



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201012469 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：098121236

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5575(2006.01)

A61K9/02 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/24 美國 61/075,284

(71)申請人：Q L T 植入傳輸有限公司 (美國) QLT PLUG DELIVERY, INC. (US)

美國

(72)發明人：布特納 祖郝 BUTNER, ZUHAL (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：4 共 88 頁

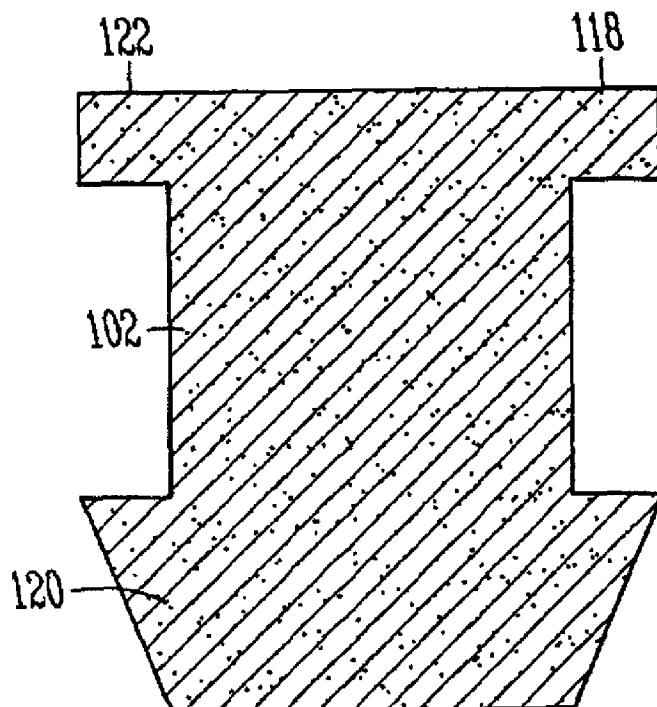
(54)名稱

青光眼之組合治療

COMBINATION TREATMENT OF GLAUCOMA

(57)摘要

本文所述方法提供降低眼內壓，藉由向患者眼中投與包括拉坦前列素(latanoprost)及醫藥上可接受之媒劑之持續釋放調配物及投與滴眼劑輔助(eye drop adjunctive)組合物。持續釋放調配物可自淚點插塞(punctum plug)遞送系統連續釋放拉坦前列素至少 90 天。滴眼劑輔助組合物亦可包括拉坦前列素。



100：淚點插塞

102：插塞體

118：近端

120：藥物供給源

122：突出部



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201012469 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：098121236

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5575(2006.01)

A61K9/02 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/24 美國 61/075,284

(71)申請人：Q L T 植入傳輸有限公司 (美國) QLT PLUG DELIVERY, INC. (US)

美國

(72)發明人：布特納 祖郝 BUTNER, ZUHAL (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：4 共 88 頁

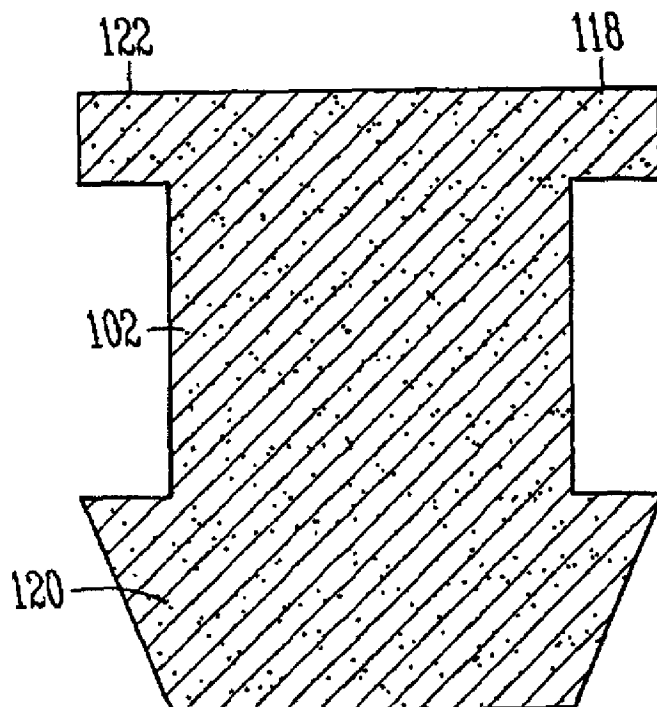
(54)名稱

青光眼之組合治療

COMBINATION TREATMENT OF GLAUCOMA

(57)摘要

本文所述方法提供降低眼內壓，藉由向患者眼中投與包括拉坦前列素(latanoprost)及醫藥上可接受之媒劑之持續釋放調配物及投與滴眼劑輔助(eye drop adjunctive)組合物。持續釋放調配物可自淚點插塞(punctum plug)遞送系統連續釋放拉坦前列素至少 90 天。滴眼劑輔助組合物亦可包括拉坦前列素。



100：淚點插塞

102：插塞體

118：近端

120：藥物供給源

122：突出部

六、發明說明：

本文主張優先於2008年6月24日申請且標題為Combination Treatment of Glaucoma之美國臨時專利申請案第61/075,284號之利益，其說明書係全文以引用方式併入本文中。

【先前技術】

青光眼係特徵為因視神經損傷導致進行性視野損失之病症的集合。其在美國為失明的主要原因，影響1-2%之60歲及更老的個體。儘管存在許多與發生青光眼相關之危險因素(年齡、種族、近視、家族史、及損傷)，但高眼內壓(亦稱作高眼壓)係唯一可成功控制且與減少青光眼性視神經病變相關之危險因素。公共衛生數字估計有2.5百萬美國人表現高眼壓。

為控制青光眼及高眼壓，經常需要向眼睛投與局部藥物。然而，投藥及順應經常有困難。因此，業內需要經改良藥物遞送系統及投與方案。

【發明內容】

本發明提供降低患者眼內壓之方法。該方法包括向患者眼中投與包括拉坦前列素及醫藥上可接受之媒劑之持續釋放調配物且投與滴眼劑輔助(eye drop adjunctive)組合物。在某些實施例中，持續釋放調配物經至少90天自淚點插塞遞送系統連續釋放拉坦前列素。

在某些實施例中，滴眼劑輔助組合物包括低眼壓藥物。低眼壓藥物包括碳酸酐酶抑制劑、 β -阻斷劑、 α -腎上腺素

藥劑(α -adrenergic agents)、前列腺素類似物、縮瞳藥及腎上腺素化合物。在一個實施例中，低眼壓藥物係拉坦前列素，一種前列腺素類似物。在一個實施例中，滴眼劑輔助組合物含有1.5微克拉坦前列素/滴。

滴眼劑輔助組合物可每日投與一次、每日投與兩次、每日投與三次、或更多。滴眼劑輔助組合物可每隔一天投與一次或每隔三天投與一次。在某些實施例中，投與滴眼劑輔助組合物少於約30天、少於約20天、少於約10天、或少於約5天。

投與滴眼劑輔助組合物可開始於淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點中大約同一天、插入淚點插塞遞送系統後大約一天、插入淚點插塞遞送系統後大約兩天、插入淚點插塞遞送系統後大約三天、插入淚點插塞遞送系統後大約四天、插入淚點插塞遞送系統後大約五天、插入淚點插塞遞送系統後大約六天、插入淚點插塞遞送系統後大約一週、插入淚點插塞遞送系統後大約兩週、插入淚點插塞遞送系統後大約三週、或插入淚點插塞遞送系統後大約四週。在某些實施例中，在淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點後約一週內、約兩週內、約三週內、約四週內、或約五週內投與滴眼劑輔助組合物。

在一個實施例中，在淚點插塞遞送系統插入患者淚點後約90天開始每日一次投與滴眼劑輔助組合物。投與滴眼劑輔助組合物亦可在移除淚點插塞遞送系統之後或在插入淚點插塞遞送系統之前。在一個實施例中，投與滴眼劑輔助

組合物係在淚點插塞遞送系統插入患者淚點之前約五天開始。在其他實施例中，投與滴眼劑輔助組合物係在移除第一淚點插塞遞送系統後及第二淚點插塞遞送系統插入患者淚點之前。

在某些實施例中，淚點插塞遞送系統釋放約25 ng/日至約250 ng/日之拉坦前列素。在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之前眼內壓可為約22 mm Hg、約21 mm Hg、約20 mm Hg、約19 mm Hg、約18 mm Hg、或約17 mm Hg、或更低。在某些實施例中，在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之前眼內壓為約23 mm Hg、約24 mm Hg、約25 mm Hg、約26 mm Hg、或更高。在某些實施例中，在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之前眼內壓為至少19 mm Hg、至少20 mm Hg、至少21 mm Hg、至少22 mm Hg、至少23 mm Hg、至少24 mm Hg、或至少25 mm Hg。在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之後，眼內壓可降低至約10 mm Hg、約11 mm Hg、約12 mm Hg、約13 mm Hg、約14 mm Hg、約15 mm Hg、約16 mm Hg、約17 mm Hg、約18 mm Hg、約19 mm Hg、或約20 mm Hg。在某些實施例中，在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之後，眼內壓降低至少2 mm Hg、至少3 mm Hg、至少4 mm Hg、至少5 mm Hg、至少6 mm Hg、至少7 mm Hg、至少8 mm Hg、至少9 mm Hg、至少10 mm Hg、至少11 mm Hg、至少12 mm Hg、至少13 mm Hg、至少14 mm Hg、或至少15 mm Hg。

在某些實施例中，在連續時間段內維持眼內壓之降低。

此連續時間段可長達約7天、長達約14天、長達約21天、長達約28天、長達約52天、長達約88天、或長達約105天。在一實施例中，經至少約90天之連續時間段維持眼內壓之降低。

在某些實施例中，在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之後眼內壓之降低為至少約10%、至少約12%、至少約15%、至少約17%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、或至少約35%、或更高。

眼內壓可在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之後約1天內、約2天內、約3天內、約4天內、約5天內、約6天內、約7天內、約8天內、約9天內、或約10天內降低。在一實施例中，在開始投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之後，眼內壓經約1天降低至少10%。

本發明亦提供淚點插塞遞送系統，其含有至少3微克拉坦前列素、至少10微克拉坦前列素、至少20微克拉坦前列素、至少30微克拉坦前列素、或至少40微克拉坦前列素。在某些實施例中，淚點插塞遞送系統含有約3.5微克拉坦前列素、約14微克拉坦前列素、或約21微克拉坦前列素。在某些實施例中，淚點插塞遞送系統包括構造為可容納呈藥芯形式之持續釋放藥劑供應源之腔。

持續釋放調配物中醫藥上可接受之媒劑可為持續釋放基質。在某些實施例中，持續釋放基質係非生物可降解聚合物。非生物可降解聚合物可為聚矽氧。

可將淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點中、插入

患者兩隻眼中每只眼之一個淚點中、或插入一隻眼之一個淚點中。可將淚點插塞遞送系統插入上淚點中、插入下淚點中、或插入各上下淚點中。在某些實施例中，可將淚點插塞遞送系統插入患者之至少2個、至少3個、或至少4個淚點中。

藉由本發明方法降低之眼內壓可能與高眼壓相關。此高眼壓可能與青光眼相關。青光眼包括原發性開角型青光眼、閉角型青光眼、正常眼壓性青光眼及繼發性青光眼。

本文所述本發明亦提供藉由將淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點中及將滴眼劑輔助組合物投與至患者眼中來治療高眼內壓之方法，其中該淚點插塞遞送系統包括含有約14微克拉坦前列素之持續釋放藥劑供應源，其中該淚點插塞遞送系統經至少約90天保持插入，且其中經長達約14天投與該滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，經約10天、約5天、或約1天投與滴眼劑輔助組合物。

本發明亦涵蓋藉由將淚點插塞遞送系統插入個體至少一個淚點中及將滴眼劑輔助組合物投與個體眼中來治療高青光眼相關眼內壓之方法。在一實施例中，淚點插塞遞送系統具有插塞體及拉坦前列素插入體，且滴眼劑輔助組合物包括拉坦前列素。在一實施例中，淚點插塞遞送系統為個體提供拉坦前列素之持續釋放。自淚點插塞遞送系統釋放拉坦前列素與投與滴眼劑輔助性拉坦前列素組合物一起導致相關眼之眼內壓降低至少6 mm Hg。淚點插塞遞送系統在插入植入物後至少約7天、至少約28天、至少約52天、

或至少約88天之連續時間段期間釋放拉坦前列素，且滴眼劑輔助組合物係在插入植入物後約5天投與。

本發明亦提供在有需要之個體中藉由以單一插入程序將淚點插塞遞送系統插入個體至少一個淚點中及以至少一次將拉坦前列素滴眼劑輔助組合物投與至個體相應眼中來治療青光眼之方法；其中淚點插塞遞送系統包括插塞體及拉坦前列素插入體；且其中淚點插塞遞送系統經至少約90天為個體提供拉坦前列素之持續釋放。

本發明亦涵蓋具有包括所述淚點插塞遞送系統之第一容器、包括所述滴眼劑輔助組合物之第二容器的套組及使用說明。

本發明亦提供拉坦前列素在製造降低有需要之患者眼內壓之藥物中之用途，其中將拉坦前列素調配為持續釋放調配物，其中持續釋放調配物經至少90天自淚點插塞遞送系統連續釋放拉坦前列素，且其中另外將滴眼劑輔助組合物投與至患者眼中。

本發明另外提供拉坦前列素在製造治療高眼內壓之藥物中之用途，其中自淚點插塞遞送系統將拉坦前列素釋放至有需要之患者的眼中，其中將淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點中，其中淚點插塞遞送系統包含含有約14微克拉坦前列素之持續釋放藥劑供應源，其中淚點插塞遞送系統經至少約90天保持插入，其中另外將滴眼劑輔助組合物投與至患者眼中，且其中經長達約14天投與滴眼劑輔助組合物。

本發明亦提供拉坦前列素在製造治療有需要之個體之青光眼之藥物中的用途，其中自淚點插塞遞送系統將拉坦前列素釋放至個體眼中，其中淚點插塞遞送系統包含插塞體及拉坦前列素插入體，其中以單一插入程序將淚點插塞遞送系統插入個體至少一個淚點中，其中淚點插塞遞送系統經至少約90天向個體提供拉坦前列素之持續釋放，其中以至少一次將滴眼劑輔助組合物投與至個體相應眼中，且其中滴眼劑輔助組合物包含拉坦前列素。

本發明亦提供拉坦前列素在製造治療有需要之個體之高青光眼相關眼內壓之藥物中的用途，其中自淚點插塞遞送系統將拉坦前列素釋放至個體眼中，其中淚點插塞遞送系統包含插塞體及拉坦前列素插入體，其中將淚點插塞遞送系統插入個體之至少一個淚點中，其中將滴眼劑輔助組合物投與至個體眼中，其中滴眼劑輔助組合物包含拉坦前列素，其中淚點插塞遞送系統向個體提供拉坦前列素之持續釋放，且其中自淚點插塞遞送系統釋放拉坦前列素與投與滴眼劑輔助性拉坦前列素組合物一起導致相關眼之眼內壓降低至少6 mm Hg。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，滴眼劑輔助組合物係選自由以下組成之群之低眼壓藥物：碳酸酐酶抑制劑、 β -阻斷劑、 α -腎上腺素藥、前列腺素類似物、縮瞳藥及腎上腺素化合物。在某些實施例中，滴眼劑輔助組合物係前列腺素類似物，且在某些實施例中，前列腺素類似物係拉坦前列素。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，經少於約10天每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，經約5天每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，經約10天或約2天或約1天投與滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，自將淚點插塞遞送系統插入患者淚點中之同一天開始每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者淚點後約四週內開始每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在其他實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者淚點後約90天開始每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在其他實施例中，在移除淚點插塞遞送系統後開始每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者淚點中之前約5天開始每天一次投與滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，在移除第一淚點插塞遞送系統後及將第二淚點插塞遞送系統插入患者淚點之前投與滴眼劑輔助組合物。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，藉由淚點插塞遞送系統釋放約25 ng/日至約250 ng/日之拉坦前列素。在某些實施例中，拉坦前列素在單滴滴眼劑輔助組合物中之量為約1.5微克。在某些實施例中，在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之前眼內壓為約22 mm Hg，且在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之後眼內壓降低至約16 mm Hg。在某些實施例中，眼內壓降低至少約25%。在某些實施例中，在開始投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合

物之後眼內壓經約1天降低至少10%。在某些實施例中，在投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物之前眼內壓為至少約20 mm Hg。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，經選自由以下組成之群之連續時間段維持眼內壓降低：長達約7天、長達約14天、長達約21天、長達約28天、長達約52天、長達約88天、及長達約105天。在某些實施例中，經至少約90天之連續時間段維持眼內壓之降低。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，淚點插塞遞送系統所含拉坦前列素之量選自由以下組成之群：至少3微克、至少10微克、至少20微克、至少30微克、及至少40微克。在某些實施例中，淚點插塞遞送系統所含拉坦前列素之量選自由以下組成之群：約3.5微克、約14微克及約21微克。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，持續釋放調配物包括持續釋放基質。在某些實施例中，持續釋放基質係非生物可降解聚合物。在某些實施例中，非生物可降解聚合物包含聚矽氧。在某些實施例中，淚點插塞遞送系統包括構造為可容納呈藥芯形式之持續釋放藥劑供應源之腔。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，將淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點中。在某些實施例中，將淚點插塞遞送系統插入患者兩隻眼中每只眼之一個淚點中。在某些實施例中，將淚點插塞遞送系統插入一隻

