



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105997339 B

(45)授权公告日 2018.09.04

(21)申请号 201610283712.8

C·R·谢尔波特恩

(22)申请日 2010.02.23

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(65)同一申请的已公布的文献号

利商标事务所 11038

申请公布号 CN 105997339 A

代理人 姜雪梅

(43)申请公布日 2016.10.12

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61F 9/00(2006.01)

61/154,693 2009.02.23 US

A61F 9/007(2006.01)

61/209,036 2009.03.02 US

A61K 9/00(2006.01)

61/209,630 2009.03.09 US

61/271,862 2009.07.27 US

61/252,057 2009.10.15 US

(62)分案原申请数据

201080013035.9 2010.02.23

(73)专利权人 马缇医疗股份有限公司

地址 美国得克萨斯州

(56)对比文件

US 2006020253 A1,2006.01.26,

US 2008181930 A1,2008.07.31,

US 6196993 B1,2001.03.06,

CN 101052435 A,2007.10.10,

CN 1451361 A,2003.10.29,

CN 2251369 Y,1997.04.09,

(72)发明人 A·R·拉帕基 V·鲁宾奇克

审查员 李姗姗

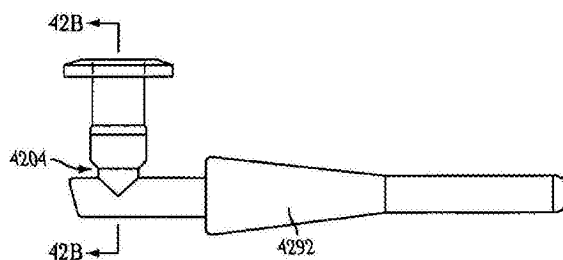
权利要求书3页 说明书37页 附图38页

(54)发明名称

泪腺植入物

(57)摘要

本发明公开了一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,植入体包括第一部分和第二部分,所述第一部分包括空腔和药物插入部,可抓持突起至少部分地从第一部分的近侧端部延伸且包括向内延伸的保持唇部,保持唇部悬设空腔以将药物插入部固定在第一部分的空腔内;植入体构造成使得当被植到在所述泪小管中时,在纵向近侧轴线与纵向远侧轴线之间存在成角度的交叉,以用于将植入体的至少一部分偏压到位于泪小管弯曲部处或者其更远端处的泪小管的至少一部分上;其中,植入体的第二部分的纵向长度具有小于第一部分的纵向长度的四倍的量值,以及第二部分的近侧端部包括保持元件,保持元件构造成当植入体被植入时偏压泪小管壶腹的至少一部分。



1. 一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:

植入体,所述植入体包括第一部分和第二部分,所述植入体从所述第一部分的近侧端部延伸到所述第二部分的远侧端部;

所述第一部分的所述近侧端部限定纵向近侧轴线,并且所述第二部分的所述远侧端部限定纵向远侧轴线;

所述第一部分包括空腔和药物插入物,所述空腔从所述第一部分的近侧端部向内延伸,所述药物插入物布置在所述第一部分的所述空腔中,从而向眼睛提供持续药物释放或者其它治疗药剂释放,

可抓持突起,所述可抓持突起至少部分地从所述第一部分的所述近侧端部延伸,所述可抓持突起包括向内延伸的保持唇部,所述向内延伸的保持唇部悬设所述空腔以将所述药物插入物固定在所述第一部分的空腔内;

植入体构造成使得当被植到在所述泪小管中时,在所述纵向近侧轴线与所述纵向远侧轴线之间存在成角度的交叉,以用于将所述植入体的至少一部分偏压到位于泪小管弯曲部处或者所述泪小管弯曲部的更远端处的所述泪小管的至少一部分上;

其中,所述植入体的第二部分的纵向长度具有小于所述植入体的第一部分的纵向长度的四倍的量值,以及

其中所述第二部分的近侧端部包括保持元件,所述保持元件构造成当植入体被植入时偏压到泪小管壶腹的一部分上。

2. 一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:

植入体,所述植入体包括第一部分和第二部分,所述植入体从所述第一部分的近侧端部延伸到所述第二部分的远侧端部;

所述第一部分的所述近侧端部限定纵向近侧轴线,并且所述第二部分的所述远侧端部限定纵向远侧轴线;

所述第一部分包括空腔和药物插入物,所述空腔从所述第一部分的近侧端部向内延伸,所述药物插入物布置在所述第一部分的所述空腔中,从而向眼睛提供持续药物释放或者其它治疗药剂释放,

卵形的可抓持突起,所述可抓持突起至少部分地从所述第一部分的所述近侧端部延伸,所述可抓持突起包括向内延伸的保持唇部,所述向内延伸的保持唇部悬设所述空腔以将所述药物插入物固定在所述第一部分的空腔内;

植入体构造成使得当被植到在所述泪小管中时,在所述纵向近侧轴线与所述纵向远侧轴线之间存在成角度的交叉,以用于将所述植入体的至少一部分偏压到位于泪小管弯曲部处或者所述泪小管弯曲部的更远端处的所述泪小管的至少一部分上;

其中,所述植入体的第二部分的纵向长度具有小于所述植入体的第一部分的纵向长度的四倍的量值,以及

其中所述第二部分的近侧端部包括保持元件,所述保持元件构造成当植入体被植入时偏压到泪小管壶腹的一部分上。

3. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物,其中,所述植入体构造成部分地或者完全地抑制流体流入所述泪小管并流过所述泪小管的流动。

4. 根据权利要求1所述的泪腺植入物,其中,所述第一部分的远侧端部在所述第二部分

的近侧端部处或所述第二部分的近侧端部附近与所述第二部分成一体。

5. 根据权利要求1所述的泪腺植入物, 其中, 所述第二部分还包括流体可膨胀保持元件。

6. 根据权利要求5所述的泪腺植入物, 其中, 所述流体可膨胀保持元件构造成当所述植入体被植入时相对于所述第一部分的纵向近侧轴线横向地膨胀。

7. 根据权利要求6所述的泪腺植入物, 其中, 所述流体可膨胀保持元件包括构造成当所述植入体被植入时沿着远离泪小管壶腹的方向相对于所述第一部分的纵向近侧轴线横向地膨胀的一部分。

8. 根据权利要求1所述的泪腺植入物, 其中, 所述第二部分包括一体的扩张器, 所述一体的扩张器总体上从所述第二部分的近侧端部附近的位置到所述第二部分的远侧端部变窄, 以便于将所述植入体植入到所述泪小管中。

9. 根据权利要求8所述的泪腺植入物, 其中, 一体的扩张器尖端的直径在0.2毫米和0.5毫米之间。

10. 根据权利要求8或9所述的泪腺植入物, 其中, 从所述第二部分的近侧端部附近的位置到所述第二部分的远侧端部测量的所述一体的扩张器的相对于所述纵向远侧轴线的表面倾斜角度在1度和10度之间。

11. 根据权利要求1所述的泪腺植入物, 其中, 所述第二部分包括至少一个波状部。

12. 根据权利要求1所述的泪腺植入物, 其中, 所述第一部分和所述第二部分中的至少一个包括至少一个环形的、半环形的或者柱状的中间布置的突起, 所述中间布置的突起具有大于相邻的植入体部分的横截面尺寸。

13. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物, 其中, 向内延伸的保持唇部当所述药物插入物完全坐置在所述空腔中时悬挂所述药物插入物的近侧表面, 由此固定所述药物插入物的位置。

14. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物, 其中, 所述可抓持突起至少部分地从所述第一部分的近侧端部延伸, 所述可抓持突起构造成当所述植入体被植入时抵靠或靠近泪堂而坐置。

15. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物, 其中, 所述治疗药剂是非甾体类消炎药, 所述非甾体类消炎药选自由下述物质组成的组: 水杨酸、消炎痛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康、萘可普和萘丁美酮。

16. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物, 其中, 所述治疗药剂是选自由下述物质组成的组的药: 噻吗心安、倍他洛尔、左旋布诺洛尔、阿替洛尔、比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素、乙酰唑胺、多佐胺、布林佐胺、醋甲唑、二氯苯二磺胺、乙酰唑胺、芦贝鲁唑、尼莫地平、毛果芸香碱、氨甲酰胆碱、毒扁豆碱以及它们的组合。

17. 根据权利要求1所述的泪腺植入物, 其中, 所述第一部分和所述第二部分中的至少一个包括至少一个圆筒状的中间布置的突起, 所述中间布置的突起具有大于相邻的植入体部分的横截面尺寸。

18. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物, 其中, 所述保持元件还包括能由插入工具抓持的便于插入的凹陷。

19. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物, 其中, 所述植入体包括硅酮、聚氨酯或丙烯

酸。

20. 根据权利要求1或2所述的泪腺植入物,其中,所述植入体包括生物相容性着色剂。

## 泪腺植入物

[0001] 本分案申请是基于中国发明专利申请号201080013035.9(国际申请号PCT/US2010/025089)、发明名称“泪腺植入物和相关方法”、申请日为2010年2月23日的专利申请的分案申请。

[0002] 对于相关申请的相互参考

[0003] 本专利申请要求来自在2009年2月23日提交的、标题为“泪腺植入物和相关方法”的美国临时专利申请No.61/154,693;在2009年3月2日提交的、标题为“泪腺植入物和相关方法”的美国临时专利申请No.61/209,036;在2009年3月9日提交的、标题为“泪腺植入物和相关方法”的美国临时专利申请No.61/209,630;在2009年7月27日提交的、标题为“泪腺植入物和相关方法”的美国临时专利申请No.61/271,862;及在2009年10月15日提交的、标题为“泪腺植入物和相关方法”的美国临时专利申请No.61/252,057的优先权好处,这些申请的全部正在待决,并且这些申请的全部通过参考全部引入在这里。

[0004] 本专利申请涉及在2008年9月5日提交的、标题为“泪腺植入物和相关方法”的美国专利申请No.12/231,989,后者正在待决。

### 技术领域

[0005] 总体而言,本专利文件涉及眼科器械,具体地说,本专利文件涉及眼睛植入物。更具体地说,但不是作为限制,本专利文件涉及泪腺植入物;制造这样的植入物的方法;以及使用这样的植入物治疗眼部、呼吸、内耳或其它疾病或障碍(例如,肺或免疫障碍)的方法。

### 背景技术

[0006] 干眼症,包括干燥性角结膜炎,是常见的眼部状况,这种眼部状况可能需要治疗。干眼症已经由宽广的统计人群经历,并且常见于老年人士。各种当前治疗方式把影响干眼症的生理状况作为目标,这些治疗方式包括正常泪液的增加、泪膜成分生产的增强、及提高眼泪驻留时间的方法,如阻滞眼泪从眼睛流入到泪小管并穿过泪小管。

[0007] 当前的多种眼泪流动阻滞技术具有诸多缺点,这些缺点包括在本质上是不可逆的。比如,一些眼泪流动阻滞技术涉及通过将相关细孔(punctal)开口缝合成关闭、或者通过使用电气或激光烧灼术以封闭细孔开口,而闭合小管泪道。尽管这样的过程可提供阻滞眼泪流动以治疗干眼症的所需结果,但它们在重建手术的情况下,不是可逆的。

[0008] 除了干眼症的症状缓解之外,在眼部、呼吸及内耳疾病或障碍治疗领域中的病人和医生面对各种挑战,这些挑战包括将适当的药物或其它治疗剂输送到眼睛、鼻腔或内耳。例如,在眼部治疗中,多种当前眼部药物输送系统需要重复性的人工给药,并且由于缺乏病人顺从性或到达眼睛的不适当药物浓度,往往是低效的。比如,当将滴眼剂注入到眼睛中时,它往往溢出结膜囊(即,在眼睛与眼睑之间的袋),由于溢出睑缘和溢流到脸颊上,使滴眼剂的大部分失去。在施加后不久,剩余在眼球表面上的滴眼剂的大部分,可进入和穿过泪小管被冲走,由此在药物能够吸收性地治疗眼睛之前,药物浓度已被稀释。此外,外用药物常常在施加后约两小时具有波峰眼部作用,在此之后,为了保持所需的药物治疗效果,应

该安排另外施加药物,但常常不是这样。

[0009] 在与眼部治疗不同的领域中,与呼吸相关的(例如,过敏)和内耳的疾病或障碍的控制,常常需要药品(例如,药物或其它治疗剂)的重复性人工消化或其它摄入,并且由于缺乏病人顺从性或非局部化药物输送,将会是低效的。

## 发明内容

[0010] 本发明人已经认识到各种有前途的技术,这些技术增加眼泪在眼睛上的驻留时间、和药物或其它治疗剂到眼睛、鼻腔、内耳或其它身体系统的输送。这些技术可包括将可移动的、并且选择性地释放药物的泪腺植入物通过泪堂植入,并且植入到相关小管中。据信,通过设计泪腺植入物-该泪腺植入物利用鼻泪引流系统的特征(例如,通过模仿泪小管的形状),可满足在眼解剖中的病人舒适性和植入物保持。按这种方式,本泪腺植入物可克服与当前干眼症缓解有关的如下缺点的一些:如在本质上是不可逆的、和基于人工滴入或消化的药物管理,如不良的病人顺从性、浪费、不适时的施加、或非局部化的输送。

[0011] 而另外,本发明人已经认识到,泪腺植入物可受益于如下能力的一种或多种:容易被植入和除去而泪堂或相关小管不会有很大偏置的能力;在植入时可靠地可保持在泪小管中的能力,选择性地不用对于具体泪堂或小管直径预先定尺寸;许可泪液、药物或其它试剂流入鼻泪系统的能力;及制成和用作药物输送系统时,允许一种或多种药物或其它治疗剂在希望的治疗水平下在延长时间段内的持续的、局部化的释放的能力。

[0012] 鉴于这些认识,公开了用来治疗疾病或障碍的泪腺植入物。更具体地说,公开了泪腺植入物;制造这样的植入物的方法;及使用这样的植入物治疗眼部、呼吸、内耳、肺或免疫疾病或障碍的方法。评估在本专利文件中公开的各种泪腺植入物的安全性、耐受性、舒适性、处理容易性、插入和除去、保持、有效性及剂量的临床试验表明,泪腺植入物-如在图12、13及43A-43C中所示的泪腺植入物,是有效的,并且由临床试验病人良好地耐受。另外,业已发现,一定泪腺植入物(如在图13中所示的泪腺植入物)的保持率在8周时是约60%或更高,并且在12周时是约47%或高,另外业已发现的是,其它泪腺植入物(如在图12和43A-C中所示的那些类型)的保持率在8周后是约75%或更高。

[0013] 为了更好地说明这里描述的主题,这里提供例示性方面和实施例的非限制性清单:

[0014] 1. 一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,其包括第一部分和第二部分,植入体从第一部分的近侧端部延伸到第二部分的远侧端部;第一部分的近侧端部限定纵向近侧轴线,并且包括保持突起,该保持突起绕该近侧端部的周边非等距地横向突出;第二部分的远侧端部限定纵向远侧轴线;并且植入体构造成,当被植入在泪小管中时,在近侧轴线与远侧轴线之间存在成角度交叉,以便相对于泪小管的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧。

[0015] 2. 根据方面1的泪腺植入物,其中,第一部分的保持突起的近侧端部,按不相等横向距离绕其周边横向向外突出,并且向下渐缩到第一部分的远侧端部的外径。

[0016] 3. 根据方面2的泪腺植入物,包括可抓持突起,该可抓持突起至少部分地从第一部分的近侧端部延伸,可抓持突起构造成,当植入体被植入时,抵靠或靠近泪堂而坐置;并且其中,第一部分的保持突起的近侧端部包括数值与可抓持突起的周界大约相等的周界。

