



(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 201026300 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098143639

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl. : *A61F9/007 (2006.01)*

(30)優先權：2009/01/02 美國 61/142,242

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)
美國

(72)發明人：衛爾 艾倫 L WEINER, ALAN L. (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：2 共 22 頁

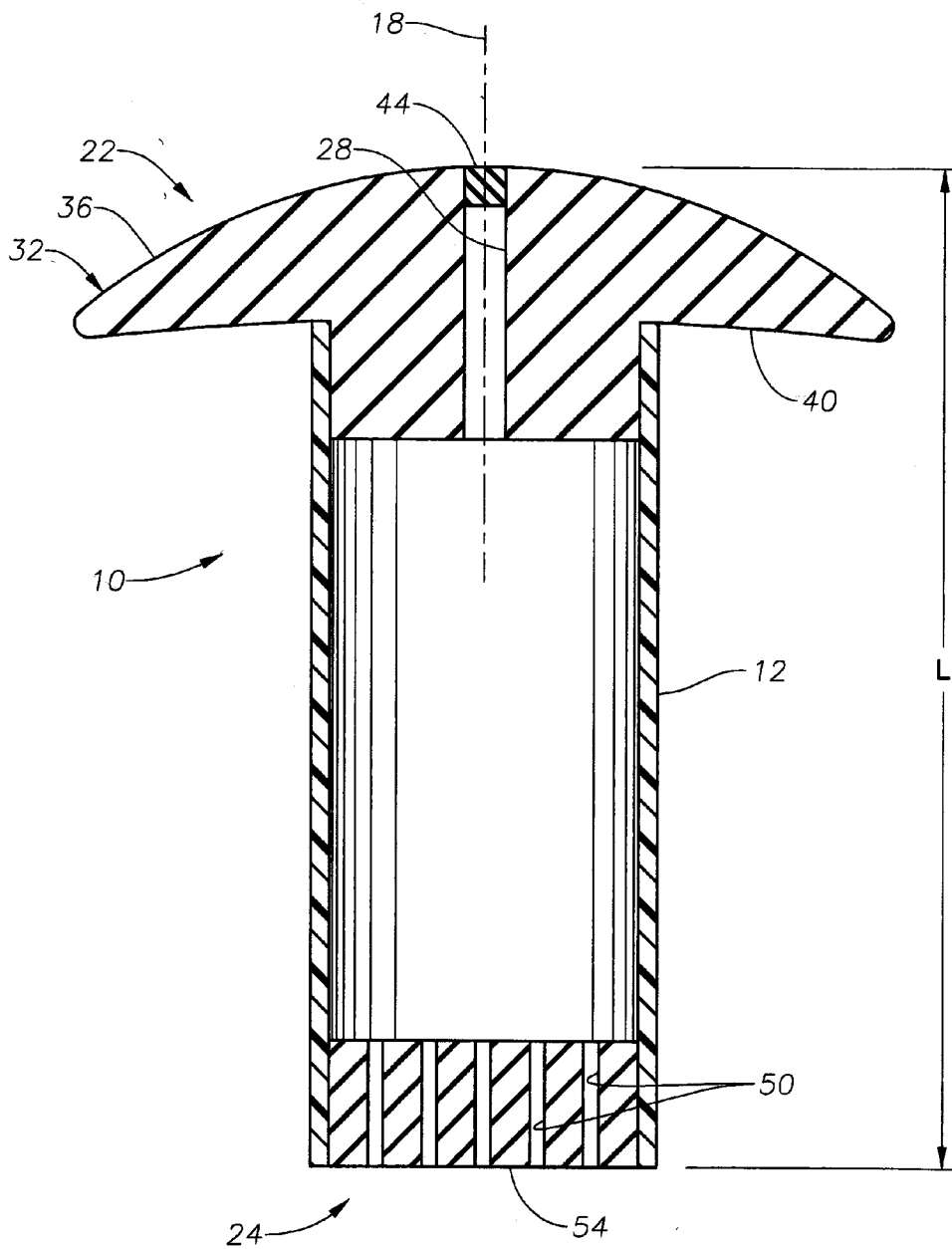
(54)名稱

原位可再充填眼科植入物

IN-SITU REFILLABLE OPHTHALMIC IMPLANT

(57)摘要

本發明係針對一種具有再充填埠口其係與一貯槽及一釋放控制機構連通之原位可再充填眼科植入物。本發明亦係關於形成及使用該眼科植入物之方法。較佳該控制釋放機構包括提供藥學眼科組成物，特別為治療劑之被動通過離開貯槽，經由開口及進入眼部的開口(多個開口)。





