



(21) 申請案號：109114555 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 30 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/00 (2006.01)* *A61K47/10 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01) *A61K47/36 (2006.01)*
A61F9/00 (2006.01) *A61P27/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2019/05/02 美國 62/841,901
 2019/10/30 美國 62/927,885

(71) 申請人：瑞士商愛爾康公司 (瑞士) ALCON INC. (CH)
 瑞士

(72) 發明人：凱特森 浩德 艾倫 KETELSON, HOWARD ALLEN (CA)；蘭葛拉珍 瑞卡
 RANGARAJAN, REKHA (US)；拉瑞多 瓦特 R LAREDO, WALTER R. (US)；
 柯林斯 史蒂芬 約翰 COLLINS, STEPHEN JOHN (US)

(74) 代理人：陳長文
 審查人員：簡正芳
 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：19 共 76 頁

(54) 名稱

可溶解聚合物眼睛插入物及其使用方法

(57) 摘要

提供了聚合物眼睛插入物，當被放置在眼睛的穹窿中時，該聚合物眼睛插入物可為可溶解的。該等插入物可以包含一種或多種聚合物以及軟化劑/塑化劑，使得當插入眼睛中時，該聚合物以及軟化劑/塑化劑可以吸收眼淚，溶解並緩慢釋放潤滑劑到淚膜中，以在長持續時間內潤滑和保護眼表。增加在眼表上的保留時間以實現更持久之緩解，可以降低給藥頻率和典型與局部滴劑用法相關聯的患者負擔。該等聚合物眼睛插入物還可以包含一種或多種藥物活性劑。

Polymeric eye inserts are provided that may be dissolvable when placed in the cul-de-sac of the eye. These inserts may contain one or more polymers as well as a softener/plasticizer so that, when inserted into the eye, they may absorb tears, and dissolve and slowly release lubricant into the tear film to lubricate and protect the ocular surface for an extended duration of time. Increased retention time on the ocular surface for longer lasting relief may reduce dosing frequency and patient burden typically associated with topical drop usage. These polymeric eye inserts also may include one or more pharmaceutically active agents.

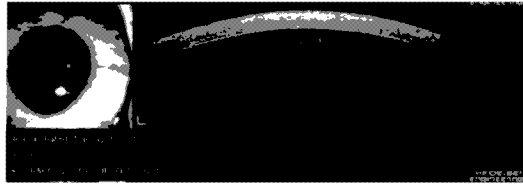
指定代表圖：

【圖 5A】

給藥前



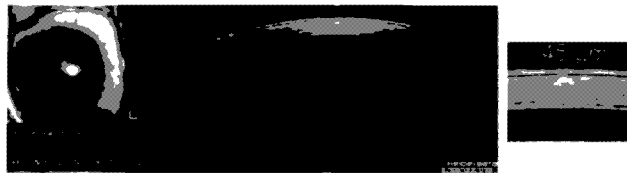
【圖 5B】
給藥後15分鐘



【圖 5C】
給藥後30分鐘



【圖 5D】
給藥後45分鐘



【圖 5E】
給藥後1小時



【圖 5F】
給藥後1小時15分鐘



【圖 5G】
給藥後1小時30分鐘



【圖 5H】
給藥後1小時45分鐘



【圖 51】

給藥後2小時





公告本

I826685

【發明摘要】

【中文發明名稱】 可溶解聚合物眼睛插入物及其使用方法

【英文發明名稱】 DISSOLVABLE POLYMERIC EYE INSERTS AND

METHOD OF USING SAME

【中文】

提供了聚合物眼睛插入物，當被放置在眼睛的穹窿中時，該聚合物眼睛插入物可為可溶解的。該等插入物可以包含一種或多種聚合物以及軟化劑/塑化劑，使得當插入眼睛中時，該聚合物以及軟化劑/塑化劑可以吸收眼淚，溶解並緩慢釋放潤滑劑到淚膜中，以在長持續時間內潤滑和保護眼表。增加在眼表上的保留時間以實現更持久之緩解，可以降低給藥頻率和典型與局部滴劑用法相關聯的患者負擔。該等聚合物眼睛插入物還可以包含一種或多種藥物活性劑。

【英文】

Polymeric eye inserts are provided that may be dissolvable when placed in the cul-de-sac of the eye. These inserts may contain one or more polymers as well as a softener/plasticizer so that, when inserted into the eye, they may absorb tears, and dissolve and slowly release lubricant into the tear film to lubricate and protect the ocular surface for an extended duration of time. Increased retention time on the ocular surface for longer lasting relief may reduce dosing frequency and patient burden typically associated with topical drop usage. These polymeric eye inserts also may include one or more pharmaceutically active agents.

【指定代表圖】 圖5A-5I

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 可溶解聚合物眼睛插入物及其使用方法

【英文發明名稱】 DISSOLVABLE POLYMERIC EYE INSERTS AND

METHOD OF USING SAME

【0001】 本文所述之發明係根據諾華製藥公司（Novartis Pharma AG）與愛爾康公司（Alcon Inc.）之間的聯合研究協議完成的。

【技術領域】

【0002】 本揭露總體上關於聚合物眼睛插入物技術，更具體地關於可溶解之聚合物眼睛插入物，該等聚合物眼睛插入物與局部滴劑劑型相比在長持續時間內將潤滑劑和藥物釋放到眼睛（包括但不限於前段和後段）中。

【先前技術】

【0003】 許多眼用配製物包括提供潤滑性和其他所期望特性的化合物。當將該等配製物滴入眼睛中時，這種化合物的特性可以防止諸如生物黏附和摩擦引起的組織損傷形成等不期望的問題，並且可以促進先前受損傷組織的自然癒合和恢復。

【0004】 與局部應用的眼用配製物（諸如液體、軟膏、凝膠、噴霧）的投與依從性通常較差，特別是對於治療眼乾、過敏、感染和緩慢進展疾病（諸如青光眼）而言，每天需要多次應用以潤滑和向眼睛遞送藥物。接觸局部投與的水性配製物通常是由配製物在眼表上的短暫保留時間決定的，在滴注後，短暫

保留時間可能少於25分鐘。Paugh等，《視覺科學[Optom Vis Sci.]》，2008年8月；85(8):725-31。典型的眼用水性配製物可以在數分鐘內從眼表上被稀釋或沖洗掉，引起用法變化或導致向眼睛投與的劑量的準確性和精確性降低。因此，需要減輕治療負擔並改善依從性。

【0005】 軟膏和凝膠的黏度高並且通常在眼睛中比液體停留的時間更長，可以提供更準確的投與。然而，它們還會干擾患者的視覺，並且可能要求最少每天給藥2-3次。由於這些以及其他原因，停用率可能很高。Swanson M.，《美國驗光協會雜誌[J. Am. Optom. Assoc.]》，2011；10:649-6。

【0006】 插入物（生物溶蝕性的和非生物溶蝕性的）也是可供使用的，並且允許較少投與頻率。Pescina S等人，《藥物開發與藥學[Drug Dev Ind Pharm]》，2017年5月7:1-8；Karthikeyan MB等人，《亞洲藥理學雜誌[Asian J. Pharmacol]》，2008年10月至12月，192-200。然而，該等插入物要求複雜且詳細的準備，並且可能使患者感到不舒服。非生物溶蝕性插入物的附加問題係，使用後必須將它們移除。然而，在正確的使用和充分的患者教育下，插入物對於乾眼患者而言會有效且安全的治療選擇。

【0007】 羥丙基纖維素眼科插入物（諸如LACRISERT®（阿頓製藥有限公司[Aton Pharmaceuticals Inc.]）已經用於乾眼症患者。該等插入物是測得直徑為1.27 mm且長度為3.5 mm之半透明纖維素基棒。該等插入物中的每個插入物均包含5 mg的羥丙基纖維素，不含防腐劑或其他成分。藉由將單個插入物放置到瞼板底部下方的眼睛下穹隆來投與藥物。該等插入物特別適用於在使用人工淚液充分試治後仍有乾眼症狀之患者。它們還適用於患有乾燥性角膜結膜炎、暴露

性角膜炎、角膜敏感性降低和復發性角膜糜爛之患者。已經進行了多次研究以評估HPC眼科插入物的療效。（Luchs J等人，《角膜[Cornea]》，2010年，29:1417-1427；Koffler B等人，《眼睛用隱形眼鏡[Eye Contact Lens]》，2010，36:170-176；McDonald M等人，《美國眼科學會學報[Trans Am Ophthalmol. Soc.]》，2009，107:214-221；Wander A和Koffler B，《眼表[Ocul Surf.]》，2009年7月，7(3):154-62）。

【0008】 然而，使用該等類型的插入物也存在挑戰。例如，LACRISERT®插入物往往會緩慢溶解，並且可能甚至在15-20小時後仍會保留在眼睛中。由於棒狀設計的原因，棒硬且無彈性，帶有邊緣。緩慢的溶解特性加上棒硬度和設計可能導致副作用，包括視力模糊、異物感和/或不適、眼部刺激或充血、超敏反應、畏光、眼瞼浮腫和睫毛上黏性材料結塊或乾燥。該等經丙基纖維素眼科插入物最常見的副作用是由於插入物的長時間保留而導致的視力模糊。因此，需要額外之方法來開發舒適並改善患者依從性之聚合物眼睛插入物。

【發明內容】

【0009】 本發明提供了一種聚合物眼睛插入物，該聚合物眼睛插入物包括：一種或多種與眼睛的眼表和淚膜生物相容的黏膜黏附性聚合物；並且其中，在將該聚合物眼睛插入物插入該眼睛的穹隆後，在插入後該淚膜的厚度增加持續至少30分鐘。本發明還提供了一種用於治療眼部疾病之方法，該方法包括將根據本揭露實施方式之插入物之聚合物眼睛插入物應用到該眼睛的穹隆。

【0010】 本發明部分地基於以下發現：在使用諸如LACRISERT®插入物等可購買到的眼科插入物後，往往會緩慢溶解並且甚至在15-20小時後也保留在眼

睛中的問題。該問題可以藉由使用根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物來解決，該聚合物眼睛插入物足夠小以適合眼睛的穹隆並且被迅速潤濕，使得在插入時幾乎沒有或沒有刺激，並且該插入物還足夠大以允許在約30-120分鐘的任何時間內溶解以允許（多個）潤滑劑和/或藥物活性劑的釋放發生。該插入物還具有對於使用者而言相對舒適之厚度。較佳的厚度在50-250微米之間，最較佳的厚度在70-150微米之間。對於膜在不到2小時內溶解而言，目標厚度為90微米

【圖式簡單說明】

【0011】 為了對本揭露有更完整的理解，現在參照結合附圖進行的以下說明，在附圖中：

【0012】 [圖1]描繪了根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物之放置；

【0013】 [圖2A至圖2C]描繪了針對SYSTANE®ULTRA滴眼劑在給藥前（圖2A）、給藥後立即（圖2B）和給藥後5分鐘（圖2C）之淚膜測量值；

【0014】 [圖3A至圖3C]描繪了針對GENTEAL®凝膠滴劑在給藥前（圖3A）、給藥後立即（圖3B）和給藥後5分鐘（圖3C）之淚膜測量值；

【0015】 [圖4A至圖4E]描繪了針對PROVISC®注射劑在給藥前（圖4A）、給藥後立即（圖4B）、給藥後5分鐘（圖4C）、給藥後10分鐘（圖4D）和給藥後20分鐘（圖4E）之淚膜測量值；

【0016】 [圖5A至圖5I]反映了與插入根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物相關聯之淚膜測量；

【0017】 [圖6A]反映了使用根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物之平均淚膜測量；

【0018】 [圖6B]反映了根據本揭露實施方式之個體動物之淚膜測量；

【0019】 [圖6C]反映了根據本揭露實施方式之基於眼睛內的位置（包括眼睛底部、眼睛頂部）之淚膜測量以及顛部和鼻部測量；

【0020】 [圖7A]反映了淚膜厚度相對於根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物之動態變化；

【0021】 [圖7B]反映了按根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物的位置（頂點、鼻、顛、頂部和底部）之淚膜測量；

【0022】 [圖8]反映了右眼和左眼的平均GENTEAL®凝膠淚膜測量；

【0023】 [圖9]反映了根據給藥後經過時間之淚膜厚度數據；並且

【0024】 [圖10A至圖10C]圖示了根據本揭露實施方式之各種聚合物眼睛插入物之形狀和特徵。

【0025】 [圖11]圖示了根據本揭露實施方式之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的主要結果量度（舒適度評定）之結果；

【0026】 [圖12]圖示了根據本揭露實施方式之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的次要結果量度（視覺模糊）之結果；

【0027】 [圖13]圖示了根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物溶解的評估之結果；

【0028】 [圖14]圖示了根據本揭露之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的次要結果量度（NITBUT）之結果；

【0029】 [圖15]圖示了根據本揭露之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的次要結果量度（淚河高度）之結果；

【0030】 [圖16]圖示了根據本揭露之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的眼部刺激問題之結果；

【0031】 [圖17]圖示了根據本揭露之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的眼部乾燥問題之結果；

【0032】 [圖18]圖示了根據本揭露之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的眼部灼熱/刺痛問題之結果；

【0033】 [圖19]圖示了根據本揭露之兩個實施方式（厚插入物和薄插入物）的眼癢問題之結果；

【實施方式】

【0034】 本揭露之實施方式提供了一種聚合物眼睛插入物，該聚合物眼睛插入物包括眼部潤滑劑，該眼部潤滑劑包含一種或多種聚合物。在本揭露之實施方式中，聚合物眼睛插入物可以由透明質酸、羥丙基瓜爾膠（HP瓜爾膠）和諸如聚乙二醇（PEG）等塑化劑組成；然而，如本文所述，在不脫離本揭露之情況下，可以使用其他聚合物和塑化劑/軟化劑。可以將根據本揭露實施方式之插入物插入在眼睛的下眼瞼（又稱為穹窿）中，並且在插入時，插入物可以快速吸收眼淚並溶解以將眼部潤滑劑釋放到淚膜中，以與先前已知的局部眼用組成物相比長時間潤滑和保護眼表。根據本揭露之實施方式，還可以將藥學活性劑併入聚合物眼睛插入物。插入根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物可以減輕患者之乾眼症狀以及其他眼睛狀況。

【0035】 用於形成根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物的生物材料可以由一種或多種與眼表和淚膜生物相容的聚合物組成。可以用於根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物的聚合物包括但不限於：透明質酸（酸或鹽形式）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、甲基纖維素、羅望子種子多糖（TSP）、半乳甘露聚糖（例如，諸如羥丙基瓜爾膠（HP瓜爾膠）等瓜爾膠及其衍生物）、

硬葡聚糖泊洛沙姆 (poloxamer)、聚(半乳糖醛)酸、海藻酸鈉、果膠、黃原膠、木葡聚糖膠、殼聚糖、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、卡波姆 (carbomer)、聚丙烯酸和/或其組合。

【0036】較佳的生物相容性聚合物是透明質酸、瓜爾膠及其衍生物和/或其組合。透明質酸係未硫酸化的糖胺聚糖，由藉由交替的 β -1,4和 β -1,3糖苷鍵連接在一起的N-乙醯胺基葡萄糖 (GlcNAc) 和葡萄糖醛酸 (GlcUA) 的重複二糖單元組成。透明質酸又稱為玻尿酸、透明質酸鹽或HA。如本文所使用的，術語「透明質酸」還包括鹽形式的透明質酸，諸如透明質酸鈉。較佳的透明質酸係透明質酸鈉。用於本發明之插入物中的透明質酸的重量平均分子量可以變化，但是典型地為0.1至2.0百萬道爾頓之重量平均分子量。在一個實施方式中，透明質酸具有0.5至1百萬道爾頓之重量平均分子量。在另一個實施方式中，透明質酸具有1.5至2.0百萬道爾頓之重量平均分子量。

【0037】本發明之半乳甘露聚糖可以從許多來源獲得。這種來源包括胡蘆巴膠、瓜爾豆膠、刺槐豆膠和他拉膠。此外，半乳甘露聚糖也可以藉由經典的合成途徑獲得，或者可以藉由天然存在的半乳甘露聚糖的化學修飾獲得。如在本文中所用，術語「半乳甘露聚糖」係指衍生自上述天然膠或類似的天然或合成膠的多糖，其含有甘露糖或半乳糖部分或兩種基團作為主要結構組成。本發明較佳的半乳甘露聚糖由(1-4)- β -D-甘露哌喃糖基單元以及藉由(1-6)鍵附接的 α -D-半乳哌喃糖基單元的直鏈組成。對於較佳的半乳甘露聚糖，D-半乳糖與D-甘露糖的比率變化，但總體上將為從約1:2至1:4。具有約1:2的D-半乳糖:D-甘露糖比率的半乳甘露聚糖係最較佳的。此外，多糖的其他化學修飾的變體也包括在「半乳甘露聚糖」定義中。例如，可以對本發明之半乳甘露聚糖進行羥乙基、羥丙基以及羧甲基羥丙基取代。當希望軟凝膠時，半乳甘露聚糖的非離

子變體，例如含有烷氧基和烷基（C1-C6）基團的那些係特別較佳的（例如，羥丙基取代）。非順式羥基位置的取代係最較佳的。本發明之半乳甘露聚糖的非離子取代的示例係羥丙基瓜爾膠，其莫耳取代度為約0.4。也可以對半乳甘露聚糖進行陰離子取代。當需要強響應性凝膠時，陰離子取代係特別較佳的，本發明之較佳半乳甘露聚糖係瓜爾膠和羥丙基瓜爾膠。羥丙基瓜爾膠係特別較佳的。在本發明之插入物中，羥丙基瓜爾膠的重量平均分子量可以變化，但是典型地為1至5百萬道爾頓。在一個實施方式中，羥丙基瓜爾膠具有2至4百萬道爾頓之重量平均分子量。在另一個實施方式中，羥丙基瓜爾膠具有3至4百萬道爾頓之重量平均分子量。

