

公告本

發明專利說明書

104年11月25日 修正
補充 (3)

中文說明書替換頁(100年11月)

(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：093134818

※申請日期：93.11.12.

※IPC 分類：A61K^{3/56}, 9/00; A61P^{27/02}

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療眼後部之組合物及用途

COMPOSITION AND USE FOR TREATING A POSTERIOR SEGMENT
OF AN EYE

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐樂根公司

ALLERGAN, INC.

代表人：(中文/英文)

馬丁 阿 福耶特

VOET, MARTIN A.

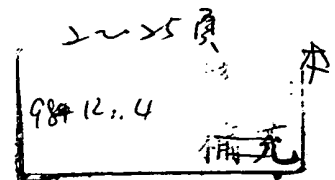
住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州歐文鎮杜邦道 2525 號

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

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.



三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅博特 T 里昂

LYONS, ROBERT T.

2. 詹姆士 N 張

CHANG, JAMES N.

3. 約翰 T 楚葛丹

TROGDEN, JOHN T.

4. 史考特 M 希考波

WHITCUP, SCOTT M.

國 籍：(中文/英文)

1.-4. 均美國 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： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年11月12日；60/519,237
2. 美國；2003年12月16日；60/530,062
3. 美國；2004年10月14日；10/966,764

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於供治療人或動物眼後部之組合物及方法。更具體地說，本發明係關於含皮質類固醇成分的組合物，其可有效地注射入眼後部，及關於使用此類組合物以提供所需治療效果的方法。

【先前技術】

在現在所用的治療眼後部疾病，如色素層炎、黃斑變性、黃斑水腫等的治療是作類固醇，如氟羧脫氫皮醇(triamcinolone acetonide)(TA)，玻璃體內注射。見，例如，Billson et al美國專利5,770,589號，今附上其全文供參考。

此種眼科治療經常使用的一種藥物是Kenalog[®] 40。每毫升(ml) Kenalog[®] 40組合物含40毫克(mg) TA，用作張力劑的氯化鈉，作為防腐劑的10毫克苄基醇，及7.5毫克羧基甲基纖維素及0.4毫克多乙氧基醚-80作為再懸浮助劑。此商業上可購得的調配物雖則廣為眼科所用，但仍受重要限制。

例如，其所含苄基醇防腐劑及多乙氧基醚-80界面活性劑可能會導致不必要的及/或過度的細胞損傷或對敏感的眼睛組織有其他毒性。雖則有些臨床醫生常規地以生理鹽水數次"洗"TA沉澱物以減少此等不必藥物質的濃度，但此種洗是不方便的，費時的，而且更重要的是會增加微生物或內毒素污染，導致眼內感染及發炎。

此外，Kenalog[®] 40內的TA可能迅速分離並由剩餘的組合物內沉澱出。例如，如果此組合物靜置1至2小時即會有TA

沉澱從剩餘的組合物分離出。所以，如果此組合物要注射入眼內，必須強烈搖動並在這樣搖動後立即使用以便提供眼內有均勻的懸浮液。此外，再懸浮過程還須使用上述再懸浮助劑，至少其中之一較過敏性眼組織所需總量為少。

現需要供注射入人或動物眼後部的組合物及方法以提供人或動物眼後部所需的治療效果。

【發明內容】

發明概述

現已發現一種新的供治療人或動物眼後部的組合物和方法。本發明組合物高度適用於玻璃體內投予眼後部而無須任何"洗的步驟"，在用於眼睛時，同時減少對眼(如視網膜)的損害。本發明組合物實質上不加防腐成分，例如，不含苄基醇防腐劑。此外，本發明組合物不需再懸浮劑。總之，本發明組合物易於並有效地注射入人或動物眼後部並於長時間內，例如至少一星期或更久，維持均勻懸浮而不需再懸浮加工，例如不需搖動或其他振動組合物以使懸浮均勻。簡言之，本發明組合物及方法與例如習知之Kenalog[®] 40組合物及使用此習知組合物之方法相比，在人或動物眼後部提供了實質的加強作用及優點。

於本發明之一廣義方面，提供一種用於注射入人或動物眼後部的組合物。此類組合物含類皮質固醇成分，誘發黏性的成分，水性載劑。皮質類固醇成分係以治療有效量存在。皮質類固醇成分在組合物內是以複數微粒存在。

本發明組合物可包含基於該組合物高達約25%(重量/容

積)或更多之量的皮質類固醇成分。於一有利的具體實施例中，皮質類固醇成分的量至少是組合物的約80毫克/毫升。皮質類固醇成分的量較佳係基於該組合物之約1%至約10%或約20%(重量/容積)。

於一有利的具體實施例中，皮質類固醇成分包括曲安奈德(triamcinolone acetonide)。

誘發黏性成分的存在量為有效地增加組合物黏性的量。

根據本發明，可用任何適當的，較佳是眼科上可接受的，誘發黏性的成分。用於眼睛上或眼內的眼科組合物的多種此類誘發黏性的成分有多種。較佳是，誘發黏性的成分的量為組合物的約0.5%至約20%(重量/容積)。於一特別有用的具體實施例中，誘發黏性的成分是玻璃醛酸聚合物(hyaluronic acid polymer)成分，如玻璃醛酸鈉。

