



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I454285 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098115600

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K9/02 (2006.01)

A61K31/5575 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/09 美國

61/052,068

2008/05/09 美國

61/052,113

2008/10/27 美國

61/108,777

(71)申請人：Q L T 公司 (加拿大) QLT INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：布特納 祖郝 BUTUNER, ZUHAL (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2007/0243230A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：22 共 0 頁

(54)名稱

治療青光眼及高眼壓之活性劑之持續釋放輸送

SUSTAINED RELEASE DELIVERY OF ACTIVE AGENTS TO TREAT GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION

(57)摘要

本文所述方法提供用拉坦前列素(latanoprost)或其他治療劑治療青光眼、高眼壓、及高眼內壓。插入患者淚點中之植入物器件提供維持 7、14、21、30、45、60、或 90 天或更久之拉坦前列素或其他治療劑之持續釋放，由此避免患者不順應性及減少或降低拉坦前列素或其他治療劑及其他治療劑之滴眼投與有關之不良事件。

The methods described herein provide treatment of glaucoma, ocular hypertension, and elevated intraocular pressure with latanoprost or other therapeutic agent(s). Implant devices for insertion into a punctum of a patient provide sustained release of latanoprost or other therapeutic agent(s) that is maintained for 7, 14, 21, 30, 45, 60, or 90 days or more, thus avoiding patient noncompliance and reducing or lowering adverse events associated with eye drop administration of latanoprost or other therapeutic agent(s) and other therapeutic agent(s).

(無元件符號說明)

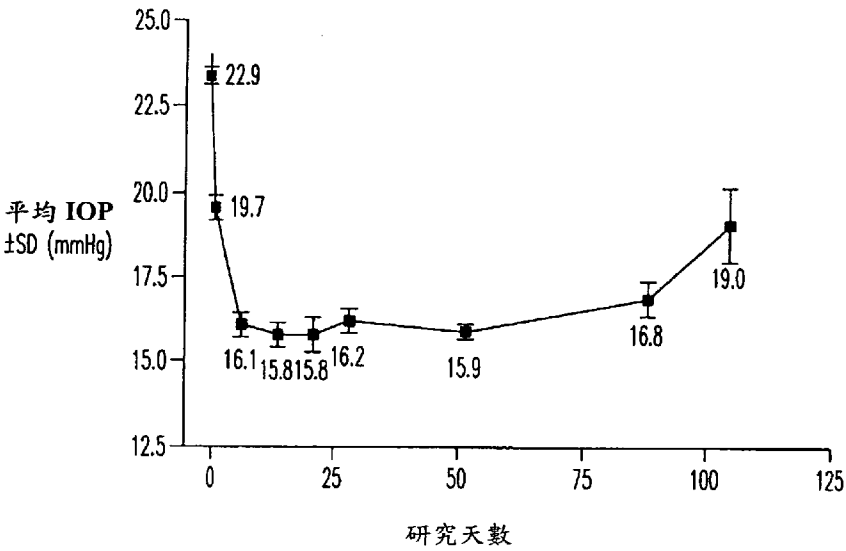


圖 1

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：98115600

A61K 9/02

(2006.01)

※申請日：98.5.11

※IPC 分類：A61K 31/5575 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 27/06

(2006.01)

治療青光眼及高眼壓之活性劑之持續釋放輸送

SUSTAINED RELEASE DELIVERY OF ACTIVE AGENTS TO TREAT
GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION

二、中文發明摘要：

本文所述方法提供用拉坦前列素(latanoprost)或其他治療劑治療青光眼、高眼壓、及高眼內壓。插入患者淚點中之植入物器件提供維持7、14、21、30、45、60、或90天或更久之拉坦前列素或其他治療劑之持續釋放，由此避免患者不順應性及減少或降低拉坦前列素或其他治療劑及其他治療劑之滴眼投與有關之不良事件。

三、英文發明摘要：

The methods described herein provide treatment of glaucoma, ocular hypertension, and elevated intraocular pressure with latanoprost or other therapeutic agent(s). Implant devices for insertion into a punctum of a patient provide sustained release of latanoprost or other therapeutic agent(s) that is maintained for 7, 14, 21, 30, 45, 60, or 90 days or more, thus avoiding patient noncompliance and reducing or lowering adverse events associated with eye drop administration of latanoprost or other therapeutic agent(s) and other therapeutic agent(s).

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

本文主張以下專利之優先權利益：在2008年5月9日申請且標題為 Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma之美國臨時專利申請案第61/052,068號；在2008年5月9日申請且標題為 Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma之美國臨時專利申請案第61/052,113號；及在2008年10月27日申請且標題為 Sustained Release Delivery of Latanoprost to Treat Glaucoma之美國臨時專利申請案第61/108,777號，該等專利之說明書係全文以引用方式併入本文中。

【先前技術】

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

為治療青光眼及高眼壓，經常需要向眼睛投與藥物。藥物輸送之習用方法係藉由局部滴施投與至眼睛表面。局部滴眼劑儘管有效，但可能效率較低。舉例而言，在將滴眼劑滴入眼中時，其經常過充滿結膜囊(即眼睛與眼瞼之間之囊)，從而導致大部分液滴由於自眼瞼邊緣溢流並溢至面頰上而損失。此外，大部分保持在眼表面上之液滴可沖

入並經過淚小管，由此在藥物可治療眼睛之前稀釋其濃度。此外，在許多情況下，局部施用藥物在約兩小時內具有峰值眼效應，此後應另外施加該等藥物以維持治療效益。PCT專利公開案第WO 06/014434號(Lazar)(其全文以引用方式併入本文中)可能係關於與滴眼劑有關之該等或其他問題。

患者經常不按指示使用其滴眼劑會增加眼疾管控難度。已報導不順應率通常至少達25%。此較差順應性可能係由於(例如)患者所經受之由滴眼劑引起的初始刺痛感或燒灼感。個體可能難於在自己眼中滴入滴眼劑，此部分是由於保護眼睛之正常反射所致。因此，可能有一或多滴未到達眼睛。老年患者可能由於關節炎、不穩定性、及視力降低而具有其他關於滴入液滴之問題。兒科及精神病科人群亦具有困難。

有鑒於此，業內需要可克服至少某些上述缺陷之改良藥物輸送系統。

【發明內容】

本發明提供使用植入物自患者之淚點將治療藥劑持續釋放輸送至眼組織以治療疾病、尤其眼部疾病之方法。在一實施例中，治療藥劑係拉坦前列素(latanoprost)。在一態樣中，本發明提供將拉坦前列素及/或一或多種其他治療藥劑輸送至伴隨有淚液之眼中之方法，該方法包含將包含拉坦前列素及/或一或多種其他治療藥劑之局部調配物置入眼之淚點中。在一實施例中，局部調配物呈藥芯形式，

視需要將其配置於淚點植入體中，該植入體構造為可至少部分地插入眼之淚點或淚小管中。在某些實施例中，藥芯可包含基質且在基質內包含治療藥劑包裹體(在某些實施例中為拉坦前列素)。部分藥芯可暴露於淚液中以將拉坦前列素或其他治療藥劑釋放至淚液中。可使拉坦前列素或其他治療藥劑溶於或分散於基質中，且經持續時間段經由核心之暴露部分以治療性濃度釋放拉坦前列素或其他治療藥劑。在另一態樣中，本發明提供將拉坦前列素或其他治療藥劑輸送至伴隨有淚液之眼中之方法，該方法包含將主要由拉坦前列素或其他治療藥劑及聚合物組成之局部調配物置入眼之淚點中。在一實施例中，在預成形淚點植入物內浸漬局部調配物，或將其製成由拉坦前列素或其他治療藥劑與聚合物之混合物組成之淚點植入物形式。

在某些實施例中，可經約90天以治療性濃度經由藥芯之暴露部分或浸漬體來釋放拉坦前列素或其他治療藥劑。拉坦前列素或其他治療藥劑可包含油。可在基質內囊封拉坦前列素或其他治療藥劑，且基質可包含非生物吸收性聚合物。

本發明提供拉坦前列素或其他治療藥劑治療高眼內壓之用途。在某些實施例中，本發明提供拉坦前列素治療青光眼之用途。在某些實施例中，本發明提供除拉坦前列素以外之治療藥劑治療青光眼之用途。在某些實施例中，本發明提供拉坦前列素降低眼內壓之用途。某些實施例提供拉坦前列素或其他治療藥劑治療眼部疾病之用途。在某些實

施例中，提供治療藥劑之組合以用於治療眼部疾病。本發明亦提供抗青光眼藥物治療青光眼及/或高眼內壓之用途。在某些實施例中，本發明提供前列腺素或前列腺素類似物治療眼部疾病之用途。

本發明另外提供降眼內壓治療藥劑在製造於有需要之患者眼中降低眼內壓之藥物中之用途。在某些實施例中，藥物為持續釋放局部調配物。在某些實施例中，降眼內壓治療藥劑能經一段時間連續釋放至眼中。在某些實施例中，患者之眼內壓自基線降低至少10%。在某些實施例中，眼內壓自基線降低至少15%，自基線降低至少20%，或自基線降低至少25%。

在具體實施例中，經至少約30天、至少約60天、或至少約90天之時間段釋放降眼內壓治療藥劑。在某些實施例中，降眼內壓治療藥劑係抗青光眼藥物，例如腎上腺素激動劑、腎上腺素拮抗劑、 β -阻斷劑、碳酸酐酶抑制劑、擬副交感神經藥、前列腺素類似物、降壓脂類、神經保護劑、或其組合。在一實施例中，抗青光眼藥物係拉坦前列素。

在多個實施例中，將調配物配置於眼植入物(例如淚點植入物)中並使其自該植入物中洗出。在某些實施例中，將調配物浸漬於淚點植入物內以使得植入物至少一個表面塗佈有該調配物。在某些實施例中，使調配物含於配置在淚點植入物中之持續釋放核心內。

吾人預期，淚點植入物可含有約3.5微克、約14微克、

約21微克或約44微克之量之降眼內壓治療藥劑。在某些實施例中，將淚點植入物插入患者兩隻眼中每隻眼之一個淚點中。

調配物可大約每90天投與一次，且降眼內壓治療藥劑可經以下時間段連續釋放至眼中：約180天、約270天、約360天、約450天、約540天、約630天、約720天、約810天或約900天。

在某些實施例中，以約25 ng/天至約250 ng/天釋放降眼內壓治療藥劑。在一實施例中，在投與降眼內壓治療藥劑之前眼內壓為至少約20 mm Hg。在某些實施例中，使眼內壓之降低連續維持以下時間段：長達約7天、長達約14天、長達約21天、長達約28天、長達約56天、長達約84天、或長達約105天。

在某些實施例中，與降眼內壓治療藥劑之滴眼調配物相比，患者不順應性顯著降低。

在某些實施例中，眼內壓與高眼壓有關。在某些實施例中，眼內壓與青光眼有關。

本文亦提供降眼內壓藥劑在製造可於有需要的患者眼中降低眼內壓之藥物中之用途，其中該藥物適用於插入眼中至少一個淚點中之植入物中，其中該植入物包含含有降眼內壓藥劑之持續釋放核心，其中該降眼內壓治療藥劑能經一段時間連續釋放至眼中，且其中該眼內壓自基線降低至少約10%。

在某些實施例中，眼內壓降低量選自由以下組成之群：

自基線降低至少15%、自基線降低至少20%及自基線降低至少25%。在某些實施例中，經選自由以下組成之群之時間段釋放降眼內壓治療藥劑：至少約30天、至少約60天、及至少約90天。

在某些實施例中，將持續釋放核心配置於植入體中。在某些實施例中，患者患有青光眼。在某些實施例中，植入物、持續釋放核心、或二者至少部分地經非滲透性塗料塗佈。在某些實施例中，非滲透性塗料包含聚對二甲苯。在一實施例中，降眼內壓治療藥劑係拉坦前列素。

本發明亦提供藉由將植入物插入患者之至少一個淚點中來降低眼內壓之方法，其中該植入物至少部分地經拉坦前列素或其他治療藥劑浸漬或包括至少含有拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放核心，且其中該植入物經至少約90天連續釋放拉坦前列素或其他治療藥劑。在一實施例中，該方法藉由以下方式治療青光眼相關高眼內壓：將包括拉坦前列素或其他治療藥劑之植入物至少部分地插入個體之淚點中以實現將拉坦前列素或其他治療藥劑持續釋放至該個體，從而使相關眼之眼內壓降低至少6 mm Hg。

在某些實施例中，在插入植入物後，植入物在至少約7天、至少約28天、至少約52天、至少約88天、或至少約90天之連續時間段期間釋放拉坦前列素或其他治療藥劑。在某些實施例中，植入物釋放約25 ng/天至約250 ng/天之拉坦前列素或其他治療藥劑。在其他實施例中，植入物可釋放至少250 ng/天之拉坦前列素或其他治療藥劑。在其他實

施例中，植入物可釋放至少350 ng/天或更多之拉坦前列素或其他治療藥劑。在某些實施例中，植入物可釋放約0.75微克/天、約1.0微克/天、或約1.5微克或更多/天之拉坦前列素或其他治療藥劑。在某些實施例中，在連續時間段期間以少於10次、少於5次、或少於3次之次數將包含拉坦前列素或其他治療藥劑之植入物之局部調配物投與至個體眼中。

在一實施例中，本發明提供藉由將植入物插入眼內壓(IOP)為約22 mm Hg之患者之至少一個淚點中來降低眼內壓之方法。植入物可至少部分經拉坦前列素或其他治療藥劑浸漬或可包含至少含有拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放核心，且拉坦前列素或其他治療藥劑自植入物之釋放導致IOP自約22 mm Hg降低至約16 mm Hg。

在某些實施例中，本發明提供藉由將植入物插入具有以下眼內壓(IOP)之患者之至少一個淚點中來降低眼內壓之方法：約21 mm Hg、約20 mm Hg、約19 mm Hg、約18 mm Hg、約17 mm Hg、約16 mm Hg、約15 mm Hg、約14 mm Hg、約13 mm Hg、約12 mm Hg、約11 mm Hg、或約10 mm Hg。在一實施例中，本發明提供治療原發性開角型青光眼之方法。在其他實施例中，本發明提供治療閉角型青光眼之方法。在其他實施例中，本發明提供治療正常眼壓性青光眼之方法。在其他實施例中，本發明提供治療繼發性青光眼之方法。

在某些實施例中，經以下連續時間段維持眼內壓之降

低：長達約7天、長達約14天、長達約21天、長達約28天、長達約52天、長達約88天、或長達約105天。在一實施例中，經至少約90天之連續時間段維持眼內壓之降低。另一實施例提供約90天之療程。

在某些實施例中，在療程中於一週後眼內壓之變化小於約1 mm Hg。在其他實施例中，在療程中於一週後眼內壓之變化小於約2 mm Hg。在其他實施例中，在療程中於一週後眼內壓之變化小於約3 mm Hg。在一實施例中，一旦眼內壓降低約6 mm Hg，則在剩餘療程期間之任一給定時間點眼內壓之變化皆小於約1 mm Hg。

本文所闡述之本發明亦提供藉由將持續釋放植入物插入患者之至少一個淚點中來降低眼內壓之方法，其中相關眼之眼內壓降低至少約25%。

在某些實施例中，本發明提供藉由以下方式來治療具有高眼壓之患者的方法：投與由自藥芯或其他植入體洗出之拉坦前列素或其他治療藥劑組成之局部調配物，該藥芯或其他植入體構造為可至少部分地插入患者之至少一個淚點中，其中該調配物能經至少90天降低眼內壓。在一實施例中，藥芯構造為可插入眼植入物中。在另一實施例中，眼植入物係淚點植入物，例如淚點塞。

在一實施例中，本發明方法導致眼內壓在插入植入物後1天即降低至少10%，或在插入植入物後7天內降低至少20%。在某些實施例中，經至少75天維持眼內壓降低。在其他實施例中，經至少90天維持眼內壓降低。在其他實施

例中，經至少120天維持眼內壓降低。在其他實施例中，在插入淚點植入物後約90天或更短時間，眼內壓出現約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、或約50%或更大的降低。

在一實施例中，插入淚點植入物之前之眼內壓為至少20 mm Hg。在某些實施例中，在插入植入物後約7天時眼內壓為約16 mm Hg。

本文所述本發明方法亦提供至少部分經治療藥劑浸漬或具有持續釋放核心之植入物，該核心包括非生物可降解聚合物。在某些實施例中，持續釋放核心包括聚矽氧。

可將植入物插入上淚點或下淚點中，或可將植入物插入上下兩淚點中。可將植入物插入一隻眼睛之一個淚點中，或可將植入物插入兩隻眼睛之每個淚點中。

植入物可含有至少3微克、至少10微克、至少20微克、至少30微克、至少40微克、或約3.5至135微克之拉坦前列素或其他治療藥劑。在其他實施例中，植入物可含有多於40微克之拉坦前列素或其他治療藥劑。在其他實施例中，植入物可含有治療藥劑，例如一或多種前列腺素衍生物，例如曲伏前列素(travoprost)、比馬前列素(bimatoprost)等；或可用於治療高眼內壓之其他治療藥劑，例如 β -阻斷劑、碳酸酐酶抑制劑、 α -腎上腺素拮抗劑及諸如此類。在某些實施例中，自植入物釋放之治療藥劑之量足以經持續時間段治療眼部病況，例如約7天或更長時間、約30天或更長時間、約45天或更長時間、約60天或更長時間、約75

天或更長時間、約90天或更長時間。在某些實施例中，植入物含有約3.5微克、約14微克、約21微克、約42微克或約44微克之拉坦前列素或其他治療藥劑。在其他實施例中，植入物含有約50、約60、約70或約80微克之拉坦前列素或其他治療藥劑。在其他實施例中，植入物含有足量治療藥劑以供經期望治療時間段以治療性濃度持續釋放。

本發明另外提供藉由將植入物插入患者之至少一個淚點中來治療高眼內壓之方法，其中該植入物經拉坦前列素或其他治療藥劑浸漬或具有含有約14微克拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放核心，其中該植入物經至少90天保持插入，且其中眼內壓顯著降低，如圖1中所示。

在某些實施例中，提供主要由拉坦前列素或其他治療藥劑及醫藥上可接受之媒劑組成之局部調配物，其中該調配物自構造為可至少部分插入患者之至少一個淚點中之固體藥芯或其他植入體洗出，其中該調配物能經至少90天降低眼內壓。

本發明另外提供與拉坦前列素及其他治療藥劑之滴眼調配物相比患者不順應性之降低。單一插入程序提供拉坦前列素或其他治療藥劑經持續時間段之連續投與，從而避免患者出現與滴眼投與相關之不順應性。

本發明另外提供降低眼內壓並(在某些實施例中)降低由於局部投與治療眼部疾病之治療藥劑所致不良效應之發生率的方法，該等治療藥劑例如包括(但不限於)拉坦前列素、曲伏前列素及比馬前列素之前列腺素及作為另一實例

之噻嗎洛爾(timolol)，該方法包含將該等治療藥劑自植入物(包括(但不限於)本文所揭示植入物)輸送至眼中。在一實施例中，該植入物可部分或完全經該等治療藥劑浸漬。舉例而言，植入體可包含聚合組份之基質及一或多種治療藥劑。一或多種治療藥劑可基本上分配於基質中且經一段時間而釋放。在另一實施例中，該植入物可包含含有該等治療藥劑之持續釋放藥芯。

【實施方式】

定義：

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

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

本文所用片語「約」用於意指大約、接近、幾乎、或鄰近等於所述量之量。

本文所用術語「不良事件」係指在臨床試驗或臨床實踐中，接受治療性治療(包括藥物及/或醫學器件)之患者所經歷的任何不期望臨床事件。不良事件包括患者病況或實驗室結果變化，其對患者之健康或幸福具有或可能具有有害影響。舉例而言，不良事件包括(但不限於)：置放前鑒定之器件故障、器件錯位、置放後之器件故障、持續性炎症、眼內炎、角膜併發症(角膜水腫、渾濁化、或移植物

代償失調)、慢性疼痛、虹膜色素沉著變化、結膜充血、睫毛生長(長度、粗細程度、色素沉著、及睫毛數增加)、眼瞼皮膚變暗、眼內炎症(虹膜炎/葡萄膜炎)、黃斑水腫(包括囊樣黃斑水腫)、視力模糊、燒灼及刺痛、異物感、瘙癢、點狀角膜上皮病變、乾眼、多淚、眼痛、眼瞼結痂、眼瞼不適/疼痛、眼瞼水腫、眼瞼紅斑、畏光、VA降低、結膜炎、複視、眼屎、視網膜動脈栓塞、視網膜脫離、因糖尿病性視網膜病變導致之玻璃體積血、上呼吸道感染/傷風/流感、胸痛/心絞痛、肌肉/關節/背部疼痛、及疹/過敏性皮膚反應、眼瘙癢症、流淚增加、眼充血及點狀角膜炎。

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

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

本文所用術語「眼」係指與眼相關之任何及所有解剖學組織及結構。眼為具有三層壁之球形結構：外鞏膜、中間脈絡膜層及內部視網膜。鞏膜包括保護內部各層之堅韌纖維性包衣。其大部分為白色，但前側透明區域(角膜)除外，其使得光可進入眼中。脈絡膜層位於鞏膜內部，其含有許多血管且在眼前側改性為著色虹膜。雙凸面鏡恰好位於瞳孔後。透鏡後之房內填充有玻璃體液，其係凝膠狀物

質。前房及後房分別位於角膜與虹膜之間且填充有房水。在眼背側為可檢測光之視網膜。角膜係光學透明組織，其將圖像傳遞至眼背側。其包括無血管組織，其中營養及氧係經由淚液及房水浸浴來供應，以及自沿角膜與鞏膜之間之連接排列之血管來供應。角膜包括一條可使藥物滲透至眼中之路徑。其他與眼相關之解剖學組織結構包括淚液排出系統，其包括分泌系統、分配系統及排泄系統。分泌系統包含受眨眼及因淚液蒸發所致溫度變化刺激的分泌腺及反射性分泌腺，其具有傳出性副交感神經分佈且因應物理或情緒刺激而分泌淚液。分配系統包括眼瞼及在睜開眼睛之眼瞼邊緣周圍之淚液半月面，其藉由眨眼將淚液鋪展在眼表面上，由此來減少所形成乾燥區域。