【0038】 根據本揭露實施方式之插入物中所使用的聚合物應該係無毒的並且能夠溶解在眼液中，以確保插入物從眼睛中在60分鐘的時間範圍內被最終清除。應該理解，所選的（多種）聚合物應該係黏膜黏附的。還應當理解，根據本揭露之實施方式，可以混合一種或多種聚合物。例如，在本揭露之實施方式中，透明質酸（HA）可以與羅望子種子多糖（TSP）混合，因為已經顯示TSP增加HA在骨料混合物中的停留時間，並且該混合物具有所期望的膜機械特性和潤滑特性。在本揭露之其他實施方式中，如以下進一步詳細描述的，透明質酸可以與HP瓜爾膠組合。

【0039】 在一些實施方式中，一種或多種黏膜黏附性聚合物以按聚合物眼睛插入物乾重計約50%至約99% w/w、約60%至約95% w/w、約70%至約90% w/w或約80%至約90% w/w的量存在。在特定的實施方式中，黏膜黏附性聚合物以按聚合物眼睛插入物乾重計約75%、約80%、約85%、約90%或約95% w/w的量存在。聚合物眼睛插入物的總乾重或質量可以在約1 mg至約10 mg、或約2 mg至約8 mg的範圍內，並且在特定的實施方式中，可以為約2.5 mg至約5 mg。

【0040】 在本揭露之一些實施方式中，可以將軟化劑和/或塑化劑添加到一種或多種聚合物中，以有助於製造更柔軟、可塑的遞送系統，並且還改善插入的舒適度。塑化劑可以軟化材料，以提供理想的溶解速率。應當理解，軟化劑和/或塑化劑可以是低或高分子量的化合物，包括但不限於：聚乙二醇（PEG）及其衍生物、水、維生素E和檸檬酸三乙酯。

【0041】 在一些實施方式中，塑化劑或軟化劑以按聚合物眼睛插入物乾重計約2%至約30% w/w、約5%至約25% w/w、約5%至約20% w/w或約5%至約15% w/w的量存在。在特定的實施方式中，塑化劑或軟化劑以按聚合物眼睛插入物乾重計約5%、約7%、約10%或12%或約15% w/w的量存在。

【0042】 在一些實施方式中，聚合物眼睛插入物可以在水合後具有約1%至約50%的含水量。在特定的實施方式中，聚合物眼睛插入物可以具有30%-40%的含水量。

【0043】 聚合物眼睛插入物可以具有適合投與於眼睛的任何大小或形狀。示例性形狀包括膜、棒、球體或具有在5-6 mm的任何單維度最大大小的不規則形狀。在圖10A至圖10C中示出了其他示例性形狀。

【0044】 在一些實施方式中，聚合物眼睛插入物具有約50-400 μm 、約100-300 μm 、約150-250 μm 或約200 μm 之厚度。

【0045】 在特定的實施方式中，聚合物眼睛插入物具有約150-250 μm 的厚度、以及30%至50% w/w的含水量。

【0046】 在本揭露之一些實施方式中，聚合物眼睛插入物不包括額外的藥物活性劑。在其他實施方式中，聚合物眼睛插入物可以包括一種或多種額外的藥物活性劑。在一些實施方式中，一種或多種藥物活性劑可以選自由以下各項組成的組：眼部潤滑劑、諸如 α -2腎上腺素能促效劑（諸如溴莫尼定

(brimonidine)、阿拉可樂定 (apraclonidine) 等) 等抗發紅劑、諸如四氫唑啉、蔡甲唑啉等交感神經興奮胺、諸如薄荷醇、薄荷醇類似物等TRPM8促效劑、用於緩解眼疼痛和炎症的類固醇和非類固醇抗炎藥、抗生素、諸如奧洛他定 (olopatadine) 等抗組胺藥、抗病毒藥、用於傳染性結膜炎的抗生素和抗菌劑、用於近視治療的諸如阿托平 (atropine) 及其衍生物等抗毒蕈鹼劑、以及諸如前列腺素和前列腺素類似物 (諸如曲伏前列素 (travoprost)) 等青光眼藥物遞送物、或其治療上合適的組合。

【0047】 根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物可以使用各種加工技術製造，包括但不限於壓縮成型和溶液澆鑄。壓縮成型可以在不改變材料或不導致顯著副作用的溫度和壓力下進行。例如，部分水合多糖的壓縮成型可以在約200-300攝氏度下使用約5,000-12,000磅的壓縮力持續約1-2分鐘。溶液或膜澆鑄可以使用溶劑和/或助溶劑進行，該等溶劑和/或助溶劑可以提供幾乎沒有缺陷的均勻膜。溶劑可以藉由空氣乾燥或真空乾燥被移除，從而使插入材料中能夠沒有殘留溶劑。例如，可以澆鑄聚合物 (或混合物) 的1% (w/v) 水溶液，然後使其蒸發。然後，可以用所需大小和幾何形狀的橢圓形沖頭來切割膜。雖然已經描述了壓縮成型和溶液/膜澆注，但是應當理解，在不脫離本揭露之情況下，可以使用其他加工技術。

【0048】 在一個實施方式中，發現所使用的膜澆注方法產生可重現的插入物和良好的結構完整性。在此實施方式中，將蒸餾水放置在1L錐形燒瓶中，然後添加 (多種) 聚合物。將燒瓶放置在超音波發生器中，並附接至高架機械攪拌器。將混合物在30°C下超音波處理並且攪拌60分鐘。將機械攪拌器的速度調節至700 rpm，並被允許攪拌60分鐘。停止攪拌並將塑化劑 (PEG和/或PVP) 添加至到燒瓶中。將此混合物在30°C下以700 rpm在超音波處理下攪拌30分鐘，直

到獲得均勻、澄清的溶液。然後，停止機械攪拌，並且繼續超音波處理額外的30分鐘，以便去除所有氣泡。然後，從超音波發生器中移除錐形燒瓶，並在室溫下放置30分鐘。為了製備膜，在皮氏培養皿（直徑150 mm × 高度15 mm）中填充約150 g ± 2 g的原液。對原液進行不同蒸發技術評估。在第一實驗中，使用50°C的真空烘箱。將皮氏培養皿置於烘箱中，並使用真空泵將烘箱抽空。在30小時後，所獲得的膜為黃色，並且該等膜中的一些膜表現出彎曲的表面。在相同的真空條件下，在45°C、40°C和35°C下重複實驗。以上所有的實驗條件都會產生有色膜或重量分佈不均勻的膜。還觀察到溫度越高，黃色變得越深和越強烈。較佳的蒸發技術包括在室溫下在裝有變速排氣管的腔室內進行蒸發。在蒸發過程期間，對氣流、溫度和濕度都進行測量。以上所描述的技术可產生均勻蒸發以及具有一致厚度的膜。

【0049】 如前所述，體內研究表明，傳統的局部眼科潤滑劑在眼睛中停留不超過約25分鐘。然而，將一種或多種聚合物和塑化劑/軟化劑組合使用，諸如將HP瓜爾膠和透明質酸與塑化劑（諸如PEG）混合，可以為柔性膜提供可調節的水合速率和溶解速率，以實現舒適的插入。雖然本發明之某些實施方式係包含透明質酸、HP瓜爾膠和PEG的混合物之聚合物眼睛插入物，但是應當理解，根據本揭露之其他實施方式，其他混合物可以用於聚合物眼睛插入物。圖1描繪了根據本發明實施方式的眼睛插入物在眼睛表面上的放置。

【0050】 本揭露之眼睛插入物是係於遞送潤滑劑和其他藥物活性劑以治療眼表症狀（諸如發紅、發癢和眼乾）的平臺。在一些實施方式中，聚合物眼睛插入物可以用於延長藥物活性劑的接觸或延長向眼睛的藥物活性劑藥物遞送。因此，在一些實施方式中，本揭露提供了一種以下方式延長藥物遞送或延

長藥物活性劑接觸眼睛之方法：向有此需要的患者投與一種包括藥物活性劑之聚合物眼睛插入物。

【0051】 在一些實施方式中，本揭露提供了一種治療或減輕乾眼病（乾燥性角結膜炎）的體征和/或症狀之方法，該方法包括向有此需要的患者投與根據本揭露之聚合物眼睛插入物。

【0052】 提供以下非限制性實施方式來說明本發明之實施方式。

示例

示例1

【0053】 在本揭露之實施方式中，透明質酸-螢光素（北卡羅來納州教堂山 Creative PegWorks 公司）、透明質酸鈉（北卡羅來納州佛蘭克林頓諾維信（Novozyme）公司）、HP瓜爾膠、HP瓜爾膠-螢光素、PEG 400以及水可以用於形成包含HP瓜爾膠和透明質酸鈉之聚合物眼睛插入物；然而，應當理解，在不脫離本揭露之情況下，可以使用來自不同批次和/或經銷商的更多或更少組分來形成聚合物眼睛插入物。

【0054】 為了形成此HP瓜爾膠/透明質酸鈉插入物，將約100 mL的水添加到已經高壓滅菌約30分鐘的錐形燒瓶中。水的溫度約為22攝氏度。用異硫氰酸螢光素（FITC）來標記HA組分，以跟蹤體內釋放。然後將FITC-透明質酸（約102.2 mg）添加到水中，同時使用IKA® Ret Control-Visc C熱板/攪拌器在約23攝氏度下以500（1/min）的設定值攪拌。然後添加透明質酸鈉（約354.3 mg），隨後添加HP瓜爾膠（454.1 mg）和PEG 400（約97.2 mg）。然後添加額外的水（約100 mL）。將混合物在環境溫度（約22攝氏度）下使用600（1/min）的攪拌設定值攪拌約20小時。然後將溶液倒入無菌聚苯乙烯可拋棄式皮氏培養皿（VWR，

直徑55 mm、高度15 mm)中。然後，將包含溶液的皮氏培養皿放置在Lindberg Blue M對流烘箱（賽默科技公司（Thermo Scientific））中，加熱到約35攝氏度，然後在約23攝氏度在高真空下乾燥約1-2天。

【0055】 聚合物眼睛插入物的此實施方式的所得組成如下：102.2 mg（約10%）FITC-透明質酸/354.3 mg（約35%）透明質酸鈉、454.1 mg（約45%）HP瓜爾膠和97.2 mg（約9%）PEG 400。然後沖出直徑為6 mm的圓盤用於體內評估研究。雖然已經描述了用於形成根據本揭露實施方式之HP瓜爾膠/透明質酸插入物之方法，但是應當理解，在不脫離本揭露之情況下，可以採用其他方法來形成這些或類似之聚合物眼睛插入物。

【0056】 使用單聚合物眼睛插入物和紐西蘭白兔進行體內耐受性研究。本研究中所使用之聚合物眼睛插入物由3-7 mm的圓盤構成，包含使用PEG作為塑化劑的HP瓜爾膠/透明質酸混合物。用異硫氰酸螢光素（FITC）來標記透明質酸組分，以跟蹤體內釋放。此研究揭示了，使用直徑6 mm、厚200 μ m的膜可接受的耐受性和舒適度。還使用HP瓜爾膠/透明質酸/PEG混合物（使用5%FITC-透明質酸）的單膜進行了體內保留研究。膜在眼睛的穹窿中水合，但是在兩小時後仍保留有碎片。然而，該等碎片可以藉由與兔子實驗對象相關聯的低頻和間歇性眨眼來解釋。表1中示出了測量該等聚合物眼睛插入物的螢光之結果：

[表1]

基線水平 $\geq 1.5X$ 的薄膜插入物螢光-時間點

膜樣本	給藥後分鐘數							
	2	10	20	30	45	60	90	120
膜#1		X	X	X	X	X	X	
膜#2			X	X	X	X	X	

膜#3					X	X		
-----	--	--	--	--	---	---	--	--

【0057】 所有聚合物眼睛插入物的耐受性非常好，沒有物理反應、排出、眯眼或刨腳。一旦放置後，插入物就幾乎不動地保留在眼中，直到溶解。在插入後的前30分鐘期間，插入物溶解。在一小時後，在角膜表面上可看見潤滑劑殘留物。在6小時後，不再存在殘留物。確定6 mm尺寸係可適合於穹隆而不侵犯角膜-鞏膜邊緣的最大直徑。在7 mm直徑時，插入物跨過邊緣。然而，在不脫離本揭露之情況下，可以採用其他直徑的插入物。

【0058】 已經使用Spectralis HRA-OCT進行了研究根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物的測試。這是一種將SD-OCT與cSLO眼底成像集成在一起的診斷裝置。藉由Spectralis提供的前段模組可以對前段結構進行成像。SD-OCT成像係理想的，因為它不要求標記測試製品，它既提供視覺特性又提供定量特性，它提供對淚膜/聚合物眼睛插入物的直接千分尺測量，並且它允許在幾秒鐘之內從眼睛的四個象限中獲取淚膜高度。藉由此圖像，可以看到聚合物插入物在下淚河中的聚集。

示例2

【0059】 藉由膜澆注製備了多種聚合物插入物，以便評估聚合物的相容性，從而製備澄清和/或相當透明的插入薄膜。使用每種指定聚合物的不同濃度比來製備和評估以下聚合物配製物：HA/PEG、HA/PVP/PEG、HA/PVP、HA/HP-瓜爾膠/PEG、HP-瓜爾膠/PVP/PEG、HA/HP-瓜爾膠/PVP/PEG、HA/HP-瓜爾膠/PAA/PEG、HA/HP-瓜爾膠/HPMC/PEG。以下提供了對插入膜的表徵方法的描述。

1. 形態

【0060】 使用適當的顯微鏡來測試插入膜的表面形態。研究了插入膜的質地和透明度，並記錄了觀察結果。如果發現膜表面係澄清和透明的，則應注明。如果觀察到未溶解的顆粒或混濁，也應注明。

2. 厚度均勻性

【0061】 取樣四個膜，並藉由切割直徑為6 mm的插入圓盤來評估其厚度。測量圓盤之厚度。圓盤切割的位置係在每個膜的中間和邊緣附近隨機選擇的。使用Mitutoyo數顯卡尺來測量圓盤之厚度。針對每個膜，計算12個圓盤之均值和標準差。

3. 重量均勻性

【0062】 為了確定重量均勻性，選擇四個不同的膜，並切割12個直徑為6 mm之圓盤。在原始膜上隨機選擇圓盤切割之位置。使用高準確度Sartorius天平來確定每個圓盤之重量。針對每個膜，測量每個單獨圓盤的重量並確定12個圓盤之平均重量。計算並記錄12個數據點之標準差。

4. 吸濕百分率

【0063】 針對吸濕百分率測試，製備四個直徑為150 mm之圓形膜。從每個膜上，切下四個直徑為20 mm之圓盤。將四個圓盤放置在包含100 ml氯化鋁飽和溶液之腔室內。將腔室密閉72小時。在此期間，圓盤表面外觀保持澄清。將圓盤小心地從腔室中移除，並測量每個圓盤之重量。根據以下公式來計算每個圓盤之吸濕百分率：

$$\%MA = \left(\frac{\text{最終重量} - \text{初始重量}}{\text{初始重量}} \right) \times 100$$

記錄從四個不同膜上切下的12個圓盤之平均吸濕百分率。

5. 水分損失百分率

【0064】 將被產生用於吸濕百分率的相同的膜用於水分損失百分率測量。將以上四個圓盤放置在包含無水氯化鈣的乾燥器中72小時。然後從乾燥器中移除圓盤並確定其重量。使用以下公式來計算每個膜之水分損失百分率：

$$\%ML = \left(\frac{\text{初始重量} - \text{最終重量}}{\text{最終重量}} \right) \times 100$$

記錄從四個不同膜上切下的12個圓盤之平均水分損失。

6. 耐折性

【0065】 製備四個直徑為150 mm之大圓形膜。從每個膜上製備四個4 cm × 4 cm尺寸之方形膜。膜條在同一位置被反復折疊，直到該等膜破裂或明顯開裂。膜可以在同一位置被折疊而不破裂的次數給出了耐折性之值。收集數據並記錄平均結果。確定從四個不同的膜上切下的16個方形條之平均耐折性。

7. 溶解時間和溶液pH值

【0066】 從直徑為150 mm的主要圓形膜上切下四個直徑為6 mm之圓盤。將膜放置在具有2 ml蒸餾水的小瓶中，並記錄完全溶解所需之時間。記錄每組的平均溶解時間和標準差。

8. 抗拉強度、模量、位移和伸長百分率

【0067】 將四個尺寸為4 cm × 2 cm的膜條用於每個數據點測量。檢查所有膜是否有氣泡和物理缺陷。在測量期間，將膜條保持在兩個夾具之間，這兩個夾具之間的距離為3 cm。所用的單元負載為5千克。藉由頂部夾具以10 cm/min之速率來拉動該等條。測量並報告平均抗拉強度、模量和伸長百分率。以下提供了用於製備測試膜之配製物以及聚合物組成和測試數據。表2之結果表明，HA/PEG配製物中5%PVP之存在改善了膜的柔韌性和彈性。如表3所示，30%的PVP和30%的HP瓜爾膠的存在也提供了具有相對良好彈性和柔韌性之膜。如表4中的數據所示，所測試的配製物中卡波姆之存在導致膜脆化。如表5中所示，200

ppm的薄荷醇使溶解速率更快，並產生硬薄膜。薄荷醇 < 200 ppm (諸如150 ppm) 的薄膜的模量和伸長百分率與不添加薄荷醇之相同膜相似。

[表2]-HA/PVP和PEG組合

配製物	溶解時間 (min)	表面 pH值	模量 (MPa)	撕裂強度 (MPa)	伸長百 分率	說明
HA (45.4%): PVP (45.4%): PEG (9.2%)	19	7.22	151.33 (± 15)	4.04 (± 0.49)	11.67 (± 2.19)	膜係澄 清、透 明、均勻 且可彎曲 的
HA (65%): PVP (25%): PEG (10%)	26.5	7.25	155 (± 19.5)	5.51 (± 0.69)	15.63 (± 0.6)	膜係澄 清、透 明、均勻 且可彎曲 的
HA (85%): PVP (5%): PEG (10%)	27.4	7.3	159 (± 9.8)	4.7 (± 0.28)	21.04 (± 5.6)	膜係澄 清、透 明、均勻 且可彎曲 的
HA (90%): PVP (10%)	30	7.2	190 (± 2.6)	6.4 (± 0.39)	13.5 (± 4.9)	膜係澄 清、透