於一具體實施例中，本發明組合物於0.1/秒之剪切速率下具有至少約10釐泊或至少約100釐泊之黏性，較佳是至少約1,000釐泊，更佳是至少約10,000釐泊，尤佳是至少約70,000釐泊，例如達約250,000釐泊，或約300,000釐泊。本發明組合物係建構或製成可有效地(例如以手)注射入人或動物的眼後部，較佳是用27號度量針(27 gauge needle)，更佳是用29號或30號度量針。

不願將本發明限定於任何特定操作理論，相信較高黏性的組合物的使用，如本文中所描述者，會提供有效的且較佳是實質上均勻的皮質類固醇成分微粒懸浮液，同時能以習用的，甚或較習用的更小的針，注射入眼後部。

於本發明一具體實施例中，皮質類固醇成分係以複數微粒存在，此種微粒實質上均勻地懸浮於組合物內，並且至少均勻地懸浮於組合物內約一星期，較佳是至少約2星期，或至少約1月，尤佳是至少約6月或至少約1年或至少約2年，而不需再懸浮加工，即不需搖動或振動以維持皮質類固醇成分微粒實質上均勻地懸浮於組合物內。

相較於習知技藝包含皮質類固醇成分微粒實質上如此均勻懸浮的組合物具有實質上的優點。具體地說，本發明組合物製備後可在相當長時間內運送及儲存，其皮質類固醇成分不會由組合物中沉澱出來。皮質類固醇成分微粒實質上均勻地懸浮於組合物中可使組合物迅速有效地用於治療人或動物眼後部，而不必顧慮必需再懸浮此種微粒。

水性載劑成分是眼科上可接受的，包括一或多種眼用組合物之習知賦形劑。

例如，此載劑成分可包括有效量的至少一種防腐劑成分、張力成分及緩衝劑成分。

於一具體實施例中，本發明組合物不含另添加的防腐劑成分。此特點可減少或最小化或甚至排除眼內的副作用，此種副作用常由防腐劑成分引起或與其有關。

根據本發明，雖然可使用再懸浮成分，但在多數情形下，由於本發明組合物有維持長時間均勻懸浮而不需再懸浮加工的能力，此等組合物較佳係不含另添加的再懸浮成分。

亦揭示一種治療人或動物眼後部的方法，此等方法亦包括於本發明範圍內。一般而言，此等法包括投予(例如注射)

含皮質類固醇的組合物(例如本發明組合物)至人或動物眼的後部，此投予在提供所需治療效果上是有效的。投予步驟較佳包括玻璃體內注射、結膜下注射、眼球筋膜腔下(sub-tenon)注射、眼球後注射、脈絡膜上注射等之至少一種。

本文中所描述每一特點及每一二或多個特點的的組合均包括於本發明範圍內，先決條件是此等組合內的特點並非彼此不一致的。

本發明的各方面及優點可由以下詳細敘述、實例及申請專利範圍而更臻明確。

本發明詳述

本發明涉及有用於置入(較佳係藉由注射)人或動物之眼後部的組合物。在眼後部(如玻璃體內)的此類組合物可有效地治療眼後部的一或多種病情及/或疾病及/或一或多種此類病情的症狀及/或眼後部的疾病。

一般而言，本發明組合物包括皮質類固醇成分；誘發黏性成分；及水性載劑成分。此等組合物是眼科上可接受的。

與過去玻璃體內注射入眼後部的組合物(如Kenalog[®] 40)比較，本發明組合物之一項重要優點是其與眼後部組織(例如眼視網膜)是相容的或是友善的。具體地說，本發明的優點是不含另添加的防腐劑成分，或是包含有效的防腐劑成分，此種防腐劑成分與該Kenalog[®] 40中包含之苄基醇防腐劑比較乃是與眼後部(例如視網膜)更相容的或更友善的。

此外，本發明組合物較佳係不含另添加的再懸浮成分，

或與Kenalog[®] 40組合物中所包含的多乙氧基醚-80再懸浮成分比較，與眼後部(例如視網膜)相容的或是友善的再懸浮成分。本文中所描述的本發明組合物的許多其他特點也使與習知組合物(如Kenalog[®] 40)同樣置於眼後部內之本發明組合物與眼後部更加相容或是友善的。

如上所述，本發明組合物包含皮質類固醇成分。此種皮質類固醇成分係以治療有效量存在於本發明化合物內，即其量有效地提供其置入之眼睛需要的治療效果。此皮質類固醇是以複數微粒形式存在於組合物內。

根據本發明，可使用任何適當的皮質類固醇。此皮質類固醇成分的優點是，例如於25°C下具有有限的水中溶解度。例如，皮質類固醇成分於25°C下較佳具有小於10毫克/毫升之水中溶解度。自然，皮質類固醇成分須是眼科上可接受的，即對眼部構造或組織應實質上無明顯或過度傷害的。本發明所用皮質類固醇成分的特點是此成分能減少組合物所置入的眼後部發炎的能力，此種發炎是由眼後部一或多種疾病及/或病情所引起。