眼之一個淚點中。在某些實施例中，將淚點插塞遞送系統插入上淚點中。在某些實施例中，將淚點插塞遞送系統插入下淚點中。在某些實施例中，將淚點插塞遞送系統插入各上下淚點中。在某些實施例中，將淚點插塞遞送系統插入患者之至少2個或至少3個淚點中。

在某些使用拉坦前列素來製造藥物之實施例中，眼內壓與高眼壓相關。在某些實施例中，眼內壓與青光眼有關。舉例而言，青光眼可為原發性開角型青光眼、閉角型青光眼、正常眼壓性青光眼或繼發性青光眼。

【實施方式】

定義：

本文所用常用於專利文獻中之術語「一」包括一或多於一，其獨立於「至少一」或「一或多」之任何其他實例或慣用法。

除非另外說明，否則本文所用術語「或」用於意指非排他性「或」，從而使得「A或B」包括「A而非B」、「B而非A」及「A及B」。

本文所用術語「約」用於意指大約、接近、幾乎、或鄰近等於所述量之量。

本文所用詞組「主要由...組成」將組合物限制至指定材料或步驟及彼等不顯著影響該組合物基本及新穎特徵之其他未定義組份。

本文所用術語「連續」或「連續地」意指不中斷或不間斷。舉例而言，連續投與活性劑係經一段時間不間斷地投

與。

本文所用術語「眼」係指與眼相關之任何及所有解剖學組織及結構。眼為具有三層壁之球形結構：外鞏膜、中間脈絡膜層及內部視網膜。鞏膜包括保護內部各層之堅韌纖維性包衣。其大部分為白色，但前側透明區域(角膜)除外，其使得光可進入眼中。脈絡膜層位於鞏膜內部，其含有許多血管且在眼前側改性為著色虹膜。雙凸面鏡恰好位於瞳孔後。透鏡後之房內填充有玻璃體液，其係凝膠狀物質。前房及後房分別位於角膜與虹膜之間且填充有房水。在眼背側為可檢測光之視網膜。角膜係光學透明組織，其將圖像傳遞至眼背側。其包括無血管組織，其中營養及氧係經由淚液及房水浸浴來供應，以及自沿角膜與鞏膜之間之連接排列之血管來供應。角膜包括一條可使藥物滲透至眼中之路徑。其他與眼相關之解剖學組織結構包括淚液排出系統，其包括分泌系統、分配系統及排泄系統。分泌系統包含受眨眼及因淚液蒸發所致溫度變化刺激的分泌腺及反射性分泌腺，其具有傳出性副交感神經分佈且因應物理或情緒刺激而分泌淚液。分配系統包括眼瞼及在睜開眼睛之眼瞼邊緣周圍之淚液半月面，其藉由眨眼將淚液鋪展在眼表面上，由此來減少所形成乾燥區域。

本文所用術語「植入物」係指可構造為含有藥芯或藥物基質或經其浸漬之結構，例如本專利文獻及 WO 07/115,261(其全文以引用方式併入本文中)中所揭示之彼等，且當沿患者之淚液路徑在目標位置植入該結構時其能

經持續釋放時間段將一定量之活性劑(例如拉坦前列素)釋放至淚液中。在本文中術語「植入物」、「插塞」及「淚點插塞」欲意指類似結構。同樣，術語「植入體」及「插塞體」在本文中欲意指類似結構。在本文中術語「眼植入物」及「淚點插塞遞送系統」係指類似結構且可互換使用。可將本文中所述植入物插入個體淚點中，或經由淚點插入淚小管中。植入物亦可為藥芯或藥物基質本身，其構造為未容納於諸如淚點插塞封堵器等載體中即可插入淚點，例如其具有聚合組份及拉坦前列素組份且在該聚合組份及拉坦前列素組份周圍無其他結構。

本文所用「醫藥上可接受之媒劑」係熟習此項技術者已知可用於調配醫藥組合物之任何生理學媒劑。適宜媒劑包括聚合基質、無菌蒸餾水或淨化水、諸如等滲氯化鈉或硼酸溶液等等滲溶液、磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、丙二醇及丁二醇。其他適宜媒劑成份包括硝酸苯汞、硫酸鈉、亞硫酸鈉、磷酸鈉及磷酸二氫鈉。其他適宜媒劑成份之其他實例包括醇、脂肪及油、聚合物、表面活性劑、脂肪酸、聚矽氧油、保濕劑、增濕劑、黏度調節劑、乳化劑及穩定劑。組合物亦可含有輔助物質，即抗微生物劑，例如氯丁醇、對羥基苯甲酸或有機汞化合物；pH調節劑，例如氫氧化鈉、鹽酸或硫酸；及增黏劑，例如甲基纖維素。最終組合物應為無菌、基本不含外源顆粒且pH使得可具有最適藥物穩定性。

本文所用術語「淚點」係指在淚小管末端之孔口，其可

見於淚湖側端處之眼瞼邊緣上。淚點(Puncta)(淚點(punctum)之複數)可用於重吸收淚腺產生之淚液。淚液排出系統之排泄部分以排出流動順序包括淚點、淚小管、淚囊及淚管。淚液及其他流動性物質自淚管排出至鼻系統通道中。淚小管包括上(上方)淚小管及下(下方)淚小管，其分別終止於上下淚點。在結膜囊附近睫狀體與淚囊部分之連接處，上下淚點略高於眼瞼邊緣之內側端。上下淚點一般為由組織連接環包圍之圓形或略呈卵形之開口。每個淚點皆通向其各自淚小管之垂直部分中，之後在淚小管彎處變得水平以在淚囊入口處彼此連接。淚小管一般為管形且內襯有由彈性組織包圍之分層鱗狀上皮，此使得其可擴張。

術語「個體」及「患者」係指諸如哺乳動物等動物，包括(但不限於)靈長類(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠及諸如此類。在多個實施例中，個體或患者係人類。

「治療藥劑」可包含藥物且可為以下藥物中之任一種或其等效物、衍生物或類似物，包括抗青光眼藥物(例如低眼壓藥物)，包括碳酸酐酶抑制劑(CAI，包括(但不限於)多佐胺(dorzolamide)、布爾唑胺(brinzolamide)、丹木斯(diamox)、醋甲唑胺(methazolamide)、多佐胺+噻嗎洛爾(timolol)、乙醯唑胺(acetazolamide)、及雙氯非那胺(dichlorphenamide))； β -阻斷劑，包括(但不限於)左布諾洛爾(levobunolol) (Betagan)、噻嗎洛爾(Betamol、Timoptic)、

卡替洛爾 (carteolol) (Ocupress)、倍他洛爾 (betaxolol) (Betoptic)、阿替洛爾 (atenolol)(天諾敏 (Tenormin))、及美替洛爾 (metipranolol) (OptiPranolol)； α -腎上腺素藥，包括(但不限於)阿可樂定 (apraclonidine) (Iopidine)及溴莫尼定 (brimonidine) (Alphagan)；前列腺素類似物，包括(但不限於)：拉坦前列素 (Xalatan)、比馬前列素 (bimatoprost) (Lumigan)及曲伏前列素 (travoprost) (Travatan)；縮瞳藥，包括(但不限於)毛果芸香鹼 (pilocarpine) (Isopto Carpine、Pilocar)；腎上腺素化合物；擬副交感神經藥、降壓脂、及其組合；抗微生物劑(例如抗生素、抗病毒劑、抗異常細胞劑、抗真菌劑等)；止痛劑，例如酮咯酸 (ketorolac)；皮質類固醇或其他消炎藥(例如 NSAID，例如雙氯芬酸 (diclofenac)或萘普生 (naproxen))；減充血劑(例如血管收縮藥)；可阻止或改變過敏反應之藥劑(例如抗組胺藥，例如奧洛他定 (olopatadine)、細胞因子抑制劑、白三烯抑制劑、IgE抑制劑、免疫調節劑或免疫抑制劑，例如環孢素 (cyclosporin))；肥大細胞穩定劑；睫狀肌麻痺劑或諸如此類。可用治療藥劑治療之病況之實例包括(但不限於)青光眼、手術前及手術後治療、高眼壓、幹眼及過敏症。在某些實施例中，治療藥劑可為潤滑劑或表面活性劑，例如治療幹眼之潤滑劑。

實例性治療藥劑包括(但不限於)凝血酶抑制劑；抗血栓形成劑；血栓溶解劑；纖維蛋白溶解劑；血管痙攣抑制劑；血管擴張劑；抗高血壓劑；抗微生物劑，例如抗生素

(例如四環素(tetracycline)、金黴素(chlortetracycline)、桿菌肽(bacitracin)、新黴素(neomycin)、多黏菌素(polymyxin)、短桿菌肽(gramicidin)、頭孢氨苄(cephalexin)、土黴素(oxytetracycline)、氯黴素(chloramphenicol)、利福平(rifampicin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、妥布黴素(tobramycin)、慶大黴素(gentamycin)、紅黴素(erythromycin)、青黴素(penicillin)、磺胺類藥物、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺醋醯(sulfacetamide)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、硝基糠棕(nitrofurazone)、丙酸鈉)、抗真菌劑(例如兩性黴素(amphotericin) B及咪康唑(miconazole))、及抗病毒劑(例如碘苷(idoxuridine)、三氟胸苷、阿昔洛維(acyclovir)、丙氧鳥苷(gancyclovir)、干擾素)；表面糖蛋白受體抑制劑；抗血小板劑；抗有絲分裂劑；微管抑制劑；抗分泌劑；活性抑制劑；重構抑制劑；反義核苷酸；抗代謝藥；抗增生劑(包括血管生成抑制劑)；抗癌化學治療藥劑；消炎藥(例如氫化可的松(hydrocortisone)、乙酸氫化可的松、地塞米松(dexamethasone) 21-磷酸鹽、膚輕鬆(fluocinolone)、甲羥松(medrysone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松龍(prednisolone) 21-磷酸鹽、乙酸潑尼松龍、氟米龍(fluoromethalone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide))；非類固醇類消炎藥(NSAID，例如水楊酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、雙氯芬酸(雙氯芬

酸)、氟比洛芬(flurbiprofen)、吡羅昔康(piroxicam)、萘克洛芬(naxopren)及萘丁美酮(nabumetone))。該等欲用於本發明方法中之消炎類固醇包括曲安奈德(通用名)及皮質類固醇，其包括(例如)曲安西龍、地塞米松、膚輕鬆、可的松(cortisone)、潑尼松龍、氟美童(flumetholone)、及其衍生物)；抗過敏藥(例如色甘酸鈉、安他唑啉(antazoline)、美沙吡林(methapyrilene)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、塞替利嗪(cetirizine)、美吡拉敏(pyrimilamine)、非尼拉敏(prophepyridamine))；抗增殖劑(例如1,3-順式視黃酸、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、雷帕黴素(rapamycin)、絲裂黴素(mitomycin C)及順鉑(cisplatin))；減充血藥(例如去氧腎上腺素、萘甲唑啉(naphazoline)、四氫唑啉)；縮瞳藥及抗膽鹼酯酶(例如毛果芸香鹼、水楊酸鹽、卡巴膽鹼(carbachol)、氯乙醯膽鹼、毒扁豆鹼(physostigmine)、依色林(eserine)、氟磷酸二異丙酯、碘化磷醯膽鹼、地美溴銨(demecarium bromide))；抗腫瘤藥(例如卡莫司汀(carmustine)、順鉑、氟尿嘧啶)；免疫藥物(例如疫苗及免疫刺激劑)；激素試劑(例如雌激素、雌二醇、助孕素、孕酮、胰島素、降鈣素、甲狀旁腺激素、肽及加壓素下丘腦釋放因子)；免疫抑制劑、生長激素拮抗劑、生長因子(例如表皮生長因子、成纖維細胞生長因子、血小板衍生之生長因子、轉化生長因子 β 、垂體生長激素、纖維連蛋白)；血管發生抑制劑(例如血管抑制素、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)、凝血酶敏感蛋白、抗VEGF抗體)；多巴胺

(dopamine)激動劑；放射治療藥劑；肽；蛋白質；酶；細胞外基質；組份；ACE抑制劑；自由基清除劑；螯合劑；抗氧化劑；抗聚合酶；光動力治療藥劑；基因治療藥劑；及其他治療藥劑，例如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前體、神經保護劑，例如蘆貝魯唑(lubezole)、尼莫地平(nimodipine)及相關化合物；及擬副交感神經藥，例如毛果芸香鹼、卡巴膽鹼、毒扁豆鹼及諸如此類。

術語「局部」係指施用至身體組織或器官之任何表面。局部調配物係施用至身體表面(例如眼)以治療該表面或器官之調配物。局部調配物包括液體滴劑，例如滴眼劑、乳霜、洗劑、噴霧劑、乳液、及凝膠。本文所用局部調配物亦包括可將治療藥劑釋放至淚液中以導致局部投與至眼中之調配物。

本文所用術語疾病之「治療」包括：(1) 預防疾病，即使得在可能面臨或易患該疾病但尚未經歷或表現該疾病症狀之個體中不出現該疾病之臨床症狀；(2) 抑制疾病，即阻止或降低該疾病或其臨床症狀之出現；或(3) 減輕疾病，即使該疾病或其臨床症狀消退。

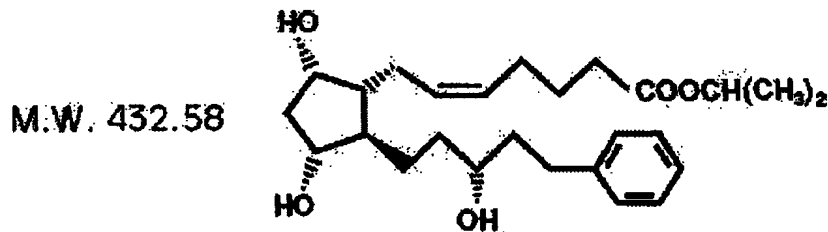
高眼內壓：

高眼壓(OH)及原發性開角型青光眼(POAG)主要因眼睛不能適當地排出房水而使房水在前房中積累所致。位於虹膜根部之睫狀體連續產生房水。其流入前房中，之後經由角膜與虹膜之間之夾角及小樑網排出並流入鞏膜通道中。在正常眼中，所產生房水之量等於排出量。然而，在此機

制受損之眼中，眼內壓(IOP)升高。高IOP代表青光眼性視野損失之主要危險因素。若干研究之結果表明，目標在於降低眼內壓之早期干預可減緩導致視力降低及失明的視神經損傷及視野損失之進展。

拉坦前列素：

用於本文所述方法中之治療藥劑係拉坦前列素。拉坦前列素係前列腺素 $F_{2\alpha}$ 類似物。其化學名稱為 (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環戊基]-5-庚酸異丙基酯。其分子式為 $C_{26}H_{40}O_5$ 且其化學結構為：



拉坦前列素係無色至淡黃色油，其極易溶於乙腈中且可任意溶於丙酮、乙醇、乙酸乙酯、異丙醇、甲醇及辛醇中。其實際上不溶於水中。

據信拉坦前列素可藉由增加房水流出量來降低眼內壓(IOP)。在動物及人類中之研究表明，主要作用機制為增加自眼中流出之葡萄膜鞏膜房水流出量。拉坦前列素係經由角膜吸收，其中異丙基酯前藥水解為酸形式以具有生物學活性。在人類中之研究表明，在局部投與後約兩小時達到房水峰濃度。

Xalatan®拉坦前列素眼用溶液係標明用於在患有開角型青光眼或高眼壓之患者中降低高IOP之市售產品。市售產品Xalatan®中拉坦前列素之量為50微克/mL，約1.5微克/滴。Xalatan®係以存於5 mL透明低密度聚乙烯(PET)瓶中之2.5 mL溶液形式來供應，該瓶具有透明低密度PET滴嘴、藍綠色高密度PET螺旋帽、及顯竊啟透明低密度PET頂蓋。Xalatan®中之無活性成份係苯紫氯銨(benzalkonium chloride)(防腐劑)、氯化鈉、磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉、及水。如上所述，滴眼劑儘管有效但可能效率較低且需要多次投與以維持治療效益。低患者順應性可加劇該等影響。

治療方法：

本文所述之本發明提供用治療藥劑治療青光眼、高眼內壓及青光眼相關高眼內壓之方法。在多個實施例中，提供用拉坦前列素治療眼睛之方法。在某些實施例中，治療藥劑經一段持續時間釋放至眼中。在一個實施例中，持續時間為約90天。在某些實施例中，另外將滴眼劑輔助組合物投與至眼中。在一個實施例中，滴眼劑輔助組合物包括拉坦前列素。在某些實施例中，該方法包含經由淚點插入具有基體及藥芯之植入物以使藥芯保留在淚點附近。在某些實施例中，該方法包含經由淚點插入基體浸漬治療藥劑之植入物及投與滴眼劑輔助組合物。位於植入物近端附近之藥芯或浸漬體之暴露表面接觸淚液或淚膜液，拉坦前列素經一段持續時間自經暴露表面遷移至眼中，而藥芯及基體

