸末端"PLGA 稍微更具親水性且因而在水中更快降解。兩種聚合物主鏈一致，但用於產生酸末端 PLGA 之聚合方法涉及導致聚合物鏈末端之羧酸部分的不同鏈終止劑。在植入物生物降解過程中，對於兩種聚合物而言，降解產物相同，意即乳酸及乙醇酸。建議之調配物之詳細資料可在上文找到。另外，DEX PS DDS 之穩定性經評價。

實例

下列實例用以更充分描述使用上述發明之方式。應瞭解該等實例決非用以限制本發明之範圍而為說明之目的而提出。

實例 1

壓縮錠劑植入物之製造

精確稱重微粉化地塞米松(Pharmacia, Peapack, NJ)及微

粉化疏水性末端 50/50 PLGA(Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)且將其置於不銹鋼混合容器中。密封容器、置於Turbula混合器上且在規定強度(例如 96 rpm)及時間(例如 15分鐘)下混合。所得粉末摻合物每次以一個單位劑量負載於單穴壓錠機中。在室溫下壓錠機在預設壓力(例如 25 psi)及持續時間(例如 6秒)下啟動且形成錠劑且將其自壓錠機噴射出。所有壓縮錠劑植入物之地塞米松與PLGA之比率為 70/30 w/w。

實例 2

擠壓植入物之製造

精確稱重微粉化地塞米松(Pharmacia, Peapack, NJ)及未微粉化PLGA且將其置於不銹鋼混合容器中。密封容器、置於Turbula混合器上且在規定強度(例如 96 rpm)及時間(例如 10-15分鐘)下混合。未微粉化PLGA組合物包含親水性末端PLGA(Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT)與疏水性末端PLGA(Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT)之 30/10 w/w之混合物。所得粉末摻合物饋入DACA小型混配機-擠壓機(DACA, Goleta, CA)中且經受預設溫度(例如 115°C)及螺桿速度(例如 12 rpm)。將細絲擠壓進導引機構中且切割成對應於指定植入物重量之精確長度。所有擠壓植入物之地塞米松與總PLGA(親水性及疏水性末端)之比率為 60/40 w/w。

實例 3

用於將植入物置於玻璃體內之方法

藉由在 10 與 12 點位置之間以 20 號微玻璃體視網膜(MVR)

刀切割結膜及鞏膜將植入物置於新西蘭白兔右眼後區。以配備27號針之1-cc注射器移除50至100 μL 玻璃體液。將預載適當植入物(藥物傳遞系統, DDS)之無菌套管針經由鞏膜切開術插入5 mm且接著在原處隨放置之插線式彈簧夾持縮回, 留下植入物於後區中。接著使用7-0 Vicryl縫合線閉合鞏膜及結膜。

實例4

地塞米松自350 μg 地塞米松壓縮錠劑植入物之活體內釋放

實例4證明與擠壓植入物相比, 地塞米松自壓縮錠劑植入物之高初始釋放但一般更低玻璃體內濃度。如實例3中所述將350 μg 壓縮錠劑植入物(350T)置於新西蘭白兔右眼中。定期獲取玻璃體樣品且藉由LC/MS/MS檢定以測定活體內地塞米松傳遞效能。如圖1中所示, 地塞米松自第1天(142.20 ng/ml)直至第35天(2.72 ng/ml)達到可偵測平均玻璃體內濃度, 且地塞米松之玻璃體內濃度隨時間逐漸減小。

除了玻璃體樣品之外, 亦獲取房水及血漿樣品。如圖3中證明, 350T顯示房水中地塞米松濃度隨時間逐漸減小, 在第1天(14.88 ng/ml)直至第21天(3.07 ng/ml)展示可偵測之平均地塞米松房水濃度。房水中地塞米松含量與玻璃體液中地塞米松含量強烈相關, 但在低得多的含量(約低10倍)下。圖4顯示在血漿中僅發現痕量地塞米松。

實例5

地塞米松自350 μg 地塞米松擠壓植入物之活體內釋放

實例5證明地塞米松自擠壓植入物之更低初始釋放及一

般更高持續玻璃體內濃度。如實例3中所述將350 µg擠壓植入物(350E)置於新西蘭白兔右眼中。定期獲取玻璃體樣品且藉由LC/MS/MS檢定以測定活體內地塞米松傳遞效能。參照圖1，350E顯示在第1天(10.66 ng/ml)直至第28天(6.99 ng/ml)可偵測之平均玻璃體液濃度。350T植入物在第1天具有統計上顯著更高之地塞米松濃度($p=0.037$)，而350E在第21天具有統計上顯著更高之地塞米松水平($p=0.041$)。

除了玻璃體樣品之外，亦獲取房水及血漿樣品。在圖3中，350E顯示在第1天(6.67 ng/ml)直至第42天(2.58 ng/ml)可偵測之平均地塞米松房水濃度(除了第35天之值低於定量值)。大體上，房水中地塞米松之含量與玻璃體液中地塞米松之含量強烈相關，但在低得多的含量(約低10倍)下。圖4證明在血漿中僅發現痕量地塞米松。

實例6

地塞米松自700 µg地塞米松壓縮錠劑植入物之活體內釋放

實例6亦顯示地塞米松自壓縮錠劑植入物之高初始釋放及一般更低玻璃體內濃度。如實例3中所述將700 µg壓縮錠劑劑型(700T)置於新西蘭白兔右眼中。定期獲取玻璃體樣品且藉由LC/MS/MS檢定以測定活體內地塞米松傳遞效能。如圖5中所示，700T在第1天(198.56 ng/ml)直至第42天(2.89 ng/ml)達到可偵測之平均地塞米松玻璃體液濃度，且玻璃體內地塞米松濃度隨時間逐漸減小。

除了玻璃體樣品之外，亦獲得房水及血漿樣品。如圖6中所示，700T展示房水內地塞米松濃度隨時間逐漸減小，

且在第1天(25.90 ng/ml)直至第42天(2.64 ng/ml)達到可偵測之平均地塞米松房水濃度(除了第35天之值低於定量值)。房水中地塞米松之含量與玻璃體液中地塞米松之含量強烈相關，但在低得多的含量(約低10倍)下。圖7證明在血漿中僅發現痕量地塞米松。

實例7

地塞米松自700 µg地塞米松擠壓植入物之活體內釋放

實例7亦說明地塞米松自擠壓植入物之更低初始釋放及一般更高玻璃體內濃度。如實例3中所述將700 µg擠壓植入物(700E)置於新西蘭白兔右眼中。定期獲取玻璃體樣品且藉由LC/MS/MS檢定以測定活體內地塞米松傳遞效能。如圖5中所示，700E在第1天(52.63 ng/ml)直至第28天(119.70 ng/ml)具有可偵測之平均地塞米松玻璃體液濃度。

除了玻璃體樣品之外，亦獲取房水及血漿樣品。如圖6中所示，700E在第1天(5.04 ng/ml)直至第28天(5.93 ng/ml)達到可偵測之平均地塞米松房水濃度。房水中地塞米松之含量與玻璃體液中地塞米松之含量強烈相關，但在低得多之含量(約低10倍)下。圖7證明在血漿中僅發現痕量地塞米松。

實例8

用於製造植入物之擠壓方法

1. DEX PS DDS植入物係藉由單擠壓方法及藉由雙擠壓方法之製錠方法製造。

用於製得之DEX PS DDS植入物之賦形劑(聚合物)為兩等

級之 50:50 聚(D,L 丙交酯共乙交酯)酯末端及酸末端。兩種賦形劑均為醫藥級非藥典物質。

三批用於製造植入物之兩種 50:50 聚 PLGA 酯之較佳規格顯示於表 A 中。三批用於製造植入物之兩種 50:50 聚 PLGA 酸之較佳規格顯示於表 B 中。

表 A 50:50 PLGA 酯之較佳規格

測試	規格	1001933	1004907	1004925
外觀：顏色及形狀	白色至奶白色	奶白色	奶白色	奶白色
氣味	無味至近無味	近無味	近無味	近無味
鑑別	^1H -NMR 光譜 與參照一致	一致	一致	一致
聚合物組成	48 至 52%	51	51	51
DL-丙交酯單元	52 至 48%	49	49	49
元乙交酯單元				
固有黏度	0.16 至 0.24 dl/g	0.24	0.19	0.19
水	□0.5%	一致	一致	一致
殘餘單體				
DL-丙交酯	□0.5%	一致	一致	一致
乙交酯	□0.5%	一致	一致	一致
殘餘溶劑				
丙酮	□0.1%	一致	一致	一致
甲苯	□0.089%	一致	一致	一致
總量	□0.1%	一致	一致	一致
錫	□100 ppm	30	31	35
重金屬	□10ppm	一致	一致	一致
硫酸鹽灰份	□0.1%	一致	一致	一致

表 B 50:50 PLGA酸之較佳規格

測試	規格	1006825	1008386	1009848
外觀：顏色及形狀	白色至近白色	白色	白色	奶白色
氣味	無味至近無味	無味	無味	近無味
鑑別	^1H -NMR光譜 與參照一致	一致	一致	一致
聚合物組成	48至52%	51	51	51
DL-丙交酯單元	52至48%	49	49	49
乙交酯單元				
固有黏度	0.16至0.24 dl/g	0.19	0.19	0.19
水	□0.5%	一致	一致	一致
殘餘單體				
DL-丙交酯	□0.5%	一致	一致	一致
乙交酯	□0.5%	一致	一致	一致
殘餘溶劑				
丙酮	□0.1%	一致	一致	一致
甲苯	□0.089%	一致	一致	一致
錫	□200 ppm	149	83	141
重金屬	□10 ppm	一致	一致	一致
硫酸鹽灰份	□0.1%	一致	一致	一致
酸值	□6.5 mgKOH/g	11	9	12

較佳規格聚合物用於製造植入物

聚合物組成：確定丙交酯與乙交酯之比率對聚合物降解動力學而言必不可少，且因此對植入物之地塞米松釋放曲線必不可少。該比率控制在48%至52%(wt%)範圍內以確保活性劑釋放之一致性。

固有黏度：固有黏度對聚合物降解動力學而言必不可少，且因此對植入物之地塞米松釋放曲線必不可少。其為

聚合物主鏈大小及大小分佈(意即分子量及重量分佈)之一量測法。將其控制在0.16至0.24 dl/g範圍內以確保釋放之一致性。

水：聚合物水分含量影響其存放期內之穩定性且為聚合物基質生物降解之一促進因子。將其控制在低於0.5%以確保賦形劑及藥用物質(地塞米松)之穩定性且確保(地塞米松)釋放曲線之一致性。

殘餘單體：殘餘單體表明聚合物合成之完成且控制在低於0.5 wt.%。

殘餘溶劑：

-丙酮控制在低於0.1 wt.%。

-甲苯控制在保持低於0.0890 wt.%。

酸值：酸值量測PLGA酸聚合物中鏈末端之值。酸聚合物末端之值便於濕氣經注射植入物之進入且影響植入物的釋放曲線。將其控制在高於6.5 mg KOH/g以確保釋放曲線之一致性。

較佳地塞米松特徵

地塞米松之顆粒大小及顆粒大小分佈被認為係DEX PS DDS均質性之一臨界參數。一較佳地塞米松顆粒大小分佈具有至少75%之地塞米松顆粒小於(意即直徑小於)10 μm 。一更佳地塞米松顆粒大小分佈具有至少99%之地塞米松顆粒小於(意即直徑小於)20 μm 。吾人發現在植入物中使用如此小之地塞米松顆粒提供活性劑在植入物中之更均勻分佈(意即不凝塊)，其導致活性劑經由植入物之自植入物更

