

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94113987

A61K31/57(2006.01)

※申請日期：94 4 > 9

※IPC 分類：A61K9/22 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K47/54 (2006.01)

含類固醇之持續釋放型眼內植入物及相關方法

A61P27/02 (2006.01)

STEROID-CONTAINING SUSTAINED RELEASE INTRAOCULAR
IMPLANTS AND RELATED METHODS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐樂根公司

ALLERGAN, INC.

代表人：(中文/英文)

馬丁 阿 福耶特

VOET, MARTIN A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州歐文鎮郵箱19534號杜邦道2525號

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

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蓋連 T 黃
HUANG, GLENN T.
2. 希爾利 尼維吉利
NIVAGGIOLI, THIERRY
3. 龍 T 斯巴達
SPADA, LON T.
4. 杉本 博史
SUGIMOTO, HIROSHI
5. 溫蒂 M 布蘭達
BLANDA, WENDY M.
6. 詹姆士 N 張
CHANG, JAMES N.
7. 歐瑞斯特 歐萊尼克
OLEJNIK, OREST

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3.,5.-7.均美國 U.S.A.
- 4.日本 JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年04月30日；10/837,356

2. 美國；2005年04月29日；11/118,288

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於治療患者之眼之裝置及方法，且更具體言之本發明係關於眼內植入物，其長期提供治療劑釋放至該植入物被置放入之眼內。

類固醇，如皮質類固醇、氟輕鬆(1,4-孕二烯-6 α ,9 α -二氟-11 β ,16 α ,17,21-四醇-3,20-二酮16,17-縮丙酮化物)通常為局部、全身或眼周給藥(如注射)以治療眼色素層炎。所有三種傳遞方法均具有缺陷，例如，局部皮質類固醇不治療眼背面中之疾病，全身皮質類固醇通常與許多非吾人所樂見的副作用相關，且眼周注射有時可導致眼球穿孔、眼周纖維化及下垂症。

【先前技術】

可避免上述傳遞方法之缺陷之替代方法為使用持續釋放之藥物傳遞系統。在2000年，Jaffe等人報導使用經壓縮之塗以聚矽氧及聚乙醇醇之純氟輕鬆顆粒物作為氟欣諾隆持續傳遞裝置(Jaffe, G.J.等人, Journal of Ophthalmology and Vision Surgery, 第41卷, No. 11, October 2000)。他們獲取的2-mg裝置及15-mg裝置之釋放速率分別為 $1.9 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{天}$ (6個月)及 $2.2 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{天}$ (45天)。2-mg及15-mg裝置之持續釋放時間估計分別為2.7年及18.6年。美國專利第6,217,895及6,548,078號揭示用於傳遞皮質類固醇(如氟輕鬆)至眼之持續釋放型植入物。然而，由Control Delivery Systems(美國專利第6,217,895及6,548,078號之受讓人)製

造之氣輕鬆玻璃體內植入物僅為部分成功且導致白內障形成及眼內壓升高。

此外，已發現用於治療由各種視網膜疾病引起之非傳染性眼色素層炎及黃斑部水腫之丙炎松(KENALOG®)之玻璃體內注射為安全及有效的。

用於置放入眼內之額外的生物相容植入物已在許多專利中揭示，如美國專利第4,521,210；4,853,224；4,997,652；5,164,188；5,443,505；5,501,856；5,766,242；5,824,072；5,869,079；6,074,661；6,331,313；6,369,116；6,699,493及6,726,918號。

在美國申請案2004年10月14日申請之第10/966,764號；2005年1月19日申請之第11/039,192號；2004年7月12日申請之第60/587,092號中描述了其它玻璃體內治療方法。

提供眼可植入藥物傳遞系統(如眼內植入物)及使用該等能在持續或經控制之速率下釋放治療劑一段延長的時間段且其量引起很少或不引起消極副作用之系統之方法是有利的。

【發明內容】

本發明提供用於將藥物延長或持續釋放入眼內之新穎藥物傳遞系統及使用該等系統之方法(例如)以達成一或多種想要的治療效果。該藥物傳遞系統以可被置放入眼內之植入物或植入物元素形式存在。本發明系統及方法有利地提供釋放時間延長的一或多種治療劑。因此，其眼內已被置放該植入物之患者得到治療劑量之藥劑達長期或延長的一

段時間且不需要額外投藥該藥劑。例如，患者在接受植入物之後在一段相對長期的時間內(例如，大約至少約2個月(如約2個月及約6個月之間)或甚至約1年或約2年或更長)得到可用於眼穩定治療之含量幾乎穩定之治療活性劑。該等經延長之釋放時間便於獲得成功的治療結果。

如本文中所揭示之眼內植入物包含治療組份及與該治療組份相關之藥物持續釋放組份。根據本發明，該治療組份包含類固醇、大體上由類固醇組成或由類固醇組成。該藥物持續釋放組份為與該治療組份相關以將治療有效劑量之類固醇持續釋放入該植入物被置放於其中之眼內。在將該植入物置放入眼內之後該治療有效劑量之該類固醇被釋放入眼內達超過約2個月之一段時間。

在一實施例中，眼內植入物包含類固醇及生物可降解聚合物基質。該類固醇與生物可降解聚合物基質相關，該基質(如藉由降解)在有效促使治療有效劑量之該類固醇自該植入物被置放入眼部位置或眼部區域之時起自該植入物持續釋放達超過或長於約2個月之時間之速率下釋放藥物。該眼內植入物為生物可降解或生物可侵蝕且使得該類固醇持續釋放入眼內達延長的時間段，如超過2個月，例如約3個月或更長且長至約6個月或更長。

以上植入物之生物可降解聚合物組份可為生物可降解聚合物之混合物，其中該等生物可降解聚合物之至少一種為分子量低於40千道爾頓(kD)之聚乳酸或聚(丙交酯-共-乙交酯)聚合物。另外或其他，以上植入物可包含具有末端游離

酸基之第一生物可降解聚合物及具有末端游離酸基之不同的第二生物可降解聚合物。此外，以上植入物可包含不同生物可降解聚合物之混合物，各種生物可降解聚合物具有在約0.16分升/克(dl/g)至約0.24 dl/g範圍內之固有黏度。適當生物可降解聚合物之實例包括乳酸、乙醇酸之聚合物及其混合物。

在另一實施例中，眼內植入物包含一包含類固醇之治療組份及一覆蓋該治療組份之聚合外層。該聚合外層包括一或多個孔或開口或孔，該等孔有效促使液體通入該植入物，並使得該類固醇從該植入物通過而出。在該植入物之核或內部提供該治療組份，且該聚合外層覆蓋或塗布該核。該聚合外層可包括一或多種生物可降解部分。該植入物可提供經延長之類固醇釋放超過或長於約2個月，且超過約1年，且甚至超過約5年或約10年。

本文中所揭示之植入物之類固醇可為皮質類固醇、或有效治療眼部症狀之其它類固醇。適當類固醇之一實例為氟欣諾隆或氟輕鬆。適當類固醇之另一實例為曲安西龍或丙炎松。適當類固醇之另一實例為倍氯米松或二丙酸倍氯米松。此外，本發明之植入物之治療組份可包括一或多種額外及不同的可有效治療眼部症狀之治療劑。

可將植入物置放入眼部區域內以治療包括影響眼之前部區域或後部區域之症狀之多種眼部症狀。例如，該植入物可用於治療許多眼部症狀，包括(但不限於)黃斑症及視網膜退化、眼色素層炎、視網膜炎、脈絡膜炎、血管病症及滲

出性病、增生性病、傳染性病、遺傳性病、腫瘤、外傷及外科手術、視網膜裂縫或孔、及其類似物。

如本發明之套組可包含一或多種本發明之植入物及使用該等植入物之用法說明。例如，該等用法說明可解釋如何將該等植入物投藥至患者及可以該等植入物治療之症狀類型。

本文中所揭示之各個及每個特徵及兩個或兩個以上該等特徵之各個及每個組合被包括於本發明之範疇內，其限制條件為如此一組合中所包括之該等特徵並非相互矛盾。此外，任一特徵或特徵之組合不可特定地包括於本發明之任一實施例內。

本發明之額外態樣及優點，特定言之當與附圖及實例結合考慮時，陳述於以下說明書及申請專利範圍中。

【實施方式】

如本文所述，通過使用一或多種眼內植入物將治療劑經控制及持續投藥可改良治療不良眼部症狀。該等植入物包含一醫藥學上可接受之聚合組合物並被調配為在經延長的一段時間內釋放一或多種醫藥活性劑，如類固醇。該等植入物有效提供治療有效劑量之藥劑或藥劑直接作用於眼部區域以治療一或多種不良眼部症狀。因此，採用單次投藥，該等治療劑將在需要其之部位發揮作用且將保持經延長的一段時間，強於採用僅僅有限突發曝露於活性劑或藥劑使患者經受重複注射或(在自我投藥滴劑情況下)無效治療。

如本文中所揭示之眼內植入物包含治療組份及與該治療組份相關之藥物持續釋放組份。根據本發明，該治療組份包含類固醇、大體上由類固醇組成或由類固醇組成。該藥物持續釋放組份為與該治療組份相關以將治療有效劑量之類固醇持續釋放入該植入物被置放於其中之眼內。在將該植入物置放入眼內之後該治療有效劑量之該類固醇被釋放入眼內達超過約2個月之一段時間。

定義

為了此描述，我們使用本部分中所界定之以下術語，除非該詞之上下文表示不同含義。

如本文中所使用，"眼內植入物"係指結構、大小或其它構型被設計為置放於眼內之裝置或元件。眼內植入物通常為與眼之生理症狀生物相容且不會引起不利的副作用。眼內植入物可被置放於眼內而不會干擾眼之視力。

如本文中所使用，"治療組份"係指眼內植入物之一部分，其包含一或多種用於治療眼之醫學症狀之治療劑或物質。該治療組份可為眼內植入物之離散區，或其可均勻分散於整個植入物內。該治療組份之治療劑通常為眼科可接受，且以當該植入物被置放於眼內時不會引起不利反應之形式提供。

如本文中所使用，"藥物持續釋放組份"係指眼內植入物之一部分，其有效提供該植入物之治療劑之持續釋放。藥物釋放持續組份可為生物可降解聚合物基質，或其可為一覆蓋包含治療組份之該植入物之核區域之塗層。

如本文中所使用，"相關"意謂與之混合、分散於其中、與其偶合、覆蓋或環繞。就包含與生物可降解聚合物基質相關之治療組份之眼內植入物而言，"相關"特別排除可被提供於基質上或周圍之生物可降解聚合塗層。

如本文中所使用，"眼部區域"或"眼部位置"通常係指眼球之任意區域，包括眼之前部及後部區段，且其通常包括(但不限於)眼球中所發現之任意功能性(例如，用於視覺)或結構性組織、或部分或全部佈滿眼球之內部或外部之組織或細胞層。眼部區域中眼球區之特定實例包括前部腔室、後部腔室、玻璃體空腔、脈絡膜、脈絡膜上空間、結膜、結膜下空間、鞏膜外空間、角膜內空間、角膜外空間、鞏膜、睫狀環、外科手術誘導之無血管區域、黃斑及視網膜。

如本文中所使用，"眼部症狀"係影響或涉及眼或眼之一部分或區域之疾病、病症或症狀。一般說來，眼包括眼球及組成眼球之組織與流體、眼周肌肉(如斜肌與直肌)及部分眼球內部或毗鄰眼球之視神經。

前部眼部症狀為影響或涉及前部(即眼之前部)眼部區域或位置之疾病、病症或症狀，前部眼部區域或位置如眼周肌肉、眼瞼或位於晶狀體囊之後壁之前部之眼球組織或流體或睫毛肌肉。因此，前部眼部症狀主要影響或涉及結膜、角膜、前部腔室、虹膜、後部腔室(視網膜後但在晶狀體囊之後壁前)、晶狀體或晶狀體囊及使血管或神經分佈於前部眼部區域或位置之血管與神經。

因此，前部眼部症狀可包括如(例如)無晶狀體；假性無晶

狀體；散光；臉痙攣；白內障；結膜疾病；結膜炎；角膜疾病；角膜潰瘍；乾眼症候群；眼瞼疾病；淚器疾病；淚管障礙；近視；老花眼；瞳孔失調症；折射失調症及斜視之疾病、病症或症狀。青光眼亦可被認為係前部眼部症狀，因為青光眼治療之臨床目標為降低眼之前部腔室中之含水流體之壓力過高(即降低眼內壓)。

後部眼部症狀為主要影響或涉及後部眼部區域或位置之疾病、病症或症狀，後部眼部區域或位置如脈絡膜或鞏膜(在穿過晶狀體囊之後壁之平面之後部位置)、玻璃體、玻璃體腔室、視網膜、視神經(即視神經盤)及使血管或神經分佈於後部眼部區域或位置之血管與神經。

因此，後部眼部症狀可包括如(例如)急性黃斑神經視網膜病；貝才特氏病(Behcet's disease)；脈絡膜新血管生成；糖尿病性眼色素層炎；組織胞漿菌病；感染，如真菌或病毒引起之感染；黃斑變性，如急性黃斑變性、非滲出性與年齡相關之黃斑變性及滲出性與年齡相關之黃斑變性；水腫，如黃斑部水腫、囊樣黃斑部水腫及糖尿病性黃斑部水腫；多病竈脈絡膜炎；影響後部眼部位置或地點之眼部外傷；眼部腫瘤；視網膜失調症，如中央視網膜靜脈閉塞、糖尿病性視網膜病(包括增生性糖尿病性視網膜病)、增生性玻璃體視網膜病(PVR)、視網膜動脈閉塞症、視網膜分離、眼色素層炎視網膜症；交感性眼炎；福格特克雅那基-哈拉德(Vogt Koyanagi-Harada)(VKH)症候群；眼色素層擴散；由眼部雷射治療引起或受其影響之後部眼部症狀；由光力

學療法、激光凝固法引起或受其影響之後部眼部症狀，輻射視網膜病、視網膜上膜失調症、分支視網膜靜脈閉塞、前部缺血性視覺神經病、非視網膜病糖尿病性視網膜障礙、色素性視網膜炎及青光眼之疾病、病症或症狀。青光眼可被認為係後部眼部症狀，因為其治療目標為防止由於視網膜細胞或視神經細胞之損傷或損失而導致之視力損失或減少該種情況出現(即神經保護)。

術語"生物可降解"係指在活體內降解之一或多種聚合物，且其中一或多種聚合物之長期侵蝕與治療劑之釋放同時發生或在治療劑之釋放後隨即發生。具體言之，起經由聚合物溶脹釋放藥物作用之水凝膠如甲基纖維素特定不包括在術語"生物可降解"之內。術語"生物可降解"及"生物可侵蝕"為意義相同且在本文中可相互交換使用。生物可降解聚合物可為均聚物、共聚物或包含兩個以上不同聚合單體之聚合物。

如本文中所使用，術語"治療"係指減少或消退或防止眼部症狀、眼部損傷或傷害、或促進治癒受損傷或傷害之眼部組織。

如本文中所使用，術語"治療有效劑量"係指治療眼部症狀或減少或防止眼部損傷或傷害且不會對眼或眼部區域造成顯著負面或不利副作用所需要之藥劑含量或劑量。

已研究可在不同時間段內釋放藥物負載之眼內植入物。當插入眼(如眼之玻璃體)內時該等植入物提供治療劑量之類固醇達經延長的一段時間(例如，達約2個月或更長)。所

揭示之該等植入物可有效治療眼部症狀，如後部眼部症狀。

在本發明之一實施例中，眼內植入物包含生物可降解聚合物基質。該生物可降解聚合物基質為一種藥物持續釋放組份。該生物可降解聚合物基質可有效形成生物可降解眼內植入物。該生物可降解眼內植入物包含一與該生物可降解聚合物基質相關之類固醇。該基質在有效促使治療有效劑量之該類固醇自該植入物被置放入眼部區域或眼部位置(如眼之玻璃體)之時起持續釋放達超過約2個月之時間之速率下降解。

該植入物之類固醇可為皮質類固醇。在某些實施例中，該類固醇可為氟欣諾隆、曲安西龍或氟欣諾隆與曲安西龍之混合物。在某些實施例中，氟欣諾隆作為氟輕鬆被提供於該植入物中，且曲安西龍作為丙炎松被提供於該植入物中。丙炎松以商標KENALOG®公開有售。可用於本發明之植入物之另一類固醇為倍氯米松或二丙酸倍氯米松。因此，本發明之植入物可包含一或多種以下物質：氟欣諾隆、氟輕鬆、曲安西龍、丙炎松、倍氯米松或二丙酸倍氯米松。

類固醇可存在於微粒或粉末形式中且囊封於生物可降解聚合物基質中。通常，該等類固醇粒子具有小於約3000奈米之有效平均尺寸。在某些植入物中，該等粒子可具有約小於3000奈米之數量級之有效平均粒子尺寸。例如，該等粒子可具有小於約500奈米之有效平均粒子尺寸。在額外的植入物中，該等粒子可具有小於約400奈米之有效平均粒子尺寸，且在另一實施例中，具有小於約200奈米之有效平均

粒子尺寸。

該植入物之該類固醇較佳為約10重量%至90重量%的該植入物。更佳地，該類固醇為約50重量%至約80重量%的該植入物。在一較佳實施例中，該類固醇包含約50重量%的該植入物。在另一實施例中，該類固醇包含約70重量%的該植入物。

用於該植入物之適當聚合材料或組合物包括與眼相容(即生物相容)以致不會導致對眼之機能或生理之實質上的干擾之彼等材料。該等材料較佳為至少部分且更佳為幾乎全部為生物可降解或生物可侵蝕。

有用之聚合材料之實例包括(但不限於)自有機酯及有機醚衍生及/或包括有機酯及有機醚之該等材料，當其降解時形成生理上可接受之降解產物，包括單體。同樣，亦發現可使用自酸酐、醯胺、原酸酯及其類似物衍生及/或包括酸酐、醯胺、原酸酯及其類似物之聚合材料其本身或其與其它單體之組合。該等聚合材料可為加成或縮聚聚合物，有利的為縮聚聚合物。該等聚合材料可為交聯或非交聯，例如不超過輕度交聯，如低於約5%，或低於約1%的交聯聚合材料。大多數情況下，除碳及氫之外，該等聚合物將包括氧及氮之至少一種，有利的是氧。氧可作為含氧物，例如羥基或醚、羰基，例如非氧代羰基，如羧酸酯、及其類似物存在。氮可作為醯胺、氰基及胺基存在。描述用於經控制之藥物傳遞之封裝之Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, In: CRC Critical Reviews in

Therapeutic Drug Carrier Systems, 第1卷, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, 第39-90頁中所提出之聚合物可發現用於本發明之植入物中。

令人額外感興趣的是羥脂肪羧酸聚合物(均聚物或共聚物)及多醣。令人感興趣的聚酯包括D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸之聚合物、聚己內酯及其組合。通常,藉由使用L-乳酸鹽或D-乳酸鹽達成對聚合物或聚合材料之緩慢侵蝕,然而若使用乳酸鹽消旋體則侵蝕顯著加快。

有用之多醣中有(但不限於)例如海藻酸鈣及功能化纖維素,特定言之為具有水可溶、分子量為約5 kD至500 kD之特徵之羧甲基纖維素酯。

其它令人感興趣的聚合物包括(但不限於)生物相容且可為生物可降解及/或生物可侵蝕之聚乙醇醇、聚酯、聚醚及其組合。

用於本發明之聚合物或聚合材料之某些較佳特徵可包括生物相容性、與治療組份之相容性、容易使用該聚合物製造本發明之藥物傳遞系統、在生理環境中半衰期至少為約6小時,較佳為超過約1天、不會顯著增加玻璃體之黏度、及水不可溶性。

形成基質所包括之生物可降解聚合材料如人所願地經受酶解或水解不穩定性。水可溶聚合物可與水解或生物可降解不穩定交聯鍵交聯以提供有用的水不可溶聚合物。不論使用均聚物或共聚物、使用聚合物之混合物及不論該聚合物是否包括末端酸基,穩定程度可視單體之選擇而廣泛變

化。

植入物中所使用之聚合組合物之相對平均分子量對控制聚合物之生物降解及因此經延長之植入物之釋放曲線同樣重要。植入物中可包括不同分子量的相同或不同聚合組合物以調變釋放曲線。在某些植入物中，聚合物之相對平均分子量範圍為約9至約60 kD，通常為約10至約54 kD，更通常為約12至約45 kD，且最通常為小於約40 kD。

在某些植入物中，使用乙醇酸及乳酸之共聚物，其中生物降解速率由乙醇酸與乳酸之比率控制。最快降解之共聚物具有大約相同量的乙醇酸及乳酸。具有不等比率(乙醇酸及乳酸)之均聚物或共聚物更耐降解。乙醇酸與乳酸之比亦將影響植入物之易碎性，其中可撓性更強之植入物對於更大幾何形狀為理想的。聚乳酸聚乙醇酸(PLGA)共聚物中聚乳酸之百分比可為0-100%，較佳為約15-85%，更佳為約35-65%。在某些植入物中，使用50/50 PLGA共聚物。

眼內植入物之生物可降解聚合物基質可包含兩種或兩種以上生物可降解聚合物之混合物。例如，該植入物可包含第一生物可降解聚合物及不同的第二生物可降解聚合物之混合物。該等生物可降解聚合物之一或多種可具有末端酸基。在某些植入物中，基質包含具有末端酸基之第一生物可降解聚合物，及具有末端酸基之不同的第二生物可降解聚合物。該第一生物可降解聚合物可為聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。該第二生物可降解聚合物可為聚(D,L-丙交酯)。

藥物自可侵蝕聚合物釋放為幾種機制或機制組合之結

果。某些該等機制包括自植入物表面解吸附、溶解、經由水合聚合物之多孔通道擴散及侵蝕。侵蝕可為整體或表面或兩者之組合。如本文中所述，眼內植入物之基質可在有效促使治療有效劑量之類固醇在植入眼內後持續釋放超過3個月之速率下釋放藥物。在某些植入物中，治療劑量之類固醇在植入後釋放超過4個月。例如，植入物可包含氟欣諾隆，且該植入物之基質在有效促使治療有效劑量之氟欣諾隆在被置放入眼內後持續釋放約3個月之速率下降解。如另一實例，植入物可包含曲安西龍，且基質在有效促使治療有效劑量之曲安西龍持續釋放超過3個月(如約3個月至約6個月)之速率下釋放藥物。

自本發明之植入物釋放藥物亦可與該植入物中存在之藥物之量及該植入物之聚合物之性質，如聚合物分子量及乙醇酸與乳酸之比相關。在本發明之植入物之一實施例中，藥物(如類固醇)在第一速率下釋放第一時間段，其幾乎不依賴於聚合物性質，且藥物在第一時間段之後以第二速率釋放第二時間段之久，其依賴於植入物之聚合物性質。例如，植入物包含類固醇及聚合組份，主要由於類固醇溶解，該聚合組份自該植入物釋放類固醇達約30天之時間段，且30天之後主要由於聚合物性質而自該植入物釋放類固醇。

生物可降解眼內植入物之一實例包含與生物可降解聚合物基質相關之類固醇，該生物可降解聚合物基質包含不同生物可降解聚合物之混合物。該等生物可降解聚合物中之至少一種為具有小於40 kD分子量之聚丙交酯。如此一混合

物有效促使治療有效劑量之類固醇自植入物被置放入眼內之時起持續釋放達超過約2個月之時間段。在某些實施例中，聚丙交酯具有小於20 kD之分子量。在其它實施例中，聚丙交酯具有約10 kD之分子量。該聚丙交酯可為聚(D,L-丙交酯)，且該聚丙交酯可包括具有末端游離酸基之聚合物。在一特定實施例中，植入物之基質包含聚(丙交酯-共-乙交酯)及聚丙交酯之混合物。各種聚(丙交酯-共-乙交酯)及聚丙交酯可含有末端游離酸基。

生物可降解眼內植入物之另一實例包含與生物可降解聚合物基質相關之類固醇，該生物可降解聚合物基質包含不同生物可降解聚合物之混合物，各種生物可降解聚合物具有約0.16 dl/g至約0.24 dl/g之固有黏度。例如，該等生物可降解聚合物之一種可具有約0.2 dl/g之固有黏度。或者，該混合物可包含兩種不同的生物可降解聚合物，且各種生物可降解聚合物具有約0.2 dl/g之固有黏度。以上識別之固有黏度可在0.1%氯仿中在25°C下測定。

其它植入物可包括生物可降解聚合物之生物可降解聚合物基質，該等聚合物中之至少一種具有約0.25 dl/g至約0.35 dl/g之固有黏度。額外的植入物可包含生物可降解聚合物之混合物，其中各種聚合物具有約0.50 dl/g至約0.70 dl/g之固有黏度。

自包含生物可降解聚合物基質之眼內植入物釋放類固醇可包括起初突然釋放隨後類固醇釋放量逐漸增加，或該釋放可包括起初類固醇釋放延遲隨後釋放增加。當該植入物

幾乎完全降解時，已釋放之類固醇之百分數為約100。與現有植入物相比，本文中所揭示之植入物直至被置放入眼內約2個月之後才完全釋放，或釋放約100%的類固醇。因此，該等植入物顯示一累積釋放曲線，該曲線可具有比現有植入物更淺的斜率或更低的釋放速率，釋放時間更長。

在至少一實施例中，本發明之植入物將相對於含相同類固醇不含聚合組份之彈丸注射或液體注射而言毒性降低之量之類固醇釋放入眼內。例如，已報導單次或多次20 mg劑量的Kenalog 40導致實質上的視網膜變化，包括視網膜色素上皮中之變化。該等劑量在液體調配物中對提供持久療效係必要的。

與之相比，本發明之植入物可提供治療有效劑量之類固醇達持久的時間段且不需要如此大的劑量。因此，本發明之植入物可含有1 mg、2 mg、3 mg、4 mg或5 mg的類固醇，如丙炎松或氟輕鬆，該類固醇隨時間逐漸釋放而不會導致實質上的眼部毒性或其它與注射液體調配物中之20 mg類固醇相關之不利副作用。因此，在一實施例中，玻璃體內植入物包含丙炎松及與丙炎松相關之以玻璃體內植入物形式存在之生物可降解聚合物，該生物可降解聚合物釋放與相對於與將液體組合物中之丙炎松投藥相關之毒性而言毒性降低相關之量的丙炎松。

在植入物有效期間提供相對穩定的類固醇自植入物釋放速率可為理想的。例如，對於有效植入物而言類固醇釋放量為每日約0.01 μg 至約2 μg 可為理想的。然而，釋放速率