可用的皮質類固醇成分的例子包括，但不限於，可體松(cortisone)，潑尼松龍(prednisolone)，去炎松(triamcinolone)，曲安奈德(triamcinolone acetonide)，氟氫縮松(fluorometholone)，地塞米松(dexamethasone)，美的松(medrysone)，氯替潑諾(loteprednol)，其衍生物及其混合物。此處所謂"衍生物"一詞係指結構上與經證實自其衍生的物質十分相似以致有實質上類似的功能或活性(例如治

療效果)之物質。

於一非常有用的具體實施例中，皮質類固醇成分包括曲安奈德。

皮質類固醇成分較佳係以基於組合物之至少約10毫克/毫升之量存在。本發明之一項重要優點是本發明組合物具有包括較大量或較大濃度之皮質類固醇成分的有效能力。因此，本發明組合物中皮質類固醇可以基於組合物之約1%或更少至約5%或約10%或約20%或約30%或更多(重量/容積)的範圍之量存在。本發明組合物提供較高濃度或量的皮質類固醇成分之優點在於，可依所要求將較少量的組合物置入或注射入眼後部，而提供與包含少於4%(重量/容積)皮質類固醇的組合物(如Kenalog[®] 40)相同量或更大量的皮質類固醇至眼後部。是以，於一非常有用的具體實施例中，本發明組合物含多於約4%(重量/容積)，例如至少約5%(重量/容積)，至約10%(重量/容積)或約20%(重量/容積)或約30%(重量/容積)的皮質類固醇成分。

誘發黏性的成分係以增加、較佳係實質地增加組合物黏性的量存在。不願將本發明限制在任何特定的理論或操作上，吾人相信將組合物黏性增至超過水的黏性，例如於0.1/秒之剪切速率下至少約100釐泊之黏性，可獲得高度有效地置入(例如注射入)人或動物眼後部的組合物。隨著本發明組合物有益地置入於或注射入眼後部，吾人相信較高黏性的本發明組合物會增加本發明組合物維持皮質類固醇成分微粒在組合物內於長時間(例如至少一星期)內均勻懸浮的能

力，而不需再懸浮加工。本發明組合物的較高黏性的又一項優點是至少幫助組合物有增加的量或濃度的皮質類固醇的能力，如本文中所描述者，而例如在長時間內維持此皮質類固醇實質上的均勻懸浮。

較佳地，本發明組合物0.1/秒之剪切速率下具有至少約10釐泊、或至少約100釐泊、或至少約1000釐泊之黏性，更佳是至少約10,000釐泊，尤佳是至少約70,000釐泊或更多，例如達約200,000釐泊或約250,000釐泊，或約300,000釐泊或更多。如上所述，本發明組合物不僅有較高黏性，並具有或建構成有效地置入(如注射入)人或動物眼後部的能力，較佳是用27號針，甚至是用30號針。

本發明有用的誘發黏性的成分較佳是剪切稀化成分(shear thinning component)，其優點是，當含此種剪切稀化誘發黏性的成分可在高剪切條件下以狹窄空間(如27號針)通過或注射入眼後部時，在此通路中組合物的黏性係實質地降低。過此通道後，組合物再度獲得注射前的黏性而維持皮質類固醇微粒在眼內懸浮。

根據本發明，可使用任何誘發黏性的成分，例如眼科上可接受的誘發黏性的成分。多種此類誘發黏性的成分曾被提出及/或用於眼科組合物。誘發黏性的成分係以提供組合物所需黏性的量存在。較佳地，誘發黏性的成分係以基於組合物之約0.5%或約1.0%至約5%或約10%或約20%(重量/容積)範圍內之量存在。所用誘發黏性的成分的特定量視數種因素而定，例如但並不限於，所用特定的誘發黏性的成

分，所用特定的誘發黏性的成分的分子量，本發明組合物所需產生及/或使用的黏性等因素。所選用的誘發黏性的成分須至少對本發明組合物提供一種利益，較佳是多種利益，例如，以注射入眼後部的可注射性，黏性，皮質類固醇微粒於懸浮液中的維持性，例如實質上的均勻懸浮液，長時間不需再懸浮加工，與組合物要注射入的眼後部組織的相容性等優點。更佳是，所選的誘發黏性的成分能有效提供二或多種上述利益，尤佳是能提供上述所有利益，

誘發黏性的成分較佳包括聚合物成分及/或至少一種黏彈劑，如用於眼科手術的材料。

此種有用的誘發黏性的成分的例包括，但不限於，玻璃醛酸，聚羧乙烯製劑(carbomers)，聚丙烯酸，纖維素衍生物，聚卡波非(polycarbophil)，聚乙烯吡咯酮，明膠，糊精，多糖，聚丙烯醯胺，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯，其衍生物及其混合物。