均勻釋放。

除了對於地塞米松之所有 Ph. Eur. 測試之外，使用顆粒大小分析器及額外分析方法進行對地塞米松之額外測試以確保 DEX PS DDS 中所用之地塞米松具有較佳或更佳顆粒大小及顆粒大小分佈。

在本發明中，地塞米松顆粒大小及顆粒大小分佈為重要因素，因為地塞米松之均質性影響釋放特徵。

另外本發明中所用之地塞米松較佳包含 $\square 1\%$ 之總雜質，包括 $\square 0.50\%$ 之醋酸地塞米松、 $\square 0.25\%$ 之倍他米松、 $\square 0.25\%$ 之 3 酮 $\delta 4$ 衍生物及 $\square 0.10\%$ 之任何其它雜質。

典型 80 g 製造分批之代表配方(用於製成藉由製錠、單擠壓或雙擠壓方法製造之植入物)提供於表 2 中。對於 350 μg 及 700 μg 劑量，本體製造及終端滅菌方法一致。

三種不同製造方法之流程圖藉由圖 11 顯示。

2. 將單擠壓方法用於製造植入物。在連續擠壓、單擠壓製造方法中，在負載於雙螺桿化合物擠壓機之前，摻合微粉化地塞米松及未微粉化聚合物，且接著經受設定溫度及螺桿速度。將細絲擠壓至導引機構中且切割成對應於準確 DEX PS DDS 重量之精確長度。該連續擠壓方法比製錠方法更可控及更可預測。該在如圖 12 所示之 DEX PS DDS 活體外釋放曲線中有所說明。

研究 4 批 700 μg DEX PS DDS (2 批藉由製錠方法製造且 2 批藉由單擠壓方法製造)。對於單擠壓方法，兩劑量間僅有之不同在於 350 μg 劑量細絲自與 700 μg 劑量細絲相同之擠

出物(相同調配物)切割但長度為一半。在5個時間點，經28天之週期，自每一批測試12個DEX PS DDS單元。發現兩個經製錠批之平均地塞米松釋放速率的標準差大於兩個經擠壓批。觀察到經擠壓產物對經製錠產物釋放曲線標準差之3倍減少量，另外，如與藉由製錠方法製造之植入物相比，藉由單擠壓方法製造之植入物的初始突釋減小。

該等結果在GLP兔子中活體內藥代動力學研究中證實，其比較地塞米松自經製錠及經擠壓DEX PS DDS之釋放。其顯示經製錠及經單擠壓DEX PS DDS經相同週期(假設約35天之傳遞)釋放相同量之地塞米松。

為了進一步特徵化及比較藉由製錠及單擠壓方法製造之DEX PS DDS，拍攝掃描電子顯微鏡(SEM)照片以用於評價物理外觀。圖13顯示單擠壓DEX PS DDS較之經製錠之植入物更均勻。發現不僅其自單擠壓植入物產生更一致之活體外釋放曲線，而且具有其增加之抗壓碎性。使用質地分析器顯示與經製錠之植入物相比，需要增加3倍力(1200 g與400 g相比)來壓碎單擠壓植入物。此證明經擠壓產物更能經受處理。

另外，確定藉由單擠壓及藉由雙擠壓方法製造之DEX PS DDS當在25°C/60% RH下儲存時在最小12個月(且歷時長達18-24個月)且在40°C/75% RH下最小6個月期間穩定。穩定性係基於地塞米松效力、地塞米松雜質(酸、酮、醛及總雜質)、水分含量、塗藥器驅動力、植入物破裂力/破裂能量及活體外溶解地塞米松釋放曲線及滅菌來確定。

3.發明者藉由以下步驟改良單擠壓方法(1)摻合之前聚合物微粉化且(2)第一擠壓細絲製粒過程之後添加第二擠壓。當將50:50 PLGA酸及50:50 PLGA酯兩者微粉化時，獲得可接受之DEX PS DDS均質性。均質性促進聚合物更均勻及更規則的溶解及地塞米松活性劑的釋放。PLGA使用空氣噴射方法研磨。圖14介紹自經研磨(意即微粉化)及未經研磨(意即未微粉化)PLGA製成之批的批與批間對批內之可變性。明顯證明雙擠壓方法使得可更好控制，尤其批內可變性自94.7% LC至107.0% LC範圍(未經研磨PLGA)減小至98.9% LC至101.5% LC範圍(經研磨PLGA)。“LC”意謂標記主張(一種規範術語)，其為植入物(350 μg 或700 μg)中存在之藉由各種活體外檢定，諸如藉由HPLC量測之地塞米松的量。

比較單及雙擠壓方法。如圖15所示，藉由雙擠壓方法製造之植入物到第14天已釋放約60%之地塞米松，而單擠壓植入物到第14天已釋放約40%之其地塞米松負載，雖然到21天釋放之總地塞米松相似。因此，當想要更快釋放更多地塞米松，雙擠壓方法係用於製造DEX PS DDS之較佳方法。雙擠壓方法亦提供更高產率之所要細絲植入物，意即整個植入物聚合物具有均勻分佈之地塞米松。

雙擠壓植入物之詳細製造示意流程圖藉由圖16提供。DEX PS DDS製造中所用之主要設備列於表C中。

表 C DEX PS DDS 製造中所用之主要設備

步驟	目的	設備描述
1	研磨兩種 PLGA	噴射研磨機
2	粉末摻合	振盪器
3	第一次擠壓	擠壓機及強制給料機，牽拉總成及細絲切割機
4	製粒	不銹鋼球及瓶振盪器
5	第二次擠壓	擠壓機及強制給料機，牽拉總成及長絲切割機
6	自動化 DDS 切割及檢查程序	切截機及視覺檢查系統
7-8	塗藥器總成	負載夾具及熱封機之塗藥器

4. 所用雙擠壓方法之細節如下

(a) PLGA (Resomers RG502 及 RG502H) 之研磨

在推進器噴嘴、研磨噴嘴及研磨噴嘴分別為 60 psi、80 psi 及 80 psi 之研磨壓力下使用噴射研磨機(一種振動給料機)研磨 30 克 RG502 (50:50 PLGA 酯)。其次，在推進器噴嘴、研磨噴嘴及研磨噴嘴分別為 20 psi、40 psi 及 40 psi 之研磨壓力下使用噴射研磨機研磨 60 克 RG502H。使用 TSI 3225 Aerosizer DSP 粒徑分析器量測 RG502 及 RG502H 兩者之平均粒徑。較佳兩種經研磨之聚合物必須具有不大於 20 μm 之平均粒徑。

(b) PLGA 及地塞米松之摻合

使用設定在 96 RPM 下歷時 60 分鐘之 Turbula 振盪器摻合 48 克地塞米松、24 克經研磨之 RG502H 及 8 克經研磨之 RG502。

(c) 第一次擠壓

(1) 將所有 80 克經摻合之地塞米松/RG502H/RG502 混合物

添加至Haake雙螺桿擠壓機之料斗。開啟Haake擠壓機且設定下列參數：

桶溫度：105°C。

噴嘴溫度：102°C。

螺桿速度：120 RPM

進料速率設定：250

導引盤溫度：50-55°C。

循環水浴：10°C。

(2)收集細絲。第一根細絲在添加粉末摻合物之後約15-25分鐘出來。丟棄最初5分鐘之經擠壓細絲。收集剩餘細絲直至擠壓物排盡；此通常需要3-5小時。

(d)製粒

使用設定在96 RPM歷時5分鐘之Turbula振盪器及一顆19 mm不銹鋼球將來自上文步驟3之細絲製粒。

(e)第二次擠壓

(1)將所有顆粒添加至相同料斗且開啟Haake擠壓機。

將下列參數設定於Haake擠壓機上：

桶溫度：107°C。

噴嘴溫度：90°C。

螺桿速度：100 RPM

導引盤溫度：60-65°C。

循環水浴：10°C。

(2)收集所有經擠壓之細絲直至擠壓物排盡。此通常需要約3小時。

(f)將本體細絲處理至劑量強度—350 µg或700 µg

藉由切割細絲至適當長度將DEX PS DDS製備成350 µg或700 µg劑型。

(g)DEX PS DDS插入塗藥器中

在塗藥器組裝過程中將DEX PS DDS插入塗藥器系統中。所有操作於10 000級清潔室中進行。

(h)DEX PS DDS塗藥器系統之封裝

將經組裝之DEX PS DDS塗藥器系統置於含小包乾燥劑之箔袋中且熱封。用於滅菌前生物負荷測試之樣品在步驟9之前取出。

(i)DEX PS DDS塗藥器系統之γ射線滅菌

將含有完成之DEX PS DDS塗藥器系統及小包乾燥劑之封口箔袋置於紙板盒中且將盒子封口。含有盒子之該等產物之終端滅菌藉由曝露至25-40 kGy範圍內劑量之γ射線來完成。根據Ph. Eur.及USP要求測試來自各批之樣品的無菌性。

(j)DEX PS DDS塗藥器之標記

單及雙擠壓植入物分別如表D及E所示具有較佳特徵。

表D 第一次擠壓之過程中控制結果

批號		03J001	03H004	03M001
批量		80g	80g	80g
參數	規格			
細絲密度	0.85至1.14 g/cm ³	1.03	1.01	1.04
均勻度	85.0至115.0% ⁽¹⁾	99.3	100.5	98.7
效力	97.0至103.0%標記強度	100.1	100.0	99.8

降解產物	□ 1.5% 總量	0.2	0.2	0.2
	□ 0.75% 酸	ND	ND	ND
	□ 0.75% 酮	□ 0.08	□ 0.10	□ 0.13
	□ 0.75% 醛	□ 0.15	□ 0.10	□ 0.12

(1) 目標重量百分數

表 E 第二次擠壓之過程中控制結果

批號		03J001	03H004	03M001
批量		80g	80g	80g
參數	規格			
外觀	白色至奶白色	合格	合格	合格
細絲密度	1.10至1.30 g/cm ³	1.18	1.13	1.19
直徑	□ 80%在0.0175至0.0185吋內	100	100	100
破裂力	□ 2 g	9.88	9.39	9.52
破裂能量	□ 0.9 μJ	5.88	4.54	4.64
濕度	□ 1.0%	0.4	0.4	0.4
外來微粒	無可見外來物質	合格	合格	合格
不溶性物質(僅用於資料)	顆粒數 直徑 □ 10 μm 直徑 □ 25 μm	17 0.5	26 1	2.6 0
地塞米松識別	地塞米松陽性	陽性	陽性	陽性
效力	95.0至105.0%標記強度	98.5	101.2	99.9
降解產物	□ 2% 總量 □ 0.5% 酸 □ 1.0% 酮 □ 1.0% 醛	1.1 ND 0.4 0.7	0.6 ND 0.2 0.4	1.0 ND 0.4 0.5
地塞米松釋放	參見表 2.1.P.5.1-1	合格	合格	合格

