

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

公告本

發明專利說明書

99年1月5日修正
補充頁

855270

民國 99 年 1 月 5 日修正頁

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97118764

※申請日期：97 年 05 月 21 日

※IPC 分類：

AB1K 9/50; AB1B 5/00; G01N 21/17

一、發明名稱：

(中) 感測身體組織內的代謝物用之水凝膠植體

(英) Hydrogel implant for sensing metabolites in body tissue

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 艾森斯股份有限公司

(英) EYSENSE AG

代表人：(中) 1. 露茲 拜德

(英) 1. VON BIDDER, LUZI

地 址：(中) 瑞士巴塞爾艾利莎巴森路 3 號

(英) Elisabethenstrasse 3, 4051 Basel, Switzerland

國籍：(中英) 瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓 名：(中) 穆勒 艾嘉

(英) MUELLER, ACHIM

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓 名：(中) 赫伯瑞茲米爾 彼德

(英) HERBRECHTSMEIER, PETER

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

3. 姓 名：(中) 納士 夢妮卡

(英) KNUTH, MONIKA

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

4. 姓 名：(中) 尼可拉斯 卡莎瑞納

國 籍：(英) NIKOLAUS, KATHARINA
(中) 德國
(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 德國 ; 2007/05/24 ; 102007024642.2 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明名稱：感測身體組織內的代謝物用之水凝膠植體

本發明提出一種偵測身體組織，特別是眼組織內的至少一種分析物（126）用之植體（112）。該植體（112）係經設計要植入病患的眼之組織層及／或室之內，該植體（112）具有一含有至少一種水凝膠（114）的水凝膠基質（110）。該植體（112）也具有經分散在該水凝膠基質（110）內之感測粒子（116），該感測粒子（116）具有至少一帶有感測基質材料（122）的感測基質（120）與至少一種感測材料（124）。

六、英文發明摘要

發明名稱：

Hydrogel implant for sensing metabolites in body tissue

An implant (112) for detecting at least one analyte (126) in a body fluid, in particular an eye fluid, is proposed. The implant (112) is designed to be implanted in a tissue layer and/or a chamber of an eye of a patient, the implant (112) having a hydrogel matrix (110) with at least one hydrogel (114). The implant (112) also has sensor particles (116) dispersed in the hydrogel matrix (110), the sensor particles (116) having at least one sensor matrix (120) with a sensor matrix material (122) and at least one sensor material (124).

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1A) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

110：水凝膠基質

112：植體

114：水凝膠

116：感測粒子

118：膜

120：感測基質

122：感測基質材料

124：感測材料

126：分析物

128：參考粒子

130：參考基質材料

132：參考成分

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

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於成型的水凝膠物件，其構造方式為能使要測定的分析物自由地擴散到水凝膠網絡內的水相中，但化學或生成感測成分係經固定化在該網絡內。該成型水凝膠物件的外部形式與機械性質係針對植體及植體部位最優化。此類型的成型水凝膠物件可用來，例如，偵測身體組織內，特別是體液內，的分析物，特別是特定的代謝物。特別地，該身體組織可為眼睛且該體液為眼液（如水樣體、淚液、間質液）。不過，所提的成型水凝膠物件原則上也可用於其他的組織類型及／或體液類型。

至少一種待測分析物的偵測可從純定性偵測到定量偵測。此等偵測方法可以用來，例如，測定身體組織，如眼液中的葡萄糖濃度。在考慮已知相關性之下，即可從此分析物濃度或葡萄糖濃度，提取有關分析物，特別是葡萄糖，在其他體液，如血液之中的濃度之判斷。除了葡萄糖之外，本發明也可替代地或附加地，應用於其他類型的分析物。

【先前技術】

測定分析物或代謝物濃度，特別是血液葡萄糖濃度，所用的慣用系統通常是建基於病患或醫生利用例如適當的穿刺系統穿刺皮膚，及以此方式產生血液樣品。然後使用適當的測量技術，例如光學及／或電化學測量技術，分析

此樣品的分析物含量。除了血液中的偵測之外，也可以在其他體液，例如尿液中進行偵測。

爲了減低患者因頻繁的血液產生所經歷的不方便性，已有多種非侵入性或最低侵入性技術開發出用來測量分析物濃度。在不限制本發明的保護範圍之下，下面要討論血液葡萄糖濃度之測定，不過要了解者，當然也可偵測其他類型的分析物或代謝物。

測量血液葡萄糖濃度用的一種技術係建基於測量身體組織及體液，特別是在眼液，例如淚液、水樣體或間質液中的葡萄糖。例如，WO 01/13783述及一種用於葡萄糖的眼部感測器，其經設計爲眼用透鏡。此眼部感測器包含一葡萄糖受體，其經由第一種螢光標記物標誌著，及一葡萄糖競爭物，其經用第二種螢光標記物予以標誌（“予體（donor）”）。此兩種螢光標記物係經選擇成使得，在競爭物結合到受體時，會因共振螢光能量轉移而使第二種螢光標記物的螢光淬滅。經由監測該可淬滅螢光標記物的螢光最大值附近的波長之螢光強度變化，就可測量已被葡萄糖取代的該經螢光標誌的競爭物之比例。於此方式中，可以測定眼液中的葡萄糖濃度。此測量可轉而用來提取有關血液葡萄糖濃度之判斷。其他類型的偵測也是可擬及者且爲諳於此技者所熟悉者，例如第一螢光標記物的螢光偵測。

WO 02/087429也述及一種螢光光度計，利用此計可經由測量眼液中的葡萄糖濃度而測定血液葡萄糖濃度。所

揭示的裝置能在兩不同波長同時測量兩種螢光強度。

從先前技藝所引述的文件僅代表少數例子用來說明如何用植體例如眼植體內的適當感測器來偵測分析物，及如何測定彼等的濃度。不過，於大部份情況中，一中心方面在於植體，特別是眼植體本身的設計，其必須滿足許多用於分析物的要求和條件。水凝膠業經證明特別地為用於此等植體之適當基質材料。水凝膠為含水者，但為至少實質地水不溶性聚合物，其分子經化學地聯結，如經由共價鍵或離子鍵、或物理地聯結，如經由聚合物鏈的纏結，而形成三維網絡。水凝膠通常具有親水性聚合物成分，彼等具有下述效應：水凝膠在水中會膨脹到顯著增加的體積，同時至少實質地保留彼等的材料內聚性。水凝膠具有高度生物相容性且於大部份情況中，具有似組織之機械性質。