至少部分保留在淚點內。在多個實施例中，提供用拉坦前列素治療眼睛之方法，該方法包含將具有可選固持結構之植入物經由淚點插入淚小管腔中，植入體藉由固持結構固定在管腔壁上，及投與滴眼劑輔助組合物。植入物自藥芯或其他藥劑供給源將有效量之拉坦前列素釋放至眼睛之淚液或淚膜液中。在某些實施例中，藥芯可自固持結構移除，而固持結構保持固定在管腔內。然後更換藥芯可附接至固持結構，而固持結構保持固定。更換藥芯之至少一個暴露表面經一段持續時間釋放治療量之拉坦前列素。

大約每90天可將更換藥芯附接至固持結構上以導致連續釋放藥物至眼睛以下時間：約180天、約270天、約360天、約450天、約540天、約630天、約720天、約810天或約900天。在某些實施例中，大約每90天可將更換插塞插入淚點中以達成藥物釋放至眼中延長時間，包括長達約180天、約270天、約360天、約450天、約540天、約630天、約720天、約810天或約900天。

在其他實施例中，提供用拉坦前列素治療眼睛之方法，該方法包含將藥芯或其他植入體至少部分插入眼中至少一個淚點中及投與滴眼劑輔助組合物。藥芯可與分開植入體結構相連或不相連。藥芯或藥劑浸漬植入體以治療量提供拉坦前列素之持續釋放遞送。在某些實施例中，拉坦前列素持續釋放遞送連續進行長達90天。

在某些實施例中，僅在有限時間內使用滴眼劑輔助組合物。儘管不欲受理論束縛，但據信輔助性滴眼劑療法可用

於使某些受體快速飽和且視需要用於維持遞送，在來自淚點插塞之持續釋放不斷變動期間尤其如此。在某些實施例中，受體係前列腺素受體。在一實施例中，受體係前列腺素F (FP)受體。隨後，經由淚點插塞遞送系統持續及連續遞送治療藥劑維持受體之飽和及治療效應。

滴眼劑輔助組合物可每天投與一次、每天兩次、每天三次、或更多。滴眼劑輔助組合物可每隔一天投與一次或每隔三天投與一次。在某些實施例中，經少於約30天、少於約20天、少於約10天、或少於約5天投與滴眼劑輔助組合物。可經以下時間段投與滴眼劑輔助組合物：約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約15天、約16天、約17天、約18天、約19天、或約20天。

可在以下時間開始投與滴眼劑輔助組合物：將淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點中之大約同一天、插入淚點插塞遞送系統後大約一天、插入淚點插塞遞送系統後大約2天、插入淚點插塞遞送系統後大約3天、插入淚點插塞遞送系統後大約4天、插入淚點插塞遞送系統後大約5天、插入淚點插塞遞送系統後大約6天、插入淚點插塞遞送系統後大約7天、插入淚點插塞遞送系統後大約8天、插入淚點插塞遞送系統後大約9天、插入淚點插塞遞送系統後大約10天、插入淚點插塞遞送系統後大約11天、插入淚點插塞遞送系統後大約12天、插入淚點插塞遞送系統後大約13天、插入淚點插塞遞送系統後大約14天、插入淚點插塞遞

送系統後大約15天、插入淚點插塞遞送系統後大約16天、插入淚點插塞遞送系統後大約17天、插入淚點插塞遞送系統後大約18天、插入淚點插塞遞送系統後大約19天、插入淚點插塞遞送系統後大約20天、插入淚點插塞遞送系統後大約21天、插入淚點插塞遞送系統後大約22天、插入淚點插塞遞送系統後大約23天、插入淚點插塞遞送系統後大約24天、插入淚點插塞遞送系統後大約25天、插入淚點插塞遞送系統後大約26天、插入淚點插塞遞送系統後大約27天、或插入淚點插塞遞送系統後大約28天。可在以下時間開始投與滴眼劑輔助組合物：插入淚點插塞遞送系統後大約一週、插入淚點插塞遞送系統後大約兩週、插入淚點插塞遞送系統後大約三週、或插入淚點插塞遞送系統後大約四週。在某些實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者至少一個淚點後約一週內、約兩週內、約三週內、約四週內、或約五週內投與滴眼劑輔助組合物。在一實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者淚點後約90天開始每天一次投與滴眼劑輔助組合物。亦可在移除淚點插塞遞送系統之後或在插入淚點插塞遞送系統之前投與滴眼劑輔助組合物。在一實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者淚點之前大約5天開始投與滴眼劑輔助組合物。在其他實施例中，在將淚點插塞遞送系統插入患者淚點之前約一週或約兩週或約一個月或更長時間開始投與滴眼劑輔助組合物。在其他實施例中，在移除第一淚點插塞遞送系統後及將第二淚點插塞遞送系統插入患者淚點之前投與滴眼劑輔助組

合物。

在多個實施例中，提供用拉坦前列素治療眼睛之方法，該方法包含將植入物遠端插入眼中至少一個淚點中及投與拉坦前列素滴眼劑輔助組合物。在某些實施例中，植入物之固持結構可膨脹以抑制植入物之逐出。固持結構膨脹可有助於封堵淚液經由淚點之流動。在某些實施例中，植入物之構造應使得在植入時，在由植入物近端限定之第一軸與由植入物遠端限定之第二軸之間存在至少45度之成角度交叉以抑制植入物之逐出。拉坦前列素係自植入物之近端遞送至與眼鄰近之淚液中。拉坦前列素之遞送以遠端方式受近端抑制。

本發明方法提供拉坦前列素之持續釋放以及滴眼劑輔助組合物之投與。在某些實施例中，經以下時間自植入物釋放拉坦前列素：至少1週、至少2週、至少3週、至少4週、至少5週、至少6週、至少7週、至少8週、至少9週、至少10週、至少11週、至少12週、至少13週、至少14週、至少15週、或至少16週。在一實施例中，經至少12週釋放拉坦前列素。

與植入物相關之拉坦前列素之量可根據期望治療效益及器件遞送治療藥物之既定時間而變化。由於本發明器件具有各種形狀、尺寸及遞送機制，與器件相關之藥物量可取決於欲治療的具體疾病或病況、及達成治療性效應所需之劑量及持續時間。一般而言，拉坦前列素之量至少為在自器件釋放後可在局部或全身有效達成生理學或藥理學期望

效應之藥物量。

插入及移除植入物之方法為熟習此項技術者已知。舉例而言，插入及移除/取出植入物之工具闡述於美國專利申請案第 60/970,840 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Insertion and Extraction Tools for Punctal Implants)中，其揭示內容係全文併入本文中。一般而言，出於置放目的，欲使用淚點插塞之尺寸係藉由使用適宜放大率或(若提供)使用伴隨淚點插塞之定尺寸工具來確定。若需要可擴張患者之淚點以裝入淚點插塞。較佳可在插入插塞之前五分鐘或更長時間使用丙美卡因(proparacaine)麻醉劑滴劑。若需要可施加潤滑劑滴劑以幫助將插塞置入淚點中。可使用適宜置放儀器將插塞插入眼睛之上淚點或下淚點中。置放後，插塞之帽可見。可對患者之另一隻眼重複實施此過程。對於植入物之移除，可使用外科無菌小鉗狀骨針來牢固地抓握插塞帽下方之管狀部分。使用緩慢牽引動作可緩慢地收回插塞。

植入物：

在某些實施例中，經持續時間段藉由可與分開植入體結構相連或不相連之藥芯投與拉坦前列素。在某些實施例中，提供用於本文所述方法中之植入物。植入物可構造為當沿患者之淚液路徑植入目標位置時，可經數天、數週或數月之持續釋放時間段每天將一定量之拉坦前列素釋放至淚液中。植入物可具有經持續時間段釋放拉坦前列素或其他治療藥劑之多種不同設計中的一種。以下專利文獻之揭

示內容闡述用於本發明方法中之實例性植入物實施例及製造該等植入物之方法，該等文獻係全文以引用方式併入本文中：美國專利申請案第 60/871,864 號 (2006 年 12 月 26 日申請且標題為 Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)；美國專利申請案第 11/695,537 號 (2007 年 4 月 2 日申請且標題為 Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System)；美國專利申請案第 60/787,775 號 (2006 年 3 月 31 日申請且標題為 Nasolacrimal drainage system implants for drug therapy)；美國專利申請案第 11/695,545 號 (2007 年 4 月 2 日申請且標題為 Nasolacrimal drainage system implants for drug therapy)；美國專利申請案第 60/970,696 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)；美國專利申請案第 60/974,367 號 (2007 年 9 月 21 日申請且標題為 Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)；美國專利申請案第 60/970,699 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Manufacture of Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents)；美國專利申請案第 60/970,709 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Delivery)；美國專利申請案第 60/970,720 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Manufacture of Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)；美國專利申請案第 60/970,755 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Prostaglandin Analogues for Implant Devices and Methods)；

美國專利申請案第 60/970,820 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Multiple Drug Delivery Systems and Combinations of Drugs with Punctal Implants)；美國專利申請案第 61/049,347 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/049,360 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/036,816 號 (2008 年 3 月 14 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/049,337 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/049,329 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Composite Lacrimal Insert)；美國專利申請案第 61/049,317 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert)；美國專利申請案第 10/825,047 號 (2004 年 4 月 15 日申請且標題為 Drug Delivery via Punctal Plug)；國際公開專利申請案第 WO 2006/014434 號；及國際專利申請案第 PCT/US2007/065789 號 (2006 年 3 月 31 日申請，以 WO 2007/115259 公開且標題為 Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)。

一般而言，植入物包含基體。在某些實施例中，植入體具有遠端部分及近端部分。基體之遠端部分至少部分可插入淚點到達患者淚小管腔中。植入體可至少浸漬有拉坦前列素或以其他方式包含拉坦前列素，例如在插入植入體中

之基質藥芯內包含拉坦前列素。使基質藥芯或浸漬基體暴露於淚液中可引起經持續時間段向淚液中有效釋放拉坦前列素。植入物可包括佈置於至少部分藥芯上之鞘以抑制拉坦前列素自其某些部分釋放。植入體可具有構造為接合管腔壁組織之外表面以在佈置於管腔中時可抑制逐出。在多個實施例中，整體式反饋部件(feedback)或其他突出部連接在藥芯近端附近之鞘周圍。在一實施例中，反饋部件或其他突出部包括一或多個翼形物，其尺寸使得其可保持在淚點外以使藥芯近端保留在淚點附近。在其他實施例中，反饋部件或其他突出部包括連接在藥芯近端附近之鞘周圍的全部或部分(例如經修整)軸環。軸環之尺寸使得可保持在淚點外以使藥芯近端保留在淚點附近。

在某些實施例中，植入物僅包含藥芯，缺少包圍核心之其他結構。在某些實施例中，藥芯包含拉坦前列素基質，其包含醫藥上可接受之媒劑，例如非生物可吸收性聚合物，例如與拉坦前列素組成不均勻混合物之聚矽氧。藥芯中之不均勻混合物可包含飽和有拉坦前列素或拉坦前列素包裹體之聚矽氧基質。藥芯中之包裹體係拉坦前列素之濃縮形式，且聚矽氧基質將包裹體囊封於藥芯中。在具體實施例中，囊封在聚矽氧基質內之拉坦前列素包裹體包含囊封在聚矽氧基質內之包裹體之不均勻混合物。藥芯包裹體可包含拉坦前列素油。

本發明範圍亦包括修改或調整植入物器件以在高釋放速率、低釋放速率、快速釋放、突然釋放、或其組合下遞

送。可藉由形成立即溶於淚液或淚膜中之可消蝕聚合物帽來快速釋放藥物。在聚合物帽與淚液或淚膜接觸時，聚合物之溶解特性使得帽被侵蝕且立即釋放所有拉坦前列素。拉坦前列素之突然釋放可使用由於聚合物之溶解性亦可在淚液或淚膜中被侵蝕之聚合物來實施。在此實例中，藥物及聚合物可沿器件長度分層，從而使得在外部聚合物層溶解時藥物立即釋放。藥物之較高或較低釋放速率可藉由改變可侵蝕聚合物層之溶解性從而使藥物層快速或緩慢釋放來達成。釋放拉坦前列素之其他方法可經由多孔膜、溶解性凝膠(例如典型眼用溶液中之彼等)、藥物之微粒囊封、或奈米顆粒囊封來達成。

鞘體：

鞘體可包含適宜形狀及材料以控制來自藥芯之拉坦前列素之遷移。在某些實施例中，鞘體容納藥芯且恰好可與核心配合。鞘體係自對拉坦前列素基本不滲透之材料製得，從而使得拉坦前列素之遷移速率在很大程度上可由藥芯中未被鞘體覆蓋之暴露表面積來控制。在多個實施例中，拉坦前列素經由鞘體之遷移可為拉坦前列素經由藥芯暴露表面之遷移之約十分之一或更低，經常為百分之一或更低。換言之，拉坦前列素經由鞘體之遷移比拉坦前列素經由藥芯暴露表面之遷移低大約至少一個數量級。適宜鞘體材料包括聚醯亞胺、聚對苯二甲酸乙二酯(下文中稱作「PET」)。鞘體之厚度定義為與核心相鄰之鞘表面至遠離核心之相對鞘表面之距離，其為約0.00025"至約0.0015"。

延伸跨越核心之鞘之總直徑介於約 0.2 mm 至約 1.2 mm 之間。可藉由在鞘材料中浸塗核心來形成該核心。或者或另外，鞘體可包含引入鞘中之管及作為(例如)可滑入、注入或擠入鞘體管中之液體或固體之核心。亦可將鞘體浸塗在核心周圍，例如浸塗在預成形核心周圍。

所提供鞘體可具有其他特徵以有助於植入物之臨床應用。舉例而言，鞘可接受可更換藥芯，同時植入體、固持結構及鞘體在患者中保持植入。鞘體經常牢固附接至上述固持結構，且在固持結構保留鞘體的同時可更換核心。在具體實施例中，所提供鞘體可具有外部凸出部，其在自鞘體擠壓並逐出核心時對鞘體施加力。然後可將另一藥芯定位於鞘體中。在多個實施例中，鞘體或固持結構可具有不同特徵(例如不同顏色)以顯示置放，從而使得患者易於檢測鞘體或固持結構在淚小管或其他身體組織結構中之置放。固持元件或鞘體可包含至少一個標記以指示在淚小管中之置放深度，從而使得可根據該至少一個標記將固持元件或鞘體定位於淚小管中之期望深度。

固持結構：

在多個實施例中，採用固持結構以將植入物保留在淚點或淚小管中。使固持結構附接或整合至植入體中。固持結構包含適宜材料，其尺寸及形狀應使得植入物可容易地定位於期望組織位置，例如淚點或淚小管。在某些實施例中，可至少部分經由鞘使藥芯附接至固持結構上。在某些實施例中，固持結構包含構造為可在將固持結構置於淚點

中時膨脹之水凝膠。固持結構可包含具有軸向定向表面之連接構件。在某些實施例中，水凝膠之膨脹可作用於軸向定向表面以在水凝膠水合時保留水凝膠。在某些實施例中，連接構件可包含凸出部、凸緣、輪緣、或穿過部分固持結構之開口中之至少一個。在某些實施例中，固持結構包括植入體部分，其尺寸及形狀與淚點及淚小管之構造基本匹配。

固持結構之尺寸可適於至少部分裝入淚小管腔內。固持結構可自適於插入之較小外形構造膨脹至可將固持結構固定在管腔中之較大外形構造，且固持結構可附接至藥芯遠端附近。在具體實施例中，當固持結構自較小外形構造膨脹至較大外形構造時，固持結構可沿藥芯在近端附近滑動。較大外形構造之固持結構沿藥芯之長度短於較小外形構造。

在某些實施例中，固持結構可彈性膨脹。較小外形可具有不大於約 0.2 mm 之截面，且較大外形可具有不大於約 2.0 mm 之截面。固持結構可包含管狀體，其具有藉由狹槽分開之臂。固持結構可至少部分佈置在藥芯上。

在某些實施例中，固持結構可以機械方式展開且通常膨脹至期望截面形狀，且例如固持結構包含諸如 Nitinol™ 等超彈性形狀記憶合金。可使用除 Nitinol™ 外之其他材料來提供期望膨脹，例如彈性金屬或聚合物、塑性變形金屬或聚合物、形狀記憶聚合物、及諸如此類。在某些實施例中，可使用可自 Biogeneral 公司 (San Diego, CA) 購得之聚

合物及經塗佈纖維。可使用諸如不銹鋼及非形狀記憶合金等多種金屬且提供期望膨脹。此膨脹能力容許植入物能裝入各種尺寸之中空組織結構中，例如介於0.3 mm至1.2 mm之間之淚小管(即一種尺寸之植入體適合各種尺寸之組織結構)。儘管可使單一固持結構適應0.3-1.2 mm直徑之淚小管，但若需要可使用複數種替代選擇性固持結構來適應此範圍，例如適應0.3至約0.9 mm之淚小管之第一固持結構及適應約0.9至1.2 mm之淚小管之第二固持結構。固持結構之長度適合於附接固持結構之解剖學結構，例如定位於淚小管之淚點附近的固持結構之長度為約3 mm。對於不同解剖學結構而言，長度可適於提供充足保留力，例如1 mm至15 mm長度為適宜長度。

