

發明專利說明書

103年/月/6日修(夏)正替換頁

(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：97137478

※ 申請日期：97.9.30

※ IPC 分類：A61M5/00 (2006.01)

A61F7/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於遞送速率及溫度相依性物質至眼睛的注射器及其製備方法

AN INJECTION DEVICE FOR DELIVERING A RATE AND TEMPERATURE-DEPENDENT SUBSTANCE
INTO THE EYE AND METHOD OF PREPARING THE SAME

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 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 達昆 布魯諾 / DACQUAY, BRUNO
2. 林德 凱斯 J. / LIND, CASEY JEAN
3. 小聖查茲 羅伯特 J. / SANCHEZ, JR., ROBERT J.
4. 珊托斯 西哲瑞歐 P. D. / SANTOS, CESARIO PEREIRA DOS

國 籍：(中文/英文)

1.-4. 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：。

(10.0008)

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

(10.0008)

【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、 2007/10/09、 60/978,458

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：

一種注射混合物進入眼睛的方法，包括：當一混合物及一分注腔殼接近室溫時，提供該混合物於該分注腔中，且一空氣間隙位於該混合物及該分注腔殼之內部表面之間；將該分注腔殼及該混合物帶至並非接近室溫的一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹且呈更為液體的狀態；於該混合物膨脹之後及注射之前，保持空氣於一針頭中；選擇藥物釋放速率；及注射該混合物以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放速率。

六、英文發明摘要：

A method of injecting a mixture into an eye includes: providing the mixture in a dispensing chamber with an air gap located between the mixture and an interior surface of a dispensing chamber housing, when the mixture and dispensing chamber housing are near room temperature; bringing the dispensing chamber housing and mixture to a temperature range, other than near room temperature, at which the mixture expands and is in a more liquid state; maintaining air in a needle after the mixture expands and prior to an injection; selecting a drug release rate; and injecting the mixture so as to form a shape with a surface area that results in the selected drug release rate.

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：

205... 尖端段

210... 針頭

215... 外殼

250... 有限重複使用總成

255... 外殼

260... 螺紋部

265... 鎖機構

270... 開關

275... 任意光線

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

本發明關於一種遞送藥物進入眼睛的方法，更特別地
5 關於一種於眼內注射時遞送相轉變或反膠凝化合物/藥物
混合物的方法。

【先前技術】

發明背景

數種眼睛後段的疾病及狀況危害視力。年齡相關的斑
10 點退化(ARMD)、脈絡膜血管新生(CNV)、視網膜病變(如糖
尿病視網膜病變，玻璃體視網膜病變)、視網膜炎(如細胞巨
大病毒(CMV)視網膜炎)，眼色素層炎，斑點水腫、青光眼
及神經病變為數個例子。

這些及其他疾病可藉注射藥物進入眼睛來治療。此種
15 注射典型上係手動使用傳統針筒及針頭而執行。第1圖為用
以注射藥物進入眼睛之習知技藝針筒的立體圖。於第1圖
中，針筒包括一針頭105、一接口鎖緊針座110、一腔室115、
一活塞120、一活塞柄125及一拇指靠座130。如一般已知
者，要被注射的藥物位在腔室115內。於拇指靠座130上推
20 動引起活塞120將藥物經由針頭105而推出。

於使用此種針筒時，外科醫生需要以針頭刺穿眼睛組
織，穩定持住針筒並致動針筒活塞(於有或無護士幫助之下)
以注射流體進入眼睛。流體流動速率係無法控制的。讀取
游標容易導致影響注射體積精準及正確的視差錯誤。由於

“不穩定”之注射可能形成組織損傷。當針頭從眼睛拔除時，也可能發生藥物回流。

為求控制少量液體的遞送已進行許多的努力。商業上可購得之流體分注器為ULTRA™ 正向位移分注器(購自
5 EFD供應公司，Rhode Island)。ULTRA 分注器典型上用於小體積工業黏劑的分注。其使用傳統針筒及習用的分注尖端。使用電動步進馬達及致動流體致動針筒活塞。使用此類型的分注器，遞送之體積高度依賴流體黏性、表面張力與特別的分注尖端。Cleveland，Ohio的Parker Hannifin公司
10 銷售一種由San Diego，California 的Aurora Instruments LLC 製造之用於藥物發現設備的小體積液體分注器。此種Parker/Aurora 分注器使用壓電分注機構。雖然精準，但是此分注器昂貴並且需要電氣訊號被傳遞至分注機構。

美國專利第6,290,690號揭露一種眼科系統，其於手術
15 期間注射黏性流體(如矽油)進入眼睛，同時以流體/流體交換方式從眼睛吸出第二黏性流體(如全氟碳液體)，以修補視網膜的脫落或撕裂。此系統包括具有活塞的傳統針筒。針筒的一端流體耦合至提供恆定氣動壓力的氣動壓力源以致動活塞。針筒的其他端經由管子流體耦合至灌注套管以
20 遞送要被注射的黏性流體。

有效地注射藥物進入眼睛係所欲的。當藥物要被注射進入眼睛時，最好將注射的次數降至最低。球狀藥丸的藥物可以已知的速率隨時間逐漸地消蝕。將此種球狀藥丸置入眼睛可以兩延長注射之間的時間。控制藥物被遞送進入

眼睛溫度及速率以調整藥物被遞送至視網膜的持續期間也是所欲的。

【發明內容】

發明概要

5 與本發明之原則相符之一實施例中，一種注射混合物進入眼睛的方法，包括：當一混合物及一分注腔殼接近室溫時，提供該混合物於該分注腔中，且一空氣間隙位於該混合物及該分注腔殼之內部表面之間；將該分注腔殼及該混合物帶至並非接近室溫的一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹且呈更為液體的狀態；於該混合物膨脹之後及
10 注射之前，保持空氣於一針頭中；選擇藥物釋放速率；及注射該混合物以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放速率。

 與本發明之原則相符之另一實施例中，一種注射混合物進入眼睛的方法，包括：於一分注腔中提供該混合物；將該分注腔殼及該混合物帶至一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍呈更為液體的狀態；在該混合物膨脹之後及注射之前，保持空氣於一針頭中；及注射該混合物以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放
15 速率。

 與本發明之原則相符之另一實施例中，一種注射相轉變化合物/藥物混合物進入眼睛的方法，包括：當一混合物及一分注腔殼接近室溫時，提供該混合物於該分注腔中，且一空氣間隙位於該混合物及該分注腔殼之內部表面之

間；加熱該分注腔殼及混合物至一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹及呈更為液體狀態；於該混合物膨脹之後及注射之前，保持空氣於一針頭中；選擇一藥物釋放速率；及藉以一速率驅動一活塞注射該混合物，該速率導致形成
5 具有一表面區域的一形狀，該表面區域消蝕以產生該所選擇的藥物釋放速率。

應了解的是，前面的一般描述及以下的詳細描述兩者僅為例示性及解釋性且係為了提供本發明更進一步的解釋之用。以下的描述以及本發明的實施敘述並暗示了本發明
10 的額外優點及目的。

圖式簡單說明

被併入本說明書中且構成本說明書一部分的附隨圖式顯示數個本發明的實施例，而且與以下的敘述一起作為解釋本發明原則之用。

15 第 1 圖為習知技藝針筒的立體圖。

第 2 圖為包括丟棄式尖端段及有限重複使用總成之眼科醫療裝置的圖形。

第 3 圖為有限重複使用總成的一實施例。

第 4 圖為丟棄式尖端段及有限重複使用總成的截面圖。

20 第 5 圖為用於眼科手持件之丟棄式尖端段的截面圖。

第 6A、6B、6C 圖為包括有懸浮於相轉變化合物中之藥物之分注腔殼的截面圖。

第 7 圖為插入眼睛之注射針頭的圖形。

第 8A-8C 圖為用於注射進入眼睛之各種藥丸形狀的截

面圖。

第 9 圖為依據本發明之原則注射速率及溫度相依性物質進入眼睛的方法。

第 10 圖為依據本發明之原則注射速率及溫度相依性物質進入眼睛的方法。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