在水凝膠網絡內埋置特定添加劑的成形水凝膠物件係先前技藝已知者，水凝膠網絡經理解為從聚合物構成的含水網絡，該聚合物可為本身為水不溶者或經由適當措施成為水不溶者。適當的措施可包括，特別者，在網絡的聚合物構建單元之間造出共價鍵或離子鍵；物理措施也為已知者，諸如聚合物構建單元的纏結。

先前技藝中述及的成形水凝膠物件包括，例如，眼植體，其可從外面施用於眼睛表面上（如隱形眼鏡）、或可植入到眼睛的層或室內（如眼內透鏡）。此等的例子為在下面引述的專利文件中所述的成形物件。

US 5,127,901中所載用於控制灰內障的眼科植體係導

置在鞏膜與結合膜之間且具有用於此目的之適當形狀。

得自 US 5,300,114 或 US 5,476,511 的植體開啓讓醫學活性物質在結合膜下面作用之可能性。乙烯/醋酸乙烯酯共聚物經認為是用於該植體的特別適當聚合物，其也呈現為要釋放的活性物質之適當擴散障壁，其係經安置在，例如從該聚合物製成的內部基質之內。包住帶活性物質的基質之膜也是從該聚合物構成。此外，此等植體含有指示活性物質的消耗之添加劑。再者，此等植體也在成形物件的某些部位具有塗層或節段為對活性物質係不可透過，即使短暫也不能；若此為眼睛的某些部位所需者。

來自 US 6,416,777 和 US 6,986,900 的植體經導置於眼內使得醫學活性物質係經安排在黃斑（macula）之上（視網膜上的黃色斑點）且該植體係位於鞏膜外面。彼等的幾何具有 F-狀、C-狀或 L-狀。含活性物質的內部可具有例如片狀，且聚合物或多或少為該活性物質可滲透過者，取決於所欲應用。該聚合物應為生物相容者且不應為生物可降解者。丙烯酸酯和矽酮類係經提及為較佳者。於一變異形式中，係將活性物質溶解於流體中，使得必須有裝置用來從該植體進行目標導向遞送。

不過，對含有醫學活性物質的成形物件所加的要求並不能直接轉移於預期要使分析物穿透到其內且於其內檢驗之成形物件上。於後述情況中，分析物係預期以成形水凝膠物件偵測，其要求常為對活性物質植體所要求者之完全相反者，因為感測器物質或多種物質預期係不會擴散到植

體內，或只輕微地擴散者，且取而代之者，彼等理應保持固定在植體內的定位上。相反地，要偵測的分析物應該能夠實質無限礙且迅速地擴散到植體中的偵測部位，以確保可以實時地偵測分析物濃度。此為使醫學對應措施得以進行，例如用胰島素的恰當醫療，之必需要求。

【發明內容】

發明目的

本發明的目的因而為製得一種成形水凝膠物件，其可促成在體液，例如眼液中的一或多種分析物之偵測，且其至少可實質地避免已知成形水凝膠物件之缺點。特別者，要製得一種成形水凝膠物件，其外部形式及其結構的其餘部份使該水凝膠中除了要測定的分析物（如葡萄糖）之外，也可容納至少一種感測成分及，恰當者，至少一種參考成分。

發明說明

此目的係由具有申請專利範圍獨立項的特徵之本發明而達成。本發明的有利發展係在申請專利範圍附屬項中描述出。申請專利範圍所有項的敘述都藉此以引用方式納入本說明部份的內容中。

本發明的基本概念在於經由將感測成分封裝在微米粒子或奈米粒子內而將該成分固定化在植體內，其中該等粒子係經分布，特別者經分散，在水凝膠基質內。至少實質

均勻的分布係特佳者。

據此，提出一種用於偵測體液，特別者眼液中的至少一種分析物之植體，該植體係經設計成要植入到患者的身體組織，特別者患者的眼睛之組織層及／或室之內。於此情況中，術語“患者”通常包括活生物，特別是人類，但不一定暗示疾病。例如，也可對健康人類或動物進行測量以測量代謝物濃度以期，於恰當處，能夠於良好時機中辨識出病情。不過，術語“植體”也預期包括實際上沒有實施適當意義的植入之情況，即沒有插置於患者的組織內者，且取而代之者也包括單純地施用於此一組織上者，亦即不需外科介入的施用，例如隱形眼鏡及／或鑲嵌物，其可放置在，例如患者的眼瞼之下。

該植體具有含至少一種水凝膠之水凝膠基質，該植體也具有分散在該水凝膠基質內的感測粒子，該感測粒子具有至少一種帶有感測基質材料（122）的感測基質及至少一種感測材料。

該感測粒子較佳地經設計為微米粒子或奈米粒子，較佳者具有在數微米（如＜100微米，較佳者＜20微米至約100奈米）範圍內的粒子直徑。

該等微米粒子或奈米粒子較佳者為分析物可穿透者，可因彼等的結構或因半透性殼所致。該粒子的內部係經設計成使該等感測成分具有最佳活性。

該感測材料係經設計為使其可對要偵測的分析物敏感地反應。此感測性質較佳地係對要偵測的分析物具專一性

(specific) 。如從上述之先前技藝所知者，可以採用多種不同的原理。例如，該分析物可與感測材料化學地反應（如形成共價鍵、錯合鍵或類似的連接），此鍵可經由例如該分析物及／或該感測材料及／或感測材料／分析物結合物的螢光性質變化予以偵測。也可能為鬆鍵結，例如感測材料與分析物的物理結合及／或會聚，其轉而可用例如，光譜術予以偵測。無論如何，於每一情況中，感測材料係經以下述方式設計：在體液，特別是眼液中的分析物濃度改變之時或體液中含有該分析物之時，該植體的至少一種可偵測之物理及／或化學性質會隨之而變。

本發明的一重要方面和優點在於下述事實：水凝膠基質與感測粒子所具性質可分開地最優化。如此，需要具有良好機械強度的植體，此於水凝膠的情況中，原則上可經由較高的網絡密度和相對較低的水含量而得。