儘管植入體可附接至上述固持結構之一端，但在多個實施例中固持結構之另一端並未附接至植入體，從而使得在固持結構膨脹時，固持結構可在包括鞘體及藥芯之植入體上滑動。較佳者係在一端保持滑動能力，乃因當固持結構為達成期望截面寬度而沿寬度方向膨脹時可能會沿長度方向收縮。然而，應注意，多個實施例可採用相對於核心不滑動之鞘體。

在多個實施例中，可自組織收回固持結構。突出部(例如鉤、圈或環)可自部分植入體延伸以幫助移除固持結構。

在某些實施例中，鞘及固持結構可包含兩部分。

封堵元件：

可安裝封堵元件且其可與固持結構一起膨脹以抑制淚液流動。封堵元件可抑制淚液經由管腔流動，且封堵元件可覆蓋至少部分固持結構以保護管腔免受固持結構侵害。封堵元件包含適宜材料，其尺寸及形狀使得植入物可至少部分抑制(甚至封阻)液體經由中空組織結構流動，例如淚液經由淚小管流動。封阻材料可為生物相容性材料(例如聚矽氧)之薄壁膜，且可與固持結構一起膨脹及縮小。封堵元件係作為單獨薄材料管來形成，其可在固持結構末端上滑動且固定至上述固持結構之一末端上。或者，封堵元件可藉由在生物相容性聚合物(例如聚矽氧聚合物)中浸塗固持結構來形成。封堵元件之厚度可在約0.01 mm至約0.15 mm範圍內，且經常為約0.05 mm至0.1 mm。

藥芯：

可將藥芯插入植入體中，或其可用作植入物自身而不具有任何其他結構組件。藥芯包含拉坦前列素及各種材料以提供拉坦前列素之持續釋放。在某些實施例中，藥芯包含持續釋放調配物，該調配物係由拉坦前列素及作為載劑之聚矽氧組成或主要由其組成。拉坦前列素自藥芯遷移至目標組織中，例如眼睛之睫狀肌中。藥芯可視需要在基質中包含拉坦前列素，其中將拉坦前列素佈置或溶解於基質內。拉坦前列素可僅微溶於基質中，從而使得其少量溶解於基質中且可用於自藥芯表面釋放。在拉坦前列素自核心之暴露表面擴散至淚液或淚膜中時，自核心遷移至淚液或淚膜中之速率可能與拉坦前列素溶於基質中之濃度有關。

此外或另外，拉坦前列素自核心遷移至淚液或淚膜中之速率可能與溶解拉坦前列素之基質特性有關。

在一實施例中，局部調配物或藥芯不含防腐劑。防腐劑包括(例如)苯紫氯銨及EDTA。在一實施例中，與含有該等防腐劑之調配物相比，本發明植入物可具有較低過敏原性且可降低化學敏感性。

在具體實施例中，自藥芯遷移至淚液或淚膜之速率可根據聚矽氧調配物而定。在某些實施例中，可控制拉坦前列素溶於藥芯中之濃度以提供期望拉坦前列素釋放速率。含於核心中之拉坦前列素可包括液體(例如油)、固體、固體凝膠、晶質固體、非晶形固體、固體微粒、或溶解形式之拉坦前列素。在某些實施例中，藥芯可包含液體或固體包裹體，例如分散於聚矽氧基質中之液體拉坦前列素微滴。

表1展示本發明實施例之可用藥物插入聚矽氧及相關固化特性。藥芯插入基質材料可包括基底聚合物，其包含二甲基矽氧烷，例如MED-4011、MED 6385及MED 6380，其中每個皆可自NuSil購得。基底聚合物可用固化系統來固化，例如鉑-乙烯基氫化物固化系統或錫-烷氧基固化系統，二者皆可自NuSil購得。在多個實施例中，固化系統可包含用於已知材料之已知市售固化系統，例如用於已知MED-4011之已知鉑-乙烯基氫化物固化系統。在表1所示一具體實施例中，可將90份MED-4011與10份交聯劑組合，從而使交聯劑佔混合物之10%。具有MED-6385之混合物可包含2.5%交聯劑，且MED-6380之混合物可包含2.5%

或5%交聯劑。

表1.藥物插入聚矽氧選擇

材料	基底聚合物	固化系統	交聯劑百分比
MED-4011	二甲基矽氧烷 二氧化矽填充劑 材料	鉑-乙烯基 氫化物系統 10%	10%
MED-6385	二甲基矽氧烷 矽藻土填充劑材料	錫-烷氧基2.5%	2.5%
MED-6380	不含填充劑材料之 二甲基矽氧烷	錫-烷氧基	2.5-5%

根據本發明已確定，固化系統及聚矽氧材料類型可影響固體藥芯插入物之固化特性，且可潛在影響來自藥芯基質材料之治療藥劑之產率。在具體實施例中，高濃度藥物/前藥(例如超過20%藥物)可抑制用鉑-乙烯基氫化物系統固化MED-4011，從而使得可能不形成固體藥芯。在具體實施例中，高濃度(例如20%)藥物/前藥可輕度抑制用錫-烷氧基系統固化MED-6385或MED 6380。此輕度固化抑制可藉由增加固化過程之時間或溫度來補償。舉例而言，本發明實施例可以錫-烷氧基系統使用適宜固化時間及溫度製造包含40%藥物及60% MED-6385之藥芯。以MED-6380系統及錫-烷氧基系統以及適宜固化時間或溫度可獲得類似結果。即使錫-烷氧基固化系統可獲得極佳結果，但根據本發明亦已確定，可存在上限(例如50%藥物/前藥或更高)，此時錫-烷氧基固化系統不能產生固體藥芯。在多個實施例中，存於固體藥芯中之拉坦前列素可為至少約5%，例

如在約5%至50%範圍內，且可佔藥芯重量約20%至約40%。

藥芯或其他藥劑供給源(例如植入物浸漬體)可包含一或多種能提供拉坦前列素之持續釋放之生物相容性材料。儘管上文參照實施例闡述藥芯包含具有實質上非生物可降解聚矽氧基質之基質，且溶解有拉坦前列素包裹體，但藥芯可包括提供拉坦前列素之持續釋放之結構，例如生物可降解基質、多孔藥芯、液體藥芯及固體藥芯。

含有拉坦前列素之基質可自生物可降解或非生物可降解聚合物來形成。非生物可降解藥芯可包括聚矽氧、丙烯酸酯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯、水凝膠、聚酯(例如來自E. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Del.之DACRON.RTM.)、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨體PTFE (ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、耐綸、經擠出膠原、聚合物發泡劑、聚矽氧橡膠、聚對苯二甲酸乙二酯、超高分子量聚乙烯、聚碳酸酯胺基甲酸酯、聚胺基甲酸酯、聚醯亞胺、不銹鋼、鎳-鈦合金(例如Nitinol)、鈦、鈷-鉻合金(例如來自Elgin Specialty Metals, Elgin, Ill.之ELGILOY.RTM.; 來自Carpenter Metals公司, Wyomissing, Pa.之CONICHROME.RTM.)。

生物可降解藥芯可包含一或多種生物可降解聚合物，例如蛋白質、水凝膠、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(L-乙醇酸)(PLGA)、聚乙醇酸交酯、聚-L-丙交酯、聚-D-丙交酯、聚(胺基酸)、聚二噁烷

酮、聚己酸內酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚氧化乙烯共聚物、改性纖維素、膠原、聚原酸酯、聚羥基丁酸酯、聚酸酐、聚磷酸酯、聚(α -羥酸)及其組合。在某些實施例中，藥芯可包含至少一種水凝膠聚合物。

具體植入物實施例：

可用於本文所述方法中之植入物的各實施例如下所述(亦參見下文實例部分)。在某些實施例中，藥物插入物包括薄壁聚醯亞胺管鞘體，其填充有分散於Nusil 6385(固化醫藥級固體聚矽氧)中之拉坦前列素。固化聚矽氧用作緩慢洗出拉坦前列素之不可侵蝕固體基質。用固體Loctite 4305醫藥級黏著劑(氰基丙烯酸酯)之固化膜將藥物插入物密封在遠端。聚醯亞胺管鞘體為惰性，且與黏著劑一起為藥物側向擴散及經由藥物插入物遠端之藥物擴散二者提供結構性載體及障壁。將藥物插入物安置於淚點插塞孔中且經由干涉配合保持就位。在某些實施例中，植入物之基體至少部分經諸如拉坦前列素等治療藥劑浸漬。

圖1繪示沿平行於插塞縱軸之線繪製的淚點插塞100之剖視圖的實例性實施例。如圖1中所示，淚點插塞100包含插塞體102。在所示實施例中，插塞體102包括整體式反饋部件或其他突出部122，例如自插塞體102之近端118或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。突出部122呈軸環形式，其自插塞體102向外徑向延伸之程度使得在將插塞體102遠端部分插入淚小管後，至少部分軸環足以延伸出淚點外。

在此實施例中，插塞體102至少部分經釋放藥物或其他藥劑之藥物供給源120浸漬。在某些實施例中，藥物供給源120分散於插塞體102內、分散遍佈插塞體102中、或以其他方式含於插塞體102中。如Odrich共同擁有之專利申請案第10/825,047號(2004年4月15日申請且標題為Drug Delivery via Punctal Plug，其全文以引用方式併入本文中)中所論述，藥物供給源120之藥劑可自插塞體102釋放至眼睛淚液中或釋放至鼻淚管系統中。在某些實施例中，將非滲透性鞘佈置於部分插塞體102上以控制藥物供給源120經由該鞘釋放。

圖2A繪示可插入淚點中之淚點插塞植入物200之實例性實施例。將淚點插塞植入物200插入淚點使得可達成以下目的中之一或多個：抑制或封阻淚液經由淚點流動(例如以治療幹眼)或將治療藥劑持續遞送至眼中(例如以治療感染、炎症、青光眼或其他眼疾中之一或多種)。在此實施例中，淚點插塞200包含自近端部分204延伸至遠端部分206且具有固持結構208之插塞體202。

在各實施例中，插塞體202可包含彈性材料，例如聚矽氧、聚胺基甲酸酯或其他胺基甲酸酯基材料，或具有非生物可降解性、部分生物可降解性或生物可降解性(即在體內可被侵蝕)之丙烯酸系物質，從而使得至少一部分固持結構可向外變形。在某些實施例中，生物可降解彈性材料包括交聯聚合物，例如聚(乙烯醇)。在某些實施例中，插塞體202之不同部分係製自不同材料。舉例而言，插塞體

近端部分204可包含聚矽氧/聚胺基甲酸酯共聚物，且插塞體遠端部分206可包含聚胺基甲酸酯水凝膠或其他固體水凝膠。在某些實施例中，插塞體近端部分204可包含聚矽氧，且插塞體遠端部分206可包含親水聚矽氧混合物。可用於形成插塞體302之其他共聚物包括聚矽氧/胺基甲酸酯、聚矽氧/聚(乙二醇)(PEG)、及聚矽氧/2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。

在某些實施例中，插塞體202可包括圓柱狀結構，其在近端或近端附近具有第一房210且在遠端或遠端附近具有第二房212。可將拉坦前列素藥芯214佈置於第一房210中，同時可將生物可降解或非生物可降解性水凝膠或其他可膨脹固持元件216佈置於第二房216中。在某些實施例中，生物可降解固持元件包括基於鹽及纖維素之混合物。在某些實施例中，非生物可降解固持元件包括水凝膠或其他合成聚合物。插塞體中隔218可定位於第一房210與第二房216之間，且可用於抑制或阻止藥芯214與水凝膠固持元件216之間材料之溝通。

可以各種方式將可膨脹水凝膠固持元件216基本上囊封於(例如)固持結構208之一部分中。在各實施例中，固持結構208可包括流體可滲透保留器，從而使得(例如)在將其插入淚點後流體可流入水凝膠固持元件216中且可被其吸收或以其他方式保留。水凝膠固持元件216可構造為可膨脹(例如)至使固持結構208之一或多個外表面部分接觸淚小管壁之尺寸或形狀，藉此將至少一部分插塞植入物保留於淚

點內或有助於保留。在某些實施例中，流體可滲透保留器可包括(例如)佈置於固持結構208側壁上之流體可滲透開孔220。在某些實施例中，流體可滲透保留器可包括流體可滲透或親水帽構件222或其他膜。在某些實施例中，流體可滲透保留器可包括流體可滲透或親水插塞體部分224。流體可滲透保留器220、222及224之該等實例亦可在膨脹期間及膨脹後抑制水凝膠固持元件216自固持結構208顯著凸出。

插塞植入體202可包括(例如)自插塞體202之近端部分204或在其周圍(例如移除圈)至少部分側向延伸之反饋部件或其他突出部226。在某些實施例中，突出部226可包括移除圈。在某些實施例中，突出部226可構造為倚靠在或靠近(例如經由傾斜部分260)淚點開口處(例如)以抑制或阻止淚點插塞200完全進入淚小管內，或向植入使用者提供關於插塞植入之觸覺或視覺反饋資訊。在某些實施例中，突出部226之近端可包括凸起(例如)以在植入時幫助向患者提供舒適性。在某些實施例中，突出部226可包括約0.8毫米之凸起半徑。在某些實施例中，突出部226之直徑介於約0.7毫米至約0.9毫米之間。在某些實施例中，突出部226可包括直徑為約0.5毫米至約1.5毫米且厚度為0.1毫米至約0.75毫米之非凹形。在某些實施例中，突出部226具有翼狀形狀，其中柱狀突出部自植入插塞近端204之對側延伸。在某些實例中，突出部226包括自插塞體外表面圍繞近端204延伸360度之部分經修整之軸環。在某些實例中，

該突出部226包括自插塞體外表面圍繞近端204延伸360度之完整軸環。在一實例中，突出部226包括類似於平盤(即相對平坦之頂部及底部表面)之截面形物。藥物或其他藥劑洗出埠228可經由突出部226延伸以(例如)向眼上提供藥芯214藥劑之持續釋放。

圖2B繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖2A之線2B-2B)繪製的淚點插塞植入物200之實例性實施例的剖視圖。如圖2B中所示，淚點插塞可包括插塞體202，其具有將水凝膠固持元件216基本上囊封於植入體遠端部分206處或附近之固持結構208，及佈置於插塞體內(例如在近端部分204處或附近)之拉坦前列素藥芯214。在此實施例中，藥芯214佈置於第一插塞體房210中且水凝膠固持元件216佈置於第二插塞體房212中。如上所述，水凝膠固持元件216可構造為可膨脹至將至少部分插塞植入物200保留於淚點內或有助於保留之尺寸或形狀。在某些實施例中，亦可將水凝膠固持元件250塗佈於或以其他方式提供於插塞體202之外表面部分上，從而提供另一種(例如第二種)將至少部分插塞200至少部分保留於淚點內或有助於保留之機構。

可用於基本上囊封水凝膠固持元件216之固持結構208可相對於插塞體202之尺寸而具有各種尺寸。在某些實施例中，固持結構208之長度為插塞體202之至少約五分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為插塞體202之至少約四分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為插塞體202之至少約三分之一。在某些實施例中，固持結構

208之長度為插塞體202之至少約二分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為插塞體202之至少約四分之三。在某些實施例中，固持結構208大致具有插塞體202之全長。

如圖2B之實例性實施例中所示，水凝膠固持元件216可具有未膨脹「乾燥」狀態，此有助於經由淚點將其插入淚小管中。一旦置於淚小管中後，水凝膠固持元件216可吸收或以其他方式(例如經由流體可滲透保留器220、222、224(圖2A))保留淚小管流體或其他流體以形成膨脹結構。在某些實施例中，水凝膠固持元件216可包括非生物可降解性材料。在某些實施例中，水凝膠固持元件216可包括生物可降解性材料。亦可使用水凝膠固持元件216之其他選擇。舉例而言，可將水凝膠固持元件216與固持結構208一起模製為單一部件，或其可單獨形成為一個部件並隨後與固持結構208偶合。

在某些實例中，佈置在插塞體202近端部分204處或附近之藥芯214可包括複數個可分配於基質254中之拉坦前列素包裹體252。在某些實施例中，包裹體252包含拉坦前列素之濃縮形式(例如晶體藥劑形式)。在某些實施例中，基質254可包含聚矽氧基質或諸如此類，且包裹體252於基質中之分配可能不均勻。在某些實施例中，藥劑包裹體252包括油微滴，例如拉坦前列素油。在其他實施例中，藥劑包裹體252包含固體顆粒。包裹體可具有多種尺寸及形狀。舉例而言，包裹體可為大小為約1微米至約100微米數量級

之微粒。

在所示實施例中，藥芯214具有鞘體256，其佈置在至少部分該藥芯上以(例如)限定藥芯之至少一個暴露表面258。暴露表面258可位於插塞體之近端部分204處或附近以(例如)在將淚點插塞200插入淚點中時接觸淚液或淚膜液，並以一或多種治療性濃度經持續時間段釋放拉坦前列素。

圖2C繪示沿平行於插塞縱軸之線繪製的淚點插塞200之實例性實施例的剖視圖。如圖2C中所示，淚點插塞包括插塞體202但不具有反饋部件或其他突出部226(圖2A)。以此方式，可將插塞200完全插入淚點內。在某些實施例中，第一房210可包括約0.013英吋×約0.045英吋之大小。在某些實施例中，第二房212可包括約0.013英吋×約0.020英吋之大小。