批號		03J001	03H004	03M001
批量		80 g	80 g	80 g
參數	規格			
均勻度	85.0-115.0%標記強度(LS) 階段1(n=10):若一單元在範圍外且在75%與125%LS之間或RSD \leq 6.0%，則測試20個更多單元。 階段2(n=20):若在範圍外且在75%與125%LS之間且RSD \leq 7.8%的單元不大於1個，則合格。	97.0% 所有值 在範圍內	97.1% 所有值 在範圍內	98.0% 所有值 在範圍內

表F進一步闡明兩種DEX PS DDS植入物及塗藥器之較佳規格。

表F 較佳規格

屬性		規格
植入物外觀		白色至奶白色，桿狀藥物傳遞系統(DDS)，基本上無外來物質。
破裂	力	最小2.0 g
	能量	最小0.85 μ 焦耳
水分含量		不大於1%
外來微粒		無可見外來物質
不溶性物質		僅用於資料而記載顆粒數(直徑 \leq 10 μ m及 \leq 25 μ m)
地塞米松識別		地塞米松陽性
地塞米松效力		90.0至110.0% LC
雜質		地塞米松酸不大於0.5% HPLC面積 地塞米松酮不大於1.0% HPLC面積 地塞米松醛不大於1.0% HPLC面積 總降解物不大於2% HPLC面積

重量範圍	700 μg 劑量：1.050 mg至1.284 mg(1.167 mg +/-10%) 350 μg 劑量：0.525 mg至0.642 mg(0.583 mg +/-10%)
含量均勻度	85%至115%標記主張
屬性	規格
活體外解離測試 (釋放之地塞米松 總量之%)	範圍：24小時：不大於10.0% 7天：不大於30.0% 14天：25.0%至85.0% 21天：不小於50%
所需之塗藥器驅 動力	不大於5.0 lbs

發現如上文所闡明而製造之植入物及塗藥器在較佳規格參數內。

較佳塗藥器 用於植入DEX PS DDS之一種較佳塗藥器顯示於國際專利公開案2004年4月1日公開之WO 2004/026106中。設計塗藥器以便於植入物插入眼睛後區。植入物保存於塗藥器之針中。設計塗藥器以舒適地置於醫師手中且允許單手操作。其在大小上類似於視網膜鑷，量測長度為165 mm寬度為13 mm。圖17提供說明所有元件之典型功能及位置之塗藥器的剖開側視圖。

當槓桿下壓，其施用力於鏈上，其下陷且移動活塞向前至針中，推動DEX PS DDS至眼睛後房。一旦DEX PS DDS傳遞，槓桿接著閉鎖於塗藥器外殼中以表示使用及防止任何再使用。所用之針為22號薄壁皮下注射針。將一聚矽氧型環置於針縫中以將DEX PS DDS保持在針中且保持在眼

睛外與結膜接觸。為了確保不將空氣引入眼睛中，已將塗藥器設計為通風。DEX PS DDS與內部針壁之間之小空隙允許DEX PS DDS傳遞時空氣經由針移回及移出針。該小空隙防止流體經由針流出眼睛。使用中可接觸患者之塗藥器之組份為活塞、針及O型環。活塞及針由已知生物相容性且具有人類使用歷史之物質製造。O型環之生物相容性經由細胞毒性測試評價。

設計塗藥器與裝於袋中之乾燥劑一起包裝以保護植入物免受濕度影響。塗藥器中封裝之植入物接著藉由 γ 照射來滅菌。袋亦確保產品在存放期間保持無菌。

DEX PS DDS在其包裝於箔袋中存在之塗藥器中藉由使用25至40 kGy劑量之 γ 照射終端滅菌。終端滅菌過程不使用蒸氣滅菌(高壓滅菌)，因為即使使用非藥典低溫滅菌週期，用於控制釋放之聚合物對濕氣及熱及其敏感且降解。

DEX PS DDS塗藥器系統為意在傳遞一種DEX PS DDS之無菌、單次使用之塗藥器。DEX PS DDS在組裝過程中負載於塗藥器之針中。其接著封裝於具有乾燥劑之箔袋中且藉由 γ 照射終端滅菌。

為所有目的將本文引用之所有公開案、專利及專利申請案以引用的方式全部併入本文中，該引用的程度就如同已特定地及個別地將各個公開案、專利及專利申請案以引用的方式如此併入。雖然為了理解清楚之目的，前述發明已以說明及實例方式相當詳細的描述，但根據本發明之教示其將輕易為一般技術者所明白，因此可對其進行某些變化

及修改而不脫離附加之申請專利範圍之精神及範圍。

【圖式簡單說明】

圖1顯示將含有350 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在兔眼睛玻璃體內地塞米松之活體內濃度。

圖2顯示將含有350 μg 地塞米松及700 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在兔眼睛玻璃體內地塞米松釋放之活體內累積百分數。

圖3顯示將含有350 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在兔眼睛房水中地塞米松之活體內濃度。

圖4顯示將含有350 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在血漿(來自兔血液樣品)中地塞米松之活體內濃度。

圖5顯示將含有700 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在兔眼睛玻璃體內地塞米松之活體內濃度。

圖6顯示將含有700 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在兔眼睛房水中地塞米松之活體內濃度。

圖7顯示將含有700 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經42天之週期在血漿(來自兔血液樣品)中地塞米松之活體內濃度。

圖 8 顯示將含有 350 μg 地塞米松及 700 μg 地塞米松之壓縮及擠壓之生物可降解植入物植入兔眼睛後區中之後，經 42 天之週期在兔眼睛玻璃體內地塞米松之活體內濃度。

圖 9 顯示地塞米松自 60/40 w/w 地塞米松/PLGA 植入物至 37°C 鹽水溶液中之活體外總累積釋放百分數，該等植入物具有 40:0 重量比之疏水性末端與親水性末端 PLGA (312-140-2)、30:10 重量比之疏水性末端與親水性末端 PLGA (312-140-4)、20:20 重量比之疏水性末端與親水性末端 PLGA (312-140-3) 及 0:40 重量比之疏水性末端與親水性末端 PLGA (312-140-1)。

圖 10 比較六批擠壓植入物之地塞米松至 37°C 鹽水溶液中之活體外累積釋放百分數，該等植入物具有 60 重量% 地塞米松、30 重量% 親水性末端 PLGA 及 10 重量% 疏水性末端 PLGA。

圖 11 為說明錠劑製造方法、用於製造本發明範圍內之眼部植入物之單及雙擠壓方法的流程圖。

圖 12 為顯示對於藉由製錠或單擠壓方法製得之眼部植入物，地塞米松隨時間活體外之釋放累積量的圖。

圖 13 為藉由製錠及藉由單擠壓方法製得之 DEX PS DDS 植入物之掃描電子顯微照片 (SEM) 圖。

圖 14 顯示自未研磨或研磨 PLGA 製得之植入物之批與批間對批內 %LC (總地塞米松%) 可變性之兩個圖。

圖 15 為顯示地塞米松自藉由單擠壓或藉由雙擠壓方法製得之 DEX PS DDS 植入物活體外釋放之圖。

圖 16 為說明用於製造本發明範圍內之眼部植入物之雙擠壓製造方法的流程圖。

圖 17 提供植入本發明範圍內之眼部植入物之塗藥器的剖開側視圖。

五、中文發明摘要：

本發明提供適於植入眼區之生物可降解植入物及治療眼睛醫學病症之方法。該等植入物係自親水性末端及疏水性末端PLGA之混合物形成，且將活性劑傳遞入眼區內而無高突釋。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

