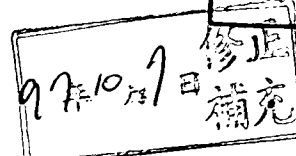


發明專利說明書



(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：96142199

※申請日期：96.11.8

※IPC 分類：

A61K 9/02
A61K 47/30
A61K 47/14
A61K 47/10
A61P 27/00

一、發明名稱：(中文/英文)

包含水不溶性聚合基質之淚點栓塞物

PUNCTAL PLUG COMPRISING A WATER-INSOLUBLE POLYMERIC MATRIX

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

愛爾康研究有限公司 / ALCON RESEARCH, LTD.

代表人：(中文/英文)

小巴斯特拉納 雅曼多 / PASTRANA, JR., ARMANDO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德州福特渥斯·南自由道 6201 號

6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 艾斯發瑞恩 巴哈姆 / ASGHARIAN, BAHRAM

2. 邱漢 瑪蘇德 A. / CHOWHAN, MASOOD A.

國籍：(中文/英文)

1.~2. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/11/09、 60/857,833

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

揭示一種包含生物可分解聚酯聚合物或脂肪酸化聚酯聚合物之水不可溶聚合物基質的醫藥組成物，或該二種聚合物的混合物，其中該聚合物基質具有低於60°C的熔點，以及其中該組成物在室溫下為液態或糊狀及被配製成可阻塞生物體之淚管並且符合該管狀或淚管的形狀。

六、英文發明摘要：

Disclosed is a pharmaceutical composition comprising a water insoluble polymer matrix that comprises a bioerodable polyester polymer or a fatty acid based polyester polymer, or a mixture of both polymers, wherein the polymer matrix has a melting point of less than 60°C, and wherein the composition is liquid or paste at room temperature and is formulated to occlude a punctal channel in a subject and conforms to the shape of the canalicular or punctal channel.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

12...下淚點

14...淚小管

16...上淚點

18...上淚小管

19...壺腹

21...壺腹

22...鼻淚管

30、32...組成物

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明通常係關於可植入式眼用組成物的領域。更明確而言，其係關於用於治療眼疾或症狀的液態可植入式組成物。在較佳的態樣中，該被治療的眼疾或症狀為乾燥性角膜結膜炎(即，乾眼症或乾眼症候群)。

【先前技術】

發明背景

淚膜係作為保護眼睛表面的一種複雜構造。該淚膜包括三基本層：外脂質層、內黏液層和介於脂質和黏液層之間的含水層。各層具有其特殊的功能。脂質層為避免淚液從眼睛表面被蒸發。含水層係供應氧氣至角膜及含有保持眼睛健康的重要附加化學成分。黏液層提供脂質層和含水層之間的相互作用及避免淚液在角膜上形成“串珠”。

美國每年發生約7,500,000件中度或重度乾眼症的案例。另外約5,000,000人由於淚液分泌量不足而無法配戴隱形眼鏡。“乾眼症”係因角膜的潤滑不足而導致正常淚膜的失調。此疾病包括各種的徵候及症狀如從輕微、間斷性灼熱感及/或異物感的搔癢至嚴重缺乏含水層分泌物而伴隨角膜和結膜性疾病(乾燥性角膜結膜炎(KCS))。

乾眼症具有各種特殊的成因和致因包括乾燥環境、環境空氣污染物、全身性藥物治療、自體免疫性疾病、藥物毒性、激素缺乏或改變，及配戴隱形眼鏡。然而，大部分

乾眼症的案例與兩種基本成因有關。第一，引導淚腺的淚管因阻塞或功能異常而無法分泌足量淚液至眼睛。鑑於此原因，而產生人工淚液的產品如德州Fort Worth市Alcon™實驗室所販售的TEARS NATURALE™和BION™ TEARS。

- 5 第二，淚腺和淚管可輸送足量的淚液至眼睛，但是由於眼睛的淚液流失過速而造成乾眼的狀態。鑑於此可利用封閉淚小管的各種方法和儀器。

最初，利用縫合或雷射燒灼法封閉淚小管。此類方法雖然產生可接受的結果，但是除非施予重構手術否則無法
10 恢復原狀。由於有時無法判斷乾眼症是否導因於淚液過度流失或分泌量過低，而使病人被施予不必要的手術。此外，此類方法可能造成淚溢症，病人眼淚持續形成於眼睛、積聚而流出的一種症狀。

預形成膠原蛋白栓塞物以插入淚管或淚小管內的一種
15 可逆性封閉手術。膠原蛋白被插入淚管時具有水溶性而在7至14天後被溶解。因此膠原蛋白栓塞物可作為進行永久性淚管封閉手術之前的有效測試程序。

用於插入淚管或淚小管內的預成形水不溶性栓塞物已被揭示於各種的美國專利案中。例如授予Freeman的美國專利案3,949,750中述及此類具有延伸於淚點(punctum)外之頭部及延伸入淚點及/或淚小管內之鉤部的栓塞物。此類外露於眼角的栓塞物有時會造成不適感並且容易脫落。此外，此類栓塞物不易被插入並且其大小和形狀在插入時偶而會造成組織的損傷。此類栓塞物若從淚點伸出過長時會造成

鞏膜的刺激。再者，此類栓塞物由於使淚點過度擴張而造成組織的損傷。

5 授予Freeman的美國專利案5,283,063述及一種由水凝膠材料製成的類似栓塞物，其在鉤部具有使淚管液進入鉤端及水合栓塞物至膨脹之相對彈性狀態的水合孔。授予Herrick的美國專利5,723,005和5,171,270述及具有可伸縮擴口段以改善淚管內之封閉及錨定的水不可溶淚點栓塞物。一些此類的栓塞物亦具有延伸至淚點外側以進一步錨定栓塞物及避免下移入淚管的固定部分。

10 授予Schmitt的美國專利5,469,867述及一種藉由注射加熱、可流動聚合物或特殊組成物之聚合物複合材料通過淚點進入淚管內以封閉淚管及其他哺乳動物通道或管道的方法。該特殊聚合物及聚合物複合材料為非免疫原性、生物可相容材料，其在體溫下呈固態及/或不流動狀態及加熱至
15 稍高於體溫時則呈流動狀態。僅藉由數攝氏溫度的變化可將該聚合物及聚合物複合材料從可流動狀態轉變成不可流動狀態。注入之後，該聚合物或聚合物聚合材料被冷卻及固化而形成與淚管形狀完全一致的栓塞物。然而，經加熱聚合物及加熱輸送裝置在插入過程中可能造成灼傷而破壞
20 纖細的組織構造。另一重點為聚合物的熔解溫度。若其熔解溫度較高於病人的體溫時可能造成纖細組織的熱灼傷。再者，若熔解溫度低於45°C時，可能發生非預期的軟化，例如當病人呈發燒狀態或靠近火爐旁時。此將造成材料從淚管系統流失的結果。

【發明內容】

發明概要

本發明藉由配製成被用於阻塞生物體管道之可注射組成物的生物相容、水不可溶基質而克服上述技術的缺點。

5 更明確而言，本發明通常係關於含有聚酯聚合物或脂肪酸化聚合物或上述聚合物之混合物的水不可溶聚合物基質之醫藥組成物，其中該聚合物基質具有低於60°C的熔點，以及其被配製成在室溫下係為液態或糊狀之可阻塞生物體管道的組成物。

10 “生物體”一詞指人類或非人類如靈長類、哺乳類和脊椎動物。在特定具體實施例中，該生物體為人類。

此處“管道”被定義為生物體內的一種管狀通道。在特定具體實施例中，該管道係淚小管通道或淚管通道。

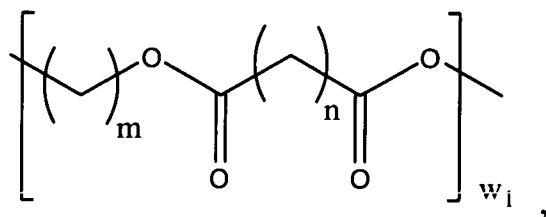
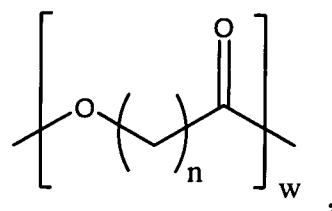
本發明內文中之“阻塞”或“栓塞”指相對無本發明組成物之通道可阻止或阻斷管道的流通之意。因此，此處“阻塞”
15 指管道的全部及部分阻塞之意。

其阻塞時間可為永久性或暫時性。其可被維持於一所欲的期間。例如，在特定具體實施例中，該組成物可阻塞管道至少一年的時間。在其他具體實施例中，該組成物可
20 阻塞管道短於一年的時間。

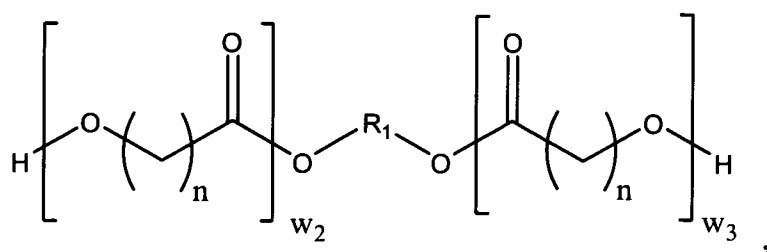
該組成物含有熟習本技術者所習知的任何附加成分。例如，在一些具體實施例中，該組成物含有高至20%的水可混合有機液體。該水可混合有機溶劑可或不可與聚合物基質相混合。在特定具體實施例中，該水可混合有機液體