現用的誘發黏性的成分的分子量在約10,000道爾頓和較低至約2百萬道爾頓或更多之間。於一特別有用的具體實施例中，誘發黏性的成分的分子量是在約100,000道爾頓或約200,000道爾頓至約1百萬道爾頓或約1.5百萬道爾頓之間。此外，用於本發明的誘發黏性的成分的分子量可視所用誘發黏性的成分之類型及本發明組合物所需的黏性及可能的一或多個因素而變化。

於一有利的具體實施例中，誘發黏性的成分是例如金屬鹽玻璃醛酸鹽成分，較佳是選自鹼金屬玻璃醛酸鹽、鹼土

金屬玻璃醛酸鹽及其混合物，更佳是選自玻璃醛酸鈉及其混合物。此類玻璃醛酸鹽成分的分子量較佳是約50,000道爾頓或約100,000道爾頓至約130,000道爾頓或約200,000道爾頓。於一具體實施例中，本發明組合物含聚合玻璃醛酸鹽成分，其量約0.05%至約0.5%(重量/容積)。於又一有用的具體實施例中，玻璃醛酸鹽成分的存在量是組合物的約1%至約4%(重量/容積)。於後者情形中，很高的聚合物黏性生成一種膠，其展現在組合物之預估儲存期間(例如2年)內通常不需再懸浮加工之減緩的微粒沉降速度。此類組合物可以預裝的注射筒出售，因為此種膠不易用注射筒及針由批裝容器內抽出。

水性載劑較佳是眼科上可接受的，可包括眼科組合物所用的一或多種習知賦形劑。

本發明組合物較佳含主要量的液體水。本發明組合物可、而且較佳是、在用於眼上前先作滅菌。

本發明組合物較佳包括至少一種緩衝劑成分，其量可有效地控制組合物的pH及/或至少一種張力劑，其量可有效地控制組合物的張力或滲透性。更佳是，本發明組合物含緩衝劑成分及張力劑成分二者。

緩衝劑及張力劑成分可選自熟習眼科者所習用及已知的。

此類緩衝劑的例子包括，但不限於，乙酸鹽緩衝劑，檸檬酸鹽緩衝劑，磷酸鹽緩衝劑，硼酸鹽緩衝劑等及其混合物。磷酸鹽緩衝劑特別有用。有用的張力劑包括，但不限

於，鹽，特別是氯化鈉，氯化鉀，及其他適當的眼科上可接受的張力劑成分及其混合物。

所用緩衝劑成分的量較佳是足以維持組合物 pH 於約 6 至約 8 之間，更佳是約 7 至約 7.5。所用張力劑的量較佳是足以使本發明組合物維持莫耳滲透壓濃度分別為約 200 至約 400，更佳是約 250 至約 350 毫滲透壓莫耳/公斤。有益的是，本發明組合物為實質上等張的。

本發明組合物可包括一或多種其他成分，其量能有效地提供本發明組合物一或多種有用的性質及/或利益。例如，雖然本發明組合物可實質上不含另添加的防腐劑成分，但在有些具體實施例中，本發明組合物包含有效量的防腐劑成分，較佳地此等成分與苺基醇相比，是與置入組合物的眼後部的組織更加相容且友善的。此類防腐劑成分的例子包括，但不限於，氯化苯殺康 (Benzalkonium chloride)，氯己定 (chlorhexidine)，PHMB (聚六亞甲基雙胍)，甲基及乙基對羥基苯甲酸酯，海克西定 (hexetidien)，亞氯酸鹽成分，如安定的二氧化氯，金屬亞氯酸鹽等，其他眼科上可接受的防腐劑等及其混合物。組合物內防腐劑成分的濃度，如果有防腐劑的話，是有效保存組合物的濃度，通常是在組合物的約 0.00001% 至約 0.05% 或約 0.1% (重量/容積) 之範圍內。

此外，本發明組合物可含有效量的有效促進本發明組合物內皮質類固醇成分微粒的懸浮或的再懸浮的量。如上所述，於某些具體實施例中，本發明組合物是不含另添加的

再懸浮成分的。於其他具體實施例中，使用有效量的再懸浮成分以確保例如皮質類固醇成分維持所需懸浮及/或在本發明組合物內易於再懸浮。較有利的是，根據本發明所用再懸浮成分，如果使用的話，是選自與多乙基醚-80相比更為眼後部的組織相容及友善的。

根據本發明可用任何適當的再懸浮劑。此類再懸浮成分的例子包括，但不限於，界面活性劑如潑洛散(poloxanes)，例如，以商品名Pluronic[®]出售者；四丁酚醛(tyloxapol)；肌胺酸鹽；多乙氧化蓖麻油，其他界面活性劑等及其混合物。

有利的一類再懸浮成分是選自維生素衍生物。雖然此類物質過去已有人建議用作眼科組合物中的界面活性劑，但也發現其於本發明組合物中可用作界面活性劑。有用的維生素衍生物的例子包括，但不限於，維生素E生育酚基聚乙二醇丁二酸酯，如維生素E生育酚基聚乙二醇1000丁二酸酯(維生素E TPGS)。其他有用的維生素衍生物包括，仍是不限於，維生素E生育酚基聚乙二醇丁二醯胺，如維生素E生育酚基聚乙二醇1000丁二醯胺(維生素E TPGSA)，其中聚乙二醇與丁二酸間的酯鍵是由醯胺基團取代。