(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 201026300 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098143639

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl. : *A61F9/007 (2006.01)*

(30)優先權：2009/01/02 美國 61/142,242

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)
美國

(72)發明人：衛爾 艾倫 L WEINER, ALAN L. (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：2 共 22 頁

(54)名稱

原位可再充填眼科植入物

IN-SITU REFILLABLE OPHTHALMIC IMPLANT

(57)摘要

本發明係針對一種具有再充填埠口其係與一貯槽及一釋放控制機構連通之原位可再充填眼科植入物。本發明亦係關於形成及使用該眼科植入物之方法。較佳該控制釋放機構包括提供藥學眼科組成物，特別為治療劑之被動通過離開貯槽，經由開口及進入眼部的開口(多個開口)。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

參考相關申請案

本案遵照35 U.S.C. §119請求美國臨時專利申請案第61/142,242號，申請日2009年1月2日之優先權，該案全文揭示係以引用方式併入此處。

發明領域

本發明係關於一種具有一再充填埠口及一釋放控制機構之原位可再充填眼科植入物。本發明亦係關於形成及使用該眼科植入物之方法。

【先前技術】

發明背景

對多種眼部疾病諸如青光眼、老化相關之黃斑部退化、續發性白內障或其它，經常期望提供治療劑至眼睛內部特定位置且長時間(例如數週、數月或甚至數年)提供該等治療劑。眼科植入物提供藉此方式提供治療劑之至少一種機制。如此，藥學產業顯著致力於研究發展此等植入物。

核發給Weiner等人之美國專利案第5,466,233號，說明一種具有一桿部及一頭部之一圖釘形裝置。該桿部包括一可透性膜形成一腔室，該腔室係以液體藥物充填而經由通過該可透性膜遞送至眼睛。

核發給Ogura等人之美國專利案第5,707,643號說明一種鞏膜栓塞物，其具有至少一部分係由乳酸單元與乙醇酸單元之乳酸共聚物所形成且含有藥物。栓塞物之材料為可

生物分解俾允許藥物隨著時間之經過而徐緩釋放。

核發給Santini, Jr等人之美國專利案第6,976,982號說明適合施用至眼睛表面及設計來控制式釋放治療劑至眼睛之可撓性微晶片裝置。

雖然於眼科植入物領域已經有多項進展，但習知延長釋放眼科植入物仍有多項不良缺點。此等缺點之一個實例，多種習知眼科植入物當植入眼睛內部時只含有特定量之治療劑，而當該治療劑數量已經遞送之時必須更換。此等缺點之另一實例，多種習知眼科植入物缺乏控制隨著時間之經過釋放藥物數量之可靠機制，或習知眼科植入物可能包括太過複雜的用於控制藥物釋放的機制。又另一個缺點實例，多種習知眼科植入物缺乏將治療劑遞送入眼球表面實質下方位置的能力。

綜上所述，本發明提供一種眼科植入物及一種施用及/或使用該植入物之方法，此處該植入物及/或方法克服與習知眼科植入物相關聯之前述缺點或其它常見缺點中之一者或多者。

【發明內容】

發明概要

本發明係針對一種原位可再充填眼科植入物。該植入物典型包括一本體部、一充填部及一釋放控制機構。該本體部界定適合用於接納包括治療劑之藥學組成物之一貯槽。該充填部界定與該貯槽做流體連通之一充填埠口，俾允許該藥學組成物重複位於該貯槽內部。該釋放控制機構

包括適合用於經歷長時間週期提供藥學組成物之控制式被動釋放入眼部之至少一個開口。當該植入物施用於眼部時，該釋放控制機構典型係位於眼睛內部(例如眼睛玻璃體)，及該充填部係位置相鄰於眼睛之鞏膜或角膜，使得該充填埠口維持可由眼睛玻璃體外部接取，同時也可能有鞏膜、角膜或二者外部接取。