可視生物可降解聚合物基質之調配物變化增加或降低。此外，類固醇釋放曲線可包括一或多個線性部分及/或一或多個非線性部分。一旦植入物開始降解或侵蝕則較佳地釋放速率大於0。

植入物可為整體式的，即該(等)活性劑均勻分佈於整個聚合基質中，或為囊封的，其中活性劑之儲集層由聚合基質囊封。由於容易製造，整體式植入物通常比微囊型更受到青睞。然而，由微囊型、儲集層型植入物提供之更強的控制在某些情況中可具有優勢，其中藥物之治療劑量在短期內下降。此外，治療組份(包括類固醇)可以非均勻模式分佈於基質中。例如，植入物可包括相對於植入物之第二部分而言具有更高類固醇濃度之一部分。

在本發明之另一實施例中，眼內植入物包含一包括類固醇之治療組份及一包含一覆蓋該植入物之核區之塗層之藥物持續釋放組份。該治療組份提供於該核區中。聚合外層可能無法滲透至該治療組份及眼部流體。或者，該聚合外層起初可能無法滲透至該治療組份及眼部流體，但隨後由於該外層降解可變為能滲透至該治療組份或眼部流體。因此，該聚合外層可包含一種聚合物，如聚四氟乙烯、聚氟化乙烯丙烯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚矽氧或其混合物。

可理解上述植入物包括一或多種治療劑(如類固醇)之儲集層。在某些植入物中，該類固醇可為如上所述之皮質類固醇，如氟欣諾隆或曲安西龍。在美國專利第6,331,313號中描述包括治療劑之儲集層之植入物之一實例。

在某些植入物中，藥物持續釋放組份包含一覆蓋該治療組份之聚合外層，該外層包含複數個開口或孔，該治療組份可通過該等開口或孔自藥物傳遞系統通向該植入物之外部環境，如眼之眼部區域。該等孔可使液體進入植入物內部並使其中含有之治療劑溶解。治療劑自植入物釋放可受藥物在液體中之溶解度、孔之尺寸及孔之數量影響。在某些植入物中，孔尺寸及孔之數量在提供幾乎全部想要的植入物釋放特徵方面有效。因此，額外的賦形劑對於獲得想要的結果並非必要。然而，在其它植入物中，可提供該等賦形劑以進一步強化植入物之釋放特徵。

各種生物相容幾乎完全不能滲透之聚合組合物可用於製備植入物之外層。選擇聚合組合物所考慮之某些有關因素包括：聚合物與植入物之生物環境之相容性、藥物與聚合物之相容性、製造之簡便性、在生理環境中半衰期為至少幾天、玻璃體之黏度無顯著增加及所想要的藥物釋放速率。視該等特徵之相對重要性而定，可改動組合物。幾種該等聚合物及其製備方法為此項技術中眾所熟知。參見(例如)美國專利第4,304,765；4,668,506；4,959,217；4,144,317及5,824,074號，Encyclopedia of Polymer Science and Technology，第3卷，由Interscience Publishers, Inc., New York出版，最新版，及Handbook of Common Polymers，由Scott, J. R.及Roff, W. J.所著，由CRC Press, Cleveland, Ohio出版，最新版。

令人感興趣的聚合物可為均聚物、共聚物、直鏈、支鏈

或經交聯之衍生物。某些示範性聚合物包括：聚胺基甲酸酯或聚脲、經交聯之聚(乙酸乙烯酯)及其類似物、具有4至80%酯含量之乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，如乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、乙烯-己酸乙烯酯共聚物、乙烯-丙酸乙烯酯共聚物、乙烯-丁酸乙烯酯共聚物、乙烯-戊酸乙烯酯共聚物、乙烯-三甲基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-二乙基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-3-甲基丁酸乙烯酯共聚物、乙烯-3,3-二甲基丁酸乙烯酯共聚物及乙烯-苯甲酸乙烯酯共聚物、或其混合物。

額外實例包括如下聚合物：聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、經塑化之聚(氯化乙烯)、經塑化之聚(醯胺)、經塑化之耐綸、經塑化之軟耐綸、經塑化之聚(對苯二甲酸乙二酯)、天然橡膠、聚矽氧、聚(異戊二烯)、聚(異丁烯)、聚(丁二烯)、聚(乙烯)、聚(四氟乙烯)、聚(偏氯乙烯)、聚(丙烯腈)、經交聯之聚(乙烯吡咯啉酮)、氯化聚(乙烯)、聚(三氟氯乙烯)、聚(伸乙基氯三氟氯乙烯)、聚(四氟氯乙烯)、聚(伸乙基四氟氯乙烯)、聚(二伸苯基碳酸4,4'-亞異丙酯)、聚胺基甲酸酯、聚(全氟烷氧基)、聚(偏氯乙烯)、偏氯乙烯-丙烯腈共聚物、氯乙烯-反丁烯二酸二乙酯共聚物、聚矽氧、聚矽氧橡膠(醫藥級如Silastic® Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750或Dow Corning® MDX 4-4210 Medical Grade Elastomer)；及聚二甲基矽烷聚矽氧聚合物之經交聯之共聚物。

聚合物之某些另外實例包括：聚(二甲基矽氧烷)、乙烯-

丙烯橡膠、聚矽氧-碳酸酯共聚物、偏氯乙烯-氯乙烯共聚物、氯乙烯-丙烯腈共聚物、偏氯乙烯-丙烯腈共聚物、聚(烯烴)、聚(乙烯基-烯烴)、聚(苯乙烯)、聚(鹵-烯烴)、聚(乙烯基)如聚乙酸乙烯酯、經交聯之聚乙烯醇、經交聯之聚丁酸乙烯酯、乙烯丙烯酸乙酯共聚物、聚己基丙烯酸乙酯、聚氯乙烯、聚乙烯基縮醛、經塑化之乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、乙烯氯化乙烯共聚物、聚乙烯基酯、聚丁酸乙烯酯、聚乙烯基縮甲醛、聚(丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(氧化物)、聚(酯)、聚(醃胺)及聚(碳酸酯)，或其混合物。

在某些態樣中，具有帶有孔之外層塗層之植入物可為生物可降解的，其中該外層在藥物釋放所要持續期後降解。該等生物可降解聚合組合物可包含任一以上識別之生物可降解聚合物或其組合。在某些植入物中，聚合物為聚四氯乙烯，(商業上稱為Teflon®)、乙基乙烯醇或伸乙基乙酸乙酯。

含類固醇之植入物由於帶有構型設計為總面積小於植入物總表面積之1%之孔口因而通常顯示想要的釋放時間。大體上圓筒形之植入物具有第一端面、第二端面及在該第一端面與該第二端面之間之筒身部分。通常，本文中所揭示之植入物在該第一端面及第二端面處密封。在植入物之筒身部分中形成一或多個孔。該等孔通常具有至少約250 μm 且小於約500 μm 之直徑。例如，孔可具有約250 μm 、325 μm 、375 μm 或500 μm 之直徑。在其它植入物中可提供更小

的孔。通常，在植入物外層中提供2或3個孔。對於具有約7 mm至約10 mm長度之植入物，該等孔可被間隔分離約1 mm至約2 mm之距離。

在一含類固醇之植入物中，孔之總面積為植入物之總表面積之約0.311%。在另一含類固醇之植入物中，孔之總面積為植入物之總表面積之約0.9%。孔口或孔之面積可藉由下式測定：

$$\text{面積} = 3.1416 \times r^2$$

其中 r 係孔口半徑。可測定各個孔口之面積並將其相加以測定總孔口面積。管狀植入物之表面積可藉由下式測定：

$$\text{表面積} = 3.1416 \times \text{OD} \times \text{長度} + 2 \times 3.1416 r_{od}^2$$

其中OD為管狀植入物之橫截面之外徑，長度為管狀植入物之長度，及 r_{od} 為管狀植入物之橫截面之半徑。

在上述組態中，植入物能在低於2 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之濃度下釋放類固醇。某些植入物能在約0.5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之濃度下釋放類固醇。該等植入物能將治療有效劑量之類固醇提供至眼之眼部區域超過1年，如超過5年，且甚至約13年。

在美國專利第6,331,313號中揭示所用材料之實例及製造該等植入物之方法。概括地說，在一含有一治療劑之核周圍形成一塗層。該核可包括與生物可降解聚合物基質相關之治療劑，或該核可藉由填充一預成型塗層(如一管)而形成。

治療劑可作為乾粉、粒子、顆粒或作為壓縮固體被沈積於一預成型塗層中。治療劑亦可存在於溶液中。此外，核

可包含生物可降解聚合物基質與治療劑之混合物，如如上所述含基質之植入物。基質中所用之聚合物及治療劑為與身體組織及體液生物相容且可為生物可降解或幾乎不溶於體液中。任意上述生物相容聚合物組合物可用於製備基質。聚合物在核中之量為約0重量%至80重量%。該等聚合物可市售且製造聚合物基質之方法為此項技術中所熟知。參見(例如)美國專利第5,882,682號。

生物相容、幾乎不能滲透之外層可藉由以上述聚合組合物塗布核而獲得。可使用有機溶劑塗覆該塗層，且該等溶劑隨後可自該塗層真空脫離以留下一干塗層。在約10至約80重量百分比之濃度下之聚合物在適當溫度(例如對於聚乳酸聚合物而言為60°C至90°C)下溶解或懸浮於有機溶劑中。所得混合物可被切割、成模、射出成形、擠壓、或倒或噴至一預成型核上成為用於植入之任意形狀或尺寸。噴射可在一旋轉盤塗布機中或在一流化床塗布機中完成直至達成所想要的塗層厚度。

或者，核可被浸漬塗布或熔融塗布。此類塗布尤其適用於蠟或油。在另一實施例中，核可被壓縮塗布，其中一適當聚合組合物可被壓至一預成型核上。在另一態樣中，為提高不能滲透塗層對核之黏著性在塗覆該不能滲透塗層之前將黏著塗層如蟲膠或聚苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)塗覆於該核上。該等技術為此項技術中所熟知。參見(例如)Handbook of Common Polymers，由J. R. Scott及W. J. Roff所著，Section 64, (1971)由CRC Press, Cleveland, Ohio

出版。

當外層被射出成形或擠壓成所想要的形狀時，隨後可以治療劑組合物將由外層形成之空腔填滿。隨後，以一端蓋將端面密封。該裝置中至少鑽有一個孔。視情況在壁上鑽一孔或預成型於壁中，或在使用時以一斷開或切開或類似之斷片將孔密封。

或者，無核裝置可藉由(例如)將該裝置浸入一含治療劑之溶液中達足以將該治療劑吸收之時間而裝有該治療劑。該裝置可配備有一中空纖維且可將該治療劑直接裝入該纖維中且隨後密封該裝置。可隨後將該填滿治療劑之裝置乾燥或部分乾燥用於儲存直至使用，因此該治療劑之活性不會損失。此方法可發現特殊應用，因為所選治療劑之活性易受曝露於溶劑、熱或習知之溶劑蒸發、模製、擠壓之其它態樣或上述其它方法影響。

可使用此項技術中已知之任意技術形成孔。例如，可使用一針或其它形式的製孔工具如一機械鑽孔或一雷射製造孔以移除該裝置之不能滲透部分之一部分。或者，可將一特殊設計之沖頭併入壓縮設備中以在密封點穿透該不能滲透部分。

該等孔可藉由使用一機械或基於雷射之製程鑽孔適當尺寸的孔通過該裝置壁而製造。在某些植入物中，使用一數位式雷射標記系統鑽孔該等孔。該系統允許一系列縫隙被同時鑽孔於劑型之兩面且速度適於劑型產生。該製程使用一數位式雷射標記系統(例如DigiMark™可變標記系統，購自

Directed Energy, Inc.)以在實際上適於劑型產生之速率下產生無數的孔通過劑型之表面或塗層。

該雷射鑽孔製程中所包含之步驟如下：將一數位式雷射標記系統聚焦於一雷射台；將劑型移至該數位式雷射標記系統之該雷射臺上，該數位式雷射標記系統經脈衝加壓於彼等需要沿一線性陣列將該等所想要的縫隙鑽孔於該劑型上之雷射管，該劑型向前移動至該雷射台且當需要再次產生一線性陣列的縫隙時該數位式雷射標記系統再次脈衝；隨後將該劑型自該雷射台移除。

美國專利第3,845,770；3,916,899；4,063,064及4,008,864號中揭示孔及用於形成孔之設備。美國專利第4,200,098及4,285,987號揭示藉由瀝濾而形成之孔。美國專利第4,063,064號及美國專利第4,088,864號描述配備有用於定向裝置之光波長度偵測系統之雷射鑽孔機器。

對於以一根針投藥而言本文中所揭示之眼內植入物具有約5 μm 至約10 mm之間或約10 μm 至約1 mm之間之尺寸，對於藉由外科植入投藥而言，該眼內植入物具有超過1 mm或超過2 mm如3 mm或高至10 mm之尺寸。對於以針注射之植入物而言，該等植入物可具有任意適當之長度，只要該植入物之直徑允許該植入物移動通過一根針即可。例如，具有約6 mm至約7 mm之長度之植入物可被注射入眼內。以一根針形式投藥之植入物應具有小於該針內徑之直徑。在某些植入物中，直徑為小於約500 μm 。人之玻璃體腔室能容納幾何形狀可變、具有(例如)1至10 mm長度之相對大的植

入物。該植入物可為一具有約2 mm × 0.75 mm直徑之尺寸之圓筒形顆粒物(例如桿)。或該植入物可為一具有約7 mm至約10 mm之長度及約0.75 mm至約1.5 mm之直徑之圓筒形顆粒物。

該等植入物亦可具有至少一定程度可撓性以便於該植入物插入眼內(如玻璃體內)及該植入物之適應性。該植入物之總重量通常為約250-5000 μg，更佳為約500-1000 μg。例如，一植入物可為約500 μg或約1000 μg。對於非人類個體而言，該(等)植入物之尺寸及總重量可為更大或更小，其視個體類型而定。例如，人具有之玻璃體體積為約3.8 ml，與之相比馬為約30 ml，及象為約60-100 ml。可將用於人之植入物之尺寸相應地放大或縮小用於其它動物，例如，放大約8倍用於馬之植入物，或放大約(例如)26倍用於象之植入物。

因此，可製造該等植入物，其中心可具有一種材料且其表面可具有一或多層相同組合物或不同組合物，其中該等層可為經交聯或具有不同分子量、不同密度或孔隙率或其類似情況。例如，若需要快速釋放一藥物之初始彈丸，該中心可為以聚乳酸鹽-聚羥乙酸鹽共聚物塗布之聚乳酸鹽，以增加初始降解速率。或者，該中心可為以聚乳酸鹽塗布之聚乙烯醇，因此由於聚乳酸鹽外部降解，該中心將溶解且被快速洗出眼外。

該等植入物，特定言之為具有與生物可降解聚合物基質相關之類固醇之植入物可具有任意幾何形狀，包括纖維、

薄片、薄膜、微球、球、圓盤、斑及其類似形狀。植入物尺寸之上限將由諸如植入物之耐受性、插入之尺寸限制、操作之簡便性等之因素判定。若使用薄片或薄膜，則該等薄片或薄膜之範圍至少為約0.5 mm × 0.5 mm，通常為約3-10 mm × 5-10 mm且厚度為約0.1-1.0 mm以便於操縱。若使用纖維，則該纖維直徑通常為在約0.05至3 mm之範圍內且該纖維長度通常為在約0.5-10 mm之範圍內。與其它形狀粒子體積相比，球之直徑可在約0.5 μm至4 mm之範圍內。

植入物之尺寸及形狀亦可用於控制釋放速率、治療時期及植入位置之藥物濃度。較大的植入物將傳遞約較大的劑量，但是視表面積與質量之比而定可具有較小的釋放速率。選擇植入物之特定尺寸及幾何形狀以適合植入位置。

類固醇、聚合物及任意其它調節劑之比率可藉由調配不同比率之幾種植入物而根據經驗判定。一種USP核准之用於溶解或釋放測試之方法可用於量測釋放速率(USP 23; NF 18 (1995) 第1790-1798頁)。例如，使用無窮遞減方法，將一經稱重之植入物樣品加入一經量測體積之在水中含0.9% NaCl之溶液中，其中該溶液體積在釋放量小於飽和之5%之後將等於該藥物濃度。將混合物保溫於37°C且緩慢攪拌以保持該植入物處於懸浮液中。可藉由此項技術中已知之各種方法，如分光光度法、HPLC、質譜等觀察作為時間之函數的經溶解之藥物之外觀，直至吸收變為穩定或直至超過90%的藥物被釋放。

除本文中所揭示之眼內植入物中所包括之該(等)類固醇

外，該等眼內植入物亦可包括一或多種額外的眼科可接受之治療劑。例如，植入物可包括一或多種抗組織胺、一或多種抗生素、一或多種 β 阻斷劑、一或多種不同皮質類固醇、一或多種抗腫瘤劑、一或多種免疫抑制劑、一或多種抗病毒劑、一或多種抗氧化劑及其混合物。

可發現用於本發明之系統中之藥劑或治療劑包括(但不限於)美國專利第4,474,451號，第4-6行及第4,327,725號，第7-8行中所揭示之彼等藥劑或治療劑。

抗組織胺之實例包括(且不限於)羅拉德汀(loradatine)、羥嗪、苯海拉明(diphenhydramine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、溴芬尼拉明(brompheniramine)、賽庚啉(cyproheptadine)、特非那定(terfenadine)、氯馬斯汀(clemastine)、曲普利啉(triprolidine)、卡比沙明(carbinoxamine)、二苯拉林(diphenylpyraline)、苯節胺(phenindamine)、阿紮他定(azatadine)、曲吡那明(tripelennamine)、右氯苯那明(dexchlorpheniramine)、右溴苯那明(dexbrompheniramine)、甲地嗪(methdilazine)及曲普拉嗪抗敏安(trimprazine doxylamine)、芬尼拉明(pheniramine)、吡拉明(pyrilamine)、切歐利嗪(chiorcyclizine)、宋齊拉明(thonzylamine)及其衍生物。

抗生素之實例包括(但不限於)頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢匹林(cephapirin)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢(cefutoxime)、

頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢他定(ceftazidime)、賜福力欣(cephalexin)、先鋒黴素(cephalothin)、頭孢羥唑(cefamandole)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢呋辛(cefuroxime)、氨苄西林(ampicillin)、阿莫西林(amoxicillin)、環己西林(cyclacillin)、氨苄西林(ampicillin)、青黴素G(penicillin G)、青黴素V鉀(penicillin V potassium)、哌拉西林(piperacillin)、苯唑西林(oxacillin)、巴氨西林(bacampicillin)、氯唑西林(cloxacillin)、替卡西林(ticarcillin)、阿洛西林(azlocillin)、羧苄西林(carbenicillin)、二甲氧苯青黴素(methicillin)、萘夫西林(nafcillin)、紅黴素(erythromycin)、四環素(tetracycline)、強力黴素(doxycycline)、二甲胺四環素(minocycline)、氮曲南(aztreonam)、氯黴素(chloramphenicol)、鹽酸環丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride)、氯林可黴素(clindamycin)、甲硝噻唑(metronidazole)、慶大黴素(gentamicin)、林肯黴素(lincomycin)、托普黴素(tobramycin)、萬古黴素(vancomycin)、硫酸多黏菌素B(polymyxin B sulfate)、黏菌素甲烷磺酸鹽(colistimethate)、黏菌素(colistin)、阿奇黴素(azithromycin)、奧格門汀(augmentin)、硫甲噁唑(sulfamethoxazole)、三甲氧苄二氮嘧啶(trimethoprim)及其衍生物。

β 阻斷劑之實例包括醋丁洛爾(acebutolol)、阿廷諾(atenolol)、拉貝洛爾(labetalol)、美托洛爾(metoprolol)、普萘洛爾(propranolol)、替莫洛爾(timolol)及其衍生物。

其它皮質類固醇之實例包括可的松(cortisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氟米龍(fluometholone)、地塞米松(dexamethasone)、甲羥松(medrysone)、氯替潑諾(loteprednol)、氟紫可特(fluzacort)、氫化可的松(hydrocortisone)、潑尼松(prednisone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、六丙炎松(riamcinolone hexacetonide)、乙酸帕拉米松(paramethasone acetate)、二氟拉松(diflorasone)、乙酸氟輕鬆(fluocinonide)及其衍生物及其混合物。

抗腫瘤劑之實例包括艾黴素(adriamycin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、放射菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、迪諾比星(duanorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、絲裂黴素(mitomycin)、甲胺喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶(flurouracil)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、甲基-CCNU、順鉑(cisplatin)、足葉乙甙(etoposide)、干擾素、喜樹鹼(camptothecin)及其衍生物、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、紫杉醇鹼(taxol)及其衍生物、紫杉德(taxotere)及其衍生物、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、他莫西芬

(tamoxifen)、依託泊苷(etoposide)、哌泊舒凡(piposulfan)、環磷醯胺及氟他胺及其衍生物。

免疫抑制劑之實例包括環孢菌素(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、他克莫司(tacrolimus)及其衍生物。

抗病毒劑之實例包括 γ -干擾素、齊多夫定(zidovudine)、鹽酸三環癸胺(amantadine hydrochloride)、病毒唑(ribavirin)、阿昔洛韋(acyclovir)、法昔洛韋(valciclovir)、雙脫氧胞苷(dideoxycytidine)、麟甲酸(phosphonoformic acid)、更昔洛韋(ganciclovir)及其衍生物。

抗氧化劑之實例包括抗壞血酸、 α -生育酚、甘露糖醇、還原麩胱甘肽、各種類胡蘿蔔素、半胱胺酸、尿酸、牛磺酸、酪胺酸、超氧化物歧化酶、葉黃素、玉米黃質、隱黃素、蝦青素、番茄紅素、N-乙醯基-半胱胺酸、肌肽、 γ -穀胺醯基半胱胺酸、槲皮素、乳鐵傳遞蛋白、二氫硫辛酸、檸檬酸酯、銀杏葉提取物、茶兒茶酚、越桔提取物、維他命E或維他命E酯、棕櫚酸視黃酯及其衍生物。

其它治療劑包括角鯊胺、碳酸酐酶抑制劑、 α -激動劑、前列醯胺、前列腺素、抗寄生物藥物、抗黴菌藥物及其衍生物。

植入物中所使用之該(等)活性劑之量(單獨或組合)將視所需要之有效劑量及所想要的自該植入物釋放之速率而廣泛變化。通常劑量為至少約1重量%的該植入物，更通常為至少約10重量%的該植入物，且通常為不超過約80重量%的該植入物，更通常為不超過約40重量%的該植入物。

除治療組份外，本文中所揭示之眼內植入物可包括有效劑量的緩衝劑、防腐劑及其類似物。適當之水溶性緩衝劑包括(但不限於)鹼及鹼土碳酸鹽、磷酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、硼酸鹽、乙酸鹽、琥珀酸鹽及其類似物，如磷酸鈉、檸檬酸鈉、硼酸鈉、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉及其類似物。該等緩衝劑有利地以足以保持系統之pH值在約2至約9之間且較佳為約4至約8之間之量存在。同樣該緩衝劑可多達總植入物的約5重量%。適當之水溶性防腐劑包括亞硫酸氫鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、抗壞血酸、氯化苯甲烴銨、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞酯、硼酸苯汞酯、硝酸苯汞酯、對氧苯甲酸酯、對氧苯甲酸甲酯、聚乙烯醇、苄基醇、苯基乙醇及其類似物及其混合物。該等防腐劑可以0.001至約5重量%且較佳為0.01至約2重量%之量存在。

在某些情況中可利用使用相同或不同藥劑之植入物之混合物。採用此方式獲得釋放曲線之混合，單次投藥給出兩相或三相釋放，其中釋放模式可大大改變。

此外，植入物中可包括釋放調節劑，如美國專利第5,869,079號中所描述之彼等調節劑。所使用之釋放調節劑之量將視所要釋放曲線、調節劑之活性及在缺乏調節劑時糖皮質激素之釋放曲線而定。植入物中亦可包括電解質，如氯化鈉及氯化鉀。若緩衝劑或增強劑為親水性，則其亦可用作釋放促進劑。親水性添加劑經由使環繞藥物粒子之材料溶解更快用以增加釋放速率，其增加曝露之藥物之表面積，因此增加藥物生物侵蝕速率。類似地，疏水性緩衝

劑或增強劑溶解更慢，減慢藥物粒子之曝露，且因此減慢藥物的生物侵蝕速率。

各種技術可用於生產本文中所述之植入物。有用之技術包括(但非必須限於)溶劑蒸發法、相分離法、介面法、制模法、射出成形法、擠壓法、共擠壓法、切壓法、刀模切割法、熱壓縮法、其組合及其類似方法。

美國專利第4,997,652號中討論特定方法。擠壓法可用以避免在製造中需要溶劑。當使用擠壓法時，選擇聚合物及藥物以使其在製造所需之溫度(通常為至少約85°C)下穩定。擠壓法使用約25°C至約150°C、更佳為約65°C至約130°C之溫度。可藉由將溫度升至約60°C至約150°C用於藥物/聚合物混合，如約130°C，混合約0至1小時、0至30分鐘或5-15分鐘之一段時間而產生植入物。例如一段時間可為約10分鐘，較佳為約0至5分鐘。隨後在約60°C至約130°C(如約75°C)之溫度下擠壓植入物。

此外，可將植入物共擠壓因此在該植入物製造過程期間形成一覆蓋核區域之塗層。

壓縮方法可用於製造植入物，且通常得到比擠壓法釋放速率更快之植入物。壓縮法可使用約50-150 psi，更佳為約70-80 psi，甚至更佳為約76 psi之壓力，且使用約0°C至約115°C，更佳為約25°C之溫度。

可藉由大量方法包括在鞏膜中造成2-3 mm切口後藉由鑷子或藉由套針置放而將本發明之植入物插入眼內(例如眼之玻璃體腔室)。該置放方法可影響治療組份或藥物釋放動

力學。例如，以套針傳遞植入物可導致該植入物在玻璃體內置放比藉由鑷子置放更深，其可導致該植入物更接近於玻璃體之邊緣。植入物之位置可影響環繞該元件之治療組份或藥物之濃度梯度，且因此影響釋放速率(例如元件置放越接近於玻璃體之邊緣可導致釋放速率越慢)。

在該等疾病/症狀中，可根據本發明治療或處理之疾病/症狀包括(但不限於)以下：

黃斑症/視網膜退化變性：非滲出性年齡相關之黃斑變性(ARMD)、滲出性與年齡相關之黃斑變性(ARMD)、脈絡膜新血管生成、糖尿病性視網膜病、急性黃斑神經視網膜病、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、囊樣黃斑部水腫、糖尿病性黃斑部水腫。

