(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110177527 B
(45)授权公告日 2022.02.01

(21)申请号 201780062253.3
(22)申请日 2017.08.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110177527 A
(43)申请公布日 2019.08.27
(30)优先权数据
62/374,300 2016.08.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/046553 2017.08.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/031913 EN 2018.02.15
(73)专利权人 科尼尔赛德生物医学公司
地址 美国佐治亚州
(72)发明人 R·V·安迪诺 S·E·汉考克
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
A61F 9/00(2006.01)
A61M 5/46(2006.01)
(56)对比文件
CN 201591741 U,2010.09.29
WO 2007/069697 A1,2007.06.21
CN 1946445 A,2007.04.11
US 2016/0015895 A1,2016.01.21
WO 2014/197317 A1,2014.12.11
CN 201192452 Y,2009.02.11
CN 204364577 U,2015.06.03
WO 2015/196085 A2,2015.12.23
US 2016/0199581 A1,2016.07.14
CN 1608587 A,2005.04.27
CN 101559249 A,2009.10.21
CN 1681547 A,2005.10.12
审查员 胡波

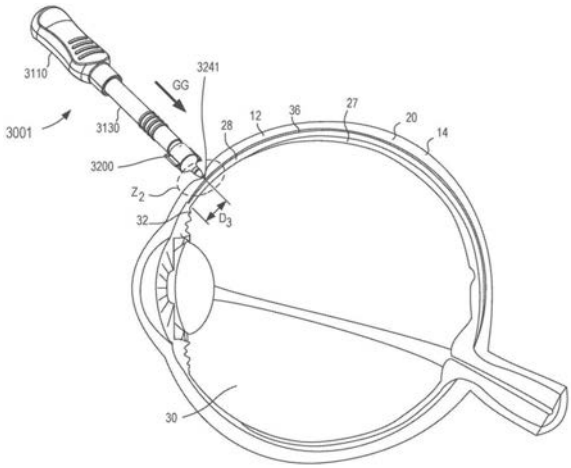
权利要求书4页 说明书47页 附图22页

(54)发明名称

用于调节药剂递送用针的插入深度的装置和方法

(57)摘要

本发明公开一种设备，该设备包括外壳、调节部件和微针。该外壳可耦连至药剂容器，并且包括可接触目标表面的针座表面。该调节部件位于该外壳内并将该外壳的内部容积分为第一室和第二室。该第一室与该药剂容器流体耦连。耦连至该微针的该调节部件可在第一构型与第二构型之间转变。该微针的近端部分流体耦连至该第一室，使得可将物质从该药剂容器穿过该微针输送。在该调节部件呈该第一构型时，该微针的远端尖端从该针座表面延伸第一距离，并且在该调节部件呈该第二构型时延伸第二距离。



CN 110177527 B

1.一种用于眼部注射的设备,其包含:

外壳,该外壳界定内部容积,该外壳的近端部分经配置耦连至药剂容器,该外壳的远端部分包括针座表面,该针座表面经配置以接触目标组织的目标表面;

调节部件,其布置于该内部容积内使得该内部容积分为第一室和第二室,在该外壳的该近端部分耦连至该药剂容器时,该第一室与该药剂容器流体连通,该调节部件经配置以在该内部容积内在第一构型与第二构型之间转变;和

刺穿部件,该刺穿部件耦连至该调节部件,该刺穿部件的近端部分与该第一室流体连通使得可将物质从该药剂容器经该第一室穿过该刺穿部件输送,在该调节部件呈该第一构型时,该刺穿部件的远端尖端从该针座表面延伸第一距离,在该调节部件呈该第二构型时,该刺穿部件的该远端尖端从该针座表面延伸第二距离,该第二距离大于该第一距离,其中该第一室通过该调节部件与该第二室流体隔离;

该刺穿部件和该调节部件共同经配置,使得在以下情况时,调节部件于该内部容积内从该第一构型朝向该第二构型转变以使该刺穿部件的该远端尖端从该针座表面延伸:A)该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第一区域内,并且B)该第一室内该物质的压力高于阈值压力,在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的该第一区域内时,该物质从该第一室穿过该刺穿部件的流动受限;并且

该刺穿部件和该调节部件共同经配置,使得在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第二区域中时,A)该调节部件朝向该第二构型的移动受限,并且B)该物质从该第一室穿过该刺穿部件流动,

其中该目标组织的该第一区域具有第一密度;并且

该目标组织的该第二区域具有第二密度,该第二密度小于该第一密度。

2.根据权利要求1所述的设备,其中:

在该调节部件于该内部容积内从该第一构型朝向该第二构型转变时,该第一室的大小增加。

3.根据权利要求1所述的设备,其中:

该调节部件包括与该外壳的内表面滑动接触的密封部件,该密封部件将该第一室与该第二室流体隔离;并且

该调节部件经配置以在该调节部件于该内部容积内从该第一构型朝向该第二构型转变时从第一位置移动至第二位置。

4.根据权利要求1所述的设备,其中该调节部件的至少一部分经配置以在该调节部件于该内部容积内从该第一构型朝向该第二构型转变时扩大。

5.根据权利要求1所述的设备,其中

该调节部件的边缘部分固定地耦连至该外壳的内表面以将该第一室与该第二室流体隔离;

该调节部件的至少一部分是由弹性体材料构筑,使得该调节部件在该调节部件于该内部容积内从该第一构型转变至该第二构型时扩大。

6.根据权利要求1所述的设备,其中该物质具有至少100厘泊的黏度。

7.根据权利要求1所述的设备,其进一步包含:

该药剂容器;和

致动杆，该致动杆的远端部分可移动地布置于该药剂容器内，该第一室内的压力是响应施加于该致动杆的近端部分的力而产生。

8.根据权利要求7所述的设备，其中该致动杆的该远端部分的大小被确定为使得在该力具有小于约6N的量值时产生该第一室内的该阈值压力。

9.根据权利要求1所述的设备，其中：

该目标组织是眼，该目标表面是该眼的结膜或该眼的巩膜中的任一个；

该第一区域是该眼的该巩膜的上部；并且

该第二区域包括以下各项中的至少一项：脉络膜上腔、该巩膜的下部、该眼的脉络膜、该眼的视网膜下腔或该眼的视网膜。

10.根据权利要求9所述的设备，其进一步包含：

含有该物质的该药剂容器，该物质是以下各项中的至少一项：VEGF、VEGF抑制剂、PDGFR抑制剂或该VEGF、该VEGF抑制剂和该PDGFR抑制剂中任何项的组合。

11.根据权利要求9所述的设备，其进一步包含：

含有该物质的该药剂容器，该物质包括以下各项中的至少一项：麦考酚酯、英利昔单抗、奈帕芬胺、硫唑嘌呤、环磷酰胺、地塞米松、二氟泼尼酯、肤轻松、氟米龙、氯替泼诺、醋酸泼尼松龙、磷酸泼尼松龙钠、利美索龙、曲安西龙、溴芬酸、二氯酚酸、氟比洛芬、酮咯酸、阿达木单抗、依那西普、赛妥珠单抗、戈利木单抗、达克珠单抗、利妥昔单抗、阿巴西普、巴利昔单抗、贝利木单抗、阿那白滞素、依法利珠、阿法赛特和那他珠单抗。

12.根据权利要求9所述的设备，其进一步包含：

含有该物质的该药剂容器，该物质包括曲安西龙或曲安奈德中的至少一种。

13.根据权利要求1所述的设备，其中：

该刺穿部件的该远端尖端包括远端表面，该远端表面经配置以在该刺穿部件的该远端尖端相对于该针座表面在远端方向上移动时穿透该目标组织；

该调节部件包括与该外壳的内表面滑动接触的密封部件，该密封部件将该第一室与该第二室流体隔离，该调节部件的近端表面界定该第一室的边界，该调节部件经配置以在该调节部件于该内部容积内从该第一构型转变至该第二构型时，从第一位置移动至第二位置；

该刺穿部件的该远端表面的面积与该调节部件的该近端表面的面积的比率使得在以下情况时该调节部件在该内部容积内从该第一位置朝向该第二位置移动以使该刺穿部件的该远端尖端从该针座表面延伸：A)该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第一区域内，并且B)该第一室内该物质的压力高于阈值压力；并且

该比率使得在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第二区域中时，A)该调节部件朝向该第二位置的移动受限，并且B)该物质从该第一室穿过该刺穿部件流动。

14.根据权利要求1所述的设备，其中在该调节部件从该第一构型朝向该第二构型转变时，该刺穿部件的该远端尖端相对于该药剂容器移动。

15.根据权利要求1所述的设备，其中

在该调节部件从该第一构型朝向该第二构型转变时，将该外壳相对于该药剂容器固定；并且

在该调节部件从该第一构型朝向该第二构型转变时，该调节部件相对于该外壳和该药

剂容器移动。

16.根据权利要求1所述的设备，其中该外壳的该近端部分包括连接器，该连接器经配置以可移除地耦连至该药剂容器。

17.根据权利要求1所述的设备，其中：

该外壳的该近端部分包括近端接触表面，该近端接触表面经配置以接触该调节部件的近端部分，以限制该调节部件在近端方向上的移动，使得该刺穿部件的该远端尖端始终从该针座表面延伸至少该第一距离；并且

该外壳的该远端部分包括远端接触表面，该远端接触表面经配置以接触该调节部件的远端部分，以限制该调节部件在远端方向上的移动，使得该刺穿部件的该远端尖端不从该针座表面延伸大于该第二距离。

18.根据权利要求1所述的设备，其进一步包含：

偏移部件，其经配置以使该调节部件朝向该第一构型偏移。

19.一种用于眼部注射的设备，其包含：

外壳，其具有界定内部容积的内表面，该外壳的近端部分经配置以耦连至药剂容器，该外壳的远端部分包括针座表面，该针座表面经配置以接触目标组织的目标表面；

调节部件，其布置于该内部容积内，使得该内表面和该调节部件的近端表面界定压力室，在该外壳的该近端部分耦连至该药剂容器时，该压力室与该药剂容器流体连通，该调节部件经配置以在该内部容积内并相对于该药剂容器在第一位置与第二位置之间移动；以及

刺穿部件，该刺穿部件耦连至该调节部件，该刺穿部件的近端部分与该压力室流体连通使得可将物质从该药剂容器经该压力室穿过该刺穿部件输送，在该调节部件位于该第一位置时，该刺穿部件的远端尖端从该针座表面延伸第一距离，在该调节部件位于该第二位置时，该刺穿部件的该远端尖端从该针座表面延伸第二距离，该第二距离大于该第一距离，

其中该刺穿部件和该调节部件共同经配置，使得A)在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第一区域内时，该调节部件从该第一位置朝向该第二位置移动，以使该刺穿部件的该远端尖端从该针座表面延伸，并且B)在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的该第一区域内时，该物质从该压力室穿过该刺穿部件的流动受限；并且

该刺穿部件和该调节部件共同经配置，使得在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第二区域内时，A)该物质从该压力室穿过该刺穿部件流动，并且B)该调节部件朝向该第二位置的移动受限，

其中该目标组织的该第一区域具有第一密度；并且

该目标组织的该第二区域具有第二密度，该第二密度小于该第一密度。

20.根据权利要求19所述的设备，其中

该刺穿部件和该调节部件共同经配置，使得在该压力室内该物质的压力高于阈值压力时，该调节部件从该第一位置朝向该第二位置移动；并且

该刺穿部件经配置使得在该刺穿部件的该远端尖端在密度大于阈值密度的目标组织的区域中移动时，该物质从该压力室穿过该刺穿部件的流动受限，该刺穿部件响应该调节部件从该第一位置朝向该第二位置移动而移动。

21.根据权利要求20所述的设备，其中：

该刺穿部件是具有30号或更小大小的微针；并且

该药剂具有至少100厘泊的黏度。

22.根据权利要求19所述的设备,其中:

该目标组织是眼,该目标表面是该眼的结膜或该眼的巩膜中的任一个;

该第一区域是该眼的该巩膜的上部;并且

该第二区域包括以下各项中的至少一项:脉络膜上腔、该巩膜的下部、该眼的脉络膜、该眼的视网膜下腔或该眼的视网膜。

23.根据权利要求19所述的设备,其进一步包含:

该药剂容器;和

致动杆,该致动杆的远端部分可移动地布置于该药剂容器内,该压力室内的压力是响应施加于该致动杆的近端部分的力而产生。

24.根据权利要求23所述的设备,其中该致动杆的该远端部分的大小被确定为使得在该力具有介于约4N与约6N之间的量值时产生该压力室内的阈值压力。

用于调节药剂递送用针的插入深度的装置和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请主张对2016年8月12日申请的标题为“Multi-Length Infinitely Adjustable Microneedle”的美国临时专利申请案第62/374,300号的优先权和权益，该申请案是通过引用全文结合在此。

背景技术

[0003] 本文所述的实施方案总体上涉及眼科治疗，并且更特定地涉及用于将物质(例如流体治疗剂)递送至眼部组织中和/或从眼部组织移除该物质以供治疗该眼的眼部注射装置。

[0004] 虽然在经皮和眼内药物递送中使用针，但仍需要改良的微针装置和方法，特别是用于将物质(例如，药物)递送至眼部的后区。眼部后区(或其他区域)中的许多炎症性和增生性疾病需要长期药理性治疗。所述疾病的例子包括黄斑变性、糖尿病视网膜病变和葡萄膜炎。通常难以使用常规递送方法来将有效剂量的药物递送至眼后部，所述常规递送方法是例如效率较低的局部施用或玻璃体内给予(IVT)，以及通常引起严重副作用的全身性给予。例如，虽然滴眼剂可用于治疗影响眼外表面或眼前部组织的病状，但滴眼剂通常没有充分输送到眼后部，这可能是上文所列的一些视网膜疾病的治疗所需的。

[0005] 在过去十年中，虽然关于全身性递送的物质的利用已取得进展，但所述方法的广泛推广利用仍存在障碍。例如，在某些情况中，使用常规27号或30号针和注射器直接注射至眼中(例如，注射至玻璃体中)可以是有效的。但直接注射可能与严重的安全性风险相关，并且医师通常需要专业训练才能有效实施这些方法。此外，在一些情况下，需要治疗剂的靶向注射。但是在上述情况下，眼相对小的解剖学结构通常为使用已知装置和方法将针置放在目标位置造成巨大困难，尤其在涉及将针的远端置放在眼内所需深度时。另外，IVT给予可具有副作用，例如眼内压增加或白内障形成的较快发作。

[0006] 一些用于眼部注射的已知装置不提供调节针长度以使得可将针插入眼中所需深度的机构。一些已知系统也不提供用于测定针尖何时处于眼中所需位置(例如脉络膜上腔(SCS))中的有效且可靠的机构。例如，将物质注射至眼部组织中的一些已知方法包括使用复杂的可视化系统或传感器控制针或插管在眼内的置放，这可使得需要在手术中心进行所述方法。

[0007] 此外，由于眼中所包括的各种层的大小和厚度可显著因人而异，已知系统和方法中的这些缺点还会放大。例如，结膜和巩膜的厚度可显著不同，并且其真实值无法容易地通过标准技术预先测定。另外，在眼的不同部分中，以及在同一眼和位置中在一天的不同时间，这些层的厚度也可不同。因此，使用已知系统和方法可能难以测定和/或调节刺穿眼的针长度，使得针尖处于所需深度(例如SCS)。如果插入的针长度过短，可能无法实现穿透巩膜。相反，如果插入的针长度过长，尖端可穿出SCS并损伤眼的视网膜。另外，已知系统不提供检测针尖在眼内的位置的便捷方式。

[0008] 除了与将针尖置放在所需位置相关的问题，将药物注射至眼的不同目标层可引起

插入针和/或注射药剂所需力度大小的差异。眼的不同层可具有不同密度。例如，巩膜通常具有高于结膜或SCS的密度(或较低组织孔隙度)。目标区域或层的密度差异可产生不同背压，所述背压抵抗针远端移动至组织中以及抵抗药剂从针离开的流动。因此，注射至诸如巩膜等相对致密的眼部物质中需要比将药剂注射至SCS中时所需更有动力的压力以将药剂从针逐出。除了要克服身体组织的阻力以外，成功的可重复药物递送还必须克服注射系统的阻力(即，摩擦损失)。因此，用于逐出药剂的注射力还取决于液体药剂的密度和黏度、针的长度和/或针的直径。为了通过所需针(例如，27号、30号、或甚至更小)将某些药剂注射至眼中，可需要比许多执业医师可轻松(或能够)施加的力更大的力。

[0009] 因此，需要改良的注射装置和方法，其可帮助促进将粘性药剂注射至眼部组织中。

发明内容

[0010] 本文中描述用于眼部注射的装置和方法。在一些实施方案中，设备包括外壳、调节部件和刺穿部件。外壳的近端部分可耦连至药剂容器，并且外壳的远端部分包括针座表面。针座表面经配置以接触目标组织的目标表面。调节部件位于内部容积内，使得内部容积分为第一室和第二室。第一室与药剂容器流体连通。调节部件经配置以在内部容积内在第一构型与第二构型之间转变。刺穿部件耦连至调节部件。刺穿部件的近端部分以流体方式耦连至第一室，使得可将物质从药剂容器经第一室穿过刺穿部件输送。在调节部件呈第一构型时，刺穿部件的远端尖端从针座表面延伸第一距离，并且在调节部件呈第二构型时，延伸第二距离。第二距离大于第一距离。

[0011] 在一些实施方案中，方法包括将医用注射器的刺穿部件的远端尖端插入目标组织的第一区域中。医用注射器包括药剂容器、针座和刺穿部件。在插入之前和期间，刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸第一距离。在远端尖端位于目标组织内时，将物质从药剂容器输送至针座内界定的压力室中，以在压力室内产生压力。该压力使刺穿部件的远端尖端在目标组织的第一区域内移动，使得刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸大于第一距离的第二距离。在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第一区域内时，该压力不足以使物质从压力室穿过刺穿部件流动。在刺穿部件的远端尖端在目标组织的第二区域内时，该压力使物质从压力室穿过刺穿部件流动。

附图说明

[0012] 图1是人眼的图解说明的截面视图。

[0013] 图2是图1中人眼的一部分沿线2-2截取的截面视图。

[0014] 图3和4是图1中人眼的一部分沿线3-3截取的截面视图，分别图解说明在不存在和存在流体时的脉络膜上腔。

[0015] 图5是根据实施方案的注射器组合件的示意性图解说明。

[0016] 图6和7是图5中所示注射器组合件的示意性图解说明，分别呈第一构型和第二构型。

[0017] 图8是图5中所示注射器组合件的调节部件的示意性图解说明，显示在使用期间施加至调节部件的力。

[0018] 图9是显示注射器组合件内的压力变化以及药剂随刺穿部件的位置变化从注射器

组合件流动的图。

[0019] 图10和11是根据实施方案的注射器组合件的示意性图解说明，分别呈第一构型和第二构型。

[0020] 图12和13是根据实施方案的注射器组合件的透视图。

[0021] 图14是图12和13中所示注射器组合件的一部分的分解图。

[0022] 图15和16是图12和13中所示注射器组合件的针组合件的透视图。

[0023] 图17和18是图15和16中所示针组合件沿图15中的线X_1-X_1截取的截面视图，该针组合件分别呈第一构型和第二构型。

[0024] 图19是图17和18中所示针组合件的调节部件的透视图。

[0025] 图20是图19中所示调节部件沿图19中的线X_2-X_2截取的截面视图。

[0026] 图21是在注射至人眼中的程序期间，使用中的图12和13的注射器组合件的视图。

[0027] 图22是图12和13的医用注射器和人眼的一部分(在图21中由区域Z_2标识)的放大视图。

[0028] 图23是根据实施方案的药剂注射方法的流程图。

[0029] 图24是根据实施方案的药剂注射方法的流程图。

[0030] 图25是根据实施方案的针组合件的透视图。

具体实施方式

[0031] 本文中描述用于眼部注射的装置和方法。在一些实施方案中，设备包括外壳、调节部件和刺穿部件。外壳的近端部分可耦连至药剂容器，并且外壳的远端部分包括针座表面。针座表面经配置以接触目标组织的目标表面。调节部件位于内部容积内，使得内部容积分为第一室和第二室。第一室与药剂容器流体连通。调节部件经配置以在内部容积内在第一构型与第二构型之间转变。刺穿部件耦连至调节部件。刺穿部件的近端部分以流体方式耦连至第一室，使得可将物质从药剂容器经第一室穿过刺穿部件输送。在调节部件呈第一构型时，刺穿部件的远端尖端从针座表面延伸第一距离，并且在调节部件呈第二构型时，延伸第二距离。第二距离大于第一距离。

[0032] 在一些实施方案中，设备包括外壳、调节部件和刺穿部件。具有界定内部容积的内表面。外壳的近端部分经配置以耦连至药剂容器。外壳的远端部分包括针座表面，该针座表面可接触目标组织的目标表面(例如，在注射操作期间)。调节部件位于内部容积内，使得调节部件的内表面和近端表面界定压力室。在外壳的近端部分耦连至药剂容器时，压力室与药剂容器流体连通。调节部件经配置以在内部容积内且相对于药剂容器在第一位置与第二位置之间移动。刺穿部件耦连至调节部件并且具有与压力室流体连通的近端部分，使得物质可从药剂容器穿过刺穿部件经压力室输送。在调节部件处于第一位置时，刺穿部件的远端尖端从针座表面延伸第一距离，并且在调节部件处于第二位置时，延伸第二距离。第二距离大于第一距离。

[0033] 在一些实施方案中，方法包括将医用注射器的刺穿部件的远端尖端插入目标组织的第一区域中。医用注射器包括药剂容器、针座和刺穿部件。在插入之前和期间，刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸第一距离。在远端尖端位于目标组织内时，将物质从药剂容器输送至针座内界定的压力室中，以在压力室内产生压力。该压力使刺穿部件的远端

尖端在目标组织的第一区域内移动，使得刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸大于第一距离的第二距离。在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第一区域内时，该压力不足以使物质从压力室穿过刺穿部件流动。在刺穿部件的远端尖端在目标组织的第二区域内时，该压力使物质从压力室穿过刺穿部件流动。

[0034] 在一些实施方案中，方法包括将医用注射器的刺穿部件的远端尖端插入目标组织的第一区域中。医用注射器包括药剂容器、针座和刺穿部件。在插入之前和期间，刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸。对致动杆的近端部分施加力以使致动杆的远端部分在药剂容器内移动。致动杆的远端部分的移动引起：A)刺穿部件的远端尖端在相对于针座远端表面的远端方向上从目标组织的第一区域移动至目标组织的第二区域；以及B)在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第二区域内时，物质从压力室穿过刺穿部件流动。在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第一区域内时，该力不足以使物质从压力室穿过刺穿部件流动。

[0035] 在结合所提到的数字指示使用时，术语“约”意指所提到的数字指示加或减该所提到的数字指示的至多10％。例如，“约100”意指90至110。

[0036] 除非上下文明确指示其他含义，否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。因此，例如，术语“一个部件”旨在意指单一部件或部件组合，“一种材料”旨在意指一种或多种材料，或其组合。

[0037] 如本文所使用的，词语“近侧”和“远侧”分别指更靠近和远离将医疗装置插入患者的操作者(例如，外科医生、医生、护士、技术人员等)的方向，其中装置的尖端(即，远端)首先插入患者体内。因此，例如，首先插入患者体内的本文所述的微针或注射装置将为远端，而该微针或注射装置的相反末端(例如，由操作者操作的医疗装置的末端)将为微针的近端。

[0038] 术语“流体密封的”理解为涵盖气密密封(即，不透气的密封)以及仅不透液的密封。在结合“流体密封的”、“不透气体的”和/或“不透液体的”使用时，术语“基本上”旨在传达，尽管需要完全不透流体，但即使在“基本流体密封性”密封中也可发生因制造公差或其他实际考量(例如，施加于密封和/或流体内的压力)所致的一些微小泄漏。因此，“基本流体密封的”密封包括在将密封维持在恒定位置和小于约5磅/平方英寸表压(psig)的流体压力下时，防止流体(包括气体、液体和/或浆液)通过其中的密封。

[0039] 如本文所用“组”可是指多个特征或具有多个部分的单一特征。例如，在提到壁组时，可将壁组视为具有不同部分的一个壁，或可将壁组视为多个壁。

[0040] 如本文所用术语“药剂容器”和“药剂容纳室”可互换使用地指经配置含有一定体积的物质(例如药剂)的物件。药剂容器可包括小瓶、安瓿(或安瓿瓶)、注射器的内部部分等。

[0041] 如本文所用术语“递送部件”、“刺穿部件”和“刺穿性部件”可互换使用地指经配置以刺透组织层并将物质递送至目标组织层(或从目标组织层移除物质)的物件。刺穿部件的例子包括针或微针。

[0042] 如本说明书和随附权利要求书中所用，术语“药物”或“药剂”包括治疗性物质的任何成分。药剂可包括所述成分，不论其物质状态如何(例如，固体、液体或气体)。此外，药剂可包括可以混合状态、以未混合状态和/或以部分混合状态包括于治疗性物质中的多种成

分。药剂可包括治疗性物质的活性成分和惰性成分二者。因此，如本文所用，药剂可包括非活性成分，例如水、着色剂等。

[0043] 如本文所用，“非手术”眼科药物递送装置和方法是指不需要全身麻醉和/或眼球后麻醉(也称为眼球后阻滞)的用于药物递送的方法和装置。可替代地或另外地，使用直径为28号或更小的仪器实施“非手术”的眼部药物递送方法。可替代地或另外地，“非手术”眼部药物递送方法不需要经由分流器或套管的眼部药物递送通常所需的引导机构。

[0044] 本文所述的非手术治疗方法和装置特别有用于将药物局部递送到眼后部区域，例如眼后段中的视网膜脉络膜组织、黄斑、视网膜色素上皮(RPE)和视神经。在一些实施方案中，本文提供的非手术方法和微针可用于将药物递送靶向特定的后眼部组织或者眼内或邻近组织中的区域。在一些实施方案中，本文所述的方法特异性地将药物递送到需要治疗的人类受试者眼中的巩膜、脉络膜、Brach膜、视网膜色素上皮、视网膜下腔、视网膜、黄斑、视盘、视神经、睫状体、小梁网、房水、玻璃体和/或其他眼部组织或邻近组织。本文所提供的方法和微针组合件可用于将药物递送靶向特定眼后部组织或眼内区域或相邻组织中的区域。

[0045] 在一些实施方案中，本文所述方法可用于治疗需要治疗以下疾病的患者：与葡萄膜炎(例如，传染性葡萄膜炎、非传染性葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或全葡萄膜炎)相关的黄斑水肿、与RVO(例如，视网膜静脉分枝阻塞(BRVO)、半侧视网膜静脉阻塞(HRVO)或视网膜中央静脉阻塞(CRVO))相关的黄斑水肿。在所述实施方案中，在至少一个给药期可使用本文所述的任何装置或方法以非手术方式将药物(例如，消炎药(例如，曲安西龙(triamcinolone))或血管内皮生长因子(VEGF)调节剂(例如，VEGF拮抗剂)给予至一只或两只眼的脉络膜上腔。非手术给予可通过将具有无限可变长度(在一范围内)的微针插入患者的一只或两只眼(例如巩膜)中，并通过所插入的微针将药物配制物注射或输注至该眼的脉络膜上腔中来实现。在一些实施方案中，与以玻璃体内、局部、眼房内、非经肠或经口方式给予相同剂量时药物的治疗效能相比，给予至SCS的有效量的药物提供较高的药物治疗效能。在一些实施方案中，本文所述的微针药物递送方法将药物精确地递送到SCS中，用于随后局部递送到需要治疗的附近后眼部组织(例如，视网膜和脉络膜)。在非手术药物给予完成后，可以将药物由输注体积(或例如，由药物配制物中的微粒或纳米颗粒)释放到眼部组织中持续延长的时间段，例如几小时或几天或几周或几个月。这可有益地提供相对于例如通过将药物配制物局部施用至眼部组织表面来递送增加的药物生物利用度，或者与经口、非经肠或玻璃体内给予相同药物剂量相比增加的生物利用度。

[0046] 根据本文所述方法和使用本文所述针组合件，SCS药物递送方法有利地包括精确控制插入眼部组织中的深度，使得可将微针尖端置入眼中。这使得药物配制物可流入脉络膜上腔中和SCS周围的一个或多个眼后部组织中，例如脉络膜和视网膜。在一些实施方案中，将微针插入眼的巩膜中。然后，微针可由于注射装置内的流体压力而移动，以实现SCS递送的所需深度。在一些实施方案中，完成药物流入SCS而不使下面的组织(如脉络膜和视网膜组织)与微针接触。

[0047] 术语“脉络膜上腔(suprachoroidal space)”可与脉络膜上腔(suprachoroidal)、SCS、脉络膜上(suprachoroid)和脉旁上腔(suprachoroidia)互换使用，并描述了布置于巩膜和脉络膜之间的眼区域中的潜在空间。这个区域主要由源自两个相邻组织中的每一个的长色素沉着过程的紧密堆积层组成；然而，由于在脉络膜上腔和相邻组织中的流体或其他

物质的积聚，在这个区域中可能产生空间。本领域技术人员将了解，脉络膜上腔通常由于流体积聚而扩大，所述流体积聚是由于眼中的一些疾病状态或者由于一些创伤或手术介入所致。然而，在本说明书中，通过将药物配制物输注至脉络膜上层中有意地产生流体积聚，以产生脉络膜上腔(其充满药物配制物)。不希望受理论束缚，据信SCS区域充当葡萄膜巩膜流出(即，眼中使流体从一个眼区域移动经过另一区域的自然过程)的路径，并且在脉络膜与巩膜脱离的情况下成为真实空间。

[0048] 如本文所使用的，“眼部组织”和“眼”包括眼前段(即，眼在晶状体前面的部分)和眼后段(即，眼在晶状体后面的部分)。对于参照，图1-4是眼10的多种视图(其中图2-4是截面视图)。虽然标识了特定区域，但是本领域技术人员将认识到，正在进行的标识区域不构成眼10的整体，而是所标识区域作为适合讨论本文实施方案的简化例子存在。眼10包括前段12(眼在晶状体前方并且包括晶状体的部分)和后段14(眼在晶状体后方的部分)。前段12以角膜16和晶状体18为界，而后段14以巩膜20和晶状体18为界。前段12进一步细分为在虹膜24和角膜16之间的前房22和在晶状体18和虹膜24之间的后房26。角膜16和巩膜20在其相遇点处共同形成边缘38。巩膜20在眼的前段12上的暴露部分由称为结膜45的透明膜保护(参见例如图2和3)。巩膜20下面是脉络膜28和视网膜27，统称为视网膜脉络膜组织。玻璃体液30(也称为“玻璃体”)置于睫状体32(包括睫状肌和睫状突)和视网膜27之间。视网膜27的前部形成锯齿缘34。在脉络膜28与巩膜20之间的松散结缔组织或潜在空间被称为脉络膜上层。图2示出了角膜16，其由上皮40、Bowman层41、基质42、Descemet膜43和内皮44组成。图3示出了具有周围的眼球筋膜囊46或结膜45、脉络膜上腔36、脉络膜28和视网膜27的巩膜20，其在脉络膜上腔36中基本上没有流体和/或组织分离(即在此构造中，空间是“潜在的”脉络膜上腔)。如图3所示，巩膜20的厚度在约500μm和700μm之间。图4示出了具有周围的眼球筋膜囊46或结膜45、脉络膜上腔36、脉络膜28和视网膜27的巩膜20，其中流体50在脉络膜上腔36中。

[0049] 图1中的虚线表示眼10的中纬线。在一些实施方案中，本文所述的任何微针和/或方法的插入部位在中纬线和异色边缘38之间(即，在眼10的前部12中)。例如，在一些实施方案中，插入部位在异色边缘38后面约2毫米和10毫米(mm)之间。在其他实施方案中，微针的插入位点在眼10的中纬线附近。在其他实施方案中，插入位点在眼10的中纬线后侧。以这种方式，可以在插入部位将药物配制物(例如，经由微针)引入到脉络膜上腔36中，并可在输注事件期间(例如，注射期间)流经脉络膜上腔36远离插入部位。

[0050] 在一些实施方案中，注射器组合件可经配置用于非手术用途，并且可提供对递送部件或刺穿部件(例如，微针)插入目标组织中的深度的精确控制。以这种方式，递送部件或刺穿部件可在插入/注射操作期间相对于针座移动，使得可将递送部件的尖端置于目标组织内的所需位置中。所述置放可使得药物配制物流入目标组织的所需部分中。例如，图5是根据实施方案的注射器组合件1001的示意性图解说明。注射器组合件1001包括药剂容器1130、外壳1210、调节部件1250和刺穿部件1240。

[0051] 外壳1210包括近端部分1211和远端部分1212。近端部分1211可耦连至药剂容器1130。药剂容器1130可为界定储存器或容积1133的任何适宜容器，药物(也称为药剂)可含于所述储存器或容积1133内。例如，在一些实施方案中，药剂容器1130可以是注射器，其包括容积1133内的致动杆(图5中未显示)。在所述实施方案中，致动杆可在容积1133内往复运

动,以在药剂容器1130内产生真空(例如,以将药剂抽至容积1133中)或在药剂容器1130内产生压力(例如,以将药剂从容积1133逐出)。在一些实施方案中,药剂容器1130可以使预装(或可预装)注射器,其在容积1133内包括任何适宜物质(药剂或药物)的一个或多个剂量。例如,在一些实施方案中,药剂容器含有以下各项中的至少一项:VEGF、VEGF抑制剂、PDGFR抑制剂或VEGF、VEGF抑制剂和PDGFR抑制剂中任何项的组合。

[0052] 外壳1210的近端部分1211可以任何适宜方式耦连至药剂容器1130。例如,在一些实施方案中,外壳1210可以可移除方式耦连至药剂容器1130,例如通过Luer连接器、螺纹接头、卡扣配合件(snap-fit)、闩锁、摩擦(或压紧)配合件或任何其他适宜耦连特征来耦连。以这种方式,外壳1210(和因此刺穿部件1240)可从药剂容器1130移除,以使得小瓶或其他容器可耦连至药剂容器(例如,以使得可将一剂量药物输送至容积1133中)。例如,在一些实施方案中,注射器组合件1001可包括于试剂盒内,该试剂盒包括针组合件(例如,外壳1210、刺穿部件1240和调节部件1250)、一个或多个药物小瓶、小瓶转接器和药剂容器1130(例如,注射器)。在一些实施方案中,注射器组合件1001(或本文所述任一注射器组合件)可包括于2017年2月8日申请的标题为“Ocular Injection Kit,Packaging,and Methods of Use”的美国专利申请案第15/427,823号中显示和描述的任何试剂盒中,该案是全文通过引用结合于此。在其他实施方案中,外壳1210可永久地耦连至药剂容器1130。换句话说,在一些实施方案中,外壳1210可以预先排除在注射器组合件1001的计划(或“正常”)使用期间从药剂容器1130移除外壳1210的方式耦连至药剂容器1130。在所述实施方案中,外壳1210可通过焊接接头、胶粘剂、粘合剂等永久地耦连至药剂容器1130。在其他实施方案中,外壳1210和药剂容器1130可经一体式构筑。

[0053] 外壳1210的远端部分1212包括针座表面1228并界定针座表面1228内的开口1229。针座表面1228是具有任何适宜形状和/或大小的接触表面,其经配置以在注射操作期间接触目标组织T的目标表面S(参见图6和7)。例如,在一些实施方案中,针座表面1228经配置以在使远端部分1212与目标表面S接触时使目标表面S(例如,眼的结膜)变形。在一些实施方案中,针座表面1228可具有基本上凸出的形状,例如半球形,并且可界定密封部分,该密封部分在使远端部分1212与目标表面S接触时与目标表面S形成基本流体密封的密封。例如,在一些实施方案中,针座表面1228可使目标表面S变形,以在外壳1210与目标表面S之间,在开口1229附近产生基本流体密封的密封。在一些实施方案中,针座表面1228可包括标题为“Apparatus and Methods for Ocular Injection”的美国专利第9,180,047号中显示和描述的任何针座或针座表面的任何特征,该案是全文通过引用结合于此。