植入物包括多種額外或替代組件或特徵結構，且可以多種額外或其它組態為特徵。本體部、充填部或其組合可界定當該植入物施用於眼球時或於鞏膜上方之一接觸表面。該釋放控制機構之至少一個開口也包括多個開口，其中該等多個開口之尺寸係可作動該治療劑之控制式釋放。釋放控制機構也包括一門，該門可藉遙控開合來提供治療劑之釋放於玻璃體。控制釋放機構包含一矽碟，至少一個或多個開口延伸穿通該矽碟。本體部可模塑套於該控制釋放機構上。充填部可包括與該埠口相關聯之一隔膜，該隔膜可藉一針頭或其它細長注射裝置刺穿來允許透過該注射裝置充填貯槽，於針頭拔除之後該隔膜也可自行密封。充填部可包括一蓋部，當該植入物植入時，該蓋部係位於結膜下方而於鞏膜上。

圖式簡單說明

第1圖為根據本發明之眼科植入物實例之側視圖；及

第2圖為第1圖之眼科植入物實例施用至個體眼球之透視圖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明係針對提供一種眼科植入物及植入及/或使用該植入物之方法。該植入物典型包括一本體部，其係界定適合用於接納藥學組成物之一貯槽。該植入物也典型包括一充填部，其將允許植入物貯槽初步以該藥學組成物填充，典型地也將允許於該植入物已經植入於眼部之後，該植入物貯槽可被再充填。典型地植入物也包括一釋放控制機構，其可可靠地控制藥學組成物釋放入眼部之數量。

參考第1圖及第2圖，示例顯示根據本發明之原位可再充填眼科植入物10之一實例。該植入物10係示例顯示為包括一本體部12，其界定於該植入物10內部之一貯槽14。於該具體實施例中，植入物10通常係以軸線18為中心呈對稱，軸線18係順著植入物10、本體部12或二者之長度(L)延伸。

充填部22係含括於植入物10之長度(L)之一端，及釋放控制機構24係含括於植入物10之長度(L)之相對端。充填部22係示例顯示為具有一埠口28，其適合用於協助接納藥學組成物之植入物10之貯槽14內部。充填部22也顯示為包括一蓋32，本體部12可由該蓋32伸出。

蓋32可與本體部12一體成形且由相同材料製成。但於該具體實施例中，蓋32係由與本體部12分開之材料製成且係附接至本體部12。蓋32可使用多種扣接機構中之任一者而附接至本體部12，但較佳涉及部分延伸入本體部12之蓋32之一部分或延伸出本體部12外部之蓋32之一部分干涉嵌

合。

於較佳具體實施例中，蓋32係由與人眼可生物相容性之相對軟性材料(例如聚合材料)製成。較佳材料之實例包括但非限於聚矽氧、聚對二甲苯、丙烯酸系材料等。於該具體實施例中，埠口28係取中延伸穿通蓋32，及蓋32為環繞該埠口28之環形。

充填部22之蓋32包括一外表面，該外表面係設計為於植入物10經手術施用於眼部後，該外表面36係位在包括眼睛玻璃體、眼睛鞏膜或二者之眼球外部且面向外。外表面36大致上顯示為凸面形。較佳當使用時，蓋32之凸面表面及材料可協助於允許植入物10駐在於眼睛內部之期望位置而未造成顯著刺激或不適。

充填部22之蓋32也顯示為包括一接觸表面40，其係設計為於植入物10已經施用於眼部後接觸鞏膜或結膜。於較佳實施例中，接觸表面40可略微凸面，因而更佳配合容納鞏膜或結膜。於一特定實施例中，蓋32、充填部22或二者係位於邊緣上方或接近邊緣之眼睛平面部內部或上方。

一接取元件44典型地係關聯埠口28用以選擇性約束流體通過埠口28的移動。接取元件44可為活動式插銷、門、閥門或其它此種元件。於一個較佳實施例中，接取元件44為隔膜，該隔膜藉針頭或其它遞送裝置刺穿可被開啟，但於該針頭或其它遞送裝置由隔膜拔除之後，將關閉而再度限制流體的流動。於此種實施例中，預期蓋32及接取元件44(亦即隔膜)可一體成形為相同材料之單一部件。於此種實