眼色素層炎/視網膜炎/脈絡膜炎：急性多病竈盾鱗狀色素上皮炎、貝才特氏病(Behcet's Disease)、烏彈視網膜脈絡膜炎、傳染病(梅毒、萊姆病、肺結核、弓形體病)、睫狀環炎(Pars Planitis)、多病竈脈絡膜炎、多發性短暫白點症候群(MEWDS)、眼部肉狀瘤病、後部鞏膜炎、匐行脈絡膜炎、亞視網膜纖維化及眼色素層炎症候群、福格特-克雅那基-哈拉德(Vogt-Koyanagi-Harada)症候群。

血管疾病/滲出性疾病：視網膜動脈閉塞症、中央視網膜靜脈閉塞、分散性血管內凝聚症、分支視網膜靜脈閉塞、高血壓基底變化、眼部缺血性症候群、視網膜動脈微動脈瘤、扣茲症(Coat's Disease)、視網膜側毛細管擴張、半視網膜靜脈閉塞、視神經乳頭狀靜脈炎、中央視網膜動脈閉

塞、分支視網膜動脈閉塞、頸動脈症(CAD)、霜覆蓋狀分支脈管炎、鐮狀細胞性視網膜病變及其它血紅蛋白病、類血管紋症、家族性滲出性玻璃體視網膜病、易拉斯症(Eales Disease)。

外傷/外科：交感神經性眼炎、眼色素層炎視網膜症、視網膜分離、外傷、雷射、PDT、激光凝固法、外科手術期間之低灌注、輻射性視網膜病、骨髓移植視網膜病。

增生性病變：增生性玻璃體視網膜病及視網膜上膜病、增生性糖尿病性視網膜病。

傳染性病變：眼部組織胞漿菌病、眼部弓蛔線蟲病、假性眼部組織胞漿菌病症候群(POHS)、眼內炎、弓形體病、HIV感染相關視網膜病、HIV感染相關脈絡膜病、HIV感染相關眼色素層炎、病毒性視網膜炎、急性視網膜壞死、進行性外部視網膜壞死、真菌性視網膜病、眼部梅毒、眼部肺結核、單向擴散性亞急性神經視網膜炎、蠅蛆病。

遺傳性病變：色素性視網膜炎、視網膜萎縮症相關全身性病變、先天性固定夜盲症、視錐細胞萎縮症、斯達加氏病(Stargardt's Disease)及黃色斑眼底、貝斯特氏病(Best's Disease)、視網膜色素上皮圖案萎縮症、X聯視網膜分層剝離、索斯比氏基底萎縮症(Sorsby's Fundus Dystrophy)、良性同心黃斑症、畢替氏晶狀體萎縮症(Bietti's Crystalline Dystrophy)、彈力纖維性假黃瘤。

視網膜裂縫/孔：視網膜分離、黃斑孔、巨大視網膜裂縫。

腫瘤：腫瘤相關視網膜病、RPE先天性肥大、後部眼色

素層黑色素瘤、脈絡膜血管瘤、脈絡膜骨瘤、脈絡膜轉移瘤、視網膜及視網膜色素上皮之組合錯構瘤、眼癌、眼部基底之血管增生性腫瘤、視網膜星形細胞瘤、眼內淋巴腫瘤。

各種各樣的：點狀內部脈絡膜炎、急性後部多病竈盾鱗狀色素上皮炎、近視視網膜變性、急性視網膜色素上皮炎及類似病症。

在一實施例中，將一植入物(如本文中所揭示之植入物)投藥至人或動物病患，且較佳為活人或動物病患之眼之後部區段。在至少一實施例中，不進入眼之亞視網膜空間將一植入物投藥。例如，一治療患者之方法可包括將植入物直接置放入眼之後部腔室。在其它實施例中，一治療患者之方法可包含藉由玻璃體內注射、結膜下注射、眼球筋膜腔下注射、眼球後注射及上脈絡膜注射中之至少一種將一植入物投藥至患者。

在至少一實施例中，一治療後部眼部症狀之方法包含藉由玻璃體內注射、結膜下注射、眼球筋膜腔下注射、眼球後注射及上脈絡膜注射中之至少一種將如本文中所揭示之含有一或多種類固醇之一或多種植入物投藥至患者。一包括一適當尺寸之針，例如，一22口徑針、一27口徑針或一30口徑針之注射器裝置可有效用於將組合物注射至人或動物之眼之後部區段。由於類固醇自植入物釋放延長因此通常不需要多次注射。

本發明之植入物對需要眼部治療之患者提供延長治療。

如本文中所討論，本發明之植入物在置放入患者之眼之玻璃體內之後可釋放類固醇至少約2個月。在某些植入物中，可釋放類固醇及/或其它治療劑至少約1年，例如約3年。在其它植入物中，可釋放治療有效劑量之類固醇超過3年，如約5年。

在本發明之另一態樣中，提供用於治療眼之眼部症狀之套組，其包含： a)一包含延長釋放型植入物之容器，該植入物包含一包括類固醇，如氟欣諾隆或曲安西龍之治療組份及藥物持續釋放組份；及 b)用法說明。用法說明可包括如何操作該等植入物、如何將該等植入物插入眼部區域之步驟及期望從使用該等植入物得到什麼結果。

考慮到本文中所揭示之內容，生物可降解眼內植入物之實施例包含類固醇，如丙炎松、氟輕鬆、地塞米松及其類似物，以及生物可降解聚合組份，且幾乎不含聚乙烯醇。該植入物可用於治療眼色素層炎(包括非傳染性眼色素層炎)及其它眼部症狀，包括黃斑部水腫、年齡相關黃斑變性及本文中所述之病症。有利的是可將該等植入物置放入患者眼中之玻璃體內，且可提供一或多種治療有效效果且相對產生很少或幾乎不產生副作用。例如，可自植入物釋放類固醇，如氟輕鬆，且未引起患者白內障、玻璃體出血、視網膜新血管生成及/或眼部壓力過高。

在另一實施例中，植入物可包含類固醇，如氟輕鬆，且該植入物可具有一除錠劑之外之形式。例如，該植入物可以棒、球及類似形式存在。在某些植入物中，植入物可為

一與壓縮錠劑相類似之經擠壓元件。該植入物可包括一將該植入物有效保留在一眼內之固定位置內之黏著組份。例如，某些植入物，如非錠劑植入物，可包括一聚乙烯醇縫合線。其它植入物(包括壓縮錠劑)可包括一不含聚乙烯醇之黏著組份。例如，可使用一水凝膠材料將植入物黏附於患者之眼內。

在另一實施例中，一植入物可包含類固醇，如氟輕鬆或丙炎松，及一降眼內壓劑，如 α -2腎上腺素促效劑。該等植入物可特定用於預防與類固醇自眼內植入物釋放相關之眼內壓升高。

在另一實施例中，一含類固醇之眼內錠劑可包含覆蓋該錠劑體之聚乙烯醇塗層，且幾乎不含聚矽氧組份。有用塗層之某些實例包括上述彼等塗層。

實例

以下非限制性實例提供一般技術者及特定較佳藥物傳遞系統、製造該等系統之方法及治療本發明之範疇內之症狀之方法。以下實例並非用以限制本發明之範疇。

實例 1

含氟欣諾隆及生物可降解聚合物基質之植入物之製造與測試

使氟輕鬆與一聚合物在一不銹鋼研鉢中混合並使用設置為96 RPM之渦流震盪器使其混合15分鐘。將氟欣諾隆與聚合物之粉末從該鋼研鉢壁刮下且隨後再次混合額外的15分鐘。將該粉末摻合物在110°C至160°C範圍內之溫度下加

熱，視所使用之聚合物而定，共加熱30分鐘形成一聚合物/藥物熔融物。將該熔融物顆粒化，隨後裝入機筒並擠壓成細絲，且最後將該等細絲切成約0.5 mg或約1 mg大小之植入物。該等植入物具有約450 μg 至約550 μg ，或約900 μg 至約1100 μg 範圍之重量。該等1 mg大小之植入物具有約2 mm之長度及約0.72 mm之直徑。

將各種植入物置放入一裝有10 ml 0.9%鹽水之20 ml螺帽瓶內。將該等瓶置放入一37°C下之震盪水浴中。在第1、4、7天移除9 ml等分試樣並以相等體積的新鮮介質置換且從此以後每週一次。對反覆進行6次之各批植入物進行體外釋放測試。

藉由由一Waters 2690分離模組(或2696)及Waters 2996光電二極體陣列偵測器組成之HPLC進行藥物分析。一Varian Microsorb-MV™ 100 Å C18柱用於分離並將該偵測器設置為254 nm。流動相為(50:50)乙腈/0.005 M乙酸鈉(pH值=4.0)。流動速率為1.00 ml/分鐘且總運行時間為6分鐘。藉由計算在給定體積介質中藥物隨時間釋放的量判定釋放速率且採用 $\mu\text{g}/\text{天}$ 表示。

製備總計20種氟輕鬆調配物，如表1中所示。所使用之聚合物為Boehringer Ingelheim Resomers RG755、RG503、R202H、RG502H及RG502。固有黏度分別為約0.6、0.4、0.2、0.2及0.2 dl/g。平均分子量分別為40000、28300、6500、8400及11400道爾頓。

表1. 氟輕鬆調配物

調配物	標號	FA (w/w)	聚合物	I.V. (dl/g)	Melt T	Extru T (core)	Nozzle	DDS Size
1	453-98A	40%	RG755	0.6	160 °C	122 °C	380 µm	0.5 mg
2	453-98B	40%	RG755	0.6	160 °C	122 °C	720 µm	0.5 mg
3	453-99	20%	RG755	0.6	160 °C	116 °C	720 µm	1 mg
4	453-100	40%	RG503	0.4	150 °C	116 °C	720 µm	0.5 mg
5	453-101	20%	RG503	0.4	150 °C	106 °C	720 µm	1 mg
6	453-116	40%	R202H	0.2	110 °C	90 °C	720 µm	0.5 mg
7	453-117	40%	RG752	0.2	110 °C	90 °C	720 µm	0.5 mg
8	453-118	40%	RG502H	0.2	110 °C	84 °C	720 µm	0.5 mg
9	453-119	40%	RG502	0.2	110 °C	92 °C	720 µm	0.5 mg
10	453-120	40%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	85 °C	720 µm	0.5 mg
11	453-121	40%	(1:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	83 °C	720 µm	0.5 mg
12	453-128	60%	(3:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	95 °C	720 µm	0.5 mg
13	453-129	60%	(3:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	101 °C	720 µm	0.5 mg
14	453-130	60%	(3:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	101 °C	720 µm	0.5 mg
15	453-131	60%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	101 °C	720 µm	0.5 mg
16	453-137	40%	(1:2) RG502H / R202H	0.2	110 °C	88 °C	720 µm	1 mg
17	453-138	40%	(1:2) RG502H / RG752	0.2	110 °C	85 °C	720 µm	1 mg
18	453-139	40%	(1:2) RG502H / RG502	0.2	120 °C	85 °C	720 µm	1 mg
19	453-140	40%	(1:2) RG502H / RG503	n.a.	120 °C	99 °C	720 µm	1 mg
20	453-141	40%	(1:2) RG502H / RG755	n.a.	120 °C	99 °C	720 µm	1 mg

FA = 氟輕鬆

I.V. = 固有黏度

Melt T = 熔融溫度

Extru T = 擠壓溫度

Nozzle = 噴嘴直徑(µm)

DDS size = 藥物傳遞系統大小(即個體植入物之重量)

在所製備之20種調配物中，篩選出16種用於釋放測試(調配物# 1-11及16-20)。最初，釋放介質為10 mL磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，在各個時間點置換1 mL，但在長至3週內幾乎未觀察到釋放。隨後將釋放介質改為PBS，每次置換9 mL，但釋放不一致且具有不可接受之高標準差。最後，將釋放介質變為0.9%鹽水，在各個時間點置換9 mL。釋放曲線如圖1及圖2中所示。

大多數氟輕鬆調配物在約2-3個月內釋放出全部藥物載

合物之粉末從該鋼研鉢壁刮下且隨後再次混合額外的15分鐘。將該粉末摻合物在110°C至160°C範圍內之溫度下加熱，視所使用之聚合物而定，共加熱30分鐘形成一聚合物/藥物熔融物。將該熔融物顆粒化，隨後裝入機筒並擠壓成細絲，且最後將該等細絲切成約0.5 mg或約1 mg大小之植入物。該等植入物具有約450 µg至約550 µg，或約900 µg至約1100 µg範圍之重量。該等1 mg大小之植入物具有約2 mm之長度及約0.72 mm之直徑。

如實例1中所述進行曲安西龍植入物之測試。

製備總計16種丙炎松調配物，如表2中所示。所使用之聚合物為Boehringer Ingelheim Resomers RG755、RG503、R202H、RG502H及RG502。其固有黏度分別為0.6、0.4、0.2、0.2及0.2 dl/g。其平均分子量分別為40000、28300、6500、8400及11400道爾頓。

表2. 丙炎松調配物

調配物	標號	TA (wt %)	聚合物	I.V. (dl/g)	Melt T	Extru T (°C)	Nozzle	DCS Size
1	453-96	50%	RG755	0.6	160 °C	122 °C	720 µm	1 mg
2	453-97	50%	RG503	0.4	150 °C	116 °C	720 µm	1 mg
3	453-112	50%	RG502	0.2	110 °C	105 °C	720 µm	1 mg
4	453-113	50%	RG502H	0.2	110 °C	90 °C	720 µm	1 mg
5	453-114	50%	RG752	0.2	110 °C	95 °C	720 µm	1 mg
6	453-115	50%	R202H	0.2	110 °C	96 °C	720 µm	1 mg
7	453-122	50%	(1:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	83 °C	720 µm	1 mg
8	453-123	50%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	85 °C	720 µm	1 mg
9	453-125	60%	(3:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	92 °C	720 µm	1 mg
10	453-126	60%	(3:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	92 °C	720 µm	1 mg
11	453-127	60%	(3:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	95 °C	720 µm	1 mg
12	453-132	80%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	108 °C	720 µm	1 mg
13	453-133	50%	(1:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	99 °C	720 µm	1 mg
14	453-134	50%	(1:1) RG502H / RG755	N/A	110 °C	110 °C	720 µm	1 mg
15	453-135	50%	(1:1) RG502H / RG503	N/A	110 °C	110 °C	720 µm	1 mg
16	453-136	50%	(3:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	88 °C	720 µm	1 mg

TA = 丙炎松

I.V. = 固有黏度

Melt T = 熔融溫度

Extru T = 擠壓溫度

Nozzle = 噴嘴直徑(μm)

DDS size = 藥物傳遞系統大小(即個體植入物之重量)

在所製備之16種調配物中，挑選出8種用於釋放測試(調配物# 1-8)。所遇到的釋放介質問題與採用氟欣諾隆測試時遇到的問題相同。將釋放介質變為0.9%鹽水，在各個時間點置換9 mL。釋放曲線如圖3中所示。

某些丙炎松調配物具有約4-6個月的釋放時期。在8種調配物中，5種調配物顯示出釋放4個月或更長時間，且2種調配物顯示出釋放超過5個月。

以RG755(453-96)、RG752(453-114)及R202H (453-115)製備之調配物基本上顯示0至極慢釋放。

以RG502H (453-113)製備之調配物具有最快且或許最光滑之釋放曲線且延遲最短、持續接近4個月。

以RG502 (453-112)製備之調配物顯示出同樣快地釋放4個月，但有2-3週延遲期。

以RG503 (453-97)製備之調配物顯示釋放超過4個月，但其亦有4週延遲期。

與實例1中之調配物類似，以RG502H與R202H號(453-123)之(1:1)混合物製備之調配物導致得到一想要的釋放曲線，釋放接近5至6個月。該釋放曲線最呈線性且時間最長(超過140天)。

基於實例1及2之資料，聚合物摻合物相對於單一聚合物而言顯示達成一更想要的控制釋放速率。使用一緩慢降解

之聚(D,L-丙交酯)(如 R202H)及將其與一快速降解之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(如 RG502H)混合可有效控制氟欣諾隆與丙炎松之釋放速率。

實例 3

含氟欣諾隆及一聚合塗層之植入物之製造及體外測試

將聚矽氧管(專業聚矽氧製造商, Inc, SSF-METN-755, P.N. OP-2)切成 10 mm 或 7 mm 管以形成一植入物元件。在切割管中鑽(Photomachining, Inc)各種大小的孔。各個管之構型之特徵為孔數、孔直徑及孔之間之距離、以及管長及管之無菌性。以聚矽氧黏接劑(Nusil Silicone Technology, MED-1511)將各個經鑽孔之管在一端膠合, 並在周圍溫度下乾燥 72 小時且隨後以氟輕鬆包裝。各個 10 mm 長之管含有 4 至 5 mg 氟欣諾隆, 而各個 7 mm 長之管含有 2 至 3 mg 氟欣諾隆。最後, 將各個管之另一端膠合並乾燥 72 小時。該等植入物不包括任意額外的賦形劑或釋放型調節劑。共測試 30 種不同管構型且於表 3 中描述。

表 3. 氟欣諾隆儲集層傳遞技術構型

構型	標號	孔數 / 直徑 / 距離	平均藥物裝載量 (μg)	滅菌前或滅菌後	管長	重複次數
1	257-172-1	2 hole - 250 μm - 2 mm	4526 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
2	257-172-4	2 hole - 500 μm - 2 mm	4667 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
3	257-172-7	3 hole - 250 μm - 2 mm	4508 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
4	257-172-10	3 hole - 500 μm - 2 mm	4437 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
5	267-33-1	2 hole - 250 μm - 2 mm	4699 (n = 1)	滅菌後	1 cm	1
6	267-33-2	3 hole - 250 μm - 2 mm	4536 (n = 1)	滅菌後	1 cm	1
7	267-33-3	2 hole - 500 μm - 2 mm	4457 (n = 1)	滅菌後	1 cm	1
8	267-33-4	3 hole - 500 μm - 2 mm	4214 (n = 1)	滅菌後	1 cm	1
9	267-140	2 hole - 375 μm - 2 mm	5228 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
10	267-140	2 hole - 460 μm - 2 mm	4466 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
11	267-140	3 hole - 325 μm - 2 mm	4867 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
12	267-140	3 hole - 375 μm - 2 mm	4566 (n = 3)	滅菌前	1 cm	3
13	285-1 AS	2 hole - 375 μm - 2 mm	4663 (n = 3)	滅菌後	1 cm	3
14	285-1 AS	2 hole - 460 μm - 2 mm	4806 (n = 3)	滅菌後	1 cm	3
15	285-1 AS	3 hole - 325 μm - 2 mm	5168 (n = 3)	滅菌後	1 cm	3
16	285-1 AS	3 hole - 375 μm - 2 mm	4981 (n = 3)	滅菌後	1 cm	3
17	285-54	2 hole - 250 μm - 2 mm	2804 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
18	285-54	2 hole - 500 μm - 2 mm	2428 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
19	285-54	3 hole - 375 μm - 2 mm	3068 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
20	285-54	3 hole - 500 μm - 2 mm	2899 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
21	285-1 26C	2 hole - 250 μm - 1 mm	2770 (n = 3)	滅菌前	0.7 cm	3
22	285-1 26C	2 hole - 375 μm - 1 mm	2591 (n = 3)	滅菌前	0.7 cm	3
23	285-1 26C	2 hole - 375 μm - 2 mm	3245 (n = 3)	滅菌前	0.7 cm	3
24	285-1 26C	2 hole - 500 μm - 1 mm	2819 (n = 3)	滅菌前	0.7 cm	3
25	285-1 26C	3 hole - 500 μm - 1.5 mm	2955 (n = 3)	滅菌前	0.7 cm	3
26	285-1 26D	2 hole - 250 μm - 1 mm	2615 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
27	285-1 26D	2 hole - 375 μm - 1 mm	2970 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
28	285-1 26D	2 hole - 375 μm - 2 mm	2932 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
29	285-1 26D	2 hole - 500 μm - 1 mm	2619 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3
30	285-1 26D	3 hole - 500 μm - 1.5 mm	2498 (n = 3)	滅菌後	0.7 cm	3

將 30 種植入物之各種置放入一裝有 1 mL 在 37°C 下 pH 值為 7.4 之磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) 之 5 mL 帶蓋離心瓶中。在第 1、4、7、14、28 天進行以相等體積新鮮介質全部置換且此後每週一次。採用 Waters HPLC 系統進行藥物分析，該 Waters HPLC 系統包括一 2690 (或 2696) 分離模組及一 2996 光電二極體陣列偵測器。使用一 Rainin C18, 4.6 × 100 mm 柱用於分離且將偵測器設置為 254 nm。流動相為 (50:50) 乙腈-0.005M NaOAc/HOAc, pH 值 4.0 且流動速率為 1 mL/分鐘且各種樣品之總運行時間為 10 分鐘。藉由計算在給定體積介質中藥物

隨時間釋放的量判定釋放速率且採用 $\mu\text{g}/\text{天}$ 表示。除5至8號構型之外，對3次重複中所有30種構型進行釋放測試，5至8號構型各種僅測試一個樣品。

所研究之植入物在孔數(2或3)、孔大小(250、325、375、460或500 μm)、孔之間之距離(1 mm、1.5 mm或2 mm)、植入物長度(1 cm或0.7 cm)及 γ 滅菌前或 γ 滅菌後中變化，如表3中所列。

通常，所有30種植入物顯示出在第1天藥物起初突然釋放隨後梯度減少直至第7天或更遲，且最後自第14天開始之後逐漸穩定在一均衡釋放範圍內。前8種構型為1 cm長且各個裝置中藥物裝載量為約 $4.5 \text{ mg} \pm 0.2 \text{ mg}$ ，如表3中所示。構型1至4為非滅菌型，而構型5至8為滅菌型。圖4至7中列出作為時間的函數之累積釋放量(μg)及作為時間的函數之每日釋放量(μg)。

構型#1(2孔-250 μm)、#2(2孔-500 μm)、#3(3孔-250 μm)及#4(3孔-500 μm)給出自第14天至第487天之平均釋放量分別為 0.63 ± 0.23 、 1.72 ± 0.52 、 0.94 ± 0.30 及 $2.82 \mu\text{g}/\text{天} \pm 0.41 \mu\text{g}/\text{天}$ 。將該等結果與其滅菌型對應物構型#5、#6、#7及#8相比，構型#5、#6、#7及#8給出自第14天至第448天之平均釋放量分別為0.88、1.10、2.48及2.84 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。在前4種構型中觀察到在構型中之孔數與其平均每日釋放量之間存在良好的相關性。例如，構型#3具有3個孔且構型#1具有2個與#3相同直徑之孔，且構型#3每日釋放氟欣諾隆較構型#1高1½倍。在構型#4及構型#2之間得到相似的結果。

在構型#5(2孔-250 μm)、#6(2孔-500 μm)、#7(3孔-250 μm)及#8(3孔-500 μm)中，吾人發現構型#7比#5釋放速率增加約3倍，且同樣構型#8比#6釋放速率增加約3倍。此倍數與非滅菌型對應物相比增加2倍。構型#5(2孔-250 μm)平均釋放量為1 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，且構型#7(2孔-500 μm)平均釋放量為3 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

製得構型#9(2孔-375 μm)、#10(2孔-460 μm)、#11(3孔-325 μm)及#12(3孔-375 μm)且其為非滅菌型，而構型第13至16號為滅菌型對應物。在圖8至11中列出作為時間的函數之累積釋放量(μg)及作為時間的函數之每日釋放量(μg)。自第14天至第397天之結果顯示構型第9、10、11及12號之平均釋放量分別為 1.02 ± 0.25 、 1.22 ± 0.29 、 1.06 ± 0.21 及 1.50 ± 0.39 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。類似地，滅菌型對應物構型第13、14、15及16號之資料顯示平均釋放量分別為 1.92 ± 0.23 、 2.29 ± 0.33 、 1.94 ± 0.18 及 3.15 ± 0.64 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。各滅菌型構型顯示釋放速率為其非滅菌型對應物之2倍快。

構型#13(2孔-375 μm -2 mm間距)顯示出自第14天至第376天之平均釋放量為 1.92 ± 0.23 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。同樣，構型#15(3孔-325 μm - 2 mm間距)達成自第14天至第376天之平均釋放量為 1.94 ± 0.18 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。在相同時期內，構型#14及#16達成平均釋放量分別為 $2.29 \mu\text{g} \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{天}$ 及 $3.15 \mu\text{g} \pm 0.64 \mu\text{g}/\text{天}$ 。此外，構型#13及#15在376天之後達成釋放總量分別為 $16.02\% \pm 0.78\%$ 及 $14.22\% \pm 1.13\%$ 。基於釋放速率，構型#13及#15之預計生命期分別為6.4及7.24年。

亦將植入物製造為提供氟欣諾隆釋放速率為約0.5 $\mu\text{g}/$

天。管狀植入物製造為具有約0.7 cm之長度、充滿約2.8 mg $\pm$ 0.34 mg的藥物且識別作為構型第17、18、19及20號。在圖12及13中分別列出作為時間的函數之氟欣諾隆累積釋放量(μ g)及作為時間的函數之每日釋放量(μ g)。

結果顯示自第14天至第329天構型第17、18、19及20號之平均釋放量分別為 0.95 ± 0.14 、 1.71 ± 0.55 、 1.93 ± 0.56 及 2.76 ± 0.27 μ g/天。由於構型第17、18、19及20號之管長自1.0 cm縮短為0.7 cm，因此自兩端均移除約0.15 cm的聚矽氧管。結果為孔變得更接近於管的末端，達到這種程度以致在製備期間黏膠幾乎接觸到孔圓周。不清楚此是否影響釋放曲線。為避免該潛在的問題，製備具有向中心互相更接近且遠離末端之孔之構型。

最後10種構型為長0.7 cm，其中各個裝置中藥物裝載量為約 $2.69 \text{ mg} \pm 0.36 \text{ mg}$ 。構型第21至25號為非滅菌型，而構型第26至30號為滅菌型。在圖14至17中列出作為時間的函數之累積釋放量(μ g)及作為時間的函數之每日釋放量(μ g)。

自第14天至第289天之結果顯示構型第21、22、23、24及25號之平均釋放量分別為 1.01 ± 0.23 、 1.76 ± 0.57 、 1.73 ± 0.30 、 3.0 ± 1.26 及 3.32 ± 1.06 μ g/天。類似地，滅菌型對應物構型第26、27、28、29及30號之資料顯示自第14天至第289天平均釋放量分別為 0.48 ± 0.03 、 0.85 ± 0.09 、 0.82 ± 0.08 、 1.19 ± 0.15 及 1.97 ± 0.69 μ g/天。構型# 26(2孔-250 μ m-1 mm間距)達成平均釋放量為0.5 μ g/天(例如，自第14

