202400143

(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 202400143 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112109028 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/404 (2006.01)* *A61K9/00 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01) *A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2022/03/11 美國 63/318,823
2022/03/17 美國 63/320,984
2022/05/13 美國 63/341,456
2022/07/18 美國 63/390,051

(71)申請人：美商視點製藥有限公司 (美國) EYEPOINT PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：薩姆 賽德 SAIM, SAID (US)；帕格吉亞里諾 達里歐 PAGGIARINO, DARIO (US)；杜爾哈姆 歐文 N DURHAM, OWEN N. (US)；勒克 南西 LURKER, NANCY (US)；杜克 杰 S DUKER, JAY S. (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：160 項 圖式數：34 共 186 頁

(54)名稱

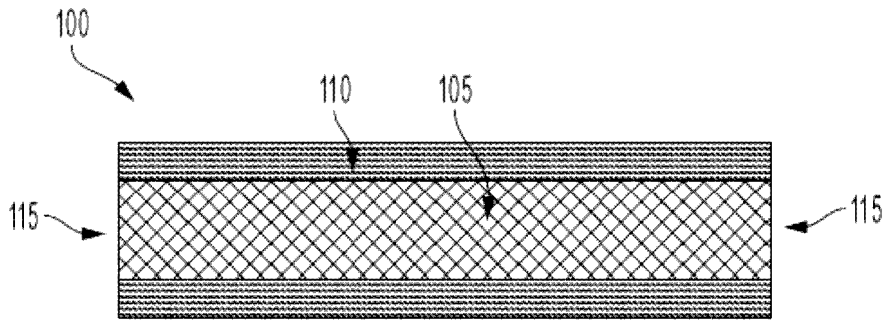
用於治療眼睛病況之持續給藥方案

(57)摘要

本發明係關於在個體之眼睛中持續給藥眼部藥物遞送插入物以提供所需藥物量及/或所需藥物釋放速率用於治療該眼睛之病況。釋放速率及藥物量可基於插入物之數目、插入頻率及插入物之組成來調適。

This invention relates to continuous dosing of ocular drug delivery inserts in the eye of a subject to provide a desired amount of drug and/or desired rate of drug release for treatment of a condition of the eye. Release rates and drug amounts can be tailored based on number of inserts, frequency of insertion, and composition of the inserts.

指定代表圖：



【圖1】

符號簡單說明：

100:插入物

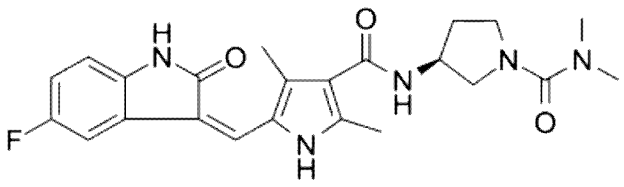
105:固體基質核心

110:塗層

115:遞送埠

特徵化學式：

TW 202400143 A



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療眼睛病況之持續給藥方案

【英文發明名稱】

CONTINUOUS DOSING REGIMEN FOR TREATMENT OF A CONDITION OF THE EYE

【中文】

本發明係關於在個體之眼睛中持續給藥眼部藥物遞送插入物以提供所需藥物量及/或所需藥物釋放速率用於治療該眼睛之病況。釋放速率及藥物量可基於插入物之數目、插入頻率及插入物之組成來調適。

【英文】

This invention relates to continuous dosing of ocular drug delivery inserts in the eye of a subject to provide a desired amount of drug and/or desired rate of drug release for treatment of a condition of the eye. Release rates and drug amounts can be tailored based on number of inserts, frequency of insertion, and composition of the inserts.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

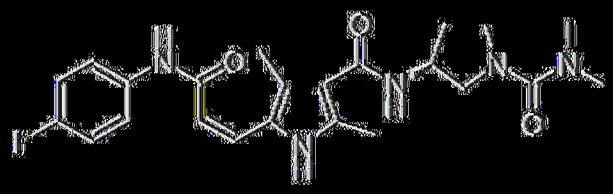
100: 插入物

105: 固體基質核心

110: 塗層

115: 遞送埠

[特徵化學式]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療眼睛病況之持續給藥方案

【英文發明名稱】

CONTINUOUS DOSING REGIMEN FOR TREATMENT OF A CONDITION OF THE EYE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】年齡相關之黃斑變性(「Age-related macular degeneration；AMD」)為全世界失明之主要原因。AMD造成由黃斑中之變性及/或新生血管性變化引起之中心視覺的進行性喪失，黃斑為視網膜中心內之特定區域。一般而言，黃斑變性可產生視覺之緩慢或急劇喪失。估計AMD幾乎影響全世界2億人，其中晚期AMD幾乎影響1100萬人。

【0002】存在兩種形式之AMD：乾性AMD及濕性AMD。通常，AMD以特徵在於玻璃膜疣之形成之乾性AMD開始，該玻璃膜疣為視網膜色素上皮與下層脈絡膜之間的黃斑中的黃色斑塊樣沈積物。乾性AMD可進展為濕性AMD。

【0003】乾性黃斑變性比濕性AMD更常見，其中約90%之AMD患者經診斷患有乾性AMD。AMD之乾性形式可由黃斑組織之老化及薄化、黃斑中之色素沈積或兩種過程之組合引起。

【0004】該疾病之濕性形式通常引起更嚴重的視覺喪失。濕性AMD之特徵在於脈絡膜中新血管之形成(脈絡膜新生血管)、黃斑萎縮(地圖狀萎縮)及視力喪失。在濕性AMD之情況下，視網膜下方新血管生長且洩漏

血液及流體。此洩漏引起視網膜細胞死亡且在中心視覺產生盲點。

【0005】 人可在一隻眼睛中患有AMD，或可在兩隻眼睛中患有AMD，但各眼睛中之AMD可處於不同階段。濕性AMD通常首先出現在一隻眼睛中，稱為單側濕性AMD。在一隻眼睛中患有濕性AMD的患者在其對側眼中具有罹患脈絡膜新生血管之顯著風險。包括在治療開始之後至少三年隨訪的用抗血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor；VEGF)療法治療之患有單側濕性AMD之患者的回溯性研究發現，在38%之此等患者中，在第一隻眼睛中之濕性AMD發病之後的三年窗口內發生對側眼轉化。

【0006】 存在一些濕性AMD之治療，但現有治療不方便或具有顯著不良作用，且其並不治癒濕性AMD。此外，目前不存在預防濕性AMD之藥物。

【發明內容】

【0007】 根據本發明之各種實施例且在廣泛實驗之後，本發明人已發明一種包含活性醫藥成分(active pharmaceutical ingredient；API)及生物可侵蝕性聚合物的新穎生物可侵蝕性藥物遞送插入物，及使用此插入物之方法。此插入物尤其適用於向眼睛局部遞送有效量之API。另外，插入物提供API之持續釋放。在一些態樣中，插入物提供API之持續釋放的時段幾乎與插入物在眼中完全分解所需之時段同步。

【0008】 此等插入物可經眼內，例如玻璃體內、脈絡膜上、前房內或結膜下投與。舉例而言，插入物可經由針頭或插管置放以用於玻璃體內注射。因此，在某些態樣中，本發明係關於一種藥物遞送插入物，其可遞送有效眼內濃度之API，同時遞送低全身性濃度之API，以降低毒性風險

或其他非所需副作用。

【0009】 因此，在一些態樣中，本發明提供一種藉由投與一或多種眼部藥物遞送插入物來預防或治療眼部病況之方法。

【0010】 在一些實施例中，本發明提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量(loading dose)之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼(vorolanib)或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解(erosion)至少20%；在自負載劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0011】 在另外的實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；在負載劑量注射之後約15天至約365天，向眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包

含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0012】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中維持劑量係在自先前接受之劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前注射。

【0013】 在另外實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可

接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且其中維持劑量係在先前接受之劑量之注射之後約15天至約365天注射。

【0014】 本文亦提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，在自負載劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之前，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0015】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，在負載劑量注射約15天至約365天之後，向眼睛注射

維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0016】 在另外實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中維持劑量係在自先前接受之劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前注射。

【0017】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微

克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種先前包含固體基質核心之眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且其中維持劑量係在先前接受之劑量之注射之後約15天至約365天注射。

【0018】 本發明亦提供一種治療後眼部病況之方法，其包含以下步驟：(a)向人類個體之眼睛注射第一負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；(b)在第一負載劑量注射之後約15天至約60天，向眼睛注射第二負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；及(c)在自第二負載劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150

微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼。

【0019】 在其他態樣中，本發明提供一種治療後眼部病況之方法，其包含以下步驟：(a)向人類個體之眼睛注射第一負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；(b)在第一負載劑量注射之後約15天至約60天，向眼睛注射第二負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；及(c)在第二負載劑量注射之後約30天至約270天，向眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼。

【0020】 在一些實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，及/或各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0021】 在一些實施例中，後眼部病況係選自濕性AMD、糖尿病性

視網膜病變(diabetic retinopathy；DR)、視網膜靜脈阻塞(retinal vein occlusion；RVO)及糖尿病性黃斑水腫(diabetic macular edema；DME)。在一些實施例中，DR為非增生性糖尿病性視網膜病變(nonproliferative diabetic retinopathy；NPDR)。

【0022】 在一些實施例中，向其中在基線時CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向其中在投與插入物當天CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0023】 在其他實施例中，向其中在基線時CST為500 μm或更小、400 μm或更小、350或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在又其他實施例中，向其中在投與當天CST為500 μm或更小、400 μm或更小、350 μm或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0024】 舉例而言，眼睛中之CST在基線時為350 μm或更小，向該眼睛中投與眼部藥物遞送插入物。替代地，眼睛中之CST在投與當天為350 μm或更小，向該眼睛中投與眼部藥物遞送插入物。

【0025】 本發明亦提供一種治療有需要之眼睛中之後眼部病況的方法，其包含在第一時間點向眼睛投與抑制VEGF受體之活化的藥劑，諸如VEGF配體、VEGF抑制劑或抗VEGF (誘導治療)，且在第二時間點向眼睛投與包含沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的眼部藥物遞送插入物(維持治療，以維持誘導治療)。

【0026】 在方法之一些態樣中，在給定時間點注射1-6種插入物。

在某些態樣中，全部插入物中沃羅拉尼之總量為約600 μg至約6000 μg。

【0027】 在一些實施例中，一或多種眼部藥物遞送插入物遞送約1微克/天至約50微克/天之總平均日劑量的沃羅拉尼至少30天。

【0028】 本文描述可用於本發明之方法中的插入物之另外實施例。因此，上文所描述之方法不限於僅具有上文所描述之特徵(諸如藥物釋放速率及插入物分解速率)的插入物之投與。

【0029】 舉例而言，在一些實施例中，插入物包含含有沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的固體基質核心，及基質聚合物。在一些態樣中，基質聚合物為聚乙烯醇(PVA)。在一些實施例中，插入物中基質聚合物之量為約1% w/w至約15% w/w。

【0030】 在一些實施例中，插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。在其他實施例中，插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約85% w/w至約99% w/w。

【0031】 在又其他實施例中，插入物能夠在440天內分解至少90%。

【0032】 在一些實施例中，插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】 在又其他實施例中，插入物釋放約0.5微克/天至約30微克/天沃羅拉尼至少120天。

【0034】 在方法之一些態樣中，插入物係藉由經由20至27規格(gauge)針頭或插管(cannula)之玻璃體內注射投與。

【0035】 在一些態樣中，插入物之長度為約1 mm至約10 mm。

【0036】 在一些實施例中，插入物不包含塗層。

【0037】 在一些實施例中，基質聚合物為PVA。

【0038】 在其他實施例中，插入物包含實質上包圍核心之塗層。在又其他實施例中，塗層包含PVA。在其他實施例中，插入物進一步包含遞送埠。

【0039】 在一些態樣中，插入物基質聚合物為PVA，且塗層包含與基質聚合物不同等級之PVA。

【0040】 在又其他實施例中，塗層包含至少兩個包含PVA之塗層，且其中塗層中之至少一者包含與至少一個其他塗層不同等級之PVA。

【0041】 在一些實施例中，塗層包含超過一個包含PVA之塗層，基質聚合物為PVA，且至少一個塗層中之PVA之DH不同於基質聚合物PVA之DH。

【0042】 在又其他實施例中，基質聚合物為PVA，且塗層中之PVA之MW不同於基質聚合物之MW。

【0043】 在方法之一些態樣中，插入物在約60℃至約120℃固化約200分鐘至約1440分鐘。在又其他態樣中，插入物藉由以下製得：將PVA溶解於水溶液中以形成PVA溶液，將PVA溶液與沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽混合以形成基質混合物，經由分配針尖(dispensing tip)擠出混合物以形成長型(elongated shaped)基質，將長型基質在約80℃至約160℃之溫度下固化約15分鐘至約4小時，且使長型基質分段。

【0044】 在方法之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約10% w/w至約98% w/w，其中插入物之藥物釋放速率為約0.01微克/天至約100微克

/天至少14天，且其中插入物能夠在95天內分解至少20%。在另一實施例中，插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。

【0045】 在其他實施例中，插入物進一步包含實質上包圍核心之塗層。在一些實施例中，塗層之量為插入物之約5% w/w至約20% w/w。在另外的實施例中，插入物進一步包含遞送埠。

【0046】 在方法之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物由包含API及至少兩種不同等級之PVA的固體基質核心組成，其中插入物之藥物釋放速率為約0.0001微克/天至約200微克/天至少30天，其中插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中插入物經大小設定及定形以適合於穿過20至27規格針頭或插管。在一些實施例中，兩種不同等級之PVA係選自包含以下之清單的混合物：MW 78,000，88%水解及MW 78,000，98%水解之混合物；MW 78,000，88%水解及MW 78,000，99+%水解之混合物；MW 6,000，80%水解及MW 78,000，98%水解之混合物；MW 6,000，80%水解及MW 78,000，99+%水解之混合物；MW 78,000，88%水解及MW 125,000，88%水解之混合物；及MW 6,000，80%水解及MW 125,000，88%水解之混合物。

【0047】 在方法之其他實施例中，眼部藥物遞送插入物包含(a)包含PVA及API之固體基質核心，及(b)包含實質上包圍核心之PVA的塗層；其中插入物包含至少兩種不同等級之PVA，其中插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中插入物經大小設定及定形以適合於穿過20至27規格針頭或插管。

【0048】 在方法之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物包含：

(a)固體基質核心，其包含選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，98%水解、MW 30,000-70,000，87%-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87%-89%水解、MW 108,000，99^{+}%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、MW 146,000-186,000，99+%水解，及其混合物；及API；及

(b)至少一個包含PVA之實質上包圍核心的塗層，其中塗層中之PVA為選自選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000、80%水解；MW 9,000-10,000、80%水解；MW 25,000、88%水解；MW 25,000、98%水解；MW 30,000-70,000、87%-90%水解；MW 78,000、88%水解；MW 78,000、98%水解；MW 78,000、99+%水解；MW 89,000-98,000、99+%水解；MW 85,000-124,000、87%-89%水解；MW 108,000、99^{+}%水解；MW 125,000、88%水解；MW 133,000、99%水解；MW 146,000-186,000、99+%水解，及其混合物；

其中核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA為不同等級之PVA。

【0049】 在方法之一些實施例中，塗層包含與核心PVA相比不同等級之PVA。在一些實施例中，塗層中PVA之DH不同於核心PVA之DH。在其他實施例中，塗層中PVA之MW不同於核心PVA之MW。在一些實施例中，塗層包含至少兩個包含PVA之塗層，且其中塗層中之至少一者包含與至少一個其他塗層不同等級之PVA。在一些實施例中，至少兩個塗層中PVA之DH不同。在一些實施例中，至少兩個塗層中PVA之MW不同。

【0050】 下文描述可用於本發明之方法中的插入物之另外實施例。

【圖式簡單說明】

【0051】 圖1描繪用於本發明之例示性眼部藥物遞送插入物。

【0052】 圖2描繪展示在PBS中浸沒24小時後，不同等級之PVA之膜之平均重量變化的曲線。

【0053】 圖3描繪展示所評估之膜之相對膜強度的量表。

【0054】 圖4A描繪展示調配物A插入物之累積藥物釋放百分比的活體外藥物釋放曲線，該調配物A插入物為在140℃固化4小時的經塗佈調配物。

【0055】 圖4B描繪展示自調配物A插入物釋放之藥物之累積量(μg)的活體外藥物釋放曲線。

【0056】 圖5展示在溶解介質中浸沒314天及447天之後採集的經分解調配物A插入物之相片，且第447天插入物之相片包括用於比較之完整插入物。

【0057】 圖6描繪未經塗佈調配物A插入物之活體外藥物釋放曲線，該調配物A插入物與調配物A相同但無塗層。

【0058】 圖7展示在溶解介質中浸沒287天及352天之後採集的經分解之未經塗佈調配物A插入物之相片，且第352天插入物之相片包括用於比較之完整插入物。

【0059】 圖8A描繪展示調配物B插入物之累積藥物釋放百分比的活體外藥物釋放曲線，該調配物B插入物為在140℃/30分鐘條件下固化的經塗佈調配物。

【0060】 圖8B描繪展示調配物B插入物之藥物釋放累積量(μg)的活體外藥物釋放曲線。

【0061】 圖9展示在溶解介質中浸沒59、88及155天之後採集的經分解調配物B插入物之相片。

【0062】 圖10描繪調配物C插入物(未經固化之經塗佈調配物)之活體外藥物釋放曲線。

【0063】 圖11展示在溶解介質中在37℃下浸沒98天，接著在室溫下浸沒113天之後採集的經分解調配物C插入物之兩個樣品之相片。

【0064】 圖12描繪調配物A、B及C之活體外藥物釋放曲線之比較。

【0065】 圖13A描繪活體內研究中插入物中剩餘之藥物平均量對比時間，其中在多個時間點將已植入兔眼中之插入物移出且分析，以測定插入物中剩餘的沃羅拉尼之量(μg)。一條曲線展示來自植入3種插入物之眼的插入物的含量，且另一曲線展示來自植入6種插入物之眼的插入物的含量。

【0066】 圖13B描繪來自相同活體內研究之移出之插入物的累積藥物釋放百分比相對於時間。一條曲線展示來自植入3種插入物之眼的插入物的含量，且另一曲線展示來自植入6種插入物之眼的插入物的含量。

【0067】 圖14為比較雷射誘導之脈絡膜新生血管的豬模型中不同藥物劑量之校正總病變螢光(Corrected Total Lesion Fluorescence，CTFL)百分比隨時間推移之變化的條形圖。

【0068】 圖15為展示1期臨床試驗中來自個體篩選問診之最佳BCVA之平均變化的曲線。

【0069】 圖16為展示1期臨床試驗中來自個體之篩選問診之CST之平均變化的曲線。

【0070】 圖17為展示1期臨床試驗中個體之各問診之無補充

(supplemental-free)速率的曲線。

【0071】 圖18A至圖18V為展示沃羅拉尼之調配物A 630 μg的藥物釋放之活體外/活體內相關性的曲線。

【0072】 圖19A為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0073】 圖19B為每6個月不以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0074】 圖20為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方B4的模擬(基於活體外釋放)。

【0075】 圖21為每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0076】 圖22為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0077】 圖23為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0078】 圖24為在T0時在負載1種插入物及在第1週時在負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0079】 圖25為在T0時在負載1種插入物及在2個月時負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0080】 圖26A為繪製單一8 mm調配物A外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0081】 圖26B為繪製單一8 mm調配物B30外植體(自眼睛移除之植

入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0082】 圖26C為繪製單一8 mm調配物C外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0083】 圖27A為繪製單一8 mm調配物A外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0084】 圖27B為繪製單一8 mm調配物B30外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0085】 圖27C為繪製單一8 mm調配物C外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0086】 圖28A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0087】 圖28B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0088】 圖28C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0089】 圖29A為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0090】 圖29B為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0091】 圖29C為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0092】 圖30A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0093】 圖30B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0094】 圖30C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0095】 圖31A為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0096】 圖31B為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0097】 圖31C為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉

尼/天)的模擬的曲線。

【0098】 圖32A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0099】 圖32B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0100】 圖32C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0101】 圖33A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0102】 圖33B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0103】 圖33C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

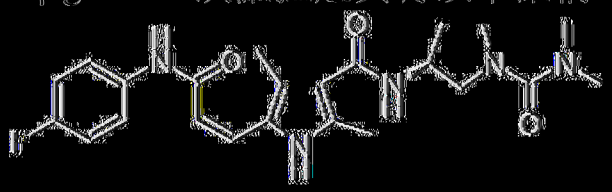
【0104】 圖34展示用於根據活體內資料測定藥物釋放速率的線擬合。

【實施方式】

1.活性醫藥成分(API)

[0105] 本發明之插入物包含活性醫藥成分(API)沃羅拉尼。API在本文中有時被稱作「藥物」。在本發明之一典實施例中，API為沃羅拉尼的醫藥學上可接受之鹽。

[0106] 沃羅拉尼具有化學命名(S,Z)-N-(1-(二甲基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)-5-((5-氟-2-側氧基吲哚啉-3-亞基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺。同義詞包括術語「X-82」。分子式為$C_{23}H_{26}FN_5O_3$。沃羅拉尼於水中之溶解度小於10 μg/mL。沃羅拉尼具有以下結構：



[0107] 沃羅拉尼為經口活性多重激酶抑制劑且可抑制血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor；VEGFR)及血小板衍生生長因子受體(platelet-derived growth factor receptor；PDGFR)之活化。

[0108] 製造沃羅拉尼之方法描述於例如美國專利第7,683,057號；第8,524,709號；第8,039,470號；及美國公開申請案第2019/0233403號中，其各者以全文引用之方式併入本文中。

[0109] 如本文所使用，「沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽」包括沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形及結晶形式、多晶型物、水合物及溶劑合物。

[0110] 另外，本發明涵蓋使用API之類似物、衍生物、醫藥學上可接受之鹽、酯、前驅藥、複合藥物及其受保護形式。

[0111] 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給出之化合物之生物有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合所需的鹽。

【0112】 醫藥學上可接受之鹽包括與無機酸或有機酸的鹽，及與無機鹼或有機鹼的鹽。熟習此項技術者將認識到可用於製備無毒性醫藥學上可接受之鹽的各種合成方法。

【0113】 鹽可衍生自無機酸，包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。鹽可衍生自有機酸，包括乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、雙羥萘酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似酸。

【0114】 醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級及三級胺之鹽。

【0115】 另外，醫藥學上可接受之鹽包括有機鹽，諸如膽鹼鹽、葡糖胺鹽、三羥甲基胺基甲烷鹽、葡甲胺鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、三丁胺鹽及苄星(benzathine)鹽。

【0116】 在一些實施例中，API為非晶形式、結晶形式、多晶型物、水合物或溶劑合物。

【0117】 除非另外說明，否則本申請案中所描述之劑量(例如，100 μg)係指藥理活性部分之重量，而非給定API鹽或API酯之重量。因此，舉例而言，當插入物含有沃羅拉尼之醫藥學上可接受之鹽或酯時，重量必須經調節以提供等效於本文所描述之API之量的API鹽之量。在另一實例中，100微克/天之藥物釋放速率意謂插入物釋放100微克/天之藥理活性部分(例如，沃羅拉尼)。

【0118】 在調配插入物之前，API可經研磨以產生細粒徑。在一些

實施例中，用於製造插入物的API之D_{90}小於200 μm、小於100 μm、小於50 μm、小於40 μm、小於30 μm、小於20 μm或小於15 μm。在一些實施例中，D_{90}為約0.01 μm至約100 μm、約0.01 μm至約80 μm、約0.1 μm至約50 μm、約0.1 μm至約20、約0.1 μm至約15 μm、約0.1 μm至約12 μm、約1 μm至約50 μm、約1 μm至約30 μm、約1 μm至約25 μm、約1 μm至約20 μm、約1 μm至約15 μm、約1 μm至約12 μm、約5 μm至約10、約7 μm、約8 μm、約9 μm、約10 μm、約11 μm或約12 μm。

2. 眼部藥物遞送插入物

【0119】「眼部藥物遞送插入物」為可植入眼睛中之裝置，其含有藥物，且可在植入之後在眼睛中釋放藥物。「眼部藥物遞送插入物」涵蓋本文所描述之所有插入物。

【0120】眼部藥物遞送插入物包含核心，該核心包含分散於固體基質中之API。在一些實施例中，該核心至少部分由塗層覆蓋。在其他實施例中，插入物僅由核心組成。其不由塗層或包圍核心之任何種類之障壁包圍。插入物為生物可分解的。

【0121】在一些實施例中，插入物包含核心及塗層兩者。塗層為部分或完全包圍核心的層。塗層為外層，其可在將其置放包圍核心之前預先形成所需形狀(例如，其可為套管)，或塗層可藉由以下形成：使核心及塗層共擠出、將塗層噴覆至核心上或將核心浸漬於塗佈材料中一次或多次(例如，1-10個塗層)。若核心經塗佈，則塗層可完全包圍核心，或可僅部分包圍核心。

【0122】插入物可為多種不同形狀，例如圓柱體、棒狀、球體或盤狀。在一些實施例中，插入物為圓柱體形狀，且塗層覆蓋圓柱體之整個表

面，除了棒或圓柱體之末端。棒之末端可充當遞送埠。在一些實施例中，圓柱體之一端由塗層覆蓋且另一端未經覆蓋。在一些實施例中，一個末端由諸如矽酮帽之藥物不可滲透帽覆蓋。

【0123】 棒為具有平行邊之固體幾何形狀，其中邊之長度比截面之形狀之直徑或最長邊更長。截面形狀可為圓形、橢圓形、方形、矩形、三角形或諸如六邊形之多邊形。熟習此項技術者將認識到，歸因於製程，插入物形狀可能不精密，例如外部可能不光滑及完全平坦。舉例而言，圓柱體或棒的邊可能不完全筆直或完全平行。圓柱體或棒之截面可能不為正圓或橢圓形。其他形狀之截面可能不精確符合彼等形狀之定義。舉例而言，方形截面可能不具有完全筆直的邊且邊角之角度可能不為精確的90度。球體或球粒可能不完全為球面。

a.**基質**

【0124】 在一些實施例中，核心為包含基質聚合物及API之固體基質，該API可以固態存在，諸如粉末、粒子或顆粒，分散遍佈於基質中。基質成分及API形成API分散於其中之均質混合物。基質在室溫下為固體且為生物可分解的。基質有助於控制API之釋放速率，因此相比於未調配之API調節API釋放之速率。在一些實施例中，基質減緩藥物釋放速率且提供藥物之長期遞送，及更不頻繁的給藥。

【0125】 在一些實施例中，基質亦包含其他醫藥學上可接受之成分。在其他實施例中，用於形成基質之唯一材料為一或多種基質聚合物。

【0126】 用於形成基質之聚合物(「基質聚合物」)可包含以下各者中之一或多者：聚乙烯醇(PVA)、聚(己內酯) (PCL)、聚乙二醇(PEG)、聚(dl-丙交酯-co-乙交酯) (PLGA)、聚乙烯醇(PVA)、聚(乳酸) (PLA)、聚

(乙醇酸) (PGA)、氰基丙烯酸聚烷酯或其共聚物。

【0127】 在某些實施例中，基質聚合物包含PVA。在一些實施例中，基質中之唯一惰性醫藥學成分為PVA。

【0128】 可使用多個等級之PVA。PVA之水解程度(DH)可為約70%至約99+%，且分子量(MW)可為約6000-200,000，亦即，基質聚合物為約70莫耳%至約99+莫耳%水解之具有約6,000-200,000之分子量的PVA。舉例而言，DH可為約70%至約80%、約80%至約90%、約80%至約85%、約88%至約90%、約90%至約99+%、約98%至約99+%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%或約99+%；且MW可為約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000或約200,000。在一些實施例中，MW可為約5000-10,000、約6000-10,000、約9000-10,000、約10,000-30,000、約10,000-25,000、約25,000-50,000、約30,000-70,000、約60,000-80,000、約70,000-80,000、約75,000-80,000、約75,000-100,000、約89,000-98,000、約85,000-124,000、約100,000-150,000、約146,000-186,000或約150,000-200,000。在某些實施例中，PVA為MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，

98%水解、MW 30,000-70,000，87-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87-89%水解、MW 108,000，99+%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、或MW 146,000-186,000，99+%水解。

【0129】 在其他實施例中，基質聚合物包含兩個、三個或四個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，PVA為兩個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，混合物中兩個等級之比率為1:1至1:15。在一些實施例中，兩個等級之比率為較慢分解PVA比較快分解PVA為1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。PVA分解速率可如實例1中所描述量測。舉例而言，在一些實施例中，PVA之混合物具有1:9 6000 MW，80% DH相對於125,000 MW，88% DH之比率。在其他實施例中，混合物中兩個等級之比率為較快分解PVA比較慢分解PVA為1:1至1:15，例如1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。

【0130】 PVA混合物之實例包括MW 6,000、80%水解與MW 78,000、98%水解之混合物；MW 6,000、80%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；MW 78,000、98%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；及MW 6,000、80%水解與MW 125,000、88%水解之混合物。

【0131】 應選擇MW及DH以提供特定藥物、將使用眼部藥物遞送插入物之指示所需之藥物釋放速率、所需之藥物釋放持續時間及所需之分解速率。

【0132】 用於形成核心基質之聚合物溶液可包含約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約15% w/w、約2% w/w至約15% w/w、約2% w/w至約

12% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約10 % w/w至約20% w/w、約5% w/w至約8% w/w、約5% w/w至約7% w/w、約6% w/w至約8% w/w、約6% w/w至約7% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w、約5% w/w、約5.5% w/w、約6% w/w、約6.5% w/w、約7% w/w、約7.5% w/w、約8% w/w、約8.5% w/w、約9% w/w、約9.5% w/w、約10% w/w、約10.5% w/w、約11% w/w、約11.5% w/w、約12% w/w、約13% w/w、約14% w/w或約15% w/w之諸如PVA之聚合物於諸如水或乙醇之溶劑中。

【0133】 聚合物溶液與API可以例如約0.5:1、約1:1、約1:1.2、約1:1.5、約1:1.7或約1:2 w/w API:聚合物溶液之比率組合。

【0134】 在一些實施例中，核心包含沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽及PVA。在一些實施例中，核心由沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽及PVA組成。

【0135】 在其他實施例中，PVA溶液及API以約1:1 w/w API:PVA溶液之比率組合。

【0136】 在一些實施例中，PVA溶液及API以約1:2 w/w API:PVA溶液之比率組合。

【0137】 在一些實施例中，核心包含約0.1% w/w至約90% w/w、約0.1% w/w至約80% w/w、約0.1% w/w至約70% w/w、約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約50% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約

20% w/w、約0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3% w/w至約75% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約5% w/w至約8% w/w或約5% w/w至約7% w/w非活性(非API)成分，諸如基質聚合物。此等重量百分比係基於核心之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0138】 在一些實施例中，核心中基質聚合物之量為約0.1% w/w至約90% w/w、約0.1% w/w至約80% w/w、約0.1% w/w至約70% w/w、約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約50% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3%

w/w至約75% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約5% w/w至約8% w/w或約5% w/w至約7% w/w，或為約1% w/w、1.5% w/w、2% w/w、2.5% w/w、3% w/w、3.5% w/w、4% w/w、4.5% w/w、5% w/w、5.5% w/w、6% w/w、6.5% w/w、7% w/w、7.5% w/w、8% w/w、8.5% w/w、9% w/w、9.5% w/w、10% w/w、10.5% w/w、11% w/w、11.5% w/w、12% w/w、15% w/w、18% w/w、20% w/w、25% w/w、30% w/w、35% w/w、40% w/w、50% w/w、55% w/w、60% w/w、65% w/w或70% w/w。此等重量百分比係基於核心之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0139】 術語「插入物由」包含固體基質及API之核心「組成」意謂整種插入物呈固體基質及API之形式。基質亦可包括另外成分，但插入物不具有殼、塗層、帽、覆蓋物或管或其他外層，以使得當插入物浸沒於流體環境中，諸如眼睛之玻璃狀液或活體外藥物釋放介質中時，核心之外部與此流體直接接觸。

b.塗層

【0140】 在本發明之一些實施例中，插入物包含以下或由以下組成：(a)包含API及固體基質之核心，及(b)塗層。在其他實施例中，插入物不包含塗層。

【0141】 在一些實施例中，塗層對於API通過為可透的，且充當活性醫藥成分之擴散膜。擴散膜可調節基質之API釋放速率。擴散膜可藉由例如調節進入基質之流體流量及/或限制API自基質穿出而運作。在其他實施例中，與未經塗佈之核心相比，例如在加工、包裝及/或遞送劑量期間，塗層增加插入物之耐久性。在某些實施例中，塗層調節API釋放速率且增加插入物之耐久性。

【0142】 塗層可完全包圍核心或可僅部分包圍核心。在一些實施例中，塗層實質上覆蓋核心，此意謂塗層覆蓋核心之表面積之至少70%。在一些實施例中，塗層覆蓋核心之表面積之至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在其他實施例中，塗層包圍核心之表面積之約40%至約98%、約50%至約98%、約60%至約98%、約70%至約95%、約70%至約98%、約70%至約100%、約80%至約95%、約80%至約96%、約80%至約98%、約80%至約99%、約90%至約99%或約90%至約98%。對於圓柱體插入物，表面積A按$A=2\pi rL+2\pi r2$計算，其中r為半徑且L為插入物之長度。在一些實施例中，核心之一個區域保持未經塗層覆蓋以形成遞送埠。在一些實施例中，超過一個區域保持未經覆蓋以形成超過一個遞送埠。

【0143】 遞送埠對於API為可透的。

【0144】 在一些實施例中，插入物為棒狀，例如圓柱體，且僅棒/圓柱體之兩端未經塗佈。

【0145】 為了提供本發明之眼部藥物遞送插入物之實施例的圖示，圖1展示根據本發明之一個實施例之眼部藥物遞送插入物**100**之軸向剖面圖。插入物**100**包含固體基質核心**105**。插入物**100**進一步包含塗層**110**，

其實質上包圍核心**105**。插入物**100**之特徵亦在於位於插入物**100**之相對端之兩個遞送埠**115**。在此特定實施例中，至少一個遞送埠**115**包含對核心**105**中所含之API可透的膜，以允許API自遞送埠115釋放。

【0146】 在一些實施例中，與基質類似，塗層為生物可分解的。

【0147】 塗層可包含聚合性及/或非聚合性成分。在一些實施例中，塗層包含一或多種聚合物，諸如聚乙烯醇(PVA)、聚(己內酯) (PCL)、聚乙二醇(PEG)、聚(dl-丙交酯-co-乙交酯) (PLGA)、聚(乳酸) (PLA)、聚(乙醇酸) (PGA)、氰基丙烯酸聚烷酯或其共聚物。

【0148】 在核心經塗佈之實施例中，塗層可由聚合物之1-10個塗層形成。舉例而言，核心可經1個塗層、2個塗層、3個塗層、4個塗層、5個塗層、6個塗層、7個塗層、8個塗層、9個塗層或10個塗層塗佈。在一些實施例中，塗層中之各者包含與其他塗層相同之聚合物。在某些實施例中，塗層中之各者由與其他塗層相同之聚合物組成。在塗層由超過一個塗層形成之其他實施例中，塗層中之至少兩個包含不同聚合物。

【0149】 在某些實施例中，塗層包含PVA。在其他實施例中，塗層由PVA組成。在一些實施例中，塗層中之唯一惰性醫藥學成分為PVA。在其他實施例中，基質聚合物包含PVA且塗層包含PVA。在又其他實施例中，基質聚合物由PVA組成且塗層由PVA組成。

【0150】 可使用多個等級之PVA。PVA之水解程度(DH)可為約70%至約99+%，且分子量(MW)可為約6000-200,000，亦即，基質聚合物為約70莫耳%至約99+莫耳%水解之具有約6,000-200,000之分子量的PVA。舉例而言，DH可為約70%至約80%、約80%至約90%、約80%至約85%、約88%至約90%、約90%至約99+%、約98%至約99+%、約80%、約81%、約

82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%或約99+%；且MW可為約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000或約200,000。在一些實施例中，MW可為約5000-10,000、約6000-10,000、約9000-10,000、約10,000-30,000、約10,000-25,000、約25,000-50,000、約30,000-70,000、約60,000-80,000、約70,000-80,000、約75,000-80,000、約75,000-100,000、約89,000-98,000、約85,000-124,000、約100,000-150,000、約146,000-186,000或約150,000-200,000。在某些實施例中，PVA為MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，98%水解、MW 30,000-70,000，87-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87-89%水解、MW 108,000，99+%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、或MW 146,000-186,000，99+%水解。

【0151】在其他實施例中，PVA為兩個、三個或四個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，PVA為兩個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，混合物中兩個等級之比率為1:1至1:15。在一些實

施例中，兩個等級之比率為較慢分解PVA比較快分解PVA為1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。PVA分解速率可如實例1中所描述量測。舉例而言，在一些實施例中，PVA之混合物具有1:9 6000 MW，80% DH相對於125,000 MW，88% DH之比率。在其他實施例中，混合物中兩個等級之比率為較快分解PVA比較慢分解PVA為1:1至1:15，例如1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。

【0152】PVA混合物之實例包括MW 6,000、80%水解與MW 78,000、98%水解之混合物；MW 6,000、80%水解與MW 78,000、88%水解之混合物；MW 6,000、80%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；MW 78,000、88%水解與MW 78,000、98%水解之混合物；MW 78,000、98%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；及MW 6,000、80%水解與MW 125,000、88%水解之混合物。

【0153】在某些實施例中，核心包含兩個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，塗層包含兩個不同等級之PVA之混合物。在又其他實施例中，核心及塗層均包含兩個不同等級之PVA之混合物。當塗層包含超過一個PVA之塗層時，塗層中之一或多者可包含兩個不同等級之PVA之混合物。

【0154】在核心及塗層均包含PVA之實施例中，核心PVA及塗層PVA可為相同或不同等級之PVA。本文所使用，術語「不同等級之PVA」意謂分子量(MW)不同、水解程度(DH)不同或MW及DH兩者不同之PVA。另外，如本文所用，若與混合物比較之PVA不為相同精確PVA等級之混合物，則PVA等級之混合物為「不同等級之PVA」，例如，MW6,000、80%水解PVA與MW 78,000、98%水解PVA之混合物將被視

為與僅含有MW 78,000、98%水解PVA的PVA組合物或含有MW 6,000、80%水解PVA與MW 125,000、88%水解PVA之混合物的PVA組合物不同等級的PVA。

【0155】 因此，核心PVA及塗層PVA可具有相同MW及DH，或MW或DH可不同，或MW及DH二者可均不同。在一些實施例中，核心包含PVA，且插入物包含塗層，該塗層包含PVA，其中塗層PVA之MW與核心PVA之MW相同，且塗層PVA之DH比核心PVA之DH更低。在一些實施例中，塗層PVA之MW及DH各自比核心PVA之MW及DH更低。

【0156】 在一些實施例中，塗層由超過一個塗層形成。當插入物塗層包含超過一個PVA之塗層時，具有相同MW及DH之PVA可用於核心及至少一個塗層。在其他實施例中，核心包含與至少一個塗層中之PVA之MW及/或DH不同的PVA。在一些實施例中，核心包含與至少一個塗層中之PVA之MW及DH二者不同的PVA。在其他實施例中，核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA具有相同MW但DH不同。在一些實施例中，至少一個塗層中之PVA之DH比核心中之PVA之DH更低。在其他實施例中，核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA之MW不同但具有相同DH。在一些實施例中，至少一個塗層中之PVA之MW比核心中之PVA之MW低。

【0157】 在一些實施例中，插入物塗層包含單個包含PVA之塗層。在其他實施例中，插入物塗層包含超過一個包含PVA之塗層，且各塗層中之PVA具有相同MW及DH。在一些實施例中，至少一個塗層包含與至少一個其他塗層中之PVA之MW及/或DH不同的PVA。在一些實施例中，至少一個塗層包含與至少一個其他塗層中之PVA之MW及DH二者不同的PVA。在一些實施例中，沒有兩個塗層包含相同等級PVA，亦即，各塗

層中之PVA與其他塗層中之每一者之MW及/或DH不同。

【0158】 在插入物塗層包含超過一個包含PVA之塗層之一些實施例中，最外側塗層中之PVA比其他塗層中之任一者中之PVA更可溶(於PBS中)。在一些實施例中，塗層中之至少一者中之PVA比核心PVA更可溶。

【0159】 在某些實施例中，插入物包含(a)包含PVA及API之固體基質核心，及(b)包含PVA之實質上包圍核心的塗層；且塗層中之PVA之DH比核心中之PVA之DH更低。在此插入物之一個實施例中，插入物包含2個包含PVA之塗層。在其他實施例中，插入物包含3個包含PVA之塗層。在又其他實施例中，插入物包含4個包含PVA之塗層。在其他實施例中，插入物包含5個包含PVA之塗層。在又其他實施例中，插入物包含6個包含PVA之塗層。

【0160】 在具有超過一個塗層之實施例中，塗覆於核心之第一塗層為最內側塗層，且塗覆之最後一個塗層為最外側塗層。在具有超過一個PVA之塗層的此等插入物之一些實施例中，最內側塗層中之PVA之DH比最外側塗層中之PVA之DH更高。在具有超過一個PVA之塗層的此等插入物之其他實施例中，最內側塗層中之PVA之MW比最外側塗層中之PVA之MW更高。在一些實施例中，最外側塗層中之PVA之DH比其他塗層中之各者中之PVA之DH更低。在其他實施例中，最外側塗層中之PVA之MW及DH比其他塗層中之任一者中之PVA之MW及DH更低。

【0161】 在一些態樣中，插入物包含(a)固體基質核心，其包含選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，98%水解、MW 30,000-70,000，87%-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，

98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87%-89%水解、MW 108,000，99+%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、MW 146,000-186,000，99+%水解，及其混合物；及API；及(b)至少一個包含PVA之實質上包圍核心的塗層，其中塗層中之PVA為選自選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000、80%水解；MW 9,000-10,000、80%水解；MW 25,000、88%水解；MW 25,000、98%水解；MW 30,000-70,000、87%-90%水解；MW 78,000、88%水解；MW 78,000、98%水解；MW 78,000、99+%水解；MW 89,000-98,000、99+%水解；MW 85,000-124,000、87%-89%水解；MW 108,000、99+%水解；MW 125,000、88%水解；MW 133,000、99%水解；MW 146,000-186,000、99+%水解，及其混合物；且其中核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA為不同等級之PVA。在此插入物之其他態樣中，插入物包含至少2個PVA之塗層，且最外側塗層中PVA之DH比其他塗層中之各者之PVA中之任一者的DH更低。

【0162】 本發明提供調整PVA等級用於製造眼部插入物之能力。應選擇核心及塗層之PVA MW及DH以提供特定藥物、將使用眼部插入物之指示所需之藥物釋放速率、所需之藥物釋放持續時間及所需之分解速率。不同眼部疾病或病況可能需要藥物釋放之不同持續時間。舉例而言，對於治療糖尿病性視網膜病變可能需要藥物釋放之12個月持續時間(諸如由調配物A提供)，而對於抑制由損傷或手術引起之眼部發炎，插入物可能需要小於一個月之持續時間。

【0163】 用於形成塗層之聚合物溶液可包含約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約15% w/w、約1% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約

15% w/w、約2% w/w至約12% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w、約5% w/w、約5.5% w/w、約6% w/w、約6.5% w/w、約7% w/w、約7.5% w/w、約8% w/w、約8.5% w/w、約9% w/w、約9.5% w/w、約10% w/w約10.5% w/w、約11% w/w、約11.5% w/w、約12% w/w、約13% w/w、約14% w/w或約15% w/w之諸如PVA之聚合物於諸如水或乙醇之溶劑中。

【0164】 對於包含PVA塗層之插入物，核心可經PVA溶液之1-10個塗層覆蓋，亦即，插入物可包含1-10個PVA塗層。舉例而言，插入物可包含PVA之1個塗層、2個塗層、3個塗層、4個塗層、5個塗層、6個塗層、7個塗層、8個塗層、9個塗層或10個塗層。

【0165】 在一些實施例中，插入物塗層之重量為插入物之約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約40% w/w、約1% w/w至約30% w/w、約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約5% w/w至約30% w/w、約5% w/w至約25% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約10% w/w至約25% w/w、約10% w/w至約20% w/w、約10% w/w至約18% w/w、或約12% w/w至約18% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0166】 在某些實施例中，插入物中非活性成分之總量為約0.1%

w/w至約90% w/w、約0.1% w/w至約80% w/w、約0.1% w/w至約70% w/w、約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約50% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約70% w/w、約1% w/w至約50% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3% w/w至約75% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約40% w/w、約5% w/w至約30% w/w、約5% w/w至約25% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約5% w/w至約7% w/w、約10% w/w至約25% w/w、約10% w/w至約22% w/w、約15% w/w至約25% w/w、約15% w/w至約22% w/w或約18% w/w至約22% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0167】在一些實施例中，插入物中PVA之量為約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約

0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約80% w/w、約1% w/w至約75% w/w、約1% w/w至約60% w/w、約1% w/w至約30% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3% w/w至約80% w/w、約3% w/w至約75% w/w、約3% w/w至約70% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約40% w/w、約5% w/w至約30% w/w、約5% w/w至約25% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約5% w/w至約7% w/w、約10% w/w至約25% w/w、約10% w/w至約22% w/w、約15% w/w至約25% w/w、約15% w/w至約22% w/w，或約18% w/w至約22% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0168】 在一些實施例中，本發明提供一種相對於插入物中之非活性成分具有極高藥物含量之插入物，其出人意料給與插入物提供延長時段之藥物釋放的能力。在一些實施例中，插入物中API之量為約5% w/w至約98% w/w、約10% w/w至約98% w/w、約15% w/w至約98% w/w、約20%

w/w至約98% w/w、約30% w/w至約98% w/w、約40% w/w至約98% w/w、約50% w/w至約98% w/w、約60% w/w至約98% w/w、約65% w/w至約98% w/w、約70% w/w至約98% w/w、約75% w/w至約98% w/w、約65% w/w至約90% w/w、約70% w/w至約90% w/w、約75% w/w至約90% w/w、約80% w/w至約90% w/w、約80% w/w至約99% w/w、約85% w/w至約98% w/w、約85% w/w至約99% w/w、約90% w/w至約99% w/w，或約90% w/w至約98% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0169】 在一些實施例中，插入物中之唯一非活性成分為諸如PVA之聚合物。

【0170】 包圍核心之塗層之厚度可為例如約20 μm至約400 μm、約20 μm至約300 μm、約20 μm至約200 μm、約20 μm至約100 μm、約5 μm至約75 μm、約5 μm至約50 μm或約5 μm至約25 μm。

c.插入物形狀及尺寸

【0171】 在一些實施例中，當製備插入物用於植入眼睛之玻璃體內時，插入物在任何方向上不超過約15 mm，或較佳地不超過約10 mm，以使得插入物可插入穿過15 mm或更小之切口。

【0172】 在一些實施例中，插入物可經成形及設定大小用於注射。在一些實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過20規格或更小之插管或針頭。此意謂插入物可在無異常力量之情況下藉由具有所陳述規格之插管或針頭注射。片語「或更小」在此背景下意謂具有更小外徑。更小外徑將對應於更大規格編號，例如25規格針頭具有比22規格針頭更小之外徑。

【0173】 在一些實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過20至27規格針頭或插管、21至27規格針頭或插管、22至27規格針頭或插管、23至27規格針頭或插管、24至27規格針頭或插管、25至27規格針頭或插管、或25.5至27規格針頭或插管。

【0174】 在其他實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過20規格或更小、22規格或更小、23規格或更小、24規格或更小、25規格或更小、25.5規格或更小、26規格或更小、或26.5規格或更小之插管或針頭。較佳地，插入物經設定大小且成形以適合穿過小於25規格、小於26規格或小於27規格之插管或針頭。在一些實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過約29規格至約25.5規格、諸如約28規格至約25.5規格、或約28規格至約26規格之插管或針頭。在一些實施例中，針頭或插管為約22、22s、23、24或25規格，但較佳為約25.5、26、26.5、26s、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30或30.5規格。

【0175】 在一些實施例中插入物為棒狀、圓柱體或球體，且可長度小於約12 mm且直徑小於約1 mm。

【0176】 在一些實施例中，插入物可為棒狀或圓柱體，且不超過長度8 mm及直徑3 mm。

【0177】 在一些實施例中，插入物之長度為約1 mm至10 mm、2 mm至10 mm、1 mm至4 mm、4 mm至8 mm、6 mm至10 mm、8 mm至10 mm、1 mm至12 mm、2 mm至12 mm、或4 mm至12 mm；約1 mm、約1.5 mm、約2 mm、約2.5 mm、約3 mm、約3.5 mm、約4 mm、約4.5 mm、約5 mm、約5.5 mm、約6 mm、約6.5 mm、約7 mm、約7.5 mm、約8 mm、約8.5 mm、約9 mm、約9.5 mm、約10 mm、約10.5 mm、約11

mm、約11.5 mm、約12 mm、約12.5 mm、約13 mm、約13.5 mm、約14 mm、約14.5 mm或約15 mm。

【0178】 在一些實施例中，插入物之直徑為約0.1 mm至約2 mm、約0.1 mm至約1 mm、約0.1 mm至約0.8 mm、約0.1 mm至約0.6 mm、約0.1 mm至約0.5 mm、約0.3 mm至約0.5 mm、約0.3 mm至約0.4 mm、約0.2 mm至0.4 mm、約0.1 mm至0.2 mm、或約0.4 mm至約0.6 mm；約0.57 mm、約0.50 mm、約0.41 mm、約0.42 mm、約0.37 mm、約0.34 mm、約0.31 mm、約0.26 mm或約0.15 mm。

d.插入物製造

【0179】 插入物可藉由混合API與基質聚合物來製造。在一些實施例中，基質聚合物為1或更多種聚合物於例如水或乙醇之溶劑中的溶液。API、基質聚合物溶液及任何其他基質成分經混合以形成適合於藉由分配尖管擠出之糊狀物。糊狀物可藉由18-25規格插管或分配尖管擠出。在一些實施例中，使用21-23或23-26規格插管或分配尖管。舉例而言，插管或分配尖管之規格可為20、21、22、23、24、25或26。擠出之糊狀物在本文中被稱為擠出物，為細長形基質或棒。棒可為約4-5吋(約10-13 cm)長。擠出物在室溫下為固體。擠出物可經一或多個另外層塗佈。在一些實施例中，擠出物在塗佈前在室溫下乾燥至少24小時。

【0180】 在擠出過程中，可控制擠出參數，諸如流體壓力、流動速率及所擠出材料之溫度。可選擇適合的擠出機以能夠在足以形成以下產物之壓力及流動速率下遞送共擠出材料：在模具頭部及出口埠或分配尖管之尺寸下將產生在分段及乾燥時可經由如本文所描述之針頭或插管注射的產物。

【0181】 若使用聚合物溶液，且擠出物經塗佈，則允許擠出之API-聚合物混合物在塗佈前乾燥。舉例而言，可允許擠出物在塗佈前在室溫下乾燥約30分鐘至約48小時。

【0182】 擠出物可經一或多個層塗佈，儘管在一些實施例中不塗覆塗層。可在分段成所需插入物長度之前塗覆塗層。塗層可藉由將擠出物浸漬於液體塗佈材料中且允許其乾燥或硬化來塗覆。可重複此過程以增加另外塗層。替代地，可將塗層噴覆至擠出物上。

【0183】 在其他實施例中，塗層/外層可預成型為例如管狀，且API-聚合物糊狀物可擠入該管中。

【0184】 視用於基質之聚合物而定，基質可經固化。可例如藉由在烘箱中加熱、微波加熱或化學處理進行固化。在其他實施例中，基質可不經固化。實際上，可允許其在空氣溫度下乾燥或在約80℃或更低之溫度下乾燥。

【0185】 在一些實施例中，基質未經固化或藉由在小於80℃之溫度下加熱來固化。在其他實施例中，基質在約80℃至約160℃溫度下固化約10分鐘至約300分鐘(5小時)，在約80℃至約160℃溫度下固化約15分鐘至約4小時，在約120℃至約160℃固化約15分鐘至約4小時，在約130℃至約150℃固化約10分鐘至約4小時，在約140℃至約160℃固化約10分鐘至約30分鐘，在約130℃至約150℃固化約30分鐘至約4小時，在約60℃至約120℃固化約200分鐘至約1440分鐘，在約60℃至約100℃固化約300分鐘至約600分鐘，在約80℃至約90℃固化約400分鐘至約500分鐘，在約80℃至約120℃固化約600分鐘至約1440分鐘，在約80℃至約110℃固化約800分鐘至約1440分鐘。