施例中，理想上可使用聚矽氧(例如非核心聚矽氧)、聚對二甲苯或其它材料，及蓋32之薄部係用作為隔膜44。較佳，針頭或其它裝置可延伸貫穿此等材料，而於針頭或其它裝置拔除後，由針頭所形成之任何開口典型地將自行閉合及/或自行密封。

本體部12係示例顯示為環形且更特別為圓柱形用以界限貯槽14。本體部12可由與人眼部生物上可相容之多種材料(例如聚合物材料或金屬材料)製成。適當材料實例包括但非限於聚對二甲苯。聚醚醚酮(PEEK)、聚乙烯、聚醯亞胺、乙烯乙酸乙烯酯、丙烯酸系聚合物、其組合等。

控制釋放機構24典型包括材料(例如含有治療劑之流體)可通過其中之一個或多個開口50。使用多個開口50通常為較佳，典型至少有3個，更典型至少6個及又更典型至少10個開口，典型不多於1000個，更典型不多於200個及又更典型不多於50個開口。

較佳控制釋放機構24可配置用於供材料被動通過開口50。如此，流經開口50係藉由自然擴散機轉及/或平衡機轉所產生或所驅動。控制釋放機構可由或主要由開口50及延伸通過該等開口之材料所組成。另外，控制釋放機構24可包括機械機構用以選擇性抑制或允許材料之被動通過開口50。此等機構之實例包括閥門或門，其可選擇性地或甚至遙控地(例如透過射頻傳訊)開閉來分別允許或遏止材料之通過開口50。如此處使用，開閉等詞當述及控制釋放機構時包括部分及完全開啟或閉合。此外，預期可採用該機構

之部分開啟或閉合來進一步控制通過開口50之流體擴散量或移動量，藉此進一步控制藥學組成物之遞送入眼部。

典型地，允許材料特別為眼科藥學組成物及水性體液流體自由流動及/或擴散進出貯槽14，開口50之尺寸係協助控制流動及/或擴散進出貯槽14之速率。開口50特別為被動系統具有控制材料特別為治療劑流出貯槽及流入眼睛之速率之截面積。該截面積典型至少為8平方微米，更典型至少為15平方微米及又更典型至少為50平方微米。該截面積也典型為不大於4000平方微米，更典型不大於2000平方微米，及又更典型不大於500平方微米。如此處使用，開口之截面積為任何開口之截面積，其中該開口之外周邊係由該控制釋放機構材料所界限，及其中為了流體通過該開口而流進或流出貯槽14，也必須通過該截面積。

於該具體實施例中，控制釋放機構24為開口50延伸穿通之一板54。該板54具有實質上平行之相對表面，開口50延伸穿通該等表面。於所示實施例中，開口50形狀為圓柱體，但也允許其它形狀。開口50典型具有至少約0.2微米，更典型至少約2微米及又更典型至少約8微米之直徑。所顯示之開口直徑也典型係不大於約100微米，又更典型不大於40微米，及又更典型不大於約25微米。雖然了解通常期望於板54表面上之開口50為均勻分布，但開口50之其它非均勻分布亦屬可能。板之適當厚度典型至少約為0.05毫米，更典型至少約為0.08毫米及典型不大於0.5毫米及更典型不大於0.3毫米。

於所示具體實施例中，植入物10之長度(L)典型係小於約15毫米，更典型小於10毫米及又更典型小於8毫米。又於該具體實施例中，植入物10之本體部12之外部直徑典型係小於7毫米，更典型小於4毫米及又更典型小於2.5毫米。植入物之長度典型夠短，因而不會干擾眼睛的視覺或視野。

控制釋放機構24及特別為板54可由多種材料諸如金屬或聚合材料製成。但於較佳實施例中，係由可蝕刻材料諸如矽製成，該可蝕刻材料允許開口50被蝕刻至該材料。

控制釋放機構24及特別為板54可使用干涉嵌合或其它扣接技術而附接至植入物10之本體部12。於一較佳實施例中，本體部12係模塑套於板54上用以將板54附接至本體部12。其它適當扣接技術涉及使用密封件、黏著劑、扣件、特殊設計之附接件等。進一步預期本體部12及控制釋放機構24可由相同材料一體成形。