天至第289天為 $0.48 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{天}$)且在289天或接近91/2月期間總釋放量為 $5.76\% \pm 0.32\%$ 。基於其釋放速率，其具有13.75年的生命期。通常，非滅菌型構型(釋放速率)約為滅菌型對應物的2倍快。

實例4

含氟欣諾隆及一聚合物塗層之眼內植入物之製造及體內測試

以一如實例3中所示之構型#29之植入物進行體內研究。如實例3中所述製造該植入物。構型#29達成 $1.19 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{天}$ 之平均釋放量，且在體外測試時的289天內總釋放量為 $14.28\% \pm 1.59\%$ 。

採用4隻兔進行活體內研究。將含氟欣諾隆之植入物以外科方式植入各兔之右眼(OD)及左眼(OS)之後部區段(即玻璃體)。對於前2隻兔提取水汁液(15 - 20 μL)及玻璃液(150 - 200 μL)，而藉由一抽樣進度判定剩餘2隻兔之抽樣，抽樣進度中抽樣日為第7、14、21、40及60、90及120天。在表4中顯示體內研究之結果。

表4. 兔眼之玻璃液中之氟輕鬆含量

天	後部區段 氟欣諾隆(ng/mL)						
	7	14	21	40	60	90	120
8408D	242.00						
8408S	88.60						
8399D	9.08	6.84	3.06		4.56	10.26	15.18
8399S	44.00	74.20	85.80		83.60	75.60	44.00
8407D		105.80	87.20		135.80	68.60	57.20
8407S		16.64	6.78		14.92	6.62	3.46
8397D				44.00	42.20	32.40	24.20
8397S				40.80	22.60	23.00	24.80
平均值	95.92	50.87	45.71	42.40	50.61	36.08	28.14
標準差	102.68	47.16	47.13	2.26	50.19	29.46	19.49

氟欣諾隆在玻璃體中之平均含量在第一週內相對更高且隨後超過第2週後保持在約30至50 ng/mL之間。在任意時間點均未偵測所有眼之前部腔室中之氟輕鬆。

因此，以實例3及4說明之，已形成可在一幾乎恆定的2 µg/天或0.5 µg/天之釋放速率下傳遞氟欣諾隆達經延長的時間段(例如，達超過1-2年)之植入物。

將構型#29(2孔-500 µm-1 mm)用於體內研究且玻璃體中氟輕鬆濃度在120天內經量測為在0.026 µg/mL至0.096 µg/mL之間，然而在水汁液中基本未發現有氟輕鬆。

應注意的是視植入物何時滅菌其釋放曲線不同。對於某些構型而言，滅菌前之構型之釋放速率為滅菌後之構型之2倍快，且在其它構型中觀察到相反的現象。有可能是滅菌可改變植入物中孔之大小。在120天後2隻動物發展出白內障。

實例5

以含與生物可降解聚合物基質相關之氟欣諾隆之眼內植入物治療眼色素層炎。

一48歲女性患有後部眼色素層炎。她稱自己對光敏感且眼部疼痛。使用一套針將一含250 µg的氟輕鬆及250 µg的生物可降解聚合物之組合(1:2之R502H與R202H，如以上實例1中所述)之植入物置放入該女性之兩眼之玻璃體內。在約2天後，該女性開始發覺眼部疼痛及光敏感性下降。她亦發覺視覺模糊減少，及眼中線狀物減少。在約7天內達到眼色素層炎症狀實質上減輕且持續約3個月。

實例 6

以含與一聚合塗層相關之氟欣諾隆之眼內植入物治療眼色素層炎。

一62歲男性患有後部眼色素層炎。使用一套針將一含有250 μg 氟輕鬆及一含有兩個500 μm 直徑、空間距離為1 mm之孔之聚合塗層之植入物植入該患者之兩眼之玻璃體內。該患者介紹說植入後一週內疼痛減少且視力改良。該等改良持續約2年。自那時起未有白內障形成。

實例 7

以一含類固醇之眼內植入物治療黃斑部水腫。

藉由使用一帶針之注射器將生物可降解植入物注射入患者各眼之玻璃體內治療一患有黃斑部水腫之53歲男性。該等植入物含有500 μg 的氟輕鬆及500 μg 的PLGA。該患者介紹說植入後一週內疼痛減少且視力改良。該等改良持續約2年。自那時起未有白內障形成。

實例 8

以一含類固醇之眼內植入物治療黃斑變性。

藉由將一含600 μg 氟輕鬆及500 μg PLGA之生物可降解植入物置放入玻璃體內治療一經診斷在其右眼內患有黃斑變性之82歲女性。將該植入物置放於視網膜的中央凹附近而不干擾該患者之視力。進一步的眼科診斷表明黃斑變性中止，且該患者並未感覺到與黃斑變性相關之其它視覺損傷。整個治療過程中，眼內壓保持在可接受限度內。

實例 9

聚合物性質及藥物裝載量對眼內植入物之影響

此實例描述聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)聚合物性質及藥物裝載量對類固醇自聚合植入物(釋放)之體外藥物釋放曲線之影響。更具體言之，此實例描述聚合物分子量(MW)、丙交酯-乙交酯(LG)比率及類固醇裝載量對丙炎松(TA)或二丙酸倍氯米松(BD)自含丙炎松(TA)或二丙酸倍氯米松(BD)之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物植入物之釋放曲線之影響。

本發明之植入物之藥物釋放曲線係與聚合物(如此實例中之PLGA)分子量(MW)、聚合物之丙交酯-乙交酯比率(LG)及植入物中之藥物裝載量或藥物量相關。在磷酸鹽緩衝生理食鹽水(pH值為7.4; PBS)或含0.1%溴化十六基三甲基銨之檸檬酸磷酸鹽緩衝液(pH值為5.4; CTAB)中檢測自該等植入物釋放之類固醇。

簡言之，藉由熔融擠壓製造該等植入物，且在37°C下在pH值為7.4之磷酸鹽緩衝生理食鹽水或pH值為5.4之含0.1%溴化十六基三甲基銨之檸檬酸磷酸鹽緩衝液中培育後藉由HPLC檢測自該等植入物釋放之類固醇。監視自該等植入物釋放之曲安西龍90天，且監視自該等植入物釋放之二丙酸倍氯米松35天。

該等實驗之結果顯示兩種類固醇均為在檸檬酸鹽緩衝液中釋放比在磷酸鹽緩衝液中快得多。在最初30天期間，兩種類固醇之釋放曲線十分相似，儘管丙炎松之水溶性為二丙酸倍氯米松之約150倍。聚合物性質對此時期內之釋放曲

線或部分釋放曲線(例如，在約最初的30天內)影響甚微。在此早期階段，釋放顯示為由藥物溶解控制。由於聚合物之水解速率差異變得更為重要，因此在最初的30天之後或在第2時期或部分釋放曲線內聚合物性質變得更為重要。

丙炎松購自Pharmacia Upjon Co.。二丙酸倍氯米松購自Sigma。PLGA聚合物RG502、RG504、RG752及RG755為購自Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co.(德國)。鹽水溶液(0.9% NaCl)為購自VWR Scientific。溴化十六基三甲基銨(CTAB)為購自Aldrich。

使用以下設備：一球磨機(mm200型；F. Kurt Retsch GmbH & Co., Germany)；一渦流震盪器(T2F Nr.990720型，Glen Mills, Inc., New Jersey)；一購自APS Engineering, Inc.之活塞擠壓機；一壓實機(A-1024型，Jamesville Tool & Manufacturing, Inc., Milton Wisconsin)；一震盪水浴機(50型，Precision Scientific, Winchester, VA)；一高壓液相色譜(HPLC，Alliance 2695型，配備有一Waters 2497雙波長吸收偵測器，Waters, Inc., Milford, MA)；及一烘箱(1330F型，VWR Scientific, Cornelius, OR)。

在此實例中，藉由一擠壓製程生產植入物。使類固醇與聚合物在一帶有2個不銹鋼混合球之不銹鋼球磨機囊中混合。將該囊置放於該球磨機上在20 cps下5分鐘。將該囊自該球磨機移除並以一刮刀攪拌內容物，隨後置放回該球磨機上。再重複此步驟兩個5分鐘的循環。隨後將該球磨機囊置放於一渦輪混合機上在20 cps下5分鐘。使用一刮刀及一

小不銹鋼漏斗將該囊之內容物以小增量形式傳送至一裝有一沖模之擠壓機機筒。各次增量後，以設置為50 psi之壓實機將粉末在擠壓機機筒內壓實。當擠壓機機筒滿後，其被傳送至擠壓機並將該擠壓機加熱至一定溫度並使之平衡。通過0.025 in/分鐘下之沖模將聚合物類固醇混合物擠壓；將所得細絲切割為約4吋長並置放於一60 mL螺帽瓶中，該螺帽瓶被置放於一帶有一乾燥劑包之複合箔袋中。

表5及表6中顯示丙炎松及二丙酸倍氯米松之擠壓實驗條件。

表5 丙炎松/PLGA擠壓參數

聚合物	聚合物比率, %	藥物裝載量, %	壓實機壓力, psi	沖模直徑, um	擠壓速度, "/分鐘	擠壓溫度, °C
RG752	100	30	50	720	0.0025	95
RG752	100	50	50	720	0.0025	96
RG755	100	30	50	720	0.0025	97
RG755	100	50	50	720	0.0025	96
RG502	100	30	50	720	0.0025	97
RG502	100	50	50	720	0.0025	98
RG504	100	30	50	720	0.0025	94
RG504	100	50	50	720	0.0025	98
RG755	100	50	50	720	0.0025	101
RG752	100	30	50	720	0.0025	87

表6 倍氯米松/PLGA擠壓參數

聚合物	聚合物比率, %	藥物裝載量, %	壓實機壓力, psi	沖模直徑, um	擠壓速度, "/分鐘	擠壓溫度*, °C
RG755	100	30	50	720	0.0025	94
RG755	100	50	50	720	0.0025	99-109
RG752	100	30	50	720	0.0025	95-100
RG752	100	50	50	720	0.0025	96
RG504	100	30	50	720	0.0025	98
RG504	100	50	50	720	0.0025	104-114
RG502	100	30	50	720	0.0025	89-99
RG502	100	50	50	720	0.0025	95-96
RG755	100	50	50	720	0.0025	95
RG752	100	30	50	720	0.0025	95

*在擠壓開始前將API及聚合物之混合物在90℃下留在擠壓機中10分鐘。

將經擠壓之細絲切割為1 mg重量之桿狀植入物(桿)。將各桿置放於一裝有50 mL pH值為7.4之磷酸鹽緩衝生理食鹽水或pH值為5.4含有0.1%溴化十六基三甲基銨(CTAB)之檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液之60 mL瓶中，該等瓶在一37℃振盪水浴機(50 rpm)中。在各時間點藉由HPLC測定(n=6)所釋放之類固醇，並將該溶液自該瓶移除並以新鮮緩衝液置換。在以下天數後量測類固醇釋放：1、4、7、14、21、28、35、48、69、77及90。

藉由使用一Waters Symmetry C18、4.6 × 75 mm、3 μm柱之HPLC (Waters, Milford, MA)測定自PLGA(聚(丙交酯-共-乙交酯))聚合物植入物釋放之丙炎松(TA)。流動相為乙腈-水(35:65，體積/體積)且流速為1.0 mL/分鐘及注射體積為20 μL。在243 nm下進行TA之紫外偵測。總運行時間為10分鐘且TA保留時間為4.0分鐘。根據峰面積及一丙炎松標準曲線進行量化。

藉由使用一Discovery HS F5 C18、4.6 × 150 mm、5 μm柱之HPLC (Waters, Milford, MA)測定自PLGA聚合物植入物釋放之二丙酸倍氯米松(BD)。流動相為乙腈-水(85:15，體積/體積)且流動速率為0.8 mL/分鐘及注射體積為30 μL。在240 nm下進行BD之紫外偵測。總運行時間為5分鐘且BD保留時間為2.5分鐘。根據峰面積及一BD標準曲線進行量化。

在溶解-早期、中期及後期期間之三個時間定性分析設計結果。

丙炎松釋放結果分別顯示於表7-10中及圖18至21中。

如所示，TA釋放至CTAB緩衝液中較其釋放至PBS緩衝液中要快。藥物釋放速率亦可受pH值及界面活性劑影響，其可改變聚合物之水解速率及因此改變藥物釋放速率。

對於起初30天而言與分子量MW及LG比率相比聚合物中之藥物裝載量對藥物釋放速率具有最大正效應。在起初30天之後，LG比率控制藥物釋放速率且顯示為負效應。換句話說，更高的LG比率導致更慢的藥物釋放速率。在不受任意特殊理論或作用機制限制之情況下，該等影響可係關於溶解早期之高藥物裝載量導致在聚合植入物表面有更多的藥物可利用。隨著可利用藥物變少，藥物釋放速率可受聚合物水解控制，對於更低比率的LG聚合物而言其水解更快。

聚合物之分子量對藥物釋放速率具有正效應，尤其在溶解後期——觀察到越高MW之聚合物釋放越快。同時在不受任意特殊理論或作用機制限制之情況下此將發生，因為更低MW之聚合物囊封更緊密，且更高MW之聚合物水解更快。總之，資料顯示早期藥物釋放受藥物裝載量控制但在後期時間內藥物釋放速率受聚合物水解速率控制。

表7 30%藥物裝載量在pH值為7.4下磷酸鹽緩衝生理食鹽水中曲安西龍之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1.08	0.81	1.75	0.74	0.46	1	0.08	0.12	0.14	0.04	0.09
4	1.40	1.02	2.13	0.94	0.49	4	0.05	0.11	0.13	0.04	0.03
7	1.56	1.08	2.29	1.00	0.59	7	0.04	0.04	0.06	0.04	0.03
14	1.70	1.10	2.47	1.11	0.60	14	0.03	0.02	0.07	0.05	0.02
21	1.92	1.28	2.86	1.47	0.69	21	0.03	0.03	0.03	0.01	0.04
28	2.05	1.37	4.14	2.77	0.97	28	0.05	0.03	0.19	0.02	0.11
35	2.08	1.41	9.73	4.60	1.06	35	0.02	0.03	1.09	0.09	0.05
48	2.22	1.98	13.74	7.73	1.65	48	0.12	0.03	0.83	0.33	0.10
69	14.03	4.42	21.70	11.70	3.98	69	1.87	0.06	2.09	0.73	0.25
90	20.94	7.82	36.46	21.22	7.05	90	0.34	0.94	3.05	3.10	0.53

表 8 50% 藥物裝載量在 pH 值為 7.4 下磷酸鹽緩衝生理食鹽

水中曲安西龍之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	1.83	2.01	1.88	1.97	2.20	1	0.35	0.15	0.72	0.09	0.16
4	2.93	2.32	2.56	2.57	3.75	4	0.09	0.05	0.32	0.08	0.14
7	3.68	2.44	2.74	2.84	4.62	7	0.15	0.05	0.10	0.04	0.16
14	4.66	2.58	2.93	3.09	5.68	14	0.12	0.06	0.08	0.05	0.11
21	5.23	2.73	3.16	3.46	6.21	21	0.09	0.03	0.09	0.03	0.04
28	5.60	2.87	4.29	4.23	6.62	28	0.05	0.06	0.56	0.08	0.05
35	5.75	2.98	6.37	4.92	6.84	35	0.01	0.05	1.01	0.04	0.03
48	5.92	3.70	8.07	7.44	7.04	48	0.04	0.09	1.58	2.65	0.03
69	7.69	5.35	14.47	10.79	7.84	69	0.79	0.25	3.75	2.60	0.08
90	9.42	7.38	39.38	33.66	8.59	90	0.47	0.37	2.45	3.63	0.08

表 9 30% 藥物裝載量在 pH 值為 5.4 下檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝

液中曲安西龍之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1.79	1.93	2.50	1.07	0.69	1	0.19	1.11	0.12	0.05	0.05
4	2.18	1.93	2.85	1.12	0.74	4	0.03	0.00	0.02	0.04	0.03
7	2.35	2.22	3.03	1.13	0.86	7	0.06	0.26	0.04	0.02	0.01
14	2.61	3.05	3.23	1.21	0.94	14	0.05	1.18	0.02	0.03	0.03
21	3.00	4.62	4.73	1.59	0.96	21	0.21	2.06	0.04	0.02	0.02
28	3.45	12.44	16.60	7.99	1.00	28	0.27	3.92	0.27	0.64	0.03
35	3.57	12.59	45.16	25.70	1.00	35	0.07	0.06	2.99	2.69	0.00
48	4.05	12.99	94.39	77.56	1.46	48	0.27	0.04	3.90	2.92	0.04
69	18.96	42.24	95.24	83.21	45.40	69	0.48	3.20	0.50	3.24	2.29
77	58.09	83.17			63.83	77	2.48	6.49			2.71
90	92.97	96.82			79.93	90	3.88	5.73			4.08

表 10 50% 藥物裝載量在 pH 值為 5.4 下檸檬酸鹽磷酸鹽緩

衝液中曲安西龍之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	4.32	3.14	4.10	3.10	5.63	1	1.01	0.63	0.14	0.14	1.76
4	7.96	3.38	5.77	4.08	9.39	4	0.76	0.09	0.36	0.08	0.09
7	13.26	3.46	6.24	4.42	11.52	7	5.93	0.05	0.17	0.03	0.07
14	16.75	3.60	6.79	4.77	14.79	14	1.16	0.03	0.13	0.03	0.15
21	19.60	3.80	10.34	5.25	16.43	21	1.23	0.03	0.32	0.03	0.12
28	21.91	3.90	20.94	9.17	17.21	28	2.78	0.02	0.14	0.55	0.11
35	23.75	4.02	41.21	16.58	17.59	35	2.20	0.03	1.66	3.08	0.06
48	24.50	5.02	82.11	71.13	18.38	48	0.34	0.19	3.58	13.62	0.10
69	43.48	33.38	91.91	85.27	27.09	69	8.47	7.52	4.47	1.67	1.65
77	58.17	54.68			35.62	77	1.78	7.97			1.13
90	85.58	75.87			54.43	90	5.86	11.33			4.57

二丙酸倍氯米松釋放結果分別顯示於表11-14中及繪圖於圖22至25中。

在該等實驗中，檢測二丙酸倍氯米松釋放約1個月。在此早期時期內(例如在約1個月內)BD及TA之釋放曲線相似，儘管BD之可溶性較TA弱約150倍。變為酸性介質稍許增加BD之釋放量，但不如變為相同介質TA釋放所增加得多。BD釋放量並未隨磷酸鹽緩衝液中藥物裝載量增加而增加，但卻隨CTAB緩衝液中藥物裝載量增加而增加。對於第1個月而言兩種類固醇對LG比率增加之回應相同。在起初30天內該影響相對較小但LG比率增加減少藥物釋放量。MW對兩種類固醇之影響不同；隨著MW增加曲安西龍在兩種介質中釋放均稍許增加，然而隨著MW增加倍氯米松在PBS中釋放減少及在CTAB中釋放增加。

表11 30%藥物裝載量在pH值為7.4下磷酸鹽緩衝生理食鹽水中二丙酸倍氯米松之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0.31	0.34	1.23	1.46	0.72	1	0.05	0.41	0.35	0.06	0.19
4	1.86	3.07	2.90	2.75	2.27	4	0.57	0.28	0.48	0.34	0.22
7	2.64	3.74	3.64	3.52	3.22	7	0.12	0.43	0.28	0.26	0.22
14	3.03	4.36	4.12	3.95	3.58	14	0.17	0.09	0.16	0.21	0.28
21	3.56	4.92	4.80	4.61	4.13	21	0.27	0.18	0.18	0.08	0.11
28	4.11	5.32	6.09	5.53	4.62	28	0.14	0.44	0.51	0.16	0.12
35	4.45	5.80	6.82	6.68	5.03	35	0.16	0.16	0.13	0.11	0.15
48						48					
69						69					
90						90					

表 12 50% 藥物裝載量在 pH 值為 7.4 下磷酸鹽緩衝生理食鹽水中二丙酸倍氯米松之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	0.11	0.18	0.70	1.01	0.75	1	0.07	0.09	0.24	0.30	0.07
4	0.78	1.95	2.22	2.00	1.84	4	0.37	0.19	0.16	0.14	0.17
7	1.13	2.78	2.57	2.50	2.34	7	0.12	0.10	0.30	0.18	0.16
14	1.29	3.19	2.91	2.75	2.72	14	0.04	0.09	0.08	0.08	0.08
21	1.62	3.68	3.25	3.21	3.20	21	0.09	0.08	0.20	0.10	0.04
28	1.88	4.15	3.87	3.72	3.56	28	0.15	0.11	0.12	0.16	0.08
35	2.02	4.42	4.22	4.36	3.75	35	0.08	0.17	0.15	0.19	0.03
48						48					
69						69					
90						90					

表 13 30% 藥物裝載量在 pH 值為 5.4 下檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液中二丙酸倍氯米松之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0.28	1.20	2.16	1.28	1.37	1	0.16	0.22	0.23	0.25	0.10
4	1.44	1.54	3.16	1.59	1.50	4	0.24	0.11	0.22	0.16	0.11
7	2.15	1.87	3.90	2.04	1.93	7	0.15	0.09	0.17	0.03	0.08
14	2.62	2.06	4.53	2.39	2.27	14	0.09	0.21	0.08	0.11	0.06
21	3.05	2.35	7.45	3.68	2.54	21	0.09	0.05	0.24	0.16	0.16
28	3.32	2.50	12.51	7.09	2.82	28	0.10	0.22	0.74	0.29	0.07

表 14 50% 藥物裝載量在 pH 值為 5.4 下檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液中二丙酸倍氯米松之釋放結果

總釋放量 (%)						標準差					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	2.01	0.47	3.07	2.16	3.80	1	0.36	0.06	0.74	0.37	0.42
4	6.26	1.77	6.01	3.16	7.64	4	0.63	0.24	0.51	0.27	0.61
7	9.00	2.55	7.48	3.98	10.30	7	0.54	0.18	0.17	0.16	0.58
14	12.40	3.51	8.45	4.73	13.49	14	0.49	0.66	0.15	0.18	0.65
21	14.16	4.06	10.59	6.04	15.06	21	0.26	0.15	0.28	0.12	0.22
28	15.07	4.44	15.31	9.21	15.95	28	0.13	0.12	0.79	0.29	0.08

基於該等結果，低水溶性類固醇自 PLGA 植入物釋放在起初 30 天內主要受類固醇溶解限制，且不受類固醇之裝載量

或數量或聚合物基質之性質限制。在溶解早期階段(例如在藥物釋放曲線之第一部分期間)兩種類固醇之釋放速率十分相似儘管其可溶性十分不同。在此時期內藥物釋放速率顯示出受類固醇溶解控制而聚合物性質影響甚微。在溶解後期(例如在該藥物釋放曲線之第二部分期間),類固醇釋放更依賴於聚合物性質,因為聚合物之水解速率變得更重要。改變為具有更低界面張力之更低pH值之介質增加兩種類固醇之釋放量。

● 本發明亦包括本文中所揭示之治療劑之任意及所有可能之組合在藥物製造中之用途,如一藥物傳遞系統或包含該藥物傳遞系統之組合物,以治療包括上述識別之彼等一或多種眼部症狀。

本文中所引用之所有引文、論文、公開案及專利及專利申請案之全文以引用的方式併入本文中。

● 雖然已根據各種特定實例及實施例描述本發明,但應瞭解本發明並非侷限於彼且其可在以下申請專利範圍之範疇內以不同方式實施。

【圖式簡單說明】

圖1為一表示在0.9%鹽水中在37攝氏度下測定之含生物可降解氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖2為類似於圖1之圖,其表示含生物可降解氟輕鬆之植入物與生物可降解聚合物之不同組合之累積釋放曲線。

圖3為類似於圖1之曲線圖,其表示含生物可降解丙炎松之植入物之累積釋放曲線。

圖4為一表示具有不同孔構型之含非無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖5為一表示圖4中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖6為一表示具有不同孔構型之含無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之曲線圖。

圖7為一表示圖6中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖8為一表示具有與圖4中所述之彼等不同之孔構型之含非無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖9為一表示圖8中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖10為一表示具有與圖8中所述之彼等類似之孔構型之含無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖11為一表示圖10中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖12為一表示具有不同孔構型之含無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖13為一表示圖12中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖14為一表示具有不同孔構型之含非無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖15為一表示圖14中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖 16 為一表示圖 14 中所述之含無菌氟輕鬆之植入物之累積釋放曲線之圖。

圖 17 為一表示圖 16 中所述之植入物每日釋放氟欣諾隆之量之圖。

圖 18 為一表示在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中含 30% 曲安西龍之植入物釋放曲安西龍之總百分比作為時間之函數之圖。

圖 19 為一表示在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中含 50% 曲安西龍之植入物釋放曲安西龍之總百分比作為時間之函數之圖。

圖 20 為一表示在檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液中含 30% 曲安西龍之植入物釋放曲安西龍之總百分比作為時間之函數之圖。

圖 21 為一表示在檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液中含 50% 曲安西龍之植入物釋放曲安西龍之總百分比作為時間之函數之圖。

圖 22 為一表示在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中含 30% 曲安西龍之植入物釋放丙酸倍氯米松之總百分比作為時間之函數之圖。

圖 23 為一表示在磷酸鹽緩衝生理食鹽水中含 50% 曲安西龍之植入物釋放丙酸倍氯米松之總百分比作為時間之函數之圖。

圖 24 為一表示在檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液中含 30% 曲安西龍之植入物釋放丙酸倍氯米松之總百分比作為時間之函數

之圖。

圖 25 為一表示在檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液中含 50% 曲安西龍之植入物釋放丙酸倍氯米松之總百分比作為時間之函數之圖。

五、中文發明摘要：

本發明係關於生物相容眼內植入物，其包括類固醇及與其彼此相關之聚合物以促進該類固醇釋放入眼內達超過約2個月的一段時間。該類固醇可與生物可降解聚合物基質，如兩種生物可降解聚合物之基質相關。或者，該類固醇可與具有一或多個有效使得類固醇被釋放入外部環境之開口之聚合塗層相關。該等植入物可被置放於眼內以治療一或多種眼部症狀。該類固醇自植入物釋放超過約2個月，且可釋放數年以上。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

量。在 16 種調配物中，11 種調配物顯示出釋放超過 2 個月。在該等 11 種調配物中，6 種調配物顯示出釋放超過約 3 個月。

詳言之，所有以 Resomer RG755(453-98A、453-98B 及 453-99)及 RG752(453-117)製備之調配物顯示出在第 4 天後幾乎無釋放且在 1 個月後停止其釋放研究。