【0186】 在另外的實施例中，基質在約90℃固化約200分鐘至約1600分鐘，在約90℃固化約200分鐘至約500分鐘，在約90℃固化約500分鐘至約1600分鐘，在約90℃固化約240分鐘，在約90℃固化約480分鐘，或在約90℃固化約1440分鐘。

【0187】 在一些實施例中，基質在約100℃固化約200分鐘至約1600分鐘，在約100℃固化約200分鐘至約500分鐘，在約100℃固化約500分鐘至約1600分鐘，在約100℃固化約240分鐘，在約100℃固化約480分鐘，或在約100℃固化1440分鐘。

【0188】 在一些實施例中，基質在約110℃固化約30分鐘至約1600分鐘，在約110℃固化約30分鐘至約200分鐘，在約110℃固化約200分鐘至約1600分鐘，在約110℃固化約30分鐘，在約110℃固化約60分鐘，在約110℃固化約240分鐘或在約110℃固化約1440分鐘。

【0189】 在又其他實施例中，基質在約140℃固化約10分鐘至約4小時，在約140℃固化約10分鐘至約1小時，在約140℃固化約15分鐘至約30分鐘，在約140℃固化約30分鐘至約1小時，在約140℃固化約1小時至約4小時，在約140℃固化1小時至約3小時，在約140℃固化約10分鐘至約400分鐘，在約140℃固化約30分鐘至約400分鐘，在約140℃固化約60分鐘至約380分鐘，在約140℃固化約60分鐘至約300分鐘，在約140℃固化約180分鐘至約300分鐘，在約140℃固化約220分鐘至約280分鐘，在約140℃固化約230分鐘至約300分鐘，在約140℃固化約30分鐘至約90分鐘。

【0190】 固化溫度之實例包括約60℃至約100℃、約60℃至約80℃、約80℃至約100℃、約80℃至約110℃、約80℃至約120℃、約85℃至約115℃、約90℃至約100℃、約90℃至約110℃、約90℃至約120℃、約

90℃至約130℃、約120℃至約140℃、約130℃至約150℃、約140℃至約160℃、約135℃至約145℃、約140℃至約150℃。

【0191】固化時間之實例包括約20分鐘至約400分鐘、約30分鐘至約400分鐘、約60分鐘至約400分鐘、約90分鐘至約400分鐘、約120分鐘至約400分鐘、約180分鐘至約360分鐘、約200分鐘至約320分鐘、約200分鐘至約300分鐘、約20分鐘至約240分鐘、約20分鐘至約200分鐘、約20分鐘至約180分鐘、約20分鐘至約120分鐘、約20分鐘至約90分鐘、約20分鐘至約60分鐘、約30分鐘至約120分鐘、約60分鐘至約180分鐘。

【0192】此外，固化時間之實例包括約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約75分鐘、約90分鐘、約105分鐘、約120分鐘、約150分鐘、約180分鐘、約210分鐘、約240分鐘、約270分鐘、約300分鐘、約330分鐘、約360分鐘、約390分鐘、約420分鐘、約450分鐘、約480分鐘、約510分鐘、約540分鐘、約570分鐘、約600分鐘、約630分鐘、約660分鐘、約690分鐘、約720分鐘或約1440分鐘。固化溫度可為例如室溫、約60℃、約65℃、約70℃、約75℃、約80℃、約85℃、約90℃、約95℃、約100℃、約105℃、約110℃、約120℃、約125℃、約130℃、約135℃、約140℃、約145℃、約150℃、約155℃或約160℃。在固化後，在進行其他製造步驟之前可允許棒冷卻至室溫。若將塗佈插入物，則塗層可在固化之前或之後塗覆。

【0193】針對未經塗佈及經PVA塗佈之PVA基質插入物兩者評估藥物釋放速率。諸位發明人發現，一般而言，固化溫度越高且固化時段越長，藥物釋放速率越慢，而且分解越慢。

【0194】當完成所有固化、冷卻及/或塗佈及乾燥步驟時，將棒分段

成約1 mm至約15 mm長插入物，例如約1 mm至約10 mm、或約2 mm至約6 mm插入物。舉例而言，棒可分段成約1 mm、約1.5 mm、約2 mm、約2.5 mm、約3 mm、約3.5 mm、約4 mm、約4.5 mm、約5 mm、約5.5 mm、約6 mm、約6.5 mm、約7 mm、約7.5 mm、約8 mm、約8.5 mm、約9 mm、約9.5 mm、約10 mm、約10.5 mm、約11 mm、約11.5 mm、約12 mm、約12.5 mm、約13 mm、約13.5 mm、約14 mm、約14.5 mm或約15 mm插入物。

【0195】 棒可經分段，或另外藉由用於切割棒之任何適合的技術切割成一系列更短產物，其可根據產物是否固化、未固化或部分固化而變化。舉例而言，分段台可採用手鉗、剪刀、切片刀或任何其他技術。所應用之技術可根據產物各個切割部分所需之組態而變化。舉例而言，當需要開口端時，剪切操作可為合適的。然而，在完成切割時需要密封各端時，可使用手鉗。

【0196】 在一些實施例中，擠出物在具有以下PVA濃度的PVA於水中之溶液中浸漬塗佈：約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約15% w/w、約1% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w、約5% w/w、約5.5% w/w、約6% w/w、約6.5% w/w、約7% w/w、約7.5% w/w、約8% w/w、約8.5% w/w、約9% w/w、約9.5% w/w或約10% w/w。

【0197】 經塗佈之擠出物可隨後經空氣乾燥。浸漬塗佈製程可再重複1-10次，較佳地再1-6或1-5次，且在各塗佈之間風乾。經塗佈之擠出物可隨後如上文所描述經固化。在冷卻後，隨後將擠出物切割成插入物。

e.插入物特性

【0198】 一些眼睛疾病(包括本文所描述之彼等疾病)在患者剩餘壽命中可能需要治療。當前可用的療法需要重複的治療劑治療。然而藉由藥物遞送裝置植入眼中之重複療法由於裝置含有生物不可降解材料而受到限制，因為裝置之生物不可降解殘留物在眼中積聚。因此，提供在下一個裝置需要植入時間之周圍或其不久後充分分解之可植入藥物遞送裝置將對患者極其有益。

【0199】 然而，設計在較長時段內提供藥物治療劑含量之控制釋放，亦能夠在例如約數月內或約一年內完全分解之藥物遞送裝置為極其具有挑戰性的。在較長時段內有效控制藥物釋放之許多材料不為生物可分解的或分解太慢。

【0200】 另外，提供足夠小以極小不適之情況下植入患者眼睛中，又能夠含有充足載藥量以提供藥物之持續遞送的藥物遞送裝置顯著增加上述挑戰。在無明顯斷裂之情況下處理及加工此類裝置之困難亦增加挑戰。

【0201】 諸位發明人已克服此等挑戰，提供一種藥物遞送裝置，其足夠小以極小不適之情況下植入眼中，亦能夠提供藥物之持續遞送數月，同時亦在裝置之藥物遞送時段結束之後某個時間充分分解。另外，諸位發明人已發現一種提供具有不同藥物遞送時段/持續時間及遞送速率之裝置的方法。此外，此等裝置在藥物遞送起始峰值後提供藥物之基本上線性釋放。另外，該插入物相對於插入物中之非活性成分具有極高藥物含量，其出人意料給與插入物提供在延長時段內之藥物釋放的能力。

i. 插入物分解：

【0202】 在一些實施例中，插入物能夠在365天內完全分解。插入

物在給定時段內分解之能力可使用以下分解評估方案來評估。將樣品插入物置放於具有5 mL磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)之10 mL玻璃小瓶中，將小瓶在37℃下保溫，對於所關注之時段(例如，365天、200天、110天)之各日，每24小時更換一次小瓶中之PBS。在此時段結束時，自該瓶移出插入物，使其乾燥，且接著視覺檢查及稱量。相比於原始重量之重量減少計算如下：

結束重量 × 100 = 剩餘%

開始重量

【0203】 舉例而言，若插入物原先稱重500 μg，且根據分解評估方案在PBS中保溫200天後稱重200 μg，則插入物重量為其原始重量之40%，且已失去其重量之60%。其在200天中已經歷60%分解。當插入物之原始重量剩餘小於10%時，認為插入物完全分解。在一些實施例中，插入物在760天內、730天內、700天內、660天內、630天內、600天內、570天內、540天內、400天內、365天內、300天內、280天內、240天內、210天內、200天內、180天內、160天內或140天內完全分解。在其他實施例中，插入物能夠在60天內分解至少5%，在60天內分解至少10%、在60天內分解至少15%、在60天內分解至少20%、在60天內分解至少25%、在75天內分解至少5%、在75天內分解至少10%、在75天內分解至少15%、在75天內分解至少20%、在95天內分解至少10%、在95天內分解至少15%、在95天內分解至少20%、在95天內分解至少25%、在95天內分解至少30%、在95天內分解至少35%、在95天內分解至少40%、在100天內分解至少15%、在100天內分解至少20%、在100天內分解至少25%、在100天內分解至少30%、在100天內分解至少35%、在110天內分解至少

20%、在110天內分解至少30%、在110天內分解至少40%、在180天內分解至少30%、在180天內分解至少40%、在180天內分解至少50%、在180天內分解至少60%、在220天內分解至少30%、在220天內分解至少40%、在220天內分解至少50%、在220天內分解至少60%、在220天內分解至少70%、在280天內分解至少40%、在280天內分解至少50%、在280天內分解至少60%、在280天內分解至少70%、在280天內分解至少80%、在365天內分解至少60%、在365天內分解至少70%、在365天內分解至少80%、在365天內分解至少90%、在400天內分解至少60%、在400天內分解至少70%、在400天內分解至少80%、在400天內分解至少90%、在440天內分解至少60%、在440天內分解至少70%、在440天內分解至少80%或在440天內分解至少90%，使用分解評估方案來量測

ii. **藥物釋放速率：**

【0204】 諸位發明人發現固化溫度、固化持續時間及插入物表面積均影響釋放速率。直徑增加且長度保持恆定增加釋放速率。當直徑保持恆定時，增加長度增加了釋放速率。

【0205】 在一些實施例中，插入物之藥物釋放速率為約0.01微克/天至約100微克/天、約0.01微克/天至約90微克/天、約0.01微克/天至約80微克/天、約0.01微克/天至約70微克/天、約0.01微克/天至約50微克/天、約0.01微克/天至約20微克/天、約0.01微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約100微克/天、約0.1微克/天至約150微克/天、約0.1微克/天至約60微克/天、約0.1微克/天至約50微克/天、約0.1微克/天至約40微克/天、約0.1微克/天至約30微克/天、約0.1微克/天至約20微克/天、約0.1微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約5微克/天、約0.1微克/天至約2微克/天、約

0.1微克/天至約1微克/天、約0.5微克/天至約15微克/天、約0.5微克/天至約10微克/天、約0.5微克/天至約20微克/天、約0.5微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約50微克/天、約1微克/天至約40微克/天、約1微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約20微克/天、約1微克/天至約15微克/天、約1微克/天至約10微克/天、約5微克/天至約30微克/天、約5微克/天至約20微克/天或約10微克/天至約30微克/天。在一些實施例中，此為達成穩態釋放之後的釋放速率。在一些實施例中，此為藥物釋放2天、3天、5天、8天、10天、15天、20天、25天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、105天或110天後之釋放速率。在一些實施例中，藥物釋放速率為藉由活體外藥物釋放方法(描述如下)在指定時段(例如，30天、60天、90天、120天或180天)內量測之平均藥物釋放速率。如本文所使用，術語「平均釋放速率」係指一段時間內(例如，30天)眼部藥物遞送插入物之釋放速率的總和除以總天數，以得出平均釋放速率。平均釋放速率容易藉由使用本文所描述之方法量測時段之各日的釋放速率來計算。

【0206】 因此，例如，在一些實施例中，眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【0207】 在一些實施例中，如藉由活體外藥物釋放方法所量測，插入物具有此釋放速率至少14天、至少30天、至少60天、至少90天、至少100天、至少120天、至少180天、至少200天、至少240天、至少270天、至少300天或至少365天。

【0208】 使用以下活體外藥物釋放方法以評估藥物釋放的量：將插入物置放於10 mL玻璃管中，且向該管添加5 mL PBS。該管在37℃水浴中

保溫。在所敍述時段之每一天採集介質之樣品，且釋放介質經新鮮PBS置換。API釋放的量可藉由如實例2B中所描述之HPLC來定量量測。

【0209】 插入物釋放API之持續時間(時間之全長)可長達約365天、約260天、或約200天，或持續時間可為至少約8週、至少約10週、至少約12週、至少約18週、至少約22週、至少約28週、至少約30週、至少約36週、至少約40週、至少約44週或至少約52週。替代地，API釋放之持續時間可為至少約28天、至少約42天、至少約56天、至少約120天、至少約168天、至少約180天、至少約200天、至少約224天、至少約270天、至少約300天、至少約365天或至少約730天。上文所描述之活體外藥物釋放方法可用於確定插入物在此持續時間內是否釋放藥物。

【0210】 在一些實施例中，在達成穩態速率之前，本發明之插入物提供起始快速釋放，或活體內藥物之峰值，持續一段時間。在本發明之較佳實施例中，快速釋放之初始時段比API釋放之總持續時間少得多(例如，少於10%)。在一些實施例中，此初始時段為例如1至120天、20至120天、80至120天、1至20天、2至50天、3至40天、5至60天、1天、2天、3天、4天、5天、8天、10天、12天、15天、20天、25天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、105天、110天。在兔眼中進行之活體外研究中，諸位發明人發現出人意料地高的起始藥物釋放峰值，此意謂在穩定至穩態之前，API自插入物之起始釋放比預期更快。此峰值可為有益的，因為其允許快速達成C_{max}及平衡，因此快速向眼睛局部提供治療有效量。在此峰值之後，API釋放速率穩定，每日提供治療有效量之API。

【0211】 在較佳實施例中，本發明之插入物在植入後在預定持續時

間內以實質上恆定之速率(亦即，零級藥物釋放動力學，R^2為0.7-1)釋放API。舉例而言，其可以實質上恆定之速率釋放API持續約14天、約28天、約42天、約56天、約168天、約180天、約224天、約270天、約300天或約365天。在一些實施例中，插入物以實質上恆定之速率釋放API至少14天、至少28天、至少42天、至少56天、至少120天、至少168天、至少180天、至少224天、至少270天、至少300天、至少365天、至少540天、至少600天或至少730天。

【0212】 自插入物實質上恆定之API之釋放持續時間可處於約1至約48個月、約2至約36個月、約2至約24個月、約2至約12個月、約3至約9個月之時段內。在一些態樣中，實質上恆定之API釋放之持續時間為約60天至約730天、約60天至約540天、約60天至約365天、約60天至約300天、約60天至約270天、約90天至約365天、約90天至約270天、約180天至約365天或約365天至約730天。在一些實施例中，其為至少約12週、至少約18週、至少約22週、至少約24週、至少約30週、至少約32週、至少約36週、至少約40週、至少約44週、至少約48週、或至少約52週。上述活體外藥物釋放測試可用於確定插入物在此持續時間是否釋放藥物。

3.給藥方案

【0213】 在另外的實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其中該方法利用負載劑量及維持劑量以提供所需量之沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，該方法包含向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 如本文中所使用，術語「負載劑量」係指插入一或多種初始眼部藥物遞送插入物以便向個體提供第一劑量之沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。負載劑量可包括一種眼部藥物遞送插入物，或可包括超過一種眼部藥物遞送插入物，包括兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種、十種等眼部藥物遞送插入物。

【0215】 在適合實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為例如約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠例如在95天內分解至少20%。在一些實施例中，負載劑量可包括一或多種初始藥物遞送插入物，其各自具有相同的釋放速率及相同分解速率(例如，在95天內分解20%)。然而，在其他實施例中，負載劑量之一種初始藥物遞送插入物可具有第一釋放速率，而負載劑量之另一種初始藥物遞送插入物可具有不同釋放速率。此可為作為負載劑量提供之多種初始藥物遞送插入物的情況。在實施例中，初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率可比另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率更快，且例如初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率可比另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率高1.5×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、40×、50×、75×、100×等。另外，在一些實施例中，負載劑量之一種初始藥物遞送插入物可具有第一分解速率，而負載劑量之另一種初始藥物遞送插入物可具有不同分解速率(例如，一種插入物可能夠在95天內分解至少20%，而另一種能夠在95天內分解僅至少15%)。

【0216】 此外，負載劑量之初始藥物遞送插入物可以單次注射投與，或其中負載劑量包含超過一種插入物，例如2、3、4、5或6種插入物，插入物可劃分成超過一次負載注射，且例如1、2、3、4或5種插入物

可在第一次負載注射時給與且其餘負載劑量插入物以一或多次其他注射給與。在存在超過一次負載劑量注射之情況下，注射可在約相同時間，意謂在60分鐘時段內或在不同時間在同一天或甚至在不同天數投與。在負載注射在不同天投與的情況下，第二次負載劑量注射可在第一次負載劑量注射之後約15天至約60天、約15天至約45天或約45天至約60天投與。舉例而言，第二負載劑量可在第一次負載劑量注射之後約30天投與。若存在多次負載劑量注射，則通常所有負載注射在60天時段內投與。在投與超過一次負載注射之情況下，在投與第一次負載注射當天開始且在投與最後一次負載注射當天結束的時段稱為負載時段。

【0217】 治療方法進一步包括：在自負載劑量(或若將負載劑量劃分成超過一次注射，則最後一次投與之負載劑量)釋放某一百分比之藥物之後(例如，在釋放約30%之後，但在釋放約100%之前)或在來自負載劑量的負載劑量(例如，負載劑量注射之後約15至約365天，或若將負載劑量劃分成超過一次注射，則最後一次投與之負載劑量)之沃羅拉尼之後的某一天數後，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物。負載劑量及維持劑量插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。固體基質核心及基質聚合物及插入物之許多其他態樣(諸如聚合物、形狀、大小、釋放速率、釋放持續時間、分解速率及製造)進一步描述於本文中之其他章節中。

【0218】 如本文所使用，術語「維持劑量」係指插入一或多種另外眼部藥物遞送插入物以便向個體提供持續劑量之沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽持續所需時段。維持劑量可包括一種眼部藥物遞送插入物，或可包括超過一種眼部藥物遞送插入物，包括兩種、三種、四種、五種、六

種、七種、八種、九種、十種等眼部藥物遞送插入物。

【0219】 在一些實施例中，各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為例如約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0220】 在一些實施例中，各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率及/或分解速率可在與負載劑量之各初始藥物遞送插入物相同之範圍內。舉例而言，初始藥物遞送插入物及另外眼部藥物遞送插入物兩者可具有約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天之釋放速率，且在95天內分解至少20%之分解速率。

【0221】 在其他實施例中，另外眼部藥物遞送插入物及初始藥物遞送插入物之釋放速率及/或分解速率可不同。

【0222】 如本文所描述，負載劑量之各初始眼部藥物遞送裝置之釋放速率以及維持劑量之各另外眼部藥物遞送裝置之釋放速率可為本文所描述之任何速率。適當地，各初始藥物遞送裝置及各另外藥物遞送裝置之釋放速率在約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼內。更適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約60微克/天、約0.1微克/天至約30微克/天或約0.1微克/天至約10微克/天。釋放速率亦可具有此等範圍內之值，且如本文所描述，負載劑量及/或維持劑量可包括多個不同眼部藥物遞送裝置，其各自具有提供所需負載劑量及/或維持劑量之不同釋放速率。

【0223】 在另外實施例中，各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率可為例如約0.1微克/天至約150微克/天。在另外的實施例中，各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物在30天時段之

平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約30微克/天。在另外其他實施例中，在30天時段內之插入物平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【0224】 藥物釋放速率為藉由活體外藥物釋放方法(本文所描述)在指定時段(例如，30天、60天、90天、120天或180天)內量測之平均藥物釋放速率。如本文所使用，術語「平均藥物釋放速率」係指在一時段(例如，30天、60天、90天、120天或180天或更長)內眼部藥物遞送插入物之釋放速率之總和除以總天數，以得出平均藥物釋放速率。平均藥物釋放速率容易藉由使用本文所描述之方法量測每天之釋放速率來計算。

【0225】 藥物釋放速率進一步描述於本文別處。

【0226】 在一些實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽之量為約60% w/w至約98% w/w。在其他實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽之量為約30% w/w至約98% w/w、約40% w/w至約98% w/w、約50% w/w至約98% w/w、約60% w/w至約98% w/w、約70% w/w至約98% w/w、約80% w/w至約98% w/w、約90% w/w至約98% w/w、約30% w/w至約90% w/w、約30% w/w至約80% w/w、約40% w/w至約80% w/w、約40% w/w至約70% w/w等。插入物中沃羅拉尼之% w/w進一步描述於本文別處。

【0227】 在一些實施例中，各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、或約500 μg至約2000 μg

沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約600 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約800 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約900 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1700 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1600 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1300 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1200 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1100 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約700 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約600 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約600 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1200 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽或約800 μg至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，包括此等所敍述範圍內之值及範圍。插入物中藥物之量進一步描述於本文別處。

【0228】 在一些實施例中，維持劑量之注射在先前注射之插入物中

(例如，在負載劑量中或在先前維持劑量中)釋放某一百分比之總沃羅拉尼之後進行。先前劑量係指最後注射至正治療之眼睛中的劑量。在一些實施例中，維持劑量之注射在釋放約40%沃羅拉尼之後，但在釋放約80%沃羅拉尼之前，包括在釋放約50%沃羅拉尼之後，但在釋放約90%之前或在釋放約40-60%沃羅拉尼之後，但在釋放約80%沃羅拉尼之前進行。在一些實施例中，維持劑量之注射在釋放約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%或約65%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%、約90%、約80%或約70%沃羅拉尼之前進行。在又其他實施例中，維持劑量之注射在釋放約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前進行。

【0229】 在又其他實施例中，維持劑量之注射在最後一次負載劑量之注射之後約10天至約600天進行，例如，維持劑量之注射在負載劑量之注射之後約15天至約400天、之後約20天至約365天、之後約30天至約365天、之後約30天至約270天、之後約60天至約270天、之後約60天至約180天、之後約90天至約240天、之後約90天至約200天、之後約90天至約180天、之後約120天至約270天、之後約120天至約240天、之後約120天至約200天、之後約120天至約180天、之後約150天至約210天或之後約150天至約180天進行。

【0230】 如本文所描述，眼部藥物遞送插入物適當包括包含PVA之基質聚合物。適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約1% w/w至約15% w/w PVA。各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物均可包括相同量之PVA或可包括不同量之PVA。另外，負載劑量之各初始眼部藥物遞送插入物可在不同初始眼

部藥物遞送插入物之間包含不同量之PVA，及/或維持劑量之各另外眼部藥物遞送插入物可在不同另外眼部藥物遞送插入物之間包含不同量之PVA。眼部藥物遞送插入物進一步描述於本文別處。

【0231】 在實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含實質上包圍核心之塗層。在實施例中，塗層適合地包含PVA。在實施例中，塗層可包含與基質聚合物不同等級之PVA。插入物塗層進一步描述於本文別處。

【0232】 適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含遞送埠。遞送埠之特性描述於本文中。遞送埠進一步描述於本文別處。

【0233】 在實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物在約60℃至約150℃固化約30分鐘至約1440分鐘。用於進行此類固化之方法為此項技術中已知的且本文描述可在各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物使用的另外持續時間及溫度及固化時間。插入物之製造進一步描述於本文別處。

【0234】 如通篇所描述，適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物係經由20至27規格針頭或插管注射，且各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之長度為約1 mm至約10 mm。針頭或插管規格及插入物大小進一步描述於本文別處。

【0235】 視遞送至眼睛的藥物之所需釋放曲線及量而定，負載劑量及/或維持劑量可包括具有多個不同長度之多種不同眼部藥物遞送插入物。

【0236】 在實施例中，負載劑量及/或維持劑量係玻璃體內注射。注

射進一步描述於本文別處。

【0237】 在一些實施例中，負載劑量包含注射兩種初始眼部藥物遞送插入物、三種初始眼部藥物遞送插入物、四種初始眼部藥物遞送插入物、五種初始眼部藥物遞送插入物等。類似地，維持劑量可包含注射一種另外眼部藥物遞送插入物、兩種另外眼部藥物遞送插入物、三種另外眼部藥物遞送插入物、四種另外眼部藥物遞送插入物、五種另外眼部藥物遞送插入物等。

【0238】 在一些態樣中，方法包含重複一或多次向人類個體之眼睛中注射一或多個維持劑量。亦即，維持劑量可注射兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、15次、20次、25次、30次、35次、40次、45次、50次等。此等重複維持劑量可以規則間隔投與，例如每15天、每30天、每45天、每60天、每75天、每90天、每105天、每120天、每135天、每150天、每165天、每180天、每195天、每210天、每225天、每240天、每255天、每270天、每285天、每300天、每315天、每330天、每345天、每360天或每365天。

【0239】 在此等重複注射中之各者中，相同的另外藥物遞送插入物特徵(例如，組成、釋放速率、插入物之數目)可用於各維持劑量，或其可視需要在各維持劑量之間變化。

【0240】 如本文所描述，各種後眼部病況可使用所描述之方法治療，包括例如濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。眼部病況進一步描述於本文別處。

【0241】 在治療方法中可向個體提供(或預先向個體提供)各種負載

劑量，包括其中負載劑量為約300 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約4000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，包括此等所敍述範圍內之任何值及範圍。

【0242】 在治療方法中可向個體提供各種維持劑量，包括其中維持劑量為約300 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1030 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，包括此等所敍述範圍內之任何值及範圍。總劑量進一步描述於本文別處。

【0243】 在另外的實施例中本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初

始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。該方法進一步包含在負載劑量注射之後約15天至約365天向眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。方法之其他實施例及方法中使用之插入物進一步描述於本文別處。

【0244】 本文所描述可使用該等方法治療之各種後眼部病況，且適合地包括濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。眼部病況進一步描述於本文中。

【0245】 用於本文所描述之各種方法中的例示性給藥包括但不限於具有1030 μg/插入物之1至3種插入物之負載劑量及具有1030 μg/插入物之1至3種插入物之維持劑量。其他實例包括具有1400 μg/插入物之1或2種插入物之負載劑量及具有1400μg/插入物之一種插入物之維持劑量；1000-4000 μg、100-3000 μg、1500-3500 μg、2000-3500 μg或1400-2800 μg之負載劑量及500-2800 μg、800-3000 μg或1030-1400 μg之維持劑量。

【0246】 在另外實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中維持劑量係在自先前接受之劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前注射。

【0247】 在此等實施例中，人類個體已接受先前眼部藥物遞送插入物。此先前眼部藥物遞送插入物可能已作為負載劑量、作為維持劑量或作為後眼部病況之另一給藥方案之一部分植入眼睛中。

【0248】 方法之其他實施例及方法中所使用之插入物進一步描述於本文別處。

【0249】 本文所描述可使用該等方法治療之各種後眼部病況，且適合地包括濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。

【0250】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約10微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/

天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且其中維持劑量係在先前接受劑量之注射之後約15天至約365天注射。

【0251】 如本文所描述，先前劑量及維持劑量之眼部藥物遞送插入物之釋放速率及組成可相同，可彼此不同，且亦可包括先前劑量及/或維持劑量內眼部藥物遞送插入物之不同特徵。

【0252】 在實施例中，維持劑量之注射在先前劑量之注射之後約10天至約600天進行，例如維持劑量之注射在負載劑量之注射之後約15天至約400天、之後約20天至約365天、之後約30天至約365天、之後約30天至約270天、之後約60天至約270天、之後約60天至約180天、之後約90天至約240天、之後約90天至約200天、之後約90天至約180天、之後約120天至約270天、之後約120天至約240天、之後約120天至約200天、之後約120天至約180天、之後約150天至約210天或之後約150天至約180天進行。

【0253】 方法之其他實施例及方法中所使用之插入物進一步描述於本文別處。

【0254】 本文所描述可使用該等方法治療之各種後眼部病況，且適合地包括濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。

4.治療方法

【0255】 在一些態樣中，投與插入物以抑制有需要之個體之眼睛中的VEGFR及/或PDGFR。在其他態樣中，投與插入物以抑制有需要之個體之眼睛中的血管生成。

【0256】 在其他態樣中，投與眼部藥物遞送插入物以預防或治療有需要之個體之眼睛的特定眼部病況或疾病，例如以治療前眼部病況；預防前眼部病況；治療後眼部病況；或預防後眼部病況。

【0257】 「前眼部病況」為影響或涉及前(亦即眼前部，亦被稱作前段)眼部區或結構之疾病、病痛或病況，該前眼部區或結構諸如眼周肌肉或眼瞼，或位於晶狀體囊或睫狀肌之前壁至後壁的流體。因此，前眼部病況可影響或涉及結膜、角膜、前房、虹膜、後房(位於虹膜與晶狀體之間)、晶狀體或晶狀體囊以及使前眼部區或位點血管化或受神經支配之血管及神經。前眼部病況可包括諸如但不限於青光眼之疾病、病痛或病況。

【0258】 「後眼部病況」為主要影響或涉及後(亦即眼背部，亦被稱作後段)眼部區或結構之疾病、病痛或病況，該後眼部區或結構諸如脈絡膜或鞏膜(在穿過晶狀體囊之後壁的平面之後部的位置中)、玻璃體、玻璃體房、視網膜、視神經或視神經盤、以及使後眼部區或位點血管化或受神經支配之血管及神經。

【0259】 後眼部病況可包括諸如但不限於以下之疾病、病痛或病況：急性黃斑視神經視網膜病變；白塞氏病(Behcet's disease)；地圖狀萎縮；脈絡膜新生血管；糖尿病葡萄膜炎；組織漿菌病；感染，諸如真菌、細菌或病毒引起之感染；黃斑變性，諸如新生血管性黃斑變性、急性黃斑變性、年齡相關之黃斑變性(AMD) (諸如非滲出性(乾性)AMD或滲出性(濕性)AMD (亦稱為晚期新生血管性AMD))；水腫，諸如黃斑水腫、囊樣黃斑水腫或糖尿病性黃斑水腫(DME)；多灶性脈絡膜炎；影響後眼部位或位置之眼部外傷；眼部腫瘤；視網膜病症，諸如視網膜靜脈阻塞、視網膜中央靜脈阻塞、糖尿病性視網膜病變(包括增生性及非增生性糖尿病性視

網膜病變)、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、高血壓性視網膜病變、視網膜動脈閉塞性疾病(諸如視網膜中央動脈阻塞(CRAO)及視網膜分支動脈阻塞(BRAO))、視網膜剝離、葡萄膜性視網膜疾病；交感眼炎；沃格特考雅吉-原田(Vogt Koyanagi-Harada；VKH)症候群；葡萄膜擴散；由眼部雷射治療引起或受其影響之後眼部病況；或由光動力療法、光凝、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、非視網膜病變糖尿病性視網膜功能障礙及色素性視網膜炎引起或受其影響之後眼部病況。因治療目標為預防歸因於視網膜細胞或視神經細胞損傷或喪失之視覺喪失或減小該視覺喪失的發生率(例如，經由神經保護)，故青光眼亦可被視為後眼部病況。

【0260】 因此，本發明提供藉由向有需要之個體眼睛投與眼部藥物遞送插入物來預防或治療多種眼部病況的方法。

【0261】 在一些實施例中，眼部病況為糖尿病性黃斑水腫(DME)。在其他實施例中，眼部病況為視網膜靜脈阻塞，諸如視網膜中央靜脈阻塞(「CRVO」)或視網膜分支靜脈阻塞(「BRVO」)。在又其他實施例中，眼部病況為非缺血性視網膜靜脈阻塞或缺血性視網膜靜脈阻塞。在其他實施例中，病況為糖尿病性視網膜病變。在其他實施例中，病況為非增生性糖尿病性視網膜病變。

【0262】 在一些實施例中，投與插入物以預防或治療有需要之個體之視力喪失，例如與黃斑變性相關之視力喪失。

【0263】 在藉由向有需要之個體之眼睛投與眼部藥物遞送插入物來預防或治療各種眼部病況之方法的其他實施例中，眼部病況為AMD。

【0264】 另外，本發明提供一種藉由向有需要之個體之眼睛投與眼

部藥物遞送插入物來向眼部組織提供神經保護的方法。舉例而言，本發明提供一種在眼睛之後段中提供神經保護，且尤其在視網膜中提供神經保護的方法。舉例而言，本發明提供一種向視網膜提供神經保護以預防視網膜疾病(諸如乾性AMD或濕性AMD)或減緩視網膜疾病之進展(例如，減緩乾性AMD進展為濕性AMD)或減緩經由AMD階段之進展的方法。在另一實例中，本發明提供一種治療或預防眼部疾病之方法，其藉由向有需要之個體之眼睛投與眼部藥物遞送插入物，其中眼部疾病之特徵在於視網膜神經元損傷。在其他實例中，以視網膜神經元損傷為特徵之眼部疾病影響感光體，諸如地圖狀萎縮、青光眼、糖尿病性黃斑水腫或視網膜剝離。

5.年齡相關之黃斑變性

【0265】 年齡相關之黃斑變性(AMD)為視覺喪失的最常見病因之一，預計影響全世界幾乎2億人。Wong WL, Su X, Li X, 等人Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014;2:e106-116.)。由黃斑萎縮症(稱為地圖狀萎縮)及脈絡膜新生血管(CNV)表徵之晚期AMD影響幾乎1100萬人。同上引用。大約三分之二的晚期AMD之病例涉及CNV，其藉由流體及血液之泌出顯現，常常在未經治療時產生視力喪失及纖維化疤痕。

【0266】 年齡相關之黃斑變性(AMD)可部分基於視網膜檢查期間在視網膜下可見的隱節之數目及大小而分成三個階段。儘管乾性AMD可屬於早期、中期及晚期階段，但濕性AMD始終視為晚期形式之AMD。濕性AMD包括新生血管性老年黃斑變性，其亦為晚期形式之AMD。

【0267】 下表描述根據某些AMD標記物之存在的如美國國家眼科研

究所(National Eye Institute) AREDS研究中所定義的四個類別或階段之AMD。參見https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2。

美國國家眼科研究所AREDS研究中所定義的年齡相關之黃斑變性之階段	
類別	**描述**
1 - 無AMD	少量小(直徑<63 μm)隱結或無隱結
2 – 早期AMD	在一隻或兩隻眼睛中有許多小隱結或少量中等大小(直徑為63-125 μm)隱結。
3 - 中期AMD	在一隻或兩隻眼睛中有許多中等大小之隱結或一或多個大(直徑≥125 μm)隱結
4 - 晚期AMD	在至少一隻眼睛中，中心視網膜區中之光敏細胞及支撐組織破裂(晚期乾性形式)或視網膜下之血管異常及脆弱(濕性形式)

【0268】 個體可僅在一隻眼睛中患有AMD (單側)，或在兩隻眼睛中患有AMD (雙側)，但在各眼睛中可處於AMD之不同階段。

【0269】 在個體患有單側疾病或處於更晚期疾病之情況下，個體之另一隻眼睛在本文中稱為「對側眼」。對側眼不符合已診斷出另一隻眼睛所患有之疾病(例如，濕性AMD)的診斷準則。舉例而言，在患有單側濕性AMD之個體中，在對側眼中可不存在脈絡膜新生血管之跡象。

【0270】 通常，早期AMD中不存在視力喪失，且僅有小隱結或少量中等大小之隱結。患有早期AMD之個體在5年內具有進展為晚期AMD之低風險。

【0271】 患有中期AMD之個體處於罹患晚期AMD之顯著風險下。在中期AMD中，在一隻或兩隻眼睛中發現多個中等大小之隱結或至少一個大隱結，且亦看見視網膜色素上皮(RPE)之變化。個體可在患病的眼睛中具有一些視力喪失或無視力喪失。

【0272】 存在兩種類型之晚期AMD，乾性(非新生血管性或非滲出性) AMD及濕性(新生血管性或滲出性) AMD。若個體在兩隻眼睛而非僅一隻眼睛中具有大隱結，則個體更可能在5年內進展為晚期AMD。患有晚

期AMD之個體由於黃斑損傷而可能在受影響之眼睛中具有視力喪失。在一隻眼睛中患有晚期AMD顯著增加在另一隻眼睛中罹患晚期AMD之風險。

【0273】 在乾性AMD中，感光體(對光敏感之視網膜細胞)逐漸消亡，其阻礙眼睛感應光之能力。此故障以及視網膜色素上皮(RPE)，即支撐視網膜之皮下組織的變性導致視力喪失。RPE細胞在區域中之完全喪失稱為地圖狀萎縮。

【0274】 在晚期濕性AMD中，在視網膜下方產生異常血管，稱為脈絡膜新生血管。此等血管可滲漏流體或血液，藉此對包括感光體之周圍組織造成損傷。乾性AMD可自早期至晚期階段相對緩慢地進展，或甚至完全不進展。然而，濕性AMD往往會快速進展，且視網膜下方或滲入視網膜的滲漏或出血可能會突然導致視力喪失。在同一隻眼睛中亦有可能具有濕性及乾性AMD兩者之特徵。

【0275】 中間或晚期乾性AMD中所見之隱結沈積物可擴大且以物理方式衝擊於感光體及/或RPE上。較大隱結可引起進行性組織低氧且釋放諸如VEGF及PLGF之因子，其又刺激濕性AMD中所見之血管滲透性增加、黃斑水腫、泌出及脈絡膜新生血管(CNV)。此等新血管起初脆弱，因此其可能破裂，引起視網膜下出血及感光體毒性。脈絡膜新生血管之進展可引起盤狀(disciform)疤痕形成，亦稱為末期濕性AMD。在此階段，用藥物或手術治療無法提供益處。

【0276】 VEGF抑制劑之玻璃體內注射可減小由CNV引起之泌出程度。雷珠單抗(Ranibizumab) (Genentech, USA)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Genentech, USA)及阿柏西普(aflibercept) (Regeneron

Pharmaceuticals, USA)在世界範圍內用於治療繼發於AMD之CNV。將此等VEGF抑制劑視為醫療標準。然而，此等治療具有由玻璃體內程序產生之罕見但嚴重的不良事件之風險，且需要視網膜專家之每月問診，此為一種顯著負擔。

【0277】 各種方法可用於診斷AMD，確定AMD階段，或經由AMD之階段監測眼睛之進展。一些此等診斷工具可偵測脈絡膜新生血管或現有血管形成之變化。

【0278】 舉例而言，最佳矯正視力(best corrected visual acuity；BCVA)之評估可用於隨著AMD進展而評估及監測視力變化。在具有AMD之標記物或處於AMD風險下之個體中，視力變化可藉由在不同時間點評定BCVA來監測。另外，在投與特定AMD療法之前及在療法期間之不同時間點評估BCVA可有助於確定療法是否有效地改善AMD對視力的有害影響、減緩AMD進展或穩定AMD。舉例而言，相比於基線，BCVA增加至少5個ETDRS字母可表明特定療法減少AMD之影響。增加例如至少10個ETDRS字母或至少15個ETDRS字母表明更顯著的改善。患有中期或晚期AMD之個體中的視力穩定，例如在治療期間喪失≤ 15個ETDRS字母指示療法穩定或減緩AMD之進展。在治療期間喪失≤ 10個ETDRS字母或喪失≤ 5個ETDRS字母指示對AMD進展之穩定或減緩具有更顯著作用。

【0279】 患有早期AMD的人可患有低光照、低對比度及/或改變光條件方面之視力喪失，此影響其視力相關之生活品質。視覺受損影響(Impact of Vision Impairment；IVI)問卷可用於量測視力受損對生活品質之特定態樣的影響，已發現其為可靠的。參見Weih, L. M., Hassell, J. B. & Keeffe, J. Assessment of the impact of vision impairment. Investigative

ophthalmology & visual science 43, 927-935 (2002)。IVI具有三個視力特異性分量表：閱讀及獲取資訊、移動性及獨立性以及情感健康。綜合評分為所有三個分量表之評分的總和。在本發明之一些實施例中，在至少180天、至少365天或至少545天內，個體之IVI問卷綜合評分自基線未顯著增加。

【0280】 使用檢眼鏡之散瞳檢查(dilated eye exam)可用於偵測眼睛中隱結之存在且量化隱結之數目。

【0281】 可使用螢光素血管攝影(Fluorescein Angiography；FA)或光學同調斷層掃描(Optical Coherence tomography；OCT)來偵測脈絡膜新生血管，且監測AMD中之新生血管性變化及滲出性變化，諸如病變大小之增加。OCT可為譜域OCT (SD-OCT)或OCT-血管攝影術(OCT-A)。

【0282】 在本發明之一些實施例中，相比於基線，自投與之日起6個月內無新脈絡膜新生血管性病變出現。在其他實施例中，以OCT量測，現有脈絡膜新生血管性病變在投與眼部藥物遞送插入物之後至少6個月內保持直徑在5 mm以下。

【0283】 在本發明之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物之投與預防視力靈敏度顯著喪失。舉例而言，在一些實施例中，在某一時段內向其中投與插入物之眼睛的BCVA自基線無變化，其中自投與眼部藥物遞送插入物當天起量測該時段。在其他實施例中，喪失≤ 5個ETDRS字母。在又其他實施例中，喪失≤ 10個ETDRS字母。在又其他實施例中，喪失≤ 15個ETDRS字母。在一些實施例中，增加≥ 5個ETDRS字母。該時段可為至少90天、至少180天、至少270天或至少365天。

【0284】 在本發明之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物之投與避

免中央子域厚度(central subfield thickness；CST)增加，亦稱為視窩厚度(中心1 mm ETDRS柵格中之黃斑的平均厚度)。舉例而言，在一些實施例中，在某一時段內向其中投與插入物之眼的CST相較於基線並未增加，其中自投與眼部藥物遞送插入物當天起量測該時段。在其他實施例中，CST在該時段期間並不增加超過100 μm、超過75 μm、超過50 μm、超過25 μm或超過15 μm。該時段可為至少90天、至少180天、至少270天或至少365天。

【0285】 在方法之一些實施例中，在某一時段內在向其中投與插入物之眼睛中無可偵測之脈絡膜新生血管，其中自投與眼部藥物遞送插入物當天起量測該時段。在其他實施例中，向其中投與插入物之眼睛在某一時段內並未進展為高於眼睛在基線處之AMD類別。該時段可為至少90天、至少180天、至少270天或至少365天。

【0286】 本文中，「基線」可剛好在投與第一眼部藥物遞送插入物之前評估，諸如在第0天(治療日)或在投與日之前的七天中之一天(第-7天至第-1天)。

【0287】 在一些實施例中，向其中在基線時CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向其中在基線時CST為500 μm或更小、400 μm或更小、350 μm或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0288】 在一些實施例中，向其中在投與當天CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向其中在投與當天CST為500或更小、400 μm

或更小、350 μm或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0289】 在本發明之一些實施例中，評估眼睛在基線時及隨後在一或多個時間點，諸如在投與之後30天、60天、90天、120天、150天、180天、210天、270天、300天、330天及/或365天時之AMD的跡象(例如，隱結、BCVA、CST或新血管生成)，其中在第0天進行投與。亦可在另外時間點處評估眼睛。

【0290】 當與病況有關使用時，術語「預防」係指投與藥物以預防個體之眼部病況的發作或相對於未接受藥物之個體延遲眼部病況之發作。術語「減緩」特定眼部病況「之進展」意謂預防個體相對於未接受藥物之個體在同一個疾病階段之病況的惡化。

【0291】 術語「治療」意謂減弱、改善或使現存之非吾人所樂見之病況穩定。

6.組合-誘導治療及維持治療

【0292】 本發明亦提供一種治療有需要之眼睛中之後眼部病況的方法，其包含在第一時間點向眼睛投與抑制VEGF受體之活化的藥劑，諸如VEGF配體、VEGF抑制劑或抗VEGF (誘導治療)，且在第二時間點向眼睛投與包含沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的眼部藥物遞送插入物(維持治療)，以維持誘導治療。

【0293】 在一些實施例中，後眼部病況係選自濕性AMD、糖尿病性視網膜病變(DR)、視網膜靜脈阻塞(RVO)後之黃斑水腫以及糖尿病性黃斑水腫(DME)。在一些實施例中，後眼部病況為新生血管性年齡相關之黃斑變性。

【0294】 第一時間點及第二時間點適合在不同日。舉例而言，第二時間點可在第一時間點之後至少約1週、至少約2週、至少約4週、至少約8週或至少約24週，適合地至少1週、至少2週、至少4週、至少8週或至少24週。

【0295】 一般而言，用於誘導治療之藥劑(誘導治療劑)為任何醫療標準VEGF抑制劑(有時亦稱為抗VEGF)。在一些實施例中，藥劑為選自雷珠單抗、貝伐珠單抗及阿柏西普之VEGF抑制劑。在一些實施例中，藉由注射，例如藉由玻璃體內注射投與VEGF抑制劑。在一些實施例中，VEGF抑制劑為玻璃體內使用之阿柏西普注射。

【0296】 在用於治療濕性AMD之一些實施例中，藉由玻璃體內注射每4週(約每28天，每月)投與的阿柏西普之劑量為約2 mg或2 mg (0.05 mL)。在一些實施例中，每月一次注射投與持續前12週(3個月)，接著每8週(2個月)一次或每12週一次玻璃體內注射約2 mg或2 mg (0.05 mL)。

【0297】 在治療黃斑水腫之一些實施例中，藉由玻璃體內注射每4週(約每25天，每月)一次投與的阿柏西普之劑量為約2 mg或2 mg (0.05 mL)。

【0298】 在用於治療糖尿病性黃斑水腫(DME)或糖尿病性視網膜病變(DR)之一些實施例中，對於前5次注射，藉由玻璃體內注射每4週(約每28天，每月)投與的阿柏西普之劑量為約2 mg或2 mg (0.05 mL)，接著經由玻璃體內注射每8週(2個月)一次投與約2 mg或2 mg (0.05 mL)。在一些實施例中，在前20週(5個月)之後每4週(每月)給藥投與阿柏西普。

【0299】 在一些實施例中，向眼睛每月一次投與VEGF抑制劑，直至眼睛為乾燥的或直至沒有看見超過基線的其他視覺或結構改善。接著可

定期評定眼睛，例如每2、3、4、5、6、7或8週一次。若流體重現，則再次向眼投與VEGF抑制劑，且持續評定。在一些實施例中，VEGF抑制劑之治療間隔可由每月一次(每4週或28天一次)延長至每5週一次或每6週一次。若在給定時間間隔內眼睛保持無流體，則將眼睛保持無流體之時間段指定為VEGF抑制劑之治療時間間隔(例如，每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20週一次治療)。針對流體及/或視力靈敏度之眼睛的評定將以常規基礎繼續，例如每2、3、4、5、6、7或8週一次，且治療時間間隔經調整為與無流體時間間隔相同。

【0300】 在一些實施例中，在第二時間點(亦即，向先前已接受誘導治療之眼睛)投與的眼部藥物遞送插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約10% w/w至約98% w/w，其中插入物之藥物釋放速率為約0.01微克/天至約100微克/天至少14天，且其中插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0301】 在其他實施例中，眼部藥物遞送插入物之第一劑量為負載劑量，且隨後劑量為維持劑量，如本文所描述。

【0302】 因此，本發明提供一種可描述為用於後眼部病況之「治療以維持療法」的方法。在大部分眼睛中，此治療可產生比單獨用VEGF抑制劑治療較不密集的治療方案，且可使大部分眼睛在視覺及結構上保持穩定持續六個月或更久。在一些實施例中，在已投與一或多次劑量之眼部藥物遞送插入物之後，用VEGF抑制劑之一或多次補充投與治療眼睛。在本發明之一些實施例中，向進行治療之眼同時投與VEGF抑制劑與本發明之眼部插入物。本文中，同時治療意謂投與VEGF抑制劑之眼睛含有仍釋放

沃羅拉尼之眼部插入物。

【0303】 在一些實施例中，在第一劑量之眼部藥物遞送插入物作為負載劑量投與之前投與VEGF抑制劑，如本文所描述。在一些實施例中，在約1週、至少約2週、至少約4週、至少約8週、至少約12週或至少約24週內向已用VEGF抑制劑治療之眼投與第一劑量之眼部藥物遞送插入物。

【0304】 在一些實施例中，向先前已對至少2、3、4、5、6、7或8次VEGF抑制劑之玻璃體內注射反應的眼睛投與第一劑量之眼部藥物遞送插入物。

【0305】 在一些實施例中，補充治療係在投與本文所描述之眼部藥物遞送插入物負載劑量之後投與，例如在負載劑量眼部藥物遞送插入物存在於眼睛中時。

【0306】 在一些實施例中，補充治療係在投與本文所描述之眼部藥物遞送插入物維持劑量之後投與，例如在維持劑量眼部藥物遞送插入物存在於眼睛中時。

【0307】 在一些實施例中，如本文所描述，在第1天、在第4週及在第8週以誘導治療投與阿柏西普。在一些實施例中，向先前在第1天、第4週及第8週已接受誘導治療、在第8週誘導治療之後30分鐘的眼睛投與第一劑量之眼部藥物遞送插入物。

【0308】 在一些實施例中，自第12週開始，向眼睛投與阿柏西普之補充治療，該眼睛先前在第1天、第4週及第8週已接受阿柏西普之誘導治療，且在第8週誘導治療之後30分鐘接受第一劑量之眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，在第12週向眼睛投與阿柏西普之補充治療，其中由於濕性AMD於研究量測BCVA自最佳減少≥5個字母且於研究量測在SD-

OCT上CST自最低增加≥75微米，由於濕性AMD於研究量測BCVA自最佳減少≥10個字母，由兩次連續問診，或由於濕性AMD存在新的或惡化危害視力之出血，於研究量測在SD-OCT上CST自最低增加≥100微米。

【0309】 在一些實施例中，向CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與第一眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

7. 投與眼部藥物遞送插入物

【0310】 投與插入物可包含將插入物插入個體之眼睛中，諸如將插入物插入眼睛之水狀液中，或較佳地插入眼睛之玻璃狀液中。投與插入物可包含以手術將插入物植入眼睛中或眼睛上，諸如鞏膜植入、結膜下植入、脈絡膜上植入、鞏膜上(suprascleral)植入或玻璃體內植入。插入物可以手術植入個體眼睛中，例如植入眼睛的玻璃體中、視網膜下或鞏膜上。在一些實施例中，插入物可經由針頭或插管之注射來置放。插入物能夠在眼睛中逐漸釋放API，因此避免頻繁投藥的疼痛。

【0311】 在某些實施例中，將插入物注入個體眼睛中，較佳不需要切口。在某些態樣中，將插入物注入眼睛的玻璃體中。在較佳實施例中，投與插入物包含玻璃體內注射。

【0312】 在一些實施例中，使用具有20-27規格之針頭或插管用於注射。在其他實施例中，使用具有25至27規格之針頭或插管。在較佳實施例中，使用小於25規格之針頭用於注射，例如具有25.5、26、26.5或27規格之針頭。

【0313】 在本發明之投與方法之一些實施例中，在注射插入物之

前，可在注射部位投與局部及/或結膜下麻醉。另外，可將廣譜殺微生物劑投與至下穹窿中。插入物可置放於視神經盤下及眼睛赤道後。可移動結膜以使得在抽出針頭後，結膜及鞏膜針頭進入位點不對齊。用於注射插入物之針頭可插入穿過結膜及鞏膜直至施料器之前擋塊(positive stop)，且按壓推桿以將插入物遞送至眼睛背部。

【0314】 在一些實施例中，每90天至270天一次、每90天至180天一次、每120至720天一次、每270至720天一次、每270至540天一次、每360至720天一次、每360至540天一次或每540至720天一次投與一種(一或多種)插入物。

a.**個體**

【0315】 在一些實施例中，向個體之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在某些實施例中，個體為哺乳動物。在其他實施例中，個體為人類。

b.**劑量**

【0316】 在一些實施例中，所遞送之沃羅拉尼之總劑量為約0.0001微克/天至約200微克/天、約0.0001微克/天至約150微克/天、約0.0001微克/天至約100微克/天、約0.0001微克/天至約80微克/天、約0.0001微克/天至約50微克/天、約0.0001微克/天至約30微克/天、約0.0001微克/天至約10微克/天、約0.0001微克/天至約5微克/天、約0.0001微克/天至約1微克/天、約0.001微克/天至約200微克/天、約0.001微克/天至約150微克/天、約0.001微克/天至約100微克/天、約0.001微克/天至約80微克/天、約0.001微克/天至約60微克/天、約0.001微克/天至約40微克/天、約0.001微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約25微克/天、約0.001微克/天至約20微克/天、約0.001微克/天至約15微克/天、約0.001微克/天至約10微克/