現在有用的再懸浮成分於本發明組合物內的量，如果有的話，是有效促進組合物內於製造過程中或之後微粒懸浮的量。所用再懸浮成分的特定量可視例如所用特定的再懸浮成分、用此再懸浮成分的特定組合物等因素作大範圍變化。本發明組合物內再懸浮成分，如果有的話，適當之濃度通常是基於組合物的約0.01%至約5%，例如，約0.02%或

約0.05%至約1.0%(重量/容積)。

最低溶解的皮質類固醇成分(如曲安奈德)在眼內組織的生物利用率可受限於此等物質的溶解速度。對病人言，緩慢溶解既是好也是壞。一方面，在本發明組合物作單一玻璃體內注射後，曲安奈德的平均排出半衰期較有利是十分長的，例如在非玻璃體摘出的病人約為19天，在達3個月內可測出藥物含量。另一方面，眼內玻璃體腔(vitreous compartment)內的治療藥物量可能在約1至約3天內不能達到，這是因為皮質類固醇微粒溶解速度緩慢的關係。

於本發明一具體實施例中，組合物內添加有效量的助溶劑成分，以溶解少量的(即少於50%，例如1%或約5%至約10%或約20%)皮質類固醇成分。例如，包含約0.5至約5.0%(重量/容積)之環糊精成分(如 β -環糊精，硫代-丁醚 β -環糊精(SBE)，其他環糊精等及其混合物)之包合物溶解約1至約10%的曲安奈德劑初始劑量。此預溶部分提供生物可利用的負載劑量，從而避免治療效果之任何延遲時間。

此類助溶劑成分的使用有益於提供皮質類固醇成分較快地釋入眼內以達治療效果。此種助溶劑成分當然應為眼科上可接受的或至少是與置入組合物的眼後部的組織相容的，以免對眼後部組織造成損害。

皮質類固醇(如曲安奈德)在進行玻璃體內投予後的藥物動力學涉及藥物分解的速率及藥物經由前部途徑流出的速率。例如，在單一玻璃體內注射含4%(重量/容積)曲安奈德的組合物，數天後TA濃度峰(以眼房液測定)為每毫升數千

毫微克。此峰(C_{max})後即迅速下降持續約200小時，最後以緩慢排出相結束，半衰期約19天。病人一般需重複投藥，例如約每三個月一次。

於本發明一項具體實施例中，組合物還含持續釋出成分，例如聚合物，如聚(D,L-丙交酯)或聚(D,L-丙交酯共-乙交酯)，其量有效地降低局部擴散率及/或皮質類固醇微粒溶解速率。結果即形成較平的低 C_{max} 排出速率輪廓及較長的治療窗(therapeutic window)，於是對多數病人言即形成二次注射間有較長的間隔。

可用任何適當的、較佳是有條件接受的釋出成分。其有用的例子如上所描述。持續釋出成分較佳是可在眼內生物降解的或可生物吸收的，如此於長時間內不會有殘留物。所含延遲釋出成分的量可在大範圍內變化，此取決於所用特定持續釋出成分，所需特定釋出輪廓等因素。本發明組合物內所含延遲釋出成分(如果有的話)的典型量是基於組合物之約0.05至0.1至約0.5或約1%或更多(重量/容積)。

本發明組合物可用適當的混合/加工技術製備，例如用一或多種習用的混合技術。應選能提供本發明化合物製成可置於或注射入人或動物眼後部的形式的技術。於一有用的具體實施例中，藉由將皮質類固醇與水混合製成皮質類固醇分散液，然後再於終組合物內添加賦形劑(誘發黏性的成分除外)。將各成分混合以分散皮質類固醇成分，再作高壓滅菌。或者是，將類固醇粉作 γ -放射，然後再加於滅菌載體內。誘發黏性的成分購可買已滅菌的或以習用方法滅

菌，例如將稀釋的溶液過濾，繼之凍乾製成滅菌的粉。將滅菌的誘發黏性的成分與水合併生成水性濃縮物。在無菌條件下將濃縮皮質類固醇成分分散液混合，以漿液形式加於誘發黏性的成分的濃縮物中。加適量的水生成所需組合物，再將組合物混合至均勻。

提供一種使用本發明組合物的方法，此法也包括於本發明範圍內。一般而言，此等方法包括將本發明組合物投予人或動物的眼後部，進而獲得治療效果。投予步驟較佳為玻璃體內注射、結膜下注射、眼下(sub-tenon)注射，眼球後注射、脈絡膜上注射等之至少一種。可以注射工具包括適宜大小的針，例如27號針或30號針，將組合物注射入人或動物的眼後部。

以本發明可治療的疾病/病情包括，但不限於：

黃斑病變/視網膜退化：非滲出性與年齡有關的黃斑退化(ARMD)，滲出性與年齡有關的黃斑退化(ARMD)，脈絡膜新血管生成，糖尿病性視網膜病變，急性黃斑神經視網膜病變，中心漿液脈絡膜視網膜病變(Central Serous Chorioretinopathy)，囊樣黃斑水腫，糖尿病性黃斑水腫。