不過，若於此要使用相當大的生物分子作為感測材料，例如 Con A (104 kD)，葡萄糖氧化酶 (63 kD)、葡萄糖脫氫酶、己糖激酶或葡萄糖／半乳糖結合蛋白 (GGBP)，其功能性係決定於生物分子的天然構形的存在及移動性，低的水含量和密實的網絡對於蛋白質的活性和移動性具有不利的影響。於微米粒子中，對此等蛋白質及／或其他感測成分的環境條件可獨立於植體的要求予以最優化。再者，感測材料也可包含蛋白質及／或功能上相等的片段，己糖激酶及／或 GGBP 及／或硼酸酯衍生物的突變體。

例如，也可以使用其水含量為超過 90% 之水凝膠於該

微米粒子或感測粒子。由於在此等情況中的蛋白質可能因為低網絡密度而部份擴散出粒子外，因此，感測粒子較佳地經用半透性塗料予以塗覆。

此等可為“傳統的”LBL（逐層（layer-by-layer））塗料，不過也可以使用交聯蛋白質、多醣或其他聚合物，在粒子內部外圍形成第二更密實的水凝膠層。術語“LBL”於此也關聯於荷相反電的聚電解質之依序沈積。例如，可在感測粒子上先塗覆荷負電或荷正電的聚電解質且接著用荷相反電荷的聚電解質予以塗覆。此程序可重複直到達成所欲塗層厚度及穿透性為止。也有變異形式，其中在兩荷相反電的塗層之間摻入部份未荷電的聚合物層。或者，也可以不逐步地構成LBL塗層，取而代之者為在一步驟中，在塗覆溶液中形成兩種各荷相反電的聚電解質之複合物，且，在某些條件下，沈積在粒子的表面上。若感測成分非常大時，或若包住微米粒子的水凝膠基質為特別地密質者，則也可以不用膜即逕自使用微米粒子。

此類型的特殊感測粒子所用之適當溶液，特別是在LBL塗層的構成中者，經揭示於下面諸專利文件中，例如WO 2005/089727、WO 2004/014540、WO 02/017888、WO 00/077281、WO 00/003797、EP-A-1 116516、WO 99/047252、WO 99/047253、US 6,451,871、US 6,896,926 US 7,022,379和US 6,926,965。

感測粒子所用的適當材料為，例如，經離子交聯的海藻酸鹽及海藻酸鹽和多醣類或多醣衍生物諸如羧甲基纖維

素之混合物，或者合成聚合物或共聚物聚甲基丙烯酸羥基乙基酯（P-HEMA）、聚丙烯醯胺及丙烯酸及／或丙烯酸與甲基丙烯酸衍生物諸如二甲基丙烯醯胺、丙烯酸羥基乙酯、甲基甲烯酸之共聚物。水可溶且經交聯或可交聯的所有聚合物都可想像地予以使用。也可以使用相同的聚合物於感測粒子及於水凝膠基質，不過該等聚合物就彼等的交聯程度而論通常應互不相同者。一例子為互具不同量的官能可交聯基之聚乙炔醇。

用於感測粒及／或也用於水凝膠基質之適當水凝膠經揭示於下列專利文件中，例如：EP-B-0 641 806、EP-B-0 790 258、EP-B-0 807 265和EP 0 637 490。

除了帶有內含感測材料或感測成分的微米粒子或奈米粒子之感測粒子之外，該植體較佳地也具有至少一種參考成分，其至少實質地為分析物不變異者。該參考成分可特別地具有至少一種發光成分，特別者，螢光成分。該發光成分的發光性質應該為至少實質地分析物不變異者。

該參考成分原則上可用不同方式導引到植體內。例如，可將參考成分以任何種合宜方式導引到水凝膠基質或感測基質內，例如，經分散、溶解、乳化或懸浮在基質內。也可以對植體的一或多個成分，例如對水凝膠基質形成化學鍵，例如共價鍵、離子鍵或錯合鍵。

於一特佳具體實例中，該至少一種參考成分係利用參考粒子導引到植體內。參考粒子可因而埋置於水凝膠基質內，該等參考粒子含有一或多種參考成分。再者，也可含

有參考基質材料。此等參考粒子可轉而具有微米粒子或奈米粒子，較佳者具有在數微米（如 < 100 微米，較佳者 < 10 微米）至數個 100 奈米的範圍內之粒子直徑。

原則上，上面對水凝膠基質所作的評論都可據而用於參考基質材料。特別者，一或多種上述材料也可用於參考基質材料。包著參考材料的殼之使用也再次地為可行者，因此也可再次地參考上面所作針對感測粒子的殼之評論。該感測粒子及／或參考粒子相對於該成形水凝膠物件的厚度為相當小者，以促成在該水凝膠和參考基質材料中的均勻分布。該直徑應較佳地不大於該水凝膠或成形水凝膠物件的厚度之約 10%。

該參考成分可為或可包含螢光染料或螢光染料的高分子量衍生物，例如經由化學或物理結合在水凝膠表面上，感測粒子及／或參考粒子的表面上，或在參考或感測粒子的基質（基質材料）內者。

較佳地，該參考成分係至少實質地分析物不變異者，即，彼等的可偵測物理及／或化學性質（如，再次地，螢光及／或發光性質），即使在要偵測的分析物之存在中，基本上也不會改變，或僅不可覺察地改變（如不超過 5%，較佳者更為低者）。

對於染料的表面結合，可以使用共價鍵，不過也可以用強複合鍵諸如生物素-抗生物素蛋白（biotin-avidin）。於此等情況中，粒子表面上的官能基可與染料分子上的官能基反應。將，例如，胺基、硫醇基與羧基偶合所用的對

應合成程序皆為文獻中已知者。也可以將染料埋置於LBL塗層中或經施加在惰性粒子的其他塗層中。於此等情況中，染料可例如，與聚電解質一起依其荷電性質沈積或染料可經由共價鍵直接鍵結在諸聚電解質之一之上。

對於粒子內的結合，可例如直接用單體聚合成參考成分（後文中也簡單稱為“染料”或“染料分子”或“染料基”，而不限制可能具體實例的一般本質），且經埋置成粒子形式。於此情況中，從單體聚合產生的網絡較佳者為窄小網孔者，使染料不再能擴散出。此種物理固定化也經由粒子在適當溶劑內的膨脹且將膨脹粒子浸於染料溶液內而達到。所利用者為下述事實：網絡可在適當溶劑內增大其細孔尺寸（如聚苯乙烯在甲苯內）且，於染料分子在溶劑（水或生理溶液）內的向內擴散之後，再度縮小其細孔尺寸。此對於敏感染料的情況特具優點，因為如此可以繞過聚合條件。