天、約0.001微克/天至約8微克/天、約0.005微克/天至約15微克/天、約0.005微克/天至約10微克/天、約0.01微克/天至約100微克/天、約0.01微克/天至約90微克/天、約0.01微克/天至約80微克/天、約0.01微克/天至約70微克/天、0.01微克/天至約50微克/天、0.01微克/天至約20微克/天、0.01微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約150微克/天、約0.1微克/天至約100微克/天、約0.1微克/天至約80微克/天、約0.1微克/天至約60微克/天、約0.1微克/天至約50微克/天、約0.1微克/天至約40微克/天、約0.1微克/天至約30微克/天、約0.1微克/天至約20微克/天、約0.1微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約5微克/天、約0.1微克/天至約2微克/天、約0.1微克/天至約1微克/天、約0.5微克/天至約15微克/天、約0.5微克/天至約10微克/天、約1微克/天至約50微克/天、約1微克/天至約40微克/天、約1微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約20微克/天、約1微克/天至約15微克/天、約1微克/天至約10微克/天、約1微克/天至約5微克/天、約1微克/天至約10微克/天、約5微克/天至約30微克/天、約5微克/天至約20微克/天或約10微克/天至約30微克/天。在一些實施例中，此為達成穩態釋放之後的釋放速率。在一些實施例中，此為藥物釋放2天、3天、5天、8天、10天、15天、20天、25天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、105天或110天後之釋放速率。

【0317】此劑量可藉由一次性投與例如1-6種插入物來達成，亦即，對於一隻眼睛中之單次治療。因此，對於個體之每隻眼睛，一次治療可需要一次性投與1種插入物、2種插入物、3種插入物、4種插入物、5種插入物或6種插入物。在一些實施例中，個體可接受單隻眼睛或兩隻眼睛之治療。當單次治療注射超過一種插入物時，插入物可在單獨注射中單獨

注入，或幾種插入物可在同一次注射中注入。舉例而言，1、2或3種插入物可在單次注射中注入。當單次治療將注射超過3種插入物時，其可分成幾次注射。舉例而言，若單次治療將注射4-6種插入物，則其可分成在2或3次2-3種插入物/注射之注射中投與。

【0318】 各插入物可包含約1 μg至約3000 μg、約1 μg至約1000 μg、約1 μg至約500 μg、約10 μg至約2000 μg、約10 μg至約1000 μg、約100 μg至約500 μg、約10 μg至約800 μg、約50 μg至約600 μg、約200 μg至約2000 μg、約600 μg至約2000 μg、約800 μg至約2000 μg、約800 μg至約1500 μg、約100 μg至約500 μg、約100 μg至約300 μg或約300 μg至約550 μg沃羅拉尼。舉例而言，各插入物可包含約400 μg、約420 μg、約440 μg、約480 μg、約500 μg、約520 μg、約540 μg、約560 μg、約580 μg、約600 μg、約620 μg、約640 μg、約660 μg、約680 μg、約700 μg、約720 μg、約740 μg、約780 μg、約800 μg、約820 μg、約840 μg、約860 μg、約880 μg、約900 μg、約920 μg、約940 μg、約960 μg、約980 μg、約1000 μg、約1020 μg、約1040 μg、約1045 μg、約1060 μg、約1080 μg或約2000 μg API，例如沃羅拉尼。

【0319】 所有插入物中沃羅拉尼之總量(總有效負載)可為約50 μg至約1000 μg、約200 μg至約6000 μg、約600 μg至約6000 μg、約800 μg至約6000 μg、約600 μg至約5040 μg、約600 μg至約4500 μg、約1000 μg至約5400 μg、約1000 μg至約3000 μg或約2000 μg至約4000 μg。舉例而言，所有插入物之總API量可為約1400 μg、約1420 μg、約1500 μg、約1600 μg、約1800 μg、約1900 μg、約1980 μg、約2000 μg、約2040 μg、約2080 μg、約3000 μg、約3120 μg、約3180 μg、約3240 μg、約3400

μg、約3600 μg、約3800 μg、約4000 μg、約4140 μg、約4160 μg、約4180 μg、約4200 μg、約4400 μg、約4600 μg、約5000 μg或約5040 μg。

8.**定義**

【0320】 如本說明書及申請專利範圍中所用，以下字語及片語通常意欲具有如在下文中闡述之含義，使用其之上下文另外指示的方面除外。

【0321】 除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個參考物。舉例而言，「基質聚合物」意謂一或多種基質聚合物。

【0322】 如本文所使用，術語「生物分解(bioerode/bioerosion)」及「生物降解(biodegrade/biodegradation)」係指插入物在生物學系統中經一段時間逐漸分裂、溶解或崩解，例如藉由一或多種物理或化學降解方法，例如酶促活動、水解、離子交換或藉由溶解作用、乳劑形成或微胞形成之溶解。

【0323】 術語「室溫」意謂22℃。「在室溫下之固體」意謂在22℃溫度下之固體。

【0324】 當術語「約」結合數值或範圍使用時，其藉由擴展所闡述之數值之上限及下限來修飾該值或範圍。一般而言，除非指定不同差異(例如，±30%、±20%、±5%、±1%、±0.5%等)，否則術語「約」在本文中用於藉由值之向上或向下(更高或更低) 10%之差異，亦即±10%來修飾高於或低於所陳述值之數值。

【0325】 術語「及/或」係指且涵蓋單獨列出之條目中之各者，以及所列條目中之一或多者之任意及所有可能的組合。

【0326】 術語「包含」、「由...組成」及「基本上由...組成」具有

其根據專利法之常見公認的含義。當在本說明書或申請專利範圍中使用術語「包括(includes/including)」時，希望其以類似於術語「包含」在彼術語作為過渡詞用於一請求項中時所解譯之方式而為包括性的。

【0327】 術語「視情況(optional/optionally)」意謂隨後描述之情況可能發生或可能不發生，因此描述包括發生該情況之情形及不發生該情況之情形。

【0328】 當根據Markush群組描述揭示內容或申請專利範圍之特點或態樣時，所描述之群組包括Markush群組之成員之任意單一成員以及子組。

【0329】 如熟習此項技術者應理解，諸如「至多」、「至少」、「大於」、「小於」之所有語言包括所列舉之數字且係指可隨後分解為子範圍之範圍。最後，如熟習此項技術者將理解，範圍包括各個單獨的成員，且包括範圍端點。舉例而言，具有1-3個成員之群組係指具有1、2或3個成員之群組。類似地，具有1-5個成員之群組係指具有1、2、3、4或5個成員之群組，以此類推。

【0330】 如本文所使用之術語「實質上所有」係指總量之大部分，例如總量之至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0331】 術語% w/w意謂如藉由重量或質量所量測，混合物內特定物質之比例。因此，例如，對於核心包含至少約8% w/w之非活性成分之插入物，核心中非活性成分之總重量為核心總重量之至少約8%。舉例而言，若總核心重量為100 mg，則此核心中非活性成分將重至少8 mg。

【0332】 術語% w/v意謂成分(諸如溶質)之重量在溶液總體積中之百分比。2% w/v PVA溶液將意謂2公克PVA於100 mL溶液中。2% w/w

PVA溶液將意謂2公克PVA於100 mg溶液中。

【0333】 所有所引用之專利、公開申請案、科學出版物及書籍均以全文引用之方式併入本文中。

【0334】 儘管本文已揭示各種態樣及實施例，但對於本領域的技術人員，其他態樣及實施例將顯而易見。

實例

實例1

【0335】 將下文表格中所列之等級之PVA製成膜，隨後評估其分解速率及強度。

【0336】 為形成膜，4.5% PVA於水中之溶液藉由倒入盤中來澆築且在室溫下風乾。當膜乾燥後，將膜切成1×1方形樣品。接著將各膜之六個樣品在100℃固化3小時，在140℃固化30分鐘或在140℃固化4小時，如下文表格中所描述。在樣品膜方塊固化後，對其稱重且成像。接著在室溫下將各樣品浸沒於PBS中24小時。接著自PBS移出樣品，且各等級PVA中之4者在50℃下烘箱乾燥2小時，且各等級PVA中之2者在室溫下在紙巾上風乾，如下文表格中所描述。接著再次對樣品稱重且成像。

表1

PVA MW/DH	100℃/3 h	140℃/30 min	140℃/4 h	烘箱乾燥 50℃/2 h	在室溫下風乾
6000/80%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
25,000/88%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
78,000/98%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
125,000/88%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
6000/80%及78,000/98%之1:9混合物	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
6000/80%及125,000/88%之1:9混合物	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2

【0337】 計算浸沒於PBS中24小時後之加權平均重量變化且展示於

圖2中之曲線中。PVA水解度(DH)及分子量(MW)確定膜之溶解度。6000/80%、25,000/88%、125,000/88%及6000/80%-125,000/88%混合PVA膜各者在所測試之所有固化條件下在第1天結束時溶解。78,000/98%膜持續最長時間。所測試之膜之相對膜強度描繪於圖3中。

實例2A

【0338】根據下表中之參數製得插入物：

表2

API:PVA比率	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
核心PVA溶液	4%	4%	4%	4%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	5%
塗層PVA溶液	4%	4%	4%	4%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	5%
塗層數目	2, 4	4	1-4	1-4	4	4	2-4	2-4	2-4	0, 2-4	4
固化	140℃ 1 h	140℃ 2 h	140℃ 4 h	100℃ 3 h	無	140℃ 30 min	140℃ 1 h	140℃ 2 h	140℃ 3 h	100℃ 4 h	140℃ 4 h

表3

API:PVA比率	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w
核心PVA溶液	4.5%	6.5%	9%	9%	4.5%	6.5%	9%	9%	4.5%	6.5%	9%	9%
塗層數目	無塗層											
固化	140℃ 30 min	140℃ 30 min	140℃ 30 min	140℃ 30 min	140℃ 1h	140℃ 1h	140℃ 1h	140℃ 1h	140℃ 4 h	140℃ 4 h	140℃ 4 h	140℃ 4 h

【0339】藉由使沃羅拉尼與78,000/98% PVA於水中之溶液以上文表中指定之w/w沃羅拉尼:PVA溶液比率混合來製造插入物。混合物接著自20、21或23規格分配尖管擠出且在室溫下乾燥。

【0340】 對於經塗佈之插入物，接著將擠出物在78,000/98% PVA溶液中浸漬塗佈且風乾。重複浸漬塗佈製程以達成上文表格中指定之塗層數目。塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。經塗佈之擠出物接著如表格中所描述固化。在冷卻至環境溫度之後，將擠出物切割成2 mm、3.5 mm、5 mm或6 mm或8mm長插入物。

實例2B

【0341】 在活體外測試插入物之藥物釋放速率。將各插入物樣品置放於10 mL玻璃管中，且向管添加5 mL PBS。將管在37℃水浴中培育。以12至24小時間隔採集釋放介質之樣品，且用新鮮PBS置換釋放介質。根據實例2C中所描述之方法藉由HPLC定量量測所釋放之沃羅拉尼之量。測試活體外釋放速率，且自累積釋放對比時間確定平均釋放速率。

實例2C

【0342】 分析插入物樣品之API含量。將測試含量之插入物切成4塊，且將所有4塊置放於經標記之閃爍瓶中。將3.0 mL甲醇吸入瓶中，且將瓶置放於櫃子下。對於所有樣品重複此程序。將樣品小瓶置放於超音波發生器中，添加適當量的水，且超音波處理樣品30分鐘。超音波處理再重複5次，各超音波處理之間冷卻超音波發生器。按需要可進行另外音波處理以確保API完全溶解。HPLC藉由以下參數進行：管柱：ZORBAX Eclipse XDB-C18；4.6×150 mm；5微米；移動相A：水+ 0.1%磷酸；移動相B：乙腈+ 0.1%磷酸；梯度方法；停止時間30分鐘；UV：214 nm。

實例2D

【0343】 評估樣品插入物之分解。將樣品插入物置放於具有5 mL磷

酸鹽緩衝鹽水(PBS)之10 mL玻璃小瓶中，且在不攪拌之情況下在37℃下培育小瓶。對於所關注之時段之每一天，每24小時更換瓶中之PBS一次。在時段結束時，自該瓶移出樣品，稱重且攝影。

【0344】 在140℃固化4小時之被稱為調配物A的經塗佈之4.5% PVA調配物之藥物釋放速率曲線展示於圖4A (累積藥物釋放%)及圖4B (累積藥物釋放(μg))中。未經塗佈之調配物A插入物之藥物釋放速率曲線展示於圖6中。在溶解介質中浸沒314及447天後採集的經分解之調配物A插入物的相片展示於圖5中。447天相片中包括用於比較之完整插入物。在溶解介質中浸沒287及352天後採集的分解之未經塗佈之調配物A插入物的相片展示於圖7中。352天相片中包括用於比較之完整插入物。

【0345】 在140℃固化30分鐘之被稱作調配物B的經塗佈之4.5% PVA調配物之藥物釋放速率曲線展示於圖8 (累積藥物釋放%)及圖8B (累積藥物釋放(μg))中。在溶解介質中浸沒59、88及155天後採集的經分解之調配物B插入物的相片展示於圖9中。

【0346】 被稱作調配物C之未固化經塗佈之4.5% PVA調配物的藥物釋放速率曲線展示於圖10中。各自顯示在溶解介質中在37℃下浸沒98天接著在室溫下浸沒113天後採集的經分解之調配物C插入物之不同樣品的兩張相片展示於圖11中。

【0347】 調配物A、B及C之藥物釋放曲線之比較展示於圖12中。

【0348】 調配物A相比於調配物B及C釋放藥物更慢且分解更慢。調配物C相比於調配物A及B釋放藥物更快且分解更快。

實例3

【0349】 根據下表中之參數製得包含超過一個等級之PVA的插入

物：

表4					
核心PVA溶液	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/98%	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物
塗層PVA溶液	塗層：4.5% 78K/88%	塗層1：4.5% 78K/98% 塗層2-4：4.5% 78K/88%	塗層：4.5% 125K/88%	塗層：4.5% 78K/98%	塗層：4.5% 125K/88%
固化	各調配物之樣品在140℃/30 min下固化 各調配物之樣品在140℃/1h下固化 各調配物之樣品在140℃/4h下固化				

【0350】藉由使沃羅拉尼與PVA於水中之溶液以1:1 w/w沃羅拉尼:PVA溶液之比率混合以形成糊狀物來製造插入物。混合物接著自21規格分配尖管擠出以形成大約4-5吋長的棒，且在室溫下乾燥。擠出物棒如上文表格中所描述固化。

【0351】將擠出物在PVA於水中之溶液中浸漬塗佈，且使其在室溫下乾燥。對於具有超過一個塗層之插入物，塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。

【0352】在最後一次塗佈之後，根據上文表格中所描述之條件使經塗佈之棒固化。在冷卻至環境溫度之後，使用剃刀片將經塗佈之棒切割成8 mm長插入物。

【0353】根據實例2B中所描述之方法量測API釋放。

【0354】根據實例2C中所描述之方法量測API含量。

【0355】根據實例2D中所描述之方法評估插入物分解。

【0356】根據下表中之參數製得包含超過一個等級之PVA的插入

物：

表5					
核心PVA溶液	4.0% 78K/99+%	4.5% 78K/99+%	4.0% 89K-98K 99+%	4.0%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物	4.0%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物
塗層PVA溶液	塗層：4.5% 78K/88%	塗層：4.5% 78K/88%	塗層：4.5% 78K/98%	塗層：4.5% 78K/98%	塗層：4.5% 125K/88%
固化	各調配物之樣品在140℃/30 min下固化 各調配物之樣品在140℃/1h下固化 各調配物之樣品在140℃/4h下固化				

表6					
核心PVA溶液	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/99+%	4.5% 78K/88%	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物
塗層PVA溶液	塗層1：5.0% 6000/80%	塗層1-3：4.5% 78K/98% 塗層4：5.0% 6000/80%	塗層1-5：4.5% 78K/98% 塗層6：5.0% 6000/80%	塗層1-2：4.5% 78K/98% 塗層3：4.5% 78K/88%	塗層1：4.5% 125K/88% 塗層2：4.5% 6000/80%
固化	各調配物之樣品在140℃/30 min下固化 各調配物之樣品在140℃/1h下固化 各調配物之樣品在140℃/4h下固化				

【0357】藉由使沃羅拉尼與PVA於水中之溶液以1:1 w/w沃羅拉尼:PVA溶液之比率混合以形成糊狀物來製造插入物。混合物接著自21規格分配尖管擠出以形成大約4-5吋長的棒，且在室溫下乾燥。擠出物棒如上文表格中所描述固化。

【0358】將擠出物在PVA於水中之溶液中浸漬塗佈，且使其在室溫下乾燥。對於具有超過一個塗層之插入物，塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。

【0359】在最後一次塗佈之後，根據上文表格中所描述之條件使經

塗佈之棒固化。在冷卻至環境溫度之後，使用剃刀片將經塗佈之棒切割成8 mm長插入物。

【0360】 根據實例2B中所描述之方法量測API釋放。

【0361】 根據實例2C中所描述之方法量測API含量。

【0362】 根據實例2D中所描述之方法評估插入物分解。

實例4

【0363】 根據下表中之參數製得插入物：

表7

API	沃羅拉尼									
API:PVA	1:1 w/w									
核心PVA溶液	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	3%	3%	3%	3%	5%	5%
塗層PVA溶液	4.5%	4.5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
塗層數目	2-4	2-4	1-4	1-4	0-4	0-4	0-4	0-4	1-4	0-4
固化	在塗佈之後140℃ 2 h	在塗佈之後140℃ 4h	在塗佈之後140℃ 4 h	在塗佈之前140℃ 4 h	在塗佈之後150℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h	在塗佈之後140 ℃ 3h	在塗佈之後140℃ 4h	在塗佈之後150℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h

表8

API	沃羅拉尼									
API:PVA	1:1 w/w									
核心PVA溶液	5%	5%	4%	4%	4%	5%	5%	8%	10%	12%
塗層PVA溶液	6%	6%	8%	8%	10%	8%	8%	4.5%	4%	4%
塗層數目	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	0-4	0-4	0-4

固化	在塗佈之後140℃ 2 h	在塗佈之後140℃ 4h	在塗佈之後140℃ 4 h	在塗佈之前140℃ 4 h	在塗佈之後140℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h	在塗佈之前140℃ 3h	在塗佈之後140℃ 2h	在塗佈之後140℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h

【0364】 使API與PVA於水中之溶液以表格中指定之API:PVA溶液之比率混合以形成糊狀物。糊狀物藉由20-23規格之分配尖管擠出以形成大約4-5吋長的棒，且在室溫下乾燥。擠出物棒如上文表格中所描述在塗佈之前或之後固化。

【0365】 使擠出物在PVA於水中之溶液中浸漬塗佈。塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。在最後一次塗佈之後，經塗佈棒根據上文表格固化或使其在室溫下乾燥24小時。

【0366】 使用剃刀片將經塗佈棒切成2 mm、3.5 mm、5 mm或6 mm長插入物。

【0367】 根據實例2B中所描述之方法量測API釋放。

【0368】 根據實例2C中所描述之方法量測API含量。

【0369】 根據實例2D中所描述之方法評估插入物分解。

實例5A -藥物動力學研究

【0370】 在雄性荷蘭帶兔(Male Dutch Belted Rabbit)中進行玻璃體內藥物動力學研究。此研究之目標為表徵在第1天兩側玻璃體內注射之後的沃羅拉尼插入物之血漿及眼部組織藥物動力學。在置放玻璃體內插入物之後，評估動物至多24個月。

【0371】 以下表格描述組分配劑量含量及治療。

表9		
組	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
第1組低劑量	3種插入物	3種插入物
第2組高劑量	6種插入物	6種插入物

【0372】 在投與麻醉之後，使用注射器將經設計用於釋放藥物至少6個月之量測0.37 mm直徑及3.5 mm長之沃羅拉尼插入物注入52隻雄性荷蘭帶兔之各個眼睛的玻璃體內。低劑量組(1)每隻眼睛接受3種插入物，每隻眼睛總劑量630 μg。高劑量組(2)動物接受以2次單獨注射(每次注射3種插入物)形式給與的每隻眼6種插入物，每隻眼總劑量1,260 μg。

【0373】 在各預定處死點之前，經由耳邊緣靜脈穿刺自每組2隻目標動物收集一個全血樣品。測試樣品之沃羅拉尼含量及其代謝物。每組兩隻動物在第1天6、12、24及48小時，在第7天及第14天，及在1、2、4、6、8、16及24個月時安樂死。自兩隻眼睛收集玻璃狀液及眼部組織用於眼部組織藥物分佈之分析，收集插入物，且收集肝及腎臟之樣品以評估組織分佈。

【0374】 **結果：**在穩態下，沃羅拉尼之玻璃體含量對於630 μg之低劑量為56 ng/mL，且對於1,260 μg之高劑量為97 ng/mL (約劑量比例)。視網膜/脈絡膜含量為49 ng/g及89 ng/g。在前90天存在藥物釋放峰值時段，接著為穩定狀態。在第105天達成穩態。玻璃體及視網膜/脈絡膜中觀測到之最大濃度似乎幾乎與劑量成比例。99天後未發現血漿含量明顯變化。直至第180天，對於630 μg劑量，玻璃體C_{max}為232 ng/mL，T_{max}為336 h，且AUC_{last}為315.5 μg·h/mL。直至第180天，對於1260 μg劑量，玻璃體C_{max}為1697 ng/mL，T_{max}為720 h，且AUC_{last}為1583.2 μg·h/mL。

【0375】 圖13A描繪插入物中剩餘之藥物平均量對比時間，對於插

入物，在多個時間點移出且分析以測定插入物中剩餘的沃羅拉尼之量。圖13B描繪移出之插入物之累積藥物釋放百分比對比時間。

實例5B - 藥物動力學研究

【0376】 在雄性荷蘭帶兔中進行另一玻璃體內藥物動力學研究。此研究之目標為評估在兔眼中進行兩側玻璃體內注射之後的沃羅拉尼插入物之血漿及眼部藥物動力學。在置放玻璃體內插入物之後，評估動物至多12個月。

【0377】 荷蘭帶兔藉由玻璃體內注射在各眼中投與沃羅拉尼插入物。第1組眼睛接受含有643 μg沃羅拉尼之1種插入物，且第2組眼睛接受總共含有900 μg之2種插入物。在2、7、14及28天且接著在第2-12月每月一次收集血液樣品。在2、7及14天且接著在1、2、4、6、8、10及12個月回收插入物。使用高效液相層析在所有外植體中測定殘餘沃羅拉尼含量。基於外植體中之殘餘含量來估算沃羅拉尼釋放速率。分離血漿及眼部組織且使用液相層析-質譜法分析沃羅拉尼及其代謝物。

【0378】 **結果**：插入物在12個月內以第1組8.1%/月及第2組7.8%/月之平均速率釋放沃羅拉尼。釋放概況展示經由8個月之接近零級動力學，表明每日一致釋放的微克含量之藥物，其中目標眼部組織(脈絡膜及視網膜)中之濃度高於VEGFR2之IC50。超出8個月，釋放速率快速下降，從而使目標眼部組織含量在10個月時低於IC50 (<10 ng/ml)。沃羅拉尼暴露等級次序為脈絡膜=視網膜=玻璃體>水狀液>血漿。在8個月與10個月之間，眼部組織及血漿中之平均沃羅拉尼濃度存在85%-99%下降。

【0379】 沃羅拉尼插入物展現沃羅拉尼在兔眼中之持續且一致的零級釋放持續8個月，隨後經10個月快速減少。正在wAMD及糖尿病性視網

膜病變之2期臨床試驗中研究沃羅拉尼插入物，且計劃糖尿病性黃斑水腫之試驗。

實例6 - 毒理學及藥物動力學研究

【0380】 亦在80隻荷蘭帶兔(40雄性及40雌性)中進行插入物之18個月玻璃體內毒性研究。在置放玻璃體內插入物之後持續6及18個月時段對動物進行評估。目標為表徵在兩側玻璃體內注射之後的沃羅拉尼插入物之眼部毒性、血漿藥物動力學及生物降解。

【0381】 下文之表格描述組分配及劑量含量。對於毒理學組，在6個月及18個月時處死動物。對於血漿藥物動力學分析，在第1、3及7天且接著在1、2、3、4、5、6、12、14、16及18個月時收集血液樣品。

表10

組	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
第1組對照	2種安慰劑插入物	2種安慰劑插入物
第2組低劑量	2種插入物	2種插入物
第3組中等劑量	3種插入物	3種插入物
第4組高劑量	4種插入物	4種插入物
第5組最高劑量	6種插入物	6種插入物

【0382】 在投與麻醉之後，使用注射器將經設計用於釋放藥物至少6個月之量測0.37 mm直徑及3.5 mm長之沃羅拉尼插入物注入各荷蘭帶兔之各個眼睛的玻璃體內。安慰劑組(1)動物藉由注射在各個眼睛中接受兩種安慰劑插入物。低劑量組(2)動物在各個眼睛中接受2種插入物。中等劑量組(3)動物在提供之2次單獨注射中在各個眼睛中接受3種插入物。高劑量組(4)動物在提供之2次單獨注射中(2種插入物/注射)在各個眼睛中接受4種插入物。最高劑量組(5)動物在提供之2次單獨注射中(3種插入物/注射)在各個眼睛中接受6種插入物。

【0383】 在各預定時間點，經由耳邊緣靜脈穿刺收集全血。分析樣

品之臨床病理學及血漿藥物動力學。根據上述時程使動物安樂死。對經處死或在研究期間發現死亡之所有動物進行完整的總屍檢。對器官稱重且收集組織。收集眼部組織僅用於組織病理學。

【0384】 **結論**：血漿藥物動力學及毒理學研究提供分別歷經18及24個月時段之暴露，玻璃體C_{max}及AUC之安全性證據。另外，在所測試之時間點，玻璃體及視網膜/脈絡膜中之沃羅拉尼含量保持明顯高於VEGFR之IC_{50}。

【0385】 無歸因於沃羅拉尼之不良發現，且對於至多6種插入物，不存在不良發現。插入物之未見不良影響水平(no observed adverse effect level；NOAEL)確定為6種插入物/眼睛(1260 μg/眼睛)。

【0386】 最高觀測事件為晶狀體之黃色變色，其似乎與劑量相關且歸因於API顏色。不存在與晶狀體變色相關之組織病理學/微觀發現。第二高觀測事件為病灶性、斑點或線性晶狀體不透明性，且似乎主要與注射之次數有關，且更小程度上，與插入物之數目有關。

【0387】 初始時在所有組中觀測到輕度發炎(<2+ 房水細胞或玻璃體細胞)。在3個月時，所有發炎細胞逐漸消退及被清除。在安慰劑組(2種無藥物之插入物)中見到發炎之最高觀測事件。

【0388】 儘管觀測到一些暫時變化，但眼內壓(IOP)自基線無變化。

【0389】 沃羅拉尼血漿含量在低pg/mL範圍內。

實例7 - 安全性及功效

【0390】 在雷射誘導之脈絡膜新生血管(CNV)之豬類動物(小型豬)模型中評估沃羅拉尼插入物之安全性及功效。此研究之主要目標為評估在

豬中使用沃羅拉尼插入物在雷射誘導之脈絡膜新生血管(CNV)模型中之長期安全性及對血管滲透性及新血管生成的抑制。

【0391】 實驗設計描述於下表中：

表11

組	測試品&劑量	體積/途徑	投與日	CNF雷射/給藥日	實驗終點	安樂死
1	阿柏西普(2mg)	50 μL/眼睛 IVT	0	OU：CNV雷射(第0天)	•OE：基線，雷射前，及第7、14及28天。 •螢光素血管攝影：第7、14及28天。 •組織學：收集眼睛以用於可能的組織檢查	第28天
2	低劑量	1種插入物/眼睛IVT	-7			
3	高劑量	2種插入物/眼睛IVT	-7			
4	安慰劑	2種插入物/眼睛IVT	-7			
5	高劑量	2種插入物/眼睛IVT	0	無	•OE：基線，雷射前，及第7、14、28、56及84天。 •ERG：基線，屍檢前 •組織學：收集眼睛以用於組織檢查	第84天
6	安慰劑	2種插入物/眼睛IVT	0			

【0392】 在雷射處理(第1-4組)日，利用經由間接檢眼鏡遞送之810 nm二極體雷射處理動物。大約6個單一雷射點位於視網膜靜脈之間。兩隻眼睛均根據上文表格中之時程進行雷射處理。

【0393】 在玻璃體內注射日，將動物麻醉且眼睛以無菌準備。用科利布裏鑷(colibri forcep)輕輕抓緊結膜，且在上方角膜緣後2-3 mm處(穿過平坦部)進行注射(25G注射器針頭)，其中針頭直接稍微向後以避免接觸晶狀體。使動物自該程序正常恢復。4-6小時之後，向豬提供抗生素眼用溶液之局部液滴，且接著另外2天BID，劑量之間具有至少6小時。根據上文表格中之時程，緊接在雷射CNV誘導之後第0天或在雷射CNV誘導之前7天對動物給藥。第5-6組中之動物不進行雷射CNV程序，且在第0天植入。

【0394】 在環境適應期間，及在研究中時，評估動物之死亡率及發病率以及一般健康，尤其注意眼睛。在治療之前及屍檢之前採集體重，第5組及第6組中之動物每月稱重。

【0395】 使用裂隙燈生物顯微鏡及間接檢眼鏡進行完整眼部檢查(OE) (改良Hackett及McDonald)以評估眼表面形態、前段及後段發炎、白內障形成，且由獸醫眼科醫師在如實驗設計表中所指示之時間點進行視網膜變化檢查。使用局部1%托品醯胺HCL進行眼部檢查之瞳孔放大。

【0396】 在如實驗設計表中所指示之時間點在經麻醉動物之兩隻眼睛中進行螢光素血管攝影。

【0397】 在基線處及給藥後3個月(僅第5-6組)在動物之兩個眼睛上進行全場視網膜電圖描記(ERG)。在ERG量測當天，在暗適應後將動物麻醉。ERG藉由用小型甘茲菲爾德(mini-ganzfeld)光刺激器以最大強度遞送之0.33 Hz之短時閃光來引發。對於各動物放大、過濾且平均二十次反應。如由ISCEV標準所規定對動物進行標準ERG量測，包括暗(0.01燭光)、暗(3燭光)及亮光(25燭光)量測。

【0398】 在由實驗設計表指定之時間點，在最終資料收集之後，使動物安樂死。對來自第5-6組之眼睛評估組織學。

【0399】 **結果**：總體而言，發現劑量相關之功效且臨床上未觀測到毒性。所有組(1-4)中之螢光素血管攝影分析自第7天至第28天具有減少的校正總病變螢光(CTLF)值，其中經阿柏西普治療之動物具有最大的CTLF值減少，隨後為高劑量，且剩餘組具有類似的CTLF值減少。在進行ERG之兩個組中，ERG b-波幅度自基線至第84天減小；然而，此可能歸因於ERG獲取之困難。

【0400】 進行組織檢查之眼睛呈現部分發炎，該發炎在用高劑量插入物給藥之動物中可能更加嚴重。植入程序可能促進高劑量組中觀測到之增加之發炎。

【0401】 阿柏西普及安慰劑插入物如所預期表現，其中阿柏西普在此模型中具有正常功效量，且安慰劑插入物具有良好耐受性。

【0402】 如圖14中可見，第2組(中等劑量)及第3組(高劑量)動物(其在雷射CNV之前7天接受插入物)中之病變從未達到未處理眼睛中之病變之大小。此指示插入物已防止病變達到未處理眼睛中所見之大小。圖14為比較第1-4組的隨時間推移之校正總病變螢光(CTFL)百分比變化的條形圖。

【0403】 **結論：**

【0404】 PK研究中之沃羅拉尼血漿含量在低pg/mL範圍內。發現劑量相關之功效且不存在臨床上觀測的毒性。因此，本發明之插入物能夠在持續時段內局部遞送安全的及治療有效的沃羅拉尼穩定狀態含量，同時產生僅可忽略的沃羅拉尼全身性含量。此外，插入物為完全生物可分解的。另外，插入物似乎對病變生長具有預防性作用。

實例8：患有濕性AMD之個體中的EYP-1901 (酪胺酸激酶抑制劑(TKI)眼部藥物遞送插入物)之DAVIO (1期多中心、前瞻性、開放標記、劑量遞增研究)

【0405】 進行本發明之眼部藥物遞送插入物之1期、開放標記、劑量遞增、臨床試驗以評估含有沃羅拉尼之眼部藥物遞送插入物在管理患有新生血管性(濕性)年齡相關之黃斑變性(AMD)之個體中的安全性。已評估且報導中期6個月之結果。

【0406】 在研究開始時，征選17名個體，其全部先前已針對濕性

AMD進行治療。在篩選問診之前，此研究中之個體在研究眼睛中已診斷患有濕性AMD至少4個月。為包括在內，個體必須在先前6個月期間在研究眼睛中已接受至少3次抗VEGF產品之先前注射，諸如貝伐珠單抗(Avastin®, Genentech)、雷珠單抗(Lucentis®, Genentech)或阿柏西普(Eylea®, Regeneron)，且BCVA在25個字母(20/320 Snellen等效物)與75個字母(20/32 Snellen等效物)之間。

個體篩選特徵(N=17)	
平均年齡，範圍(歲)	77.4 (67-94)
女性(n，%)	13/17 (76%)
平均BCVA，範圍(ETDRS字母)	69個字母，(38-85)
平均CST，範圍(微米)	299微米，(204-441)
在入選之前濕性AMD診斷的中值時長	17個月
在入選之前每年抗VEGF注射之平均值	8.76次注射/年

【0407】 對於患有單側wAMD之個體，將受影響之眼睛指定為研究眼睛；對於患有兩側wAMD之個體，研究眼睛為符合入選/排除準則之受更嚴重影響的眼睛，亦即，具有較差BCVA之眼睛，或若相等，則為臨床上判定之由調查員確定之受更嚴重影響的眼睛。若眼睛對稱地受影響，則研究眼睛為右眼。

【0408】 在篩選及標準照護抗VEGF注射之後一週，個體接受1次研究藥物注射，即為含有沃羅拉尼及PVA之眼部藥物遞送插入物。研究包括4個劑量組：低劑量、低中等劑量、中等劑量及高劑量。25規格針頭用於低劑量注射且22規格針頭用於其他注射。

劑量組				
個體數目	**總劑量**	**注射次數**	**沃羅拉尼μg/插入物**	**插入物/注射數目**
3	低440 μg	1	440	1
1	低中等1,030 μg	1	1,030	1
8	中等2,060 μg	1		2
5	高3,090 μg	1		3

【0409】 預計活性醫藥成分(沃羅拉尼)之釋放持續時間為至少9個

月。在試驗的前6個月期間不存在研究藥物之回注。

【0410】 在研究第0天注射之後，個體在研究第7天、第14天、第28天及其後每4週直至第12個月返回。

【0411】 評估包括由ETDRS評估之BCVA、前/後段眼部檢查、IOP、螢光素血管攝影(FA)、彩色眼底攝影術(CFP)、治療引發之眼部及非眼部不良事件(TEAE)、臨床實驗室評估(血液學、血清化學、凝血及尿分析)、生命徵象量測(參見隨附研究程序及評估表中之細節)、譜域-光學同調斷層掃描(SD-OCT)及在設備可用之研究部位的OCT-血管攝影術(OCT-A)。

【0412】 主要研究終點為評估安全性且基於包括臨床實驗室發現之治療引發之眼部(研究眼及對側眼)及非眼部不良事件(TEAE)測定治療新生血管性(濕性) AMD之最大耐受劑量；次要終點包括藉由OCT量測之BCVA及CST。研究人員亦評估在各種時間點不需要救援治療(亦稱為補充治療)之眼睛數目及在投與EYP-1901之後抗VEGF治療負荷降低之程度。

【0413】 在玻璃體內注射EYP-1901插入物之後，若符合以下準則中之至少一者，則可在研究人員之判斷下投與用於濕性AMD之經FDA批准的抗VEGF治療或仿單核准適應症外(off-label)貝伐珠單抗：

•由於濕性AMD自基線(第0天)存在新穎或惡化的有損視力之出血，或

• CST自基線(第0天)增加>75 μm，或

•在具有視網膜內/視網膜下流體及/或出血之情況下，自基線(第0天)喪失≥10個ETDRS字母被判定為BCVA喪失之原因。

若以上準則未滿足，則研究人員仍可確定需要為了個體福利的最佳利益而投與補充藥品。

【0414】 **6個月之結論**：此研究之中期6個月結果展示陽性安全性資料，無劑量限制性毒性(DLT)，未報導眼部嚴重不良事件(SAE)，且未報導藥物相關全身性SAE。所報導之大部分眼部不良事件為輕度的且為預測的。所有眼部AE≤ 2級，其中僅3級AE不與藥物相關。在所有劑量組中，76%個體無補充至多4個月，且53%個體無補充至多6個月，在所有個體中補充治療之中值時間為6個月。在六個月問診時，獲得穩定的最佳矯正視力(BCVA)，其在6個月時具有-2.5個字母之平均變化，及具有-2.7 μm之平均變化的中央子域厚度(CST)。17名個體中之三名個體在第1個月需要補充治療，但同樣此等個體將視為對標準照護抗VEGF療法次佳的反應者。所有組中之6個月的總治療負荷減少79%，且17名個體中之8名個體仍無補充，其中一名個體無補充至多9個月。來自篩選問診之BCVA的平均變化展示於圖15中之曲線中。來自篩選問診之CST的平均變化展示於圖16中之曲線中。各問診之無補充比例展示於圖17中之曲線中。

實例9：模擬用於治療眼睛病況之重複給藥方案

【0415】 為模擬用於治療眼睛病況之重複給藥方案之作用，首先進行相關實驗，其中在動物模型中活體內(在玻璃體中)量測三(3)種及六(6)種插入物之累積釋放，且與活體外(試管)量測之釋放進行比較。圖18A展示三種插入物(各210 μg，總計630 μg藥物)之累積釋放，顯示活體內資料(大點及最佳擬合線)與活體外資料(小點及最佳擬合線)之間的極密切相關性。如所指示，兩者均提供0.002之斜率。圖18B展示六種插入物(總計1260 μg藥物)之累積釋放，同樣顯示活體內資料(大點及最佳擬合線)與活

體外資料(小點及最佳擬合線)之間的極密切相關性。如所指示，活體外資料具有0.0018之斜率且活體內資料具有0.0019之斜率。

【0416】 基於此發現，接著使用活體外資料產生其中可模擬釋放速率之數個模型，且檢查重複給藥之作用。圖19A至圖25展示各種模擬，顯示在不同時間間隔下重複給藥維持所需釋放速率及藥物自眼部藥物遞送插入物之釋放量。

【0417】 圖19A為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0418】 圖19B為每6個月不以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0419】 圖20為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方B4的模擬(基於活體外釋放)。

【0420】 圖21為每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0421】 圖22為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0422】 圖23為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0423】 圖24為在T0時在負載1種插入物及在第1週時在負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0424】 圖25為在T0時在負載1種插入物及在2個月時負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

實例10 活體內藥物釋放速率及模型

【0425】 在雄性荷蘭帶兔中進行研究。此等研究之一個目標為在玻璃體內注射之後表徵沃羅拉尼插入物之活體外釋放速率，且利用此資料開發可用於評估各種持續給藥方案之作用的模型。

【0426】 在投與麻醉之後，使用注射器將每插入物含有210-1030 μg藥物(研究配方A、配方B及配方C)且經設計以釋放藥物至少6個月的長度為3.5-8 mm及22-25規格之1-6種沃羅拉尼插入物玻璃體內注射至雄性荷蘭帶兔之眼睛中。

【0427】 在第1天與第365天之間的各個時間點，處死每組的動物。自兩隻眼睛收集玻璃狀液及眼部組織且移除插入物。使用實例2C中所概述之分析評估插入物中剩餘的沃羅拉尼之量。

【0428】 結果：圖34展示對於一個活體內兔研究(配方B)，剩餘藥物之量(μg)隨時間(天)變化之例示性曲線圖。最初，將各自含有約450 μg藥物的長度為3.5 mm之2種插入物注射至各動物之各眼睛中且在不同時間點移除。圖34展示直接擬合線與資料R^2=0.9521之間的強相關性。根據此擬合，將提供釋放速率之斜率計算為約2.66 μg沃羅拉尼/天。

【0429】 此活體內資料接著用於產生將模擬在初始負載劑量(第0天)與另外其他負載劑量後之不同時間點持續給藥含沃羅拉尼之眼部藥物遞送插入物的模型。以下實例係基於兩種插入物負載劑量(第0天)產生，隨後在120天、180天及240天之時間點插入另外眼部藥物遞送插入物。針對8 mm插入物標準化資料。

【0430】 圖26A為繪製單一8 mm調配物A外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0431】 圖26B為繪製單一8 mm調配物B30外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0432】 圖26C為繪製單一8 mm調配物C外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0433】 圖27A為繪製單一8 mm調配物A外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0434】 圖27B為繪製單一8 mm調配物B30外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0435】 圖27C為繪製單一8 mm調配物C外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0436】 圖28A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0437】 圖28B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0438】 圖28C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0439】 圖29A為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉

尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0440】 圖29B為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0441】 圖29C為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0442】 圖30A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0443】 圖30B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0444】 圖30C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0445】 圖31A為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0446】 圖31B為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0447】 圖31C為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投

與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0448】 圖32A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0449】 圖32B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0450】 圖32C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0451】 圖33A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0452】 圖33B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0453】 圖33C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【符號說明】

【0454】

100: 插入物

105: 固體基質核心

110: 塗層

115: 遞送埠

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

(a)　向人類個體之眼睛注射負載劑量(loading dose)之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼(vorolanib)或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解(erosion)至少20%，

(b)　在自該負載劑量釋放約30%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之該沃羅拉尼之前，向該眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中該沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或

各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約60微克/天。

【請求項4】

如請求項1或請求項2之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約30微克/天。

【請求項5】

如請求項1或請求項2之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約10微克/天。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該維持劑量之注射係在釋放約40%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約80%之該沃羅拉尼之前進行。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該維持劑量之注射係在釋放約50%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約90%之該沃羅拉尼之前進行。

【請求項9】

如請求項7之方法，其中該維持劑量之注射係在釋放約40-60%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約80%之該沃羅拉尼之前進行。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該基質聚合物包含PVA。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約1% w/w至約15% w/w PVA。

【請求項12】

如請求項10之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含實質上包圍該核心之塗層。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含遞送埠。

【請求項14】

如請求項12之方法，其中該塗層包含PVA。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該塗層包含與該基質聚合物相比不同等級之PVA。

【請求項16】

如請求項10之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物在約60℃至約150℃固化約30分鐘至約1440分鐘。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物經由20至27規格(gauge)針頭或插管(cannula)注射，且各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之長度為約1 mm至約10 mm。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該負載劑量及/或該維持劑量

係玻璃體內注射。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該負載劑量包含注射兩種初始眼部藥物遞送插入物。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該維持劑量包含注射兩種另外眼部藥物遞送插入物。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其進一步包含重複一或多次向該人類個體眼睛中注射一或多個維持劑量。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性年齡相關之黃斑水腫。

【請求項23】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性黃斑水腫(diabetic macular edema；DME)。

【請求項24】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該後眼部病況為視網膜靜脈阻塞(retinal vein occlusion；RVO)。

【請求項25】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性視網膜病變。

【請求項26】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該負載劑量為約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約4000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中該負載劑量為約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項28】

如請求項26之方法，其中該負載劑量為約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項29】

如請求項26之方法，其中該負載劑量為約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項30】

如請求項26之方法，其中該負載劑量為約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該維持劑量為約500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該維持劑量為約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項33】

如請求項31之方法，其中該維持劑量為約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項34】

如請求項31之方法，其中該維持劑量為約1030 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項35】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

(a) 向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

(b) 在該負載劑量之注射之後約15天至約365天，向該眼睛中注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中該沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。

【請求項37】

如請求項35或請求項36之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約60微克/天。

【請求項38】

如請求項35或請求項36之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約30微克/天。

【請求項39】

如請求項35或請求項36之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約10微克/天。

【請求項40】

如請求項35至39中任一項之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項41】

如請求項35至41中任一項之方法，其中該維持劑量之注射在該負載劑量之注射之後約120天至約270天進行。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該維持劑量之注射在該負載劑量之注射之後約120天至約240天進行。

【請求項43】

如請求項41之方法，其中該維持劑量之注射在該負載劑量之注射之後約150天至約210天進行。

【請求項44】

如請求項35至43中任一項之方法，其中該基質聚合物包含PVA。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約1% w/w至約15% w/w PVA。

【請求項46】

如請求項44之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含實質上包圍該核心之塗層。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含遞送埠。

【請求項48】

如請求項46之方法，其中該塗層包含PVA。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中該塗層包含與該基質聚合物相比不同等級之PVA。

【請求項50】

如請求項44之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物在約60℃至約150℃固化約30分鐘至約1440分鐘。

【請求項51】

如請求項35至50中任一項之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物經由20至27規格針頭或插管注射，且各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之長度為約1 mm至約10 mm。

【請求項52】

如請求項35至51中任一項之方法，其中該負載劑量及/或該維持劑量係玻璃體內注射。

【請求項53】

如請求項35至52中任一項之方法，其中該負載劑量包含注射兩種初始眼部藥物遞送插入物。

【請求項54】

如請求項35至53中任一項之方法，其中該維持劑量包含注射兩種另外眼部藥物遞送插入物。

【請求項55】

如請求項35至54中任一項之方法，其進一步包含重複一或多次向該人類個體眼睛中注射一或多個維持劑量。

【請求項56】

如請求項35至55中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性年齡相關之黃斑水腫。

【請求項57】

如請求項35至55中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性黃斑水腫(DME)。

【請求項58】

如請求項35至55中任一項之方法，其中該後眼部病況為視網膜靜脈阻塞(RVO)。

【請求項59】

如請求項35至55中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性視

網膜病變。

【請求項60】

如請求項35至59中任一項之方法，其中該負載劑量為約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約4000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項61】

如請求項60之方法，其中該負載劑量為約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項62】

如請求項60之方法，其中該負載劑量為約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項63】

如請求項60之方法，其中該負載劑量為約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項64】

如請求項60之方法，其中該負載劑量為約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項65】

如請求項35至64中任一項之方法，其中該維持劑量為約500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項66】

如請求項65之方法，其中該維持劑量為約800 μg沃羅拉尼或其醫藥

學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項67】

如請求項65之方法，其中該維持劑量為約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項68】

如請求項65之方法，其中該維持劑量為約1030 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項69】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

其中該眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且該先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，及

其中該維持劑量係在該先前接受之劑量釋放約30%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之該沃羅拉尼之前注射。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中該沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。

【請求項71】

如請求項69或請求項70之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約60微克/天。

【請求項72】

如請求項69或請求項70之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約30微克/天。

【請求項73】

如請求項69或請求項70之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約10微克/天。

【請求項74】

如請求項69至73中任一項之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項75】

如請求項69至74中任一項之方法，其中該維持劑量之注射係在釋放約40%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約80%之該沃羅拉尼之前進行。

【請求項76】

如請求項75之方法，其中該維持劑量之注射係在釋放約50%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約90%之該沃羅拉尼之前進行。

【請求項77】

如請求項75之方法，其中該維持劑量之注射係在釋放約40-60%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約80%之該沃羅拉尼之前進行。

【請求項78】

如請求項69至77中任一項之方法，其中該基質聚合物包含PVA。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約1% w/w至約15% w/w PVA。

【請求項80】

如請求項78之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含實質上包圍該核心之塗層。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含遞送埠。

【請求項82】

如請求項80之方法，其中該塗層包含PVA。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該塗層包含與該基質聚合物相比不同等級之PVA。

【請求項84】

如請求項78之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物在約60℃至約150℃固化約30分鐘至約1440分鐘。

【請求項85】

如請求項69至84中任一項之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物係經由20至27規格針頭或插管注射，且各另外眼部藥物遞送插入物之長度為約1 mm至約10 mm。

【請求項86】

如請求項69至85中任一項之方法，其中該維持劑量係玻璃體內注射。

【請求項87】

如請求項69至86中任一項之方法，其中該維持劑量包含注射兩種另外眼部藥物遞送插入物。

【請求項88】

如請求項69至87中任一項之方法，其進一步包含重複一或多次向該人類個體眼睛中注射一或多個維持劑量。

【請求項89】

如請求項69至88中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性年齡相關之黃斑水腫。

【請求項90】

如請求項69至88中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性黃斑水腫(DME)。

【請求項91】

如請求項69至88中任一項之方法，其中該後眼部病況為視網膜靜脈阻塞(RVO)。

【請求項92】

如請求項69至88中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性視

網膜病變。

【請求項93】

如請求項69至92中任一項之方法，其中該維持劑量為約500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項94】

如請求項93之方法，其中該維持劑量為約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項95】

如請求項93之方法，其中該維持劑量為約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項96】

如請求項93之方法，其中該維持劑量為約1030 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項97】

如請求項69至96中任一項之方法，其中該先前接受之劑量為維持劑量。

【請求項98】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約

100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

其中該眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且該先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；及

其中該維持劑量係在該先前接受劑量注射之後約15天至約365天注射。

【請求項99】

如請求項98之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中該沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。

【請求項100】

如請求項98或請求項99之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約60微克/天。

【請求項101】

如請求項98或請求項99之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約30微克/天。

【請求項102】

如請求項98或請求項99之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約10微克/天。

【請求項103】

如請求項98至102中任一項之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項104】

如請求項98至103中任一項之方法，其中該維持劑量之注射在該先前接受劑量注射之後約120天至約270天進行。

【請求項105】

如請求項104之方法，其中該維持劑量之注射在該先前接受劑量注射之後約120天至約240天進行。

【請求項106】

如請求項104之方法，其中該維持劑量之注射在該先前接受劑量注射之後約150天至約210天進行。

【請求項107】

如請求項98至106中任一項之方法，其中該基質聚合物包含PVA。

【請求項108】

如請求項107之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約1% w/w至約15% w/w PVA。

【請求項109】

如請求項107之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含實質上包圍該核心之塗層。

【請求項110】

如請求項109之方法，其中該先前眼部藥物遞送插入物及/或各另外

眼部藥物遞送插入物進一步包含遞送埠。

【請求項111】

如請求項109之方法，其中該塗層包含PVA。

【請求項112】

如請求項111之方法，其中該塗層包含與該基質聚合物相比不同等級之PVA。

【請求項113】

如請求項107之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物在約60℃至約150℃固化約30分鐘至約1440分鐘。

【請求項114】

如請求項98至113中任一項之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物係經由20至27規格針頭或插管注射，且各另外眼部藥物遞送插入物之長度為約1 mm至約10 mm。

【請求項115】

如請求項98至114中任一項之方法，其中該維持劑量係玻璃體內注射。

【請求項116】

如請求項98至115中任一項之方法，其中該維持劑量包含注射兩種另外眼部藥物遞送插入物。

【請求項117】

如請求項98至116中任一項之方法，其進一步包含重複一或多次向該人類個體眼睛中注射一或多個維持劑量。

【請求項118】

如請求項98至117中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性年齡相關之黃斑水腫。

【請求項119】

如請求項98至117中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性黃斑水腫(DME)。

【請求項120】

如請求項98至117中任一項之方法，其中該後眼部病況為視網膜靜脈阻塞(RVO)。

【請求項121】

如請求項98至117中任一項之方法，其中該後眼部病況為糖尿病性視網膜病變。

【請求項122】

如請求項98至121中任一項之方法，其中該維持劑量為約500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項123】

如請求項122之方法，其中該維持劑量為約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項124】

如請求項122之方法，其中該維持劑量為約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項125】

如請求項122之方法，其中該維持劑量為約1030 μg沃羅拉尼或其醫

藥學上可接受之鹽至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項126】

如請求項98至125中任一項之方法，其中該先前接受之劑量為維持劑量。

【請求項127】

如請求項1至34中任一項之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【請求項128】

如請求項1至34中任一項之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天。

【請求項129】

如請求項35至68中任一項之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【請求項130】

如請求項35至68中任一項之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天。

【請求項131】

如請求項69至97中任一項之方法，其中各先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【請求項132】