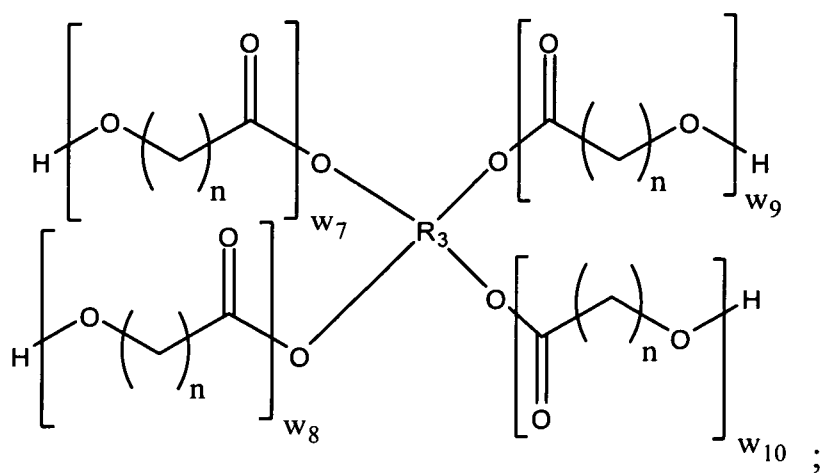
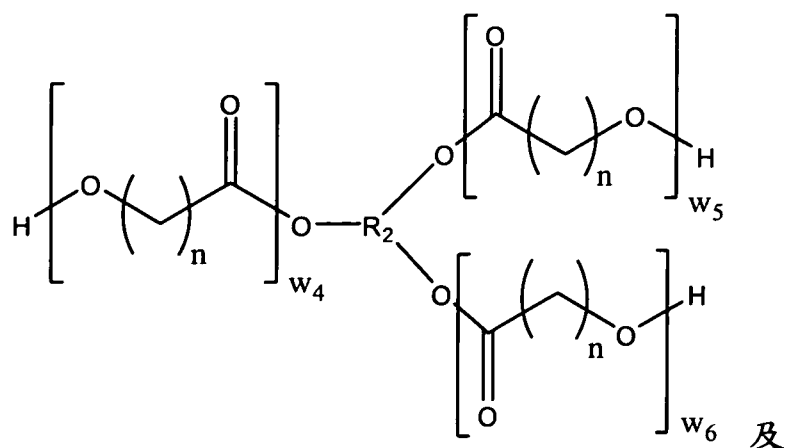
被混合於聚合物基質內。

該聚酯聚合物可為熟習本技術者所習知的任何聚酯聚合物。例如，該聚合物基質含有選自由下列群組所構成的
 5 聚酯聚合物：聚(己內酯)；聚(乙二醇聚酯)；聚(丙二醇聚
 酯)；聚(丁二醇聚酯)；聚(羥基丁酸酯)；聚(羥基戊酸酯)；
 及其混合物和共聚物。在特定具體實施例中，該聚合物基
 質含有聚(己內酯)聚合物。例如，該聚合物基質含有選自由
 下列群組所構成的聚酯聚合物：



10





其中

R_1 、 R_2 和 R_3 為獨立選自由2至8個碳原子之烷基和烷氧

5 二醇、三醇和四醇所構成的群組；

w 、 w_1 為從4至12的獨立整數；

w_2 、 w_3 為從1至12的獨立整數；

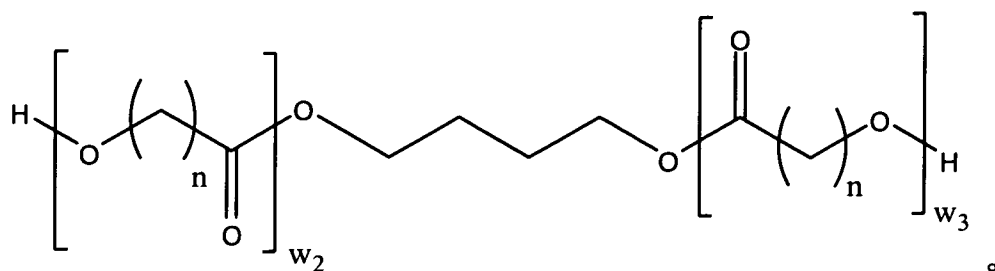
w_4 、 w_5 、 w_6 、 w_7 、 w_8 、 w_9 和 w_{10} 為從0至12的獨立整數；

n 為從4至9的整數；以及

10 m 為從2至8的整數。

R_1 、 R_2 和 R_3 之烷基和烷氧二醇、三醇和四醇的非限制性實例包括丁二醇、己二醇、新戊二醇、二乙二醇、三甲

醇丙烷和戊赤藻糖醇(pentaerythritol)。下列為聚酯多元醇的一實例，其中 R_1 為丁二醇：



本發明醫藥組成物的脂肪酸化聚合物可為熟習本技術者所習知的任何脂肪酸化聚合物。例如，該聚合物基質含有具有下列構造的脂肪酸化聚合物：



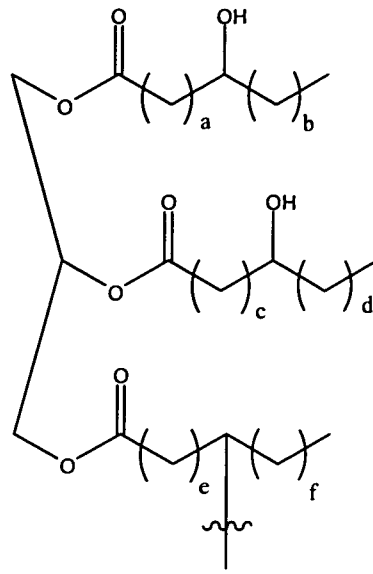
其中

A為從6至60個碳原子的脂族羥基羧酸酯；

10 B為從8至40個碳原子之不飽和脂肪酸的二酸雙體；以及

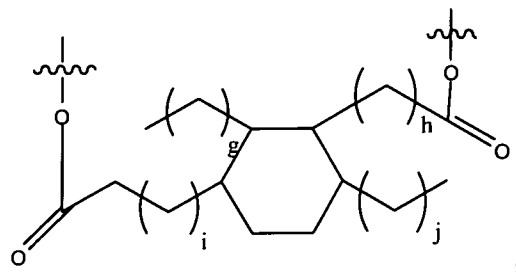
n為從0至3的整數。

此處“脂族羥基羧酸酯”定義為含有一或多個羥基及一或多個酯基的直鏈、支鏈及/或環狀脂族煙鏈。例如，在
15 些體實施例中，A具有下列的構造：



其中a、b、c、d、e和f為從1~15或更多線性碳原子的獨立烷基。

此處”二酸雙體”定義為含有以共價鍵連接至少兩個脂族羧基羧酸酯之至少兩個羧酸取代基之含有5~8個碳原子之環脂族及/或芳香烴核心結構的雙體。該核心結構含有附加取代基，例如H及/或1~15個碳原子的烷基。在一些具體實施例中，B具有下列的構造：



10 其中g、h、i和j為從1~15或更多線性碳原子的獨立烷基。

該聚合物基質含有任何分子量的聚合物。在一些具體實施例中，該聚合物基質含具有400至8000之平均分子量的聚合物。此外，該聚合物基質可為任何的黏度。在特定具體實施例中，該聚合物基質在55°C時具有從50至8000釐泊

(cps)的黏度。

該聚合物基質為或非為生物可分解。在特定具體實施例中，該聚合物基質或該組成物為生物可分解。

在特定具體實施例中，一或多種活性劑係分散於該聚合物基質內。活性劑包括，但不侷限於可用於產生所欲效應的任何成分、化合物或小分子。例如，所欲效應包括診斷、治癒、減緩、治療或預防一疾病或症狀。在特定具體實施例中，該活性劑係一種藥物。

在一些具體實施例中，該組成物被配製成可於一段預設時間控制釋出該活性劑。控釋配方已為熟習本技術者所習知，以及討論於本說明書的他處。

該活性劑可為熟習本技術者所習知的任何活性劑。對特定具體實施例而言，該活性劑為一種眼藥。該活性劑為或非為溶液或懸浮液。

該組成物可被熟習本技術者所習知的任何方法所配製。在一些具體實施例中，該組成物被配製成可注射糊劑或液體。

在一些具體實施例中，該組成物被置於適合將該組成物注入管道內的針筒或其他裝置內。

本發明一般亦係關於將本發明醫藥組成物投與入生物體管道內以阻塞該生物體管道的方法。該組成物在投與前需要或不需要被預熱。在特定具體實施例中，該醫藥組成物在組成物被投與入管道內之前不需被預熱。如上所述，該管道可為任何的管道。管道的一實例為淚小管。另一實