對於本發明之例示實施例現為詳細地說明，實施例參考附隨圖式而為說明。無論如何當可能時，於所有的圖式中
10 中使用相同的元件編號以指稱相同或相似的部件。

第 2 圖為包括丟棄式尖端段及有限重複使用總成之眼科醫療裝置的一圖形。於第 2 圖中，醫療裝置包括一尖端段 205 及一有限重複使用總成 250。尖端段 205 包括一針頭 210、一外殼 215 及一任意光線 275。有限重複使用總成 250
15 包括一外殼 255、一開關 270、一鎖機構 265 及一螺紋部 260。

尖端段 205 可以連接至有限重複使用總成 250 並從有限重複使用總成 250 移開。於此實施例中，尖端段 205 在外殼 215 內部表面上具有一螺紋部，螺紋部可以旋至有限重複使用總成 250 的螺紋部 260 上。此外，鎖機構 265 將
20 尖端段 215 固接至有限重複使用總成 250。鎖機構 265 可以為按鈕、滑動開關或旋臂機構的型式。其他將尖端段 205 連接至有限重複使用總成 250 的機構，諸如那些牽涉彼此相結合之結構特徵者，係習於此藝者所熟知且也可以被利用於本發明。

針頭 210 適於遞送物質(諸如藥物)進入眼睛。針頭 210 可為任何一般已知的構形。較佳地，針頭 210 設計為其熱特質對於特別藥物遞送設備係有益的。例如，當一加熱的藥物要被遞送時，針頭 210 的長度可以是相當地短(數毫米) 5 以便於藥物的適當遞送。

開關 270 適於提供一輸入至系統。例如，開關 270 可被用於啟動系統或開啟加熱器。其他開關、按鈕或使用者指示的控制輸入器係一般已知的且可以與有限重複使用總成 250 及/或尖端段 205 一起使用。

10 當尖端段 205 準備好要使用時，任意光線 275 發光。任意光線 275 從外殼 215 突出，或其可包含於外殼 215 內，在任一事例中，任意光線 275 可通過外殼 215 的透明部而被看見。於其他實施例中，任意光線 275 可被指示件取代，該指示件諸如為液晶顯示件、分段顯示件或其他任何指示 15 丟棄式尖端段 205 之情況或狀況的裝置。例如，任意光線 275 也可被按壓開啟及關閉來指示其他狀態，諸如但不限於系統錯誤、電池充飽、電池未充飽或尖端段 205 與有限重複使用總成 250 之間具有無效連接。雖然顯示於尖端段 205 上，任意光線 275 或其他指示件也可位於有限重複使用總 20 成 250 上。

第 3 圖為有限重複使用總成的另一實施例。有限重複使用總成 250 包括一按鈕 308、一顯示件 320 及一外殼 330。丟棄式尖端段 205 附接至有限重複使用總成 250 的一端 340。按鈕 308 被致動以提供一輸入至系統。如同開關 270，

按鈕 308 可啟動加熱器或其他溫度控制裝置或開始致動活塞。顯示件 320 為液晶顯示件、分段顯示件或其他指示丟棄式尖端段 205 或有限重複使用總成 250 之情況或狀況的裝置。

5 第 4 圖為丟棄式尖端段及有限重複使用總成的截面圖。第 4 圖顯示尖端段 205 如何與有限重複使用總成 250 形成界面。於第 4 圖之實施例中，尖端段 205 包括活塞界面 420、活塞 415、分注腔殼 425、尖端段殼 215、溫度控制裝置 450、熱感應器 460、針頭 210、分注腔 405、界面
10 530 及尖端界面連接器 453。有限重複使用總成 250 包括機械連鎖界面 545、致動器柄 510、致動器 515、電源 505、控制器 305、有限重複使用總成外殼 255、界面 535 及有限重複使用總成界面連接器 553。

 於尖端段 205 中，活塞界面 420 位在活塞 415 之一端
15 上。活塞 415 之其他端形成分注腔 405 之一端。活塞 415 適於滑動於分注腔 405 內。活塞 415 的外表面流體密封至分注腔殼 425 的內表面。分注腔殼 425 圍繞分注腔 405。典型上，分注腔殼 425 為圓柱形。如此，分注腔 405 也是圓柱形。

20 針頭 210 流體耦合至分注腔 405。於此種事例中，包含於分注腔 405 中之物質可通過針頭 210 進入眼睛。溫度控制裝置 450 至少部分地圍繞分注腔殼 425。於此事例中，溫度控制裝置 450 適於加熱及/或冷卻分注腔殼 425 及包含於分注腔 405 中之物質。界面 530 連接溫度控制裝置 450 與

尖端界面連接器 453。

任意的熱感應器 460 提供溫度資訊以協助溫度控制裝置 450 的操作控制。熱感應器 460 可位於接近分注腔殼 425 並測定接近分注腔殼 425 的溫度，或可位於與分注腔殼 425 之熱接觸處，其中熱感應器測定分注腔殼 425 的溫度。熱感應器 460 可為提供溫度資訊之數種不同裝置中的任一種。例如，熱感應器 460 可以是熱耦合或其阻抗隨溫度不同而不同的阻抗裝置。熱感應器也電氣耦合至界面 530 或其他相似界面。

10 包括分注腔殼 425、溫度控制裝置 450 及活塞 415 之尖端段 205 的組件係至少部分地為尖端段殼 215 所圈圍。活塞 415 密封至分注腔殼 425 的內部表面。此種密封防止分注腔 405 中所含之物質的污染。為了醫療目的，此種密封係所欲的。此密封可位於活塞 415 或分注腔殼 425 上的任
15 一點。

於有限重複使用總成 250 中，電源 505 提供電力給致動器 515。電源 505 及致動器 515 之間的界面(未顯示)作為提供電力予致動器 515 的通道。致動器 515 連接至致動器柄 510。當致動器 515 為一步進式馬達時，致動器柄 510 與致動器 515 結合成為一體。機械連鎖界面 545 連接至致動器柄 510。於此種構形中，當致動器 515 朝向針頭 210 向上移動致動器柄 510 時，機械連鎖界面 545 也朝向針頭 210 向上移動。機械連鎖界面 545 及致動器柄 510 為單一組件。換言之，連接至致動器 515 的柄包括成為單一總成的

致動器柄 510 及機械連鎖界面 545 兩者。

於有限重複使用總成 250 中，電源 505 典型上為可充電電池，諸如鋰離子電池，雖然其他型式的電池也可以使用。此外，任何其他型式的電力電池也適合作為電源 505。

- 5 電源 505 提供電流給分注腔殼 425 以加熱它並改變它的形狀。任意地，電源 505 可經由門或其他相似的特徵結構(未顯示)而從外殼 255 移除。

- 10 控制器 305 經由界面 535 連接至有限重複使用總成界面連接器 553。有限重複使用總成界面連接器 553 位在鄰近機械連鎖界面 545 之有限重複使用總成外殼 255 的頂表面上。於此方式中，有限重複使用總成界面連接器 553 及機械連鎖界面 545 兩者分別地適於與尖端界面連接器 453 與活塞界面 420 連接。

- 15 控制器 305 及致動器 515 藉界面(未顯示)連接。此界面(未顯示)允許控制器 305 控制致動器 515 的操作。此外，電源 505 與控制器 305 之間的界面允許控制器 305 去控制電源 505 的操作。於此種事例中，當電源 505 為可充電電池時，控制器 305 可控制電源 505 的充電及放電。

- 20 控制器 305 典型上為一具有可執行邏輯功能之電力、輸入及輸出針的積體電路。於各種實施例中，控制器 305 為目標裝置控制器。於此種事例中，控制器 305 執行以特別裝置或組件(如溫度控制裝置或電力供應器)為目標之特別控制功能。例如，溫度控制裝置控制器具有基本功能以控制溫度控制裝置。於其他實施例中，控制器 305 為微處