如請求項69至97中任一項之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天。

【請求項133】

如請求項98至126中任一項之方法，其中各先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【請求項134】

如請求項98至126中任一項之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天。

【請求項135】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

(a) 向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

(b) 在該負載劑量釋放約30%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之該沃羅拉尼之前，向該眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【請求項136】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

(a) 向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送

插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

(b)　在該負載劑量注射之後約15天至約365天，向該眼睛中注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【請求項137】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

其中該眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速

率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且該先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且

其中該維持劑量係在該先前接受之劑量釋放約30%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之該沃羅拉尼之前注射。

【請求項138】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

其中該眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且該先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且

其中該維持劑量係在該先前接受之劑量注射之後約15天至約365天注射。

【請求項139】

如請求項127至138中任一項之方法，其中該平均藥物釋放速率係藉由活體外藥物釋放方法量測。

【請求項140】

如請求項1、35、69及98中任一項之方法，其中該眼睛先前已接受誘導治療。

【請求項141】

如請求項140之方法，其中該誘導治療劑係選自阿柏西普(aflibercept)、雷珠單抗(ranibizumab)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。

【請求項142】

如請求項141之方法，其中該誘導治療係在投與負載劑量之該眼部藥物遞送插入物之前投與。

【請求項143】

如請求項1、35、69及98中任一項之方法，其中向該眼睛投與VEGF抑制劑之補充治療。

【請求項144】

如請求項143之方法，其中該VEGF抑制劑係選自阿柏西普、雷珠單抗及貝伐珠單抗。

【請求項145】

如請求項144之方法，其中在該維持劑量存在於該眼睛中時投與該補充治療。

【請求項146】

如請求項1、35、69及98之方法，其中VEGF抑制劑係在投與第一劑量之該眼部藥物遞送插入物作為負載劑量之前投與。

【請求項147】

如請求項1、35、69及98之方法，其中該眼部藥物遞送插入物投與在

約1週、至少約2週、至少約4週、至少約8週、至少約12週或至少約24週內用VEGF抑制劑治療之眼睛。

【請求項148】

如請求項1、35、69及98之方法，其中該眼部藥物遞送插入物投與CST小於500 μm之眼睛。

【請求項149】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性AMD。

【請求項150】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該後眼部病況為非增生性糖尿病性視網膜病變。

【請求項151】

如請求項35至55中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性AMD。

【請求項152】

如請求項35至55中任一項之方法，其中該後眼部病況為非增生性糖尿病性視網膜病變。

【請求項153】

如請求項69至88中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性AMD。

【請求項154】

如請求項69至88中任一項之方法，其中該後眼部病況為非增生性糖尿病性視網膜病變。

【請求項155】

如請求項98至117中任一項之方法，其中該後眼部病況為濕性AMD。

【請求項156】

如請求項98至117中任一項之方法，其中該後眼部病況為非增生性糖尿病性視網膜病變。

【請求項157】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

(a)　向人類個體之眼睛注射第一負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有該後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；

(b)　在該第一負載劑量注射之後約15天至約60天，向該眼睛注射第二負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；及

(c)　在該第二負載劑量釋放約30%之該沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之該沃羅拉尼之前，向該眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼。

【請求項158】

一種治療後眼部病況之方法，其包含：

(a)　向人類個體之眼睛注射第一負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；

(b)　在該第一負載劑量注射之後約15天至約60天，向該眼睛注射第二負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；及

(c)　在該第二負載劑量注射之後約30天至約270天，向該眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼。

【請求項159】

如請求項157或158之方法，其中各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【請求項160】

如請求項157或158之方法，其中各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

(發明圖式)

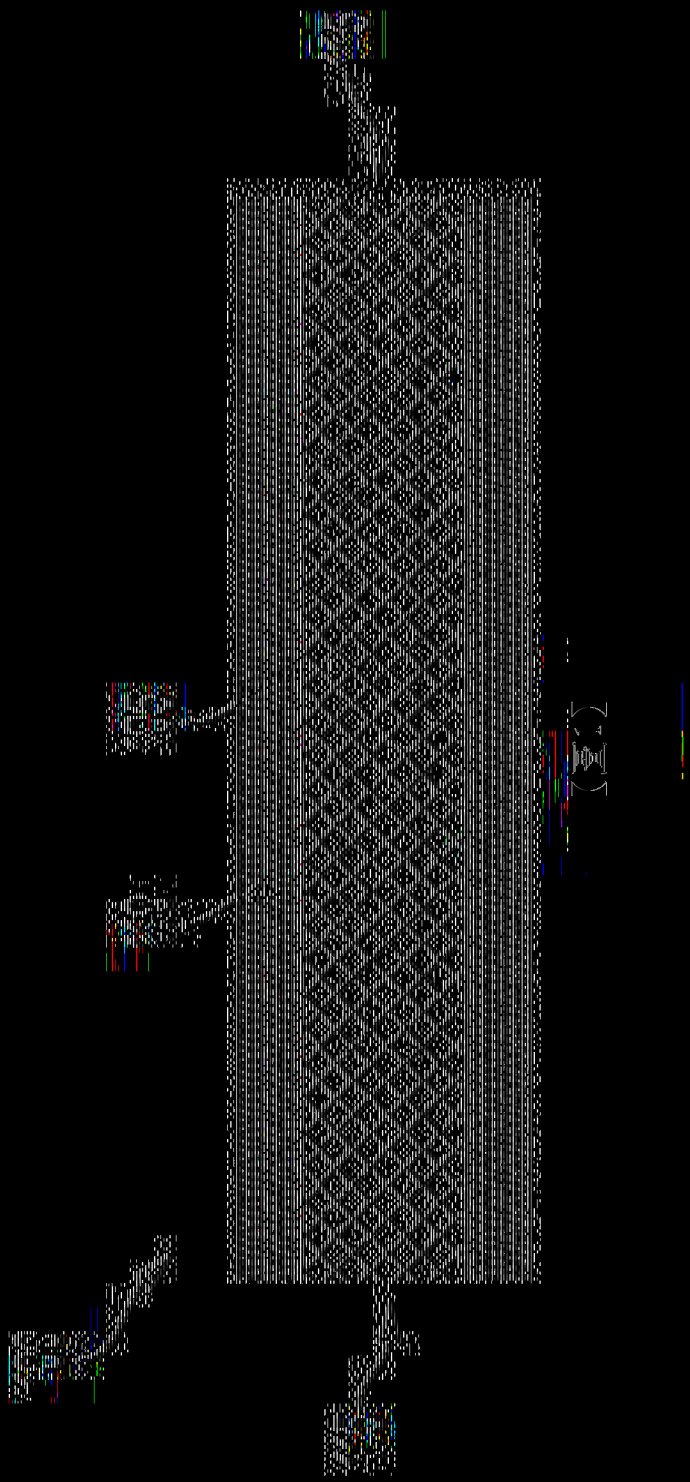
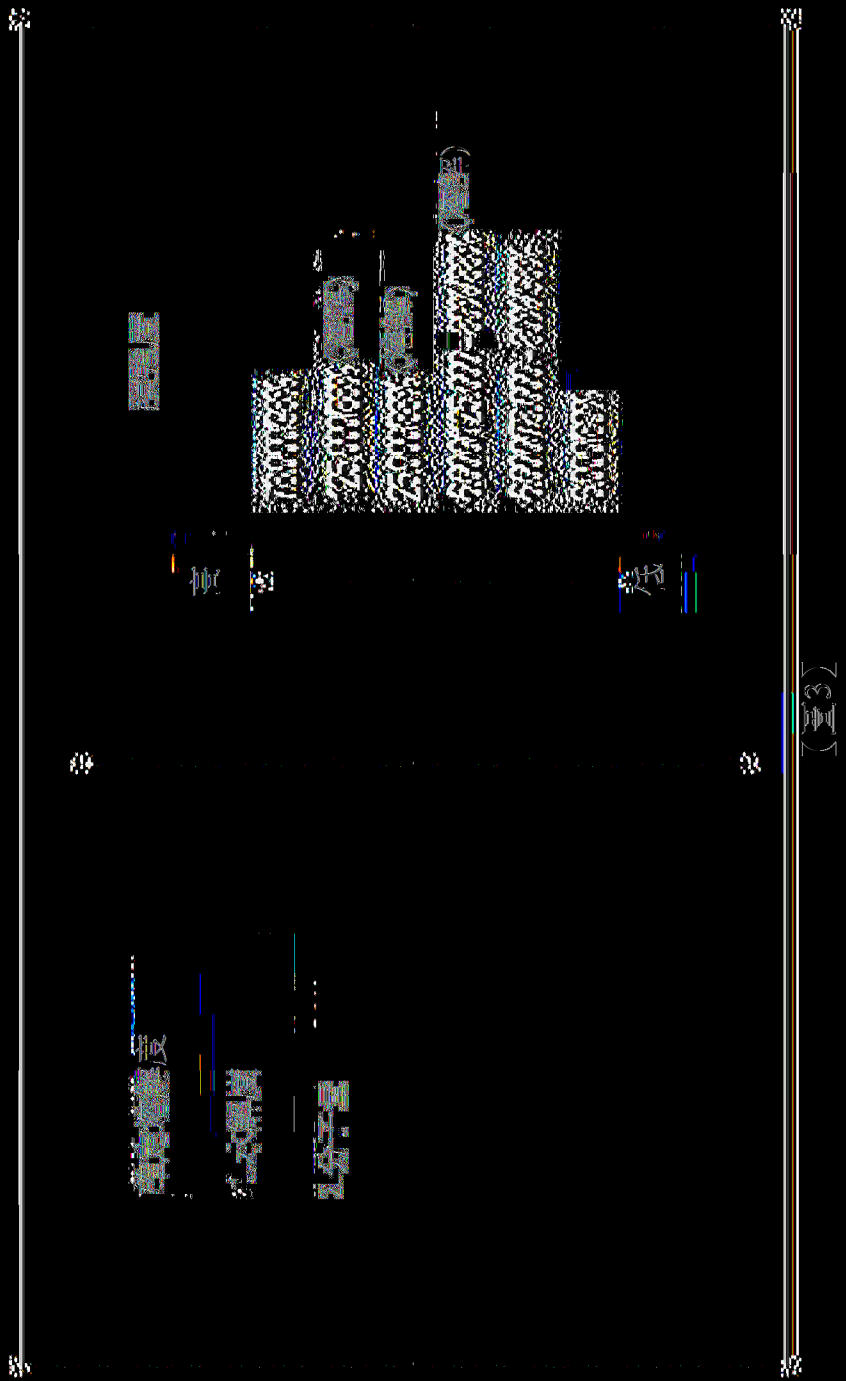
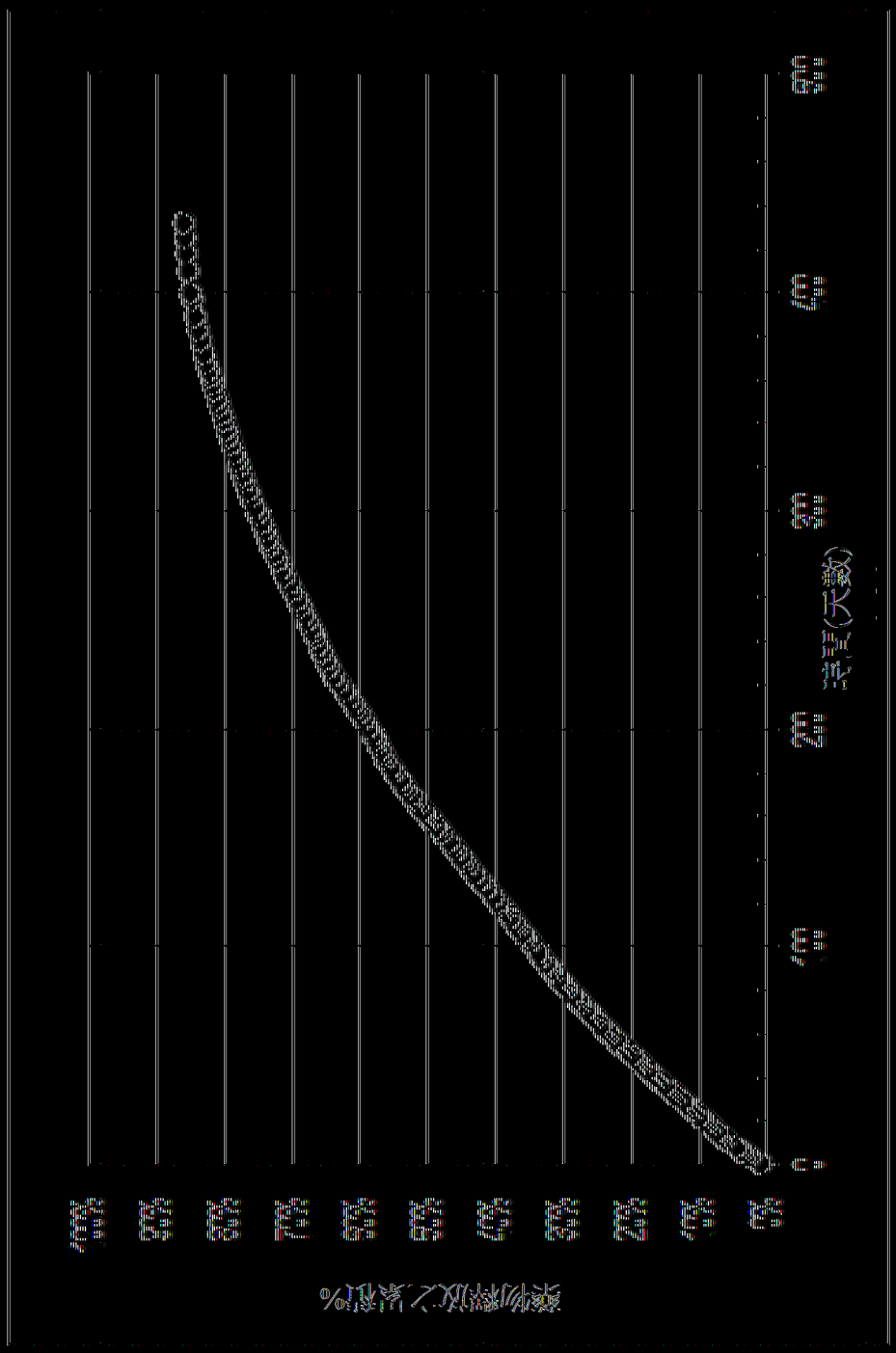
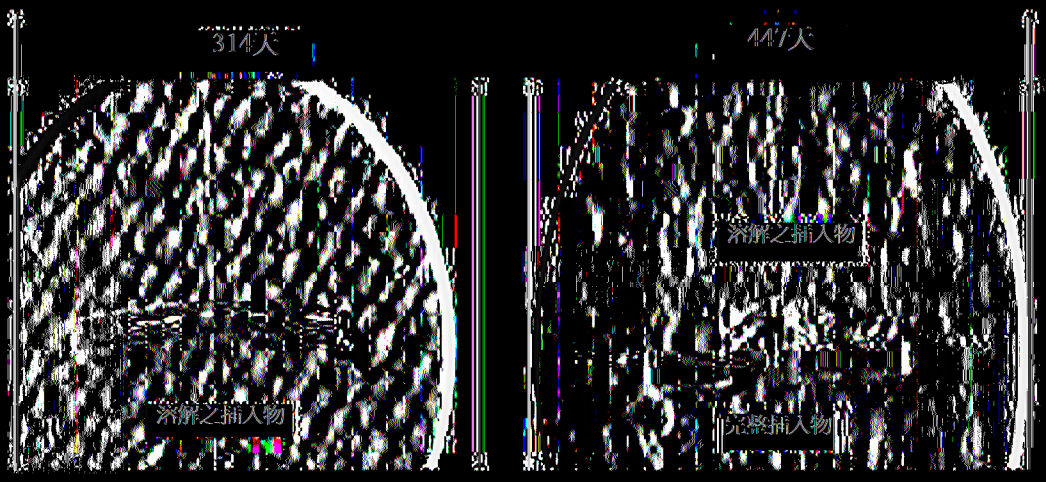


圖1
圖2
圖3
圖4
圖5
圖6
圖7
圖8
圖9
圖10
圖11
圖12
圖13
圖14
圖15
圖16
圖17
圖18
圖19
圖20
圖21
圖22
圖23
圖24
圖25
圖26
圖27
圖28
圖29
圖30
圖31
圖32
圖33
圖34
圖35
圖36
圖37
圖38
圖39
圖40
圖41

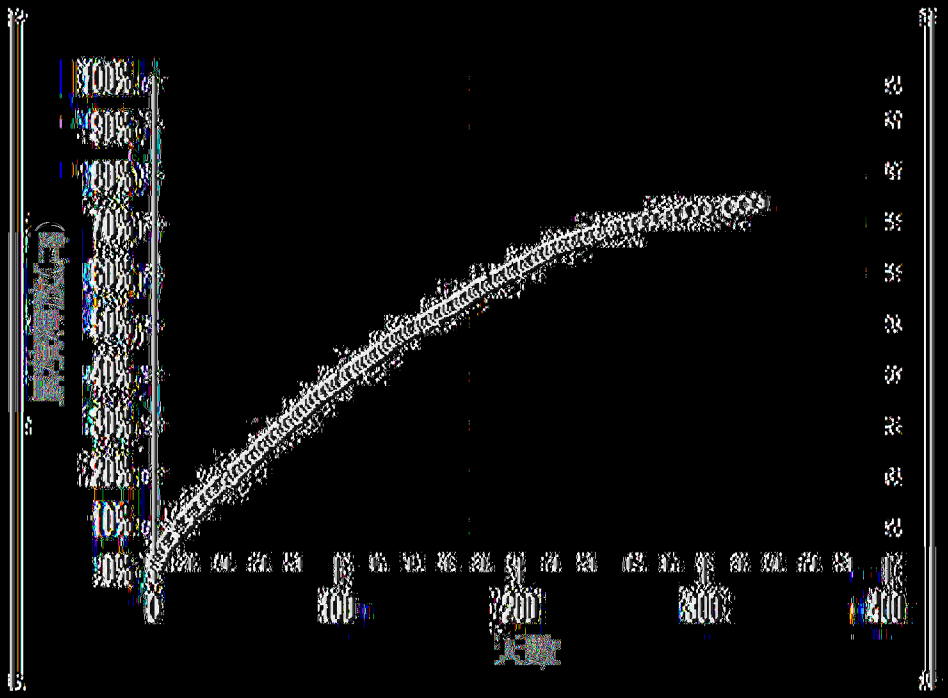



電流(安培)
轉換效率(%)

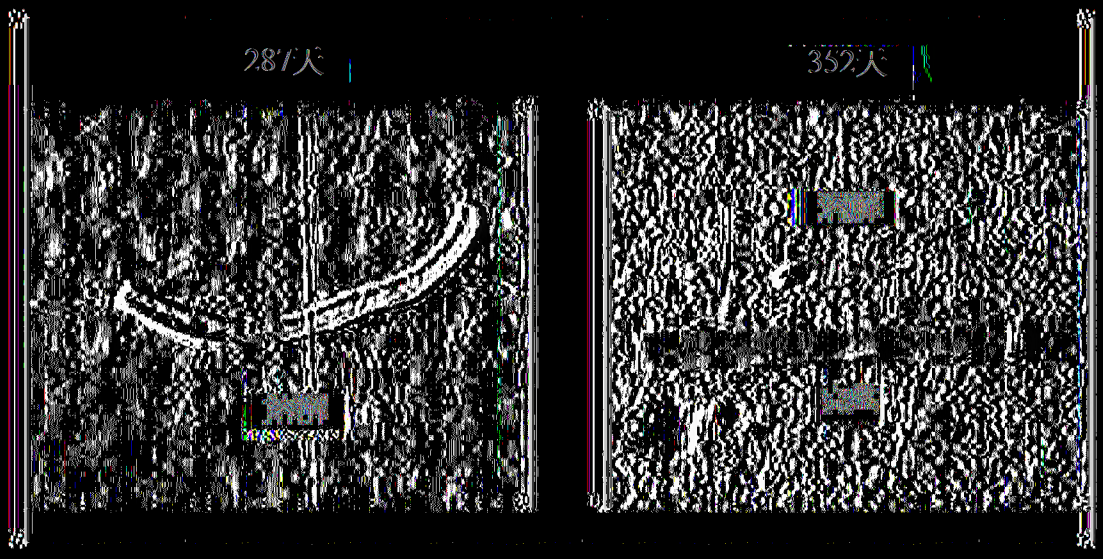
[43]
(8μ)


314天
447天
溶解之插入物
溶解之插入物
完整插入物

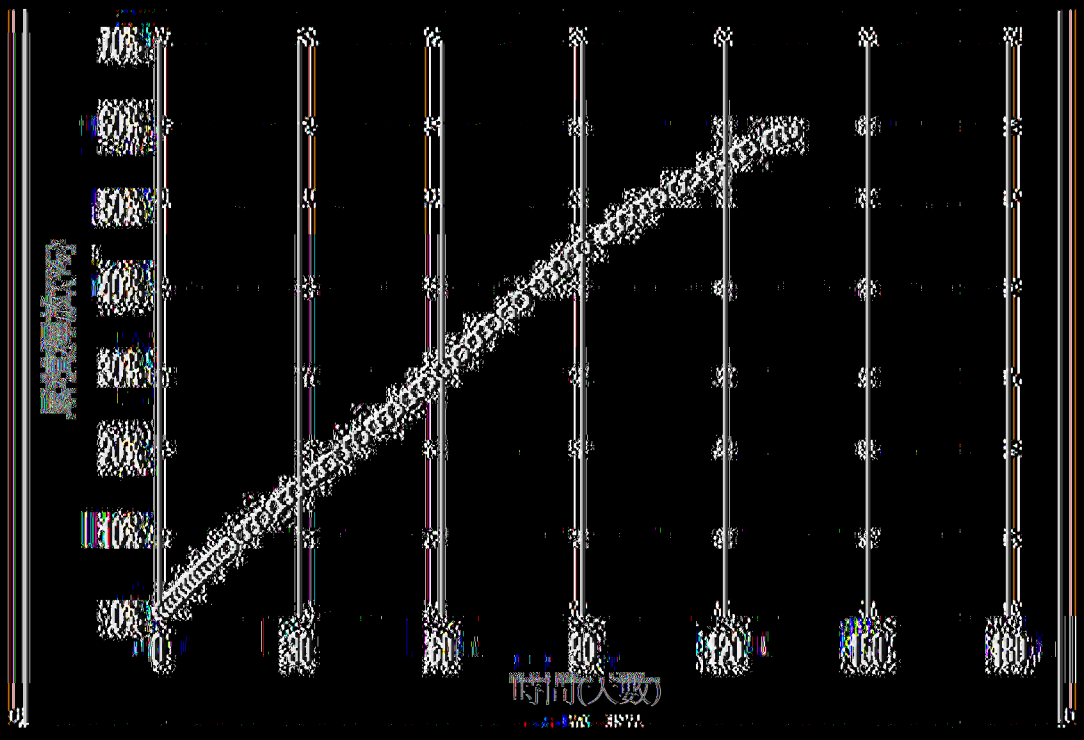
(圖5)


100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
100
200
300
400
60
57
54
51
48
45
42
39
36
33
30

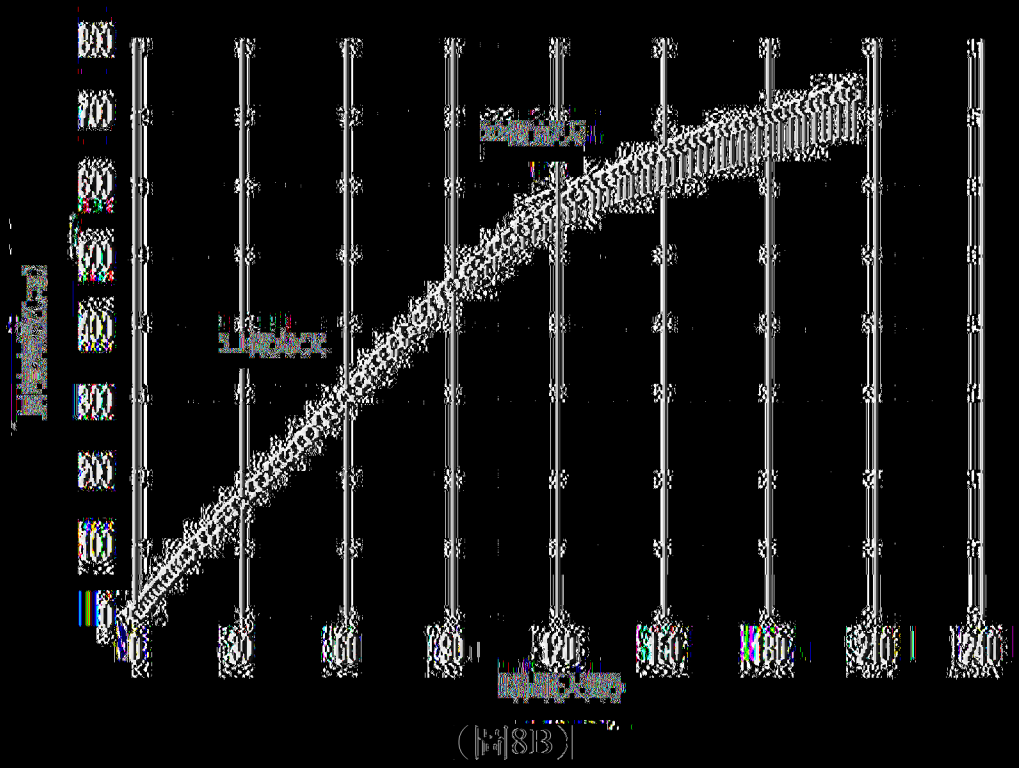
(圖6)



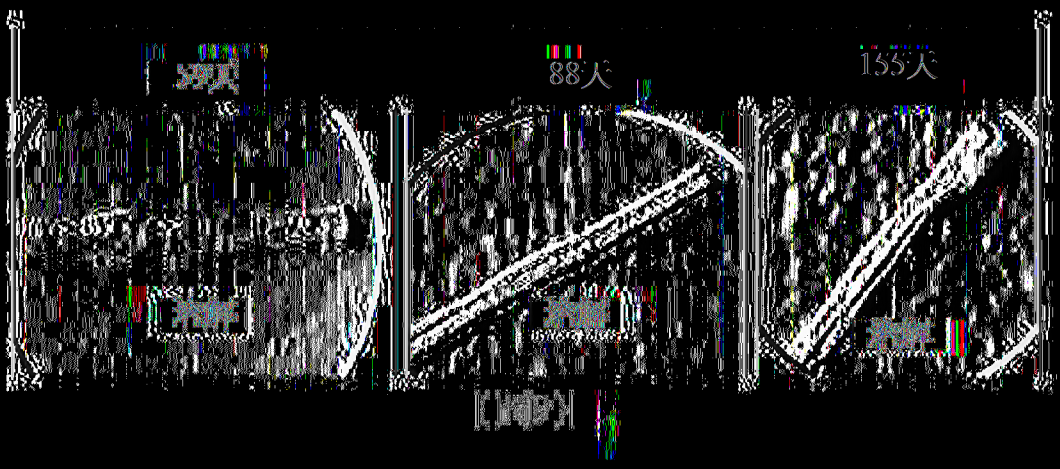
（圖7）



（圖8A）



(圖8B)



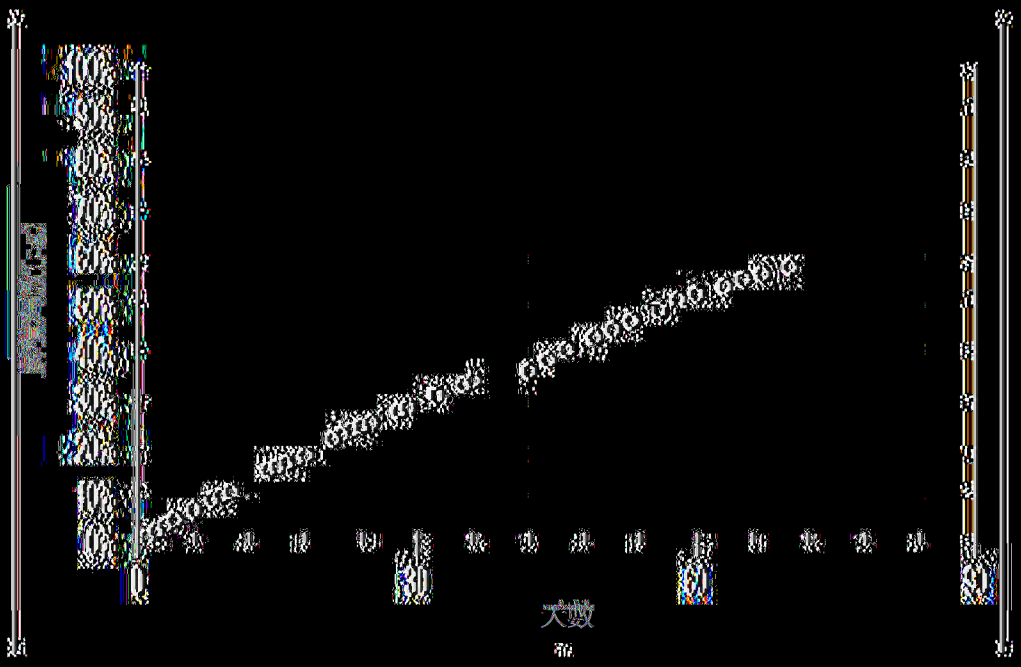


圖10

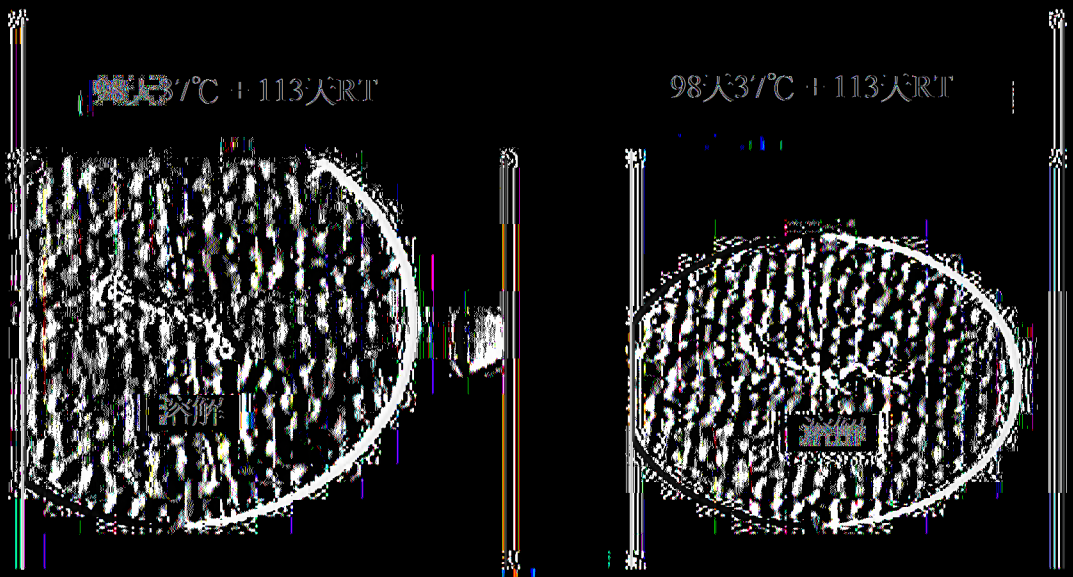
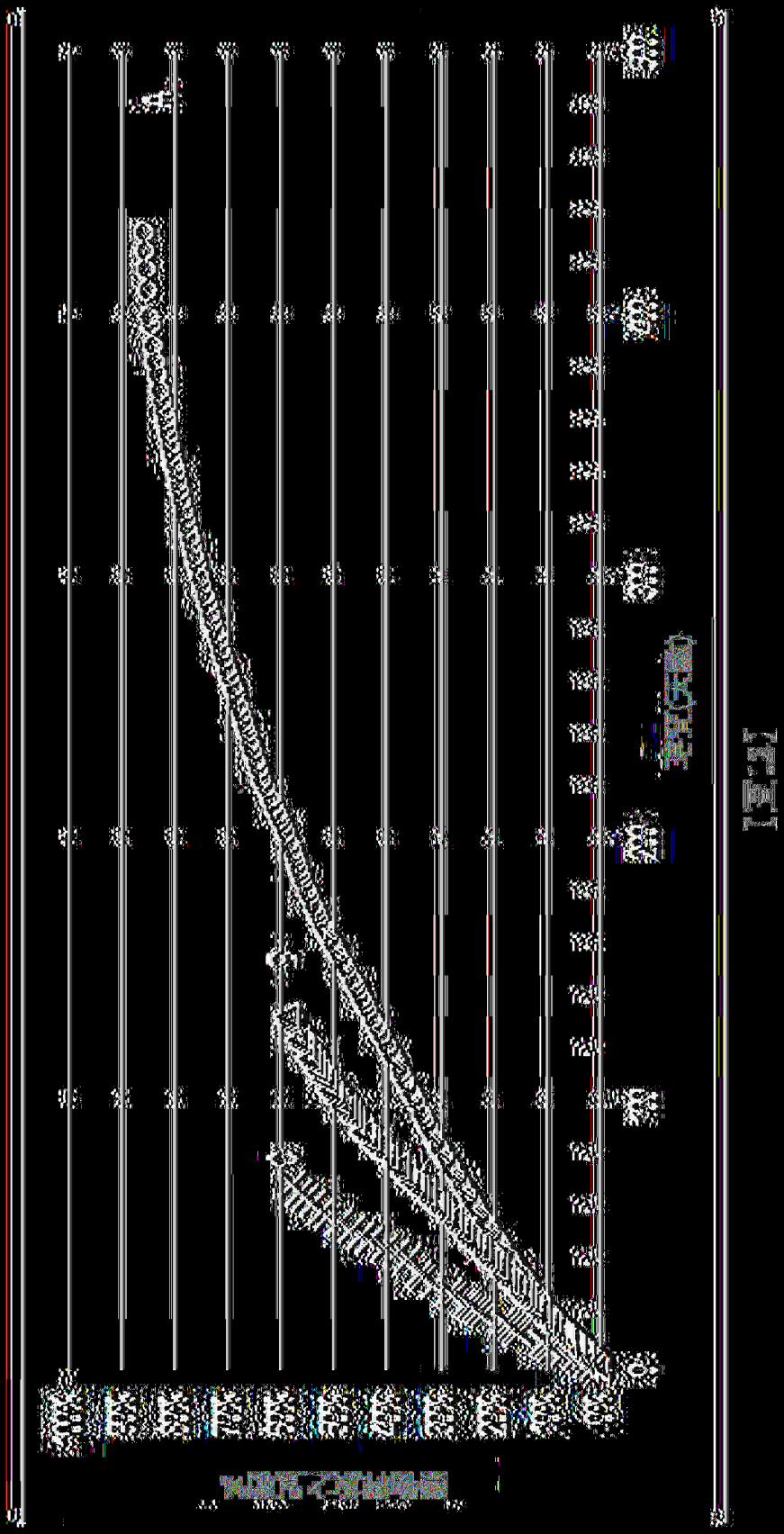
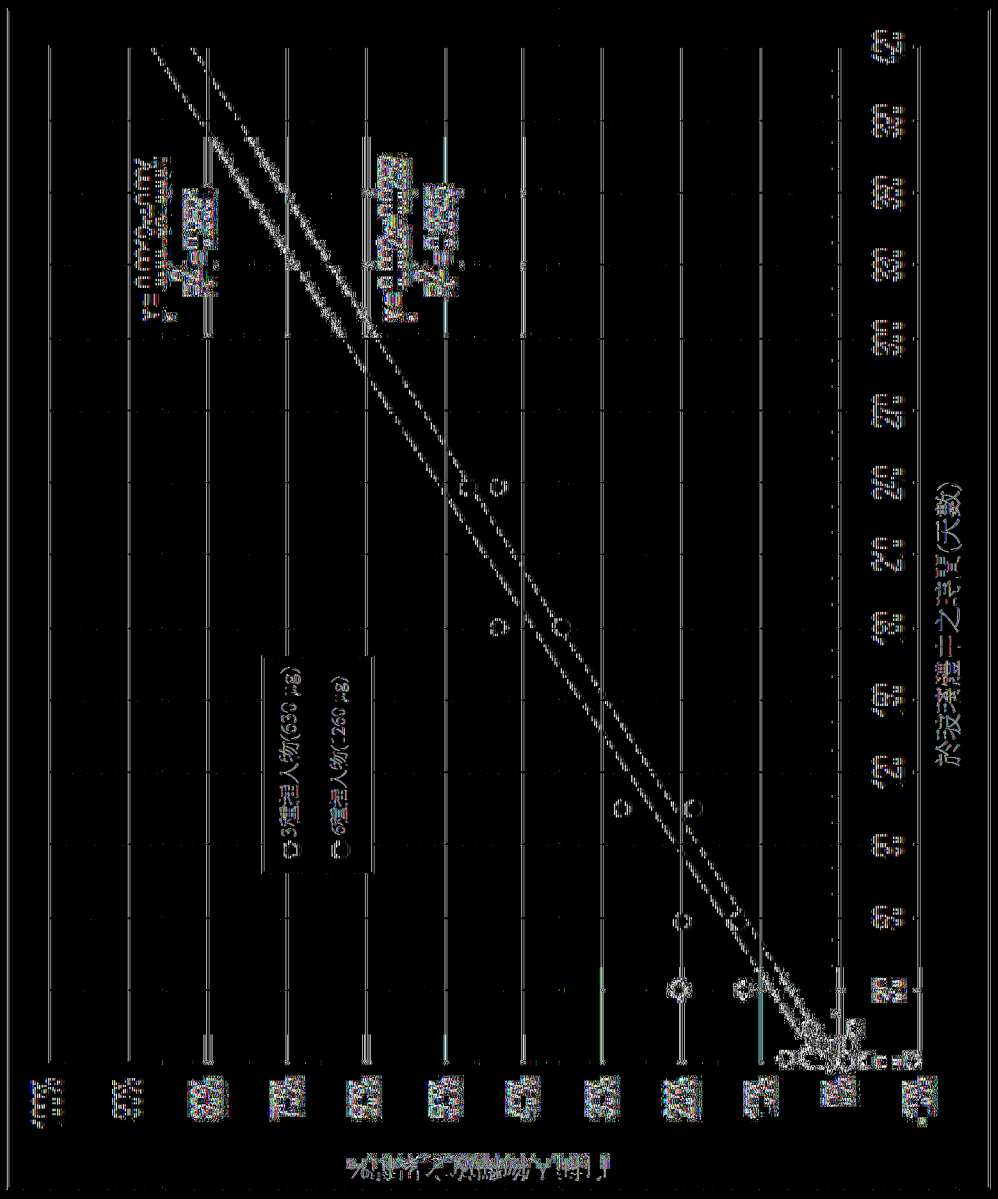


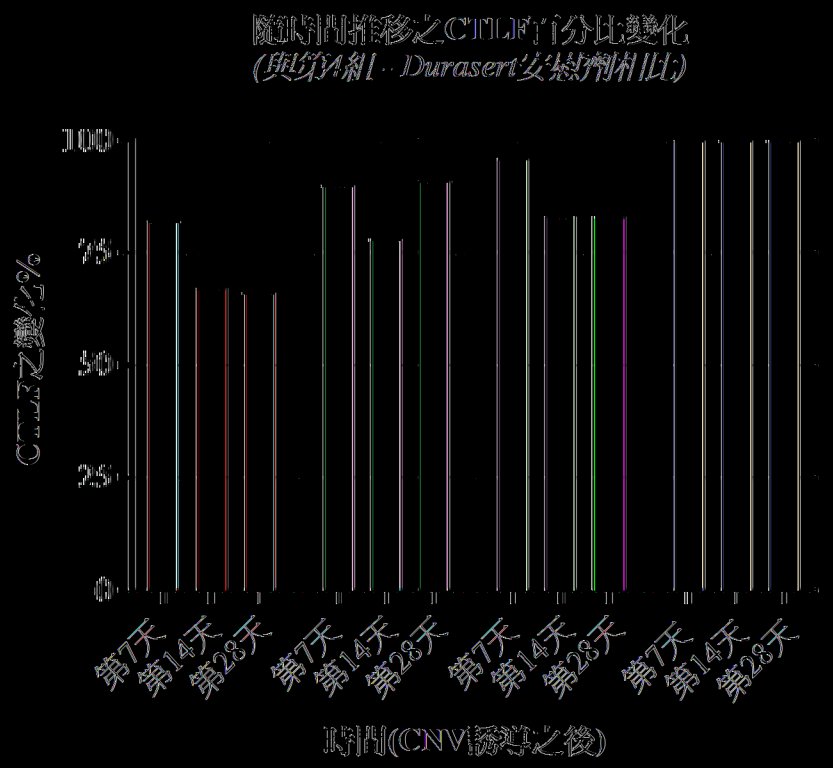
圖11



外部區域之水平方向偏轉比分析(μs)
(第3A圖)
(第630人物)
(第260人物)



【圖 33】



- 第1組 - 阿柏西普(2 mg)
- 第2組 - Durasert (1種植入物 - TKI)
- 第3組 - Durasert (2種植入物 - TKI)
- 第4組 - Durasert (2種植入物 - 安慰劑)

(圖14)

圖 15

圖 1

名詞多之無法改二次
第一層
第二層
第三層
第四層
第五層
第六層
第七層
第八層
第九層
第十層
第十一層
第十二層
第十三層
第十四層
第十五層
第十六層
第十七層
第十八層
第十九層
第二十層
第二十一層
第二十二層
第二十三層
第二十四層
第二十五層
第二十六層
第二十七層
第二十八層
第二十九層
第三十層
第三十一層
第三十二層
第三十三層
第三十四層
第三十五層
第三十六層
第三十七層
第三十八層
第三十九層
第四十層
第四十一層
第四十二層
第四十三層
第四十四層
第四十五層
第四十六層
第四十七層
第四十八層
第四十九層
第五十層
第五十一層
第五十二層
第五十三層
第五十四層
第五十五層
第五十六層
第五十七層
第五十八層
第五十九層
第六十層
第六十一層
第六十二層
第六十三層
第六十四層
第六十五層
第六十六層
第六十七層
第六十八層
第六十九層
第七十層
第七十一層
第七十二層
第七十三層
第七十四層
第七十五層
第七十六層
第七十七層
第七十八層
第七十九層
第八十層
第八十一層
第八十二層
第八十三層
第八十四層
第八十五層
第八十六層
第八十七層
第八十八層
第八十九層
第九十層
第九十一層
第九十二層
第九十三層
第九十四層
第九十五層
第九十六層
第九十七層
第九十八層
第九十九層
第一百層
第一百一層
第一百二層
第一百三層
第一百四層
第一百五層
第一百六層
第一百七層
第一百八層
第一百九層
第一百十層
第一百十一層
第一百十二層
第一百十三層
第一百十四層
第一百十五層
第一百十六層
第一百十七層
第一百十八層
第一百十九層
第一百二十層
第一百二十一層
第一百二十二層
第一百二十三層
第一百二十四層
第一百二十五層
第一百二十六層
第一百二十七層
第一百二十八層
第一百二十九層
第一百三十層
第一百三十一層
第一百三十二層
第一百三十三層
第一百三十四層
第一百三十五層
第一百三十六層
第一百三十七層
第一百三十八層
第一百三十九層
第一百四十層
第一百四十一層
第一百四十二層
第一百四十三層
第一百四十四層
第一百四十五層
第一百四十六層
第一百四十七層
第一百四十八層
第一百四十九層
第一百五十層
第一百五十一層
第一百五十二層
第一百五十三層
第一百五十四層
第一百五十五層
第一百五十六層
第一百五十七層
第一百五十八層
第一百五十九層
第一百六十層
第一百六十一層
第一百六十二層
第一百六十三層
第一百六十四層
第一百六十五層
第一百六十六層
第一百六十七層
第一百六十八層
第一百六十九層
第一百七十層
第一百七十一層
第一百七十二層
第一百七十三層
第一百七十四層
第一百七十五層
第一百七十六層
第一百七十七層
第一百七十八層
第一百七十九層
第一百八十層
第一百八十一層
第一百八十二層
第一百八十三層
第一百八十四層
第一百八十五層
第一百八十六層
第一百八十七層
第一百八十八層
第一百八十九層
第一百九十層
第一百九十一層
第一百九十二層
第一百九十三層
第一百九十四層
第一百九十五層
第一百九十六層
第一百九十七層
第一百九十八層
第一百九十九層
第二百層
第二百一層
第二百二層
第二百三層
第二百四層
第二百五層
第二百六層
第二百七層
第二百八層
第二百九層
第二百十層
第二百十一層
第二百十二層
第二百十三層
第二百十四層
第二百十五層
第二百十六層
第二百十七層
第二百十八層
第二百十九層
第二百二十層
第二百二十一層
第二百二十二層
第二百二十三層
第二百二十四層
第二百二十五層
第二百二十六層
第二百二十七層
第二百二十八層
第二百二十九層
第二百三十層
第二百三十一層
第二百三十二層
第二百三十三層
第二百三十四層
第二百三十五層
第二百三十六層
第二百三十七層
第二百三十八層
第二百三十九層
第二百四十層
第二百四十一層
第二百四十二層
第二百四十三層
第二百四十四層
第二百四十五層
第二百四十六層
第二百四十七層
第二百四十八層
第二百四十九層
第二百五十層
第二百五十一層
第二百五十二層
第二百五十三層
第二百五十四層
第二百五十五層
第二百五十六層
第二百五十七層
第二百五十八層
第二百五十九層
第二百六十層
第二百六十一層
第二百六十二層
第二百六十三層
第二百六十四層
第二百六十五層
第二百六十六層
第二百六十七層
第二百六十八層
第二百六十九層
第二百七十層
第二百七十一層
第二百七十二層
第二百七十三層
第二百七十四層
第二百七十五層
第二百七十六層
第二百七十七層
第二百七十八層
第二百七十九層
第二百八十層
第二百八十一層
第二百八十二層
第二百八十三層
第二百八十四層
第二百八十五層
第二百八十六層
第二百八十七層
第二百八十八層
第二百八十九層
第二百九十層
第二百九十一層
第二百九十二層
第二百九十三層
第二百九十四層
第二百九十五層
第二百九十六層
第二百九十七層
第二百九十八層
第二百九十九層
第三百層
第三百一層
第三百二層
第三百三層
第三百四層
第三百五層
第三百六層
第三百七層
第三百八層
第三百九層
第三百十層
第三百十一層
第三百十二層
第三百十三層
第三百十四層
第三百十五層
第三百十六層
第三百十七層
第三百十八層
第三百十九層
第三百二十層
第三百二十一層
第三百二十二層
第三百二十三層
第三百二十四層
第三百二十五層
第三百二十六層
第三百二十七層
第三百二十八層
第三百二十九層
第三百三十層
第三百三十一層
第三百三十二層
第三百三十三層
第三百三十四層
第三百三十五層
第三百三十六層
第三百三十七層
第三百三十八層
第三百三十九層
第三百四十層
第三百四十一層
第三百四十二層
第三百四十三層
第三百四十四層
第三百四十五層
第三百四十六層
第三百四十七層
第三百四十八層
第三百四十九層
第三百五十層
第三百五十一層
第三百五十二層
第三百五十三層
第三百五十四層
第三百五十五層
第三百五十六層
第三百五十七層
第三百五十八層
第三百五十九層
第三百六十層
第三百六十一層
第三百六十二層
第三百六十三層
第三百六十四層
第三百六十五層
第三百六十六層
第三百六十七層
第三百六十八層
第三百六十九層
第三百七十層
第三百七十一層
第三百七十二層
第三百七十三層
第三百七十四層
第三百七十五層
第三百七十六層
第三百七十七層
第三百七十八層
第三百七十九層
第三百八十層
第三百八十一層
第三百八十二層
第三百八十三層
第三百八十四層
第三百八十五層
第三百八十六層
第三百八十七層
第三百八十八層
第三百八十九層
第三百九十層
第三百九十一層
第三百九十二層
第三百九十三層
第三百九十四層
第三百九十五層
第三百九十六層
第三百九十七層
第三百九十八層
第三百九十九層
第四百層
第四百一層
第四百二層
第四百三層
第四百四層
第四百五層
第四百六層
第四百七層
第四百八層
第四百九層
第四百十層
第四百十一層
第四百十二層
第四百十三層
第四百十四層
第四百十五層
第四百十六層
第四百十七層
第四百十八層
第四百十九層
第四百二十層
第四百二十一層
第四百二十二層
第四百二十三層
第四百二十四層
第四百二十五層
第四百二十六層
第四百二十七層
第四百二十八層
第四百二十九層
第四百三十層
第四百三十一層
第四百三十二層
第四百三十三層
第四百三十四層
第四百三十五層
第四百三十六層
第四百三十七層
第四百三十八層
第四百三十九層
第四百四十層
第四百四十一層
第四百四十二層
第四百四十三層
第四百四十四層
第四百四十五層
第四百四十六層
第四百四十七層
第四百四十八層
第四百四十九層
第四百五十層
第四百五十一層
第四百五十二層
第四百五十三層
第四百五十四層
第四百五十五層
第四百五十六層
第四百五十七層
第四百五十八層
第四百五十九層
第四百六十層
第四百六十一層
第四百六十二層
第四百六十三層
第四百六十四層
第四百六十五層
第四百六十六層
第四百六十七層
第四百六十八層
第四百六十九層
第四百七十層
第四百七十一層
第四百七十二層
第四百七十三層
第四百七十四層
第四百七十五層
第四百七十六層
第四百七十七層
第四百七十八層
第四百七十九層
第四百八十層
第四百八十一層
第四百八十二層
第四百八十三層
第四百八十四層
第四百八十五層
第四百八十六層
第四百八十七層
第四百八十八層
第四百八十九層
第四百九十層
第四百九十一層
第四百九十二層
第四百九十三層
第四百九十四層
第四百九十五層
第四百九十六層
第四百九十七層
第四百九十八層
第四百九十九層
第五百層
第五百一層
第五百二層
第五百三層
第五百四層
第五百五層
第五百六層
第五百七層
第五百八層
第五百九層
第五百十層
第五百十一層
第五百十二層
第五百十三層
第五百十四層
第五百十五層
第五百十六層
第五百十七層
第五百十八層
第五百十九層
第五百二十層
第五百二十一層
第五百二十二層
第五百二十三層
第五百二十四層
第五百二十五層
第五百二十六層
第五百二十七層
第五百二十八層
第五百二十九層
第五百三十層
第五百三十一層
第五百三十二層
第五百三十三層
第五百三十四層
第五百三十五層
第五百三十六層
第五百三十七層
第五百三十八層
第五百三十九層
第五百四十層
第五百四十一層
第五百四十二層
第五百四十三層
第五百四十四層
第五百四十五層
第五百四十六層
第五百四十七層
第五百四十八層
第五百四十九層
第五百五十層
第五百五十一層
第五百五十二層
第五百五十三層
第五百五十四層
第五百五十五層
第五百五十六層
第五百五十七層
第五百五十八層
第五百五十九層
第五百六十層
第五百六十一層
第五百六十二層
第五百六十三層
第五百六十四層
第五百六十五層
第五百六十六層
第五百六十七層
第五百六十八層
第五百六十九層
第五百七十層
第五百七十一層
第五百七十二層
第五百七十三層
第五百七十四層
第五百七十五層
第五百七十六層
第五百七十七層
第五百七十八層
第五百七十九層
第五百八十層
第五百八十一層
第五百八十二層
第五百八十三層
第五百八十四層
第五百八十五層
第五百八十六層
第五百八十七層
第五百八十八層
第五百八十九層
第五百九十層
第五百九十一層
第五百九十二層
第五百九十三層
第五百九十四層
第五百九十五層
第五百九十六層
第五百九十七層
第五百九十八層
第五百九十九層
第六百層
第六百一層
第六百二層
第六百三層
第六百四層
第六百五層
第六百六層
第六百七層
第六百八層
第六百九層
第六百十層
第六百十一層
第六百十二層
第六百十三層
第六百十四層
第六百十五層
第六百十六層
第六百十七層
第六百十八層
第六百十九層
第六百二十層
第六百二十一層
第六百二十二層
第六百二十三層
第六百二十四層
第六百二十五層
第六百二十六層
第六百二十七層
第六百二十八層
第六百二十九層
第六百三十層
第六百三十一層
第六百三十二層
第六百三十三層
第六百三十四層
第六百三十五層
第六百三十六層
第六百三十七層
第六百三十八層
第六百三十九層
第六百四十層
第六百四十一層
第六百四十二層
第六百四十三層
第六百四十四層
第六百四十五層
第六百四十六層
第六百四十七層
第六百四十八層
第六百四十九層
第六百五十層
第六百五十一層
第六百五十二層
第六百五十三層
第六百五十四層
第六百五十五層
第六百五十六層
第六百五十七層
第六百五十八層
第六百五十九層
第六百六十層
第六百六十一層
第六百六十二層
第六百六十三層
第六百六十四層
第六百六十五層
第六百六十六層
第六百六十七層
第六百六十八層
第六百六十九層
第六百七十層
第六百七十一層
第六百七十二層
第六百七十三層
第六百七十四層
第六百七十五層
第六百七十六層
第六百七十七層
第六百七十八層
第六百七十九層
第六百八十層
第六百八十一層
第六百八十二層
第六百八十三層
第六百八十四層
第六百八十五層
第六百八十六層
第六百八十七層
第六百八十八層
第六百八十九層
第六百九十層
第六百九十一層
第六百九十二層
第六百九十三層
第六百九十四層
第六百九十五層
第六百九十六層
第六百九十七層
第六百九十八層
第六百九十九層
第七百層
第七百一層
第七百二層
第七百三層
第七百四層
第七百五層
第七百六層
第七百七層
第七百八層
第七百九層
第七百十層
第七百十一層
第七百十二層
第七百十三層
第七百十四層
第七百十五層
第七百十六層
第七百十七層
第七百十八層
第七百十九層
第七百二十層
第七百二十一層
第七百二十二層
第七百二十三層
第七百二十四層
第七百二十五層
第七百二十六層
第七百二十七層
第七百二十八層
第七百二十九層
第七百三十層
第七百三十一層
第七百三十二層
第七百三十三層
第七百三十四層
第七百三十五層
第七百三十六層
第七百三十七層
第七百三十八層
第七百三十九層
第七百四十層
第七百四十一層
第七百四十二層
第七百四十三層
第七百四十四層
第七百四十五層
第七百四十六層
第七百四十七層
第七百四十八層
第七百四十九層
第七百五十層
第七百五十一層
第七百五十二層
第七百五十三層
第七百五十四層
第七百五十五層
第七百五十六層
第七百五十七層
第七百五十八層
第七百五十九層
第七百六十層
第七百六十一層
第七百六十二層
第七百六十三層
第七百六十四層
第七百六十五層
第七百六十六層
第七百六十七層
第七百六十八層
第七百六十九層
第七百七十層
第七百七十一層
第七百七十二層
第七百七十三層
第七百七十四層
第七百七十五層
第七百七十六層
第七百七十七層
第七百七十八層
第七百七十九層
第七百八十層
第七百八十一層
第七百八十二層
第七百八十三層
第七百八十四層
第七百八十五層
第七百八十六層
第七百八十七層
第七百八十八層
第七百八十九層
第七百九十層
第七百九十一層
第七百九十二層
第七百九十三層
第七百九十四層
第七百九十五層
第七百九十六層
第七百九十七層
第七百九十八層
第七百九十九層
第八百層
第八百一層
第八百二層
第八百三層
第八百四層
第八百五層
第八百六層
第八百七層
第八百八層
第八百九層
第八百十層
第八百十一層
第八百十二層
第八百十三層
第八百十四層
第八百十五層
第八百十六層
第八百十七層
第八百十八層
第八百十九層
第八百二十層
第八百二十一層
第八百二十二層
第八百二十三層
第八百二十四層
第八百二十五層
第八百二十六層
第八百二十七層
第八百二十八層
第八百二十九層
第八百三十層
第八百三十一層
第八百三十二層
第八百三十三層
第八百三十四層
第八百三十五層
第八百三十六層
第八百三十七層
第八百三十八層
第八百三十九層
第八百四十層
第八百四十一層
第八百四十二層
第八百四十三層
第八百四十四層
第八百四十五層
第八百四十六層
第八百四十七層
第八百四十八層
第八百四十九層
第八百五十層
第八百五十一層
第八百五十二層
第八百五十三層
第八百五十四層
第八百五十五層
第八百五十六層
第八百五十七層
第八百五十八層
第八百五十九層
第八百六十層
第八百六十一層
第八百六十二層
第八百六十三層
第八百六十四層
第八百六十五層
第八百六十六層
第八百六十七層
第八百六十八層
第八百六十九層
第八百七十層
第八百七十一層
第八百七十二層
第八百七十三層
第八百七十四層
第八百七十五層
第八百七十六層
第八百七十七層
第八百七十八層
第八百七十九層
第八百八十層
第八百八十一層
第八百八十二層
第八百八十三層
第八百八十四層
第八百八十五層
第八百八十六層
第八百八十七層
第八百八十八層
第八百八十九層
第八百九十層
第八百九十一層
第八百九十二層
第八百九十三層
第八百九十四層
第八百九十五層
第八百九十六層
第八百九十七層
第八百九十八層
第八百九十九層
第九百層
第九百一層
第九百二層
第九百三層
第九百四層
第九百五層
第九百六層
第九百七層
第九百八層
第九百九層
第九百十層
第九百十一層
第九百十二層
第九百十三層
第九百十四層
第九百十五層
第九百十六層
第九百十七層
第九百十八層
第九百十九層
第九百二十層
第九百二十一層
第九百二十二層
第九百二十三層
第九百二十四層
第九百二十五層
第九百二十六層
第九百二十七層
第九百二十八層
第九百二十九層
第九百三十層
第九百三十一層
第九百三十二層
第九百三十三層
第九百三十四層
第九百三十五層
第九百三十六層
第九百三十七層
第九百三十八層
第九百三十九層
第九百四十層
第九百四十一層
第九百四十二層
第九百四十三層
第九百四十四層
第九百四十五層
第九百四十六層
第九百四十七層
第九百四十八層
第九百四十九層
第九百五十層
第九百五十一層
第九百五十二層
第九百五十三層
第九百五十四層
第九百五十五層
第九百五十六層
第九百五十七層
第九百五十八層
第九百五十九層
第九百六十層
第九百六十一層
第九百六十二層
第九百六十三層
第九百六十四層
第九百六十五層
第九百六十六層
第九百六十七層
第九百六十八層
第九百六十九層
第九百七十層
第九百七十一層
第九百七十二層
第九百七十三層
第九百七十四層
第九百七十五層
第九百七十六層
第九百七十七層
第九百七十八層
第九百七十九層
第九百八十層
第九百八十一層
第九百八十二層
第九百八十三層
第九百八十四層
第九百八十五層
第九百八十六層
第九百八十七層
第九百八十八層
第九百八十九層
第九百九十層
第九百九十一層
第九百九十二層
第九百九十三層
第九百九十四層
第九百九十五層
第九百九十六層
第九百九十七層
第九百九十八層
第九百九十九層
第一千層