例為淚點。

該管道被阻塞的時間可為任何的時間長度。在一特定具體實施例中，該管道至少被阻塞一年的時間。在另外的具體實施例中，該管道被阻塞一段較短的時間，例如一週、
5 一個月等。

本發明係指利用熟習本技術者所習知的任何方法投與該組成物。例如，在一些具體實施例中，該醫藥組成物以針頭被注入管道內。

該醫藥組成物可具有任何的黏度。在一些具體實施例
10 中，該醫藥組成物不具有流動性。在其他具體實施例中，該醫藥組成物符合管道的形狀。

本發明通常亦係關於以本發明醫藥組成物投與生物體之淚小管或淚點以治療乾眼症的方法，其中該組成物可減少淚液通過生物體之淚小管或淚點開口而溢流出眼睛。在
15 一些具體實施例中，該醫藥組成物被投與入淚小管或淚點之前不需被預熱。

被投與至生物體的醫藥組成物可具有或不具有流動性。在一些具體實施例中，該醫藥組成物形成淚小管或淚點的形狀。在其他具體實施例中，該醫藥組成物係被配製
20 成可注射糊狀或液體。

本發明亦係關於包括本發明醫藥組成物及用於投與該醫藥組成物至一生物體之裝置的套組。套組將更詳述於下列說明書中。用於投與醫藥組成物的裝置可為熟習本技術者所習知的任何裝置。例如，該裝置可為一針筒。其亦可

能具有一針頭。

可根據本發明的任何方法或組成物執行此說明書內討論的任何具體實施例，反之亦然。此外，本發明之組成物可被用於本發明的方法中。

- 5 “室溫”指一已知屋內(例如，實驗室、醫藥櫃、盥洗室等)的環境溫度以及在大部分情況下該溫度為約15°C至約25°C。

當申請專利範圍及/或說明書內使用“阻塞一管道”或“阻斷一管道”一詞指以一物質阻擋及/或完全阻止通過管道的另一物質的輸送或移動而部分及/或完全充填至少一部分或一段管道、通道、開口、縫隙或空間的方法。此“其他物質”可為生物性來源例如精子、卵子、淚液或血液，或其可為修復器械如金屬桿或針。在較佳具體實施例中該管道被完全阻塞及阻止全部的流動。

10

- 15 “生物可分解”一詞指本發明之組成物及/或聚合物藉由生物環境條件(例如，標的部位之酸度、溫度或濕度，存在的酵素、蛋白質或標部位的其他分子)所產生的裂解、分解或消化。

“基質”一詞係指本發明聚合物的物理學構造。在某些具體實施例中，一活性劑可被併入該聚合物基質。

20

“生物體”一詞指例如靈長類、哺乳類和脊髓動物的人類或非人類。在特定具體實施例中，該生物體為人類。

“約”或“大約”為具有熟習本技術者所瞭解的類似定義，以及在一非限制具體實施例中該名詞被界定在10%

內，較佳為在5%內，更佳為在1%內，以及最佳為在0.5%內。

當申請專利範圍及說明書中使用“抑制”、“降低”或“預防”，或任何類似名詞時指可達到所欲結果的任何可測量減少或完全的抑制作用。

說明書及/或申請專利範圍內使用“有效的”一詞時意指可適當地達到其所欲、預期或意圖的結果。

申請專利範圍及/或專利說明書中當“a”或“an”與“包含”一詞共同使用時意指“一個”，但亦與“一或多個”、“至少一個”及“一或多於一個”有相同的意義。

申請專利範圍內所使用“或”一詞除非明確表示僅指其替代物或該替代物為互不相容，縱使該揭示傾向指替代物和“及/或”之定義其均係指“及/或”的涵意。

說明書和申請專利範圍內所使用“包含”(及任何形式的包含如“comprise”和“comprises”)、“具有”(及任何形式的具有如“have”和“has”)、“包括”(及任何形式的包括如“includes”和“include”)或“含有”(及任何形式的含有如“contains”和“contain”)的字彙均指概括性或開放式以及不排除附加、未列舉的成分或方法步驟。

從下列的詳細說明可更瞭解本發明的其他目的、特性及優點。然而，應瞭解本發明特定具體實施例的詳細說明和實例仍僅為舉例說明之目的。此外，熟習本技術者可從該詳細說明瞭解本發明之精神和範圍內的變化及改良。

圖式簡單說明

下列圖示為此說明書的一部分以及被用於進一步說明本發明的某些非限制性態樣。藉由參考一或多幅配合此說明書內特定具體實施例之詳細說明的這些圖例可對本發明有更佳的瞭解。

5 第1圖為哺乳動物眼睛之淚管系統的示意性剖面圖；

第2圖為被本發明組成物所阻塞之淚小管的示意性剖面圖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

10 除非另有明述，否則以百分比表示的全部成分含量為重量/重量百分比(重量%)。

如前所述，美國每年發生約7,500,000件中度或重度乾眼症的案例。此疾病包括各種的徵候及症狀如從輕微、間斷性灼熱感及/或異物感的搔癢至嚴重缺乏含水層分泌物而伴隨角膜和結膜性疾病(乾燥性角膜結膜炎(KCS))。目前的治療方法往往無效並且極為麻煩。舉例而言，用於插入淚點或淚小管內的預成形水不溶性栓塞物有時會造成不適感並且容易脫落。再者，需預熱的可注入組成物較為麻煩並且需要特殊的設備。

20 本發明藉由提供一種可被配製成用於阻塞生物體管道之可注入液體組成物或糊劑的生物相容性水不可溶基質而改善上述技術中的缺點。該水不可溶基質含有生物可分解聚酯聚合物或非生物可分解脂肪酸化聚酯聚合物，或其混合物。在某些態樣中，該組成物藉由將該組成物注入哺乳

動物眼睛的淚小管或淚點而可用於治療乾眼症。

下列章節進一步詳述本發明的這些及其他非限制性態樣。

A. 治療上的應用

5 一般而言，本發明之組成物可被用於阻塞任何類型的管道(例如，阻塞生物和無生物內之任何類型的管道以及阻塞生物系統外各種類型的管道和管狀裝置)。利用本發明組成物阻塞管道可阻止或減少管道內物質的流動

通常，本發明組成物可藉由注入裝置(例如，能容納或
10 裝載本發明組成物於其腔內並且從容器內將組成物注入或擠入通道或管道內的任何裝置)被插入管道內。注入裝置的非限制性實例包括尖頭塑膠塗佈器、導管、容器、柱塞、釋藥系統、塑膠管、細套管、錐形套管及醫療用一般習知的各種類型針筒和皮下針頭。注射裝置內聚合材料的裝載
15 量視特定被阻塞的管道及所欲阻塞的量和類型而定。熟習本技術者將瞭解注射裝置內的組成物裝載量將視被阻塞之管道的大小而定。此外，注射裝置之頂端或噴嘴的大小與其被置入之管道的內徑有關。例如，24號針頭可輕易地插入連接淚小管之淚點的開口內。

20 1. 乾眼症

在某些具體實施例中，本發明之組成物可被用於治療乾眼症。第1圖說明一哺乳動物眼睛10的淚管系統。該系統包括連接至下淚小管14的下淚點12，以及連接至上淚小管18的上淚點16。淚小管14和18係連接至淚囊20和鼻淚管

22。一淚腺24經由淚管26連接至眼睛10，以及淚液經由淚點12和淚小管14、淚點16和淚小管18及鼻淚管22流入眼睛10。

如上所述，藉由阻塞哺乳動物眼睛10的淚小管14、18
5 或淚點12、16可減少或阻止淚液從眼睛經由淚小管和淚點的流動。例如，可將注入裝置的噴嘴經由下或上淚管開口插入淚點12、16及/或淚小管14、18。該組成物可被擠出噴嘴而注入管道內。可持續該注入直至達到所欲阻塞量為止。在一些實例中，可僅阻塞部分的管道(即，允許部分的
10 流動)或全部的管道。在某些態樣中，該組成物可被注入管道而充填該管道並且使聚合材料貼附被阻塞管道的內壁表面。之後，拔出注入裝置的噴嘴。

第2圖說明分別被本發明之組成物30和32阻塞或栓塞的淚小管14和18。第2圖所示的組成物雖然完全阻塞淚小管
15 14和18，但是該組成物需要時可被配製及/或以僅部分阻塞淚小管14和18的方式被插入。此外，該組成物30和32需要時亦可延伸入壺腹19和21，或示於第1和2圖中之管道的任何其他部分。

2. 可被阻塞之其他管道的非限制性實例

20 可被本發明所阻塞之其他管道的非限制性實例包括輸卵管、輸精管、動脈、血管，及骨內腔。因此，本發明之組成物可被用於阻塞一特定管道上之治療上的應用。例如，授予Schmitt的美國專利案5,469,867中述及阻塞生殖道、封閉血液供應、校正血管異常、封閉顱帶製成的暫時

性通道，以及藉由將可注入組成物插入對應通道內而固定一骨腔內插銷的方法，將其併入於此以供參考。本發明之組成物亦可被用於一類似的方法(即，將組成物注入一對應管道以部分或完全阻塞該管道)。