圖3A繪示可插入淚點中之淚點插塞植入物300之另一實施例。將淚點插塞300插入淚點使得可達成以下目的中之一或多個：抑制或封阻淚液經由其流動(例如以治療幹眼)或將治療藥劑持續遞送至眼中(例如以治療感染、炎症、青光眼或其他眼部疾病或病症)、鼻道中(例如以治療竇性或過敏性病症)或內耳系統中(例如以治療眩暈或偏頭痛)。

在此實施例中，淚點插塞300包含插塞體302，其包括第一部分304及第二部分306。插塞體302自第一部分304之近端308延伸至第二部分306之遠端310。在各實施例中，近端308可限定近端縱軸312且遠端310可限定遠端縱軸314。插塞體300之構造應使得在植入時，在近端軸312與遠端軸

314之間存在至少45度成角度交叉316以使至少一部分插塞體302偏離位於淚小管彎處或更遠處之至少一部分淚小管。在某些實施例中，插塞體302之構造應使得成角度交叉316介於約45度與約135度之間。在此實施例中，插塞體302之構造應使得成角度交叉316為約90度。在各實施例中，第一部分304之遠端326可在第二部分306之近端328處或附近與第二部分306整合。

在某些實施例中，插塞體302可包括成角度佈置之圓柱狀結構，其包含佈置在近端308附近之第一腔318或佈置在遠端310附近之第二腔320中的一個或兩個。在此實施例中，第一腔318自第一部分304之近端308向內延伸，且第二腔320自第二部分306之遠端310向內延伸。可將釋放藥物之第一藥物供給源322佈置於第一腔318中以向眼睛提供藥物之持續釋放，同時可將釋放藥物或其他藥劑之第二藥物供給源324佈置於第二腔320中以(例如)向鼻道或內耳系統提供藥物或其他藥劑之持續釋放。插塞體中隔330可定位於第一腔318與第二腔320之間，且可用於抑制或阻止第一藥物供給源322與第二藥物供給源324之間材料之溝通。

在某些實施例中，藥物或其他藥劑之釋放可至少部分地經由藥物供給源322、324之暴露表面來進行。在某些實施例中，藉由控制暴露表面之幾何形狀可達成預定藥物或藥劑釋放速率。舉例而言，可將暴露表面構造為具有特定幾何形狀或可利用其他適宜技術在例如門診醫生隨訪期間根據(例如)緩急程度來控制藥物或其他藥劑釋放至眼睛上之

速率。關於一或多種藥物或其他藥劑自藥物供給源322、324有效釋放之速率之其他描述可參見DeJuan等人共同擁有之美國專利申請案第11/695,545號(2007年4月2日申請且標題為Nasolacrimonial Drainage System Implants for Drug Therapy，其全文以引用方式併入本文中)，包括其獲得特定釋放速率之描述。在某些實施例中，可使藥物供給源322、324之暴露表面分別齊平或稍低於第一部分304之近端308或第二部分306之遠端310，從而使得藥物供給源不會凸出至插塞體302外。在某些實施例中，例如，藥物供給源322之暴露表面可定位於近端308上方以使得藥物供給源322至少部分凸出至插塞體302外。

插塞體302可包括整體式反饋部件或其他突出部332，例如自第一插塞體部分304之近端308或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。在某些實施例中，突出部332可包括一組翼形物以用於自植入位置移除淚點插塞300。在構造該組移除用翼形物時可不考慮遷移，此乃因插塞體302之非直線形構造可藉由採用淚小管彎及(視需要)淚小管壺腹之尺寸或形狀來阻止遷移。在某些實施例中，突出部332可構造為倚靠在或靠近淚點開口處以(例如)抑制或阻止淚點插塞300完全進入淚小管中，或向植入使用者提供關於(例如)插塞是否完全植入之觸覺或視覺反饋資訊。在植入時突出部332可以平行於或遠離眼睛之方向側向延伸。與部分突出部延伸向眼睛之情況相比，此可降低對眼睛之刺激。此外，突出部332自近端308側向延伸之方向可與第二

插塞體部分306相對於第一插塞體部分304遠端326側向延伸之方向基本相同。此亦可避免向眼睛延伸。藥物或其他藥劑洗出埠可經由軸環突出部332延伸，以(例如)向眼睛提供藥物供給源322藥劑之持續釋放。

在各實施例中，可使用彈性材料(例如聚矽氧、聚胺基甲酸酯、NuSil(例如具有2% 6-4800之NuSil 4840)或具有非生物可降解性、部分生物可降解性或生物可降解性(即在體內可被侵蝕)之丙烯酸系物質)模製插塞體302，從而使得可形成非直線形延伸插塞體302。在某些實施例中，生物可降解彈性材料可包括交聯聚合物，例如聚(乙烯醇)。在某些實施例中，插塞體302可包含聚矽氧/聚胺基甲酸酯共聚物。可用於形成插塞體302之其他共聚物包括(但不限於)聚矽氧/胺基甲酸酯、聚矽氧/聚(乙二醇)(PEG)、及聚矽氧/2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。如Jain等人共同擁有之專利申請案第61/049,317號(2008年4月30日申請且標題為Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert，其全文以引用方式併入本文中)中所論述，各種基於胺基甲酸酯之聚合物及共聚物材料容許使用多種處理方法且彼此緊密結合。

圖3B繪示沿平行於插塞縱軸之線(例如沿圖3A之線3B-3B)繪製的淚點插塞300之剖視圖的實例性實施例。如圖3B中所示，淚點插塞300可包括插塞體302，其包括第一部分304及第二部分306。插塞體302自第一部分304之近端308延伸至第二部分306之遠端310。在各實施例中，近端308

可限定近端縱軸312且遠端310可限定遠端縱軸314。植入體300之構造應使得在植入時，在近端軸312與遠端軸314之間存在至少45度成角度交叉316以使至少一部分插塞體302偏離位於淚小管彎處或更遠處之至少一部分淚小管。在此實施例中，插塞體302之構造應使得成角度交叉316為約90度。

在各實施例中，第一部分304之遠端326可在第二末端326之近端328處或附近與第二部分306整合。在某些實施例中，第二部分306之長度量值可小於第一部分304長度之四倍。在一實施例中，第二部分306可包括小於約10毫米之長度，例如圖3B中所示。在另一實施例中，第二部分306可包括小於約2毫米之長度。

在某些實施例中，第二部分306可包含整體擴張器350以將解剖學組織352(例如淚點或淚小管中之一者或兩者)擴張至足以植入淚點插塞300之直徑。如此，可將淚點插塞300植入具有不同尺寸之眼部構造中而無需經由單獨擴大工具實施預擴張。可形成擴張器350而對淚點及淚小管之內襯層不造成創傷。在某些實施例中，可使用佈置於或浸漬在插塞體302外表面上之潤滑性塗層來進一步幫助將淚點插塞300插入解剖學組織352中。在一實施例中，潤滑性塗層可包括聚矽氧潤滑劑。

如圖所示，擴張器350一般可自第二部分306之近端328附近之位置至第二部分306之遠端310逐漸變窄，例如自約0.6毫米之直徑至約0.2毫米之直徑。在某些實施例中，擴

擴張器350相對於遠端縱軸314之外表面斜度(如自第二部分306之近端328至第二部分306之遠端310所量測)可介於約1度與約10度之間(例如2度、3度、4度、或5度)。在某些實施例中，擴張器350相對於遠端縱軸314之斜度可小於45度。在眾多因素中，可主要藉由平衡在植入後所期望插塞體302用於插塞植入物之強度與期望在植入後獲得柔軟撓性適形插塞體(例如符合淚小管構造)二者來確定在給定植入位置之期望擴張器350斜度。在某些實施例中，擴張器尖端354之直徑可介於約0.2毫米與約0.5毫米之間。

在某些實施例中，第二插塞體部分306之近端328可包括前端延伸356，其構造為可在植入時相對於至少一部分淚小管壺腹發生偏移。在此實施例中，前端延伸356在近端自第一插塞體部分304與第二插塞體部分306之間之交叉凸起，例如沿與擴張器350之延伸相反之方向凸起。

在某些實施例中，插塞體302可包括佈置於近端308附近之第一腔318。在此實施例中，第一腔318自近端308向內延伸約2毫米或更短，並容納釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源322以向眼睛提供藥物或其他藥劑之持續釋放。在某些實施例中，藥物供給源322可包括複數個治療藥劑包裹體360，其可分配於基質362中。在某些實施例中，包裹體360可包含治療藥劑之濃縮形式(例如晶體藥劑形式)。在某些實施例中，基質362可包含聚矽氧基質或諸如此類，且包裹體360於基質中之分配可能不均勻。在某些實施例中，藥劑包裹體360可包括油微滴，例如拉坦前

列素油。在其他實施例中，藥劑包裹體360可包含固體顆粒，例如呈晶體形式之比馬前列素顆粒。包裹體可具有多種尺寸及形狀。舉例而言，包裹體可包括大小為約1微米至約100微米數量級之微粒。

在所示實施例中，藥物供給源322包括鞘體366，其佈置在至少部分該藥物供給源上以(例如)限定藥物供給源之至少一個暴露表面368。暴露表面368可位於插塞體302之近端308處或附近以(例如)在將淚點插塞300插入淚點中時可接觸淚液或淚膜液並以一或多種治療性濃度經持續時間段釋放治療藥劑。

圖4A繪示可插入淚點中之淚點插塞400之實施例。在各實施例中，淚點插塞400包含插塞體402，其包括第一部分404及第二部分406，其尺寸及形狀使得可至少部分插入淚點中。第一部分404係自聚合物形成且包括第一直徑408。第二部分406亦係自聚合物形成且包括基底構件412(例如心軸或脊柱狀構件)，其具有小於第一直徑408之第二直徑410。在一實施例中，第一部分404與第二部分406以整體方式偶合且構成整體插塞體402。在一實施例中，第一部分404及第二部分406係單獨元件，其可經由(例如)偶合孔與偶合臂之間之接合來彼此偶合。

可膨脹固持構件414(例如可溶脹材料)可結合或以其他方式偶合至基底構件412上，從而使得其至少部分包封基底構件412之一部分。在一實施例中，可膨脹固持構件基本上包封基底構件412。由於(例如)在插入淚點後可膨脹固

持構件414可吸收或以其他方式保留淚液或其他流體，故其尺寸增加且其形狀可能會改變，由此使其自身倚靠在相連淚小管壁上並略微有所偏離。據信可膨脹固持構件414可向個體提供保留舒適性且可經由淚小管壁之受控傾斜來改良淚點插塞400之植入保留。

可膨脹固持構件414在部分插塞體402上之定位使得固持構件414可原位自由暴露於淚液中，由此容許眾多種潛在膨脹率。此外，基底構件412提供(例如)可膨脹固持構件414可黏著之充足偶合表面積，從而使得在自個體移除淚點插塞400後可膨脹固持構件414之材料不會保持在淚點中。如此實施例中所示，可膨脹固持構件414可包括未膨脹「乾燥或脫水」狀態，其有助於經由淚點插入相連淚小管中。一旦置入淚小管中後，可膨脹固持構件414可吸收或保留淚液以形成膨脹結構。

在某些實施例中，插塞體402可包括圓柱狀結構，其包含佈置於第一部分404之近端418附近的腔416。在此實施例中，腔416自近端418向內延伸且包括釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源420以向眼睛提供藥物或其他藥劑之持續釋放。藥物或其他藥劑釋放可至少部分經由藥物供給源420之暴露表面進行。在一實施例中，藥物供給源420之暴露表面可定位於近端418上方以使得藥物供給源420至少部分凸出至插塞體402外。在某些實施例中，可使藥物供給源420之暴露表面齊平或稍低於近端418以使得藥物供給源420不會凸出至插塞體402外。

在某些實施例中，藉由控制暴露表面附近之幾何形狀或藥物濃度梯度可達成預定藥物或藥劑釋放速率。舉例而言，可將暴露表面構造為具有特定幾何形狀或可利用其他適宜技術在(例如)門診醫生隨訪期間根據(例如)緩急程度來控制藥物或其他藥劑釋放至眼睛上之速率。

插塞體402可包括整體式反饋部件或其他突出部422，例如自第一插塞體部分404之近端418或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。在一實施例中，突出部422包括在近端418周圍自插塞體外表面延伸360度之部分經修整軸環。在一實施例中，突出部422包括在近端418周圍自插塞體外表面延伸360度之完整軸環。在一實施例中，突出部422包括類似於平盤(即相對平坦之頂部及底部表面)之截面形物。在各實施例中，突出部422可構造為倚靠在或靠近淚點開口處，同時插塞體402之第二部分406定位於相連淚小管腔內以(例如)抑制或阻止淚點插塞400完全進入淚小管腔中、向植入使用者提供觸覺或視覺反饋資訊(例如關於插塞是否完全植入)、或自植入位置移除淚點插塞400。在一實施例中，突出部422包括直徑為約0.5-2.0 mm之部分以阻止淚點插塞400向下進入淚小管中。

圖4B繪示沿平行於插塞縱軸之線(例如沿圖4A之線4B-4B)繪製的淚點插塞400之剖視圖的實例性實施例。如圖4B中所示，淚點插塞400包含插塞體402，其包括第一部分404及第二部分406，其尺寸及形狀使得可至少部分插入淚點中。第一部分404係自聚合物形成且包括第一直徑408。

第二部分406亦係自聚合物形成且包括基底構件412(例如心軸或脊柱狀)其具有小於第一直徑408之第二直徑410。在一實施例中，基底構件412為插塞體402總長度之至少約三分之一。在一實施例中，基底構件412為插塞體402總長度之至少約二分之一。在所示實施例中，插塞體402亦包括整體式反饋部件或其他突出部422，例如自第一插塞體部分404之近端418或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。

在各實施例中，可使用彈性材料(例如聚矽氧、聚胺基甲酸酯或其他胺基甲酸酯基材料、或其組合)來模製或以其他方式形成插塞體402。在一實施例中，第一部分404及第二部分406中之一者或兩者包括胺基甲酸酯基材料。在一實施例中，第一部分404及第二部分406中之一者或兩者包括聚矽氧基材料，例如4840®或PurSil®。PurSil®另外闡述於美國專利第5,589,563號及第5,428,123號中，其揭示內容係全文以引用方式併入本文中。在一實施例中，第一部分404及第二部分406中之一者或兩者包括共聚物材料，例如聚胺基甲酸酯/聚矽氧、胺基甲酸酯/碳酸酯、聚矽氧/聚乙二醇(PEG)或聚矽氧/2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。在各實施例中，插塞體402構造為不可原位吸收且足夠堅固以解決切割強度(例如在插入及移除淚點插塞400期間)及尺寸穩定性問題。

可膨脹固持構件414(例如可溶脹材料)可結合或以其他方式偶合至基底構件412上，從而使得其至少部分包封基

底構件412之一部分。由於(例如)在插入至淚點中後可膨脹固持構件可吸收或以其他方式保留淚液，故其尺寸增加且其形狀可改變，由此使其自身倚靠在相連淚小管壁上並略微有所偏離。在各實施例中，可使用可溶脹材料來模製或以其他方式形成可膨脹固持構件414。在一實施例中，可膨脹固持構件414包括聚胺基甲酸酯水凝膠，例如TG-2000®、TG-500®、或其他胺基甲酸酯基水凝膠。在一實施例中，可膨脹固持構件414包括熱固性聚合物，其可構造為可發生各向異性溶脹。在一實施例中，可膨脹固持構件414包括凝膠，其在膨脹後不能維持其形狀，而是發生適形以適應淚小管腔壁或其他包圍結構之形狀。

在某些實施例中，淚點插塞400包括含有聚胺基甲酸酯或其他胺基甲酸酯基材料之基底構件412及含有聚胺基甲酸酯或其他胺基甲酸酯基可溶脹材料之可膨脹固持構件414。在一實施例中，聚胺基甲酸酯水凝膠直接偶合至基底構件412之外表面，例如電漿處理外表面。

在某些實施例中，淚點插塞400包括定位於部分插塞體402(例如基底構件412)與部分可膨脹固持構件414之間之中間構件450。中間構件450可包括構造為在植入時可吸收淚液之材料，其吸收量大於基底構件412之聚合物但小於可膨脹固持構件414之可溶脹聚合物。中間構件450可提供具有整體性之淚點插塞400，例如介於插塞體402之基本不溶脹聚合物與可膨脹固持構件414之溶脹聚合物之間者。舉例而言，當可膨脹固持構件414之聚合物在暴露於水分後

溶脹時，若不存在中間構件450，則膨脹聚合物可溶脹脫離基底構件412之基底不溶脹聚合物。在一實施例中，中間構件450包括PurSil®且將其浸漬或以其他方式塗佈至基底構件412之外表面上。在一實施例中，中間構件450包括構造為可吸收約10%至約500%水之聚胺基甲酸酯，例如Tecophilic®胺基甲酸酯或Tecophilic®溶液級胺基甲酸酯。關於定位於部分第一聚合物材料與部分第二聚合物材料(通常不同於第一聚合物材料)之間之中間構件450之應用的其他論述可參見Sim等人共同擁有之美國專利申請案第61/049,329號(2008年4月30日申請且標題為Composite Lacrimal Insert)，其係全文以引用方式併入本文中。