理器。於此種事例中，控制器 305 係可程式化使得其具有控制一個以上裝置之組件的功能。於其他事例中，控制器 305 不是可程式化之微處理器，而是一種特定目的的控制
器，該控制器構形為可控制執行不同功能的不同組件。雖
5 然，於第 5 圖中僅圖示為一組件，控制器 305 可由許多個不同的組件或積體電路製成。

尖端段 205 適於連結上或附接至有限重複使用總成 250。於第 4 圖之實施例中，位於活塞 415 底表面上的活塞
界面 420 適於與位於接近有限重複使用總成外殼 255 之頂
10 表面的機械連鎖界面 545 連結。此外，尖端界面連接器 453 適於與有限重複使用總成界面連接器 553 連接。當尖端段 205 以此種方式連接至有限重複使用總成 250 時，致動器 515 及致動器柄 510 適於朝向針頭 210 向上地驅動活塞 415。此外，一界面形成於控制器 305 及溫度控制裝置 450
15 之間。一訊號可從控制器 305 經由界面 535、有限重複使用總成界面連接器 553、尖端界面連接器 453 與界面 530 至溫度控制裝置 450、。

於操作時，當尖端段 205 連接至有限重複使用總成 250 時，控制器 305 控制致動器 515 的操作。當致動器 515 致
20 動時，致動器柄 510 朝向針頭 210 向上地移動。接著，與活塞界面 420 連結的機械連鎖界面 545 朝向針頭 210 向上地移動活塞 415。然後位於分注腔 405 中的物質通過針頭 210 被推出。

此外，控制器 305 控制溫度控制裝置 450 的操作。溫

度控制裝置 450 適於加熱及/或冷卻分注腔殼 425 及其內容物。因為分注腔殼 425 係至少部分地熱傳導的，加熱或冷卻分注腔殼 425 同時即加熱或冷卻位於分注腔 405 內的物質。溫度資訊可從熱感應器 460 經由界面 530、尖端界面連接器 453、有限重複使用總成界面連接器 553 與界面 535 傳回控制器 305。此溫度資訊可用以控制溫度控制裝置 450 的操作。當溫度控制裝置 450 為加熱器時，控制器 305 控制送至溫度控制裝置 450 的電流量。越多的電流送至溫度控制裝置 450，溫度控制裝置越熱。以此種方式，控制器 305 可以利用回饋迴路以控制溫度控制裝置 450 的操作，該回饋迴路係使用來自熱感應器 460 的資訊。任何適合型式的控制運算規則，諸如比例-積分-微分(PID)運算規則，可被用以控制溫度控制裝置 450 的操作。

要被遞送進入眼睛的物質，其典型上為一種懸浮於相轉變化合物中的藥物，係位在分注腔 405 內。以此種方式，藥物及相轉變化合物藉由分注腔殼 425 的內表面相接觸。相轉變化合物在較低溫度時呈固體或半固體狀態，而在較高溫度時呈較為液體的狀態。此種化合物可藉著施加電流至溫度控制裝置 450 而被加熱至更為液體的狀態且注射進入眼睛，於該處其形成隨時間逐漸消蝕的藥丸。

相似地，亦可使用反膠凝化合物。反膠凝化合物在較高溫度時呈固體或半固體狀態，在較低溫度時呈更為液體的狀態。此種化合物可藉溫度控制裝置 450 冷卻至更為液體的狀態且注射進入眼睛中，於該處其形成隨時間逐漸消

蝕的藥丸。如此，溫度控制裝置 450 可為於分注腔 405 中
加熱物質的裝置或是於分注腔 405 中冷卻物質的裝置(或兩
者的結合)。在被遞送進入眼睛後，相轉變化合物或反膠凝
化合物隨時間逐漸地消蝕而於延長的時間期間內提供一定
5 數量的藥物。使用相轉變化合物或反膠凝化合物可以提供
較好的藥物劑量以及較少的注射次數。

於一實施例中，位在分注腔 405 中的物質為預先被裝
入分注腔的藥物。於此種事例中，尖端段 205 適合作為一
次使用之消耗性產品。此種丟棄式產品可以內含有一劑量
10 的藥物而於工廠中裝配。

雖然顯示為兩件式裝置，第 4 圖注射系統可以為單一
件裝置。於此種事例中，尖端段併合入有限重複使用總成
而形成單一醫療裝置。

第 5 圖為眼科醫療裝置之尖端段的截面圖。於第 5 圖
15 中，尖端段 205 包括分注腔殼 425、尖端段殼 215、熱感應
器 460、針頭 210、分注腔 405、活塞 415、活塞界面 420、
溫度控制裝置 450、界面 530 及尖端界面連接器 453。

於第 5 圖之實施例中，溫度控制裝置 450 被啟動以將
物質帶至分注腔 405 中而置於適當溫度範圍內。熱感應器
20 460 提供溫度資訊予控制器 305(未顯示)以控制溫度控制裝
置 450。於物質到達適當溫度範圍後，活塞 415 被致動以遞
送物質通過針頭 210 而進入眼睛中。活塞 415 延伸並包括
一完整柄，如所顯示者。

第 6A、6B 及 6C 圖為包括懸浮於相轉變化合物中之藥

物之分注腔殼的截面圖。於第 6A 圖中，分注腔殼 425 容納懸浮於相轉變化合物中之藥物小粒 610。空氣間隙 605 存在於小粒 610 與分注腔殼 425 的內部表面之間。此空氣間隙 605 本質上可為一致的或非一致的。然而，空氣間隙 605 之體積為一計算數量，如下所解釋者。針頭 210 及活塞 415 也被圖示。於第 6B 圖中，空氣間隙 615 存在於分注腔殼 425 之頂內部表面與小粒 610 之間。據此，假若空氣間隙不存在於活塞 415 與小粒 610 之間的話，那麼空氣間隙的位置(如事例中的 605 或 615)不會如空氣間隙的體積般重要。當小粒溫度改變(且空氣膨脹並強迫藥物通過針頭 210)及小粒液化時，被捕捉於活塞 415 及小粒 610 之間的大量空氣會導致藥物冒泡溢出針頭 210 外。

第 6C 圖顯示達到適當注射溫度之後的小粒 610。當小粒 610 為懸浮於相轉變化合物中之藥物時，加熱分注腔殼 425 則小粒被加熱。針頭 210 也被加熱。當被加熱時，小粒 610 膨脹。當小粒膨脹時，空氣間隙(如事例中的 605 或 615)中的空氣通過針頭 210 而逸散。小粒 610 膨脹以實質地填充分注腔或分注腔殼 425 及活塞 415 所圈圍的體積。少量的小粒也可膨脹進入針頭 210。然而，保持空氣於針頭 210 之突出部分中以防止藥物/相轉變化合物混合物固化於針頭 210 內而且於注射期間堵塞針頭是重要的。因為針頭 210 較分注腔殼 425 及小粒 610 冷，所以如果大量的藥物/相轉變化合物混合物進入針頭 210 的突出部分，其將快速地冷卻及固化而堵塞針頭 210。據此，申請人發現保持空氣於針

頭 210 中且隨著小粒 610 注射空氣進入眼睛對於注射控制是有益的。

當為分注腔殼 425 限制的小粒 610 及分注腔皆為圓柱形時，空氣間隙以圓柱體體積的公式計算。分注腔體積標示為 V_{DC} ，第一溫度下之小粒體積標示為 V_{P1} ，第二溫度下之小粒體積標示為 V_{P2} ：

$$V_{DC} = \pi R_{DC}^2 \cdot H_{DC}$$

$$V_{P1} = \pi R_{P1}^2 \cdot H_{P1}$$

$$V_{P2} = \pi R_{P2}^2 \cdot H_{P2}$$

其中 R_{DC} 與 H_{DC} 分別為分注腔的半徑及高度， R_{P1} 與 H_{P1} 分別為第一溫度下之圓柱形小粒的半徑及高度， R_{P2} 與 H_{P2} 分別為第二溫度下之圓柱形小粒的半徑及高度。於此例中，分注腔的體積係已知的且不會改變。因為小粒由相轉變化合物製成，所以其體積隨著溫度函數而改變。當小粒由相轉變化合物/藥物混合物(普利西洛(Precirol)/藥物)製成時，第一溫度為攝氏 20 至 23 度，第二溫度為攝氏 75 度，吾人發現 $V_{T2} = 1.2 \cdot V_{T1}$ (其中 1.2 為從攝氏 23 度起，攝氏 75 度時之熱膨脹係數的例示數值)。換言之，當小粒從室溫加熱至攝氏 75 度時，小粒體積增加了 20%。空氣間隙藉著 V_{T2} 及 V_{T1} 之間的差異計算而得(即 $V_{T2} - V_{T1}$ = 空氣間隙的體積)。此空氣間隙的體積可藉由形成具有體積 V_{T1} 的小粒而保持於分注腔中。具有此體積(及任何形狀)的小粒然後可被置於活塞頂部上之分注腔中。