5 B. 水不可溶聚合物基質

本發明之水不可溶聚合物基質可被配製成用於阻塞生物體之管道的可注入液體或糊劑。在某些態樣中，該聚合物基質具有低於60°C的熔點。該基質較佳為包含具有400至8000之平均分子量及/或在55°C具有50至8000釐泊之黏度的聚合物。

1. 生物可分解聚酯聚合物

本發明之基質含有聚酯聚合物。生物可分解聚酯聚合物的非限制性實例包括聚(ϵ -己內酯)；聚(亞烷基乙二醇聚酯)例如聚(乙二醇聚酯)、聚(丙二醇聚酯)、聚(丁二醇聚酯)，以及其混合物和共聚物。聚(己內酯)聚合物為較佳的聚酯聚合物以及可分別供應自Dow化學公司(位於密西根州Midland市)及Solvay化學公司(位於德州Houston市)的商品TONE™多元醇和CAPA™多元醇。

下表1為可被用於本發明之水不可溶聚酯聚合物基質的非限制性實例。這些聚合物係源自聚己內酯。下表1列舉這些聚合物的物理性質及其供應商。

表 1

	PCL-900	Tone 310	CAPA 3091	CAPA 2101A	Tone 2221	CAPA PL-1000	Tone 1231	CAPA 4101
供應商	Sigma	Dow	Solvay	Solvay	Dow	Solvay	Dow	Solvay
多元醇	TMP	TMP	TMP	2-NPG	2-NPG	無	BDO	4-PENA
分子量	900	900	900	1000	1000	1000	1250	1000
熔點/°C	軟化點 30°C	27~32	0~10	30~40	15~40	10~20	20~45	10~20
室溫下 物理形狀	糊狀	糊狀	透明 液體	糊狀	糊狀	糊狀	蠟狀	透明 液體
黏度/釐泊	55°C 時 為272	55°C 時 為270	60°C 時 為165	60°C 時 為150	55°C 時 為180	60°C 時 為150	55°C 時 為200	60°C 時 為260

PCL-900=Tone 310=CAPA 3091=具有TMP作為三醇的聚己內酯三醇

CAPA 2101A=Tone 2221=具有NPG作為二醇的聚己內酯二醇

CAPA PL-1000=無多元醇之具有1000分子量的聚己內酯

Tone 1232=具有丁二醇(BDO)作為二醇的聚己內酯二醇

TMP=三甲醇丙烷

NPG=新戊二醇

BDO=丁二醇

PENTA=戊赤藻糖醇

表 1 中聚合物藉由監控其貯存於 pH 7.4 之磷酸鹽緩衝液(PBS)內的重量耗損測定其崩解速率。聚合物被置於 37°C 的 PBS 鹽水內之後測定其重量的耗損。移除鹽水及乾燥玻璃瓶然後測定其重量耗損。其 2 週及 4 週後的崩解速率示於下表 2。鹽水溶液的 pH(原始 pH 為 7.4)亦被列於下表中。

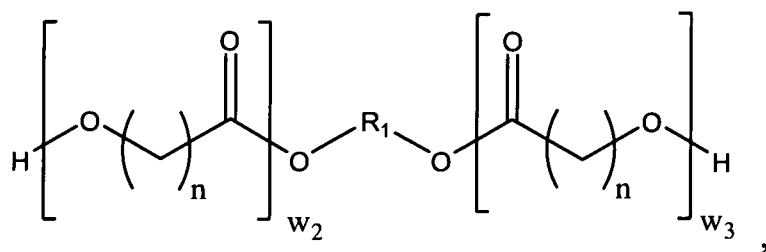
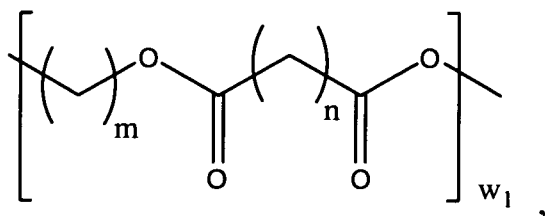
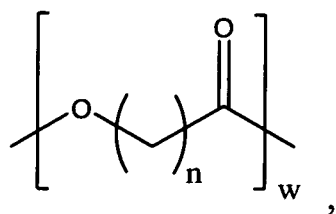
* 於37°C下將1克聚合物溶於pH 7.4的10毫升PBS

** 於37°C下將1克聚合物溶於pH 7.4的20毫升PBS

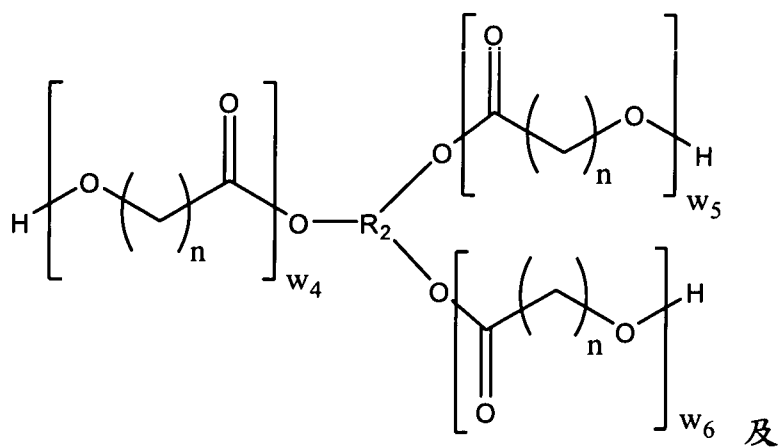
*** 於37°C下將0.5克聚合物溶於pH 7.4的20毫升PBS

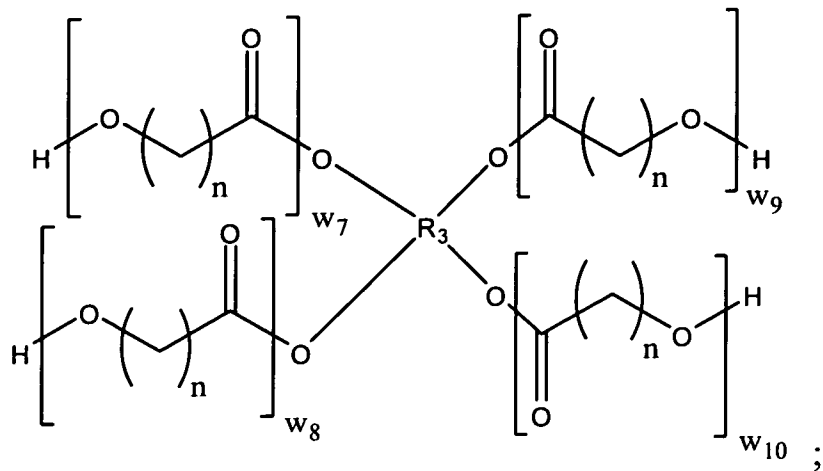
(2)

在其他非限制性態樣中，本發明之聚酯聚合物可選自由下列所構成的群組：



5





其中

R₁、R₂和R₃為獨立選自由2至8個碳原子之烷基和烷氧
 二醇、三醇和四醇所構成的群組；

- 5 w 、 w_1 為從 4 至 12 的獨立整數；
 w_2 、 w_3 為從 1 至 12 的獨立整數；
 w_4 、 w_5 、 w_6 、 w_7 、 w_8 、 w_9 和 w_{10} 為從 0 至 12 的獨立整數；
 n 為從 4 至 9 的整數；以及
 m 為從 2 至 8 的整數。

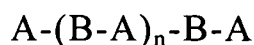
- 10 R₁、R₂和R₃之烷基和烷氧二醇、三醇和四醇的非限制性實例包括丁二醇、己二醇、新戊二醇、二乙二醇、三甲醇丙烷和戊赤藻糖醇。

藉由熟習本技術者所習知的許多不同方法可製備本發明的聚酯聚合物。例如，藉由加熱以降低其黏度及利用0.22微米濾膜的過濾滅菌可製備聚酯聚合物基質。此外，可藉由熟習本技術者所習知的許多不同方法進行該聚合物基質的滅菌。例如，該聚合物基質的滅菌可藉由乾熱、 γ -射線，或其他習知的滅菌法。

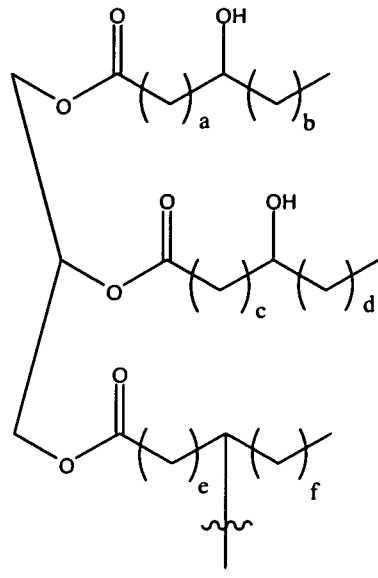
本發明的聚酯聚合物基質通常含有至少50%含量的聚酯聚合物，較佳為至少70%，以及更佳為至少80%。在一些具體實施例中，該組成物含有至少85%含量的聚酯聚合物。在其他具體實施例中，本發明之組成物含有至少95%
 5 含量的聚酯聚合物。在又另一具體實施例中，該組成物含有至少99%含量的聚酯聚合物。