在某些實施例中，插塞體402可包括佈置於第一部分404之近端418附近之腔416。在一實施例中，第一腔416自近端418向內延伸約2毫米或更短，並容納釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源420以向眼睛提供藥物或其他藥劑之持續釋放。在一實施例中，第一腔416經由插塞體402延伸，並容納釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源420。在各實施例中，藥物供給源420儲存藥劑並在其被(例如)淚膜液或其他淚液浸出時使其緩慢分散至眼睛或鼻淚管系統之一者或兩者中。在一實施例中，藥物供給源420包括複數個治療藥劑包裹體452，其可分配於基質454中。在一實施例中，包裹體452包含治療藥劑之濃縮形式(例如晶體藥劑形式)。在一實施例中，基質454包含聚矽氧基質或諸如此類，且包裹體452於基質內之分配均勻或不均勻。在一

實施例中，藥劑包裹體452包括油微滴，例如拉坦前列素油。在另一實施例中，藥劑包裹體452包括固體顆粒，例如呈晶體形式之比馬前列素顆粒。包裹體可具有多種尺寸及形狀。舉例而言，包裹體可包括大小為約1微米至約100微米數量級之微粒。

在所示實施例中，藥物供給源420包括鞘體456，其佈置在至少部分該藥物供給源上以(例如)限定藥物供給源之至少一個暴露表面458。在一實施例中，鞘體456包含聚醯亞胺。暴露表面458可位於插塞體402之近端418處或附近，以(例如)在將淚點插塞400插入淚點中時接觸淚液或淚膜液並以一或多種治療性濃度經持續釋放時間段釋放治療藥劑。

在某些實施例中，可膨脹固持構件可包括釋放藥物或其他藥劑之第二藥物供給源460，以向淚小管壁或鼻淚管系統之一者或兩者提供藥物或其他藥劑之持續釋放。藥物供給源460可構造為可儲存藥劑並在淚小管內接觸淚液後使其緩慢分散。在一實施例中，包括於可膨脹固持構件中之藥劑可包含藥物、治療藥劑、或抗微生物劑(例如銀)。

製備植入物：

熟習此項技術者將瞭解可用於製備本文所述植入物之各種方法。具體方法闡述於上文所指明專利文獻中，該等專利之揭示內容係全文以引用方式併入本文中。

舉例而言，可以0.006英吋、0.012英吋及0.025英吋之不同截面尺寸來製造上述藥芯。核心中之藥物濃度可佔聚矽

氧基質之5%、10%、20%、30%。該等藥芯可用注射管及藥筒總成來製造，其中混合拉坦前列素與聚矽氧，並將混合物注入聚醯亞胺管中，將其切至期望長度並密封。藥芯之長度可為約0.80-0.95 mm，其直徑為0.012英吋(0.32 mm)，此對應於藥芯中約3.5微克、7微克、14微克及21微克之拉坦前列素的總含量，其濃度分別為5%、10%、20%及30%。

注射管及藥筒總成：1.可將具有不同直徑(例如0.006英吋、0.0125英吋及0.025英吋)之聚醯亞胺管切割至15 cm長度。2. 可將聚醯亞胺管插入注射器接頭中。3. 可使聚醯亞胺管黏性結合至呂埃(luer)接頭(Loctite，低黏度UV固化)。4. 然後可修整總成末端。5. 可使用蒸餾水清洗藥筒總成且隨後用甲醇清洗並在烘箱中於60°C下乾燥。

可混合拉坦前列素與聚矽氧。拉坦前列素可以存於乙酸甲酯中之1%溶液形式來提供。可將適量溶液置於碟中且使用氮氣流來蒸發溶液直至僅剩餘拉坦前列素。可將具有拉坦前列素油之碟在真空下置放30分鐘。然後可合併此拉坦前列素與聚矽氧，其中拉坦前列素在聚矽氧Nusil 6385中具有三種濃度(5%、10%及20%)，將其注入具有不同直徑(0.006英吋、0.012英吋及0.025英吋)之管中以生成3×3個基質。基於藥物基質之總重量來確定拉坦前列素相對於聚矽氧之百分比。計算：拉坦前列素重量/(拉坦前列素重量+聚矽氧重量)×100=藥物百分比。

然後對管實施注入：1.可將藥筒及聚醯亞胺管總成插入

1 ml注射器中。2.可將一滴觸媒(MED-6385固化劑)添加至注射器中。3.可用清潔空氣自聚醯亞胺管中迫出過量觸媒。4.然後可用聚矽氧藥物基質填充注射器。5.然後將藥物基質注入管中直至管充滿或注射器活塞難以推動。6.可封閉聚醯亞胺管之遠端並將壓力維持至聚矽氧開始固化。7.在室溫下使固化進行12小時。8.在真空中置放30分鐘。9.然後可將管置於具有正確尺寸之修整夾具(內部製備以容納不同尺寸之管)中且可將藥物插入物切割為不同長度(0.80-0.95 mm)。

自淚點插塞釋放拉坦前列素：

拉坦前列素之釋放速率可能與拉坦前列素溶於藥芯中之濃度有關。在某些實施例中，藥芯包含經選擇非治療性藥劑以提供拉坦前列素於藥芯中之期望溶解性。藥芯中之非治療性藥劑可包含本文所述聚合物及添加劑。核心中之聚合物可經選擇以提供拉坦前列素於基質中之期望溶解性。舉例而言，核心可包含可促進親水治療藥劑溶解性之水凝膠。在某些實施例中，可向聚合物添加官能團以提供拉坦前列素於基質中之期望溶解性。舉例而言，可使官能團連接至聚矽氧聚合物上。

可使用添加劑藉由提高或降低拉坦前列素於藥芯中之溶解度來控制拉坦前列素之濃度，從而控制拉坦前列素之釋放動力學。可藉由提供可提高或降低拉坦前列素於基質中之含量之適宜分子或物質來控制溶解性。拉坦前列素含量可能與基質及拉坦前列素之疏水或親水特性有關。舉例而

言，可將表面活性劑及鹽添加至基質中且可提高疏水拉坦前列素於基質中之含量。此外，可將油及疏水分子添加至基質中且可提高疏水治療藥劑於基質中之溶解性。

若不基於拉坦前列素溶於基質中之濃度來控制遷移速率或除此方式以外，亦可控制藥芯之表面積來獲得藥物自核心遷移至目標位點之期望速率。舉例而言，核心之較大暴露表面積可提高治療藥劑自藥芯遷移至目標位點之速率，且藥芯之較小暴露表面積可降低拉坦前列素自藥芯遷移至目標位點之速率。可以多種方式來增加藥芯之暴露表面積，例如藉由以下方式中之任一種來增加：暴露表面之堡形化、具有與淚液或淚膜相連之暴露通道之多孔表面、暴露表面之凹陷、暴露表面之凸出。可藉由添加鹽來使暴露表面變得多孔，該等鹽可溶解並在鹽溶解後留下多孔腔。亦可使用水凝膠，且其尺寸可溶脹從而提供較大暴露表面積。亦可使該等水凝膠具有多孔性以進一步提高拉坦前列素之遷移速率。

此外，可使用包括組合釋放兩種或更多種藥物之能力的植入物，例如美國專利第4,281,654號(Shell)中所揭示之結構。舉例而言，在治療青光眼之情況下，可期望用多種前列腺素、或前列腺素及膽鹼能劑或腎上腺素拮抗劑(β -封阻劑)(例如 Alphagan.RTM.)、或拉坦前列素及碳酸酐酶抑制劑來治療患者。

此外，可使用藥物浸漬網狀物，例如美國專利公開案第2002/0055701號(序號77/2693)中所揭示之彼等；或將生物

穩定聚合物分層，如美國專利公開案第2005/0129731號(序號97/9977)中所述，該等專利之揭示內容係全文併入本文中。可使用某些聚合物方法來將拉坦前列素納入本發明器件中；例如所謂「自遞送藥物」或聚合物藥物(Polymerix公司，Piscataway, N.J.)設計為僅降格至治療可用化合物及生理惰性連接劑分子，其進一步詳述於美國專利公開案第2005/0048121號(序號86/1881；East)中，其係全文以引用方式併入本文中。可在本發明器件中採用該等遞送聚合物以提供與聚合物侵蝕及降格之速率相等且在整個治療療程中保持不變之釋放速率。該等遞送聚合物可用作器件塗層或呈藥物儲積注射物(例如本發明之庫)之微球體形式。另一聚合物遞送技術亦可構造為本發明器件，例如美國專利公開案第2004/0170685號(序號78/8747；Carpenter)中所述者及可自Medivas (San Diego, CA)獲得之技術。

在具體實施例中，藥芯基質包含固體材料(例如聚矽氧)，其囊封拉坦前列素之包裹體。藥物包含在水中溶解度極低且微溶於囊封藥芯基質之分子。由藥芯囊封之包裹體可為大小為約1微米至約100微米直徑之微粒。藥物包裹體可包含油微滴，例如拉坦前列素油。藥物包裹體可溶於固體藥芯基質中且基本上用藥物飽和藥芯基質，例如使拉坦前列素油溶於固體藥芯基質中。經常藉由擴散使溶於藥芯基質中之藥物自藥芯之暴露表面轉運至淚膜中。由於藥芯基本上經藥物飽和，在許多實施例中藥物遞送之限速步驟係藥物自藥芯基質暴露於淚膜中之表面轉運。由於藥芯

基質基本上經藥物飽和，基質中之藥物濃度梯度極小且不顯著促進藥物遞送速率。由於藥芯暴露於淚膜中之表面積幾乎不變，故藥物自藥芯轉運至淚膜中之速率可基本上不變。根據本發明已確定，拉坦前列素於水中之溶解度及藥物之分子量可影響藥物自固體基質向淚液中之轉運。在多個實施例中，拉坦前列素幾乎不溶於水中，且在水中之溶解度為約0.03重量%至0.002重量%且分子量為約400克/莫耳至約1200克/莫耳。

在多個實施例中，拉坦前列素在水中具有極低溶解度，例如約0.03重量%至約0.002重量%，分子量為約400克/莫耳(g/mol)至約1200 g/mol，且易溶於有機溶劑中。拉坦前列素在室溫下係液態油，且在水中及25℃下具有50微克/mL或約0.005重量%之水性溶解度，且M.W.為432.6 g/mol。

根據本發明已確定，天然存在之表面活性劑(例如表面活性劑D及磷脂)在淚膜中可影響溶於固體基質中之藥物自核心向淚膜之轉運。可將藥芯構造為可因應淚膜中之表面活性劑從而以治療性濃度提供拉坦前列素向淚膜中之持續遞送。舉例而言，可自患者群獲得實驗數據，例如收集10個患者之淚液並分析其表面活性劑含量。亦可量測所收集淚液中微溶於水中之藥物的洗出曲線，並將其與緩衝液及表面活性劑中之洗出曲線進行比較從而建立淚液表面活性劑之體外模型。根據此實驗數據，可使用含有表面活性劑之體外溶液因應淚膜中之表面活性劑來調節藥芯。

亦可對藥芯實施改性以根據欲遞送分子尺寸採用諸如奈米顆粒或微粒等載劑媒劑，例如用於複合物及奈米纖維表面之潛在反應性奈米纖維組合物 (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, Minn.)、稱作 BioSilicon. RTM.之奈米結構多孔矽(包括微米級顆粒、膜、編織纖維或微型機植入器件(pSividia, Limited, UK))及靶定選擇性細胞以遞送藥物之蛋白質奈米籠系統(Chimeracore)。

在多個實施例中，藥物插入物包含薄壁聚醯亞胺管鞘，其中藥芯包含分散於Nusil 6385 (MAF 970)(用作藥物遞送基質之醫藥級固體聚矽氧)中之拉坦前列素。用固體Loctite 4305醫藥級黏著劑之固化膜密封藥物插入物之遠端。可將藥物插入物置於淚點插塞之孔內，Loctite 4305黏著劑與組織或淚膜不接觸。藥物插入物之內徑可為0.32 mm；且長度可為0.95 mm。在成品藥物產物中可採用至少四種拉坦前列素濃度：藥芯可包含3.5、7、14或21微克拉坦前列素，重量百分比濃度分別為5、10、20或30%。假定總洗出速率為約100 ng/天，則包含14微克拉坦前列素之藥芯之構造可經至少約100天(例如120天)遞送藥物。包括拉坦前列素之藥芯之總重量可為約70微克。包括聚醯亞胺套管之藥物插入物之重量可為約100微克。

在多個實施例中，藥芯所洗出拉坦前列素之初始濃度較高，之後所洗出拉坦前列素基本不變。在多種情況下，每日自核心釋放之拉坦前列素之量可低於治療性濃度且仍可向患者提供益處。高濃度之洗出拉坦前列素可產生殘餘量

之拉坦前列素或拉坦前列素之殘餘效應，其與亞治療量之拉坦前列素組合以使患者病情緩解。在治療性濃度為約80 ng/天之實施例中，該器件可在初始遞送階段期間以約100 ng/天遞送。當以低於治療性濃度之量(例如60 ng/天)釋放拉坦前列素時，每天遞送之額外20 ng可產生有益效應。由於可精確控制所遞送藥物之量，故初始高劑量不會導致患者發生併發症或不良事件。

在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓百分比降低約28%。在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓百分比降低約27%、約26%、約25%、約24%、約23%、約22%、約21%、或約20%。在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓百分比降低至少28%、至少27%、至少26%、至少25%、至少24%、至少23%、至少22%、至少21%、或至少20%。

在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓自基線降低約6 mm Hg、約5 mm Hg、約4 mm Hg、約3 mm Hg或約2 mm Hg。在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓自基線降低至少2 mm Hg、至少3 mm Hg、至少4 mm Hg、至少5 mm Hg、或至少6 mm Hg。

在一實施例中，本發明植入物或方法提供90天之療程。在某些實施例中，在整個療程期間釋放有效濃度之拉坦前列素。在另一實施例中，在療程期間眼內壓之變化小於約1 mm Hg。在其他實施例中，在療程期間眼內壓之變化小於約2 mm Hg。在其他實施例中，在療程期間眼內壓之變化小於約3 mm Hg。

可將本文所述植入物插入上淚點、下淚點或二者中，且可將其插入個體一隻眼或兩隻眼中。

滴眼劑輔助組合物：

滴眼劑係液體滴劑，其可用作將治療藥劑投與至眼中之媒劑或用於潤滑眼球或替代淚液。本發明中所用滴眼劑輔助組合物係除所述持續釋放調配物外亦可投與治療藥劑之滴眼劑。

以滴眼劑輔助組合物形式投與之治療藥劑包括以下藥物中之任一種或其等效物、衍生物或類似物，包括抗青光眼藥物(例如低眼壓藥物)，包括碳酸酐酶抑制劑(CAI，包括(但不限於)多佐胺、布爾唑胺及多佐胺+噻嗎洛爾)； β -阻斷劑，包括(但不限於)左布諾洛爾(Betagan)、噻嗎洛爾(Betimol、Timoptic)、卡替洛爾(Ocupress)、倍他洛爾(Betoptic)及美替洛爾(OptiPranolol)； α -腎上腺素藥，包括(但不限於)阿可樂定(Iopidine)及溴莫尼定(Alphagan)；前列腺素類似物，包括(但不限於)：拉坦前列素(Xalatan)、比馬前列素(Lumigan)及曲伏前列素(Travatan)；縮瞳藥，包括(但不限於)毛果芸香鹼(Isopto Carpine、Pilocar)；腎上腺素化合物；擬副交感神經藥、降壓脂、及其組合；抗微生物劑(例如抗生素、抗病毒劑、抗異常細胞劑、抗真菌劑等)；止痛劑，例如酮咯酸；皮質類固醇或其他消炎藥(例如NSAID，例如雙氯芬酸或萘普生)；減充血劑(例如血管收縮藥)；可阻止或改變過敏反應之藥劑(例如抗組胺藥，例如奧洛他定、細胞因子抑制劑、白三烯抑制劑、

IgE抑制劑、免疫調節劑或免疫抑制劑，例如環孢素)；肥大細胞穩定劑；睫狀肌麻痺劑或諸如此類。

本發明所用滴眼劑輔助組合物除上述治療藥劑外亦可含有一或多種通常存於眼用溶液中之其他組份，，例如張力調節劑、等滲劑、緩衝劑、pH調節劑、防腐劑及螯合劑。等滲劑包括氯化鈉、甘露醇、山梨醇及甘油；緩衝劑包括磷酸鹽、硼酸、乙酸鹽及檸檬酸鹽；pH調節劑包括鹽酸、乙酸及氫氧化鈉；防腐劑包括對氯苯甲酸鹽、苯紫氯銨、氯己定(chlorhexidine)、苯甲醇、山梨酸或其鹽、硫柳汞(thimerosal)及氯丁醇；螯合劑包括依地酸鈉、檸檬酸鈉及縮合磷酸鈉。滴眼劑輔助組合物可納入增黏劑(viscolyzer)及/或懸浮劑。增黏劑及/或懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素或鹽、羥乙基纖維素、藻酸鈉、羧乙烯基聚合物、聚乙醇醇及聚乙基吡咯啉酮。可將諸如聚乙二醇、丙二醇、聚氧乙基氫化蓖麻油及聚山梨酯80納入滴眼劑輔助組合物中。

將滴眼劑輔助組合物調配為滴眼劑且以存於尺寸為1 ml至30 ml之多種小體積容器中之形式出售。該等容器可由HDPE(高密度聚乙烯)、LDPE(低密度聚乙烯)、聚丙烯、聚(對苯二甲酸乙二酯)及諸如此類製成。具有習知滴注頂端之撓性瓶尤其適用於本發明。藉由在眼中滴入(例如)大約一(1)滴或兩(2)滴或三(3)滴來使用本發明滴眼劑輔助組合物。