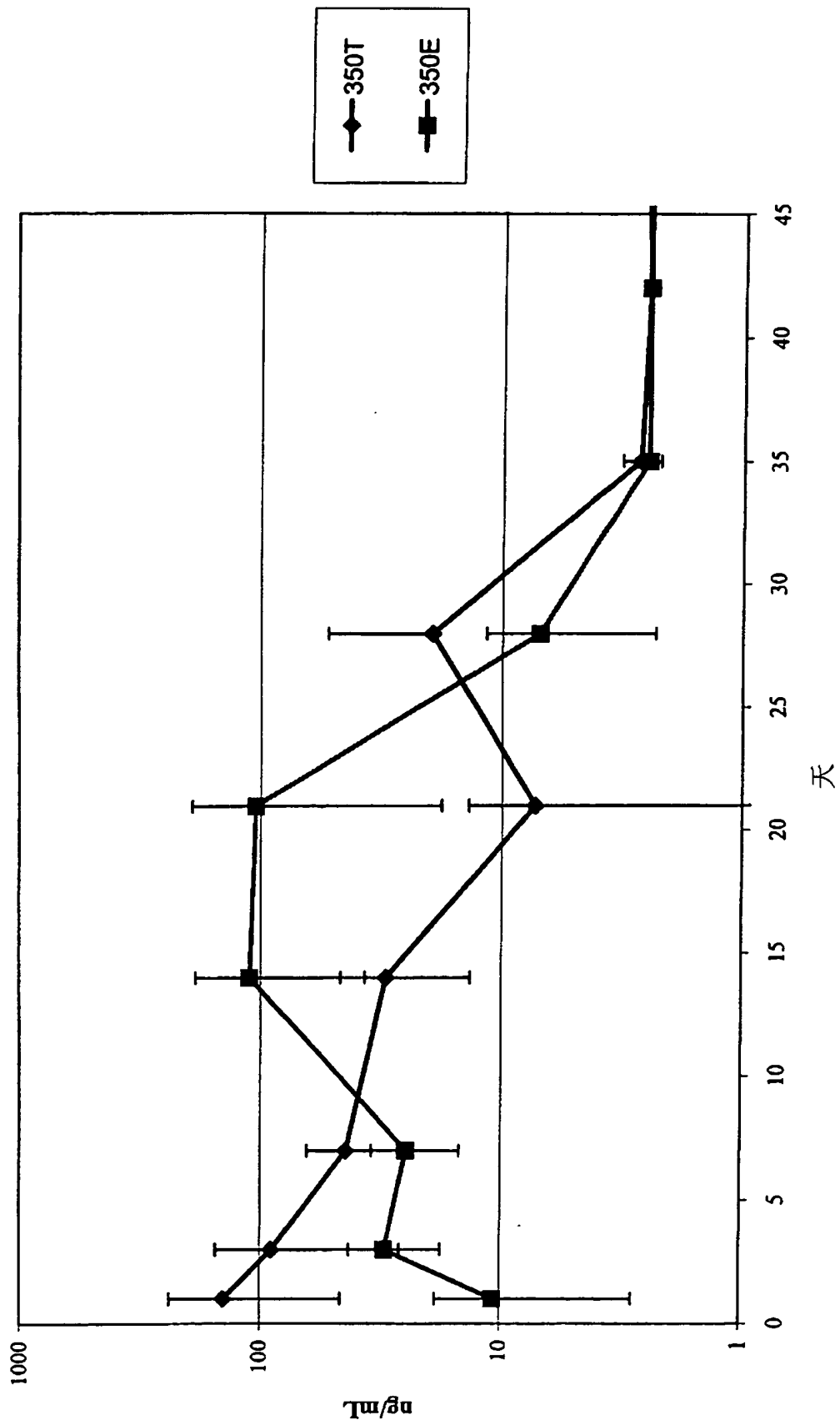


圖1



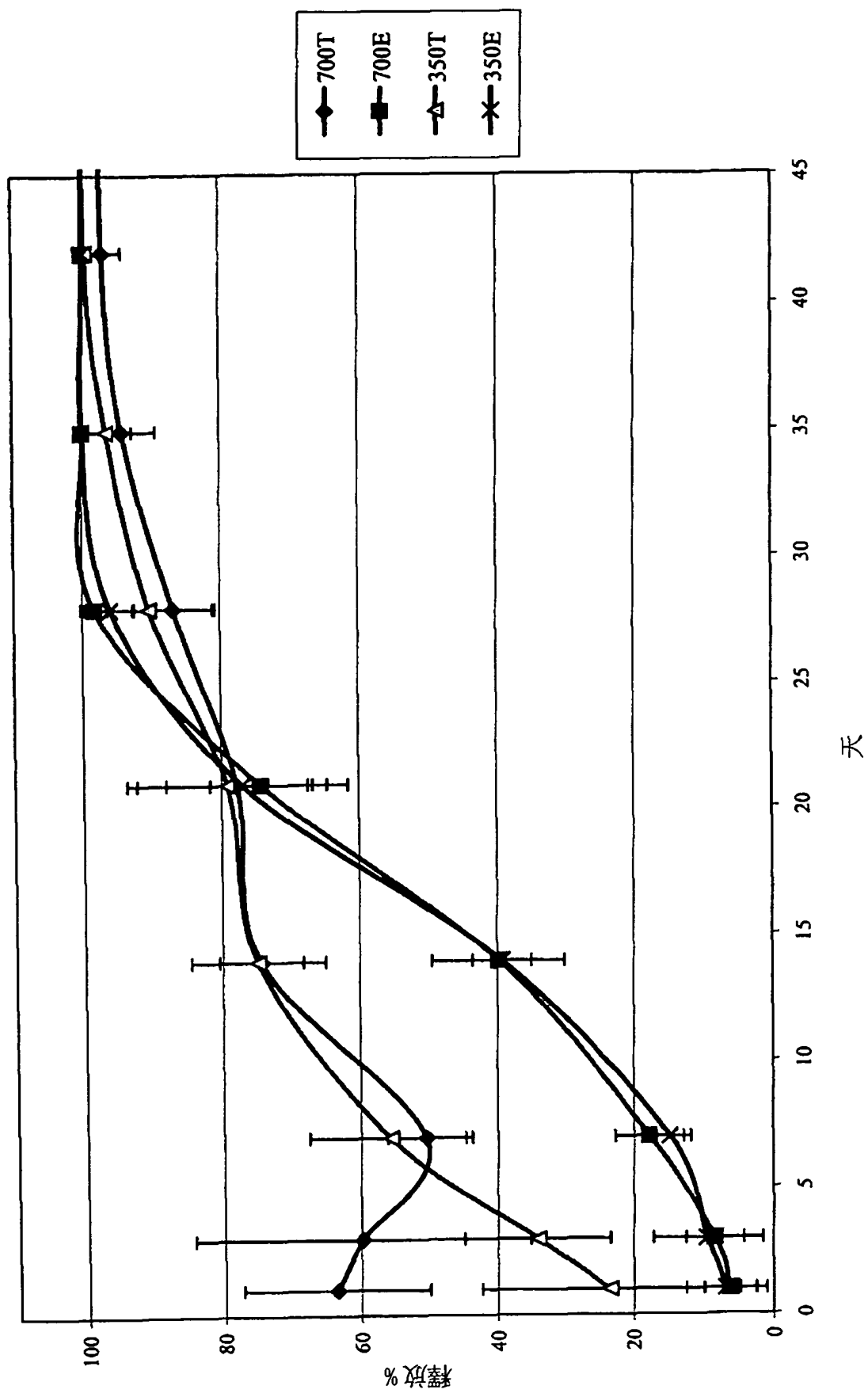


圖 2



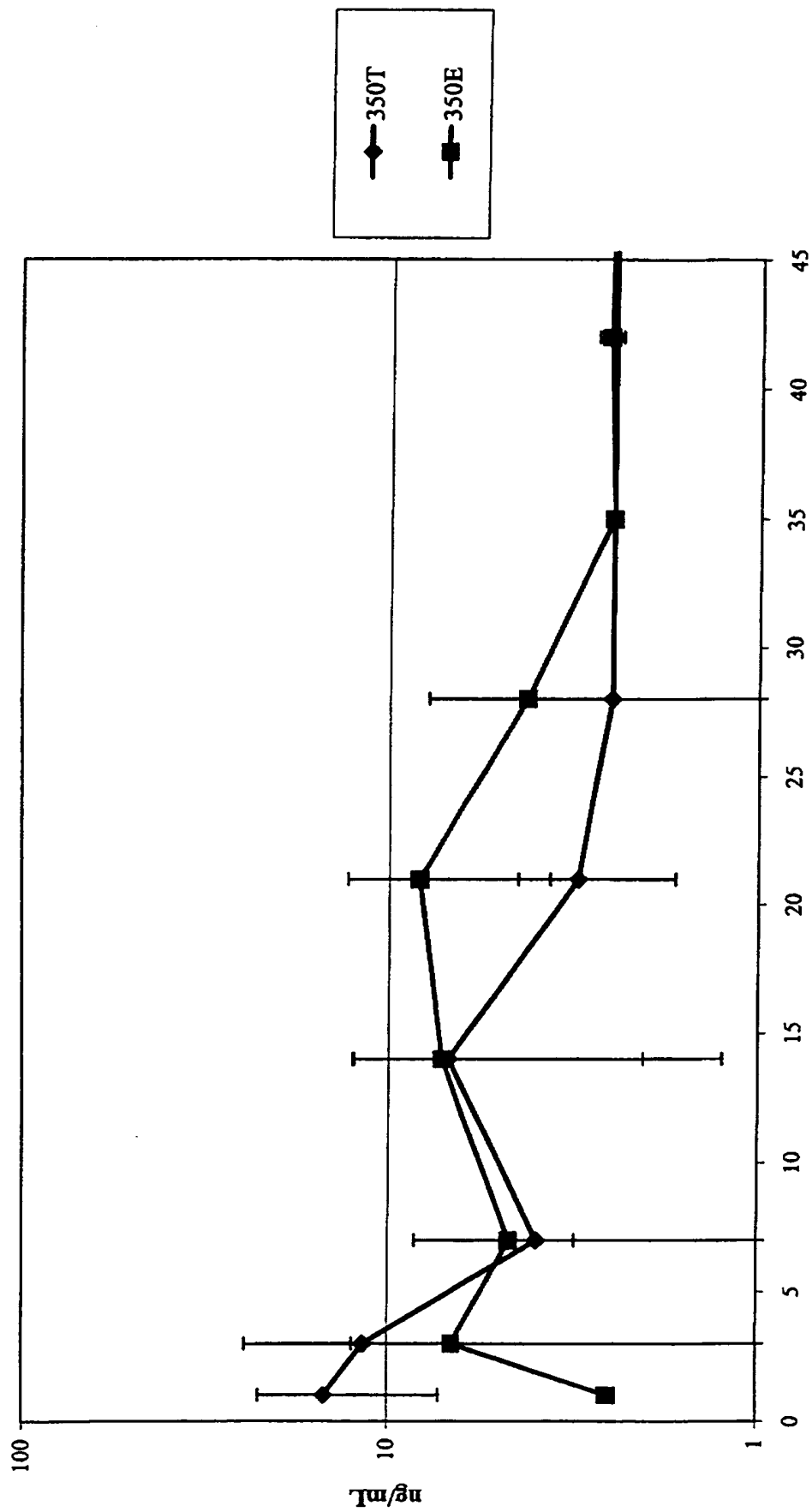
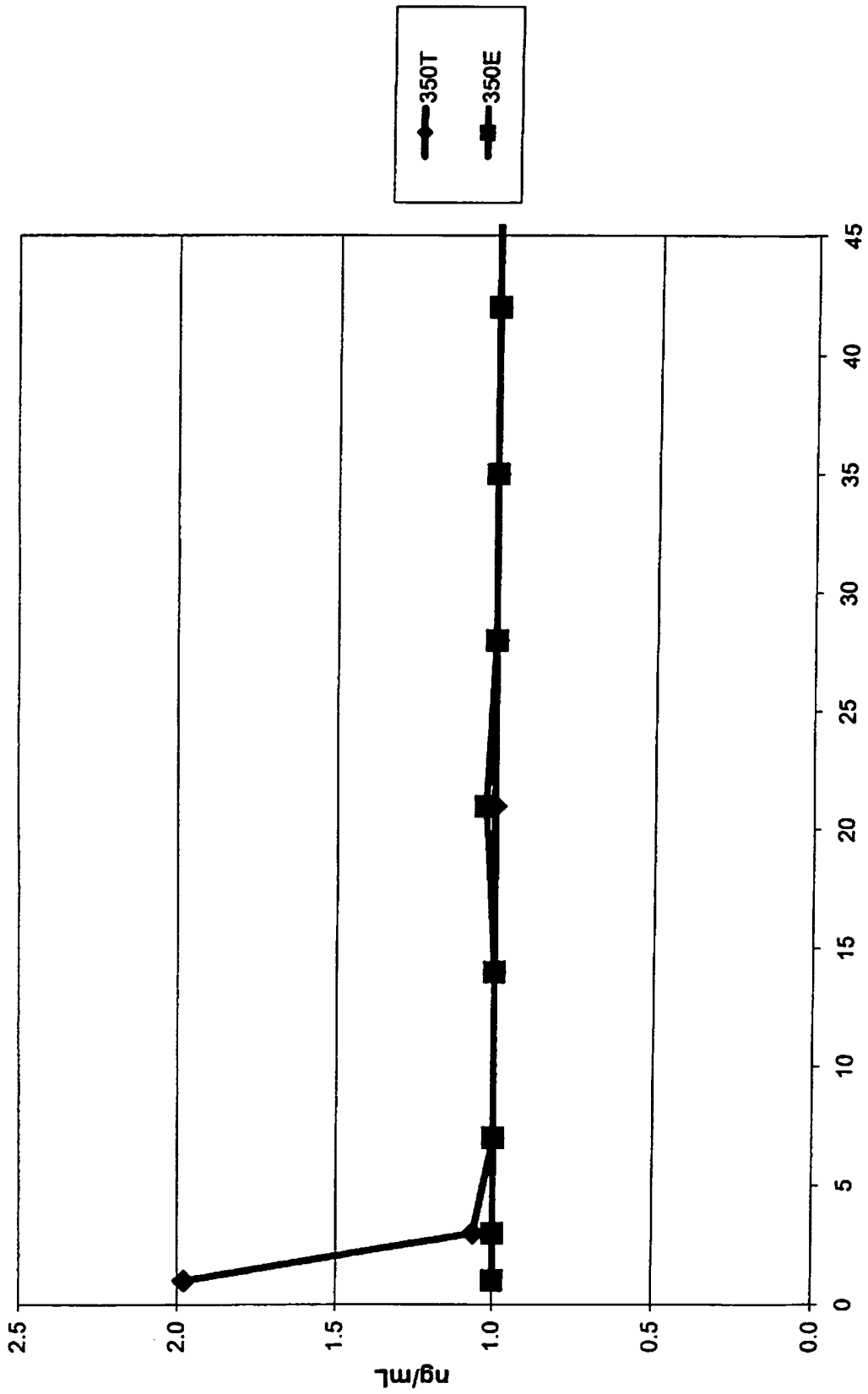