本文所用術語「植入物」係指可構造為含有藥物或經藥物浸漬之結構，例如藥芯或藥物基質，例如本專利文獻及 WO 07/115,261(其全文以引用方式併入本文中)中所揭示之彼等，且當沿患者之淚液路徑在目標位置植入該結構時其能經持續釋放時間段將一定量之活性劑(例如拉坦前列素或其他治療藥劑)釋放至淚液中。術語「植入物」、「插塞」、「淚點塞」、及「淚點植入物」在本文中欲意指類似結構。同樣，術語「植入體」及「插塞體」在本文中欲意指類似結構。可將本文中所述之植入物插入患者淚點中，或經由淚點插入淚小管中。植入物亦可為藥芯或藥物基質本身，其構造為未容納於諸如淚點植入物封堵器等載體中即可插入淚點，例如其具有聚合組份及拉坦前列素或

其他治療藥劑組份且在該聚合組份及拉坦前列素或其他治療藥劑組份周圍無其他結構。

本文所用「效能喪失」(LoE)定義為在自第0天連續佩戴L-PPDS的同時一隻或兩隻眼中之IOP增加至基線(沖洗後)IOP。由於LoE，在個體完成研究之前應跟蹤個體至少4週，且LoE係在2次連續就診後確認。

本文所用「醫藥上可接受之媒劑」係熟習此項技術者已知可用於調配醫藥組合物之任何生理學媒劑。適宜媒劑包括聚合基質、無菌蒸餾水或淨化水、諸如等滲氯化鈉或硼酸溶液等等滲溶液、磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、丙二醇及丁二醇。其他適宜媒劑成份包括硝酸苯汞、硫酸鈉、亞硫酸鈉、磷酸鈉及磷酸二氫鈉。其他適宜媒劑成份之其他實例包括醇、脂肪及油、聚合物、表面活性劑、脂肪酸、聚矽氧油、保濕劑、增濕劑、黏度調節劑、乳化劑及穩定劑。組合物亦可含有輔助物質，即抗微生物劑，例如三氯叔丁醇、對羥基苯甲酸或有機汞化合物；pH調節劑，例如氫氧化鈉、鹽酸或硫酸；及增黏劑，例如甲基纖維素。最終組合物應為無菌、基本不含外源顆粒且pH使得可具有最適藥物穩定性。

本文所用術語「淚點」係指在淚小管末端之孔口，其可見於淚湖側端處之眼瞼邊緣上。淚點(淚點之複數)可用於重吸收淚腺產生之淚液。淚液排出系統之排泄部分以排出流動順序包括淚點、淚小管、淚囊及淚管。淚液及其他流動性物質自淚管排出至鼻系統通道中。淚小管包括上(上

方)淚小管及下(下方)淚小管，其分別終止於上下淚點。在結膜囊附近睫狀體與淚囊部分之連接處，上下淚點略高於眼瞼邊緣之內側端。上下淚點一般為由組織連接環包圍之圓形或稍微呈卵形之開口。每個淚點皆通向其各自淚小管之垂直部分中，之後在淚小管彎處變得水平以在淚囊入口處彼此連接。淚小管一般為管形且內襯有由彈性組織包圍之分層鱗狀上皮，此使得其可擴張。

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

「治療藥劑」可包含藥物且可為以下物質或其等效物、衍生物或類似物中之任一種，包括抗青光眼藥物(例如腎上腺素激動劑、腎上腺素拮抗劑(β -阻斷劑)、碳酸酐酶抑制劑(CAI，全身及局部)、擬副交感神經藥(例如膽鹼能藥物)、前列腺素及降壓脂類、及其組合)、抗微生物劑(例如抗生素、抗病毒劑、抗異常細胞劑、抗真菌劑等)、皮質類固醇或其他消炎藥(例如NSAID)、解充血藥(例如血管收縮藥)、預防或減輕過敏反應之藥劑(例如抗組胺藥、細胞因子抑制劑、白三烯抑制劑、IgE抑制劑、免疫調節劑)、肥大細胞穩定劑、睫狀肌麻痺藥或諸如此類。可用該治療藥劑治療之病況的實例包括(但不限於)青光眼、手術前及手術後治療、高眼壓、乾眼及過敏症。在某些實施例中，治療藥劑可為潤滑劑或表面活性劑，例如治療乾眼之潤滑

劑。

實例性治療藥劑包括(但不限於)凝血酶抑制劑；抗血栓形成劑；血栓溶解劑；纖維蛋白溶解劑；血管痙攣抑制劑；血管擴張劑；抗高血壓劑；抗微生物劑，例如抗生素(例如四環素(tetracycline)、金黴素(chlortetracycline)、桿菌肽(bacitracin)、新黴素(neomycin)、多黏菌素(polymyxin)、短桿菌肽(gramicidin)、頭孢氨苄(cephalexin)、土黴素(oxytetracycline)、氯黴素(chloramphenicol)、利福平(rifampicin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、妥布黴素(tobramycin)、慶大黴素(gentamycin)、紅黴素(erythromycin)、青黴素(penicillin)、磺胺類藥物、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺醋醯(sulfacetamide)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、硝基糠唑(nitrofurazone)、丙酸鈉)、抗真菌劑(例如兩性黴素(amphotericin) B及咪康唑(miconazole))、及抗病毒劑(例如碘苷(idoxuridine)、三氟胸苷、阿昔洛維(acyclovir)、丙氧鳥苷(gancyclovir)、干擾素)；表面糖蛋白受體抑制劑；抗血小板劑；抗有絲分裂劑；微管抑制劑；抗分泌劑；活性抑制劑；重構抑制劑；反義核苷酸；抗代謝藥；抗增生劑(包括血管生成抑制劑)；抗癌化學治療藥劑；消炎藥(例如氫化可的松(hydrocortisone)、乙酸氫化可的松、地塞米松(dexamethasone) 21-磷酸鹽、膚輕鬆(flucinolone)、甲羥松(medrysone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松龍(prednisolone) 21-磷酸鹽、乙酸潑尼松龍、氟米龍

(fluoromethalone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide))；非類固醇類消炎藥(NSAID，例如水楊酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、吡羅昔康(piroxicam)、萘克洛芬(naxopren)及萘丁美酮(nabumetone))。該等欲用於本發明方法中之消炎類固醇包括曲安奈德(通用名)及皮質類固醇，其包括(例如)曲安西龍、地塞米松、膚輕鬆、可的松(cortisone)、潑尼松龍、氟美童(flumetholone)、及其衍生物)；抗過敏藥(例如色甘酸鈉、安他唑啉(antazoline)、美沙吡林(methapyrilene)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、塞替利嗪(cetirizine)、美吡拉敏(pyrilamine)、非尼拉敏(prophepyridamine))；抗增生劑(例如1,3-順式視黃酸、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、雷帕黴素(rapamycin)、絲裂黴素(mitomycin C)及順鉑(cisplatin))；解充血藥(例如去氧腎上腺素、萘甲唑啉(naphazoline)、四氫唑啉)；縮瞳藥及抗膽鹼酯酶(例如毛果芸香鹼(pilocarpine)、水楊酸鹽、卡巴膽鹼(carbachol)、氯乙醯膽鹼、毒扁豆鹼(physostigmine)、依色林(eserine)、氟磷酸二異丙酯、碘化磷醯膽鹼、地美溴銨(demecarium bromide))；抗腫瘤藥(例如卡莫司汀(carmustine)、順鉑、氟尿嘧啶)；免疫藥物(例如疫苗及免疫刺激劑)；激素藥劑(例如雌激素、雌二醇、助孕素、孕酮、胰島素、降鈣素、甲狀旁腺激素、肽及加壓素下丘腦釋放因子)；免疫抑制劑、生長激素拮抗劑、生長因子(例

如表皮生長因子、成纖維細胞生長因子、血小板衍生之生長因子、轉化生長因子 β 、垂體生長激素、纖維蛋白)；血管生成抑制劑(例如血管抑制素、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)、凝血酶敏感蛋白、抗 VEGF 抗體)；多巴胺(dopamine)激動劑；放射治療藥劑；肽；蛋白質；酶；細胞外基質；組份；ACE抑制劑；自由基清除劑；螯合劑；抗氧化劑；抗聚合酶；光動力治療藥劑；基因治療藥劑；及其他治療藥劑，例如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前體(包括抗青光眼藥物，包括 β -阻斷劑，例如噻嗎洛爾、倍他洛爾(betaxolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、阿替洛爾(atenolol))、及前列腺素類似物(例如比馬前列素、曲伏前列素、拉坦前列素等)；碳酸酐酶抑制劑，例如乙醯唑胺(acetazolamide)、多佐胺(dorzolamide)、布爾唑胺(brinzolamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、雙氯非那胺(dichlorophenamide)、丹木斯(diamox)；及神經保護劑，例如蘆貝魯唑(lubeluzole)、尼莫地平(nimodipine)及相關化合物；及擬副交感神經藥，例如毛果芸香鹼(pilocarpine)、卡巴膽鹼、毒扁豆鹼及諸如此類。

術語「局部」係指施用至身體組織或器官之任何表面。局部調配物係施用至身體表面(例如眼)以治療該表面或器官之調配物。本文所用局部調配物亦包括可將治療藥劑釋放至淚液中以導致局部投與至眼中之調配物。

本文所用術語疾病之「治療」包括：(1) 預防疾病，即使得在可能面臨或易患該疾病但尚未經歷或表現該疾病之

症狀的個體中不出現該疾病之臨床症狀；(2) 抑制疾病，即阻止或降低該疾病或其臨床症狀之出現；或(3) 減輕疾病，即使該疾病或其臨床症狀消退。

本文所述植入物欲用於治療各種疾病，包括(但不限於)眼部疾病或不良狀況。該等疾病或不良狀況包括糖尿病性視網膜病變、葡萄膜炎、眼內炎症、角膜炎、乾眼、黃斑水腫(包括囊樣黃斑水腫)、感染、黃斑變性、視力模糊、皰疹性結膜炎、眼瞼炎、視網膜或脈絡膜新生血管、及其他增生性眼部疾病。本文中亦涵蓋其他疾病之治療，包括(但不限於)風濕病、眩暈、傳染病(包括上呼吸道感染(傷風/流感))、胸痛/心絞痛、心臟病、肌肉/關節/背部疼痛、自身免疫性疾病、炎症病況、癌症或其他增生性疾病、感染、血管疾病、糖尿病及中樞神經系統疾病(包括偏頭痛)。可採用自本文所述插塞局部及全身性輸送治療藥劑二者。

本發明提供拉坦前列素或其他活性劑治療以下疾病之用途：糖尿病性視網膜病變、葡萄膜炎、眼內炎症、角膜炎、乾眼、黃斑水腫(包括囊樣黃斑水腫)、感染、黃斑變性、視力模糊、皰疹性結膜炎、眼瞼炎、視網膜或脈絡膜新生血管、及其他增生性眼部疾病。本文亦提供拉坦前列素或其他活性劑治療以下疾病之用途：風濕病、眩暈、傳染病(包括上呼吸道感染(傷風/流感))、胸痛/心絞痛、心臟病、肌肉/關節/背部疼痛、自身免疫性疾病、炎症病況、癌症或其他增生性疾病、感染、血管疾病、糖尿病及中樞

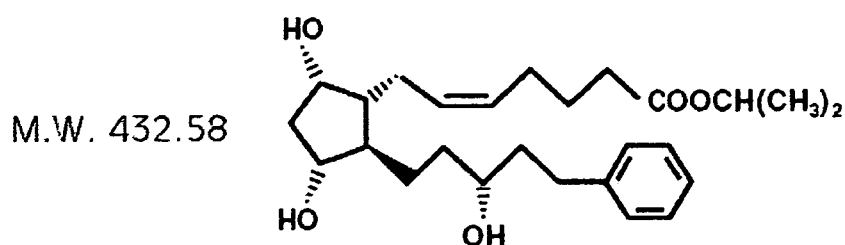
神經系統疾病(包括偏頭痛)。在某些實施例中，本發明提供抗青光眼藥物治療上述疾病之用途。在某些實施例中，提供前列腺素或前列腺素類似物治療上述疾病之用途。

高眼內壓：

高眼壓(OH)及原發性開角型青光眼(POAG)係主要因眼睛不能適當地排出房水而使房水在前房中積累所致。位於虹膜根部之睫狀體連續產生房水。其流入前房中，之後經由角膜與虹膜之間之夾角及小樑網排出並流入鞏膜通道中。在正常眼中，所產生房水之量等於排出量。然而，在此機制受損之眼中，眼內壓(IOP)升高。高IOP代表青光眼性視野損失之主要危險因素。若干研究之結果表明，目標在於降低眼內壓之早期干預可減緩導致視力降低及失明的視神經損傷及視野損失之進展。

拉坦前列素：

用於本文所述方法中之較佳治療藥劑係拉坦前列素。拉坦前列素係前列腺素F_{2α}類似物。其化學名稱為異丙基-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)3,5-二羥基-2-[(3R)-3-羥基-5-苯基戊基]環戊基]-5-庚酸酯。其分子式為C₂₆H₄₀O₅且其化學結構為：



拉坦前列素係無色至淡黃色油，其極易溶於乙腈中且可

任意溶於丙酮、乙醇、乙酸乙酯、異丙醇、甲醇及辛醇中。其實際上不溶於水中。

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

適利達(Xalatan)[®]拉坦前列素眼用溶液係標明用於在患有開角型青光眼或高眼壓之患者中降低高IOP之市售產品。在市售產品適利達[®]中拉坦前列素之量為約1.5微克/滴。如上所述，滴眼劑儘管有效但可能效率較低且需要多次投與以維持治療效益。低患者順應性可加劇該等影響。患者不順應性：

多個已公開研究中顯示使用滴眼劑來治療各種眼疾之患者具有高不順應性。一個研究顯示僅64%患者根據指導使用滴眼劑(Winfield等人，1990)。另一個研究顯示，41%使用滴眼劑治療青光眼之患者在30天時間內漏過6次或更多次投藥(Norell及Granstrom 1980)。

本文所述本發明提供治療青光眼之方法，其可避免與滴眼投與相關之不順應性問題。在某些實施例中，與滴眼投與相比，本發明方法可將患者不順應性顯著降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、或至少90%。在某些實施例

中，本文所述方法之總患者不順應性為約5%、約10%、約15%、約20%、或約25%。

若患者故意移除本發明植入物，或若在植入物無意中自患者淚點丟失後患者不尋求再插入該植入物，則可能存在患者不順應性。若故意移除植入物且在小於約48小時內患者尋求再插入，則認為符合患者順應性。若故意移除植入物且在移除或丟失植入物後小於約24小時內患者尋求再插入，則認為亦符合患者順應性。

臨床試驗及臨床實踐中之不良事件：

根據適利達[®]產品資訊，在臨床試驗中最常報導之與拉坦前列素相關的眼部不良事件係視力模糊、燒灼及刺痛、結膜充血、異物感、瘙癢、虹膜色素沉著增加、及點狀角膜病變。該等事件在5%至15%個體中出現。小於1%之個體由於不耐受結膜充血而需要停止治療。在1%至4%個體中報導乾眼、多淚、眼痛、眼瞼結痂、眼瞼不適/疼痛、眼瞼水腫、眼瞼紅斑、及畏光。在<1%之個體中報導結膜炎、複視及眼屎。很少報導視網膜動脈栓塞、視網膜脫離及因糖尿病性視網膜病變導致之玻璃體積血。

在臨床試驗中最常見全身性不良事件係上呼吸道感染/傷風/流感，其發生率為約4%。胸痛/心絞痛、肌肉/關節/背部疼痛、及疹/過敏性皮膚反應各自以1%至2%之比率發生。

在臨床實踐中，已記錄以下與拉坦前列素相關之不良事件：哮喘及哮喘加劇；角膜水腫及糜爛；呼吸困難；睫毛

及毫毛變化(長度、粗細程度、色素沉著、及數量)；眼瞼皮膚變暗；皰疹性角膜炎；眼內炎症(虹膜炎/葡萄膜炎)；角膜炎；黃斑水腫，包括囊樣黃斑水腫；有時導致眼刺激之錯向睫毛；眩暈、頭痛、及中毒性表皮壞死松解症。

治療方法：

本文所述本發明提供用治療藥劑治療青光眼、高眼內壓及青光眼相關高眼內壓之方法。在多個實施例中，提供用拉坦前列素治療眼睛之方法。在某些實施例中，經持續時間段將治療藥劑釋放至眼中。在一實施例中，持續時間段為約90天。在某些實施例中，該方法包含經由淚點插入具有基體及藥芯之植入物以使藥芯保留在淚點附近。在某些實施例中，該方法包含經由淚點插入基體經治療藥劑浸漬之植入物。在某些實施例中，位於植入物近端附近之藥芯或浸漬體之經暴露表面接觸淚液或淚膜液，且拉坦前列素或其他治療藥劑經持續時間段自經暴露表面遷移至眼中，同時藥芯及基體至少部分保留在淚點內。在多個實施例中，提供用拉坦前列素或其他治療藥劑治療眼睛之方法，該方法包含經由淚點將具有可選固持結構之植入物插入淚小管腔中，從而藉由固持結構使植入體固定在管腔壁上。植入物自藥芯或其他藥劑供給源將有效量之拉坦前列素或其他治療藥劑釋放至眼睛之淚液或淚膜液中。在某些實施例中，可自固持結構移除藥芯，而固持結構保持固定在管腔內。然後可在固持結構保持固定之同時使更換藥芯附接至固持結構上。更換藥芯之至少一個經暴露表面以治療性

濃度經持續時間段釋放拉坦前列素或其他治療藥劑。

大約每90天可使更換植入物(或在其他實施例中為更換藥芯，其在某些實施例中可附接至固持結構或自身包括固持結構)附接至固持結構上以在以下時間段內形成藥物至眼中之連續釋放：約180天、約270天、約360天、約450天、約540天、約630天、約720天、約810天或約900天。在某些實施例中，大約每90天可將更換植入物插入淚點中以經包括以下之延長時間段達成藥物至眼中之釋放：長達約180天、約270天、約360天、約450天、約540天、約630天、約720天、約810天或約900天。

在其他實施例中，提供用拉坦前列素或其他治療藥劑治療眼睛之方法，該方法包含將藥芯或其他植入體至少部分插入眼中至少一個淚點中。藥芯可與分開植入體結構相連或不相連。藥芯或藥劑浸漬植入體以治療性濃度提供拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放輸送。在某些實施例中，拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放輸送持續最多90天。

在多個實施例中，提供一種用拉坦前列素或其他治療劑治療眼睛之方法，該方法包含將植入物之遠端插入眼中至少一個淚點中。在某些實施例中，植入物之固持結構可膨脹以抑制植入物之排出。固持結構膨脹可有助於封堵淚液流經淚點。在某些實施例中，植入物構造使得植入時在植入物近端界定之第一軸與植入物遠端界定之第二軸之間存在至少45度角交叉以抑制植入物之排出。拉坦前列素或其

他治療劑係自植入物之近端輸送至鄰近眼之淚液中。拉坦前列素或其他治療劑之輸送由近端遠側抑制。

本發明方法提供拉坦前列素或其他治療劑之持續釋放。在某些實施例中，植入物釋放活性劑至少1週、至少2週、至少3週、至少4週、至少5週、至少6週、至少7週、至少8週、至少9週、至少10週、至少11週、至少12週、至少13週、至少14週、至少15週、或至少16週。在某些實施例中，活性劑係拉坦前列素。在一個實施例中，釋放拉坦前列素或其他治療劑至少12週。在另一實施例中，上述本發明治療方法另外包含使用輸送拉坦前列素之滴眼溶液(例如適利達[®])之輔助方法。

與植入物相關之拉坦前列素或其他治療劑之量可根據期望治療效益及器件輸送治療藥物之時間而變化。由於本發明器件具有各種形狀、尺寸及輸送機制，與器件相關之藥物量可取決於欲治療的特定疾病或病況、及達成治療效應所需之劑量及期間。一般而言，拉坦前列素或其他治療劑之量至少為自器件釋放後有效達成期望生理學或藥理學上局部或全身效應之藥物量。

本發明植入物之某些實施例可構造以類似於或等於治療有效的治療滴劑形式之每日速率輸送拉坦前列素或其他治療劑。本發明植入物之其他實施例可構造以超過治療有效的治療滴劑形式之每日速率輸送拉坦前列素或其他治療劑。

本發明植入物之實施例亦可構造為以實質上低於治療有

效的治療滴劑形式之日速率輸送拉坦前列素或其他治療藥劑，從而提供具有較寬安全裕度之較大治療範圍。舉例而言，多個實施例經延長時間段以不大於日滴劑劑量5%或10%之治療性濃度治療眼睛。在具體實施例中，含量可小於推薦滴劑投與量之5%。因此，在約一至三天之初始快速釋放或沖洗階段期間，植入物可以顯著高於持續釋放速率且遠低於日滴劑形式劑量之速率洗出拉坦前列素或其他治療藥劑。舉例而言，在100 ng/天之平均持續釋放速率及1000-1500 ng/天之初始釋放速率下，初始釋放之藥物量小於可存於輸送至眼中之藥物滴劑中的2500 ng藥物。使用此實質上低於每日投與之一或多種滴劑之藥物量的持續釋放速率使得器件可釋放治療有益量之藥物以達成具有較寬安全裕度之期望治療效益，同時避免在既定位點或區域藥物不足或過量。

出於比較目的，使用諸如適利達[®]滴劑等滴劑之標準治療輸送約1.5微克拉坦前列素，假定滴劑體積為35微升。相反，在一實施例中，本發明植入物可輸送之藥物量遠小於上述習用滴劑投與。在其他實施例中，可投與超過100 ng/天(例如最高1.5微克拉坦前列素/天)之持續釋放。儘管每天所釋放拉坦前列素之持續釋放量可變，但使用本發明植入物達成之約100 ng/天之持續釋放對應於以0.005%溶液之單一滴劑所施用拉坦前列素之約6%。