另一種變異形式為其中染料分子本身含有可聚合官能基且與單體一起共聚合者。參考粒子的不同處在於彼等的測量參數，如螢光，不會隨分析物的濃度而改變。

植體可特別地具有成形水凝膠物件，該成形水凝膠物件本身隨即可較佳地從水溶性可交聯預聚物及感測和參考粒子產生。該等粒子經均勻地分散在預聚物水溶液中，然後將水分散液交聯（自由基交聯，如經光化學地或熱方式或在2+2環加成中者）。

成形物件較佳者具有10毫米之最大直徑及至少8的表

面對體積比。本發明此項發展具有下述效用：植體對眼液中分析物濃度的改變之回應速度典型地不超過數分鐘，較佳地不超過3-4分鐘之值。該成形物件不一定要為圓盤。取代地，可為任何合宜形狀，只要包圍該形狀的圓不大於10毫米即可。

成形物件的邊可實質地為直角，不過“實質”也容許高達60°的偏差，但較佳者不超過20°，且特別者不超過5°。成形物件的厚度較佳地為朝向邊緣遞減。該邊緣具有0°至60°的較佳角度。邊緣可較佳地經圓化。成形物件可為平面或彎曲者。該曲線較佳者具有14毫米至8毫米的曲率半徑。該曲線的曲率半徑應特別地不小於8毫米。

闡釋性具體實例

本發明進一步細節和特點可從下面較佳闡釋性具體實例的說明配合申請專利範圍附屬項而獲得明白。於此，個別特點可單獨地或彼此組合地體現。本發明不受該等闡釋性具體實例所限制。

【實施方式】

圖1A和1B分別顯示一植體112的水凝膠基質110（該植體僅以符號表出）。下文中，要特定地解說本發明對眼植體的應用；不過，如上面指出者，本發明於原理上也可用在其他類型身體組織用的植體112之上。於每一情況中，植體112的水凝膠基質110都具有水凝膠114作為其主要

成分。水凝膠基質 10 的水含量、網絡密度及形狀可分別針對特別的植入應用予以最優化。

在兩種情況中，都將感測粒子 116 分布在水凝膠基質 110 之內。圖 1A 和 1B 中的闡釋性具體實例彼此不同不處在於圖 1A 中的感測粒子 116 具有膜 118，而在圖 1B 中的闡釋性具體實例中者則無。不過，也可擬及的具體實例為其中有膜 118 的感測粒子 116 與無膜者彼此一起存在。

感測粒子 116 各具有感測基質 120，其帶有感測基質材料 122 及接收在該感測基質材料內的感測材料 124。感測材料 124 對分析物 126 敏感，其在圖 1A 和 1B 中為指示數字 126 以符號指明者且其可擴散穿過水凝膠基質 110 且較佳者也穿過感測基質 120。

於所示闡釋性具體實例中，在水凝膠基質 110 中也分布著參考粒子 128。彼等具有參考基質材料 130 和參考成分 132，於此闡釋性具體實例中的參考成分 132 係經物理地及／或化學地結合在參考基質材料 130 的表面上及／或其內之內。例如，可將螢光染料聚合成參考成分，及／或將螢光染料塗佈在參考基質材料 130 的表面及／或可以使用參考粒子作為參考成分 132。

於圖 2 中，以不同圖顯示出植體 112 的成形物件 210 之一闡釋性具體實例。頂部的圖為一平面圖，中間的圖為從沒有曲率的側邊看之橫截面圖，且底部的圖為從有曲率的側邊看之橫截面圖。直徑 D 較佳地不超過 10 毫米，且厚度 d 較佳者為約 250 微米。曲率半徑 R（於最底部觀看者）較

佳者在8毫米與14毫米之間。

於該正底部的成形物件210圖中，也重疊地顯示兩種可能的邊緣形狀。邊緣形狀212係實質地直角邊緣，如可利用澆鑄模具產生者，而邊緣形狀214為斜切形狀。此處，邊緣形狀214的邊較佳地係垂直於成形物件210的圓盤平面。此一邊緣輪廓214可經由，例如刻板製造技術予以造成，其中係經由從上面垂直照射將成形物件210固化。

圖3和4顯示成形物件210邊緣構件的其他闡釋性具體實例。例如，圖3顯示一種部份傾斜的邊緣形狀。該成形物件210的厚度係從起始厚度 d 朝向邊緣減低到 d' 。於厚度 d 可為例如250微米之時，邊緣厚度可為，例如，從15微米至250微米。此導致，例如，從 0° 至 60° 的邊緣角度，如圖3中 α 所標示者。

圖4轉而顯示一成形物件210的兩種可能邊緣輪廓410、412，其可用於其他闡釋性具體實例中。於此，指示數字410係標定具有圓化（如圓形弧狀或橢形狀）輪廓之邊緣幾何（例如經由使用適當的澆鑄模具產生者）。指示數字412標定具有彎曲輪廓的邊緣幾何，例如，經由雷射燒蝕技術（laser ablation technique）所得者。此彎曲輪廓412可加在一側邊（實線412）或者也可加在兩側邊（圖4中虛線所示者）。

成形水凝膠物件210的形體可由，例如適當的澆鑄模具予以界定。該澆鑄模具較佳地係經製成使得起始調合物固化中的收縮或膨脹都有考慮到者。該澆鑄模具可整個地

或部份地由塑膠諸如聚丙烯（PP）、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚碳酸酯（PC）、聚縮甲醛（POM）或聚醚醚酮（PEEK）、或由玻璃（UV光可透射者）製成。於密閉模具的情況中，邊緣幾何係由封閉的澆鑄模具所界定。於開放模具（玻璃模具）的情況中，可由在光刻板技術中的UV交聯或由在預聚物溶液與模具材料之間的表面張力來界定邊緣。

於開放模具或較大模具截面的情況中，也可經由切除法來界定邊緣。機械切割導致實質地直角邊緣幾何。在利用雷射切割時，可以使用高斯強度分布（Gaussian intensity profile）得到“圓化”邊緣。

下面要解說成形水凝膠物件之製造實施例。

實施例1 感測成分所用海藻酸鹽水凝膠粒子之製造：

將海藻酸鈉鹽在55℃攪拌下溶解於去離子水中。利用兩流體型噴霧器（Spraying Systems Co.）噴到填充著氯化鈣溶液的超聲波槽中，於該處將海藻酸鹽液滴凝固。