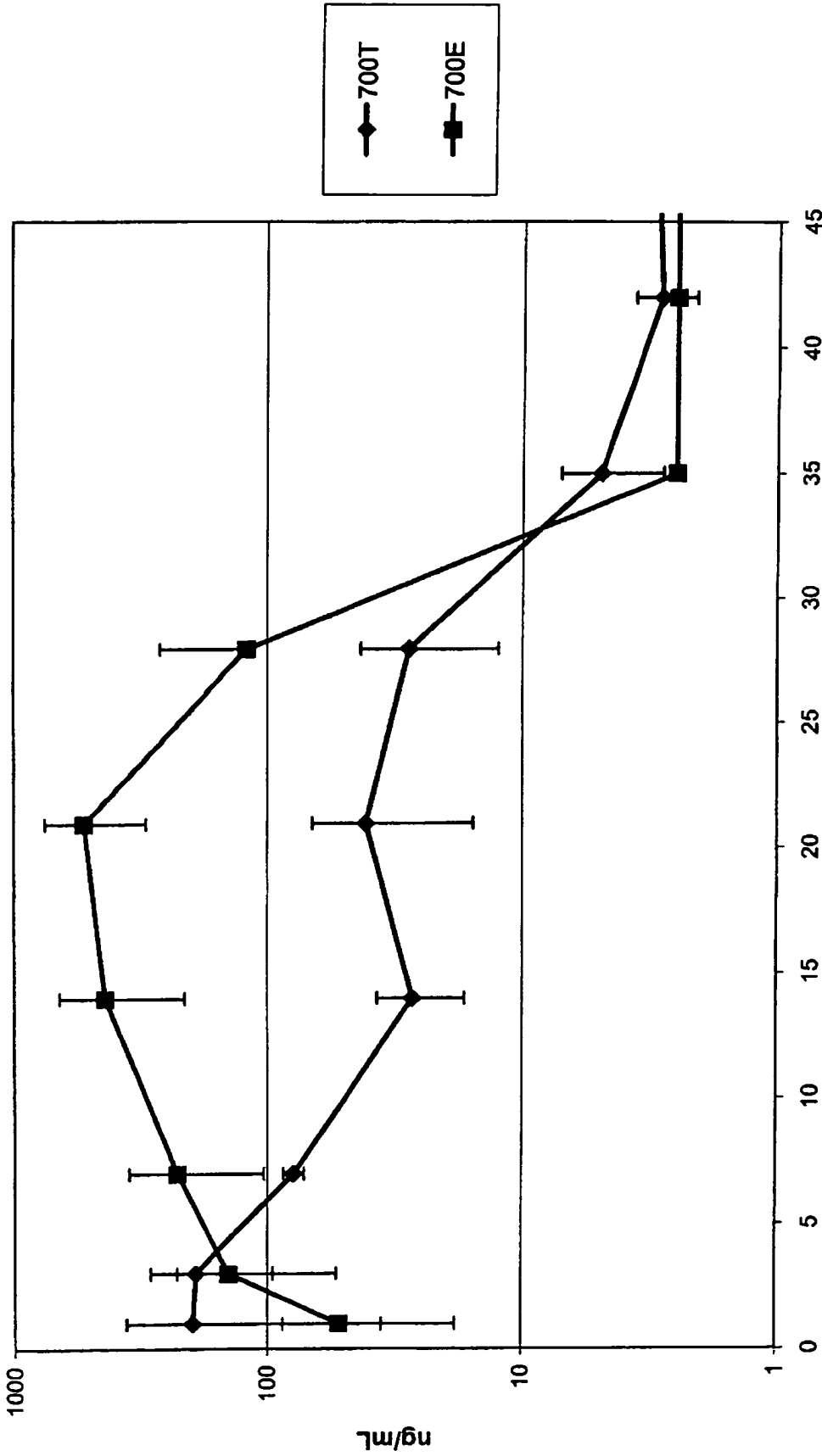
圖 3





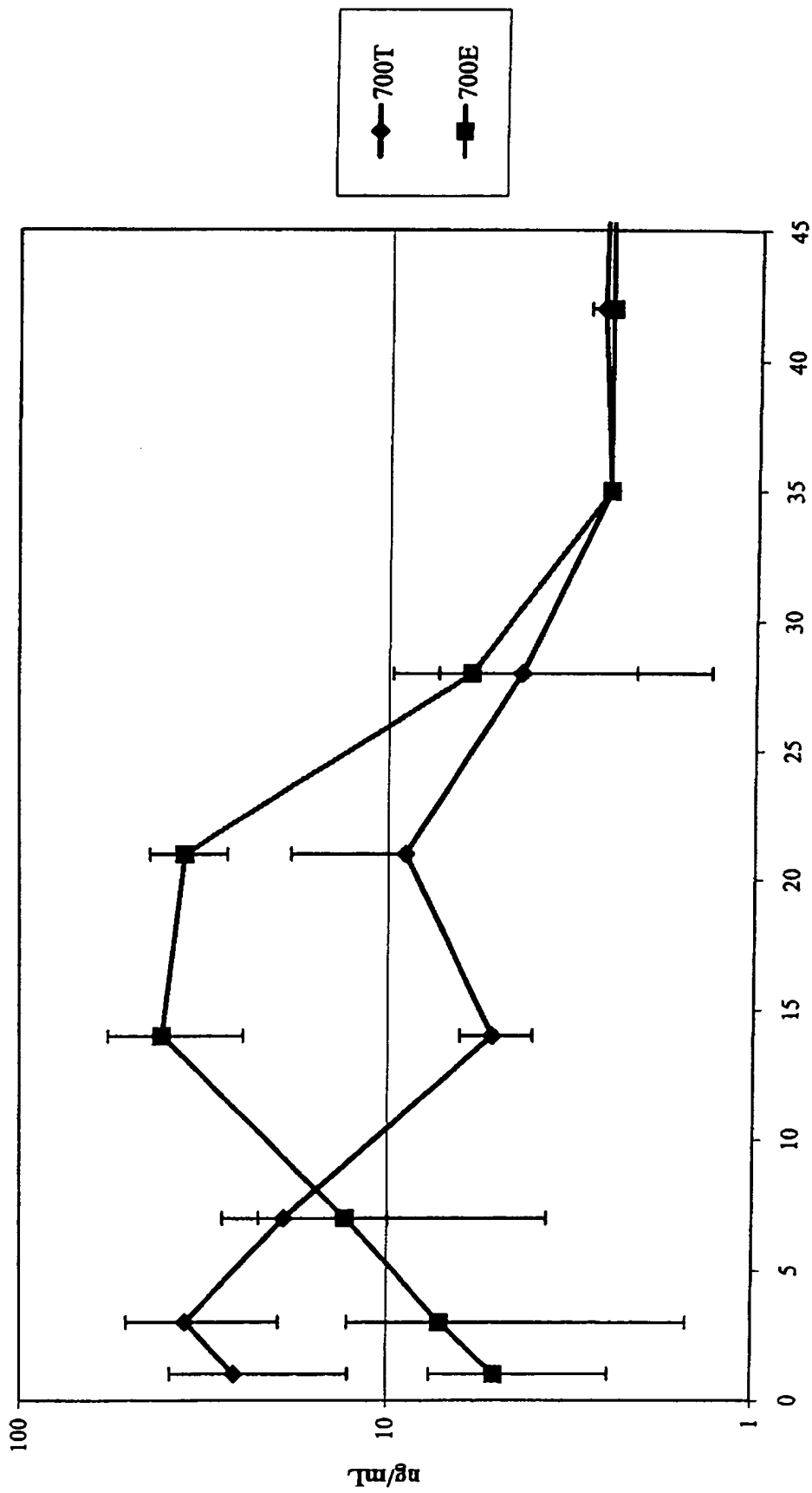
天 圖 4





天 圖 5





天 圖 6



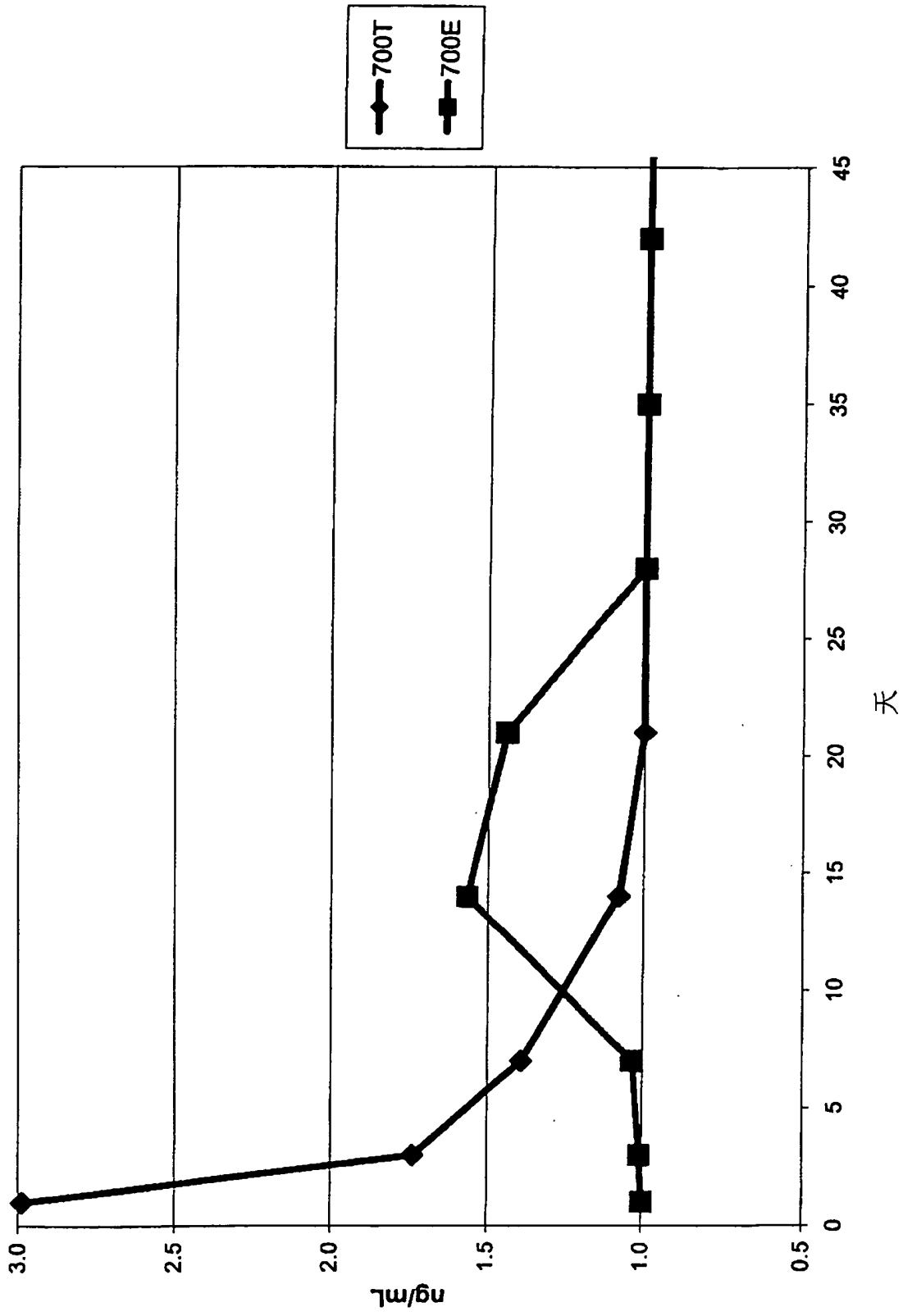
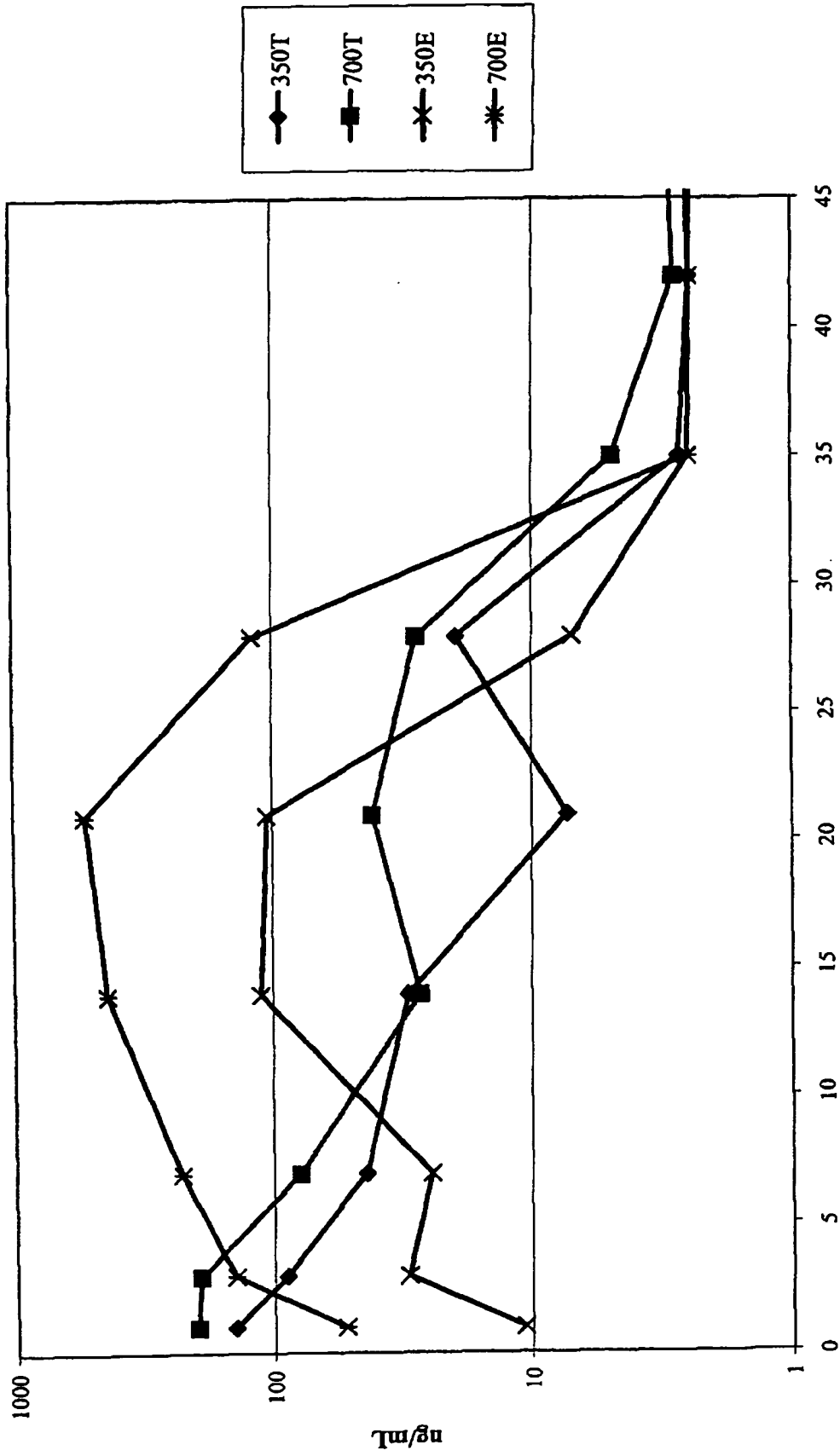


圖 7





天 圖 8



312140-1 (40% RG502H)、312140-2 (40% RG502)、312140-3 (20% RG502H、20% RG502)
及 312140-4 (10% RG502H、30% RG502) 批之釋放曲線比較。所有調配物為 60% 地塞米松