插入及移除植入物之方法為熟習此項技術者已知。舉例而言，插入及移除/取出植入物之工具闡述於美國專利申

請案第 60/970,840 號 (2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Insertion and Extraction Tools for Punctal Implants) 中，其揭示內容係全文併入本文中。一般而言，出於置放目的，欲使用淚點植入物之尺寸係藉由使用適宜放大率或 (若提供) 使用伴隨淚點植入物之定尺寸工具來確定。若需要可擴張患者之淚點以裝入淚點植入物。若需要可施加一滴潤滑劑以幫助將植入物置於淚點中。可使用適宜置放儀器將植入物插入眼睛之上淚點或下淚點中。置放後，植入物之帽可見。對於患者之另一隻眼可重複實施此過程。對於植入物之移除，可使用外科小鉗狀骨針來牢固地抓握植入物帽下方之管狀部分。使用緩慢牽引動作可緩慢地收回植入物。

植入物：

在某些實施例中，經持續時間段藉由可與分開植入體結構相連或不相連之藥物基質核心投與拉坦前列素或其他治療藥劑。在某些實施例中，提供用於本文所述方法中之植入物。植入物可構造為當在患者中沿淚液路徑於目標位置植入時，可經數天、數週或數月之持續釋放時間段每天將一定量之拉坦前列素或其他治療藥劑釋放至淚液中。植入物可具有經持續時間段釋放拉坦前列素或其他治療藥劑之多種不同設計中的一種。以下專利文獻之揭示內容闡述用於本發明方法中之實例性植入物結構或處理實施例及製備該等植入物之方法，該等文獻係全文以引用方式併入本文中：美國專利申請案第 60/871,864 號 (2006 年 12 月 26 日申請且標題為 Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug

Therapy)；美國專利申請案第 11/695,537 號(2007 年 4 月 2 日申請且標題為 Drug Delivery Methods, Structures, and Compositions for Nasolacrimal System)；美國專利申請案第 60/787,775 號(2006 年 3 月 31 日申請且標題為 Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)；美國專利申請案第 11/695,545 號(2007 年 4 月 2 日申請且標題為 Nasolacrimal drainage system implants for drug therapy)；美國專利申請案第 11/571,147 號(2006 年 12 月 21 日申請且標題為 Treatment Medium Delivery Device and Methods for Delivery of Such Treatment Mediums to the Eye Using Such a Delivery Device)；美國專利申請案第 60/970,696 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)；美國專利申請案第 60/974,367 號(2007 年 9 月 21 日申請且標題為 Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)；美國專利申請案第 60/970,699 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Manufacture of Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents)；美國專利申請案第 60/970,709 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Delivery)；美國專利申請案第 60/970,720 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Manufacture of Expandable Nasolacrimal Drainage System Implants)；美國專利申請案第 60/970,755 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為 Prostaglandin Analogues for Implant Devices and Methods)；美國專利申請案第 60/970,820 號(2007 年 9 月 7 日申請且標題為

Multiple Drug Delivery Systems and Combinations of Drugs with Punctal Implants)；美國專利申請案第 61/049,347 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/049,360 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/052,595 號 (2008 年 5 月 12 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/075,309 號 (2008 年 6 月 24 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/154,693 號 (2009 年 2 月 23 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/209,036 號 (2009 年 3 月 2 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/209,630 號 (2009 年 3 月 9 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/036,816 號 (2008 年 3 月 14 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 61/049,337 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第 12/432,553 號 (2009 年 4 月 29 日申請且標題為 Composite Lacrimal Insert and Related Methods)；美國專利申請案第 61/049,317 號 (2008 年 4 月 30 日申請且標題為 Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert)；美國專利申請案第 12/378,710 號 (2009 年 2 月 17 日申請且標題為 Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第

12/283,002號(2008年9月5日申請且標題為Surface Treated Implantable Articles and Related Methods)；美國專利申請案第12/231,989號(2008年9月5日申請且標題為Lacrimal Implants and Related Methods)；美國專利申請案第12/231,986號(2008年9月5日申請且標題為Drug Cores for Sustained Release of Therapeutic Agents)；美國專利申請案第12/231,987號(2008年9月5日申請且標題為Lacrimal Implant Detection)；美國專利申請案第10/825,047號(2004年4月15日申請且標題為Drug Delivery via Punctal Plug)；國際專利公開申請案WO 2006/014434；及國際專利申請案第PCT/US2007/065789號(2006年3月31日申請，以WO 2007/115259公開且標題為Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy)。

一般而言，植入物包含基體。在某些實施例中，植入體具有遠端部分及近端部分。基體之遠端部分至少部分可插入淚點到達患者淚小管腔中。植入體可至少經拉坦前列素或其他治療藥劑浸漬或(例如)在插入植入體中之基質藥芯內包含拉坦前列素或其他治療藥劑。使基質藥芯或浸漬體暴露於淚液中可引起經持續時間段向淚液中有效釋放拉坦前列素或其他活性劑。植入物可包括配置於至少部分藥芯上之鞘以抑制拉坦前列素或其他治療藥劑自其某些部分釋放。植入體可具有構造為接合管腔壁組織之外表面以在配置於管腔中時可抑制逐出。在多個實施例中，整體式反饋部件(feedback)或其他突出部連接在藥芯近端附近之鞘周

圍。在一實施例中，反饋部件或其他突出部包括一或多個翼形物，其尺寸使得其可保持在淚點外以使藥芯近端保留在淚點附近。在其他實施例中，反饋部件或其他突出部包括連接在藥芯近端附近之鞘周圍的全部或部分(例如經修整)端頭部分。端頭部分之尺寸使得可保持在淚點外以使藥芯近端保留在淚點附近。

在某些實施例中，植入物僅包含藥芯，缺少包圍核心之其他結構。舉例而言，在某些實施例中，植入物可包含由藥物洗出基質(例如聚矽氧)及前列腺素或其他治療藥劑(在某些實施例中為拉坦前列素)形成之基體，其中該治療藥劑浸漬於部分或全部植入體中，例如如美國專利申請案第10/825,047號(2004年4月15日申請且標題為Drug Delivery via Punctal Plug)中所述之彼等。在某些實施例中，藥芯包含拉坦前列素或其他治療藥劑及包含醫藥上可接受之媒劑之基質(例如非生物吸收性聚合物，例如聚矽氧)，其與拉坦前列素或其他治療藥劑呈不均勻混合物形式。藥芯中之不均勻混合物可包含飽和有拉坦前列素或其他治療藥劑或拉坦前列素或其他治療藥劑之包裹體之聚矽氧基質。藥芯中之包裹體係拉坦前列素或其他治療藥劑之濃縮形式，且聚矽氧基質將包裹體囊封於藥芯中。在具體實施例中，囊封在聚矽氧基質內之拉坦前列素或其他治療藥劑包裹體包含囊封在聚矽氧基質內之包裹體之不均勻混合物。藥芯包裹體可包含拉坦前列素油。

本發明範圍亦包括修改或調整植入物器件以在高釋放速

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

鞘體：

鞘體可包含適宜形狀及材料以控制來自藥芯之拉坦前列素或其他治療藥劑之遷移。在某些實施例中，鞘體容納藥芯且恰好可與核心配合。鞘體係自對拉坦前列素或其他治療藥劑基本不滲透之材料製得，從而使得可在很大程度上藉由藥芯中未被鞘體覆蓋之暴露表面積控制拉坦前列素或其他治療藥劑之遷移速率。在多個實施例中，拉坦前列素或其他治療藥劑經由鞘體之遷移可為拉坦前列素或其他治療藥劑經由藥芯暴露表面之遷移之約十分之一或更低，經常為百分之一或更低。換言之，拉坦前列素或其他治療藥劑經由鞘體之遷移比拉坦前列素或其他治療藥劑經由藥芯

暴露表面之遷移低至少約一個數量級。適宜鞘體材料包括聚醯亞胺、聚對苯二甲酸乙二酯(下文中為「PET」)。在某些實施例中，鞘體之厚度定義為與核心相鄰之鞘表面至遠離核心之相對鞘表面之距離，其為約0.00025"至約0.0015"。在某些實施例中，延伸跨越核心之鞘之總直徑介於約0.2 mm至約1.2 mm之間。可藉由在鞘材料中浸塗核心來形成該核心。或者或另外，鞘體可包含引入鞘中之管及作為(例如)可滑入、注入或擠入鞘體管中之液體或固體之核心。亦可將鞘體浸塗在核心周圍，例如浸塗在預成形核心周圍。

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

固持結構：

在多個實施例中，採用固持結構以將植入物保留在淚點

或淚小管中。使固持結構附接或整合至植入體中。固持結構包含適宜材料，其尺寸及形狀使得植入物可容易地定位於期望組織位置，例如淚點或淚小管。在某些實施例中，可至少部分經由鞘使藥芯附接至固持結構上。在某些實施例中，固持結構包含構造為可在將固持結構置於淚點中時膨脹之水凝膠。固持結構可包含具有軸向定向表面之連接構件。在某些實施例中，水凝膠之膨脹可作用於軸向定向表面以在水凝膠水合時保留水凝膠。在某些實施例中，連接構件可包含凸出部、凸緣、輪緣、或穿過部分固持結構之開口中之至少一個。在某些實施例中，固持結構包括植入體部分，其尺寸及形狀與淚點及淚小管之構造基本匹配。

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

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

在某些實施例中，固持結構可以機械方式展開且通常膨

脹至期望截面形狀，且例如固持結構包含諸如 Nitinol™ 等超彈性形狀記憶合金。可使用除 Nitinol™ 外之其他材料來提供期望膨脹，例如彈性金屬或聚合物、塑性變形金屬或聚合物、形狀記憶聚合物、及諸如此類。在某些實施例中，可使用可自 Biogeneral 公司 (San Diego, CA) 購得之聚合物及經塗佈纖維。可使用諸如不銹鋼及非形狀記憶合金等多種金屬且提供期望膨脹。此膨脹能力容許植入物能裝入各種尺寸之中空組織結構中，例如介於 0.3 mm 至 1.2 mm 之間之淚小管 (即一種尺寸之植入體適合各種尺寸之組織結構)。儘管可使單一固持結構適應 0.3 至 1.2 mm 直徑之淚小管，但若需要可使用複數種替代選擇性固持結構以適應此範圍，例如適應 0.3 至約 0.9 mm 之淚小管之第一固持結構及適應約 0.9 至 1.2 mm 之淚小管之第二固持結構。固持結構之長度適合於附接固持結構之解剖學結構，例如定位於淚小管之淚點附近的固持結構之長度為約 3 mm。對於不同解剖學結構而言，長度可適於提供充足保留力，例如 1 mm 至 15 mm 長度為適宜長度。

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

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

在某些實施例中，鞘及固持結構可包含兩部分。

封堵元件：

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

藥芯：

在某些實施例中，可將藥芯插入植入體中，或其可用作不具有任何其他結構組件之植入體本身，或其可構造為採用淚點塞形狀或類似形狀。藥芯包含拉坦前列素或其他治療藥劑及材料以提供拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放。在某些實施例中，藥芯包含持續釋放調配物，該調配物由拉坦前列素或其他治療藥劑及作為載劑之聚矽氧組成

或主要由其組成。拉坦前列素或其他治療藥劑自藥芯遷移至目標組織(例如眼睛之睫狀肌)中。藥芯可視需要在基質中包含拉坦前列素或其他治療藥劑，其中拉坦前列素或其他治療藥劑分散或溶解於基質內。拉坦前列素或其他治療藥劑可僅微溶於基質中，從而使得其少量溶解於基質中且可用於自藥芯表面釋放。在拉坦前列素或其他治療藥劑自核心之暴露表面擴散至淚液或淚膜中時，自核心遷移至淚液或淚膜中之速率可能與拉坦前列素或其他治療藥劑溶於基質中之濃度有關。此外或另外，拉坦前列素或其他治療藥劑自核心遷移至淚液或淚膜中之速率可能與基質特性有關，其中拉坦前列素或其他治療藥劑已溶解。

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

在具體實施例中，自藥芯遷移至淚液或淚膜之速率可根據聚矽氧調配物而定。在某些實施例中，可控制拉坦前列素或其他治療藥劑溶於藥芯中之濃度以提供拉坦前列素或其他治療藥劑之期望釋放速率。包括於核心中之拉坦前列素或其他治療藥劑可包括拉坦前列素或其他治療藥劑之液體(例如油)、固體、固體凝膠、固體晶體、固體非晶形、固體微粒、或溶解形式。在某些實施例中，藥芯可包含液體或固體包裹體，例如分散於聚矽氧基質中之液體拉坦前列素或其他治療藥劑微滴。

表1展示本發明實施例之可用藥物插入聚矽氧及相關固化特性。藥芯插入基質材料可包括基底聚合物，其包含二甲基矽氧烷，例如MED-4011、MED 6385及MED 6380，其中每個皆可自NuSil購得。基底聚合物可用固化系統來固化，例如鉑-乙烷基氫化物固化系統或錫-烷氧基固化系統，二者皆可自NuSil購得。在多個實施例中，固化系統可包含用於已知材料之已知市售固化系統，例如已知鉑-乙烷基氫化物固化系統及已知MED-4011。在表1所示一具體實施例中，可將90份MED-4011與10份交聯劑組合，從而使交聯劑佔混合物之10%。具有MED-6385之混合物可包含2.5%交聯劑，且MED-6380之混合物可包含2.5%或5%交聯劑。

表1. 藥物插入聚矽氧選擇

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

根據本發明已確定，固化系統及聚矽氧材料類型可影響固體藥芯插入物之固化特性，且可潛在影響來自藥芯基質材料之治療藥劑之產率。在具體實施例中，高濃度藥物/前藥(例如超過20%藥物)可抑制用鉑-乙烷基氫化物系統固化MED-4011，從而使得可不形成固體藥芯。在具體實施例中，高濃度(例如20%)藥物/前藥可輕度抑制用錫-烷氧基

系統固化MED-6385或MED 6380。此輕度固化抑制可藉由增加固化過程之時間或溫度來補償。舉例而言，本發明實施例可以錫-烷氧基系統使用適宜固化時間及溫度製造包含40%藥物及60% MED-6385之藥芯。以MED-6380系統及錫-烷氧基系統以及適宜固化時間或溫度可獲得類似結果。即使錫-烷氧基固化系統可獲得極佳結果，但根據本發明亦已確定，可存在上限(例如50%藥物/前藥或更高)，此時錫-烷氧基固化系統不能產生固體藥芯。在多個實施例中，存於固體藥芯中之拉坦前列素或其他治療藥劑可為至少約5%，例如在約5%至50%範圍內，且可佔藥芯重量約20%至約40%。

藥芯或其他藥劑供給源(例如植入物浸漬體)可包含一或多種能提供拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放之生物相容型材料。儘管上文參照實施例闡述藥芯包含具有實質上非生物可降解聚矽氧基質之基質，且位於其中之拉坦前列素或其他治療藥劑包裹體發生溶解，但藥芯可包括提供拉坦前列素或其他治療藥劑之持續釋放之結構，例如生物可降解基質、多孔藥芯、液體藥芯及固體藥芯。

含有拉坦前列素或其他治療藥劑之基質可自生物可降解或非生物可降解聚合物來形成。非生物可降解藥芯可包括聚矽氧、丙烯酸酯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯、水凝膠、聚酯(例如來自E. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Del.之DACRON.RTM.)、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨體PTFE (ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、耐綸、經

擠出膠原、聚合物發泡劑、聚矽氧橡膠、聚對苯二甲酸乙二酯、超高分子量聚乙烯、聚碳酸酯聚胺酯、聚醯亞胺、不銹鋼、鎳-鈦合金(例如Nitinol)、鈦、鈷-鉻合金(例如來自Elgin Specialty Metals, Elgin, Ill.之ELGILOY.RTM.; 來自Carpenter Metals公司, Wyomissing, Pa.之CONICHROME.RTM.)。

生物可降解藥芯可包含一或多種生物可降解聚合物，例如蛋白質、水凝膠、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(L-乙醇酸)(PLGA)、聚乙醇酸交酯、聚-L-丙交酯、聚-D-丙交酯、聚(胺基酸)、聚二噁烷酮、聚己酸內酯、聚葡萄糖酸酯、聚乳酸-聚氧化乙烯共聚物、改性纖維素、膠原、聚原酸酯、聚羥基丁酸酯、聚酸酐、聚磷酸酯、聚(α -羥酸)及其組合。在某些實施例中，藥芯可包含至少一種水凝膠聚合物。

具體植入物實施例：

可用於本文所述方法中之植入物的各實施例如下所述(亦參見下文實例部分)。在某些實施例中，藥物插入物包括薄壁聚醯亞胺管鞘體，其填充有分散於Nusil 6385(固化醫藥級固體聚矽氧)中之拉坦前列素或其他治療藥劑。固化聚矽氧用作不可侵蝕固體基質，拉坦前列素或其他治療藥劑自其緩慢洗出。在遠端用固體Loctite 4305醫藥級黏著劑(氰基丙烯酸酯)之固化膜密封藥物插入物。聚醯亞胺管鞘體為惰性，且與黏著劑一起為藥物側向擴散及經由藥物插入物遠端之藥物擴散二者提供結構性載體及障壁。藥物插入物安置於淚點植入物孔中且經由干涉配合保持就

位。在某些實施例中，植入物之基體至少部分經諸如拉坦前列素或其他治療藥劑等治療藥劑浸漬。

圖2A繪示可插入淚點中之淚點植入物200之實例性實施例。將淚點植入物200插入淚點使得可達成以下目的其中之一或多個：抑制或阻斷淚液經由其流動(例如以治療幹眼)或將治療藥劑持續輸送至眼中(例如以治療感染、炎症、青光眼或其他眼疾中之一或多種)。在此實施例中，淚點植入物200包含自近端部分204延伸至遠端部分206且具有固持結構208之植入體202。

在各實施例中，植入體202可包含彈性材料，例如聚矽氧、聚胺基甲酸酯或其他胺基甲酸酯基材料，或具有非生物可降解性、部分生物可降解性或生物可降解性(即在體內可被侵蝕)之丙烯酸系物質，從而使得至少一部分固持結構可向外變形。在某些實施例中，生物可降解彈性材料包括交聯聚合物，例如聚(乙烯醇)。在某些實施例中，植入體202之不同部分係製自不同材料。舉例而言，植入體近端部分204可包含聚矽氧/聚胺基甲酸酯共聚物，且植入體遠端部分206可包含聚胺基甲酸酯水凝膠或其他固體水凝膠。在某些實施例中，植入體近端部分204可包含聚矽氧，且植入體遠端部分206可包含親水聚矽氧混合物。可用於形成植入體202之其他共聚物包括聚矽氧/胺基甲酸酯、聚矽氧/聚(乙二醇)(PEG)、及聚矽氧/2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。

在某些實施例中，植入體202可包括圓柱狀結構，其在

近端或近端附近具有第一房210且在遠端或遠端附近具有第二房212。可將拉坦前列素或其他治療藥劑藥芯214配置於第一房210中，同時可將具有生物可降解或非生物可降解性之水凝膠或其他可膨脹固持元件216配置於第二房212中。在某些實施例中，生物可降解固持元件包括基於鹽及纖維素之混合物。在某些實施例中，非生物可降解固持元件包括水凝膠或其他合成聚合物。植入體中隔218可定位於第一房210與第二房212之間，且可用於抑制或阻止藥芯214與水凝膠固持元件216之間之材料溝通。

可以各種方式將可膨脹水凝膠固持元件216基本上囊封於(例如)部分固持結構208中。在各實施例中，固持結構208可包括流體可滲透保留器，從而使得(例如)在將其插入淚點後流體可流入且可由水凝膠固持元件216吸收或保留。水凝膠固持元件216可構造為可膨脹(例如)至使固持結構208之一或多個外表面部分接觸淚小管壁之尺寸或形狀，藉此將至少一部分淚點植入物保留於淚點內或幫助保留。在某些實施例中，流體可滲透保留器可包括(例如)配置於固持結構208側壁上之流體可滲透開孔220。在某些實施例中，流體可滲透保留器可包括流體可滲透或親水帽構件222或其他膜。在某些實施例中，流體可滲透保留器可包括流體可滲透或親水植入體部分224。流體可滲透保留器220、222及224之該等實例亦可在膨脹期間及膨脹後抑制水凝膠固持元件216自固持結構208顯著凸出。

植入體202可包括(例如)自植入體202之近端部分204或

在其周圍(例如移除圈)至少部分側向延伸之反饋部件或其他突出部226。在某些實施例中，突出部226可包括移除圈。在某些實施例中，突出部226可構造為倚靠在或靠近(例如經由傾斜部分260)淚點開口處，例如以抑制或阻止淚點植入物200完全進入淚小管內，或向植入使用者提供關於植入物植入之觸覺或視覺反饋資訊。在某些實施例中，突出部226之近端可包括凸起(例如)以在植入時幫助向患者提供舒適性。在某些實施例中，突出部226可包括約0.8毫米之凸起半徑。在某些實施例中，突出部226之直徑介於約0.7毫米至約0.9毫米之間。在某些實施例中，突出部226可包括直徑為約0.5毫米至約1.5毫米且厚度為0.1毫米至約0.75毫米之非凹形。在某些實施例中，突出部226具有翼狀形狀，其中柱狀突出部延伸自植入體近端204之對側延伸。在某些實施例中，突出部226包括自植入體外表面圍繞近端204延伸360度之部分經修整之端頭部分。在某些實施例中，該突出部226包括自植入體外表面圍繞近端204延伸360度之完整端頭部分。在一實施例中，突出部226包括類似於平盤(即相對平坦之頂部及底部表面)之截面形物。藥物或其他藥劑洗出埠228可經由突出部226延伸以(例如)提供藥芯214藥劑向眼上之持續釋放。

圖2B繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖2A之線2B-2B)繪製的淚點植入物200之實例性實施例的剖視圖。如圖2B中所示，淚點植入物可包括植入體202，其具有在植入體遠端部分206處或附近基本上囊封水凝膠固持元件216之

固持結構208，及配置於植入體內(例如在近端部分204處或附近)之拉坦前列素或其他治療藥劑藥芯214。在此實施例中，藥芯214配置於第一植入體房210中且水凝膠固持元件216配置於第二植入體房212中。如上所述，水凝膠固持元件216可構造為可膨脹至將至少部分植入物200保留於淚點內或幫助保留之尺寸或形狀。在某些實施例中，亦可將水凝膠固持元件250塗佈於或提供於植入體202之外表面部分上，從而提供另一種(例如第二種)將至少部分植入物200至少部分保留於淚點內或幫助保留之機制。