色素層炎/視網膜炎/脈絡膜炎：急性多病灶板狀色素上皮病變(Acute Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy)，Behcet氏病，小彈丸視網膜脈絡膜病變(Birdshot Retinochoroedopathy)，感染性(梅毒，萊姆病(Lyme)，結核病，弓形體病)，中間色素層炎(Intermediate Uveitis)(Pars Planitis)，多病灶脈絡膜炎，多發性易消滅白點病徵

(Multiple Evanescent White Dot Syndrome)(MEWDS)，眼結節病，後鞏膜炎，匐行性脈絡膜炎(Serpignous Choroiditis)，視網膜下纖維化及色素層炎病徵，Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome。

血管疾病/滲出性疾病：視網膜動脈阻塞疾病，中心視網膜靜脈阻塞，散布血管內凝血病變，支視網膜靜脈阻塞，高血壓基底病變，眼局部缺血病徵，視網膜動脈微動脈瘤，Coat氏病，凹旁毛細血管擴張(Parafoveal Telangiectasis)，半視網膜靜脈阻塞(Hemi-Retinal Vein Occlusion)，乳突靜脈炎(papillophlebitis)，中心視網膜動脈阻塞，支視網膜動脈阻塞，頸動脈疾病(CAD)，凍傷支脈管炎(Frosted Branch Angitis)，鐮狀細胞視網膜病變及其他血紅素病變，血管樣條紋(Angioid Streaks)，常見滲出性色素層視網膜病變，Eales病。

外傷/手術：交感性眼炎，色素層視網膜病，視網膜脫落，外傷，雷射，PDT，光凝固，手術中血流灌注過少，放射視網膜病變，骨髓移植視網膜病變。

增生性疾病：增生性色素層視網膜病變及視網膜上膜(Epiretinal Membranes)，增生性糖尿病視網膜病變。

感染疾病：眼組織胞漿菌病，眼弓蛔蟲病，疑似眼組織胞漿菌病病徵(Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome)(POHS)，眼內炎，弓形體病，伴有HIV感染的視網膜病，伴有HIV感染的脈絡膜病，伴有HIV感染的色素層病，病毒性視網膜炎，急性視網膜壞死，進行性外視網膜壞死，真

菌性視網膜病，眼梅毒，眼結核病，擴散性單邊亞急性神經視往膜炎，蠅蛆病。

遺傳疾病：色素性視網膜炎，伴有視網膜營養不良的系統性疾病 (Systemic Disorders with Accosiated Retinal Dystrophies)，先天性姿勢性夜盲，錐體營養不良，Stargardt氏病及Fundus Flavimaculatus，Best氏病，視網膜色素上皮型營養不良 (Pattern Dystrophy of the Retinal Pigmented Epithelium)，X-聯結的視網膜劈裂症，Sorby's基底營養不良，良性同中心黃斑病變，Bietti's結晶營養不良，彈性假黃瘤。

視網膜撕裂/洞：視網膜脫落，黃斑洞，大視網膜撕裂。

腫瘤：伴有腫瘤的視網膜病，先天性RPE過度增生，後色素層黑色素瘤，脈絡膜血管瘤，脈絡膜骨瘤，脈絡膜轉移，視網膜及視網膜色素上皮之合併錯構瘤，視網膜胚細胞瘤，眼底血管增生性腫瘤，視網膜星形細胞瘤，眼內淋巴瘤。

其他：點狀內脈絡膜病變，急性後多病灶板狀色素上皮病變，進視視網膜退化，急性視網膜色素上皮炎等。

本發明方法可包括單次注射入眼後部或包括重複注射，例如在約一星期或約一月或約3月至6月或約1年或更長時間內重複注射。

【實施方式】

下述非限制性實例說明本發明的某些方面。

實例1至4

四種組合物如下：

成分	實例1	實例2	實例3	實例4
曲安奈德	2%(w/v)	2%(w/v)	4%(w/v)	4%(w/v)
玻糖醛酸鈉 (0.6×10^6 道爾頓)	0.05%(w/v)	0.5%(w/v)	0.05%(w/v)	0.5%(w/v)
磷酸鈉	0.4%(w/v)	0.4%(w/v)	0.4%(w/v)	0.4%(w/v)
維生素E-TPGS	0.5%(w/v)	0.5%(w/v)	0.0	0.0
8-環糊精	0.5%(w/v)	0.5%(w/v)	0.0	0.0
注射用水	適量	適量	適量	適量
於0.1/秒之剪切 速率下之黏性	20釐泊	500釐泊	20釐泊	500釐泊

每一此等組合物係如下製備。

藉將曲安奈得與水、維生素E-TPGS及8-環糊精等合併製成濃縮曲安奈得分散液。將此等成分混合，分散曲安奈德，並高壓滅菌。玻糖醛酸鈉可購買已滅菌的或藉由過濾稀溶液滅菌，繼之凍乾製得滅菌粉。將滅菌的玻糖酸鈉溶於水內製成水性濃縮物。將濃縮的曲安奈德分散液混合，以泥樣物形式加於玻糖醛酸鈉濃縮物內。加適量水，將混合物混合至均勻。