[0017] 4. 根据方面2或3任一项的泪腺植入物,其中,第一部分的保持突起的近侧端部,在相对的第一侧和第二侧上在相反方向上向外突出,而不从在相对的第三侧和第四侧上的外径向外突出。

[0018] 5. 根据方面1-4任一项的泪腺植入物,还包括一种或多种治疗剂。

[0019] 6. 根据方面5的泪腺植入物,其中,一种或多种治疗剂设置在药物插入物中,该药物插入物至少部分地定位在第一部分中,药物插入物构造成用以持续地释放输送一种或多种治疗剂。

[0020] 7. 一种套具,包括根据方面1-6任一项的泪腺植入物、和用来使用泪腺植入物治疗眼睛疾患的用法说明。

[0021] 8. 一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,其包括第一部分和第二部分,植入体从第一部分的近侧端部延伸到第二部分的远侧端部;第一部分的近侧端部限定纵向近侧轴线;第二部分的远侧端部限定纵向远侧轴线,并且包括保持突起,该保持突起绕该远侧端部的周边横向突出,保持突起在保持突起的近侧端部位置或保持突起的远侧端部位置中的一个位置处包括向外横向台阶;并且植入体构造成,当被植入在泪小管中时,在近侧轴线与远侧轴线之间存在成角度交叉,以便相对于泪小管的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧。

[0022] 9. 根据方面8的泪腺植入物,其中,横向台阶在与第二部分延伸的方向相垂直的方向上横向向外延伸,横向台阶大于或等于约0.14mm。

[0023] 10. 根据方面8或9任一项的泪腺植入物,其中,横向台阶定位在保持突起的近侧端部处,并且向在保持突起的远侧端部处的第二部分的外径渐缩。

[0024] 11. 根据方面10的泪腺植入物,其中,保持突起的远侧端部包括整体扩张器,以便于将植入体植入到泪小管中。

[0025] 12. 根据方面8-11任一项的泪腺植入物,还包括一种或多种治疗剂。

[0026] 13. 根据方面12的泪腺植入物,其中,一种或多种治疗剂设置在药物插入物中,该药物插入物至少部分地定位在第一部分中,药物插入物构造成用以持续地释放输送一种或多种治疗剂。

[0027] 14. 根据方面13的泪腺植入物,其中,药物插入物包括至少约44微克的一种或多种治疗剂。

[0028] 15. 根据方面13的泪腺植入物,其中,药物插入物包括至少约81微克的一种或多种治疗剂。

[0029] 16. 一种套具,包括根据方面8-15任一项的泪腺植入物、和用来使用泪腺植入物治疗眼睛疾患的用法说明。

[0030] 17. 一种用来插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,非线性地从近侧端部分延伸到远侧端部分,并且在它们之间具有中间部分,该近侧端部分能够定位在泪小管的竖向段中,该远侧端部分能够定位在泪小管的水平段中;中间部分在第一方向上部分地向近侧端部分延伸,并且在第二方向上部分地向远侧端部分延伸,从而当被植入在泪小管中时;及其中,中间部分包括存储可膨胀材料的凹口,可膨胀材料构造成,用来当植入体被植入时,在第三方向上向泪小管壶腹部分地膨胀,该第三方向与第二方向大体相反。

[0031] 18.根据方面17的泪腺植入物,其中,可膨胀材料包括水凝胶。

[0032] 19.根据方面17或18任一项的泪腺植入物,其中,当植入体被植入时,可膨胀材料相对于第二方向横向膨胀,横向膨胀将植入体的一个或多个周围部分抵靠泪小管的壁向外推动。

[0033] 20.根据方面17-19任一项的泪腺植入物,其中,近侧端部部分和远侧端部部分的至少一个包括至少一个居间地布置的保持突起,该居间地布置的保持突起具有比相邻植入体部分大的横截面尺寸。

[0034] 21.根据方面17-20任一项的泪腺植入物,还包括一种或多种治疗剂。

[0035] 22.根据方面21的泪腺植入物,其中,一种或多种治疗剂设置在药物插入物中,该药物插入物至少部分地定位在近侧端部部分中,药物插入物包括至少一个暴露表面,该暴露表面构造成用以持续地释放输送一种或多种治疗剂。

[0036] 23.一种套具,包括根据方面17-22任一项的泪腺植入物、和用来使用泪腺植入物治疗眼睛疾患的用法说明。

[0037] 24.一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,其包括第一部分和第二部分,植入体从第一部分的近侧端部延伸到第二部分的远侧端部;第一部分的近侧端部限定纵向近侧轴线,并且包括保持突起,该保持突起绕该近侧端部的周边横向突出;第二部分的远侧端部限定纵向远侧轴线;保持突起在其近侧端部处包括向外横向台阶,并且直接锥缩到第二部分;及植入体构造成,当被植入在泪小管中时,在近侧轴线与远侧轴线之间存在成角度交叉,以便相对于泪小管的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧。

[0038] 25.根据方面24的泪腺植入物,其中,保持突起的长度是约0.96mm或更大。

[0039] 26.根据方面24或25任一项的泪腺植入物,其中,保持突起的远侧端部包括整体扩张器,以便于将植入体植入到泪小管中。

[0040] 27.根据方面24-26任一项的泪腺植入物,还包括一种或多种治疗剂。

[0041] 28.根据方面27的泪腺植入物,其中,一种或多种治疗剂设置在药物插入物中,该药物插入物至少部分地定位在第一部分中,药物插入物构造成用以持续地释放输送一种或多种治疗剂。

[0042] 29.根据方面28的泪腺植入物,其中,药物插入物定位在第一部分的第一空腔中,第一空腔具有至少约0.56mm的直径。

[0043] 30.根据方面28或29任一项的泪腺植入物,其中,药物插入物包括至少约81微克的一种或多种治疗剂。

[0044] 31.一种套具,包括根据方面24-28任一项的泪腺植入物、和用来使用泪腺植入物治疗眼睛疾患的用法说明。

[0045] 32.一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,从近侧端部部分非线性地延伸到远侧端部部分,并且具有中间部分,该近侧端部部分能够定位在泪小管的竖向段中,该远侧端部部分能够定位在泪小管的水平段中;中间部分在第一方向上部分地向近侧端部部分延伸,并且在第二方向上、按总体变细的方式部分地向远侧端部部分延伸,从而当被植入在泪小管中时,植入体抵靠泪小管的至少一部分定向地横向偏置,该部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧;在第二方向的延伸具有不到在第一方向的延伸的纵向

长度的四倍的纵向长度;及其中,当植入体被植入时,中间部分在第三方向上向泪小管壶腹部分地延伸,该第三方向与第二方向大体相反,在第三方向上的延伸包括扁平荚壳状形状。

[0046] 33.根据方面32的泪腺植入物,包括可抓持突起,该可抓持突起至少部分地从近侧端部部分延伸,可抓持突起包括卵形形状。

[0047] 34.根据方面32或33任一项的泪腺植入物,其中,扁平荚壳状形状包括在约0.4至0.5毫米之间的长度、和约0.5至0.6毫米的厚度。

[0048] 35.根据方面32-34任一项的泪腺植入物,还包括治疗剂。

[0049] 36.根据方面35的泪腺植入物,包括至少一个药物插入物,该药物插入物与植入体不同,布置在近侧端部部分的空腔中,药物插入物包括聚合物基体,该聚合物基体包括治疗剂。

[0050] 37.根据方面35或36任一项的泪腺植入物,其中,治疗剂集成到植入体的一个或多个部分中。

[0051] 38.一种套具,包括根据方面32-37任一项的泪腺植入物、和用来使用泪腺植入物治疗眼睛疾患的用法说明。

[0052] 39.一种能被插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,其包括第一部分和第二部分,植入体从第一部分近侧端部延伸到第二部分的远侧端部,第一部分近侧端部限定纵向近侧轴线,并且第二部分的远侧端部限定纵向远侧轴线;植入体构造成,当被植入在泪小管中时,在近侧轴线与远侧轴线之间存在成角度交叉,以便相对于泪小管的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧;及可抓持突起,至少部分地从第一部分近侧端部延伸,可抓持突起包括向内延伸的保持唇部,该向内延伸的保持唇部在第一部分内悬设一空腔。