可將滴眼劑輔助組合物之pH維持在pH=5.0-8.0範圍內，

較佳 pH=約 6.0-8.0，更佳 pH=約 6.5-7.8，最佳 pH 值大於或等於 7；可添加適宜緩衝劑，例如硼酸鹽、檸檬酸鹽、碳酸氫鹽、叁(羥甲基)胺基甲烷(TRIS-鹼)及各種混合磷酸鹽緩衝劑、及其混合物。

適用於本發明之滴眼劑輔助組合物亦可用作隱形眼鏡清潔溶液、消毒溶液或調理溶液及/或組合物之組份。適宜溶液及/或組合物亦可包括已知可用作隱形眼鏡調理溶液及/或清潔溶液組份之抗微生物劑、表面活性劑、毒性調節劑、緩衝劑及諸如此類。

亦可藉由以下非限制性實例來闡釋本發明。

實例 1

植入物：淚點插塞藥物遞送系統(PPDS)可由藥物插入物組成，該插入物構造為置於已存在孔之適宜市售淚點插塞中。用於構建藥物插入物之所有材料皆係通過一組安全性/毒性測試之醫藥級材料。藥物插入物係薄壁聚醯亞胺管，其填充有分散於Nusil 6385(固化醫藥級固體聚矽氧)中之拉坦前列素。固化聚矽氧用作緩慢洗出拉坦前列素之不可侵蝕固體基質。在遠端用固體Loctite 4305醫藥級黏著劑(氰基丙烯酸酯)之固化膜密封藥物插入物。聚醯亞胺套管為惰性且與黏著劑一起為側向藥物擴散及經由藥物插入物遠端之藥物擴散提供結構性載體及障壁。藥物插入物安置於淚點插塞孔中且經由干涉配合保持就位。對組合系統實施包裝及滅菌。

滴眼劑輔助組合物：

Xalatan®拉坦前列素眼用溶液係指明可降低高IOP之市售產品。市售產品Xalatan®中拉坦前列素之量為約1.5微克/滴。Xalatan®係以存於5 mL透明低密度聚乙烯(PET)瓶中之2.5 mL溶液形式來供應，該瓶具有透明低密度PET滴嘴、藍綠色高密度PET螺旋帽、及顯竊啟透明低密度PET頂蓋。Xalatan®中之無活性成份係苯紫氯銨(防腐劑)、氯化鈉、磷酸二氫鈉一水合物、無水磷酸氫二鈉、及水。

程序：

將淚點插塞遞送系統插入患有高眼壓之患者每只眼中的一個淚點中。若在插入四週內眼內壓未顯著降低，則經五天每天投與一次或兩次滴眼劑輔助組合物。因此，可根據醫師之判斷在插塞插入後最初四週內的任何時間投與滴眼劑輔助組合物，包括在插入插塞的同時、在插入後一至數天內、或在插入後一週至四週內。因此，滴眼劑輔助組合物係以約1.5或3.0微克/日之劑量投與。在某些情況下，在下表2中所限定之適宜沖洗階段後將遞送系統置於下淚點中。若在後續出診期間不存在淚點插塞系統，則插入更換器件。

淚點插塞藥物遞送系統之置放及移除係以與其他市售淚點插塞相同之方式來完成。一般而言，在置放時欲使用淚點插塞之尺寸係藉由使用適宜放大率或(若提供)使用伴隨淚點插塞之定尺寸工具來確定。若需要可擴張患者之淚點以裝入淚點插塞。若需要可施加潤滑劑滴劑以幫助將插塞置入淚點中。可使用適宜置放儀器將插塞插入眼睛之上淚

點或下淚點中。置放後，插塞之帽可見。對患者之另一隻眼重複實施此過程。對於植入物之移除，可使用外科小鉗狀骨針來牢固地抓握插塞帽下方之管狀部分。使用緩慢牽引動作來緩慢地收回插塞。

表 2. 推薦沖洗階段

藥物種類	樣品試劑	沖洗階段
前列腺素類似物	拉坦前列素(Xalatan)、比馬前列素(Lumigan)、曲伏前列素(Travatan)	4週
β -阻斷劑	倍他洛爾(Betoptic)、噻嗎洛爾(Betimol)	3週
腎上腺素激動劑	阿可樂定(Iopidine)、地匹福林(Dipivefrin) (Propine)	2週
所有其他降IOP藥物	布爾唑胺(Azopt)、多佐胺(Trusopt)、毛果芸香鹼(Pilocar)	72小時

在12週之療程期間，藉由Goldmann壓平眼壓量測法來量測眼內壓。施加表面麻醉劑及螢光素二者。此係藉由使用組合產品(例如Fluress[®]、丁氧普魯卡因(benoxinate)及螢光素)或藉由分開施加用於角膜評價之局部麻醉劑及螢光素來完成。此後立即使用壓平方法來量測眼內壓。

實例 2

淚點插塞遞送系統植入物及滴眼劑輔助組合物與實例 1 中相同。在插入淚點插塞遞送系統之前經兩週每天一次或兩次投與滴眼劑輔助組合物，且在兩週之滴眼劑輔助組合物投與與植入物插入之間無沖洗階段。植入物在淚點中至多保持十二週之插入狀態。根據實例 1 來監測眼內壓。

實例 3

淚點插塞遞送系統植入物及滴眼劑輔助組合物與實例1中相同。在插入淚點插塞遞送系統之同一天開始經五天每天一次或兩次投與滴眼劑輔助組合物。淚點插塞遞送系統至多在淚點中保持十二週。根據實例1來監測眼內壓。

實例4

在下淚點中用含有14或21微克拉坦前列素之淚點插塞遞送系統(PPDS)對個體實施雙側治療。經3個治療週期大約每12週(3個月)更換PPDS，從而用PPDS治療之總持續時間為9個月。若眼內壓提高至不受控程度，則醫師可儘早更換PPDS。PPDS之移除(例如在週期結束時)及新PPDS對之插入應在同一天進行。在第一週期中，個體在最初4週內每週接受隨訪，且此後每兩週接受隨訪直至第12週，且相對於治療之第0天隨訪，每次隨訪之復診時間為 ± 3 天。在後續週期中，隨訪安排在第2、6及12週。除非丟失PPDS，否則眼內壓係藉由Goldmann壓平眼壓量測法來測定且根據兩隻眼之平均值來計算。若在第一治療週期之最初4週內眼內壓尚未被控制在22 mmHg或更低，則開始實施5天之Xalatan®(0.005%拉坦前列素眼用溶液)滴眼劑輔助組合物之輔助療程。因此，可根據提供者之判斷在插入插塞之最初四週內的任何時間投與Xalatan®，包括在插入插塞的同時、在插入後一至數天內、或在插入後的一至四週。Xalatan®滴劑係每天投與一次且係以包裝插入物定向。個體在開始Xalatan®治療後1週接受隨訪；因此若未將隨訪安排在此時間則對個體實施計劃外隨訪以檢查

IOP。

参考文献：

1. Anderson DR, Chauhan B, Johnson C, Katz J, Patella VM, Drance SM. Criteria for progression of glaucoma in clinical management and in outcome studies. Am J Ophthalmol 2000 ; 130(6):827-829。
2. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. Am J Optom Physiol Opt, 1976 年 11 月 ; 53(11):740-745。
3. Balaram M 等人 Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. Am J Ophthalmol. 2001 ; 131(1):30-36。
4. Coleman AL. Glaucoma. Lancet 1999 ; 354:1803-10。
5. Fiscella RG, Geller JL, Gryz LL, Wilensky J, Viana M: Cost considerations of medical therapy for glaucoma. Am J Ophthalmol 1999 ; 128:426。
6. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. Arch Ophthalmol 1999 ; 117(5):573-583。
7. Javitt JC, Metrick S, Wang F: Costs of glaucoma in the United States. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995 ; 36:S429。
8. Kim BM 等人 Pyogenic granulomas after silicone punctal plugs: a clinical and histopathologic study. Am J Ophthalmol. 2005 ; 139(4):678-684。

9. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A: Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective, observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma* 1998 ; 7:95 .
10. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW 等人 Interim Clinical Outcomes in The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Comparing Initial Treatment Randomized to Medications or Surgery. *Ophthalmology* 2001 ; 108:1943-53 .
11. Musch DC 、Lichter PR 、Guire KE 、Standardi CL 、The CIGTS Study Group. The Collaborative Initial glaucoma Treatment Study Design, Methods, and Baseline Characteristics of Enrolled Patients. *Ophthalmology* 1999 ; 106:653-662 .
12. Norell SE, Granström PA. Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic. *Br J Ophthalmol*.1980 年 2月 ; 64(2):137-41 .
13. Quigley HA: The number of persons with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80:389 .
14. Regnier 等人 Ocular Effects of Topical 0.03% Latanoprost Solution in Normotensive Feline Eyes. *Vet Ophthalmol* 2006 ; 9(1):39-43 .
15. Thyrefors B, Negrel A-D, Pararajasegaram R, Dadzie KY: Global data on blindness. *Bull World Health Org* 1995 ;

73:115-121。

16. Whitcup SM等人，A randomized, double masked, multicenter clinical trial comparing latanoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol 2003；87:57-62。
17. Winfield AJ等人，A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops.Br J Ophthalmol. 1990年8月；74(8):477-80。
18. Woodward DF等人，Pharmacological Characterization of a Novel Antiglaucoma Agent, (AGN 192024). J Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003；305(2):772-785。
19. Xalatan® 0.005% (50 microgram/mL) prescribing information.Division of Pfizer 公司，New York, NY: Pharmacia & Upjohn公司；2007. <http://www.Xalatan.com/consumer/prescribinginfo.asp>，2007年10月1日訪問。

以上實施方式包括對附圖之參照，其形成實施方式之一部分。附圖以繪示方式展示可實踐本發明之具體實施例。該等實施例在本文中亦稱為「實例」本文獻中所提及之所有出版物、專利、及專利文獻皆係全文以引用方式併入本文中，如同以引用方式單獨併入一般。倘若本文獻與以引用方式併入之彼等文獻之間出現用法不一致，則所併入參考文獻中之用法應視為本文獻中用法之補充；在出現不相容的不一致時，以本文獻用法為準。

上述說明意欲具有闡釋性而非限制性。舉例而言，上述

實例(或其一或多個特徵)可彼此組合使用。例如，熟習此項技術者在檢閱上述說明後可使用其他實施例。同樣，在上文實施方式中，可將各種特徵聚集在一起以精簡揭示內容。此不應理解為意指未主張之揭示特徵對任一技術方案而言必不可少。相反，發明標的物可處於少於特定揭示實施例之所有特徵的狀態。因此，將以下申請專利範圍併入實施方式中，其中每一技術方案獨立地作為一單獨實施例。本發明之範疇應參照隨附申請專利範圍以及此等技術方案所授權之等效內容之全部範疇來確定。

在通篇此專利文獻中，本發明各組份或各組份之用途或效應(包括(但不限於)藥芯、IOP降低之指示、及治療時間段)之濃度、數量、百分比、時間段等經常係以範圍或基線閾值模式來表示。以範圍或基線閾值模式闡述僅出於方便簡潔之目的，而不應視為對本發明範圍之固定限制。因此，對範圍及基線閾值之說明應視為已具體揭示所有可能的子範圍以及在該範圍內或高於該基線閾值之單個數字。舉例而言，對藥物或其他藥劑之濃度範圍為3.5微克至135微克之藥芯的闡述應視為已具體揭示各子範圍，例如5微克至134微克、6微克至132微克、40微克至100微克、44微克至46微克等，以及在該範圍內之單個數字，例如41微克、42微克、43微克、44微克、45微克、46微克、47微克、48微克等。不論範圍或基線閾值之寬度如何此含義皆可適用於本揭示內容通篇之所有上下文中。

【圖式簡單說明】

在附圖中，相同編號可用於描述所有若干視圖中之類似組件。概言之，該等圖式以實例方式而非限制方式繪示本文所論述各實施例。

圖1繪示淚點插塞剖視圖之實例，該淚點插塞構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內。

圖2A繪示淚點插塞等軸視圖之實例，該淚點插塞構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內。

圖2B繪示沿平行於插塞縱軸之線(例如沿圖2A之線2B-2B)繪製的淚點插塞剖視圖之實例。

圖2C繪示沿平行於插塞縱軸之線繪製的另一淚點插塞剖視圖之實例。

圖3A繪示淚點插塞等軸視圖之實例，該插塞構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內。

圖3B繪示沿平行於插塞縱軸之線(例如沿圖3A之線3B-3B)繪製的淚點插塞剖視圖之實例，且繪示接受插塞之解剖學組織結構之擴張。

圖4A繪示淚點插塞等軸視圖之實例，該插塞構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內。

圖4B繪示沿平行於插塞縱軸之線(例如沿圖4A之線4B-4B)繪製的淚點插塞剖視圖之實例。

【主要元件符號說明】

100	淚點插塞
102	插塞體
118	近端

120	藥物供給源
122	突出部
200	淚點插塞植入物
202	插塞體
204	近端部分
206	遠端部分
208	固持結構
210	第一房
212	第二房
214	藥芯
216	固持元件
218	插塞體中隔
220	流體可滲透開孔
222	流體可滲透或親水帽構件
224	流體可滲透或親水插塞體部分
226	突出部
228	藥物洗出埠
250	水凝膠固持元件
252	藥劑包裹體
254	基質
256	鞘體
258	暴露表面
260	傾斜部分
300	淚點插塞植入物

302	插塞體
304	第一部分
306	第二部分
308	第一部分304之近端
310	第二部分306之遠端
318	第一腔
320	第二腔
322	第一藥物供給源
324	第二藥物供給源
326	第一部分304之遠端
328	第二部分306之近端
330	插塞體中隔
332	突出部
350	整體擴張器
352	解剖學組織
354	擴張器尖端
356	前端延伸
360	治療藥劑包裹體
362	基質
366	鞘體
368	暴露表面
400	淚點插塞
402	插塞體
404	第一部分

406	第二部分
412	基底構件
414	可膨脹固持構件
416	腔
418	近端
420	第一藥物供給源
422	突出部
450	中間構件
452	治療藥劑包裹體
454	基質
456	鞘體
458	暴露表面
460	第二藥物供給源

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： 98121236

A61K 31/5575 (2006.01)

※ 申請日： 98.6.24

※IPC 分類：A61K 9/02

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 27/06

(2006.01)

青光眼之組合治療

COMBINATION TREATMENT OF GLAUCOMA

二、中文發明摘要：

本文所述方法提供降低眼內壓，藉由向患者眼中投與包括拉坦前列素(latanoprost)及醫藥上可接受之媒劑之持續釋放調配物及投與滴眼劑輔助(eye drop adjunctive)組合物。持續釋放調配物可自淚點插塞(punctum plug)遞送系統連續釋放拉坦前列素至少90天。滴眼劑輔助組合物亦可包括拉坦前列素。

三、英文發明摘要：

The methods described herein provide reduction of intraocular pressure by administering a sustained release formulation including latanoprost and a pharmaceutically acceptable vehicle and administering an eye drop adjunctive composition to the eye of a patient. The sustained release formulation can release latanoprost continuously for at least 90 days from a punctum plug delivery system. The eye drop adjunctive composition can also include latanoprost.