每一此等組合物都製成曲安奈德鬆鬆的絮狀物，輕輕即可再懸浮。此等組合物可以小容積藥物級玻璃瓶出售，在注射入人眼玻璃體內時對黃斑水腫有治療效果。

實例5至7

三種組合物如下：

成分	實例5	實例6	實例7
曲安奈德	2.0%(w/v)	4.0%(w/v)	8.0%(w/v)
玻糖醛酸鈉	3.0%(w/v)	2.5(w/v)	2.0%(w/v)
磷酸鈉	0.4%(w/v)	0.4%(w/v)	0.4%(w/v)
注射用水	適量	適量	適量
於0.1/秒之剪切速率下之 黏性	180,000釐泊	120,000釐泊	80,000釐泊

此等組合物係基本上類似實例1所述製備。

此等組合物的黏性實質上減緩微粒沉澱速度至在組合物之預估儲存壽命約2年中不需再懸浮的程度。此等組合物可以預裝的注射筒出售，因為其不易用針筒由容器內取出。但因組合物已預裝於注射筒內，組合物可用27號或30號針有效地注射入人眼後部於人眼提供所需治療效果。

實例5至7組合物使用或含有足夠濃度的高分子量玻璃醛酸鈉在注射入人眼玻璃體內後形成膠樣塞或藥物庫倉(depot)。實際上，曲安奈德微粒在此黏性塞內被捕捉或留持，所以不出現"水柱"("pluming")，減少藥物微粒不利地直接存於視網膜組織上，與習用的水樣黏性的組合物如Kenalog[®] 40不同。由於玻璃醛酸鈉有戲劇性的剪切稀化作用，此等調配物易於用27號或30號針注射。

實例8及9

二組合物如下：

成分	實例8	實例9
曲安奈德	2.0%(w/v)	8.0%(w/v)
玻璃醛酸鈉	2.5%(w/v)	2.3%(w/v)
氯化鈉	0.63%(w/v)	0.6%(w/v)
二代磷酸鈉,六水合物	0.30%(w/v)	0.30%(w/v)
一代磷酸鈉,單水合物	0.04%(w/v)	0.04(w/v)
注射用水	適量	適量
於0.1/秒之剪切速率下的黏性	170,000±25%釐泊	200,000±25%釐泊

此等組合物係以實質上如實例1所述方式製備。

此等組合物的黏性實質上減緩微粒沉澱速度至在組合物之預估儲存壽命約2年中不需再懸浮加工的程度。此等組

合物可以預裝的注射筒出售，因為其不易用針筒由容器內取出。但因組合物已預裝於注射筒內，組合物可用27號或30號針有效地注射入人眼後部於人眼提供所需治療效果。

此等組合物(及以及此等實例所證實的其他組合物)內所用的玻糖醛酸鈉粉之水含量為約4%至約20%，較佳是約4%至約8%重量比。粉末的含水量，特別是粉末對粉末含水量的不同，可導致本發明二或多種組合物的黏性不同，而其"所稱的"的化學構成相同。所以此處所稱黏性可理解為標的黏性(target viscosities)，如果組合物實際的黏性在標的黏性加或減($\pm$)約25%或約30%或約35%範圍之內，此組合物是可接受的。

因為前述實例中的每一組合物之密度為約1克/毫升，本文中所描述以重量/容積(w/v)百分比也可認作是以重量/重量(w/w)為基礎。

實例8及9之組合物使用或含足夠濃度的高分子量玻糖醛酸鈉在玻璃體內注射入人眼時致形成膠樣塞或藥物庫倉。實際上，曲安奈德微粒是被黏性塞所捕捉或留持，致使不發生"水柱"，減少了藥物微粒不利地直接沉積於視網膜組織上的危險，例如，與水樣黏性的組合物(如Kenalog® 40)相比。由於玻糖醛酸鈉有戲劇性的剪切稀化作用，此等調配物易於用27號或30號針注射。

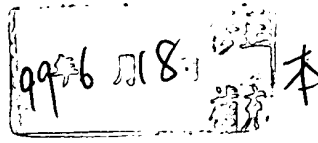
雖然本發明已以不同的特定實例作了說明，但應了解到，本發明並不限於此等實例，在下述申請專利範圍內還可變化實行。

五、中文發明摘要：

提供一種供注射入人或動物眼後部的組合物及使用此組合物的方法。此類組合物包括含治療有效量的皮質類固醇成分的微粒，誘發黏性的成分，及水性載劑成分。此類組合物在0.1/秒之剪切速率下具有至少約10釐泊(cps)或約100釐泊之黏性。於較佳具體實施例中，黏性在約140,000釐泊至約300,000釐泊的範圍內。此類組合物的優點是可在長時間內懸浮該微粒。

六、英文發明摘要：

Compositions, and methods of using such compositions, useful for injection into the posterior segments of human or animal eyes are provided. Such compositions include corticosteroid component-containing particles present in a therapeutically effective amount, a viscosity inducing component, and an aqueous carrier component. The compositions have viscosities of at least about 10 cps or about 100 cps at a shear rate of 0.1/second. In a preferred embodiment, the viscosity is in the range of from about 140,000 cps to about 300,000 cps. The compositions advantageously suspend the particles for prolonged periods of time.