第 7 圖為插入眼睛內之注射針頭的圖形。於此事例中，

分注腔殼及小粒被加熱至攝氏 75 度。顯示的是，於注射進入眼睛期間針頭之測定溫度。針頭 210 插入眼睛 710 的後段。因為眼睛 710 相較於針頭 710 具有非常大的熱質量，所以針頭 710 尖端非常快速地(幾乎是同時地)冷卻至眼睛的溫度。溫度梯度於針頭 210 及眼睛 710 之間產生。最接近分注腔殼(及加熱器)的針頭端比眼睛內的針頭 210 端還熱。因為此種溫度上的差異，所以於注射之前將空氣間隙保持於針頭 210 中以避免藥物/相轉變化合物混合物冷卻是重要的。此造成違反直覺之將空氣保持於注射針頭中的理由。典型上，於注射之前，所有空氣都要被驅出針頭之外。然而，少量的空氣注射進入眼睛不是會是有害的，而且針頭中存在有空氣仍允許注射的發生。

第 8 圖為用於注射進入眼睛之各種藥丸形狀的截面圖。第 8A 圖顯示較佳的球狀或接近球狀的藥丸 807。當接近球狀的藥丸 807 放置進入眼睛時，允許含在藥丸 807 內的藥物隨著藥丸的逐漸消蝕而遞送已知劑量的藥物。第 8B 圖顯示若注射速度太慢的話，所形成的圓柱形 817。第 8C 圖顯示若注射速度太快的話，所形成的加長的圓柱形 827。

注射的速率(於給定溫度下，就給定物質而言)決定注射的最終形狀。申請人已經對討論於美國專利申請案第 11/695,990 號(提出申請於 2004 月 3 日)的物質進行實驗。這些物質為具有適合於眼內使用之溫度圖案的親脂性化合物。這些化合物的一些於接近攝氏 37 度(人體溫度)時依然呈固體或半固體狀態，且於攝氏 37 度以上時可被加熱成為

更為液體的狀態。已經發現加熱相轉變化合物(諸如這些化合物)至約攝氏 75 度的溫度時，會使其等保持於液體或接近液體狀態，如此其等可被注射進入眼睛。化合物然後冷卻至攝氏 37 度，於攝氏 37 度時化合物維持於固體或半固體狀態。此種注射的體積典型上為數微升至數十微升。

例如，當使用普利西洛(Precirol)/藥物混合物(相轉變化合物/藥物混合物)時，吾人發現加熱混合物至攝氏 75 度將使它保持於液體狀態中。混合物然後被注射進入眼睛以形成藥丸。快速的注射速率(速率大於約 14 in./min.)導致第 8C 圖的加長圓柱形。此種形狀的產生係因為伴隨著快速注射速率而來之對流與傳導冷卻。混合物以此等快速速度逃離針頭，使得其無法形成圓柱形藥丸。緩慢的注射速率(速率約 10-12 in./min.)造成第 8B 圖的圓柱形。此種形狀的產生係由於伴隨著緩慢注射速率而來的對流冷卻。混合物如此緩慢地逃離針頭，使得其冷卻及固化而形成圓柱體。注射速率約 8-10in./min.造成第 8A 圖的藥丸。此注射範圍被發現是形成球狀或接近球狀藥丸的最適速率。於此範圍內變化可生成各種不同形狀的藥丸，使得藥丸更不接近球狀。此外，因為形狀於眼睛內的消蝕速率依據其表面區域不同而不同，所以不同的形狀(圓柱形、球狀或其他形狀)各具有對應於不同藥物釋放速率之不同的表面區域。

這些實驗使用 27 孔徑(gauge)的針頭而進行，27 孔徑的針頭較好是因為它尺寸小並且要遞送的劑量少(微升的程度)。具有其他孔徑的針頭也可以使用。然而，較佳地係

使用產生自我密封之注射傷口的小孔徑針頭。典型上，針頭孔徑小於 25 係較佳的。

第 9 圖為依據本發明之原則注射速率及溫度相依性物質進入眼睛的方法。於 910 中，物質於室溫下被提供至分注腔內，該分注腔在物質及分注腔殼內部表面之間具有空氣間隙。於 920 中，物質及分注腔殼被加熱至物質膨脹且呈更加液體狀態的溫度範圍。分注腔殼之內部表面與物質之間的空氣間隙可由上述方式計算而得。空氣間隙係基於物質的熱膨脹特質。當物質的溫度改變時，該物質膨脹，而空氣於注射前經由針頭被推出。然而，於 930 中，在物質膨脹之後及物質被注射進入眼睛之前，空氣保持在針頭內。於 940 中，以一速率驅動活塞以將針頭內的空氣及混合物以一定形狀的形式置入眼睛中。

第 10 圖為依據本發明之原則注射速率及溫度相依性物質進入眼睛的方法。於 1010 中，物質於室溫下被提供至分注腔內，該分注腔在物質及分注腔殼內部表面之間具有空氣間隙。於 1020 中，物質及分注腔殼被加熱至物質膨脹且呈更為液體狀態的溫度範圍。分注腔殼之內部表面與物質之間的空氣間隙可由上述方式計算而得。空氣間隙係基於物質的熱膨脹特質。當物質的溫度改變時，該物質膨脹，而空氣於注射前經由針頭被推出。然而，於 1030 中，在物質膨脹之後及物質被注射進入眼睛之前，空氣保持在針頭內。於 1040 中，選擇藥物釋放速率。此藥物釋放速率可由藥物釋放速率範圍中選擇。於 1050 中，活塞以一速率驅動

以在眼睛內形成導致所選擇之藥物釋放速率的形狀。

如先前所解釋者，置放於眼睛中之相轉變化合物/藥物混合物形狀的表面區域決定了藥物的釋放速率。因為混合物於眼睛內的消蝕係依賴其表面區域而決定，所以該混合物的形狀(球狀、圓柱形或其他形狀)影響消蝕速率與其後的藥物釋放速率。於大部分事例中，藉著置放接近球狀藥丸至眼睛內以最大化兩注射之間的期間(及最小化表面區域)係所欲的。然而，藉由置放具有較大表面區域(諸如圓柱形)的其他形狀以增加藥物遞送速率也是所欲的。藥物遞送速率也依賴物質型式與藥物濃度的不同而不同—兩者皆可基於變化注射的形狀而選擇以提供適於變化劑量的小粒。

由上所述，可知本發明提供一種用於遞送精準體積的物質進入眼睛之改良的系統及方法。本發明提供一種注射物質進入眼睛的方法。物質/藥物混合物可被加熱或冷卻(如事例所示)以將其變形為適於注射進入眼睛之更為液體的狀態。在混合物溫度改變之前分注腔中空氣間隙的存在，以及在混合物溫度改變之後針頭內空氣的存在，產生合適的注射結果。本發明於此藉實例為闡述，但是習於此藝者可為各種的修改。

從參考及實施此處揭露之本發明的說明書，本發明之其他實施例對於習於此藝者而言將更為顯明。本發明說明書及實施例只為例示之用，本發明之真正範圍及精神係由下述的申請專利範圍所界定。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為習知技藝針筒的立體圖。