[0053] 40.根据方面39的泪腺植入物,还包括至少一个药物插入物,该药物插入物与植入体不同,布置在第一部分的空腔中,药物插入物包括治疗剂。

[0054] 41.根据方面40的泪腺植入物,其中,向内延伸的保持唇部当完全坐置在空腔中时,悬挂药物插入物的近侧表面,由此固定插入物的位置。

[0055] 42.根据方面41的泪腺植入物,其中,悬挂不会明显地影响药物的释放速率,该药物存储在药物插入物中。

[0056] 43.一种制造泪腺植入物的方法,该泪腺植入物能被插入到泪小管中,方法包括:形成植入体,该植入体从第一本体部分的近侧端部延伸到第二本体部分的远侧端部,这种形成包括在第一本体部分中形成空腔、将第二本体部分延伸到不到第一本体部分的纵向长度的四倍的纵向长度、及将近侧端部和远侧端部构造成,当被植入在泪小管中时,分别限定纵向近侧轴线和纵向远侧轴线,该纵向近侧轴线和纵向远侧轴线成角度地相交,从而将植入体构造成,相对于泪小管的至少一部分定向地横向偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧;和将药物插入物布置在第一本体部分的空腔中,该药物插入物与植入体不同,这种布置包括将药物插入物的暴露表面定位在第一本体部分的近侧端部上方。

[0057] 44.一种用来插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,从近侧端部部分延伸到远侧端部部分,并且在它们之间具有中间部分,该近侧端部部分能够定位在泪小管的竖向段中,该远侧端部部分能够定位在泪小管的水平段中;中间部分在第一方向上部分地向

近侧端部部分延伸,并且在第二方向上部分地向远侧端部部分地延伸,从而当被植入在泪小管中时,植入体相对于泪小管的至少一部分定向地横向偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧;及保持突起,布置在远侧端部部分处或其附近。

[0058] 45. 根据方面44的泪腺植入物,其中,第二方向延伸部相对于第一方向延伸部包括大致下凹形状;并且其中,大致下凹形状的半径小于小管弯曲部的半径。

[0059] 46. 一种用来插入到泪小管中的泪腺植入物,包括:植入体,包括至少一个空腔;药物插入物,与植入体不同,布置在至少一个空腔中;药物插入物包括聚合物基体和治疗剂;及其中,植入体包括与一个或多个本体部分成整体的治疗剂。

[0060] 47. 根据方面46的泪腺植入物,还包括鞘体,该鞘体围绕药物插入物的一个或多个表面。

[0061] 48. 根据方面46或47任一项的泪腺植入物,还包括涂层,该涂层涂敷到外部植入体表面的一个或多个部分上。

[0062] 49. 根据方面48的泪腺植入物,其中,将第一涂层厚度涂敷到第一植入体表面部分上,并且将第二涂层厚度涂敷到第二植入体表面部分上,该第二涂层厚度与第一涂层厚度不同。

[0063] 50. 根据方面48或49任一项的泪腺植入物,其中,涂层包括二甲苯、陶瓷或银中的至少一种。

[0064] 51. 根据方面46-50任一项的泪腺植入物,其中,药物插入物包括第一供给治疗剂,并且植入体包括第二供给治疗剂。

[0065] 泪腺植入物和方法的这些和其它实施例、优点、及方面将在如下详细描述中部分地叙述。这个例示性实施例章节打算提供本专利申请的主题的概述。它不打算提供本发明植入物的排它或穷尽解释。具体实施方式部分用以提供关于本专利文件的另外信息。

## 附图说明

[0066] 在附图中,类似附图标记可以贯穿几张视图用来描述类似元件。具有不同字母后缀的类似附图标记可以用来表示类似元件的不同实例。附图总体而言是以例示方式而不是以限制方式,示出在本文件中论述的各个实施例。

[0067] 图1-2示出与眼睛相关的解剖组织结构的例示性视图,这些解剖组织结构的某些提供适当环境,在该适当环境中,可使用泪腺植入物。

[0068] 图3A示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关泪小管解剖组织内,泪腺植入物包括在第一和第二植入体之间的成角度交叉。

[0069] 图3B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿线3B-3B,得到的例示性的泪腺植入物的剖视图、和植入物-接收解剖组织结构的扩张。

[0070] 图4示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括整体扩张器。

[0071] 图5示出在泪堂和相关小管解剖组织内保持的例示性的泪腺植入物的示意图,泪腺植入物包括至少一种药物或其它治疗剂。

[0072] 图6A示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括可放置在泪小管壶腹内的一部分。

[0073] 图6B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿线6B-6B,得到的例示性的泪腺植入物的剖视图。

[0074] 图7A示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括环形可抓持突起。

[0075] 图7B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿线7B-7B,得到的例示性的泪腺植入物的剖视图。

[0076] 图8A示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括可放置在泪小管壶腹内的一部分,并且包括便于插入的凹陷。

[0077] 图8B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿线8B-8B,得到的例示性的泪腺植入物的剖视图。

[0078] 图9示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括便于插入的凹陷。

[0079] 图10A示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括可放置在泪小管壶腹内的一部分。

[0080] 图10B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿线10B-10B,得到的例示性的泪腺植入物的剖视图。

[0081] 图11-17示出各种泪腺植入物例子的侧视图或等轴测图,这些泪腺植入物例子构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,每个泪腺植入物包括至少一个居间地布置的保持突起。

[0082] 图18-19示出一种例示性的泪腺植入物,这些泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,每个泪腺植入物包括非线性第二植入体部分。

[0083] 图20示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括一个或多个材料切口,允许第二本体部分的挠曲。

[0084] 图21A-22B示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,每个泪腺植入物包括一个或多个横向可延伸臂。

[0085] 图23A-23B示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括可膨胀保持元件,该可膨胀保持元件绕植入体的一个或多个部分布置。

[0086] 图24示出在泪堂和相关小管解剖组织内保持的例示性的泪腺植入物的示意图。

[0087] 图25A-25B示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,这些泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,每个泪腺植入物包括植入体部分,该植入体部分具有大致下凹形状。

[0088] 图26示出一种例示性的泪腺植入物的等轴测图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括植入体部分,该植入体部分具有大致凸起形状。

[0089] 图27示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括植入体部分,该植入体部分具有波浪形状。

[0090] 图28示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪

堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括至少一个居间地布置的突起。

[0091] 图29-32示出各种泪腺植入物例子的侧视图,这些泪腺植入物例子构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,每个泪腺植入物包括流体可膨胀保持元件。

[0092] 图33示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括可膨胀保持元件。

[0093] 图34A-34B示出在泪堂和相关小管解剖组织内保持的例示性的泪腺植入物的示意图,每个泪腺植入物包括定向可抓持突起。

[0094] 图35-38示出各种泪腺植入物近侧端部部分的等轴测图,每个近侧端部部分包括可抓持突起或空穴。

[0095] 图39A-39B示出例示性的药物插入物和除去-促进丝的等轴测图。

[0096] 图40示出制造泪腺植入物的例示性方法、和相关小管解剖,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂内。

[0097] 图41示出一种例示性的泪腺植入物的侧视图,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括至少一个居间地布置的突起。

[0098] 图42A-42D示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括至少一个居间地布置的突起,如在远侧第二段上具有保持机构,该远侧第二段可包括突变台阶。

[0099] 图43A-43C示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括至少一个居间地布置的突起,如在近侧段上具有保持机构,该近侧段可渐缩成远侧段。

[0100] 图44A-44C示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括凹口,该凹口从远侧段的近侧端部延伸。