[0054] 将调节部件1250布置在由外壳1210界定的内部容积1224内,并将内部容积分为第一室1221(也称为压力室)和第二室1222。如所示,在外壳1210耦连至药剂容器1130时,第一(或压力)室1221与药剂容器1130(和/或容积1133)流体连通。以这种方式,如本文中所述,可将来自药剂容器1130的药剂输送至第一室1221中。此外,可对第一室1221内的药剂加压以使调节部件在第一构型(图5和6)与第二构型(图7)之间转变。转变调节部件1250产生刺穿部件1240的移动,如下文所述。在一些实施方案中,调节部件1250可将第一室1221与第二室1222流体隔离(例如,通过密封等)。

[0055] 刺穿部件1240可为用于刺穿目标表面S并界定目标组织T内的通道的任何适宜装置。刺穿部件1240还提供管腔,可将药剂经过该管腔递送至目标组织T中(参见图7,其中药

剂递送由箭头CC指示)。如所示,刺穿部件1240包括近端部分1241和远端部分1242,并且界定管腔,可将药剂从药剂容器1130和/或第一室1221经过该管腔输送。刺穿部件1240耦连至调节部件1250,使得近端部分1241与第一室1221流体连通。以这种方式,可将物质(例如,药物或药剂)从药剂容器1130穿过刺穿部件1240经第一室1221输送。刺穿部件1240的远端部分1242包括远端表面1245,所述远端表面1245有斜面或经锐化以有利于刺穿目标组织T。远端表面1245可具有任何适宜形状、大小和/或几何形状(例如,斜角、倾斜高度、倾斜长宽比等)。例如,在一些实施方案中,刺穿部件1240(和本文所述的任何刺穿部件,包括刺穿部件2240、3240和4240)可包括2013年8月27日申请的标题为"Apparatus and Methods for Drug Delivery Using Microneedles"的国际专利申请公开案第WO 2014/036009号中显示和描述的任何倾斜表面,该案的公开内容是全文通过引用结合于此。

[0056] 远端表面1245包括远端尖端1243。换句话说,远端尖端1243是通过远端表面1245与刺穿部件1240的外侧壁的交叉而形成。参见图6,在调节部件1250呈第一构型时,刺穿部件的远端尖端1243从针座表面1228(或穿过开口1229)延伸第一距离D_1。参见图7,在调节部件1250呈第二构型时,刺穿部件的远端尖端1243从针座表面1228(或穿过开口1229)延伸第二距离D_2。以这种方式,可在注射操作期间改变刺穿部件1240相对于针座表面1228的位置(也称为有效长度),以确保在药剂递送期间,将远端尖端1243(和因此倾斜远端表面1245中的开口)置于目标组织T的所需区域内(或在目标组织T内的所需深度处)。此外,如本文所述,远端尖端1243相对于针座表面1228的位置自动并且以无限数目的位置(在预定范围内)改变。换言之,远端尖端1243相对于针座表面1228的位置响应使用者启动装置而改变,使用者不作任何额外输入。因此,使用者无需单独操作任何针调节特征,并且无需监测远端尖端1243在目标组织T内的实际深度。

[0057] 注射器组合件的操作是参照图6-9来描述。为了起始注射,当调节部件1250在外壳1210内呈其第一构型(或位置)时,注射器组合件1001朝向目标表面S向远端移动。因为远端尖端1243从针座表面1228延伸距离D_1,远端尖端1243是注射器组合件与目标表面S接触的第一部分。因此,如图6中箭头AA所示,注射器组合件1001进一步向远端移动引起远端尖端1243插入目标组织的第一区域R1中。在调节部件呈其第一构型(或位置)时,将远端尖端1243的插入称为初始插入操作。

[0058] 在一些实施方案中,初始插入操作可包括插入远端尖端1243直至针座表面1228接触目标表面S为止。因此,在初始插入后刺穿部件1240的插入深度与刺穿部件1240的有效长度(其为距离D_1)相同。在一些实施方案中,可插入远端尖端1243直至针座表面1228使目标表面S变形为止。例如,在一些实施方案中,目标组织T为眼10。通过使目标表面S和/或下层目标组织T变形,针座表面1228可与插入位点周围的结膜形成基本流体密封的密封。

[0059] 在一些实施方案中,可进行初始插入操作使得刺穿部件1240的中线CL和与目标表面S相切的表面线界定介于约75度与约105度之间的进入角。换句话说,刺穿部件1240相对于目标表面S的插入角在介于约75度与约105度之间的范围内,包括其间的所有范围。以这种方式,可减小插入区的大小,由此使可由刺穿部件1240在目标组织T内的任何横向移行引起的损伤和炎症降至最低。另外,刺穿部件1240基本上法向于目标表面S的插入也可为远端尖端1243提供到达目标组织内的所需深度的最短路径。

[0060] 在一些实施方案中,外壳1210和/或调节部件1250可包括限制和/或防止远端尖端

1243向近端移动的机构。换言之，在一些实施方案中，外壳1210和/或调节部件1250可包括防止调节部件转变(向远端朝向第二构型，或向近端朝向比第一构型更近的构型)的机构。例如，在一些实施方案中，外壳1210可包括肩部(未显示)，其与调节部件1250的相应肩部(未显示)接合以防止远端尖端1243向近端移动。以这种方式，目标组织T在初始插入期间对远端表面1245施加的近端力不会将有效长度减小至小于距离D_1的值。由此，在初始插入操作期间将刺穿部件的有效长度维持为距离D_1。

[0061] 注射器组合件1001可以任何适宜方式向远端移动以完成初始插入操作。例如，在一些实施方案中，使用者可向药剂容器1130和/或外壳1210的一部分手动施加力。换言之，初始插入操作可为手动操作，其不依赖于任何储能装置(例如，弹簧、压缩气体容器等)产生力以移动药剂容器1130和/或外壳1250。

[0062] 在初始插入操作后，之后可将来自药剂容器1130内的一部分药剂从药剂容器1130的容积1133输送至第一室1221中，如图7中箭头BB所示。具体来说，可对容积1133内的药剂加压(例如，显示为压力P_1)，并且可对第一室1221内的药剂加压(例如，显示为压力P2)。通过对第一室1221加压，作用于调节部件1250和刺穿部件1240的力可在某些情况下失衡，使调节部件1250从其第一构型(图6)转变至其第二构型(图7)。换句话说，刺穿部件1240和调节部件1250共同经配置，使得在第一室1221内的压力P_2大于阈值压力时，调节部件1250可在外壳1210内从其第一构型(或位置)朝向其第二构型(或位置)移动。

[0063] 参见图8，在对第一室1221加压后，作用于调节部件1250的主力包括压力F_P、摩擦力F_f和组织反压力F_{BP}。压力F_P是由第一室1221中的加压药剂产生，并且在远端方向上作用于调节部件1250的近端表面，如箭头F_P所示。压力F_P的量值可尤其受压力P_2的量值和近端表面的面积或直径Φ_1影响。摩擦力F_f是调节部件1250中与外壳1210的内表面接触的部分之间相对运动的力。摩擦力的量值可受以下因素影响：配对部件之间的静态摩擦系数(也称为“粘滞力”)和动态摩擦系数，以及接触面积。组织反压力F_{BP}是目标组织T对远端表面1245和存于远端表面1245处的药剂二者施加的力。具体来说，目标组织T必须变形和/或以其他方式“制造空间”，用于远端表面和任何药剂团离开远端表面1245的两种移动。因此，组织对变形的阻力对远端表面1245和药剂施加相对力。组织反压力F_{BP}受以下因素影响：远端表面1245的面积(或直径Φ_2)、远端尖端1243布置于其内的目标组织T的性质，以及药剂性质。具体来说，与具有高密度和/或低孔隙度的组织内产生的组织反压力相比，具有低密度和/或高孔隙度的目标组织T产生较低组织反压力F_{BP}。类似地，与结合较低粘性药剂所产生的反压力相比，高粘性药剂产生较高反压力F_{BP}。

[0064] 因此，在压力F_P大于摩擦力F_f与组织反压力F_{BP}之和时，调节部件1250从其第一构型(图6)朝向其第二构型(图7)转变。但是在压力P_2减小使得压力F_P小于摩擦力F_f与组织反压力F_{BP}之和时，调节部件1250的转变停止。因此，取决于远端尖端1243布置于其内的组织的区域(例如，第一区域R1或第二区域R2)和在第一室1221内施加的压力P_2，调节部件1250可在第一构型、第二构型和其间的无限数目的构型之间转变。这继而引起远端尖端1243在目标组织内向远端移动。在调节部件1250朝向其第二构型(或位置)转变时，额外插入远端尖端1243被称为第二插入操作。

[0065] 压力F_P还发挥作用以使药剂从第一室1221穿过刺穿部件1240并流入目标组织T中。为了产生药剂流动，压力P_2必须足以同时克服穿过刺穿部件的内部阻力(或摩擦损失)

和上文所讨论的组织反压力F_{BP}。在某些情况下，第一室1221内的药剂压力P_2可依据Hagen-Poiseuille定律建模，如下所示：

[0066] (1) $P_2 = (8*\mu*L*Q)/(\Pi*R^4)$

[0067] 其中P_2是第一室1221内的药剂压力，μ是药剂黏度，L是刺穿部件1240的长度，Q是药剂穿过刺穿部件1240的流速，并且R是刺穿部件1240所界定的管腔的半径。因为穿过小孔注射高黏度流体所需的压力(和/或力)，刺穿部件1240与针的管腔半径的四次方的倒数成比例，实现所需流速所需的药剂容器内的药剂压力有时可相对高。

[0068] 在一些实施方案中，刺穿部件1240和调节部件1250共同经配置，使得在第一室1221内的压力P_2大于阈值压力时，调节部件1250从第一构型朝向第二构型转变。另外，刺穿部件1240经配置使得在以下情况时，将物质维持在第一室1221内：A)刺穿部件1240的远端尖端1243在目标组织的密度大于阈值密度的区域(例如，第一区域R1)内，以及B)第一室1221内的压力P_2大于阈值压力。换句话说，在一些实施方案中，当远端尖端1243在具有较高密度和/或较低孔隙度的组织区域内时，以及在压力P_2大于阈值压力时，作用于调节部件1250和刺穿部件1240的力的平衡可使得调节部件1250朝向其第二构型转变，但防止药剂穿过刺穿部件1240流动。以这种方式，即使对药剂加压，远端尖端1243也可向远端移动(即，第二插入)，且药剂不从刺穿部件1240流出。换言之，在一些实施方案中，可致动注射器组合件1001以将第一室1221加压至足以使远端尖端1243在目标组织内移动，同时将药剂维持在第一室1221和/或刺穿部件1240内的压力。

[0069] 这种配置可有利于在目标组织的特定区域(例如SCS)内注射药物。例如，在一些实施方案中，目标位置T的第一区域R1可具有第一密度，并且第二区域R2可具有低于第一密度的第二密度。因此，目标位置T的第一区域R1对远端表面1245产生第一组织反压(F_{BP})，并且第二区域R2对远端表面1245产生低于第一组织反压的第二组织反压(F_{BP})。换句话说，目标位置T的第一区域R1产生抵抗和/或反对从刺穿部件1240流动的第一压力，并且第二区域R2产生小于第一压力的抵抗和/或反对从刺穿部件1240流动的第二压力。在一些实施方案中，目标位置T可为眼，第一区域R1是眼的巩膜，并且第二区域R2是眼的脉络膜上腔。在初始插入(参见例如图6)后，对容器1130内的药剂进行加压。如上所述，压力P_2可使得调节部件1250朝向第二构型转变，由此使远端尖端1243进一步移动至目标组织中(参见例如图7，其显示第二插入)。此外，因为第一区域R1(例如，巩膜)具有较高密度，压力P_2不足以引起药剂从刺穿部件1240流出。这以图形方式显示于图9中，该图是概念性曲线图，显示压力P2和药剂流速Q二者都作为远端尖端1243的函数。如所示，压力P_2最初增加以克服静止调节部件1250的静态摩擦(或“粘滞力”)。然后，在远端尖端于第一区域R2内移动时，压力P_2保持基本不变。将药剂维持在第一室1221内，并且流速Q因此基本为零。

[0070] 在远端尖端1243穿过第一区域R1(例如，巩膜)前进并进入SCS(或将产生SCS的区域)中时，目标组织的密度减小，并且远端表面1245上的组织反压(F_{BP})也减小。因此，较低组织反压使得药剂可从第一室1221流动穿过刺穿部件1240。这在图9中显示为在远端尖端1243到达第二区域R2(例如，SCS)后，流速Q增加。药剂的流动还引起第一室1221内的压力P_2减小，由此减慢和/或停止调节部件1250的转变(或移动)。这在图9中显示为在远端尖端1243到达第二区域R2(例如，SCS)之后，压力P_2减小。因此，在远端尖端1243到达第二区域R2时，远端尖端1243的移动减慢或停止，并且药剂流入第二区域中(如图7中箭头CC所指示)。

虽然将第二区域R2描述为SCS，但在其他实施方案中，第二区域R2可包括以下各项中的至少一项：脉络膜上腔、巩膜下部、眼的脉络膜、眼的视网膜下腔或眼的视网膜。

[0071] 药剂容器1130内的压力P_1和/或第一室1221内的压力P_2可以任一方式产生。例如，在一些实施方案中，压力P_1和/或压力P_2可通过在药剂容器1130内移动致动杆(未显示)来产生。换句话说，在一些实施方案中，压力P_1和/或压力P_2可响应施加于致动杆的近端部分上的力来产生。在一些所述实施方案中，该力可具有小于约6N的量值，6N是力的阈值，使用者在眼部注射期间通常不希望对眼施加高于该阈值的力。

[0072] 如图5-7中所示，在调节部件1250从第一构型转变至第二构型时，调节部件1250在外壳1210内且相对于外壳1210和药剂容器1130移动。因此，在调节部件1250从第一构型转变至第二构型时，刺穿部件1240也相对于外壳1210和药剂容器1130移动。以这种方式，在外壳1210(包括针座表面1228)和药剂容器1130位于相对于目标表面S的固定位置时，发生远端尖端1243从其第一有效长度(例如，距离D_1)至其第二有效长度(例如，距离D_2)的移动。这种配置改善第二插入操作的精确度，并且还使得针座表面1228可与目标表面S保持稳固接触。

[0073] 虽然在调节部件1250从第一构型转变至第二构型时调节部件1250显示为在外壳1210内从第一位置至第二位置线性移动，但是在其他实施方案中，注射组合件可包括在转变时不线性移动的调节部件。例如，在一些实施方案中，注射组合件可包括在从第一构型转变至第二构型时旋转的调节部件。在其他实施方案中，注射组合件可包括在从第一构型转变至第二构型时变形(例如，扩大)的调节部件。例如，图10和11是根据实施方案的注射器组合件2001的示意性图解说明。注射器组合件2001包括药剂容器2130、外壳2210、调节部件2250和刺穿部件2240。

[0074] 外壳2210包括近端部分2211和远端部分2212。近端部分2211可耦连至药剂容器2130。药剂容器2130可为界定储存器或容积2133的任何适宜容器，药物(也称为药剂)可含于所述储存器或容积2133内。例如，在一些实施方案中，药剂容器2130可以是注射器，其包括容积2133内的致动杆(在图10和11中未显示)。在所述实施方案中，致动杆可在容积2133内往复运动，以在药剂容器2130内产生真空(例如，以将药剂抽至容积2133中)或在药剂容器2130内产生压力(例如，以将药剂从容积2133逐出)。在一些实施方案中，药剂容器2130可以使预装(或可预装)注射器，其在容积2133内包括任何适宜物质(药剂或药物)的一个或多个剂量。例如，在一些实施方案中，药剂容器含有以下各项中的至少一项：VEGF、VEGF抑制剂、PDGFR抑制剂或VEGF、VEGF抑制剂和PDGFR抑制剂中任何项的组合。

[0075] 外壳2210的近端部分2211可以任何适宜方式耦连至药剂容器2130。例如，在一些实施方案中，外壳2210可以可移除方式耦连至药剂容器2130，例如通过Luer连接器、螺纹接头、卡扣配合件(snap-fit)、闩锁、摩擦(或压紧)配合件或任何其他适宜耦连特征来耦连。以这种方式，外壳2210(和因此刺穿部件2240)可从药剂容器2130移除，以使得小瓶或其他容器可耦连至药剂容器(例如，以使得可将一剂量药物输送至容积2133中)。在一些实施方案中，注射器组合件2001(或本文所述任一注射器组合件)可包括于2017年2月8日申请的标题为“Ocular Injection Kit,Packaging,and Methods of Use”的美国专利申请案第15/427,823号中显示和描述的任何试剂盒中，该案是全文通过引用结合于此。在其他实施方案中，外壳2210可永久地耦连至药剂容器2130。换句话说，在一些实施方案中，外壳2210可以

预先排除在注射器组合件2001的计划(或“正常”)使用期间从药剂容器2130移除外壳2210的方式耦连至药剂容器2130。在所述实施方案中,外壳2210可通过焊接接头、胶粘剂、粘合剂等永久地耦连至药剂容器2130。在其他实施方案中,外壳2210和药剂容器2130可经一体式构筑。

[0076] 外壳2210的远端部分2212包括针座表面2228,其为具有任何适宜形状和/或大小的接触表面,经配置以在注射操作期间接触目标组织的目标表面(目标组织在图10和11中未显示,但可与图6和7中显示的目标组织类似)。例如,在一些实施方案中,针座表面2228经配置以在使远端部分2212与目标表面接触时,使目标表面(例如,眼的结膜)变形。在一些实施方案中,针座表面2228可具有基本凸出的形状,例如半球形,并且可界定密封部分,该密封部分在使远端部分2212与目标表面S接触时与目标表面形成基本流体密封的密封。例如,在一些实施方案中,针座表面2228可使目标表面变形以在外壳2210与目标表面之间产生基本流体密封的密封。在一些实施方案中,针座表面2229可包括标题为“Apparatus and Methods for Ocular Injection”的美国专利第9,180,047号中显示和描述的任何针座或针座表面的任何特征,该案是全文通过引用结合于此。

[0077] 将调节部件2250布置在由外壳2210界定的内部容积内,并将内部容积分为第一室2221(也称为压力室)和第二室2222。如所示,在外壳2210耦连至药剂容器2130时,第一室2221与药剂容器2130(和/或容积2133)流体连通。以这种方式,如本文中所述,可将来自药剂容器2130的药剂输送至第一室2221中。此外,可对第一室2221内的药剂加压以使调节部件在第一构型(图10)与第二构型(图11)之间转变。转变调节部件2250产生刺穿部件2240的移动,如下文所述。

[0078] 如所示,调节部件2250包括边缘2265和可扩大部分2266。边缘2265固定耦连至外壳2210的内表面以使第一(或压力)室2221与第二室2222流体隔离。边缘2265可以任何适宜方式固定至外壳2210的内表面。例如,在一些实施方案中,边缘2265可通过胶粘剂、通过塑料焊接、通过热粘结工艺等耦连于外壳2210内。可扩大部分2266是由在对第一(压力)室2221加压时扩大而将调节部件从其第一构型转变至其第二构型的材料来构筑(参见图11)。在一些实施方案中,可扩大部分2266可由柔顺性材料(例如弹性体,例如,聚氨基甲酸酯、尼龙弹性体、热塑性弹性体等)构筑,该材料在第一室2211内的压力增加时拉伸或弹性变形。在其他实施方案中,可扩大部分2266可由基本非柔顺性材料构筑,例如聚对苯二甲酸乙酯(PET)。通过使用非柔顺性可扩大部分,可相对独立于第一室2211内的压力维持调节部件2250的整体形状。

[0079] 刺穿部件2240可为用于刺穿目标表面并界定目标组织内的通道(图10和11中未显示)的任何适宜装置。刺穿部件2240还提供管腔,可通过该管腔将药剂递送至目标组织中(由图11中的箭头EE所显示)。如所示,刺穿部件2240包括近端部分2241和远端部分2242,并且界定管腔,可通过该管腔从药剂容器2130和/或第一室2221输送药剂(由图11中的箭头DD所显示)。刺穿部件2240耦连至调节部件2250,使得近端部分2241与第一室2221流体连通。以这种方式,可将物质(例如,药物或药剂)从药剂容器2130穿过刺穿部件2240经第一室2221输送。刺穿部件2240的远端部分2242包括远端表面2245,该远端表面2245有斜面或经锐化以有利于刺穿目标组织。远端表面2245可具有任何适宜形状、大小和/或几何形状(例如,斜角、倾斜高度、倾斜长宽比等)。

[0080] 远端表面2245包括远端尖端2243。换句话说，远端尖端2243是通过远端表面2245与刺穿部件2240的外侧壁的交叉而形成。参见图10，在调节部件2250呈第一构型时，刺穿部件的远端尖端2243从针座表面2228延伸第一距离D_1。参见图11，在调节部件2250呈第二构型时，刺穿部件的远端尖端2243从针座表面2228延伸第二距离D_2。以这种方式，可在注射操作期间改变刺穿部件2240相对于针座表面2228的位置(即有效长度)，以确保在药剂递送期间，将远端尖端2243(和因此倾斜远端表面2245中的开口)置于目标组织的所需区域内(或在目标组织T内的所需深度处)。此外，如本文所述，远端尖端2243相对于针座表面2228的位置自动并且以无限数目的位置(在预定范围内)改变。换言之，远端尖端2243相对于针座表面2228的位置响应使用者启动装置而改变，使用者不作任何额外输入。因此，使用者无需单独操作任何针调节特征，并且无需监测远端尖端2243在目标组织内的实际深度。

[0081] 注射器组合件2001的操作在多个方面与如上文所述的注射器组合件1001的操作类似，并且因此在下文不再详述。例如，注射器组合件2001的初始插入操作与上文针对注射器组合件2001的使用所述的相似。具体来说，在一些实施方案中，初始插入操作可包括插入远端尖端2243直至针座表面2228接触目标表面为止。因此，在初始插入后刺穿部件2240的插入深度与刺穿部件2240的有效长度(其为距离D_1)相同。此外，与注射器组合件1001一样，在一些实施方案中，注射器组合件2001可包括限制和/或防止远端尖端2243向近端移动的机构。换言之，在一些实施方案中，外壳2210和/或调节部件2250可包括防止调节部件转变(向远端朝向第二构型，或向近端朝向比第一构型更近的构型)的机构。

[0082] 在初始插入操作后，之后可将来自药剂容器2130内的一部分药剂从药剂容器2130的容积2133输送至第一室2221中，如图11中箭头DD所示。具体来说，可对容积2133内的药剂加压，其继而对第一室2221内的药剂加压。通过对第一室2221加压，作用于调节部件2250(包括可扩大部分2266)和刺穿部件2240的力可在某些情况下引起调节部件2250从其第一构型(图10)转变至其第二构型(图11)。换句话说，刺穿部件2240和调节部件2250共同经配置，使得在第一室2221内的压力P_2大于阈值压力时，调节部件2250可在外壳2210内从其第一构型(或位置)朝向其第二构型(或位置)转变。

[0083] 在对第一室2221加压后，作用于调节部件2250的主力包括压力(类似于参照图8所述的压力F_P)和组织反压力(类似于参照图8所述的反压力F_{BP})。该压力是由第一室2221中的加压药剂产生，并且在远端方向上作用于调节部件2250的近端表面。因为调节部件2250固定耦连至外壳2210的内表面，所以没有摩擦力作用抵抗调节部件2250向远端移动。相反，包括可扩大部分2266的调节部件2250的材料性质抵抗调节部件2250的转变(或扩大)。如上所述，该组织反压力是目标组织对远端表面2245和存于远端表面2245处的药剂二者施加的力。

[0084] 因此，在该压力大于调节部件产生的内部力与组织反压力之和时，调节部件2250从其第一构型(图10)朝向其第二构型(图11)转变。然而，在压力室2221内的压力减小使得该压力小于内部力与组织反压力之和时，调节部件2250的转变停止。因此，取决于远端尖端2243布置于其内的组织的区域和在第一室2221内施加的压力，调节部件2250可在第一构型、第二构型和其间的无限数目的构型之间转变。这继而引起远端尖端2243在第二插入操作期间在目标组织内向远端移动。

[0085] 在一些实施方案中，刺穿部件2240和调节部件2250共同经配置，使得在第一室

2221内的压力大于阈值压力时，调节部件2250从第一构型朝向第二构型转变。另外，刺穿部件2240经配置使得在以下情况时，将物质维持在第一室2221内：A)刺穿部件2240的远端尖端2243在目标组织的密度大于阈值密度的区域(例如，巩膜)内，以及B)第一室2221内的压力P_2大于阈值压力。换句话说，在一些实施方案中，当远端尖端2243在具有较高密度和/或较低孔隙度的组织区域内时，以及当压力室2221内的压力大于阈值压力时，作用于调节部件2250和刺穿部件2240的力的平衡可使得调节部件2250朝向其第二构型转变，但防止药剂穿过刺穿部件2240流动。以这种方式，即使对药剂加压，远端尖端2243也可向远端移动(即，第二插入)，且药剂不从刺穿部件2240流出。换言之，在一些实施方案中，可致动注射器组合件2001以将第一室2221加压至足以使远端尖端2243在目标组织内移动，同时将药剂维持在第一室2221和/或刺穿部件2240内的压力。这种配置可有利于在目标组织的特定区域(例如SCS)内注射，药物，如上文所述。

[0086] 本文所述的任何针组合件(例如，包括外壳1210、刺穿部件1240和调节部件1250的针组合件，或包括外壳2210、刺穿部件2240和调节部件2250的针组合件)可与任何适宜的注射器组合件一起被包括并且可用于进行本文所述的任何方法。例如，在一些实施方案中，本文所述的任何针组合件可与标题为“METHODS AND DEVICES FOR TREATING POSTERIOR OCULAR DISORDERS”的国际专利申请案第WO 2015/195842号和标题为“APPARATUS AND METHODS FOR OCULAR INJECTION”的美国专利第9,180,047号中所述的任何注射器组合件一起使用(或用于进行任何方法)，该案各自是全文通过引用结合于此。

[0087] 图12-20显示根据实施方案的注射器组合件3001，其可经配置用于非手术用途，并且可提供对微针插入目标组织中的深度的精确控制。如所述，微针3240可在插入/注射操作期间相对于针座外壳3210和/或药剂容器3130移动，使得可将微针尖端置于目标组织内的所需位置中。所述置放可使得药物配制物流入目标组织的所需部分中。具体来说，注射器组合件3001包括手柄3110、药剂容器(也称为药筒)3130、致动杆3120和针组合件3200(也称为针座或针座组合件)。

[0088] 手柄3110可以是任何合适的形状、尺寸和/或构造。例如，在一些实施方案中，手柄3110可具有符合人体工程学的形状和/或尺寸，这使得使用者能够用一只手或用两只手操纵注射器3100。手柄3110具有近端部分3111和远端部分3112，并界定内部容积3113，该内部容积接收和/或经构造以容纳药筒3130和致动杆3120的至少一部分。如图14中所示，手柄110是通过将第一手柄部件3115A耦连至第二手柄部件3115B来形成。手柄构件3115A和手柄构件3115B可以是相对较薄的壳体等，并且可以由任何合适的材料(例如本文所述的生物相容性材料)形成。换句话说，手柄部件3115A和3115B可基本上中空和/或可界定内部容积3113。

[0089] 致动杆3120经配置以在药剂容器3130内移动，以产生真空(以将药剂剂量吸入药剂容器3130中)或以产生正压(以将药剂剂量递送出药剂容器3130)。参见图14，致动杆3120包括近端部分3121和远端部分3122。近端部分3121经配置以布置于手柄3110的内部容积3113内，并且包括接合部分3126。接合部分3126界定开口，手柄部件3115A的保持部件(未显示)穿过该开口布置以将致动杆3120固定地耦连至手柄3110。以这种方式，手柄3110相对于药剂容器3130和/或针组合件3200的移动导致致动杆3120相对于药剂容器3120和/或在药剂容器3120内的移动。

[0090] 致动杆3120的远端部分3122包括和/或耦连至弹性体部件3128。在一些实施方案中，弹性体部件3128可与致动杆3120一体式形成(例如，包覆模制等)。在其他实施方案中，弹性体部件3128可独立于致动杆3120形成并耦连至致动杆3120。弹性体部件3128可由惰性和/或生物相容性材料构筑，该材料可具有任何适宜硬度和/或计示硬度(durometer)。例如，在一些实施方案中，弹性构件3128可由橡胶、硅树脂、塑料、尼龙、聚合物、任何其他合适的材料或其组合形成和/或构造。致动杆3120的远端部分3122布置于药剂容器3130中，使得弹性体部件218的表面与药剂容器3130的内表面接触。在一些实施方案中，弹性体部件3128和药剂容器3130的内表面共同形成基本流体密封的密封和/或气密密封，其可防止布置在药剂容器3130内的物质(例如，药剂)的泄漏、渗气、污染和/或诸如此类。以这种方式，手柄3110相对于药剂容器3130的移动引起致动杆3120(并且因此，弹性体部件3128)在药剂容器3130内移动，以产生真空(以将药剂剂量吸入药筒中)，或以产生正压(以将药剂剂量递送出药筒)。

[0091] 注射器3100的药剂容器(或药筒)3130可为任何适宜形状、大小或构型。如图12-14中所示，药筒3130具有近端部分3131和远端部分3132，并且界定穿过其的管腔。药筒3130具有外表面，该外表面包括抓握部分3137。抓握部分3137可通过为使用者提供接合注射器3001的预定位置而有利于医用注射器3001的使用。握持部3137可以具有任何合适的表面光洁度等，这在一些情况下其可以增加握持部3137和使用者的手指和/或手之间的摩擦。在其他实施方案中，筒3130不包括抓握部。

[0092] 如上所述，药筒3130可移动地接收至少致动杆3120的远端部分3122，并且界定药剂容积，该药剂容积经配置以接收、储存、容纳和/或以其他方式含有药剂(例如，皮质类固醇，例如曲安奈德(triamcinolone acetonide)或本文所述的任何其他药剂)。例如，在一些实施方案中，药剂容器3130含有以下各项中的至少一项:VEGF、VEGF抑制剂、PDGFR抑制剂或VEGF、VEGF抑制剂和PDGFR抑制剂中任何项的组合。在一些实施方案中，药筒3130的至少一部分可基本上透明和/或可包括指示器等，该指示器经配置以使得使用者可目测检查药筒3130中的流体(例如，药剂/治疗剂)的体积。在一些情况下，这种指示器可以是例如与置于筒3130内的流体体积相关的任何数目的线和/或标记。在其他实施方案中，药筒3130可基本上不透明和/或不包括指示器等。

[0093] 药筒3130的近端部分3131包括有凸缘末端，该末端布置在手柄3110的内部容积3113内。确切地说，至少筒3130的近端部3131能以使得手柄3110能够相对于筒3130移动的方式插入手柄3110中。换句话说，药筒3130的至少近端部分3131可移动地布置于手柄3110所界定的内部容积内。以这种方式，在注射操作期间，基本上全部由使用者施加至手柄3110的力将相对于药剂容器(或药筒)3120在远端方向上推动手柄3110(并且因此致动杆3120)。

[0094] 药筒3130的远端部分3132包括螺纹3138，该螺纹可有利于药筒3130与针组合件3200或小瓶转接器(未显示)的可移除耦连。小瓶转接器可包括2017年2月8日申请的标题为“Ocular Injection Kit,Packaging,and Methods of Use”的美国专利申请案第15/427,823号中显示和描述的任何小瓶转接器，该案是全文通过引用结合于此，并且小瓶转接器可作为剂量制备操作的一部分用于制备药筒3130内的一定剂量的物质(即，药物或药剂)以供随后递送。虽然远端部分3132显示为包括螺纹3138，但是在其他实施方案中，远端部分3132可包括任何适宜的耦连机构，针组合件3200可耦连(可移除地或永久地)至该耦连机构。

[0095] 参见图15-20,针组合件3200包括外壳(也称为“针座外壳”或“针座部件”)3210、调节部件3250、微针(也称为刺穿部件)3240和针罩(或盖)3270。外壳3210包括近端部分3211和远端部分3212,并且经配置以可移除地耦连至药剂容器3130。近端部分3211包括外壁3213和容器突出物3218。外壁3213界定开口(或凹部)3214并且包括螺纹3215。容器突出物3218界定管腔3219。这种配置有利于针座外壳3210的近端部分3211与药剂容器3130之间的可移除耦连。在使用中,药剂容器3130的远端部分3132布置于凹部3214内。更特定地,螺纹3138与螺纹3215接合以将针座外壳3210牢固地耦连至药剂容器3130。在针座外壳3210耦连至药剂容器3130时,容器突出物3218布置于药剂容器3130的管腔内,由此置放药剂容器3130使其通过管腔3219与针组合件3200流体连通。在一些实施方案中,容器突出物3218的外表面可渐尖或可包括密封部件,以将药剂容器3130和管腔3219与外部容积流体隔离(例如,以防止泄漏)。例如,在一些实施方案中,容器突出物3218是渐尖的Luer接头,其配对地接合药剂容器3130的开口。

[0096] 针座外壳3210的远端部分3212包括具有内表面3125和最远端针座表面3228的壁3123。内表面3125界定内部容积3124,调节部件3150可移动地布置于该内部容积内,如下文所述。针座表面3228界定开口3229,该开口与内部容积3124流体连通,并且微针3240的一部分可移动地布置于该开口内。针座表面3228是具有任何适宜形状和/或大小的接触表面,其经配置以在注射操作期间接触目标组织(例如,眼)的目标表面(例如,结膜45,如图22中所示)(参见图21和22)。例如,在一些实施方案中,针座表面3228经配置以在使远端部分3212与目标表面接触时使目标表面(例如,眼的结膜45)变形。在一些实施方案中,针座表面3228可具有基本凸出的形状,例如半球形,并且可界定密封部分,在使远端部分3212与目标表面接触时,该密封部分与目标表面形成基本流体密封的密封。在一些实施方案中,针座表面3228可使目标表面变形以在针座外壳3210与目标表面之间,在开口3229附近产生基本流体密封的密封。在一些实施方案中,针座表面3228可包括标题为“Apparatus and Methods for Ocular Injection”的美国专利第9,180,047号中显示和描述的任何针座或针座表面的任何特征,该案是全文通过引用结合于此。

[0097] 将调节部件3250布置在由外壳3210界定的内部容积3224内,并将内部容积分为第一室3221(也称为压力室)和第二室3222。如所示,在外壳3210耦连至药剂容器3130时,第一(或压力)室3221通过管腔3219与药剂容器3130流体连通。以这种方式,如本文中所述,可将来自药剂容器3130的药剂输送至第一室3221中。此外,可对第一室3221内的药剂加压以使调节部件3250在第一构型(图17)与第二构型(图18)之间转变。调节部件3250的转变产生微针3240的移动,如下文所述。

[0098] 调节部件3250包括近端部分3251和远端部分,并且界定管腔,微针3240固定地耦连于该管腔内。微针3240可通过任何适宜机构(例如通过过盈配合、胶粘剂等)耦连至调节部件3250并且位于其内。如图19和20中所示,近端部分3251包括末端表面3253,其界定凹部3254并且包括肩部3255。与外壳3210的内表面3225的一部分一起,末端表面3253(包括界定凹部3254的部分)形成压力室3221的边界。因此,压力室3221内的药剂压力作用于末端表面3253上,以产生压力(类似于上文关于调节部件1250显示并描述的压力F_P)来推动调节部件从其第一构型(或位置)朝向其第二构型(或位置)转变。该压力的量值尤其可受末端表面3253的压力量值和面积(或直径Φ_1)影响。