第 2 圖為包括丟棄式尖端段及有限重複使用總成之眼科醫療裝置的圖形。

第 3 圖為有限重複使用總成的一實施例。

5 第 4 圖為丟棄式尖端段及有限重複使用總成的截面圖。

第 5 圖為用於眼科手持件之丟棄式尖端段的截面圖。

第 6A、6B、6C 圖為包括有懸浮於相轉變化合物中之藥物之分注腔殼的截面圖。

第 7 圖為插入眼睛之注射針頭的圖形。

10 第 8A-8C 圖為用於注射進入眼睛之各種藥丸形狀的截面圖。

第 9 圖為依據本發明之原則注射速率及溫度相依性物質進入眼睛的方法。

15 第 10 圖為依據本發明之原則注射速率及溫度相依性物質進入眼睛的方法。

【主要元件符號說明】

105... 針頭	210... 針頭
110... 接口鎖緊針座	215... 外殼
115... 腔室	250... 有限重複使用總成
120... 活塞	255... 外殼
125... 活塞柄	260... 螺紋部
130... 拇指靠座	265... 鎖機構
205... 尖端段	270... 開關

- 275... 任意光線
- 305... 控制器
- 308... 按鈕
- 320... 顯示件
- 330... 外殼
- 340... 端
- 405... 分注腔
- 415... 活塞
- 420... 活塞界面
- 425... 分注腔殼
- 450... 溫度控制裝置
- 453... 尖端界面連接器
- 460... 熱感應器
- 505... 電源
- 510... 致動器柄
- 515... 致動器
- 530... 界面
- 535... 界面
- 545... 機械連鎖界面
- 553... 有限重複使用總成界面連
接器
- 605... 空氣間隙
- 610... 藥物小粒
- 710... 眼睛
- 807... 藥丸
- 817... 藥丸
- 827... 藥丸
- 910, 920, 930, 940, 1010, 1020,
1030, 1040, 1050... 步驟

十、申請專利範圍：

1. 一種製備用於注射混合物進入眼睛的注射器之方法，包括：

當一混合物及一分注腔殼接近室溫時，提供該混合物於一分注腔中，且一空氣間隙位於該混合物及該分注腔殼之一內部表面之間；

將該分注腔殼及該混合物帶至並非接近室溫的一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹且呈更為液體的狀態；

於該混合物膨脹之後及使用該注射器於注射之前，保持空氣於一針頭中，使得於該針頭中之空氣及混合物準備被注射入眼睛；及

選擇藥物釋放速率；

其中該混合物係要被注射以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放速率。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中提供的該混合物為親脂性化合物及藥物的混合物。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該混合物係要被注射藉由以一速率驅動活塞以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放速率。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該活塞以每分鐘 6-14 英吋的速率驅動。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該混合物係經由一小於 25 孔徑(gauge)的針頭而要被遞送進入該眼睛內。

6. 一種製備用於注射混合物進入眼睛的注射器之方法，包括：

於一分注腔中提供該混合物；

將一分注腔殼及該混合物帶至一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍呈更為液體的狀態；及

在該混合物膨脹之後及使用該注射器於注射之前，保持空氣於一針頭中，使得於該針頭中之空氣及混合物準備被注射入眼睛；

其中該混合物係要被注射以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放速率。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中提供的該混合物為親脂性化合物及藥物的混合物。

8. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該混合物係要被注射藉由以一速率驅動活塞以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致所選擇的藥物釋放速率。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該活塞以每分鐘 6-14 英吋的速率驅動。

10. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該混合物係經由一小於 25 孔徑(gauge)的針頭而要被遞送進入該眼睛內。

11. 一種製備用於注射相轉變化合物/藥物混合物進入眼睛的注射器之方法，包括：

當一混合物及一分注腔殼接近室溫時，提供該混合物於一分注腔中，且一空氣間隙位於該混合物及該分注腔殼之一內部表面之間；

加熱該分注腔殼及混合物至一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹及呈液體狀態；

於該混合物膨脹之後及使用該注射器於注射之前，保持空氣於一針頭中，使得於該針頭中之空氣及混合物準備被注射入眼睛；及

選擇一藥物釋放速率；

其中該混合物係要被注射藉以一速率驅動一活塞，該速率導致形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域消蝕以產生該所選擇的藥物釋放速率。

10 12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該活塞以約每分鐘 8 英吋的速率驅動，使得一有點球狀的藥丸被置於眼睛內。

15 13. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中加熱該分注腔殼及該混合物至一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹及呈更為液體的狀態，更包括加熱該分注腔殼及該混合物至約攝氏 75 度。

14. 一種眼科注射裝置，包括：

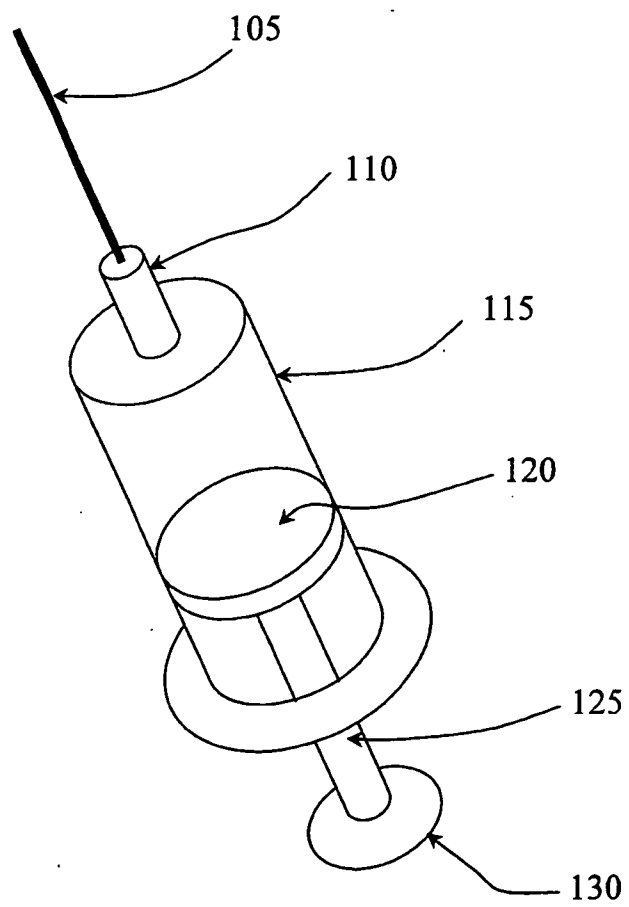
一容納一混合物之分注腔，其中當該混合物及一分注腔殼接近室溫時，一空氣間隙係位於該混合物及該分注腔殼之內部表面之間；

一耦合至該分注腔殼之針頭；

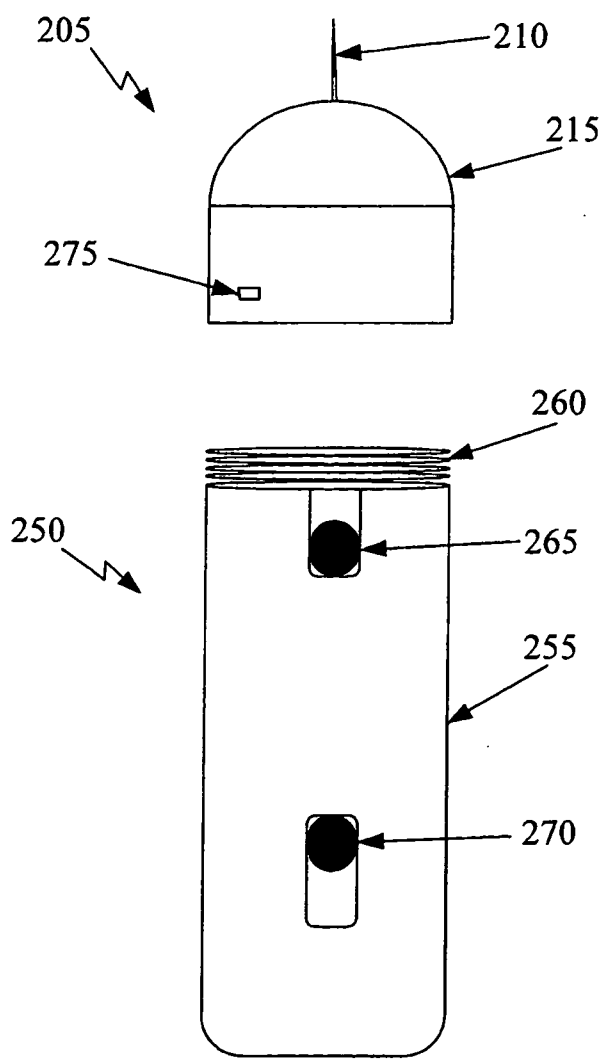
一耦合至該分注腔殼之加熱器，該加熱器用於將該混合物帶至並非室溫的一溫度範圍，該混合物於該溫度範圍膨脹且呈更為液體的狀態；