						明、均勻 且可彎曲 的
--	--	--	--	--	--	-------------------

[表3]-HA/HP-瓜爾膠/PVP/PEG組合

配製物	溶解時間 (min)	表面 pH值	模量 (MPa)	撕裂強度 (MPa)	伸長百 分率	說明
HA (22.5%): HP-瓜爾膠 (22.5%): PVP (45%): PEG (10%)	14	7.32	110 ± 9.24	3.59 ± 0.42	33.85 ± 9.8	半透明 至不透 明膜
HA (30%): HP-瓜爾膠(30%): PVP (30%): PEG (10%)	33	7.21	147 ± 3.61	5.33 ± 0.5	38.75 ± 9.0	半透明 至不透 明膜
HA (40%): HP瓜爾膠(40%): PVP (10%): PEG (10%)	37	7.2	174 ± 18	7.15 ± 0.45	19.38 ± 6.03	半透明 至不透 明膜
HA (42.5%): HP-瓜爾膠 (42.5%): PVP (5%):	53	7.23	160 ± 18	5.66 ± 0.75	18.33 ± 3.21	半透明 至不透 明膜

PEG (10%)						
HA (45%): HP-瓜爾膠(45%): PVP (10%)	52	7.2	258 ± 42	8.99 ± 1.25	20.42 ± 3.15	半透明 至不透 明膜

[表4]-HA/HP-瓜爾膠/PAA/PEG組合

配製物	溶解時間(min) (未測量)	表面pH值 (未測量)	模量(MPa)	撕裂強度(MPa)	伸長百分率	說明
HA (22.5%): HP-瓜爾膠 (22.5%): PAA (45%): PEG (10%)			229 ± 13.3	2.7	6.46	硬膜
HA (30%): HP-瓜爾膠(30%): PAA (30%): PEG (10%)			252 ± 13.89	4.41	7.29	硬膜
HA (40%): HP-瓜爾膠(40%): PAA (10%): PEG (10%)			273 ± 9.71	6.82	6.5	硬膜

HA (42.5%): HP-瓜爾膠 (42.5%): PAA (5%): PEG (10%)			218 ± 10	7.2	10.00	硬膜
HA (45%): HP-瓜爾膠(45%): PAA (10%)			190 ± 3.61	9.19	18.13	硬膜

[表5]-具有200 PPM薄荷醇的HA/HP瓜爾膠/PEG組合

配製物	溶解時間(min)	表面pH值	模量(MPa)	撕裂強度(MPa)	伸長百分率	說明
HA (45.4%): HP-瓜爾膠(45.4%): PEG (9.2%)	66	7.15	189.35	10.56	16.67	膜是透明的
HA (45.4%): HP-瓜爾膠(45.4%): PEG (9.2%): 薄荷醇(200ppm)	20	7.19	248.32	7.63	11.46	在存在薄荷醇時，膜係不透明的
HA (45.4%): HP-瓜爾膠(45.4%): PEG (9.2%):	47	7.15	187.67	7.99	18.13	在存在薄荷醇時，膜

薄荷醇(100ppm)						係不透明的
-------------	--	--	--	--	--	-------

【0068】 HA/HP瓜爾膠/PEG膜表徵

【0069】 基於針對各種各樣的膜組成所產生的數據，確定較佳的聚合物組成包含45.4%的透明質酸（HA）：45.4%的羥丙基瓜爾膠（HP瓜爾膠）：9.2%的聚乙二醇（PEG 400）（稱為以下的配製物2）。此膜製備如下：

配製物2薄膜組成		塑化劑	溶劑介質
透明質酸	羥丙基瓜爾膠	聚乙二醇	蒸餾水
5.107克	5.107克	1.035克	750 ml

【0070】 在1L錐形燒瓶中，將750 ml蒸餾水倒入燒瓶中，然後添加透明質酸（5.107克）。然後將燒瓶放置到超音波發生器中，並附接到高架機械攪拌器上。使混合物在25°C至35°C下以700 rpm的速度攪拌並超音波處理30分鐘（± 10分鐘），直到獲得均勻、澄清的溶液。然後將羥丙基瓜爾膠（5.107克）添加到燒瓶中。將燒瓶放回超音波發生器中，並附接到高架機械攪拌器上。將混合物在38°C至42°C下以700 rpm的速度攪拌並超音波處理120分鐘（± 10分鐘），直到獲得均勻、澄清的溶液。將塑化劑聚乙二醇-400（1.035克）添加到燒瓶中。將混合物在40°C至45°C下以700 rpm的速度攪拌並超音波處理30分鐘（± 10分鐘），直到獲得均勻、澄清的溶液。將混合物在40°C至45°C下超音波處理而不攪拌額外的30分鐘（± 10分鐘），直到獲得均勻、澄清的溶液（無氣泡）。使燒瓶在室溫下靜置30分鐘（± 10分鐘）。在適當混合後，將澆鑄溶液（150 g ± 2 g）倒入乾淨的皮氏培養皿（150 mm × 15 mm）中。將皮氏培養皿在裝備有排氣扇的蒸發腔室中在室溫下乾燥60 h（± 5 h）。在乾燥後，將圓盤切成9 cm × 9 cm的片，

並在受控的濕度 (< 50%) 和溫度 (23°C至26°C) 水平下保持在氣密袋中24 h (± 3h) , 以用於進一步的表徵研究。

[表7]-配製物2的平均重量測量

配製物2	重量均勻性 (均值 ± SD)
	mg
F-2-50-2	4.425 ± 0.263
F-2-50-3	4.258 ± 0.188
F-2-50-4	4.492 ± 0.156
F-2-50-5	4.575 ± 0.280

[表8]-配製物2吸濕率測量

配製物2	吸濕百分率 (均值 ± SD)
	F-2-50-2
F-2-50-3	5.550 ± 0.289
F-2-50-4	4.770 ± 0.327
F-2-50-5	4.845 ± 0.606

[表9]-配製物2水分損失測量

配製物2	吸濕百分率 (均值 ± SD)
	F-2-50-2
F-2-50-3	9.010 ± 0.608
F-2-50-4	9.148 ± 0.515
F-2-50-5	8.415 ± 0.323

[表10]-配製物2的耐折性測量

配製物2	耐折性 (均值 ± SD)
F-2-50-2	38.50 ± 4.950
F-2-50-3	42.50 ± 6.363
F-2-50-4	37.50 ± 3.535
F-2-50-5	36.50 ± 6.369

[表11]-配製物2溶解時間和PH值測量

配製物2	溶解時間 (min*)		pH值			
		均值	SD		均值	SD
F-2-50-2	17	16.25	0.957		7.023	0.210
F-2-50-3	17			7.19		
F-2-50-4	16			7.16		
F-2-50-5	15			7.01		
				6.73		

[表12]-配製物2抗拉強度、模量和伸長百分率測量

	抗拉強度 (N/cm ²)	模量 (N/cm ²)	位移 (從3 cm 起)	伸長百分率
配製物2	9.8	9.9	4.1	36.66
	10.10	9.9	3.9	30
	9.90	10.3	3.9	30
	10.10	10.2	4.2	40
均值	9.975	10.075	4.025	34.17
SD	0.15	0.206	0.150	5.0

示例3

【0071】 使用HRA-OCT可以直接測量淚膜之厚度。使用HRA-OCT成像來測量插入插入物後之淚膜厚度，並且這間接表明了潤滑劑遞送產生的效果（即，淚膜厚度增加表明了潤滑劑和/或藥物的遞送）。在插入後，預期插入物會緩慢溶解並釋放潤滑劑和/或藥物。以下使用紐西蘭兔描述了所使用的一般方法。在此程序中，使用HRA-OCT在兔子中評估使用45.4%羥丙基瓜爾膠（HP瓜爾膠）和9.2%聚乙二醇（PEG 400）的插入物。在第1天，使用鑷子或其他合適的裝置將單個插入物放置到右眼的中央下穹窿中。在第3天，重複治療，將插入物應用到左眼。研究治療設計總結在表13中。

[表13]-示例性研究設計

組編號	動物編號	治療*	給藥方案	觀察期
1	3	TA1	在第1天將一	在上一次眼科 評估之後的第 3天
2	3	TA2	(1) 個插入物 放在右眼中。	
3	3	TA3	在第3天將一 (1) 個插入物 放在左眼中	

【0072】 如果需要，在不同的時間點對動物進行長達3小時的光學相干斷層成像（OCT）掃描。兔子的OCT成像和圖像分析方法如下：

1. 成像室中的燈光變昏暗，以有助於成像。
2. 用棉簽輕輕刷在要成像的眼睛下方，以引起自然的眨眼反應。
3. 捕獲一個以角膜頂點為中心的水平圖像。
4. 再次用棉簽輕輕刷在眼睛下方，以引起自然的眨眼反應。

5. 捕獲一個以角膜頂點為中心的豎直圖像。
6. 記錄給藥資訊和圖像編號。
7. 在每個圖像上確定3個點以用於分析（水平：鼻部、眼睛的頂點、顛側區域；豎直：眼睛的頂部、頂點、底部）。
8. 使用Bioptogen上的測量工具來確定在每個分析點處之淚膜厚度並記錄測量值。

【0073】 針對測試動物的治療組和成像時間表以下被呈現在表14和15中。

[表14]-治療組

組編號	治療	水合滴劑（BSS）	動物的編號
1	BSS	每15分鐘給藥30 uL	4
2	45.42%鈉 -HA/45.42%HP-瓜爾膠 /9.16%PEG400插入物	每15分鐘給藥30 uL	4
3	45.42%鈉 -HA/45.42%HP-瓜爾膠 /9.16%PEG400插入物	插入時給藥30 uL	4
4	Lacrisert	N/A	4

[表15]-組成像時間表

組	成像時間表
1	<ul style="list-style-type: none"> • 給藥前 • 給藥後立即 • 第1次給藥後15和30分鐘
2	<ul style="list-style-type: none"> • 給藥前

	<ul style="list-style-type: none"> 給藥後立即 給藥後15、30、45、60、75和90分鐘
3	<ul style="list-style-type: none"> 給藥前 給藥後立即 給藥後15、30、45、60、75、90、105、120、135和150分鐘
4	<ul style="list-style-type: none"> 給藥前 給藥後立即 給藥後15、30、45、60、75、90、105、180和360分鐘

【0074】圖9呈現了測試之淚膜厚度數據。在此測試中，使用LACRISERT®作為對照。在此體內實驗中，在LACRISERT®和包含HP瓜爾膠/HA/PEG的測試製品中，不存在與安全性或耐受性相關聯的顯著問題。在此體內測試中，測試製品接觸兩種不同的給藥後方案。在一種情況下，插入後每15分鐘添加一次BSS，以嘗試並加速溶解該插入物。在第二種情況下，在插入物插入後給藥一次BSS。簡單地按照針對人眼睛的說明來插入LACRISERT®。OCT測量顯示，在兩種情況下，測試製品之淚膜厚度都會增加。BSS的添加加速了溶解插入物，表現為淚膜厚度在5分鐘左右迅速增加，在15分鐘後達到50微米的最大淚膜厚度。相比之下，插入後單次滴入的情況顯示，在90分鐘內淚膜厚度延伸，然後在2小時內降低至基線。在此時間範圍期間，LACRISERT®對淚膜厚度沒有明顯影響，並且在3個小時後仍保持固態。在此實驗中，在2小時後，HA/HPG/PEG插入物測試製品完全溶解。

示例4-具有藥物活性劑的插入物

【0075】如上所述，本發明之插入物可以包括一種或多種藥物活性劑。以下提供了使用抗毒蕈鹼阿托平製備的插入膜。

使用阿托平的眼睛插入物製備

【0076】 40%透明質酸（HA）：40%羥丙基瓜爾膠（HP）：10%聚乙二醇（PEG 400）：10%聚乙烯吡咯啉酮：500 ppm阿托平

[表17]-阿托平插入物配製物

膜配製物			塑化劑	藥物	溶劑介質
透明質酸	羥丙基瓜爾膠	聚乙烯吡咯啉酮 (Aldrich)	聚乙二醇 (Aldrich)	阿托平 (Aldrich)	蒸餾水
2.1 g	2.1 g	0.525 g	0.525 gm	0.175 g	350 ml

程序：

【0077】 為了製備350 g的插入物配製物，需要以下數量：在350 ml蒸餾水中，HA（2.1 g）：HP-瓜爾膠（2.1 g）：PEG-400（0.525 g）：PVP（0.525 g）：阿托平（0.175 g）。在1 L錐形燒瓶中，將350 ml蒸餾水與2.1 g透明質酸和0.525 g聚乙烯吡咯啉酮混合。將燒瓶附接到高架機械攪拌器上，並將混合物在35°C以600 RPM攪拌30分鐘。然後添加2.1g羥丙基瓜爾膠。然後，將混合物在38°C下攪拌120分鐘，直到獲得均勻澄清的溶液。然後，將塑化劑聚乙二醇-400（0.525g）和阿托平（0.175 g）添加到燒瓶中，並將混合物以700 RPM攪拌另外的30分鐘。將混合物冷卻30分鐘。在此階段，溶液已準備好用於膜澆注。

膜澆注：

【0078】 將 $150\text{ g} \pm 2\text{ g}$ 的溶液倒入乾淨的皮氏培養皿（ $150\text{ mm} \times 15\text{ mm}$ ）中。使用乾燥腔室在室溫下將皮氏培養皿乾燥30小時30 h。所獲得的膜係澄清的，並且沒有顯示出任何結晶或異常的視覺外觀。

使用聚維酮碘的眼睛插入物製備

【0079】 在另一個示例中，將廣譜殺菌劑聚維酮碘與插入物一起使用。此插入物具有以下配製物：在總質量中，40%透明質酸（HA）：40%羥丙基瓜爾膠（HP）：10%聚乙二醇（PEG 400）：10%聚乙烯吡咯啉酮和500ppm PVP-I。

程序：

【0080】 用於在1 L錐形燒瓶中製備350g批量配製物（濃度為 0.015 g/mL ）的程序。在350 ml蒸餾水中，HA（2.1 g）：HP-瓜爾膠（2.1 g）：PEG-400（0.525 g）：PVP（0.525 g）：PVP-I（0.175 g）。在1L錐形燒瓶中，添加350mL蒸餾水、透明質酸（2.1 g）和聚乙烯吡咯啉酮（0.525 g）。將燒瓶放入超音波浴中，並附接至高架機械攪拌器。將混合物以600 RPM的速度並在 25°C 至 35°C 之間的溫度下同時攪拌和超音波處理30分鐘（ ± 10 分鐘），直到獲得均勻、澄清的溶液。然後添加羥丙基瓜爾膠（2.1 g）。將燒瓶內容物以600 RPM的速度並在 38°C 至 41°C 之間的溫度下攪拌120分鐘（ ± 10 分鐘），直到獲得均勻、澄清的溶液。然後，將聚乙二醇-400（0.525 g）和PVP-I（0.175 g）添加燒瓶中。將混合物攪拌額外的45分鐘。將 $150\text{ gm} \pm 2\text{ g}$ 的溶液倒入乾淨的皮氏培養皿（ $150\text{ mm} \times 15\text{ mm}$ ）中。將皮氏培養皿在通風腔室中在室溫下乾燥30h（ $\pm 1\text{ h}$ ）。基於總質量（包括水）來計算500 ppm的PVP-I。

示例5

【0081】 還比較了根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物之淚膜測量值與SYSTANE®ULTRA滴眼劑以及GENTEAL®凝膠滴眼劑和PROVISC®注射劑之淚膜測量值。

【0082】 圖2A至圖2C描繪了SYSTANE®ULTRA滴眼劑在給藥前（圖2A）、給藥後立即（圖2B）和給藥後5分鐘（圖2C）之淚膜測量值。圖2A至圖2C反映了測得淚膜在給藥前為22 μm 、給藥後立即為60 μm 和給藥後5分鐘為19 μm 。

【0083】 圖3A至圖3C描繪了GENTEAL®凝膠滴眼劑在給藥前（圖3A）、給藥後立即（圖3B）和給藥後5分鐘（圖3C）之淚膜測量值。圖3A至圖3C反映了測得淚膜在給藥前為20 μm 、給藥後立即為31 μm 和給藥後5分鐘為19 μm 。

【0084】 圖4A至圖4E描繪了PROVISC®注射劑在給藥前（圖4A）、給藥後立即（圖4B）、給藥後5分鐘（圖4C）、給藥後10分鐘（圖4D）和給藥後20分鐘（圖4E）之淚膜測量值。圖4A至圖4E反映了測得淚膜在給藥前為19 μm 、給藥後立即為194 μm 、給藥後5分鐘為114 μm 、給藥後10分鐘為61 μm 、給藥後20分鐘為16 μm 。

【0085】 圖2A至圖2C、圖3A至圖3C和4A至圖4E中所述之每個淚膜測量均反映了淚膜厚度在給藥後立即增加，但是在給藥後5到20分鐘的任何時間內，恢復到與給藥前所測量厚度相似之厚度。