[0099] 如图17中所示，肩部3255经配置以接触相应肩部3216，以在调节部件3250位于其第一位置时限制远端尖端3243向近端移动。以这种方式，在初始插入期间由目标组织在微针2340的远端表面3245上施加的近端力(例如，组织反压力)不将微针3240的有效长度减小至小于距离D_1的值。由此，在初始插入操作期间将微针3240的有效长度维持为距离D_1。距离D_1可为任何适宜值。例如，在一些实施方案中，距离D_1可经选择以确保在初始插入操作期间微针3240可在目标组织内穿透足够距离而不穿透过远。具体来说，在一些实施方案中，距离D_1可经选择以确保微针3240可在巩膜20内穿透足够距离(参见图22)，同时确保远端尖端3243将不可能穿透脉络膜28或视网膜27。以这种方式，距离D_1的选择可增加在第二插入操作期间远端尖端3243将到达SCS的可能性。在一些实施方案中，距离D_1可介于约650μm与约1100μm之间。在其他实施方案中，距离D_1可介于约850μm与约1050μm之间。在其他实施方案中，距离D_1可为约950μm。

[0100] 远端部分3252包括肩部3256，其经配置以接触相应肩部3226，以在调节部件3250位于其第二位置时限制远端尖端3243向远端移动(参见图18)。以这种方式，在第二插入期间施加在末端表面3253上的压力将不会引起微针3240的有效长度延伸大于距离D_2。由此，在第二插入操作期间将微针3240的有效长度限制为距离D_2的最大值。距离D_2可为任何适宜值。例如，在一些实施方案中，距离D_2可经选择以确保在第二插入操作期间微针3240可在目标组织内穿透足够距离而不穿透过远。具体来说，在一些实施方案中，距离D_2可经选择以确保微针3240可穿透足够距离以到达SCS 36(参见图22)，同时确保远端尖端3243将不可能穿透脉络膜28或视网膜27。以这种方式，距离D_2的选择可增加在第二插入操作期间远端尖端3243将到达SCS的可能性。在一些实施方案中，距离D_1可介于约1050μm与约1450μm之间。在其他实施方案中，距离D_1可介于约1150μm与约1350μm之间。在其他实施方案中，距离D_1可为约1250μm。

[0101] 调节部件3250包括密封件3260，其与针座外壳3210的内表面3225形成基本流体密封的密封。以这种方式，密封件3260可将第一室3221与第二室3222流体隔离。虽然显示为O形环，但是在其他实施方案中，调节部件3250(或本文所述的任何调节部件)可包括任何适宜密封件。例如，在一些实施方案中，调节部件3250(或本文所述的任何调节部件)可包括包覆模制的密封件。在其他实施方案中，调节部件3250(或本文所述的任何调节部件)可包括多个密封部件。

[0102] 微针(或刺穿部件)3240可以是用于刺穿目标表面(例如，结膜45和/或巩膜20)并且界定目标组织内的通道的任何适宜装置。如所示，微针3240包括近端部分3241和远端部分3242，并且界定管腔3244，可将药剂从药剂容器3130和/或第一室3221经过该管腔输送。微针3240耦连至调节部件3250，使得近端部分3241与第一室3221和/或管腔3219流体连通。以这种方式，可将物质(例如，药物或药剂)从药剂容器3130穿过微针3240经第一室3221和/或管腔3219输送。微针3240的远端部分3242包括远端表面3245，该远端表面有斜面或经锐化以有利于刺穿目标组织。另外，如图20中所示，远端部分3242具有直径Φ_2，如上所述，该直径可影响在插入/注射操作期间施加于微针3240上的组织反压力的量值。远端表面3245可具有任何适宜形状、大小和/或几何形状(例如，斜角、倾斜高度、倾斜长宽比等)。例如，在一些实施方案中，微针3240可包括2013年8月27日申请的标题为“Apparatus and Methods for Drug Delivery Using Microneedles”的国际专利申请公开案第WO 2014/036009号中

显示和描述的任何倾斜表面，该案的公开内容是全文通过引用结合于此。

[0103] 远端表面3245包括远端尖端3243。换句话说，远端尖端3243是通过远端表面3245与微针3240的外侧壁的交叉而形成。参见图17，在调节部件3250呈第一构型时，刺穿部件的远端尖端3243从针座表面3228(穿过开口3229)延伸第一距离D_1。参见图18，在调节部件3250呈第二构型时，刺穿部件的远端尖端3243从针座表面3228(或穿过开口3229)延伸第二距离D_2。以这种方式，可在注射操作期间改变微针3240相对于针座表面3228的位置(即有效长度)，以确保在药剂递送期间，将远端尖端3243(和因此倾斜远端表面3245中的开口)置于目标组织的所需区域内(或在目标组织T内的所需深度处)。此外，如本文所述，远端尖端3243相对于针座表面3228的位置自动并且以无限数目的位置(在预定范围内)改变。换言之，远端尖端3243相对于针座表面3228的位置响应使用者启动装置而改变，使用者不作任何额外输入。因此，使用者无需单独操作任何针调节特征，并且无需监测远端尖端3243在目标组织内的实际深度。

[0104] 针组合件3200的盖3270可移除地耦连至针座外壳3210，并且经配置以对微针3240的至少一部分进行基本上容纳、覆盖、包封、保护、隔离等。这种配置限制使用者与微针3240的远端3242之间的接触。此外，在一些实施方案中，盖3270的远端可用于测量和/或标记眼表面，并且由此使使用者与将直接接触眼的区域之间的接触降至最低。

[0105] 注射器组合件3001的操作在多个方面与如上文所述的注射器组合件1001的操作类似。例如，注射器组合件3001的初始插入操作与上文针对注射器组合件1001的使用所述的相似。具体来说，在一些实施方案中，注射器组合件3001可用于进行将物质注射至SCS中。参见图21，在一些实施方案中，初始插入操作可在离边缘32预定距离的注射位点进行。例如，注射位点可离边缘32距离D_3，该距离为约1mm、约2mm、约3mm、约4mm、约5mm、约6mm、约7mm、约8mm、约9mm、约10mm或更大。在其他情况下，注射位点可相对于眼的任何适宜部分。初始插入操作可包括插入远端尖端3243直至针座表面3228接触目标表面为止，如图21中箭头FF所示。因此，在初始插入后刺穿部件3240的插入深度与刺穿部件3240的有效长度(其为距离D_1)相同。

[0106] 参见图22，在一些实施方案中，可维持初始插入力使得针座表面3238在目标表面(例如，眼10的结膜45)中变形、呈锯齿状和/或以其他方式形成“浅凹(dimple)”。“浅凹”可有利于药剂从药剂容器1130通过微针3240至目标区域(例如，SCS 36)的所需转移。针座表面3238可在整个程序(例如，将药剂注射至SCS 36中)期间维持在上述位置。以这种方式，“浅凹”(例如，针座表面3238的远端表面与目标位置表面之间的界面)可限制和/或防止药剂在注射期间和注射后从目标区域渗出，由此促进药剂至目标区域(例如，SCS36)的所需转移。在一些实施方案中，针座表面3238可包括密封部分，该密封部分可为凸出表面、具有平滑终饰的表面(例如，具有小于Ra＝1.6μm的表面终饰)等。

[0107] 可通过药剂容器3130的外表面(例如，脊状物3137)将用于完成初始插入的力转移至针座表面3228和/或远端尖端3243。此外，如上所述，在初始插入操作期间维持肩部3255与肩部3216的接触以将有效长度维持在距离D_1。

[0108] 在初始插入操作后，随后可将来自药剂容器3130内的一部分药剂从药剂容器3130输送至管腔3219和/或第一室3221中。这个程序可通过对手柄3110施加力以在药剂容器3130内移动弹性体部件3128来进行。施加至手柄3110的力可为任何适宜的力。例如，在一些

实施方案中，施加的力可以是约2N、约3N、约4N、约5N、约6N或更大且包括其间的所有范围。这对药剂容器3130内的药剂进行加压，其继而对管腔3219和/或第一室3221内的药剂进行加压。通过对第一室3221加压，作用于调节部件3250(和刺穿部件3240)的力可在某些情况下引起调节部件3250从其第一构型(图17)转变至其第二构型(图18)。换句话说，刺穿部件3240和调节部件3250共同经配置，使得在第一室3221内的压力P_2大于阈值压力时，调节部件3250可在外壳3210内从其第一构型(或位置)朝向其第二构型(或位置)转变。

[0109] 在对第一室3221加压后，作用于调节部件3250的主力包括压力(类似于参照图8描述的压力F_P)、摩擦力(类似于参照图8描述的压力F_P)和组织反压力(类似于参照图8描述的反压力F_{BP})。该压力是由第一室3221中的加压药剂产生，并且在远端方向上作用于调节部件3250的末端表面3253。该摩擦力是通过密封件3260与针座外壳3210的内表面3225之间的滑动接触产生，并且发挥作用以反对调节部件3250向远端移动。如上所述，该组织反压力是目标组织对远端表面3245和存于远端表面3245处的药剂二者施加的力。

[0110] 因此，在压力大于摩擦力与组织反压力之和时，调节部件3250从其第一构型(图17)朝向其第二构型(图18)转变。然而，在压力室3221内的压力减小使得该压力小于摩擦力与组织反压力之和时，调节部件3250的转变停止。因此，取决于远端尖端3243布置于其内的组织的区域和在第一室3221内施加的压力，调节部件3250可在第一构型、第二构型和其间的无限数目的构型之间转变。这继而引起远端尖端3243在第二插入操作期间在目标组织内向远端移动。

[0111] 在一些实施方案中，刺穿部件3240和调节部件3250共同经配置，使得在第一室3221内的压力大于阈值压力时，调节部件3250从第一构型朝向第二构型转变。另外，刺穿部件3240经配置使得在以下情况时，将物质维持在第一室3221内：A)刺穿部件3240的远端尖端3243在目标组织的密度大于阈值密度的区域(例如，巩膜)内，以及B)第一室3221内的压力大于阈值压力。换句话说，在一些实施方案中，当远端尖端3243在具有较高密度和/或较低孔隙度的组织区域内时，以及当压力室3221内的压力大于阈值压力时，作用于调节部件3250和刺穿部件3240的力的平衡可使得调节部件3250朝向其第二构型转变，但防止药剂穿过刺穿部件3240流动。以这种方式，即使对药剂加压，远端尖端3243也可向远端移动(即，第二插入)，且药剂不从刺穿部件3240流出。换言之，在一些实施方案中，可致动注射器组合件3001以将第一室3221加压至足以使远端尖端3243在目标组织内移动，同时将药剂维持在第一室3221和/或刺穿部件3240内的压力。

[0112] 这种配置可有利于在目标组织的特定区域(例如SCS)内注射药物。具体来说，在初始插入操作后，远端尖端3243可位于巩膜20内。在手柄3110相对于药剂容器3130移动时，压力室3221内产生的压力可使得调节部件3250朝向第二构型转变，由此将远端尖端1243进一步移动至眼中，如图22中箭头GG所示。此外，因为巩膜36的密度高于SCS(或其中要打开或形成SCS的区域)，在远端尖端位于巩膜45内时，该压力不足以引起药剂流出刺穿部件3240。换句话说，注射器组合件3001经特殊配置或“校准”，使得在正常操作条件下施加至手柄3110的力不足以将药物配制物输送至巩膜20。

[0113] 参照图22，在远端尖端1243穿过巩膜45前进并进入SCS 36(或将产生SCS的区域)中时，如箭头GG所示，目标组织的密度减小，并且远端表面3245上的组织反压也减小。因此，较低组织反压使得药剂可从第一室3221流动穿过刺穿部件1240。这通过图22中的箭头HH来

显示，其显示在SCS 36中的流动。药剂的流动还引起第一室3221内的压力减小，由此减慢和/或停止调节部件3250的转变(或移动)。因此，在远端尖端3243到达SCS 36时，远端尖端3243的移动减慢或停止，并且药剂流入SCS中。虽然药剂的流动显示为在SCS内，但是在其他实施方案中，可将该流动输送至以下各项中的至少一项中：巩膜下部、眼的脉络膜、眼的视网膜下腔或眼的视网膜。

[0114] 在一些实施方案中，方法包括将物质递送至目标组织内的预定区域(例如，SCS)。所述方法可使用本文所述的任何注射装置来进行。图23是根据实施方案的物质递送方法100的流程图。虽然结合上文显示并描述的注射器组合件3001来描述方法100，但是在其他实施方案中，方法100可使用任何适宜注射器来进行。该方法在102包括将医用注射器(例如，注射器3001)的刺穿部件(例如，微针3240)的远端尖端(例如，尖端3243)插入目标组织的第一区域中。医用注射器包括药剂容器、针座和刺穿部件(例如，其可为针组合件3200的一部分)。在插入之前和期间，刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸第一距离。这个操作类似于上文关于注射器组合件1001、2001和3001所述的“初始插入”操作。

[0115] 在一些实施方案中，插入远端尖端使得刺穿部件的中线和与目标表面相切的表面线界定介于约75度与约105度之间的进入角。此外，在一些实施方案中，可插入远端尖端直至针座表面(例如，表面3228)接触目标组织的目标表面为止。

[0116] 然后在104，在远端尖端位于目标组织内时，将物质(例如，药物)从药剂容器输送至针座内界定的压力室中，以在压力室内产生压力。该压力使刺穿部件的远端尖端在目标组织的第一区域内移动，使得刺穿部件的远端尖端从针座的远端表面延伸大于第一距离的第二距离。在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第一区域内时，该压力不足以使物质从压力室穿过刺穿部件流动。在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第二区域内时，该压力足以产生物质从压力室穿过刺穿部件的流动。

[0117] 在一些实施方案中，目标组织是眼，第一区域是眼的巩膜上部，并且第二区域包括以下各项中的至少一项：脉络膜上腔、巩膜下部、眼的脉络膜、眼的视网膜下腔或眼的视网膜。

[0118] 在一些实施方案中，该物质包括以下各项中的至少一项：VEGF、VEGF抑制剂、PDGFR抑制剂，或VEGF、VEGF抑制剂和PDGFR抑制剂中任何项的组合。

[0119] 在一些实施方案中，通过对致动杆(例如，致动杆3120)手动施加小于约6N的力以在药剂容器内移动致动杆的远端部分来输送物质。

[0120] 在一些实施方案中，在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第二区域内时，响应物质从压力室穿过刺穿部件的流动，压力室内的压力减小至第二压力。这显示于例如图9中的图形中。在所述实施方案中，第二压力不足以使刺穿部件相对于针座的远端表面移动。以这种方式，刺穿部件的有效长度自动并且以无限数目(在预定范围内)的位置改变。换言之，远端尖端相对于针座表面的位置响应使用者致动装置而改变，使用者不作任何额外输入。

[0121] 图24是根据实施方案的物质递送方法200的流程图。虽然结合上文显示并描述的注射器组合件3001来描述方法200，但是在其他实施方案中，方法200可使用任何适宜注射器来进行。该方法在202包括将医用注射器(例如，注射器3001)的刺穿部件(例如，微针3240)的远端尖端(例如，尖端3243)插入目标组织的第一区域中。医用注射器包括药剂容器、针座和刺穿部件(例如，其可为针组合件3200的一部分)。在插入之前和期间，刺穿部件

的远端尖端从针座的远端表面延伸第一距离。这个操作类似于上文关于注射器组合件1001、2001和3001所述的“初始插入”操作。

[0122] 在204，对致动杆的近端部分手动施加力以使致动杆的远端部分在药剂容器内移动。致动杆的远端部分的移动引起以下现象。第一，在204A，刺穿部件的远端尖端相对于针座的远端表面在远端方向上从目标组织的第一区域移动至目标组织的第二区域。在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第一区域内时，该力不足以使物质从压力室穿过刺穿部件流动。第二，在204B，在刺穿部件的远端尖端位于目标组织的第二区域内时，物质从压力室穿过刺穿部件流动。

[0123] 虽然上文已描述本发明的各个实施方案，但应理解，该实施方案仅以实施例方式而非限制方式呈现。在上述方法指示按某一顺序发生的某些事件时，可对某些事件的排序进行修改。另外，某些事件可在可能时在平行过程中同时进行，以及可如上文所述依序进行。

[0124] 例如，虽然刺穿部件1240显示为界定具有相对恒定直径的管腔，但是在其他实施方案中，本文所述的任何刺穿部件和/或微针可包括标题为“Variable Diameter Cannula and Methods for Controlling Insertion Depth for Medicament Delivery”的美国专利公开案第2017/0095369号中显示和描述的类型的可变直径管腔，该案的公开内容是全文通过引用结合于此。

[0125] 虽然将针组合件3200显示并描述为可移除地耦连至药筒3130，但是在其他实施方案中，针组合件3200(或本文所述的任何针座外壳或针组合件)能以预先排除在注射器组合件的计划(或“正常”)使用期间从药剂容器移除的方式耦连至药剂容器。在所述实施方案中，针组合件可通过焊接接头、胶粘剂、粘合剂等永久地耦连至药剂容器。

[0126] 在一些实施方案中，本文所述任何针组合件，包括针组合件3200，可包括可通过其在组合件期间调节距离D_1和/或距离D_2的机构。例如，在一些实施方案中，针座外壳可包括开口，可通过该开口插入调节工具、垫片等以调节距离D_1或距离D_2中的任一个或两个。所述调节可用于确保，距离D_1或距离D_2中的任一个或两个在所需公差内，其可受以下因素影响：微针在调节部件内的位置的轻微变化、“端位止动件”肩部(例如，肩部3216和3226)由于针组合件的远端部分与针组合件的近端部分耦连所致的位置变化等。

[0127] 例如，图25是根据实施方案的针组合件4200的侧视图，其可与本文所述的任何注射器组合件一起使用。针组合件4200在多个方面类似于针组合件3200，并且因此在下文不再详述。如所示，针组合件4200包括外壳(也称为“针座外壳”或“针座部件”)4210、调节部件4250和微针(也称为刺穿部件)4240。外壳4210包括近端部分4211和远端部分4212，并且经配置以可移除地耦连至本文所述任何药剂容器(例如，药剂容器3130)。近端部分4211类似于上述部分3211，并且可以可移除地耦连至药剂容器。此外，如所示，近端部分4211的外壁包括一系列脊状物(或突出物)4231，其可在针组合件4200与药剂容器耦连(或解耦)期间被使用者抓握和/或操作。

[0128] 针座外壳4210的远端部分4212包括具有最远端针座表面4228的壁。类似于针座外壳3210，远端部分4212界定内部容积，调节部件4150可移动地布置于该内部容积内。针座表面4228界定第一开口，该第一开口与内部容积流体连通并且微针4240的一部分可移动地布置于该第一开口内。远端部分4212的壁界定第二开口4232，该第二开口也与内部容积流体

连通，并且通过该第二开口可到达调节部件4250和/或内部容积的一部分。

[0129] 类似于上述针组合件3200，调节部件4250固定地耦连至微针4240，并且布置于外壳4210界定的内部容积内。调节部件将内部容积分为第一室(未显示，但与压力室3221类似)和第二室。因此，在第一室内对物质加压时，调节部件4250从第一位置移动至第二位置。转变调节部件4250产生微针4240的移动，如上文所述。

[0130] 虽然在图25中未显示，但是针组合件4200包括用于在调节部件4250位于其第一位置时限制远端尖端4243向近端移动的机构(例如，肩部、端位止动件等)。以这种方式，在初始插入期间目标组织对微针2340施加的近端力(例如，组织反压力)不会将微针4240的有效长度减小至小于第一距离(例如，如上文关于针组合件3200所述的距离D_1)的值。类似地，针组合件4200包括用于在调节部件4250位于其第二位置时限制远端尖端4243向远端移动的机构(例如，肩部、端位止动件等)。以这种方式，在第二插入期间施加于调节部件4250上的压力不会引起微针4240的有效长度延伸大于第二距离(例如，如上文关于针组合件3200所述的距离D_2)。

[0131] 在组合件期间或在注射操作之前，使用者可通过开口4232到达内部容积和/或调节部件4250以调节距离D_1和/或距离D_2中的任一个或两个。例如，在一些实施方案中，可将垫片或其他结构置入内部容积中(例如，与其中的肩部接触)，以调节距离D_1和/或距离D_2中的任一个或两个。在其他实施方案中，针组合件4200可包括带螺纹校准机构，其可通过开口4232来调节(例如，通过拧动紧定螺钉)。

[0132] 在一些实施方案中，本文所述任何针组合件可包括弹簧或偏移部件以将调节部件维持在其第一构型或位置。例如，在一些实施方案中，针组合件3200可包括内部容积3224内的偏移部件，例如在调节部件3250的远端肩部3226与最远端部分之间。以这种方式，在压力室3221中的压力达到阈值前，调节部件3250不会无意地朝向第二构型(或位置)向远端转变。

[0133] 在一些实施方案中，本文所述任何针组合件可包括磁性部件以将调节部件维持在所需位置。例如，在一些实施方案中，针组合件3200可包括磁性部件以将调节部件3250维持在其第一构型或位置。以这种方式，防止调节部件3250过早地朝向其第二构型转变。在其他实施方案中，针组合件3200可包括磁性部件，其在远端尖端3243已到达第二区域R2后限制调节部件的移动。如上所述，在远端尖端3243到达第二区域(例如，SCS)时，物质将开始从微针流动，导致压力室3221内的压力下降。如果使用者继续施加远端力(例如，在手柄3110上)或甚至增大远端力，压力室3221内的压力可再次增加。具体来说，在一些情况下，在远端尖端离开第一区域(例如，巩膜)时，第二区域(例如，SCS)的空间或容积尚未完全形成。在所述情况下，物质的流动可产生或增加第二区域(例如，SCS)，由此产生空间或容积，物质的其余部分可在该空间或容积内流动。因此，用于“打开”或产生第二区域(例如，SCS)的流体压力可导致压力室内的压力暂时增大。在所述情况下，可使用磁性部件产生磁滞效应，其防止在初始压力下降后(指示远端尖端3243位于所需组织区域内)调节部件3250进一步向远端移动。

[0134] 在一些实施方案中，本文所述任何针组合件可包括用于对其中的调节部件产生所述磁滞效应的任何适宜机构。例如，虽然将密封件3260显示并描述为流体隔离压力室3221与第二室3222，但是在其他实施方案中，第一室3221与第二室3222可选择性地流体隔离。例

如,在一些实施方案中,调节部件3250(或本文所示任何调节部件)可包括选择性地使第一室3221与第二室3222流体连通的阀。该阀可在例如第一室3221内的压力升高后下降至低于阈值时致动。换句话说,该阀可经配置以仅在压力阈值与“上(upper)”方向(例如,从高压至低压)交叉时打开。在打开时,该阀随后可容许第一室3221内的压力“流出(bleed)”,由此防止调节部件进一步移动。

[0135] 本文所述任何针组合件,包括本文所述的任何针座外壳、调节部件和/或微针(或刺穿部件),可由任何适宜的生物相容性材料或材料组合形成或构筑,包括金属、玻璃、半导体材料、陶瓷或聚合物。适宜金属的例子包括医药级不锈钢、金、钛、镍、铁、金、锡、铬、铜及其合金。聚合物可为可生物降解的或不可生物降解的。适宜生物相容性、可生物降解的聚合物的例子包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚酸酐、聚原酸酯、聚醚酯、聚己内酯、聚酯酰胺、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚氨基甲酸酯及其共聚物和掺合物。代表性的不可生物降解的聚合物包括多种热塑性塑料或在医疗装置制造中已知的其他聚合结构材料。例子包括尼龙、聚酯、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、乙烯-乙酸乙烯酯和其他酰基取代的乙酸纤维素的聚合物、不可降解的聚氨基甲酸酯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯、聚(乙烯基咪唑)、氯磺酸酯聚烯烃、聚氧乙烯、其掺合物和共聚物。

[0136] 可通过本文所述的方法和试剂盒治疗众多种眼科疾病和病症。所述眼科疾病的非限制性例子包括葡萄膜炎、青光眼、糖尿病性黄斑水肿或视网膜病变、黄斑变性、视网膜母细胞瘤和遗传性疾病。本文所述方法特别可用于局部递送需要给予至眼后区(例如,视网膜脉络膜组织、黄斑和眼后段中的视神经)的药物。在一个实施方案中,本文所述的递送方法和装置可用于基于基因的治疗应用中。例如,该方法可将流体药物配制物给予至脉络膜上腔中以将所选DNA、RNA或寡核苷酸递送至靶向眼部组织。

[0137] 本文显示并描述的任何药剂容器(例如,小瓶)和/或试剂盒可包括和/或用于本文所提到的类型的任何适宜药物、药剂或治疗剂。如本文所用术语“药物”是指任何预防性、治疗性或诊断性试剂(例如,对比剂)。药物可选自适宜蛋白质、肽和其片段,其可为天然存在的、合成的或重组产生的。用于递送至眼部组织的药物类型的代表性例子包括抗体、抗病毒剂、化学治疗剂(例如,拓扑异构酶抑制剂)、镇痛药、麻醉药、适体、抗组胺、消炎剂和抗肿瘤药。在一个实施方案中,药物是曲安西龙或曲安奈德。

[0138] 在一些实施方案中,本文所述(或用于本文所述的任何组合件或方法中)的任何药剂或药物可具有任何适宜黏度和/或密度。如上所述,黏度可影响产生刺穿部件内的流动所需的压力室内的压力。在一些实施方案中,例如,药剂可具有至少100厘泊的黏度。在其他实施方案中,药剂或药物可以是用于治疗眼的高黏度物质(例如,凝胶样物质、糊状物质、同时包括液体组分和固体组分的乳液等)。在一些实施方案中,药剂可具有至少约1000厘泊的黏度。在一些实施方案中,药剂可具有至少约10,000厘泊的黏度。在其他实施方案中,药剂可具有至少100,000厘泊(cps)的黏度。在其他实施方案中,药剂可具有介于约40,000cps与约60,000cps之间的黏度。

[0139] 术语“抗体”旨在广泛地指任何免疫结合剂,例如IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。抗体可为单克隆或多克隆,并且在一个实施方案中,是人源化抗体。术语“抗体”还用于指任何抗体样分子,其具有抗原结合区,并且包括抗体片段,例如Fab'、Fab、F(ab')2、单结构域抗体(DAB)、Fv、scFv(单链Fv)和工程化多价抗体片段,例如二价抗体、三价抗体和多价抗体。用

于制备和使用各种基于抗体的构筑物和片段的技术为本领域所熟知(参见例如Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,1988;通过引用结合于此)。

[0140] 特定药物和药物类别的非限制性例子包括β-肾上腺素受体拮抗剂(例如,卡替洛尔(carteolol)、塞他洛尔(cetamolol)、倍他洛尔(betaxolol)、左布诺洛尔(levobunolol)、美替洛尔(metipranolol)、噻吗洛尔(timolol))、缩瞳药(例如,毛果芸香碱(pilocarpine)、卡巴胆碱(carbachol)、毒扁豆碱(physostigmine))、肾上腺素受体激动药(例如,肾上腺素、地匹福林(dipivefrine))、碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺(acetazolamide)、多佐胺(dorzolamide))、拓扑异构酶抑制剂(例如,托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecin)、片螺素D(lamellarin D)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、多柔比星(doxorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吖啶(amsacrine))、前列腺素、抗微生物化合物(包括抗细菌剂和抗真菌剂(例如,氯霉素(chloramphenicol)、金霉素(chlortetracycline)、环丙沙星(ciprofloxacin)、弗拉菌素(framycetin)、夫西地酸(fusidic acid)、艮他霉素(gentamicin)、新霉素(neomycin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、多粘菌素(polymyxin)、普罗帕脒(propamidine)、四环素(tetracycline)、妥布霉素(tobramycin)、喹啉类)、抗病毒化合物(例如,无环鸟苷(acyclovir)、西多福韦(cidofovir)、碘苷(idoxuridine)、干扰素))、醛糖还原酶抑制剂、消炎和/或抗过敏化合物(例如,类固醇化合物,例如倍他米松(betamethasone)、氯倍他松(clobetasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟米龙(fluorometholone)、氢化可的松(hydrocortisone)、泼尼松龙(prednisolone),以及非类固醇化合物,例如安他唑啉(antazoline)、溴芬酸(bromfenac)、二氯酚酸(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、洛度沙胺(lodoxamide)、塞洛芬(saprofen)、色甘酸钠(sodium cromoglycate))、人工眼泪/干眼疗法、局部麻醉药(例如,丁卡因(amethocaine)、利诺卡因(lignocaine)、奥布卡因(oxbuprocaine)、丙美卡因(proxymetacaine))、环孢菌素(cyclosporine)、二氯酚酸(diclofenac)、尿抑胃素(urogastrone)和生长因子(例如表皮生长因子)、散瞳药和睫状肌麻痹剂、丝裂霉素C(mitomycin C),以及胶原酶抑制剂和老年性黄斑变性的治疗(例如哌他加尼钠(pegagtanib sodium)、兰尼单抗(ranibizumab)、阿柏西普(aflibercept)和贝伐珠单抗(bevacizumab)),以及糖皮质激素受体拮抗剂(例如,福斯达戈克莱(fosdagrocorat)、达戈克莱(dagrocorat)、美普克莱(mapracorat)、米非司酮(mifepristone))。

[0141] 在一些实施方案中,试剂盒和/或小瓶包括整联蛋白拮抗剂、选择蛋白拮抗剂、黏附分子拮抗剂(例如,细胞间黏附分子(ICAM)-1、ICAM-2、ICAM-3、血小板内皮黏附分子(PCAM)、血管细胞黏附分子(VCAM))、白细胞黏附诱导细胞因子或生长因子拮抗剂(例如,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)或血管内皮生长因子(VEGF))。在一些实施方案中,血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂包括于试剂盒内和/或用本文所述微针之一来给予。在一些实施方案中,两种药物包括于试剂盒内和/或通过本文所述方法来递送。化合物可于一个配制物中给予,或于两个单独配制物中依序给予。例如,提供VEGF抑制剂和VEGF二者。在一些实施方案中,VEGF抑制剂是抗体,例如人源化单克隆抗体。在其他实施方案中,VEGF抗体为贝伐珠单抗。在另一实施方案中,VEGF抑制剂为兰尼单

抗、阿柏西普或培加尼布(pegaptanib)。在其他实施方案中,本文所述的装置和方法可用于递送以下VEGF拮抗剂中的一种或多种:AL8326、2C3抗体、AT001抗体、HyBEV、贝伐珠单抗(Avastin)、ANG3070、APX003抗体、APX004抗体、帕纳替尼(ponatinib)(AP24534)、BDM-E、VGX100抗体(VGX100 CIRCADIAN)、VGX200(c-fos诱导的生长因子单克隆抗体)、VGX300、COSMIX、DLX903/1008抗体、ENMD2076、舒癌特(Sutent)(苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate))、INDUS815C、R84抗体、KD019、NM3、与抗VEGF剂或抗体组合的同种异体间充质前体细胞、MGCD265、MG516、VEGF-受体激酶抑制剂、MP0260、NT503、抗DLL4/VEGF双特异性抗体、PAN90806、Palomid 529、BD0801抗体、XV615、德立替尼(lucitanib)(AL3810、E3810)、AMG706(二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate))、AAV2-sFLT01、可溶Flt1受体、西地拉尼(Cediranib)(Recentin)、AV-951(替沃扎尼(Tivozanib)、KRN-951)、癌瑞格(Stivarga)(瑞格菲尼(regorafenib))、伏拉塞替(Volasertib)(BI6727)、CEP11981、KH903、仑伐替尼(Lenvatinib)(E7080)、特拉罗考(terameprocol)(EM1421)、兰尼单抗(Lucentis)、Votrient(盐酸帕唑帕尼(pazopanib hydrochloride))、PF00337210、PRS050、SP01(姜黄素(curcumin))、羧胺三唑奥拉米特(Carboxyamidotriazole orotate)、羟氯喹、利尼伐尼(linifanib)(ABT869、RG3635)、Iluvien(氟轻松(fluocinolone acetonide))、ALG1001、AGN150998、DARPin MP0112、AMG386、普纳替尼(ponatinib)(AP24534)、AVA101、Vargatef(尼达尼布(nintedanib))、BMS690514、KH902、戈伐替尼(golvatinib)(E7050)、Afinitor(依维莫司(everolimus))、乳酸多韦替尼(Dovitinib lactate)(TKI258、CHIR258)、ORA101、ORA102、阿西替尼(Axitinib)(Inlyta,AG013736)、普利替德辛(Plitidepsin)(Aplidin)、甲磺酸仑伐替尼、PTC299、阿柏西普(Zaltrap,Eylea)、培加尼布钠(Macugen,LI900015)、维速达尔(Visudyne)(维替泊芬(verteporfin))、布西拉明(bucillamine)(Rimatil、Lamin、Brimani、Lamit、Boomiq)、R3抗体、AT001/r84抗体、肌钙蛋白(BLS0597)、EG3306、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787)、Bmab100、GSK2136773、抗VEGFR Alterase、Avila、CEP7055、CLT009、ESBA903、HuMax-VEGF抗体、GW654652、HMPL010、GEM220、HYB676、JNJ17029259、TAK593、XtendVEGF抗体、Nova21012、Nova21013、CP564959、Smart抗VEGF抗体、AG028262、AG13958、CVX241、SU14813、PRS055、PG501、PG545、PTI101、TG100948、ICS283、XL647、盐酸恩扎妥林(enzastaurin hydrochloride)(LY317615)、BC194、喹啉、COT601M06.1、COT604M06.2、MabionVEGF、耦连至抗VEGF或VEGF-R抗体的SIR-Spheres、阿帕替尼(Apatinib)(YN968D1)和AL3818。另外,使用本文所公开的微针装置和方法递送VEGF抑制剂或VEGF拮抗剂可与本文所列举的一种或多种药剂组合或与本领域已知的其他药剂组合。

[0142] 在一个实施方案中,使用本文所公开的试剂盒、装置和方法将VEGF拮抗剂递送至眼的脉络膜上腔用于治疗、预防和/或改善选自以下各项的疾病或病症:白血病、复发/难治性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、急性骨髓细胞性白血病、复发或难治性急性骨髓性白血病、特应性皮炎、复发或转移的尿路上皮癌、晚期膀胱上皮癌、血液病、骨髓纤维化、脑瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤、癌症、癌性脑膜炎(瘤形成性脑膜炎)、脉络膜新血管生成(CNV)、中心凹下脉络膜新血管生成、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓细胞性白血病、难治性慢性骨髓细胞性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、退化性神经疾病、神经退行性疾病、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿所致的视力障碍、糖尿病视网膜病变、干眼综合征(炎症

和干眼的角膜组织损伤)、子宫内膜癌、眼病、眼科疾病、眼部新血管生成、眼癌、II型多发性神经纤维瘤病、头颈癌、血液恶性病、卡波西肉瘤(Kaposi's Sarcoma)、肝细胞癌、肺癌、黄斑变性、老年性黄斑变性、渗出型老年性黄斑变性、新生血管型(湿性)老年性黄斑变性(AMD)、中心凹下新生血管型老年性黄斑变性、黄斑水肿、与视网膜静脉分枝阻塞相关的黄斑水肿、视网膜静脉阻塞后的黄斑水肿、黄斑水肿伴视网膜静脉阻塞(RVO)、多发性骨髓瘤、复发或难治性多发性骨髓瘤、多发性硬化症、近视、病理性近视、神经内分泌肿瘤、类癌瘤、神经内分泌肿瘤、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's Lymphoma)、弥漫性大型B细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、非小细胞肺腺癌、鳞状非小细胞肺癌、角膜移植排斥、骨关节炎、复发性症状性恶性腹水、周边T细胞淋巴瘤、非雄激素依赖性银屑病、肺纤维化、特发性肺纤维化、呼吸性疾病、视网膜脱离、视网膜病症、色素性视网膜炎、视网膜静脉阻塞、视网膜静脉分枝阻塞、视网膜中央静脉阻塞、类风湿性关节炎、肉瘤、软组织腺泡性肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病/系统性硬化症、实体瘤、难治性胚细胞瘤、甲状腺癌症、分化型或髓性甲状腺癌和West综合征(婴儿痉挛症)。