一配置在該分注腔內的活塞；

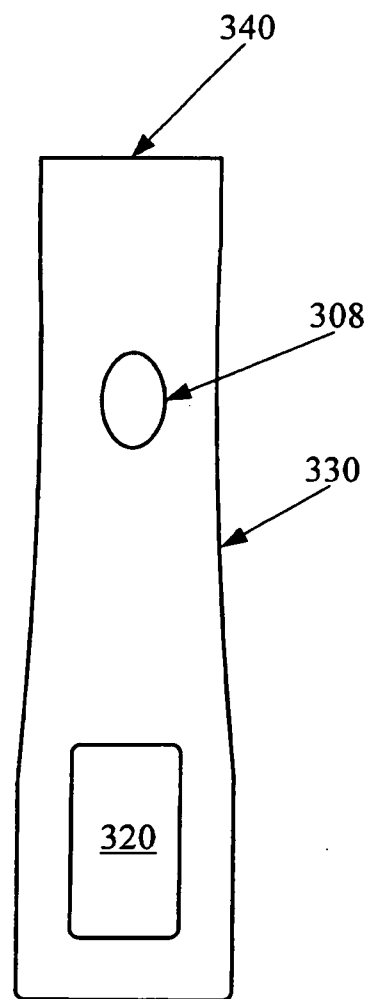
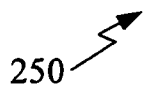
5 其特徵在於在該混合物膨脹之後及使用該裝置注射之前，保持空氣於該針頭中，使得於該針頭中之空氣及混合物準備被注射入眼睛，以及該活塞係以一經選擇的藥物釋放速率運作，藉此該混合物係被注射以形成具有一表面區域的一形狀，該表面區域導致該經選擇的藥物釋放速率。