七、申請專利範圍：

1. 一種拉坦前列素(latanoprost)之用途，其用於製造降低有需要之患者眼中眼內壓之藥物，其中該拉坦前列素調配為持續釋放調配物，其中該持續釋放調配物自淚點插塞(punctum plug)遞送系統連續釋放拉坦前列素至少90天，其中另外將滴眼劑輔助(eye drop adjunctive)組合物投與至該患者眼中。
2. 如請求項1之用途，其中該滴眼劑輔助組合物包含一種選自由以下組成之群之低眼壓藥物：碳酸酐酶抑制劑、 β -阻斷劑、 α -腎上腺素藥劑(α -adrenergic agents)、前列腺素類似物、縮瞳藥及腎上腺素化合物。
3. 如請求項2之用途，其中該滴眼劑輔助組合物包含前列腺素類似物。
4. 如請求項3之用途，其中該前列腺素類似物包含拉坦前列素。
5. 如請求項1之用途，其中每天一次投與該滴眼劑輔助組合物少於約10天。
6. 如請求項5之用途，其中每天一次投與該滴眼劑輔助組合物約5天。
7. 如請求項1之用途，其中在該淚點插塞遞送系統插入該患者淚點中之同一天開始每天一次投與該滴眼劑輔助組合物。
8. 如請求項1之用途，其中在該淚點插塞遞送系統插入該患者淚點後約四週內開始每天一次投與該滴眼劑輔助組

合物。

9. 如請求項1之用途，其中在該淚點插塞遞送系統插入該患者淚點後約90天開始每天一次投與該滴眼劑輔助組合物。
10. 如請求項1之用途，其中在移除該淚點插塞遞送系統後開始每天一次投與該滴眼劑輔助組合物。
11. 如請求項1之用途，其中在該淚點插塞遞送系統插入該患者淚點之前約五天開始每天一次投與該滴眼劑輔助組合物。
12. 如請求項1之用途，其中在第一淚點插塞遞送系統移除後及第二淚點插塞遞送系統插入該患者淚點之前投與該滴眼劑輔助組合物。
13. 如請求項1之用途，其中該眼內壓降低維持選自由以下組成之群之連續時間：長達約7天、長達約14天、長達約21天、長達約28天、長達約52天、長達約88天、及長達約105天。
14. 如請求項1之用途，其中該眼內壓降低維持至少約90天之連續時間。
15. 如請求項13或14之用途，其中該眼內壓降低至少約25%。
16. 如請求項1之用途，其中在開始投與拉坦前列素及滴眼劑輔助組合物後約1天該眼內壓降低至少10%。
17. 如請求項1之用途，其中該持續釋放調配物包含持續釋放基質。

18. 如請求項17之用途，其中該持續釋放基質係非生物可降解聚合物。
19. 如請求項18之用途，其中該非生物可降解聚合物包含聚矽氧(silicone)。
20. 如請求項1之用途，其中該淚點插塞遞送系統插入該患者至少一個淚點中。
21. 如請求項20之用途，其中該淚點插塞遞送系統插入該患者兩眼中各眼之一個淚點中。
22. 如請求項1之用途，其中該眼內壓係與高眼壓有關。
23. 如請求項1之用途，其中該眼內壓係與青光眼有關。
24. 如請求項23之用途，其中該青光眼係選自由以下組成之群：原發性開角型青光眼、閉角型青光眼、正常眼壓性青光眼及繼發性青光眼。
25. 一種拉坦前列素之用途，其用於製造治療高眼內壓之藥物，其中該拉坦前列素自淚點插塞遞送系統釋放至有需要之患者的眼中，其中該淚點插塞遞送系統插入該患者至少一個淚點中，其中該淚點插塞遞送系統包含一個含有約14微克拉坦前列素之持續釋放藥劑供應源，其中該淚點插塞遞送系統保持插入至少約90天，其中另外將滴眼劑輔助組合物投與至該患者眼中，其中投與該滴眼劑輔助組合物達約14天。
26. 如請求項25之用途，其中投與該滴眼劑輔助組合物約10天。
27. 如請求項25之用途，其中投與該滴眼劑輔助組合物約5

天。

28. 如請求項25之用途，其中該淚點插塞遞送系統包括一個腔構造為可容納呈藥芯形式之持續釋放藥劑供應源。
29. 一種拉坦前列素之用途，其用於製造治療有需要之個體青光眼之藥物，其中該拉坦前列素自淚點插塞遞送系統釋放至該個體眼中，其中該淚點插塞遞送系統包含插塞體及拉坦前列素插入體，其中該淚點插塞遞送系統以單一插入程序插入該個體之至少一個淚點中，其中該淚點插塞遞送系統向該個體提供拉坦前列素之持續釋放至少約90天，其中滴眼劑輔助組合物投與至該個體之對應眼中至少一次，其中該滴眼劑輔助組合物包含拉坦前列素。
30. 一種拉坦前列素之用途，其用於製造治療有需要之個體青光眼相關高眼內壓之藥物，其中該拉坦前列素自淚點插塞遞送系統釋放至該個體眼中，其中該淚點插塞遞送系統包含插塞體及拉坦前列素插入體，其中該淚點插塞遞送系統插入該個體之至少一個淚點中，其中滴眼劑輔助組合物投與至該個體眼中，其中該滴眼劑輔助組合物包含拉坦前列素，其中該淚點插塞遞送系統向該個體提供持續釋放拉坦前列素，其中拉坦前列素自該淚點插塞遞送系統之釋放及該滴眼劑輔助拉坦前列素組合物之投與一起導致該相關眼之眼內壓降低至少6 mm Hg。
31. 如請求項4之用途，其中該拉坦前列素在單滴之滴眼劑輔助組合物中之量為約1.5微克。

32. 一種套組，其包含一個含有如請求項1之淚點插塞遞送系統之第一容器、含有如請求項1之滴眼劑輔助組合物之第二容器、及使用說明。

八、圖式：

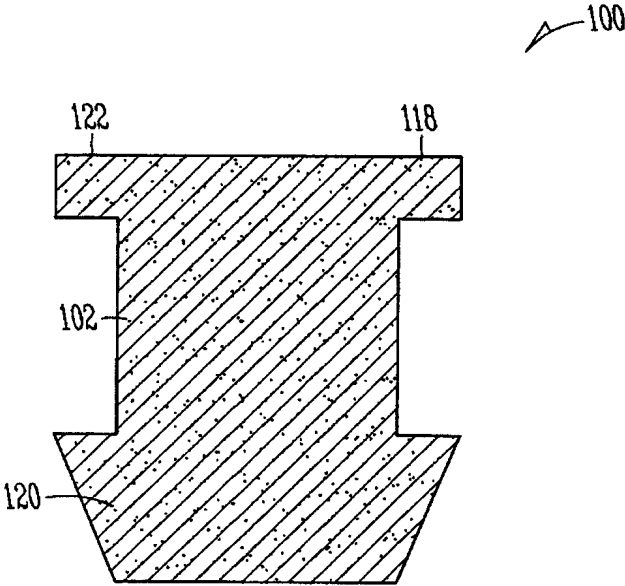


圖 1

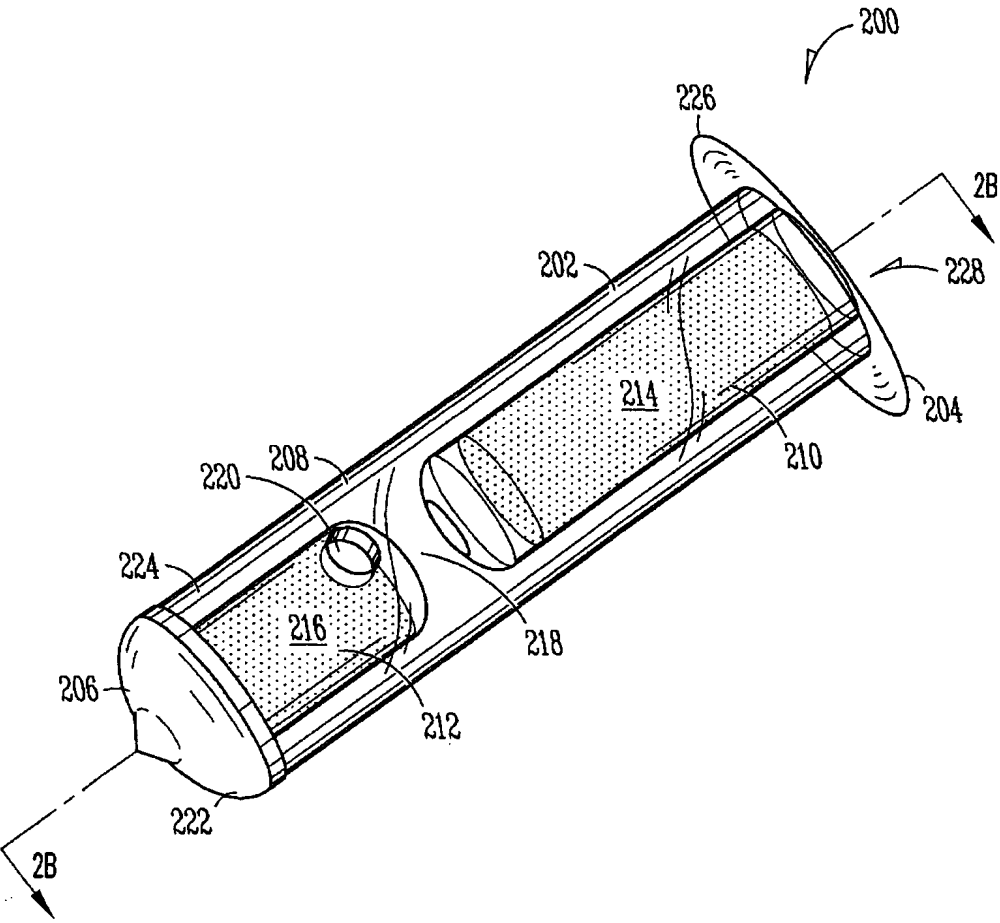


圖 2A

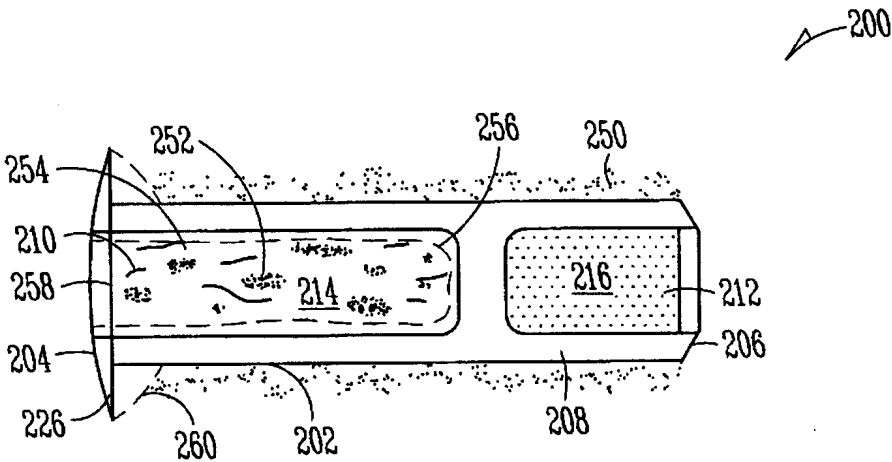


圖 2B

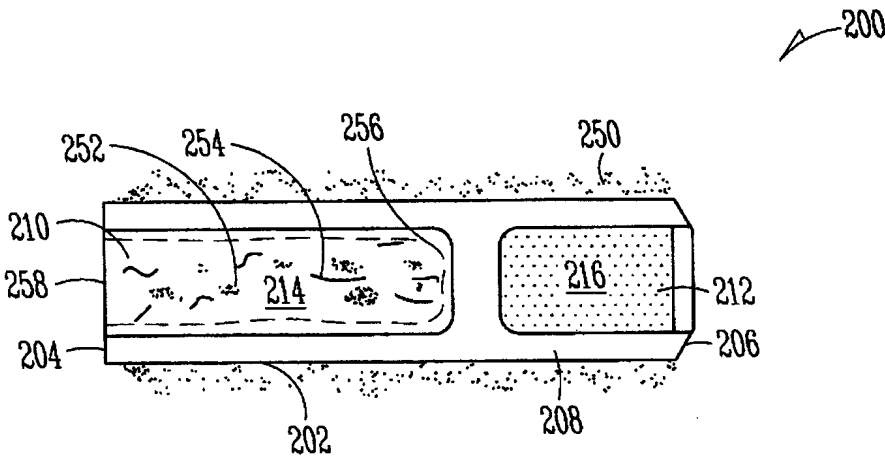


圖 2C

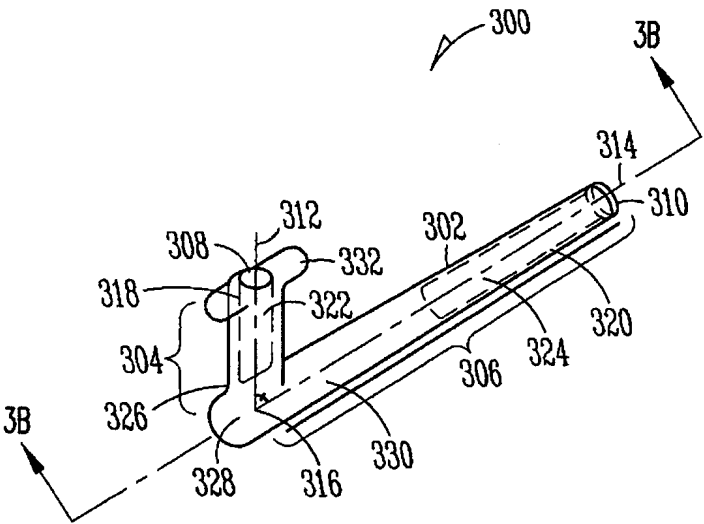


圖 3A

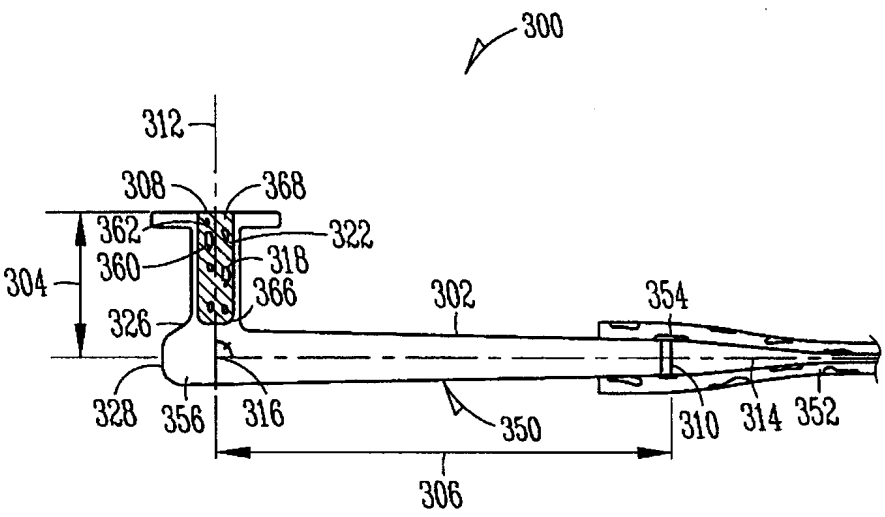


圖 3B

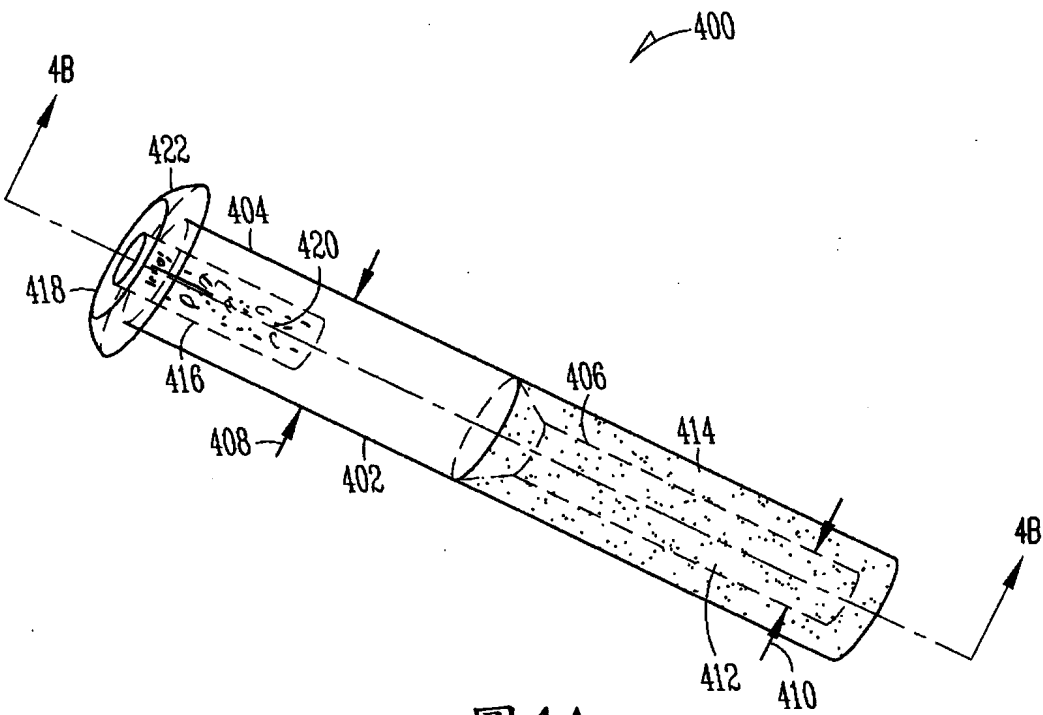


圖 4A

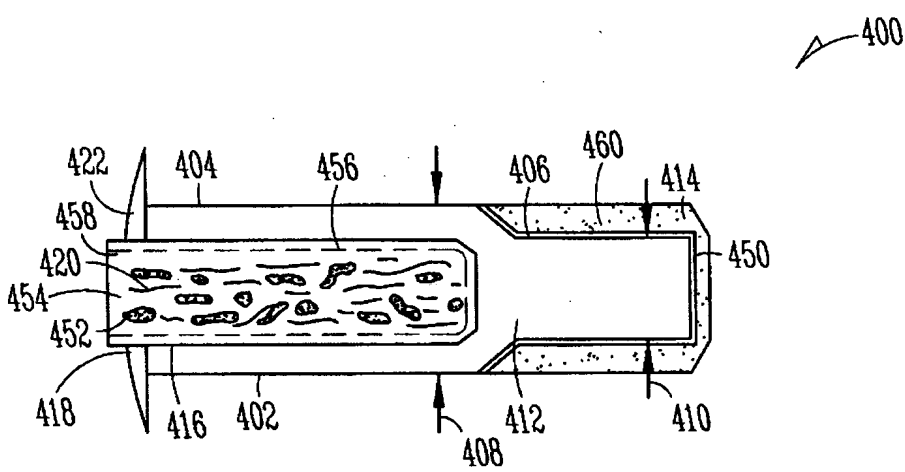


圖 4B

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	淚點插塞
102	插塞體
118	近端
120	藥物供給源
122	突出部

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