以 RG503(453-100 及 453-101)及 RG502(453-119)製備之調配物在第 49 天與第 56 天之間釋放 100% 之前顯示出 3-4 週的延遲。

以 RG502H(453-118)製備之調配物在第 49 天顯示為最快。

以 RG502H 與 R202H 之 (1:1) 混合物製備之調配物顯示出最長的釋放，高達 84 天。

最後，以 RG502H 與 RG752 之 (1:1) 混合物製備之調配物在開始時顯示出釋放比以 RG502H (453-118) 製備之調配物慢，但最後以在第 49 天全部釋放而告終。

基於該等資料，可推斷出釋放速度越慢之 RG502H 與其它聚合物之混合物將提供釋放時間越長且相對越接近零級動力學之調配物。一具有想要的釋放性質之調配物為 RG502H 與 R202H 之 1:2 混合物，其導致在 84 天之後釋放 94% 的氟欣諾隆。

實例 2

含曲安西龍及生物可降解聚合物基質之植入物之製造與測試

使丙炎松與一聚合物在一不銹鋼研鉢中混合並使用設置為 96 RPM 之渦流震盪器使其混合 15 分鐘。將曲安西龍與聚

十、申請專利範圍：

1. 一種生物可降解眼內植入物，其包含：

類固醇，其與生物可降解聚合物基質相關聯，該基質自該植入物被置放入眼部位置或眼部區域之時起自該植入物以有效促使治療有效劑量之該類固醇持續釋放達超過約2個月之時間之速率釋放藥物，其中該聚合物基質包含生物可降解聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)及生物可降解聚(D,L-丙交酯)之混合物。

2. 如請求項1之植入物，其中該類固醇為皮質類固醇。
3. 如請求項1之植入物，其中該類固醇係選自由下列各物組成之群：氟欣諾隆(fluocinolone)、曲安西龍(triamcinolone)及其混合物。
4. 如請求項1之植入物，其除該類固醇之外另外包含一眼科上可接受之治療劑。
5. 如請求項1之植入物，其中該類固醇係分散於該生物可降解聚合物基質內。
6. 如請求項1之植入物，其中該生物可降解聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)及該生物可降解聚(D,L-丙交酯)含有末端酸基。
7. 如請求項1之植入物，其中該基質自該植入物被置放入該眼之該玻璃體內之時起自該植入物以有效促使治療有效劑量之該類固醇持續釋放超過3個月之速率釋放藥物。
8. 如請求項1之植入物，其中該基質自該植入物被置放入該眼之該玻璃體內之時起自該植入物以有效促使治療有效

劑量之該類固醇持續釋放超過4個月之速率釋放藥物。

9. 如請求項1之植入物，其中該類固醇為氟欣諾隆，且該基質以有效促使治療有效劑量之氟欣諾隆持續釋放約3個月之速率釋放藥物。
10. 如請求項1之植入物，其中該類固醇為曲安西龍，且該基質以有效促使治療有效劑量之曲安西龍持續釋放超過3個月之速率釋放藥物。
11. 如請求項10之植入物，其中該基質以有效促使曲安西龍持續釋放約3個月至約6個月之速率釋放藥物。
12. 如請求項1之植入物，其中該聚(D,L-丙交酯)具有小於40 kD之分子量。
13. 如請求項12之植入物，其中該聚(D,L-丙交酯)具有小於20 kD之分子量。
14. 如請求項12之植入物，其中該聚(D,L-丙交酯)具有約10 kD之分子量。
15. 如請求項12之植入物，其中該聚(D,L-丙交酯)具有末端游離酸基。
16. 如請求項12之植入物，其中該聚(丙交酯-共-乙交酯)及該聚(D,L-丙交酯)各具有末端游離酸基。
17. 如請求項1之植入物，其中各生物可降解聚合物具有約0.16 dl/g至約0.24 dl/g範圍內之固有黏度。
18. 如請求項17之植入物，其中該等生物可降解聚合物各具有約0.2 dl/g之固有黏度。
19. 如請求項1之植入物，其係藉由一擠壓製程形成。

20. 如請求項1之植入物，其中眼內植入物之結構適於置放入個體之眼之玻璃體內。
21. 如請求項20之植入物，其中該類固醇係選自由下列各物組成之群：地塞米松(dexamethasone)、氟欣諾隆、氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、曲安西龍、丙炎松(triamcinolone acetonide)、其鹽及其混合物。
22. 如請求項1之植入物，其中該生物可降解聚合物基質實質上不含聚矽氧，且結構適於置放入個體之眼之玻璃體內。
23. 如請求項22之植入物，其中該類固醇係選自由下列各物組成之群：地塞米松、氟欣諾隆、氟輕鬆、曲安西龍、丙炎松、其鹽及其混合物。
24. 如請求項22之植入物，其係為錠劑之形式。
25. 如請求項22之植入物，其進一步包含在該眼之該玻璃體內附著該植入物之一黏著構件。
26. 一種製造如請求項1之生物可降解眼內植入物之方法，其包含以下步驟：擠壓類固醇及生物可降解聚合物之混合物以形成生物可降解材料，該材料自該植入物被置放入眼部位位置或眼部區域之時起自該植入物以有效促使治療有效劑量之該類固醇持續釋放達超過約2個月之時間之速率釋放藥物。
27. 如請求項26之方法，其中該類固醇為皮質類固醇。
28. 如請求項26之方法，其中該類固醇為氟欣諾隆或曲安西龍。
29. 如請求項26之方法，其進一步包含一在該擠壓步驟之前

將該類固醇與該聚合物混合之步驟。

30. 如請求項26之方法，其中該類固醇及該聚合物係為粉末形態。
31. 如請求項26之方法，其中該聚合物包含生物可降解聚合物之混合物，該等生物可降解聚合物之至少一種為具有小於40 kD之分子量之聚(D,L-丙交酯)。
32. 如請求項26之方法，其中該聚合物包含具有末端游離酸基之第一生物可降解聚合物及具有末端游離酸基之不同的第二生物可降解聚合物。
33. 如請求項26之方法，其中該聚合物包含不同生物可降解聚合物之混合物，各生物可降解聚合物具有約0.16 dl/g至約0.24 dl/g範圍內之固有黏度。
34. 如請求項1之植入物，其係用於治療患者之眼部症狀。
35. 如請求項34之植入物，其中該眼部症狀為該眼之發炎。
36. 如請求項34之植入物，其中該植入物係被置放入該眼之後部內。
37. 如請求項34之植入物，其中該植入物係以一套針置放入該眼內。
38. 如請求項34之植入物，其中該植入物係以一注射器置放入該眼內。
39. 如請求項34之植入物，其進一步包含將除該類固醇之外之治療劑投藥至該患者之步驟。
40. 一種眼內植入物，其包含：

一覆蓋一含類固醇之核之聚合層，該聚合層包括複數

個孔，該等孔之尺寸允許液體通過，並允許該類固醇在該植入物被置放入患者眼內之後以小於2 μg /天之速率自該植入物通向外部環境達至少約2個月之一段時間。

41. 如請求項40之植入物，其中該聚合外層包含聚四氟乙烯、聚氟化乙烯丙烯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚矽氧或其混合物。
42. 如請求項40之植入物，其中該聚合外層為生物可降解。
43. 如請求項40之植入物，其中該植入物具有低於4個孔。
44. 如請求項40之植入物，其中該等孔各具有約250 μm 至約500 μm 之直徑。
45. 如請求項40之植入物，其中該類固醇為皮質類固醇。
46. 如請求項40之植入物，其中該類固醇為氟欣諾隆、曲安西龍或其混合物。
47. 如請求項40之植入物，其中該等孔經構造為自該植入物釋放約0.5 μg /天之該類固醇。
48. 如請求項40之植入物，其中該等孔經構造為自該植入物釋放該類固醇約1年。
49. 如請求項40之植入物，其進一步包含除該類固醇之外之另一治療劑。
50. 如請求項40之植入物，其係用於治療患者之眼部症狀。
51. 如請求項50之植入物，其中該眼部症狀為該眼之發炎。
52. 如請求項50之植入物，其中該植入物係被置放入該眼之後部內。
53. 如請求項50之植入物，其中該植入物係以一套針置放入

該眼內。

54. 如請求項50之植入物，其中該植入物係以一注射器置放入該眼內。

55. 如請求項50之植入物，其進一步包含將除該類固醇之外之一治療劑投藥至該患者之步驟。

56. 一種製造眼內植入物之方法，其包含以下步驟：

形成一覆蓋一包含類固醇之核之聚合塗層；及

在該塗層內形成複數個孔，該等孔之尺寸允許液體通過，並允許該類固醇在該植入物被置放入患者眼內之後自該植入物以小於2 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之速率通向外部環境達至少約2個月之一段時間。

57. 如請求項56之方法，其中形成該等孔以允許該類固醇以約0.5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之速率自該植入物通過。

58. 一種生物可降解眼內植入物，其包含：

類固醇，其與以具有一類固醇釋放速率曲線之眼內植入物形式存在之生物可降解聚合物相關聯，該釋放速率曲線具有一第一部分，其中該類固醇釋放與該生物可降解聚合物之水解性質實質上獨立，及一第二部分，其中該類固醇釋放較第一部分期間更依賴於該生物可降解聚合物之水解性質。

59. 如請求項58之植入物，其中該類固醇係選自由下列各物組成之群：地塞米松(dexamethasone)、氟欣諾隆、氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、曲安西龍、丙炎松(triamcinolone acetonide)、其鹽及其混合物。

60. 如請求項58之植入物，其中該生物可降解聚合物為聚(丙交酯-共-乙交酯)聚合物。
61. 如請求項58之植入物，其中該釋放速率曲線之該第一部分係對應於自該植入物被置放入液體環境之後約1天至約30天之時段。
62. 如請求項61之植入物，其中該第二部分係對應於自該植入物被置放入液體環境之後約30天至約90天之時段。
63. 如請求項58之植入物，其中該釋放速率曲線之該第一部分係對應於當自該植入物釋放之該類固醇低於約10%的時段。
64. 如請求項63之植入物，其中該第二部分係對應於當自該植入物釋放之該類固醇低於約40%的時段。
65. 如請求項63之植入物，其中該第二部分係對應於當自該植入物釋放之該類固醇低於約100%的時段。
66. 一種生物可降解眼內植入物，其包含：
類固醇，其與以眼內植入物形式存在之生物可降解聚合組份相關聯，該眼內植入物之結構適於置放入個體之眼之玻璃體內，該類固醇以治療該眼之眼部症狀之有效劑量存在，且相對於含有該相同類固醇之液體組合物之玻璃體內注射而言毒性降低。
67. 如請求項66之植入物，其中該類固醇係選自由下列各物組成之群：地塞米松、氟欣諾隆、氟輕鬆、曲安西龍、丙炎松、其鹽及其混合物。
68. 如請求項66之植入物，其中該生物可降解聚合組份包含

聚(丙交酯-共-乙交酯)聚合物。

69. 如請求項66之植入物，其中該類固醇在該植入物被置放入該眼之該玻璃體內之後自該植入物釋放至少約2個月。

70. 一種生物可降解眼內植入物，其包含：

類固醇，其與以眼內植入物形式存在之實質上不含聚矽氧之聚合組份相關聯，該眼內植入物之結構適於置放入患者之眼之該玻璃體內且在該植入物被置放入眼之該玻璃體內之後自該植入物有效釋放治療有效劑量之該類固醇至少約2個月。