[0101] 图45A-45C示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括凹口,该凹口从远侧段的近侧端部延伸,并且其中包括可膨胀材料。

[0102] 图46-47示出泪腺植入物的例示性实验结果,该泪腺植入物包括凹口,凹口在其中包括可膨胀材料。

[0103] 图48A-48E示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括坚固突起,该坚固突起可布置在泪小管壳腹内。

[0104] 图49A-49F示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括保持唇部,该保持唇部构造成用以帮助将相异药物插入物固定在植入体空腔内。

[0105] 图50A-50B示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括升起药物插入物。

[0106] 图51-52示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物在远侧端部或其附近包括保持元件。

[0107] 图53A-53D示出一种例示性的泪腺植入物,该泪腺植入物构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内,泪腺植入物包括与植入体成整体的相异药物插入物或药物中的一个或两者。

## 具体实施方式

[0108] 在本专利文件中,描述泪腺植入物和相关方法,这些相关方法提供在眼睛的泪堂和相关小管内的牢固、可楔入保持。泪腺植入物可包括植入体,该植入体构造成,用来至少部分地穿过泪堂插入,并且插入到相关小管中。植入体可包括第一和第二部分,并且可从第一部分的近侧端部延伸到第二部分的远侧端部,该第一部分的近侧端部限定纵向近侧轴线,该第二部分的远侧端部限定纵向远侧轴线。植入体可构造成,当使用整体扩张器植入时,在近侧轴线与远侧轴线之间存在例如至少45度的成角度交叉。按这种方式,植入体的至少一部分可相对于泪小管的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或更远侧,由此使用解剖结构保持泪腺植入物的植入位置。

[0109] 在各个例子中,泪腺植入物还可包括相异药物插入物或集成药物或其它试剂,该相异药物插入物或集成药物或其它试剂布置在植入体的第一部分或第二部分的至少一个中,提供药物或其它治疗剂到眼睛、鼻腔或内耳系统中的一个或多个系统的持续释放。

[0110] 图1-2示出与眼睛100相关的解剖组织结构的例示性视图。所示的解剖组织结构的某些可适于使用这里论述的各种泪腺植入物和方法处理。眼睛100是球形结构,该球形结构包括具有如下三个层的壁:外层的巩膜102、中间层的脉络膜层104及内层的视网膜106。巩膜102包括坚韧纤维外衣层,该坚韧纤维外衣层保护内部各层。它除了在前部处的透明区域外大部分是白色的,该透明区域通常称作角膜108,它允许光进入眼睛100。

[0111] 位于巩膜102内的脉络膜层104包含多根血管,并且在眼睛100的前部处改变成着色虹膜110。双凸晶状体112位于瞳孔正后方。在晶状体112后面的眼房114填充有玻璃体—一种凝胶状物质。前和后眼房116分别位于角膜108与虹膜110之间,并且填充有眼房水。在眼睛100的后部处,是光探测视网膜106。

[0112] 角膜108是光学透明组织,该光学透明组织将图像传送到眼睛100的后部。它包括无血管组织,营养素和氧经用泪液和眼房水的洗浴以及从血管供给到该无血管组织,这些血管嵌入在角膜108与巩膜102之间的接界中。角膜108包括用于使药物渗透到眼睛100中的路径。

[0113] 转到图2,其中示出了与眼睛100相关的其它解剖组织结构,这些解剖组织结构包括泪腺引流系统,该泪腺引流系统包括分泌系统230、分配系统及排泄系统。分泌系统230包括:分泌腺,它们通过眨眼和由眼泪蒸发造成的温度变化被刺激;和反射分泌腺,它们具有输出副交感神经供应,并且响应物理或情绪刺激而分泌眼泪。分配系统包括眼睑202和绕睁开眼睛的眼睑边缘的眼泪半月板,该眼泪半月板通过眨眼将眼泪散布在眼睛表面上,因而减少干燥区域的出现。

[0114] 泪腺引流系统的排泄部分按流动引流的顺序包括泪堂、泪小管、泪囊204及泪导管206。从泪导管206,眼泪和其它可流动材料排出到鼻泪系统的通道中。泪小管包括上部(上)泪小管208和下部(下)泪小管210,该上部泪小管208和下部泪小管210分别在上部212泪堂和下部泪堂214中终止。上部泪堂212和下部泪堂214在睑缘的内侧端部处在结膜囊218附近的睫状和泪腺部分的交界216处稍微升高。上部泪堂212和下部泪堂214是大致圆形或稍微卵形的开口,这些开口由结缔组织环包围。泪堂212、214中的每一个在小管弯曲部250处弯成更加水平的,以在泪囊204的进口处彼此接合之前,引导成泪堂212、214的相应小管的竖

向部分220、222。小管208、210的形状是大致管状的,并且衬有复层鳞状上皮,该复层鳞状上皮由弹性组织包围,该弹性组织允许小管208、210扩张。如所示的那样,在每个小管弯曲部250的外边缘附近存在泪小管壶腹252。

[0115] 图3A示出一种例示性的泪腺植入物300,该例示性的泪腺植入物300能插入以穿过泪堂212、214和进入相关泪小管208、210中(图2)。泪腺植入物300穿过泪堂212、214和进入相关泪小管208、210中的插入,可允许实现如下的一种或多种功能:对于眼泪穿过它流动造成阻止或阻滞(例如,治疗干眼);或药物或其它治疗剂到眼睛(例如,治疗感染、炎症、青光眼或其它眼部疾病或障碍)、鼻腔(例如,治疗鼻窦障碍或过敏症)、或内耳系统(例如,治疗头晕或偏头痛)的持续输送。

[0116] 如这个例子所示,泪腺植入物300可包括植入体302-该植入体302包括第一部分304和第二部分306,并且可从第一部分304的近侧端部308延伸到第二部分306的远侧端部310。在各个例子中,近侧端部308可限定纵向近侧轴线312,并且远侧端部310可限定纵向远侧轴线314。植入体300可构造成,当被植入在泪堂和相关小管内时,在近侧轴线312与远侧轴线314之间存在至少45度的成角度交叉316,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体302的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。在一些例子中,植入体302可构造成,成角度交叉316在约45度与约135度之间。在这个例子中,植入体302构造成,成角度交叉316是约90度(即,在近侧轴线312与远侧轴线314之间的相交316大约是垂直的)。在各个例子中,第一部分304远侧端部326可在第二部分306的近侧端部328处或其附近与第二部分306成整体。

[0117] 在一些例子中,植入体302可包括倾斜布置的圆柱状结构,这些圆柱状结构包括第一空腔318或第二空腔320的一个或两者,该第一空腔318布置在近侧端部308附近,该第二空腔320布置在远侧端部310附近。在这个例子中,第一空腔318从第一部分304的近侧端部308向内延伸,并且第二空腔320从第二部分306的远侧端部310向内延伸。选择性地,植入体302的一个或多个部分为了解剖配合目的,可包括卵形横截面形状。

[0118] 第一药物-释放或其它试剂-释放插入物(例如,药芯)322可布置在第一空腔318中,以提供对于眼睛的持续的药物或其它治疗剂释放;而第二药物-释放或其它试剂-释放插入物(例如,药芯)324可备选地或一道布置在第二空腔320中,以提供对于例如鼻腔或内耳系统的持续的药物或其它治疗剂释放。植入体隔板330能够定位在第一空腔318与第二空腔320之间,并且可用来禁止或防止材料(例如,试剂)在第一药物插入物322与第二药物插入物324之间的连通。在各个例子中,第一药物-释放或其它试剂-释放插入物322或第二药物-释放或其它试剂-释放插入物324可包括至少21微克、至少42微克、至少44微克、至少81微克、或至少95微克的药物(例如,latanoprost),如在如下专利申请中进一步论述的那样:共同拥有的Butuner等的美国专利申请No.12/463,279,标题为“治疗青光眼和高眼压症的活性剂的持续释放输送”,在2009年5月8日提交;和共同拥有的Utkhede的美国专利申请No.61/277,000,标题为“用于治疗剂的持续眼部释放的改进药芯”,在2009年9月18日提交,这两个专利申请都通过参考全部引入,包括它们的药物或其它试剂浓度的描述。