十、申請專利範圍：

1. 一種調配成用於注射入人或動物眼後部之組合物，其包含：

(a) 以治療有效量存在之皮質類固醇成分，其中該皮質類固醇成分於25°C下具有小於10毫克/毫升之水中溶解度，且該皮質類固醇成分係以複數微粒存在；

(b) 以增進組合物黏性有效量存在之誘發黏性的成分；及

(c) 水性載劑成分；

其中該皮質類固醇微粒係懸浮於組合物中且保持懸浮於組合物內至少1星期不需再懸浮加工；

其中該誘發黏性的成分係選自由玻糖醛酸，金屬鹽玻糖醛酸鹽，聚羧乙烯製劑(carbomers)，聚丙烯酸，纖維素衍生物，聚卡波非(polycarbophil)，明膠，糊精，多糖，聚丙烯醯胺，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯及其混合物所組成之群組，

其中該組合物不包含另添加的防腐劑成分；及

其中該組合物於0.1/秒之剪切速率下具有170,000±25%釐泊至200,000±25%釐泊之黏性，且可用27號針有效地注入人或動物眼後部。

2. 根據請求項1之組合物，其中該微粒係保持懸浮於組合物內至少2星期不需再懸浮加工。

3. 根據請求項1之組合物，其中該微粒係保持懸浮於組合物內至少1個月不需再懸浮加工。

4. 根據請求項1之組合物，其中該微粒係保持懸浮於組合物^[5]

內至少6個月不需再懸浮加工。

5. 根據請求項1之組合物，其中該微粒係保持懸浮於組合物內至少1年不需再懸浮加工。
6. 根據請求項1之組合物，其中該微粒係保持懸浮於組合物內至少2年不需再懸浮加工。
7. 根據請求項1之組合物，其中該皮質類固醇成分係以基於該組合物之高達25%(重量/容積)之量存在。
8. 根據請求項1之組合物，其中該皮質類固醇成分係以基於每毫升該組合物之至少10毫克之量存在。
9. 根據請求項1之組合物，其中該皮質類固醇成分係以基於該組合物之1%至20%(重量/容積)之量存在。
10. 根據請求項1之組合物，其中該皮質類固醇成分係以基於該組合物之1%至10%(重量/容積)之量存在。
11. 根據請求項1之組合物，其中該皮質類固醇成分係選自由去炎松(triamcinolone)，曲安奈德(triamcinolone acetonide)及其混合物所組成之群組。
12. 根據請求項1之組合物，其中該皮質類固醇成分是曲安奈德(triamcinolone acetonide)。
13. 根據請求項1之組合物，其中該載劑成分包括有效量之至少一種張力成分及緩衝劑成分。
14. 根據請求項1之組合物，其不包含另添加的再懸浮成分。
15. 根據請求項1之組合物，其中該誘發黏性的成分係以基於該組合物之0.05%至20%(重量/容積)之量存在。
16. 根據請求項1之組合物，其中該誘發黏性的成分係玻璃醛 [5]

酸鹽成分。

17. 根據請求項16之組合物，其中該玻璃醛酸鹽成分係玻璃醛酸鈉鹽。

18. 根據請求項1之組合物，其包含：

- (a) 2%至8%之曲安奈德(triamcinolone)；
- (b) 2.3%至2.5%之玻璃醛酸鈉；
- (c) 0.6%至0.63%之氯化鈉；
- (d) 0.3%之二代磷酸鈉(dibasic sodium phosphate)；
- (e) 0.04%之一代磷酸鈉(monobasic sodium phosphate)；及
- (f) 水。

19. 根據請求項1之組合物，其包含：

- (a) 8%之曲安奈德；
- (b) 2.3%之玻璃醛酸鈉；
- (c) 0.6%之氯化鈉；
- (d) 0.3%之二代磷酸鈉；
- (e) 0.04%之一代磷酸鈉；及
- (f) 注射用水；

其中該組合物於0.1/秒之剪切速率下具有 $200,000 \pm 25\%$ 釐泊之黏性。

20. 一種於25°C下具有小於10毫克/毫升之水中溶解度之皮質類固醇成分之用途，其係用於製備根據請求項1之組合物以供治療人或動物眼後部之眼後部疾病。

21. 根據請求項20之用途，其中該組合物係藉由玻璃體內注射投予。

[S]

22. 根據請求項20之用途，其中該組合物係藉由結膜下注射投予。
23. 根據請求項20之用途，其中該組合物係藉由眼球筋膜腔下(sub-tenon)注射投予。
24. 根據請求項20之用途，其中該組合物係藉由眼球後注射投予。
25. 根據請求項20之用途，其中該組合物係藉由脈絡膜上注射投予。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)