[0143] 在某些实施方案中,使用本文所公开的试剂盒、装置和方法递送至脉络膜上腔的药物是雷帕霉素(rapamycin)(西罗莫司(Sirolimus)、雷帕鸣(Rapamune))。在一个实施方案中,本文所公开的装置(例如,微针装置)和方法与雷帕霉素结合用于治疗、预防和/或改善众多种疾病或病症,包括但不限于:腹部肿瘤、获得性免疫缺陷综合征、急性冠状动脉综合征、急性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞白血病、急性非淋巴母细胞白血病、腺癌、腺瘤、腺肌上皮瘤、子宫附件疾病、多形性成胶质细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化性浆细胞瘤、贫血、心绞痛、血管免疫母细胞淋巴结病伴血内蛋白异常、血管肌脂瘤、动脉阻塞性疾病、动脉硬化、星形细胞瘤、动脉粥样硬化、自体免疫性疾病、B细胞淋巴瘤、凝血障碍、血蛋白病症、骨癌、骨髓疾病、脑病、脑肿瘤、乳腺肿瘤、支气管肿瘤、类癌综合征、类癌瘤、癌瘤、鳞状细胞癌、中枢神经系统疾病、中枢神经系统肿瘤、脉络膜疾病、脉络丛肿瘤、脉络膜新血管生成、脉络膜炎、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓样白血病、慢性粒-单核细胞白血病、慢性骨髓增生病、慢性嗜中性白细胞白血病、透明细胞肾细胞癌、结肠疾病、结肠肿瘤、结直肠肿瘤、冠脉疾病、冠状动脉疾病、冠状动脉闭塞、冠状动脉再狭窄、冠状动脉狭窄、冠状动脉血栓形成、皮肤T细胞淋巴瘤、糖尿病、消化系统肿瘤、干眼综合征、耳病、水肿、内分泌腺肿瘤、内分泌系统疾病、子宫内膜肿瘤、子宫内膜间质肿瘤、尤因肉瘤(Ewing's sarcoma)、疹、眼肿瘤、纤维化、滤泡淋巴瘤、胃肠疾病、胃肠肿瘤、生殖器肿瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、神经胶质肉瘤、移植物抗宿主病、血液病、血液肿瘤、出血性障碍、止血障碍、何杰金病、何杰金氏淋巴瘤、同种消耗病、免疫母细胞淋巴结病、免疫缺陷综合征、免疫增生性疾病、梗塞、炎症、肠疾病、肠肿瘤、缺血、肾癌、肾病、肾肿瘤、白血病、B细胞白血病、淋巴样白血病、肝癌、肝病、肺病、淋巴系统疾病、淋巴母细胞淋巴瘤、淋巴瘤、黄斑变性、黄斑水肿、黑色素瘤、口腔肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、骨髓增生病、神经外胚瘤、神经内分泌瘤、神经上皮瘤、神经纤维瘤、肾癌、呼吸道疾病、视网膜变性、视网膜疾病、视网膜肿瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、胸部肿瘤、葡萄膜炎、血管疾病、Waldenstrom巨球蛋白血症和湿性黄斑变性。另外,使用本文公开的微针装置和方法递送雷帕霉素可以与本文列出的一种或多种药剂或与本领域已知的其他药剂组合。

[0144] 在一个实施方案中,使用本文所公开的试剂盒、微针装置和方法递送至眼部组织

(例如巩膜或脉络膜上腔)的药物减少、抑制、预防和/或改善炎症。减少、抑制、预防和/或改善炎症的药物的例子包括(但不限于):19AV激动剂、19GJ激动剂、2MD类似物、4SC101、4SC102、57-57、5-HT2受体拮抗剂、64G12、A804598、A967079、AAD2004、AB1010、AB224050、阿巴西普(abatacept)、Abegrin、Abevac、AbGn134、AbGn168、Abki、ABN912、ABR215062、ABR224050、Abrammune、Abreva、ABS15、ABS4、ABS6、ABT122、ABT325、ABT494、ABT-874、ABT963、ABXIL8、ABXRB2、AC430、Accenetra、Acdeam、ACE772、Acebid、Acebloc、醋氯芬酸(aceclofenac)、醋氨酚(acetaminophen)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、舍雷肽酶(serrapeptase)、盐酸替扎尼定(tizanidine hydrochloride)、倍他环糊精(betadex)、Aceclogesic Plus、Aceclon、Acecloren、Aceclorism、acecrona、Aceffein、阿西美辛、Acenac、Acenterine、乙缩醛-SP、布洛芬(ibuprofen)、乙酰-G、乙酰水杨酸dl-赖氨酸、乙酰水杨酸、Acicot、Acifine、Acik、Aclocen、Acloflam-P、Aclomore、Aclon、A-CQ、ACS15、阿克他利、安挺乐(Actemra)、Acthelea liofilizado、Actifast、Actimab-B、Actiquim、Actirin、Actis PLUS、激活的白细胞粘附分子抗体、安贺拉X(Acular X)、AD452、阿达木单抗、ADAMTS5抑制剂、ADC1001、Adco-双氯芬酸、Adco-吲哚美辛、Adco-美洛昔康、Adco-萘普生、Adco-吡罗昔康、Adcort、Adco-舒林酸、三磷酸腺苷二钠、腺苷A2a受体激动剂、Adimod、Adinos、Adioct、Adiodol、Adipoplus、脂肪来源的干细胞和/或再生细胞、Adizen、Adpep、Advacan、Advagraf、Advel、Adwiflam、AEB071、Aental、Afenac、Affen Plus、Afiancen、癌伏妥(Afinitor)、Aflamin、Aflazacort、Aflogen、Afloxan、AFM15、AFM16、AFM17、AFM23、Afpred-Dexa、AFX200、AG011、Agafen、aganirsen、AGI1096、Agidex、AGS010、Agudol、A-Hydrocort、AIK1、AIN457、Airtal、AIT110、AJM300、ajulemic酸、AK106、AL-24-2A1、AL4-1A1、Ala Cort、Alanz、白蛋白免疫球蛋白、二丙酸阿氯米松、ALD518、阿地白介素、Aldoderma、阿法西普、阿仑单抗、Alequel、Alergolon、Alergosone、Aletraxon、Alfenac、Algason、褐藻胶vek包衣(Algin vek coat)、Algioflex、Algirex、Algivin Plus、阿利福生钠(alicaforsen sodium)、Alin、Alinia、Aliviodol、Aliviosin、碱性磷酸酶、ALKS6931、尿囊素、Allbupen、Allmol、Allochrysine、同种异体内皮细胞、同种异体间充质前体细胞、同种异体间充质干细胞、阿明洛芬、α1抗胰蛋白酶、α7烟碱激动剂、α淀粉酶、α胰凝乳蛋白酶、甲胎蛋白、α亚麻酸、α-1抗胰蛋白酶、α2β1整合素抑制剂、Alphacort、Alphafen、α-己定(hexidine)、α-胰蛋白酶、Alphintern、Alpinamed流动性ω3(Alpinamed mobility omega 3)、Alpoxen、AL-Rev1、Alterase、ALX0061、ALX0761、ALXN1007、ALXN1102、AM3840、AM3876、AMAB、AMAP102、Amason、Ambene、AmbezimG、安西奈德、AME133v、Amecin、Ameloteks、A-Methapred、阿密凡夫(Amevive)、AMG108、AMG139、AMG162、AMG181、AMG191、AMG220、AMG623、AMG674、AMG714、AMG719、AMG729、AMG827、阿米酚、磷酸二氨吡啶、Amifenac、Amimethacin、氨普立糖(amiprilose hydrochloride)、Amiprofen、Ammophos、Amoflam、AMP110、Ampikyy、Ampion、安吡昔康、呱氨托美丁(amtolmetin guacil)、AMX256、AN6415、ANA004、ANA506、Anabu、Anacen、Anaflam、Anaflex ACI、Anaida、阿那白滞素、Analgen Artritis、Anapan、Anaprox、Anavan、Anax、Anco、穿心莲、Aneol、Anergix、Anervax.RA、Anflene、ANG797、Anilixin、Anmerushin、膜联蛋白1肽、膜联蛋白A5、Anodyne、Ansaid、Anspirin、Antarene、抗BST2抗体、抗C5a MAb、抗ILT7抗体、抗VLA1抗体、抗α11抗体、抗CD4 802-2、抗CD86单克隆抗体、抗趋化因子、抗DC-SIGN、抗HMGB-1MAb、抗IL-18Mab、抗IL-1R MAb、抗IL-1R MAb、抗

IL23BRISTOL、抗炎肽、抗白介素-1β抗体、抗LIGHT抗体、抗LIGHT抗体、抗MIF抗体、抗MIF抗体、抗miR181a、抗氧化炎症调节剂、Antiphlamine、AntiRAGE MAb、抗凝血酶III、抗TIRC-7MAb、Anusol-HC、Anyfen、AP105、AP1089、AP1189、AP401、AP501、阿扎丙宗、APD334、Apentac、APG103、Apidone、甲磺酸阿吡莫德、Apitac、蜂毒素(Apitoxin)、Apizel、APN抑制剂、apo-硫唑嘌呤、Apo-地塞米松、ApoE模拟物、ApoFasL、apo-吲哚美辛、apo-甲灭酸、apo-甲氨蝶呤、apo-萘丁美酮、Apo-Napro-NA、apo-萘普生、aponidin、apo-苯基丁氮酮、apo-吡罗昔康、apo-Sulin、Apo-替诺昔康、apo-噻洛芬酸、Apranax、阿普斯特、阿利考昔、Aprofen、Aprose、Aproxen、APX001抗体、APX007抗体、APY0201、AqvoDex、AQX108、AQX1125、AQX131135、AQX140、AQX150、AQX200、AQX356、AQXMN100、AQXMN106、ARA290、Arava、Arcalyst、Arcoxia、Arechin、Arflur、ARG098、ARG301、精氨酸七叶皂苷、精氨酸脱亚胺酶(聚乙二醇化)、ARGX109抗体、ARGX110、Arheuma、Aristocort、Aristospan、Ark-AP、ARN4026、Arofen、Aroff EZ、Arolef、Arotal、Arpibru、Arpimune、阿普双鑫(Arpu Shuangxin)、ARQ101、抑制蛋白SP、Arrox、ARRY162、ARRY371797、ARRY614、ARRY872、ART621、Artamin、Arthfree、Artho Tech、Arthrexin、Arthrispray、奥湿克(Arthrotec)、Arthrovas、Artifit、Artigo、Artin、Artinor、Artisid、Artoflex、Artren Hipergel、Artridol、Artrilase、Artrocaptin、Artrodiet、Artrofen、Artropan、Artrosil、Artrosilene、Artrotin、Artrox、Artyflam、Arzerra、AS604850、AS605858、Asacol、ASA-Grindeks、Asazipam、Aseclo、ASF1096、ASF1096、ASK8007、ASKP1240、ASLAN003、Asmo ID、Asonep、ASP015K、ASP2408、ASP2409、Aspagin、Aspeol、Aspicam、Aspirimex、阿司匹林、AST120、虾青素、AstroCort、Aszes、AT002抗体、AT007、AT008抗体、AT008抗体、AT010、AT1001、阿塞西普、Ataspin、Atepadene、Atgam、ATG-Fresenius、Athrofen、ATI003、阿替莫德(atiprimod)、ATL1222、ATN103、ATN192、ATR107、Atri、Atrmin、Atrosab抗体、ATX3105、AU801、金诺芬、Aurobin、Auropan、Aurothio、金硫丙醇(aurotioprol)、自体脂肪来源的再生细胞、Autonec、文迪雅(Avandia)、AVE9897、AVE9940、Avelox、Avent、AVI3378、Avloquin、AVP13546、AVP13748、AVP28225、AVX002、双氯芬酸艾克赛尔(Axcel Diclofenac)、木瓜蛋白酶艾克赛尔(Axcel Papain)、Axen、AZ17、AZ175、Azacortid、AZA-DR、Azafrine、Azamun、Azanin、Azap、Azapin、Azapren、Azaprin、Azaram、Azasan、硫唑嘌呤、AZD0275、AZD0902、AZD2315、AZD5672、AZD6703、AZD7140、AZD8309、AZD8566、AZD9056、Azet、Azintrel、阿奇霉素、Az-od、Azofit、Azolid、Azoran、Azulene、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine)、Azulfin、B1拮抗剂、Baclonet、BAF312、BAFF抑制剂、Bages、Baily S.P.、Baleston、Balsolone、baminercept alfa、甲基巴多索隆、巴瑞克替尼(baricitinib)、Barotase、Basecam、巴利昔单抗、Baxmune、Baxo、BAY869766、BB2827、BCX34、BCX4208、Becfine、Beclate-C、Beclate-N、Beclolab Q、二丙酸倍氯米松、Beclorhin、Becmet-CG、Begita、Begti、贝拉西普、贝利木单抗、Belosalic、Bemetson、Ben、Benevat、Benexam、Benflogin、Benisan、Benlysta、Benlysta、贝诺酯、Benoson、苯恶洛芬、Bentol、盐酸苄达明、Benzymin、Beofenac、Berafen、Berinert、Berlofen、Bertanel、Bestamine、Bestofen、Beta Nicip、Betacort、Betacorten G、Betafoam、β-葡聚糖、Betalar、β-M、Betamed、Betamesol、倍他米松、二丙酸倍他米松、倍他米松钠、磷酸倍他米松钠、戊酸倍他米松、Betane、Betanex、Betapanthen、Betapar、Betapred、Betason、Betasonate、Betasone、Betatrinta、Betaval、Betazon、Betazone、

Betesil、Betnecort、Betnesol、Betnovate、Bextra、BFPC13、BFPC18、BFPC21、BFPT6864、BG12、BG9924、BI695500、BI695501、BIA12、Big-Joint-D、BIIB023抗体、Bi-ksikam、Bingo、BioBee、Bio-Cartilage、Bio-C-Sinkki、Biodexone、Biofenac、Bioreucam、Biosone、Biosporin、BIRB796、Bitnoval、Bitvio、Bivigam、BKT140、BKTP46、BL2030、BL3030、BL4020、BL6040、BL7060、BLI1300、blisibimod、Blokium B12、Blokium Gesic、Blokium、BMS066、BMS345541、BMS470539、BMS561392、BMS566419、BMS582949、BMS587101、BMS817399、BMS936557、BMS945429、BMS-A、BN006、BN007、BNP166、Bonacort、Bonas、骨髓基质细胞抗原2抗体、Bonflex、Bonifen、Boomiq、Borbit、Bosong、BR02001、BR3-FC、缓激肽B1受体拮抗剂、布雷迪宁(Bredinin)、Brexecam、Brexin、Brexodin、布雷奴单抗(briakinumab)、Brimani、布里巴西普(briobacept)、Bristaflam、Britten、Broben、布罗达单抗(brodalumab)、Broen-C、菠萝蛋白酶、Bromelin、Bronax、Bropain、Brosiral、Bruace、Brufadol、Brufen、Brugel、Brukil、Brusil、BT061、BTI9、BTK激酶抑制剂、BTT1023抗体、BTT1507、布西拉明、Bucillate、Buco Reigis、布可隆、Budenofalk、布地奈德、Budex、Bufect、Bufencon、Bukwang Ketoprofen、布美他尼(Bunide)、Bunofen、Busilvex、白消安、白舒非(Busulfex)、Busulipo、Butartrol、Butarut B12、Butasona、保泰松、Butesone、Butidiona、BVX10、BXL628、BYM338、B-Zone、C1酯酶抑制剂、C243、c4462、c5997、C5aQb、c7198、c9101、C9709、c9787、CAB101、钙粘蛋白11抗体、浅蓝霉素A、CAL263、Calcort、Calmatel、CAM3001、骆驼科抗体、Camlox、Camola、坎帕斯(Campath)、Camrox、Camtenam、康纳单抗(canakinumab)、白色念珠菌抗原、Candin、大麻二醇、CAP1.1、CAP1.2、CAP2.1、CAP2.2、CAP3.1、CAP3.2、Careram、Carimune、Cariodent、Cartifix、CartiJoint、Cartilago、Cartisafe-DN、Cartishine、Cartivit、Cartril-S、Carudol、CaspaCIDe、CaspaCIDe、Casyn、CAT1004、CAT1902、CAT2200、凯扶兰(Cataflam)、组织蛋白酶S抑制剂、Catlep、CB0114、CB2激动剂、CC0478765、CC10004、CC10015、CC1088、CC11050、CC13097、CC15965、CC16057、CC220、CC292、CC401、CC5048、CC509、CC7085、CC930、CCR1拮抗剂、CCR6抑制剂、CCR7拮抗剂、CCRL2拮抗剂、CCX025、CCX354、CCX634、CD双氯芬酸、CD102、CD103抗体、CD103抗体、CD137抗体、CD16抗体、CD18抗体、CD19抗体、CD1d抗体、CD20抗体、CD200Fc、CD209抗体、CD24、CD3抗体、CD30抗体、CD32A抗体、CD32B抗体、CD4抗体、CD40配体、CD44抗体、CD64抗体、CDC839、CDC998、CDIM4、CDIM9、CDK9抑制剂、CDP146、CDP323、CDP484、CDP6038、CDP870、CDX1135、CDX301、CE224535、Ceanel、Cebedex、Cebutid、Ceclonac、Ceex、CEL2000、Celact、Celbexx、Celcox、Celebiox、西乐葆(Celebrex)、Celebrin、Celecox、塞来昔布、Celedol、Celestone、Celevex、Celex、CELG4、细胞粘附分子拮抗剂、CellCept、Cellmune、Celosti、Celoxib、Celprot、Celudex、cenicriviroc甲磺酸盐、cenplace1-1、CEP11004、CEP37247、CEP37248、Cephyr、Ceprofen、卓定康(Certican)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、Cetofenid、Cetoprofeno、氯化十六烷基吡啶、CF101、CF402、CF502、CG57008、CGEN15001、CGEN15021、CGEN15051、CGEN15091、CGEN25017、CGEN25068、CGEN40、CGEN54、CGEN768、CGEN855、CGI1746、CGI560、CGI676、Cgtx-肽、CH1504、CH4051、CH4446、伴侣蛋白10、趋化因子C-C基序配体2、趋化因子C-C基序配体2抗体、趋化因子C-C基序配体5抗体、趋化因子C-C基序受体2抗体、趋化因子C-C基序受体4抗体、趋化因子C-X-C基序配体10抗体、趋化因子C-X-C基序配体12适体、趋化性抑制剂、Chillmetacin、几丁质酶3样1、Chlocodemin、Chloquin、葡萄糖酸氯己定、磷酸氯喹、胆碱三

水杨酸镁、硫酸软骨素、Chondroscart、CHR3620、CHR4432、CHR5154、Chrysalin、穿心莲、Chymapra、Chymotase、糜蛋白酶、Chytmutrip、CI202、CI302、Cicloderm-C、Ciclopren、Cicporal、Cilamin、Cimzia、辛可芬、桂美辛、辛诺昔康、Cinoderm、Cinolone-S、Cinryze、Cipcorlin、西马司他(cipemastat)、Cipol-N、Cipridanol、Cipzen、Citax F、Citogan、Citoken T、Civamide、CJ042794、CJ14877、c-Kit单克隆抗体、克拉屈滨、Clafen、Clanza、Claversal、克拉扎克单抗(clazakizumab)、Clearoid、Clease、Clevegen、Clevian、Clidol、Clindac、奇诺力(Clinoril)、Cliptol、Clobenate、Clobequad、丁酸氯倍他索、丙酸氯倍他索、Clodol、氯法拉滨、Clofen、Clofenal LP、科罗拉(Clolar)、Clonac、Clongamma、氯尼辛赖氨酸、Clotasoce、Clovacort、Clovana、Cloxin、CLT001、CLT008、C-MAF抑制剂、CMPX1023、Cnac、CND0201、CNI1493、CNT0136、CNT0148、CNT01959、Cobefen、CoBenCoDerm、Cobix、Cofenac、Cofenac、COG241、COL179、秋水仙碱、秋水仙碱干浸出制剂(Colchicum Dispert)、Colchimax、Colcibra、Coledes A、Colesol、Colifoam、Colirest、胶原、V型、Comcort、补体成分(3b/4b)受体1、补体成分C1s抑制剂、补体成分C3、补体因子5a受体抗体、补体因子5a受体抗体、补体因子D抗体、Condrosulf、Condrotec、Condrothin、conestat alfa、结缔组织生长因子抗体、Coolpan、克帕松(Copaxone)、Copiron、Cordefla、Corhydron、Cort S、Cortan、Cortate、Cort-Dome、Cortecetine、Cortef、Corteroid、Corticap、Corticas、Cortic-DS、促肾上腺皮质激素、Cortiderm、Cortidex、Cortiflam、Cortinet M、Cortinil、Cortipyren B、Cortiran、Cortis、Cortisolu、醋酸可的松、Cortival、醋酸可尔多内(Cortone acetate)、Cortopin、Cortoral、Cortril、Cortypiren、Cosamine、Cosone、促皮质素、COT激酶抑制剂、Cotilam、Cotrisone、Cotson、Covox、Cox B、COX-2/5-LO抑制剂、Coxeton、Coxflam、Coxicam、Coxitor、Coxtral、Coxypar、CP195543、CP412245、CP424174、CP461、CP629933、CP690550、CP751871、CPSI2364、C-quin、CR039、CR074、CR106、CRA102、CRAC通道抑制剂、CRACM离子通道抑制剂、Cratisone、CRB15、CRC4273、CRC4342、C-反应蛋白2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、CreaVax-RA、CRH调节剂、critic-aid、Crocam、Crohnsvax、色甘酸、色甘酸钠、Cronocorteroid、Cronodicasone、CRTX803、CRx119、CRx139、CRx150、CS502、CS670、CS706、CSF1R激酶抑制剂、CSL324、CSL718、CSL742、CT112、CT1501R、CT200、CT2008、CT2009、CT3、CT335、CT340、CT5357、CT637、CTP05、CTP10、CT-P13、CTP17、Cuprenil、青霉胺(Cuprimine)、Cuprindo、Cupripen、Curaquin、Cutfen、CWF0808、CWP271、CX1020、CX1030、CX1040、CX5011、Cx611、Cx621、Cx911、CXC趋化因子受体4抗体、CXCL13抗体、CXCR3拮抗剂、CXCR4拮抗剂、Cyathus 1104B、Cyclo-2、Cyclocort、环氧化酶-2抑制剂、环磷酰胺、Cyclorine、环孢菌素A前药、环孢菌素类似物A、环孢菌素、Cyrevia、Cyrin CLARIS、CYT007TNFQb、CYT013IL1bQb、CYT015IL17Qb、CYT020TNFQb、CYT107、CYT387、CYT99007、细胞因子抑制剂、Cytopan、Cytoreg、CZC24832、D1927、D9421C、达克珠单抗、达那唑、Danilase、Dantes、Danzen、氨苯砜、Dase-D、Daypro、Daypro Alta、Dayrun、Dazen、DB295、DBTP2、D-Cort、DD1、DD3、DE096、DE098、Debio0406、Debio0512、Debio0615、Debio0618、Debio1036、Decaderm、Decadrale、地塞米松(Decadron)、Decadronal、Decalon、Decan、Decason、Decdan、Decilone、Declophen、Decopen、Decorex、Decorten、Dedema、Dedron、Deexa、Defcort、De-flam、Deflamat、Deflan、Deflanil、Deflaren、Deflaz、地夫可特、Defnac、Defnalone、Defnil、Defosalic、Defsure、Defza、Dehydrocortison、Dekort、Delagil、

delcasertib、地米肽(delmitide)、Delphicort、Deltacorsolone、Deltacortril、Deltafluorene、Deltasolone、Deltasone、Deltastab、Deltonin、Demarin、Demisone、Denebola、地尼白介素(denileukin diftitox)、狄诺塞麦、Denzo、Depocortin、Depomedrol、Depomethotrexate、Depopred、Deposet、Depyrin、Derinase、Dermol、Dermolar、Dermonate、Dermosone、Dersone、Desketo、地奈德、醋酸去氧皮质酮、Deswon、Dexa、Dexabene、Dexacip、Dexacort、dexacortisone、Dexacotisil、dexadic、dexadrin、Dexadron、Dexafar、Dexahil、Dexalab、Dexalaf、Dexalet、Dexalgen、dexallion、dexalocal、右安非他明(Dexalone)、Dexa-M、Dexamecortin、Dexamed、Dexamedis、dexameral、Dexameta、地塞米松、醋酸地塞米松、棕榈酸地塞米松、磷酸地塞米松、地塞米松间磺基苯甲酸钠、地塞米松磷酸钠、右苯丙胺(Dexamine)、Dexapanthen、Dexa-S、Dexason、Dexatab、Dexatopic、Dexaval、Dexaven、Dexazolidin、Dexazona、Dexazone、Dexcor、Dexibu、右布洛芬、Dexico、Dexifen、Deximune、右酮洛芬、右酮洛芬氨丁三醇、Dexmark、Dexomet、Dexon I、Dexonalin、Dexonex、Dexony、Dexoptifen、Dexpin、Dextan-Plus、硫酸葡聚糖、Dezacor、Dfz、双醋瑞因、Diannexin、Diastone、Dicarol、Dicasone、Dicknol、Diclo、Diclobon、Diclobonse、Diclobonzox、Diclofast、Diclofen、双氯芬酸、双氯芬酸β-二甲氨基乙醇、双氯芬酸地阿诺(deanol)、双氯芬酸二乙胺、双氯芬酸吡咯烷乙醇盐(diclofenac epolamine)、双氯芬酸钾、双氯芬酸树脂酸盐、双氯芬酸钠、Diclogen AGIO、Diclogen Plus、Diclokim、Diclomed、Diclo-NA、Diclonac、Dicloramin、Dicloran、Dicloreum、Diclorism、Diclotec、Diclovit、Diclowal、Diclozem、Dico P、Dicofen、Dicoliv、Dicorsone、Dicron、Dicser、Difena、Diffutab、二氟尼柳、度马莫德(dilmapimod)、Dilora、二甲基砜、Dinac、D-吲哚美辛、Dioxaflex Protect、Dipagesic、Dipenopen、Dipexin、Dipro AS、Diprobeta、Diprobetasone、Diproklenat、Dipromet、Dipronova、Diprosone、Diprovate、Diproxen、Disarmin、Diser、Disopain、Dispain、Dispercam、青霉胺(Distamine)、Dizox、DLT303、DLT404、DM199、DM99、DMI9523、dnaJP1、DNX02070、DNX04042、DNX2000、DNX4000、二十二烷醇、Docz-6、Dolamide、Dolaren、Dolchis、Dolex、Dolflam、Dolfre、Dolgit、Dolmax、Dolmina、Dolo Ketazon、Dolobest、Dolobid、Doloc、Dolocam、Dolocartigen、Dolofit、Dolokind、Dolomed、Dolonac、Dolonex、Dolotren、Dolozen、Dolquine、Dom0100、Dom0400、Dom0800、Domet、Dometon、Dominadol、Dongipap、Donica、Dontisanin、达马莫德、Dorixina Relax、Dormelox、Dorzine Plus、Doxatar、Doxtran、DP NEC、DP4577、DP50、DP6221、D-Penamine、DPIV/APN抑制剂、DR1抑制剂、DR4抑制剂、DRA161、DRA162、Drenex、DRF4848、DRL15725、Drossadin、DSP、Duexis、Duo-Decadron、Duoflex、Duonase、DV1079、DV1179、DWJ425、DWP422、Dymol、DYN15、Dynapar、Dysmen、E5090、E6070、Easy Dayz、Ebetrexat、EBI007、EC0286、EC0565、EC0746、Ecax、紫锥菊提取物、EC-Naprosyn、Econac、Ecosprin 300、Ecosprin 300、Ecridoxan、依库珠单抗、Edecam、依法珠单抗、Efcortesol、Effigel、Eflagen、Efridol、EGFR抗体、EGS21、eIF5A1siRNA、Ekarzin、弹力素(elafin)、Eldoflam、医立妥(Elidel)、Eliflam、Elisone、Elmes、Elmetacin、ELND001、ELND004、艾洛骨化醇(elocalcitol)、Elocom、艾赛布可(elsibucol)、Emanzen、Emcort、Emifen、Emifenac、依莫法宗、Empynase、恩利卡生、Emtor、Enable、Enbrel、Enceid、EncorStat、Encortolon、Encorton、Endase、Endogesic、癌得星(Endoxan)、Enkorten、

Ensera、Entocort、Enzylan、Epanova、Eparang、Epatec、Epicotil、表皮生长因子受体2抗体、表皮生长因子受体抗体、Epidixone、Epidron、Epiklin、EPPA1、依帕珠单抗、EquiO、Erac、Erazon、ERB041、ERB196、Erdon、EryDex、大肠杆菌肠毒素B亚基、七叶皂苷(Escin)、E-选择素拮抗剂、Esfenac、ESN603、艾那莫德(esonarimod)、Esprofen、雌四醇、Estopein、雌激素受体β激动剂、依那西普、伊瑞西珠、ETC001、乙醇蜂胶提取物、ETI511、艾泼诺酯(etiprednol dicloacetate)、Etodin、Etodine、Etodol、依托度酸、Etody、依托芬那酯、Etol Fort、Etolac、Etopin、依托昔布、Etorix、Etosafe、Etova、Etozox、Etura、Eucob、Eufans、真核翻译起始因子5A寡核苷酸、Eunac、Eurocox、Eurogesic、依维莫司、Evinopon、EVT401、Exaflam、EXEL9953、Exicort、Expen、Extra Feverlet、Extrapan、Extrauma、Exudase、F16、F991、Falcam、Falcol、Falzy、Farbovil、Farcomethacin、Farnerate、Farnezone、Farnezone、Farotrin、fas抗体、Fastflam、FasTRACK、Fastum、Fauldmetro、Fcγ RIA抗体、FE301、Febrofen、Febrofld、联苯乙酸、费啶(Feldene)、Feldex、Feloran、Felxicam、Fenac、Fenacop、Fenadol、Fenaflan、Fenamic、Fenaren、Fenaton、芬必得(Fenbid)、芬布芬、风湿骨痛(Fengshi Gutong)、Fenicort、Fenopine、非诺洛芬钙、Fenopron、Fenris、Fensupp、Fenxicam、fepradinol、Ferovisc、Feverlet、非扎奴单抗(fezakinumab)、FG3019、FHT401、FHTCT4、FID114657、非格单抗(figitumumab)、Filexi、非格司亭、Fillase、Final、Findoxin、盐酸芬戈莫德、非拉司特、Firdapse、Fisiodar、Fivasa、FK778、Flacoxto、Fladalgin、Flagon、Flamar、Flamcid、Flamfort、Flamide、Flaminase、Flamirex Gesic、Flanid、Flanzen、Flaren、Flaren、Flash Act、类黄酮抗炎分子、Flebo γ DIF、Flenac、Flex、Flexafen 400、Flexi、Flexidol、Flexium、Flexon、Flexono、Flogene、Flogiatrin B12、Flogomin、Flogoral、Flogosan、Flogoter、Flo-Pred、Flosteron、Flotrip Forte、Flt3抑制剂、fluasterone、Flucam、Flucinar、醋酸氟氢可的松、氟灭酸铝、氟米松、Flumidon、氟尼辛、氟轻松、醋酸氟轻松、氟轻松醋酸酯(fluocinonide)、氟可龙、Fluonid、氟米龙、Flur、氟比洛芬、Fluribec、氟米龙、Flutal、氟替卡松、丙酸氟替卡松、Flutizone、Fluzone、FM101抗体、fms相关的酪氨酸激酶1抗体、Folitrax、芳妥珠单抗(fontolizumab)、甲酸、Fortecortin、Fospeg、福他替尼二钠(fostamatinib disodium)、FP1069、FP13XX、FPA008、FPA031、FPT025、FR104、FR167653、Framebin、Frime、Froben、Frolix、FROUNT抑制剂、Fubifen PAP、Fucole布洛芬、Fulamotol、Fulpen、Fungifin、Furotalgin、夫西地酸钠、FX002、FX141L、FX201、FX300、FX87L、半乳凝素调节剂、麦芽酚镓(gallium maltolate)、Gamimune N、Gammagard、Gamma-I.V.、GammaQuin、Gamma-Venin、Gamunex、Garzen、Gaspirin、Gattex、GBR500、GBR500抗体、GBT009、G-CSF、GED0301、GED0414、Gefenec、Gelofen、Genepril、Gengraf、Genimune、Geniquin、Genotropin、Genz29155、Gerbin、Gerbin、吉伏珠单抗(gevokizumab)、GF01564600、Gilenia、Gilenya、givinostat、GL0050、GL2045、醋酸格拉替雷、球蛋白、Glortho Forte、Glovalox、Glovenin-I、GLPG0259、GLPG0555、GLPG0634、GLPG0778、GLPG0974、Gluco、Glucocerin、葡萄糖胺、盐酸葡萄糖胺、硫酸葡萄糖胺、Glucotin、Gludex、Glutilage、GLY079、GLY145、Glycanic、Glycefort up、Glygesic、Glysopep、GMCSF抗体、GMI1010、GMI1011、GMI1043、GMR321、GN4001、Goanna Salve、GoFlex、硫代苹果酸金钠、高利单抗、GP2013、GPCR调节剂、GPR15拮抗剂、GPR183拮抗剂、GPR32拮抗剂、GPR83拮抗剂、G蛋白偶联受体拮抗剂、Graceptor、Graftac、粒细胞集落刺