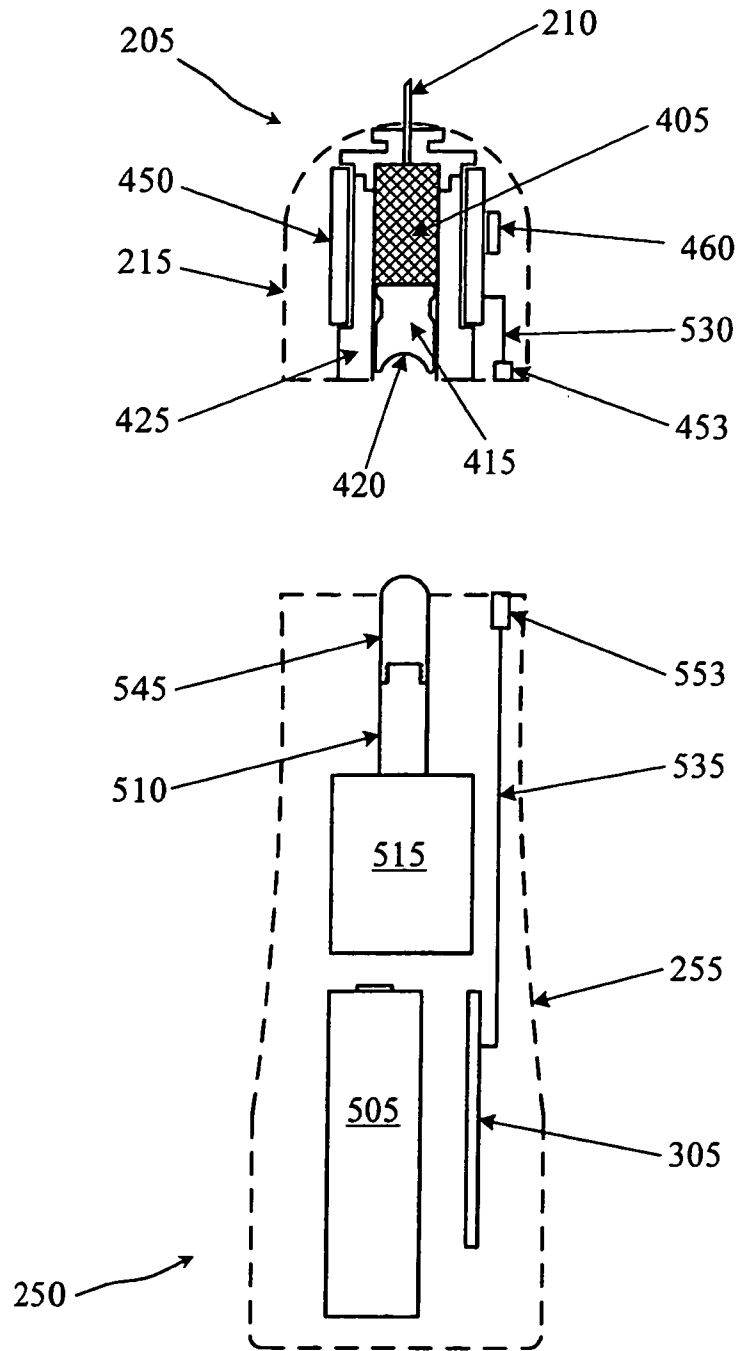
第 1 圖



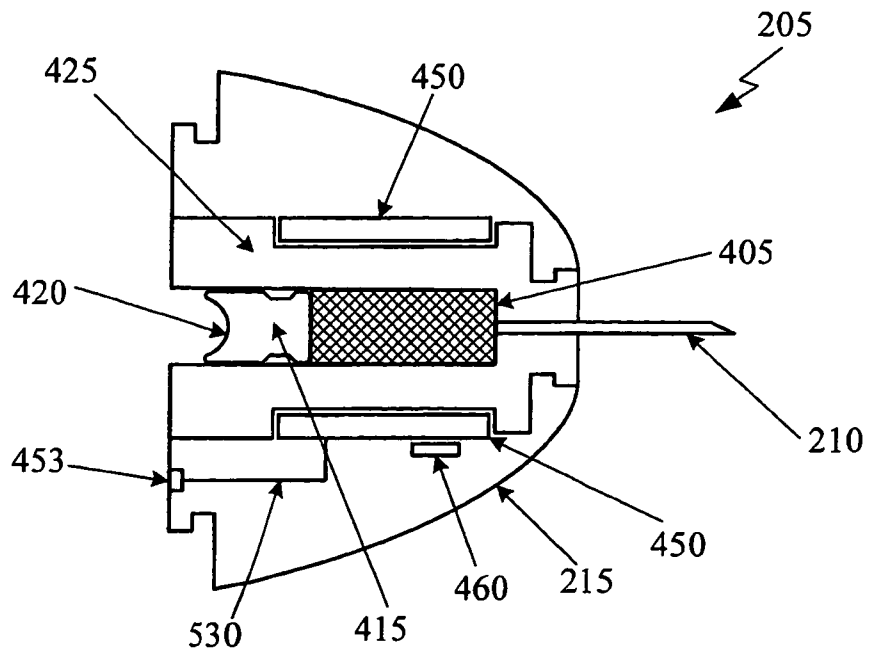
第 2 圖



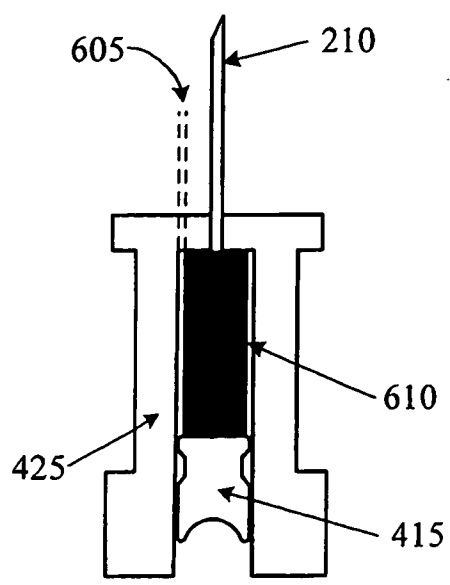
第 3 圖



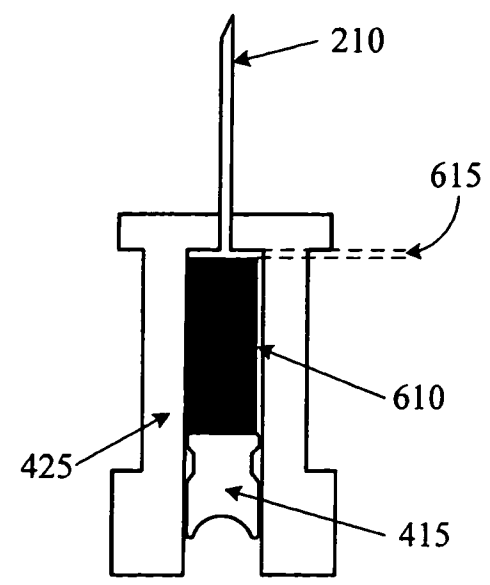
第 4 圖



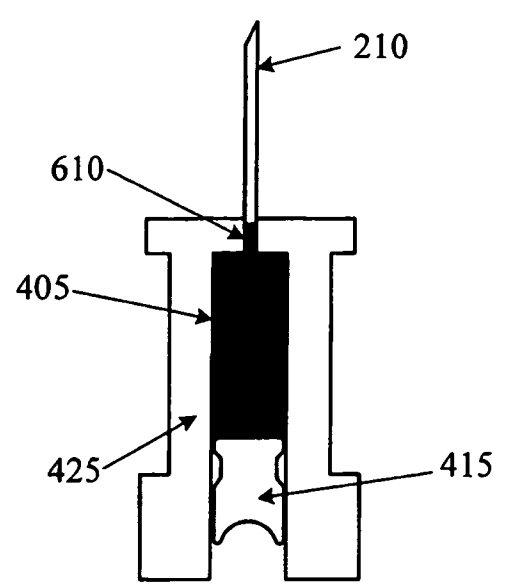
第 5 圖



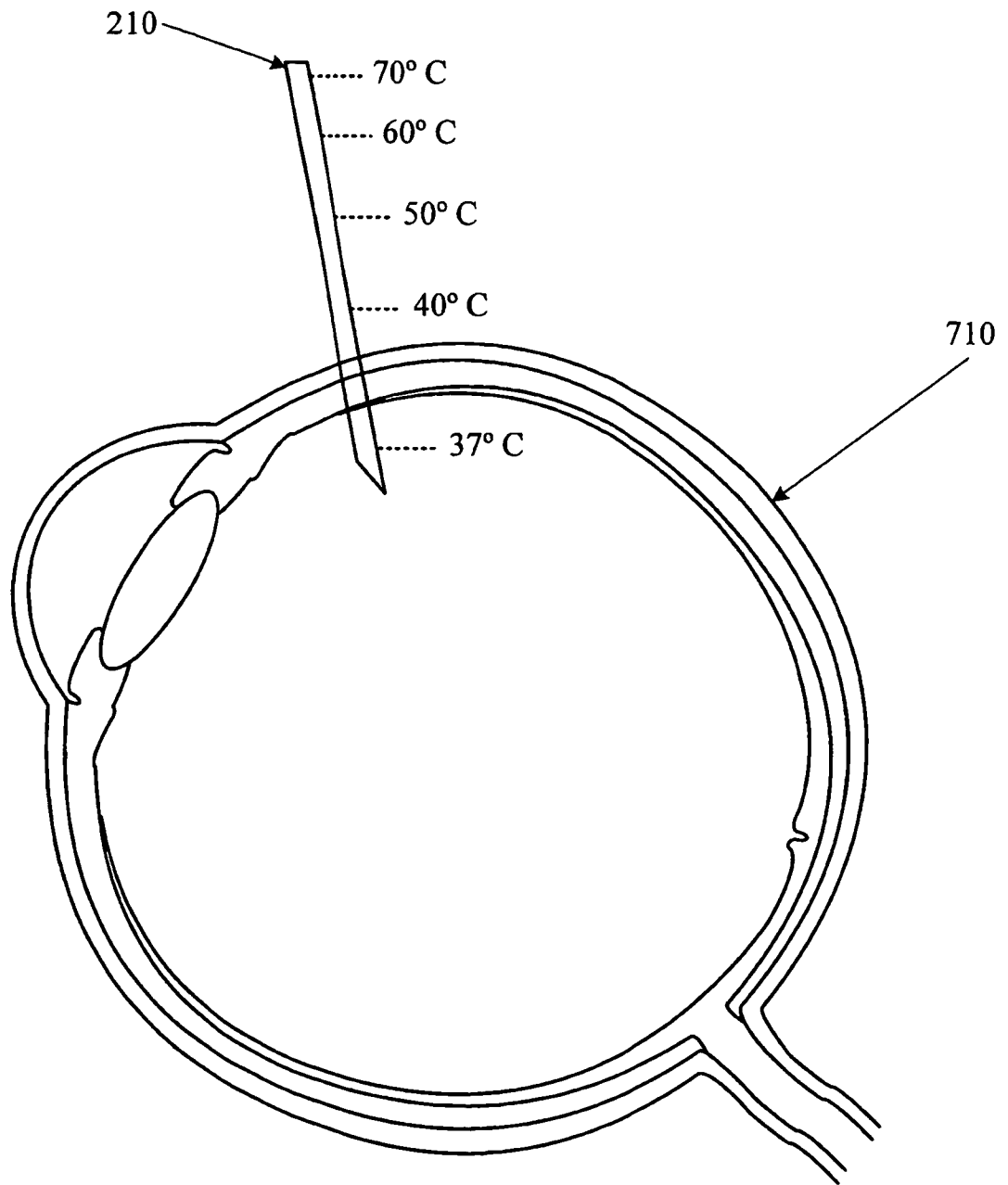