2. 脂肪酸化聚酯聚合物

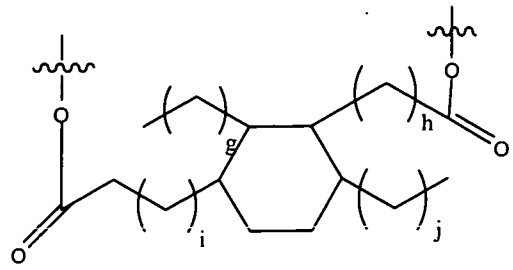
本發明之基質含有脂肪酸化聚合物。脂肪酸化聚酯目前被廣泛用於各種的產品，例如塗料、黏著劑、密封膠、
 10 彈性體和泡綿，以及亦被用於化粧品及個人保健用品內。某些脂肪酸化聚合物為雙體，以及此類雙體的非限制性實例具有下列的構造：



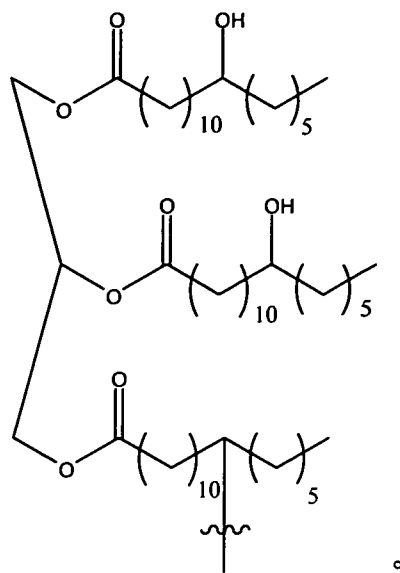
其中A為從6至60個碳原子的脂族羥基羧酸酯；B為從8
 15 至40個碳原子之不飽和脂肪酸的二酸雙體；以及n為從0至3的整數。在某些具體實施例中，該脂族羥基羧酸酯之A具有下列的構造：



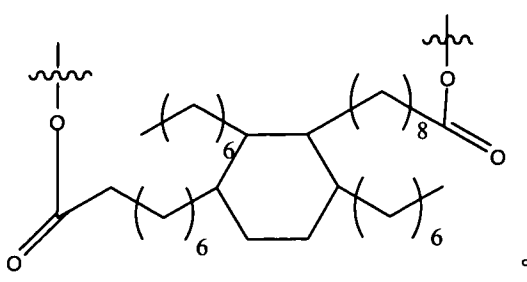
其中a、b、c、d、e和f為從1~15或更多線性碳原子的獨立烷基。在某些具體實施例中，該不飽和之二酸雙體的B具有下列的構造：



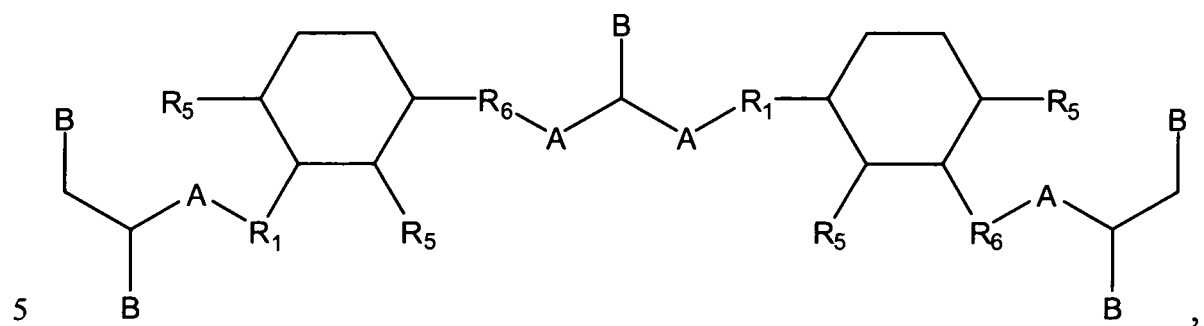
其中g、h、i和j各為從1~15或更多線性碳原子的獨立烷基。在某些特定具體實施例中，A為：



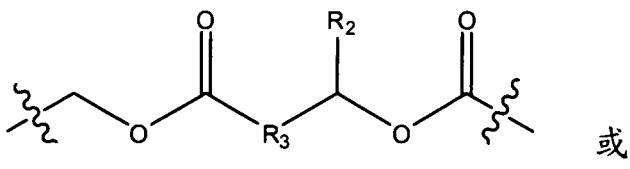
在某些具體實施例中，B為：

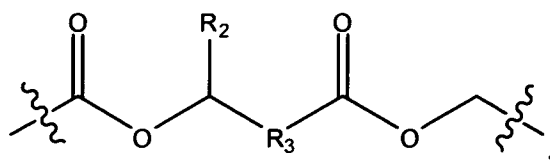


本發明之脂肪酸化聚合物亦可代表下列的構造：

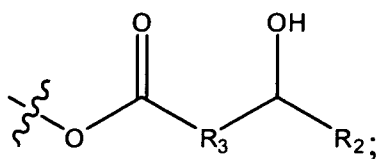


其中A為：





B為：

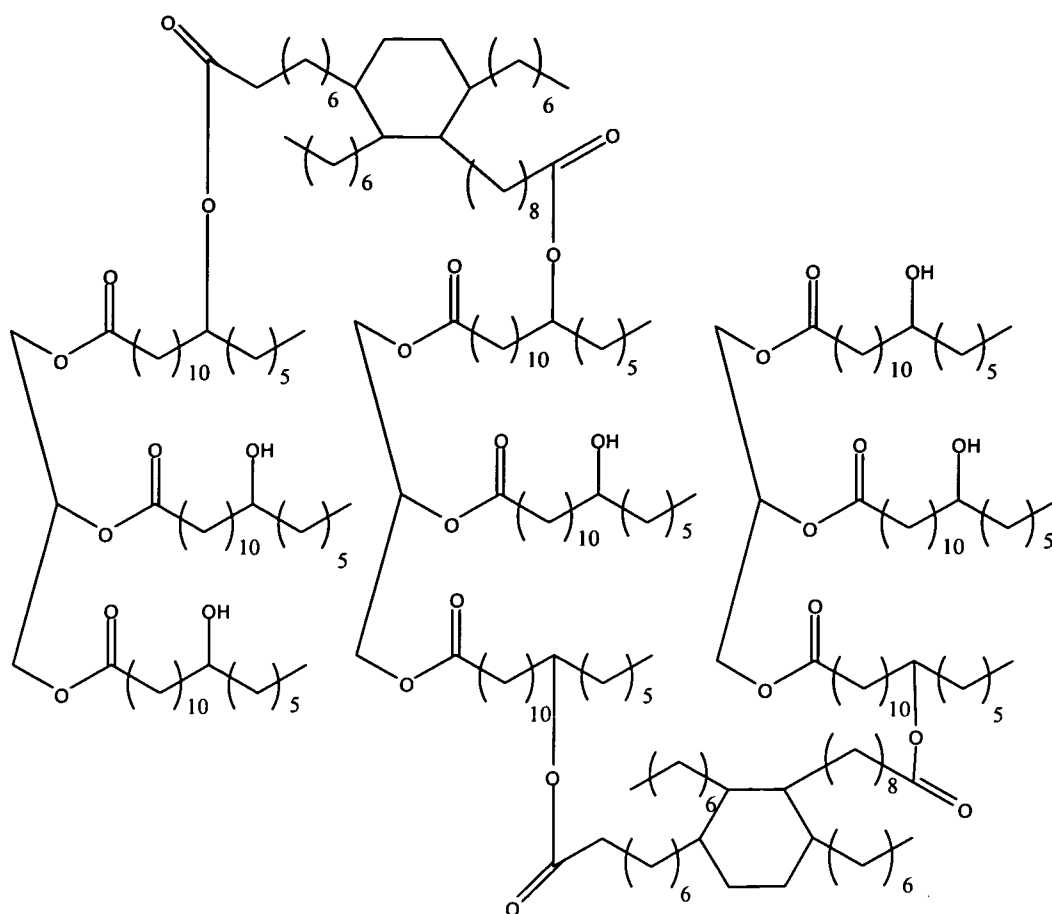


以及 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_6 各為從1~30或更多線性碳原

5 子的獨立烷基。

此類脂肪酸化聚酯的製備可藉由二元醇或多元醇如脂
族羥基羧酸與脂肪酸雙體的酯化反應。一種脂肪酸化雙體
的實例為氫化蓖麻油雙體雙亞麻仁油酸酯，其係供應自
Kokyu Alcohol Kogyo有限公司(位於日本東京)(例如，

10 RISCOCAST，3900和6800克/莫耳分子量)：



例如上述雙體的脂肪酸化聚合物與其他聚合物如聚醚和聚胺基甲酸酯比較具有許多優點。例如，脂肪酸化聚合物僅會進行緩慢的分解以及對熱、氧化和紫外線(UV)相當具有穩定性。此外，圍繞相對少數酯鍵的疏水環境可產生與有機化合物的相容性及與其他聚酯多元醇比較具有相對高的水解穩定性。這些酯的水解穩定性亦提供對酸、鹼和醇的抗性。