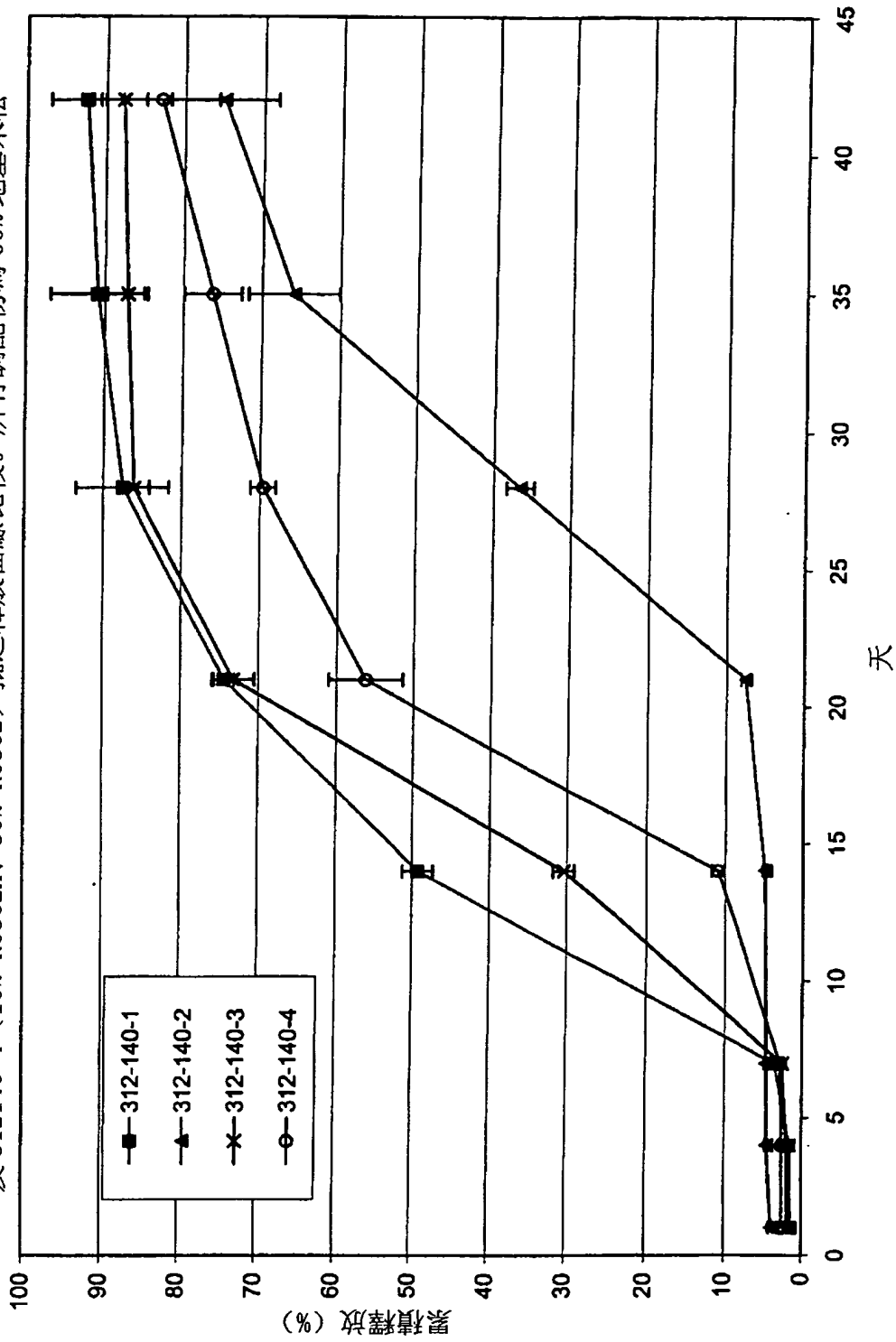


圖 9



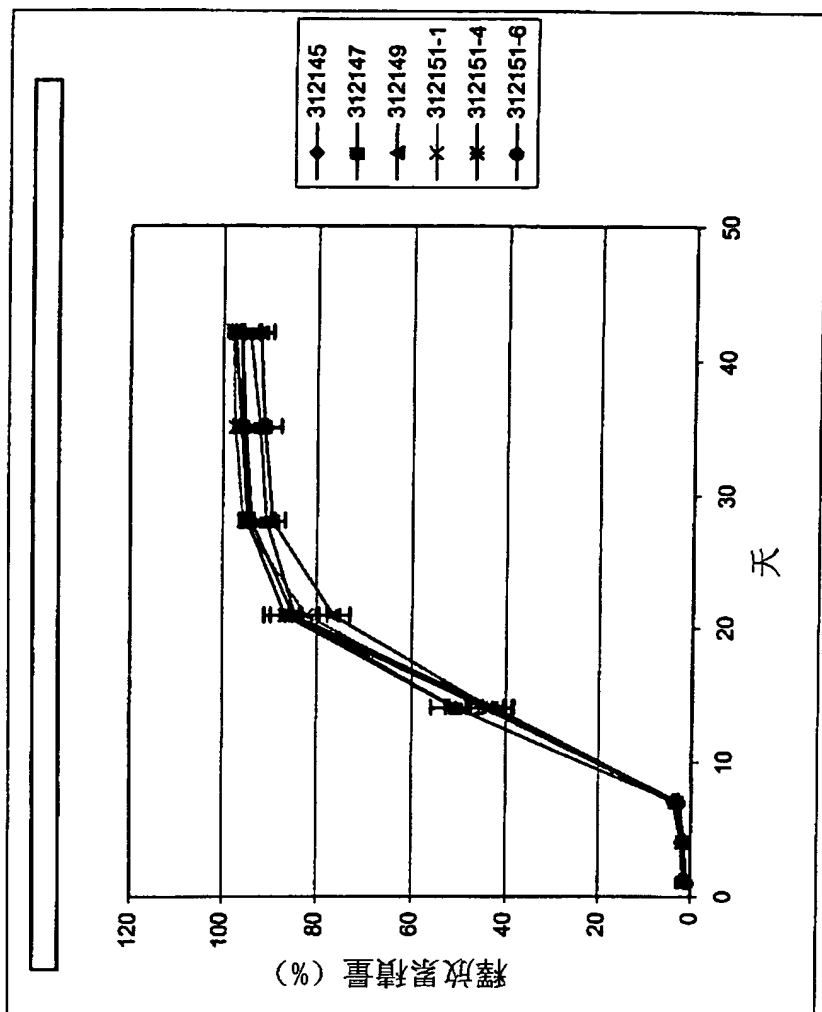


圖 10



用於製造 DEX PS DDS 之方法

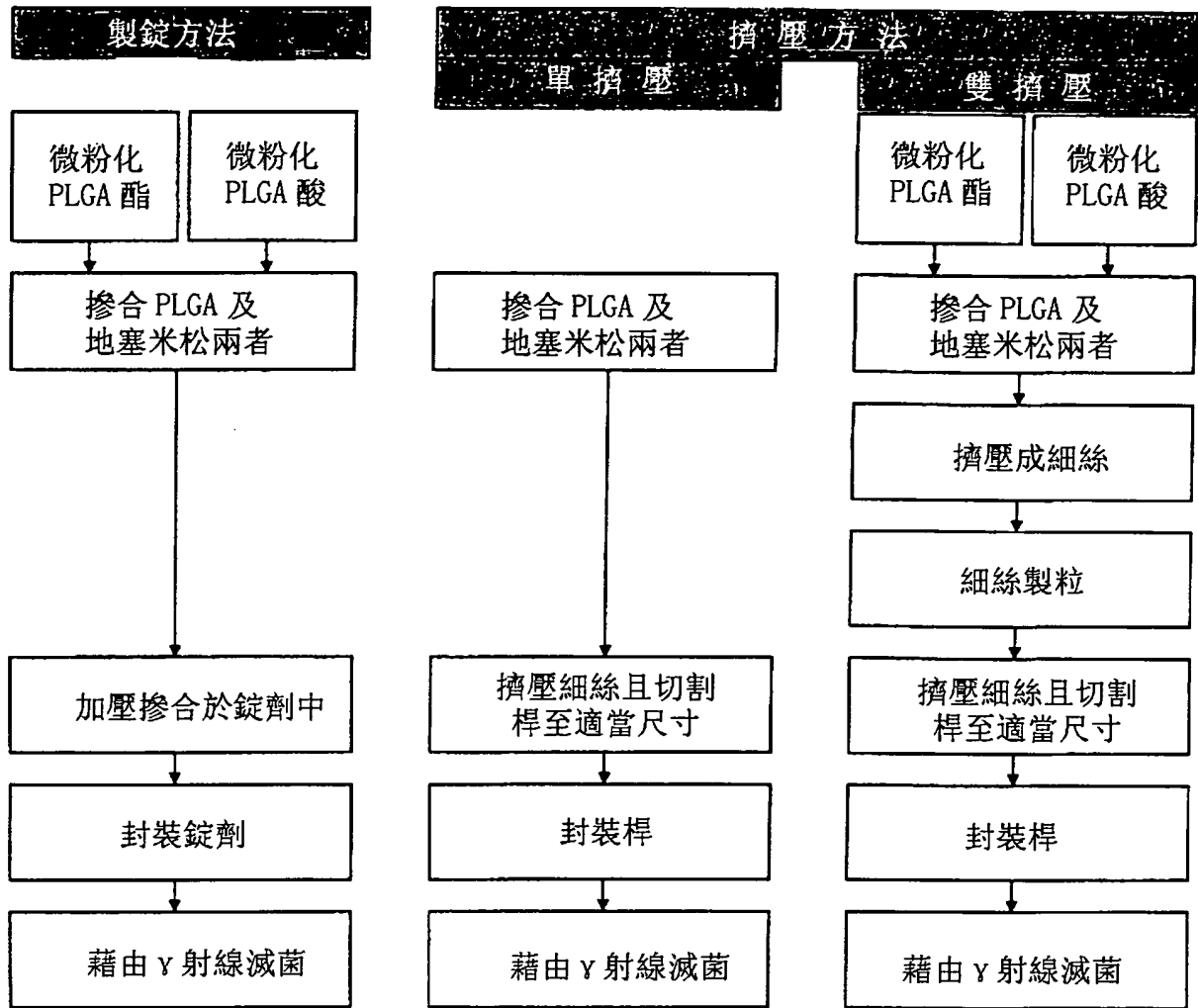


圖 11

兩批經製錠及經單擠壓 DEX PS DDS 之活體外地塞米松釋放速率比較

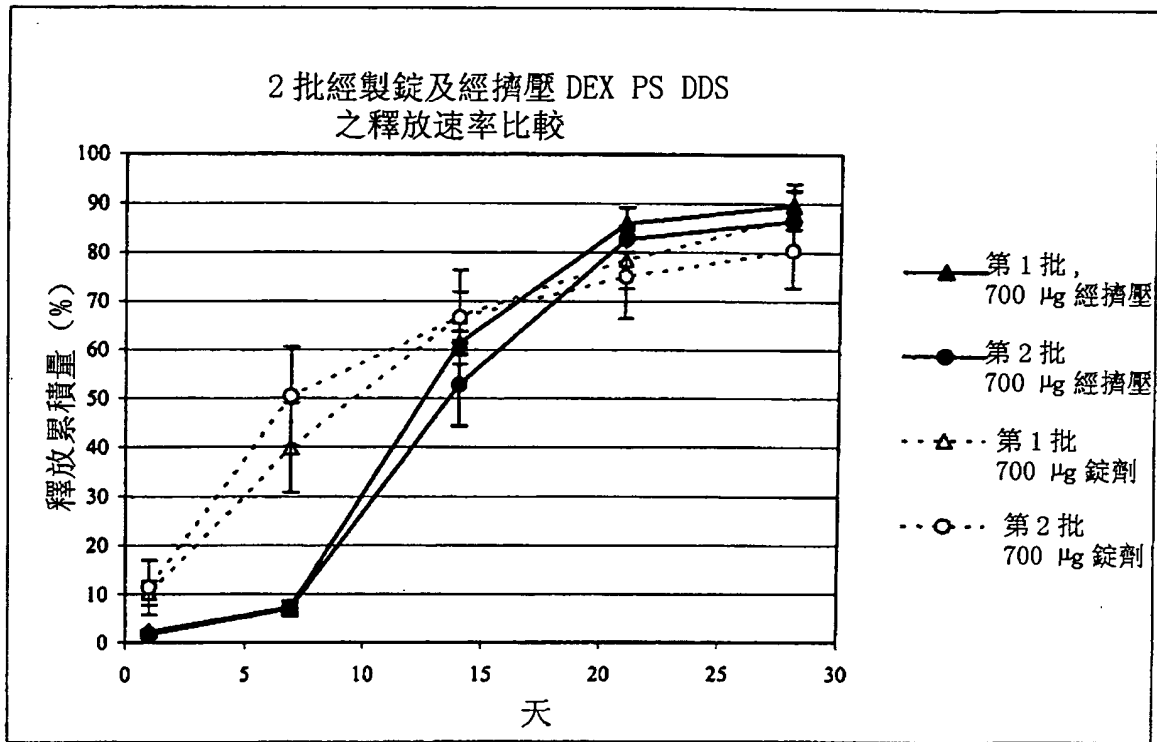


圖 12

經製錠及經擠壓 DEX PS DDS 之 SEM 照片

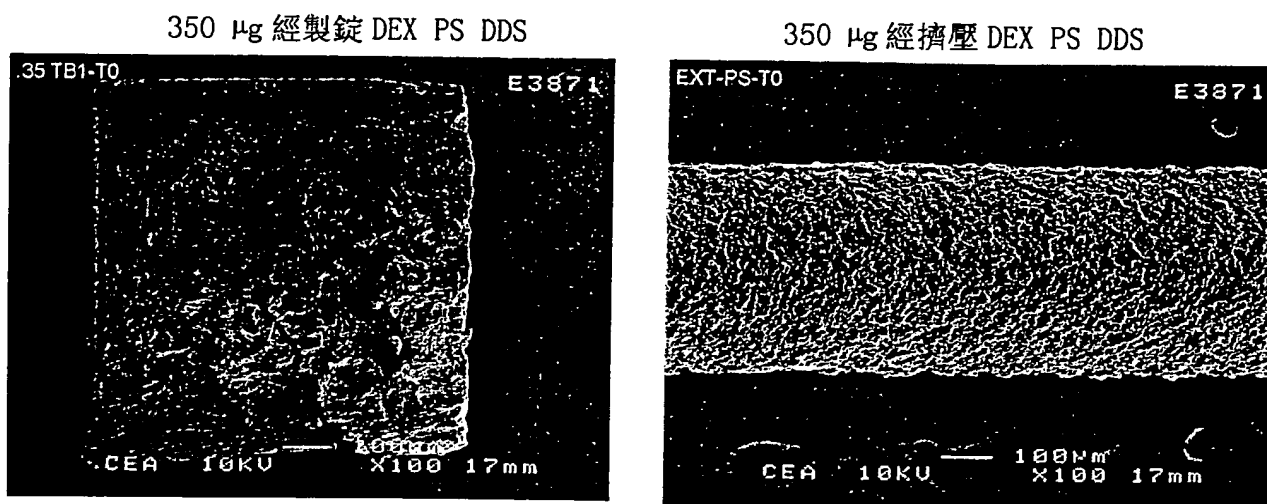


圖 13

自經研磨及未經研磨 PLGA 製得之批在擠壓之後
DEX PS DDS 中的含量均勻度

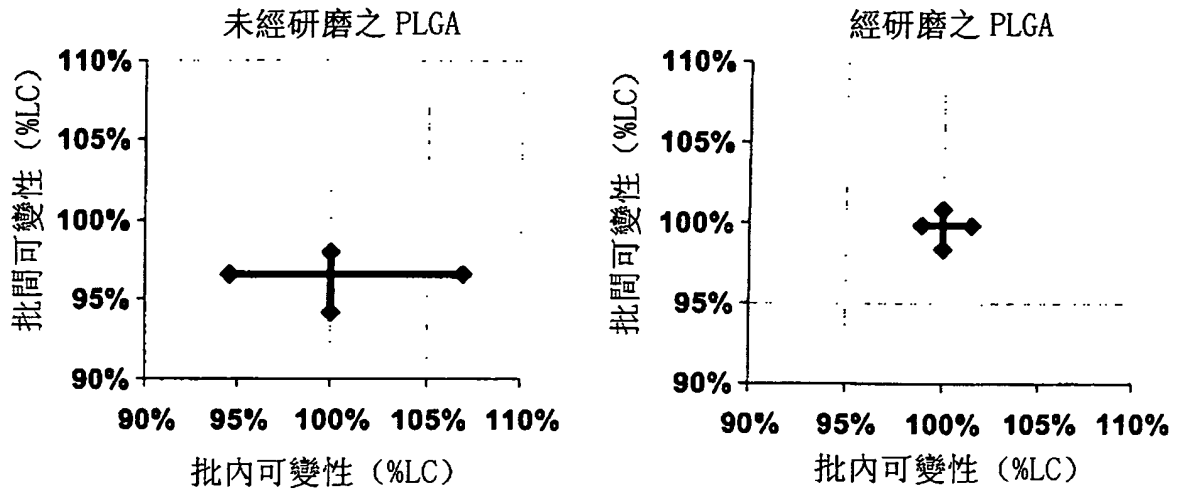


圖 14

藉由單及雙擠壓製造之 DEX PS DDS 之活體外釋放曲線。

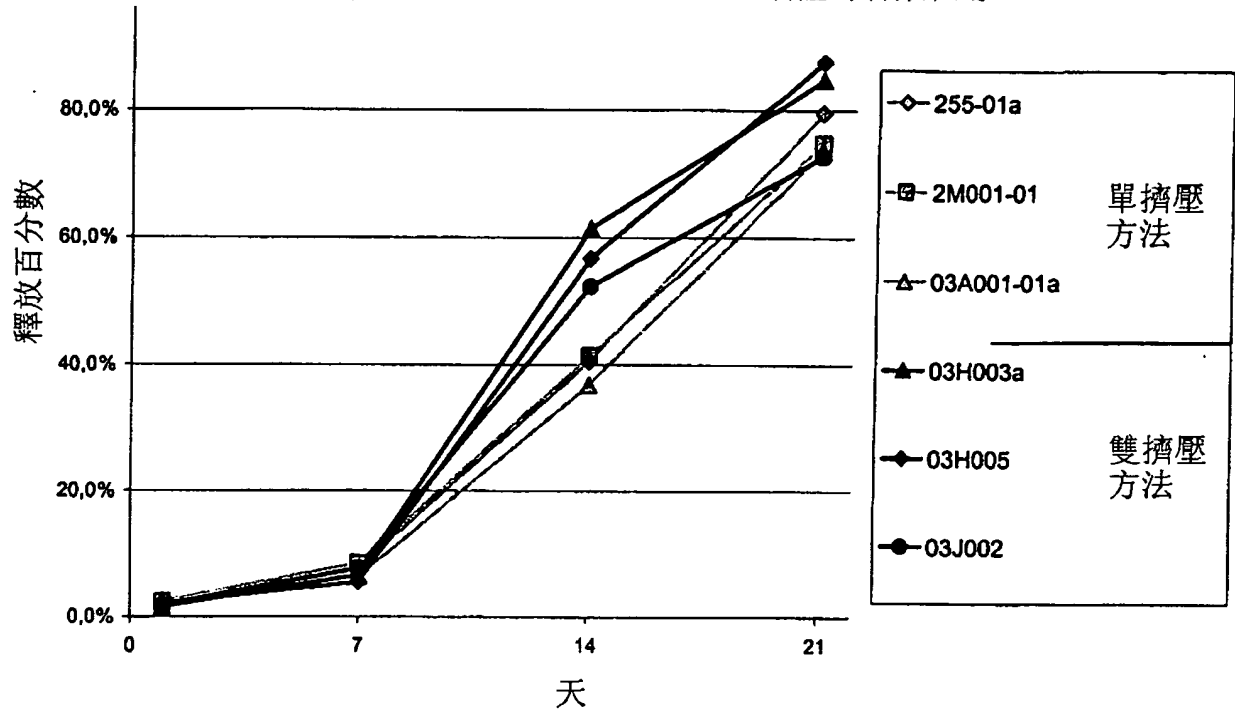
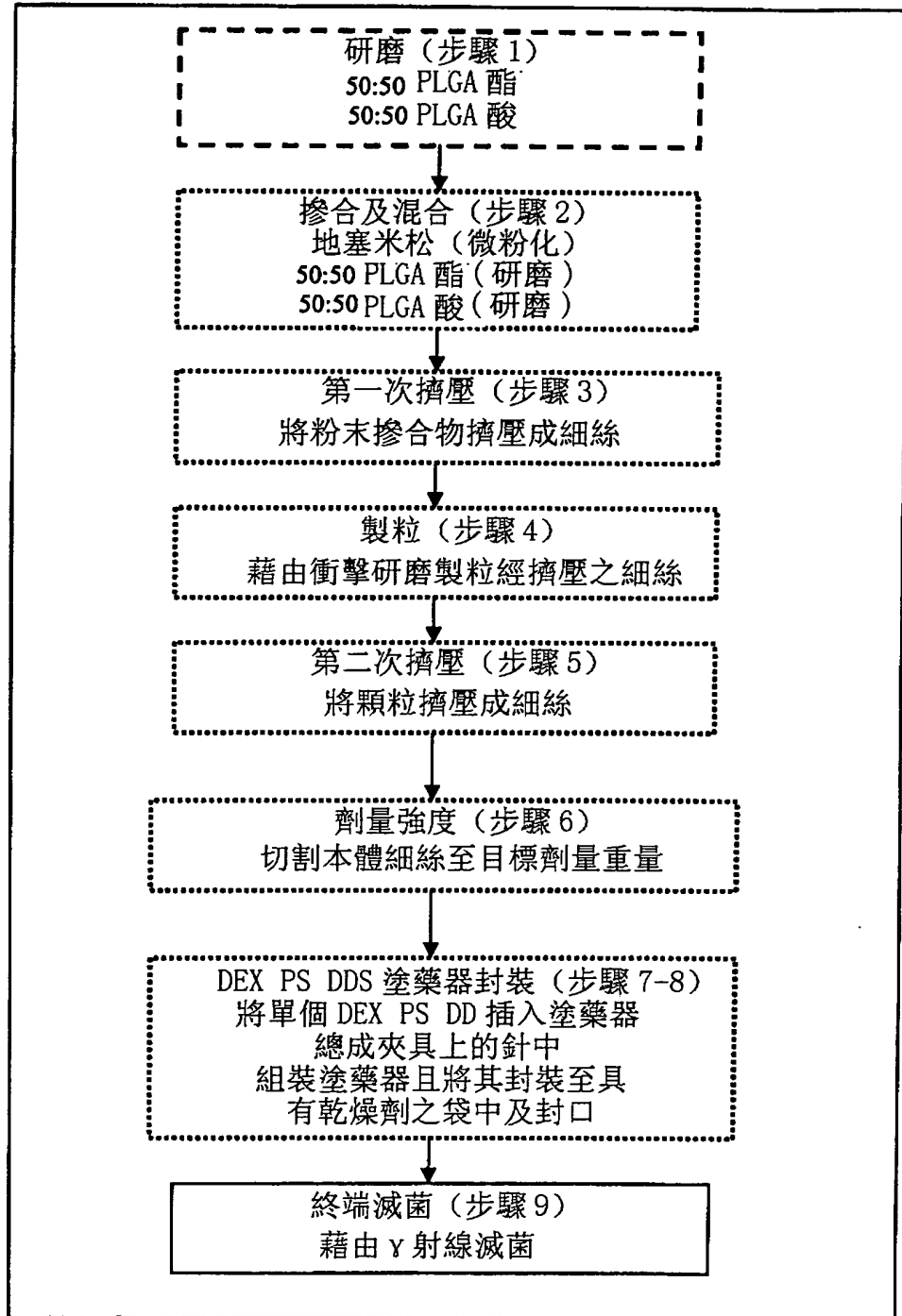


圖 15



供製造 DEX PS DDS 之雙擠壓方法之流程圖



圖例

清潔室中之步驟: []

10 000 級室中

10 000 級室中 [] 不在清潔室中 []

圖 16