將凝固的海藻酸鹽粒子濾過30微米濾布，且經由在分液漏斗中沈著以濃縮濾液。然後，將海藻酸鹽粒子以10%強度溶液形式壓熱處理。依海藻酸鹽粒子的合宜水含量而定，可將海藻酸鹽溶液的濃度在0.2%與10%之間變異。經由適當選擇海藻酸鹽類型（分子量，古洛糖醛對甘露糖醛酸的分比例），可對網絡密度進一步細調。

實施例 2 海藻酸鹽粒子的隨意預塗覆：

將海藻酸鹽粒子離心出且與聚烯丙胺鹽酸鹽以 1：1（重量/體積）的比例在 10mM 醋酸鹽緩衝液，pH 5.5 中混合，並溫浸 5 分鐘。將混合物離心，移除上澄液，且將海藻酸鹽粒子用 10mM 醋酸鹽緩衝液，pH 5.5，以 1：2（重量/體積）比例洗二次，每次 2 分鐘，再離心出。此程序可用聚苯乙烯磺酸鹽在 10mM 醋酸鹽緩衝液，pH 5.5 中重複，作為第二塗層。重複該程序直到已加上所欲數目的塗層為止。塗層數目和聚電解質濃度決定預塗層的密度。典型濃度係在 0.05% 與 1% 之間，典型塗層數目為 1 與 6 之間。

實施例 3 用感測成分聚葡萄糖和 Con A 填充經預塗覆的海藻酸鹽球粒：

將（經隨意地預塗覆之）海藻酸鹽粒子離心出，用去離子水洗一次且再度離心出。

稱取所需量的聚葡萄糖且溶解於水中。

將 1 毫升聚葡萄糖溶液加到 1 克離心出的海藻酸鹽粒子沈丸中，攪動混合，在超聲波槽中勻化，且在 2—8℃ 下溫浸整夜。之後，離心出海藻酸鹽球粒且與上澄液分離。從給料之前與之後在上澄液中的特定吸收之間的差值計算出所吸收的聚葡萄糖之量。典型加料量為 0.01 與 10 毫克聚葡萄糖每克海藻酸鹽粒子之間。

將 Con A 溶解在 TRIS 緩衝液，pH 7.4 中，濃度為 5—15 毫克/毫升。將所需量的 Con A 加到經聚葡萄糖填充的海藻

酸鹽粒子沈丸中，攪動混合，在超聲波槽中勻化，且在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 溫浸整夜。然後，離心出海藻酸鹽球粒且從上澄液分離出。從進料之前與之後在上澄液中的蛋白質特異性吸收量之間的差值計算出Con A的攝取量。

實施例 4 海藻酸鹽粒子的塗覆：

將已進料（隨意地預塗覆）之海藻酸鹽球粒與聚苯乙烯磺酸鹽以1：1（重量/體積）比例在10mM醋酸鹽緩衝液，pH 5.5中，混合並溫浸5分鐘。將混合物離心，移除上澄液，且將海藻酸鹽球粒用10mM醋酸鹽緩衝液，pH 5.5以1：2（重量/體積）比例洗二次，每次2分鐘，再離心出。此程序用聚烯丙胺鹽酸鹽在10mM醋酸鹽緩衝液中，及用聚苯乙烯磺酸鹽在10mM醋酸鹽緩衝液，pH 5.5中，交錯地重複，直到已施加所欲數目的塗層為上。塗層數目和聚電解質濃度決定預塗層的厚度。典型濃度在0.05%與1%之間，典型塗層數目在10與60之間。

實施例 5 調合物之製備：

將10%強度的參考粒子懸浮液在一超聲波槽中勻化。

將990毫克經塗覆的感測粒子與8.415克的20至40%強度之聚乙烯醇/丙烯醯胺基脫氫縮-1,3-乙醛溶液攪拌混合，將495微升參考粒子的10%強度懸浮液以吸管加入，且將混合物在超聲波槽中勻化。然後在滾筒塊上輾軋該調合物約3小時。

實施例 6 植體之製造：

將調合物導到注射筒內且，利用由壓縮空氣驅動的計量單元，將其計量到成形物件內（陰側邊BK7玻璃，陽側邊石英玻璃）。將成形物件封閉且在UV光（Hamamatsu 汞-氙燈）下照射約5秒鐘。從成形物件取出交聯植體，空氣乾燥且包裝。

製成具有2毫米和4毫米的直徑及約140至250微米的厚度之植體，將該植體植入人眼中。使用有12毫米和8.6毫米的曲率半徑的植體，及平面型植體。邊緣係以衝裁或經由外形配合（form fit）予以界定。

也使用在頂部和底部都有斜面之邊緣。也利用激生分子雷射進行裁切。

【圖式簡單說明】

該等闡釋性具體實例都示意地繪於圖式中。於個別圖式中相同的指示數字係用以指示相同元件或具有相同功能或就彼等的功能相對應的元件。於圖式中：

圖1A顯示出具有帶著膜感測粒子之植體所含水凝膠基質；

圖1B顯示出具有不帶膜感測粒子之植體所含水凝膠基質；

圖2顯示植體的成形物件之不同視圖；

圖3以偵測圖顯示出植體的成形物件第一闡釋性具體

實例之橫截面圖；

圖 4 以側視圖顯示出植體的成形物件第二闡釋性具體實例之橫截面圖。

【主要元件符號說明】

110：水凝膠基質

112：植體

114：水凝膠

116：感測粒子

118：膜

120：感測基質

122：感測基質材料

124：感測材料

126：分析物

128：參考粒子

130：參考基質材料

132：參考成分

210：成形物件

212：直角邊緣形狀

214：斜邊緣形狀

410：圓形邊緣輪廓

412：彎曲邊緣輪廓

十、申請專利範圍

1. 一種供偵測體液內的至少一種分析物（126）用之植體（112），該植體（112）係經設計為欲植入病患的身體組織，該植體（112）具有含至少一種水凝膠（114）的水凝膠基質（110），該植體（112）也具有經均勻分散在該水凝膠基質（110）內之感測粒子（116），該等感測粒子（116）具有至少一種帶有感測基質材料（122）的感測基質（120）與至少一種感測材料（124），該植體（112）也具有至少一種經均勻分散在該水凝膠基質（110）內之參考成分（132），其至少為實質地分析物-不變異性者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之植體（112），其中該體液為眼液，病患身體組織為病患的眼之組織層及／或室。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體（112），其中該感測材料（124）具有至少一種下列材料：伴刀豆球蛋白 A（concanavalin A）；葡萄糖氧化酶；葡萄糖脫氫酶；己糖酶；葡萄糖／半乳糖結合蛋白；對要偵測的分析物具專一性之蛋白質及／或與蛋白質同等功能的片段；對要偵測的分析物具專一性之己糖酶的突變體；對要偵測的分析物具專一性之葡萄糖／半乳糖結合蛋白的突變體；硼酸酯衍生物。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體（112），其中該等感測粒子（116）具有殼（118），為該分析物（126）至少部份可穿透者。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該等感測粒子 (116) 具有膜，為該分析物 (126) 至少部份可穿透者。