用於植入，植入物10典型係插入眼睛之手術切口。一旦植入時，植入物10可使用縫線或其它機制固定定位。另外或此外，預期植入物10之本體部12或其它部分可成形來協助將植入物10於眼睛內部維持定位。舉個實例，本體部12可具有螺旋組態因而本體部12本身實質上維持植入物10於眼睛內部定位。此種螺旋組態之一個實例係示例顯示於核發給Varner等人之美國專利案第6,719,750號，該案以引用方式完整併入此處用於全部目的。

大致上，植入物10可位在眼睛內部之多個位置。於一個較佳實施例中，植入物10經手術放置使得本體部12係延

伸入眼睛之玻璃體，及充填部22特別為蓋，係位在於眼睛結膜與眼睛玻璃體間。於高度較佳實施例中，蓋22係位在眼睛結膜下方，蓋22之表面40係接觸眼睛鞏膜及本體部12係延伸穿通鞏膜進入眼睛內部。

提供於植入物10內部之藥學組成物典型包括治療劑及該劑可提供於或可未提供於藥學載媒劑內部。本發明之治療劑可以多種形式於植入物內部提供，當使用時可提供有多種不同的藥學載媒劑(例如單獨為水或組合額外成分)。於植入物內部之該藥劑可為固體、半固體或液體。舉個實例，治療劑可呈固體而提供於液體(例如水性)懸浮液內。舉另一個實例，治療劑可呈油提供而絲毫未含任何載媒劑。

通常較佳藥學組成物可使用注射器注射。如此，即使當治療劑可為完全或實質上完全固體(例如懸浮的固體)時，較佳藥學組成物可為液體或半固體。於植入物10之嵌入眼睛內部之前及/或植入物10嵌入眼睛內部之後，此種液體組成物或半固體組成物可使用注射器而注射入植入物10。

本發明可能之眼科治療劑之非限制性實例包括：抗青光眼劑；抗血管新生劑；抗感染劑；抗炎劑；生長因子；免疫抑制劑；及抗過敏劑。抗青光眼劑包括 β -阻斷劑諸如貝塔索羅(betaxolol)及左貝塔索羅(levobetaxolol)；碳酸酐酶抑制劑，諸如秉佐拉麥(brinzolamide)及朵左拉麥(dorzolamide)；前列腺素類諸如查芙波(travoprost)、比瑪托波(bimatoprost)、及拉塔諾波(latanoprost)；擬血清素類；

葯毒鹼類；擬多巴胺激動劑。抗血管新生劑包括乙酸阿尼可泰(anecortave)(利坦(RETAANE)，德州佛沃司，愛爾康實驗室公司(Alcon Laboratories, Inc.))及受體酪胺酸激酶抑制劑(RTKi)。抗炎劑包括非類固醇抗炎劑及類固醇抗炎劑諸如崔安喜隆(triamcinolone)亞提奈(actinide)、蘇波芬(suprofen)、迪克菲奈(diclofenac)、奇托羅萊(ketorolac)、尼帕菲奈(nepafenac)、瑞米索隆(rimexolone)、及四氫皮質醇(tetrahydrocortisol)。生長因子包括EGF或VEGF。抗過敏劑包括歐洛帕塔定(olopatadine)及愛皮納斯汀(epinastine)。眼科藥物可以藥學上可接受之鹽形式存在。

較佳植入物10之開口50可作為用於隨著時間之經過控制藥學組成物特別為治療劑之釋放之簡單機制。於較佳實施例中，植入物10包括開口50，其尺寸係包含前文討論之截面積。於此種實施例中，開口50可操作來釋放植入物10內部之治療劑數量之至少50%，更典型至少80%及又更典型至少90%經歷至少48小時，更典型至少7日及又更典型至少60日但不多於5年，典型不多於1年及又更典型不多於6個月之一段時間。

藥學組成物包括治療劑之初始數量係於植入物10之組裝期間或隨後置放於貯槽14內部。用於植入物10之再充填，使用諸如注射器之裝置來將針頭延伸貫穿接取元件44、埠口28或二者，及將該藥學組成物推送入貯槽14內部。為了協助再充填，期望使用一種裝置(例如注射器)來由貯槽14抽吸材料(例如水性體液液體)及另一個裝置(例如注射器)