71. 如請求項70之植入物，其中該類固醇係選自由下列各物組成之群：地塞米松、氟欣諾隆、氟輕鬆、曲安西龍、丙炎松、其鹽及其混合物。

72. 如請求項70之植入物，其中該聚合組份包含生物可降解聚合物。

73. 如請求項70之植入物，其係為錠劑之形式。

74. 如請求項70之植入物，其進一步包含在該眼之該玻璃體內附著該植入物之一黏著構件。

75. 如請求項70之植入物，其中該植入物釋放治療有效劑量之類固醇而不會導致患者形成白內障。

十一、圖式：

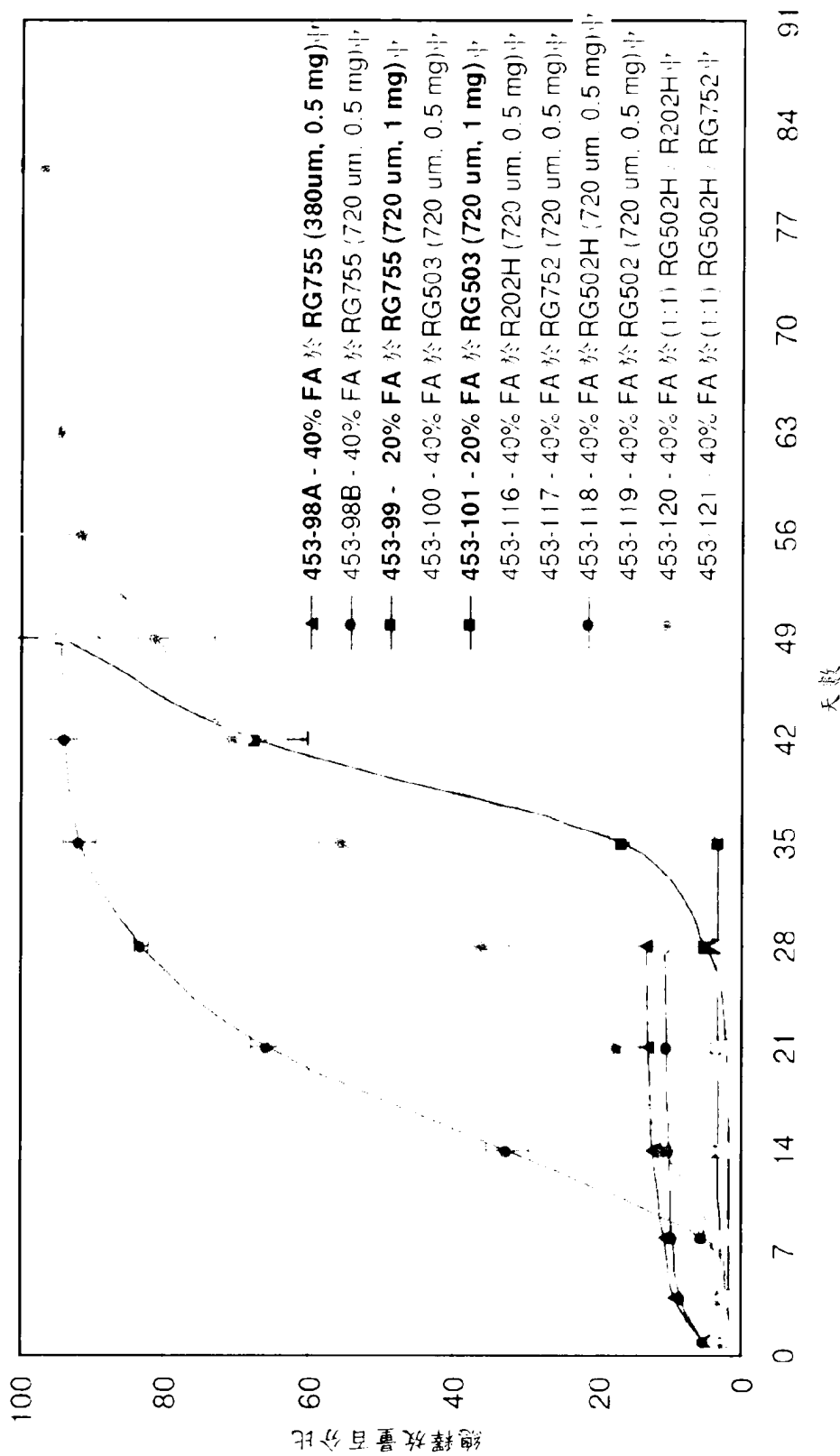


圖 1

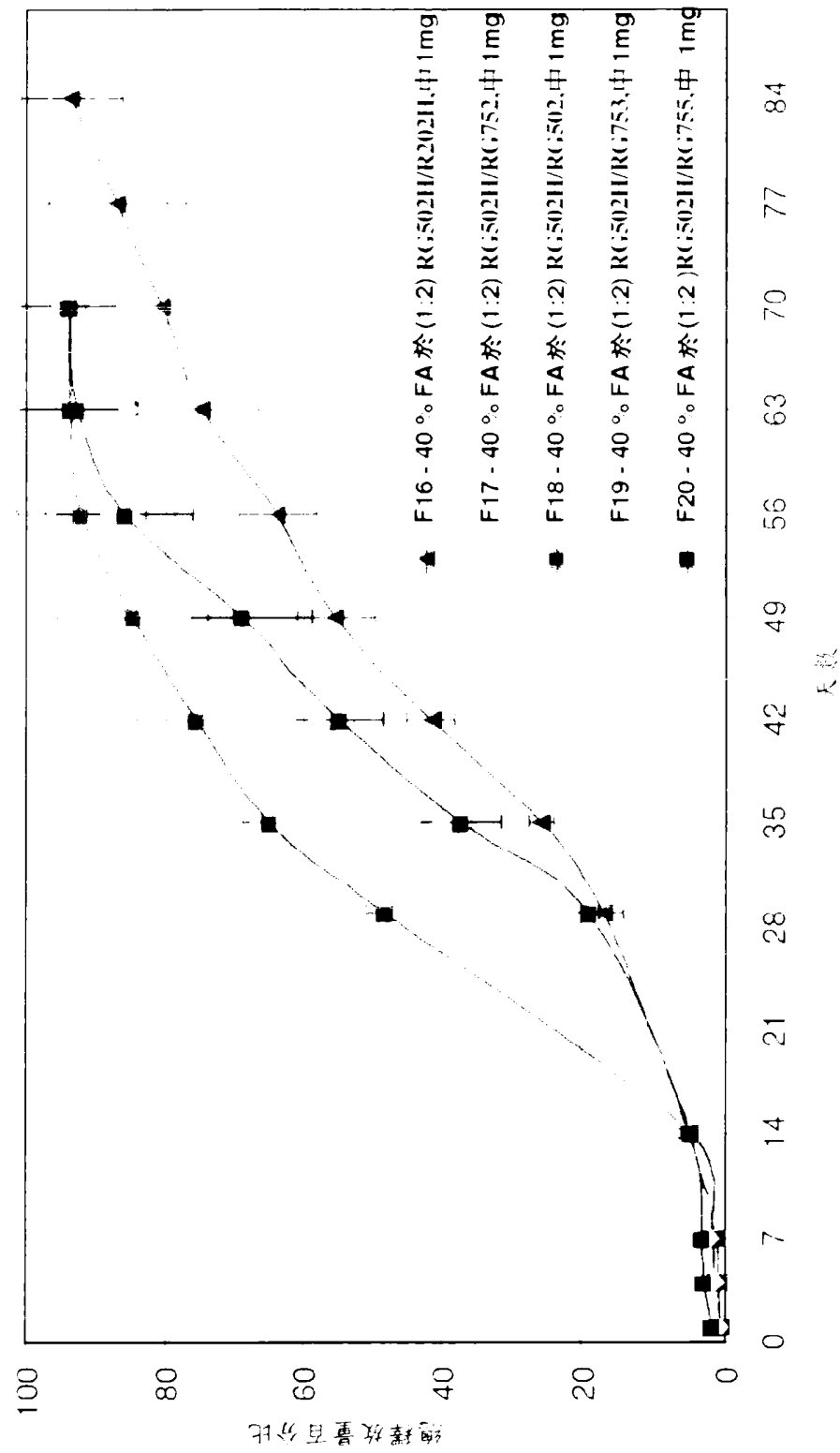


圖 2

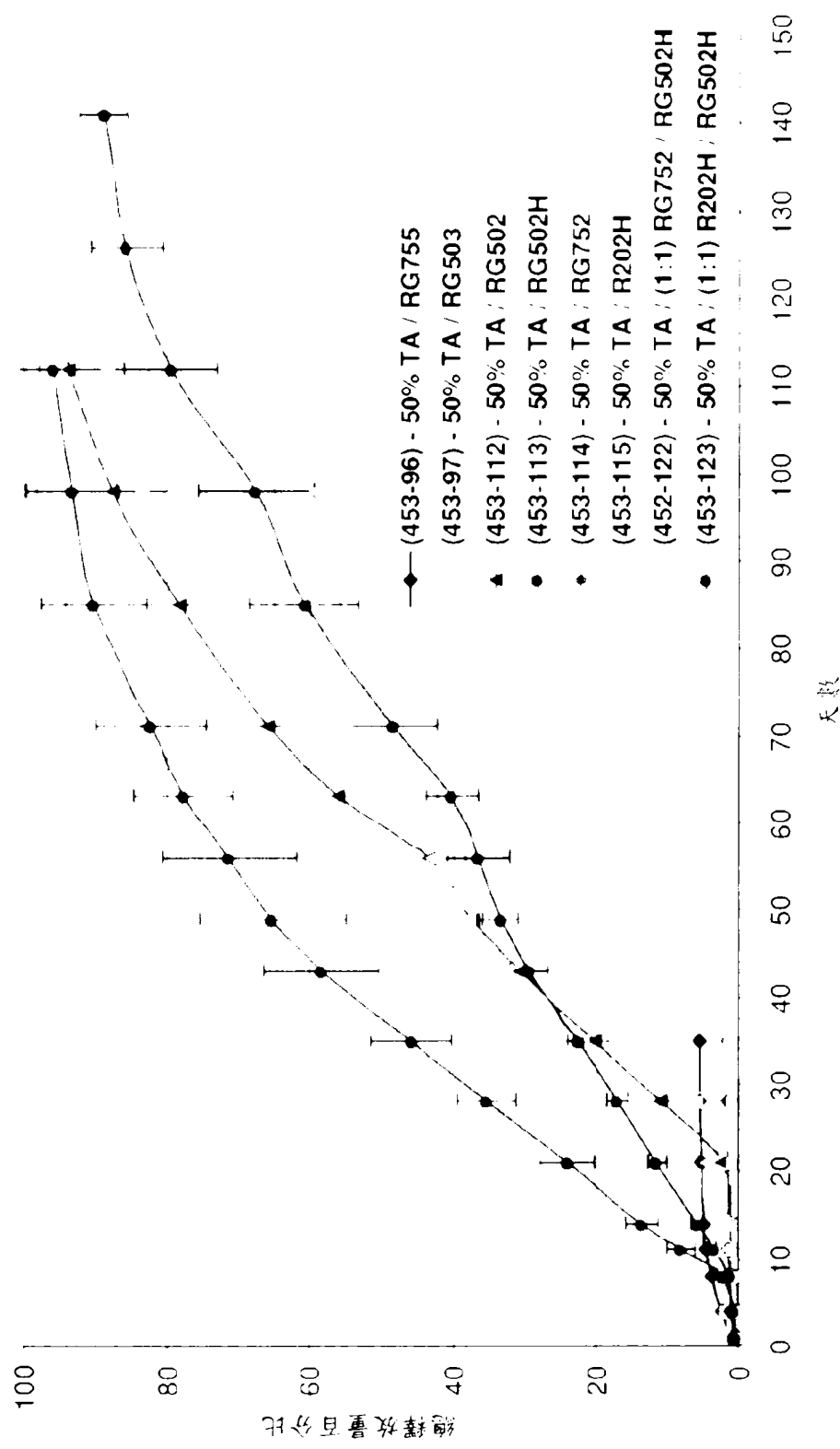


圖 3

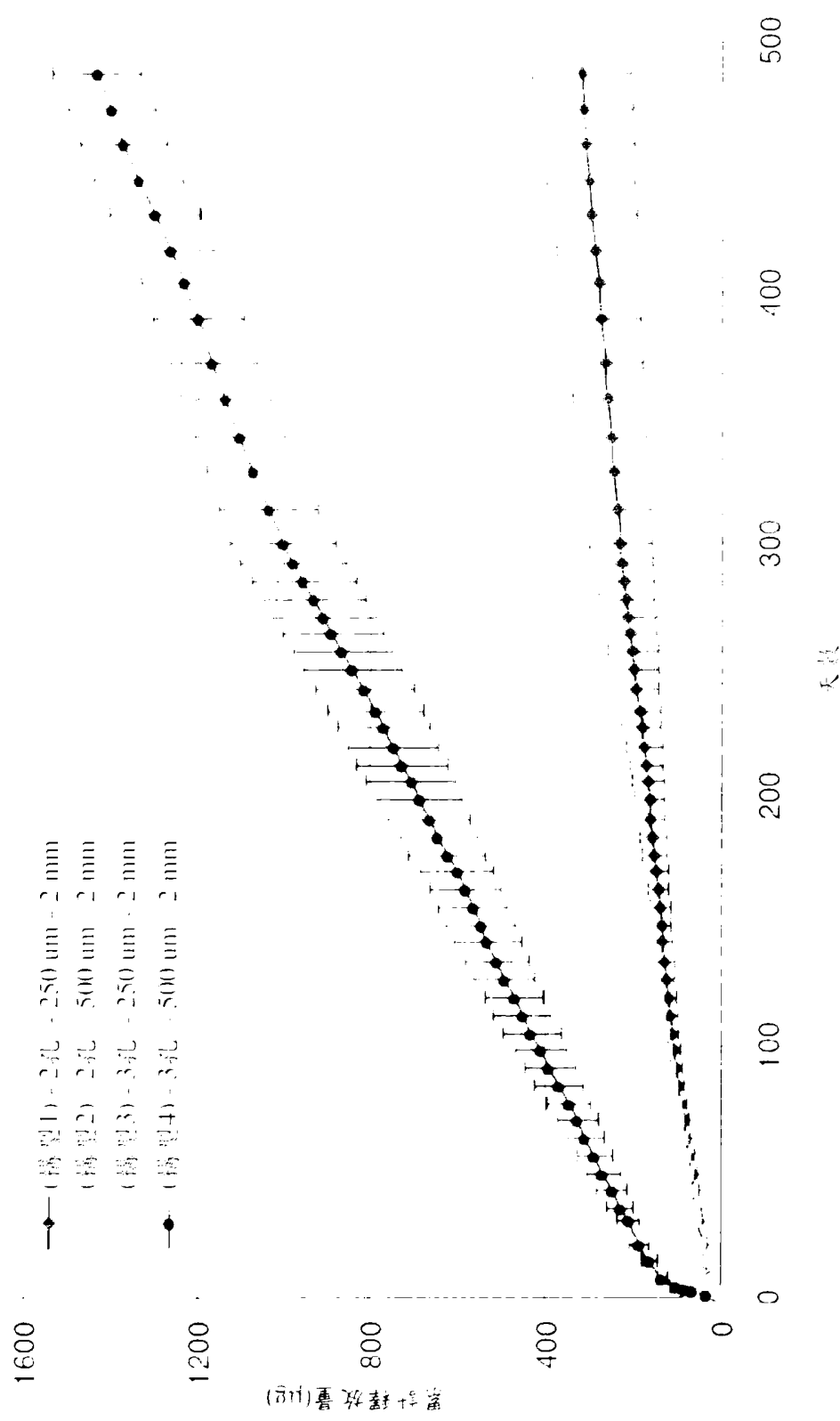


圖 4

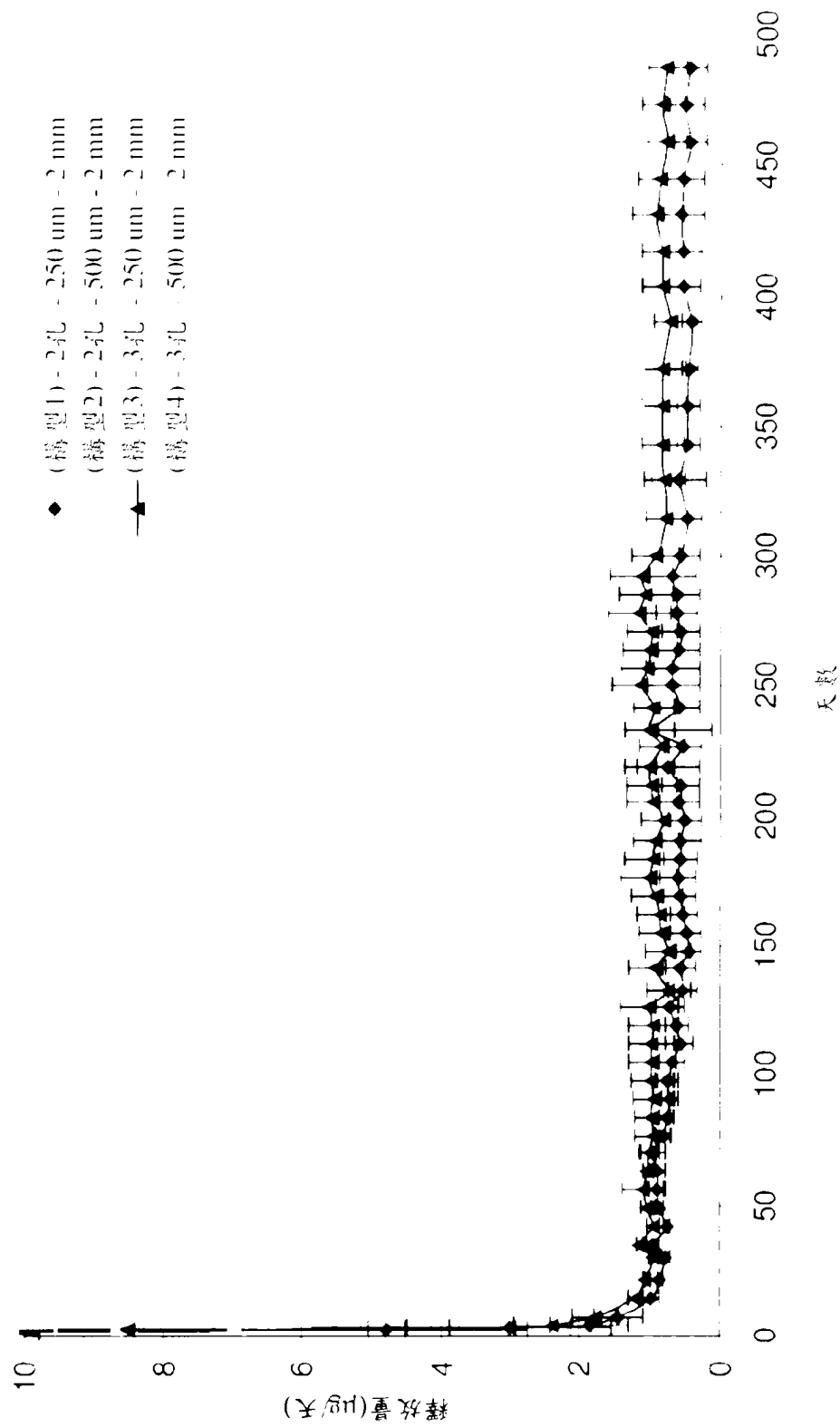


圖 5

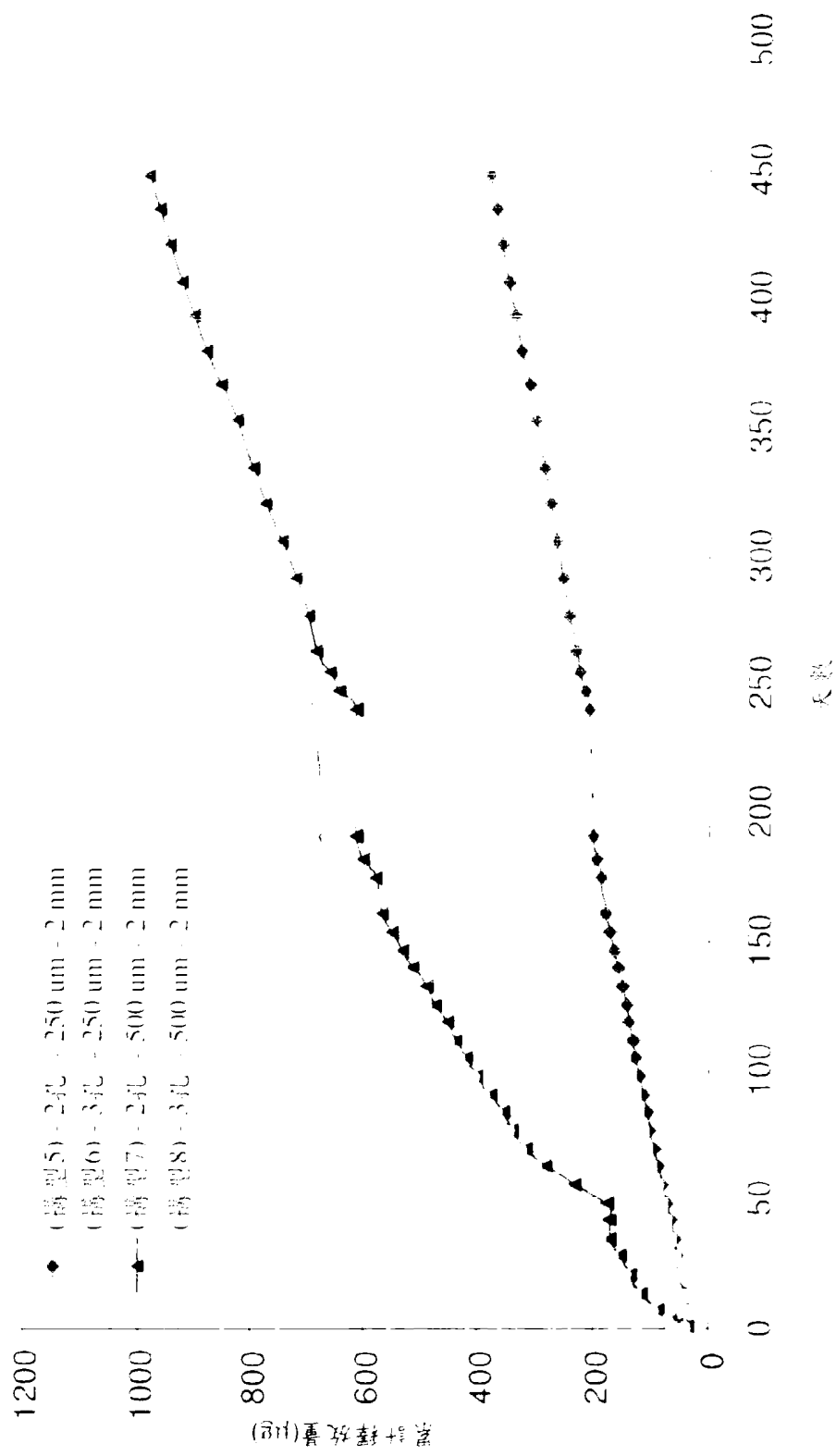


圖 6

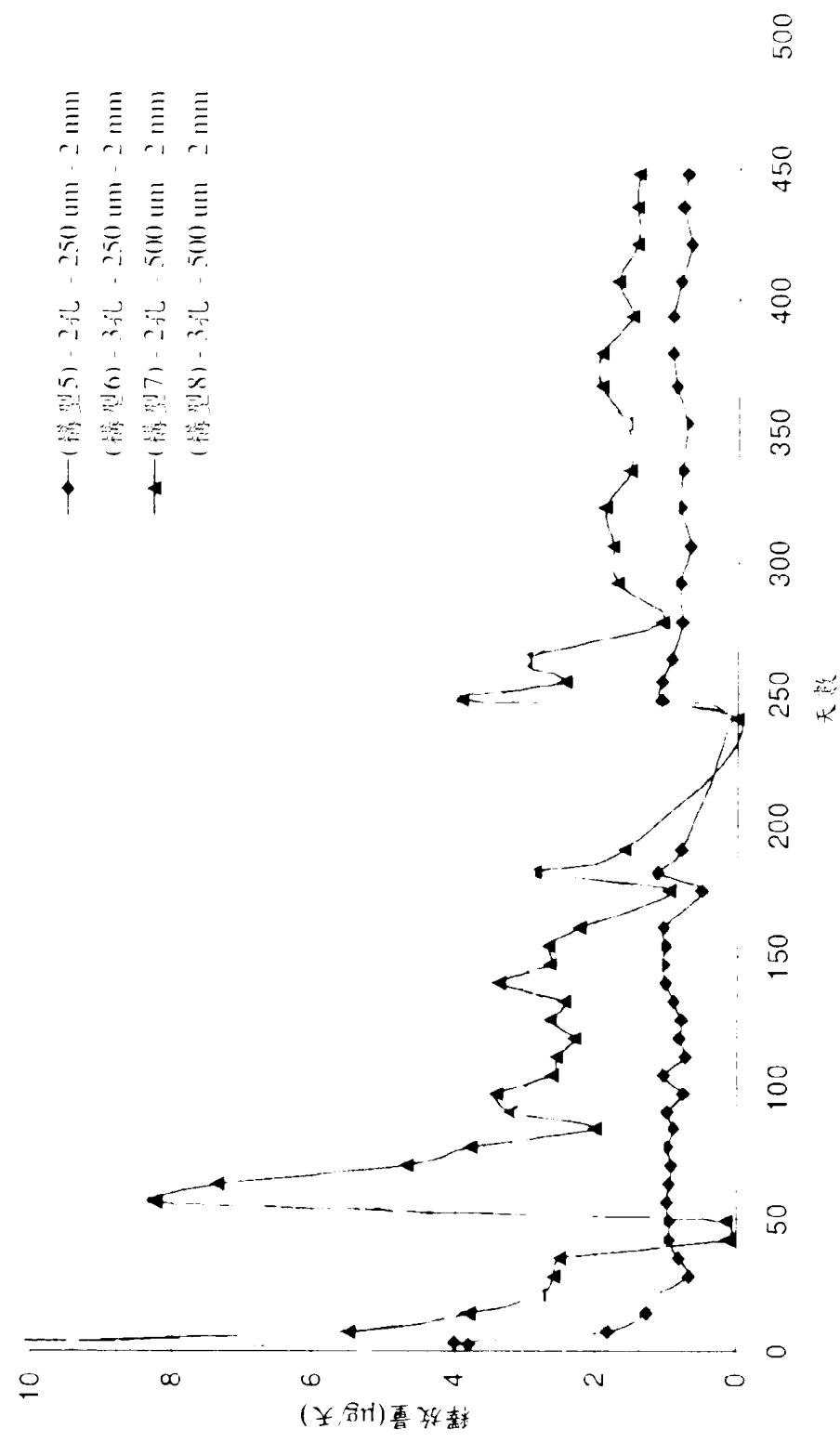