圖 17

【圖 8A】

圖 3.3.1

釋放速率w/含氧(微克/天)
1538
1485
1432
1379
1326
1273
1220
1167
1114
1061
1008
955
902
849
796
743
690
637
584
531
478
425
372
319
266
213
160
107
54
1
(天)

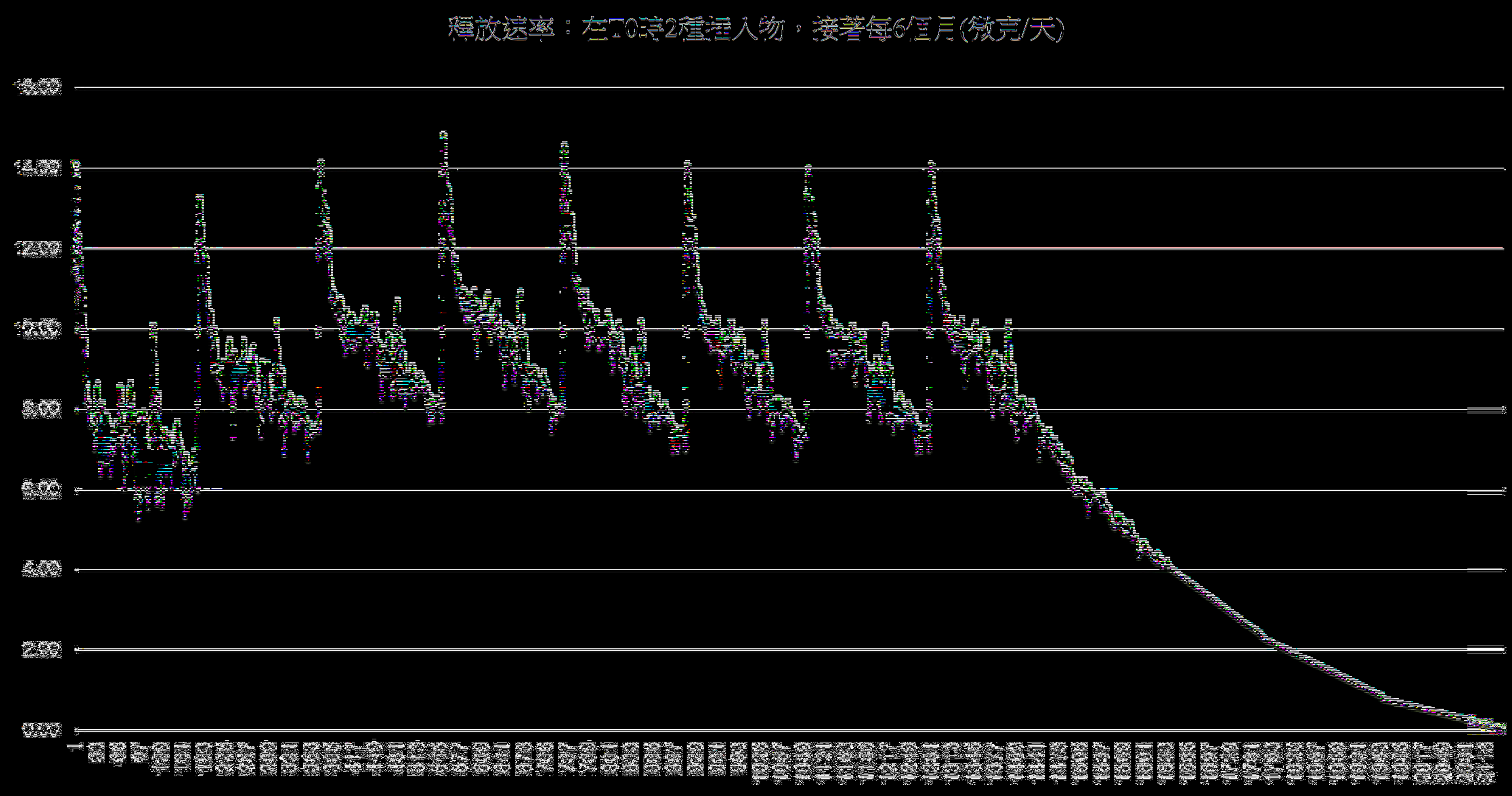
無故障率(依千/天)
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
1
62
123
184
245
306
367
428
489
550
611
672
733
794
855
916
977
1038
1099
1160
1221
1282
1343
1404
1465
1526
1587
1648
1709

圖 3

感染擴散速率(微克/天)
時間(秒)

通故號碼(數字/天)

系統編號(數字/英)
（下頁）


釋放速率：在T0時2種植入物，接著每6個月(微克/天)
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00

【圖23】

傳放速率：左□0元，違法人物及左□違元，違法人物，接著每6元三(微克/天)
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00
16.00
17.00
18.00
19.00
20.00
21.00
22.00
23.00
24.00
25.00
26.00
27.00
28.00
29.00
30.00
31.00
32.00
33.00
34.00
35.00
36.00
37.00
38.00
39.00
40.00
41.00
42.00
43.00
44.00
45.00
46.00
47.00
48.00
49.00
50.00
51.00
52.00
53.00
54.00
55.00
56.00
57.00
58.00
59.00
60.00
61.00
62.00
63.00
64.00
65.00
66.00
67.00
68.00
69.00
70.00
71.00
72.00
73.00
74.00
75.00
76.00
77.00
78.00
79.00
80.00
81.00
82.00
83.00
84.00
85.00
86.00
87.00
88.00
89.00
90.00
91.00
92.00
93.00
94.00
95.00
96.00
97.00
98.00
99.00
100.00
101.00
102.00
103.00
104.00
105.00
106.00
107.00
108.00
109.00
110.00
111.00
112.00
113.00
114.00
115.00
116.00
117.00
118.00
119.00
120.00
121.00
122.00
123.00
124.00
125.00
126.00
127.00
128.00
129.00
130.00
131.00
132.00
133.00
134.00
135.00
136.00
137.00
138.00
139.00
140.00
141.00
142.00
143.00
144.00
145.00
146.00
147.00
148.00
149.00
150.00
151.00
152.00
153.00
154.00
155.00
156.00
157.00
158.00
159.00
160.00
161.00
162.00
163.00
164.00
165.00
166.00
167.00
168.00
169.00
170.00
171.00
172.00
173.00
174.00
175.00
176.00
177.00
178.00
179.00
180.00
181.00
182.00
183.00
184.00
185.00
186.00
187.00
188.00
189.00
190.00
191.00
192.00
193.00
194.00
195.00
196.00
197.00
198.00
199.00
200.00
201.00
202.00
203.00
204.00
205.00
206.00
207.00
208.00
209.00
210.00
211.00
212.00
213.00
214.00
215.00
216.00
217.00
218.00
219.00
220.00
221.00
222.00
223.00
224.00
225.00
226.00
227.00
228.00
229.00
230.00
231.00
232.00
233.00
234.00
235.00
236.00
237.00
238.00
239.00
240.00
241.00
242.00
243.00
244.00
245.00
246.00
247.00
248.00
249.00
250.00
251.00
252.00
253.00
254.00
255.00
256.00
257.00
258.00
259.00
260.00
261.00
262.00
263.00
264.00
265.00
266.00
267.00
268.00
269.00
270.00
271.00
272.00
273.00
274.00
275.00
276.00
277.00
278.00
279.00
280.00
281.00
282.00
283.00
284.00
285.00
286.00
287.00
288.00
289.00
290.00
291.00
292.00
293.00
294.00
295.00
296.00
297.00
298.00
299.00
300.00
301.00
302.00
303.00
304.00
305.00
306.00
307.00
308.00
309.00
310.00
311.00
312.00
313.00
314.00
315.00
316.00
317.00
318.00
319.00
320.00
321.00
322.00
323.00
324.00
325.00
326.00
327.00
328.00
329.00
330.00
331.00
332.00
333.00
334.00
335.00
336.00
337.00
338.00
339.00
340.00
341.00
342.00
343.00
344.00
345.00
346.00
347.00
348.00
349.00
350.00
351.00
352.00
353.00
354.00
355.00
356.00
357.00
358.00
359.00
360.00
361.00
362.00
363.00
364.00
365.00
366.00
367.00
368.00
369.00
370.00
371.00
372.00
373.00
374.00
375.00
376.00
377.00
378.00
379.00
380.00
381.00
382.00
383.00
384.00
385.00
386.00
387.00
388.00
389.00
390.00
391.00
392.00
393.00
394.00
395.00
396.00
397.00
398.00
399.00
400.00
401.00
402.00
403.00
404.00
405.00
406.00
407.00
408.00
409.00
410.00
411.00
412.00
413.00
414.00
415.00
416.00
417.00
418.00
419.00
420.00
421.00
422.00
423.00
424.00
425.00
426.00
427.00
428.00
429.00
430.00
431.00
432.00
433.00
434.00
435.00
436.00
437.00
438.00
439.00
440.00
441.00
442.00
443.00
444.00
445.00
446.00
447.00
448.00
449.00
450.00
451.00
452.00
453.00
454.00
455.00
456.00
457.00
458.00
459.00
460.00
461.00
462.00
463.00
464.00
465.00
466.00
467.00
468.00
469.00
470.00
471.00
472.00
473.00
474.00
475.00
476.00
477.00
478.00
479.00
480.00
481.00
482.00
483.00
484.00
485.00
486.00
487.00
488.00
489.00
490.00
491.00
492.00
493.00
494.00
495.00
496.00
497.00
498.00
499.00
500.00
501.00
502.00
503.00
504.00
505.00
506.00
507.00
508.00
509.00
510.00
511.00
512.00
513.00
514.00
515.00
516.00
517.00
518.00
519.00
520.00
521.00
522.00
523.00
524.00
525.00
526.00
527.00
528.00
529.00
530.00
531.00
532.00
533.00
534.00
535.00
536.00
537.00
538.00
539.00
540.00
541.00
542.00
543.00
544.00
545.00
546.00
547.00
548.00
549.00
550.00
551.00
552.00
553.00
554.00
555.00
556.00
557.00
558.00
559.00
560.00
561.00
562.00
563.00
564.00
565.00
566.00
567.00
568.00
569.00
570.00
571.00
572.00
573.00
574.00
575.00
576.00
577.00
578.00
579.00
580.00
581.00
582.00
583.00
584.00
585.00
586.00
587.00
588.00
589.00
590.00
591.00
592.00
593.00
594.00
595.00
596.00
597.00
598.00
599.00
600.00
601.00
602.00
603.00
604.00
605.00
606.00
607.00
608.00
609.00
610.00
611.00
612.00
613.00
614.00
615.00
616.00
617.00
618.00
619.00
620.00
621.00
622.00
623.00
624.00
625.00
626.00
627.00
628.00
629.00
630.00
631.00
632.00
633.00
634.00
635.00
636.00
637.00
638.00
639.00
640.00
641.00
642.00
643.00
644.00
645.00
646.00
647.00
648.00
649.00
650.00
651.00
652.00
653.00
654.00
655.00
656.00
657.00
658.00
659.00
660.00
661.00
662.00
663.00
664.00
665.00
666.00
667.00
668.00
669.00
670.00
671.00
672.00
673.00
674.00
675.00
676.00
677.00
678.00
679.00
680.00
681.00
682.00
683.00
684.00
685.00
686.00
687.00
688.00
689.00
690.00
691.00
692.00
693.00
694.00
695.00
696.00
697.00
698.00
699.00
700.00
701.00
702.00
703.00
704.00
705.00
706.00
707.00
708.00
709.00
710.00
711.00
712.00
713.00
714.00
715.00
716.00
717.00
718.00
719.00
720.00
721.00
722.00
723.00
724.00
725.00
726.00
727.00
728.00
729.00
730.00
731.00
732.00
733.00
734.00
735.00
736.00
737.00
738.00
739.00
740.00
741.00
742.00
743.00
744.00
745.00
746.00
747.00
748.00
749.00
750.00
751.00
752.00
753.00
754.00
755.00
756.00
757.00
758.00
759.00
760.00
761.00
762.00
763.00
764.00
765.00
766.00
767.00
768.00
769.00
770.00
771.00
772.00
773.00
774.00
775.00
776.00
777.00
778.00
779.00
780.00
781.00
782.00
783.00
784.00
785.00
786.00
787.00
788.00
789.00
790.00
791.00
792.00
793.00
794.00
795.00
796.00
797.00
798.00
799.00
800.00
801.00
802.00
803.00
804.00
805.00
806.00
807.00
808.00
809.00
810.00
811.00
812.00
813.00
814.00
815.00
816.00
817.00
818.00
819.00
820.00
821.00
822.00
823.00
824.00
825.00
826.00
827.00
828.00
829.00
830.00
831.00
832.00
833.00
834.00
835.00
836.00
837.00
838.00
839.00
840.00
841.00
842.00
843.00
844.00
845.00
846.00
847.00
848.00
849.00
850.00
851.00
852.00
853.00
854.00
855.00
856.00
857.00
858.00
859.00
860.00
861.00
862.00
863.00
864.00
865.00
866.00
867.00
868.00
869.00
870.00
871.00
872.00
873.00
874.00
875.00
876.00
877.00
878.00
879.00
880.00
881.00
882.00
883.00
884.00
885.00
886.00
887.00
888.00
889.00
890.00
891.00
892.00
893.00
894.00
895.00
896.00
897.00
898.00
899.00
900.00
901.00
902.00
903.00
904.00
905.00
906.00
907.00
908.00
909.00
910.00
911.00
912.00
913.00
914.00
915.00
916.00
917.00
918.00
919.00
920.00
921.00
922.00
923.00
924.00
925.00
926.00
927.00
928.00
929.00
930.00
931.00
932.00
933.00
934.00
935.00
936.00
937.00
938.00
939.00
940.00
941.00
942.00
943.00
944.00
945.00
946.00
947.00
948.00
949.00
950.00
951.00
952.00
953.00
954.00
955.00
956.00
957.00
958.00
959.00
960.00
961.00
962.00
963.00
964.00
965.00
966.00
967.00
968.00
969.00
970.00
971.00
972.00
973.00
974.00
975.00
976.00
977.00
978.00
979.00
980.00
981.00
982.00
983.00
984.00
985.00
986.00
987.00
988.00
989.00
990.00
991.00
992.00
993.00
994.00
995.00
996.00
997.00
998.00
999.00
1000.00

【圖24】

【圖25】

【表26A】

(第263頁)
到院以後約
(無物可吐時)

第二注液室入物主之殘餘藥物，8——混連广
利除小藥物
(除水溶物)
第26C1

(273)

(含乙烯基矽氧烷)
(含矽氫烷)
(含鉑)

測試內容物
(測試用物)
(圖28A)

（背面）
（請勿書寫）
（請勿書寫）

(g/100 毫升)
溶解度
溫度 (°C)

(第29A圖)

(%/月份)率成長比較
(%/月份)率成長比較
(%/月份)率成長比較

感光元件
【圖3A】

(圖3)
(後附)
(後附)

(發明名稱)
新陳代謝物
(發明人)
(申請人)
(代表人)
(代理人)
(郵遞區號)
(地址)
(國籍)
(姓名)
(名稱或姓名)
(申請人)
(代表人)
(代理人)
(郵遞區號)
(地址)
(國籍)
(姓名)
(名稱或姓名)
(發明

(圖3A)

(公分)

圖 3(C)

(單位:公分)
(單位:公分)

（323）

圖3(b)
(發明)
(發明)
(發明

第二注後活人血之殘餘菌物，8 mm 厚片
(對照組)
無菌小鼠
(實33A)

(圖3)
(圖1/3-3)
(圖1/3-2)
(圖1/3-1)

(第33C)
(第33B)
(第33A)
(第33D)
(第33E)
(第33F)
(第33G)
(第33H)
(第33I)
(第33J)
(第33K)
(第33L)
(第33M)
(第33N)
(第33O)
(第33P)
(第33Q)
(第33R)
(第33S)
(第33T)
(第33U)
(第33V)
(第33W)
(第33X)
(第33Y)
(第33Z)
(第33AA)
(第33AB)
(第33AC)
(第33AD)
(第33AE)
(第33AF)
(第33AG)
(第33AH)
(第33AI)
(第33AJ)
(第33AK)
(第33AL)
(第33AM)
(第33AN)
(第33AO)
(第33AP)
(第33AQ)
(第33AR)
(第33AS)
(第33AT)
(第33AU)
(第33AV)
(第33AW)
(第33AX)
(第33AY)
(第33AZ)
(第33BA)
(第33BB)
(第33BC)
(第33BD)
(第33BE)
(第33BF)
(第33BG)
(第33BH)
(第33BI)
(第33BJ)
(第33BK)
(第33BL)
(第33BM)
(第33BN)
(第33BO)
(第33BP)
(第33BQ)
(第33BR)
(第33BS)
(第33BT)
(第33BU)
(第33BV)
(第33BW)
(第33BX)
(第33BY)
(第33BZ)
(第33CA)
(第33CB)
(第33CC)
(第33CD)
(第33CE)
(第33CF)
(第33CG)
(第33CH)
(第33CI)
(第33CJ)
(第33CK)
(第33CL)
(第33CM)
(第33CN)
(第33CO)
(第33CP)
(第33CQ)
(第33CR)
(第33CS)
(第33CT)
(第33CU)
(第33CV)
(第33CW)
(第33CX)
(第33CY)
(第33CZ)
(第33DA)
(第33DB)
(第33DC)
(第33DD)
(第33DE)
(第33DF)
(第33DG)
(第33DH)
(第33DI)
(第33DJ)
(第33DK)
(第33DL)
(第33DM)
(第33DN)
(第33DO)
(第33DP)
(第33DQ)
(第33DR)
(第33DS)
(第33DT)
(第33DU)
(第33DV)
(第33DW)
(第33DX)
(第33DY)
(第33DZ)
(第33EA)
(第33EB)
(第33EC)
(第33ED)
(第33EE)
(第33EF)
(第33EG)
(第33EH)
(第33EI)
(第33EJ)
(第33EK)
(第33EL)
(第33EM)
(第33EN)
(第33EO)
(第33EP)
(第33EQ)
(第33ER)
(第33ES)
(第33ET)
(第33EU)
(第33EV)
(第33EW)
(第33EX)
(第33EY)
(第33EZ)
(第33FA)
(第33FB)
(第33FC)
(第33FD)
(第33FE)
(第33FF)
(第33FG)
(第33FH)
(第33FI)
(第33FJ)
(第33FK)
(第33FL)
(第33FM)
(第33FN)
(第33FO)
(第33FP)
(第33FQ)
(第33FR)
(第33FS)
(第33FT)
(第33FU)
(第33FV)
(第33FW)
(第33FX)
(第33FY)
(第33FZ)
(第33GA)
(第33GB)
(第33GC)
(第33GD)
(第33GE)
(第33GF)
(第33GG)
(第33GH)
(第33GI)
(第33GJ)
(第33GK)
(第33GL)
(第33GM)
(第33GN)
(第33GO)
(第33GP)
(第33GQ)
(第33GR)
(第33GS)
(第33GT)
(第33GU)
(第33GV)
(第33GW)
(第33GX)
(第33GY)
(第33GZ)
(第33HA)
(第33HB)
(第33HC)
(第33HD)
(第33HE)
(第33HF)
(第33HG)
(第33HH)
(第33HI)
(第33HJ)
(第33HK)
(第33HL)
(第33HM)
(第33HN)
(第33HO)
(第33HP)
(第33HQ)
(第33HR)
(第33HS)
(第33HT)
(第33HU)
(第33HV)
(第33HW)
(第33HX)
(第33HY)
(第33HZ)
(第33IA)
(第33IB)
(第33IC)
(第33ID)
(第33IE)
(第33IF)
(第33IG)
(第33IH)
(第33II)
(第33IJ)
(第33IK)
(第33IL)
(第33IM)
(第33IN)
(第33IO)
(第33IP)
(第33IQ)
(第33IR)
(第33IS)
(第33IT)
(第33IU)
(第33IV)
(第33IW)
(第33IX)
(第33IY)
(第33IZ)
(第33JA)
(第33JB)
(第33JC)
(第33JD)
(第33JE)
(第33JF)
(第33JG)
(第33JH)
(第33JI)
(第33JJ)
(第33JK)
(第33JL)
(第33JM)
(第33JN)
(第33JO)
(第33JP)
(第33JQ)
(第33JR)
(第33JS)
(第33JT)
(第33JU)
(第33JV)
(第33JW)
(第33JX)
(第33JY)
(第33JZ)
(第33KA)
(第33KB)
(第33KC)
(第33KD)
(第33KE)
(第33KF)
(第33KG)
(第33KH)
(第33KI)
(第33KJ)
(第33KK)
(第33KL)
(第33KM)
(第33KN)
(第33KO)
(第33KP)
(第33KQ)
(第33KR)
(第33KS)
(第33KT)
(第33KU)
(第33KV)
(第33KW)
(第33KX)
(第33KY)
(第33KZ)
(第33LA)
(第33LB)
(第33LC)
(第33LD)
(第33LE)
(第33LF)
(第33LG)
(第33LH)
(第33LI)
(第33LJ)
(第33LK)
(第33LL)
(第33LM)
(第33LN)
(第33LO)
(第33LP)
(第33LQ)
(第33LR)
(第33LS)
(第33LT)
(第33LU)
(第33LV)
(第33LW)
(第33LX)
(第33LY)
(第33LZ)
(第33MA)
(第33MB)
(第33MC)
(第33MD)
(第33ME)
(第33MF)
(第33MG)
(第33MH)
(第33MI)
(第33MJ)
(第33MK)
(第33ML)
(第33MM)
(第33MN)
(第33MO)
(第33MP)
(第33MQ)
(第33MR)
(第33MS)
(第33MT)
(第33MU)
(第33MV)
(第33MW)
(第33MX)
(第33MY)
(第33MZ)
(第33NA)
(第33NB)
(第33NC)
(第33ND)
(第33NE)
(第33NF)
(第33NG)
(第33NH)
(第33NI)
(第33NJ)
(第33NK)
(第33NL)
(第33NM)
(第33NN)
(第33NO)
(第33NP)
(第33NQ)
(第33NR)
(第33NS)
(第33NT)
(第33NU)
(第33NV)
(第33NW)
(第33NX)
(第33NY)
(第33NZ)
(第33OA)
(第33OB)
(第33OC)
(第33OD)
(第33OE)
(第33OF)
(第33OG)
(第33OH)
(第33OI)
(第33OJ)
(第33OK)
(第33OL)
(第33OM)
(第33ON)
(第33OO)
(第33OP)
(第33OQ)
(第33OR)
(第33OS)
(第33OT)
(第33OU)
(第33OV)
(第33OW)
(第33OX)
(第33OY)
(第33OZ)
(第33PA)
(第33PB)
(第33PC)
(第33PD)
(第33PE)
(第33PF)
(第33PG)
(第33PH)
(第33PI)
(第33PJ)
(第33PK)
(第33PL)
(第33PM)
(第33PN)
(第33PO)
(第33PP)
(第33PQ)
(第33PR)
(第33PS)
(第33PT)
(第33PU)
(第33PV)
(第33PW)
(第33PX)
(第33PY)
(第33PZ)
(第33QA)
(第33QB)
(第33QC)
(第33QD)
(第33QE)
(第33QF)
(第33QG)
(第33QH)
(第33QI)
(第33QJ)
(第33QK)
(第33QL)
(第33QM)
(第33QN)
(第33QO)
(第33QP)
(第33QQ)
(第33QR)
(第33QS)
(第33QT)
(第33QU)
(第33QV)
(第33QW)
(第33QX)
(第33QY)
(第33QZ)
(第33RA)
(第33RB)
(第33RC)
(第33RD)
(第33RE)
(第33RF)
(第33RG)
(第33RH)
(第33RI)
(第33RJ)
(第33RK)
(第33RL)
(第33RM)
(第33RN)
(第33RO)
(第33RP)
(第33RQ)
(第33RR)
(第33RS)
(第33RT)
(第33RU)
(第33RV)
(第33RW)
(第33RX)
(第33RY)
(第33RZ)
(第33SA)
(第33SB)
(第33SC)
(第33SD)
(第33SE)
(第33SF)
(第33SG)
(第33SH)
(第33SI)
(第33SJ)
(第33SK)
(第33SL)
(第33SM)
(第33SN)
(第33SO)
(第33SP)
(第33SQ)
(第33SR)
(第33SS)
(第33ST)
(第33SU)
(第33SV)
(第33SW)
(第33SX)
(第33SY)
(第33SZ)
(第33TA)
(第33TB)
(第33TC)
(第33TD)
(第33TE)
(第33TF)
(第33TG)
(第33TH)
(第33TI)
(第33TJ)
(第33TK)
(第33TL)
(第33TM)
(第33TN)
(第33TO)
(第33TP)
(第33TQ)
(第33TR)
(第33TS)
(第33TT)
(第33TU)
(第33TV)
(第33TW)
(第33TX)
(第33TY)
(第33TZ)
(第33UA)
(第33UB)
(第33UC)
(第33UD)
(第33UE)
(第33UF)
(第33UG)
(第33UH)
(第33UI)
(第33UJ)
(第33UK)
(第33UL)
(第33UM)
(第33UN)
(第33UO)
(第33UP)
(第33UQ)
(第33UR)
(第33US)
(第33UT)
(第33UU)
(第33UV)
(第33UW)
(第33UX)
(第33UY)
(第33UZ)
(第33VA)
(第33VB)
(第33VC)
(第33VD)
(第33VE)
(第33VF)
(第33VG)
(第33VH)
(第33VI)
(第33VJ)
(第33VK)
(第33VL)
(第33VM)
(第33VN)
(第33VO)
(第33VP)
(第33VQ)
(第33VR)
(第33VS)
(第33VT)
(第33VU)
(第33VV)
(第33VW)
(第33VX)
(第33VY)
(第33VZ)
(第33WA)
(第33WB)
(第33WC)
(第33WD)
(第33WE)
(第33WF)
(第33WG)
(第33WH)
(第33WI)
(第33WJ)
(第33WK)
(第33WL)
(第33WM)
(第33WN)
(第33WO)
(第33WP)
(第33WQ)
(第33WR)
(第33WS)
(第33WT)
(第33WU)
(第33WV)
(第33WW)
(第33WX)
(第33WY)
(第33WZ)
(第33XA)
(第33XB)
(第33XC)
(第33XD)
(第33XE)
(第33XF)
(第33XG)
(第33XH)
(第33XI)
(第33XJ)
(第33XK)
(第33XL)
(第33XM)
(第33XN)
(第33XO)
(第33XP)
(第33XQ)
(第33XR)
(第33XS)
(第33XT)
(第33XU)
(第33XV)
(第33XW)
(第33XX)
(第33XY)
(第33XZ)
(第33YA)
(第33YB)
(第33YC)
(第33YD)
(第33YE)
(第33YF)
(第33YG)
(第33YH)
(第33YI)
(第33YJ)
(第33YK)
(第33YL)
(第33YM)
(第33YN)
(第33YO)
(第33YP)
(第33YQ)
(第33YR)
(第33YS)
(第33YT)
(第33YU)
(第33YV)
(第33YW)
(第33YX)
(第33YY)
(第33YZ)
(第33ZA)
(第33ZB)
(第33ZC)
(第33ZD)
(第33ZE)
(第33ZF)
(第33ZG)
(第33ZH)
(第33ZI)
(第33ZJ)
(第33ZK)
(第33ZL)
(第33ZM)
(第33ZN)
(第33ZO)
(第33ZP)
(第33ZQ)
(第33ZR)
(第33ZS)
(第33ZT)
(第33ZU)
(第33ZV)
(第33ZW)
(第33ZX)
(第33ZY)
(第33ZZ)
(第33AAA)
(第33AAB)
(第33AAC)
(第33AAD)
(第33AAE)
(第33AAF)
(第33AAG)
(第33AAH)
(第33AAI)
(第33AAJ)
(第33AAK)
(第33AAL)
(第33AAM)
(第33AAN)
(第33AAO)
(第33AAP)
(第33AAQ)
(第33AAR)
(第33AAS)
(第33AAT)
(第33AAU)
(第33AAV)
(第33AAW)
(第33AAX)
(第33AAY)
(第33AAZ)
(第33ABA)
(第33ABB)
(第33ABC)
(第33ABD)
(第33ABE)
(第33ABF)
(第33ABG)
(第33ABH)
(第33ABI)
(第33ABJ)
(第33ABK)
(第33ABL)
(第33ABM)
(第33ABN)
(第33ABO)
(第33ABP)
(第33ABQ)
(第33ABR)
(第33ABS)
(第33ABT)
(第33ABU)
(第33ABV)
(第33ABW)
(第33ABX)
(第33ABY)
(第33ABZ)
(第33ACA)
(第33ACB)
(第33ACC)
(第33ACD)
(第33ACE)
(第33ACF)
(第33ACG)
(第33ACH)
(第33ACI)
(第33ACJ)
(第33ACK)
(第33ACL)
(第33ACM)
(第33ACN)
(第33ACO)
(第33ACP)
(第33ACQ)
(第33ACR)
(第33ACS)
(第33ACT)
(第33ACU)
(第33ACV)
(第33ACW)
(第33ACX)
(第33ACY)
(第33ACZ)
(第33ADA)
(第33ADB)
(第33ADC)
(第33ADD)
(第33ADE)
(第33ADF)
(第33ADG)
(第33ADH)
(第33ADI)
(第33ADJ)
(第33ADK)
(第33ADL)
(第33ADM)
(第33ADN)
(第33ADO)
(第33ADP)
(第33ADQ)
(第33ADR)
(第33ADS)
(第33ADT)
(第33ADU)
(第33ADV)
(第33ADW)
(第33ADX)
(第33ADY)
(第33ADZ)
(第33AEA)
(第33AEB)
(第33AEC)
(第33AED)
(第33AEE)
(第33AEF)
(第33AEG)
(第33AEH)
(第33AEI)
(第33AEJ)
(第33AEK)
(第33AEL)
(第33AEM)
(第33AEN)
(第33AEO)
(第33AEP)
(第33AEQ)
(第33AER)
(第33AES)
(第33AET)
(第33AEU)
(第33AEV)
(第33AEW)
(第33AEX)
(第33AEY)
(第33AEZ)
(第33AFA)
(第33AFB)
(第33AFC)
(第33AFD)
(第33AFE)
(第33AFF)
(第33AFG)
(第33AFH)
(第33AFI)
(第33AFJ)
(第33AFK)
(第33AFL)
(第33AFM)
(第33AFN)
(第33AFO)
(第33AFP)
(第33AFQ)
(第33AFR)
(第33AFS)
(第33AFT)
(第33AFU)
(第33AFV)
(第33AFW)
(第33AFX)
(第33AFY)
(第33AFZ)
(第33AGA)
(第33AGB)
(第33AGC)
(第33AGD)
(第33AGE)
(第33AGF)
(第33AGG)
(第33AGH)
(第33AGI)
(第33AGJ)
(第33AGK)
(第33AGL)
(第33AGM)
(第33AGN)
(第33AGO)
(第33AGP)
(第33AGQ)
(第33AGR)
(第33AGS)
(第33AGT)
(第33AGU)
(第33AGV)
(第33AGW)
(第33AGX)
(第33AGY)
(第33AGZ)
(第33AHA)
(第33AHB)
(第33AHC)
(第33AHD)
(第33AHE)
(第33AHF)
(第33AHG)
(第33AHH)
(第33AHI)
(第33AHJ)
(第33AHK)
(第33AHL)
(第33AHM)
(第33AHN)
(第33AHO)
(第33AHP)
(第33AHQ)
(第33AHR)
(第33AHS)
(第33AHT)
(第33AHU)
(第33AHV)
(第33AHW)
(第33AHX)
(第33AHY)
(第33AHZ)
(第33AIA)
(第33AIB)
(第33AIC)
(第33AID)
(第33AIE)
(第33AIF)
(第33AIG)
(第33AIH)
(第33AII)
(第33AIJ)
(第33AIK)
(第33AIL)
(第33AIM)
(第33AIN)
(第33AIO)
(第33AIP)
(第33AIQ)
(第33AIR)
(第33AIS)
(第33AIT)
(第33AIU)
(第33AIV)
(第33AIW)
(第33AIX)
(第33AIY)
(第33AIZ)
(第33AJA)
(第33AJB)
(第33AJC)
(第33AJD)
(第33AJE)
(第33AJF)
(第33AJG)
(第33AJH)
(第33AJI)
(第33AJJ)
(第33AJK)
(第33AJL)
(第33AJM)
(第33AJN)
(第33AJO)
(第33AJP)
(第33AJQ)
(第33AJR)
(第33AJS)
(第33AJT)
(第33AJU)
(第33AJV)
(第33AJW)
(第33AJX)
(第33AJY)
(第33AJZ)
(第33AKA)
(第33AKB)
(第33AKC)
(第33AKD)
(第33AKE)
(第33AKF)
(第33AKG)
(第33AKH)
(第33AKI)
(第33AKJ)
(第33AKK)
(第33AKL)
(第33AKM)
(第33AKN)
(第33AKO)
(第33AKP)
(第33AKQ)
(第33AKR)
(第33AKS)
(第33AKT)
(第33AKU)
(第33AKV)
(第33AKW)
(第33AKX)
(第33AKY)
(第33AKZ)
(第33ALA)
(第33ALB)
(第33ALC)
(第33ALD)
(第33ALE)
(第33ALF)
(第33ALG)
(第33ALH)
(第33ALI)
(第33ALJ)
(第33ALK)
(第33ALL)
(第33ALM)
(第33ALN)
(第33ALO)
(第33ALP)
(第33ALQ)
(第33ALR)
(第33ALS)
(第33ALT)
(第33ALU)
(第33ALV)
(第33ALW)
(第33ALX)
(第33ALY)
(第33ALZ)
(第33AMA)
(第33AMB)
(第33AMC)
(第33AMD)
(第33AME)
(第33AMF)
(第33AMG)
(第33AMH)
(第33AMI)
(第33AMJ)
(第33AMK)
(第33AML)
(第33AMM)
(第33AMN)
(第33AMO)
(第33AMP)
(第33AMQ)
(第33AMR)
(第33AMS)
(第33AMT)
(第33AMU)
(第33AMV)
(第33AMW)
(第33AMX)
(第33AMY)
(第33AMZ)
(第33ANA)
(第33ANB)
(第33ANC)
(第33AND)
(第33ANE)
(第33ANF)
(第33ANG)
(第33ANH)
(第33ANI)
(第33ANJ)
(第33ANK)
(第33ANL)
(第33ANM)
(第33ANN)
(第33ANO)
(第33ANP)
(第33ANQ)
(第33ANR)
(第33ANS)
(第33ANT)
(第33ANU)
(第33ANV)
(第33ANW)
(第33ANX)
(第33ANY)
(第33ANZ)
(第33AOA)
(第33AOB)
(第33AOC)
(第33AOD)
(第33AOE)
(第33AOF)
(第33AOG)
(第33AOH)
(第33AOI)
(第33AOJ)
(第33AOK)
(第33AOL)
(第33AOM)
(第33AON)
(第33AOO)
(第33AOP)
(第33AOQ)
(第33AOR)
(第33AOS)
(第33AOT)
(第33AOU)
(第33AOV)
(第33AOW)
(第33AOX)
(第33AOY)
(第33AOZ)
(第33APA)
(第33APB)
(第33APC)
(第33APD)
(第33APE)
(第33APF)
(第33APG)
(第33APH)
(第33API)
(第33APJ)
(第33APK)
(第33APL)
(第33APM)
(第33APN)
(第33APO)
(第33APP)
(第33APQ)
(第33APR)
(第33APS)
(第33APT)
(第33APU)
(第33APV)
(第33APW)
(第33APX)
(第33APY)
(第33APZ)
(第33AQA)
(第33AQB)
(第33AQC)
(第33AQD)
(第33AQE)
(第33AQF)
(第33AQG)
(第33AQH)
(第33AQI)
(第33AQJ)
(第33AQK)
(第33AQL)
(第33AQM)
(第33AQN)
(第33AQO)
(第33AQP)
(第33AQQ)
(第33AQR)
(第33AQS)
(第33AQT)
(第33AQU)
(第33AQV)
(第33AQW)
(第33AQX)
(第33AQY)
(第33AQZ)
(第33ARA)
(第33ARB)
(第33ARC)
(第33ARD)
(第33ARE)
(第33ARF)
(第33ARG)
(第33ARH)
(第33ARI)
(第33ARJ)
(第33ARK)
(第33ARL)
(第33ARM)
(第33ARN)
(第33ARO)
(第33ARP)
(第33ARQ)
(第33ARR)
(第33ARS)
(第33ART)
(第33ARU)
(第33ARV)
(第33ARW)
(第33ARX)
(第33ARY)
(第33ARZ)
(第33ASA)
(第33ASB)
(第33ASC)
(第33ASD)
(第33ASE)
(第33ASF)
(第33ASG)
(第33ASH)
(第33ASI)
(第33ASJ)
(第33ASK)
(第33ASL)
(第33ASM)
(第33ASN)
(第33ASO)
(第33ASP)
(第33ASQ)
(第33ASR)
(第33ASS)
(第33AST)
(第33ASU)
(第33ASV)
(第33ASW)
(第33ASX)
(第33ASY)
(第33ASZ)
(第33ATA)
(第33ATB)
(第33ATC)
(第33ATD)
(第33ATE)
(第33ATF)
(第33ATG)
(第33ATH)
(第33ATI)
(第33ATJ)
(第33ATK)
(第33ATL)
(第33ATM)
(第33ATN)
(第33ATO)
(第33ATP)
(第33ATQ)
(第33ATR)
(第33ATS)
(第33ATT)
(第33ATU)
(第33ATV)
(第33ATW)
(第33ATX)
(第33ATY)
(第33ATZ)
(第33AUA)
(第33AUB)
(第33AUC)
(第33AUD)
(第33AUE)
(第33AUF)
(第33AUG)
(第33AUH)
(第33AUI)
(第33AUJ)
(第33AUK)
(第33AUL)
(第33AUM)
(第33AUN)
(第33AUO)
(第33AUP)
(第33AUQ)
(第33AUR)
(第33AUS)
(第33AUT)
(第33AUU)
(第33AUV)
(第33AUW)
(第33AUX)
(第33AUY)
(第33AUZ)
(第33AVA)
(第33AVB)
(第33AVC)
(第33AVD)
(第33AVE)
(第33AVF)
(第33AVG)
(第33AVH)
(第33AVI)
(第33AVJ)
(第33AVK)
(第33AVL)
(第33AVM)
(第33AVN)
(第33AVO)
(第33AVP)
(第33AVQ)
(第33AVR)
(第33AVS)
(第33AVT)
(第33AVU)
(第33AVV)
(第33AVW)
(第33AVX)
(第33AVY)
(第33AVZ)
(第33AWA)
(第33AWB)
(第33AWC)
(第33AWD)
(第33AWE)
(第33AWF)
(第33AWG)
(第33AWH)
(第33AWI)
(第33AWJ)
(第33AWK)
(第33AWL)
(第33AWM)
(第33AWN)
(第33AWO)
(第33AWP)
(第33AWQ)
(第33AWR)
(第33AWS)
(第33AWT)
(第33AWU)
(第33AWV)
(第33AWW)
(第33AWX)
(第33AWY)
(第33AWZ)
(第33AXA)
(第33AXB)
(第33AXC)
(第33AXD)
(第33AXE)
(第33AXF)
(第33AXG)
(第33AXH)
(第33AXI)
(第33AXJ)
(第33AXK)
(第33AXL)
(第33AXM)
(第33AXN)
(第33AXO)
(第33AXP)
(第33AXQ)
(第33AXR)
(第33AXS)
(第33AXT)
(第33AXU)
(第33AXV)
(第33AXW)
(第33AXX)
(第33AXY)
(第33AXZ)
(第33AYA)
(第33AYB)
(第33AYC)
(第33AYD)
(第33AYE)
(第33AYF)
(第33AYG)
(第33AYH)
(第33AYI)
(第33AYJ)
(第33AYK)
(第33AYL)
(第33AYM)
(第33AYN)
(第33AYO)
(第33AYP)
(第33AYQ)
(第33AYR)
(第33AYS)
(第33AYT)
(第33AYU)
(第33AYV)
(第33AYW)
(第33AYX)
(第33AYY)
(第33AYZ)
(第33AZA)
(第33AZB)
(第33AZC)
(第33AZD)
(第33AZE)
(第33AZF)
(第33AZG)
(第33AZH)
(第33AZI)
(第33AZJ)
(第33AZK)
(第33AZL)
(第33AZM)
(第33AZN)
(第33AZO)
(第33AZP)
(第33AZQ)
(第33AZR)
(第33AZS)
(第33AZT)
(第33AZU)
(第33AZV)
(第33AZW)
(第33AZX)
(第33AZY)
(第33AZZ)
(第33BAA)
(第33BAB)
(第33BAC)
(第33BAD)
(第33BAE)
(第33BAF)
(第33BAG)
(第33BAH)
(第33BAI)
(第33BAJ)
(第33BAK)
(第33BAL)
(第33BAM)
(第33BAN)
(第33BAO)
(第33BAP)
(第33BAQ)
(第33BAR)
(第33BAS)
(第33BAT)
(第33BAU)
(第33BAV)
(第33BAW)
(第33BAX)
(第33BAY)
(第33BAZ)
(第33BBA)
(第33BBB)
(第33BBC)
(第33BBD)
(第33BBE)
(第33BBF)
(第33BBG)
(第33BBH)
(第33BBI)
(第33BBJ)
(第33BBK)
(第33BBL)
(第33BBM)
(第33BBN)
(第33BBO)
(第33BBP)
(第33BBQ)
(第33BBR)
(第33BBS)
(第33BBT)
(第33BBU)
(第33BBV)
(第33BBW)
(第33BBX)
(第33BBY)
(第33BBZ)
(第33BCA)
(第33BCB)
(第33BCC)
(第33BCD)
(第33BCE)
(第33BCF)
(第33BCG)
(第33BCH)
(第33BCI)
(第33BCJ)
(第33BCK)
(第33BCL)
(第33BCM)
(第33BCN)
(第33BCO)
(第33BCP)
(第33BCQ)
(第33BCR)
(第33BCS)
(第33BCT)
(第33BCU)
(第33BCV)
(第33BCW)
(第33BCX)
(第33BCY)
(第33BCZ)
(第33BDA)
(第33BDB)
(第33BDC)
(第33BDD)
(第33BDE)
(第33BDF)
(第33BDG)
(第33BDH)
(第33BDI)
(第33BDJ)
(第33BDK)
(第33BDL)
(第33BDM)
(第33BDN)
(第33BDO)
(第33BDP)
(第33BDQ)
(第33BDR)
(第33BDS)
(第33BDT)
(第33BDU)
(第33BDV)
(第33BDW)
(第33BDX)
(第33BDY)
(第33BDZ)
(第33BEA)
(第33BEB)
(第33BEC)
(第33BED)
(第33BEE)
(第33BEF)
(第33BEG)
(第33BEH)
(第33BEI)
(第33BEJ)
(第33BEK)
(第33BEL)
(第33BEM)
(第33BEN)
(第33BEO)
(第33BEP)
(第33BEQ)
(第33BER)
(第33BES)
(第33BET)
(第33BEU)
(第33BEV)
(第33BEW)
(第33BEX)
(第33BEY)
(第33BEZ)
(第33BFA)
(第33BFB)
(第33BFC)
(第33BFD)
(第33BFE)
(第33BFF)
(第33BFG)
(第33BFH)
(第33BFI)
(第33BFJ)
(第33BFK)
(第33BFL)
(第33BFM)
(第33BFN)
(第33BFO)
(第33BFP)
(第33BFQ)
(第33BFR)
(第33BFS)
(第33BFT)
(第33BFU)
(第33BFV)
(第33BFW)
(第33BFX)
(第33BFY)
(第33BFZ)
(第33BGA)
(第33BGB)
(第33BGC)
(第33BGD)
(第33BGE)
(第33BGF)
(第33BGG)
(第33BGH)
(第33BGI)
(第33BGJ)
(第33BGK)
(第33BGL)
(第33BGM)
(第33BGN)
(第33BGO)
(第33BGP)
(第33BGQ)
(第33BGR)
(第33BGS)
(第33BGT)
(第33BGU)
(第33BGV)
(第33BGW)
(第33BGX)
(第33BGY)
(第33BGZ)
(第33BHA)
(第33BHB)
(第33BHC)
(第33BHD)
(第33BHE)
(第33BHF)
(第33BHG)
(第33BHH)
(第33BHI)
(第33BHJ)
(第33BHK)
(第33BHL)
(第33BHM)
(第33BHN)
(第33BHO)
(第33BHP)
(第33BHQ)
(第33BHR)
(第33BHS)
(第33BHT)
(第33BHU)
(第33BHV)
(第33BHW)
(第33BHX)
(第33BHY)
(第33BHZ)
(第33BIA)
(第33BIB)
(第33BIC)
(第33BID)
(第33BIE)
(第33BIF)
(第33BIG)
(第33BIH)
(第33BII)
(第33BIJ)
(第33BIK)
(第33BIL)
(第33BIM)
(第33BIN)
(第33BIO)
(第33BIP)
(第33BIQ)
(第33BIR)
(第33BIS)
(第33BIT)
(第33BIU)
(第33BIV)
(第33BIW)
(第33BIX)
(第33BIY)
(第33BIZ)
(第33BJA)
(第33BJB)
(第33BJC)
(第33BJD)
(第33BJE)
(第33BJF)
(第33BJG)
(第33BJH)
(第33BJI)
(第33BJJ)
(第33BJK)
(第33BJL)
(第33BJM)
(第33BJN)
(第33BJO)
(第33BJP)
(第33BJQ)
(第33BJR)
(第33BJS)
(第33BJT)
(第33BJU)
(第33BJV)
(第33BJW)
(第33BJX)
(第33BJY)
(第33BJZ)
(第33BKA)
(第33BKB)
(第33BKC)
(第33BKD)
(第33BKE)
(第33BKF)
(第33BKG)
(第33BKH)
(第33BKI)
(第33BKJ)
(第33BKK)
(第33BKL)
(第33BKM)
(第33BKN)
(第33BKO)
(第33BKP)
(第33BKQ)
(第33BKR)
(第33BKS)
(第33BKT)
(第33BKU)
(第33BKV)
(第33BKW)
(第33BKX)
(第33BKY)
(第33BKZ)
(第33BLA)
(第33BLB)
(第33BLC)
(第33BLD)
(第33BLE)
(第33BLF)
(第33BLG)
(第33BLH)
(第33BLI)
(第33BLJ)
(第33BLK)
(第33BLL)
(第33BLM)
(第33BLN)
(第33BLO)
(第33BLP)
(第33BLQ)
(第33BLR)
(第33BLS)
(第33BLT)
(第33BLU)
(第33BLV)
(第33BLW)
(第33BLX)
(第33BLY)
(第33BLZ)
(第33BMA)
(第33BMB)
(第33BMC)
(第33BMD)
(第33BME)
(第33BMF)
(第33BMG)
(第33BMH)
(第33BMI)
(第33BMJ)
(第33BMK)
(第33BML)
(第33BMM)
(第33BMN)
(第33BMO)
(第33BMP)
(第33BMQ)
(第33BMR)
(第33BMS)
(第33BMT)
(第33BMU)
(第33BMV)
(第33BMW)
(第33BMX)
(第33BMY)
(第33BMZ)
(第33BNA)
(第33BNB)
(第33BNC)
(第33BND)
(第33BNE)
(第33BNF)
(第33BNG)
(第33BNH)
(第33BNI)
(第33BNJ)
(第33BNK)
(第33BNL)
(第33BNM)
(第33BNN)
(第33BNO)
(第33BNP)
(第33BNQ)
(第33BNR)
(第33BNS)
(第33BNT)
(第33BNU)
(第33BNV)
(第33BNW)
(第33BNX)
(第33BNY)
(第33BNZ)
(第33BOA)
(第33BOB)
(第33BOC)
(第33BOD)
(第33BOE)
(第33BOF)
(第33BOG)
(第33BOH)
(第33BOI)
(第33BOJ)
(第33BOK)
(第33BOL)
(第33BOM)
(第33BON)
(第33BOO)
(第33BOP)
(第33BOQ)
(第33BOR)
(第33BOS)
(第33BOT)
(第33BOU)
(第33BOV)
(第33BOW)
(第33BOX)
(第33BOY)
(第33BOZ)
(第33BPA)
(第33BPB)
(第33BPC)
(第33BPD)
(第33BPE)
(第33BPF)
(第33BPG)
(第33BPH)
(第33BPI)
(第33BPJ)
(第33BPK)
(第33BPL)
(第33BPM)
(第33BPN)
(第33BPO)
(第33BPP)
(第33BPQ)
(第33BPR)
(第33BPS)
(第33BPT)
(第33BPU)
(第33BPV)
(第33BPW)
(第33BPX)
(第33BPY)
(第33BPZ)
(第33BQA)
(第33BQB)
(第33BQC)
(第33BQD)
(第33BQE)
(第33BQF)
(第33BQG)
(第33BQH)
(第33BQI)
(第33BQJ)
(第33BQK)
(第33BQL)
(第33BQM)
(第33BQN)
(第33BQO)
(第33BQP)
(第33BQQ)
(第33BQR)
(第33BQS)
(第33BQT)
(第33BQU)
(第33BQV)
(第33BQW)
(第33BQX)
(第33BQY)
(第33BQZ)
(第33BRA)
(第33BRB)
(第33BRC)
(第33BRD)
(第33BRE)
(第33BRF)
(第33BRG)
(第33BRH)
(第33BRI)
(第33BRJ)
(第33BRK)
(第33BRL)
(第33BRM)
(第33BRN)
(第33BRO)
(第33BRP)
(第33BRQ)
(第33BRR)
(第33BRS)
(第33BRT)
(第33BRU)
(第33BRV)
(第33BRW)
(第33BRX)
(第33BRY)
(第33BRZ)
(第33BSA)
(第33BSB)
(第33BSC)
(第33BSD)
(第33BSE)
(第33BSF)
(第33BSG)
(第33BSH)
(第33BSI)
(第33BSJ)
(第33BSK)
(第33BSL)
(第33BSM)
(第33BSN)
(第33BSO)
(第33BSP)
(第33BSQ)
(第33BSR)
(第33BSS)
(第33BST)
(第33BSU)
(第33BSV)
(第33BSW)
(第33BSX)
(第33BSY)
(第33BSZ)
(第33BTA)
(第33BTB)
(第33BTC)
(第33BTD)
(第33BTE)
(第33BTF)
(第33BTG)
(第33BTH)
(第33BTI)
(第33BTJ)
(第33BTK)
(第33BTL)
(第33BTM)
(第33BTN)
(第33BTO)
(第33BTP)
(第33BTQ)
(第33BTR)
(第33BTS)
(第33BTT)
(第33BTU)
(第33BTV)
(第33BTW)
(第33BTX)
(第33BTY)
(第33BTZ)
(第33BUA)
(第33BUB)
(第33BUC)
(第33BUD)
(第33BUE)
(第33BUF)
(第33BUG)
(第33BUH)
(第33BUI)
(第33BUJ)
(第33BUK)
(第33BUL)
(第33BUM)
(第33BUN)
(第33BUO)
(第33BUP)
(第33BUQ)
(第33BUR)
(第33BUS)
(第33BUT)
(第33BUU)
(第33BUV)
(第33BUW)
(第33BUX)
(第33BUY)
(第33BUZ)
(第33BVA)
(第33BVB)
(第33BVC)
(第33BVD)
(第33BVE)
(第33BVF)
(第33BVG)
(第33BVH)
(第33BVI)
(第33BVJ)
(第33BVK)
(第33BVL)
(第33BVM)
(第33BVN)
(第33BVO)
(第33BVP)
(第33BVQ)
(第33BVR)
(第33BVS)
(第33BVT)
(第33BVU)
(第33BVV)
(第33BVW)
(第33BVX)
(第33BVY)
(第33BVZ)
(第33BWA)
(第33BWB)
(第33BWC)
(第33BWD)
(第33BWE)
(第33BWF)
(第33BWG)
(第33BWH)
(第33BWI)
(第33BWJ)
(第33BWK)
(第33BWL)
(第33BWM)
(第33BWN)
(第33BWO)
(第33BWP)
(第33BWQ)
(第33BWR)
(第33BWS)
(第33BWT)
(第33BWU)
(第33BWV)
(第33BWW)
(第33BWX)
(第33BWY)
(第33BWZ)
(第33BXA)
(第33BXB)
(第33BXC)
(第33BXD)
(第33BXE)
(第33BXF)
(第33BXG)
(第33BXH)
(第33BXI)
(第33BXJ)
(第33BXK)
(第33BXL)
(第33BXM)
(第33BXN)
(第33BXO)
(第33BXP)
(第33BXQ)
(第33BXR)
(第33BXS)
(第33BXT)
(第33BXU)
(第33BXV)
(第33BXW)
(第33BXX)
(第33BXY)
(第33BXZ)
(第33BYA)
(第33BYB)
(第33BYC)
(第33BYD)
(第33BYE)
(第33BYF)
(第33BYG)
(第33BYH)
(第33BYI)
(第33BYJ)
(第33BYK)
(第33BYL)
(第33BYM)
(第33BYN)
(第33BYO)
(第33BYP)
(第33BYQ)
(第33BYR)
(第33BYS)
(第33BYT)
(第33BYU)
(第33BYV)
(第33BYW)
(第33BYX)
(第33BYY)
(第33BYZ)
(第33BZA)
(第33BZB)
(第33BZC)
(第33BZD)
(第33BZE)
(第33BZF)
(第33BZG)
(第33BZH)
(第33BZI)
(第33BZJ)
(第33BZK)
(第33BZL)
(第33BZM)
(第33BZN)
(第33BZO)
(第33BZP)
(第33BZQ)
(第33BZR)
(第33BZS)
(第33BZT)
(第33BZU)
(第33BZV)
(第33BZW)
(第33BZX)
(第33BZY)
(第33BZZ)
(第33CAA)
(第33CAB)
(第33CAC)
(第33CAD)
(