可用於基本上囊封水凝膠固持元件216之固持結構208可相對於植入體202之尺寸而具有各種尺寸。在某些實施例中，固持結構208之長度為植入體202之至少約五分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為植入體202之至少約四分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為植入體202之至少約三分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為植入體202之至少約二分之一。在某些實施例中，固持結構208之長度為植入體202之至少約四分之三。在某些實施例中，固持結構208大致具有植入體202之全長。

如圖2B之實例性實施例中所示，水凝膠固持元件216可具有未膨脹「乾燥」狀態，其有助於經由淚點插入淚小管中。一旦置於淚小管中後，水凝膠固持元件216可經由(例如)流體可滲透保留器220、222、224(圖2A)吸收或保留淚小管流體或其他流體以形成膨脹結構。在某些實施例中，

水凝膠固持元件216可包括非生物可降解性材料。在某些實施例中，水凝膠固持元件216可包括生物可降解性材料。亦可使用水凝膠固持元件216之其他選擇。舉例而言，水凝膠固持元件216可與固持結構208一起模製為單一部件，或可單獨形成為一個部件並隨後與固持結構208偶合。

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

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

圖2C繪示沿平行於植入物縱軸之線繪製的淚點植入物200之實例性實施例的剖視圖。如圖2C中所示，淚點植入

物包括植入體202但不具有反饋部件或其他突出部226(圖2A)。以此方式，可將植入物200完全插入淚點內。在某些實施例中，第一房210可包括約0.013英吋×約0.045英吋之大小。在某些實施例中，第二房212可包括約0.013英吋×約0.020英吋之大小。

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

在此實施例中，淚點植入物300包含植入體302，其包括第一部分304及第二部分306。植入體302自第一部分304之近端308延伸至第二部分306之遠端310。在各實施例中，近端308可限定近端縱軸312且遠端310可限定遠端縱軸314。植入體300之構造應使得在植入時，在近端軸312與遠端軸314之間存在至少45度成角度交叉316以使至少一部分植入體302偏離於淚小管彎處或更遠處之至少一部分淚小管。在某些實施例中，植入體302之構造應使得成角度交叉316介於約45度與約135度之間。在此實施例中，植入體302之構造應使得成角度交叉316為約90度。在各實施例中，第一部分304之遠端326可在第二部分306之近端328處或附近與第二部分306整合。

在某些實施例中，植入體302可包括成角度配置之圓柱

狀結構，其包含配置在近端308附近之第一腔318或配置在遠端310附近之第二腔320中的一個或兩個。在此實施例中，第一腔318自第一部分304之近端308向內延伸，且第二腔320自第二部分306之遠端310向內延伸。可將釋放藥物之第一藥物供給源322配置於第一腔318中以向眼睛提供藥物之持續釋放，同時可將釋放藥物或其他藥劑之第二藥物供給源324配置於第二腔320中以(例如)向鼻道或內耳系統提供藥物或其他藥劑之持續釋放。植入體中隔330可定位於第一腔318與第二腔320之間，且可用於抑制或阻止第一藥物供給源322與第二藥物供給源324之間之材料溝通。

在某些實施例中，藥物或其他藥劑之釋放可至少部分地經由藥物供給源322、324之暴露表面來進行。在某些實施例中，藉由控制暴露表面之幾何形狀可達成預定藥物或藥劑釋放速率。舉例而言，可將暴露表面構造為具有特定幾何形狀或可利用其他適宜技術在例如門診醫生隨訪期間根據(例如)緩急程度來控制藥物或其他藥劑至眼睛上之釋放速率。關於自藥物供給源322、324釋放一或多種藥物或其他藥劑之有效釋放速率之其他描述可參見DeJuan等人共同擁有之美國專利申請案第11/695,545號(4月2日申請2007年且標題為Nasolacrimal Drainage System Implants for Drug Therapy，其全文以引用方式併入本文中)，包括其獲得特定釋放速率之描述。在某些實施例中，可使藥物供給源322、324之暴露表面分別齊平或稍低於第一部分304之近端308或第二部分306之遠端310，從而使得藥物供給源不

會凸出至植入體302外。在某些實施例中，例如，藥物供給源322之暴露表面可定位於近端308上方以使得藥物供給源322至少部分凸出至植入體302外。

植入體302可包括整體式反饋部件或其他突出部332，例如自第一植入體部分304之近端308或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。在某些實施例中，突出部332可包括一組翼形物以用於自植入位置移除淚點植入物300。在構造該組移除用翼形物時可不考慮遷移，此乃因植入體302之非直線形構造可藉由採用淚小管彎及(視需要)淚小管壺腹之尺寸或形狀來阻止遷移。在某些實施例中，突出部332可構造為倚靠在或靠近淚點開口處以(例如)抑制或阻止淚點植入物300完全進入淚小管中，或向植入使用者提供關於(例如)植入物是否完全植入之觸覺或視覺反饋資訊。在植入時突出部332可以平行於或遠離眼睛之方向側向延伸。與部分突出部延伸向眼睛之情況相比，此可降低對眼睛之刺激。此外，突出部332自近端308側向延伸之方向可與第二植入體部分306相對於第一植入體部分304遠端326側向延伸之方向基本相同。此亦可避免向眼睛延伸。藥物或其他藥劑洗出埠可經由端頭部分突出部332延伸，以(例如)向眼睛提供藥物供給源322藥劑之持續釋放。

在各實施例中，可使用彈性材料(例如聚矽氧、聚胺基甲酸酯、NuSil(例如具有2% 6-4800之NuSil 4840)或具有非生物可降解性、部分生物可降解性或生物可降解性(即在體內可被侵蝕)之丙烯酸系物質)模製植入體302，從而使得

可形成非直線形延伸植入體302。在某些實施例中，生物可降解彈性材料可包括交聯聚合物，例如聚(乙烯醇)。在某些實施例中，植入體302可包含聚矽氧/聚胺基甲酸酯共聚物。可用於形成植入體302之其他共聚物包括(但不限於)聚矽氧/胺基甲酸酯、聚矽氧/聚(乙二醇)(PEG)、及聚矽氧/2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。如Jain等人共同擁有之專利申請案第61/049,317號(2008年4月30日申請且標題為Drug-Releasing Polyurethane Lacrimal Insert，其全文以引用方式併入本文中)中所論述，各種基於胺基甲酸酯之聚合物及共聚物材料容許使用多種處理方法且彼此緊密結合。

圖3B繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖3A之線3B-3B)繪製的淚點植入物300之剖視圖的實例性實施例。如圖3B中所示，淚點植入物300可包括植入體302，其包括第一部分304及第二部分306。植入體302自第一部分304之近端308延伸至第二部分306之遠端310。在各實施例中，近端308可限定近端縱軸312且遠端310可限定遠端縱軸314。植入體300之構造應使得在植入時，在近端軸312與遠端軸314之間存在至少45度成角度交叉316以使至少一部分植入體302偏離位於淚小管彎處或更遠處之至少一部分淚小管。在此實施例中，植入體300之構造應使得成角度交叉316為約90度。

在各實施例中，第一部分304之遠端326可在第二末端326之近端328處或附近與第二部分306整合。在某些實施例中，第二部分306之長度量值可小於第一部分304長度之

四倍。在一實施例中，第二部分306可包括小於約10毫米之長度，例如圖3B中所示。在另一實施例中，第二部分306可包括小於約2毫米之長度。

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

如圖所示，擴張器350一般可自第二部分306之近端328附近之位置至第二部分306之遠端310逐漸變窄，例如自約0.6毫米之直徑至約0.2毫米之直徑。在某些實施例中，擴張器350相對於遠端縱軸314之外表面斜度(如自第二部分306之近端328至第二部分306之遠端310所量測)可介於約1度與約10度之間(例如2度、3度、4度、或5度)。在某些實施例中，擴張器350相對於遠端縱軸314之斜度可小於45度。在眾多因素中，可主要藉由平衡在植入後期望植入體302所具有之強度與期望在植入後獲得柔軟撓性適形植入體(例如符合淚小管解剖學)二者來確定在給定植入位置之期望擴張器350斜度。在某些實施例中，擴張器尖端354之直徑可介於約0.2毫米與約0.5毫米之間。

在某些實施例中，第二植入體部分306之近端328可包括前端延伸356，其構造為可在植入時相對於至少一部分淚小管壺腹發生偏移。在此實施例中，前端延伸356在近端自第一植入體部分304與第二植入體部分306之間之交叉凸起，例如沿與擴張器350之延伸相反之方向凸起。

在某些實施例中，植入體302可包括配置於近端308附近之第一腔318。在此實施例中，第一腔318自近端308向內延伸約2毫米或更短，並容納釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源322以向眼睛提供藥物或其他藥劑之持續釋放。在某些實施例中，藥物供給源322可包括複數個治療藥劑包裹體360，其可分配於基質362中。在某些實施例中，包裹體360可包含治療藥劑之濃縮形式(例如晶體藥劑形式)。在某些實施例中，基質362可包含聚矽氧基質或諸如此類，且包裹體360於基質中之分配可能不均勻。在某些實施例中，藥劑包裹體360可包括油微滴，例如拉坦前列素油。在其他實施例中，藥劑包裹體360可包含固體顆粒，例如呈晶體形式之比馬前列素顆粒。包裹體可具有多種尺寸及形狀。舉例而言，包裹體可包括大小為約1微米至約100微米數量級之微粒。

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

段釋放治療藥劑。

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

可膨脹固持構件 414 (例如可膨脹材料) 可結合或偶合在基底構件 412 上，使得其至少部分包封基底構件 412 之一部分。在一個實施例中，可膨脹固持構件實質上包封基底構件 412。由於可膨脹固持構件 414 吸收或保留淚液或其他流體，諸如在插入淚點時，故其尺寸增加且其形狀可能改變，由此使其自身靠向並略微偏斜相連淚小管壁。相信可膨脹固持構件 414 可提供個體保留舒適性，且可經由淚小管壁之受控偏斜來改良淚點植入物 400 之植入保留。

可膨脹固持構件 414 在部分植入體 402 上之定位使得固持構件 414 可原位自由暴露於淚液中，由此容許廣泛範圍之可能膨脹率。此外，基底構件 412 提供例如可膨脹固持構件 414 可黏著之充足偶合表面積，使得在淚點植入物 400 自個體移除後可膨脹固持構件 414 之材料不會保留在淚點

中。如此實施例中所示，可膨脹固持構件414可包括未膨脹之「乾燥或脫水」狀態，其有助於經由淚點插入相連淚小管中。一旦置入淚小管中後，可膨脹固持構件414可吸收或保留淚液以形成膨脹結構。

在某些實施例中，植入體402可包括圓柱狀結構，其包含配置於第一部分404之近端418附近的腔416。在此實施例中，腔416自近端418向內延伸，且包括第一藥物釋放或其他藥劑釋放之藥物供給源420以向眼睛提供藥物或其他藥劑之持續釋放。藥物或其他藥劑釋放可至少部分經由藥物供給源420之暴露表面發生。在一個實施例中，藥物供給源420之暴露表面可定位於近端418上方以使得藥物供給源420至少部分凸出植入體402外。在某些實施例中，可使藥物供給源420之暴露表面齊平或稍低於近端418以使得藥物供給源420不會凸出植入體402外。

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

植入體402可包括整體式反饋部件或其他突出部422，例如自第一植入體部分404之近端418或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。在一實施例中，突出部422包括在近端418周圍自植入體外表面延伸360度之部分經修整端頭部分。在一實施例中，突出部422包括在近端418周圍自植入

體外表面延伸360度之完整端頭部分。在一實施例中，突出部422包括類似於平盤(即相對平坦之頂部及底部表面)之截面形物。在各實施例中，突出部422可構造為倚靠在或靠近淚點開口處，同時植入體402之第二部分406定位於相連淚小管腔內以(例如)抑制或阻止淚點植入物400完全進入淚小管腔中、向植入使用者提供觸覺或視覺反饋資訊(例如關於植入物是否完全植入)、或自植入位置移除淚點植入物400。在一實施例中，突出部422包括直徑為約0.5-2.0 mm之部分以阻止淚點植入物400向下進入淚小管中。

圖4B繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖4A之線4B-4B)繪製的淚點植入物400之剖視圖的實例性實施例。如圖4B中所示，淚點植入物400包含植入體402，其包括第一部分404及第二部分406，其尺寸及形狀使得可至少部分插入淚點中。第一部分404係自聚合物形成且包括第一直徑408。第二部分406亦係自聚合物形成且包括基底構件412(例如心軸或脊柱狀)其具有小於第一直徑408之第二直徑410。在一實施例中，基底構件412為植入體402總長度之至少約三分之一。在一實施例中，基底構件412為植入體402總長度之至少約二分之一。在所示實施例中，植入體402亦包括整體式反饋部件或其他突出部422，例如自第一植入體部分404之近端418或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。

在各實施例中，可使用彈性材料(例如聚矽氧、聚胺基甲酸酯或其他胺基甲酸酯基材料、或其組合)來模製或形

成植入體402。在一實施例中，第一部分404及第二部分406中之一者或兩者包括胺基甲酸酯基材料。在一實施例中，第一部分404及第二部分406中之一者或兩者包括聚矽氧基材料，例如4840®或PurSil®。在一實施例中，第一部分404及第二部分406中之一者或兩者包括共聚物材料，例如聚胺基甲酸酯/聚矽氧、胺基甲酸酯/碳酸酯、聚矽氧/聚乙二醇(PEG)或聚矽氧/2-羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)。在各實施例中，植入體402構造為不可原位吸收且足夠堅固以解決切割強度(例如在插入及移除淚點植入物400期間)及尺寸穩定性問題。

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

在某些實施例中，淚點植入物400包括含有聚胺基甲酸

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

在某些實施例中，淚點植入物400包括定位於部分植入體402(例如基底構件412)與部分可膨脹固持構件414之間之中間構件450。中間構件450可包括構造為在植入時可吸收淚液之材料，其吸收量大於基底構件412之聚合物但小於可膨脹固持構件414之可溶脹聚合物。中間構件450可提供具有整體性之淚點植入物400，例如介於植入體402之基本不溶脹聚合物與可膨脹固持構件414之溶脹聚合物之間者。舉例而言，當可膨脹固持構件414之聚合物在暴露於水分後溶脹時，若不存在中間構件450，則膨脹聚合物可溶脹脫離基底構件412之基底不溶脹聚合物。在一實施例中，中間構件450包括PurSil®且將其浸漬或塗佈至基底構件412之外表面上。在一實施例中，中間構件450包括構造為可吸收約10%至約500%水之聚胺基甲酸酯，例如Tecophilic®胺基甲酸酯或Tecophilic®溶液級胺基甲酸酯。關於定位於部分第一聚合物材料與部分第二聚合物材料(通常不同於第一聚合物材料)之間之中間構件450之應用的其他論述可參見Sim等人共同擁有之美國專利申請案第12/432,553號(2009年4月29日申請且標題為Composite Lacrimal Insert and Related Methods)，其全文以引用方式併入本文中。

在某些實施例中，植入體402可包括配置於第一部分404之近端418附近之腔416。在一實施例中，第一腔416自近端418向內延伸約2毫米或更短，並容納釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源420以向眼睛提供藥物或其他藥劑之持續釋放。在一實施例中，第一腔416經由植入體402延伸，並容納釋放藥物或其他藥劑之第一藥物供給源420。在各實施例中，藥物供給源420儲存藥劑並在其被(例如)淚膜液或其他淚液浸出時使其緩慢分散至眼睛或鼻淚管系統之一者或兩者中。在一實施例中，藥物供給源420包括複數個治療藥劑包裹體452，其可分配於基質454中。在一實施例中，包裹體452包含治療藥劑之濃縮形式(例如晶體藥劑形式)。在一實施例中，基質454包含聚矽氧基質或諸如此類，且包裹體452於基質內之分配均勻或不均勻。在一實施例中，藥劑包裹體452包括油微滴，例如拉坦前列素或其他治療藥劑油。在另一實施例中，藥劑包裹體452包括固體顆粒，例如呈晶體形式之比馬前列素顆粒。包裹體可具有多種尺寸及形狀。舉例而言，包裹體可包括大小為約1微米至約100微米數量級之微粒。

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

劑。

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

圖5繪示沿平行於植入物縱軸之線繪製的淚點植入物500之剖視圖的實例性實施例。如圖5中所示，淚點植入物500包含植入體502。在所示實施例中，植入體502包括整體式反饋部件或其他突出部522，例如自植入體502之近端518或在其周圍至少部分側向延伸之突出部。突出部522呈端頭部分形式，其自植入體502向外徑向延伸之程度使得在將植入體502遠端部分插入淚小管後，至少部分端頭部分足以延伸出淚點外。

在此實施例中，植入體502至少部分經釋放藥物或其他藥劑之藥物供給源520浸漬。在某些實施例中，藥物供給源520分散於植入體502內、分散遍佈植入體502、或含於植入體502中。舉例而言，植入體502可包含聚合組份基質及釋放一或多種藥劑之藥物供給源520。釋放一或多種藥劑之藥物供給源520可基本上分配於基質中並經一段時間而釋放。以此方式，植入體502可有效地向眼睛提供一或多種治療藥劑之延長輸送，例如提供至眼睛外表面。如圖5中所示，植入體502之尺寸、形狀或構造可使其至少部分

保留於淚小管中，同時釋放治療藥劑。如 Odrich 共同擁有之專利申請案第 10/825,047 號 (2004 年 4 月 15 日申請且標題為 Drug Delivery via Punctal Plug，其全文以引用方式併入本文中) 中所論述，藥物供給源 520 之藥劑可於植入體 502 中飽和並自其釋放，例如釋放至眼睛淚液中或釋放至鼻淚管系統中。

在各實施例中，將非滲透性鞘或塗層配置於植入體 502 之一或多個部分上以控制藥物供給源 520 自其釋放。舉例而言，可將對藥物供給源 520 基本上為非滲透性之非生物可降解聚合物塗佈在植入體 502 周圍。在某些實例中，植入體 502 之至少一個表面保持無塗佈或無鞘以使得儲存於植入體 502 中之藥物供給源 520 可釋放至周圍身體組織或結構中。在某些實例中，非滲透性鞘或塗層包括至少一個自塗層外表面延伸至植入體 502 外表面之孔。該至少一個孔之尺寸、形狀或構造應使得儲存於植入體 502 中之藥物供給源 520 可釋放至周圍身體組織或結構中，例如單向釋放至眼中。在某些實例中，該至少一個孔係使用 (例如) 雷射蝕刻至塗層中。在某些實例中，該至少一個孔係在植入物溶解塗層之鹽浸漬部分後形成於塗層中。在一實例中，非滲透性鞘或塗層包括聚對二甲苯。

製備植入物：

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

舉例而言，可以0.006英吋、0.012英吋及0.025英吋之不同截面尺寸來製造上述藥芯。核心中之藥物濃度可佔聚矽氧基質之5%、10%、20%、30%。該等藥芯可用注射管及藥筒總成來製造，其中混合拉坦前列素或其他治療藥劑與聚矽氧，並將混合物注入聚醯亞胺管中，將其切至期望長度並密封。藥芯之長度可為約0.80-0.95 mm，其直徑為0.012英吋(0.32 mm)，此對應於約3.5微克、7微克、14微克及21微克之藥芯中之拉坦前列素或其他治療藥劑的總含量，其濃度分別為5%、10%、20%及30%。

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

可將拉坦前列素或其他治療藥劑與聚矽氧混合。可以存於乙酸甲酯中之1%溶液來提供拉坦前列素或其他治療藥劑。可將適宜量之溶液置於碟中且可使用氮氣流來蒸發溶液直至僅剩餘拉坦前列素或其他治療藥劑。可將具有拉坦前列素或其他治療藥劑油之碟置於真空中並保持30分鐘。然後可將此拉坦前列素或其他治療藥劑與聚矽氧合併，其中拉坦前列素或其他治療藥劑在聚矽氧NuSil 6385中具有三種濃度(5%、10%及20%)，將其注入具有不同直徑(0.006英吋、0.012英吋及0.025英吋)之管中以生成3×3個基質。

藉由藥物基質之總重量來確定拉坦前列素或其他治療藥劑相對於聚矽氧之百分比。計算：拉坦前列素或其他治療藥劑之重量/(拉坦前列素或其他治療藥劑之重量+聚矽氧之重量) $\times 100$ =藥物百分比。

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

以有效程度釋放拉坦前列素或其他治療藥劑：

釋放拉坦前列素或其他治療藥劑之速率可能與拉坦前列素或其他治療藥劑溶於藥芯中之濃度有關。在某些實施例中，藥芯包含經選擇非治療性藥劑以提供拉坦前列素或其他治療藥劑於藥芯中之期望溶解性。藥芯中之非治療性藥劑可包含本文所述聚合物及添加劑。藥芯中之聚合物可經選擇以提供拉坦前列素或其他治療藥劑於基質中之期望溶解性。舉例而言，核心可包含可促進親水治療藥劑溶解性之水凝膠。在某些實施例中，可向聚合物添加官能團以提供拉坦前列素或其他治療藥劑於基質中之期望溶解性。舉

例而言，可使官能團連接至聚矽氧聚合物上。

可使用添加劑藉由提高或降低拉坦前列素或其他治療藥劑於藥芯中之溶解性來控制拉坦前列素或其他治療藥劑之濃度，以控制拉坦前列素或其他治療藥劑之釋放動力學。可藉由提供可提高或降低拉坦前列素或其他治療藥劑於基質中之含量之適宜分子或物質來控制溶解性。拉坦前列素或其他治療藥劑含量可能與基質及拉坦前列素或其他治療藥劑之疏水或親水特性有關。舉例而言，可將表面活性劑及鹽添加至基質中且可提高疏水拉坦前列素於基質中之含量。此外，可將油及疏水分子添加至基質中且可提高疏水治療藥劑於基質中之溶解性。