激因子抗体、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子抗体、Gravx、GRC4039、Grelyse、GS101、GS9973、GSC100、GSK1605786、GSK1827771、GSK2136525、GSK2941266、GSK315234、GSK681323、GT146、GT442、骨刺消痛(Gucixiaotong)、Gufisera、Gupisone、盐酸胍立莫司、GW274150、GW3333、GW406381、GW856553、GWB78、GXP04、Gynestrel、Haloart、醋酸卤泼尼松、Haloxin、HANALL、Hanall Soludacortin、Havisco、Hawon Bucillamin、HB802、HC31496、HCQ200、HD104、HD203、HD205、HDAC抑制剂、HE2500、HE3177、HE3413、Hecoria、Hectomitacin、Hefasolon、Helen、Helenil、HemaMax、Hematom、造血干细胞、Hematrol、Hemner、Hemril、类肝素、Heptax、HER2抗体、Herponil、hESC衍生的树突状细胞、hESC衍生的造血干细胞、Hespercorbin、Hexacorton、Hexadrol、海克替啶、Hexoderm、Hexoderm Salic、HF0220、HF1020、HFT-401、hG-CSFR ED Fc、Hiberna、高迁移率族盒1抗体(high mobility group box 1antibody)、Hiloneed、Hinocam、水蛭素、喜疗妥(Hirudoid)、Hison、组胺H4受体拮抗剂、Hitenercept、Hizentra、HL036、HL161、HMPL001、HMPL004、HMPL004、HMPL011、HMPL342、HMPL692、蜜蜂毒液、Hongqiang、Hotemin、HPH116、HTI101、HuCAL抗体、人脂肪间充质干细胞、抗MHC II类单克隆抗体、人免疫球蛋白、人胎盘组织水解物、HuMaxCD4、HuMax-TAC、Humetone、Humicade、修美乐(Humira)、Huons倍他米松磷酸钠、Huons倍他米松磷酸钠、Huons吡罗昔康、Huons他尼氟酯、Hurofen、Huruma、Huvap、HuZAF、HX02、Hyalogel、透明质酸钠、透明质酸、透明质酸酶、Hyaron、Hycocin、Hycort、Hy-可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、半琥珀酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、Hydrocortistab、氢化可通(Hydrocortone)、Hydrolin、对苯二酚(Hydroquine)、Hydro-Rx、Hydrosone HIKMA、羟氯喹、硫酸羟氯喹、Hylase Dessau、HyMEX、Hypen、HyQ、Hysonate、HZN602、I.M.75、IAP抑制剂、Ibalgin、Ibalgin、Ibex、依鲁替尼、IBsolvMIR、Ibu、Ibucon、Ibudolor、Ibufen、Ibuflam、Ibuflex、Ibugesic、Ibu-Hepa、Ibukim、Ibumal、Ibunal、Ibupental、Ibupril、Ibuprof、布洛芬、Ibuscent、Ibusoft、Ibusuki Penjeong、Ibususpen、Ibutard、Ibutop、Ibutop、Ibutrex、IC487892、鱼石脂、ICRAC阻断剂、IDEC131、IDECCE9.1、Ides、Idicin、Idizone、IDN6556、消炎痛(Idomethine)、IDR1、Idyl SR、Ifen、艾拉莫德、IK6002、IKK-β抑制剂、IL17拮抗剂、IL-17抑制剂、IL-17RC、IL18、IL1Hy1、IL1R1、IL-23Adnectin、IL23抑制剂、IL23受体拮抗剂、IL-31mAb、IL-6抑制剂、IL6Qb、Ilacox、Ilaris、伊洛白介素(ilodecakin)、ILV094、ILV095、Imaxetil、IMD0560、IMD2560、Imesel Plus、Iminoral、Immodin、IMMU103、IMMU106、Immucept、Immufine、Immunex Syrup、免疫球蛋白、免疫球蛋白G、Immunoprin、ImmunoRel、Immurin、IMO8400、IMP731抗体、Implanta、Imunocell、依木兰(Imuran)、Imurek、Imusafe、Imusporin、Imutrex、IN0701、Inal、INCB039110、INCB18424、INCB28050、INCB3284、INCB3344、Indexon、Indic、Indo、Indo-A、Indobid、Indo-Bros、Indocaf、Indocarsil、Indocid、Indocin、Indomehotpas、Indomen、Indomet、吲哚美辛(Indometacin)、吲哚美辛(indomethacin)、Indomethasone、Indometin、Indomin、Indopal、Indoron、Indotroxin、INDUS830、INDUS83030、Infladase、Inflamac、炎性体抑制剂、Inflavis、Inflaxen、Inflectra、英利昔单抗、Ingalipt、Inicox dp、Inmecin、Inmunoartro、Innamit、InnoD06006、IN07997、Inocin、Inoten、Inovan、Inpra、Inside Pap、Insider-P、Instacyl、Instracool、Intafenac、Intaflam、Inteban、Inteban Spansule、整合素、α1抗体、整合素、α2抗体、Intenurse、干扰素α、干扰素β-1a、干扰素γ、干扰素γ抗体、

Interking、白介素1Hy1、白介素1抗体、白介素1受体抗体、白介素1β抗体、白介素10、白介素10抗体、白介素12、白介素12抗体、白介素13抗体、白介素15抗体、白介素17抗体、白介素17受体C、白介素18、白介素18结合蛋白、白介素18抗体、白介素2受体α抗体、白介素20抗体、白介素21mAb、白介素23适体、白介素31抗体、白介素34、白介素6抑制剂、白介素6抗体、白介素6受体抗体、白介素7、白介素7受体抗体、白介素8、白介素8抗体、白介素-18抗体、Intidrol、Intradex、Intragam P、Intragesic、Intraglobin F、Intratect、Inzel、Iomab B、IOR-T3、IP751、IPH2201、IPH2301、IPH24、IPH33、IPI145、Ipocort、IPP201007、I-Profen、Iprox、Ipson、Iputon、IRAK4抑制剂、Iremod、Irtonpyson、IRX3、IRX5183、ISA247、ISIS104838、ISIS2302、ISISCRPRx、Ismafron、IsoQC抑制剂、Isox、ITF2357、Iveegam EN、Ivepred、IVIG-SN、IW001、Izilox、J607Y、J775Y、JAK抑制剂、JAK3抑制剂、JAK3激酶抑制剂、JI3292、JI4135、Jinan Lida、JNJ10329670、JNJ18003414、JNJ26528398、JNJ27390467、JNJ28838017、JNJ31001958、JNJ38518168、JNJ39758979、JNJ40346527、JNJ7777120、JNT-PLus、Joflam、联合葡萄糖胺(Joint Glucosamin)、Jointec、Jointstem、Joinup、JPE1375、JSM10292、JSM7717、JSM8757、JTE051、JTE052、JTE522、JTE607、Jusgo、K412、K832、Kaflam、KAHR101、KAHR102、KAI9803、Kalymin、Kam Predsol、Kameton、KANAb071、Kappaproct、KAR2581、KAR3000、KAR3166、KAR4000、KAR4139、KAR4141、KB002、KB003、KD7332、KE298、凯利昔单抗(keliximab)、Kemanat、Kemrox、康宁克通(Kenacort)、Kenalog、Kenaxir、Kenketsu Venoglobulin-IH、Keplat、Ketalgipan、Keto Pine、Keto、Ketobos、Ketofan、Ketofen、Ketolgan、Ketonal、Ketoplus Kata Plasma、酮洛芬、Ketores、Ketorin、酮咯酸、酮咯酸氨丁三醇、Ketoselect、Ketotop、Ketovail、Ketricin、Ketroc、Ketum、Keyi、Keyven、KF24345、K-Fenac、K-Fenak、K-Gesic、Kifadene、Kilcort、Kildrol、KIM127、Kimotab、激酶抑制剂4SC、激酶N、Kincort、Kindorase、Kineret、Kineto、Kitadol、Kitex、Kitolac、KLK1抑制剂、Klofen-L、Klotaren、KLS-40or、KLS-40ra、KM277、Knavon、Kodolo orabase、Kohakusanin、Koide、Koidexa、Kolbet、Konac、Kondro、Kondromin、Konshien、Kontab、Kordexa、Kosa、Kotase、KPE06001、KRP107、KRP203、KRX211、KRX252、KSB302、K-Sep、Kv 1.3阻断剂、Kv1.3 4SC、Kv1.3抑制剂、KVK702、Kynol、L156602、Labizone、Labohydro、Labopen、Lacoxa、Lamin、Lamit、Lanfetil、拉喹莫德、醋酸拉瑞唑来、LAS186323、LAS187247、LAS41002、Laticort、LBEC0101、LCP3301、LCP-Siro、LCP-Tacro、LCsA、LDP392、Leap-S、Ledercort、Lederfen、Lederlon、Lederspan、Lefenine、来氟米特、Leflux、Lefno、Lefra、Leftose、Lefumide、Lefunodin、Lefva、来那度胺、来那西普(lenercept)、LentiRA、LEO15520、Leodase、Leukine、白细胞功能相关抗原-1拮抗剂、白细胞免疫球蛋白样受体亚家族A成员4抗体、Leukothera、醋酸亮丙瑞林、左沙丁胺醇、左薄荷脑、LFA-1拮抗剂、LFA451、LFA703、LFA878、LG106、LG267抑制剂、LG688抑制剂、LGD5552、Li Life、LidaMantle、Lidex、利多卡因、盐酸利多卡因、盐酸利诺卡因、LIM0723、LIM5310、利美沙松、Limus、Limustin、Lindac、Linfonex、Linola acute、Lipcy、利索茶碱、Listran、肝X受体调节剂、Lizak、LJP1207、LJP920、Lobafen、Lobu、Locafluo、Localyn、Locaseptil-Neo、Locpren、Lodine、Lodotra、Lofedic、Loflam、Lofnac、Lolcam、Lonac、氯那唑酸钙、Loprofen、Loracort、Lorcam、Lorfenamin、Lorinden Lotio、Lorncrat、氯诺昔康、Lorox、losmapimod、loteprednol etabonate、氯替泼诺、Lotirac、低分子灵芝多糖、Loxafen、Loxfenine、Loxicam、Loxofen、

Loxonal、Loxonin、氯索洛芬钠、Loxoron、LP183A1、LP183A2、LP204A1、LPCN1019、LT1942、LT1964、LTNS101、LTNS103、LTNS106、LTNS108、LTS1115、LTZMP001、Lubor、罗美昔布、Lumitect、LX2311、LX2931、LX2932、LY2127399、LY2189102、LY2439821、LY294002、LY3009104、LY309887、LY333013、淋巴细胞活化基因3抗体、Lymphoglobuline、Lyser、赖氨酸阿司匹林、Lysobact、Lysoflam、盐酸溶菌酶、M3000、M834、M923、mAb hG-CSF、MABP1、巨噬细胞移动抑制因子抗体、Maitongna、Majamil prolongatum、主要组织相容性复合物II类DR抗体、主要组织相容性复合物II类抗体、Malidens、Malival、甘露聚糖结合凝集素、甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2抗体、MapKap激酶2抑制剂、马拉韦罗、Marlex、马赛替尼、Maso、MASP2抗体、MAT304、基质金属蛋白酶抑制剂、马夫利列单抗(mavrilimumab)、Maxiflam、Maxilase、Maximus、Maxisona、Maxius、Maxpro、Maxrel、Maxsulid、Maxy12、Maxy30、MAXY4、Maxy735、Maxy740、Mayfenamic、MB 11040、MBPY003b、MCAF5352A、McCam、McRofy、MCS18、MD707、MDAM、MDcort、MDR06155、MDT012、Mebicam、Mebuton、甲氯芬那酸钠、Meclophen、Mecox、Medacomb、Medafen、Medamol、Medesone、MEDI2070、MEDI5117、MEDI541、MEDI552、MEDI571、Medicox、Medifen、Medisolu、Medixon、Mednisol、美卓乐(Medrol)、Medrolon、醋酸甲羟孕酮、Mefalgin、甲灭酸、Mefenix、Mefentan、Meflen、Mefnetra forte、Meftagesic-DT、Meftal、巨核细胞生长发育因子、Megaspas、Megaster、醋酸甲地孕酮、Meite、Meksun、Melbrex、Melcam、Melcam、Melflam、Melic、Melica、Melix、Melocam、Melocox、Mel-One、Meloprol、Melosteral、Melox、Meloxan、Meloxcam、Meloxic、美洛昔康(Meloxicam)、Meloxifen、Meloxin、Meloxiv、Melpred、Melpros、Melurjin、Menamin、Menisone、Menthomketo、Menthoneurin、Mentocin、Mepa、Mepharen、甲泼尼松、Mepresso、Mepsolone、巯基嘌呤、Mervan、Mesadoron、美沙拉嗪、Mesasal、Mesatec、间充质前体细胞、间充质干细胞、Mesipol、Mesren、Mesulan、美舒宁(Mesulid)、Metacin、Metadaxan、Metaflex、满克特(Metalcaptase)、金属酶抑制剂、Metapred、Metax、Metaz、Meted、Metedic、Methacin、Methaderm、敏速平(Methasone)、Methotrax、甲氨喋呤、甲氨蝶呤钠、Methpred、醋酸甲泼尼龙、水杨酸甲酯、甲基磺酰甲烷、Methylon、Methylpred、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、琥珀酸甲泼尼龙、甲泼尼龙、Methysol、Metindol、Metoart、Metoject、Metolate、Metoral、Metosyn、Metotab、Metracin、Metrex、甲硝唑、Metypred、Mevamox、Mevedal、Mevilox、Mevin SR、Mexilal、Mexpharm、Mext、Mextran、MF280、M-FasL、MHC II类β链肽、Micar、Miclofen、Miclofenac、Micofenolato Mofetil、Micosone、Microdase、微小RNA 181a-2寡核苷酸、MIF抑制剂、MIFQb、MIKA-酮洛芬、Mikametan、米洛地司亭、Miltax、Minafen、Minalfen、米兰芬(Minalfene)、Minesulin、Minocort、Mioflex、Miolox、Miprofen、Miridacin、Mirloks、Misoclo、Misofenac、MISTB03、MISTB04、Mitilor、咪唑立宾、MK0359、MK0812、MK0873、MK2抑制剂、MK50、MK8457、MK8808、MKC204、MLN0002、MLN0415、MLN1202、MLN273、MLN3126、MLN3701、MLN3897、MLNM002、MM093、MM7XX、MN8001、莫比可(Mobic)、Mobicam、Mobicox、Mobifen Plus、Mobilat、Mobitil、Mocox、Modigraf、Modrasone、调控蛋白(Modulin)、Mofecept、Mofetyl、莫苯唑酸钠、Mofilet、Molace、莫拉司亭、Molslide、Momekin、Momen Gele、Moment 100、Momesone、Momesun、Mometamed、莫米松、糠酸莫米松、Monimate、单钠α-鲁米诺、Mopik、MOR103、MOR104、MOR105、MOR208抗体、MORAb022、Moricam、莫尼氟酯、Mosuolit、Motoral、Movaxin、

Mover、Movex、Movix、Movoxicam、Mox Forte、Moxen、盐酸莫西沙星、Mozobil、MP、MP0210、MP0270、MP1000、MP1031、MP196、MP435、MPA、mPGES-1抑制剂、MPSS、MRX7EAT、MSL、MT203、MT204、mTOR抑制剂、MTRX1011A、Mucolase、Multicort、MultiStem、溶菌酶、溶菌酶、盐酸溶菌酶、莫罗单抗-CD3、Muslax、Muspinil、Mutaze、Muvera、MX68、Mycept、Mycocell、Mycocept、Mycofenolatmofetil Actavis、Mycofet、Mycofit、霉菌酸酯(Mycolate)、Mycoldosa、Mycomun、Myconol、吗替麦考酚酯、霉酚酸钠、霉酚酸、Mycotil、骨髓祖细胞、Myfenax、Myfetil、Myfortic、Mygraft、Myochrysine、Myocrisin、Myprodol、Mysone、nab-环孢霉素、Nabentac、那比西莫(nabiximols)、Nabton、Nabuco、Nabucox、Nabuflam、Nabumet、萘丁美酮、Nabuton、Nac Plus、Nacta、Nacton、Nadium、Naklofen SR、NAL1207、NAL1216、NAL1219、NAL1268、NAL8202、Nalfon、Nalgesin S、奈米布单抗(namilumab)、Namsafe、诺龙、Nanocort、Nanogam、纳米体他克莫司(Nanosomal Tacrolimus)、Napageln、Napilac、Naprelan、Napro、Naprodil、Napronax、Napropal、Naproson、消痛灵(Naprosyn)、Naproval、Naprox、萘普生(naproxen)、萘普生钠、萘普生(Naproxin)、Naprozen、Narbon、Narexsin、Naril、Nasida、那他珠单抗、Naxdom、Naxen、Naxin、Nazovel、NC2300、ND07、NDC01352、奈丁美酮(Nebumetone)、NecLipGCSF、Necsulide、Necsunim、Nelsid-S、Neo Clobenate、Neo Swiflox FC、Neocoflan、Neo-Drol、Neo-Eblimon、Neo-Hydro、Neoplanta、Neoporine、Neopreol、Neoprox、新山地明(Neoral)、Neotrexate、Neozen、Nepra、Nestacort、Neumega、优保津(Neupogen)、Neuprex、Neurofenac、Neurogesic、Neurolab、Neuroteradol、Neuroxicam、Neutalin、neutrazumab、Neuzym、New Panazox、Newfenstop、NewGam、Newmafen、Newmatal、Newsicam、NEX1285、sFcRIIB、Nextomab、NF-κB抑制剂、NF-kB抑制剂、NGD20001、NHP554B、NHP554P、NI0101抗体、NI0401、NI0501抗体、NI0701、NI071、NI1201抗体、NI1401、Nicip、Niconas、Nicool、NiCord、Nicox、Niflumate、Nigaz、Nikam、Nilitis、Nimace、Nimaid、Nimark-P、Nimaz、Nimcet Juicy、Nime、Nimed、Nimepast、尼美舒利、Nimesulix、Nimesulon、Nimica Plus、Nimkul、Nimlin、Nimnat、Nimodol、Nimpidase、Nimsaid-S、Nimser、Nimsy-SP、Nimupep、Nimusol、Nimutal、Nimuwin、Nimvon-S、Nincort、Niofen、Nipan、Nipent、Nise、Nisolone、Nisopred、Nisoprex、Nisulid、硝唑尼特、Nitcon、一氧化氮、Nizhvisal B、Nizon、NL、NMR1947、NN8209、NN8210、NN8226、NN8555、NN8765、NN8828、NNC014100000100、NNC051869、Noak、Nodevex、Nodia、Nofenac、Noflagma、Noflam、Noflamen、Noflux、非抗菌四环素、Nonpiron、Nopain、Normferon、Notpel、Notritis、Novacort、Novagent、Novarin、Novigesic、NOXA12、NOXD19、Noxen、Noxon、NPI1302a-3、NPI1342、NPI1387、NPI1390、NPRCS1、NPRCS2、NPRCS3、NPRCS4、NPRCS5、NPRCS6、NPS3、NPS4、nPT-ery、NU3450、核因子NF-κ-B p65亚基寡核苷酸、Nucort、Nulojix、Numed-Plus、Nurokind Ortho、Nusone-H、Nutrikemia、Nuvion、NV07alpha、NX001、Nyclobate、Nyox、Nysa、Obarcort、OC002417、OC2286、奥卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、OCTSG815、Oedemase、Oedemase-D、奥法木单抗、Ofgyl-O、Ofvista、OHR118、OKi、Okifen、Oksamen、Olai、奥洛珠单抗(olokizumab)、Omeprose E、Omnacortil、Omneed、Omniclor、Omnigel、Omniwel、奥那西普、ON04057、ONS1210、ONS1220、Ontac Plus、Ontak、ONX0914、OPC6535、奥培巴康(opebacan)、OPN101、OPN201、OPN302、OPN305、OPN401、奥普瑞白介素、OPT66、Optifer、Optiflur、OptiMIRA、Orabase Hca、欧乐得爽(Oradexon)、苯恶洛芬(Oraflex)、OralFenac、

Oralog、Oralpred、Ora-sed、Orasone、orBec、Orbone forte、Orcl、ORE10002、ORE10002、奥瑞希纳(Orencia)、Org214007、Org217993、Org219517、Org223119、Org37663、Org39141、Org48762、Org48775、Orgadrone、Ormoxen、Orofen Plus、Oromylase Biogaran、Orthal Forte、Ortho Flex、Orthoclone OKT3、Orthofen、Orthoflam、Orthogesic、Orthoglu、Ortho-II、Orthomac、Ortho-Plus、Ortinims、Ortofen、奥鲁地(Orudis)、Oruvail、OS2、Oscart、Osmetone、Ospain、Ossilife、Ostelox、Osteluc、Osteocerin、骨桥蛋白、Osteral、奥昔珠单抗(otelixizumab)、Otipax、Ou Ning、OvaSave、OX40配体抗体、Oxa、Oxagesic CB、Oxalgin DP、奥沙普秦、OXCQ、Oxeno、Oxib MD、Oxibut、Oxicam、Oxiklorin、Oximal、Oxynal、羟基保泰松、羟基保泰松、奥沙利珠单抗(ozoralizumab)、P13肽、P1639、P21、P2X7拮抗剂、p38α抑制剂、p38拮抗剂、p38MAP激酶抑制剂、p38αMAP激酶抑制剂、P7肽、P7170、P979、PA401、PA517、Pabi-地塞米松、PAC、PAC10649、紫杉醇、Painoxam、Paldon、Palima、pamapimod、Pamatase、Panafcort、Panafcortelone、Panewin、PanGraf、Panimun Bioral、Panmesone、Panodin SR、Panslay、Panzem、Panzem NCD、PAP1、木瓜蛋白酶、Papirzin、Pappen K Pap、Paptinim-D、paquinimod、PAR2拮抗剂、对乙酰氨基酚、Paradic、Parafen TAJ、Paramidin、Paranac、Parapar、Parci、帕瑞昔布、Parixam、Parry-S、Partaject Busulfan、帕特克珠单抗(pateclizumab)、Paxceed、PBI0032、PBI1101、PBI1308、PBI1393、PBI1607、PBI1737、PBI2856、PBI4419、PBI4419、P-Cam、PCI31523、PCI32765、PCI34051、PCI45261、PCI45292、PCI45308、PD360324、PD360324、PDA001、PDE4抑制剂、PDE-IV抑制剂、PDL241抗体、PDL252、Pediapred、Pefree、培加司亭(pegacaristim)、Peganix、Peg-白介素12、培那西普、培那西普、聚乙二醇化精氨酸脱亚胺酶、培得星(peldesine)、培比洛芬(pelubiprofen)、Penacle、青霉胺、Penostop、Pentalgin、颇得斯安(Pentasa)、Pentaud、喷司他丁、Peon、Pepdase、Pepser、Peptirase、Pepzen、Pepzol、Percutalgine、Periochip、过氧化物酶体增殖物激活受体γ调节剂、Petizene、PF00344600、PF04171327、PF04236921、PF04308515、PF05230905、PF05280586、PF251802、PF3475952、PF3491390、PF3644022、PF4629991、PF4856880、PF5212367、PF5230896、PF547659、PF755616、PF9184、PG27、PG562、PG760564、PG8395、PGE3935199、PGE527667、PH5、PH797804、PHA408、Pharmaniaga甲灭酸、Pharmaniaga美洛昔康、Pheldin、Phenocept、苯基丁氮酮、PHY702、PI3Kδ抑制剂、PI3K γ/δ抑制剂、PI3K抑制剂、Picalm、匹多莫德、吡酮洛芬、Pilelife、Pilopil、Pilovate、吡美莫司、Pipethanen、Piractam、Pirexyl、Pirobet、Piroc、Pirocam、Pirofel、Pirogel、Piromed、Pirosol、Pirox、Piroxen、吡罗昔康、吡罗昔康倍他环糊精、Piroxifar、Piroxil、Piroxim、Pixim、Pixykine、PKCθ抑制剂、PL3100、PL5100双氯芬酸、胎盘多肽、Plaquenil、普乐沙福、Plocfen、PLR14、PLR18、Plutin、PLX3397、PLX5622、PLX647、PLX-BMT、pms-双氯芬酸、pms-布洛芬、pms-来氟米特、pms-美洛昔康、pms-吡罗昔康、pms-泼尼松龙、pms-柳氮磺胺吡啶、pms-泰普菲(Tiaprofenic)、PMX53、PN0615、PN100、PN951、普达非洛、POL6326、Polcortolon、Polyderm、Polygam S/D、Polyphlogin、Poncif、Ponstan、Ponstil Forte、Porine-A Neoral、普特巴(Potaba)、氨基苯甲酸钾、Potencort、聚维酮、聚维酮碘、pralnacasan、Prandin、Prebel、Precodil、Precortisyl Forte、Precortyl、Predfoam、Predicort、Predicorten、Predilab、Predilone、Predmetil、Predmix、Predna、Prednesol、Predni、泼尼卡酯、Prednicort、Prednidib、Prednifarma、Prednilasca、泼尼松龙、醋酸泼

尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙琥珀酸钠、泼尼松龙琥珀酸钠、泼尼松、醋酸泼尼松、Prednitop、Prednol-L、Prednox、Predone、Predonema、Predsol、Predsolone、Predsone、Predval、Preflam、Prelon、Prenaxol、Prenolone、Preservex、Preservin、Presol、Preson、Prexige、普立昔单抗(Priliximab)、Primacort、Primmuno、Primofenac、普林贝瑞、Privigen、Prixam、Probuxil、Procarne、Prochymal、Procider-EF、Proctocir、Prodase、Prodel B、Prodent、Prodent Verde、Proepa、Profecom、Profenac L、Profenid、Profenol、Proflam、Proflex、Progesic Z、丙谷美辛、马来酸丙谷美辛、普乐可复(Prograf)、Prolase、Prolixan、盐酸异丙嗪、Promostem、Promune、PronaB、链霉蛋白酶、Pronat、Prongs、Pronison、Prontoflam、Propaderm-L、Propodezas、Propolisol、Proponol、烟酸丙酯、Prostaloc、Prostapol、Protacin、Protase、蛋白酶抑制剂、Protectan、蛋白酶激活受体2抑制剂、Protofen、Protrin、Proxalyoc、Proxidol、Proxigel、Proxil、Proxym、Prozym、PRT062070、PRT2607、PRTX100、PRTX200、PRX106、PRX167700、Prysolone、PS031291、PS375179、PS386113、PS540446、PS608504、PS826957、PS873266、Psorid、PT、PT17、PTL101、P-转移因子肽、PTX3、Pulminiq、Pulsonid、Purazen、Pursin、PVS40200、PX101、PX106491、PX114、PXS2000、PXS2076、PYM60001、Pyralvex、Pyranim、吡嗪并丁氮酮(pyrazinobutazone)、Pyrenol、Pyricam、Pyrodex、Pyroxi-Kid、QAX576、Qianbobiyan、QPI1002、QR440、qT3、Quiacort、Quidofil、R107s、R125224、R1295、R132811、R1487、R1503、R1524、R1628、R333、R348、R548、R7277、R788、rabeximod、板蓝根、Radofen、Raipeck、Rambazole、Randazima、Rapacan、雷帕鸣(Rapamune)、瑞体肤(Raptiva)、Ravax、Rayos、RDEA119、RDEA436、RDP58、Reactine、利比(Rebif)、REC200、Recartix-DN、高级糖化终产物受体抗体、密固达(Reclast)、Reclofen、重组HSA-TIMP-2、重组人碱性磷酸酶、重组干扰素γ、重组人碱性磷酸酶、Reconil、Rectagel HC、Recticin、Recto Menaderm、Rectos、Redipred、Redolet、Refastin、Regenica、REGN88、瑞力芬(Relafen)、Relaxib、Relev、Relex、Relifen、Relifex、Relitch、Rematof、remestemcel-1、Remesulidum、Remicade、Remsima、Remsima、Remsima、ReN1869、Renacept、Renfor、Renodapt、Renodapt-S、Renta、Reosan、Repare-AR、Reparilexin、瑞帕利辛(瑞帕利辛)、Repertaxin、Repisprin、雷索欣(Resochin)、Resol、消退素(resolvin)E1、Resurgil、Re-锡胶体、Retoz、Reumacap、Reumacon、Reumadolor、Reumador、Reumanisal、Reumazin、Reumel、Reumotec、Reuquinol、revamilast、Revascor、Reviroc、雷利米得(Revlimid)、Revmoksikam、Rewalk、Rexalgan、RG2077、RG3421、RG4934抗体、RG7416、RG7624、Rheila、Rheoma、Rheprox、Rheudenolone、Rheufen、Rheugesic、Rheumacid、Rheumacort、Rheumatrex、Rheumesser、Rheumid、Rheumon、Rheumox、Rheuoxib、Rhewlin、Rhucin、RhuDex、Rhulef、Ribox、Ribunal、瑞得(Ridaura)、利福昔明、利纳西普、利马卡利(rimacalib)、Rimase、Rimate、Rimatil、Rimesid、利塞膦酸钠、Ritamine、Rito、Rituxan、利妥昔单抗、RNS60、RO1138452、Ro313948、RO3244794、RO5310074、Rob803、Rocamix、Rocas、Rofeb、罗非昔布、Rofee、Rofewal、Roficip Plus、Rojepen、Rokam、Rolodiquim、Romacox Fort、Romatim、氯马扎利、Ronaben、ronacaleret、Ronoxcin、RORγT拮抗剂、RORγt反向激动剂、Rosecin、罗格列酮、迷迭香酸、Rotan、Rotec、Rothacin、Roxam、Roxib、Roxicam、Roxopro、Roxygin DT、RP54745、RPI78、RPI78M、RPI78MN、RPIMN、RQ00000007、RQ00000008、RTA402、R-Tyflam、Rubicalm、Rubifen、Ruma pap、

Rumalef、Rumidol、Rumifen、Runomex、醋酸芦沙拉肽(rusalatide acetate)、鲁索利替尼、RWJ445380、RX10001、Rycloser MR、Rydol、S1P受体激动剂、S1P受体调节剂、S1P1激动剂、S1P1受体激动剂、S2474、S3013、SA237、SA6541、Saaz、S-腺苷基-L-甲硫氨酸-硫酸-对甲苯磺酸盐、Sala、Salazidin、Salazine、Salazopyrin、Salcon、Salicam、双水杨酯、Sameron、SAN300、Sanaven、山地明(Sandimmun)、Sandoglobulin、Sanexon、SangCya、SAR153191、SAR302503、SAR479746、Sarapep、沙格司亭、Sativex、Savantac、Save、Saxizon、Sazo、SB1578、SB210396、SB217969、SB242235、SB273005、SB281832、SB683698、SB751689、SBI087、SC080036、SC12267、SC409、Scaflam、SCD酮洛芬、SCIO323、SCIO469、SD-15、SD281、SDP051抗体、Sd-rxRNA、苏金单抗、Sedase、Sedilax、Sefdene、Seizyme、SEL113、Seladin、Selecox、选择素P配体抗体、糖皮质激素受体激动剂、Selectofen、Selektine、SelK1抗体、Seloxx、Selspot、Selzen、Selzenta、Selzentry、塞马莫德、盐酸塞马莫德、semparatide、Semparatide、Senafen、Sendipen、Senterlic、SEP119249、Sepdase、Septirose、Seractil、Serafen-P、Serase、Seratid D、沙雷肽酶(Seratiopeptidase)、Serato-M、Seratoma Forte、Serazyme、Serezon、Sero、Serodase、Serpicam、Serra、舍雷肽酶(serrapeptase)、Serratin、沙雷菌蛋白酶(Serratiopeptidase)、Serrazyme、Servisone、Seven E P、SGI1252、SGN30、SGN70、SGX203、鲨鱼软骨提取物、Sheril、Shield、Shifazen、Shifazen-Fort、Shincort、Shincort、Shiosol、ShK186、双黄消炎(Shuanghuangxiaoyan)、SI615、SI636、Sigmasporin、Sigmasporin、SIM916、Simpone、舒莱(Simulect)、Sinacort、Sinalgia、Sinapol、Sinatrol、Sinsia、siponimod、Sirolim、西罗莫司、Siropan、Sirota、Sirova、司鲁库单抗(sirukumab)、Sistal Forte、SKF105685、SKF105809、SKF106615、SKF86002、Skinalar、Skynim、Skytrip、SLAM家族成员7抗体、SLO-indo、SM101、SM201抗体、SM401、SMAD家族成员7寡核苷酸、SMART抗IL-12抗体、SMP114、SNO030908、SNO070131、金硫苹果酸钠、硫酸钠软骨素、脱氧核糖核苷酸钠、呱仑酸钠、萘普生钠、水杨酸钠、Sodixen、Sofeo、Soleton、Solhidrol、Solicam、Soliky、Soliris、Sol-Melcort、Solomet、Solondo、Solone、Solu-Cort、Solu-Cortef、Solu-Decortin H、Solufen、Solu-Ket、Solumark、Solu-Medrol、Solupred、Somalgen、生长激素、Sonap、Sone、索耐珠单抗、Sonexa、Sonim、Sonim P、Soonil、Soral、Sorenil、sotrastaurin acetate、SP-10、SP600125、Spanidin、SP-Cortil、SPD550、Spedace、精子粘附分子1、Spictol、脾酪氨酸激酶寡核苷酸、Sporin、S-prin、SPWF1501、SQ641、SQ922、SR318B、SR9025、SRT2104、SSR150106、SSR180575、SSS07抗体、ST1959、STA5326、稳定素(stabilin)1抗体、Stacort、Stalogesic、司坦唑醇、Staren、Starmelox、Stedex IND-SWIFT、喜达诺(Stelara)、Stemin、Stenirol、Sterapred、Steriderm S、Sterio、Sterisone、Steron、海葵(stichodactyla helianthus)肽、Stickzenol A、Stiefcortil、Stimulan、STNM01、钙库操作性钙通道(SOCC)调节剂、STP432、STP900、Stratasin、Stridimmune、Strigraf、SU Medrol、Subreum、Subuton、Succicort、Succimed、Sulan、Sulcolon、柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazin)Heyl、柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazin)、柳氮磺胺吡啶、Sulfovit、Sulidac、Sulide、舒林酸、Sulindex、Sulinton、Sulphafine、Sumilu、SUN597、Suprafen、Supretic、Supsidine、Surgam、Surgamine、Surugamu、Suspen、Suton、Suvenyl、Suwei、SW Dexasone、Syk家族激酶抑制剂、Syn1002、Synacran、二十四肽促皮质素(Synacthen)、仙乃乐(Synalar)C、仙乃乐、Synavive、

Synercort、Sypresta、T细胞因子诱导表面分子抗体、T细胞受体抗体、T5224、T5226、TA101、TA112、TA383、TA5493、他巴鲁单抗(tabalumab)、Tacedin、Tacgraf、TACIFc5、Tacrobell、Tacrograf、Tacrol、他克莫司、Tadekinigα、Tadolak、TAFA93、Tafirol Artro、Taizen、TAK603、TAK715、TAK783、Takfa、Taksta、他拉罗唑、Talfin、Talmain、他匹莫德、Talmea、Talnif、他尼氟酯、Talos、Talpain、Talumat、Tamalgen、Tamceton、Tamezon、Tandrilax、丹宁、Tannosynt、Tantum、tanzisertib、Tapain-β、Tapoein、Tarenac、塔伦氟比(tarenflurbil)、Tarimus、Tarproxen、Tauxib、Tazomust、TBR652、TC5619、T细胞免疫调节剂1、ATP酶、H+运输溶酶体V0亚基A3抗体、TCK1、T-cort、T-Dexa、Tecelac、Tecon、替度鲁肽、Teecort、Tegeline、Tementil、替莫泊芬、Tencam、Tendrone、Tenefuse、Tenfly、替尼达普钠、Tenocam、Tenoflex、Tenoksan、Tenotil、替诺昔康、Tenoxim、Tepadina、Teracort、Teradol、替托司特、TG0054、TG1060、TG20、TG20、tgAAC94、Th1/Th2细胞因子合成酶抑制剂、Th-17细胞抑制剂、Thalido、沙利度胺、反应停(Thalomid)、Themisera、Thenil、Therafectin、Therapyace、thiarabine、噻唑并嘧啶、硫辛酸、噻替哌、THR090717、THR0921、Threenofen、Thrombate III、胸腺肽、Thymodepressin、Thymogam、胸腺细胞球蛋白(Thymoglobulin)、复宁(Thymoglobuline)、Thymoject胸腺肽、胸腺调节素、胸腺五肽、胸腺多肽、噻洛芬酸、替贝碘铵、Ticoflex、tilmacoxib、Tilur、T-immune、Timocon、Tiorase、Tissop、TKB662、TL011、TLR4拮抗剂、TLR8抑制剂、TM120、TM400、TMX302、TNFα抑制剂、TNFα-TNF受体拮抗剂、TNF抗体、TNF受体超家族拮抗剂、TNF TWEAK Bi-Specific、TNF-Kinoid、TNFQb、TNFR1拮抗剂、TNR001、TNX100、TNX224、TNX336、TNX558、托珠单抗、托法替尼、Tokuhon happ、TOL101、TOL102、Tolectin、ToleriMab、Tolerostem、Tolindol、toll样受体4抗体、toll样受体抗体、托美汀钠、Tongkeeper、Tonmex、Topflame、Topicort、Topleucon、Topnac、Toppin Ichthammol、托利珠单抗(toralizumab)、Toraren、Torcoxia、Toroxx、Tory、Toselac、Totaryl、Touch-med、Touchron、Tovok、Toxic apis、Toyolyzom、TP4179、TPCA1、TPI526、TR14035、Tradil Fort、Traficet-EN、Tramace、盐酸曲马多、曲尼司特、Transimune、Transporina、Tratul、Trexall、Triacort、Triakort、Trialon、Triam、曲安西龙、醋酸曲安西龙、曲安奈德、醋酸曲安奈德、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)、Triamcort、Triamsicort、Trianex、Tricin、Tricort、Tricortone、TricOs T、Triderm、Trilac、Trilisate、Trinocort、Trinolone、Triolex、雷公藤甲素(triptolide)、Trisfen、Trivaris、TRK170、TRK530、Trocade、三乙醇水杨酸盐、Trolovol、Trosera、Trosera D、Troycort、TRX1抗体、TRX4、Trymoto、Trymoto-A、TT301、TT302、TT32、TT32、TT33、TTI314、肿瘤坏死因子、肿瘤坏死因子2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、肿瘤坏死因子抗体、肿瘤坏死因子kinoid、肿瘤坏死因子寡核苷酸、肿瘤坏死因子受体超家族成员1B抗体、肿瘤坏死因子受体超家族1B寡核苷酸、肿瘤坏死因子超家族成员12抗体、肿瘤坏死因子超家族成员4抗体、肿瘤蛋白p53寡核苷酸、肿瘤坏死因子α抗体、TuNEX、TXA127、TX-RAD、TYK2抑制剂、Tysabri、癸烯醌、Ucerase、ulodesine、Ultiflam、Ultrafastin、Ultrafen、Ultralan、U-Nice-B、Uniplus、Unitrexate、Unizen、Uphaxicam、UR13870、UR5269、UR67767、Uremol-HC、Urigon、U-Ritis、优特克单抗、V85546、Valcib、Valcox、伐地昔布、Valdez、Valdixx、Valdy、Valentac、Valoxib、Valtune、Valus AT、Valz、Valzer、Vamid、Vantal、Vantelin、VAP-1SSAO抑制剂、伐利昔单抗、甲基伐瑞拉迪、Varicosin、Varidase、血管粘附蛋白-1抗体、VB110、