【0086】 相反，圖5A至圖5I反映了與根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物的插入相關聯之淚膜測量值。該等測量值反映了測得淚膜在給藥前為14 μm （圖5A）、給藥後15分鐘為20 μm （圖5B）、給藥後30分鐘為81 μm （圖5C）、給藥後45分鐘為45 μm （圖5D）、給藥後1小時為43 μm （圖5E）、給藥後1小時又15分鐘為37 μm （圖5F）、給藥後1小時30分鐘為33 μm （圖5G）、給藥後1小

時45分鐘為22 μm (圖5H) 和給藥後2小時為18 μm (圖5I)。因此，在本揭露之此實施方式中，淚膜厚度直到給藥後約2小時才恢復到其給藥前之厚度。

【0087】對紐西蘭白兔進行了額外之淚膜測量。每隻兔子接受單個聚合物眼睛插入物。每個時間點獲得3個水平圖像和3個豎直圖像。測量每條線上的三個點，並將其放大至800%，以確定淚膜/測試製品的深度。

【0088】圖6A反映了使用根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物之平均淚膜測量值。測試了三隻兔子，並且每隻兔子在圖像捕捉前眨眼三次。在每隻兔子的測試中，插入物直徑(6 mm)保持不變，並且插入物重量的範圍在2.6 mg到2.9 mg之間。圖6B反映了單獨動物之淚膜測量值。圖6C反映了基於包括眼睛底部、眼睛頂部在內的眼內位置之淚膜測量值以及顳部和鼻部測量值。

【0089】對紐西蘭白兔上的進一步測試測量了與根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物相關聯之淚膜厚度的動態變化(圖7A)。插入物直徑保持在6 mm。針對左眼(OS)，插入物重量的範圍從3.2 mg到3.8 mg之間，並且針對右眼，插入物重量的範圍從2.2 mm到2.6 mm。圖7B反映了按位置(頂點、鼻部、顳部、頂部和底部)之淚膜測量值。

【0090】此測試還對GENTEAL®凝膠以80 μL 或約76.3 mg劑量進入眼睛中央下穹窿進行了類似測量。圖8反映了針對右眼和左眼的平均GENTEAL®凝膠淚膜測量值。

【0091】在對根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物和GENTEAL®凝膠兩者進行測量之後，對結果進行分析。下表18反映了6次讀數的均值大於或等於30 μm 的動物數量。

[表18]

	給藥後分鐘數
--	--------

測試製品	15	30	45	60	75	90	105	120	135
Genteal凝膠(微米)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
眼睛插入物(微米)	3	6	7	5	2	1	0	1	1

【0092】 此測試證實，可以藉由Spectralis HRA + OCT來有效監視淚膜厚度變化。大多數動物在給藥後15分鐘，插入物開始溶解。使用根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物給藥的大多數動物在給藥後至少30分鐘淚膜厚度顯著增加。應當理解，聚合物眼睛插入物的位置（初始放置和眨眼後的移動）可以產生數據、特別是早期時間點的變化；然而，IR圖像和OCT可以說明區分插入物位置的影響。還應當理解，插入物的重量可能對保留的長度有影響。進一步，應該意識到，動物之間的內在差異可能影響結果。例如，一隻動物之淚膜厚度增加的持續時間最長，而與插入物的大小無關；然而，較大的插入物會保留約45分鐘長。還注意到，水溶液幾乎不引起淚膜厚度變化。

【0093】 如藉由上述研究所反映的，根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物可以採取由具有高黏膜黏附性和H鍵特性的親水性聚合物構成的可溶解膜之形式。膜可以包含一種或多種天然衍生多糖或合成聚物，該等天然衍生多糖或合成聚物具有生物相容性和良好的眼睛耐受性。可溶膜可以具有薄膜設計，薄膜設計可以允許容易、舒適地插入眼睛的穹窿，因為膜應該足夠小以適合穹窿，在插入時幾乎沒有或沒有刺激，但是足夠大，使得溶解發生在更長的時間段內。這種可溶解膜可以迅速水合以形成可溶性凝膠，並在短時間範圍內釋放出潤滑劑和/或藥物活性劑（例如，插入後的前5-10分鐘）。與局部滴劑用法相

比，此潤滑劑的緩慢脈衝流可以使潤滑劑在眼表上的黏附和停留時間最大化。藉由緩慢遞送到淚膜和眼表上，可以增加潤滑劑在眼睛上的保留時間。

【0094】 插入根據本揭露實施方式之可溶解膜不會在幾分鐘後導致視覺障礙。應該理解，可溶解膜可以保留潤滑劑約兩個小時或更長時間；然而，可能存在本揭露之實施方式，其中，可以保留約30-60分鐘。因此，根據本揭露實施方式之可溶解膜或聚合物眼睛插入物可以提供以下優點，包括但不限於：溶解快以減少模糊、薄膜設計以增強潤濕動力學和眼部耐受性、插入舒適度改善、以及異物感減小。進一步，與其他局部遞送系統或插入物相比，可以改善耐受性和潤滑劑的遞送。

【0095】 雖然本揭露之實施方式已經描述為用作潤滑劑和/或藥物活性劑以治療乾眼，但應理解，根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物對於遞送藥物活性劑的眼科以治療其他眼疾病也可以具有優點。這種疾病的非窮舉性清單包括高眼壓、青光眼、青光眼性視網膜病變、視神經病變、黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、脈絡膜新生血管、增生性玻璃體視網膜病變、眼部創傷和感染以及近視。

【0096】 雖然一些實施方式已經描述為膜，但應理解，根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物可以採取各種形狀，包括但不限於膜、棒和球體。在本揭露實施方式中，可以採用直徑為約0.5 mm至10 mm的圓形膜。在其他實施方式中，直徑為4-7 mm的圓形膜是特別較佳的。在某些實施方式中可以使用多種其他的膜形狀，諸如圖10A至圖10C所示的那些。

【0097】 無論採取哪種形狀，根據本揭露實施方式之聚合物眼睛插入物應該足夠小以適合眼睛的穹窿並且被迅速潤濕，使得在插入時幾乎沒有或沒有刺激。插入物還應該足夠大以允許在約30-120分鐘的任何時間內溶解，以允許（多

個)潤滑劑和/或藥物活性劑的釋放發生。插入物還應該具有對於使用者而言相對舒適之厚度。較佳的厚度在50-250微米之間，最較佳的厚度在70-150微米之間。對於膜在不到2小時內溶解而言，目標厚度為90微米。

示例6

猴子耐受性研究

【0098】 基於猴子眼睛的藥理和解剖學相關性以及隨後對兔子的耐受性評估，選擇了中國產食蟹猴(天然蛋白質)進行此研究。猴子眼睛以與人相似的頻率眨動。在給藥後15、30、45、60、120、180和240分鐘對眼部測試製品的耐受性進行臨床觀察。特別注意淚膜保留和耐受性。大體檢查包括流淚、發紅、腫脹和眨眼。在給藥後24小時，使第1組和第2組中的動物輕度鎮靜，並徹底檢查經治療的眼睛是否存在淚膜。如果檢測到任何淚膜，則在臨床觀察中應注明，並移除剩餘的淚膜。如果異常情況持續超過最終觀察時間點，則需要進行額外的臨床觀察。如果存在任何意外的臨床體征，則立即通知獸醫。手動、化學(氯胺酮或替代品，例如如果需要，根據獸醫指南的Telazol)或機械(椅子)地限制動物。使用輕度鎮靜劑給藥。對輕度鎮靜或清醒的動物進行觀察。將測試製品投與到輕度鎮靜的動物(氯胺酮5-15 mg/kg，IM或替代品[例如，Telazol 5-10 mg/kg，IM])。給藥投與時間被認為係對一隻眼睛給藥的完成。一旦輕度鎮靜後，使用鑷子或其他合適的裝置將單個插入測試製品放置在所有動物左眼的中央下穹窿。

【0099】 眼睛插入物由40%HP瓜爾膠/40%HA/10%PVP/10%PEG構成，並標記為TA1和TA2。TA1的直徑為6 mm並且厚度為86 mm(標準差為8.4微米)。TA2的直徑為6 mm並且厚度為108 mm(標準差為8.3微米)。使用SYSTANE ULTRA®作為對照。

觀察與結論

【0100】在T = 0給藥後，較薄的TA1插入物難以放置，並且它們一旦接觸到組織上的水分，它們往往會折疊，但是一旦放置，它們就放平而沒有很多麻煩。較厚的薄膜TA2不會折疊，並且容易插入並立即放平在組織上。在插入後，組TA1和TA2均具有輕度至中度的流淚（接受滴劑的動物沒有流淚）。在三個小時內觀察到，沒有刺激體征、沒有發紅、沒有揉眼以及沒有其他眯眼。在24小時後，在任何動物中都不存在殘留的插入材料，並且與SYSTANE ULTRA®局部滴劑相比，所有接受治療的眼睛都看起來可接受，沒有發紅、腫脹或任何其他刺激體征。

示例7-潤滑聚合物眼睛插入物的人體研究

【0101】為了評估聚合物眼睛插入物的生物相容性、安全性和耐受性，以隨機、交叉設計在人類參與者中測試了本揭露實施方式之研究。在一個研究日的過程中，每個參與者總共進行了三種治療：2種聚合物眼睛插入物和一種眼部潤滑滴劑。僅對一隻眼睛進行治療，未治療的對側眼睛作為對照眼睛。

研究設計：

【0102】十個參與者參加了研究（5位女性，5位男性）。參與者的平均年齡為35.5歲（中位年齡為33歲，範圍在23歲到61歲）。

研究之結果度量如下：

【0103】主要結果變數：眼部舒適度的主觀評定。

【0104】次要結果變數：視覺模糊的主觀評定、聚合物眼睛插入物溶解速率、研究人員處理評定和非侵入性淚膜破裂時間（NITBUT）。

【0105】研究進行如下：研究日持續約9小時，並且包括篩查和合格性檢查、將第一種治療（聚合物眼睛插入物或眼部潤滑滴劑）插入1隻眼睛、評估和

在插入後約2小時沖洗眼睛。在等待最少1小時後，對另一隻眼睛（先前未使用的眼睛）進行第二種治療，並重複程序。在進行最終治療之前，最少要等待1個小時，然後重複程序。對於每種治療，都完成眼部舒適度和視力評定：插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘，以評估治療的耐受性。插入後5、60、90和105分鐘進行淚膜評估。在篩查時和在每種治療後進行眼部安全性測量。在研究日結束時，要求參與者指出他們的治療偏好。

研究材料：

兩種不同之聚合物眼睛插入物如下：

[表19]

	聚合物眼睛插入物1 (厚插入物)	聚合物眼睛插入物2 (薄插入物)
成分	羥丙基瓜爾膠 (HP瓜爾膠) 40% 透明質酸 (HA) 40% 聚乙烯吡咯啉酮/聚乙烯 乙二醇 (PVP/PEG) 10%	羥丙基瓜爾膠 (HP瓜爾膠) 40% 透明質酸 (HA) 40% 聚乙烯吡咯啉酮/聚乙烯 乙二醇 (PVP/PEG) 10%
其他資訊	UV殺菌	UV殺菌
直徑	6 mm圓形	6 mm圓形
厚度	135-145 μm	105-115 μm

【0106】 使用眼部潤滑滴劑 (Systane) 作為對照治療。眼部潤滑滴劑的組成如下：

成分	羥丙基瓜爾膠 (HP瓜爾膠) ，
----	------------------

	聚乙二醇 (PEG) 400 0.4% , 丙二醇0.3%
防腐劑和消毒劑/清潔劑	POLYQUAD (聚季銨鹽-1) 0.001%w/v

【0107】 此項研究進行了一個研究日。在研究日期間，要求參與者參加五次預定的訪視。

訪視1篩選和合格性 (0.75小時)

訪視2治療1的插入、評估和移除 (2.0小時)

訪視3治療2的插入、評估和移除 (2.0小時)

訪視4治療3的插入、評估和移除 (2.0小時)

訪視5研究退出 (0.25小時)。

【0108】 在第2次訪視與第3次訪視之間以及在第3次和第4次訪視之間應用一個小時沖洗期。

每次訪視的程序總結在表20中

[表20]-研究訪視和程序

測量與過程	篩選與合格性 (0.75小時)	治療插入與評估 (2小時/治療)	研究退出 (0.25小時)
知情同意	√		
人口統計	√		
病史	√	√	
具有眼鏡的VA(logMAR)	√	√	√
全裂隙燈生物顯微鏡	√		√
部分裂隙燈生物顯微鏡		√	

確認合格性	√		
治療插入		√	
治療移除		√	
主觀評定（問卷）	√	√	
研究者評定（易於插入）		√	
淚膜河高度		√	
使用普拉西多氏盤裝置的 非侵入性淚膜破裂時間		√	
聚合物眼睛插入物的評估		√	

研究結果：

主要結果變數-舒適度評定

【0109】 在每個時間點（插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘），參與者都被問以下問題：「您如何評定您眼睛的舒適度？」。

【0110】 參與者使用0到100之量表進行回答，其中0表示「舒適度非常差」，而100表示「非常舒適」。圖11上提供了結果。

【0111】 如圖11中看到的，在5分鐘和15分鐘的時間點，插入物與滴劑之間存在統計學上的顯著差異，滴劑具有在統計學上顯著較高的舒適度評定。在舒適度評定方面，兩個插入物的表現相似，然而在60分鐘的時間點存在統計學上的顯著差異，厚插入物之舒適度評定更高（90 vs 95， $p = 0.04$ ）。

次要結果變數

次要結果變數之結果如下：

【0112】 視覺模糊-在每個時間點（插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘）處，參與者都被問以下問題：「您如何評定您眼睛的視覺模糊？」。

參與者使用0到100之量表進行回答，其中0表示「極其模糊，看不清」，並且100表示「完全不模糊」。圖12上提供了結果。

【0113】如在圖12中看到的，與滴劑相比，在5、15和30分鐘的時間點，兩種插入物均導致視覺模糊評定在統計學上顯著較低（ $p < 0.01$ 或 $p = 0.01$ ）。此外，在60分鐘的時間點，厚插入物導致視覺模糊評定在統計學上顯著降低（93 vs 100， $p = 0.01$ ），然而在60分鐘時，厚插入物與薄插入物之間不存在統計學上的顯著差異（88 vs 93， $p = 0.28$ ）。

【0114】臨床醫生插入容易度-研究人員評估在插入期間聚合物眼睛插入物的插入容易度，使用0到4之量表以0.5步長來評估插入容易度，其中0表示「非常容易」，而4表示「非常困難」。

【0115】結果如下：薄插入物- 1.3 ± 0.5 ，厚插入物- 1.6 ± 0.5 。結果表明，兩種插入物的插入容易度不存在統計學上的顯著差異。進一步地，即使經過最少的培訓，插入物放置在眼睛中也相對容易。

【0116】聚合物眼睛插入物溶解速率-在每個時間點評估聚合物眼睛插入物的溶解程度。在每個時間點（插入時、插入後45、60、75、90和105分鐘），研究人員評估聚合物眼睛插入物的溶解程度。溶解度定等級使用0到6之量表進行，其中0表示「無溶解」，並且6表示「完全溶解」。

【0117】圖13中示出了結果，並且表明約90%的潤滑固體材料在60-90分鐘之間溶解。進一步地，數據表明兩種插入物的溶解度等級不存在統計學上的顯著差異。

【0118】NITBUT-在插入時以及插入後60分鐘、90分鐘和105分鐘，進行對非侵入性淚膜破裂時間（NITBUT）的評估。在圖14中呈現了結果。

【0119】圖14圖示了，在插入時間點，針對兩種插入物的治療眼睛與對照眼睛之間存在統計學上的顯著差異，治療眼睛的NITBUT大於對照眼睛（厚插入物：18.52 vs 8.12， $p = 0.01$ ；薄插入物：17.26 vs 7.93， $p < 0.01$ ）。在60分鐘和90分鐘的時間點，治療眼睛與對照眼睛之間的厚插入物也存在統計學上的顯著差異（60分鐘：14.47 vs 5.89， $p = 0.02$ ；90分鐘：10.36 vs 5.77， $p = 0.02$ ）。

【0120】淚河-研究者評估在治療期間在時間點和在插入後60分鐘、90分鐘和105分鐘的淚膜河高度。在圖15中呈現了結果。

其他變數

【0121】眼部刺激-在每個時間點（插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘），參與者都被問：「您如何評定您眼睛的眼部刺激感？」參與者使用0到100之量表進行回答，其中0表示「眼部刺激感強烈」，並且100表示「完全沒有眼部刺激感」。

【0122】圖16中示出了結果。如在圖16中看到的，在5分鐘時間點，針對兩種插入物的治療眼睛與對照眼睛之間存在統計學上的顯著差異，治療眼睛的眼部刺激評定在統計學上顯著較低（厚插入物：71 vs 100， $p = 0.01$ ；薄插入物：67 vs 99， $p = 0.02$ ）。兩種插入物之間的眼部刺激評定不存在統計學上的顯著差異。

【0123】眼部乾燥度-在每個時間點（插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘），參與者都被問：「您如何評定您眼睛的乾燥度？」參與者使用0到100之量表進行回答，其中0表示「非常乾燥」，並且100表示「完全不乾燥」。圖17中示出了結果。對於任何治療，在乾燥度方面，治療眼睛與對照眼睛之間不存在統計學上的顯著差異。插入物之間也不存在差異。

【0124】灼熱/刺痛-在每個時間點（插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘），參與者都被問：「您如何評定您眼睛的灼熱/刺痛感？」參與者使用0到100之量表進行回答，其中0表示「灼熱/刺痛感強烈」，並且100表示「完全沒有灼熱/刺痛感」。在圖18中呈現了結果。對於任何治療，在灼熱/刺痛感方面，治療眼睛與對照眼睛不存在統計學上的顯著差異。插入物之間也不存在差異。