圖 7

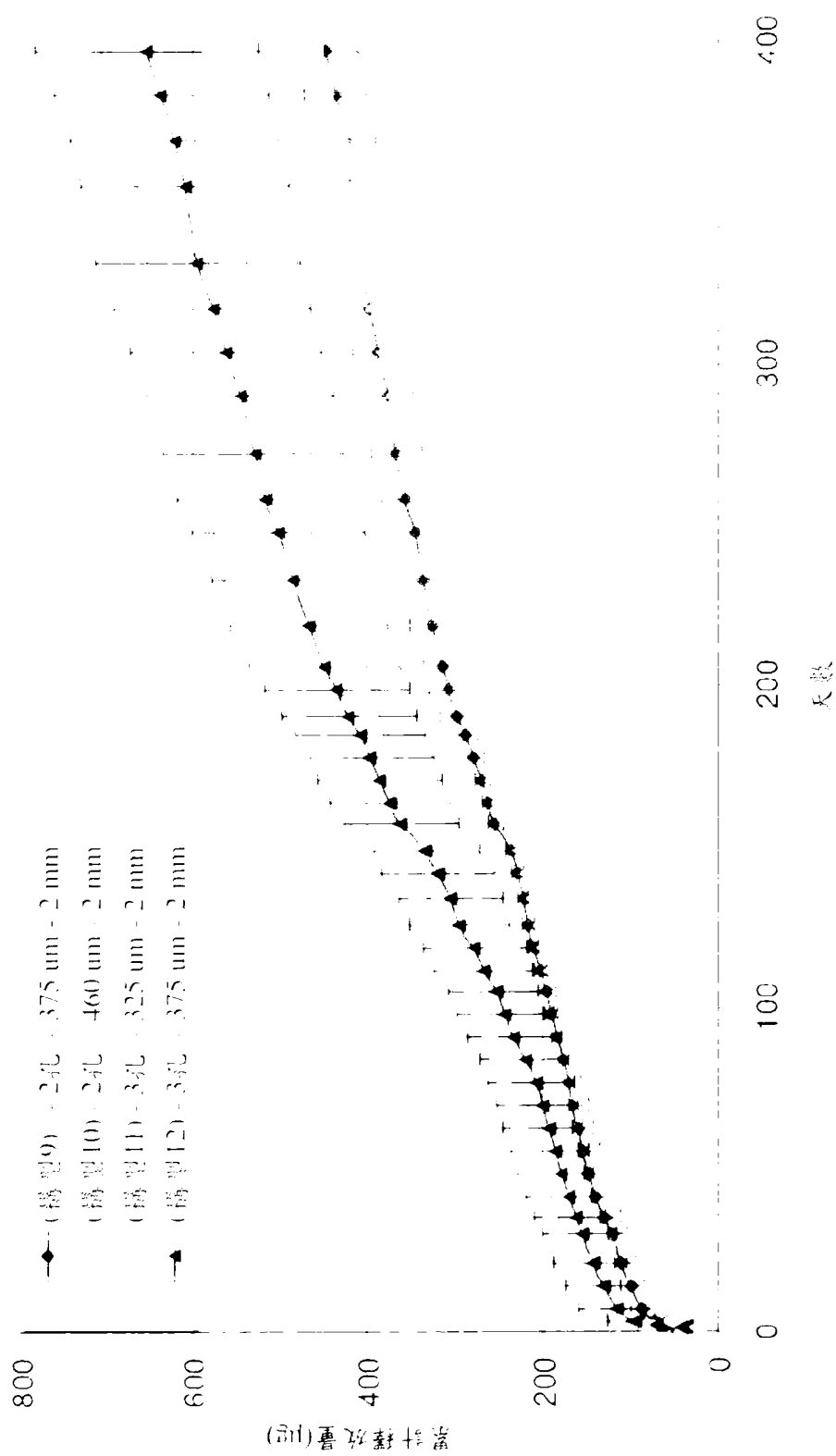


圖 8

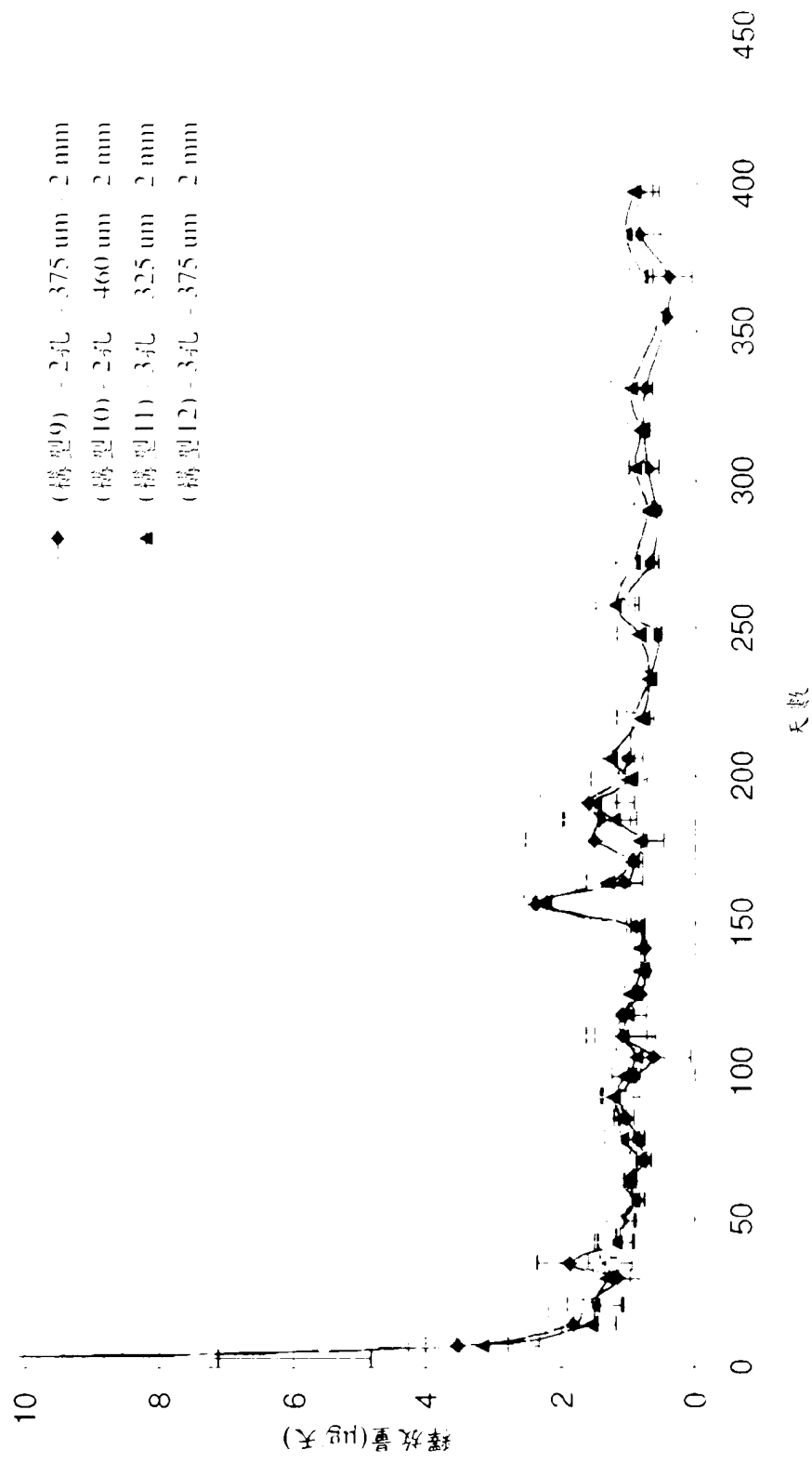


圖 9

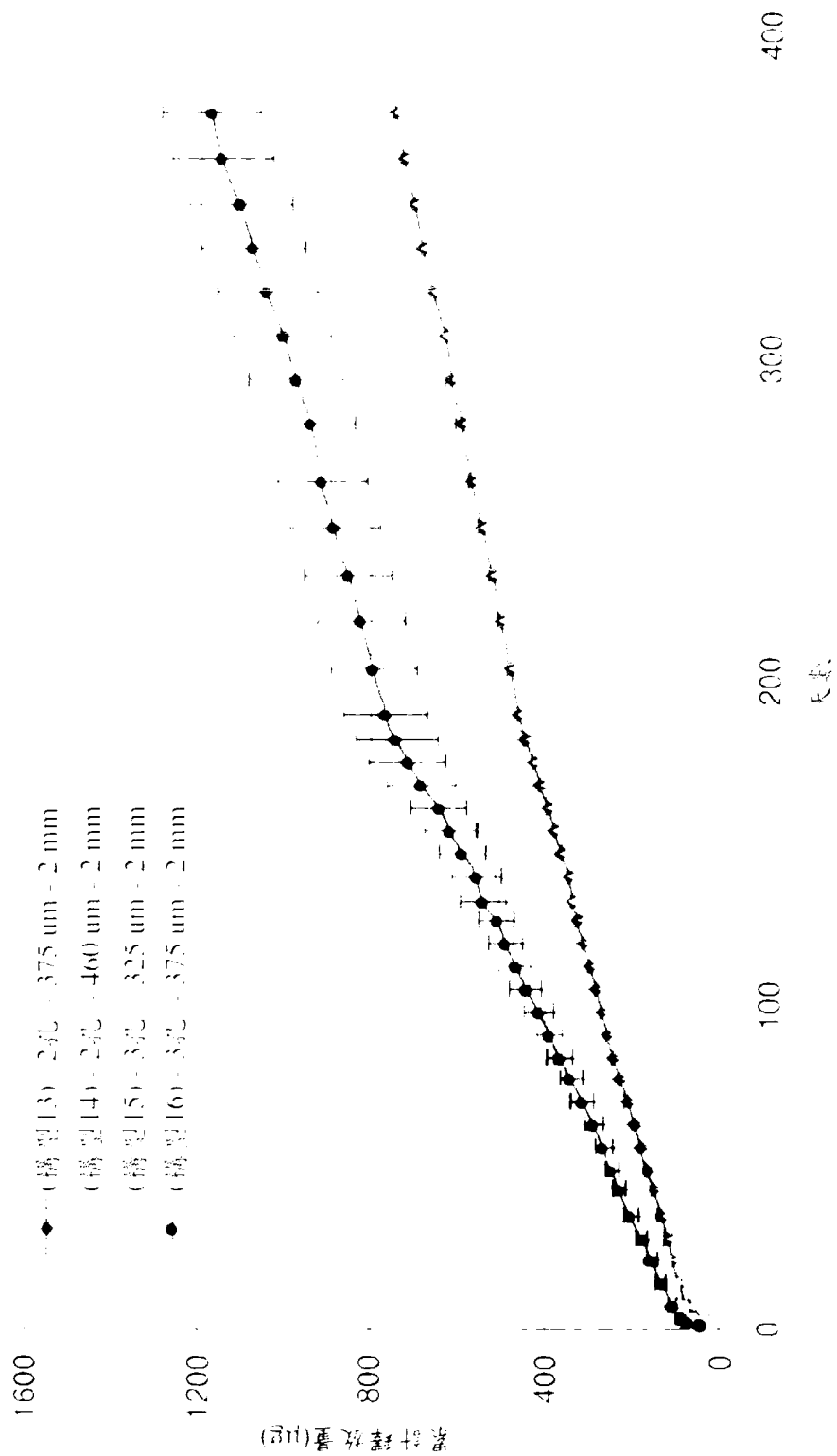


圖 10

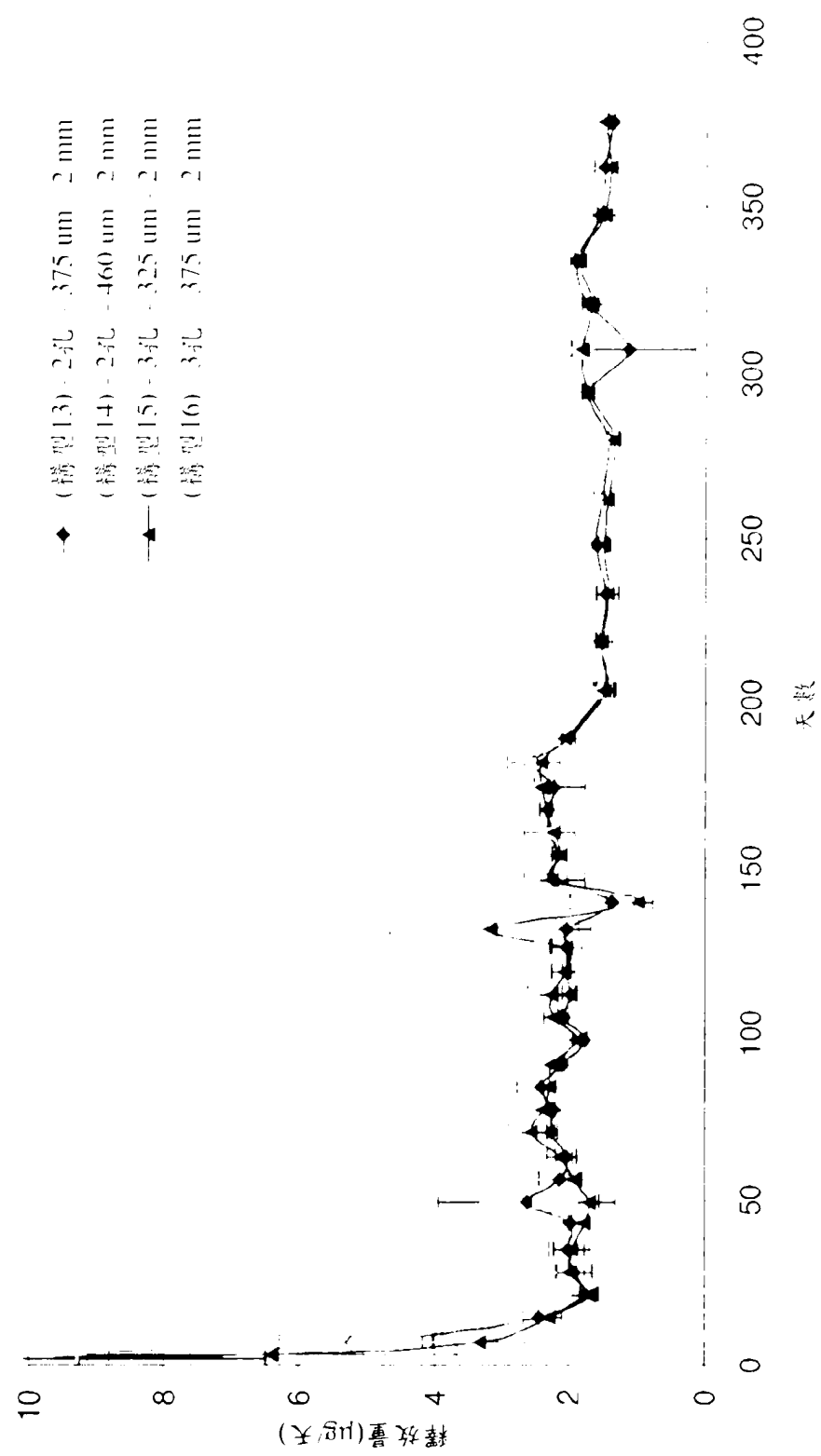


圖 11

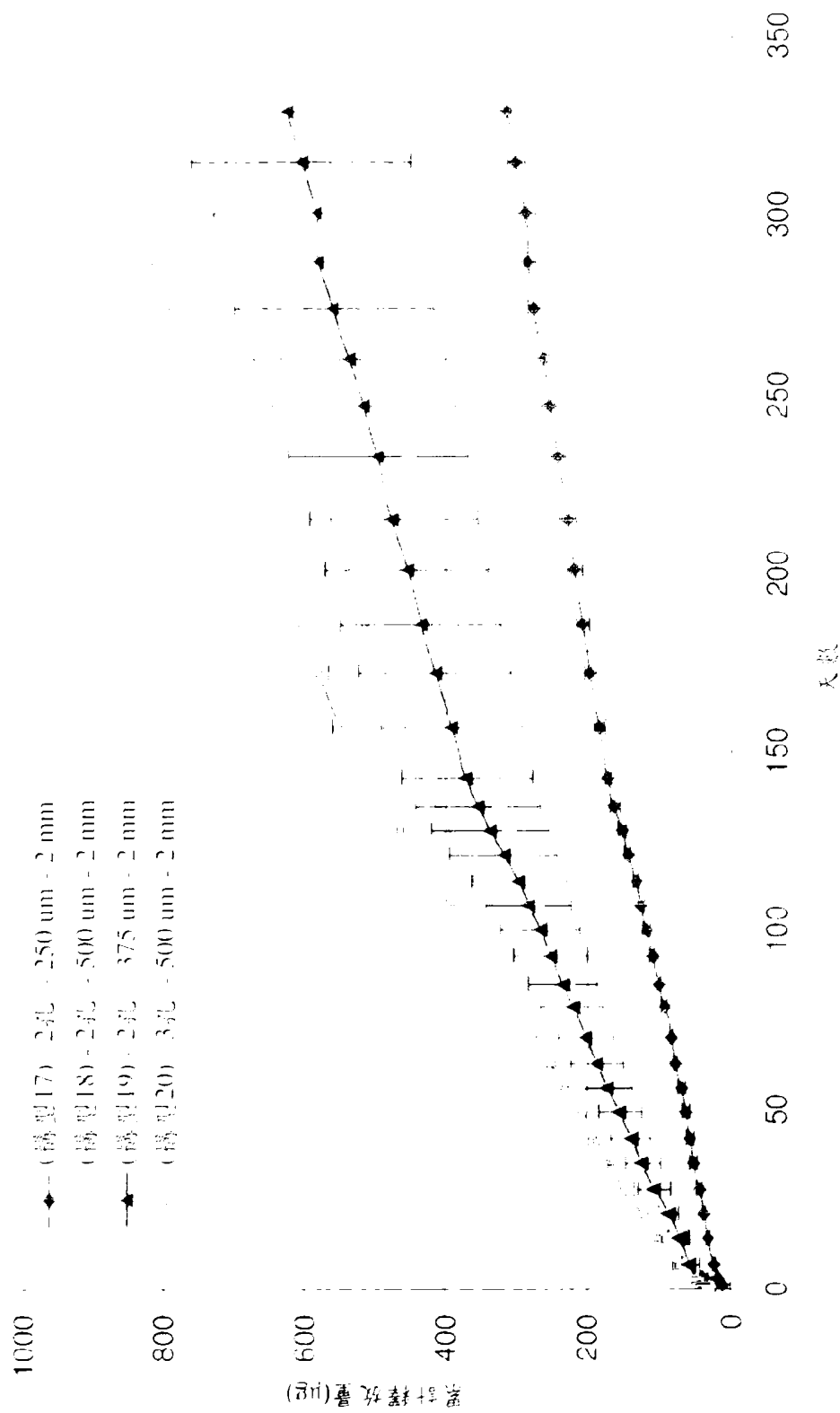


圖 12

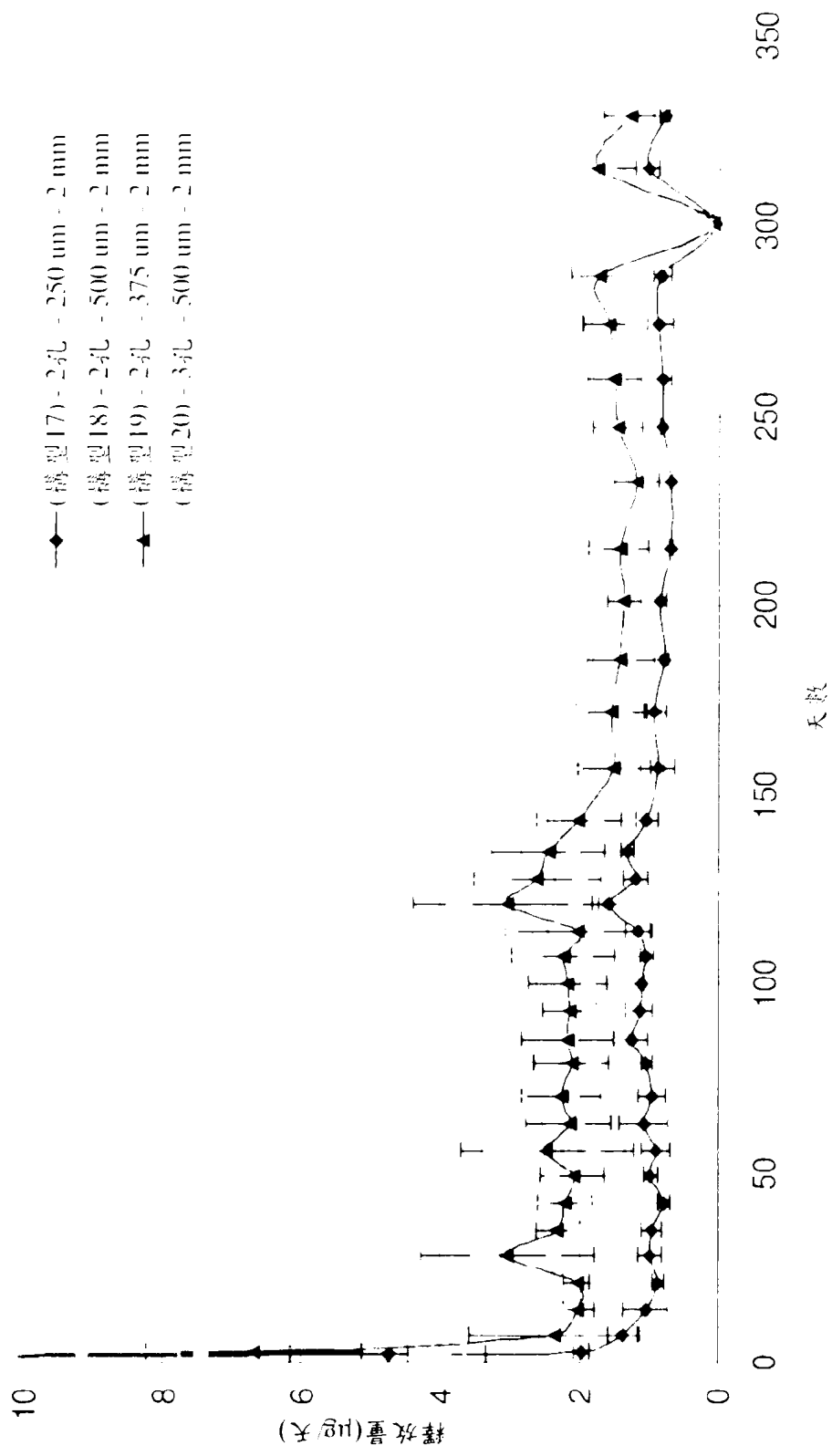


圖 13

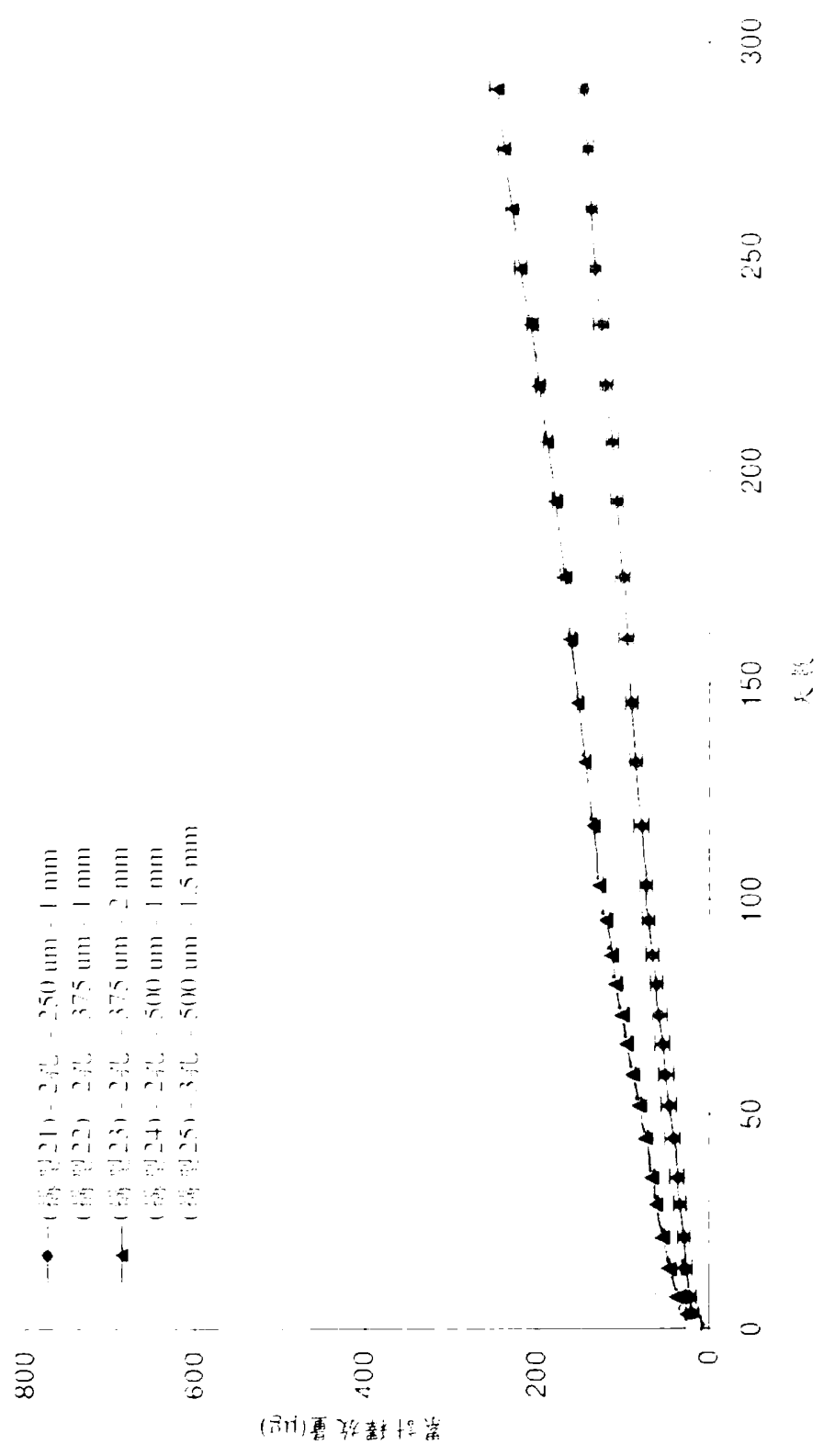


圖 14

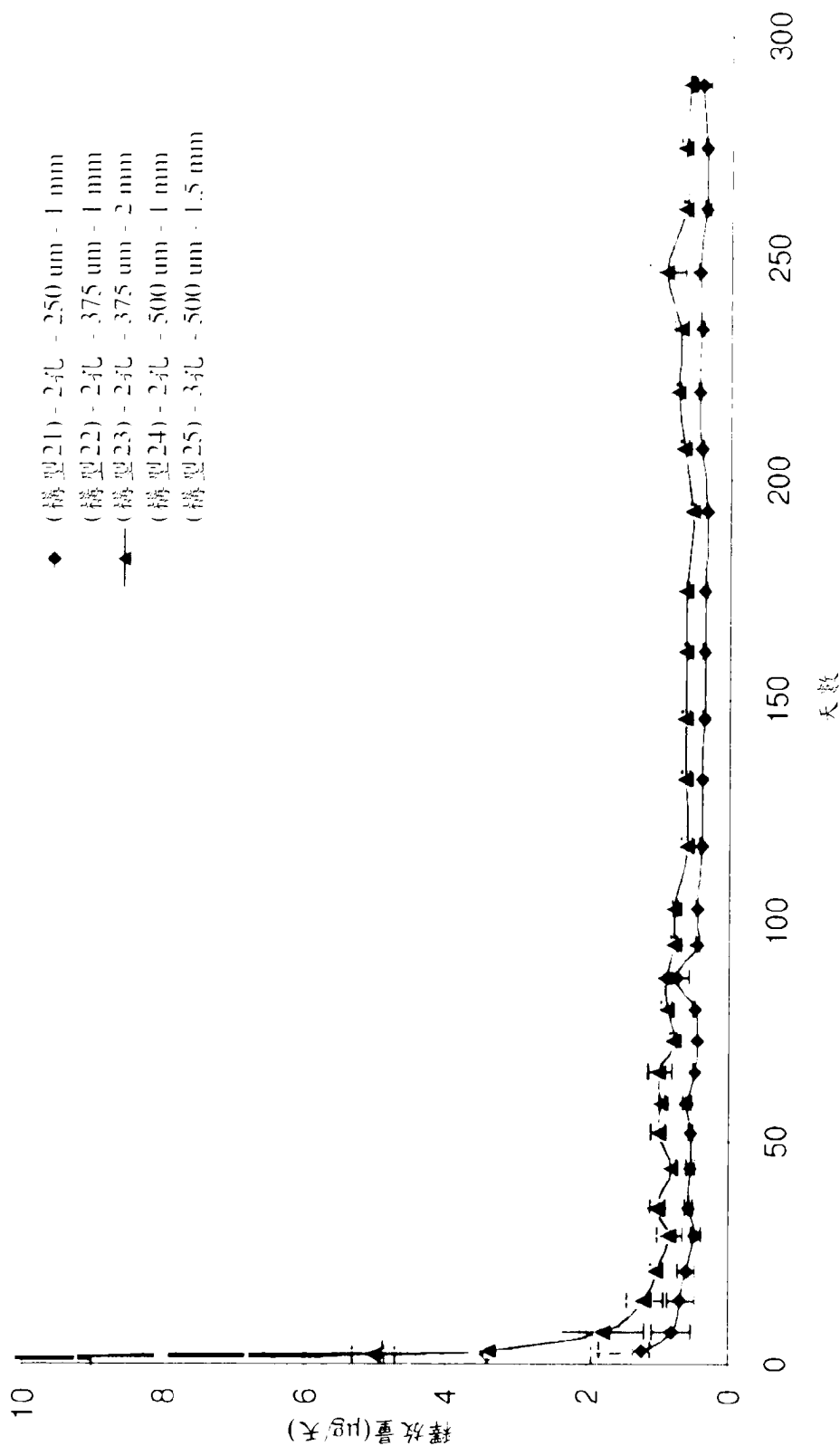


圖 15

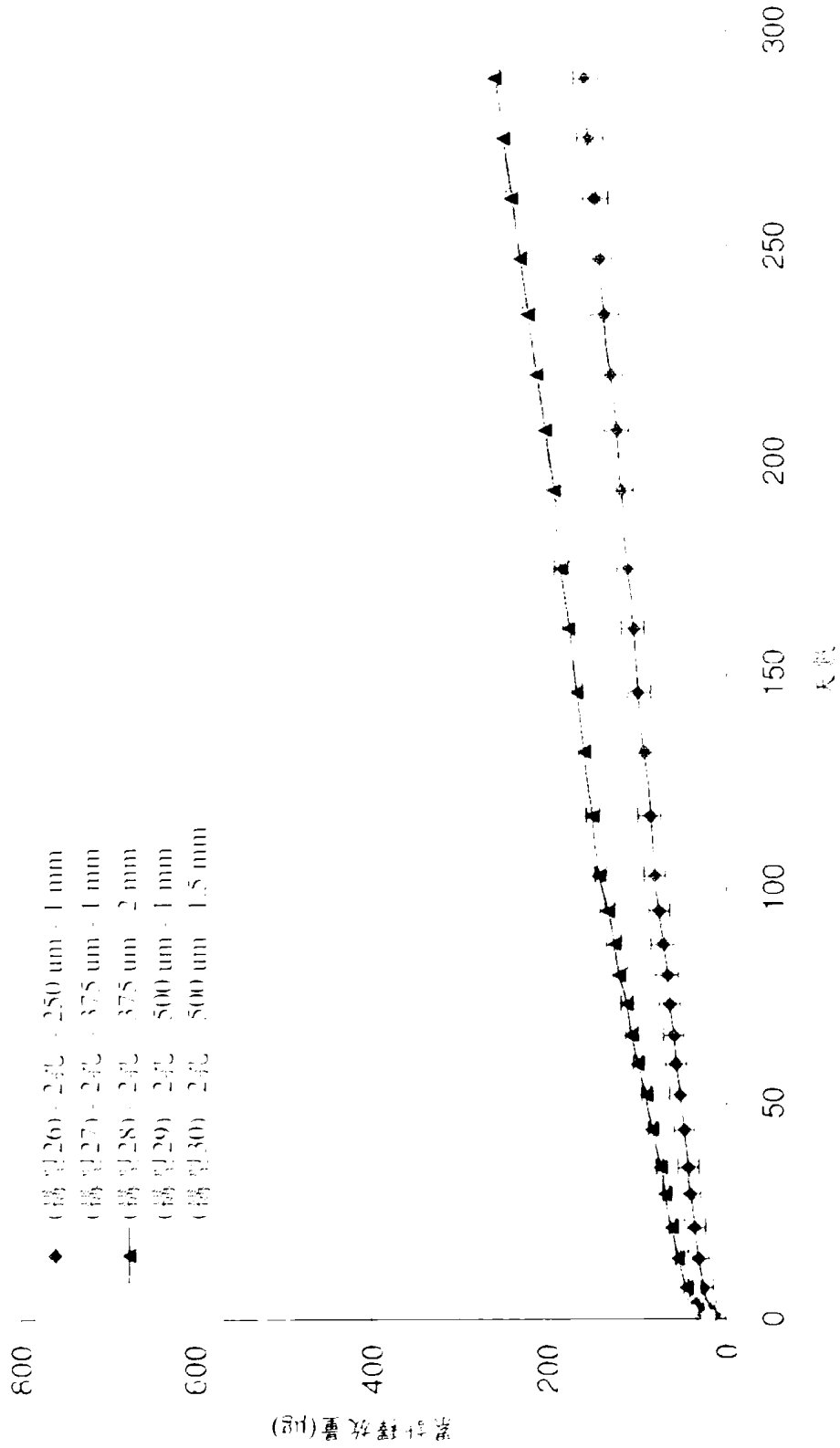


圖 16

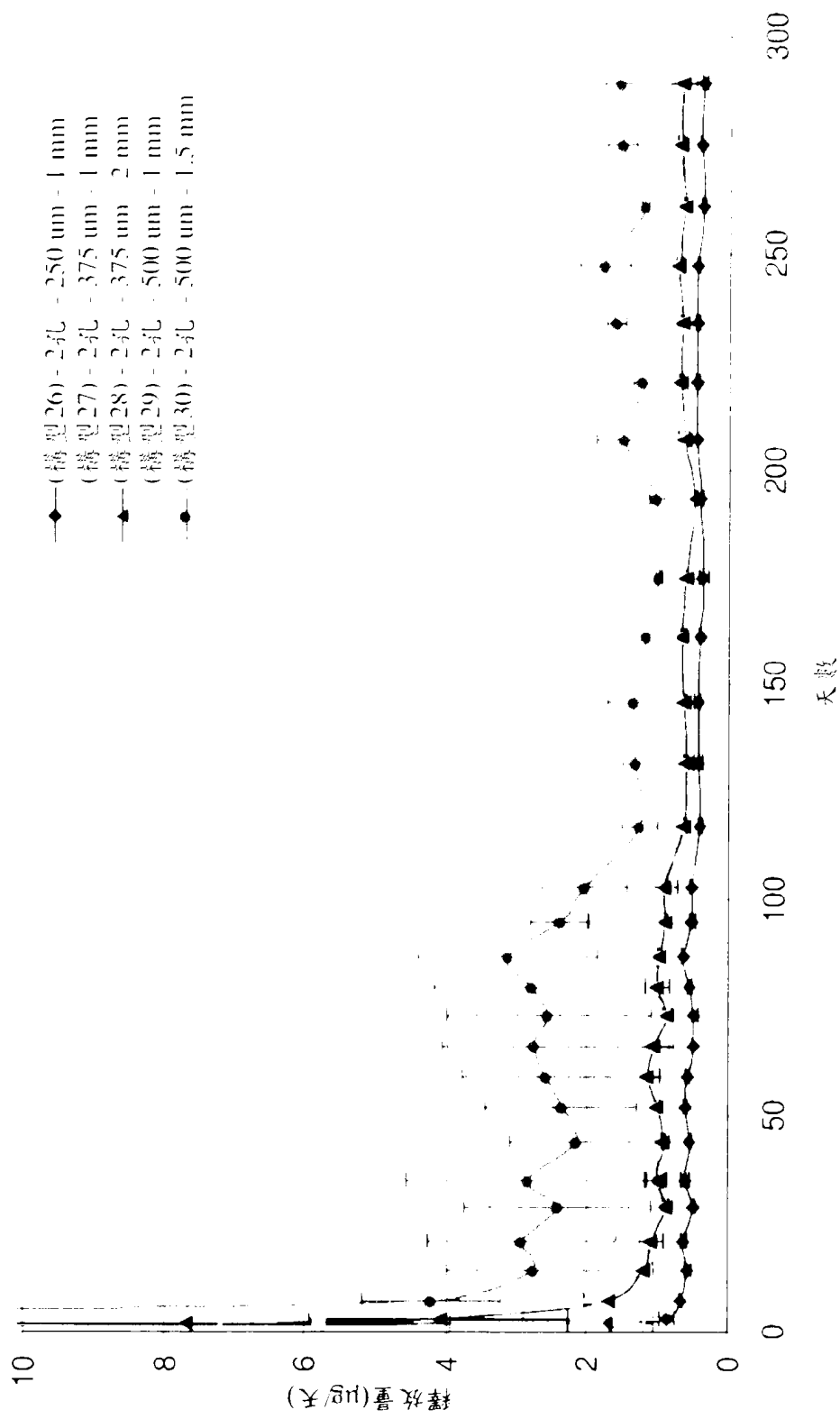


圖 17

曲安西龍在 pH 值為 7.4 之 PBS 緩衝液之釋放

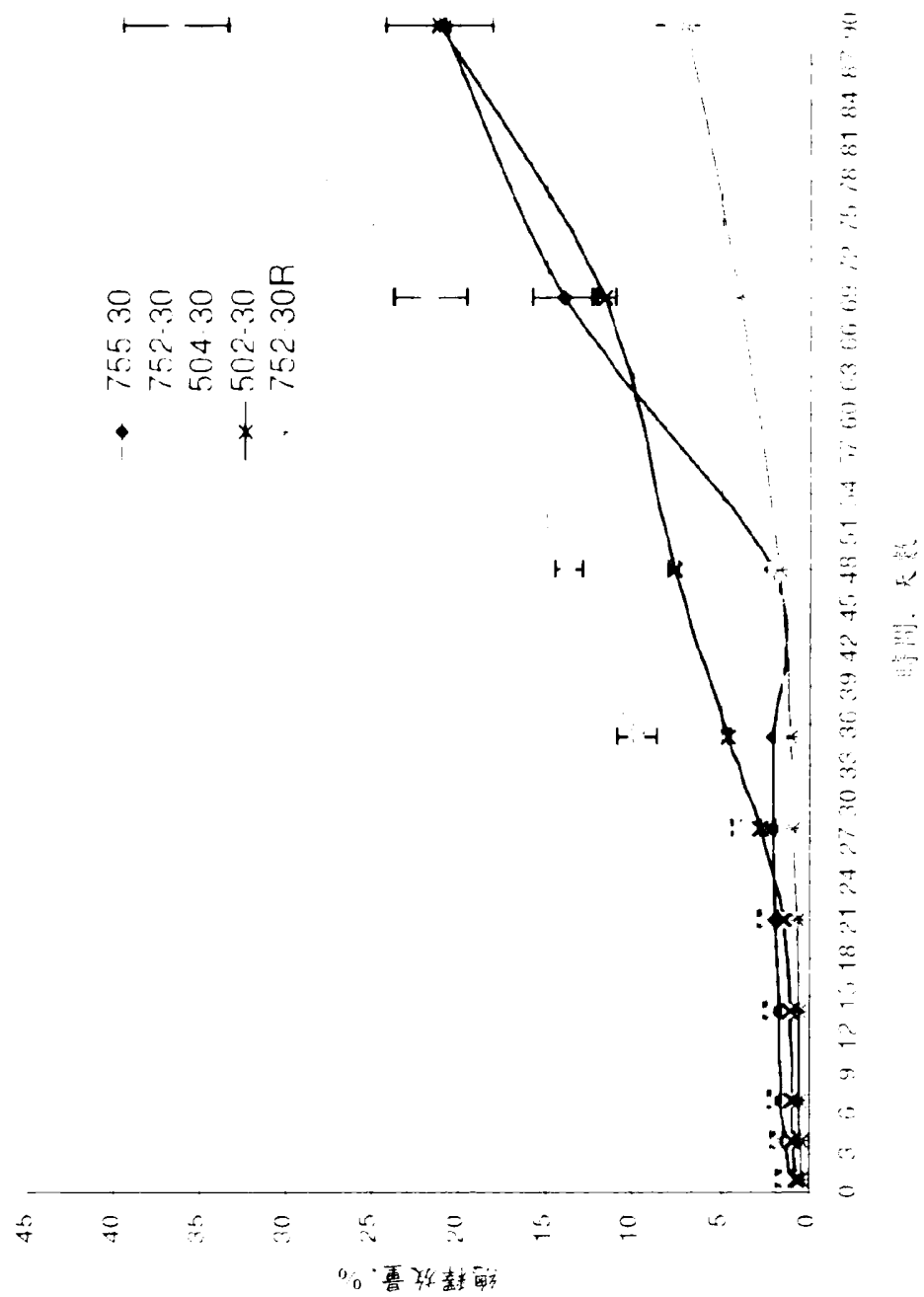