VB120、VB201、VBY285、Vectra-P、维多珠单抗(vedolizumab)、Vefren、VEGFR-1抗体、Veldona、维妥珠单抗(veltuzumab)、Vendexine、Venimmun N、Venoforte、Venoglobulin-IH、Venozel、Veral、Verax、维塞诺(vercirnon)、vero-地塞米松、Vero-Kladribin、Vetazone、VGX1027、VGX750、Vibex MTX、vidofludimus、Vifenac、Vimovo、Vimultisa、Vincort、Vingraf、慰欧仿(Vioform)-HC、Vioxl、万络(Vioxx)、Virobron、维西珠单抗(visilizumab)、Vivaglobin、Vivalde Plus、Vivian-A、VLST002、VLST003、VLST004、VLST005、VLST007、Voalla、voclosporin、Vokam、Vokmor、全特宁(Volmax)、Volna-K、Voltadol、Voltagesic、Voltanase、Voltanec、扶他林(Voltaren)、Voltarile、Voltic、Voren、伏司妥珠单抗(vorsetuzumab)、Votan-SR、VR909、VRA002、VRP1008、VRS826、VRS826、VT111、VT214、VT224、VT310、VT346、VT362、VTX763、Vurdon、VX30抗体、VX467、VX5、VX509、VX702、VX740、VX745、VX745、VX850、W54011、Walacort、Walix、WC3027、Wilgraf、Winflam、Winmol、Winpred、Winsolve、Wintogeno、WIP901、Woncox、WSB711抗体、WSB712抗体、WSB735、WSB961、X071NAB、X083NAB、Xantomicin Forte、Xedenol、Xefo、Xefocam、Xenar、Xepol、X-Flam、Xibra、Xicam、Xicotil、Xifaxan、XL499、XmAb5483、XmAb5485、XmAb5574、XmAb5871、XOMA052、Xpress、XPro1595、XtendTNF、XTo11、Xtra、Xylex-H、Xynofen SR、Yang Shu-IVIG、YHB14112、YM974、Youfeline、Youfenac、Yuma、Yumerol、Yuroben、YY吡罗昔康、Z104657A、Zacy、Zaltokin、扎托洛芬、Zap70抑制剂、Zeepain、Zeloxim Fort、Zema-Pak、Zempack、Zempred、赛尼哌(Zenapax)、Zenas、Zenol、Zenos、Zenoxone、Zerax、Zerocam、Zerospasm、ZFNs、氧化锌、Zipsor、齐拉木单抗(ziralimumab)、Zitis、Zix-S、Zocort、Zodixam、Zoftadex、唑来膦酸、Zolfin、Zolterol、Zopyrin、Zoralone、ZORprin、Zortress、ZP1848、珠卡赛辛、Zunovate、两性离子多糖、ZY1400、Zybodies、Zycel、Zyrofen、Zyrogen抑制剂、Zyser、Zytrim、以及Zywin-Forte。另外，如上所列的抗炎药可以与上文或本文所列的一种或多种药剂或与本领域已知的其他药剂组合。

[0145] 在一些实施方案中，使用本文所公开的试剂盒、微针装置和方法将减少、抑制、预防和/或改善炎症的药物(例如，上文所提供药物中的一种)递送至眼的脉络膜上腔，并且该药物用于治疗、预防和/或改善选自以下的疾病或病症：关节炎、退行性关节炎、牛皮癣关节炎、关节炎性病症、关节炎性疼痛、关节病、自体免疫性关节炎、自体免疫性疾病、自体免疫性病症、中轴型脊柱关节炎、慢性人工关节感染、胶原诱导性关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、老年性关节炎、膝盖的血清阴性寡关节炎、过敏性和自体免疫性炎症性疾病、炎症性疾病、炎症性病症、胶原病、盘状红斑狼疮、免疫缺陷、免疫疾病、免疫病症、免疫缺陷性疾病、免疫缺陷性病症、免疫球蛋白(IgG2)缺乏、免疫球蛋白缺乏、炎症、Lambert-Eaton肌无力综合征、多发性肌炎、皮肌炎、多神经炎、手术后眼部炎症、多软骨炎、散发性包涵体肌炎、系统性红斑狼疮、T细胞缺乏、TNF受体相关的周期性综合征、热带痉挛性轻截瘫、韦格纳肉芽肿病(Wegener Granulomatosis)、X-连锁严重联合免疫缺陷病、贝切特氏病(Behcet's disease)、克罗恩氏病(Crohn's disease)、克罗恩病肛瘘、皮肤红斑狼疮、急性炎症、急性炎症性水肿、肾上腺皮质功能减退症、大脑炎症、慢性肺炎、肾上腺皮质激素反应性炎症性皮肤病、皮肤炎症、表皮炎症、干皮炎症性疾病、耳部水肿、耳部炎症、舌炎、炎症性肠病、炎症性退行性疾病、眼和/或耳的炎症性病症、真菌感染中的炎症性病灶、炎症性病灶、炎症性疼痛、炎症性皮肤疾病或病症、口腔和牙龈炎症、口腔和咽喉炎症、肌肉骨骼病症、耳炎、盆

腔炎性疾病、肛周炎症、手术后炎症、肺部炎症、直肠炎症、难治性特发性炎症性肌病、脂溢性皮炎、肿胀、口疮性溃疡、慢性多关节炎、幼年型类风湿关节炎、风湿性疾病、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、眼科舍格伦综合征、移植排斥、急性同种异体移植排斥、慢性移植物排斥、移植物抗宿主病、心脏移植中的体液性排斥、肾脏移植中的体液性排斥、肾脏移植中的器官排斥、实体器官移植排斥、肺移植后的闭塞性细支气管炎、骨髓移植排斥、慢性肺移植排斥、角膜移植物排斥、肾脏移植中的移植物功能恢复延迟、心脏移植排斥、同种异体移植排斥、hESC源治疗性移植物的免疫排斥、肾脏移植排斥、肝脏移植排斥、肺移植排斥、器官排斥、I型糖尿病中的胰岛移植排斥、肾移植排斥和异种移植排斥。

[0146] 在一些实施方案中,使用本文所公开的试剂盒、微针装置和方法递送至脉络膜上腔的药物治疗、预防和/或改善黄斑变性(例如,老年性黄斑变性、干性老年性黄斑变性、渗出性老年性黄斑变性、与老年性黄斑变性相关的地图样萎缩、新生血管型(湿性)老年性黄斑变性、新生血管型黄斑病变和老年性黄斑变性、老年性黄斑变性中未隐藏经典脉络膜脉络膜新血管生成(CNV)、斯塔加特病(Stargardt's disease)、中心凹下湿性老年性黄斑变性以及与新生血管型老年性黄斑变性相关的玻璃体黄斑粘连(VMA))。可结合本文所述装置和方法使用的治疗、预防和/或改善黄斑变性的药物的例子包括但不限于:A0003、A36肽、AAV2-sFLT01、ACE041、ACU02、ACU3223、ACU4429、AdPEDF、阿柏西普、AG13958、阿加尼生、AGN150998、AGN745、AL39324、AL78898A、AL8309B、ALN-VEG01、前列地尔(alprostadil)、AM1101、淀粉样蛋白β抗体、乙酸阿奈可他(anecortave acetate)、抗VEGFR-2奥特瑞斯、阿普图森(Aptocine)、APX003、ARC1905、ARC1905和卢森替司(Lucentis)、ATG3、ATP结合盒、子家族A、成员4基因、ATXS10、阿伐他汀(Avastin)和维速达尔、AVT101、AVT2、柏替木单抗(bertilimumab)、贝伐珠单抗和维替泊芬(verteporfin)、贝伐西尼钠(bevasiranib sodium)、贝伐西尼钠;和兰尼单抗、酒石酸溴莫尼定(brimonidine tartrate)、BVA301、卡纳单抗(canakinumab)、Cand5、Cand5和卢森替司、CERE140、睫状神经营养因子、CLT009、CNTO2476、胶原单克隆抗体、补体组分5适体(聚乙二醇化)、补体组分5适体(聚乙二醇化)和兰尼单抗、补体组分C3、补体因子B抗体、补体因子D抗体、氧化铜和叶黄素、维生素C、维生素E,以及氧化锌、达兰特赛(dalantercept)、DE109、地塞米松和兰尼单抗和维替泊芬、地司特泰(disitertide)、DNA损伤可诱导的转录物4寡核苷酸、E10030、E10030和卢森替司、EC400、依库珠单抗(eculizumab)、EGP、EHT204、胚胎干细胞、人类干细胞、内皮因子单克隆抗体、EphB4RTK抑制剂、EphB4可溶性受体、ESBA1008、ETX6991、艾维森(Evizon)、埃巴(Eyebar)、艾普罗法夫(EyePromise Five)、艾维(Eyevi)、艾利(Eylea)、F200、FCFD4514S、芬维a胺(fenretinide)、氟轻松(fluocinolone acetonide)、氟轻松和兰尼单抗、fms相关酪氨酸激酶1寡核苷酸、fms相关酪氨酸激酶1寡核苷酸和激酶插入结构域受体169、康普瑞汀磷酸二钠氨丁三醇(fosbretabulin tromethamine)、伽姆尼克(Gamunex)、GEM220、GS101、GSK933776、HC31496、人类n-CoDeR、HYB676、IBI-20089和卢森替司、iCo-008、艾康(Iconl)、I-金(I-Gold)、依拉瑞斯(Ilaris)、依鲁文(Iluvien)、依鲁文和卢森替司、免疫球蛋白、整联蛋白α5β1免疫球蛋白片段、整联蛋白抑制剂、虹膜叶黄素、艾森斯奥库施德(I-Sense Ocushield)、伊泽奈普(Isonep)、乌诺前列酮异丙酯(isopropyl unoprostone)、JPE1375、JSM6427、KH902、兰提奴(LentiVue)、LFG316、LP590、LPO1010AM、卢森替司、卢森替司和维速达尔、叶黄素艾克卓(ekstra)、叶黄素和欧洲越桔(myrtillus)提取物、叶黄素和玉米黄素

(zeaxanthin)、M200、M200和卢森替司、哌加他尼钠(Macugen)、MC1101、MCT355、美卡拉明(mecamylamine)、微纤溶酶、莫特沙芬镥(motexafin lutetium)、MP0112、NADPH氧化酶抑制剂、新瑞塔(Neoretna)、神经营养因子4基因、Nova21012、Nova21013、NT501、NT503、营养施图伦(Nutri-Stulln)、奥克纤溶酶(ocriplasmin)、OcuXan、奥法坦马库拉(Oftan Macula)、欧普士(Optrin)、ORA102和阿伐他汀、P144、P17、帕洛米德529(Palomid 529)、PAN90806、帕泽姆(Panzem)、帕泽姆、PARP抑制剂、盐酸培唑帕尼(pazopanib hydrochloride)、培加尼布钠、PF4523655、PG11047、吡贝地尔(piribedil)、血小板源生长因子β多肽适体(聚乙二醇化)、血小板源生长因子β多肽适体(聚乙二醇化)和兰尼单抗、PLG101、PMX20005、PMX53、POT4、PRS055、PTK787、兰尼单抗、兰尼单抗和曲安奈德、兰尼单抗和维替泊芬、兰尼单抗和伏洛昔单抗(volociximab)、RD27、瑞灵(Rescula)、瑞塔尼(Retaane)、视网膜色素上皮细胞、瑞提诺斯塔特(RetinoStat)、RG7417、RN6G、RT101、RTU007、SB267268、塞尔潘(serpin)肽酶抑制剂、分支F、成员1基因、鲨鱼软骨提取物、Shef1、SIR1046、SIR1076、Sirna027、西罗莫司(sirolimus)、SMTD004、斯奈维特(Snelvit)、SOD模拟物、索利瑞斯(Soliris)、松匹珠单抗(sonepcizumab)、乳酸角鲨胺、ST602、StarGen、T2TrpRS、TA106、他拉泊芬钠(talaporfin sodium)、牛磺脱氧胆酸、TG100801、TKI、TLCx99、TRC093、TRC105、曲安奈德和维替泊芬、双哌嘧啶缓释片(Trivastal Retard)、TT30、厄萨(Ursa)、熊去氧胆酸、万戈勒克(Vangiolux)、VAR10200、血管内皮生长因子抗体、血管内皮生长因子B、血管内皮生长因子金诺德(kinoid)、血管内皮生长因子寡核苷酸、VAST化合物、瓦他拉尼(vatalanib)、VEGF抑制剂、维替泊芬、维速达尔、维速达尔和卢森替司和地塞米松、维速达尔和曲安奈德、维维斯(Vivis)、伏洛昔单抗、帕唑帕尼(Votrient)、XV615、玉米黄素、ZFP TF、锌-单半胱氨酸和兹布莱斯塔(Zybrestat)。在一个实施方案中,将上述黄斑变性治疗药物中的一种或多种与上文或本文所列的一种或多种药剂或与本领域已知的其他药剂组合。

[0147] 在一个实施方案中,使用本文所提供的试剂盒、方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送至有需要的患者的眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中,递送曲安西龙或曲安奈德用于治疗交感性眼炎、颞动脉炎、葡萄膜炎和/或眼部炎症病状。在一个实施方案中,用本文所述方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送至需要治疗交感性眼炎的患者中眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中,用本文所述方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送至需要治疗颞动脉炎的患者中眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中,用本文所述方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送至需要治疗葡萄膜炎的患者中眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中,用本文所述方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送至需要治疗一种或多种眼部炎症病状的患者中眼的脉络膜上腔。

[0148] 在一个实施方案中,本文所提供的曲安西龙组合物是包含曲安西龙或曲安奈德的微粒或纳米颗粒的悬浮液。在一个实施方案中,微粒具有约3μm或更小的D50。在另一实施方案中,D50为约2μm。在另一实施方案中,D50为约2μm或更小。在甚至另一实施方案中,D50为约1000nm或更小。在一个实施方案中,微粒具有约10μm或更小的D99。在另一实施方案中,D99为约10μm。在另一实施方案中,D99小于约10μm或小于约9μm或更小。

[0149] 在一个实施方案中,曲安西龙组合物包含曲安西龙微粒。在另一实施方案中,该组合物包含聚山梨醇酯80。在另一实施方案中,曲安西龙组合物包含CaCl2、MgCl2、乙酸钙和柠檬酸钙中的一个或多个。在一个实施方案中,组合物以0.02%或约0.02%、0.015%或约

0.015%的w/v%包含聚山梨醇酯80。

[0150] 在某些实施方案中，使用本文所公开的试剂盒、微针装置和方法递送至眼部组织的药物治疗、预防和/或改善纤维化(例如骨髓纤维化、糖尿病肾病中的纤维化、囊性纤维化、结瘢和皮肤纤维化)。

[0151] 在一些实施方案中，治疗、预防和/或改善纤维化的药物是结合本文所述的试剂盒、装置和方法使用，并且被递送至眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中，该药物是Actimmune与吡非尼酮(Pirfenidone)、ACUHTR028、αVβ5、氨基苯甲酸钾、淀粉样蛋白P、ANG1122、ANG1170、ANG3062、ANG3281、ANG3298、ANG4011、抗CTGF RNAi、Aplidin、黄芪提取物与丹参和五味子、动脉粥样硬化斑块阻断剂、Azol、AZX100、BB3、结缔组织生长因子抗体、CT140、达那唑、艾思瑞、EXC001、EXC002、EXC003、EXC004、EXC005、F647、FG3019、Fibrocorin、卵泡抑素、FT011、半乳凝素-3抑制剂、GKT137831、GMCT01、GMCT02、GRMD01、GRMD02、GRN510、Heberon Alfa R、干扰素α-2b、干扰素γ-1b与吡非尼酮、ITMN520、JKB119、JKB121、JKB122、KRX168、LPA1受体拮抗剂、MGN4220、MIA2、微小RNA 29a寡核苷酸、MMI0100、诺斯卡品、PBI4050、PBI4419、PDGFR抑制剂、PF-06473871、PGN0052、Pirespa、Pirfenex、吡非尼酮、普利提环肽、PRM151、Px102、PYN17、PYN22与PYN17、Relivergen、rhPTX2融合蛋白、RXI109、胰泌素、STX100、TGF-β抑制剂、转化生长因子、β-受体2寡核苷酸、VA999260或XV615。在一个实施方案中，将上述纤维化治疗药物中的一种或多种与上文或本文所列的一种或多种药剂或与本领域已知的其他药剂组合。

[0152] 在一些实施方案中，治疗、预防和/或改善糖尿病性黄斑水肿的药物是与本文所述的试剂盒、装置和方法结合使用，并被递送至眼的脉络膜上腔。在另一个实施方案中，该药物为AKB9778、贝伐西尼钠、Candy5、胆碱非诺贝特、Cortiject、c-raf 2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、DE109、地塞米松、DNA损伤诱导转录因子4寡核苷酸、FOV2304、iCo007、KH902、MP0112、NCX434、Optina、傲迪适、PF4523655、SAR1118、西罗莫司、SK0503或TriLipix。在一个实施方案中，上文所述的一种或多种治疗糖尿病性黄斑水肿的药物与上文或本文列出的一种或多种药剂或与本领域已知的其他药剂组合。

[0153] 在一些实施方案中，治疗、预防和/或改善黄斑水肿的药物是与本文所述的试剂盒、装置和方法结合使用，并被递送至眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中，药物是地纽福索四钠(denufosol tetrasodium)、地塞米松、艾卡拉肽(ecallantide)、培加尼布钠、兰尼单抗或曲安西龙。另外，如上所述使用本文所公开的微针装置和方法递送至眼部组织的治疗、预防和/或改善黄斑水肿的药物可与上文或本文所列的一种或多种药剂或与本领域中已知的其他药剂组合。

[0154] 在一些实施方案中，治疗、预防和/或改善眼高血压的药物是与本文所述的试剂盒、装置和方法结合使用，并被递送至眼的脉络膜上腔。在另一实施方案中，该药物是2-MeS-βγ-CC12-ATP、乙酰二唑(Aceta Diazol)、乙酰唑胺(acetazolamide)、Aristomol、Arteoptic、AZD4017、Betalmic、盐酸倍他洛尔(betaxolol hydrochloride)、Betimol、Betoptic S、Brimodin、Brimonal、溴莫尼定(brimonidine)、酒石酸溴莫尼定、Brinidin、Calte、盐酸卡替洛尔(carteolol hydrochloride)、Cosopt、CS088、DE092、DE104、DE111、多佐胺(dorzolamide)、盐酸多佐胺、盐酸多佐胺和马来酸噻吗洛尔(Timolol maleate)、Droptimol、Fortinol、Glaumol、Hypadil、Ismotic、乌诺前列酮异丙酯(isopropyl

unoprostone)、异山梨醇、Latalux、拉坦前列素(latanoprost)、拉坦前列素和马来酸噻吗洛尔、盐酸左布诺洛尔(levobunolol hydrochloride)、Lotensin、Mannigen、甘露醇、美替洛尔(metipranolol)、米非司酮(mifepristone)、Mikelan、米尼姆美替洛尔(Minims Metipranolol)、Mirol、尼普地洛(nipradilol)、Nor Tenz、Ocupress、奥美沙坦(olmesartan)、Ophtalol、硝酸毛果芸香碱(pilocarpine nitrate)、Piobaj、Rescula、RU486、Rysmon TG、SAD448、Saflutan、Shemol、Taflotan、他氟前列素(tafluprost)、他氟前列素和噻吗洛尔、Thiaboot、Timocomod、噻吗洛尔、噻吗洛尔阿特维斯(Timolol Actavis)、噻吗洛尔半水合物、马来酸噻吗洛尔、Travast、曲伏前列素(travoprost)、Unilat、Xalacom、Xalatan或Zomilol。另外,如上所列使用本文所公开的微针装置和方法递送至眼部组织的治疗、预防和/或改善眼高血压的药物可与上文或本文所列的一种或多种药剂或与本领域中已知的其他药剂组合。

[0155] 在一些实施方案中,抑制血管发生的药物是与本文所述的试剂盒、装置和方法结合使用,并被递送至眼的脉络膜上腔。在一些实施方案中,血管发生抑制剂是血小板源生长因子(PDGF)家族成员的拮抗剂,例如,抑制、减少或调节PDGF受体(PDGFR)的信号传导和/或活性的药物。例如,在一个实施方案中,递送至脉络膜上腔用于治疗脉络膜疾病的PDGF拮抗剂是抗PDGF适体、抗PDGF抗体或其片段、抗PDGFR抗体或其片段、或小分子拮抗剂。在一个实施方案中,PDGF拮抗剂是PDGFR-α或PDGFR-β的拮抗剂。在一个实施方案中,该PDGF拮抗剂是抗PDGF-β适体E10030、舒尼替尼、阿西替尼、索拉菲尼、伊马替尼、甲磺酸伊马替尼、尼达尼布、盐酸帕唑帕尼、帕纳替尼、MK-2461、多韦替尼、帕唑帕尼、喹诺兰尼(crenolanib)、PP-121、替拉替尼、伊马替尼、KRN 633、CP 673451、TSU-68、Ki8751、阿木瓦替尼(amuvatinib)、替沃扎尼(tivozanib)、马赛替尼、二磷酸莫替沙尼、、多韦替尼二乳酸、利尼伐尼(linifanib)(ABT-869)。

[0156] 在某些实施方案中,可通过本文所述的系统和装置将一种或多种药物递送至眼部组织和/或脉络膜上腔中。使用本文所述的微针装置将一种或多种药物递送至脉络膜上腔可通过使用一个或多个微针来完成。另外,可使用本文所述的微针装置将一种或多种药物的组合递送至脉络膜上腔,与通过玻璃体内(IVT)给予(例如,玻璃体内注射、玻璃体内植入体或滴眼剂)递送一种或多种药物组合。IVT给予方法为本领域所熟知。可通过IVT给予的药物的例子包括但不限于:可经由IVT给予的药物的例子包括但不限于:A0003、A0006、Acedolone、AdPEDF、阿柏西普、AG13958、aganirsen、AGN208397、AKB9778、AL78898A、淀粉样蛋白P、血管生成抑制剂基因治疗、ARC1905、Aurocort、贝伐西尼钠、溴莫尼定、溴莫尼定、酒石酸溴莫尼定、溴芬酸钠、Candy5、CERE140、Ciganclor、CLT001、CLT003、CLT004、CLT005、补体成分5适体(聚乙二醇化)、补体因子D抗体、Cortiject、c-raf 2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、环孢霉素、曲安西龙、DE109、地纽福索四钠、地塞米松、磷酸地塞米松、地司特泰、DNA损伤诱导转录因子4寡核苷酸、E10030、艾卡拉肽、EG3306、Eos013、ESBA1008、ESBA105、艾力亚、FCFD4514S、醋酸氟轻松、fms相关性酪氨酸激酶1寡核苷酸、福米韦生钠、康普瑞汀氨丁三醇、FOV2301、FOV2501、更昔洛韦、更昔洛韦钠、GS101、GS156、透明质酸酶、IBI20089、iCo007、Iluvien、INS37217、Isonep、JSM6427、Kalbitor、KH902、乐地单抗(lerdelimumab)、LFG316、Lucentis、M200、Macugen、Makyueido、微纤溶酶、MKO140、MPO112、NCX434、神经营养因子4基因、OC10X、奥科瑞纤溶酶、ORA102、傲迪适、P144、P17、Palomid 529、盐酸帕唑帕尼、

哌加他尼钠、血浆激肽释放酶抑制剂、血小板源生长因子β多肽适体(聚乙二醇化)、POT4、PRM167、PRS055、QPI1007、兰尼单抗、白藜芦醇、Retilone、视网膜色素上皮特异性蛋白65kDa基因、Retisert、杆细胞源视锥细胞活性因子、RPE65基因疗法、RPGR基因疗法、RTP801、Sd-rxRNA、丝氨酸肽酶抑制剂进化枝F成员1基因、Sirna027、西罗莫司、索耐珠单抗、SRT501、STP601、TG100948、Trabio、曲安西龙、曲安奈德、Trivaris、肿瘤坏死因子抗体、VEGF/rGel-Op、维替泊芬、维速达尔、Vitrase、Vitrasert、Vitravene、Vitreals、伏洛昔单抗、Votrient、XG102、Xibrom、XV615和Zybrestat。因此,本发明的方法包括通过IVT给予一种或多种上文列出的药物,其与使用本文所述的微针装置给予至脉络膜上腔中的本文所公开的一种或多种药物组合。

[0157] 在一些实施方案中,药物经配置用于通过本文所述的试剂盒、微针装置和方法来储存和递送。“药物配制物”是药物的配制物,其通常包括一种或多种本领域已知的医药上可接受的赋形剂材料。术语“赋形剂”是指配制物的任何非活性成分,其旨在促进药物的处理、稳定性、分散性、润湿性、释放动力学和/或注射。在一个实施方案中,赋形剂可包括水或盐水或由其组成。

[0158] 在一些实施方案中,流体药物配制物包括微粒或纳米颗粒,其各自可包括至少一种药物。合意地,微粒或纳米颗粒提供药物至眼部组织中的受控释放。如本文所用术语“微粒”涵盖微球、微胶囊、微粒和珠粒,其具有1至100μm、最优选地1之25μm的数均直径。术语“纳米颗粒”是数均直径为1至1000nm的颗粒。微粒的形状可为或可不为球形。“微胶囊”定义为微粒,其具有围绕另一材料的核心的外壳。核心可为液体、凝胶、固体、气体或其组合。在一种情况下,微胶囊可为具有围绕气体核心的外壳的“微泡”,其中药物布置于外壳表面上、外壳本身中或核心中。如本领域已知,微泡可对声音震动有反应,用于诊断和/或可用于使微泡破裂,以在所选眼部组织位点处释放其有效负载或释放至该位点中。“微球”可为实心球,可为多孔的,并在基质材料或壳中包括通过孔或空隙形成的海绵样或蜂巢结构,或可在基质材料或壳中包括多个离散空隙。微粒或纳米颗粒可进一步包括基质材料。壳或基质材料可为聚合物、氨基酸、糖或微胶囊化技术中已知的其他材料。

[0159] 含有药物的微粒或纳米颗粒可悬浮于水性或非水性液体媒剂中。液体媒剂可为医药上可接受的水性溶液,并且任选地可进一步包括表面活性剂。药物的微粒或纳米颗粒本身可以包括赋形剂材料,例如聚合物、多糖、表面活性剂等,其在本领域已知用于控制来自颗粒的药物释放动力学。

[0160] 在一个实施方案中,流体药物配制物进一步包括可有效降低巩膜中胶原蛋白或GAG纤维的药剂,其可增强药物向眼部组织内的渗透/释放。这种药剂可为例如酶,如透明质酸酶、胶原蛋白酶或其组合。在这种方法的变化形式中,在与药物输注分开(之前或之后)的步骤中将酶给予至眼部组织。在同一位点给予酶和药物。

[0161] 在另一个实施方案中,该药物配制物为给予时经历相变的药物配制物。例如,液体药物配制物可通过中空微针注射至脉络膜上腔中,其中该配制物随后胶凝,并且药物从凝胶中向外扩散以用于受控释放。

[0162] 虽然本文中的实施方案和方法描述了将药剂递送至目标组织,但是本文所述的实施方案可经配置以有利于活检程序和/或从目标位置移除物质。

[0163] 虽然上文已描述实施方案用于眼部组织,但是在一些情况下,本文所述的实施方

案和方法可用于任何其他适宜的身体组织。例如，在一些情况下，可调节长度的针的使用可有益于在药物输注和/或静脉抽血期间与标准静脉切开技术结合。因此，虽然上文明确描述实施方案和方法用于眼部组织，但应理解，实施方案和方法仅以实施例方式来呈现，而无限制性。

[0164] 虽然已将各个实施方案描述为具有特定特征和/或组分的组合，但如果合适，其他实施方案可能具有来自任何实施方案的任何特征和/或组分的组合。例如，在一些实施方案中，针组合件3200可包括具有类似于外壳4210(具有开口4232)的开口的外壳。

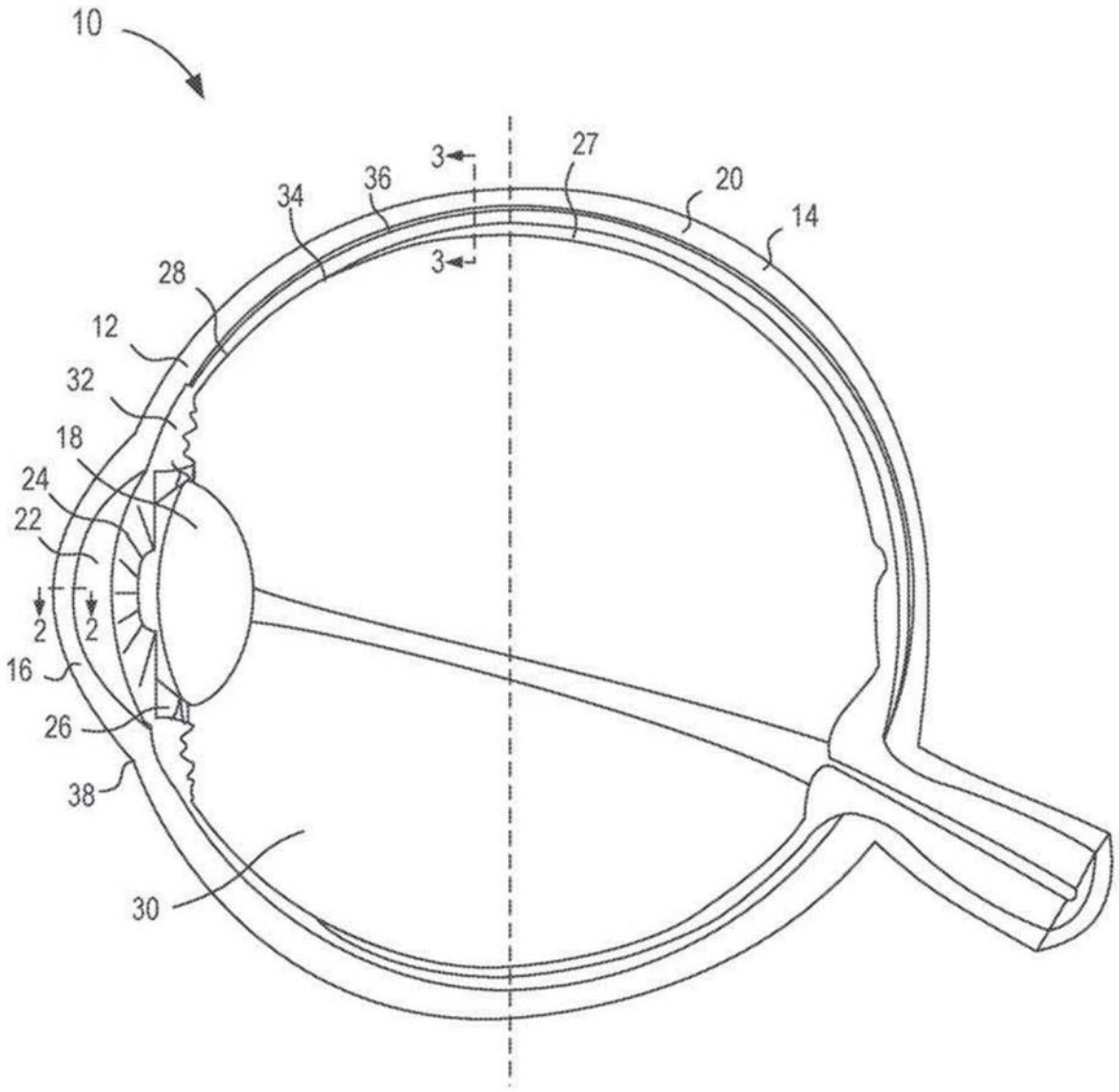


图1

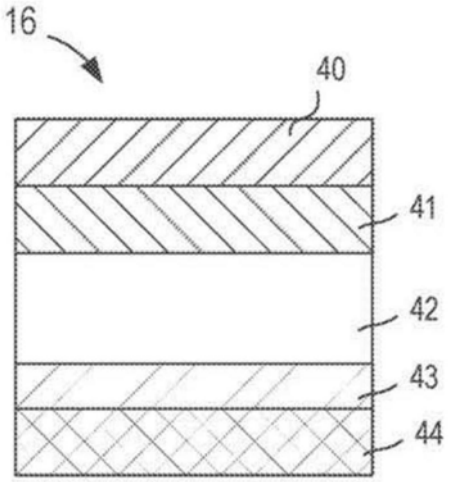


图2

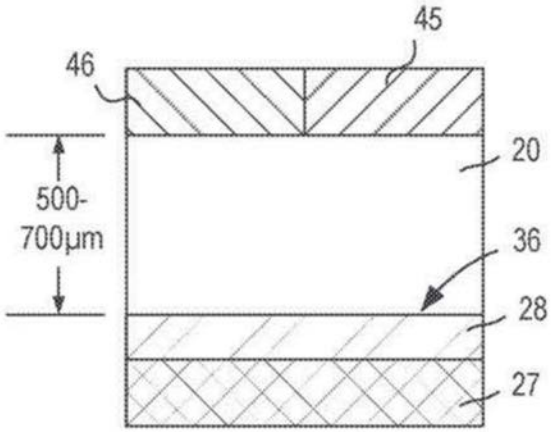


图3

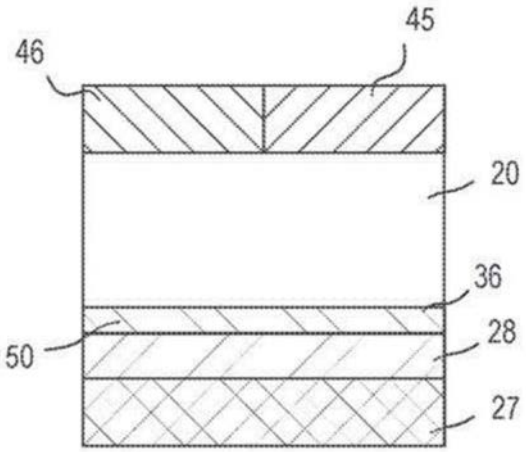


图4

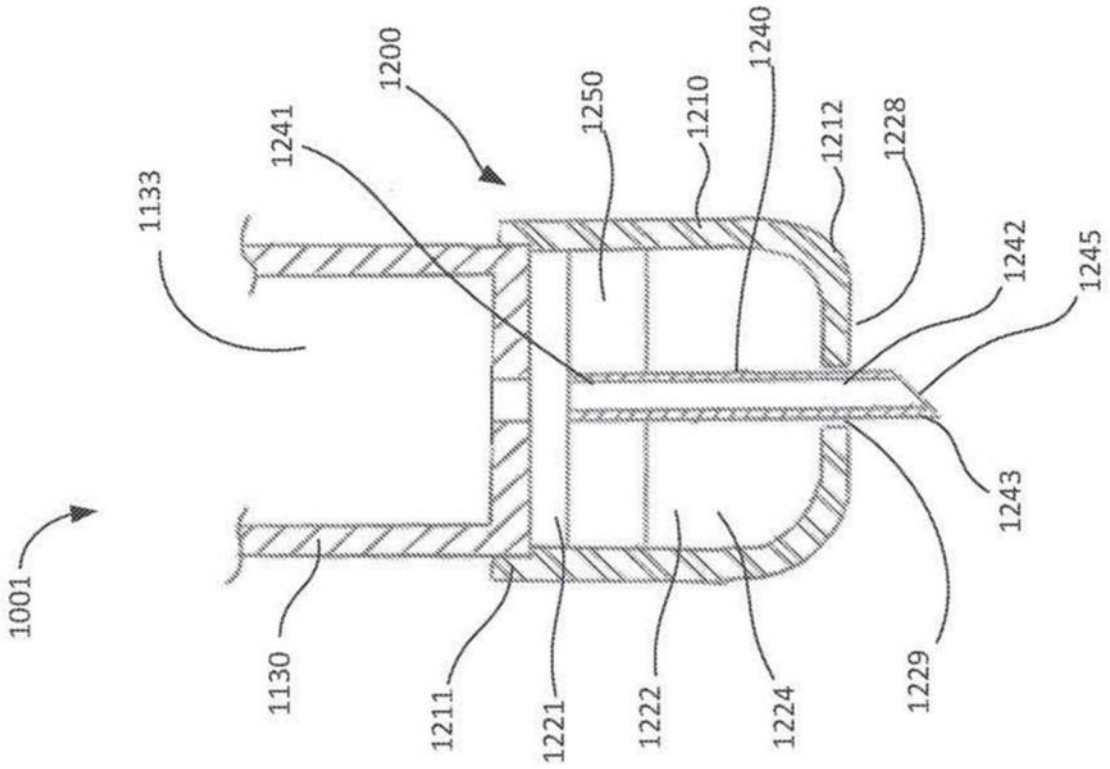

1200
1241
1250
1210
1240
1212
1228
1133
1242
1245
1243
1001
1130
1211
1221
1222
1224
1229