DEX PS DDS 塗藥器系統之剖開側視圖

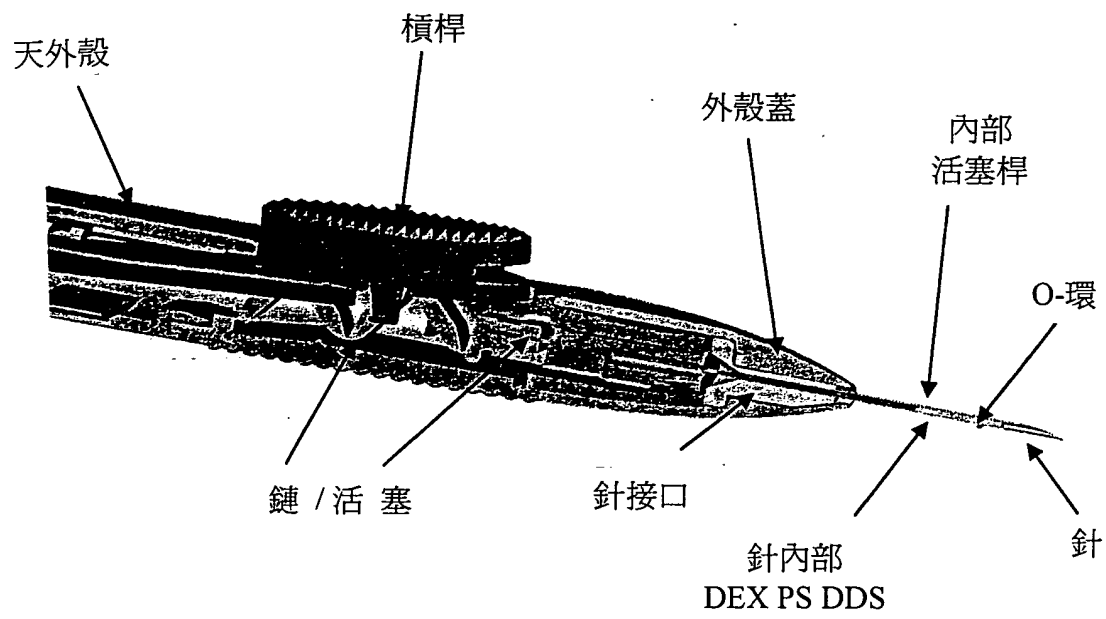


圖 17

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (16) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

十、申請專利範圍：

1. 一種用於製造供治療眼部病症用之生物可侵蝕性植入物之方法，該方法包含下列步驟：
 - (a) 研磨生物可降解聚合物；
 - (b) 摻合經研磨之生物可降解聚合物及活性劑顆粒，從而獲得該經研磨之生物可降解聚合物與該活性劑顆粒之摻合混合物，其中至少約75%之該活性劑顆粒具有小於約20 μm 之直徑；
 - (c) 進行該摻合混合物之第一次擠壓，從而獲得第一擠壓產物；
 - (d) 將第一擠壓產物造粒；及
 - (e) 進行經粒化之第一擠壓產物之第二次擠壓，從而獲得供眼部病症用之生物可侵蝕性植入物。
2. 如請求項1之方法，其中至少約99%之該活性劑顆粒具有小於約20 μm 之直徑。
3. 如請求項1之方法，其中該活性劑選自由血管收縮素轉化酶抑制劑、內因性細胞激素、影響基底膜之藥劑、影響內皮細胞生長之藥劑、腎上腺素能激動劑或阻斷劑、膽鹼能激動劑或阻斷劑、醛醣還原酶抑制劑、止痛劑、麻醉劑、抗過敏性劑、消炎劑、類固醇、抗高血壓劑、升壓劑、抗菌劑、抗病毒劑、抗真菌劑、抗原蟲劑、抗感染劑、抗腫瘤劑、抗代謝劑及抗血管生成劑組成之群。