與某些多元醇和聚醚(例如，1,4-丁二醇聚酯(BDO-adipate)、聚丙二醇(PPG)和聚丁二烯二醇(PB-diol))比較，脂肪酸化聚合物的其他特性包括抗拉強度和伸長度的保持力，具有極佳撞擊強度的撓曲度及易黏附至低能量表面。例如，Uniqema公司(位於荷蘭Gouda市)所販售之商品

PRIPLAST(1300~3200克/莫耳分子量)的脂肪酸化聚酯雙體即具有這些特性。PRIPLAST聚合物亦可被轉化成具有這些特性例如良好延展性、抗拉強度和蕭氏A硬度的聚胺基甲酸酯。當用於本發明時，脂肪酸化聚合物如PRIPLAST及/或

5 RISCOCAST可賦予上述良好的性質。

C. 活性劑

在某些非限制性態樣中，本發明之水不可溶聚合物基質含有活性劑。活性劑包括但不侷限於任何成分、化合物，或可獲得所需效應的小分子。本發明所需效應的非限制性

10 實例包括治療效應。例如，一所需效應包括疾病或症狀的診斷、治癒、緩和、治療或預防。活性劑亦可影響生物體之身體部分或器官的構造或功能。

在某些具體實施例中，該活性劑為一種疏水性藥物。疏水性活性劑包括不易溶解於水性介質的藥物(例如，以含水組成物之投藥濃度時不完全溶解於介質內)。因此，一活性劑視其用途及濃度在一情況下可為水不溶性但在另一情況下則非為水不溶性。然而，熟習本技術者將瞭解該活性劑在本發明內非必然為一疏水性藥物。

15

一類較佳活性劑包括眼藥。非限制性實例包括：抗青光眼藥物；抗血管生成劑；抗感染劑；消炎劑；生長因子；免疫抑制劑；以及抗過敏劑。抗青光眼藥物包括 β -阻斷劑如噻嗎洛爾(timolol)、倍他洛爾(betaxolol)、左旋倍他洛爾和卡替洛爾(carteolol)；縮瞳劑如匹羅卡品(pilocarpine)；碳酸酐酶抑制劑如布林佐胺(brinzolamide)和多佐胺

20

(dorzolamide)；前列腺素如曲伏前列腺素(travoprost)、比馬前列腺素(bimatoprost)和拉坦前列腺素(latanoprost)；血清激素劑；葯毒鹼劑；多巴胺促進劑；以及交感神經興奮劑如阿可樂定(apraclonidine)和溴莫尼定(brimonidine)。抗血管生成劑包括醋酸阿奈可他(anecortave)(RETAANE™，愛爾康實驗室，德州Fort Worth市)以及受體酪胺酸激酶抑制劑。抗感染劑包括喹諾酮(quinolones)如環丙沙星(ciprofloxacin)、莫昔沙星(moxifloxacin)和加替沙星(gatifloxacin)，以及胺基糖苷類如妥布黴素(tobramycin)和健大黴素(gentamicin)。消炎劑包括非類固醇及類固醇消炎劑例如舒洛芬(suprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、酮洛酸(ketorolac)、奈帕芬胺(nepafenac)、利美索龍(rimexolone)和四氫可體松。生長因子包括表皮生長因子(EGF)。抗過敏劑包括奧洛他定(olopatadine)和依匹斯汀(epinastine)。該眼藥可為醫藥上可接受鹽類的形式，例如馬來酸噻嗎洛爾、酒石酸溴莫尼定或雙氯芬酸鈉。

在一具體實施例中，該眼藥係選自由已知降眼壓藥類所構成的群組，例如碳酸酐酶抑制劑、 β -阻斷劑、前列腺素、緩激素促進劑、Rho激酶抑制劑、CNP受體促進劑，以及鳥苷酸環化酶活化劑。

眼藥雖然為本發明較佳的活性劑，但發明者亦使用其他的活性劑。下列為其他活性劑的非限制性實施例，以及必需瞭解其中一些活性劑泛指或與上述的眼藥相同。其原因為一些眼藥可被用於治療或預防其他的疾病或症狀。此

外，亦可使用下列與上述不同的活性劑於治療眼科疾病或症狀。例如核酸、蛋白質和胜肽、激素和類固醇、化療劑、NSAIDs、疫苗成分、止痛劑、抗生素、抗憂鬱劑等之活性劑亦可被用於本發明。

5 D. 醫藥組成物

在較佳的態樣中，本發明的醫藥組成物在室溫下為液體。在某些態樣中，活性劑係被分散於基質內。”醫藥上或藥學上可接受”一詞指包括但不侷限於被投與至一生物體舉例如人類時不產生不良、過敏或其他非預期反應的分子實體和組成物。醫藥組成物的製備一般已為熟習本技術者所習知如述於雷明登製藥科學第18版，Mack出版公司，1990。此外，用於動物(例如，人類)給藥時，其較佳為符合如FDA所要求之滅菌、致熱性、一般安全性及純度的生物測驗標準。

15 “治療有效量”指可使受體產生有益結果的有效劑量。此類劑量可藉由參考已出版文獻、進行活體外測試或於健康實驗動物進行代謝試驗而被初步地測定。在臨床上被應用之前，較佳為於動物模式內進行確認試驗，較佳為於該被治療特定疾病的廣泛被接受動物模式。用於某些具體實施例中的較佳動物模式為啮齒類模式，其原因為比較經濟並且廣泛被接受作為臨床上的預測值。

“醫藥上可接受載劑”包括熟習本技術者所習知的任何及全部溶劑、分散介質、塗料、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、

鹽類、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、凝膠、黏合劑、賦形劑、分解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、色素、類似材料及其組合(雷明登製藥科學，1990)。

測定被投與至一生物體之本發明組成物的實際劑量決定於許多物理和生理學因素例如體重、疾病嚴重程度、被治療疾病的類型、先前或共同使用藥物、病人原發性疾病，以及投藥途徑。在任何情況下負責投藥的醫生需決定組成物內的活性成分濃度以及用於個別生物體的適當劑量。

含有生物可分解聚合物基質的組成物可另外含有高至20%之可與上述聚酯聚合物相混合的水可混合有機液體。在一些具體實施例中，該水可混合有機液體的含量為10%或更低。水可混合有機液體的實例為丙二醇及聚乙二醇。這些液體亦為水溶性而因此可改善藥物釋放曲線及體內聚酯聚合物基質的崩解速率。此外，這些有機液體可降低負載藥物之基質的黏度。

該組成物在製造及貯存的條件下必需具有穩定性，以及能阻止微生物如細菌和真菌的污染。應瞭解外毒素的污染必需維持在最低的安全程度，例如低於0.5奈克/毫克蛋白質。

熟習本技術者將瞭解本發明之組成物可含有任何數目之成分(例如，活性劑、聚合物、賦形劑等)的組合。亦可預期這些成分具有不同的濃度。在一些非限制性具體實施例中，醫藥組成物可含有例如至少約0.001%重量比的活性成分。在其他具體實施例中，該活性成分的含量為從約0.002%

至約50%的組成物重量比，以及其所涵蓋的任何範圍。在又其他具體實施例中，該活性成分的含量為從約0.5%至約5%的組成物。在進一步具體實施例中，該活性劑的濃度為約5%至約30%。在又進一步具體實施例中，裝置內的該活性劑濃度為約10%至約20%重量比。熟習本技術者將瞭解視一已知組成物內之成分的加入、取代及/或減少可改變該濃度。

E. 成分的來源

熟習本技術者可藉由任何方法獲得述於申請專利範圍及說明書中之本發明組成物的成分和組分。例如，在一非限制性具體實施例中，藉由分離可獲得來源中的此類化合物、藥物和活性成分。在許多實例中，該成分可獲得自市售商品。

F. 修飾物及衍生物

揭示於此說明書中之成分的修飾物或衍生物可被用於本發明的方法及組成物。可製備其衍生物及藉由熟習本技術者所習知的任何方法測定此類衍生物的所欲性質。

在某些態樣中，"衍生物"指仍保留該化合物被化學修飾前之所欲效果的經化學改性化合物。此類衍生物之母分子的一或多個化學基團已被加入、移除或取代。此文件所揭示化合物及構造之修飾類型的非限制性實例包括加入或移除低級烷基如甲基、乙基、丙基，或取代低級烷基如羥甲基或胺甲基；羧基和羰基；羥氧基；硝基、胺基、醃胺基和氮基；硫酸鹽、磺酸鹽、烷氧磺基(sulfono)、硫醇基

(sulfhydryl)、磺醯基、亞磺基(sulfoxido)、磷酸鹽、膦酸基(phosphono)、磷醯基(phosphoryl)，及鹵化物取代基。其他的修飾作用包括從原子架構中加入或刪除一或多個原子，例如以丙基取代乙基；以較大或較小的芳香基取代苯基。