【0125】發癢-在每個時間點（插入前、插入後5、15、30、60、90和105分鐘），參與者都被問：「您如何評定您眼睛的癢感覺？」參與者使用0到100之量表進行回答，其中0表示「發癢強烈」，並且100表示「完全沒有發癢」。在圖19中呈現了結果。如結果中所看到的，對於任何治療，在發癢方面，治療眼睛與對照眼睛之間不存在統計學上的顯著差異。插入物之間也不存在差異。

【0126】高亮度、高對比視敏度-研究人員評估在篩查時和在治療訪視期間插入時和插入後60分鐘和105分鐘的高對比、高亮度視敏度。在插入時和60分鐘時間點，治療眼睛與對照眼睛之間存在統計學上的顯著差異，參與者表現出顯著的視力下降。（插入：厚插入物：0.05 vs -0.11， $p < 0.01$ ；薄插入物：0.07 vs -0.10， $p = 0.01$ ）（60分鐘：厚插入物：-0.06 vs -0.1， $p = 0.03$ ；-0.07 vs -0.10， $p = 0.02$ ）。在60分鐘時視敏度的差異等於約2個字母，這可能不被認為具有臨床意義。到治療訪視結束時，視敏度已經恢復正常。插入物之間在視敏度方面不存在統計學上的顯著差異。

【0127】眼部健康-使用0-4之量表以0.1步長（Efron量表）來評估眼球和角膜緣充血（發紅）和新血管形成，0表示正常，而4表示嚴重。對於任何的眼部健康量度，均不存在臨床相關差異。

結果總結

- 獲得了主觀舒適度和耐受性的主要臨床結果。參與者對插入物耐受，並且對於所有患者而言，在配戴期間和配戴後的眼部健康沒有受到負面影響。
- 在參與者中對於灼熱、刺痛、發癢或乾燥而言，SYSTANE ULTRA與插入物之間不存在統計學上的顯著差異。
- 插入物不會對眼部健康產生負面影響。
- 體內兔子和臨床舒適度研究數據表明，該裝置可為遞送眼部潤滑劑和其他局部眼部藥物的寶貴平臺。

【0128】 儘管已經詳細描述了本揭露及其優點，但是應當理解，在不脫離由所附申請專利範圍限定的本揭露之精神及範圍情況下，可以在這裡進行各種改變、替換和變更。而且，本申請範圍不旨在限於說明書中描述之過程、機器、製造、物質組成、手段、方法和步驟的特定實施方式。如熟悉該項技術者將從被揭露中容易地理解的是，根據本揭露之實施方式，可以使用目前存在或將要開發的過程、機器、製造、物質組成、手段、方法或步驟，該等過程、機器、製造、物質組成、手段、方法或步驟執行和本文描述的相應實施方式基本上相同的功能或實現和本文描述的相應實施方式基本上相同之結果。因此，所附申請專利範圍旨在將這種過程、機器、製造、物質組成、手段、方法或步驟包括在其範圍內。本說明書中引用的所有出版物、專利申請和專利均藉由援引整體併入本文。

【符號說明】

【0129】 無

【生物材料寄存】

【0130】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種聚合物眼睛插入物，該插入物包括：

與眼睛的眼表和淚膜生物相容的黏膜黏附性聚合物；並且其中在將該聚合物眼睛插入物插入該眼睛的穹隆後，該淚膜的厚度在插入後增加持續至少30分鐘，其中該聚合物眼睛插入物在不到2小時內溶解，其中該黏膜黏附性聚合物係選自羥丙基瓜爾膠（HP瓜爾膠）、聚乙烯吡咯啉酮、透明質酸、透明質酸鈉及其組合，且其中該黏膜黏附性聚合物以該聚合物眼睛插入物的60%至約95% w/w 的量存在。

【請求項2】 如請求項1之聚合物眼睛插入物，其進一步包括塑化劑或軟化劑。

【請求項3】 如請求項2之聚合物眼睛插入物，其中該塑化劑或軟化劑係選自由以下組成之群：

聚乙二醇（PEG）、PEG衍生物、水、維生素E和檸檬酸三乙酯。

【請求項4】 如請求項2之聚合物眼睛插入物，其中該塑化劑或軟化劑以該聚合物眼睛插入物的2%至30% w/w、5%至25% w/w、5%至20% w/w或5%至15% w/w 的量存在。

【請求項5】 如請求項3之聚合物眼睛插入物，其中該塑化劑或軟化劑係PEG。

【請求項6】 如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中該插入物由大約40%的HP瓜爾膠、大約10%的PVP、大約40%的透明質酸鈉和大約10%的PEG構成。

【請求項7】 如請求項1之聚合物眼睛插入物，其進一步包括1-200 ppm薄荷醇。

【請求項8】 如請求項5之聚合物眼睛插入物，其進一步包括20-100 ppm薄荷醇。

【請求項9】如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中該插入物不包括額外的藥物活性劑。

【請求項10】如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中該插入物包括藥物活性劑。

【請求項11】如請求項10之聚合物眼睛插入物，其中該藥物活性劑係選自由以下組成之群：

非一氧化氮供體的阿托品(atropine)衍生物、一氧化氮與曲伏前列腺素(travoprost)之共藥物(co-drug)、潤滑劑、類固醇、抗生素、非類固醇抗炎藥、抗組胺藥、抗病毒藥、抗菌藥、血管收縮藥、前列腺素類似物及其組合。

【請求項12】如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中該淚膜的厚度直到插入後大約兩個小時才恢復到插入前厚度。

【請求項13】如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中在插入該眼睛的穹隆中後，該淚膜的厚度在插入後至少增加兩個小時。

【請求項14】如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中該插入物形狀係膜、棒、球體、環形物或不規則形狀，其在任何單一維度中之最大尺寸為5-6 mm。

【請求項15】如請求項14之聚合物眼睛插入物，其中該插入物具有直徑約5 mm的圓形、50-400 μm 的厚度以及1%至50% w/w的含水量。

【請求項16】如請求項15之聚合物眼睛插入物，其中該插入物具有約150-250 μm 的厚度以及30%至50% w/w的含水量。

【請求項17】如請求項1之聚合物眼睛插入物，其中該HP瓜爾膠的重量平均分子量為2至4百萬道爾頓，並且該透明質酸鈉的重量平均分子量為0.1至2百萬道爾頓。

【請求項18】一種如請求項1至17中任一項之聚合物眼睛插入物的用途，其

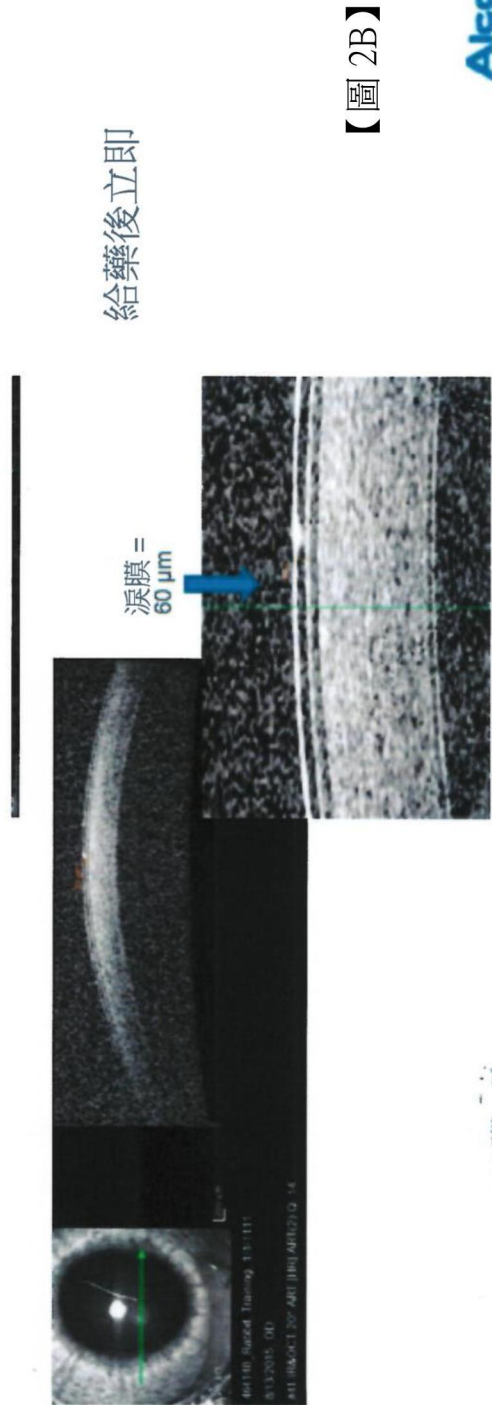
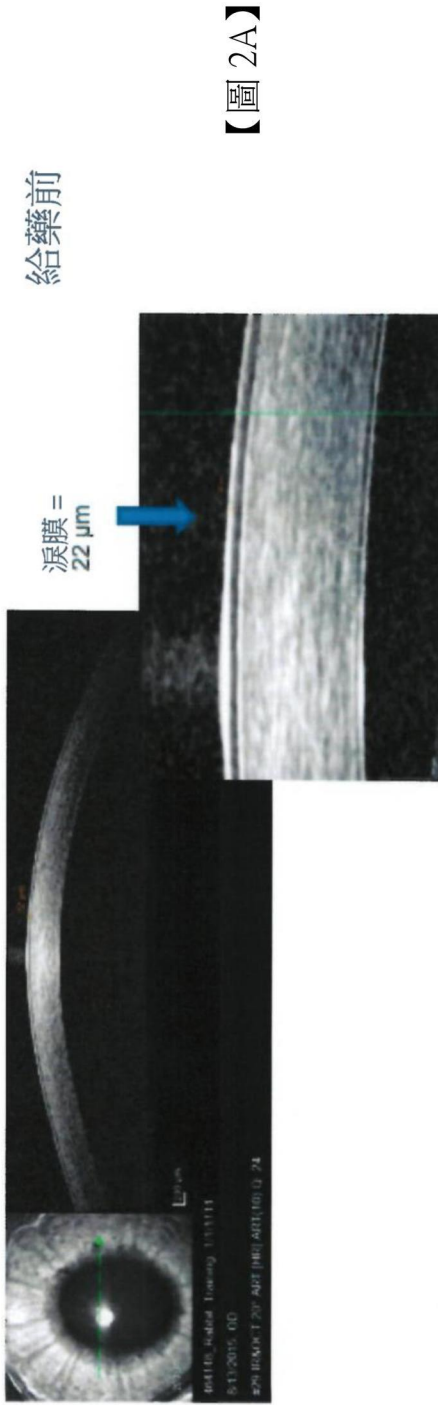
係用於製造用以治療眼部疾病之藥劑，其中該藥劑係應用到眼睛的穹隆。

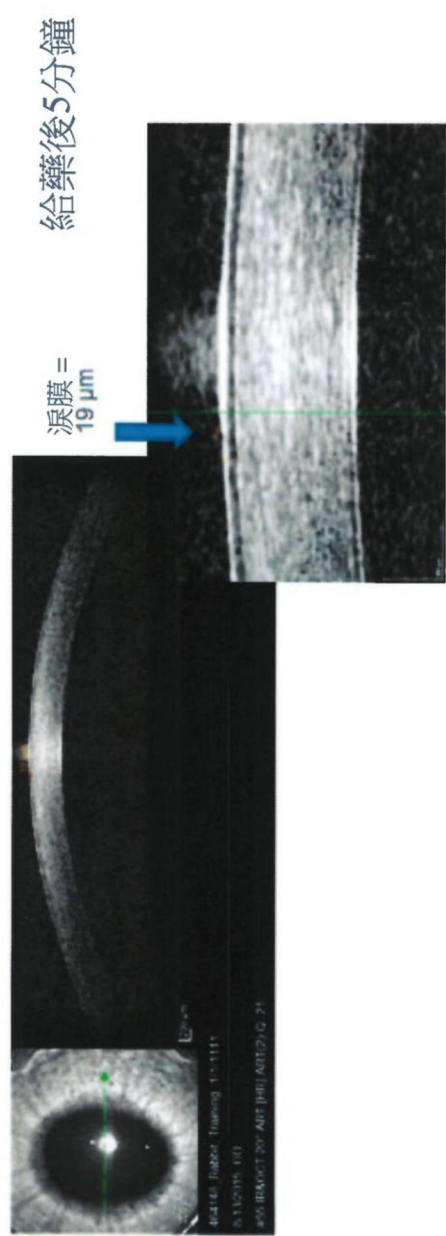
【請求項19】如請求項18之用途，其中該眼部疾病係選自由以下組成之群：
乾眼、眼睛發紅、近視、青光眼、過敏和炎症。