第 6A 圖



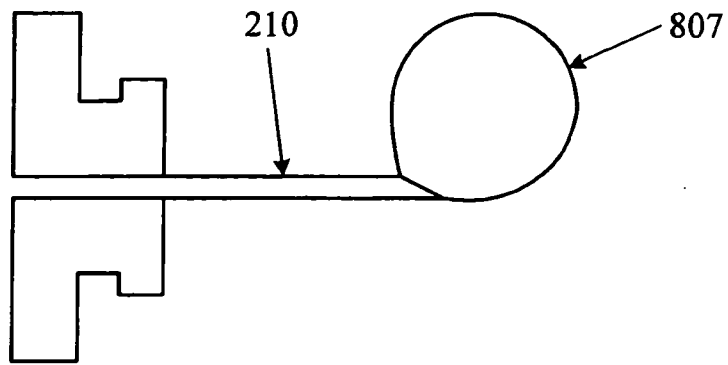
第 6B 圖



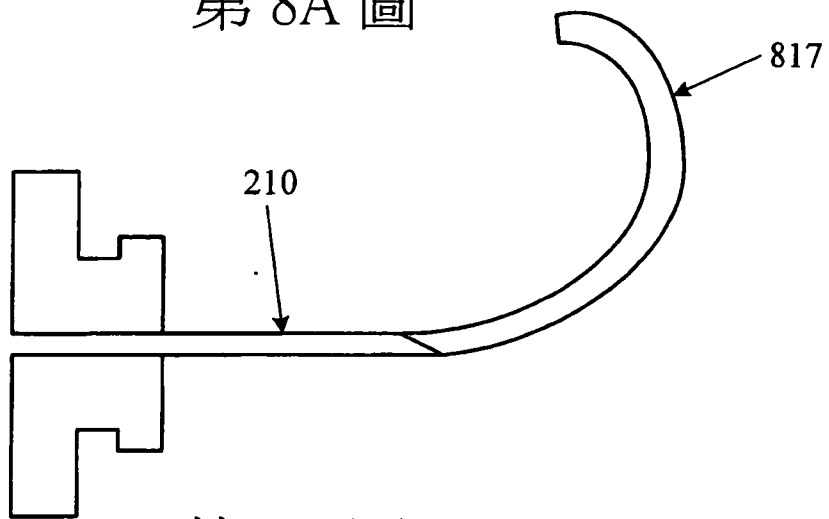
第 6C 圖



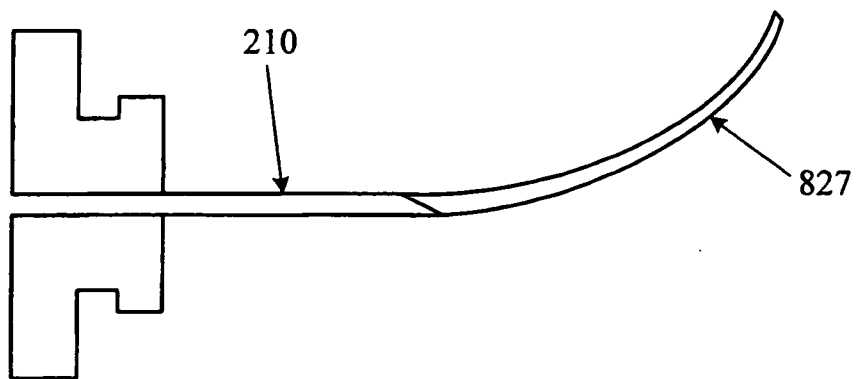
第 7 圖



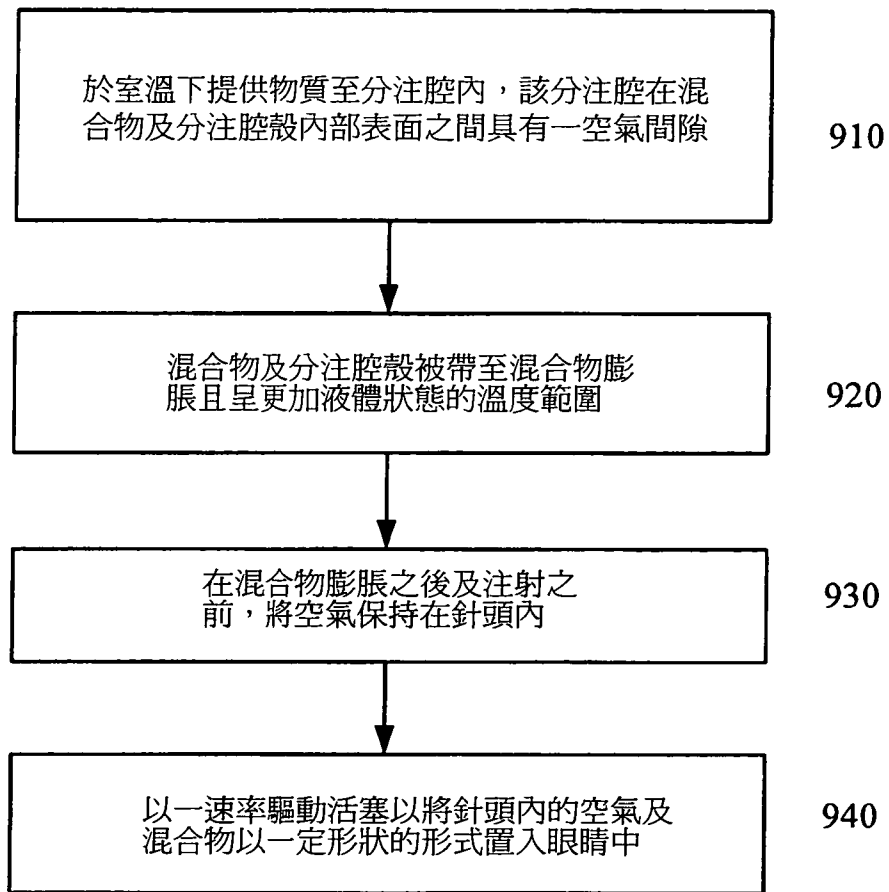
第 8A 圖



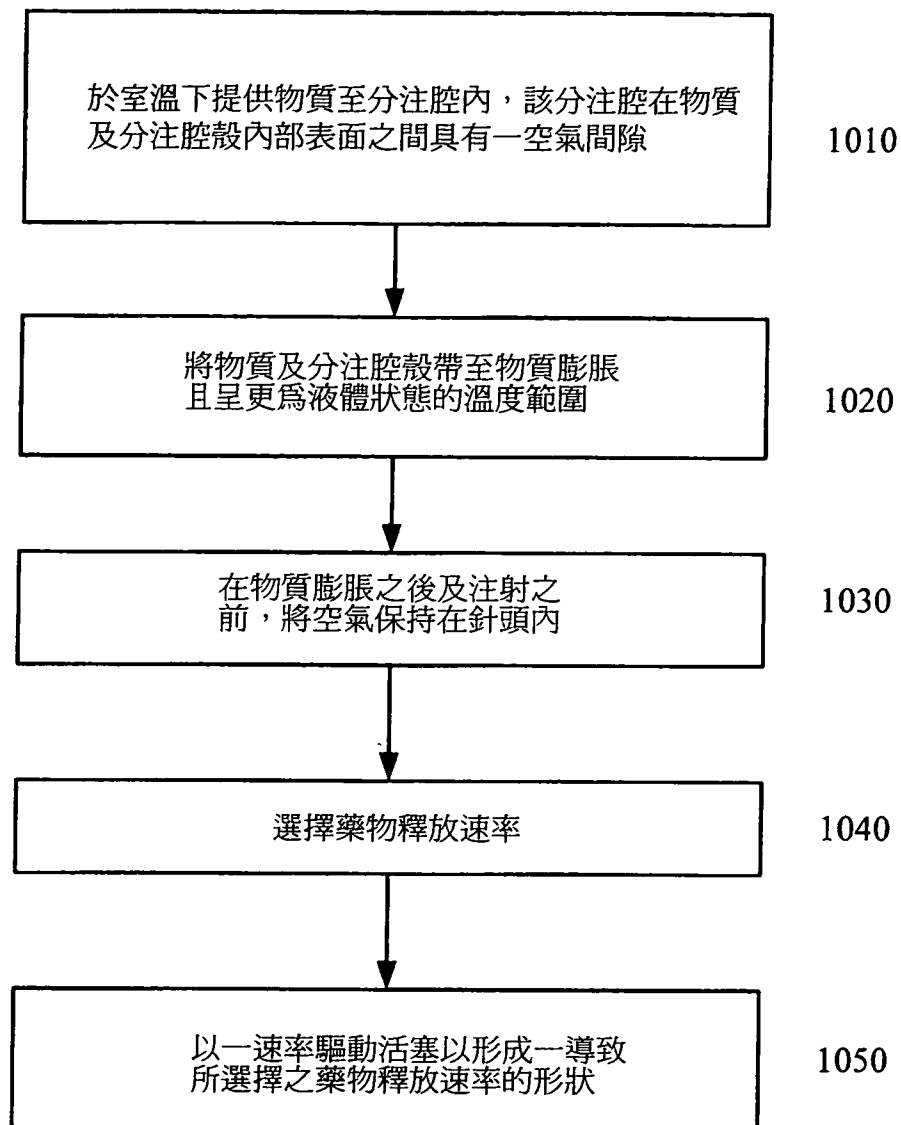
第 8B 圖



第 8C 圖



第 9 圖



第 10 圖