[0119] 在一些例子中,植入体302事实上基本是实心的,即它不包括用来接收药物-释放或其它试剂-释放插入物的一个或多个空腔或其它空穴。相反,植入体302可构造成,接收贯穿一个或多个本体部分成整体的一种或多种药物或其它试剂。按这种方式,整个植入体

302、或其部分,可起药物-释放或其它试剂-释放插入物的作用,并且使用不可透过的或基本不可透过的盖(例如,二甲苯盖)可引导试剂释放,该不可透过的或基本不可透过的盖包围植入体302的部分。在其它例子中,可透过的盖材料可用来允许药物或其它试剂释放。

[0120] 在一些例子中,药物或其它治疗剂释放可至少部分地经药物插入物322、324的暴露、无鞘覆盖的表面而发生。通过控制暴露表面的几何形状,可实现预定的药物或试剂释放速率。比如,暴露表面可建造成具有特定几何形状或其它技术,该特定几何形状或其它技术适于控制药物或其它治疗剂到眼睛100上的释放速率,如在门诊病人就诊之间根据急性或根据慢性。关于一种或多种药物或其它治疗剂从药物插入物322、324的有效释放速率的进一步描述,可在标题为“用于药物治疗的鼻泪引流系统植入物”的、共同拥有的DeJuan等的美国专利申请No.11/695,545中发现,该专利申请通过参考全部引入在这里,包括其得到具体释放速率的描述。

[0121] 在一些例子中,如在图3B中所示的那样,药物插入物322、324的暴露表面可分别与第一部分304的近侧端部308或第二部分306的远侧端部310平齐或稍低,从而药物插入物不突出到植入体302外。在一些例子中,如在图4中所示的那样,第一药物插入物322的暴露表面比如能够定位在近侧端部308上方,从而第一药物插入物322至少部分地突出到植入体302外。

[0122] 植入体302可包括一个可抓持或其它突起332,如一个或多个突起,这些突起至少部分地从或绕第一植入体部分304的近侧端部308横向地延伸。在一些例子中,可抓持或其它突起332可包括一组翼片,这组翼片供将泪腺植入物300插入到植入位置中、或将泪腺植入物300从该植入位置中取出之用。翼片组或其它突起332可在不用考虑迁移的情况下构造,因为植入体302的非直线构造通过呈现小管弯曲部250和选择性地泪小管壶腹252(图2)的大小或形状,可防止植入体300的迁移。在一些例子中,可抓持或其它突起332可构造成,抵靠泪堂开口212、214坐置或坐置在它们附近,如为了阻止或防止泪腺植入物300在泪小管208、210内完全通过,或者为了向植入使用者提供触觉或视觉反馈信息,例如,关于植入物是否被充分地植入。

[0123] 如在图34A-34B中所示的那样、和在下面进一步论述的那样,可抓持或其它突起332在植入时,可在与眼睛100相平行的或远离眼睛100的方向上横向延伸。据信,与突起的一部分向眼睛100延伸的情形相比,这可以减少对眼睛100的刺激。另外,突起332从近侧端部308的横向延伸方向,可与第二植入体部分306相对于第一植入体部分304的远侧端部326的横向延伸方向大体相同,例如如图3A-3B所示。这也可避免突起向眼睛延伸,并且可便于护理医师插入定向。第一药物插入物322可部分延伸过突起332的区域,如为了提供第一药物或其它治疗剂到眼睛上的持续释放。

[0124] 在各个例子中,植入体302可使用弹性材料模制,如使用硅酮、聚氨酯或其它氨基甲酸乙酯-基聚合物或共聚物;NuSi1(例如,具有2%6-4800的NuSi14840);或不可生物降解、部分可生物降解或可生物降解性质(即,在身体内可侵蚀掉的)的丙烯酸,允许植入体302构造成,当被植入在泪小管208、210中时,在待形成的近侧轴线312与远侧轴线314之间存在成角度交叉316。例如,据信,硅酮软得足以对于病人是舒适的,并且硬得足以方便由护理医师插入。在各个例子中,生物相容性着色剂(例如,绿色着色剂)可与植入体302的弹性材料相混合,以允许病人和他们的护理者更容易看到植入物和确认它保持在植入位置中。

在一些例子中,生物相容性着色剂为了植入物反馈或指示植入物的类型、大小、试剂或其它特性,可与药物插入物322的材料相混合。

[0125] 在一些例子中,可生物降解的弹性材料可包括交联聚合物,如聚(乙烯醇)。在一些例子中,植入体302可包括硅酮/聚氨酯共聚物。可用来形成植入体302的其它共聚物包括但不限于,硅酮/氨基甲酸乙酯、硅酮/聚(乙二醇)(PEG)、及硅酮/2甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)。如在代理人档案号为No.2755.045US1的、标题为“用于治疗剂的持续释放的药芯”的、在2008年9月5日提交的、共同拥有的Utkhede等的美国专利申请No.12/231,986中论述的那样,氨基甲酸乙酯-基聚合物和共聚物材料允许各种处理方法,并且良好地彼此结合,该专利申请通过参考全部引入在这里。

[0126] 图3B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿图3A的线3B-3B,得到的泪腺植入物300的例示性剖视图。如图3B所示,泪腺植入物300可包括植入体302-该植入体302包括第一部分304和第二部分306,并且可从第一部分304的近侧端部308延伸到第二部分306的远侧端部310。在各个例子中,近侧端部308可限定纵向近侧轴线312,并且远侧端部310可限定纵向远侧轴线314。植入体300可构造成,当植入时,在近侧轴线312与远侧轴线314之间存在至少45度的成角度交叉316,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体302的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。在这个例子中,植入体300构造成,成角度交叉316是近似约90度。

[0127] 在各个例子中,第一部分304的远侧端部326可在第二部分306的近侧端部328处或其附近与第二部分306成整体。在一些例子中,第二部分306可包括这样一个长度,该长度具有不到第一部分304的长度的四倍的数值。在一个例子中,第二部分306可包括小于约10毫米的长度,并且具有与在图3B中所示的构造相似的构造。在另一个例子中,第二部分306可包括小于约2毫米的长度,并且具有与在图24中所示的构造相似的构造。

[0128] 在各个例子中,第二部分306可包括整体扩张器350,以将解剖组织352,如泪堂212、214(图2)或相关小管208、210的一个或两个,扩张到在泪腺植入物300正被植入时的足够直径。按这种方式,泪腺植入物300可植入在各种尺寸的眼解剖组织中,而没有对于借助于单独的扩大工具进行预扩张的需要。扩张器350可形成为,不创伤泪堂212、214和小管208、210的内衬层。在一些例子中,润滑涂层可用来进一步帮助泪腺植入物300到解剖组织352中的插入,该润滑涂层布置在植入体302的外表面上,或者灌注在该外表面中。在一个例子中,润滑涂层可包括硅酮润滑剂。

[0129] 扩张器350总体上可从第二部分306的近侧端部328附近的位置到第二部分306的远侧端部310变细,如从约0.6毫米的直径变细到约0.2毫米的直径。在一些例子中,扩张器350的外表面斜度,如从第二部分306的近侧端部328附近的位置到第二部分306的远侧端部310测量的那样,相对于纵向远侧轴线314可在约1度与约10度之间(例如,2度、3度、4度或5度)。在一些例子中,扩张器350的斜度相对于纵向远侧轴线314可小于45度。在其它因素中,对于给定的植入情形希望扩张器350的斜度的确定,可通过将对于植入希望的植入体302的强度、与在植入时具有柔软、柔性及适应性植入体(例如,为了适应泪小管解剖组织)的希望相平衡而进行。在一些例子中,扩张器末端354的直径可在约0.2毫米与约0.5毫米之间。