來隨後推送藥學組成物進入貯槽14內部。另外，單一注射器裝置可製作成同時由貯槽14抽吸流體同時以藥學眼科組成物置換流體。

前文引述之參考文獻之全體內容皆以引用方式併入此處用於全部目的。進一步，當數量、濃度或其它參數值係以範圍、較佳範圍、或上限較佳值及下限較佳值之表單提供時，須了解特別揭示由任一對任何上限範圍或較佳值及任何下限範圍或較佳值所形成之全部範圍，而與該等範圍是否分開揭示無關。除非另行陳述，否則當於此處引述一數值範圍時，該範圍意圖包括其端點，於該範圍內部之全部整數及分數。但當界定一範圍時絕非意圖將本發明之範圍限於所引述之特定數值。

其它本發明之實施例對熟諳技藝人士有考慮本說明書及此處揭示之本發明之實務將更為彰顯。預期本說明書及實例僅視為舉例說明之用，本發明之範圍及精髓係由如下申請專利範圍及其相當物指示。

【圖式簡單說明】

第1圖為根據本發明之眼科植入物實例之側視圖；及

第2圖為第1圖之眼科植入物實例施用至個體眼球之透視圖。

【主要元件符號說明】

10...原位可再充填眼科植入物、植入物	14...貯槽
12...本體部	18...軸線
	22...充填部

24...釋放控制機構、控制釋放機構	40...接觸面
28...埠口	44...接取元件
32...蓋	50...開口
36...外表面	54...板
	L...長度

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98143639

※申請日：98.12.18

※IPC 分類：

A61F9/007

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

原位可再充填眼科植入物

IN-SITU REFILLABLE OPHTHALMIC IMPLANT

二、中文發明摘要：

本發明係針對一種具有再充填埠口其係與一貯槽及一釋放控制機構連通之原位可再充填眼科植入物。本發明亦係關於形成及使用該眼科植入物之方法。較佳該控制釋放機構包括提供藥學眼科組成物，特別為治療劑之被動通過離開貯槽，經由開口及進入眼部的開口(多個開口)。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to an in-situ refillable ophthalmic implant having a refill port in communication with a reservoir and a release control mechanism. The present invention also relates to methods of forming and using the ophthalmic implant. Preferably, the control release mechanism include opening[s] providing for passive passage of pharmaceutical ophthalmic composition, particularly therapeutic agent, out of the reservoir, through the opening[s] and into the eye.

七、申請專利範圍：

1. 一種原位可再充填眼科植入物，包含：

界定一貯槽之一本體部；

界定一充填埠口之一充填部，該充填埠口係與該貯槽做流體連通，以使得一藥學組成物重複地位於該貯槽內部，該藥學組成物包括一治療劑；

具有至少一個開口之一釋放控制機構，該機構係適合提供該藥學組成物於延長時間週期上之控制式被動釋放入眼部；

其中當該植入物施用於眼部時，該釋放控制機構係位於該眼部內部，及該充填部係位於該眼睛玻璃體外側相鄰於該眼睛鞏膜，使得該充填部於眼睛玻璃體外側維持可接取。

2. 如申請專利範圍第1項之植入物，其中該本體部、該充填部或其組合物界定一接觸面，當該植入物施用於眼部時該接觸面係位於鞏膜上方。

3. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該釋放控制機構之至少一個開口包括多個開口及其中該等多個開口之尺寸係可執行該治療劑之控制式釋放。