- 5 或者，雜原子如N、S或O在環或雙環構造內可被取代而成為碳原子的構造。

G. 等效物

- 討論於此說明書內之成分的已知及未知等效物可被用於本發明的組成物和方法。例如，在一些實例中，等效物
- 10 可被用作為替代物。本發明的方法和組成物亦可加入該等效物。熟習本技術者在不需進行試驗之下即可確認及鑑別可接受的已知及未知等效物。

H. 套組

- 在本發明的進一步具體實施例中，提供一種套組。在
- 15 非限制性態樣中，該套組含有本發明的醫藥組成物以及述於申請專利範圍及說明書中的其他成分。該套組的容器包括玻璃瓶、分配器、包裝盒、隔層、針筒、針頭(例如，7、8、9、10、15、20、25、30、31、32、33號等的針頭)或其他類型的容器。該容器的表面含有說明。例如，該說明可
- 20 為文字、字句、縮略字、圖畫或符號。

該容器可容納一預設量的成分(例如，本發明的組成物)。該組成物可為噴霧、氣霧或液體狀，或半固體狀。該容器具有噴霧、幫浦或擠壓機制。在某些態樣中，該套組含有用於投與本發明之組成物的針筒。

當套組內含有多於一種以上的成分時(被一起包裝),該套組通常亦含有第二、第三或其他附加容器以分開放置該附加的成分。本發明之套組亦包括整組包裝之成分以供販售的容器。此類容器為可放置所欲玻璃瓶、分配器或包裝的吹注或吹塑容器。

套組內亦包括如何使用套組成分以及任何其他組成物、化合物、藥品、活性成分或非套組內物件的說明書。說明書內說明各種可使用的方法。例如,該說明書內說明該產品或組成物的投與、使用及維護方法。

此專利說明書內所揭示及宣稱的全部組成物及/或方法可不需按照本發明的試驗而被製造及執行。本發明之組成物及方法雖然已藉由較佳具體實施例作為說明,但是熟習本技術者將瞭解根據此處所述方法的步驟或步驟的順序該組成物及/或方法可有各種的變化而不偏離本發明的概念、精神和範圍。更明確而言,可使用具有化學和生理相關性的某些物質取代此處所述的藥物而可產生相同或類似的結果。熟習本技術者所習知的全部此類相似性取代物和修飾物如申請專利範圍所定義均屬於本發明的精神、範圍及概念內。

參考文獻

下列參考文獻為提供說明於此專利說明書之補充的舉例性程序或其他細節,特別將其併入於此以供參考。

美國專利案3,949,750;

- 美國專利案 5,283,063 ；
- 美國專利案 5,723,005 ；
- 美國專利案 5,171,270 ；
- 美國專利案 5,469,867 ；
- 5 美國專利案 5,469,867 ；
- 美國專利案 6,995,186 ；
- 美國專利公開案 2003/0055102 ；
- 美國專利公開案 2005/0158387 ；
- 雷明登製藥科學第 18 版，Mack 出版公司，1990。

10 **【圖式簡單說明】**

第 1 圖為哺乳動物眼睛之淚管系統的示意性剖面圖；
第 2 圖為被本發明組成物所阻塞之淚小管的示意性剖面圖。

【主要元件符號說明】

10...眼睛	12...下淚點
14...淚小管	16...上淚點
18...上淚小管	19...壺腹
20...淚囊	21...壺腹
22...鼻淚管	24...淚腺
26...淚管	30...組成物
32...組成物	

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物包含：

含有聚酯聚合物或脂肪酸化聚合物或該兩聚合物之混合物的水不可溶聚合物基質，其中該聚合物基質具有低於60°C的熔點；以及

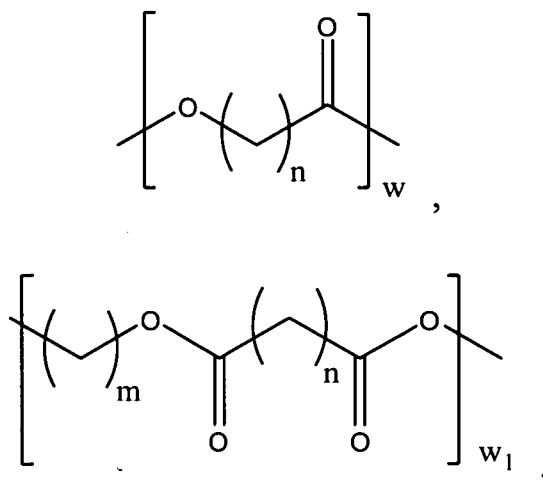
其中該組成物在室溫下係為液態或糊狀且被配製成可阻塞個體之管道。

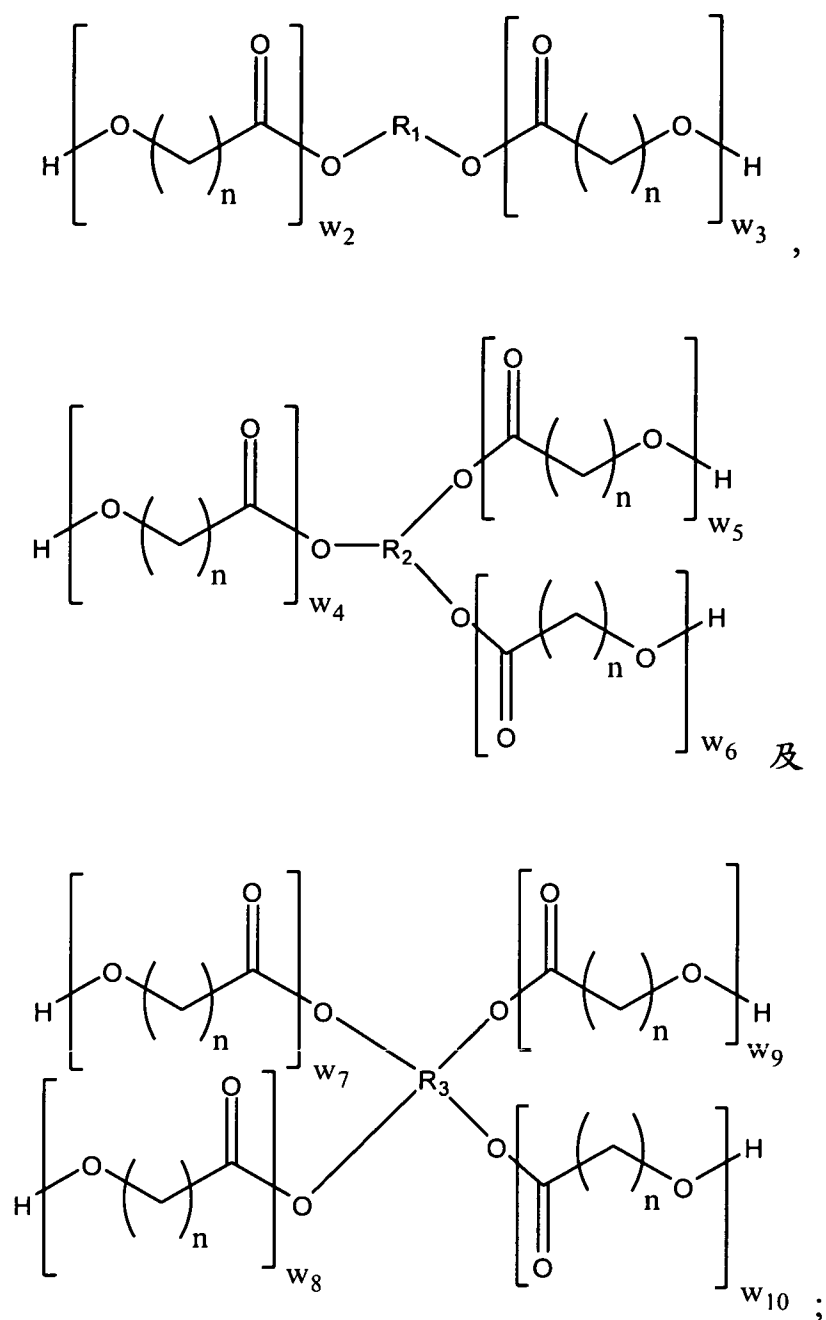
2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該組成物含有至高50%(重量/重量)的水可混合有機液體。

3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該聚合物基質含有選自由下列所構成的群組之聚酯聚合物：聚(己內酯)；聚(乙二醇聚酯)；聚(丙二醇聚酯)；聚(丁二醇聚酯)；聚(羥基丁酸酯)；聚(羥基戊酸酯)；及其等之混合物和共聚物。

4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中該聚合物基質含有聚(ϵ -己內酯)聚合物。

5. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該聚合物基質含有選自由下列所構成的群組之聚酯聚合物：





其中

R_1 、 R_2 和 R_3 為由2至8個碳原子之烷基和烷氧基之二醇、三醇和四醇所形成的烷基或烷氧基；

w 、 w_1 獨立地為從4至12的整數；

w_2 、 w_3 獨立地為從1至12的整數；

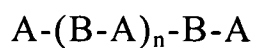
w_4 、 w_5 、 w_6 、 w_7 、 w_8 、 w_9 和 w_{10} 獨立地為從0至12