【發明圖式】

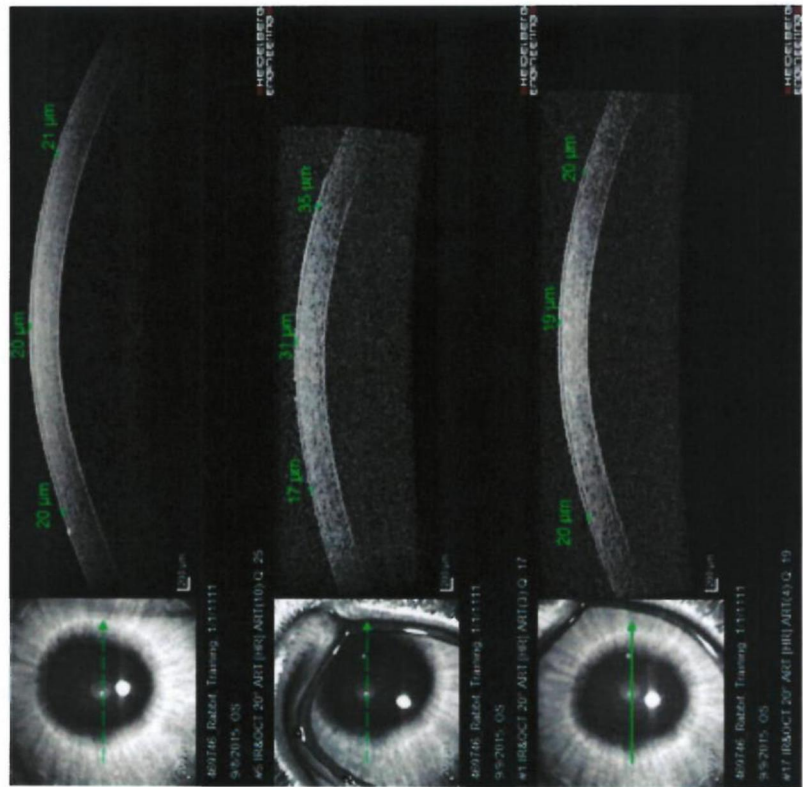


【圖1】





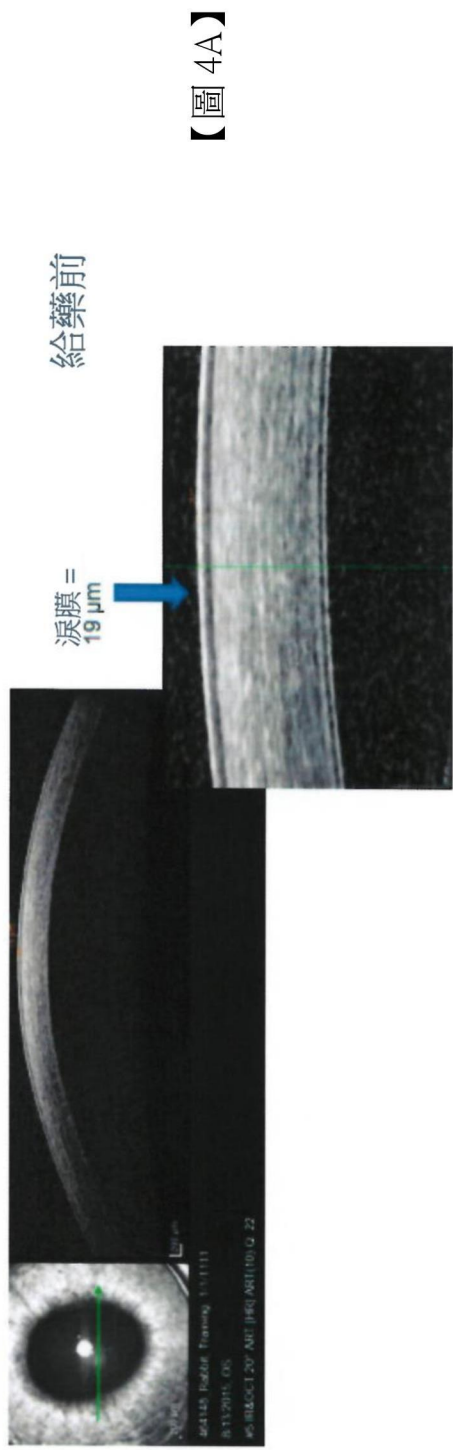
【圖 2C】



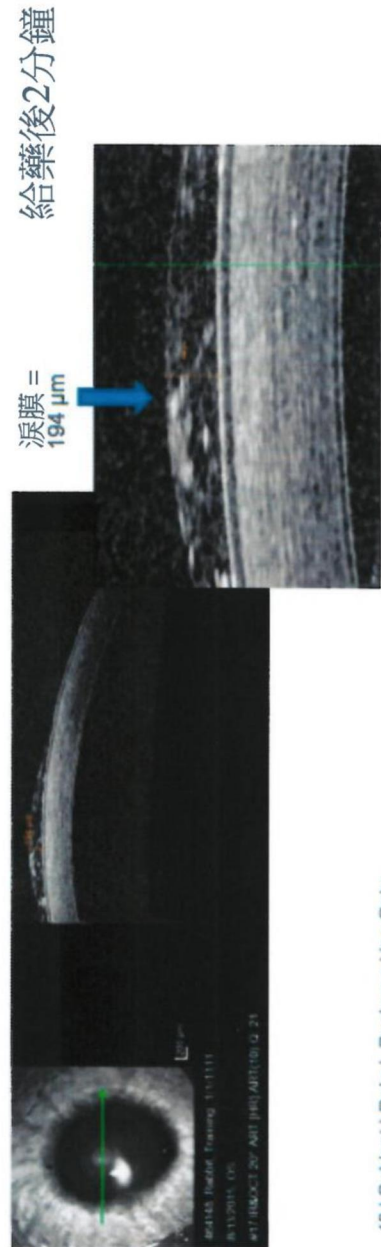
【圖 3A】
給藥前

【圖 3B】
給藥後立即

【圖 3C】
給藥後15分鐘



【圖 4A】



【圖 4B】

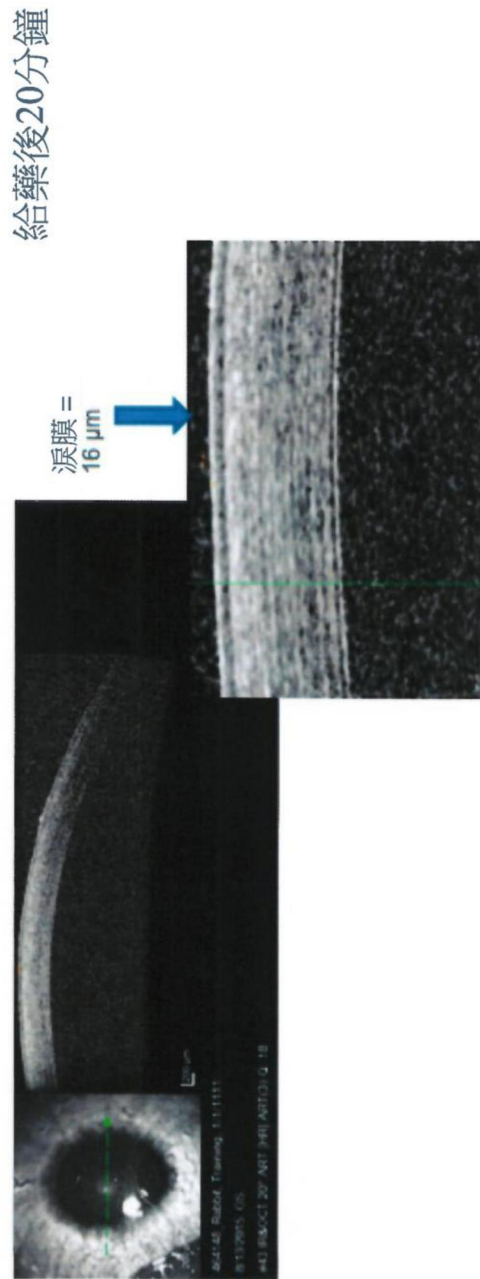


12 | Subject | Date | Business Use Only

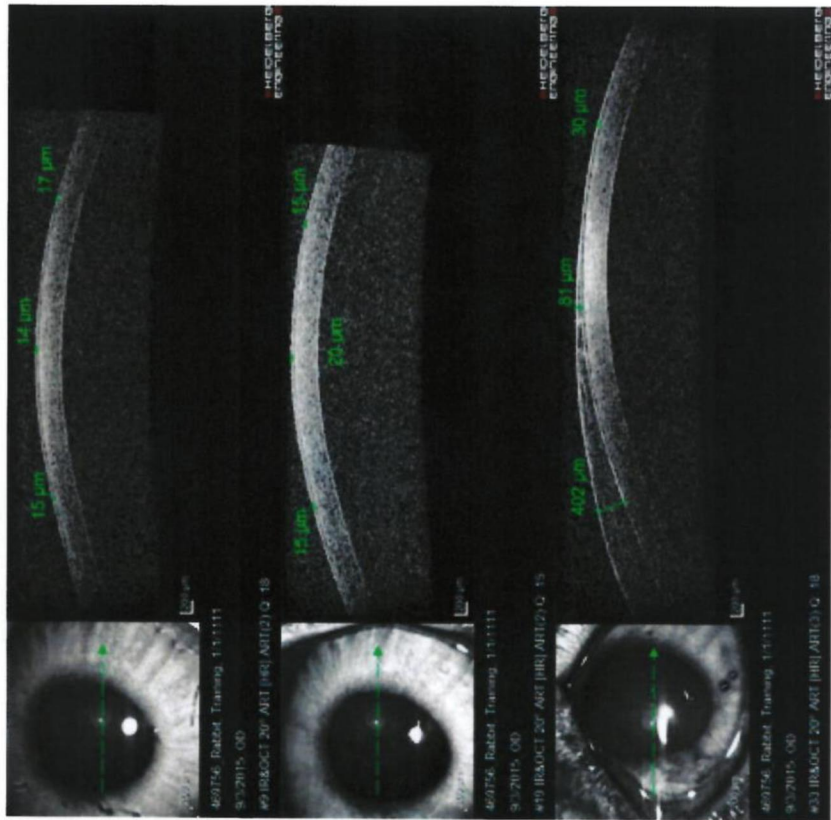


Alcon

13 | Subject | Date | Business Use Only



【圖 4B】



【圖 5A】

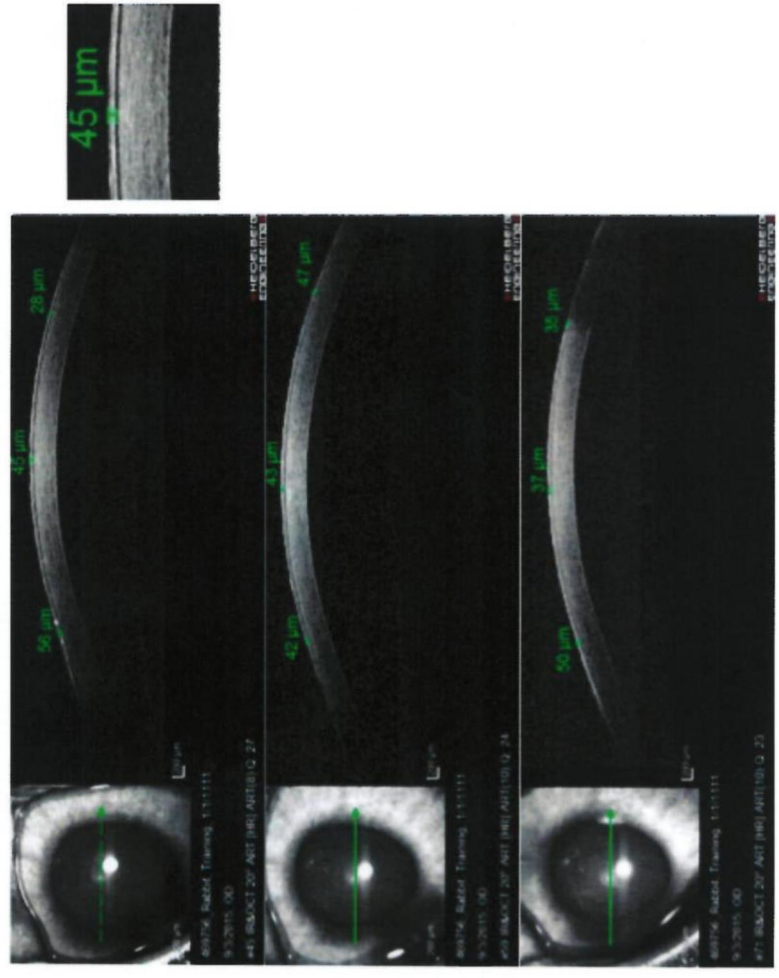
給藥前

【圖 5B】

給藥後15分鐘

【圖 5C】

給藥後30分鐘



【圖 5D】

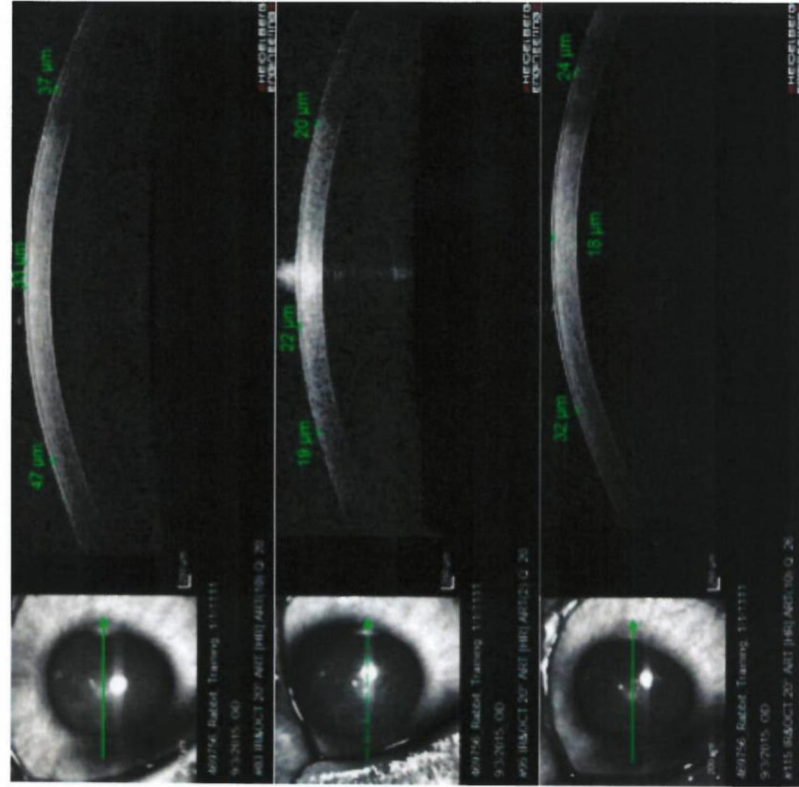
給藥後45分鐘

【圖 5E】

給藥後1小時

【圖 5F】

給藥後1小時15分鐘



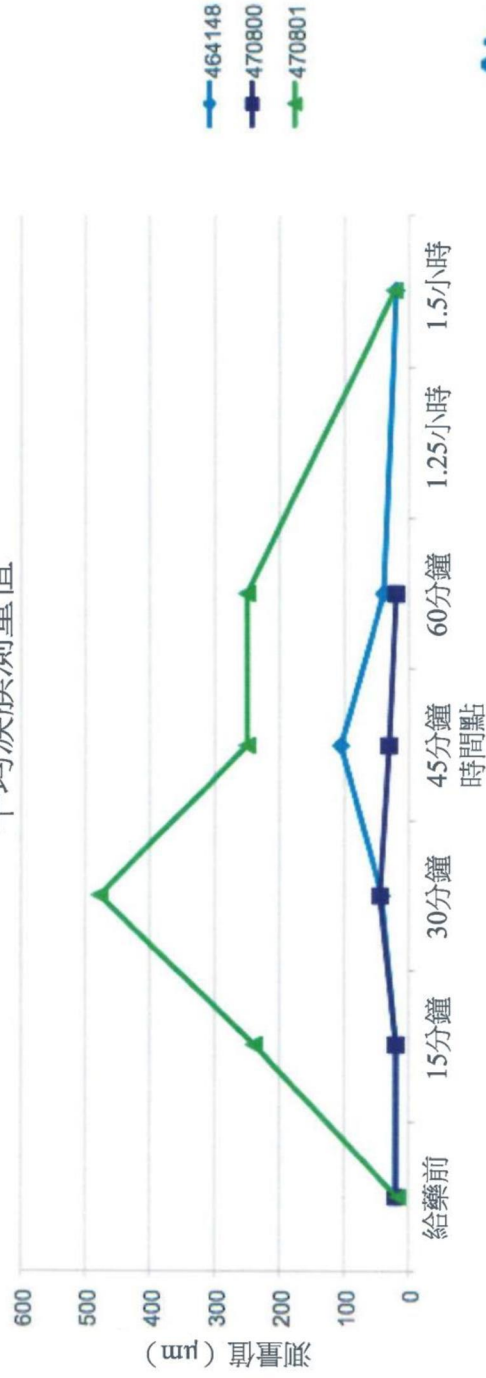
【圖 5G】
給藥後1小時30分鐘

【圖 5H】
給藥後1小時45分鐘

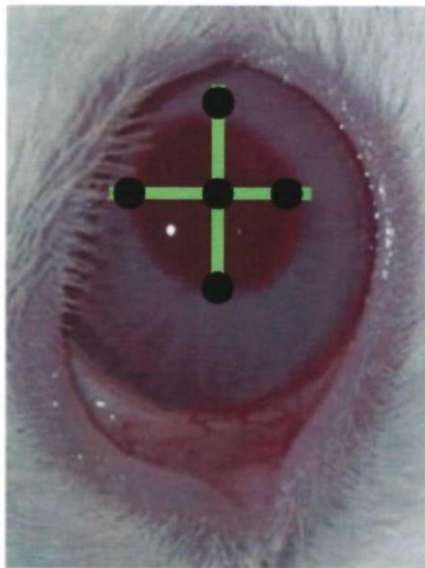
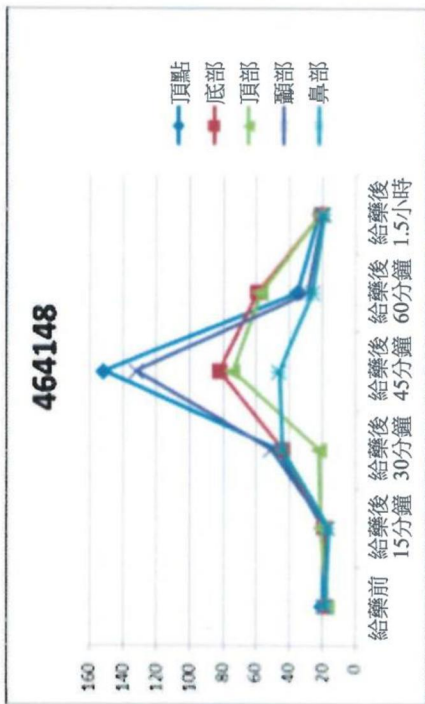
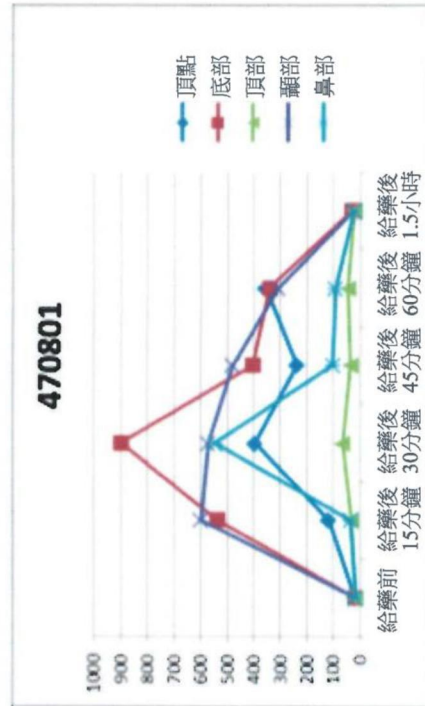
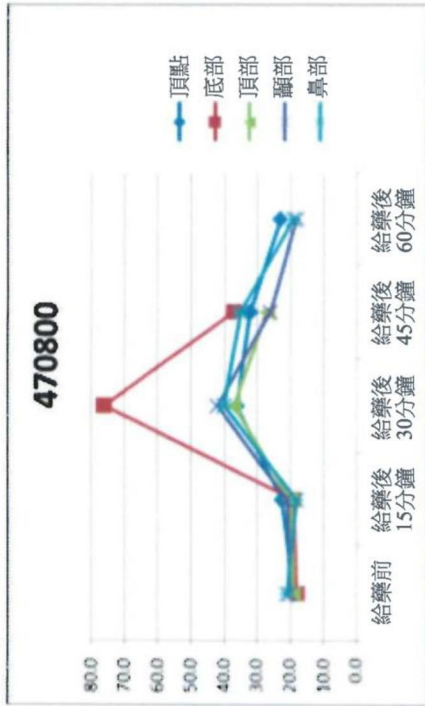
【圖 5I】
給藥後2小時