若不基於拉坦前列素或其他治療藥劑溶於基質中之濃度來控制遷移速率，則可控制藥芯之表面積來獲得藥物自核心遷移至目標位點之期望速率，或同時使用該兩種方式。舉例而言，核心之較大暴露表面積可提高治療藥劑自藥芯遷移至目標位點之速率，且藥芯之較小暴露表面積可降低拉坦前列素或其他治療藥劑自藥芯遷移至目標位點之速率。可以多種方式來增加藥芯之暴露表面積，例如藉由以下方式中之任一種來增加：暴露表面之堡形化、具有與淚液或淚膜相連之暴露通道之多孔表面、暴露表面之凹陷、暴露表面之凸出。可藉由添加鹽來使暴露表面變得多孔，該等鹽可溶解並在鹽溶解後留下多孔腔。亦可使用水凝膠，且其尺寸可溶脹從而提供較大暴露表面積。亦可使該等水凝膠變得多孔來進一步提高拉坦前列素或其他治療藥

劑之遷移速率。

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

此外，可使用藥物浸漬網狀物，例如美國專利公開案第2002/0055701號(序號77/2693)中所揭示之彼等；或將生物穩定聚合物分層，如美國專利公開案第2005/0129731號(序號97/9977)中所述，該等專利之揭示內容係全文併入本文中。可使用某些聚合物方法來將拉坦前列素或其他治療藥物納入本發明器件中；例如所謂「自輸送藥物」或聚合物藥物(Polymerix公司，Piscataway, N.J.)設計為僅降格至治療可用化合物及生理惰性連接劑分子，其進一步詳述於美國專利公開案第2005/0048121號(序號86/1881；East)中，其係全文以引用方式併入本文中。可在本發明器件中採用該等輸送聚合物以提供與聚合物侵蝕及降格之速率相等且在整個治療療程中保持不變之釋放速率。該等輸送聚合物可用作器件塗層或呈藥物儲積注射物(例如本發明之庫)之微球體形式。另一聚合物輸送技術亦可構造為本發明器件，例如美國專利公開案第2004/0170685號(序號78/8747；Carpenter)中所述者及可自 Medivas (San Diego, CA)獲得之技術。

在具體實施例中，藥芯基質包含固體材料(例如聚矽氧)，其囊封拉坦前列素或其他治療藥劑之包裹體。藥物包含在水中溶解度極低且微溶於囊封藥芯基質之分子。由藥芯囊封之包裹體可為大小為約1微米至約100微米直徑之微粒。藥物包裹體可包含油微滴，例如拉坦前列素油。藥物包裹體可溶於固體藥芯基質中且基本上用藥物飽和藥芯基質，例如使拉坦前列素油溶於固體藥芯基質中。經常藉由擴散使溶於藥芯基質中之藥物自藥芯之暴露表面轉運至淚膜中。由於藥芯基本上經藥物飽和，在許多實施例中藥物輸送之限速步驟係藥物自藥芯基質暴露於淚膜中之表面轉運。由於藥芯基質基本上經藥物飽和，基質中之藥物濃度梯度極小且不顯著促進藥物輸送速率。由於藥芯暴露於淚膜中之表面積幾乎不變，藥物自藥芯轉運至淚膜中之速率可基本上不變。天然存在的表面活性劑可影響拉坦前列素或其他治療藥劑於水中之溶解性，且藥物之分子量可影響藥物自固體基質向淚液之轉運。在多個實施例中，拉坦前列素或其他治療藥劑幾乎不溶於水中，且在水中之溶解度為約0.03重量%至0.002重量%且分子量為約400克/莫耳至約1200克/莫耳。

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

為 432.6 g/mol。

天然存在之表面活性劑(例如表面活性劑D及磷脂)在淚膜中可影響溶於固體基質中之藥物自核心向淚膜之轉運。在某些實施例中，藥芯可因應淚膜中之表面活性劑來構造以將拉坦前列素或其他治療藥劑以治療性濃度持續輸送至淚膜中。舉例而言，可自患者群獲得實驗數據，例如收集10個患者之淚液並分析其表面活性劑含量。亦可量測所收集淚液中微溶於水中之藥物的洗出曲線，並將其與緩衝液及表面活性劑中之洗出曲線進行比較從而建立淚液表面活性劑之體外模型。根據此實驗數據，可使用含有表面活性劑之體外溶液因應淚膜中之表面活性劑來調節藥芯。

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

在多個實施例中，藥物插入物包含薄壁聚醯亞胺管鞘，其中藥芯包含分散於Nusil 6385 (MAF 970)(用作藥物輸送基質之醫藥級固體聚矽氧)中之拉坦前列素。用固體Loctite 4305醫藥級黏著劑之固化膜密封藥物插入物之遠端。可將藥物插入物置於淚點植入物之孔內，Loctite

4305黏著劑與組織或淚膜不接觸。藥物插入物之內徑可為0.32 mm；且長度可為0.95 mm。在成品藥物產物中可採用至少四種拉坦前列素濃度：藥芯可包含3.5、7、14或21微克拉坦前列素，重量百分比濃度分別為5、10、20或30%。假定總洗出速率為約100 ng/天，則包含14微克拉坦前列素之藥芯之構造可經至少約100天(例如120天)輸送藥物。包括拉坦前列素或其他治療藥劑之藥芯之總重量可為約70微克。包括聚醯亞胺套管之藥物插入物之重量可為約100微克。

在多個實施例中，藥芯可以初始高濃度洗出拉坦前列素或其他治療藥劑，之後基本上恆定洗出拉坦前列素或其他治療藥劑。在多種情況下，每日自核心釋放之拉坦前列素或其他治療藥劑之量可低於治療性濃度且仍向患者提供益處。以高濃度洗出之拉坦前列素或其他治療藥劑可產生拉坦前列素或其他治療藥劑之殘餘量或拉坦前列素或其他治療藥劑之殘餘效應，其與亞治療量之拉坦前列素或其他治療藥劑組合以緩解患者症狀。在治療性濃度為約80 ng/天之實施例中，在初始輸送階段期間器件可以約100 ng/天輸送。當拉坦前列素或其他治療藥劑係以低於治療性濃度之量(例如60 ng/天)釋放時，以20 ng/天額外輸送可具有有益效應。由於可精確控制所輸送藥物之量，故初始高劑量可不導致患者發生併發症或不良事件。

在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓百分比降低約28%。在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓百分比降

低或減少約30%、約29%、約28%、約27%、約26%、約25%、約24%、約23%、約22%、約21%、或約20%。在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓百分比比較低或減少至少30%、至少29%、至少28%、至少27%、至少26%、至少25%、至少24%、至少23%、至少22%、至少21%、至少20%、至少15%、或至少10%。

在某些實施例中，本發明方法在治療階段期間導致眼內壓自基線降低約6 mm Hg、約5 mm Hg、約4 mm Hg、約3 mm Hg或約2 mm Hg。在某些實施例中，本發明方法導致眼內壓自基線降低至少2 mm Hg、至少3 mm Hg、至少4 mm Hg、至少5 mm Hg、至少6 mm Hg、或至少7 mm Hg。在某些實施例中，眼內壓降低至低於或等於21 mm Hg、低於或等於20 mm Hg、低於或等於19 mm Hg、低於或等於18 mm Hg、低於或等於17 mm Hg、低於或等於16 mm Hg、低於或等於15 mm Hg、低於或等於14 mm Hg、低於或等於13 mm Hg、或低於或等於12 mm Hg。

在一實施例中，本發明植入物或方法提供90天之療程。在其他實施例中，本發明植入物或方法提供60天之療程。在其他實施例中，本發明植入物或方法提供45天之療程。在其他實施例中，本發明植入物或方法提供30天之療程，端視欲治療疾病及欲輸送治療藥劑而定。其他實施例包括1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週之治療。在某些實施例中，在整個療程期間釋放有效量之拉坦前列素或其他治療藥劑。在另一實

施例中，在療程期間眼內壓之變化小於約1 mm Hg。在其他實施例中，在療程期間眼內壓之變化小於約2 mm Hg。在其他實施例中，在療程期間眼內壓之變化小於約3 mm Hg。

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

如下所述，使用五個年齡 ≥ 18 歲且經診斷患有基線程度高眼壓或青光眼之測試個體來實施研究。將包含14微克拉坦前列素之持續釋放植入物插入患者淚點中。在7天內，觀察到眼內壓平均降低6 mm Hg。此降低維持約三個月。

亦可藉由以下非限制性實例來闡釋本發明。

實例 1

以置放後跟蹤最多3個月之患者實施前瞻性開放標記研究。患者係18歲或更大的雄性或雌性，經診斷患有高眼壓或青光眼，在適宜藥物沖洗階段後其眼內壓之兩次連續量測值(相隔至少48小時)為22 mm Hg或更大(參見下表2)。

植入物：淚點塞藥物輸送系統(PPDS)由藥物插入物組成，該插入物構造為置於具有已存在孔之適宜市售淚點植入物中。用於構建藥物插入物之所有材料皆係通過一組安全性/毒性測試之醫藥級材料。藥物插入物係薄壁聚醯亞胺管，其填充有分散於Nusil 6385(固化醫藥級固體聚矽氧)中之拉坦前列素。固化聚矽氧用作緩慢洗出拉坦前列素之不可侵蝕固體基質。在遠端用固體Loctite 4305醫藥級黏著劑(氰基丙烯酸酯)之固化膜來密封藥物插入物。聚

醃亞胺套管為惰性且與黏著劑一起為側向藥物擴散及經由藥物插入物遠端之藥物擴散提供結構性載體及障壁。藥物插入物安置於淚點植入物孔中且經由干涉配合保持就位。對組合系統實施包裝及滅菌。

程序：在顯示高眼壓之第一次就診後為患者安裝淚點植入物。在隨後之鑒定性就診中評估患者以確定淚點植入物是否仍在正確位置中。在後續基線就診後，個體在兩隻眼之下淚點處接受一個淚點塞藥物輸送系統。若在任一檢測時淚點植入物皆不在正確位置處，則插入新淚點塞藥物輸送系統。在適宜沖洗階段後將輸送系統置於下淚點或上淚點中，如下表2中所定義。若在後續出診期間不存在淚點塞系統，則插入更換器件。

淚點塞藥物輸送系統之置放及移除係以與其他市售淚點植入物相同之方式來完成。一般而言，在置放時欲使用淚點植入物之尺寸係藉由使用適宜放大率或(若提供)使用伴隨淚點植入物之定尺寸工具來確定。若需要可擴張患者之淚點以裝入淚點植入物。若需要施加一滴潤滑劑以幫助將植入物置放至淚點中。可使用適宜置放儀器來將植入物插入眼睛之上淚點或下淚點中。置放後，植入物之帽可見。對患者之另一隻眼重複實施此過程。對於植入物之移除，使用外科小鉗狀骨針來牢固地抓握植入物帽下方之管狀部分。使用緩慢牽引動作緩慢地收回植入物。

表 2. 推薦沖洗階段

藥物種類	樣品藥劑	沖洗階段
前列腺素類似物	拉坦前列素(適利達)、 比馬前列素(盧美根(Lumigan))、 曲伏前列素(蘇為坦(Travatan))	4週
β -阻斷劑	倍他洛爾(Betoptic) 噻嗎洛爾(Betimol)	3週
腎上腺素激動劑	安普樂定(Apraclonidine) (Iopidine) 地匹福林(Dipivefrin) (Propine)	2週
所有其他降低IOP之藥物	布林佐胺(Brinzolamide) (Azopt) 多佐胺(Trusopt) 毛果芸香鹼(Pilocar)	72小時

在研究過程期間，藉由Goldmann壓平眼壓計來量測眼內壓。施加表面麻醉劑及螢光素。此係藉由使用組合產品(例如Fluress[®]、丁氧普魯卡因(benoxinate)及螢光素)或藉由分開施加用於角膜評價之局部麻醉劑及螢光素來完成。此後立即使用壓平方法來量測眼內壓。以IOP相對於基線之變化來評估效能。

體外藥物釋放動力學：以若干種醫藥級聚矽氧調配物實施多個體外實驗以顯示控制拉坦前列素洗出速率之能力。市售產品適利達[®]中拉坦前列素之量為約1.5微克/滴。因此，以約100 ng/天洗出拉坦前列素之淚點植入物輸送系統僅輸送相當於適利達[®]約6%之藥物量。由於此原因，淚點植入物器件應不會對患者產生任何藥物安全危險。

不良事件：與器件相關之危險可能係由淚點植入物所致之眼刺激或不能有效緩解高眼壓。淚點植入物系統之總藥物含量相當於10-20滴適利達[®]。藉由在裂隙燈檢查中評價眼部體徵、眼內壓(IOP)、視敏度，及藉由確定不良事件之發病率及嚴重度來評估安全性。

結果：除非僅治療1隻眼，否則每個個體之IOP係2隻眼睛之平均IOP。因此，N=10隻眼，對應於5個個體。在第0-28天 N=10隻眼，在第52天 N=9隻眼，在第88-105天 N=6隻眼(在第88天排除2個個體，且其失去植入物之對側眼中不再開始施用適利達[®]；因此在第88-105天之研究中剩餘3個個體)。在第105天，3個個體中之1個個體失效(IOP在基線下2 mm Hg內)。

如圖1及表3中所示，沖洗後平均基線IOP為 22.9 ± 0.9 mm Hg。在置放PPDS 7天後，平均IOP減小至 16.1 ± 1.1 mmHg且在整個隨訪期間保持穩定。在第88天，平均IOP為 16.5 ± 1.2 mmHg，此代表壓力自基線減小28%($p < 0.05$)。該等結果表明，在所研究個體群中用持續釋放淚點植入物輸送系統治療安全有效。

表3：用14 µg拉坦前列素淚點塞輸送系統治療之個體中的平均眼內壓

研究天數	N	平均IOP	標準偏差
0	5個個體(10隻眼)	22.9	0.9
1	5個個體(10隻眼)	19.7	1.2
7	5個個體(10隻眼)	16.1	1.1
14	5個個體(10隻眼)	15.8	1.2
21	5個個體(10隻眼)	15.8	1.6
28	5個個體(10隻眼)	16.2	1.4
52	5個個體(9隻眼)	15.9	0.7
88	3個個體(6隻眼)	16.8	1.4
105	3個個體(6隻眼)	19.0	3.0

實例2

實施隨機化經掩蔽階段2研究(「CORE研究」)以評價具

有持續釋放藥物洗出核心之拉坦前列素淚點塞輸送系統(L-PPDS)的IOP降低效應。將61名沖洗後IOP介於21與30 mmHg之間之開角型青光眼或高眼壓患者平等地隨機分配至三個治療組(L-PPDS含有3.5、14、或21 μ g劑量之拉坦前列素)之一組中，且隨後進行長達12週的測試。主要結果量測係IOP相對於基線之變化及安全性。

效能結果：根據每次就診時各治療組中未失效個體的比例、IOP、及相對於基線之IOP變化及百分比變化來分析初步效能。意向治療(ITT)數據組包括來自所有隨機化個體之數據。沒有個體因違反方案規定而被排除。使用ITT數據組來分析所有研究變量。

研究結果顯示，所有三種劑量皆存在IOP降低效應，在第12週自基線平均減小20%。在篩選時平均IOP為16.8 mmHg；在沖洗後，平均IOP為 24.4 ± 2.1 mmHg。圖9及10展示在第4、8及12週3.5、14、及21微克植入物相對於基線之平均IOP變化。在第8週，3.5、14、及21 μ g組(n=17、15、及15)之患者的IOP分別平均降低 -3.6 ± 2.4 、 -4.2 ± 3.7 、及 -4.4 ± 2.4 mmHg。在第12週，IOP分別平均降低 -5.4 ± 2.7 、 -4.8 ± 3.2 、及 -4.9 ± 2.1 (n=13、12、及13)，此代表在第12週自基線降低20%。L-PPDS之保留率為75%。

圖11展示在第12週各治療組IOP相對於基線之減小。某些IOP降低展示於X軸上。各治療組中表現彼等降低之患者的百分比展示於Y軸上。

圖12-15對比L-PPDS與其他局部青光眼藥物之效能。

安全性結果：在測試期間L-PPDS具有良好耐受性(參見圖16)。總不良事件介於1.6%至14.8%之間且不具有劑量依賴性。最常見不良事件係增加流淚(淚液產生)及眼部不適(分別為14.8%及9.8%)，其性質溫和且短暫且最有可能在淚點植入物佩戴之調整階段解決。眼充血及點狀角膜炎比率各自為1.6%。在第12週，89%患者將L-PPDS舒適性定級為「未察覺」，且8%定級為「輕度察覺」，同時將流淚定級為「未流淚」(78%)、「偶爾流淚」(14%)或「輕度流淚」(5%)。剩餘3%患者在第12週未實施舒適性及流淚評價。19名患者在第12週就診之前由於效能喪失/IOP控制不足而停止測試。

圖16展示各治療組中與L-PPDS有關之不良事件及所有治療組之總和。所報告不良事件包括結膜充血、眼癢癢症、眼瞼邊緣結痂、異物感、流淚增加、眼部不適、眼充血及點狀角膜炎。

圖17及18對比L-PPDS之不良事件與先前所報導包括曲伏前列素、噻嗎洛爾、拉坦前列素、及比馬前列素在內之其他藥物之滴眼調配物的不良事件。使用以下文獻與L-PPDS進行對比且其係全文以引用方式併入本文中：
 Travoprost Compared With Latanoprost and Timolol in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001；132:472-484(所報導其他AE包括眼部疼痛、白內障、乾眼、眼瞼炎、視力模糊)；
 A Six-month Randomized Clinical Trial Comparing the Intraocular Pressure-lowering efficacy of Bimatoprost and Latanoprost in Patients With

Ocular Hypertension or Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135:55-63(所報導其他AE包括睫毛生長)；One-Year, Randomized Study Comparing Bimatoprost and Timolol in Glaucoma and Ocular Hypertension. *Arch Ophthalmol* V120 Oct. 2002 1286-1293(所報導其他AE包括睫毛生長、眼睛乾澀、眼痛；亦包括比馬前列素BID群且顯示不良事件之較高發病率)；及 Xalatan Ophthalmic Solution 0.005% (50 mg/mL) (Pharmacia) 06/05/1996 Approval: Medical Officers Review, 第93、98-100頁。由FOI Services提供。

總結：CORE係所知第一種隨機化平行分組多中心US試驗，其研究用於青光眼之淚點植入物藥物持續受控輸送系統。在3個月時觀察到20%之平均IOP減小。眼植入物具有良好耐受性；未觀察到顯著安全性問題。

文獻目錄

1. Allen RC. Medical management of glaucoma. , Albert DM, Jakobiec FA編輯, Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia, PA: WB Saunders公司；1994:1569-1588。
2. AlphaMed punctum plug [產品標識]。Wauwatosa, WI: AlphaMed。
3. Anderson DR, Chauhan B, Johnson C, Katz J, Patella VM, Drance SM. Criteria for progression of glaucoma in clinical management and in outcome studies. *Am J Ophthalmol* 2000 ; 130(6):827-829。
4. Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003 ; 14(2):86-90。
5. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter

charts. Am J Optom Physiol Opt , 1976年11月 ; 53(11):740-745 。

6. Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. Am J Ophthalmol. 2001 ; 131(1):30-36 。
7. Baudouin C, Rouland JF, Nordmann JP, Bron A, Pelen F. Efficacy of first- or second-line latanoprost on intraocular pressure and ocular symptoms in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [法語] 。 J Fr Ophtalmol. 2006 ; 29(6):615-624 。
8. Bengtsson B, Heijl A. A long-term prospective study of risk factors for glaucomatous visual field loss in patients with ocular hypertension. J Glaucoma. 2005 ; 14(2):135-138 。
9. Brown MM, Brown GC, Spaeth GL. Improper topical self-administration of ocular medication among patients with glaucoma. Can J Ophthalmol. 1984 ; 19(1):2-5 。
10. Coleman AL. Glaucoma. Lancet 1999 ; 354:1803-10 。
11. Dasgupta S, Oates V, Bookhart BK, Vaziri B, Schwartz GF, Mozaffari E. Population-based persistency rates for topical glaucoma medications measured with pharmacy claims data. Am J Manag Care. 2002 ; 8(増刊10):S255-S261 。
12. Diestelhorst M、Schaefer CP、Beusterien KM等人 , Persistency and clinical outcomes associated with latanoprost and beta-blocker monotherapy: evidence from a European retrospective cohort study. Eur J Ophthalmol. 2003 ; 13(増刊4):S21-S29 。
13. Fiscella RG, Geller JL, Gryz LL, Wilensky J, Viana M. Cost

- considerations of medical therapy for glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1999 ; 128(4):426-433 。
14. Fremont AM, Lee PP, Mangione CM等人 , Patterns of care for open-angle glaucoma in managed care. *Arch Ophthalmol.* 2003 ; 121(6):777-783 。
 15. Gordon MO 、 Beiser JA 、 Brandt JD 等 人 , The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 ; 120(6):714-720 ; 論述部分829-830 。
 16. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117(5):573-583 。
 17. Gurwitz JH 、 Glynn RJ 、 Monane M 等 人 , Treatment for glaucoma: adherence by the elderly. *Am J Public Health.* 1993 ; 83(5):711-716 。
 18. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002 ; 120(10):1268-1279 。
 19. Higginbotham EJ 、 Gordon MO 、 Beiser JA 等 人 , The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals. *Arch Ophthalmol.* 2004 ; 122(6):813-820 。

20. Javitt JC, Metrick S, Wang F: Costs of glaucoma in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 ; 36:S429 。
21. Kass MA, Gordon MO, Kymes SM. Incorporating the results of the Ocular Hypertension Treatment Study into clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 2005 ; 123(7):1021-1022 。
22. Kass MA 、Heuer DK 、Higginbotham EJ 等人 , The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120(6):701-713 。
23. Kim BM, Osmanovic SS, Edward DP. Pyogenic granulomas after silicone punctal plugs: a clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol*. 2005 ; 139(4):678-684 。
24. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A: Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective, observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma* 1998 ; 7:95 。
25. Leibowitz HM 、Krueger DE 、Maunder LR 等人 , The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980 ; 24(增刊):335-610 。
26. Leonard R. *Statistics on Vision Impairment: A Resource Manual (第5版)* 。

Lighthouse International ; 2002 。

27. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 ; 15(2):102-106 。
28. Lichter PR 、Musch DC 、Gillespie BW 等人 , 及 CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001 ; 108(11):1943-1953 。
29. Liu JHK 、Krupke DF 、Twa MD 等人 , Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 ; 40(12):2912-2917 。
30. Maier PC, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter YT. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 ; 331 (7509):134. Epub 2005年7月1日 。
31. Mindel JS. Pharmacokinetics. , Tasman W 、Jaeger EA 編輯 , Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. , 第3卷 : Lippincott Williams & Wilkins, 1995:1-17 。
32. Musch DC 、Lichter PR 、Guire KE 、Standardi CL 、The CIGTS Study Group. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Design, Methods, and Baseline Characteristics of Enrolled Patients. *Ophthalmology* 1999 ; 106:653-662 。
33. Nordstrom BL 、Friedman DS 、Mozaffari E 、Quigley HA 、

Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005 ; 140(4):598-606 .