[0130] 在一些例子中,第二植入体部分306的近侧端部328可包括保持元件356,该保持元件356构造成,当植入时相对于泪小管壶腹252(图2)的至少一部分偏置。在这个例子中,保

持元件356从第一植入体部分304与第二植入体部分306之间的相交部向近侧突出,如在与扩张器350的延伸相反的方向上。当呈现和植入在壶腹252中时,保持元件356可帮助固定可抓持或其它突起332相对于泪堂开口212、214的坐置位置。

[0131] 在一些例子中,植入体302包括第一空腔318,该第一空腔318布置在近侧端部308附近。在这个例子中,第一空腔318从近侧端部308向内延伸约2毫米或更少,并且容纳第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物322,以提供对于眼睛的持续药物或其它试剂释放。在一些例子中,药物插入物322可包括多个治疗剂包含物360,这些治疗剂包含物360可分布在基体362中。在一些例子中,包含物360可包括治疗剂的浓缩(例如,结晶)形式。在一些例子中,基体362可包括硅酮基体等,并且包含物360在基体内的分布可大体是均质的或非均质的。在一些例子中,试剂包含物360可包括油滴,如Latanoprost油的油滴。在其它例子中,试剂包含物360可包括固体颗粒,如处于结晶形式的Bimatoprost颗粒。在一些例子中,药物插入物322包括氨基甲酸乙酯-基(例如,聚氨酯)聚合物或共聚物,该氨基甲酸乙酯-基聚合物或共聚物包括可输送到眼睛或周围组织中的治疗剂包含物。包含物可具有多种尺寸和形状。比如,包含物可包括微粒,这些微粒具有在约1微米至约100微米的量级上的尺寸。药物-释放或其它试剂-释放药物插入物的进一步论述,可在代理人档案号为No.2755.045US1的、标题为“用于治疗剂的持续释放的药芯”的、在2008年9月5日提交的、共同拥有的Utkhede等的美国专利申请No.12/231,986中找到,该专利申请通过参考全部引入在这里。

[0132] 在各个例子中,药物插入物322可包括鞘体366,该鞘体366布置在插入物的至少一部分上,以限定至少一个插入物暴露表面368。暴露表面368可位于例如植入体302的近侧端部308处或其附近,由此当泪腺植入物300通过泪堂212、214插入并且插入到相关小管208、210中时,允许与眼泪或泪膜液直接接触、和在持续时间段上药物或其它治疗剂从药物插入物322释放。

[0133] 图4示出泪腺植入物400的植入体402的第二部分406的另一种整体扩张器450的例示性侧视图。在这个例子中,扩张器450在第二部分406的远侧端部410附近急剧变细。如所示的那样,植入体第一部分404可包括第一空腔418,该第一空腔418布置在近侧端部408附近。在这个例子中,第一空腔418从近侧端部408向内延伸,并且容纳第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物422,以提供对于比如眼睛的持续的药物或其它治疗剂释放。在一些例子中,药物或其它治疗剂可经药物插入物422的暴露的、未被鞘覆盖的表面468释放到眼睛。在这个例子中,药物插入物422的暴露表面468定位在近侧端部408上方,从而药物插入物422至少部分地突出到植入体402外。

[0134] 在各个例子中,植入体402的外表面482可被形成、或被表面处理为是总体上光滑的,以禁止细菌附着到泪腺植入物400上和孵化。总体上光滑的外表面482也可防止在植入期间对于旨在接纳的解剖组织的内衬层的损害,如对泪堂212、214(图2)或相关小管208、210(图2)的损害。在代理人档案号为No.2755.036US1的、标题为“植入物的表面处理和相关方法”的、在2008年9月5日提交的、共同拥有的Rapacki等的美国专利申请No.12/283,002中进一步论述的那样,植入体402的外表面482可经抛光过程而被表面处理成是总体上光滑的,该专利申请通过参考全部引入在这里。抛光过程可包括:在植入体402在放大、膨胀状态下的进行时间段期间,使植入体402用抛光介质冲击。这可使植入体402的一个或多个表面或边缘光滑。在各个例子中,抛光介质可包括至少一些团粒,这些团粒的直径大于约3毫米。

[0135] 在各个例子中,抗菌涂层484可布置在外表面482的至少一部分上或灌注在其中,以进一步防止在植入体402上的细菌生长。在一些例子中,抗菌涂层484可包括从包括如下选项的组中选择的试剂:2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇;5-溴-5-硝基-1,3-二恶烷;7-乙基二恶唑烷;氯苄烷铵;氯化苄乙氧铵;苯甲酸;苯甲醇;硼酸;溴硝醇;十六烷基吡啶氯化物;双氯苯双胍烷digluconate;氯乙酰胺;氯代丁醇;氯甲基异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉;磺胺间二甲氧嘧啶(dimethoxane);二甲基恶唑烷;二羟甲基吡啶;氯二甲酚;脱氢乙酸;二唑烷基脲(diazolidinyl urea);二氯苄醇;DMDM乙内酰脲;乙醇;甲醛;戊二醛;六氯酚;合克替啶;六亚甲基四胺(hexamethylenetetramine);咪唑烷基脲;iodopropynyl氨基甲酸丁酯;isothiazolinones;methenammonium chloride;甲基二溴戊二腈;MDM乙内酰脲;米诺环素;邻苯基苯酚;P-氯间甲酚;苯甲酸酯类(尼泊金丁酯;尼泊金乙酯;尼泊金甲酯);苯乙醇;苯氧乙醇;piroctane酮胺;聚氨基丙基双胍;聚甲氧基双环恶唑;聚甲醛;聚季铵盐-42;苯甲酸钾;山梨酸钾;丙酸;quaternium-15;利福平;水杨酸;二硫化硒;硼酸钠;碘酸钠;羟甲基甘氨酸钠;丙酸钠;吡啶硫酮钠;山梨酸;硫柳汞;三氯;三氯卡班;十一烯酸;苯酚磺酸锌;及吡啶硫酮锌。在一些例子中,抗菌涂层484可包括从包括如下选项的组中选择的材料:乳酸银、磷酸银、柠檬酸银、醋酸银、苯甲酸银、氯化银、碘化银、碘酸银(silver iodate)、硝酸银、磺胺嘧啶银、棕榈酸银、或其一种或多种混合物。在一些例子中,抗菌涂层484可包括抗生素或防腐剂中的至少一种。比如,抗菌涂层484可包括临时麻醉持续,平均地在几小时与一天之间。在其它例子中,抗菌涂层484可包括药物或其它治疗剂,如丸,该药物或其它治疗剂为了直接效果用来治疗潜在疾病。

[0136] 图5示出泪腺植入物(如在图3中所示的泪腺植入物300)的例示性示意图,该泪腺植入物植入在下部泪堂214和相关小管210中。在一些例子中,泪腺植入物300可植入在上部泪堂212和小管208中。如以上进一步论述的那样,泪腺植入物300可包括植入体302,该植入体302包括第一部分304和第二部分306。在各个例子中,植入体302可构造成,当植入时,植入体302的至少一部分相对于泪小管210的至少一部分偏置,以牢固地保持植入物300的植入位置,该泪小管210的至少一部分位于小管弯曲部250处或其较远侧。如所示的那样,第一部分304可构造成,穿过泪堂214插入且插入到相关小管210中,并且安置在泪堂开口与泪小管壶腹252之间;而第二部分306可构造成,穿过泪堂214插入且插入到小管210中,并且安置在壶腹252与泪囊204之间。在一些例子中,从第二部分306的近侧端部突出的保持元件356可构造成,当植入时,偏置到壶腹252的至少一部分中,并且靠置在该部分上。在各个例子中,第一部分304和第二部分306可构造成,如希望的那样弯曲、伸展或折叠,以保持适当的解剖植入配合,而不会过度地拉伸眼部解剖组织。