動物編號	插入物重量 (mg)	插入物直徑 (mm)
464148	2.9	6
470800	2.9	6
470801	2.6	6

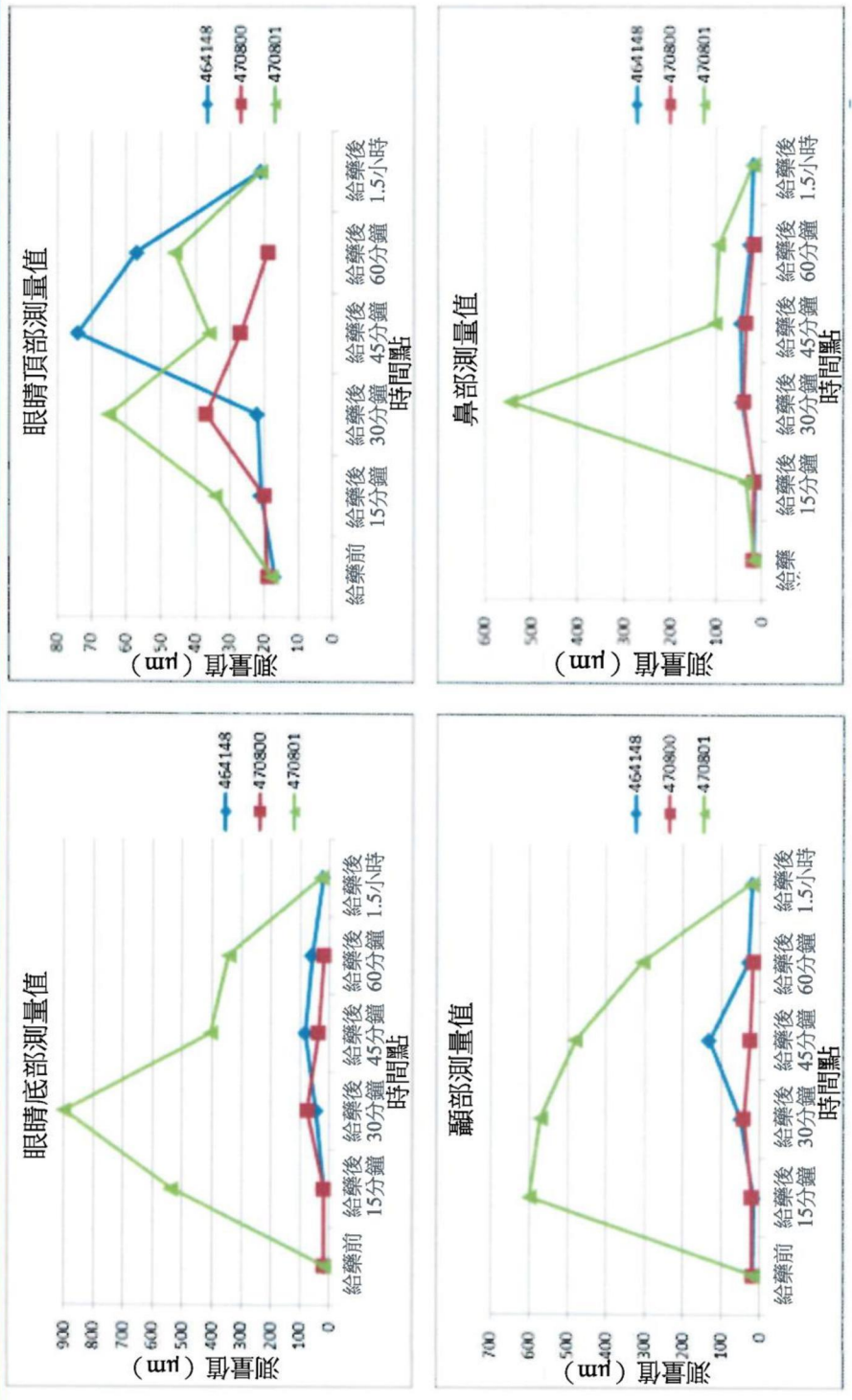
平均淚膜測量值



【圖 6A】

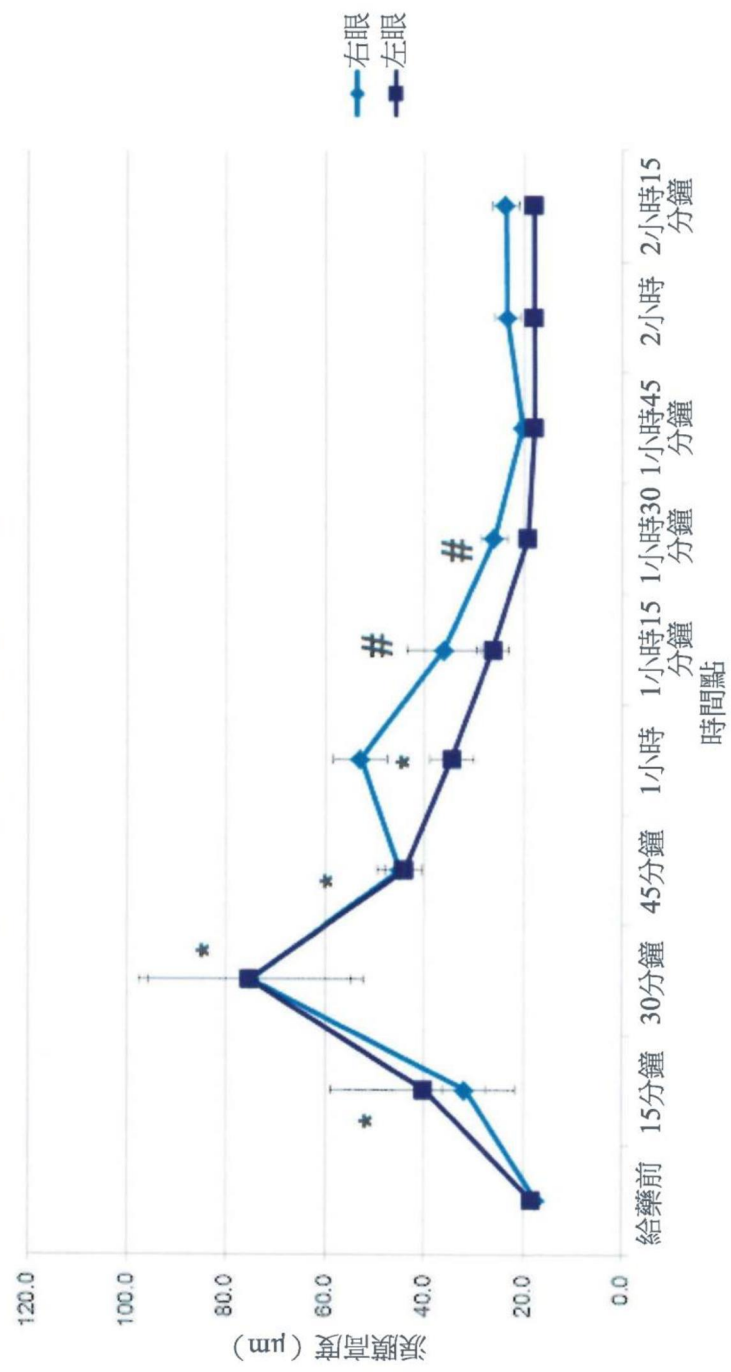


【圖 6B】



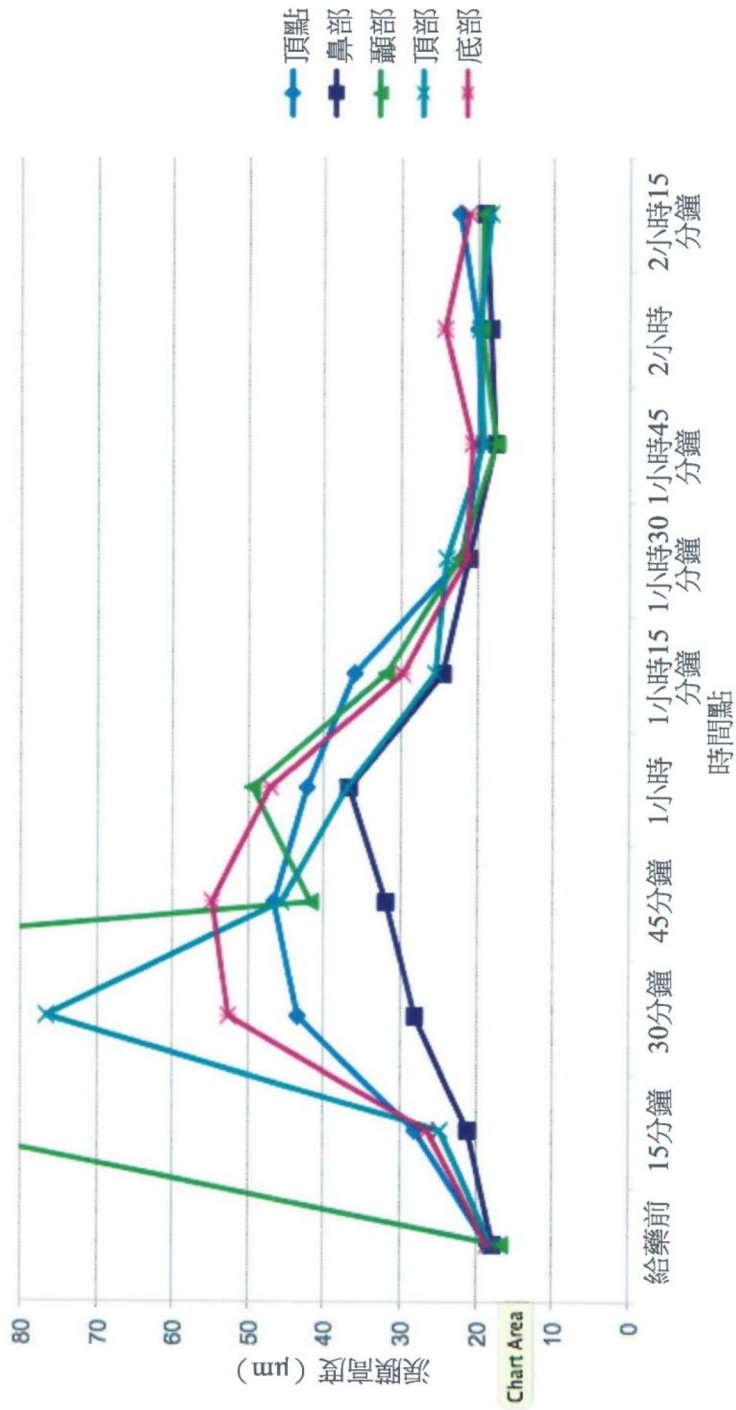
【圖 6C】

淚膜厚度之動態變化 (均值 \pm SE)