圖 18

曲安西龍在 pH 值為 7.4 之 PBS 緩衝液中

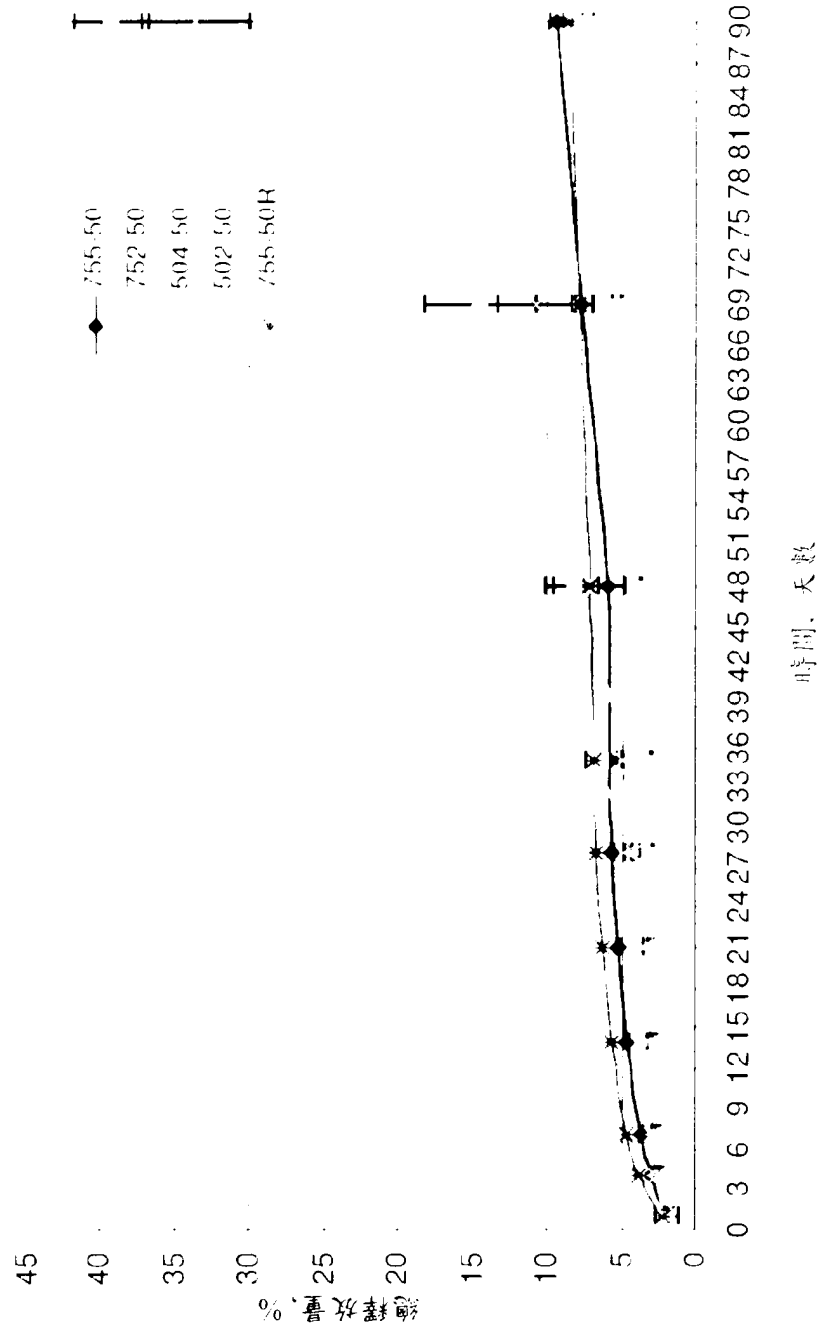


圖 19

馬英松在 pH 值為 5.4 之 CTAB 緩衝液之釋放

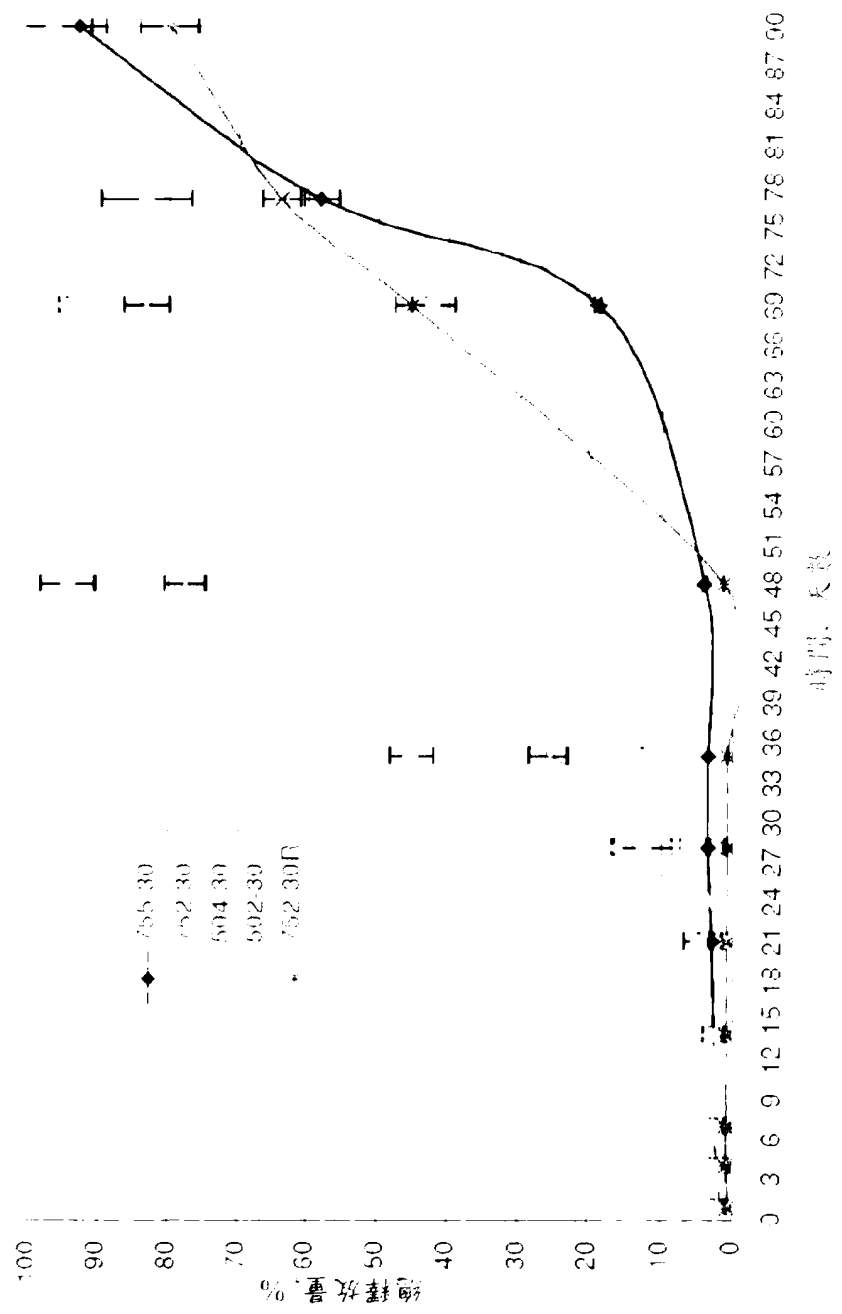


圖 20

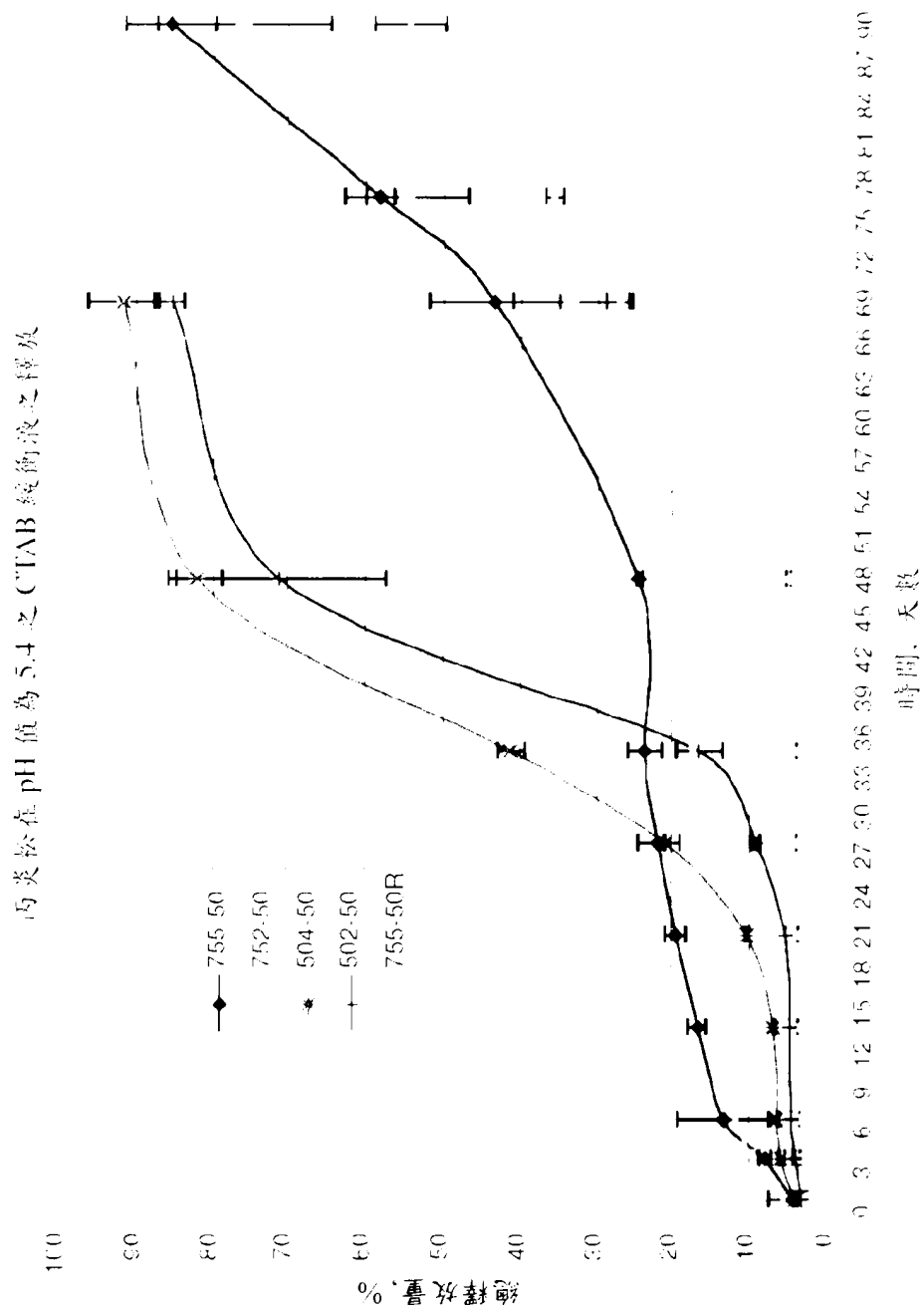


圖 21

二內雙倍乳素於 pH 值為 7.4 之 PBS 緩衝液之釋放

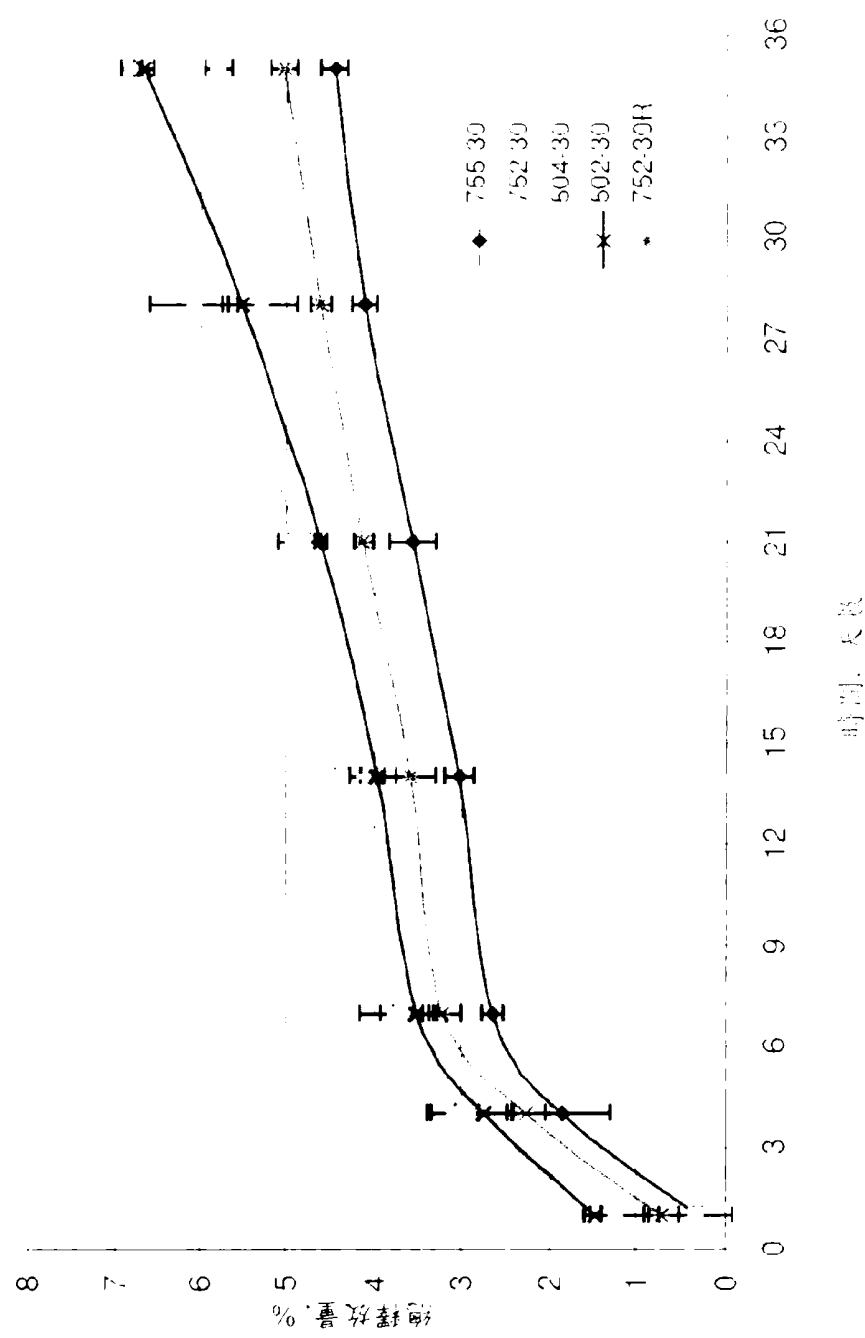


圖 22

二丙酸倍氣米松在 pH 值為 7.4 之 PBS 緩衝液之釋放

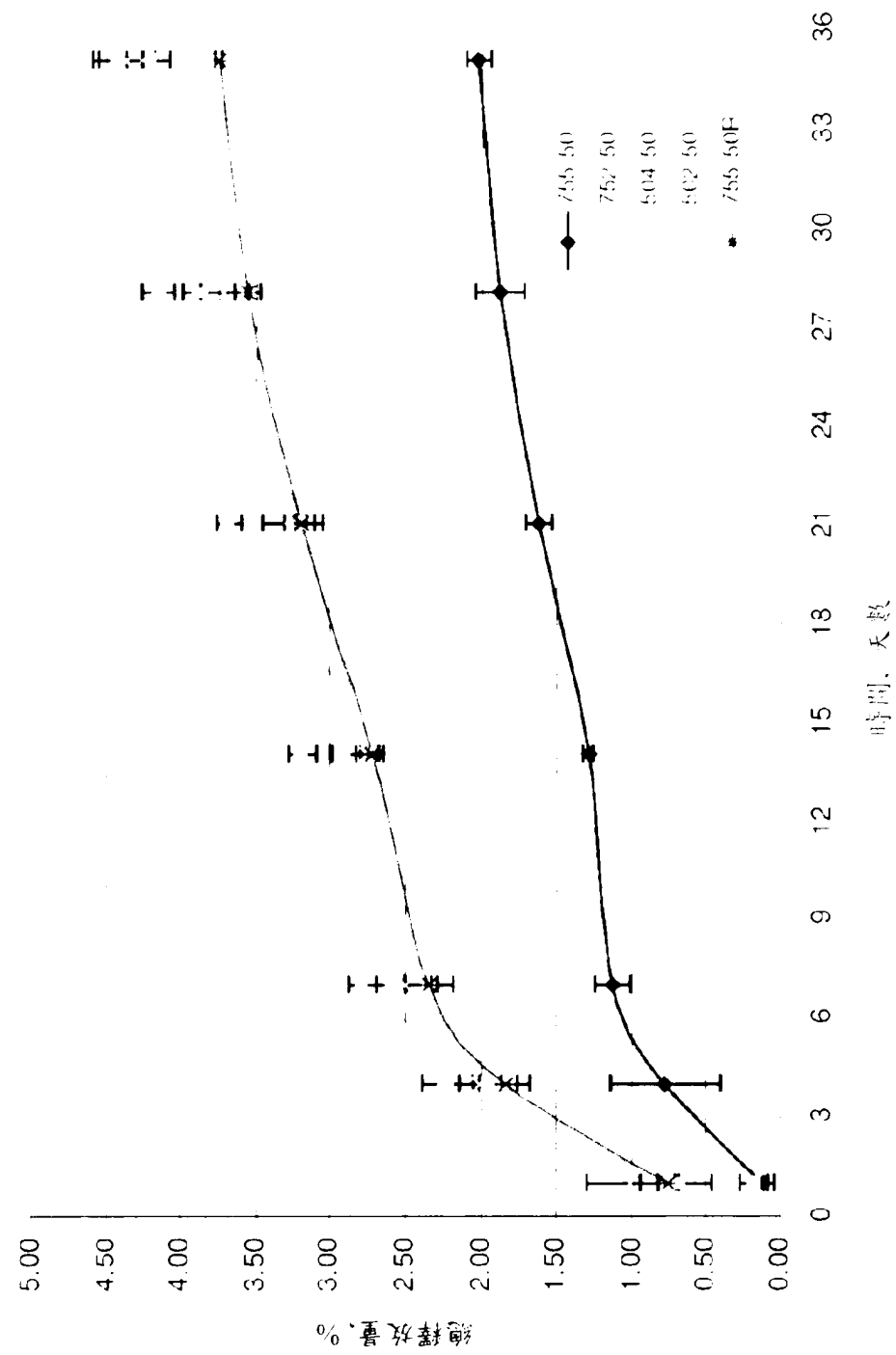


圖 23

二丙莰醇乳劑在 pH 值為 5.4 之 CTAB 緩衝液之釋放

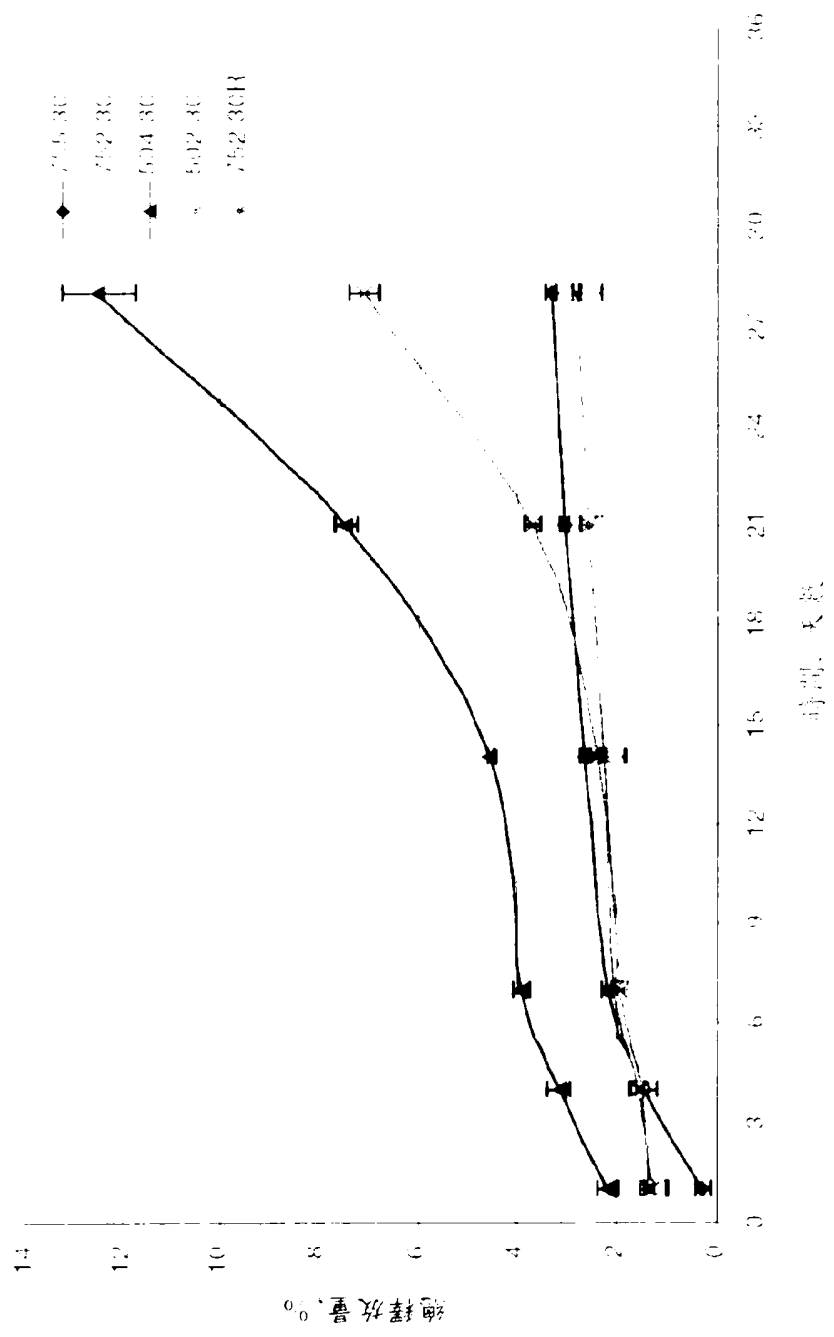


圖 24

二丙酸倍氣米松在 pH 值為 5.4 之 CTAB 緩衝液之釋放

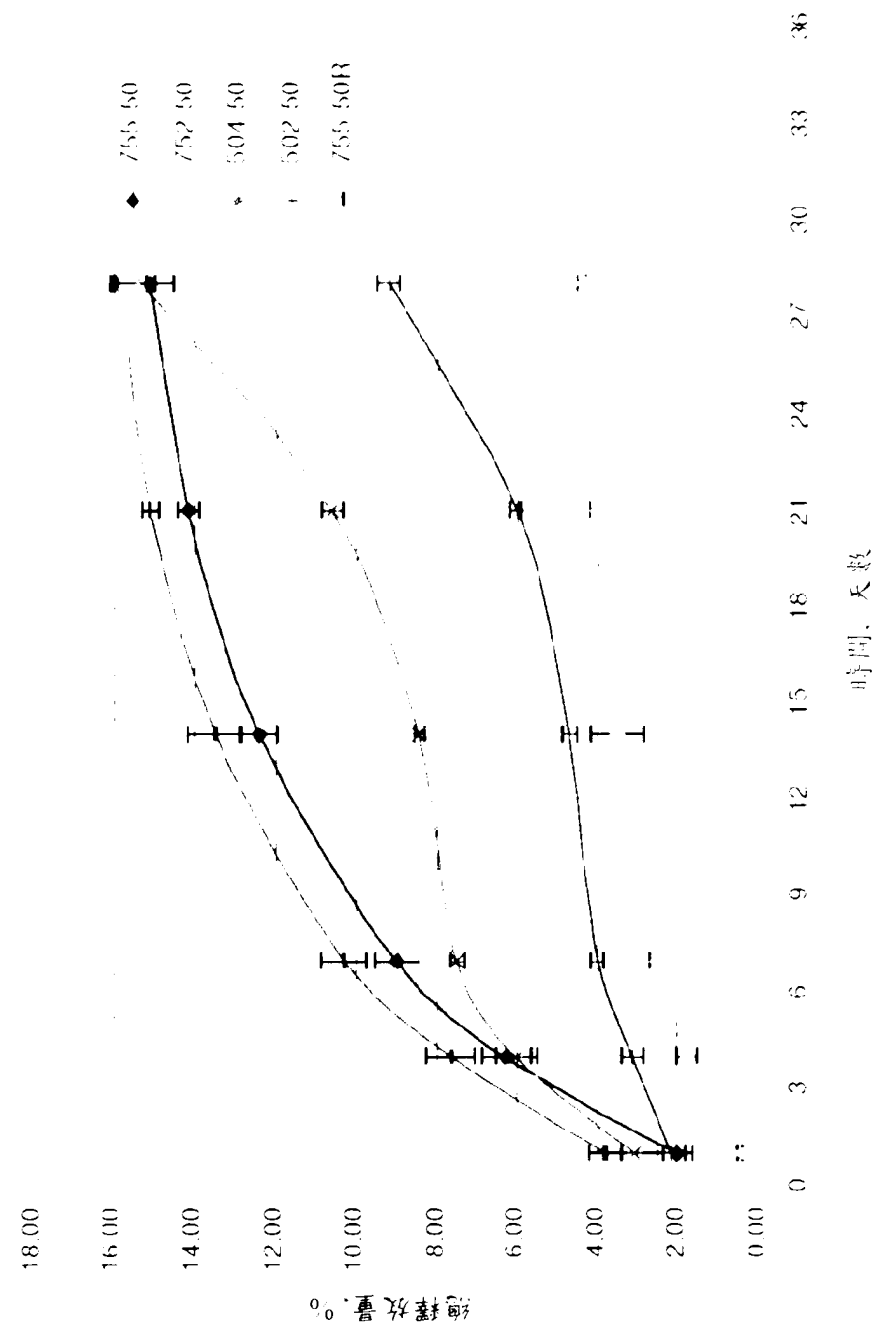


圖 25