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療眼睛病況之持續給藥方案

【英文發明名稱】

CONTINUOUS DOSING REGIMEN FOR TREATMENT OF A CONDITION OF THE EYE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】年齡相關之黃斑變性(「Age-related macular degeneration；AMD」)為全世界失明之主要原因。AMD造成由黃斑中之變性及/或新生血管性變化引起之中心視覺的進行性喪失，黃斑為視網膜中心內之特定區域。一般而言，黃斑變性可產生視覺之緩慢或急劇喪失。估計AMD幾乎影響全世界2億人，其中晚期AMD幾乎影響1100萬人。

【0002】存在兩種形式之AMD：乾性AMD及濕性AMD。通常，AMD以特徵在於玻璃膜疣之形成之乾性AMD開始，該玻璃膜疣為視網膜色素上皮與下層脈絡膜之間的黃斑中的黃色斑塊樣沈積物。乾性AMD可進展為濕性AMD。

【0003】乾性黃斑變性比濕性AMD更常見，其中約90%之AMD患者經診斷患有乾性AMD。AMD之乾性形式可由黃斑組織之老化及薄化、黃斑中之色素沈積或兩種過程之組合引起。

【0004】該疾病之濕性形式通常引起更嚴重的視覺喪失。濕性AMD之特徵在於脈絡膜中新血管之形成(脈絡膜新生血管)、黃斑萎縮(地圖狀萎縮)及視力喪失。在濕性AMD之情況下，視網膜下方新血管生長且洩漏

血液及流體。此洩漏引起視網膜細胞死亡且在中心視覺產生盲點。

【0005】 人可在一隻眼睛中患有AMD，或可在兩隻眼睛中患有AMD，但各眼睛中之AMD可處於不同階段。濕性AMD通常首先出現在一隻眼睛中，稱為單側濕性AMD。在一隻眼睛中患有濕性AMD的患者在其對側眼中具有罹患脈絡膜新生血管之顯著風險。包括在治療開始之後至少三年隨訪的用抗血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor；VEGF)療法治療之患有單側濕性AMD之患者的回溯性研究發現，在38%之此等患者中，在第一隻眼睛中之濕性AMD發病之後的三年窗口內發生對側眼轉化。

【0006】 存在一些濕性AMD之治療，但現有治療不方便或具有顯著不良作用，且其並不治癒濕性AMD。此外，目前不存在預防濕性AMD之藥物。

【發明內容】

【0007】 根據本發明之各種實施例且在廣泛實驗之後，本發明人已發明一種包含活性醫藥成分(active pharmaceutical ingredient；API)及生物可侵蝕性聚合物的新穎生物可侵蝕性藥物遞送插入物，及使用此插入物之方法。此插入物尤其適用於向眼睛局部遞送有效量之API。另外，插入物提供API之持續釋放。在一些態樣中，插入物提供API之持續釋放的時段幾乎與插入物在眼中完全分解所需之時段同步。

【0008】 此等插入物可經眼內，例如玻璃體內、脈絡膜上、前房內或結膜下投與。舉例而言，插入物可經由針頭或插管置放以用於玻璃體內注射。因此，在某些態樣中，本發明係關於一種藥物遞送插入物，其可遞送有效眼內濃度之API，同時遞送低全身性濃度之API，以降低毒性風險

或其他非所需副作用。

【0009】 因此，在一些態樣中，本發明提供一種藉由投與一或多種眼部藥物遞送插入物來預防或治療眼部病況之方法。

【0010】 在一些實施例中，本發明提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量(loading dose)之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼(vorolanib)或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解(erosion)至少20%；在自負載劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0011】 在另外的實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；在負載劑量注射之後約15天至約365天，向眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包

含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0012】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中維持劑量係在自先前接受之劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前注射。

【0013】 在另外實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可

接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且其中維持劑量係在先前接受之劑量之注射之後約15天至約365天注射。

【0014】 本文亦提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，在自負載劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%之前，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0015】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，在負載劑量注射約15天至約365天之後，向眼睛注射

維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0016】 在另外實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中維持劑量係在自先前接受之劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前注射。

【0017】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微

克/天至約100微克/天沃羅拉尼，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種先前包含固體基質核心之眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且其中維持劑量係在先前接受之劑量之注射之後約15天至約365天注射。

【0018】 本發明亦提供一種治療後眼部病況之方法，其包含以下步驟：(a)向人類個體之眼睛注射第一負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；(b)在第一負載劑量注射之後約15天至約60天，向眼睛注射第二負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；及(c)在自第二負載劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150

微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼。

【0019】 在其他態樣中，本發明提供一種治療後眼部病況之方法，其包含以下步驟：(a)向人類個體之眼睛注射第一負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；(b)在第一負載劑量注射之後約15天至約60天，向眼睛注射第二負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼；及(c)在第二負載劑量注射之後約30天至約270天，向眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，或在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼。

【0020】 在一些實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，及/或各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0021】 在一些實施例中，後眼部病況係選自濕性AMD、糖尿病性

視網膜病變(diabetic retinopathy；DR)、視網膜靜脈阻塞(retinal vein occlusion；RVO)及糖尿病性黃斑水腫(diabetic macular edema；DME)。在一些實施例中，DR為非增生性糖尿病性視網膜病變(nonproliferative diabetic retinopathy；NPDR)。

【0022】 在一些實施例中，向其中在基線時CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向其中在投與插入物當天CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0023】 在其他實施例中，向其中在基線時CST為500 μm或更小、400 μm或更小、350或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在又其他實施例中，向其中在投與當天CST為500 μm或更小、400 μm或更小、350 μm或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0024】 舉例而言，眼睛中之CST在基線時為350 μm或更小，向該眼睛中投與眼部藥物遞送插入物。替代地，眼睛中之CST在投與當天為350 μm或更小，向該眼睛中投與眼部藥物遞送插入物。

【0025】 本發明亦提供一種治療有需要之眼睛中之後眼部病況的方法，其包含在第一時間點向眼睛投與抑制VEGF受體之活化的藥劑，諸如VEGF配體、VEGF抑制劑或抗VEGF (誘導治療)，且在第二時間點向眼睛投與包含沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的眼部藥物遞送插入物(維持治療，以維持誘導治療)。

【0026】 在方法之一些態樣中，在給定時間點注射1-6種插入物。

在某些態樣中，全部插入物中沃羅拉尼之總量為約600 μg至約6000 μg。

【0027】 在一些實施例中，一或多種眼部藥物遞送插入物遞送約1微克/天至約50微克/天之總平均日劑量的沃羅拉尼至少30天。

【0028】 本文描述可用於本發明之方法中的插入物之另外實施例。因此，上文所描述之方法不限於僅具有上文所描述之特徵(諸如藥物釋放速率及插入物分解速率)的插入物之投與。

【0029】 舉例而言，在一些實施例中，插入物包含含有沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的固體基質核心，及基質聚合物。在一些態樣中，基質聚合物為聚乙烯醇(PVA)。在一些實施例中，插入物中基質聚合物之量為約1% w/w至約15% w/w。

【0030】 在一些實施例中，插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。在其他實施例中，插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約85% w/w至約99% w/w。

【0031】 在又其他實施例中，插入物能夠在440天內分解至少90%。

【0032】 在一些實施例中，插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】 在又其他實施例中，插入物釋放約0.5微克/天至約30微克/天沃羅拉尼至少120天。

【0034】 在方法之一些態樣中，插入物係藉由經由20至27規格(gauge)針頭或插管(cannula)之玻璃體內注射投與。

【0035】 在一些態樣中，插入物之長度為約1 mm至約10 mm。

【0036】 在一些實施例中，插入物不包含塗層。

【0037】 在一些實施例中，基質聚合物為PVA。

【0038】 在其他實施例中，插入物包含實質上包圍核心之塗層。在又其他實施例中，塗層包含PVA。在其他實施例中，插入物進一步包含遞送埠。

【0039】 在一些態樣中，插入物基質聚合物為PVA，且塗層包含與基質聚合物不同等級之PVA。

【0040】 在又其他實施例中，塗層包含至少兩個包含PVA之塗層，且其中塗層中之至少一者包含與至少一個其他塗層不同等級之PVA。

【0041】 在一些實施例中，塗層包含超過一個包含PVA之塗層，基質聚合物為PVA，且至少一個塗層中之PVA之DH不同於基質聚合物PVA之DH。

【0042】 在又其他實施例中，基質聚合物為PVA，且塗層中之PVA之MW不同於基質聚合物之MW。

【0043】 在方法之一些態樣中，插入物在約60℃至約120℃固化約200分鐘至約1440分鐘。在又其他態樣中，插入物藉由以下製得：將PVA溶解於水溶液中以形成PVA溶液，將PVA溶液與沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽混合以形成基質混合物，經由分配針尖(dispensing tip)擠出混合物以形成長型(elongated shaped)基質，將長型基質在約80℃至約160℃之溫度下固化約15分鐘至約4小時，且使長型基質分段。

【0044】 在方法之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約10% w/w至約98% w/w，其中插入物之藥物釋放速率為約0.01微克/天至約100微克

/天至少14天，且其中插入物能夠在95天內分解至少20%。在另一實施例中，插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約60% w/w至約98% w/w。

【0045】 在其他實施例中，插入物進一步包含實質上包圍核心之塗層。在一些實施例中，塗層之量為插入物之約5% w/w至約20% w/w。在另外的實施例中，插入物進一步包含遞送埠。

【0046】 在方法之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物由包含API及至少兩種不同等級之PVA的固體基質核心組成，其中插入物之藥物釋放速率為約0.0001微克/天至約200微克/天至少30天，其中插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中插入物經大小設定及定形以適合於穿過20至27規格針頭或插管。在一些實施例中，兩種不同等級之PVA係選自包含以下之清單的混合物：MW 78,000，88%水解及MW 78,000，98%水解之混合物；MW 78,000，88%水解及MW 78,000，99+%水解之混合物；MW 6,000，80%水解及MW 78,000，98%水解之混合物；MW 6,000，80%水解及MW 78,000，99+%水解之混合物；MW 78,000，88%水解及MW 125,000，88%水解之混合物；及MW 6,000，80%水解及MW 125,000，88%水解之混合物。

【0047】 在方法之其他實施例中，眼部藥物遞送插入物包含(a)包含PVA及API之固體基質核心，及(b)包含實質上包圍核心之PVA的塗層；其中插入物包含至少兩種不同等級之PVA，其中插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中插入物經大小設定及定形以適合於穿過20至27規格針頭或插管。

【0048】 在方法之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物包含：

(a)固體基質核心，其包含選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，98%水解、MW 30,000-70,000，87%-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87%-89%水解、MW 108,000，99^{+}%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、MW 146,000-186,000，99+%水解，及其混合物；及API；及

(b)至少一個包含PVA之實質上包圍核心的塗層，其中塗層中之PVA為選自選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000、80%水解；MW 9,000-10,000、80%水解；MW 25,000、88%水解；MW 25,000、98%水解；MW 30,000-70,000、87%-90%水解；MW 78,000、88%水解；MW 78,000、98%水解；MW 78,000、99+%水解；MW 89,000-98,000、99+%水解；MW 85,000-124,000、87%-89%水解；MW 108,000、99^{+}%水解；MW 125,000、88%水解；MW 133,000、99%水解；MW 146,000-186,000、99+%水解，及其混合物；

其中核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA為不同等級之PVA。

【0049】 在方法之一些實施例中，塗層包含與核心PVA相比不同等級之PVA。在一些實施例中，塗層中PVA之DH不同於核心PVA之DH。在其他實施例中，塗層中PVA之MW不同於核心PVA之MW。在一些實施例中，塗層包含至少兩個包含PVA之塗層，且其中塗層中之至少一者包含與至少一個其他塗層不同等級之PVA。在一些實施例中，至少兩個塗層中PVA之DH不同。在一些實施例中，至少兩個塗層中PVA之MW不同。

【0050】 下文描述可用於本發明之方法中的插入物之另外實施例。

【圖式簡單說明】

【0051】 圖1描繪用於本發明之例示性眼部藥物遞送插入物。

【0052】 圖2描繪展示在PBS中浸沒24小時後，不同等級之PVA之膜之平均重量變化的曲線。

【0053】 圖3描繪展示所評估之膜之相對膜強度的量表。

【0054】 圖4A描繪展示調配物A插入物之累積藥物釋放百分比的活體外藥物釋放曲線，該調配物A插入物為在140℃固化4小時的經塗佈調配物。

【0055】 圖4B描繪展示自調配物A插入物釋放之藥物之累積量(μg)的活體外藥物釋放曲線。

【0056】 圖5展示在溶解介質中浸沒314天及447天之後採集的經分解調配物A插入物之相片，且第447天插入物之相片包括用於比較之完整插入物。

【0057】 圖6描繪未經塗佈調配物A插入物之活體外藥物釋放曲線，該調配物A插入物與調配物A相同但無塗層。

【0058】 圖7展示在溶解介質中浸沒287天及352天之後採集的經分解之未經塗佈調配物A插入物之相片，且第352天插入物之相片包括用於比較之完整插入物。

【0059】 圖8A描繪展示調配物B插入物之累積藥物釋放百分比的活體外藥物釋放曲線，該調配物B插入物為在140℃/30分鐘條件下固化的經塗佈調配物。

【0060】 圖8B描繪展示調配物B插入物之藥物釋放累積量(μg)的活體外藥物釋放曲線。

【0061】 圖9展示在溶解介質中浸沒59、88及155天之後採集的經分解調配物B插入物之相片。

【0062】 圖10描繪調配物C插入物(未經固化之經塗佈調配物)之活體外藥物釋放曲線。

【0063】 圖11展示在溶解介質中在37℃下浸沒98天，接著在室溫下浸沒113天之後採集的經分解調配物C插入物之兩個樣品之相片。

【0064】 圖12描繪調配物A、B及C之活體外藥物釋放曲線之比較。

【0065】 圖13A描繪活體內研究中插入物中剩餘之藥物平均量對比時間，其中在多個時間點將已植入兔眼中之插入物移出且分析，以測定插入物中剩餘的沃羅拉尼之量(μg)。一條曲線展示來自植入3種插入物之眼的插入物的含量，且另一曲線展示來自植入6種插入物之眼的插入物的含量。

【0066】 圖13B描繪來自相同活體內研究之移出之插入物的累積藥物釋放百分比相對於時間。一條曲線展示來自植入3種插入物之眼的插入物的含量，且另一曲線展示來自植入6種插入物之眼的插入物的含量。

【0067】 圖14為比較雷射誘導之脈絡膜新生血管的豬模型中不同藥物劑量之校正總病變螢光(Corrected Total Lesion Fluorescence，CTFL)百分比隨時間推移之變化的條形圖。

【0068】 圖15為展示1期臨床試驗中來自個體篩選問診之最佳BCVA之平均變化的曲線。

【0069】 圖16為展示1期臨床試驗中來自個體之篩選問診之CST之平均變化的曲線。

【0070】 圖17為展示1期臨床試驗中個體之各問診之無補充

(supplemental-free)速率的曲線。

【0071】 圖18A及圖18B為展示沃羅拉尼之調配物A 630 μg或1260 μg的藥物釋放之活體外/活體內相關性的曲線。

【0072】 圖19A為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0073】 圖19B為每6個月不以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0074】 圖20為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方B4的模擬(基於活體外釋放)。

【0075】 圖21為每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0076】 圖22為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0077】 圖23為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0078】 圖24為在T0時在負載1種插入物及在第1週時在負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0079】 圖25為在T0時在負載1種插入物及在2個月時負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0080】 圖26A為繪製單一8 mm調配物A外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0081】 圖26B為繪製單一8 mm調配物B30外植體(自眼睛移除之植

入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0082】 圖26C為繪製單一8 mm調配物C外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0083】 圖27A為繪製單一8 mm調配物A外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0084】 圖27B為繪製單一8 mm調配物B30外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0085】 圖27C為繪製單一8 mm調配物C外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0086】 圖28A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0087】 圖28B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0088】 圖28C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0089】 圖29A為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0090】 圖29B為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0091】 圖29C為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0092】 圖30A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0093】 圖30B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0094】 圖30C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0095】 圖31A為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0096】 圖31B為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。

【0097】 圖31C為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉

尼/天)的模擬的曲線。

【0098】 圖32A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0099】 圖32B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0100】 圖32C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0101】 圖33A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0102】 圖33B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0103】 圖33C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

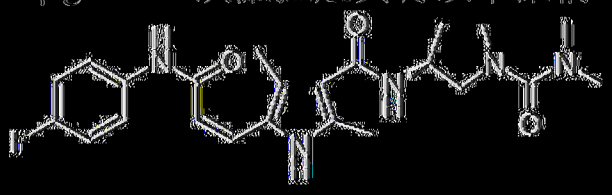
【0104】 圖34展示用於根據活體內資料測定藥物釋放速率的線擬合。

【實施方式】

1.活性醫藥成分(API)

[0105] 本發明之插入物包含活性醫藥成分(API)沃羅拉尼。API在本文中有時被稱作「藥物」。在本發明之一典實施例中，API為沃羅拉尼的醫藥學上可接受之鹽。

[0106] 沃羅拉尼具有化學命名(S,Z)-N-(1-(二甲基胺甲醯基)吡咯啶-3-基)-5-((5-氟-2-側氧基吲哚啉-3-亞基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺。同義詞包括術語「X-82」。分子式為$C_{23}H_{26}FN_5O_3$。沃羅拉尼於水中之溶解度小於10 μg/mL。沃羅拉尼具有以下結構：



[0107] 沃羅拉尼為經口活性多重激酶抑制劑，可抑制血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor；VEGFR)及血小板衍生生長因子受體(platelet-derived growth factor receptor；PDGFR)之活化。

[0108] 製造沃羅拉尼之方法描述於例如美國專利第7,683,057號；第8,524,709號；第8,039,470號；及美國公開申請案第2019/0233403號中，其各者以全文引用之方式併入本文中。

[0109] 如本文所使用，「沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽」包括沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形及結晶形式、多晶型物、水合物及溶劑合物。

[0110] 另外，本發明涵蓋使用API之類似物、衍生物、醫藥學上可接受之鹽、酯、前驅藥、複合藥物及其受保護形式。

[0111] 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給出之化合物之生物有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合所需的鹽。

【0112】 醫藥學上可接受之鹽包括與無機酸或有機酸的鹽，及與無機鹼或有機鹼的鹽。熟習此項技術者將認識到可用於製備無毒性醫藥學上可接受之鹽的各種合成方法。

【0113】 鹽可衍生自無機酸，包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。鹽可衍生自有機酸，包括乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、雙羥萘酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似酸。

【0114】 醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級及三級胺之鹽。

【0115】 另外，醫藥學上可接受之鹽包括有機鹽，諸如膽鹼鹽、葡糖胺鹽、三羥甲基胺基甲烷鹽、葡甲胺鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、三丁胺鹽及苄星(benzathine)鹽。

【0116】 在一些實施例中，API為非晶形式、結晶形式、多晶型物、水合物或溶劑合物。

【0117】 除非另外說明，否則本申請案中所描述之劑量(例如，100 μg)係指藥理活性部分之重量，而非給定API鹽或API酯之重量。因此，舉例而言，當插入物含有沃羅拉尼之醫藥學上可接受之鹽或酯時，重量必須經調節以提供等效於本文所描述之API之量的API鹽之量。在另一實例中，100微克/天之藥物釋放速率意謂插入物釋放100微克/天之藥理活性部分(例如，沃羅拉尼)。

【0118】 在調配插入物之前，API可經研磨以產生細粒徑。在一些

實施例中，用於製造插入物的API之D_{90}小於200 μm、小於100 μm、小於50 μm、小於40 μm、小於30 μm、小於20 μm或小於15 μm。在一些實施例中，D_{90}為約0.01 μm至約100 μm、約0.01 μm至約80 μm、約0.1 μm至約50 μm、約0.1 μm至約20、約0.1 μm至約15 μm、約0.1 μm至約12 μm、約1 μm至約50 μm、約1 μm至約30 μm、約1 μm至約25 μm、約1 μm至約20 μm、約1 μm至約15 μm、約1 μm至約12 μm、約5 μm至約10、約7 μm、約8 μm、約9 μm、約10 μm、約11 μm或約12 μm。

2. 眼部藥物遞送插入物

【0119】「眼部藥物遞送插入物」為可植入眼睛中之裝置，其含有藥物，且可在植入之後在眼睛中釋放藥物。「眼部藥物遞送插入物」涵蓋本文所描述之所有插入物。

【0120】眼部藥物遞送插入物包含核心，該核心包含分散於固體基質中之API。在一些實施例中，該核心至少部分由塗層覆蓋。在其他實施例中，插入物僅由核心組成。其不由塗層或包圍核心之任何種類之障壁包圍。插入物為生物可分解的。

【0121】在一些實施例中，插入物包含核心及塗層兩者。塗層為部分或完全包圍核心的層。塗層為外層，其可在將其置放包圍核心之前預先形成所需形狀(例如，其可為套管)，或塗層可藉由以下形成：使核心及塗層共擠出、將塗層噴覆至核心上或將核心浸漬於塗佈材料中一次或多次(例如，1-10個塗層)。若核心經塗佈，則塗層可完全包圍核心，或可僅部分包圍核心。

【0122】插入物可為多種不同形狀，例如圓柱體、棒狀、球體或盤狀。在一些實施例中，插入物為圓柱體形狀，且塗層覆蓋圓柱體之整個表

面，除了棒或圓柱體之末端。棒之末端可充當遞送埠。在一些實施例中，圓柱體之一端由塗層覆蓋且另一端未經覆蓋。在一些實施例中，一個末端由諸如矽酮帽之藥物不可滲透帽覆蓋。

【0123】 棒為具有平行邊之固體幾何形狀，其中邊之長度比截面之形狀之直徑或最長邊更長。截面形狀可為圓形、橢圓形、方形、矩形、三角形或諸如六邊形之多邊形。熟習此項技術者將認識到，歸因於製程，插入物形狀可能不精密，例如外部可能不光滑及完全平坦。舉例而言，圓柱體或棒的邊可能不完全筆直或完全平行。圓柱體或棒之截面可能不為正圓或橢圓形。其他形狀之截面可能不精確符合彼等形狀之定義。舉例而言，方形截面可能不具有完全筆直的邊且邊角之角度可能不為精確的90度。球體或球粒可能不完全為球面。

a.**基質**

【0124】 在一些實施例中，核心為包含基質聚合物及API之固體基質，該API可以固態存在，諸如粉末、粒子或顆粒，分散遍佈於基質中。基質成分及API形成API分散於其中之均質混合物。基質在室溫下為固體且為生物可分解的。基質有助於控制API之釋放速率，因此相比於未調配之API調節API釋放之速率。在一些實施例中，基質減緩藥物釋放速率且提供藥物之長期遞送，及更不頻繁的給藥。

【0125】 在一些實施例中，基質亦包含其他醫藥學上可接受之成分。在其他實施例中，用於形成基質之唯一材料為一或多種基質聚合物。

【0126】 用於形成基質之聚合物(「基質聚合物」)可包含以下各者中之一或多者：聚乙烯醇(PVA)、聚(己內酯) (PCL)、聚乙二醇(PEG)、聚(dl-丙交酯-co-乙交酯) (PLGA)、聚乙烯醇(PVA)、聚(乳酸) (PLA)、聚

(乙醇酸) (PGA)、氰基丙烯酸聚烷酯或其共聚物。

【0127】 在某些實施例中，基質聚合物包含PVA。在一些實施例中，基質中之唯一惰性醫藥學成分為PVA。

【0128】 可使用多個等級之PVA。PVA之水解程度(DH)可為約70%至約99+%，且分子量(MW)可為約6000-200,000，亦即，基質聚合物為約70莫耳%至約99+莫耳%水解之具有約6,000-200,000之分子量的PVA。舉例而言，DH可為約70%至約80%、約80%至約90%、約80%至約85%、約88%至約90%、約90%至約99+%、約98%至約99+%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%或約99+%；且MW可為約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000或約200,000。在一些實施例中，MW可為約5000-10,000、約6000-10,000、約9000-10,000、約10,000-30,000、約10,000-25,000、約25,000-50,000、約30,000-70,000、約60,000-80,000、約70,000-80,000、約75,000-80,000、約75,000-100,000、約89,000-98,000、約85,000-124,000、約100,000-150,000、約146,000-186,000或約150,000-200,000。在某些實施例中，PVA為MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，

98%水解、MW 30,000-70,000，87-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87-89%水解、MW 108,000，99+%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、或MW 146,000-186,000，99+%水解。

【0129】 在其他實施例中，基質聚合物包含兩個、三個或四個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，PVA為兩個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，混合物中兩個等級之比率為1:1至1:15。在一些實施例中，兩個等級之比率為較慢分解PVA比較快分解PVA為1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。PVA分解速率可如實例1中所描述量測。舉例而言，在一些實施例中，PVA之混合物具有1:9 6000 MW，80% DH相對於125,000 MW，88% DH之比率。在其他實施例中，混合物中兩個等級之比率為較快分解PVA比較慢分解PVA為1:1至1:15，例如1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。

【0130】 PVA混合物之實例包括MW 6,000、80%水解與MW 78,000、98%水解之混合物；MW 6,000、80%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；MW 78,000、98%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；及MW 6,000、80%水解與MW 125,000、88%水解之混合物。

【0131】 應選擇MW及DH以提供特定藥物、將使用眼部藥物遞送插入物之指示所需之藥物釋放速率、所需之藥物釋放持續時間及所需之分解速率。

【0132】 用於形成核心基質之聚合物溶液可包含約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約15% w/w、約2% w/w至約15% w/w、約2% w/w至約

12% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約10 % w/w至約20% w/w、約5% w/w至約8% w/w、約5% w/w至約7% w/w、約6% w/w至約8% w/w、約6% w/w至約7% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w、約5% w/w、約5.5% w/w、約6% w/w、約6.5% w/w、約7% w/w、約7.5% w/w、約8% w/w、約8.5% w/w、約9% w/w、約9.5% w/w、約10% w/w、約10.5% w/w、約11% w/w、約11.5% w/w、約12% w/w、約13% w/w、約14% w/w或約15% w/w之諸如PVA之聚合物於諸如水或乙醇之溶劑中。

【0133】 聚合物溶液與API可以例如約0.5:1、約1:1、約1:1.2、約1:1.5、約1:1.7或約1:2 w/w API:聚合物溶液之比率組合。

【0134】 在一些實施例中，核心包含沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽及PVA。在一些實施例中，核心由沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽及PVA組成。

【0135】 在其他實施例中，PVA溶液及API以約1:1 w/w API:PVA溶液之比率組合。

【0136】 在一些實施例中，PVA溶液及API以約1:2 w/w API:PVA溶液之比率組合。

【0137】 在一些實施例中，核心包含約0.1% w/w至約90% w/w、約0.1% w/w至約80% w/w、約0.1% w/w至約70% w/w、約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約50% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約

20% w/w、約0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3% w/w至約75% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約5% w/w至約8% w/w或約5% w/w至約7% w/w非活性(非API)成分，諸如基質聚合物。此等重量百分比係基於核心之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0138】 在一些實施例中，核心中基質聚合物之量為約0.1% w/w至約90% w/w、約0.1% w/w至約80% w/w、約0.1% w/w至約70% w/w、約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約50% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3%

w/w至約75% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約5% w/w至約8% w/w或約5% w/w至約7% w/w，或為約1% w/w、1.5% w/w、2% w/w、2.5% w/w、3% w/w、3.5% w/w、4% w/w、4.5% w/w、5% w/w、5.5% w/w、6% w/w、6.5% w/w、7% w/w、7.5% w/w、8% w/w、8.5% w/w、9% w/w、9.5% w/w、10% w/w、10.5% w/w、11% w/w、11.5% w/w、12% w/w、15% w/w、18% w/w、20% w/w、25% w/w、30% w/w、35% w/w、40% w/w、50% w/w、55% w/w、60% w/w、65% w/w或70% w/w。此等重量百分比係基於核心之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0139】 術語「插入物由」包含固體基質及API之核心「組成」意謂整種插入物呈固體基質及API之形式。基質亦可包括另外成分，但插入物不具有殼、塗層、帽、覆蓋物或管或其他外層，以使得當插入物浸沒於流體環境中，諸如眼睛之玻璃狀液或活體外藥物釋放介質中時，核心之外部與此流體直接接觸。

b.塗層

【0140】 在本發明之一些實施例中，插入物包含以下或由以下組成：(a)包含API及固體基質之核心，及(b)塗層。在其他實施例中，插入物不包含塗層。

【0141】 在一些實施例中，塗層對於API通過為可透的，且充當活性醫藥成分之擴散膜。擴散膜可調節基質之API釋放速率。擴散膜可藉由例如調節進入基質之流體流量及/或限制API自基質穿出而運作。在其他實施例中，與未經塗佈之核心相比，例如在加工、包裝及/或遞送劑量期間，塗層增加插入物之耐久性。在某些實施例中，塗層調節API釋放速率且增加插入物之耐久性。

【0142】 塗層可完全包圍核心或可僅部分包圍核心。在一些實施例中，塗層實質上覆蓋核心，此意謂塗層覆蓋核心之表面積之至少70%。在一些實施例中，塗層覆蓋核心之表面積之至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在其他實施例中，塗層包圍核心之表面積之約40%至約98%、約50%至約98%、約60%至約98%、約70%至約95%、約70%至約98%、約70%至約100%、約80%至約95%、約80%至約96%、約80%至約98%、約80%至約99%、約90%至約99%或約90%至約98%。對於圓柱體插入物，表面積A按A=2πrL+2πr2計算，其中r為半徑且L為插入物之長度。在一些實施例中，核心之一個區域保持未經塗層覆蓋以形成遞送埠。在一些實施例中，超過一個區域保持未經覆蓋以形成超過一個遞送埠。

【0143】 遞送埠對於API為可透的。

【0144】 在一些實施例中，插入物為棒狀，例如圓柱體，且僅棒/圓柱體之兩端未經塗佈。

【0145】 為了提供本發明之眼部藥物遞送插入物之實施例的圖示，圖1展示根據本發明之一個實施例之眼部藥物遞送插入物**100**之軸向剖面圖。插入物**100**包含固體基質核心**105**。插入物**100**進一步包含塗層**110**，

其實質上包圍核心**105**。插入物**100**之特徵亦在於位於插入物**100**之相對端之兩個遞送埠**115**。在此特定實施例中，至少一個遞送埠**115**包含對核心**105**中所含之API可透的膜，以允許API自遞送埠115釋放。

【0146】 在一些實施例中，與基質類似，塗層為生物可分解的。

【0147】 塗層可包含聚合性及/或非聚合性成分。在一些實施例中，塗層包含一或多種聚合物，諸如聚乙烯醇(PVA)、聚(己內酯) (PCL)、聚乙二醇(PEG)、聚(dl-丙交酯-co-乙交酯) (PLGA)、聚(乳酸) (PLA)、聚(乙醇酸) (PGA)、氰基丙烯酸聚烷酯或其共聚物。

【0148】 在核心經塗佈之實施例中，塗層可由聚合物之1-10個塗層形成。舉例而言，核心可經1個塗層、2個塗層、3個塗層、4個塗層、5個塗層、6個塗層、7個塗層、8個塗層、9個塗層或10個塗層塗佈。在一些實施例中，塗層中之各者包含與其他塗層相同之聚合物。在某些實施例中，塗層中之各者由與其他塗層相同之聚合物組成。在塗層由超過一個塗層形成之其他實施例中，塗層中之至少兩個包含不同聚合物。

【0149】 在某些實施例中，塗層包含PVA。在其他實施例中，塗層由PVA組成。在一些實施例中，塗層中之唯一惰性醫藥學成分為PVA。在其他實施例中，基質聚合物包含PVA且塗層包含PVA。在又其他實施例中，基質聚合物由PVA組成且塗層由PVA組成。

【0150】 可使用多個等級之PVA。PVA之水解程度(DH)可為約70%至約99+%，且分子量(MW)可為約6000-200,000，亦即，基質聚合物為約70莫耳%至約99+莫耳%水解之具有約6,000-200,000之分子量的PVA。舉例而言，DH可為約70%至約80%、約80%至約90%、約80%至約85%、約88%至約90%、約90%至約99+%、約98%至約99+%、約80%、約81%、約

82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%或約99+%；且MW可為約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000或約200,000。在一些實施例中，MW可為約5000-10,000、約6000-10,000、約9000-10,000、約10,000-30,000、約10,000-25,000、約25,000-50,000、約30,000-70,000、約60,000-80,000、約70,000-80,000、約75,000-80,000、約75,000-100,000、約89,000-98,000、約85,000-124,000、約100,000-150,000、約146,000-186,000或約150,000-200,000。在某些實施例中，PVA為MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，98%水解、MW 30,000-70,000，87-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87-89%水解、MW 108,000，99+%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、或MW 146,000-186,000，99+%水解。

【0151】在其他實施例中，PVA為兩個、三個或四個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，PVA為兩個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，混合物中兩個等級之比率為1:1至1:15。在一些實

施例中，兩個等級之比率為較慢分解PVA比較快分解PVA為1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。PVA分解速率可如實例1中所描述量測。舉例而言，在一些實施例中，PVA之混合物具有1:9 6000 MW，80% DH相對於125,000 MW，88% DH之比率。在其他實施例中，混合物中兩個等級之比率為較快分解PVA比較慢分解PVA為1:1至1:15，例如1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11或1:12。

【0152】PVA混合物之實例包括MW 6,000、80%水解與MW 78,000、98%水解之混合物；MW 6,000、80%水解與MW 78,000、88%水解之混合物；MW 6,000、80%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；MW 78,000、88%水解與MW 78,000、98%水解之混合物；MW 78,000、98%水解與MW 78,000、99+%水解之混合物；及MW 6,000、80%水解與MW 125,000、88%水解之混合物。

【0153】在某些實施例中，核心包含兩個不同等級之PVA之混合物。在一些實施例中，塗層包含兩個不同等級之PVA之混合物。在又其他實施例中，核心及塗層均包含兩個不同等級之PVA之混合物。當塗層包含超過一個PVA之塗層時，塗層中之一或多者可包含兩個不同等級之PVA之混合物。

【0154】在核心及塗層均包含PVA之實施例中，核心PVA及塗層PVA可為相同或不同等級之PVA。本文所使用，術語「不同等級之PVA」意謂分子量(MW)不同、水解程度(DH)不同或MW及DH兩者不同之PVA。另外，如本文所用，若與混合物比較之PVA不為相同精確PVA等級之混合物，則PVA等級之混合物為「不同等級之PVA」，例如，MW6,000、80%水解PVA與MW 78,000、98%水解PVA之混合物將被視

為與僅含有MW 78,000、98%水解PVA的PVA組合物或含有MW 6,000、80%水解PVA與MW 125,000、88%水解PVA之混合物的PVA組合物不同等級的PVA。

【0155】 因此，核心PVA及塗層PVA可具有相同MW及DH，或MW或DH可不同，或MW及DH二者可均不同。在一些實施例中，核心包含PVA，且插入物包含塗層，該塗層包含PVA，其中塗層PVA之MW與核心PVA之MW相同，且塗層PVA之DH比核心PVA之DH更低。在一些實施例中，塗層PVA之MW及DH各自比核心PVA之MW及DH更低。

【0156】 在一些實施例中，塗層由超過一個塗層形成。當插入物塗層包含超過一個PVA之塗層時，具有相同MW及DH之PVA可用於核心及至少一個塗層。在其他實施例中，核心包含與至少一個塗層中之PVA之MW及/或DH不同的PVA。在一些實施例中，核心包含與至少一個塗層中之PVA之MW及DH二者不同的PVA。在其他實施例中，核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA具有相同MW但DH不同。在一些實施例中，至少一個塗層中之PVA之DH比核心中之PVA之DH更低。在其他實施例中，核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA之MW不同但具有相同DH。在一些實施例中，至少一個塗層中之PVA之MW比核心中之PVA之MW低。

【0157】 在一些實施例中，插入物塗層包含單個包含PVA之塗層。在其他實施例中，插入物塗層包含超過一個包含PVA之塗層，且各塗層中之PVA具有相同MW及DH。在一些實施例中，至少一個塗層包含與至少一個其他塗層中之PVA之MW及/或DH不同的PVA。在一些實施例中，至少一個塗層包含與至少一個其他塗層中之PVA之MW及DH二者不同的PVA。在一些實施例中，沒有兩個塗層包含相同等級PVA，亦即，各塗

層中之PVA與其他塗層中之每一者之MW及/或DH不同。

【0158】 在插入物塗層包含超過一個包含PVA之塗層之一些實施例中，最外側塗層中之PVA比其他塗層中之任一者中之PVA更可溶(於PBS中)。在一些實施例中，塗層中之至少一者中之PVA比核心PVA更可溶。

【0159】 在某些實施例中，插入物包含(a)包含PVA及API之固體基質核心，及(b)包含PVA之實質上包圍核心的塗層；且塗層中之PVA之DH比核心中之PVA之DH更低。在此插入物之一個實施例中，插入物包含2個包含PVA之塗層。在其他實施例中，插入物包含3個包含PVA之塗層。在又其他實施例中，插入物包含4個包含PVA之塗層。在其他實施例中，插入物包含5個包含PVA之塗層。在又其他實施例中，插入物包含6個包含PVA之塗層。

【0160】 在具有超過一個塗層之實施例中，塗覆於核心之第一塗層為最內側塗層，且塗覆之最後一個塗層為最外側塗層。在具有超過一個PVA之塗層的此等插入物之一些實施例中，最內側塗層中之PVA之DH比最外側塗層中之PVA之DH更高。在具有超過一個PVA之塗層的此等插入物之其他實施例中，最內側塗層中之PVA之MW比最外側塗層中之PVA之MW更高。在一些實施例中，最外側塗層中之PVA之DH比其他塗層中之各者中之PVA之DH更低。在其他實施例中，最外側塗層中之PVA之MW及DH比其他塗層中之任一者中之PVA之MW及DH更低。

【0161】 在一些態樣中，插入物包含(a)固體基質核心，其包含選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000，80%水解、MW 9,000-10,000，80%水解、MW 25,000，88%水解、MW 25,000，98%水解、MW 30,000-70,000，87%-90%水解、MW 78,000，88%水解、MW 78,000，

98%水解、MW 78,000，99+%水解、MW 89,000-98,000，99+%水解、MW 85,000-124,000，87%-89%水解、MW 108,000，99+%水解、MW 125,000，88%水解、MW 133,000，99%水解、MW 146,000-186,000，99+%水解，及其混合物；及API；及(b)至少一個包含PVA之實質上包圍核心的塗層，其中塗層中之PVA為選自選自由以下組成之群的PVA：MW 6,000、80%水解；MW 9,000-10,000、80%水解；MW 25,000、88%水解；MW 25,000、98%水解；MW 30,000-70,000、87%-90%水解；MW 78,000、88%水解；MW 78,000、98%水解；MW 78,000、99+%水解；MW 89,000-98,000、99+%水解；MW 85,000-124,000、87%-89%水解；MW 108,000、99+%水解；MW 125,000、88%水解；MW 133,000、99%水解；MW 146,000-186,000、99+%水解，及其混合物；且其中核心中之PVA及至少一個塗層中之PVA為不同等級之PVA。在此插入物之其他態樣中，插入物包含至少2個PVA之塗層，且最外側塗層中PVA之DH比其他塗層中之各者之PVA中之任一者的DH更低。

【0162】 本發明提供調整PVA等級用於製造眼部插入物之能力。應選擇核心及塗層之PVA MW及DH以提供特定藥物、將使用眼部插入物之指示所需之藥物釋放速率、所需之藥物釋放持續時間及所需之分解速率。不同眼部疾病或病況可能需要藥物釋放之不同持續時間。舉例而言，對於治療糖尿病性視網膜病變可能需要藥物釋放之12個月持續時間(諸如由調配物A提供)，而對於抑制由損傷或手術引起之眼部發炎，插入物可能需要小於一個月之持續時間。

【0163】 用於形成塗層之聚合物溶液可包含約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約15% w/w、約1% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約

15% w/w、約2% w/w至約12% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w、約5% w/w、約5.5% w/w、約6% w/w、約6.5% w/w、約7% w/w、約7.5% w/w、約8% w/w、約8.5% w/w、約9% w/w、約9.5% w/w、約10% w/w約10.5% w/w、約11% w/w、約11.5% w/w、約12% w/w、約13% w/w、約14% w/w或約15% w/w之諸如PVA之聚合物於諸如水或乙醇之溶劑中。

【0164】 對於包含PVA塗層之插入物，核心可經PVA溶液之1-10個塗層覆蓋，亦即，插入物可包含1-10個PVA塗層。舉例而言，插入物可包含PVA之1個塗層、2個塗層、3個塗層、4個塗層、5個塗層、6個塗層、7個塗層、8個塗層、9個塗層或10個塗層。

【0165】 在一些實施例中，插入物塗層之重量為插入物之約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約40% w/w、約1% w/w至約30% w/w、約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約5% w/w至約30% w/w、約5% w/w至約25% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約10% w/w至約25% w/w、約10% w/w至約20% w/w、約10% w/w至約18% w/w、或約12% w/w至約18% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0166】 在某些實施例中，插入物中非活性成分之總量為約0.1%

w/w至約90% w/w、約0.1% w/w至約80% w/w、約0.1% w/w至約70% w/w、約0.1% w/w至約60% w/w、約0.1% w/w至約50% w/w、約0.1% w/w至約40% w/w、約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約70% w/w、約1% w/w至約50% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3% w/w至約75% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約40% w/w、約5% w/w至約30% w/w、約5% w/w至約25% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約5% w/w至約7% w/w、約10% w/w至約25% w/w、約10% w/w至約22% w/w、約15% w/w至約25% w/w、約15% w/w至約22% w/w或約18% w/w至約22% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0167】在一些實施例中，插入物中PVA之量為約0.1% w/w至約30% w/w、約0.1% w/w至約25% w/w、約0.1% w/w至約20% w/w、約

0.1% w/w至約15% w/w、約0.1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約80% w/w、約1% w/w至約75% w/w、約1% w/w至約60% w/w、約1% w/w至約30% w/w、約1% w/w至約20%、約1% w/w至約15%、約1% w/w至約10% w/w、約1% w/w至約9% w/w、約1% w/w至約8% w/w、約1% w/w至約7% w/w、約1% w/w至約6% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約90% w/w、約3% w/w至約80% w/w、約3% w/w至約75% w/w、約3% w/w至約70% w/w、約3% w/w至約60% w/w、約3% w/w至約40% w/w、約3% w/w至約20% w/w、約3% w/w至約15% w/w、約3% w/w至約10% w/w、約3% w/w至約8% w/w、約3% w/w至約7、約3% w/w至約5% w/w、約4% w/w至約60% w/w、約4% w/w至約50% w/w、約4% w/w至約40% w/w、約4% w/w至約25% w/w、約4% w/w至約20% w/w、約4% w/w至約15% w/w、約4% w/w至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、約4% w/w至約7% w/w、約5% w/w至約40% w/w、約5% w/w至約30% w/w、約5% w/w至約25% w/w、約5% w/w至約20% w/w、約5% w/w至約15% w/w、約5% w/w至約10% w/w、約5% w/w至約7% w/w、約10% w/w至約25% w/w、約10% w/w至約22% w/w、約15% w/w至約25% w/w、約15% w/w至約22% w/w，或約18% w/w至約22% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0168】 在一些實施例中，本發明提供一種相對於插入物中之非活性成分具有極高藥物含量之插入物，其出人意料給與插入物提供延長時段之藥物釋放的能力。在一些實施例中，插入物中API之量為約5% w/w至約98% w/w、約10% w/w至約98% w/w、約15% w/w至約98% w/w、約20%

w/w至約98% w/w、約30% w/w至約98% w/w、約40% w/w至約98% w/w、約50% w/w至約98% w/w、約60% w/w至約98% w/w、約65% w/w至約98% w/w、約70% w/w至約98% w/w、約75% w/w至約98% w/w、約65% w/w至約90% w/w、約70% w/w至約90% w/w、約75% w/w至約90% w/w、約80% w/w至約90% w/w、約80% w/w至約99% w/w、約85% w/w至約98% w/w、約85% w/w至約99% w/w、約90% w/w至約99% w/w，或約90% w/w至約98% w/w。此等重量百分比係基於插入物之乾燥重量(亦即在加工中之任何乾燥步驟之後)。