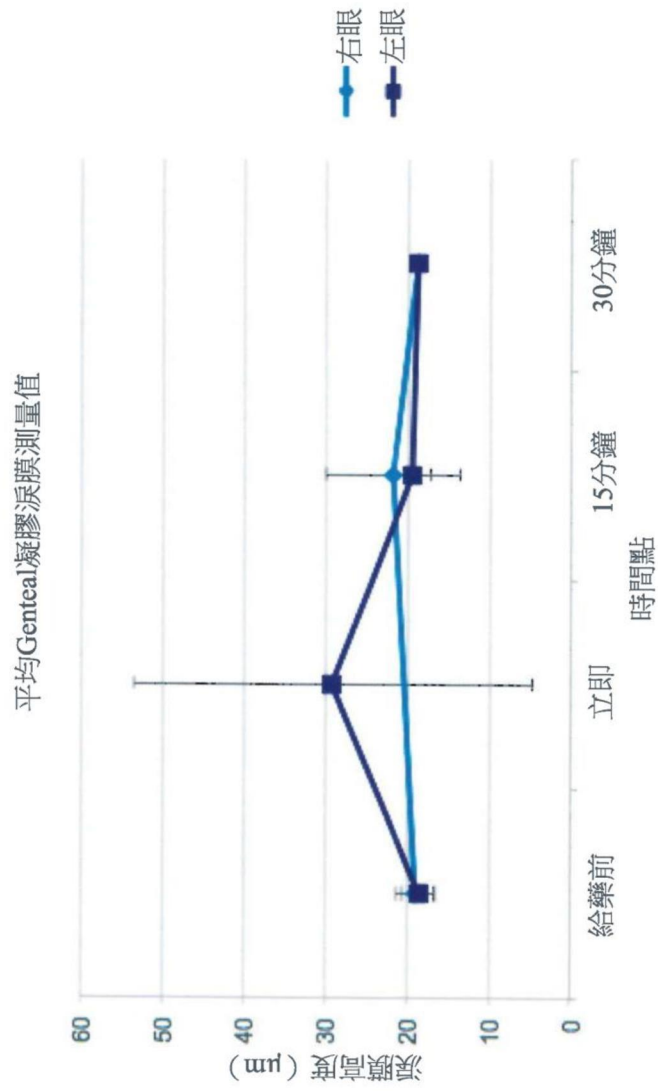


【圖 7A】

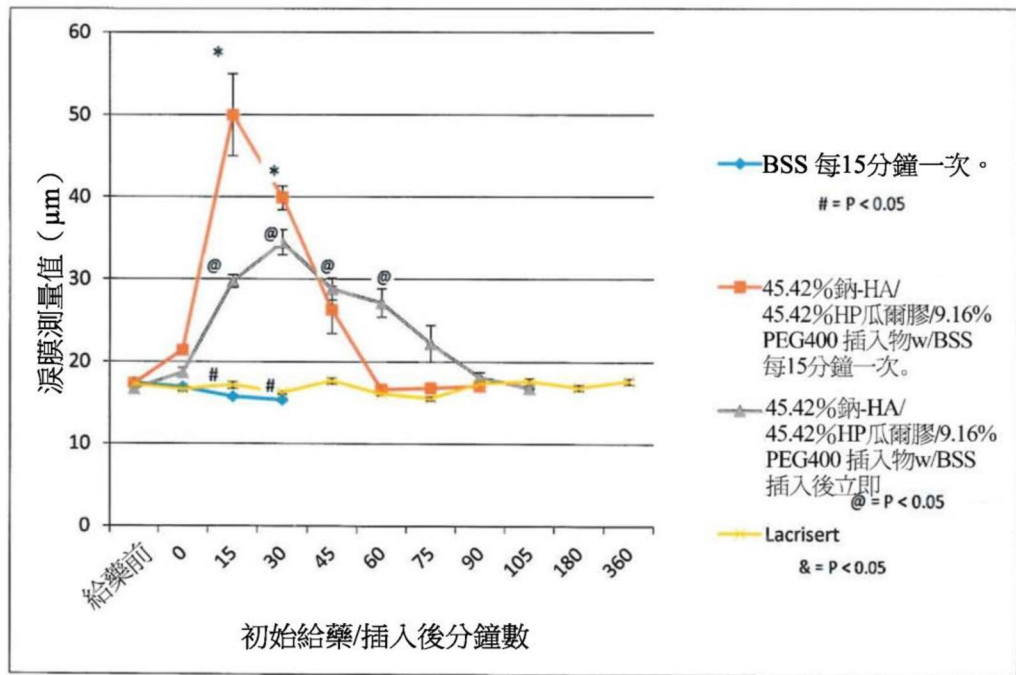
按位置之測量值



【圖 7B】



【圖 8】



【圖9】

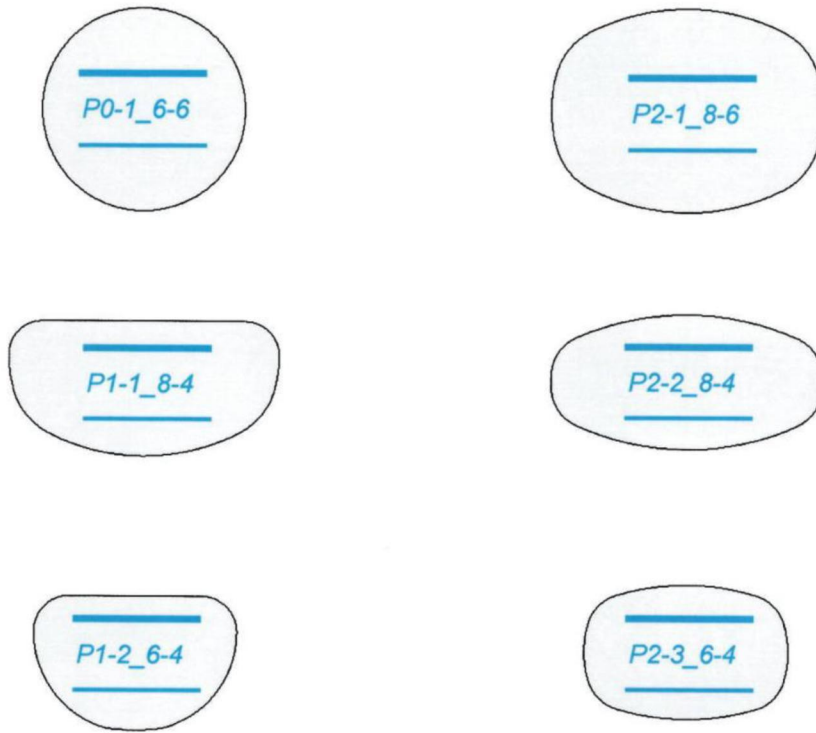
命名慣例：

P1-1_8-4_2

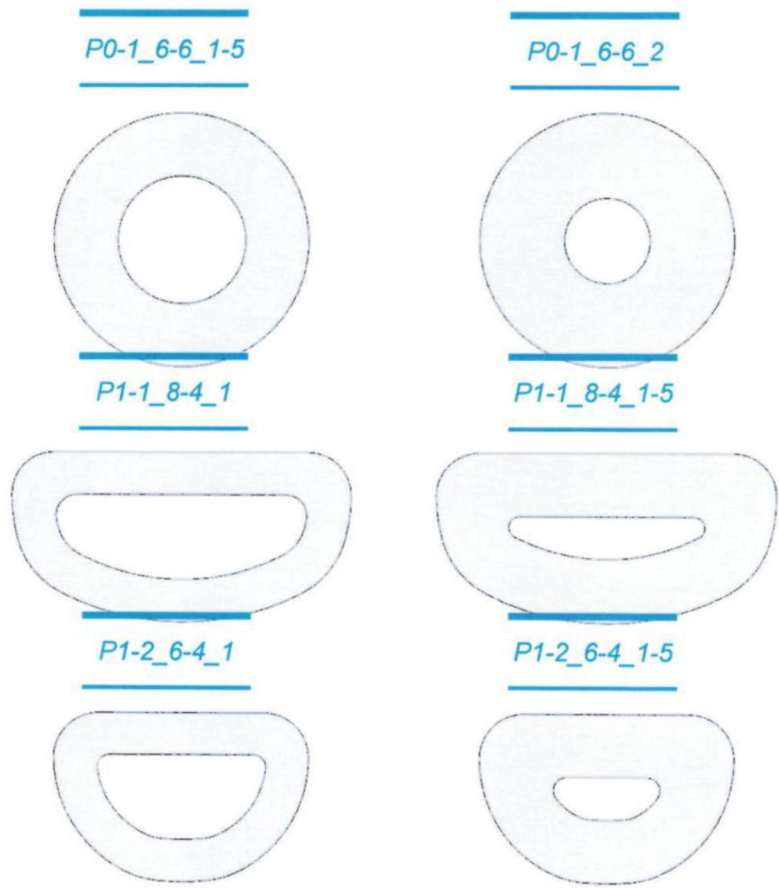
P1-1 = 修訂編號

8-4 = 8 mm x 4 mm 大小

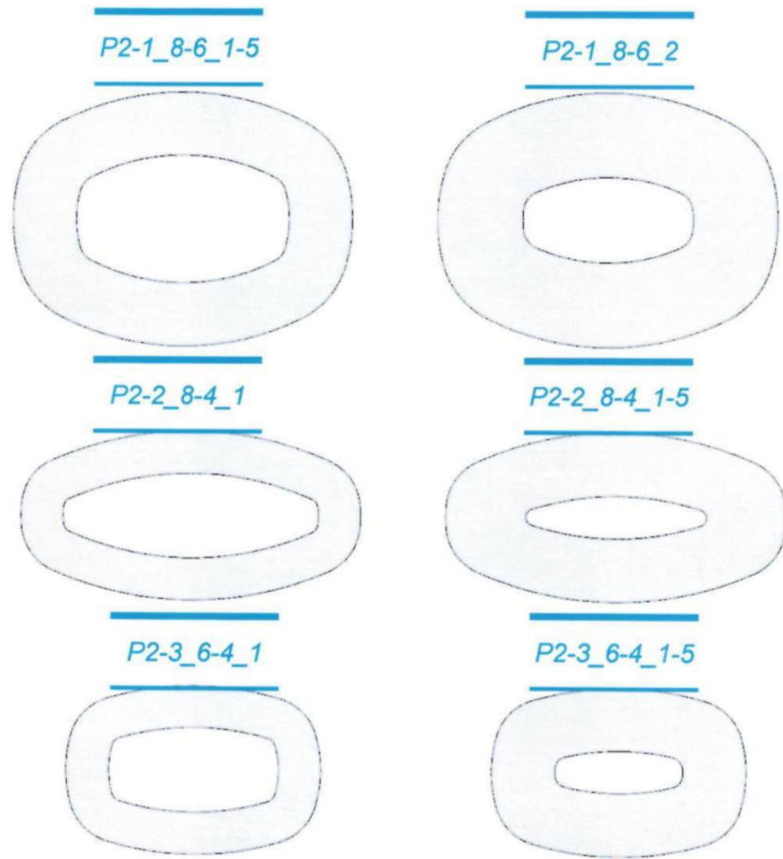
2 = 2 mm 圓環寬度



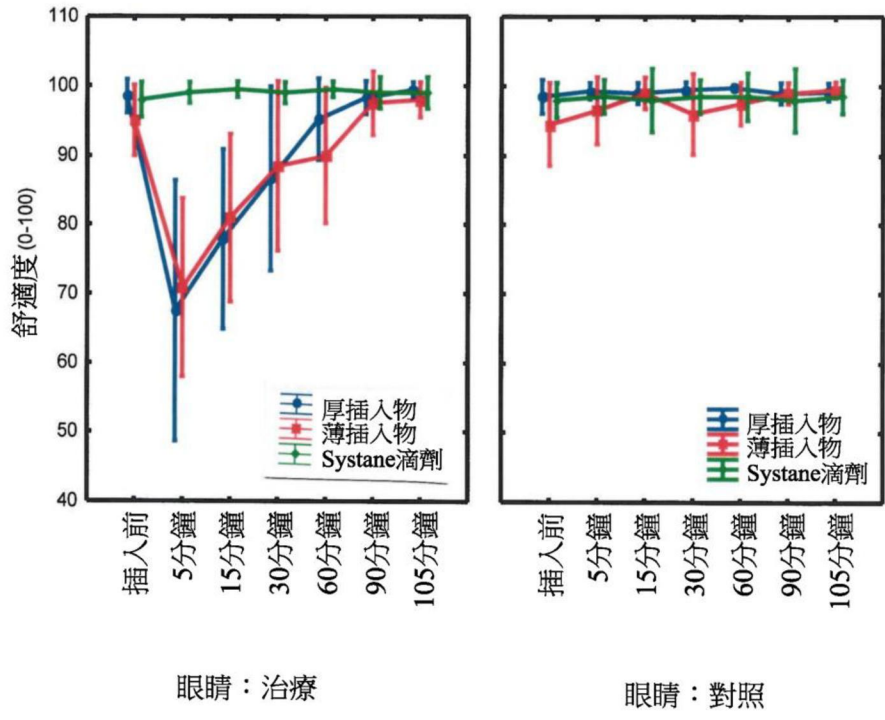
【圖10A】



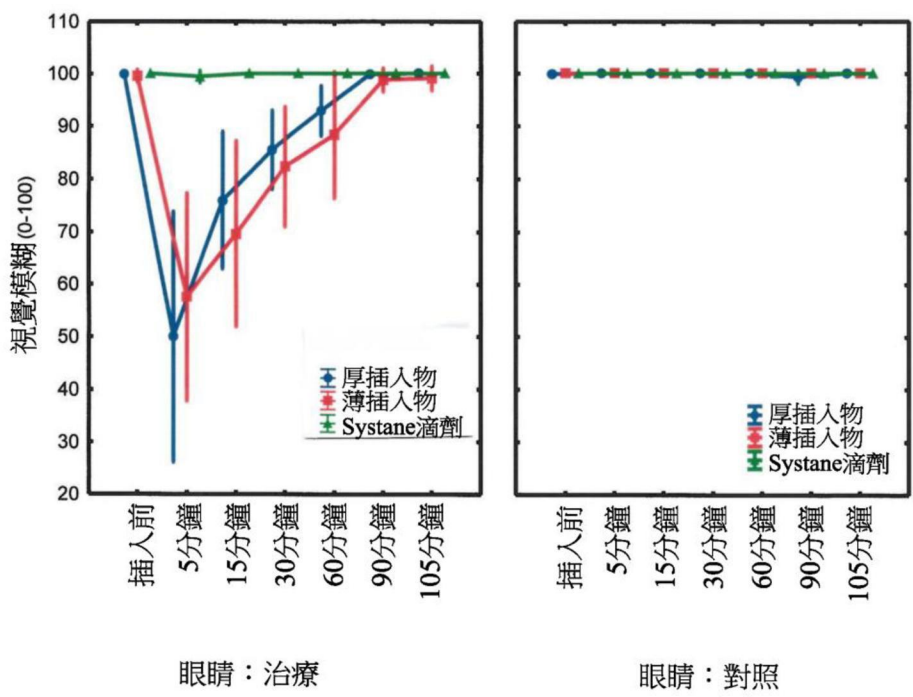
【圖10B】



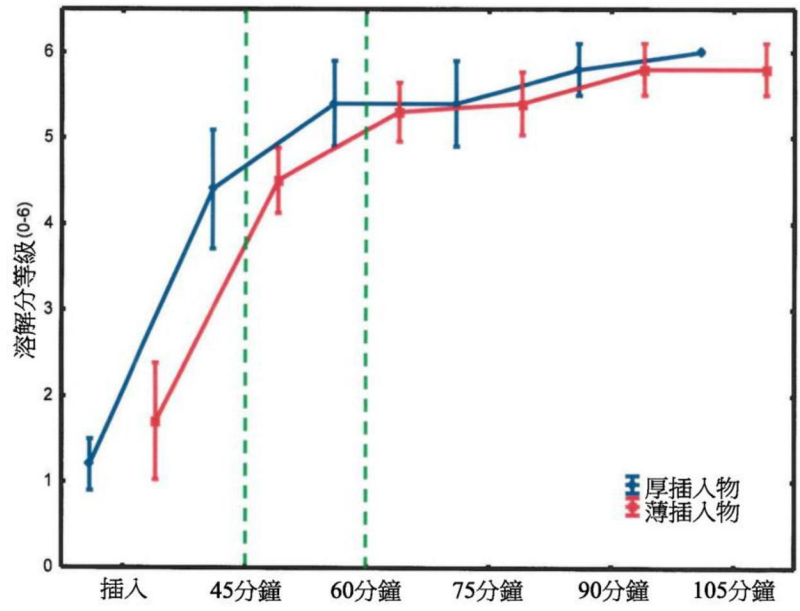
【圖10C】



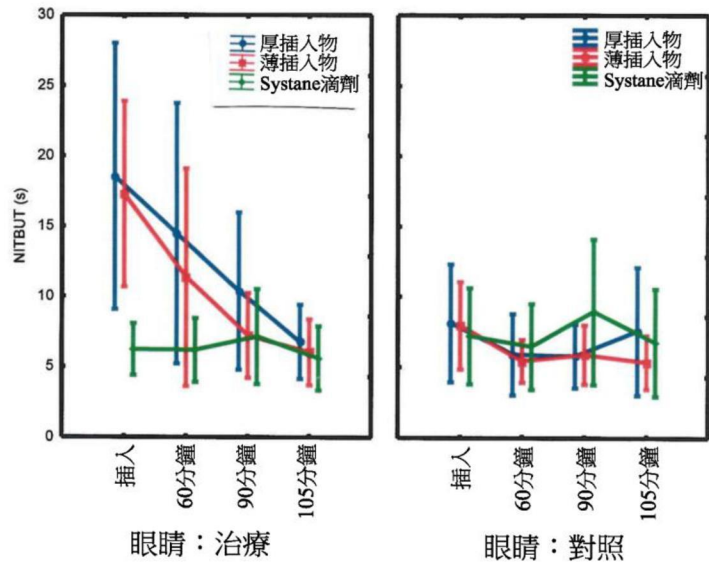
【圖11】



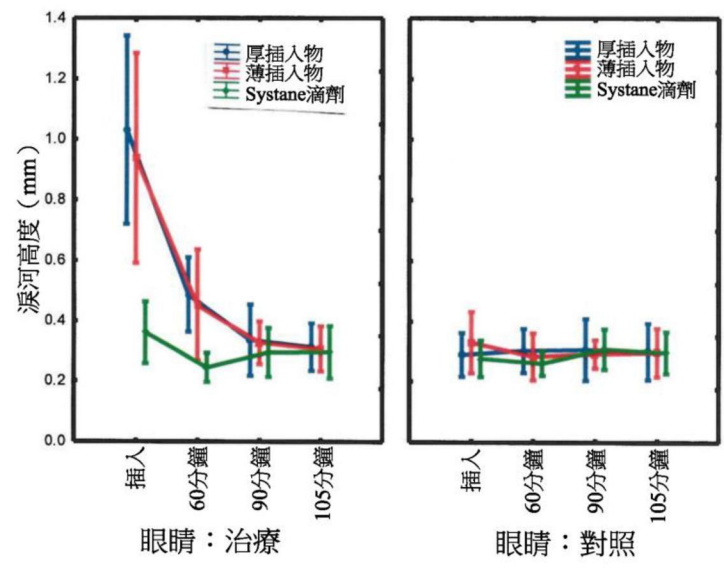
【圖12】



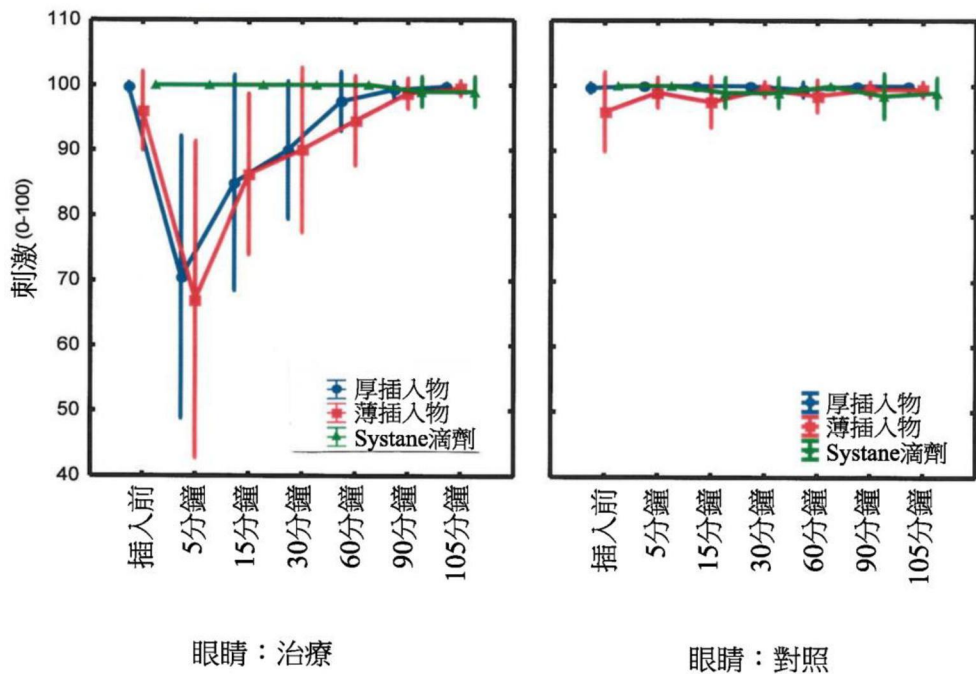
【圖13】



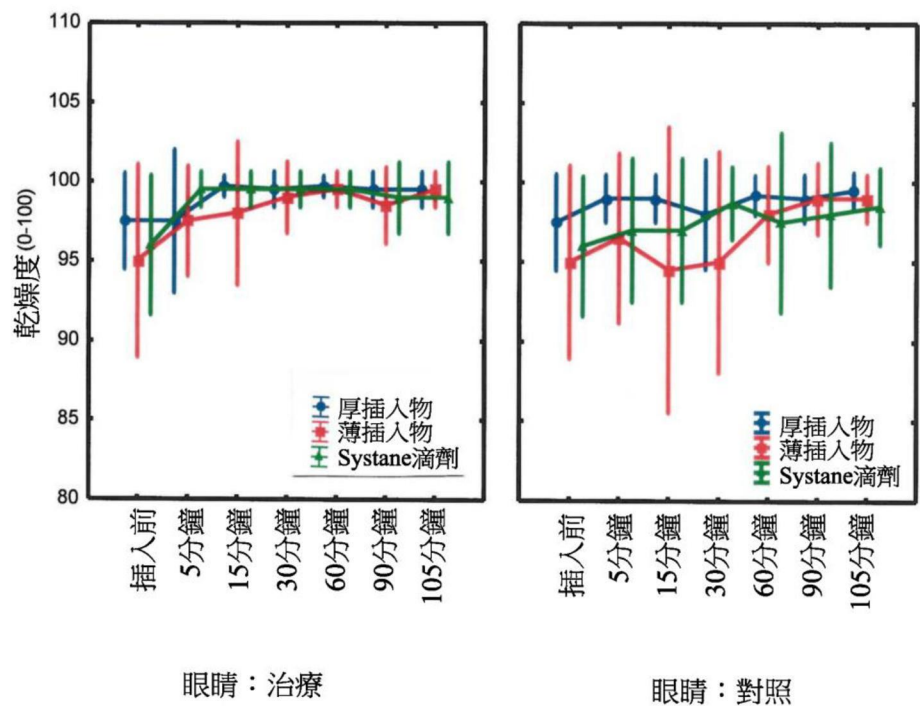
【圖14】



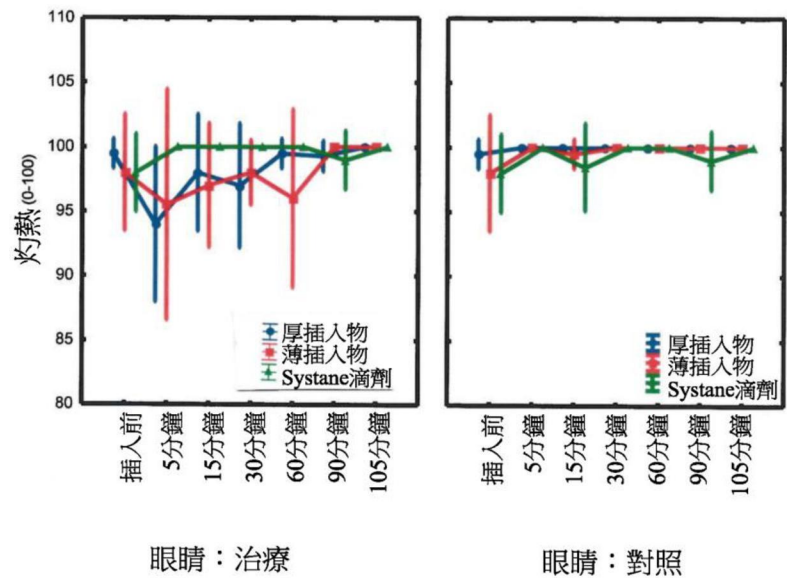
【圖15】



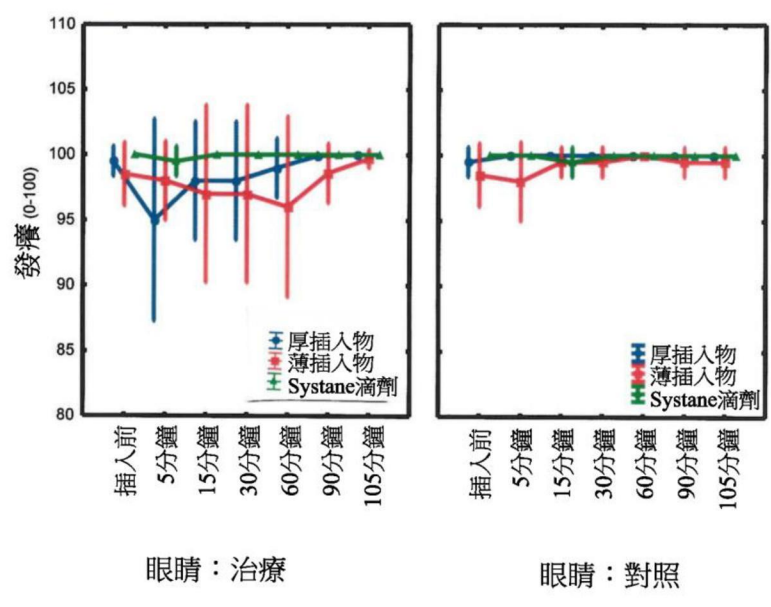
【圖16】



【圖17】



【圖18】



【圖19】