34. Norell SE, Granström PA. Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic. *Br J Ophthalmol*. 1980年2月 ; 64(2):137-41 .
35. O'Donoghue EP, and the UK and Ireland Latanoprost Study Group. A comparison of latanoprost and dorzolamide in patients with glaucoma and ocular hypertension: a 3 month, randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2000 ; 84:579-582 .
36. Parrish RK 、 Palmberg P 、 Sheu WP 、 XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003 ; 135(5):688-703 .
37. Patel SS, Spencer CM. Latanoprost: A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1996 ; 9(5):363-378 .
38. Preferred practice pattern-Primary Open-Angle Glaucoma. American Academy of Ophthalmology . (有限修訂版) . 2005 .
39. Quigley HA: The number of persons with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80:389 .
40. Reardon G, Schwartz GF, Mozaffari E. Patient persistency with pharmacotherapy in the management of glaucoma. *Eur J*

Ophthalmol. 2003 ; 13(増刊4):S44-S52。

41. Regnier 等人 Ocular Effects of Topical 0.03% Latanoprost Solution in Normotensive Feline Eyes. Vet Ophthalmol 2006 ; 9(1):39-43。
42. Rouland JF, Berdeaux G, Lafuma A. The economic burden of glaucoma and ocular hypertension: implications for patient management: a review. Drugs Aging 2005 ; 22(4):315-321。
43. Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren's Syndrome. Cornea. 2004 ; 23(3):249-254。
44. Schwartz GF, Reardon G, Mozaffari E. Persistency with latanoprost or timolol in primary open angle glaucoma suspects. Am J Ophthalmol. 2004 ; 137(増刊1):S13-S16。
45. Shaya FT, Mullins CD, Wong W, Cho J. Discontinuation rates of topical glaucoma medications in a managed care population. Am J Manag Care. 2002 ; 8(増刊10):S271-S277。
46. Silliman NP. Xalatan Ophthalmic Solution 0.005% (50 mg/mL) (Pharmacia) 06/06/1996 Approval: Statistical Review. 1995。
47. Spooner JJ、Bullano MF、Ikeda LI 等人, Rates of discontinuation and change of glaucoma therapy in a managed care setting. Am J Manag Care. 2002 ; 8(増刊10):S262-S270。
48. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000 ; 130(4):429-440。

49. Thomas JV. Primary open angle glaucoma. , Albert DM, Jakobiec FA編輯 , Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia, PA: WB Saunders公司 ; 1994:1342-1345 。
50. Thylefors B, Negrel A-D, Pararajasegaram R, Dadzie KY: Global data on blindness. Bull World Health Org 1995 ; 73:115-121 。
51. Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 54(2):212-220 。
52. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. Br J Ophthalmol. 2000 ; 84(7):710-713 。
53. Whitcup SM等人 , A randomized, double masked, multicenter clinical trial comparing latanoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol 2003 ; 87:57-62 。
54. Winfield AJ等人 , A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. Br J Ophthalmol. 1990年8月 ; 74(8):477-80 。
55. Woodward DF等人 , Pharmacological Characterization of a Novel Antiglaucoma Agent, (AGN 192024). J Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003 ; 305(2):772-785 。
56. Xalatan® (latanoprost ophthalmic solution) 0.005% (50 µg/mL) prescribing information. Division of Pfizer公司 , New York, NY: Pharmacia & Upjohn公司 ; 2007. <http://www.xalatan.com/>

consumer/prescribinginfo.asp。2007年10月1日訪問。

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

上述說明意欲具有闡釋性而非限制性。舉例而言，上述實例(或其一或多個特徵)可彼此組合使用。例如熟習此項技術者在檢閱上述說明後可使用其他實施例。同樣，在上文實施方式中，可將各種特徵聚集在一起以精簡揭示內容。此不應理解為意指所主張之所揭示特徵對任一技術方案而言必不可少。而是，發明性標的物可處於少於特定揭示實施例之所有特徵的狀態。因此，將以下申請專利範圍引入實施方式中，其中各技術方案自身可作為單獨實施例。本發明之範疇應參照隨附申請專利範圍以及歸屬該等技術方案之等效內容之全部範疇來確定。

本發明各組份之濃度、數量、百分比、時間段等或各組份之用途或效應(包括但不限於藥芯、指示IOP降低及治療時間段)在通篇本專利文獻中經常以範圍或基線閾值模式來闡述。以範圍或基線閾值模式來說明僅出於方便簡潔之目的，不應將其視為對本發明範圍之硬性限制。因此，關

於範圍或基線閾值之說明應視為已具體揭示所有可能的子範圍以及在該範圍內或在該基線閾值以上之各數字型數值。舉例而言，藥物或其他藥劑之濃度範圍為3.5微克至135微克之藥芯之說明應視為已具體揭示各子範圍(例如5微克至134微克、6微克至135微克、40微克至100微克、44微克至46微克等)以及在該範圍內之各數字(例如41微克、42微克、43微克、44微克、45微克、46微克、47微克、48微克等)。此含義不論範圍或基線閾值寬度如何皆可適用，且適用於此揭示內容通篇之上下文中。

【圖式簡單說明】

在附圖中，相同編號可用於描述所有若干視圖中之類似組件。附圖大體上以非限制性實例方式闡釋本發明中所論述各實施例。

圖1 繪示經14 μ g拉坦前列素淚點塞輸送系統治療之個體之平均眼內壓；

圖2A 繪示淚點植入物等軸視圖之實例，該植入物構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內；

圖2B 繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖2A之線2B-2B)所繪製的淚點植入物剖視圖之實例；

圖2C 繪示沿平行於植入物縱軸之線繪製的另一淚點植入物剖視圖之實例；

圖3A 繪示淚點植入物等軸視圖之實例，該植入物構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內；

圖3B 繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖3A之線

3B-3B)繪製的淚點植入物剖視圖之實例，且繪示接受植入物之解剖學組織結構之擴張；

圖 4A 繪示淚點植入物等軸視圖之實例，該植入物構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內；

圖 4B 繪示沿平行於植入物縱軸之線(例如沿圖 4A之線 4B-4B)繪製的淚點植入物剖視圖之實例；

圖 5 繪示淚點植入物剖視圖之實例，該植入物構造為可至少部分保留於淚點或淚小管構造內；

圖 6 繪示在三個月之隨訪期間的眼內壓值；

圖 7 繪示在大於三個月之隨訪期間的眼內壓值；

圖 8 繪示在三個月時間內平均眼內壓相對基線之變化($\pm$ SD)；

圖 9 繪示在 CORE 研究中平均 IOP 相對於基線之變化；

圖 10 繪示在 CORE 研究中平均 IOP 相對於基線之變化；

圖 11 繪示在 CORE 研究中在第 12 週 IOP 之降低；

圖 12 繪示與已公開之拉坦前列素及噻嗎洛爾滴眼劑研究(來源：美國拉坦前列素研究小組。Rate of Response to Latanoprost or Timolol in Patients with Ocular Hypertension or Glaucoma. J Glaucoma 2003; 12:466-469)相比，在 CORE 研究中 IOP 之百分比降低。應注意，拉坦前列素及噻嗎洛爾之百分比係來自來源中圖表之估計值；

圖 13 繪示與已公開拉坦前列素、噻嗎洛爾及比馬前列素滴眼劑研究(參考文獻：Rate of Response to

Latanoprost or Timolol in Patients with Ocular Hypertension or Glaucoma. J Glaucoma 2003 ; 12:466-469 ; A Six-month Randomized Clinical Trial Comparing the Intraocular Pressure-lowering efficacy of Bimatoprost and Latanoprost in Patients With Ocular Hypertension or Glaucoma. Am J Ophthalmol 2003 ; 135:55-63)相比，在 CORE 研究中 IOP 之百分比降低。拉坦前列素及噻嗎洛爾之百分比係來自圖表之估計值；

圖 14 繪示與已公開拉坦前列素及噻嗎洛爾滴眼劑研究相比，在 CORE 研究中 IOP 之絕對降低。來源：美國拉坦前列素研究小組。Rate of Response to Latanoprost or Timolol in Patients with Ocular Hypertension or Glaucoma. J Glaucoma 2003; 12:466-469。應注意：拉坦前列素及噻嗎洛爾之百分比係來自來源中圖表之估計值；

圖 15 繪示與已公開拉坦前列素及噻嗎洛爾滴眼劑研究相比，在 CORE 研究中達到目標 IOP 之患者百分比。來源：美國拉坦前列素研究小組。Rate of Response to Latanoprost or Timolol in Patients with Ocular Hypertension or Glaucoma. J Glaucoma 2003; 12:466-469。應注意：拉坦前列素及噻嗎洛爾之百分比係來自來源中圖表之估計值；

圖 16 繪示 CORE 研究中之眼部不良事件(AE) ；

圖 17 繪示與拉坦前列素滴眼劑研究相比，CORE 研究中

之眼部不良事件。*適利達(Xalatan)眼用溶液 0.005% (50 mg/mL) (Pharmacia) 06/05/1996批准：Medical Officers Review，第93、98-100頁。由FOI Services提供。**A Six-month Randomized Clinical Trial Comparing the Intraocular Pressure-lowering efficacy of Bimatoprost and Latanoprost in Patients with Ocular Hypertension or Glaucoma. Am J Ophthalmol 2003；135:55-63。*其他不良事件包括睫毛生長。***在198名患者中(適利達眼用溶液0.005% (50 mg/mL) (Pharmacia) 06/05/1996批准：Medical Officers Review，第98頁)；及

- 圖18 繪示與拉坦前列素、曲伏前列素、噻嗎洛爾及比馬前列素之滴眼劑研究相比，CORE研究中之眼部不良事件。
- (1) Travoprost Compared With Latanoprost and Timolol in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Am J Ophthalmol 2001；132:472-484。*其他AE包括眼部疼痛、白內障、乾眼、眼瞼炎、視力模糊。
 - (2) A Six-month Randomized Clinical Trial Comparing the Intraocular Pressure-lowering efficacy of Bimatoprost and Latanoprost in Patients With Ocular Hypertension or Glaucoma. Am J Ophthalmol 2003；135:55-63。*其他AE包括睫毛生長。
 - (3) One-Year, Randomized Study Comparing Bimatoprost

and Timolol in Glaucoma and Ocular Hypertension. Arch Ophthalmol V120, 2002年10月, 1286-1293。*其他AE包括睫毛生長、眼睛乾澀、眼痛。亦包括比馬前列素BID群(較高AE發病率)。

【主要元件符號說明】

200	淚點植入物
202	植入體
204	近端部分
206	遠端部分
208	固持結構
210	第一房
212	第二房
214	藥芯
216	固持元件
218	植入體中隔
220	流體可滲透開孔
222	可滲透或親水帽構件
224	流體可滲透或親水植入體部分
226	突出部
228	洗出埠
250	水凝膠固持元件
252	包裹體
254	基質
256	鞘體

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

400	淚點植入物
402	植入體
404	第一部分
406	第二部分
412	基底構件
414	可膨脹固持構件
416	腔
418	近端
420	第一藥物供給源
422	突出部
450	中間構件
452	治療藥劑包裹體
454	基質
456	鞘體
458	暴露表面
500	淚點植入物
502	植入體
518	近端
520	藥物供給源
522	突出部

七、申請專利範圍：

1. 一種拉坦前列素在製造降低具有21至30 mmHg基線眼內壓的患者之眼中眼內壓之藥物之用途，其中該藥物係淚點植入物，其中該淚點植入物包含以植入物近端界定之第一軸及以植入物遠端界定之第二軸，且該第一軸及該第二軸之間具有至少一個約45度至135度之角交叉，該淚點植入物包含具有拉坦前列素於其中之持續釋放局部調配物，其中該持續釋放局部調配物能向該眼連續釋放拉坦前列素至少超過7天，且其中該患者之眼內壓自該基線降低至少10%。
2. 如請求項1之用途，其中該眼內壓降低量選自由以下組成之群：自該基線降低至少15%、自該基線降低至少20%、及自該基線降低至少25%。
3. 如請求項1之用途，其中該拉坦前列素釋放一段選自由以下組成之群之時間：至少約30天、至少約60天、及至少約90天。
4. 如請求項1之用途，其中該調配物浸漬於該淚點植入物內，使得該植入物之至少一個表面塗佈該調配物。
5. 如請求項1之用途，其中該調配物含於配置於該淚點植入物之持續釋放核心中。
6. 如請求項1之用途，其中該淚點植入物含有約44微克之量之拉坦前列素。
7. 如請求項1之用途，其中該淚點植入物可插入該患者兩眼中各眼之一淚點中。

8. 如請求項1之用途，其中該調配物係約每90天可投與一次，且其中該拉坦前列素連續釋放至眼中一段選自由以下組成之群之時間：約180天、約270天、約360天、約450天、約540天、約630天、約720天、約810天及約900天。
9. 如請求項1之用途，其中介於約25 ng/天至約250 ng/天之間該拉坦前列素被釋放。
10. 如請求項1之用途，其中維持該眼內壓降低一段選自由以下組成之群之連續時間：長達約7天、長達約14天、長達約21天、長達約28天、長達約56天、長達約84天、及長達約105天。
11. 如請求項1之用途，其中該眼內壓係與高眼壓有關。
12. 如請求項1之用途，其中該眼內壓係與青光眼有關。
13. 如請求項5之用途，其中該植入物或該持續釋放核心中至少一者至少部分塗佈非滲透性塗料。
14. 如請求項13之用途，其中該非滲透性塗料包含聚醯亞胺。