【0169】 在一些實施例中，插入物中之唯一非活性成分為諸如PVA之聚合物。

【0170】 包圍核心之塗層之厚度可為例如約20 μm至約400 μm、約20 μm至約300 μm、約20 μm至約200 μm、約20 μm至約100 μm、約5 μm至約75 μm、約5 μm至約50 μm或約5 μm至約25 μm。

c.插入物形狀及尺寸

【0171】 在一些實施例中，當製備插入物用於植入眼睛之玻璃體內時，插入物在任何方向上不超過約15 mm，或較佳地不超過約10 mm，以使得插入物可插入穿過15 mm或更小之切口。

【0172】 在一些實施例中，插入物可經成形及設定大小用於注射。在一些實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過20規格或更小之插管或針頭。此意謂插入物可在無異常力量之情況下藉由具有所陳述規格之插管或針頭注射。片語「或更小」在此背景下意謂具有更小外徑。更小外徑將對應於更大規格編號，例如25規格針頭具有比22規格針頭更小之外徑。

【0173】在一些實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過20至27規格針頭或插管、21至27規格針頭或插管、22至27規格針頭或插管、23至27規格針頭或插管、24至27規格針頭或插管、25至27規格針頭或插管、或25.5至27規格針頭或插管。

【0174】在其他實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過20規格或更小、22規格或更小、23規格或更小、24規格或更小、25規格或更小、25.5規格或更小、26規格或更小、或26.5規格或更小之插管或針頭。較佳地，插入物經設定大小且成形以適合穿過小於25規格、小於26規格或小於27規格之插管或針頭。在一些實施例中，插入物經設定大小且成形以適合穿過約29規格至約25.5規格、諸如約28規格至約25.5規格、或約28規格至約26規格之插管或針頭。在一些實施例中，針頭或插管為約22、22s、23、24或25規格，但較佳為約25.5、26、26.5、26s、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30或30.5規格。

【0175】在一些實施例中插入物為棒狀、圓柱體或球體，且可長度小於約12 mm且直徑小於約1 mm。

【0176】在一些實施例中，插入物可為棒狀或圓柱體，且不超過長度8 mm及直徑3 mm。

【0177】在一些實施例中，插入物之長度為約1 mm至10 mm、2 mm至10 mm、1 mm至4 mm、4 mm至8 mm、6 mm至10 mm、8 mm至10 mm、1 mm至12 mm、2 mm至12 mm、或4 mm至12 mm；約1 mm、約1.5 mm、約2 mm、約2.5 mm、約3 mm、約3.5 mm、約4 mm、約4.5 mm、約5 mm、約5.5 mm、約6 mm、約6.5 mm、約7 mm、約7.5 mm、約8 mm、約8.5 mm、約9 mm、約9.5 mm、約10 mm、約10.5 mm、約11

mm、約11.5 mm、約12 mm、約12.5 mm、約13 mm、約13.5 mm、約14 mm、約14.5 mm或約15 mm。

【0178】在一些實施例中，插入物之直徑為約0.1 mm至約2 mm、約0.1 mm至約1 mm、約0.1 mm至約0.8 mm、約0.1 mm至約0.6 mm、約0.1 mm至約0.5 mm、約0.3 mm至約0.5 mm、約0.3 mm至約0.4 mm、約0.2 mm至0.4 mm、約0.1 mm至0.2 mm、或約0.4 mm至約0.6 mm；約0.57 mm、約0.50 mm、約0.41 mm、約0.42 mm、約0.37 mm、約0.34 mm、約0.31 mm、約0.26 mm或約0.15 mm。

d.插入物製造

【0179】插入物可藉由混合API與基質聚合物來製造。在一些實施例中，基質聚合物為1或更多種聚合物於例如水或乙醇之溶劑中的溶液。API、基質聚合物溶液及任何其他基質成分經混合以形成適合於藉由分配尖管擠出之糊狀物。糊狀物可藉由18-25規格插管或分配尖管擠出。在一些實施例中，使用21-23或23-26規格插管或分配尖管。舉例而言，插管或分配尖管之規格可為20、21、22、23、24、25或26。擠出之糊狀物在本文中被稱為擠出物，為細長形基質或棒。棒可為約4-5吋(約10-13 cm)長。擠出物在室溫下為固體。擠出物可經一或多個另外層塗佈。在一些實施例中，擠出物在塗佈前在室溫下乾燥至少24小時。

【0180】在擠出過程中，可控制擠出參數，諸如流體壓力、流動速率及所擠出材料之溫度。可選擇適合的擠出機以能夠在足以形成以下產物之壓力及流動速率下遞送共擠出材料：在模具頭部及出口埠或分配尖管之尺寸下將產生在分段及乾燥時可經由如本文所描述之針頭或插管注射的產物。

【0181】 若使用聚合物溶液，且擠出物經塗佈，則允許擠出之API-聚合物混合物在塗佈前乾燥。舉例而言，可允許擠出物在塗佈前在室溫下乾燥約30分鐘至約48小時。

【0182】 擠出物可經一或多個層塗佈，儘管在一些實施例中不塗覆塗層。可在分段成所需插入物長度之前塗覆塗層。塗層可藉由將擠出物浸漬於液體塗佈材料中且允許其乾燥或硬化來塗覆。可重複此過程以增加另外塗層。替代地，可將塗層噴覆至擠出物上。

【0183】 在其他實施例中，塗層/外層可預成型為例如管狀，且API-聚合物糊狀物可擠入該管中。

【0184】 視用於基質之聚合物而定，基質可經固化。可例如藉由在烘箱中加熱、微波加熱或化學處理進行固化。在其他實施例中，基質可不經固化。實際上，可允許其在空氣溫度下乾燥或在約80℃或更低之溫度下乾燥。

【0185】 在一些實施例中，基質未經固化或藉由在小於80℃之溫度下加熱來固化。在其他實施例中，基質在約80℃至約160℃溫度下固化約10分鐘至約300分鐘(5小時)，在約80℃至約160℃溫度下固化約15分鐘至約4小時，在約120℃至約160℃固化約15分鐘至約4小時，在約130℃至約150℃固化約10分鐘至約4小時，在約140℃至約160℃固化約10分鐘至約30分鐘，在約130℃至約150℃固化約30分鐘至約4小時，在約60℃至約120℃固化約200分鐘至約1440分鐘，在約60℃至約100℃固化約300分鐘至約600分鐘，在約80℃至約90℃固化約400分鐘至約500分鐘，在約80℃至約120℃固化約600分鐘至約1440分鐘，在約80℃至約110℃固化約800分鐘至約1440分鐘。

【0186】 在另外的實施例中，基質在約90℃固化約200分鐘至約1600分鐘，在約90℃固化約200分鐘至約500分鐘，在約90℃固化約500分鐘至約1600分鐘，在約90℃固化約240分鐘，在約90℃固化約480分鐘，或在約90℃固化約1440分鐘。

【0187】 在一些實施例中，基質在約100℃固化約200分鐘至約1600分鐘，在約100℃固化約200分鐘至約500分鐘，在約100℃固化約500分鐘至約1600分鐘，在約100℃固化約240分鐘，在約100℃固化約480分鐘，或在約100℃固化1440分鐘。

【0188】 在一些實施例中，基質在約110℃固化約30分鐘至約1600分鐘，在約110℃固化約30分鐘至約200分鐘，在約110℃固化約200分鐘至約1600分鐘，在約110℃固化約30分鐘，在約110℃固化約60分鐘，在約110℃固化約240分鐘或在約110℃固化約1440分鐘。

【0189】 在又其他實施例中，基質在約140℃固化約10分鐘至約4小時，在約140℃固化約10分鐘至約1小時，在約140℃固化約15分鐘至約30分鐘，在約140℃固化約30分鐘至約1小時，在約140℃固化約1小時至約4小時，在約140℃固化1小時至約3小時，在約140℃固化約10分鐘至約400分鐘，在約140℃固化約30分鐘至約400分鐘，在約140℃固化約60分鐘至約380分鐘，在約140℃固化約60分鐘至約300分鐘，在約140℃固化約180分鐘至約300分鐘，在約140℃固化約220分鐘至約280分鐘，在約140℃固化約230分鐘至約300分鐘，在約140℃固化約30分鐘至約90分鐘。

【0190】 固化溫度之實例包括約60℃至約100℃、約60℃至約80℃、約80℃至約100℃、約80℃至約110℃、約80℃至約120℃、約85℃至約115℃、約90℃至約100℃、約90℃至約110℃、約90℃至約120℃、約

90℃至約130℃、約120℃至約140℃、約130℃至約150℃、約140℃至約160℃、約135℃至約145℃、約140℃至約150℃。

【0191】固化時間之實例包括約20分鐘至約400分鐘、約30分鐘至約400分鐘、約60分鐘至約400分鐘、約90分鐘至約400分鐘、約120分鐘至約400分鐘、約180分鐘至約360分鐘、約200分鐘至約320分鐘、約200分鐘至約300分鐘、約20分鐘至約240分鐘、約20分鐘至約200分鐘、約20分鐘至約180分鐘、約20分鐘至約120分鐘、約20分鐘至約90分鐘、約20分鐘至約60分鐘、約30分鐘至約120分鐘、約60分鐘至約180分鐘。

【0192】此外，固化時間之實例包括約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約75分鐘、約90分鐘、約105分鐘、約120分鐘、約150分鐘、約180分鐘、約210分鐘、約240分鐘、約270分鐘、約300分鐘、約330分鐘、約360分鐘、約390分鐘、約420分鐘、約450分鐘、約480分鐘、約510分鐘、約540分鐘、約570分鐘、約600分鐘、約630分鐘、約660分鐘、約690分鐘、約720分鐘或約1440分鐘。固化溫度可為例如室溫、約60℃、約65℃、約70℃、約75℃、約80℃、約85℃、約90℃、約95℃、約100℃、約105℃、約110℃、約120℃、約125℃、約130℃、約135℃、約140℃、約145℃、約150℃、約155℃或約160℃。在固化後，在進行其他製造步驟之前可允許棒冷卻至室溫。若將塗佈插入物，則塗層可在固化之前或之後塗覆。

【0193】針對未經塗佈及經PVA塗佈之PVA基質插入物兩者評估藥物釋放速率。諸位發明人發現，一般而言，固化溫度越高且固化時段越長，藥物釋放速率越慢，而且分解越慢。

【0194】當完成所有固化、冷卻及/或塗佈及乾燥步驟時，將棒分段

成約1 mm至約15 mm長插入物，例如約1 mm至約10 mm、或約2 mm至約6 mm插入物。舉例而言，棒可分段成約1 mm、約1.5 mm、約2 mm、約2.5 mm、約3 mm、約3.5 mm、約4 mm、約4.5 mm、約5 mm、約5.5 mm、約6 mm、約6.5 mm、約7 mm、約7.5 mm、約8 mm、約8.5 mm、約9 mm、約9.5 mm、約10 mm、約10.5 mm、約11 mm、約11.5 mm、約12 mm、約12.5 mm、約13 mm、約13.5 mm、約14 mm、約14.5 mm或約15 mm插入物。

【0195】 棒可經分段，或另外藉由用於切割棒之任何適合的技術切割成一系列更短產物，其可根據產物是否固化、未固化或部分固化而變化。舉例而言，分段台可採用手鉗、剪刀、切片刀或任何其他技術。所應用之技術可根據產物各個切割部分所需之組態而變化。舉例而言，當需要開口端時，剪切操作可為合適的。然而，在完成切割時需要密封各端時，可使用手鉗。

【0196】 在一些實施例中，擠出物在具有以下PVA濃度的PVA於水中之溶液中浸漬塗佈：約1% w/w至約20% w/w、約1% w/w至約15% w/w、約1% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約10% w/w、約2% w/w至約8% w/w、約2% w/w至約6% w/w、約3% w/w至約6% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w、約5% w/w、約5.5% w/w、約6% w/w、約6.5% w/w、約7% w/w、約7.5% w/w、約8% w/w、約8.5% w/w、約9% w/w、約9.5% w/w或約10% w/w。

【0197】 經塗佈之擠出物可隨後經空氣乾燥。浸漬塗佈製程可再重複1-10次，較佳地再1-6或1-5次，且在各塗佈之間風乾。經塗佈之擠出物可隨後如上文所描述經固化。在冷卻後，隨後將擠出物切割成插入物。

e.插入物特性

【0198】 一些眼睛疾病(包括本文所描述之彼等疾病)在患者剩餘壽命中可能需要治療。當前可用的療法需要重複的治療劑治療。然而藉由藥物遞送裝置植入眼中之重複療法由於裝置含有生物不可降解材料而受到限制，因為裝置之生物不可降解殘留物在眼中積聚。因此，提供在下一個裝置需要植入時間之周圍或其不久後充分分解之可植入藥物遞送裝置將對患者極其有益。

【0199】 然而，設計在較長時段內提供藥物治療劑含量之控制釋放，亦能夠在例如約數月內或約一年內完全分解之藥物遞送裝置為極其具有挑戰性的。在較長時段內有效控制藥物釋放之許多材料不為生物可分解的或分解太慢。

【0200】 另外，提供足夠小以極小不適之情況下植入患者眼睛中，又能夠含有充足載藥量以提供藥物之持續遞送的藥物遞送裝置顯著增加上述挑戰。在無明顯斷裂之情況下處理及加工此類裝置之困難亦增加挑戰。

【0201】 諸位發明人已克服此等挑戰，提供一種藥物遞送裝置，其足夠小以極小不適之情況下植入眼中，亦能夠提供藥物之持續遞送數月，同時亦在裝置之藥物遞送時段結束之後某個時間充分分解。另外，諸位發明人已發現一種提供具有不同藥物遞送時段/持續時間及遞送速率之裝置的方法。此外，此等裝置在藥物遞送起始峰值後提供藥物之基本上線性釋放。另外，該插入物相對於插入物中之非活性成分具有極高藥物含量，其出人意料給與插入物提供在延長時段內之藥物釋放的能力。

i. 插入物分解：

【0202】 在一些實施例中，插入物能夠在365天內完全分解。插入

物在給定時段內分解之能力可使用以下分解評估方案來評估。將樣品插入物置放於具有5 mL磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)之10 mL玻璃小瓶中，將小瓶在37℃下保溫，對於所關注之時段(例如，365天、200天、110天)之各日，每24小時更換一次小瓶中之PBS。在此時段結束時，自該瓶移出插入物，使其乾燥，且接著視覺檢查及稱量。相比於原始重量之重量減少計算如下：

$$\frac{\text{結束重量}}{\text{開始重量}} \times 100 = \text{剩餘\%}$$

【0203】舉例而言，若插入物原先稱重500 μg，且根據分解評估方案在PBS中保溫200天後稱重200 μg，則插入物重量為其原始重量之40%，且已失去其重量之60%。其在200天中已經歷60%分解。當插入物之原始重量剩餘小於10%時，認為插入物完全分解。在一些實施例中，插入物在760天內、730天內、700天內、660天內、630天內、600天內、570天內、540天內、400天內、365天內、300天內、280天內、240天內、210天內、200天內、180天內、160天內或140天內完全分解。在其他實施例中，插入物能夠在60天內分解至少5%，在60天內分解至少10%、在60天內分解至少15%、在60天內分解至少20%、在60天內分解至少25%、在75天內分解至少5%、在75天內分解至少10%、在75天內分解至少15%、在75天內分解至少20%、在95天內分解至少10%、在95天內分解至少15%、在95天內分解至少20%、在95天內分解至少25%、在95天內分解至少30%、在95天內分解至少35%、在95天內分解至少40%、在100天內分解至少15%、在100天內分解至少20%、在100天內分解至少25%、在100天內分解至少30%、在100天內分解至少35%、在110天內分解至少

20%、在110天內分解至少30%、在110天內分解至少40%、在180天內分解至少30%、在180天內分解至少40%、在180天內分解至少50%、在180天內分解至少60%、在220天內分解至少30%、在220天內分解至少40%、在220天內分解至少50%、在220天內分解至少60%、在220天內分解至少70%、在280天內分解至少40%、在280天內分解至少50%、在280天內分解至少60%、在280天內分解至少70%、在280天內分解至少80%、在365天內分解至少60%、在365天內分解至少70%、在365天內分解至少80%、在365天內分解至少90%、在400天內分解至少60%、在400天內分解至少70%、在400天內分解至少80%、在400天內分解至少90%、在440天內分解至少60%、在440天內分解至少70%、在440天內分解至少80%或在440天內分解至少90%，使用分解評估方案來量測

ii. **藥物釋放速率：**

【0204】 諸位發明人發現固化溫度、固化持續時間及插入物表面積均影響釋放速率。直徑增加且長度保持恆定增加釋放速率。當直徑保持恆定時，增加長度增加了釋放速率。

【0205】 在一些實施例中，插入物之藥物釋放速率為約0.01微克/天至約100微克/天、約0.01微克/天至約90微克/天、約0.01微克/天至約80微克/天、約0.01微克/天至約70微克/天、約0.01微克/天至約50微克/天、約0.01微克/天至約20微克/天、約0.01微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約100微克/天、約0.1微克/天至約150微克/天、約0.1微克/天至約60微克/天、約0.1微克/天至約50微克/天、約0.1微克/天至約40微克/天、約0.1微克/天至約30微克/天、約0.1微克/天至約20微克/天、約0.1微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約5微克/天、約0.1微克/天至約2微克/天、約

0.1微克/天至約1微克/天、約0.5微克/天至約15微克/天、約0.5微克/天至約10微克/天、約0.5微克/天至約20微克/天、約0.5微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約50微克/天、約1微克/天至約40微克/天、約1微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約20微克/天、約1微克/天至約15微克/天、約1微克/天至約10微克/天、約5微克/天至約30微克/天、約5微克/天至約20微克/天或約10微克/天至約30微克/天。在一些實施例中，此為達成穩態釋放之後的釋放速率。在一些實施例中，此為藥物釋放2天、3天、5天、8天、10天、15天、20天、25天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、105天或110天後之釋放速率。在一些實施例中，藥物釋放速率為藉由活體外藥物釋放方法(描述如下)在指定時段(例如，30天、60天、90天、120天或180天)內量測之平均藥物釋放速率。如本文所使用，術語「平均釋放速率」係指一段時間內(例如，30天)眼部藥物遞送插入物之釋放速率的總和除以總天數，以得出平均釋放速率。平均釋放速率容易藉由使用本文所描述之方法量測時段之各日的釋放速率來計算。

【0206】 因此，例如，在一些實施例中，眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【0207】 在一些實施例中，如藉由活體外藥物釋放方法所量測，插入物具有此釋放速率至少14天、至少30天、至少60天、至少90天、至少100天、至少120天、至少180天、至少200天、至少240天、至少270天、至少300天或至少365天。

【0208】 使用以下活體外藥物釋放方法以評估藥物釋放的量：將插入物置放於10 mL玻璃管中，且向該管添加5 mL PBS。該管在37℃水浴中

保溫。在所敍述時段之每一天採集介質之樣品，且釋放介質經新鮮PBS置換。API釋放的量可藉由如實例2B中所描述之HPLC來定量量測。

【0209】 插入物釋放API之持續時間(時間之全長)可長達約365天、約260天、或約200天，或持續時間可為至少約8週、至少約10週、至少約12週、至少約18週、至少約22週、至少約28週、至少約30週、至少約36週、至少約40週、至少約44週或至少約52週。替代地，API釋放之持續時間可為至少約28天、至少約42天、至少約56天、至少約120天、至少約168天、至少約180天、至少約200天、至少約224天、至少約270天、至少約300天、至少約365天或至少約730天。上文所描述之活體外藥物釋放方法可用於確定插入物在此持續時間內是否釋放藥物。

【0210】 在一些實施例中，在達成穩態速率之前，本發明之插入物提供起始快速釋放，或活體內藥物之峰值，持續一段時間。在本發明之較佳實施例中，快速釋放之初始時段比API釋放之總持續時間少得多(例如，少於10%)。在一些實施例中，此初始時段為例如1至120天、20至120天、80至120天、1至20天、2至50天、3至40天、5至60天、1天、2天、3天、4天、5天、8天、10天、12天、15天、20天、25天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、105天、110天。在兔眼中進行之活體外研究中，諸位發明人發現出人意料地高的起始藥物釋放峰值，此意謂在穩定至穩態之前，API自插入物之起始釋放比預期更快。此峰值可為有益的，因為其允許快速達成C_{max}及平衡，因此快速向眼睛局部提供治療有效量。在此峰值之後，API釋放速率穩定，每日提供治療有效量之API。

【0211】 在較佳實施例中，本發明之插入物在植入後在預定持續時

間內以實質上恆定之速率(亦即，零級藥物釋放動力學，R^2為0.7-1)釋放API。舉例而言，其可以實質上恆定之速率釋放API持續約14天、約28天、約42天、約56天、約168天、約180天、約224天、約270天、約300天或約365天。在一些實施例中，插入物以實質上恆定之速率釋放API至少14天、至少28天、至少42天、至少56天、至少120天、至少168天、至少180天、至少224天、至少270天、至少300天、至少365天、至少540天、至少600天或至少730天。

【0212】 自插入物實質上恆定之API之釋放持續時間可處於約1至約48個月、約2至約36個月、約2至約24個月、約2至約12個月、約3至約9個月之時段內。在一些態樣中，實質上恆定之API釋放之持續時間為約60天至約730天、約60天至約540天、約60天至約365天、約60天至約300天、約60天至約270天、約90天至約365天、約90天至約270天、約180天至約365天或約365天至約730天。在一些實施例中，其為至少約12週、至少約18週、至少約22週、至少約24週、至少約30週、至少約32週、至少約36週、至少約40週、至少約44週、至少約48週、或至少約52週。上述活體外藥物釋放測試可用於確定插入物在此持續時間是否釋放藥物。

3.給藥方案

【0213】 在另外的實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其中該方法利用負載劑量及維持劑量以提供所需量之沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。在實施例中，該方法包含向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 如本文中所使用，術語「負載劑量」係指插入一或多種初始眼部藥物遞送插入物以便向個體提供第一劑量之沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。負載劑量可包括一種眼部藥物遞送插入物，或可包括超過一種眼部藥物遞送插入物，包括兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種、十種等眼部藥物遞送插入物。

【0215】 在適合實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為例如約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠例如在95天內分解至少20%。在一些實施例中，負載劑量可包括一或多種初始藥物遞送插入物，其各自具有相同的釋放速率及相同分解速率(例如，在95天內分解20%)。然而，在其他實施例中，負載劑量之一種初始藥物遞送插入物可具有第一釋放速率，而負載劑量之另一種初始藥物遞送插入物可具有不同釋放速率。此可為作為負載劑量提供之多種初始藥物遞送插入物的情況。在實施例中，初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率可比另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率更快，且例如初始眼部藥物遞送插入物之釋放速率可比另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率高1.5×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、40×、50×、75×、100×等。另外，在一些實施例中，負載劑量之一種初始藥物遞送插入物可具有第一分解速率，而負載劑量之另一種初始藥物遞送插入物可具有不同分解速率(例如，一種插入物可能夠在95天內分解至少20%，而另一種能夠在95天內分解僅至少15%)。

【0216】 此外，負載劑量之初始藥物遞送插入物可以單次注射投與，或其中負載劑量包含超過一種插入物，例如2、3、4、5或6種插入物，插入物可劃分成超過一次負載注射，且例如1、2、3、4或5種插入物

可在第一次負載注射時給與且其餘負載劑量插入物以一或多次其他注射給與。在存在超過一次負載劑量注射之情況下，注射可在約相同時間，意謂在60分鐘時段內或在不同時間在同一天或甚至在不同天數投與。在負載注射在不同天投與的情況下，第二次負載劑量注射可在第一次負載劑量注射之後約15天至約60天、約15天至約45天或約45天至約60天投與。舉例而言，第二負載劑量可在第一次負載劑量注射之後約30天投與。若存在多次負載劑量注射，則通常所有負載注射在60天時段內投與。在投與超過一次負載注射之情況下，在投與第一次負載注射當天開始且在投與最後一次負載注射當天結束的時段稱為負載時段。

【0217】 治療方法進一步包括：在自負載劑量(或若將負載劑量劃分成超過一次注射，則最後一次投與之負載劑量)釋放某一百分比之藥物之後(例如，在釋放約30%之後，但在釋放約100%之前)或在來自負載劑量的負載劑量(例如，負載劑量注射之後約15至約365天，或若將負載劑量劃分成超過一次注射，則最後一次投與之負載劑量)之沃羅拉尼之後的某一天數後，向眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物。負載劑量及維持劑量插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。固體基質核心及基質聚合物及插入物之許多其他態樣(諸如聚合物、形狀、大小、釋放速率、釋放持續時間、分解速率及製造)進一步描述於本文中之其他章節中。

【0218】 如本文所使用，術語「維持劑量」係指插入一或多種另外眼部藥物遞送插入物以便向個體提供持續劑量之沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽持續所需時段。維持劑量可包括一種眼部藥物遞送插入物，或可包括超過一種眼部藥物遞送插入物，包括兩種、三種、四種、五種、六

種、七種、八種、九種、十種等眼部藥物遞送插入物。

【0219】 在一些實施例中，各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為例如約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0220】 在一些實施例中，各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率及/或分解速率可在與負載劑量之各初始藥物遞送插入物相同之範圍內。舉例而言，初始藥物遞送插入物及另外眼部藥物遞送插入物兩者可具有約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天之釋放速率，且在95天內分解至少20%之分解速率。

【0221】 在其他實施例中，另外眼部藥物遞送插入物及初始藥物遞送插入物之釋放速率及/或分解速率可不同。

【0222】 如本文所描述，負載劑量之各初始眼部藥物遞送裝置之釋放速率以及維持劑量之各另外眼部藥物遞送裝置之釋放速率可為本文所描述之任何速率。適當地，各初始藥物遞送裝置及各另外藥物遞送裝置之釋放速率在約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼內。更適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約60微克/天、約0.1微克/天至約30微克/天或約0.1微克/天至約10微克/天。釋放速率亦可具有此等範圍內之值，且如本文所描述，負載劑量及/或維持劑量可包括多個不同眼部藥物遞送裝置，其各自具有提供所需負載劑量及/或維持劑量之不同釋放速率。

【0223】 在另外實施例中，各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物在30天時段內之平均藥物釋放速率可為例如約0.1微克/天至約150微克/天。在另外的實施例中，各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物在30天時段之

平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約30微克/天。在另外其他實施例中，在30天時段內之插入物平均藥物釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天。

【0224】 藥物釋放速率為藉由活體外藥物釋放方法(本文所描述)在指定時段(例如，30天、60天、90天、120天或180天)內量測之平均藥物釋放速率。如本文所使用，術語「平均藥物釋放速率」係指在一時段(例如，30天、60天、90天、120天或180天或更長)內眼部藥物遞送插入物之釋放速率之總和除以總天數，以得出平均藥物釋放速率。平均藥物釋放速率容易藉由使用本文所描述之方法量測每天之釋放速率來計算。

【0225】 藥物釋放速率進一步描述於本文別處。

【0226】 在一些實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽之量為約60% w/w至約98% w/w。在其他實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽之量為約30% w/w至約98% w/w、約40% w/w至約98% w/w、約50% w/w至約98% w/w、約60% w/w至約98% w/w、約70% w/w至約98% w/w、約80% w/w至約98% w/w、約90% w/w至約98% w/w、約30% w/w至約90% w/w、約30% w/w至約80% w/w、約40% w/w至約80% w/w、約40% w/w至約70% w/w等。插入物中沃羅拉尼之% w/w進一步描述於本文別處。

【0227】 在一些實施例中，各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽。適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約200 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、或約500 μg至約2000 μg

沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約600 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約800 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約900 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1700 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1600 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1300 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1200 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1100 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約700 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約500 μg至約600 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約600 μg至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1200 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約700 μg至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽或約800 μg至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，包括此等所敍述範圍內之值及範圍。插入物中藥物之量進一步描述於本文別處。

【0228】 在一些實施例中，維持劑量之注射在先前注射之插入物中

(例如，在負載劑量中或在先前維持劑量中)釋放某一百分比之總沃羅拉尼之後進行。先前劑量係指最後注射至正治療之眼睛中的劑量。在一些實施例中，維持劑量之注射在釋放約40%沃羅拉尼之後，但在釋放約80%沃羅拉尼之前，包括在釋放約50%沃羅拉尼之後，但在釋放約90%之前或在釋放約40-60%沃羅拉尼之後，但在釋放約80%沃羅拉尼之前進行。在一些實施例中，維持劑量之注射在釋放約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%或約65%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%、約90%、約80%或約70%沃羅拉尼之前進行。在又其他實施例中，維持劑量之注射在釋放約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前進行。

【0229】 在又其他實施例中，維持劑量之注射在最後一次負載劑量之注射之後約10天至約600天進行，例如，維持劑量之注射在負載劑量之注射之後約15天至約400天、之後約20天至約365天、之後約30天至約365天、之後約30天至約270天、之後約60天至約270天、之後約60天至約180天、之後約90天至約240天、之後約90天至約200天、之後約90天至約180天、之後約120天至約270天、之後約120天至約240天、之後約120天至約200天、之後約120天至約180天、之後約150天至約210天或之後約150天至約180天進行。

【0230】 如本文所描述，眼部藥物遞送插入物適當包括包含PVA之基質聚合物。適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物包含約1% w/w至約15% w/w PVA。各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物均可包括相同量之PVA或可包括不同量之PVA。另外，負載劑量之各初始眼部藥物遞送插入物可在不同初始眼

部藥物遞送插入物之間包含不同量之PVA，及/或維持劑量之各另外眼部藥物遞送插入物可在不同另外眼部藥物遞送插入物之間包含不同量之PVA。眼部藥物遞送插入物進一步描述於本文別處。

【0231】 在實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含實質上包圍核心之塗層。在實施例中，塗層適合地包含PVA。在實施例中，塗層可包含與基質聚合物不同等級之PVA。插入物塗層進一步描述於本文別處。

【0232】 適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物進一步包含遞送埠。遞送埠之特性描述於本文中。遞送埠進一步描述於本文別處。

【0233】 在實施例中，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物在約60℃至約150℃固化約30分鐘至約1440分鐘。用於進行此類固化之方法為此項技術中已知的且本文描述可在各初始及/或另外眼部藥物遞送插入物使用的另外持續時間及溫度及固化時間。插入物之製造進一步描述於本文別處。

【0234】 如通篇所描述，適當地，各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物係經由20至27規格針頭或插管注射，且各初始眼部藥物遞送插入物及/或各另外眼部藥物遞送插入物之長度為約1 mm至約10 mm。針頭或插管規格及插入物大小進一步描述於本文別處。

【0235】 視遞送至眼睛的藥物之所需釋放曲線及量而定，負載劑量及/或維持劑量可包括具有多個不同長度之多種不同眼部藥物遞送插入物。

【0236】 在實施例中，負載劑量及/或維持劑量係玻璃體內注射。注

射進一步描述於本文別處。

【0237】 在一些實施例中，負載劑量包含注射兩種初始眼部藥物遞送插入物、三種初始眼部藥物遞送插入物、四種初始眼部藥物遞送插入物、五種初始眼部藥物遞送插入物等。類似地，維持劑量可包含注射一種另外眼部藥物遞送插入物、兩種另外眼部藥物遞送插入物、三種另外眼部藥物遞送插入物、四種另外眼部藥物遞送插入物、五種另外眼部藥物遞送插入物等。

【0238】 在一些態樣中，方法包含重複一或多次向人類個體之眼睛中注射一或多個維持劑量。亦即，維持劑量可注射兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、15次、20次、25次、30次、35次、40次、45次、50次等。此等重複維持劑量可以規則間隔投與，例如每15天、每30天、每45天、每60天、每75天、每90天、每105天、每120天、每135天、每150天、每165天、每180天、每195天、每210天、每225天、每240天、每255天、每270天、每285天、每300天、每315天、每330天、每345天、每360天或每365天。

【0239】 在此等重複注射中之各者中，相同的另外藥物遞送插入物特徵(例如，組成、釋放速率、插入物之數目)可用於各維持劑量，或其可視需要在各維持劑量之間變化。

【0240】 如本文所描述，各種後眼部病況可使用所描述之方法治療，包括例如濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。眼部病況進一步描述於本文別處。

【0241】 在治療方法中可向個體提供(或預先向個體提供)各種負載

劑量，包括其中負載劑量為約300 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約4000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3500 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，包括此等所敍述範圍內之任何值及範圍。

【0242】 在治療方法中可向個體提供各種維持劑量，包括其中維持劑量為約300 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3800 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約3000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約900 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約2000 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽、約1030 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽至約1400 μg沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，包括此等所敍述範圍內之任何值及範圍。總劑量進一步描述於本文別處。

【0243】 在另外的實施例中本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射負載劑量之一或多種初始眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各初

始眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且各初始眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。該方法進一步包含在負載劑量注射之後約15天至約365天向眼睛注射維持劑量之一或多種包含固體基質核心之另外眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少90天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%。方法之其他實施例及方法中使用之插入物進一步描述於本文別處。

【0244】 本文所描述可使用該等方法治療之各種後眼部病況，且適合地包括濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。眼部病況進一步描述於本文中。

【0245】 用於本文所描述之各種方法中的例示性給藥包括但不限於具有1030 μg/插入物之1至3種插入物之負載劑量及具有1030 μg/插入物之1至3種插入物之維持劑量。其他實例包括具有1400 μg/插入物之1或2種插入物之負載劑量及具有1400μg/插入物之一種插入物之維持劑量；1000-4000 μg、100-3000 μg、1500-3500 μg、2000-3500 μg或1400-2800 μg之負載劑量及500-2800 μg、800-3000 μg或1030-1400 μg之維持劑量。

【0246】 在另外實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約100微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，

其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，且其中維持劑量係在自先前接受之劑量釋放約30%沃羅拉尼之後，但在釋放約100%沃羅拉尼之前注射。

【0247】 在此等實施例中，人類個體已接受先前眼部藥物遞送插入物。此先前眼部藥物遞送插入物可能已作為負載劑量、作為維持劑量或作為後眼部病況之另一給藥方案之一部分植入眼睛中。

【0248】 方法之其他實施例及方法中所使用之插入物進一步描述於本文別處。

【0249】 本文所描述可使用該等方法治療之各種後眼部病況，且適合地包括濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。

【0250】 在另外其他實施例中，本文提供一種治療後眼部病況之方法，其包含：向人類個體之眼睛注射維持劑量之一或多種另外眼部藥物遞送插入物，其中該眼睛患有後眼部病況，各插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中各另外眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/天至約10微克/天沃羅拉尼至少30天，且各另外眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%，其中眼睛先前已接受一劑量之一或多種包含固體基質核心之先前眼部藥物遞送插入物，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中先前眼部藥物遞送插入物之釋放速率為約0.1微克/

天至約150微克/天沃羅拉尼至少30天，且先前眼部藥物遞送插入物能夠在95天內分解至少20%；且其中維持劑量係在先前接受劑量之注射之後約15天至約365天注射。

【0251】 如本文所描述，先前劑量及維持劑量之眼部藥物遞送插入物之釋放速率及組成可相同，可彼此不同，且亦可包括先前劑量及/或維持劑量內眼部藥物遞送插入物之不同特徵。

【0252】 在實施例中，維持劑量之注射在先前劑量之注射之後約10天至約600天進行，例如維持劑量之注射在負載劑量之注射之後約15天至約400天、之後約20天至約365天、之後約30天至約365天、之後約30天至約270天、之後約60天至約270天、之後約60天至約180天、之後約90天至約240天、之後約90天至約200天、之後約90天至約180天、之後約120天至約270天、之後約120天至約240天、之後約120天至約200天、之後約120天至約180天、之後約150天至約210天或之後約150天至約180天進行。

【0253】 方法之其他實施例及方法中所使用之插入物進一步描述於本文別處。

【0254】 本文所描述可使用該等方法治療之各種後眼部病況，且適合地包括濕性年齡相關之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫(DME)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變。

4.治療方法

【0255】 在一些態樣中，投與插入物以抑制有需要之個體之眼睛中的VEGFR及/或PDGFR。在其他態樣中，投與插入物以抑制有需要之個體之眼睛中的血管生成。

【0256】在其他態樣中，投與眼部藥物遞送插入物以預防或治療有需要之個體之眼睛的特定眼部病況或疾病，例如以治療前眼部病況；預防前眼部病況；治療後眼部病況；或預防後眼部病況。

【0257】「前眼部病況」為影響或涉及前(亦即眼前部，亦被稱作前段)眼部區或結構之疾病、病痛或病況，該前眼部區或結構諸如眼周肌肉或眼瞼，或位於晶狀體囊或睫狀肌之前壁至後壁的流體。因此，前眼部病況可影響或涉及結膜、角膜、前房、虹膜、後房(位於虹膜與晶狀體之間)、晶狀體或晶狀體囊以及使前眼部區或位點血管化或受神經支配之血管及神經。前眼部病況可包括諸如但不限於青光眼之疾病、病痛或病況。

【0258】「後眼部病況」為主要影響或涉及後(亦即眼背部，亦被稱作後段)眼部區或結構之疾病、病痛或病況，該後眼部區或結構諸如脈絡膜或鞏膜(在穿過晶狀體囊之後壁的平面之後部的位置中)、玻璃體、玻璃體房、視網膜、視神經或視神經盤、以及使後眼部區或位點血管化或受神經支配之血管及神經。

【0259】後眼部病況可包括諸如但不限於以下之疾病、病痛或病況：急性黃斑視神經視網膜病變；白塞氏病(Behcet's disease)；地圖狀萎縮；脈絡膜新生血管；糖尿病葡萄膜炎；組織漿菌病；感染，諸如真菌、細菌或病毒引起之感染；黃斑變性，諸如新生血管性黃斑變性、急性黃斑變性、年齡相關之黃斑變性(AMD) (諸如非滲出性(乾性)AMD或滲出性(濕性)AMD (亦稱為晚期新生血管性AMD))；水腫，諸如黃斑水腫、囊樣黃斑水腫或糖尿病性黃斑水腫(DME)；多灶性脈絡膜炎；影響後眼部位或位置之眼部外傷；眼部腫瘤；視網膜病症，諸如視網膜靜脈阻塞、視網膜中央靜脈阻塞、糖尿病性視網膜病變(包括增生性及非增生性糖尿病性視

網膜病變)、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、高血壓性視網膜病變、視網膜動脈閉塞性疾病(諸如視網膜中央動脈阻塞(CRAO)及視網膜分支動脈阻塞(BRAO))、視網膜剝離、葡萄膜性視網膜疾病；交感眼炎；沃格特考雅吉-原田(Vogt Koyanagi-Harada；VKH)症候群；葡萄膜擴散；由眼部雷射治療引起或受其影響之後眼部病況；或由光動力療法、光凝、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、非視網膜病變糖尿病性視網膜功能障礙及色素性視網膜炎引起或受其影響之後眼部病況。因治療目標為預防歸因於視網膜細胞或視神經細胞損傷或喪失之視覺喪失或減小該視覺喪失的發生率(例如，經由神經保護)，故青光眼亦可被視為後眼部病況。

【0260】 因此，本發明提供藉由向有需要之個體眼睛投與眼部藥物遞送插入物來預防或治療多種眼部病況的方法。

【0261】 在一些實施例中，眼部病況為糖尿病性黃斑水腫(DME)。在其他實施例中，眼部病況為視網膜靜脈阻塞，諸如視網膜中央靜脈阻塞(「CRVO」)或視網膜分支靜脈阻塞(「BRVO」)。在又其他實施例中，眼部病況為非缺血性視網膜靜脈阻塞或缺血性視網膜靜脈阻塞。在其他實施例中，病況為糖尿病性視網膜病變。在其他實施例中，病況為非增生性糖尿病性視網膜病變。

【0262】 在一些實施例中，投與插入物以預防或治療有需要之個體之視力喪失，例如與黃斑變性相關之視力喪失。

【0263】 在藉由向有需要之個體之眼睛投與眼部藥物遞送插入物來預防或治療各種眼部病況之方法的其他實施例中，眼部病況為AMD。

【0264】 另外，本發明提供一種藉由向有需要之個體之眼睛投與眼

部藥物遞送插入物來向眼部組織提供神經保護的方法。舉例而言，本發明提供一種在眼睛之後段中提供神經保護，且尤其在視網膜中提供神經保護的方法。舉例而言，本發明提供一種向視網膜提供神經保護以預防視網膜疾病(諸如乾性AMD或濕性AMD)或減緩視網膜疾病之進展(例如，減緩乾性AMD進展為濕性AMD)或減緩經由AMD階段之進展的方法。在另一實例中，本發明提供一種治療或預防眼部疾病之方法，其藉由向有需要之個體之眼睛投與眼部藥物遞送插入物，其中眼部疾病之特徵在於視網膜神經元損傷。在其他實例中，以視網膜神經元損傷為特徵之眼部疾病影響感光體，諸如地圖狀萎縮、青光眼、糖尿病性黃斑水腫或視網膜剝離。

5.年齡相關之黃斑變性

【0265】 年齡相關之黃斑變性(AMD)為視覺喪失的最常見病因之一，預計影響全世界幾乎2億人。Wong WL, Su X, Li X, 等人Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014;2:e106-116.)。由黃斑萎縮症(稱為地圖狀萎縮)及脈絡膜新生血管(CNV)表徵之晚期AMD影響幾乎1100萬人。同上引用。大約三分之二的晚期AMD之病例涉及CNV，其藉由流體及血液之泌出顯現，常常在未經治療時產生視力喪失及纖維化疤痕。

【0266】 年齡相關之黃斑變性(AMD)可部分基於視網膜檢查期間在視網膜下可見的隱節之數目及大小而分成三個階段。儘管乾性AMD可屬於早期、中期及晚期階段，但濕性AMD始終視為晚期形式之AMD。濕性AMD包括新生血管性老年黃斑變性，其亦為晚期形式之AMD。

【0267】 下表描述根據某些AMD標記物之存在的如美國國家眼科研

究所(National Eye Institute) AREDS研究中所定義的四個類別或階段之AMD。參見https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2。

美國國家眼科研究所AREDS研究中所定義的年齡相關之黃斑變性之階段	
類別	**描述**
1 - 無AMD	少量小(直徑<63 μm)隱結或無隱結
2 – 早期AMD	在一隻或兩隻眼睛中有許多小隱結或少量中等大小(直徑為63-125 μm)隱結。
3 - 中期AMD	在一隻或兩隻眼睛中有許多中等大小之隱結或一或多個大(直徑≥125 μm)隱結
4 - 晚期AMD	在至少一隻眼睛中，中心視網膜區中之光敏細胞及支撐組織破裂(晚期乾性形式)或視網膜下之血管異常及脆弱(濕性形式)

【0268】 個體可僅在一隻眼睛中患有AMD (單側)，或在兩隻眼睛中患有AMD (雙側)，但在各眼睛中可處於AMD之不同階段。

【0269】 在個體患有單側疾病或處於更晚期疾病之情況下，個體之另一隻眼睛在本文中稱為「對側眼」。對側眼不符合已診斷出另一隻眼睛所患有之疾病(例如，濕性AMD)的診斷準則。舉例而言，在患有單側濕性AMD之個體中，在對側眼中可不存在脈絡膜新生血管之跡象。

【0270】 通常，早期AMD中不存在視力喪失，且僅有小隱結或少量中等大小之隱結。患有早期AMD之個體在5年內具有進展為晚期AMD之低風險。

【0271】 患有中期AMD之個體處於罹患晚期AMD之顯著風險下。在中期AMD中，在一隻或兩隻眼睛中發現多個中等大小之隱結或至少一個大隱結，且亦看見視網膜色素上皮(RPE)之變化。個體可在患病的眼睛中具有一些視力喪失或無視力喪失。

【0272】 存在兩種類型之晚期AMD，乾性(非新生血管性或非滲出性) AMD及濕性(新生血管性或滲出性) AMD。若個體在兩隻眼睛而非僅一隻眼睛中具有大隱結，則個體更可能在5年內進展為晚期AMD。患有晚

期AMD之個體由於黃斑損傷而可能在受影響之眼睛中具有視力喪失。在一隻眼睛中患有晚期AMD顯著增加在另一隻眼睛中罹患晚期AMD之風險。

【0273】 在乾性AMD中，感光體(對光敏感之視網膜細胞)逐漸消亡，其阻礙眼睛感應光之能力。此故障以及視網膜色素上皮(RPE)，即支撐視網膜之皮下組織的變性導致視力喪失。RPE細胞在區域中之完全喪失稱為地圖狀萎縮。

【0274】 在晚期濕性AMD中，在視網膜下方產生異常血管，稱為脈絡膜新生血管。此等血管可滲漏流體或血液，藉此對包括感光體之周圍組織造成損傷。乾性AMD可自早期至晚期階段相對緩慢地進展，或甚至完全不進展。然而，濕性AMD往往會快速進展，且視網膜下方或滲入視網膜的滲漏或出血可能會突然導致視力喪失。在同一隻眼睛中亦有可能具有濕性及乾性AMD兩者之特徵。

【0275】 中間或晚期乾性AMD中所見之隱結沈積物可擴大且以物理方式衝擊於感光體及/或RPE上。較大隱結可引起進行性組織低氧且釋放諸如VEGF及PLGF之因子，其又刺激濕性AMD中所見之血管滲透性增加、黃斑水腫、泌出及脈絡膜新生血管(CNV)。此等新血管起初脆弱，因此其可能破裂，引起視網膜下出血及感光體毒性。脈絡膜新生血管之進展可引起盤狀(disciform)疤痕形成，亦稱為末期濕性AMD。在此階段，用藥物或手術治療無法提供益處。

【0276】 VEGF抑制劑之玻璃體內注射可減小由CNV引起之泌出程度。雷珠單抗(Ranibizumab) (Genentech, USA)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Genentech, USA)及阿柏西普(aflibercept) (Regeneron

Pharmaceuticals, USA)在世界範圍內用於治療繼發於AMD之CNV。將此等VEGF抑制劑視為醫療標準。然而，此等治療具有由玻璃體內程序產生之罕見但嚴重的不良事件之風險，且需要視網膜專家之每月問診，此為一種顯著負擔。

【0277】 各種方法可用於診斷AMD，確定AMD階段，或經由AMD之階段監測眼睛之進展。一些此等診斷工具可偵測脈絡膜新生血管或現有血管形成之變化。

【0278】 舉例而言，最佳矯正視力(best corrected visual acuity；BCVA)之評估可用於隨著AMD進展而評估及監測視力變化。在具有AMD之標記物或處於AMD風險下之個體中，視力變化可藉由在不同時間點評定BCVA來監測。另外，在投與特定AMD療法之前及在療法期間之不同時間點評估BCVA可有助於確定療法是否有效地改善AMD對視力的有害影響、減緩AMD進展或穩定AMD。舉例而言，相比於基線，BCVA增加至少5個ETDRS字母可表明特定療法減少AMD之影響。增加例如至少10個ETDRS字母或至少15個ETDRS字母表明更顯著的改善。患有中期或晚期AMD之個體中的視力穩定，例如在治療期間喪失≤ 15個ETDRS字母指示療法穩定或減緩AMD之進展。在治療期間喪失≤ 10個ETDRS字母或喪失≤ 5個ETDRS字母指示對AMD進展之穩定或減緩具有更顯著作用。

【0279】 患有早期AMD的人可患有低光照、低對比度及/或改變光條件方面之視力喪失，此影響其視力相關之生活品質。視覺受損影響(Impact of Vision Impairment；IVI)問卷可用於量測視力受損對生活品質之特定態樣的影響，已發現其為可靠的。參見Weih, L. M., Hassell, J. B. & Keeffe, J. Assessment of the impact of vision impairment. Investigative

ophthalmology & visual science 43, 927-935 (2002)。IVI具有三個視力特異性分量表：閱讀及獲取資訊、移動性及獨立性以及情感健康。綜合評分為所有三個分量表之評分的總和。在本發明之一些實施例中，在至少180天、至少365天或至少545天內，個體之IVI問卷綜合評分自基線未顯著增加。

【0280】 使用檢眼鏡之散瞳檢查(dilated eye exam)可用於偵測眼睛中隱結之存在且量化隱結之數目。

【0281】 可使用螢光素血管攝影(Fluorescein Angiography；FA)或光學同調斷層掃描(Optical Coherence tomography；OCT)來偵測脈絡膜新生血管，且監測AMD中之新生血管性變化及滲出性變化，諸如病變大小之增加。OCT可為譜域OCT (SD-OCT)或OCT-血管攝影術(OCT-A)。

【0282】 在本發明之一些實施例中，相比於基線，自投與之日起6個月內無新脈絡膜新生血管性病變出現。在其他實施例中，以OCT量測，現有脈絡膜新生血管性病變在投與眼部藥物遞送插入物之後至少6個月內保持直徑在5 mm以下。

【0283】 在本發明之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物之投與預防視力靈敏度顯著喪失。舉例而言，在一些實施例中，在某一時段內向其中投與插入物之眼睛的BCVA自基線無變化，其中自投與眼部藥物遞送插入物當天起量測該時段。在其他實施例中，喪失≤ 5個ETDRS字母。在又其他實施例中，喪失≤ 10個ETDRS字母。在又其他實施例中，喪失≤ 15個ETDRS字母。在一些實施例中，增加≥ 5個ETDRS字母。該時段可為至少90天、至少180天、至少270天或至少365天。

【0284】 在本發明之一些實施例中，眼部藥物遞送插入物之投與避

免中央子域厚度(central subfield thickness；CST)增加，亦稱為視窩厚度(中心1 mm ETDRS柵格中之黃斑的平均厚度)。舉例而言，在一些實施例中，在某一時段內向其中投與插入物之眼的CST相較於基線並未增加，其中自投與眼部藥物遞送插入物當天起量測該時段。在其他實施例中，CST在該時段期間並不增加超過100 μm、超過75 μm、超過50 μm、超過25 μm或超過15 μm。該時段可為至少90天、至少180天、至少270天或至少365天。

【0285】 在方法之一些實施例中，在某一時段內在向其中投與插入物之眼睛中無可偵測之脈絡膜新生血管，其中自投與眼部藥物遞送插入物當天起量測該時段。在其他實施例中，向其中投與插入物之眼睛在某一時段內並未進展為高於眼睛在基線處之AMD類別。該時段可為至少90天、至少180天、至少270天或至少365天。

【0286】 本文中，「基線」可剛好在投與第一眼部藥物遞送插入物之前評估，諸如在第0天(治療日)或在投與日之前的七天中之一天(第-7天至第-1天)。

【0287】 在一些實施例中，向其中在基線時CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向其中在基線時CST為500 μm或更小、400 μm或更小、350 μm或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0288】 在一些實施例中，向其中在投與當天CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向其中在投與當天CST為500或更小、400 μm

或更小、350 μm或更小、300 μm或更小、250 μm或更小或200 μm或更小之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

【0289】 在本發明之一些實施例中，評估眼睛在基線時及隨後在一或多個時間點，諸如在投與之後30天、60天、90天、120天、150天、180天、210天、270天、300天、330天及/或365天時之AMD的跡象(例如，隱結、BCVA、CST或新血管生成)，其中在第0天進行投與。亦可在另外時間點處評估眼睛。

【0290】 當與病況有關使用時，術語「預防」係指投與藥物以預防個體之眼部病況的發作或相對於未接受藥物之個體延遲眼部病況之發作。術語「減緩」特定眼部病況「之進展」意謂預防個體相對於未接受藥物之個體在同一個疾病階段之病況的惡化。

【0291】 術語「治療」意謂減弱、改善或使現存之非吾人所樂見之病況穩定。

6.組合-誘導治療及維持治療

【0292】 本發明亦提供一種治療有需要之眼睛中之後眼部病況的方法，其包含在第一時間點向眼睛投與抑制VEGF受體之活化的藥劑，諸如VEGF配體、VEGF抑制劑或抗VEGF (誘導治療)，且在第二時間點向眼睛投與包含沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的眼部藥物遞送插入物(維持治療)，以維持誘導治療。