图5

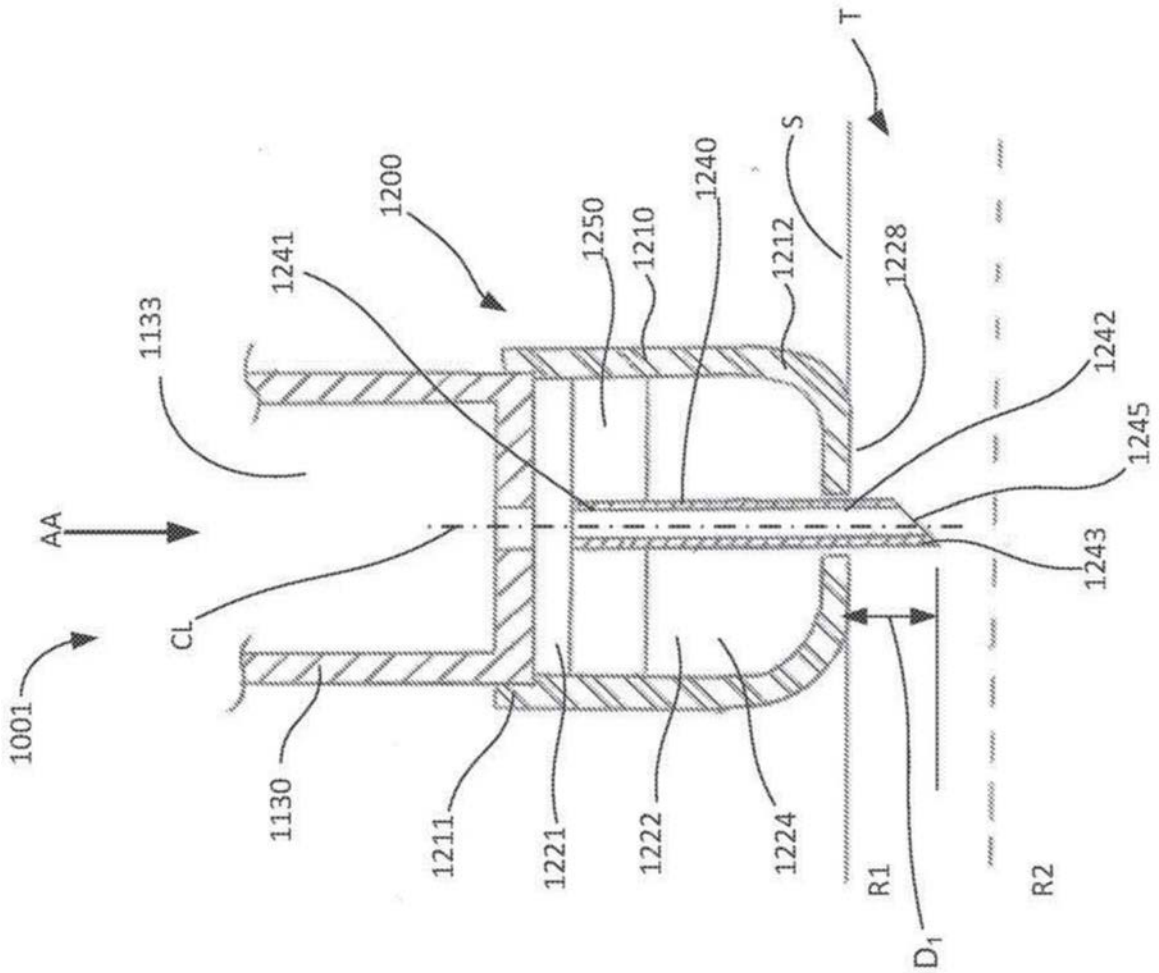

T
S
1200
1250
1210
1240
1212
1228
1241
1133
1242
1245
AA
CL
1243
1001
1130
1211
1221
1222
1224
R1
R2
D1

图6

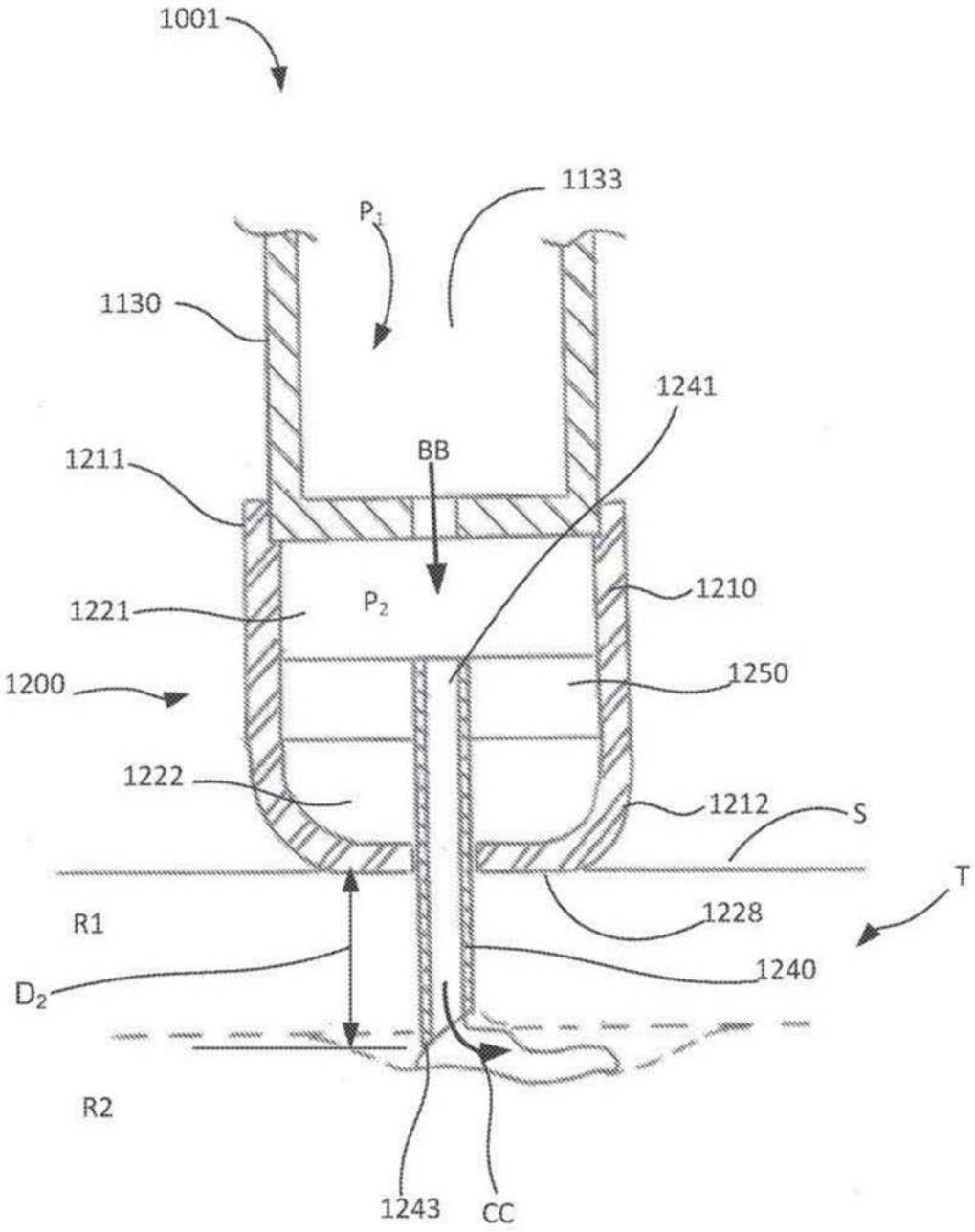

1001
1133
P1
1130
1241
1211
BB
1210
P2
1221
1250
1200
1222
1212
S
T
1228
R1
1240
D2
R2
1243
CC

图7

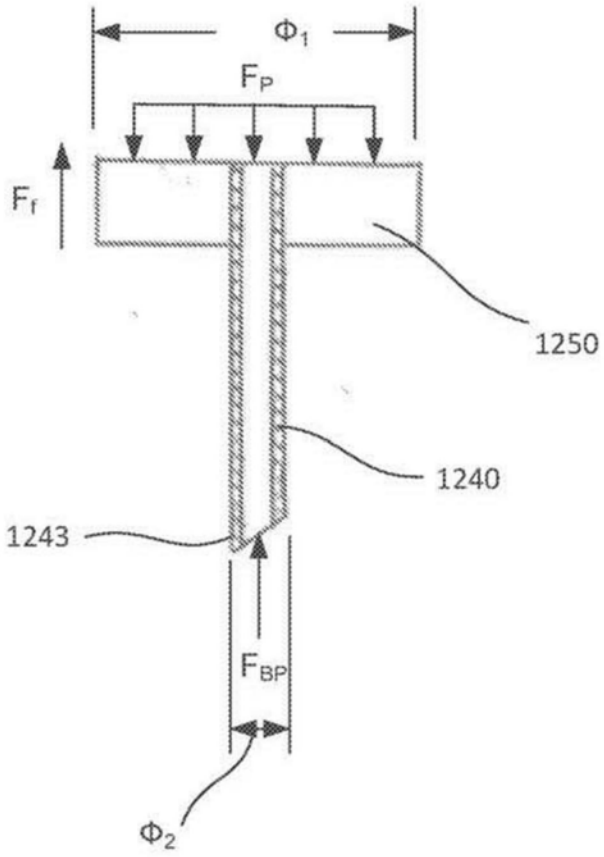


图8

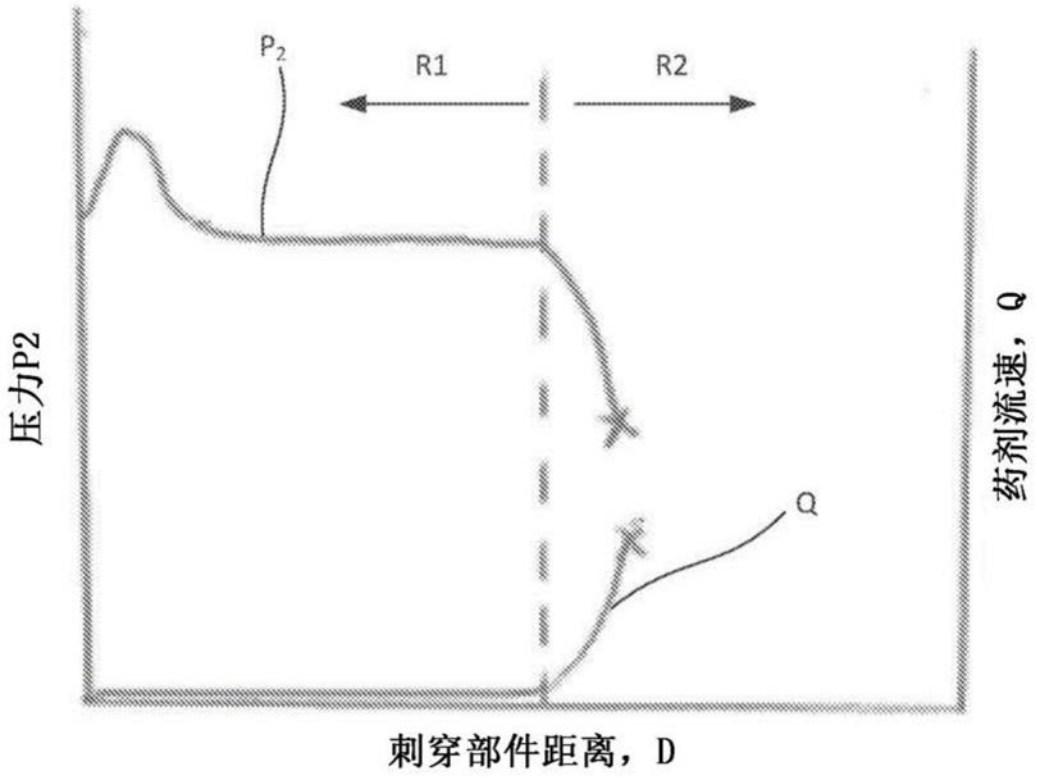


图9

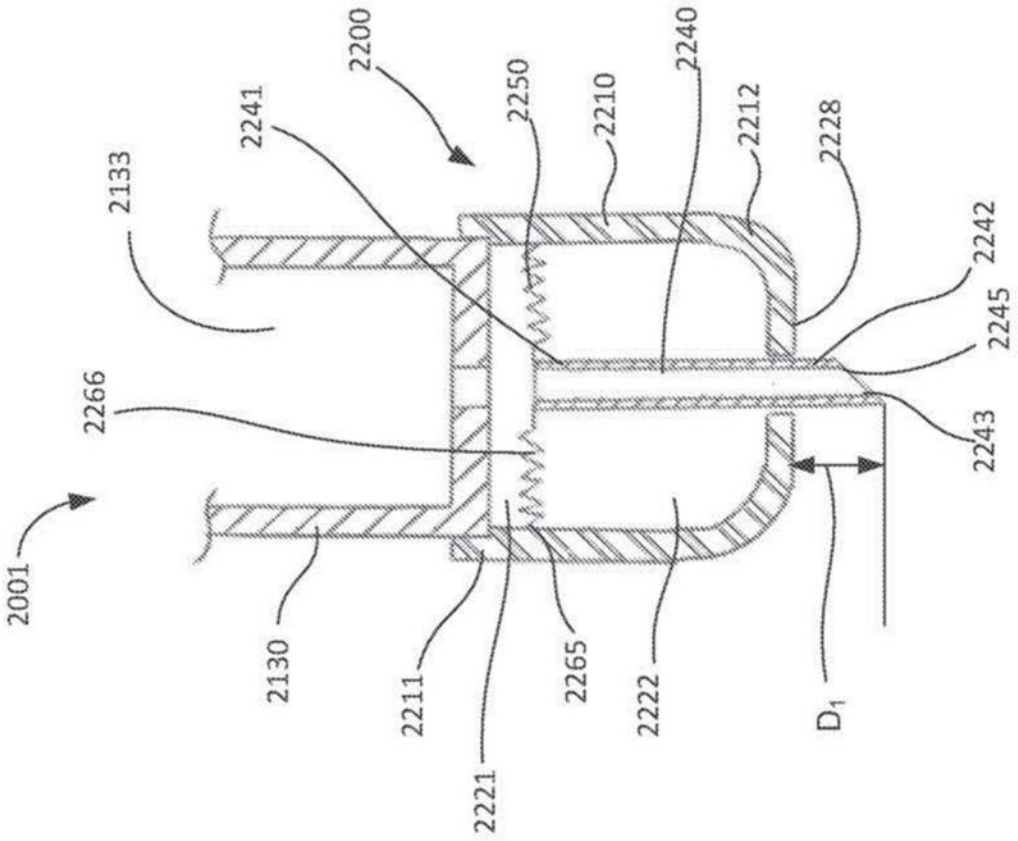

2200
2241
2250
2210
2240
2212
2228
2133
2242
2245
2266
2243
2001
2130
2211
2265
2222
D_1
2221

图10

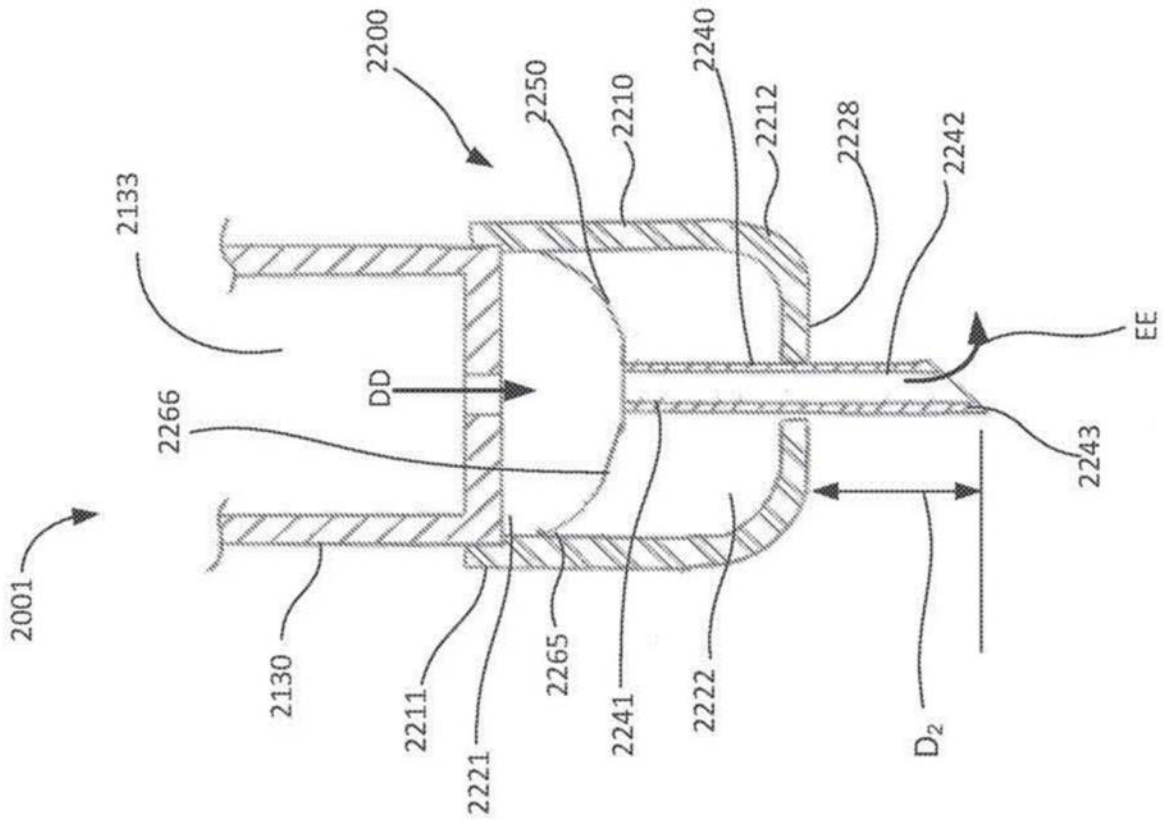

2200
2250
2210
2240
2212
2228
2242
2133
EE
DD
2266
2243
2001
2130
2211
2221
2265
2241
2222
D_2

图11

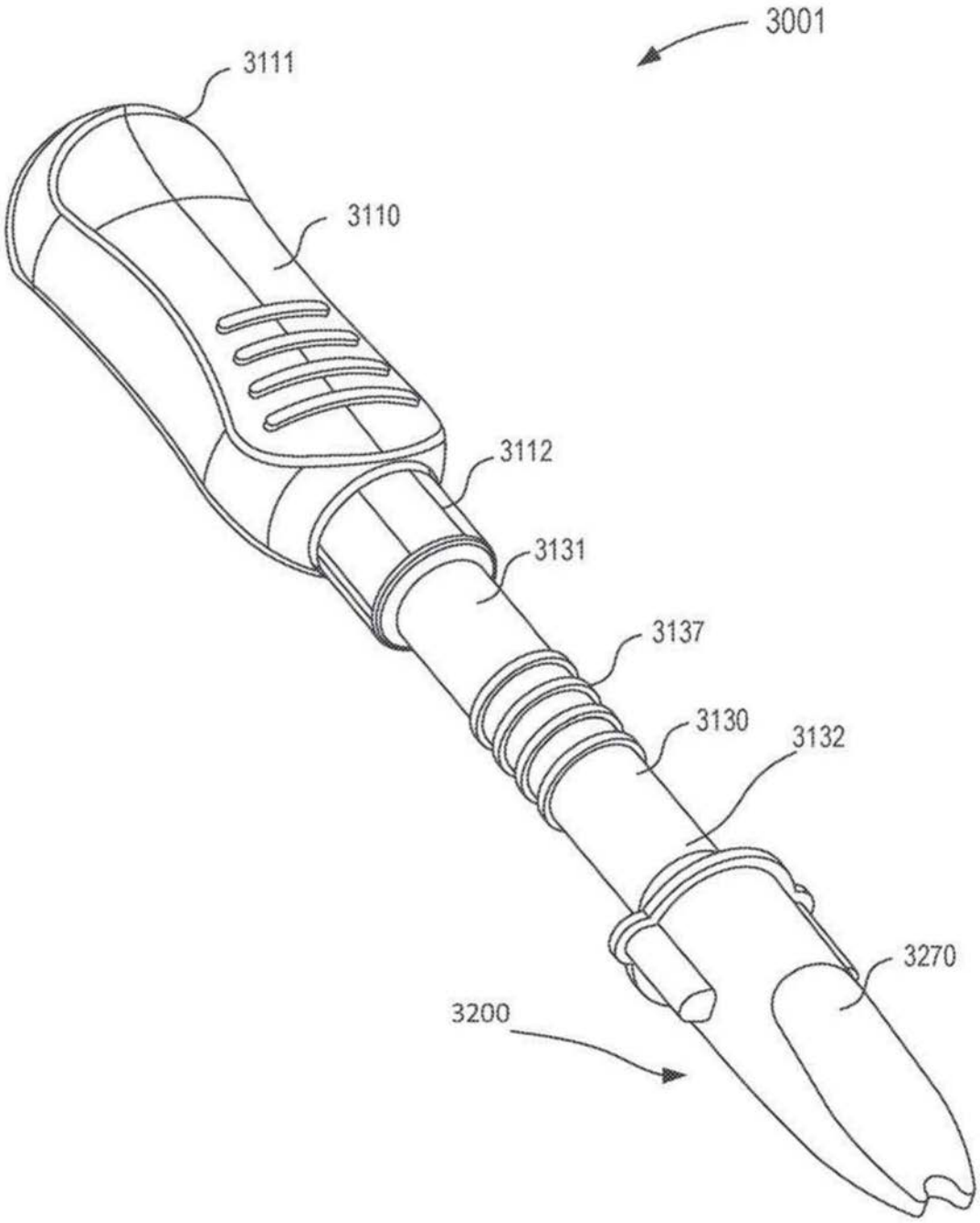


图12

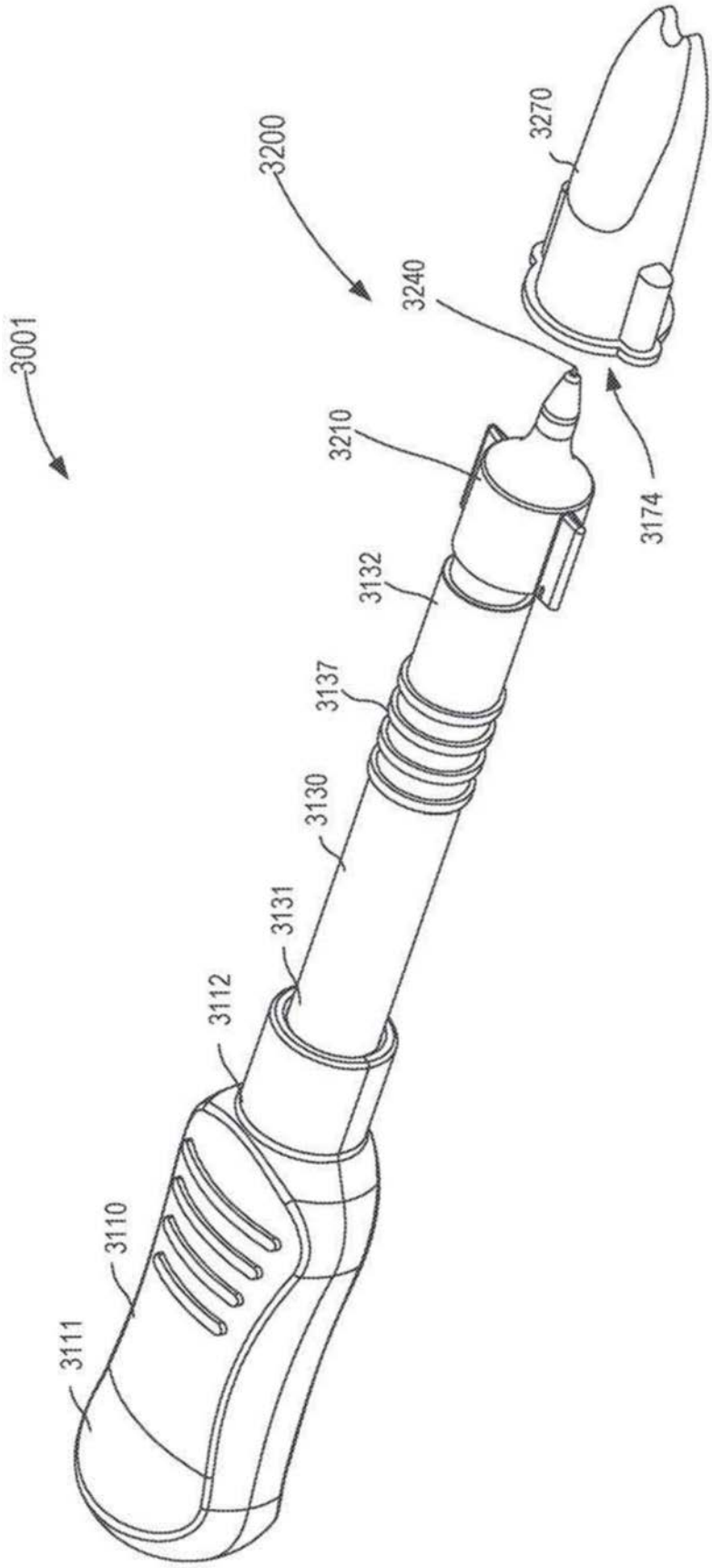

3001
3200
3270
3240
3210
3174
3132
3137
3130
3131
3112
3110
3111

图13

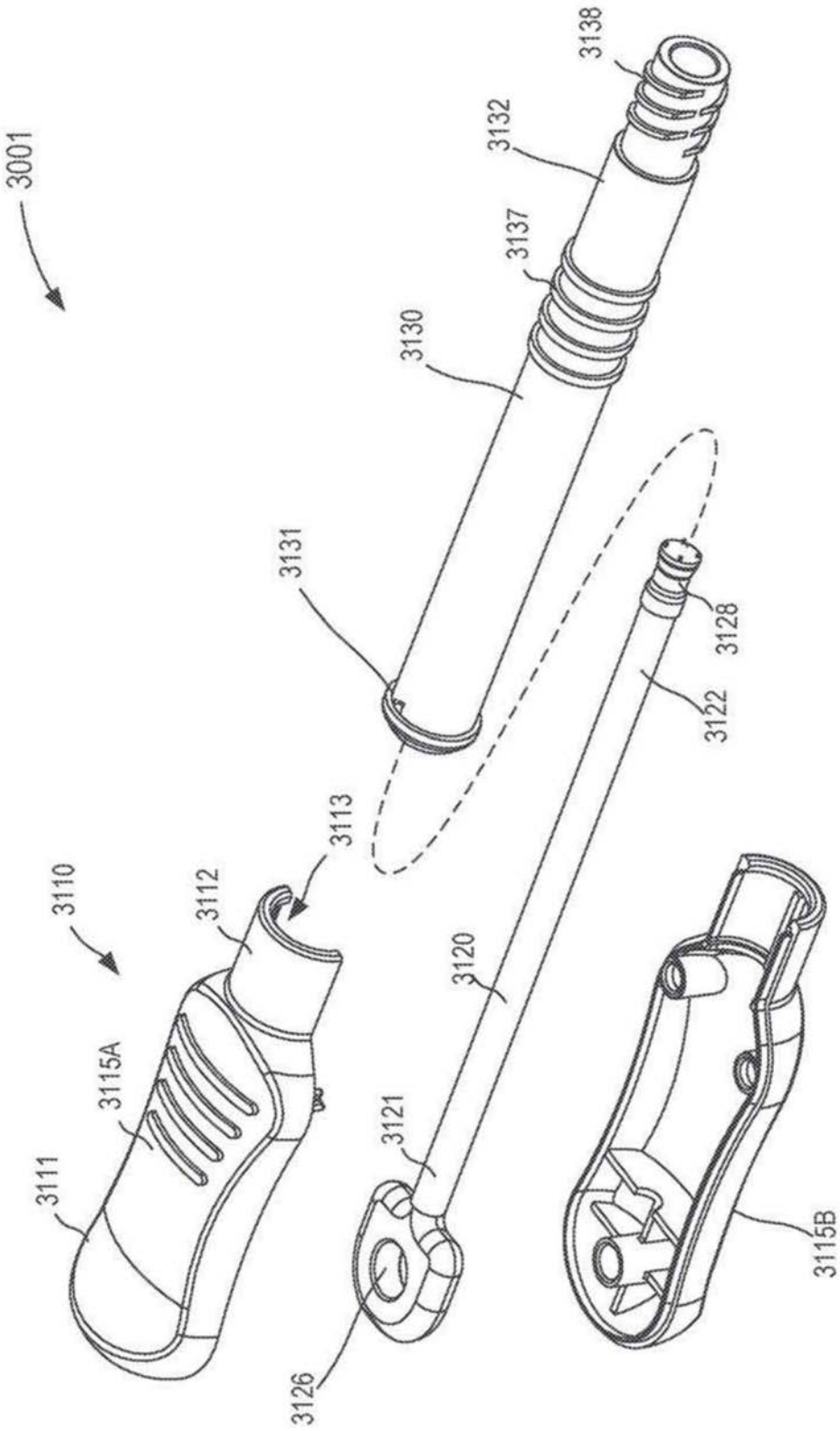

3001
3138
3132
3137
3130
3131
3128
3122
3113
3110
3112
3120
3115A
3121
3111
3115B
3126

图14

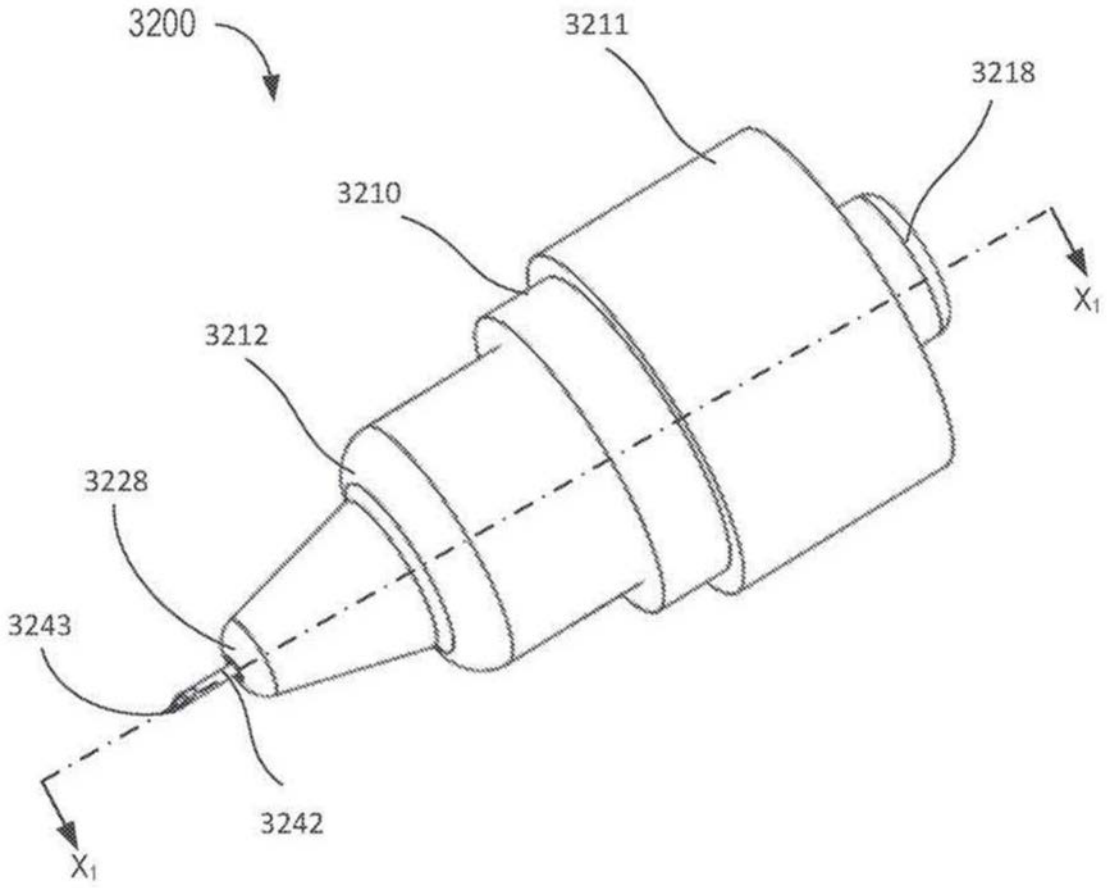

3200
3211
3218
3210
X1
3212
3228
3243
3242
X1

图15

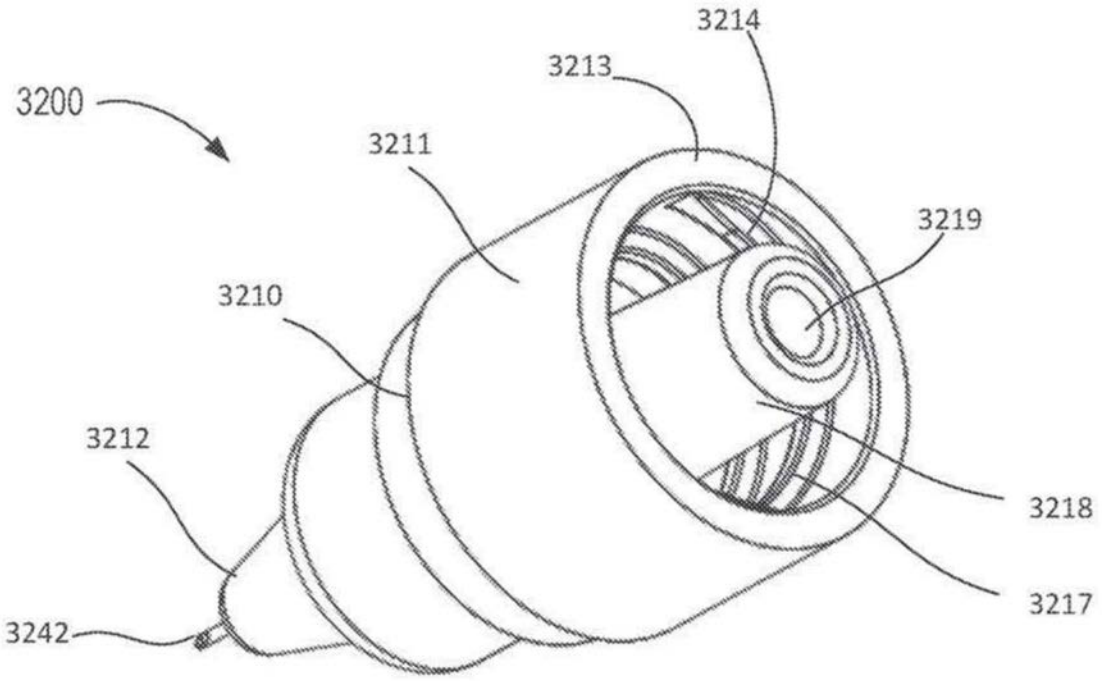

3214
3213
3200
3211
3219
3210
3212
3218
3217
3242

图16

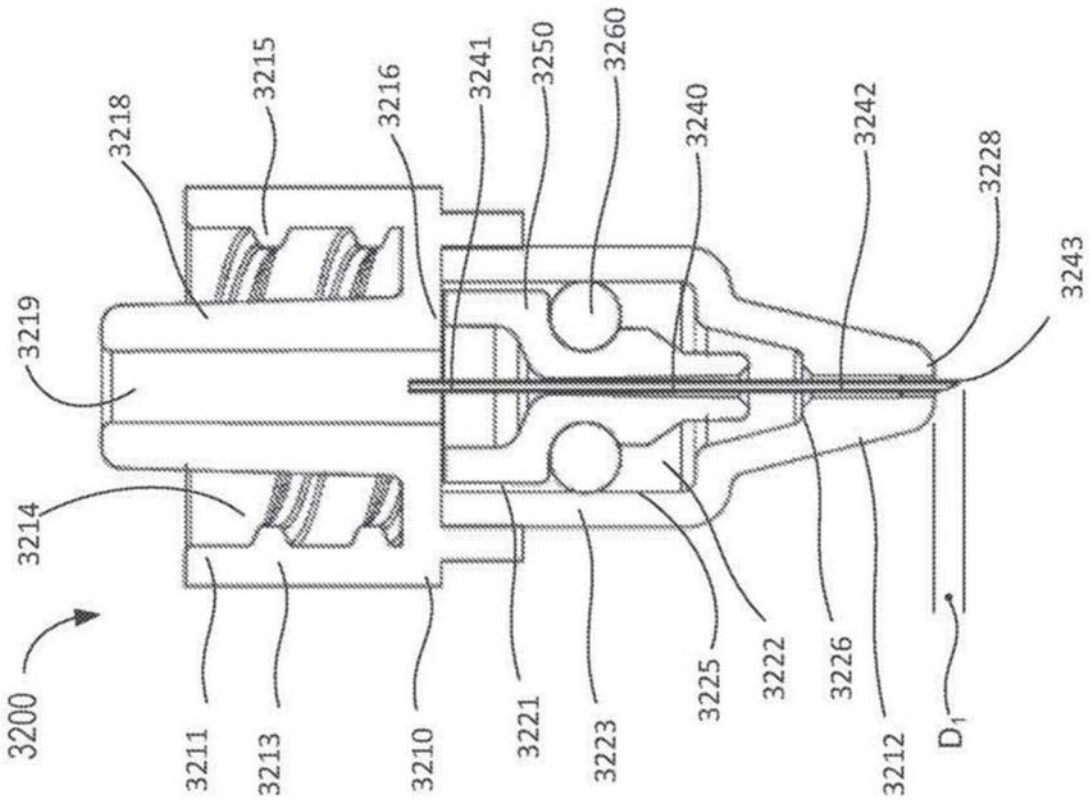

3200
3211
3213
3214
3219
3218
3215
3216
3210
3221
3223
3241
3250
3260
3225
3222
3240
3226
3242
3212
3228