八、圖式：

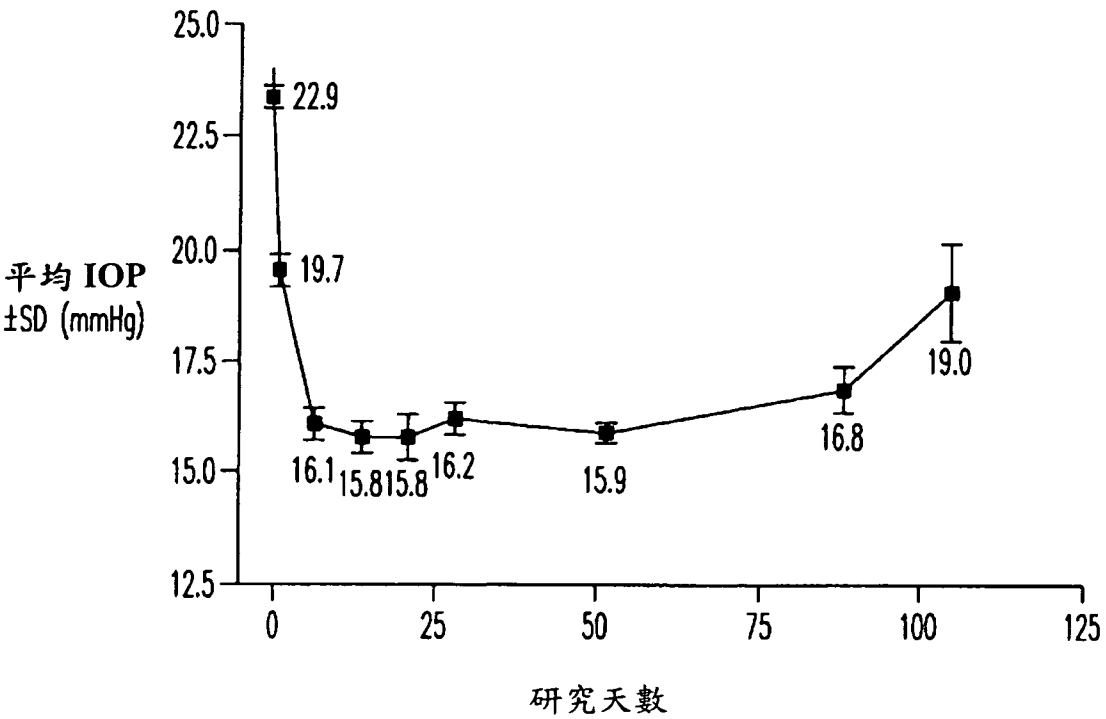


圖 1

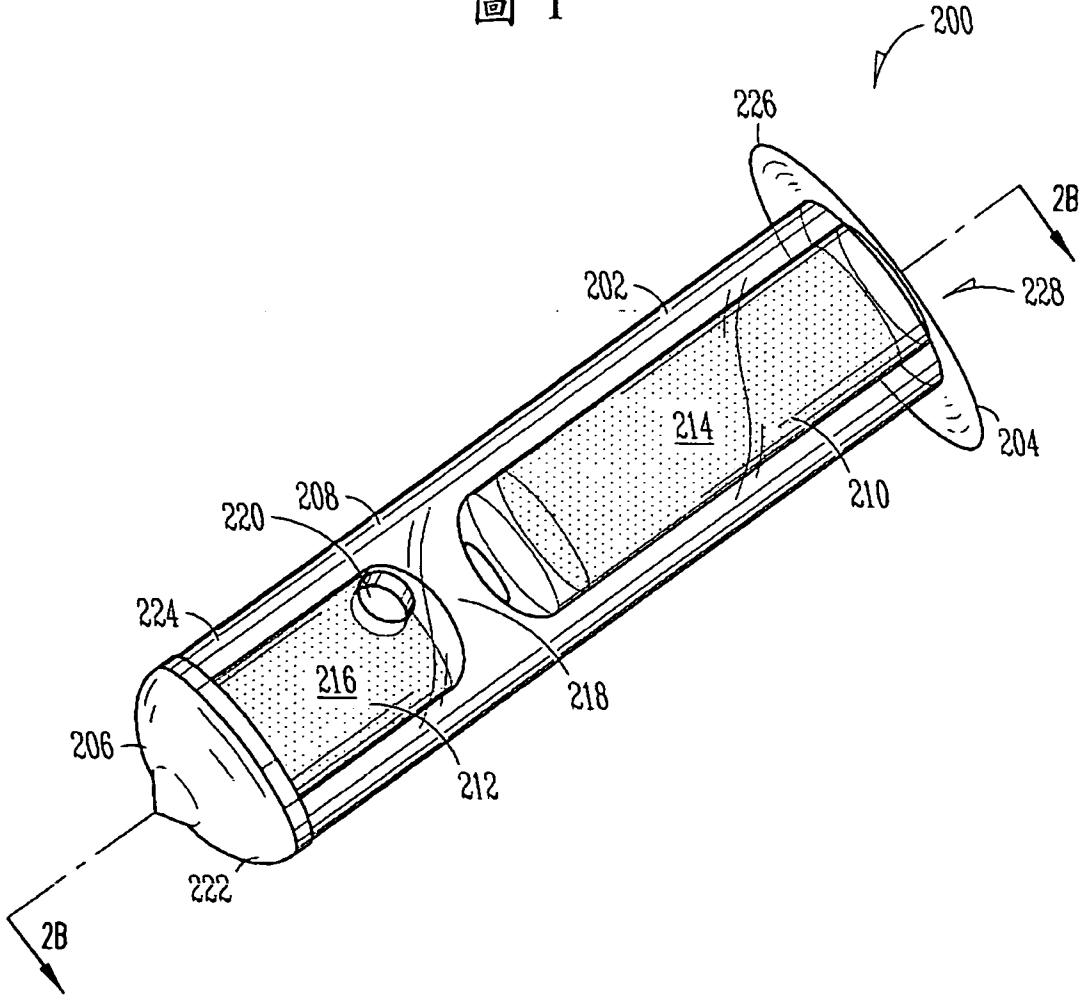


圖 2A

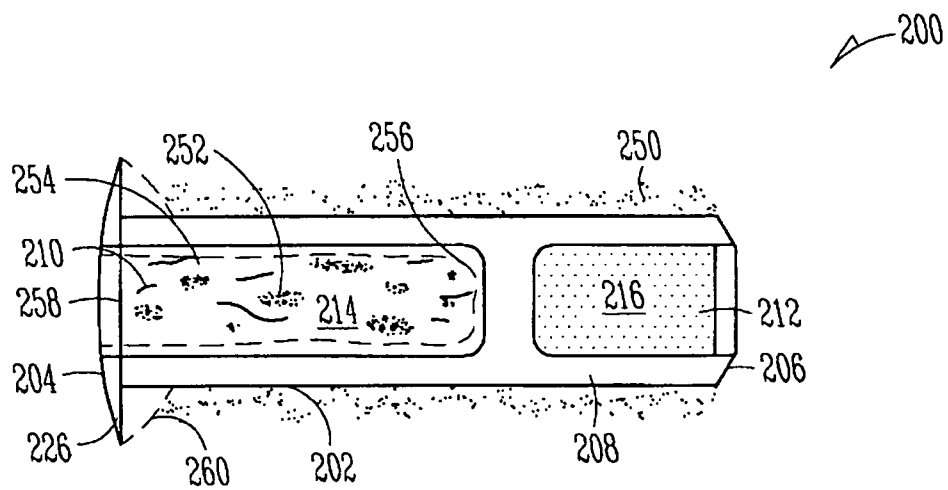


圖 2B

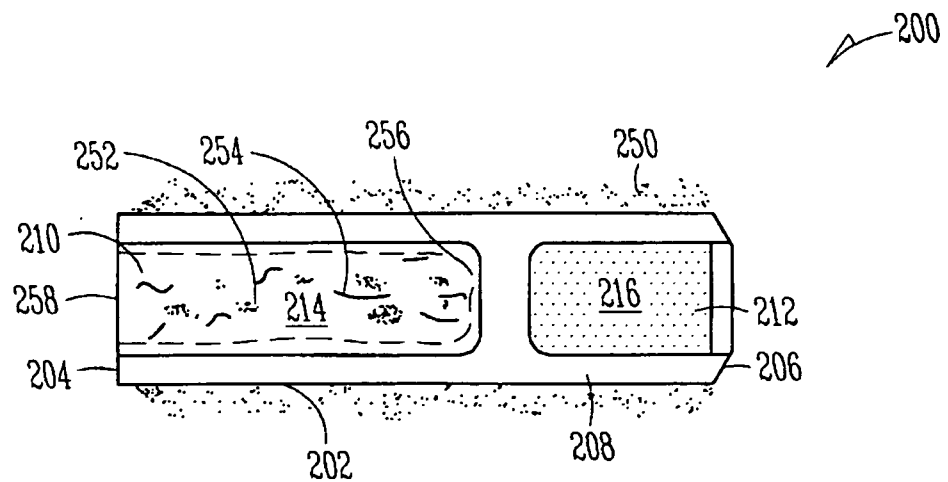


圖 2C

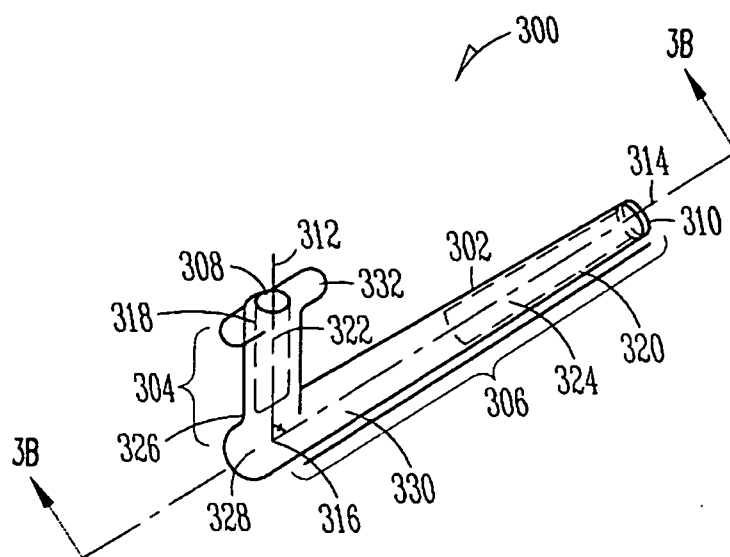


圖 3A

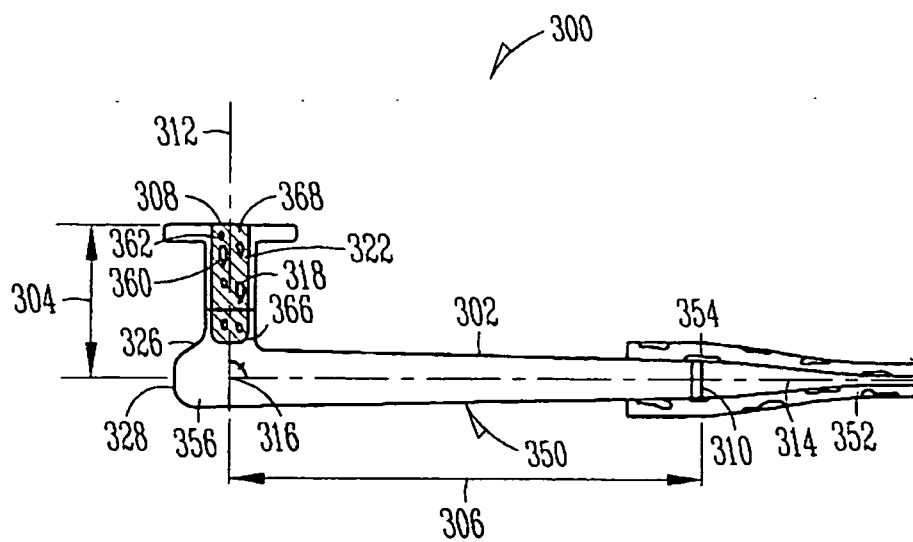


圖 3B

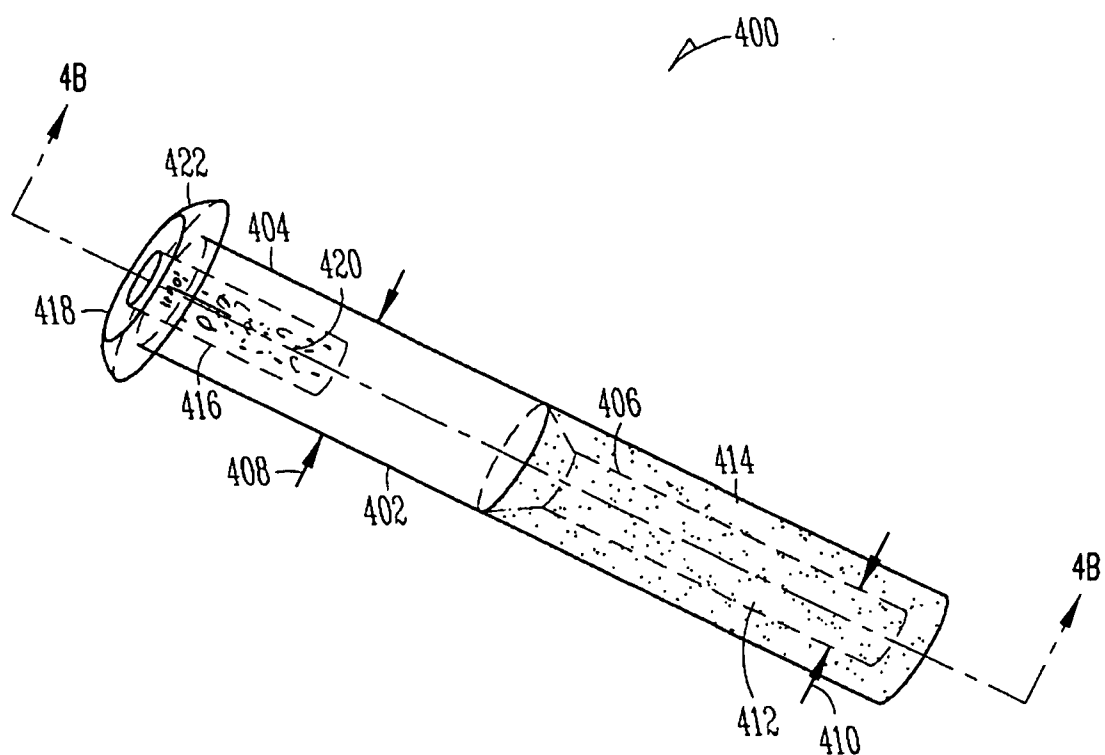


圖 4A

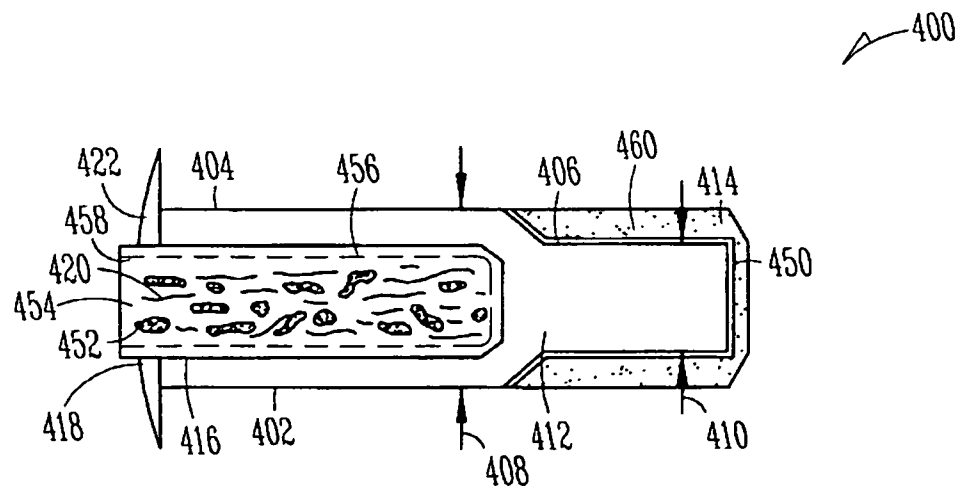


圖 4B

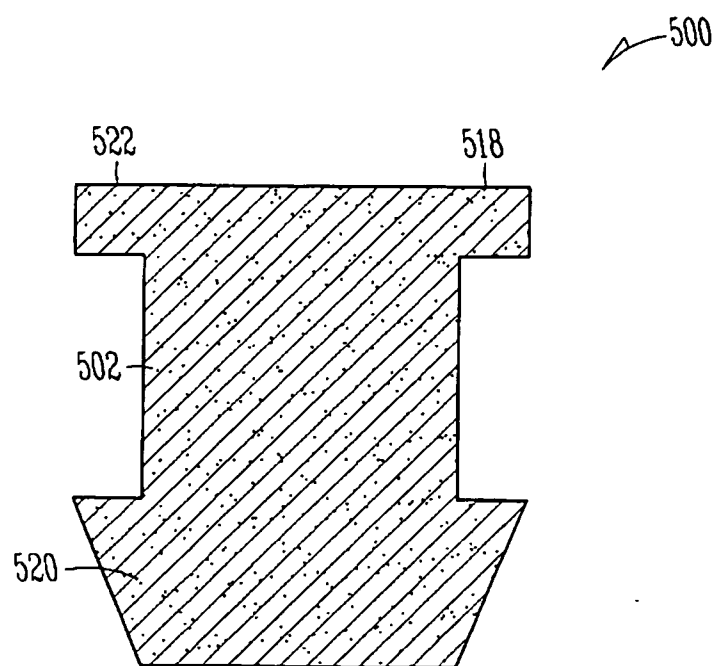


圖 5

IOP 數據相對於時間之變化

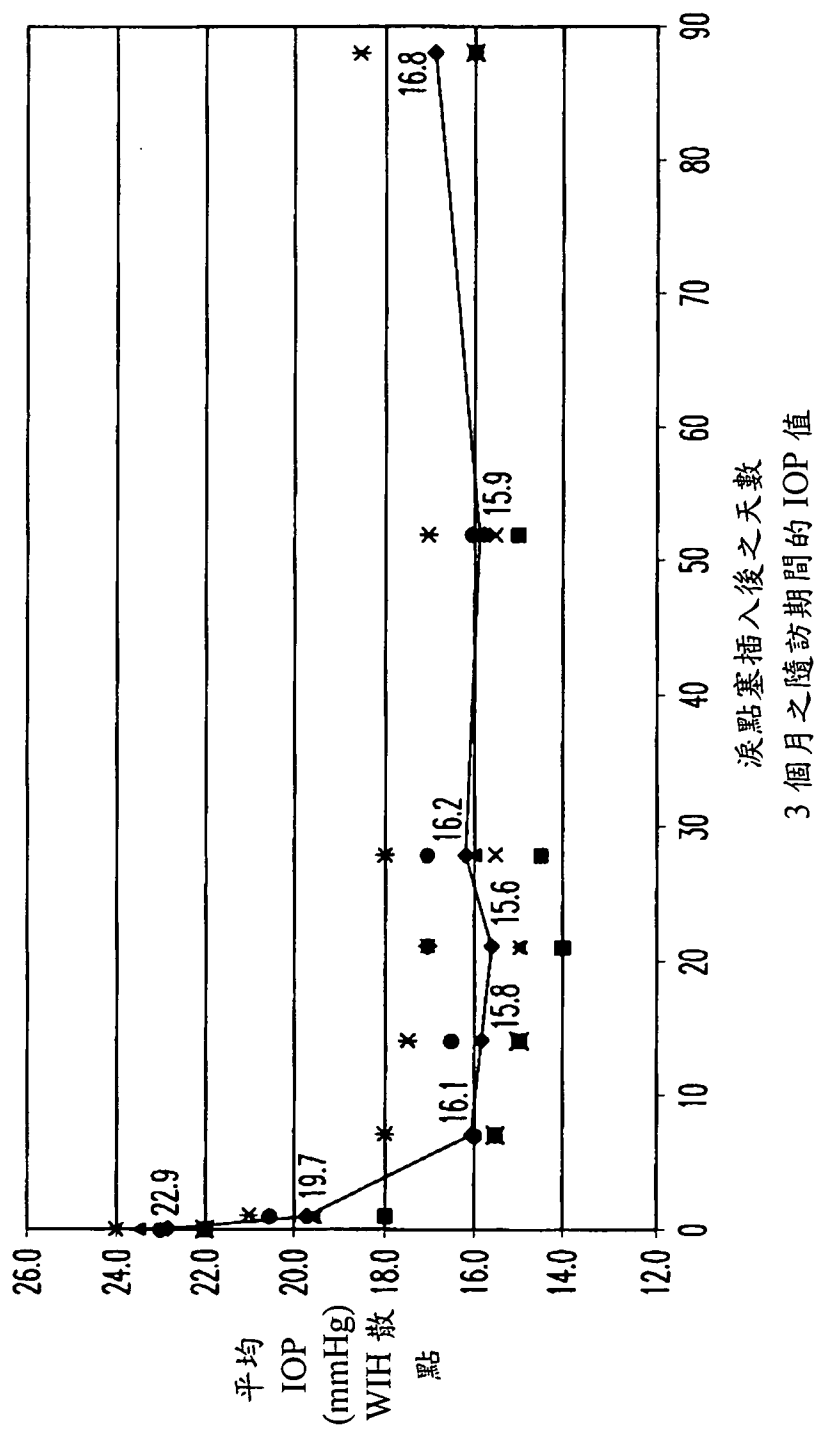
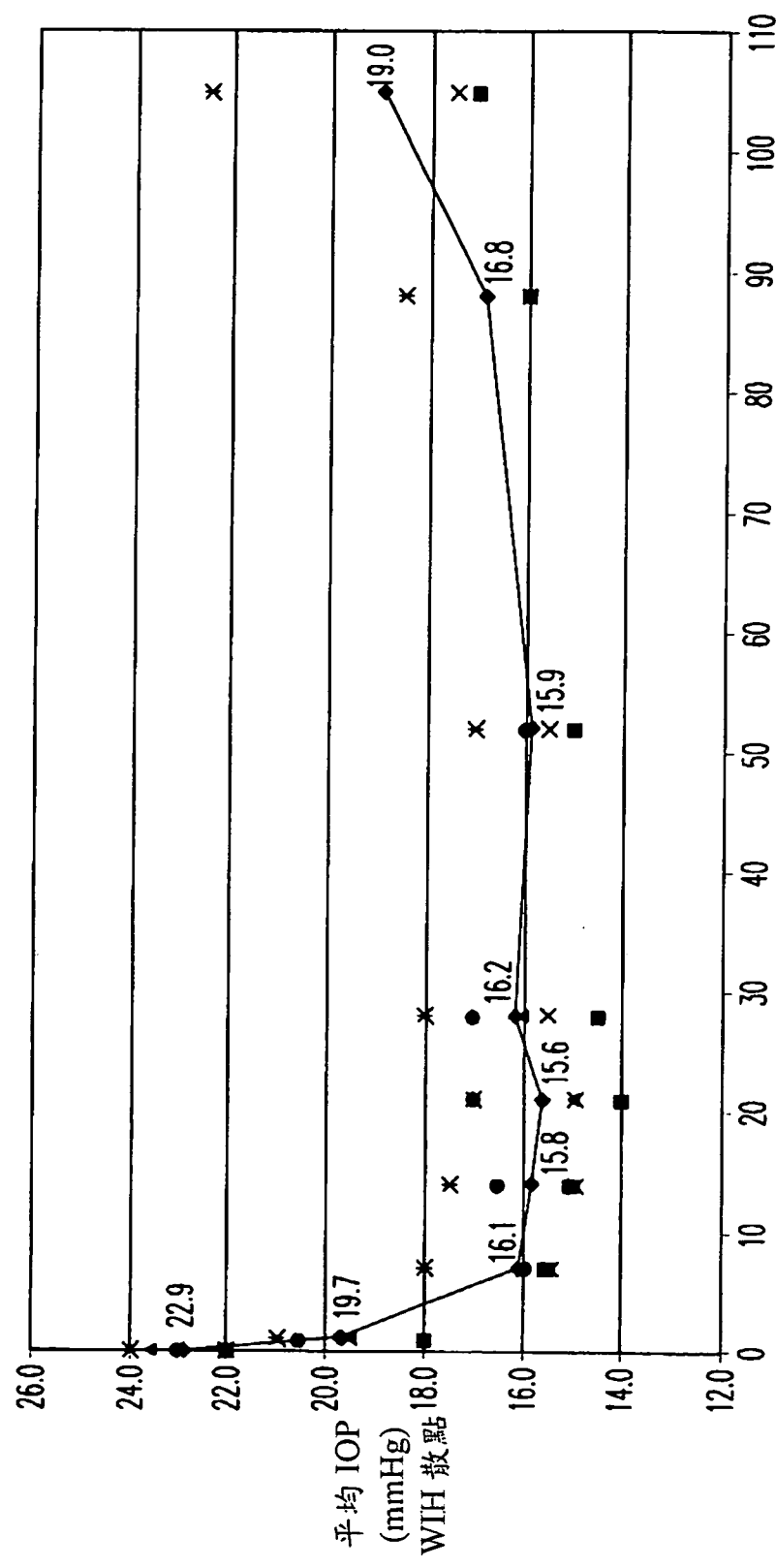


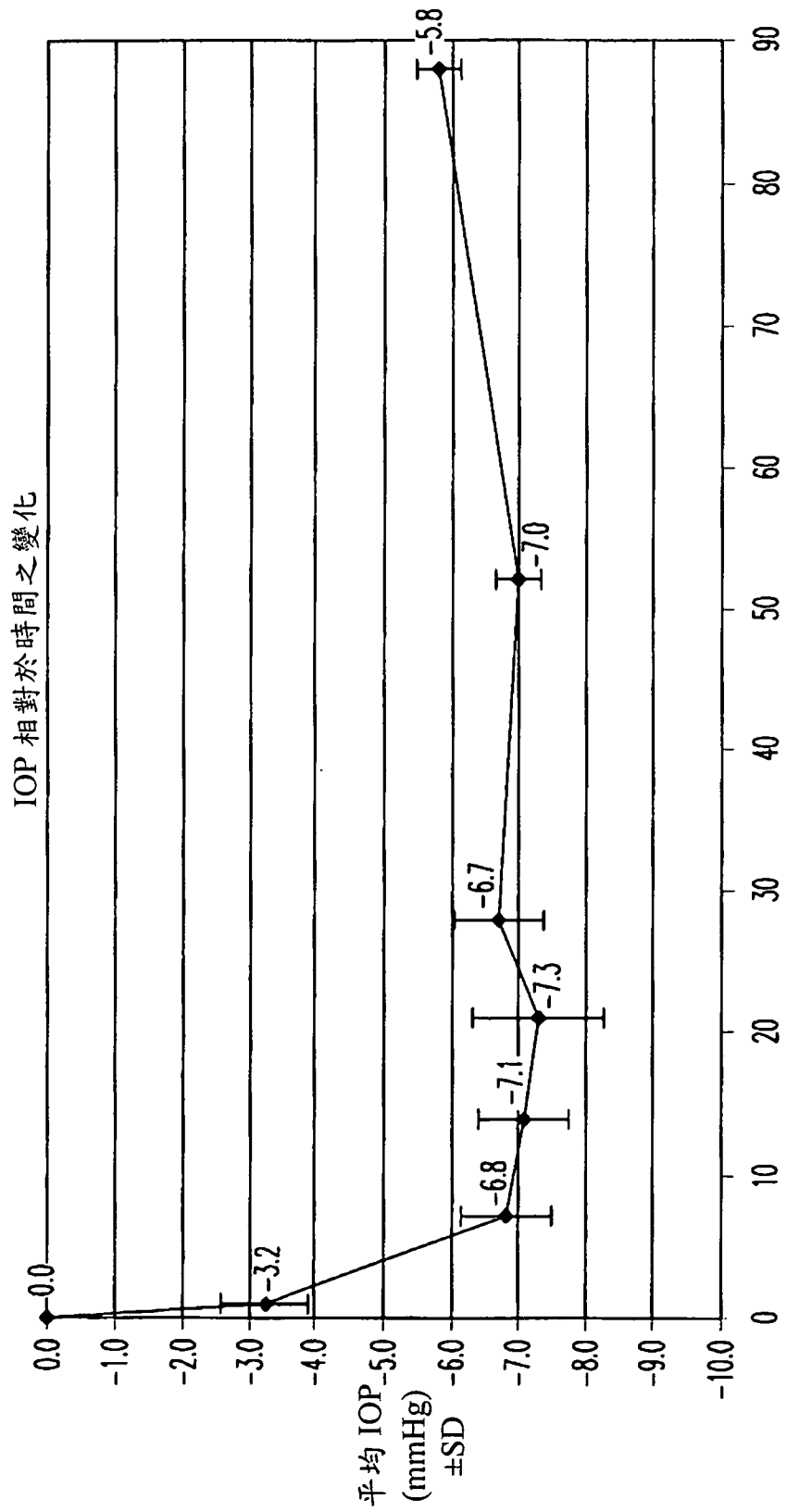
圖 6

IOP 數據相對於時間之變化



淚點塞插入後之天數
大於 3 個月之隨訪期間的 IOP 值

圖 7



淚點塞插入後之天數
3 個月期間相對於基線之 IOP 變化(±SD)