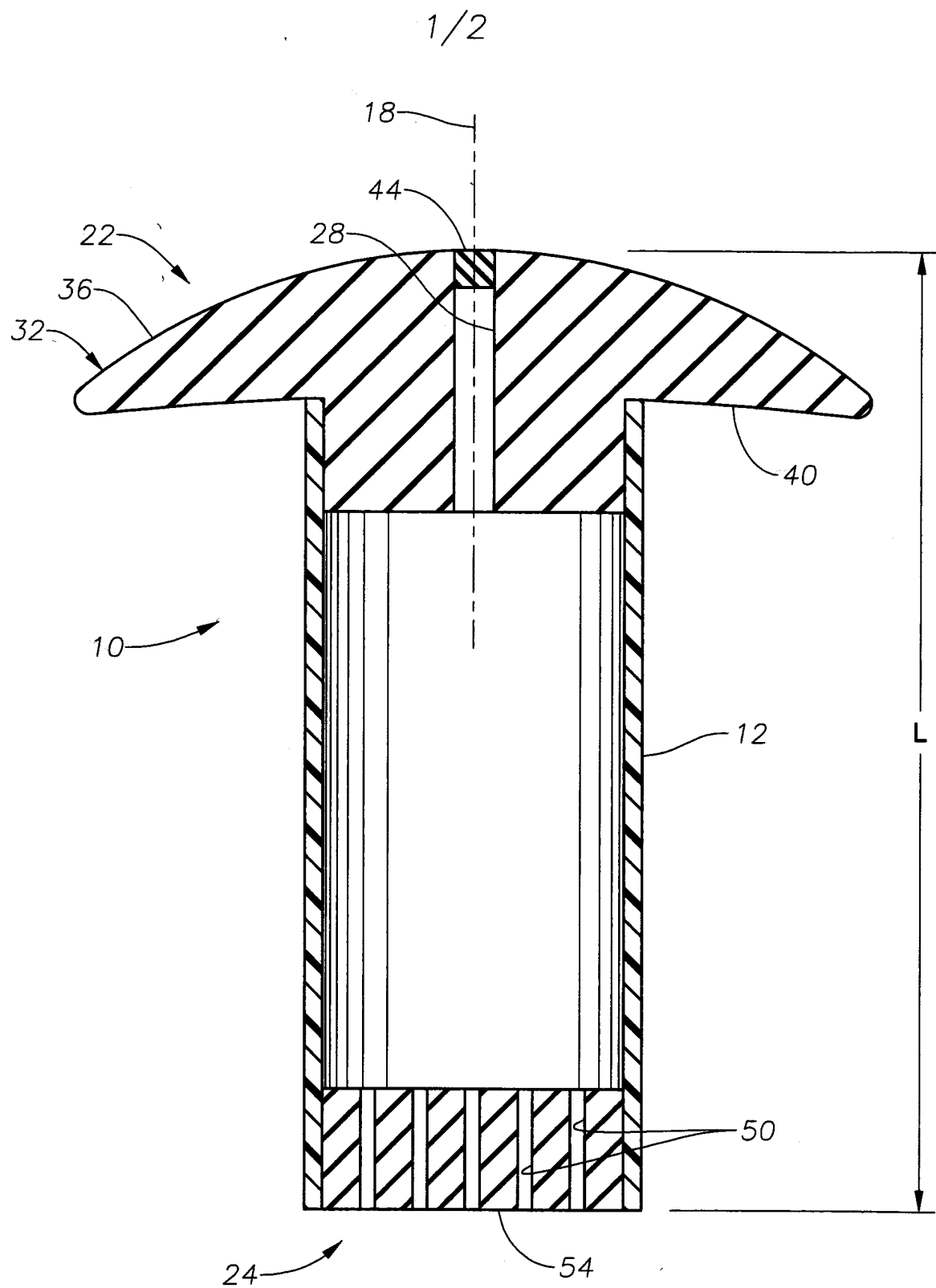
4. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該釋放控制機構包括一門，該門可經遠端式地開啟及閉合來提供治療劑之釋放入玻璃體。

5. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該本體部為細長，具有一第一端與一第二端相對，該充填部係位於該