3243
D1

图17

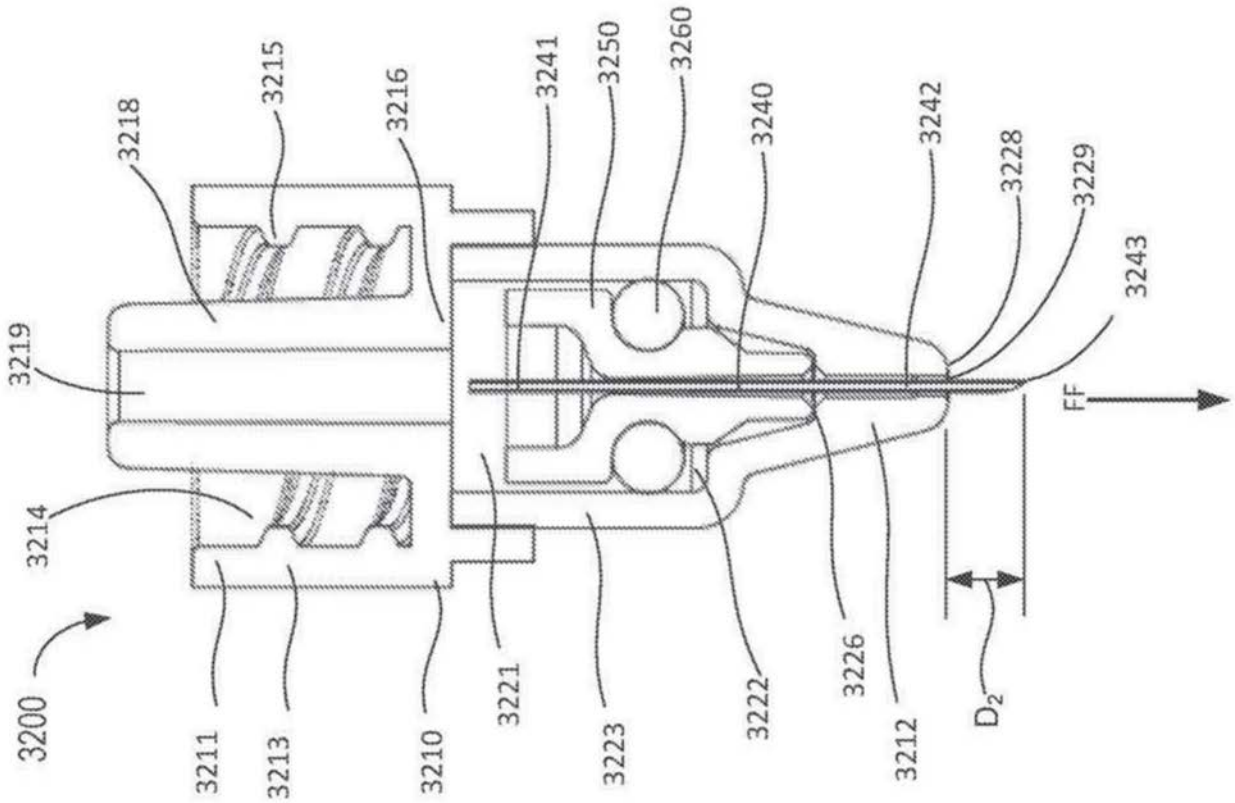

3218
3215
3216
3241
3250
3260
3240
3242
3228
3229
3243
3219
FF
3214
3200
3211
3213
3210
3221
3223
3222
3226
3212
D_2

图18

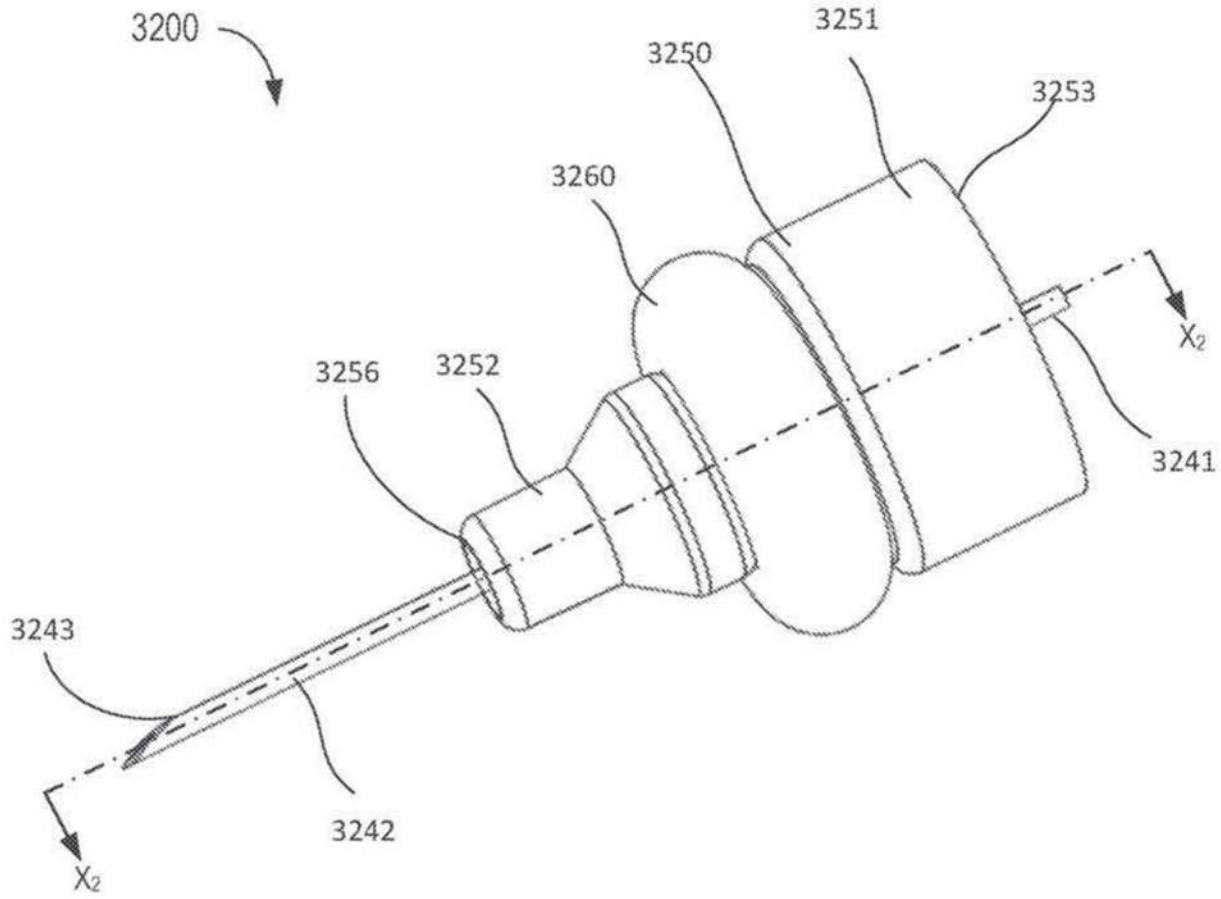


图19

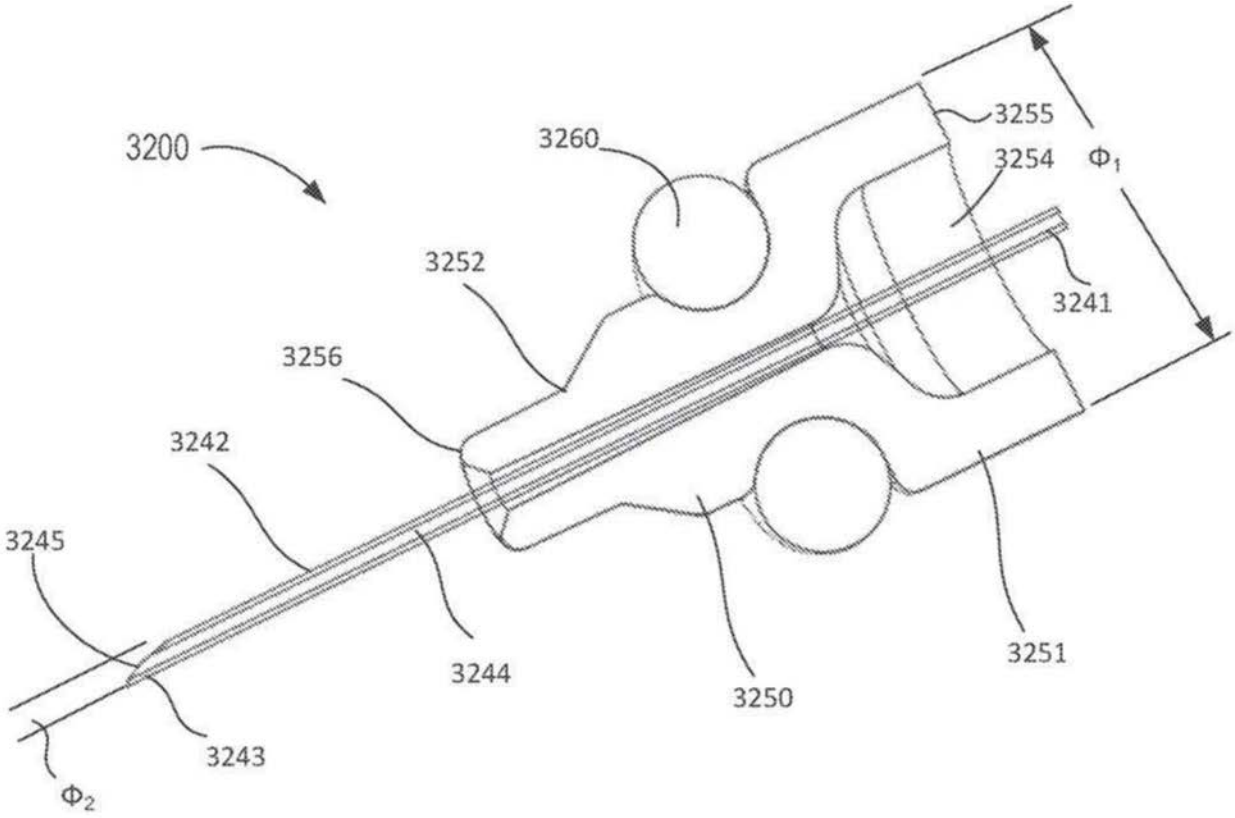

3200
3260
3255
3254
Φ1
3252
3241
3256
3242
3245
3244
3250
3251
3243
Φ2

图20

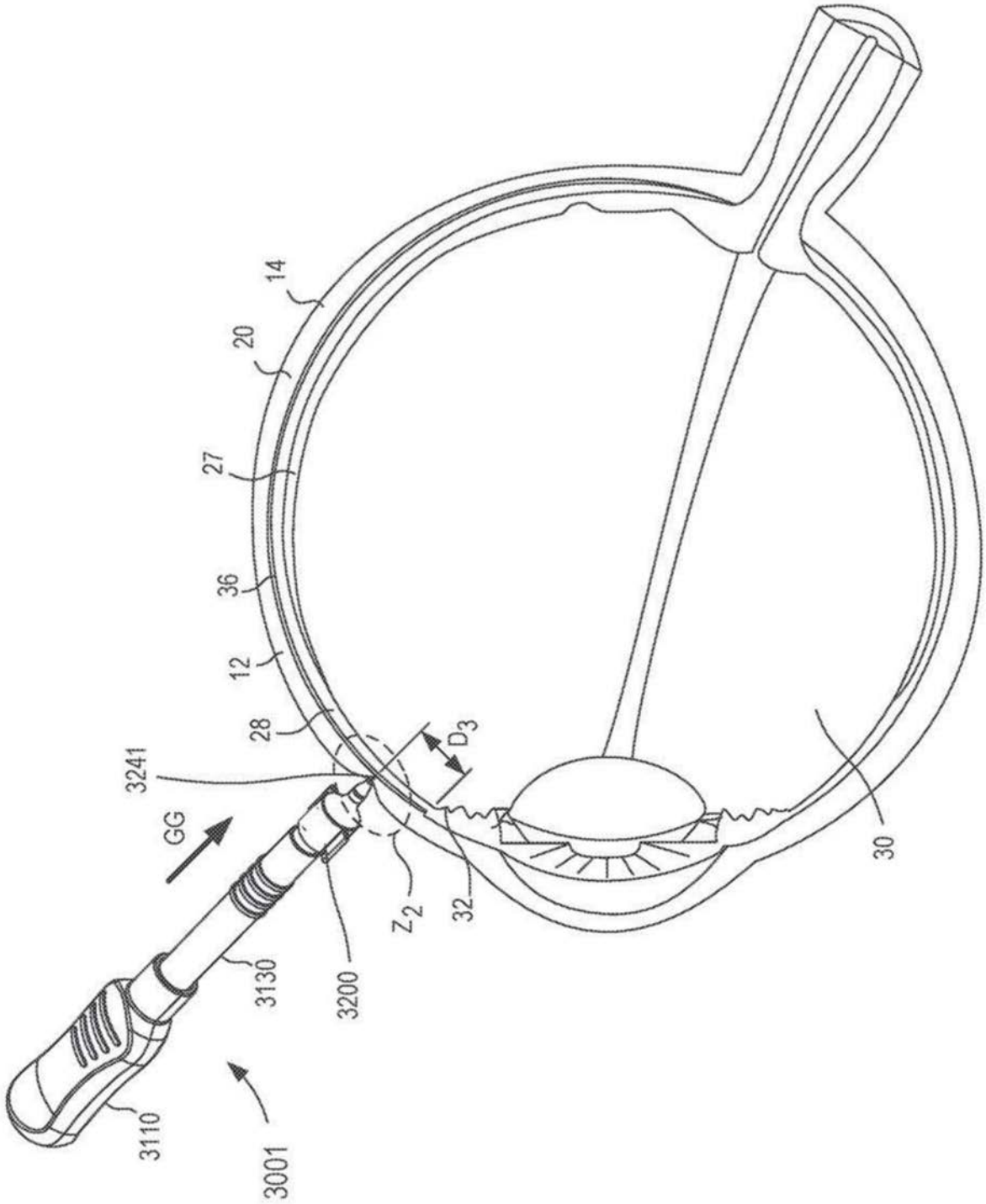


图21

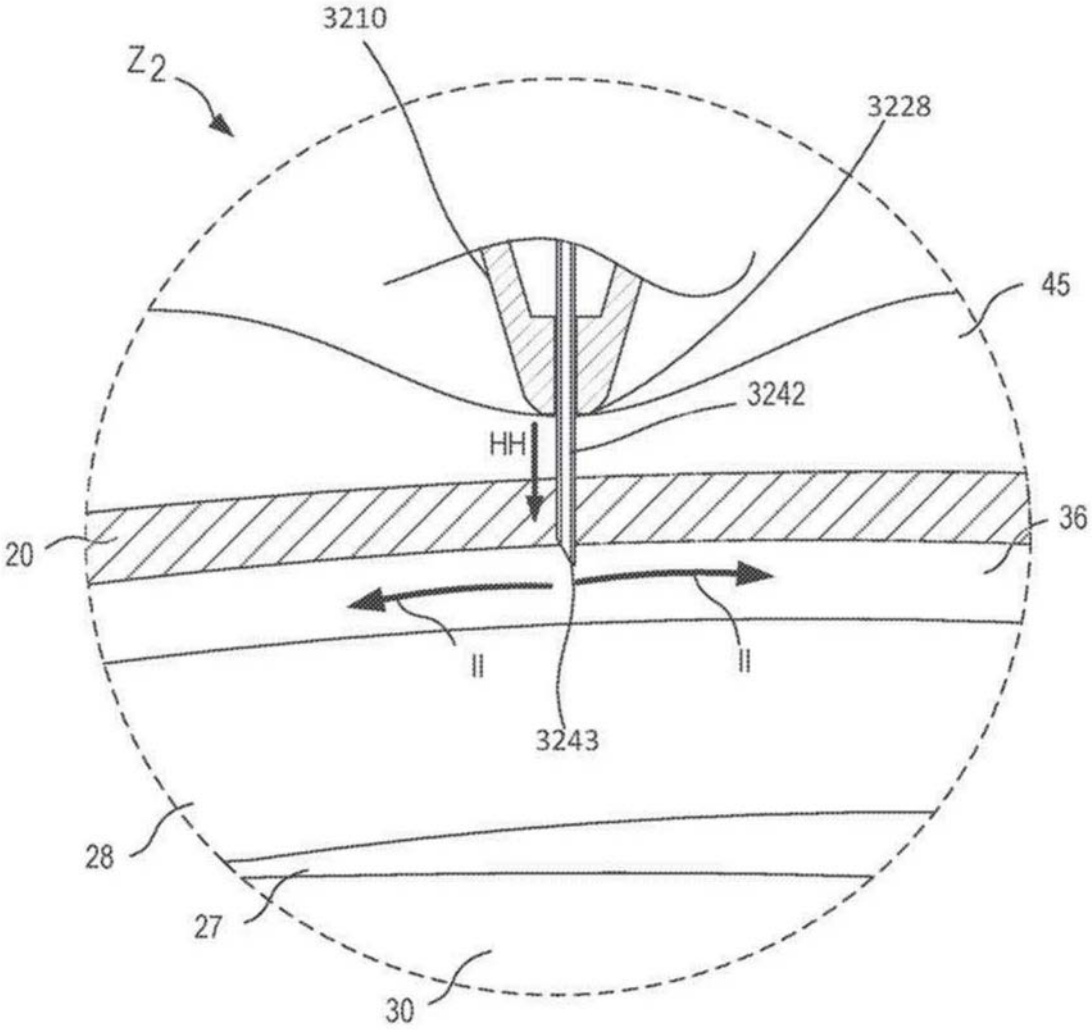


图22

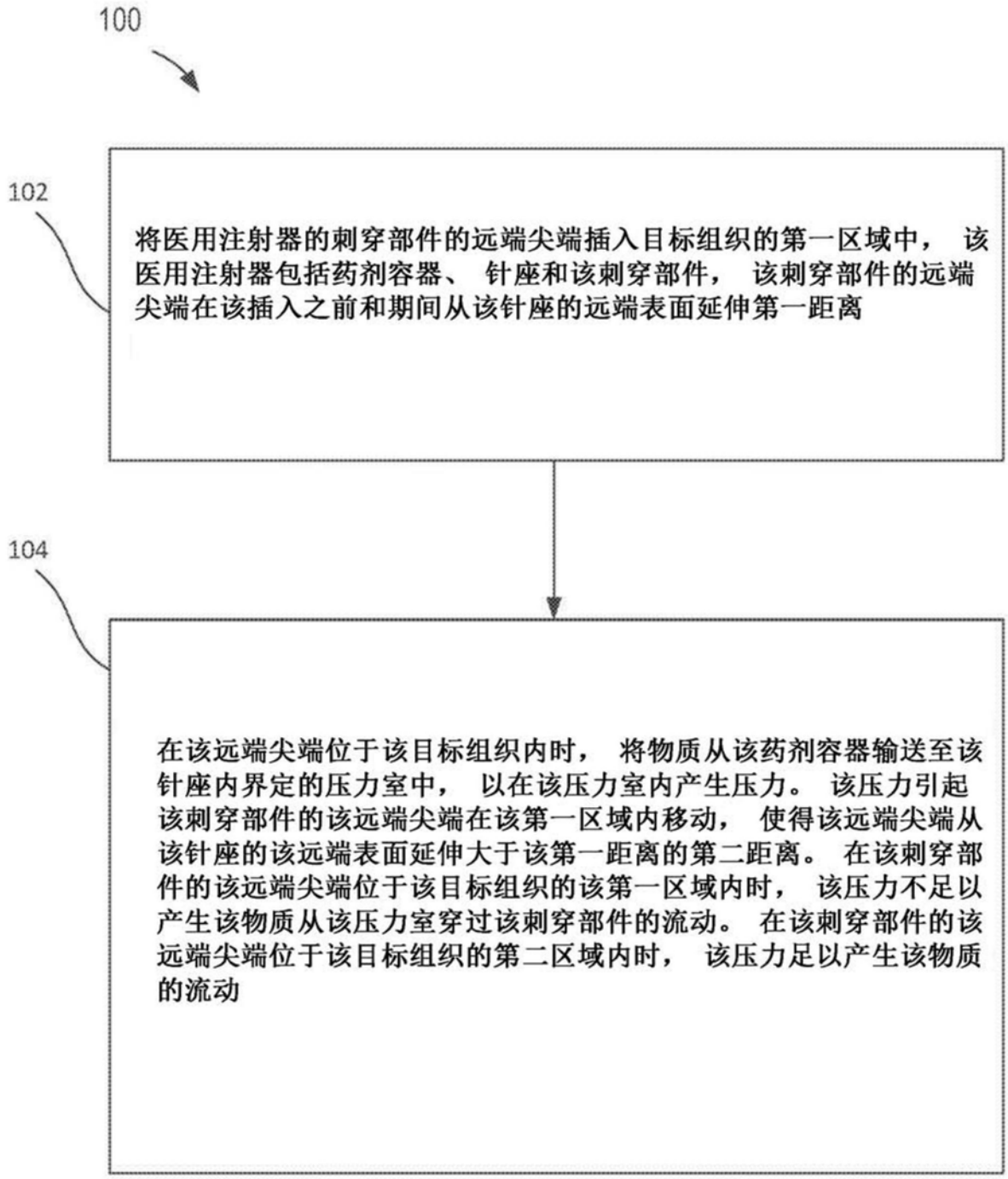

100
102
将医用注射器的刺穿部件的远端尖端插入目标组织的第一区域中， 该医用注射器包括药剂容器、 针座和该刺穿部件， 该刺穿部件的远端尖端在该插入之前和期间从该针座的远端表面延伸第一距离
104
在该远端尖端位于该目标组织内时， 将物质从该药剂容器输送至该针座内界定的压力室中， 以在该压力室内产生压力。 该压力引起该刺穿部件的该远端尖端在该第一区域内移动， 使得该远端尖端从该针座的该远端表面延伸大于该第一距离的第二距离。 在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的该第一区域内时， 该压力不足以产生该物质从该压力室穿过该刺穿部件的流动。 在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第二区域内时， 该压力足以产生该物质的流动

图23

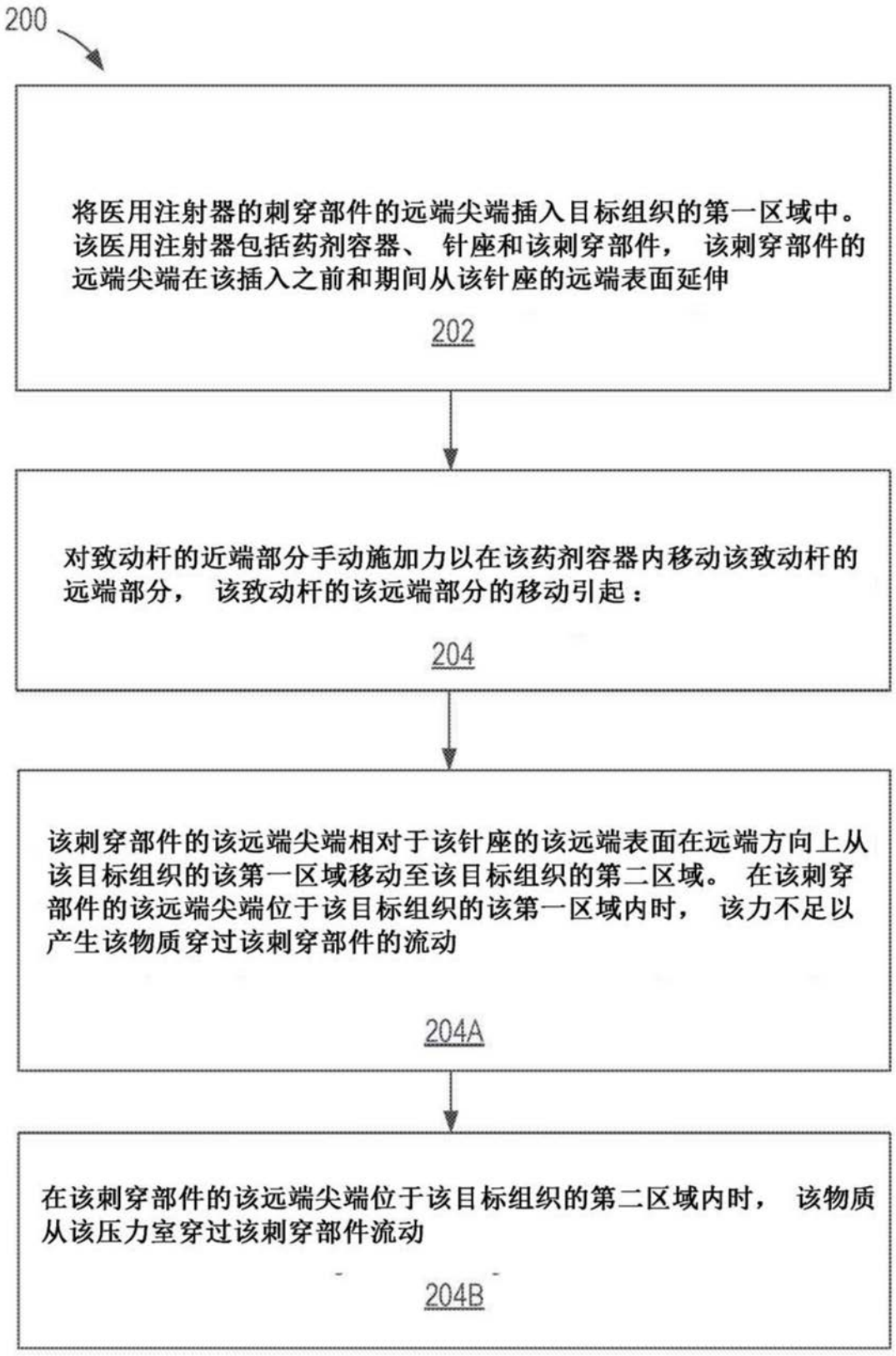

200
将医用注射器的刺穿部件的远端尖端插入目标组织的第一区域中。该医用注射器包括药剂容器、 针座和该刺穿部件， 该刺穿部件的远端尖端在该插入之前和期间从该针座的远端表面延伸
202
对致动杆的近端部分手动施加力以在该药剂容器内移动该致动杆的远端部分， 该致动杆的该远端部分的移动引起：
204
该刺穿部件的该远端尖端相对于该针座的该远端表面在远端方向上从该目标组织的该第一区域移动至该目标组织的第二区域。 在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的该第一区域内时， 该力不足以产生该物质穿过该刺穿部件的流动
204A
在该刺穿部件的该远端尖端位于该目标组织的第二区域内时， 该物质从该压力室穿过该刺穿部件流动
204B

图24

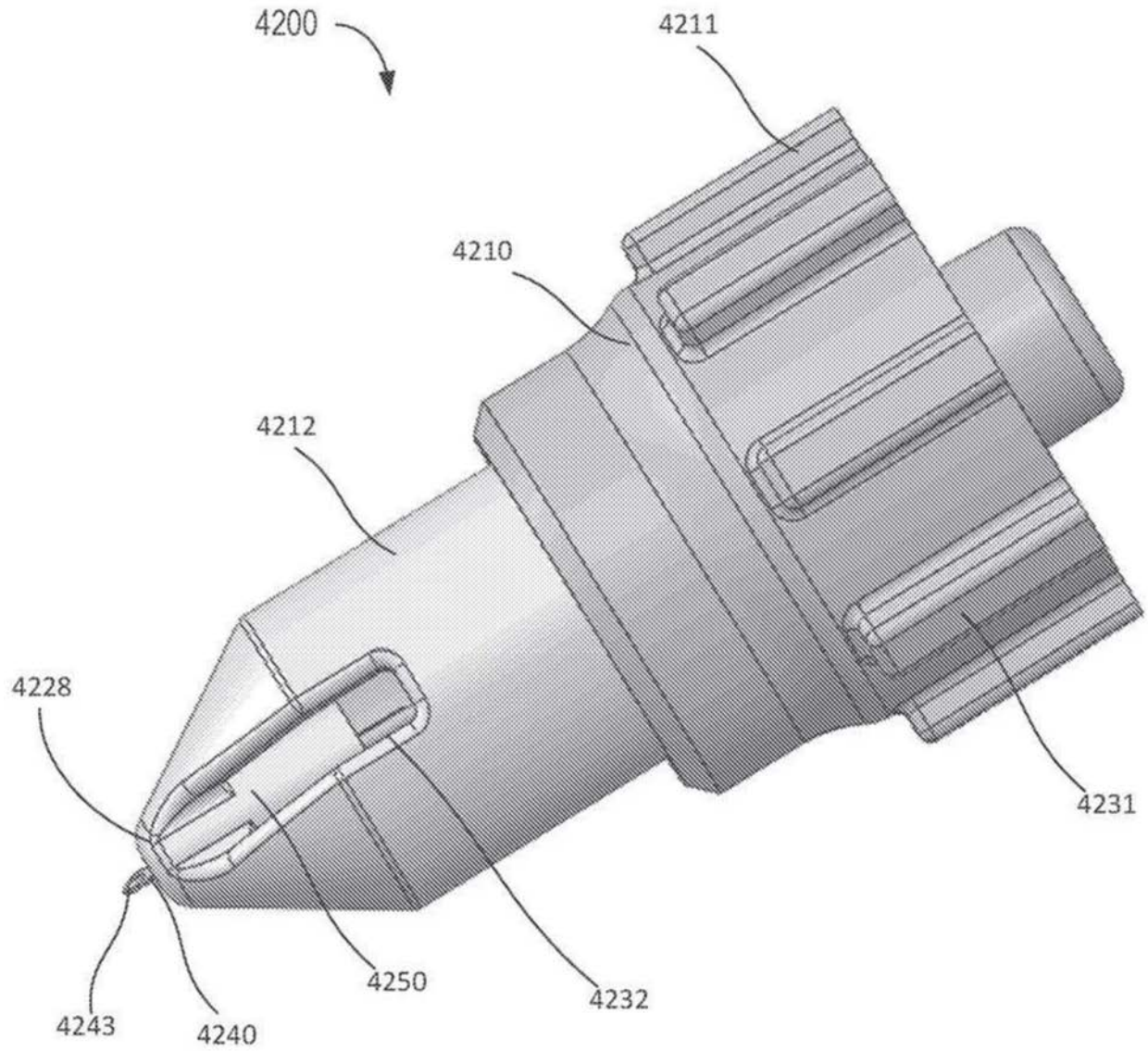


图25