6. 如申請專利範圍第 4 項之植體 (112)，其中該殼 (118) 對至少一種感測材料 (124) 具有擴散抑制性質。

7. 如申請專利範圍第 6 項之植體 (112)，其中該擴散抑制性質為至少實質不透性者。

8. 如申請專利範圍第 4 項之植體 (112)，其中該殼 (118) 具有至少一種下列材料：蛋白質；多醣；具有密度超過水凝膠基質 (110) 的水凝膠所具密度之水凝膠；逐層 (layer-by-layer) 的塗層。

9. 如申請專利範圍第 8 項之植體 (112)，其中該蛋白質為交聯蛋白質；多醣為交聯多醣。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該感測材料 (124) 具有至少一種下列材料：

- 一種分子及／或基團，其在分析物 (126) 存在中，會改變至少一種化學或物理性質；

- 一種分子及／或基團，其中該分析物 (126)，在趨近該分子及／或基團及／或與該分子及／或基團反應時，會改變至少一種化學或物理性質；

- 一種分子及／或基團，其中該分析物 (126) 會進行對該分子及／或基團的化學或物理結合，該結合可由至少一種化學或物理性質的改變予以偵測。

11. 如申請專利範圍第 10 項之植體 (112)，其中該

性質為發光性質。

12. 如申請專利範圍第 11 項之植體 (112)，其中該發光性質為螢光性質。

13. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該至少一種感測基質材料 (122) 和水凝膠基質 (110) 係經下述方式設計使得該至少一種感測材料 (124) 在該感測基質材料 (122) 中具有比在該水凝膠基質 (110) 中更高的擴散係數。

14. 如申請專利範圍第 13 項之植體 (112)，其中該至少一種感測基質材料 (122) 和水凝膠基質 (110) 係經下述方式設計使得該至少一種感測材料 (124) 在該感測基質材料 (122) 中具有比在該水凝膠基質 (110) 的至少一種水凝膠 (114) 中更高的擴散係數。

15. 如申請專利範圍第 13 項之植體 (112)，其中該感測基質材料 (122) 具有比該水凝膠基質 (110) 較低的密度。

16. 如申請專利範圍第 15 項之植體 (112)，其中該感測基質材料 (122) 具有比該水凝膠基質 (110) 的水凝膠 (114) 較低的密度。

17. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該感測基質材料 (122) 具有水凝膠，該水凝膠具有水含量超過該水凝膠基質 (110) 的水凝膠 (114) 所具之水含量。

18. 如申請專利範圍第 17 項之植體 (112)，其中該

感測基質材料（122）的該水凝膠具有至少 70 重量 % 之含水量。

19. 如申請專利範圍第 17 項之植體（112），其中該感測基質材料（122）的該水凝膠具有至少 85 重量 % 之含水量。

20. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體（112），其中該感測基質材料（122）具有至少一種下列材料：海藻酸鹽；多醣；多醣衍生物；經共價鍵或通過氫鍵交聯的合成聚合物或共聚物或經離子交聯的聚合物或共聚物；聚丙烯醯胺；含有丙烯酸單位的共聚物；丙烯酸衍生物或甲基丙烯酸衍生物。

21. 如申請專利範圍第 20 項之植體（112），其中該海藻酸鹽為經離子交聯的海藻酸鹽；多醣衍生物為羧甲基纖維素；經共價鍵或通過氫鍵交聯的合成聚合物或共聚物或經離子交聯的聚合物或共聚物為聚乙烯醇或及／或聚甲基丙烯酸羥基乙酯；丙烯酸衍生物或甲基丙烯酸衍生物為二甲基丙烯醯胺、丙烯酸羥基乙酯或甲基丙烯酸。

22. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體（112），其中在該水凝膠基質（110）和該感測基質材料（122）具有化學上等同的水凝膠（114），其於每一情況中，各具不同的交聯度。

23. 如申請專利範圍第 22 項之植體（112），其中該水凝膠基質（110）的水凝膠（114）具有比該感測基質材料（122）的水凝膠較高的交聯度。

24. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該參考成分 (132) 具有至少一種發光成分，該發光性質至少為實質地分析物-不變異性者。

25. 如申請專利範圍第 24 項之植體 (112)，其中該發光成分為螢光成分。

26. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該植體 (112) 具有經植入到該水凝膠基質 (110) 內的參考粒子 (128)，該參考粒子 (128) 具有至少一種至少為實質地分析物-不變異性的參考成分 (132)，該參考粒子 (128) 也具有至少一種參考基質材料 (130)，該參考成分 (132) 係經物理及／或化學地結合在該參考基質材料 (130) 的表面上及／或內部之內。

27. 如申請專利範圍第 26 項之植體 (112)，其中該物理及／或化學地結合包括至少一種下列鍵結：共價鍵；錯合鍵結；離子交互作用及／或離子鍵結。

28. 如申請專利範圍第 26 項之植體 (112)，其中該參考成分 (132) 係至少部份經聚合而連接到該參考基質材料 (130)。

29. 如申請專利範圍第 26 項之植體 (112)，其中該參考成分 (132) 係至少經物理地而實質地固定化在該參考基質材料 (130) 內。

30. 如申請專利範圍第 29 項之植體 (112)，其中該參考成分 (132) 係至少經由膨脹而實質地固定化在該參考基質材料 (130) 內。

31. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體 (112)，其中該植體 (112) 具有成形水凝膠物件，該成形水凝膠物件具有實質地扁平，圓形構形，該成形水凝膠物件的直徑不大於 10 毫米。

32. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形水凝膠物件具有至少 5 的表面-對-體積比。

33. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形水凝膠物件具有至少 8 的表面-對-體積比。

34. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形物件具有實質的直角邊緣。

35. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形物件具有曲率半徑在 5 毫米與 20 毫米之間的曲面。

36. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形物件具有曲率半徑在 8 毫米與 14 毫米之間的曲面。

37. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形物件具有不超過 250 微米之厚度。

38. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形物件的邊緣部位具有不超過 250 微米之厚度。

39. 如申請專利範圍第 38 項之植體 (112)，其中該成形物件的邊緣部位具有在 15 微米與 250 微米之間的厚度。

40. 如申請專利範圍第 31 項之植體 (112)，其中該成形物件具有圓化邊緣。

41. 如申請專利範圍第 40 項之植體 (112)，其中該

成形物件具有高斯輪廓（ Gaussian profile）的圓化邊緣。

42. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之植體（ 112），其具有至少部份經由使用雷射燒蝕技術及／或刻板技術及／或澆鑄技術製成的成形物件。

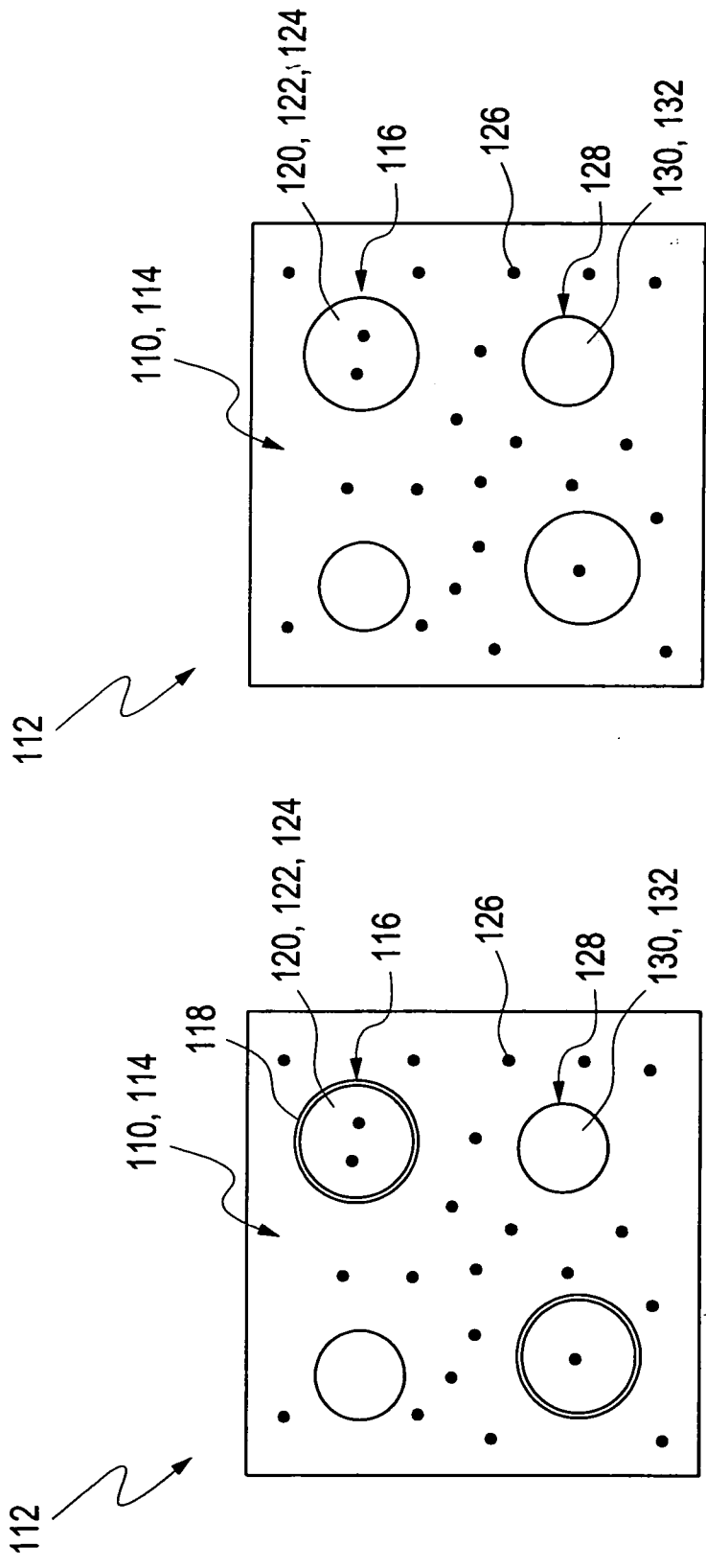


圖1B

圖1A

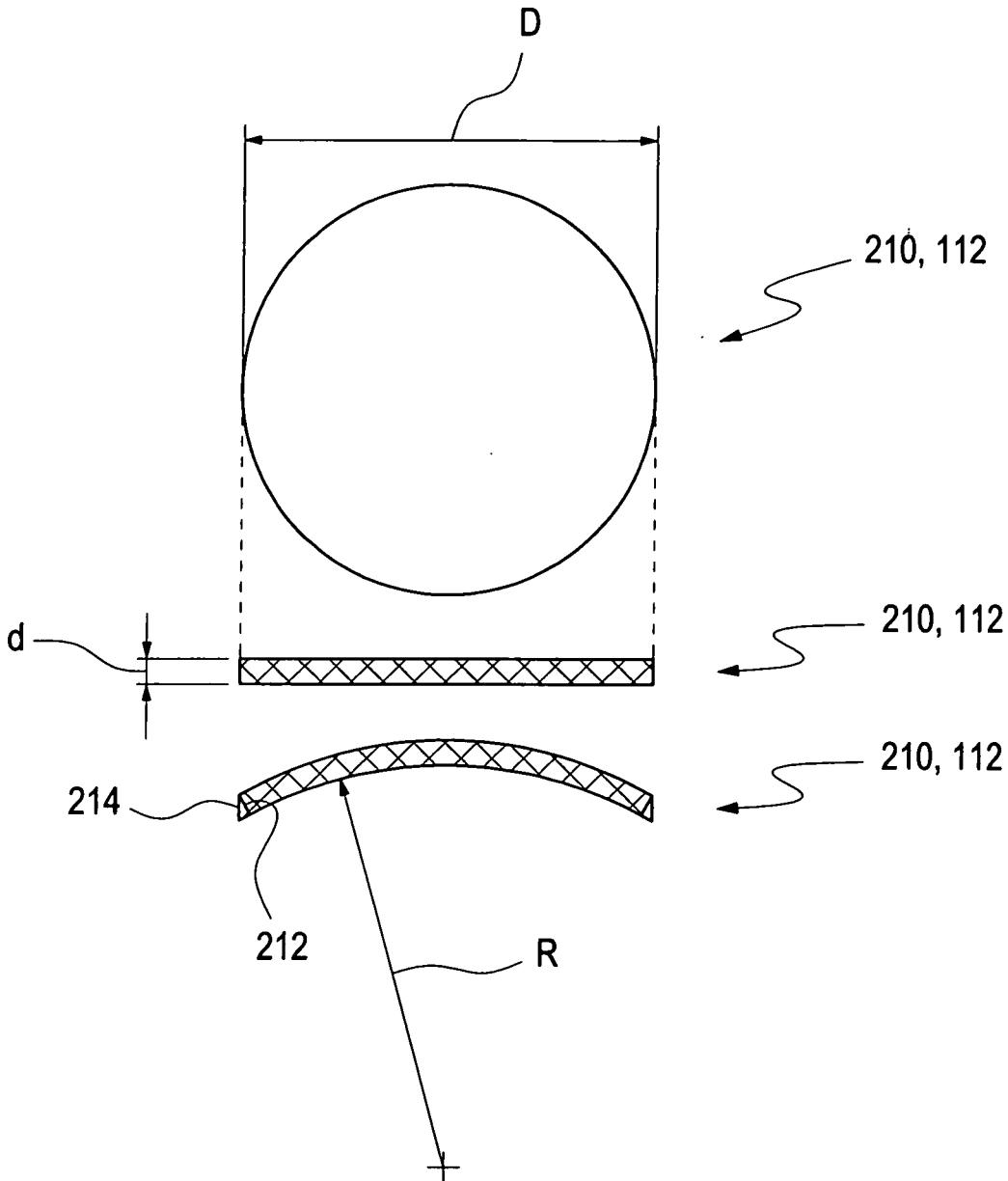


圖 2

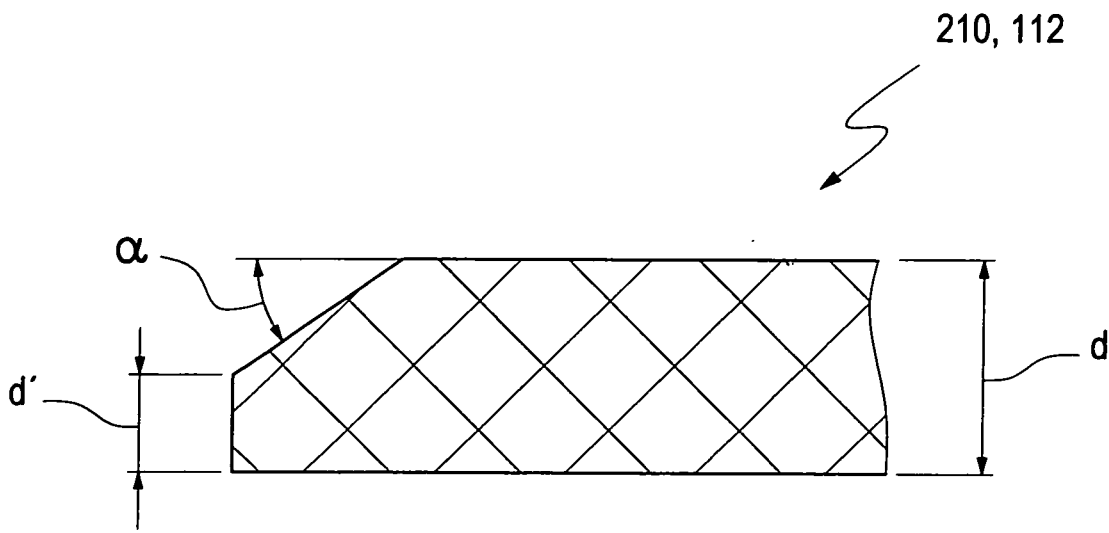


圖3

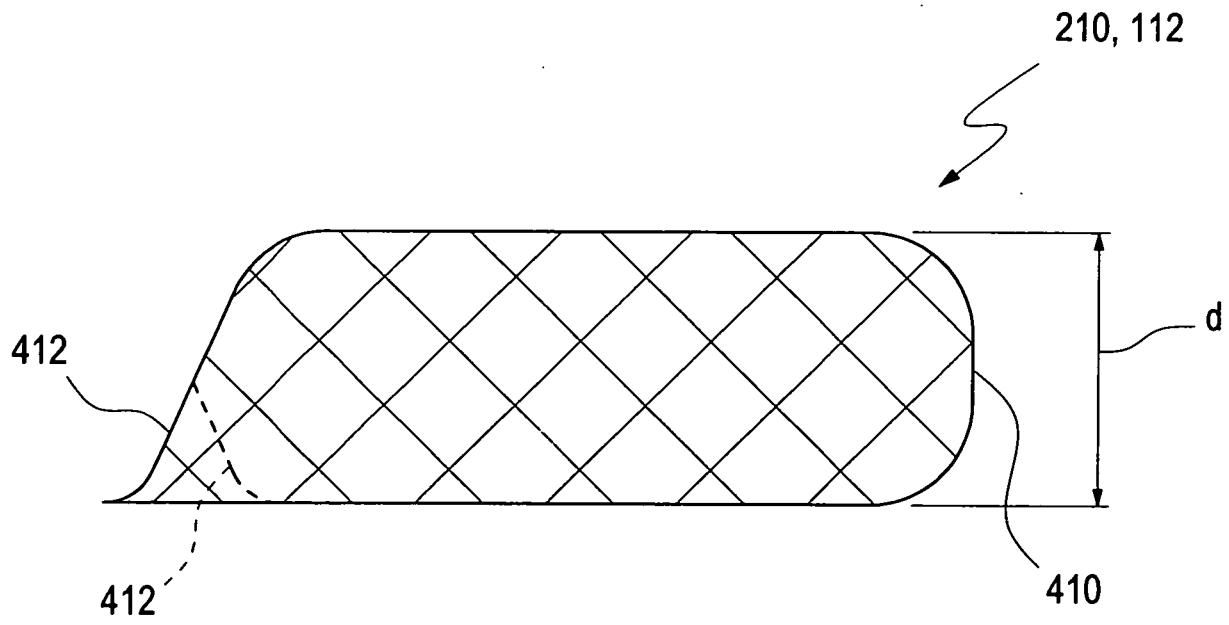


圖4