圖 8

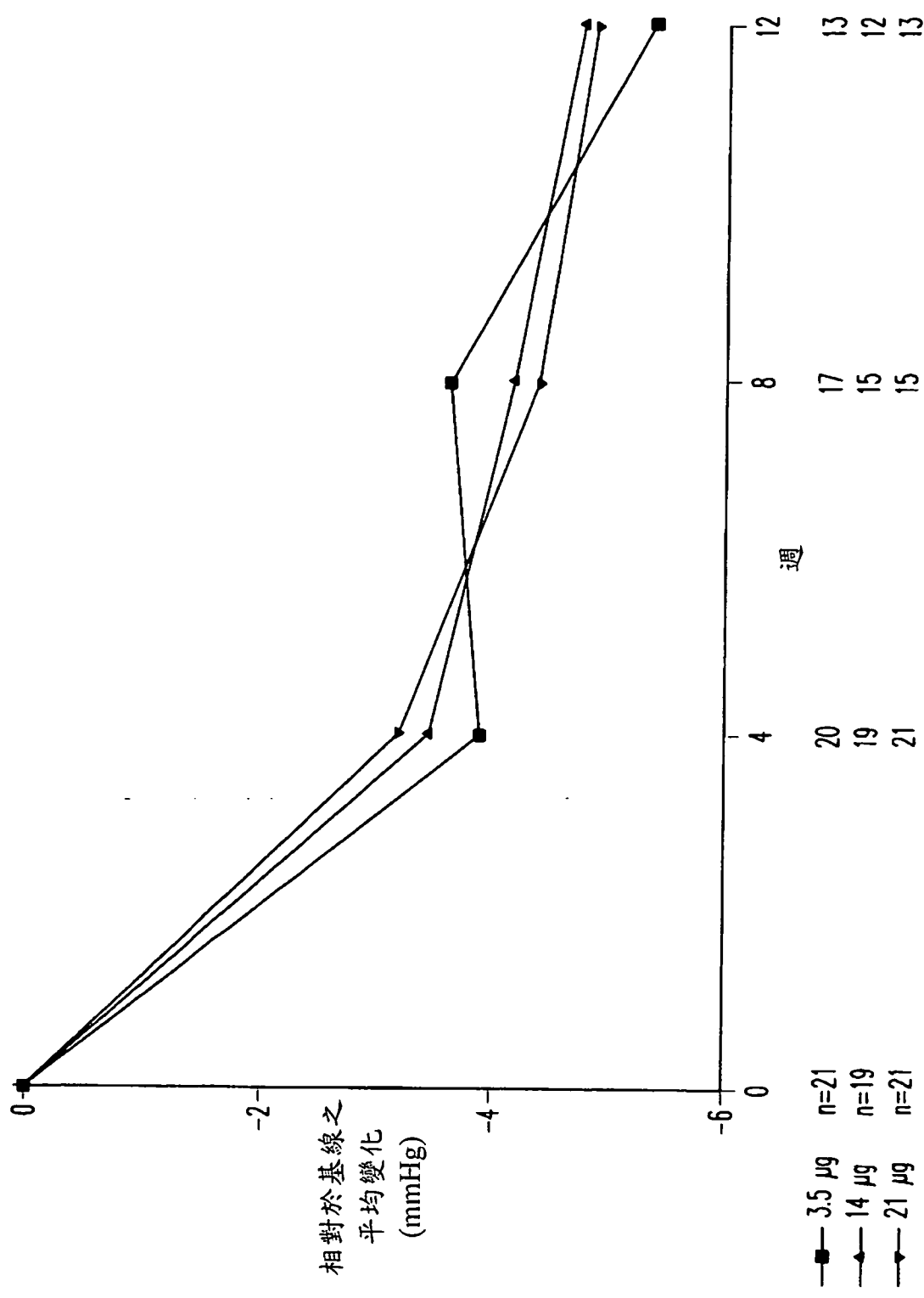


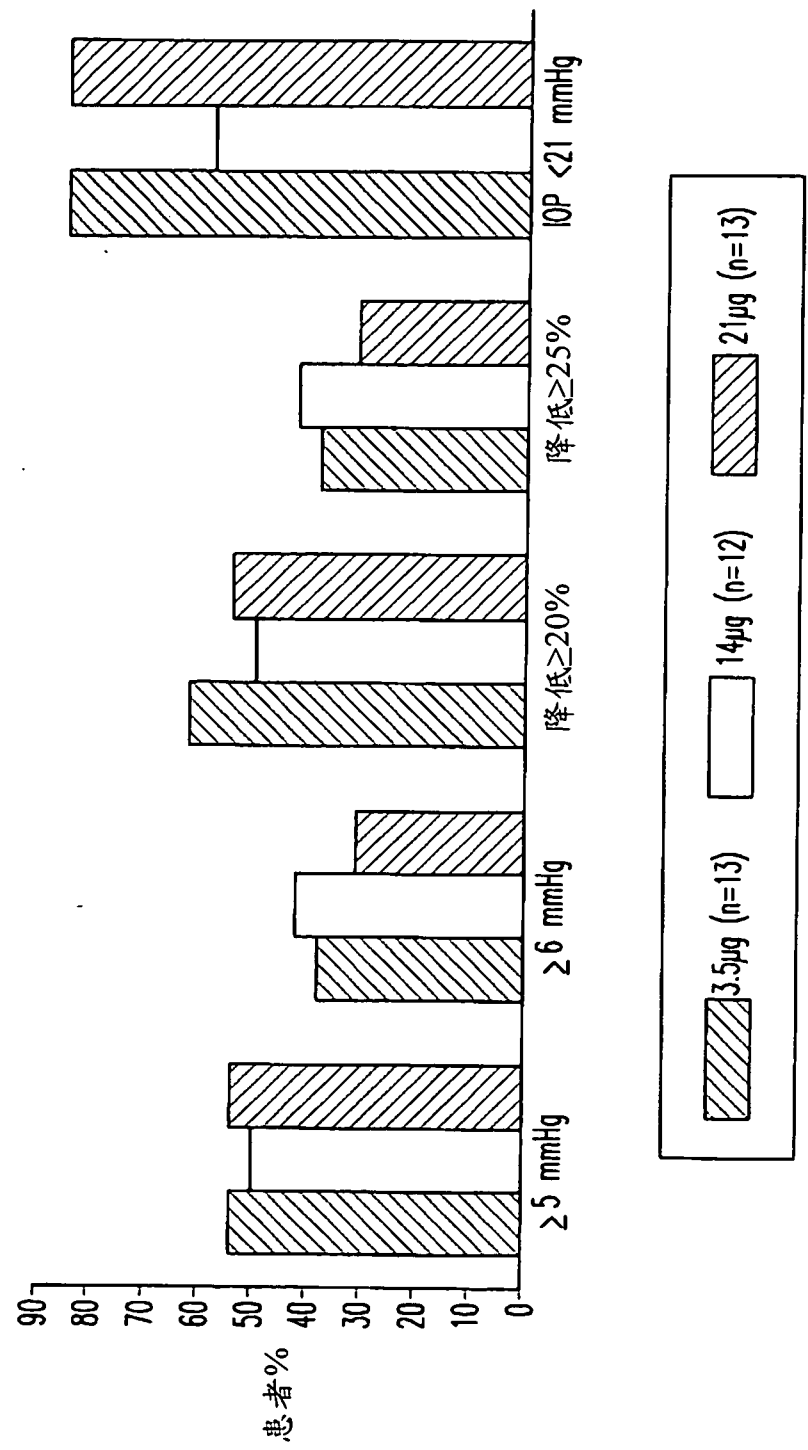
圖 9

	3.5 µg	14 µg	21 µg
第 4 週	N=20 -3.9± 2.7	N=19 -3.4± 3.1	N=21 -3.2± 3.3
第 8 週	N=17 -3.6± 2.4	N=15 -4.2± 3.7	N=15 -4.4± 2.4
第 12 週	N=13 -5.4± 2.7	N=12 -4.8± 3.2	N=13 -4.9± 2.1

所有相對於基線之平均 IOP 變化皆具有統計顯著性(P<.001)
相對於基線之 CORE 平均 IOP 變化

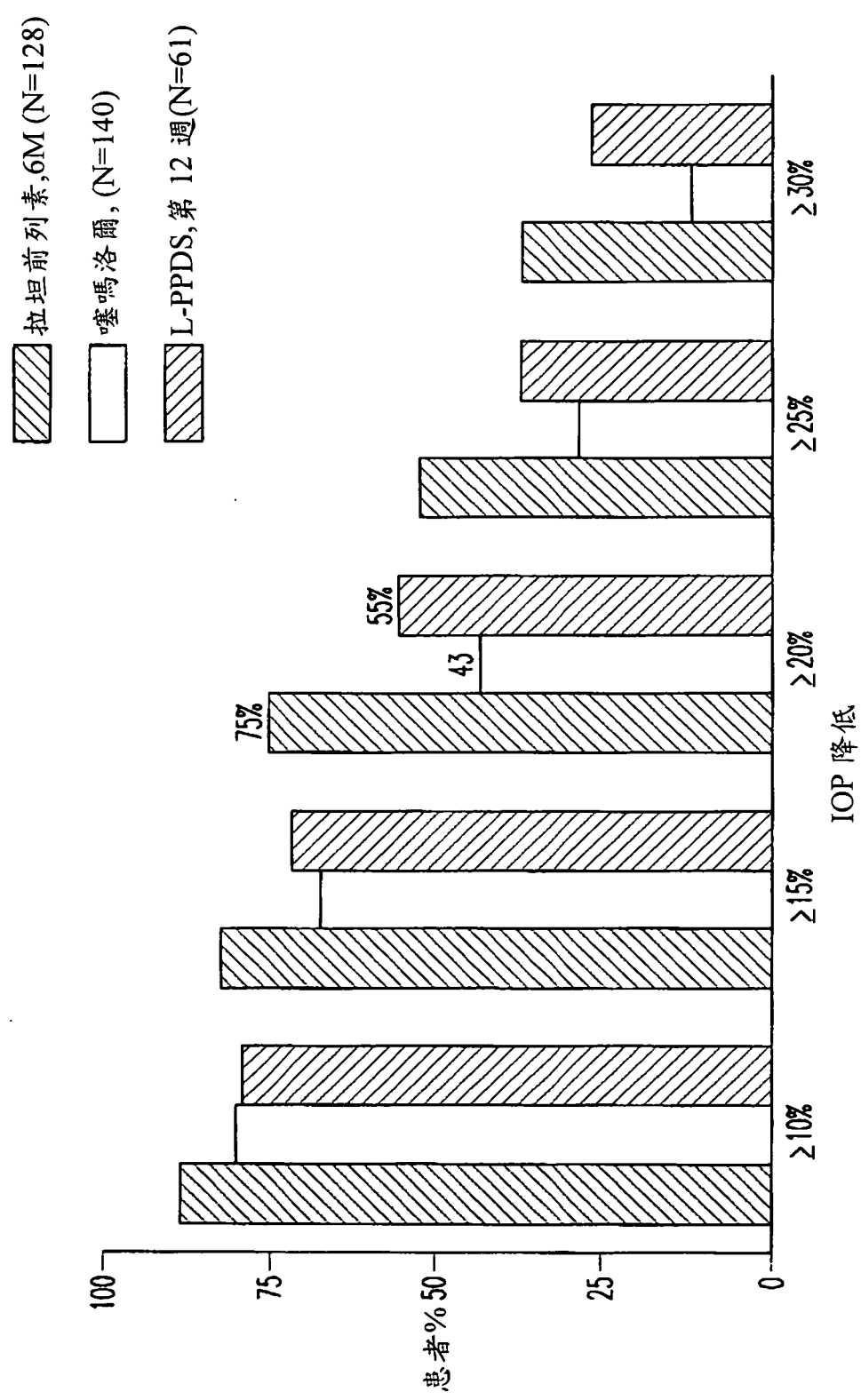
圖 10

在第 12 週相對於基線之降低



在第 12 週之 CORE IOP 分析

圖 11



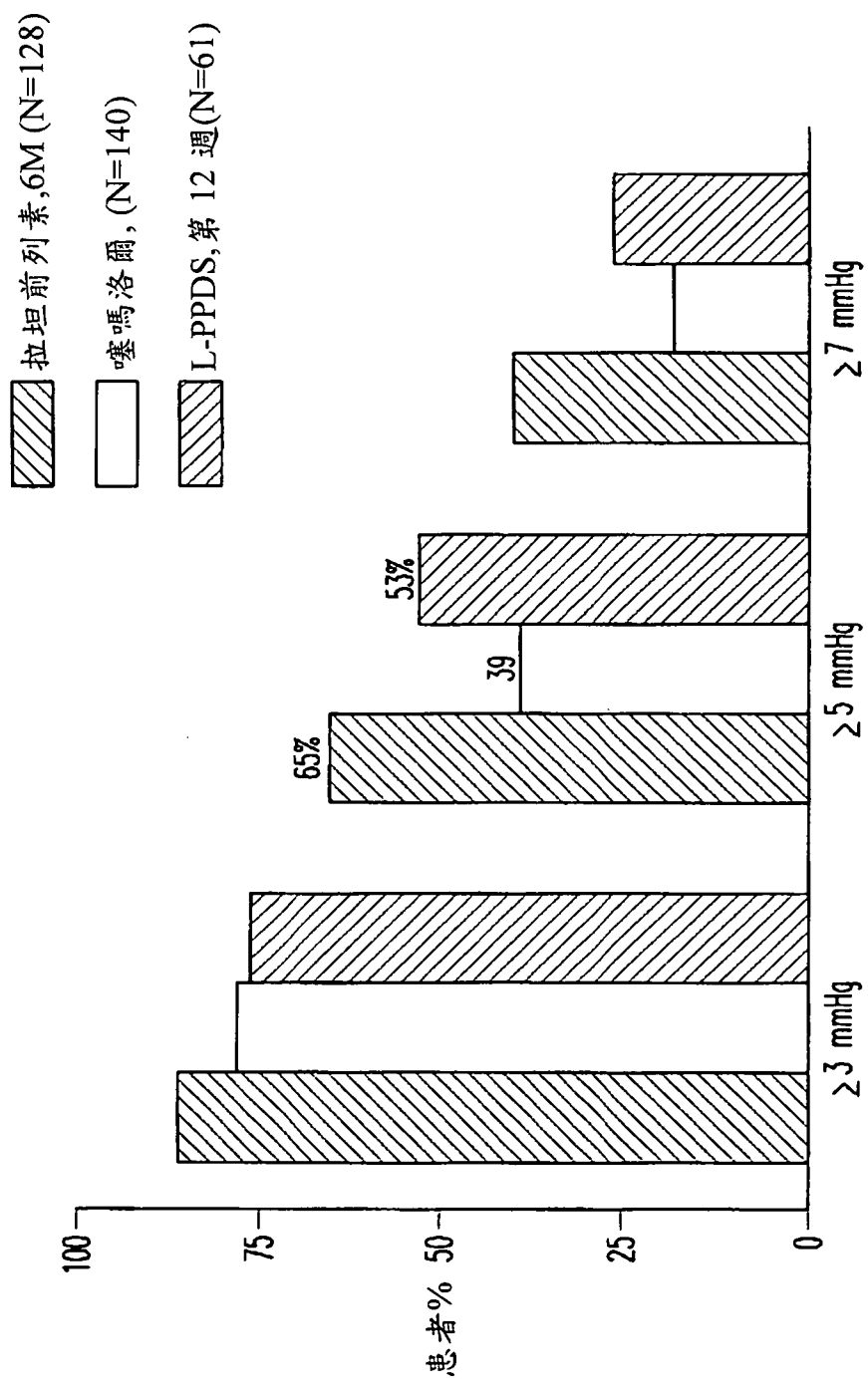
IOP 降低百分比: 藥芯對拉坦前列素滴眼研究

圖 12

IOP 降低	拉坦前列素 (8 AM/平均值， 白天)	噻嗎洛爾 (平均值，白天)	比馬前列素 (8AM)	核心 (9AM)
≥15%	72-82%	67%	89%	71%
≥20%	62-75%	43%	79%	55%
≥25%	52%	28%	--	37%

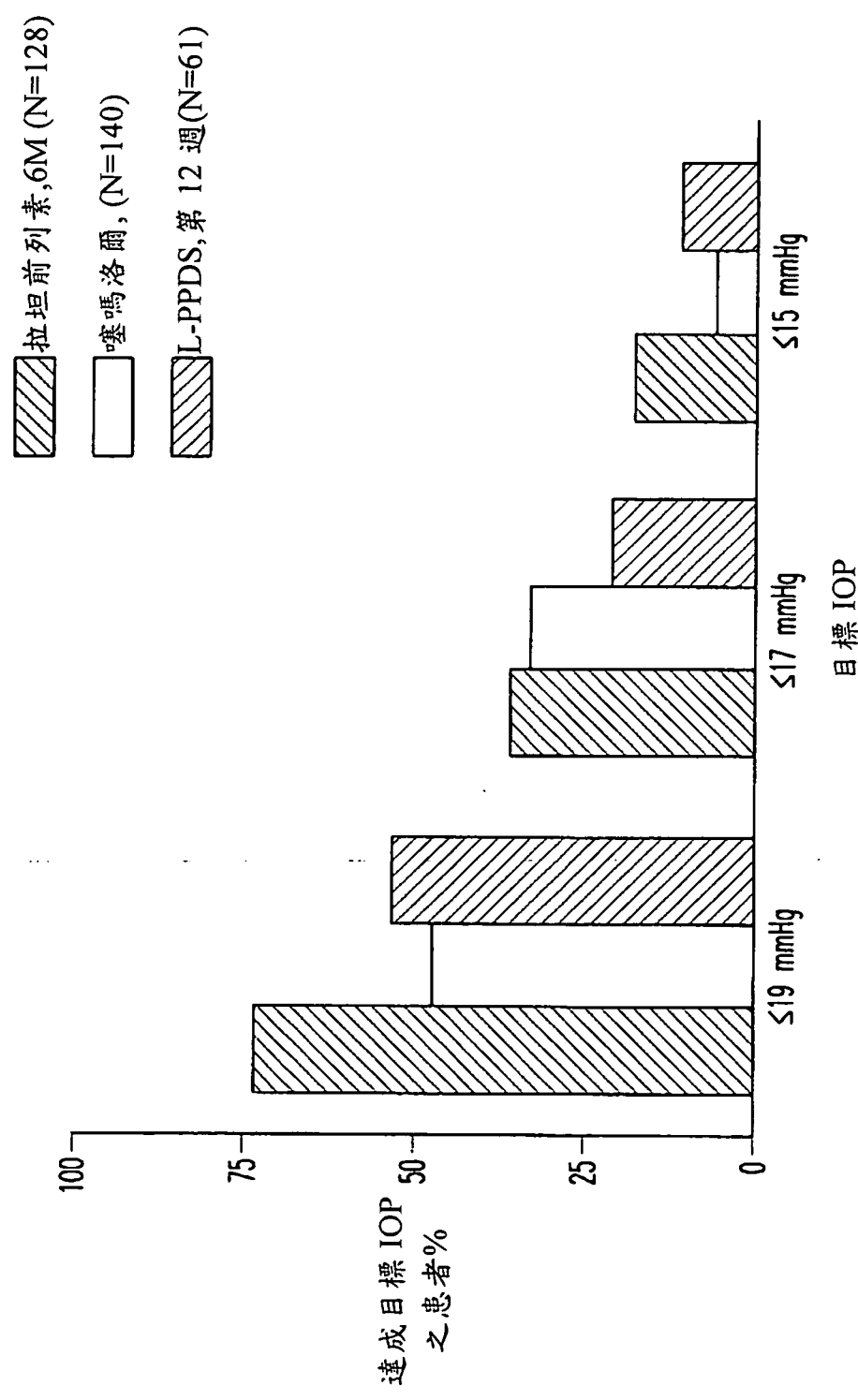
IOP 降低百分比:藥芯對拉坦前列素滴眼研究

圖 13



IOP 降低絕對值
IOP 降低絕對值：藥芯對拉坦前列素滴眼研究

圖 14



目標 IOP：藥芯對拉坦前列素滴眼研究

圖 15

眼部不良事件	患者之 N (%)			
	3.5 µg (N=21)	14 µg (N=19)	21 µg (N=21)	所有劑量 (N=61)
流淚增加	2 (9.5)	4 (21.1)	3 (14.3)	9 (14.8)
眼部不適	2 (9.5)	3 (15.8)	1 (4.8)	6 (9.8)
結膜充血	1 (4.8)	0	1 (4.8)	2 (3.3)
器件遷移	0	1 (5.3)	1 (4.8)	2 (3.3)
異物感	1 (4.8)	1 (5.3)	0	2 (3.3)
肉芽腫	0	2 (10.5)	0	2 (3.3)
眼部搔癢	0	1 (5.3)	0	1 (1.6)
眼瞼邊緣結痂	0	0	1 (4.8)	1 (1.6)
眼充血	1 (4.8)	0	0	1 (1.6)
點狀角膜炎	0	1 (5.3)	0	1 (1.6)

藥芯：所有眼部不良事件

圖 16

眼部不良事件	患者%		
	藥芯 (3個月之隨訪) (N=61)	拉坦前列素滴眼研究 (6個月之隨訪)	
		適利達(Xalatan 樞紐性試驗)* (N=460)	noecker 等** (N=136)
結膜充血	3.3	8.0	20.6
異物感	3.3	13.3	-
點狀角膜炎	1.6	7.1***	-
燒灼感	0	7.4	5.9
刺痛感	0	9.3	-
不適	9.8	1.3	-
流淚增加	14.8	4.1	-
癢	1.6	7.6	2.9
視力模糊/視力異常	0	7.6	-
色素沉著增加	0	7.2	-

眼部主要不良事件：藥芯對拉坦前列素滴眼研究

圖 17

眼部 AE	藥芯 (N=61)	曲伏前列素 0.0015% (N=205) (1)	曲伏前列素 0.004% (N=200) (1)	噻嗎洛爾 (N=200) (1)	噻嗎洛爾 (N=241) (3)	拉坦前列素 (N=196) (1)	拉坦前列素 (N=136) (2)	比馬前列素 (N=133) (2)	比馬前列素 QD (N=474) (3)
結膜充血	2 (3.3)				32 (13.3)		28 (20.6)	59 (44.4)	212 (44.7)
眼部瘙癢	1 (1.6)	8 (3.9)	15 (7.5)	4 (2.0)	8 (3.3)	12 (6.1)	4 (2.9)	13 (9.8)	69 (14.6)
眼瞼邊緣結痂	1 (1.6)								
異物感	2 (3.3)	2 (2.4)	14 (7.0)	2 (1.0)	5 (2.1)	6 (3.1)			26 (5.5)
流淚增加	9 (14.8)								
眼部燒灼感	0				25 (10.4)		8 (5.9)	7 (5.3)	33 (7.0)
眼部不適	6 (9.8)	11 (5.4)	15 (7.5)	15 (7.5)		5 (2.6)			
眼充血	1 (1.6)	78 (38.0)	99 (49.5)	28 (14.0)		54 (27.6)			
點狀角膜炎	1 (1.6)	5 (2.4)	7 (3.5)	5 (2.5)		4 (2.0)			
VA 降低	0	12 (5.9)	17 (8.5)	19 (9.5)	11 (4.6) vd	9 (4.6)			24 (5.1) vd

使用藥芯之眼部 AE 與使用滴眼對比

圖 18