的整數；

n為從4至9的整數；以及

m為從2至8的整數。

6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其中 R_1 、 R_2 和 R_3 為自由丁二醇、己二醇、新戊二醇、二乙二醇、三甲醇丙烷和戊赤藻糖醇所形成的烷基或烷氧基。
7. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該聚合物基質含有具有下列結構之脂肪酸化聚合物：



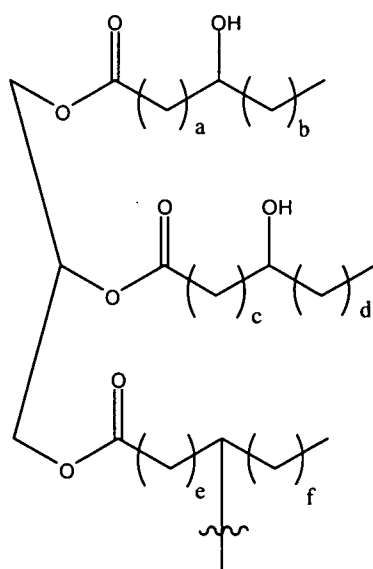
其中

A為從6至60個碳原子的脂族羧基羧酸酯；

B為從8至40個碳原子之不飽和脂肪酸的二酸雙體；以及

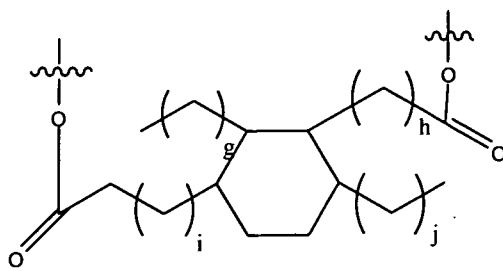
n為從0至3的整數。

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其中A具有下列的結構：



其中 a、b、c、d、e 和 f 獨立地為從 1~15 或更多線性碳原子的烷基。

9. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中 B 具有下列的結構：

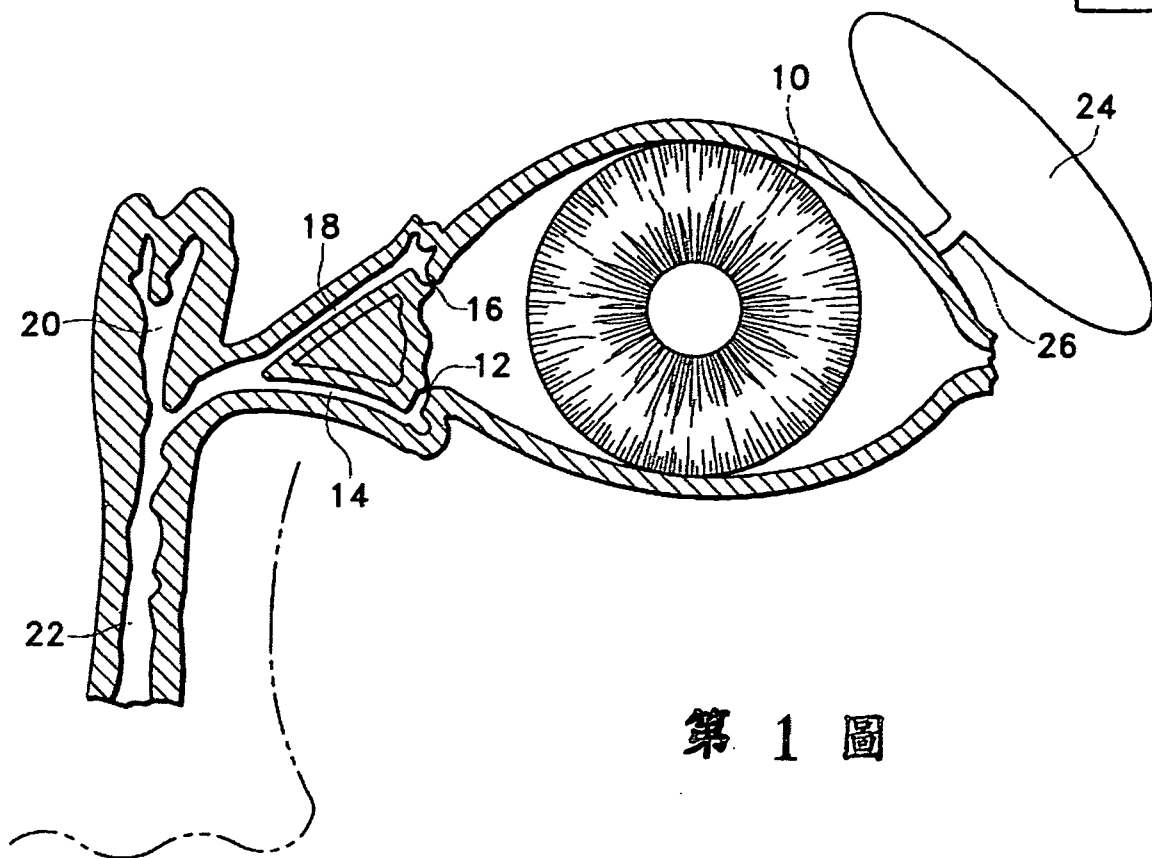


其中 g、h、i 和 j 獨立地為從 1~15 或更多線性碳原子的烷基。

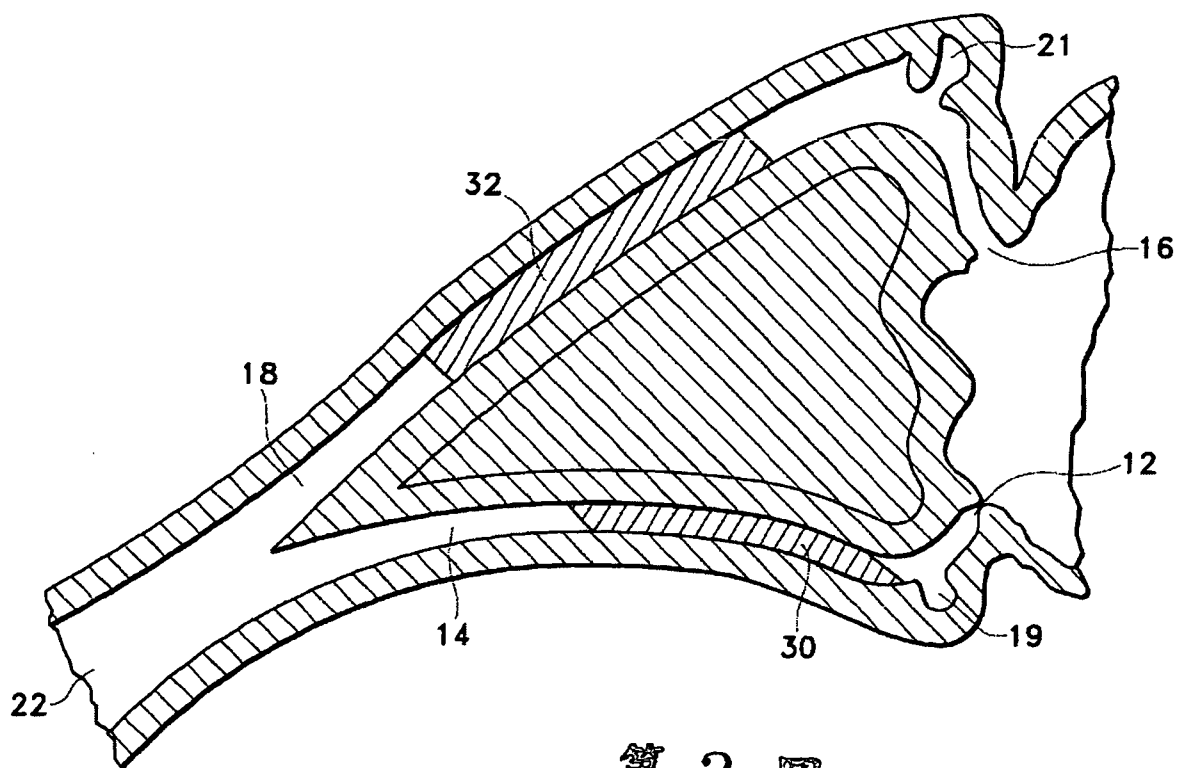
10. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該聚合物基質含具有 400 至 8000 之平均分子量的聚酯聚合物。
11. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該組成物在 55°C 具有 50 至 8000 釐泊的黏度。
12. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該聚合物基質或該組成物為生物可分解。
13. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中一活性劑係被分散於聚合物基質內。
14. 一種如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物於製備一藥物之用途，該藥物係用於阻塞個體之淚小管或淚點，其中該醫藥組成物係投與至管道內。
15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該藥物在被投與至管道內之前未經預熱。
16. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該藥物係以針頭被

注入管道內。

17. 一種如申請專利範圍第1項之醫藥組成物於製備一藥物之用途，該藥物係用於治療個體中之乾眼症，其中該藥物係投與至個體之淚小管或淚點內，以及其中該藥物可減少淚液通過個體之淚小管或淚點開口而溢流出眼睛。
18. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該藥物符合該淚小管或淚點的形狀。
19. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該藥物係被配製成可注射之糊狀或液體。
20. 一種包含如申請專利範圍第1項之醫藥組成物及一針筒的套組。



第 1 圖



第 2 圖