【0293】 在一些實施例中，後眼部病況係選自濕性AMD、糖尿病性視網膜病變(DR)、視網膜靜脈阻塞(RVO)後之黃斑水腫以及糖尿病性黃斑水腫(DME)。在一些實施例中，後眼部病況為新生血管性年齡相關之黃斑變性。

【0294】 第一時間點及第二時間點適合在不同日。舉例而言，第二時間點可在第一時間點之後至少約1週、至少約2週、至少約4週、至少約8週或至少約24週，適合地至少1週、至少2週、至少4週、至少8週或至少24週。

【0295】 一般而言，用於誘導治療之藥劑(誘導治療劑)為任何醫療標準VEGF抑制劑(有時亦稱為抗VEGF)。在一些實施例中，藥劑為選自雷珠單抗、貝伐珠單抗及阿柏西普之VEGF抑制劑。在一些實施例中，藉由注射，例如藉由玻璃體內注射投與VEGF抑制劑。在一些實施例中，VEGF抑制劑為玻璃體內使用之阿柏西普注射。

【0296】 在用於治療濕性AMD之一些實施例中，藉由玻璃體內注射每4週(約每28天，每月)投與的阿柏西普之劑量為約2 mg或2 mg (0.05 mL)。在一些實施例中，每月一次注射投與持續前12週(3個月)，接著每8週(2個月)一次或每12週一次玻璃體內注射約2 mg或2 mg (0.05 mL)。

【0297】 在治療黃斑水腫之一些實施例中，藉由玻璃體內注射每4週(約每25天，每月)一次投與的阿柏西普之劑量為約2 mg或2 mg (0.05 mL)。

【0298】 在用於治療糖尿病性黃斑水腫(DME)或糖尿病性視網膜病變(DR)之一些實施例中，對於前5次注射，藉由玻璃體內注射每4週(約每28天，每月)投與的阿柏西普之劑量為約2 mg或2 mg (0.05 mL)，接著經由玻璃體內注射每8週(2個月)一次投與約2 mg或2 mg (0.05 mL)。在一些實施例中，在前20週(5個月)之後每4週(每月)給藥投與阿柏西普。

【0299】 在一些實施例中，向眼睛每月一次投與VEGF抑制劑，直至眼睛為乾燥的或直至沒有看見超過基線的其他視覺或結構改善。接著可

定期評定眼睛，例如每2、3、4、5、6、7或8週一次。若流體重現，則再次向眼投與VEGF抑制劑，且持續評定。在一些實施例中，VEGF抑制劑之治療間隔可由每月一次(每4週或28天一次)延長至每5週一次或每6週一次。若在給定時間間隔內眼睛保持無流體，則將眼睛保持無流體之時間段指定為VEGF抑制劑之治療時間間隔(例如，每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20週一次治療)。針對流體及/或視力靈敏度之眼睛的評定將以常規基礎繼續，例如每2、3、4、5、6、7或8週一次，且治療時間間隔經調整為與無流體時間間隔相同。

【0300】 在一些實施例中，在第二時間點(亦即，向先前已接受誘導治療之眼睛)投與的眼部藥物遞送插入物包含固體基質核心，該固體基質核心包含基質聚合物及沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽，其中插入物中沃羅拉尼或其醫藥學上可接受之鹽的量為約10% w/w至約98% w/w，其中插入物之藥物釋放速率為約0.01微克/天至約100微克/天至少14天，且其中插入物能夠在95天內分解至少20%。

【0301】 在其他實施例中，眼部藥物遞送插入物之第一劑量為負載劑量，且隨後劑量為維持劑量，如本文所描述。

【0302】 因此，本發明提供一種可描述為用於後眼部病況之「治療以維持療法」的方法。在大部分眼睛中，此治療可產生比單獨用VEGF抑制劑治療較不密集的治療方案，且可使大部分眼睛在視覺及結構上保持穩定持續六個月或更久。在一些實施例中，在已投與一或多次劑量之眼部藥物遞送插入物之後，用VEGF抑制劑之一或多次補充投與治療眼睛。在本發明之一些實施例中，向進行治療之眼同時投與VEGF抑制劑與本發明之眼部插入物。本文中，同時治療意謂投與VEGF抑制劑之眼睛含有仍釋放

沃羅拉尼之眼部插入物。

【0303】 在一些實施例中，在第一劑量之眼部藥物遞送插入物作為負載劑量投與之前投與VEGF抑制劑，如本文所描述。在一些實施例中，在約1週、至少約2週、至少約4週、至少約8週、至少約12週或至少約24週內向已用VEGF抑制劑治療之眼投與第一劑量之眼部藥物遞送插入物。

【0304】 在一些實施例中，向先前已對至少2、3、4、5、6、7或8次VEGF抑制劑之玻璃體內注射反應的眼睛投與第一劑量之眼部藥物遞送插入物。

【0305】 在一些實施例中，補充治療係在投與本文所描述之眼部藥物遞送插入物負載劑量之後投與，例如在負載劑量眼部藥物遞送插入物存在於眼睛中時。

【0306】 在一些實施例中，補充治療係在投與本文所描述之眼部藥物遞送插入物維持劑量之後投與，例如在維持劑量眼部藥物遞送插入物存在於眼睛中時。

【0307】 在一些實施例中，如本文所描述，在第1天、在第4週及在第8週以誘導治療投與阿柏西普。在一些實施例中，向先前在第1天、第4週及第8週已接受誘導治療、在第8週誘導治療之後30分鐘的眼睛投與第一劑量之眼部藥物遞送插入物。

【0308】 在一些實施例中，自第12週開始，向眼睛投與阿柏西普之補充治療，該眼睛先前在第1天、第4週及第8週已接受阿柏西普之誘導治療，且在第8週誘導治療之後30分鐘接受第一劑量之眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，在第12週向眼睛投與阿柏西普之補充治療，其中由於濕性AMD於研究量測BCVA自最佳減少≥5個字母且於研究量測在SD-

OCT上CST自最低增加≥75微米，由於濕性AMD於研究量測BCVA自最佳減少≥10個字母，由兩次連續問診，或由於濕性AMD存在新的或惡化危害視力之出血，於研究量測在SD-OCT上CST自最低增加≥100微米。

【0309】 在一些實施例中，向CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與第一眼部藥物遞送插入物。在一些實施例中，向CST小於500 μm、400 μm、350 μm、300 μm、250 μm或200 μm之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。

7. **投與眼部藥物遞送插入物**

【0310】 投與插入物可包含將插入物插入個體之眼睛中，諸如將插入物插入眼睛之水狀液中，或較佳地插入眼睛之玻璃狀液中。投與插入物可包含以手術將插入物植入眼睛中或眼睛上，諸如鞏膜植入、結膜下植入、脈絡膜上植入、鞏膜上(suprascleral)植入或玻璃體內植入。插入物可以手術植入個體眼睛中，例如植入眼睛的玻璃體中、視網膜下或鞏膜上。在一些實施例中，插入物可經由針頭或插管之注射來置放。插入物能夠在眼睛中逐漸釋放API，因此避免頻繁投藥的疼痛。

【0311】 在某些實施例中，將插入物注入個體眼睛中，較佳不需要切口。在某些態樣中，將插入物注入眼睛的玻璃體中。在較佳實施例中，投與插入物包含玻璃體內注射。

【0312】 在一些實施例中，使用具有20-27規格之針頭或插管用於注射。在其他實施例中，使用具有25至27規格之針頭或插管。在較佳實施例中，使用小於25規格之針頭用於注射，例如具有25.5、26、26.5或27規格之針頭。

【0313】 在本發明之投與方法之一些實施例中，在注射插入物之

前，可在注射部位投與局部及/或結膜下麻醉。另外，可將廣譜殺微生物劑投與至下穹窿中。插入物可置放於視神經盤下及眼睛赤道後。可移動結膜以使得在抽出針頭後，結膜及鞏膜針頭進入位點不對齊。用於注射插入物之針頭可插入穿過結膜及鞏膜直至施料器之前擋塊(positive stop)，且按壓推桿以將插入物遞送至眼睛背部。

【0314】 在一些實施例中，每90天至270天一次、每90天至180天一次、每120至720天一次、每270至720天一次、每270至540天一次、每360至720天一次、每360至540天一次或每540至720天一次投與一種(一或多種)插入物。

a.**個體**

【0315】 在一些實施例中，向個體之眼睛投與眼部藥物遞送插入物。在某些實施例中，個體為哺乳動物。在其他實施例中，個體為人類。

b.**劑量**

【0316】 在一些實施例中，所遞送之沃羅拉尼之總劑量為約0.0001微克/天至約200微克/天、約0.0001微克/天至約150微克/天、約0.0001微克/天至約100微克/天、約0.0001微克/天至約80微克/天、約0.0001微克/天至約50微克/天、約0.0001微克/天至約30微克/天、約0.0001微克/天至約10微克/天、約0.0001微克/天至約5微克/天、約0.0001微克/天至約1微克/天、約0.001微克/天至約200微克/天、約0.001微克/天至約150微克/天、約0.001微克/天至約100微克/天、約0.001微克/天至約80微克/天、約0.001微克/天至約60微克/天、約0.001微克/天至約40微克/天、約0.001微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約25微克/天、約0.001微克/天至約20微克/天、約0.001微克/天至約15微克/天、約0.001微克/天至約10微克/

天、約0.001微克/天至約8微克/天、約0.005微克/天至約15微克/天、約0.005微克/天至約10微克/天、約0.01微克/天至約100微克/天、約0.01微克/天至約90微克/天、約0.01微克/天至約80微克/天、約0.01微克/天至約70微克/天、0.01微克/天至約50微克/天、0.01微克/天至約20微克/天、0.01微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約150微克/天、約0.1微克/天至約100微克/天、約0.1微克/天至約80微克/天、約0.1微克/天至約60微克/天、約0.1微克/天至約50微克/天、約0.1微克/天至約40微克/天、約0.1微克/天至約30微克/天、約0.1微克/天至約20微克/天、約0.1微克/天至約10微克/天、約0.1微克/天至約5微克/天、約0.1微克/天至約2微克/天、約0.1微克/天至約1微克/天、約0.5微克/天至約15微克/天、約0.5微克/天至約10微克/天、約1微克/天至約50微克/天、約1微克/天至約40微克/天、約1微克/天至約30微克/天、約1微克/天至約20微克/天、約1微克/天至約15微克/天、約1微克/天至約10微克/天、約1微克/天至約5微克/天、約1微克/天至約10微克/天、約5微克/天至約30微克/天、約5微克/天至約20微克/天或約10微克/天至約30微克/天。在一些實施例中，此為達成穩態釋放之後的釋放速率。在一些實施例中，此為藥物釋放2天、3天、5天、8天、10天、15天、20天、25天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、105天或110天後之釋放速率。

【0317】此劑量可藉由一次性投與例如1-6種插入物來達成，亦即，對於一隻眼睛中之單次治療。因此，對於個體之每隻眼睛，一次治療可需要一次性投與1種插入物、2種插入物、3種插入物、4種插入物、5種插入物或6種插入物。在一些實施例中，個體可接受單隻眼睛或兩隻眼睛之治療。當單次治療注射超過一種插入物時，插入物可在單獨注射中單獨

注入，或幾種插入物可在同一次注射中注入。舉例而言，1、2或3種插入物可在單次注射中注入。當單次治療將注射超過3種插入物時，其可分成幾次注射。舉例而言，若單次治療將注射4-6種插入物，則其可分成在2或3次2-3種插入物/注射之注射中投與。

【0318】 各插入物可包含約1 μg至約3000 μg、約1 μg至約1000 μg、約1 μg至約500 μg、約10 μg至約2000 μg、約10 μg至約1000 μg、約100 μg至約500 μg、約10 μg至約800 μg、約50 μg至約600 μg、約200 μg至約2000 μg、約600 μg至約2000 μg、約800 μg至約2000 μg、約800 μg至約1500 μg、約100 μg至約500 μg、約100 μg至約300 μg或約300 μg至約550 μg沃羅拉尼。舉例而言，各插入物可包含約400 μg、約420 μg、約440 μg、約480 μg、約500 μg、約520 μg、約540 μg、約560 μg、約580 μg、約600 μg、約620 μg、約640 μg、約660 μg、約680 μg、約700 μg、約720 μg、約740 μg、約780 μg、約800 μg、約820 μg、約840 μg、約860 μg、約880 μg、約900 μg、約920 μg、約940 μg、約960 μg、約980 μg、約1000 μg、約1020 μg、約1040 μg、約1045 μg、約1060 μg、約1080 μg或約2000 μg API，例如沃羅拉尼。

【0319】 所有插入物中沃羅拉尼之總量(總有效負載)可為約50 μg至約1000 μg、約200 μg至約6000 μg、約600 μg至約6000 μg、約800 μg至約6000 μg、約600 μg至約5040 μg、約600 μg至約4500 μg、約1000 μg至約5400 μg、約1000 μg至約3000 μg或約2000 μg至約4000 μg。舉例而言，所有插入物之總API量可為約1400 μg、約1420 μg、約1500 μg、約1600 μg、約1800 μg、約1900 μg、約1980 μg、約2000 μg、約2040 μg、約2080 μg、約3000 μg、約3120 μg、約3180 μg、約3240 μg、約3400

μg、約3600 μg、約3800 μg、約4000 μg、約4140 μg、約4160 μg、約4180 μg、約4200 μg、約4400 μg、約4600 μg、約5000 μg或約5040 μg。

8.**定義**

【0320】 如本說明書及申請專利範圍中所用，以下字語及片語通常意欲具有如在下文中闡述之含義，使用其之上下文另外指示的方面除外。

【0321】 除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個參考物。舉例而言，「基質聚合物」意謂一或多種基質聚合物。

【0322】 如本文所使用，術語「生物分解(bioerode/bioerosion)」及「生物降解(biodegrade/biodegradation)」係指插入物在生物學系統中經一段時間逐漸分裂、溶解或崩解，例如藉由一或多種物理或化學降解方法，例如酶促活動、水解、離子交換或藉由溶解作用、乳劑形成或微胞形成之溶解。

【0323】 術語「室溫」意謂22℃。「在室溫下之固體」意謂在22℃溫度下之固體。

【0324】 當術語「約」結合數值或範圍使用時，其藉由擴展所闡述之數值之上限及下限來修飾該值或範圍。一般而言，除非指定不同差異(例如，±30%、±20%、±5%、±1%、±0.5%等)，否則術語「約」在本文中用於藉由值之向上或向下(更高或更低) 10%之差異，亦即±10%來修飾高於或低於所陳述值之數值。

【0325】 術語「及/或」係指且涵蓋單獨列出之條目中之各者，以及所列條目中之一或多者之任意及所有可能的組合。

【0326】 術語「包含」、「由...組成」及「基本上由...組成」具有

其根據專利法之常見公認的含義。當在本說明書或申請專利範圍中使用術語「包括(includes/including)」時，希望其以類似於術語「包含」在彼術語作為過渡詞用於一請求項中時所解譯之方式而為包括性的。

【0327】 術語「視情況(optional/optionally)」意謂隨後描述之情況可能發生或可能不發生，因此描述包括發生該情況之情形及不發生該情況之情形。

【0328】 當根據Markush群組描述揭示內容或申請專利範圍之特點或態樣時，所描述之群組包括Markush群組之成員之任意單一成員以及子組。

【0329】 如熟習此項技術者應理解，諸如「至多」、「至少」、「大於」、「小於」之所有語言包括所列舉之數字且係指可隨後分解為子範圍之範圍。最後，如熟習此項技術者將理解，範圍包括各個單獨的成員，且包括範圍端點。舉例而言，具有1-3個成員之群組係指具有1、2或3個成員之群組。類似地，具有1-5個成員之群組係指具有1、2、3、4或5個成員之群組，以此類推。

【0330】 如本文所使用之術語「實質上所有」係指總量之大部分，例如總量之至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

【0331】 術語% w/w意謂如藉由重量或質量所量測，混合物內特定物質之比例。因此，例如，對於核心包含至少約8% w/w之非活性成分之插入物，核心中非活性成分之總重量為核心總重量之至少約8%。舉例而言，若總核心重量為100 mg，則此核心中非活性成分將重至少8 mg。

【0332】 術語% w/v意謂成分(諸如溶質)之重量在溶液總體積中之百分比。2% w/v PVA溶液將意謂2公克PVA於100 mL溶液中。2% w/w

PVA溶液將意謂2公克PVA於100 mg溶液中。

【0333】 所有所引用之專利、公開申請案、科學出版物及書籍均以全文引用之方式併入本文中。

【0334】 儘管本文已揭示各種態樣及實施例，但對於本領域的技術人員，其他態樣及實施例將顯而易見。

實例

實例1

【0335】 將下文表格中所列之等級之PVA製成膜，隨後評估其分解速率及強度。

【0336】 為形成膜，4.5% PVA於水中之溶液藉由倒入盤中來澆築且在室溫下風乾。當膜乾燥後，將膜切成1×1方形樣品。接著將各膜之六個樣品在100℃固化3小時，在140℃固化30分鐘或在140℃固化4小時，如下文表格中所描述。在樣品膜方塊固化後，對其稱重且成像。接著在室溫下將各樣品浸沒於PBS中24小時。接著自PBS移出樣品，且各等級PVA中之4者在50℃下烘箱乾燥2小時，且各等級PVA中之2者在室溫下在紙巾上風乾，如下文表格中所描述。接著再次對樣品稱重且成像。

表1

PVA MW/DH	100℃/3 h	140℃/30 min	140℃/4 h	烘箱乾燥 50℃/2 h	在室溫下風乾
6000/80%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
25,000/88%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
78,000/98%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
125,000/88%	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
6000/80%及78,000/98%之1:9混合物	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2
6000/80%及125,000/88%之1:9混合物	**n=6**	**n=6**	**n=6**	n=4	n=2

【0337】 計算浸沒於PBS中24小時後之加權平均重量變化且展示於

圖2中之曲線中。PVA水解度(DH)及分子量(MW)確定膜之溶解度。6000/80%、25,000/88%、125,000/88%及6000/80%-125,000/88%混合PVA膜各者在所測試之所有固化條件下在第1天結束時溶解。78,000/98%膜持續最長時間。所測試之膜之相對膜強度描繪於圖3中。

實例2A

【0338】根據下表中之參數製得插入物：

表2

API:PVA比率	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
核心PVA溶液	4%	4%	4%	4%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	5%
塗層PVA溶液	4%	4%	4%	4%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	5%
塗層數目	2, 4	4	1-4	1-4	4	4	2-4	2-4	2-4	0, 2-4	4
固化	140℃ 1 h	140℃ 2 h	140℃ 4 h	100℃ 3 h	無	140℃ 30 min	140℃ 1 h	140℃ 2 h	140℃ 3 h	100℃ 4 h	140℃ 4 h

表3

API:PVA比率	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w
核心PVA溶液	4.5%	6.5%	9%	9%	4.5%	6.5%	9%	9%	4.5%	6.5%	9%	9%
塗層數目	無塗層											
固化	140℃ 30 min	140℃ 30 min	140℃ 30 min	140℃ 30 min	140℃ 1h	140℃ 1h	140℃ 1h	140℃ 1h	140℃ 4 h	140℃ 4 h	140℃ 4 h	140℃ 4 h

【0339】藉由使沃羅拉尼與78,000/98% PVA於水中之溶液以上文表中指定之w/w沃羅拉尼:PVA溶液比率混合來製造插入物。混合物接著自20、21或23規格分配尖管擠出且在室溫下乾燥。

【0340】 對於經塗佈之插入物，接著將擠出物在78,000/98% PVA溶液中浸漬塗佈且風乾。重複浸漬塗佈製程以達成上文表格中指定之塗層數目。塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。經塗佈之擠出物接著如表格中所描述固化。在冷卻至環境溫度之後，將擠出物切割成2 mm、3.5 mm、5 mm或6 mm或8mm長插入物。

實例2B

【0341】 在活體外測試插入物之藥物釋放速率。將各插入物樣品置放於10 mL玻璃管中，且向管添加5 mL PBS。將管在37℃水浴中培育。以12至24小時間隔採集釋放介質之樣品，且用新鮮PBS置換釋放介質。根據實例2C中所描述之方法藉由HPLC定量量測所釋放之沃羅拉尼之量。測試活體外釋放速率，且自累積釋放對比時間確定平均釋放速率。

實例2C

【0342】 分析插入物樣品之API含量。將測試含量之插入物切成4塊，且將所有4塊置放於經標記之閃爍瓶中。將3.0 mL甲醇吸入瓶中，且將瓶置放於櫃子下。對於所有樣品重複此程序。將樣品小瓶置放於超音波發生器中，添加適當量的水，且超音波處理樣品30分鐘。超音波處理再重複5次，各超音波處理之間冷卻超音波發生器。按需要可進行另外音波處理以確保API完全溶解。HPLC藉由以下參數進行：管柱：ZORBAX Eclipse XDB-C18；4.6×150 mm；5微米；移動相A：水+ 0.1%磷酸；移動相B：乙腈+ 0.1%磷酸；梯度方法；停止時間30分鐘；UV：214 nm。

實例2D

【0343】 評估樣品插入物之分解。將樣品插入物置放於具有5 mL磷

酸鹽緩衝鹽水(PBS)之10 mL玻璃小瓶中，且在不攪拌之情況下在37℃下培育小瓶。對於所關注之時段之每一天，每24小時更換瓶中之PBS一次。在時段結束時，自該瓶移出樣品，稱重且攝影。

【0344】 在140℃固化4小時之被稱為調配物A的經塗佈之4.5% PVA調配物之藥物釋放速率曲線展示於圖4A (累積藥物釋放%)及圖4B (累積藥物釋放(μg))中。未經塗佈之調配物A插入物之藥物釋放速率曲線展示於圖6中。在溶解介質中浸沒314及447天後採集的經分解之調配物A插入物的相片展示於圖5中。447天相片中包括用於比較之完整插入物。在溶解介質中浸沒287及352天後採集的分解之未經塗佈之調配物A插入物的相片展示於圖7中。352天相片中包括用於比較之完整插入物。

【0345】 在140℃固化30分鐘之被稱作調配物B的經塗佈之4.5% PVA調配物之藥物釋放速率曲線展示於圖8 (累積藥物釋放%)及圖8B (累積藥物釋放(μg))中。在溶解介質中浸沒59、88及155天後採集的經分解之調配物B插入物的相片展示於圖9中。

【0346】 被稱作調配物C之未固化經塗佈之4.5% PVA調配物的藥物釋放速率曲線展示於圖10中。各自顯示在溶解介質中在37℃下浸沒98天接著在室溫下浸沒113天後採集的經分解之調配物C插入物之不同樣品的兩張相片展示於圖11中。

【0347】 調配物A、B及C之藥物釋放曲線之比較展示於圖12中。

【0348】 調配物A相比於調配物B及C釋放藥物更慢且分解更慢。調配物C相比於調配物A及B釋放藥物更快且分解更快。

實例3

【0349】 根據下表中之參數製得包含超過一個等級之PVA的插入

物：

表4					
核心PVA溶液	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/98%	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物
塗層PVA溶液	塗層：4.5% 78K/88%	塗層1：4.5% 78K/98% 塗層2-4：4.5% 78K/88%	塗層：4.5% 125K/88%	塗層：4.5% 78K/98%	塗層：4.5% 125K/88%
固化	各調配物之樣品在140℃/30 min下固化 各調配物之樣品在140℃/1h下固化 各調配物之樣品在140℃/4h下固化				

【0350】 藉由使沃羅拉尼與PVA於水中之溶液以1:1 w/w沃羅拉尼:PVA溶液之比率混合以形成糊狀物來製造插入物。混合物接著自21規格分配尖管擠出以形成大約4-5吋長的棒，且在室溫下乾燥。擠出物棒如上文表格中所描述固化。

【0351】 將擠出物在PVA於水中之溶液中浸漬塗佈，且使其在室溫下乾燥。對於具有超過一個塗層之插入物，塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。

【0352】 在最後一次塗佈之後，根據上文表格中所描述之條件使經塗佈之棒固化。在冷卻至環境溫度之後，使用剃刀片將經塗佈之棒切割成8 mm長插入物。

【0353】 根據實例2B中所描述之方法量測API釋放。

【0354】 根據實例2C中所描述之方法量測API含量。

【0355】 根據實例2D中所描述之方法評估插入物分解。

【0356】 根據下表中之參數製得包含超過一個等級之PVA的插入

物：

表5					
核心PVA溶液	4.0% 78K/99+%	4.5% 78K/99+%	4.0% 89K-98K 99+%	4.0%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物	4.0%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物
塗層PVA溶液	塗層：4.5% 78K/88%	塗層：4.5% 78K/88%	塗層：4.5% 78K/98%	塗層：4.5% 78K/98%	塗層：4.5% 125K/88%
固化	各調配物之樣品在140℃/30 min下固化 各調配物之樣品在140℃/1h下固化 各調配物之樣品在140℃/4h下固化				

表6					
核心PVA溶液	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/99+%	4.5% 78K/88%	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物	4.5%溶液 9:1 78K/98%及125K/88%之混合物
塗層PVA溶液	塗層1：5.0% 6000/80%	塗層1-3：4.5% 78K/98% 塗層4：5.0% 6000/80%	塗層1-5：4.5% 78K/98% 塗層6：5.0% 6000/80%	塗層1-2：4.5% 78K/98% 塗層3：4.5% 78K/88%	塗層1：4.5% 125K/88% 塗層2：4.5% 6000/80%
固化	各調配物之樣品在140℃/30 min下固化 各調配物之樣品在140℃/1h下固化 各調配物之樣品在140℃/4h下固化				

【0357】 藉由使沃羅拉尼與PVA於水中之溶液以1:1 w/w沃羅拉尼:PVA溶液之比率混合以形成糊狀物來製造插入物。混合物接著自21規格分配尖管擠出以形成大約4-5吋長的棒，且在室溫下乾燥。擠出物棒如上文表格中所描述固化。

【0358】 將擠出物在PVA於水中之溶液中浸漬塗佈，且使其在室溫下乾燥。對於具有超過一個塗層之插入物，塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。

【0359】 在最後一次塗佈之後，根據上文表格中所描述之條件使經

塗佈之棒固化。在冷卻至環境溫度之後，使用剃刀片將經塗佈之棒切割成8 mm長插入物。

【0360】 根據實例2B中所描述之方法量測API釋放。

【0361】 根據實例2C中所描述之方法量測API含量。

【0362】 根據實例2D中所描述之方法評估插入物分解。

實例4

【0363】 根據下表中之參數製得插入物：

表7

API	沃羅拉尼									
API:PVA	1:1 w/w									
核心PVA溶液	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	3%	3%	3%	3%	5%	5%
塗層PVA溶液	4.5%	4.5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
塗層數目	2-4	2-4	1-4	1-4	0-4	0-4	0-4	0-4	1-4	0-4
固化	在塗佈之後140℃ 2 h	在塗佈之後140℃ 4h	在塗佈之後140℃ 4 h	在塗佈之前140℃ 4 h	在塗佈之後150℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h	在塗佈之後140 ℃ 3h	在塗佈之後140℃ 4h	在塗佈之後150℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h

表8

API	沃羅拉尼									
API:PVA	1:1 w/w									
核心PVA溶液	5%	5%	4%	4%	4%	5%	5%	8%	10%	12%
塗層PVA溶液	6%	6%	8%	8%	10%	8%	8%	4.5%	4%	4%
塗層數目	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	0-4	0-4	0-4

固化	在塗佈之後140℃ 2 h	在塗佈之後140℃ 4h	在塗佈之後140℃ 4 h	在塗佈之前140℃ 4 h	在塗佈之後140℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h	在塗佈之前140℃ 3h	在塗佈之後140℃ 2h	在塗佈之後140℃ 30 min	在塗佈之後140℃ 2h

【0364】 使API與PVA於水中之溶液以表格中指定之API:PVA溶液之比率混合以形成糊狀物。糊狀物藉由20-23規格之分配尖管擠出以形成大約4-5吋長的棒，且在室溫下乾燥。擠出物棒如上文表格中所描述在塗佈之前或之後固化。

【0365】 使擠出物在PVA於水中之溶液中浸漬塗佈。塗佈製程涉及將擠出物浸漬於PVA溶液中，在第一層之間具有5分鐘室溫乾燥，且接著在浸漬以形成最後一層/塗層之前至少10分鐘乾燥時間。在最後一次塗佈之後，經塗佈棒根據上文表格固化或使其在室溫下乾燥24小時。

【0366】 使用剃刀片將經塗佈棒切成2 mm、3.5 mm、5 mm或6 mm長插入物。

【0367】 根據實例2B中所描述之方法量測API釋放。

【0368】 根據實例2C中所描述之方法量測API含量。

【0369】 根據實例2D中所描述之方法評估插入物分解。

實例5A -藥物動力學研究

【0370】 在雄性荷蘭帶兔(Male Dutch Belted Rabbit)中進行玻璃體內藥物動力學研究。此研究之目標為表徵在第1天兩側玻璃體內注射之後的沃羅拉尼插入物之血漿及眼部組織藥物動力學。在置放玻璃體內插入物之後，評估動物至多24個月。

【0371】 以下表格描述組分配劑量含量及治療。

表9		
組	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
第1組低劑量	3種插入物	3種插入物
第2組高劑量	6種插入物	6種插入物

【0372】 在投與麻醉之後，使用注射器將經設計用於釋放藥物至少6個月之量測0.37 mm直徑及3.5 mm長之沃羅拉尼插入物注入52隻雄性荷蘭帶兔之各個眼睛的玻璃體內。低劑量組(1)每隻眼睛接受3種插入物，每隻眼睛總劑量630 μg。高劑量組(2)動物接受以2次單獨注射(每次注射3種插入物)形式給與的每隻眼6種插入物，每隻眼總劑量1,260 μg。

【0373】 在各預定處死點之前，經由耳邊緣靜脈穿刺自每組2隻目標動物收集一個全血樣品。測試樣品之沃羅拉尼含量及其代謝物。每組兩隻動物在第1天6、12、24及48小時，在第7天及第14天，及在1、2、4、6、8、16及24個月時安樂死。自兩隻眼睛收集玻璃狀液及眼部組織用於眼部組織藥物分佈之分析，收集插入物，且收集肝及腎臟之樣品以評估組織分佈。

【0374】 **結果：**在穩態下，沃羅拉尼之玻璃體含量對於630 μg之低劑量為56 ng/mL，且對於1,260 μg之高劑量為97 ng/mL (約劑量比例)。視網膜/脈絡膜含量為49 ng/g及89 ng/g。在前90天存在藥物釋放峰值時段，接著為穩定狀態。在第105天達成穩態。玻璃體及視網膜/脈絡膜中觀測到之最大濃度似乎幾乎與劑量成比例。99天後未發現血漿含量明顯變化。直至第180天，對於630 μg劑量，玻璃體C_{max}為232 ng/mL，T_{max}為336 h，且AUC_{last}為315.5 μg·h/mL。直至第180天，對於1260 μg劑量，玻璃體C_{max}為1697 ng/mL，T_{max}為720 h，且AUC_{last}為1583.2 μg·h/mL。

【0375】 圖13A描繪插入物中剩餘之藥物平均量對比時間，對於插

入物，在多個時間點移出且分析以測定插入物中剩餘的沃羅拉尼之量。圖13B描繪移出之插入物之累積藥物釋放百分比對比時間。

實例5B - 藥物動力學研究

【0376】 在雄性荷蘭帶兔中進行另一玻璃體內藥物動力學研究。此研究之目標為評估在兔眼中進行兩側玻璃體內注射之後的沃羅拉尼插入物之血漿及眼部藥物動力學。在置放玻璃體內插入物之後，評估動物至多12個月。

【0377】 荷蘭帶兔藉由玻璃體內注射在各眼中投與沃羅拉尼插入物。第1組眼睛接受含有643 μg沃羅拉尼之1種插入物，且第2組眼睛接受總共含有900 μg之2種插入物。在2、7、14及28天且接著在第2-12月每月一次收集血液樣品。在2、7及14天且接著在1、2、4、6、8、10及12個月回收插入物。使用高效液相層析在所有外植體中測定殘餘沃羅拉尼含量。基於外植體中之殘餘含量來估算沃羅拉尼釋放速率。分離血漿及眼部組織且使用液相層析-質譜法分析沃羅拉尼及其代謝物。

【0378】 **結果**：插入物在12個月內以第1組8.1%/月及第2組7.8%/月之平均速率釋放沃羅拉尼。釋放概況展示經由8個月之接近零級動力學，表明每日一致釋放的微克含量之藥物，其中目標眼部組織(脈絡膜及視網膜)中之濃度高於VEGFR2之IC50。超出8個月，釋放速率快速下降，從而使目標眼部組織含量在10個月時低於IC50 (<10 ng/ml)。沃羅拉尼暴露等級次序為脈絡膜=視網膜=玻璃體>水狀液>血漿。在8個月與10個月之間，眼部組織及血漿中之平均沃羅拉尼濃度存在85%-99%下降。

【0379】 沃羅拉尼插入物展現沃羅拉尼在兔眼中之持續且一致的零級釋放持續8個月，隨後經10個月快速減少。正在wAMD及糖尿病性視網

膜病變之2期臨床試驗中研究沃羅拉尼插入物，且計劃糖尿病性黃斑水腫之試驗。

實例6 - 毒理學及藥物動力學研究

【0380】 亦在80隻荷蘭帶兔(40雄性及40雌性)中進行插入物之18個月玻璃體內毒性研究。在置放玻璃體內插入物之後持續6及18個月時段對動物進行評估。目標為表徵在兩側玻璃體內注射之後的沃羅拉尼插入物之眼部毒性、血漿藥物動力學及生物降解。

【0381】 下文之表格描述組分配及劑量含量。對於毒理學組，在6個月及18個月時處死動物。對於血漿藥物動力學分析，在第1、3及7天且接著在1、2、3、4、5、6、12、14、16及18個月時收集血液樣品。

表10

組	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
第1組對照	2種安慰劑插入物	2種安慰劑插入物
第2組低劑量	2種插入物	2種插入物
第3組中等劑量	3種插入物	3種插入物
第4組高劑量	4種插入物	4種插入物
第5組最高劑量	6種插入物	6種插入物

【0382】 在投與麻醉之後，使用注射器將經設計用於釋放藥物至少6個月之量測0.37 mm直徑及3.5 mm長之沃羅拉尼插入物注入各荷蘭帶兔之各個眼睛的玻璃體內。安慰劑組(1)動物藉由注射在各個眼睛中接受兩種安慰劑插入物。低劑量組(2)動物在各個眼睛中接受2種插入物。中等劑量組(3)動物在提供之2次單獨注射中在各個眼睛中接受3種插入物。高劑量組(4)動物在提供之2次單獨注射中(2種插入物/注射)在各個眼睛中接受4種插入物。最高劑量組(5)動物在提供之2次單獨注射中(3種插入物/注射)在各個眼睛中接受6種插入物。

【0383】 在各預定時間點，經由耳邊緣靜脈穿刺收集全血。分析樣

品之臨床病理學及血漿藥物動力學。根據上述時程使動物安樂死。對經處死或在研究期間發現死亡之所有動物進行完整的總屍檢。對器官稱重且收集組織。收集眼部組織僅用於組織病理學。

【0384】 **結論**：血漿藥物動力學及毒理學研究提供分別歷經18及24個月時段之暴露，玻璃體C_{max}及AUC之安全性證據。另外，在所測試之時間點，玻璃體及視網膜/脈絡膜中之沃羅拉尼含量保持明顯高於VEGFR之IC_{50}。

【0385】 無歸因於沃羅拉尼之不良發現，且對於至多6種插入物，不存在不良發現。插入物之未見不良影響水平(no observed adverse effect level；NOAEL)確定為6種插入物/眼睛(1260 μg/眼睛)。

【0386】 最高觀測事件為晶狀體之黃色變色，其似乎與劑量相關且歸因於API顏色。不存在與晶狀體變色相關之組織病理學/微觀發現。第二高觀測事件為病灶性、斑點或線性晶狀體不透明性，且似乎主要與注射之次數有關，且更小程度上，與插入物之數目有關。

【0387】 初始時在所有組中觀測到輕度發炎(<2+ 房水細胞或玻璃體細胞)。在3個月時，所有發炎細胞逐漸消退及被清除。在安慰劑組(2種無藥物之插入物)中見到發炎之最高觀測事件。

【0388】 儘管觀測到一些暫時變化，但眼內壓(IOP)自基線無變化。

【0389】 沃羅拉尼血漿含量在低pg/mL範圍內。

實例7 - 安全性及功效

【0390】 在雷射誘導之脈絡膜新生血管(CNV)之豬類動物(小型豬)模型中評估沃羅拉尼插入物之安全性及功效。此研究之主要目標為評估在

豬中使用沃羅拉尼插入物在雷射誘導之脈絡膜新生血管(CNV)模型中之長期安全性及對血管滲透性及新血管生成的抑制。

【0391】 實驗設計描述於下表中：

表11

組	測試品&劑量	體積/途徑	投與日	CNF雷射/給藥日	實驗終點	安樂死
1	阿柏西普(2mg)	50 μL/眼睛 IVT	0	OU：CNV雷射(第0天)	•OE：基線，雷射前，及第7、14及28天。 •螢光素血管攝影：第7、14及28天。 •組織學：收集眼睛以用於可能的組織檢查	第28天
2	低劑量	1種插入物/眼睛IVT	-7			
3	高劑量	2種插入物/眼睛IVT	-7			
4	安慰劑	2種插入物/眼睛IVT	-7			
5	高劑量	2種插入物/眼睛IVT	0	無	•OE：基線，雷射前，及第7、14、28、56及84天。 •ERG：基線，屍檢前 •組織學：收集眼睛以用於組織檢查	第84天
6	安慰劑	2種插入物/眼睛IVT	0			

【0392】 在雷射處理(第1-4組)日，利用經由間接檢眼鏡遞送之810 nm二極體雷射處理動物。大約6個單一雷射點位於視網膜靜脈之間。兩隻眼睛均根據上文表格中之時程進行雷射處理。

【0393】 在玻璃體內注射日，將動物麻醉且眼睛以無菌準備。用科利布裏鑷(colibri forcep)輕輕抓緊結膜，且在上方角膜緣後2-3 mm處(穿過平坦部)進行注射(25G注射器針頭)，其中針頭直接稍微向後以避免接觸晶狀體。使動物自該程序正常恢復。4-6小時之後，向豬提供抗生素眼用溶液之局部液滴，且接著另外2天BID，劑量之間具有至少6小時。根據上文表格中之時程，緊接在雷射CNV誘導之後第0天或在雷射CNV誘導之前7天對動物給藥。第5-6組中之動物不進行雷射CNV程序，且在第0天植入。

【0394】 在環境適應期間，及在研究中時，評估動物之死亡率及發病率以及一般健康，尤其注意眼睛。在治療之前及屍檢之前採集體重，第5組及第6組中之動物每月稱重。

【0395】 使用裂隙燈生物顯微鏡及間接檢眼鏡進行完整眼部檢查(OE) (改良Hackett及McDonald)以評估眼表面形態、前段及後段發炎、白內障形成，且由獸醫眼科醫師在如實驗設計表中所指示之時間點進行視網膜變化檢查。使用局部1%托品醯胺HCL進行眼部檢查之瞳孔放大。

【0396】 在如實驗設計表中所指示之時間點在經麻醉動物之兩隻眼睛中進行螢光素血管攝影。

【0397】 在基線處及給藥後3個月(僅第5-6組)在動物之兩個眼睛上進行全場視網膜電圖描記(ERG)。在ERG量測當天，在暗適應後將動物麻醉。ERG藉由用小型甘茲菲爾德(mini-ganzfeld)光刺激器以最大強度遞送之0.33 Hz之短時閃光來引發。對於各動物放大、過濾且平均二十次反應。如由ISCEV標準所規定對動物進行標準ERG量測，包括暗(0.01燭光)、暗(3燭光)及亮光(25燭光)量測。

【0398】 在由實驗設計表指定之時間點，在最終資料收集之後，使動物安樂死。對來自第5-6組之眼睛評估組織學。

【0399】 **結果**：總體而言，發現劑量相關之功效且臨床上未觀測到毒性。所有組(1-4)中之螢光素血管攝影分析自第7天至第28天具有減少的校正總病變螢光(CTLF)值，其中經阿柏西普治療之動物具有最大的CTLF值減少，隨後為高劑量，且剩餘組具有類似的CTLF值減少。在進行ERG之兩個組中，ERG b-波幅度自基線至第84天減小；然而，此可能歸因於ERG獲取之困難。

【0400】 進行組織檢查之眼睛呈現部分發炎，該發炎在用高劑量插入物給藥之動物中可能更加嚴重。植入程序可能促進高劑量組中觀測到之增加之發炎。

【0401】 阿柏西普及安慰劑插入物如所預期表現，其中阿柏西普在此模型中具有正常功效量，且安慰劑插入物具有良好耐受性。

【0402】 如圖14中可見，第2組(中等劑量)及第3組(高劑量)動物(其在雷射CNV之前7天接受插入物)中之病變從未達到未處理眼睛中之病變之大小。此指示插入物已防止病變達到未處理眼睛中所見之大小。圖14為比較第1-4組的隨時間推移之校正總病變螢光(CTFL)百分比變化的條形圖。

【0403】 **結論：**

【0404】 PK研究中之沃羅拉尼血漿含量在低pg/mL範圍內。發現劑量相關之功效且不存在臨床上觀測的毒性。因此，本發明之插入物能夠在持續時段內局部遞送安全的及治療有效的沃羅拉尼穩定狀態含量，同時產生僅可忽略的沃羅拉尼全身性含量。此外，插入物為完全生物可分解的。另外，插入物似乎對病變生長具有預防性作用。

實例8：患有濕性AMD之個體中的EYP-1901 (酪胺酸激酶抑制劑(TKI)眼部藥物遞送插入物)之DAVIO (1期多中心、前瞻性、開放標記、劑量遞增研究)

【0405】 進行本發明之眼部藥物遞送插入物之1期、開放標記、劑量遞增、臨床試驗以評估含有沃羅拉尼之眼部藥物遞送插入物在管理患有新生血管性(濕性)年齡相關之黃斑變性(AMD)之個體中的安全性。已評估且報導中期6個月之結果。

【0406】 在研究開始時，征選17名個體，其全部先前已針對濕性

AMD進行治療。在篩選問診之前，此研究中之個體在研究眼睛中已診斷患有濕性AMD至少4個月。為包括在內，個體必須在先前6個月期間在研究眼睛中已接受至少3次抗VEGF產品之先前注射，諸如貝伐珠單抗(Avastin®, Genentech)、雷珠單抗(Lucentis®, Genentech)或阿柏西普(Eylea®, Regeneron)，且BCVA在25個字母(20/320 Snellen等效物)與75個字母(20/32 Snellen等效物)之間。

個體篩選特徵(N=17)	
平均年齡，範圍(歲)	77.4 (67-94)
女性(n，%)	13/17 (76%)
平均BCVA，範圍(ETDRS字母)	69個字母，(38-85)
平均CST，範圍(微米)	299微米，(204-441)
在入選之前濕性AMD診斷的中值時長	17個月
在入選之前每年抗VEGF注射之平均值	8.76次注射/年

【0407】 對於患有單側wAMD之個體，將受影響之眼睛指定為研究眼睛；對於患有兩側wAMD之個體，研究眼睛為符合入選/排除準則之受更嚴重影響的眼睛，亦即，具有較差BCVA之眼睛，或若相等，則為臨床上判定之由調查員確定之受更嚴重影響的眼睛。若眼睛對稱地受影響，則研究眼睛為右眼。

【0408】 在篩選及標準照護抗VEGF注射之後一週，個體接受1次研究藥物注射，即為含有沃羅拉尼及PVA之眼部藥物遞送插入物。研究包括4個劑量組：低劑量、低中等劑量、中等劑量及高劑量。25規格針頭用於低劑量注射且22規格針頭用於其他注射。

劑量組				
個體數目	**總劑量**	**注射次數**	**沃羅拉尼μg/插入物**	**插入物/注射數目**
3	低440 μg	1	440	1
1	低中等1,030 μg	1	1,030	1
8	中等2,060 μg	1		2
5	高3,090 μg	1		3

【0409】 預計活性醫藥成分(沃羅拉尼)之釋放持續時間為至少9個

月。在試驗的前6個月期間不存在研究藥物之回注。

【0410】 在研究第0天注射之後，個體在研究第7天、第14天、第28天及其後每4週直至第12個月返回。

【0411】 評估包括由ETDRS評估之BCVA、前/後段眼部檢查、IOP、螢光素血管攝影(FA)、彩色眼底攝影術(CFP)、治療引發之眼部及非眼部不良事件(TEAE)、臨床實驗室評估(血液學、血清化學、凝血及尿分析)、生命徵象量測(參見隨附研究程序及評估表中之細節)、譜域-光學同調斷層掃描(SD-OCT)及在設備可用之研究部位的OCT-血管攝影術(OCT-A)。

【0412】 主要研究終點為評估安全性且基於包括臨床實驗室發現之治療引發之眼部(研究眼及對側眼)及非眼部不良事件(TEAE)測定治療新生血管性(濕性) AMD之最大耐受劑量；次要終點包括藉由OCT量測之BCVA及CST。研究人員亦評估在各種時間點不需要救援治療(亦稱為補充治療)之眼睛數目及在投與EYP-1901之後抗VEGF治療負荷降低之程度。

【0413】 在玻璃體內注射EYP-1901插入物之後，若符合以下準則中之至少一者，則可在研究人員之判斷下投與用於濕性AMD之經FDA批准的抗VEGF治療或仿單核准適應症外(off-label)貝伐珠單抗：

•由於濕性AMD自基線(第0天)存在新穎或惡化的有損視力之出血，或

• CST自基線(第0天)增加>75 μm，或

•在具有視網膜內/視網膜下流體及/或出血之情況下，自基線(第0天)喪失≥10個ETDRS字母被判定為BCVA喪失之原因。

若以上準則未滿足，則研究人員仍可確定需要為了個體福利的最佳利益而投與補充藥品。

【0414】 **6個月之結論**：此研究之中期6個月結果展示陽性安全性資料，無劑量限制性毒性(DLT)，未報導眼部嚴重不良事件(SAE)，且未報導藥物相關全身性SAE。所報導之大部分眼部不良事件為輕度的且為預測的。所有眼部AE≤ 2級，其中僅3級AE不與藥物相關。在所有劑量組中，76%個體無補充至多4個月，且53%個體無補充至多6個月，在所有個體中補充治療之中值時間為6個月。在六個月問診時，獲得穩定的最佳矯正視力(BCVA)，其在6個月時具有-2.5個字母之平均變化，及具有-2.7 μm之平均變化的中央子域厚度(CST)。17名個體中之三名個體在第1個月需要補充治療，但同樣此等個體將視為對標準照護抗VEGF療法次佳的反應者。所有組中之6個月的總治療負荷減少79%，且17名個體中之8名個體仍無補充，其中一名個體無補充至多9個月。來自篩選問診之BCVA的平均變化展示於圖15中之曲線中。來自篩選問診之CST的平均變化展示於圖16中之曲線中。各問診之無補充比例展示於圖17中之曲線中。

實例9：模擬用於治療眼睛病況之重複給藥方案

【0415】 為模擬用於治療眼睛病況之重複給藥方案之作用，首先進行相關實驗，其中在動物模型中活體內(在玻璃體中)量測三(3)種及六(6)種插入物之累積釋放，且與活體外(試管)量測之釋放進行比較。圖18A展示三種插入物(各210 μg，總計630 μg藥物)之累積釋放，顯示活體內資料(大點及最佳擬合線)與活體外資料(小點及最佳擬合線)之間的極密切相關性。如所指示，兩者均提供0.002之斜率。圖18B展示六種插入物(總計1260 μg藥物)之累積釋放，同樣顯示活體內資料(大點及最佳擬合線)與活

體外資料(小點及最佳擬合線)之間的極密切相關性。如所指示，活體外資料具有0.0018之斜率且活體內資料具有0.0019之斜率。

【0416】 基於此發現，接著使用活體外資料產生其中可模擬釋放速率之數個模型，且檢查重複給藥之作用。圖19A至圖25展示各種模擬，顯示在不同時間間隔下重複給藥維持所需釋放速率及藥物自眼部藥物遞送插入物之釋放量。

【0417】 圖19A為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0418】 圖19B為每6個月不以2個插入物負載劑量重複注射配方A的模擬(基於活體外釋放)。

【0419】 圖20為每6個月以2個插入物負載劑量重複注射配方B4的模擬(基於活體外釋放)。

【0420】 圖21為每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0421】 圖22為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E60的模擬(基於活體外釋放)。

【0422】 圖23為在T0時在負載2種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0423】 圖24為在T0時在負載1種插入物及在第1週時在負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

【0424】 圖25為在T0時在負載1種插入物及在2個月時負載1種插入物後每6個月重複注射配方E4的模擬(基於活體外釋放)。

實例10 活體內藥物釋放速率及模型

【0425】 在雄性荷蘭帶兔中進行研究。此等研究之一個目標為在玻璃體內注射之後表徵沃羅拉尼插入物之活體外釋放速率，且利用此資料開發可用於評估各種持續給藥方案之作用的模型。

【0426】 在投與麻醉之後，使用注射器將每插入物含有210-1030 μg藥物(研究配方A、配方B及配方C)且經設計以釋放藥物至少6個月的長度為3.5-8 mm及22-25規格之1-6種沃羅拉尼插入物玻璃體內注射至雄性荷蘭帶兔之眼睛中。

【0427】 在第1天與第365天之間的各個時間點，處死每組的動物。自兩隻眼睛收集玻璃狀液及眼部組織且移除插入物。使用實例2C中所概述之分析評估插入物中剩餘的沃羅拉尼之量。

【0428】 結果：圖34展示對於一個活體內兔研究(配方B)，剩餘藥物之量(μg)隨時間(天)變化之例示性曲線圖。最初，將各自含有約450 μg藥物的長度為3.5 mm之2種插入物注射至各動物之各眼睛中且在不同時間點移除。圖34展示直接擬合線與資料R^2=0.9521之間的強相關性。根據此擬合，將提供釋放速率之斜率計算為約2.66 μg沃羅拉尼/天。

【0429】 此活體內資料接著用於產生將模擬在初始負載劑量(第0天)與另外其他負載劑量後之不同時間點持續給藥含沃羅拉尼之眼部藥物遞送插入物的模型。以下實例係基於兩種插入物負載劑量(第0天)產生，隨後在120天、180天及240天之時間點插入另外眼部藥物遞送插入物。針對8 mm插入物標準化資料。

【0430】 圖26A為繪製單一8 mm調配物A外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0431】 圖26B為繪製單一8 mm調配物B30外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0432】 圖26C為繪製單一8 mm調配物C外植體(自眼睛移除之植入物)中剩餘之沃羅拉尼(殘餘藥物)之量對比外植植入物之當天的模擬的曲線。第0天為注射植入物之日期。

【0433】 圖27A為繪製單一8 mm調配物A外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0434】 圖27B為繪製單一8 mm調配物B30外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0435】 圖27C為繪製單一8 mm調配物C外植體隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)之模擬的曲線。

【0436】 圖28A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0437】 圖28B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0438】 圖28C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0439】 圖29A為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉

尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0440】 圖29B為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0441】 圖29C為繪製在第0天負載劑量之2種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0442】 圖30A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0443】 圖30B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0444】 圖30C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對每120天投與之負載劑量之1種植入物及維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0445】 圖31A為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物A隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0446】 圖31B為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投與之維持劑量之1種插入物的調配物B30隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0447】 圖31C為繪製在第0天負載劑量之1種植入物及每120天投

與之維持劑量之1種插入物的調配物C隨時間推移之釋放速率(微克沃羅拉尼/天)的模擬的曲線。釋放速率展示為累積釋放速率。

【0448】 圖32A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0449】 圖32B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0450】 圖32C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每180天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0451】 圖33A為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物A外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0452】 圖33B為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物B30外植植入物之當天的模擬的曲線。

【0453】 圖33C為繪製殘餘沃羅拉尼對比針對在第0天負載劑量之2種植入物及每240天投與之維持劑量之1種植入物的調配物C外植植入物之當天的模擬的曲線。

【符號說明】

【0454】

100: 插入物

105: 固體基質核心

110: 塗層

115: 遞送埠