第一端及該釋放控制機構係位於該第二端。

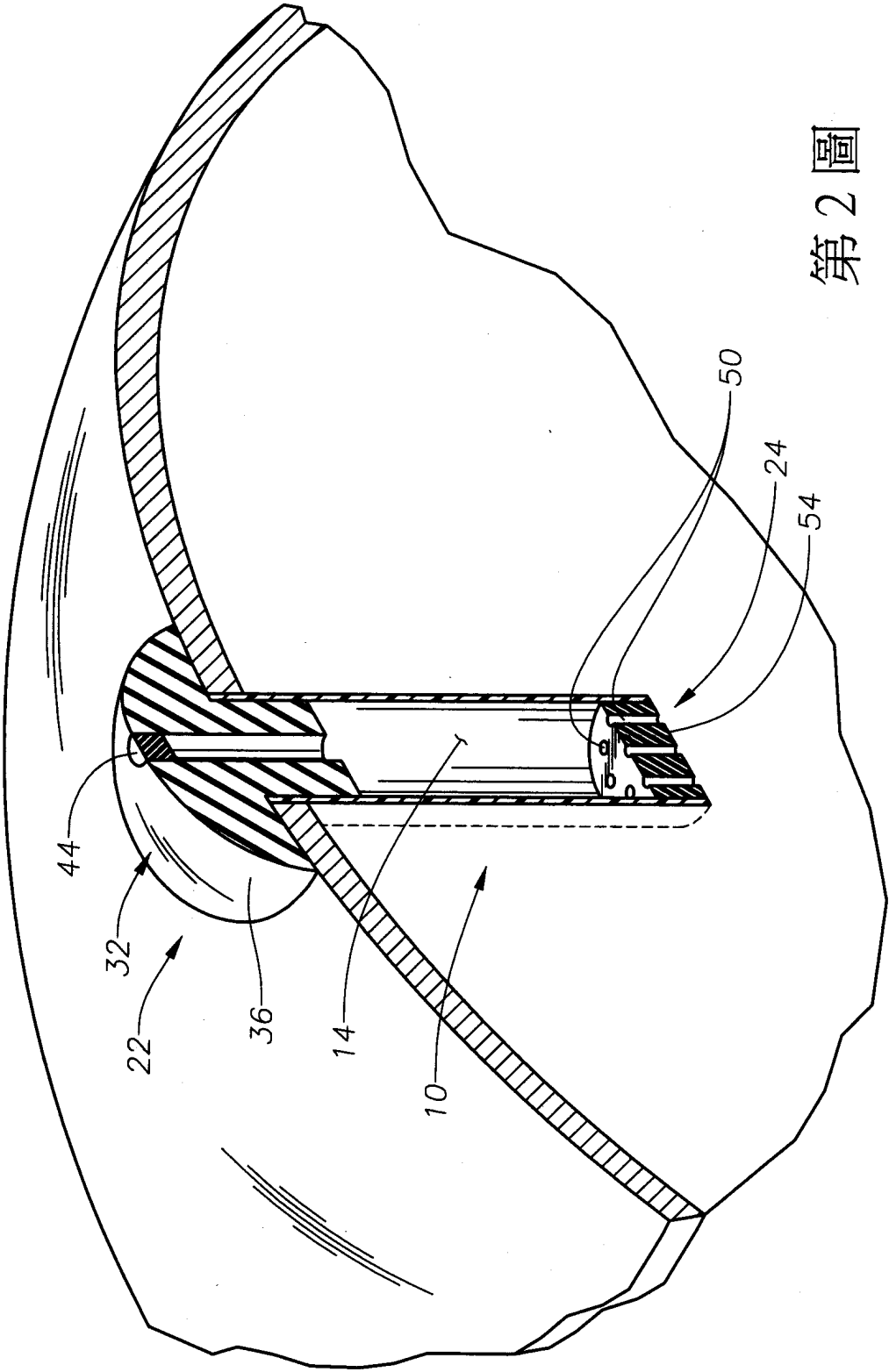
6. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該治療劑係減低眼睛內部之眼內壓。
7. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該控制釋放機構包括有至少一個開口延伸穿通之一矽碟。
8. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該本體部係模塑套於該控制釋放機構上。
9. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該本體部、該充填部或二者係由聚合材料製成。
10. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，進一步包含位於該埠口內部之一活動式插銷。
11. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，進一步包含與該埠口相關聯之一隔膜，該隔膜可藉一針頭或其它細長注射裝置刺穿俾允許藉由此等注射裝置充填該貯槽。
12. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中當植入時該植入物之一蓋部係位於結膜下方及位在鞏膜上。
13. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中當植入時，該釋放控制機構係位於該眼睛之玻璃體內部。
14. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該至少一個開口或該等多個開口各自具有至少為8平方微米但不大於4000平方微米之截面積。
15. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該至少一個開口或該等多個開口各自具有至少為15平方微米但不大於2000平方微米之截面積。

16. 如申請專利範圍第1或2項之植入物，其中該植入物係以手術方式植入於眼睛內部，及該貯槽係於該植入物之植入後被提供有一藥學組成物。



第 1 圖

第2圖



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：

10...原位可再充填眼科植入物、植入物	36...外表面
12...本體部	40...接觸表面
18...軸線	44...接取元件
22...充填部	50...開口
24...釋放控制機構、控制釋放機構	54...板
28...埠口	L...長度
32...蓋	

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：