4. 如請求項1之方法，其中該活性劑包含消炎劑或其任何衍

生物。

5. 如請求項1之方法，其中該活性劑包含類固醇消炎劑或其任何衍生物。
6. 如請求項4之方法，其中該活性劑選自由可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氟輕鬆(flucinolone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、曲安西龍(triamcinolone)及其任何衍生物組成之群。
7. 如請求項1之方法，其中該活性劑包含地塞米松。
8. 如請求項1之方法，其中該生物可降解聚合物包含聚(乳-共-乙醇)酸(PLGA)共聚物。
9. 如請求項8之方法，其中乳酸與乙醇酸單體之比率為約50/50重量百分數。
10. 如請求項8之方法，其中該PLGA共聚物為該生物可侵蝕性植入物之約20至約90重量%。
11. 如請求項10之方法，其中該PLGA共聚物為該生物可侵蝕性植入物之約40重量%。
12. 如請求項1之方法，其中該植入物適於植入眼區。
13. 如請求項12之方法，其中該眼區選自由前房、後房、玻璃體腔、脈絡膜、脈絡膜上隙、結膜、結膜下隙、鞏膜外隙、角膜內隙、角膜外隙、鞏膜、平坦部、外科誘導之無血管區、黃斑及視網膜組成之群。

14. 如請求項13之方法，其中該眼區為玻璃體腔。
15. 一種藉由請求項1之方法製得之供治療眼部病症用之生物可侵蝕性植入物。