[0137] 在一些例子中,为了进一步将植入物300固定在泪堂214和泪小管210内、或使植入体302的尺寸是可调整的,水凝胶或其它流体可膨胀材料可布置(例如,涂敷)在植入体302的外表面部分上。流体可膨胀材料在植入时,可有效地使植入体302的外表面直径部分膨胀。在一些例子中,植入体302的外表面可包括纵向沟道或沟槽或虹吸材料的涂层,以便允许绕植入体302的流体流动。使用这些技术的一种或组合,泪腺植入物300可构造成,当植入泪小管208、210中时,将它们完全堵塞或部分地堵塞。比如,使用在植入体302的第一部分304或第二部分306之一或两者中的纵向沟道或沟槽,可允许减少体积或泪液引流发生,潜在地促进药物或其它治疗剂从药物插入物的释放。

[0138] 镊子或另一种插入工具可用来将泪腺植入物300穿过泪堂212、214植入,并且植入到相关小管208、210中。在一些例子中,在美国专利申请No.12/231,984中所论述的插入工具,可用来将泪腺植入物300植入,该专利申请由De Juan等共同拥有,其代理人档案号为No.2755.018US1,标题为“用于泪腺植入的插入和抽取工具”,在2008年9月5日提交,该专利申请通过参考全部引入在这里。在各个例子中,植入体302的第二部分306可通过插入工具的操纵,前进到泪小管208、210的深处,直到可抓持或其它突起332(如果存在的话)可抵靠泪堂开口212、214坐置。

[0139] 在各个例子中,在已经测量泪堂尺寸,并且选择适当尺寸的植入物300(例如,小型、中型或大型)之后,可以选择性地在插入之前或在插入期间将泪堂212、214扩张(例如,经植入物的整体扩张器)。植入物300可在第二部分306处用镊子或另一种插入工具抓持,并且沿竖向引入到泪堂212、214中。植入物300然后可被转动,以使它前进到泪小管208、210的水平部分中,直到脚跟状保持元件356。镊子或另一种插入工具还可用来抓持植入物300的保持元件356的部分,以使它转动到泪堂212、214中,从而可抓持的或其它帽状的突起332可坐置在泪堂上。

[0140] 当希望取出泪腺植入物300时,突起332可用例如镊子抓持,并且通过柔和的拉拽运动从泪堂开口212、214退出。选择性地,在植入物300取出之前,可给药一滴或两滴麻醉药。可能需要小心而不要抓持突起332的最外边缘,因为这可能使突起332撕裂或分离。

[0141] 在一些例子中,植入体302可包括第一空腔318或第二空腔320中的一个或两者,该第一空腔318布置在近侧端部308附近,该第二空腔320布置在远侧端部310附近。在这个例子中,第一空腔318从第一部分304的近侧端部308向内延伸,并且第二空腔320从第二部分306的远侧端部310向内延伸。第一药物-释放或其它试剂-释放插入物322可布置在第一空腔318中,以提供对于眼睛的持续的药物或其它治疗剂释放(例如,治疗感染、炎症、青光眼或其它眼部疾病或障碍);而第二药物-释放或其它试剂-释放插入物324可备选地或一道地布置在第二空腔320中,以提供对于例如鼻腔(例如,治疗鼻窦障碍或过敏症)或内耳系统(例如,治疗头晕或偏头痛)的持续的药物或其它治疗剂释放。

[0142] 图6A-6B示出另一种泪腺植入物600的例子,该泪腺植入物600能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物600可包括植入体602-该植入体602包括第一部分604和第二部分606,并且可从第一部分604的近侧端部608延伸到第二部分606的远侧端部610。近侧端部608可限定纵向近侧轴线612,并且远侧端部610可限定纵向远侧轴线614。植入体600可构造成,当植入时,在近侧轴线612与远侧轴线614之间存在近似90度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。

[0143] 在这个例子中,第二植入体部分606的近侧端部628可包括保持元件656,该保持元件656构造成,当植入时相对于泪小管壶腹252(图2)的至少一部分偏置。在这个例子中,植入体602包括第一空腔618,该第一空腔618构造成用以接纳第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物,布置在第一植入体部分604的近侧端部608附近。也在这个例子中,植入体602可包括一个可抓持或其它突起632,如一组翼片,这组翼片具有例如约1毫米的组合长度,并且从近侧端部308横向延伸。

[0144] 图6B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿图6A的线6B-6B,得到的泪腺植入物600的例示性剖视图。如图6B所示,第一部分604的远侧端部626可在第二部分606的近侧端部628处或其附近与第二部分606成整体。在各个例子中,第二部分606可包括纵向长度,该纵向长度,如从近侧轴线612到近侧端部610测量的那样,具有不到第一部分604的纵向长度-如从近侧端部608到远侧轴线614测量的那样,的四倍的数值。在一些例子中,第一部分可包括约1.54毫米的纵向长度,并且第二部分可包括在约4.5毫米至约5.42毫米之间的纵向长度。

[0145] 在各个例子中,第二部分606可包括整体扩张器650,以将解剖组织,如泪堂212、214(图2)或相关小管208、210的一个或两个,扩张到在泪腺植入物600正被植入时的足够直径。在一些例子中,第二部分606从在约0.50毫米至约0.75毫米之间的近侧端部的直径,渐缩到约0.36毫米的扩张器末端654的直径。

[0146] 图7A-7B示出另一种泪腺植入物700的例子,该泪腺植入物700能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物700可包括植入体702-该植入体702包括第一部分704和第二部分706,并且可从第一部分704的近侧端部708延伸到第二部分706的远侧端部710。近侧端部708可限定纵向近侧轴线712,并且远侧端部710可限定纵向远侧轴线714。植入体700可构造成,当植入时,在近侧轴线712与远侧轴线714之间存在近似90度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。如在图7A的例子中所示的那样,在第一部分704与第二部分706之间可存在光滑过渡。

[0147] 在这个例子中,植入体702包括第一空腔718,该第一空腔718构造成用以接纳第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物,布置在第一植入体部分704的近侧端部708附近。也在这个例子中,植入体702可包括可抓持或其它突起732,如环形突起,该环形突起从近侧端部708并且完全绕其横向延伸。在一些例子中,可抓持或其它突起732包括部分修整突起,该部分修整突起具有约0.75毫米的修整宽度,并且绕近侧端部708延伸不同的量。

[0148] 图7B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿图7A的线7B-7B,得到的泪腺植入物700的例示性剖视图。如图7B所示,第一部分704的远侧端部726可在第二部分706的近侧端部728处或其附近与第二部分706成整体。在各个例子中,第二部分706可包括纵向长度,该纵向长度,如从近侧轴线712到近侧端部710测量的那样,具有不到第一部分704的纵向长度-如从近侧端部708到远侧轴线714测量的那样,的四倍的数值。在一些例子中,第一部分可包括约1.5毫米的纵向长度,并且第二部分可包括约5毫米的纵向长度。

[0149] 在各个例子中,第二部分706可包括整体扩张器750,以将解剖组织,如泪堂212、214(图2)或相关小管208、210的一个或两个,扩张到在泪腺植入物700正被植入时的足够直径。在一些例子中,第二部分706从约0.46毫米的近侧端部的直径,渐缩到约0.36毫米的扩张器末端754的直径。

[0150] 图8A-8B示出另一种泪腺植入物800的例子,该泪腺植入物800能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物800可包括植入体802-该植入体802包括第一部分804和第二部分806,并且可从第一部分804的近侧端部808延伸到第二部分806的远侧端部810。近侧端部808可限定纵向近侧轴线812,并且远侧端

部810可限定纵向远侧轴线814。植入体800可构造成,当植入时,在近侧轴线812与远侧轴线814之间存在近似90度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。

[0151] 在这个例子中,第二植入体部分806的近侧端部828可包括保持元件856,该保持元件856构造成,当植入时相对于泪小管壶腹252(图2)的至少一部分偏置。保持元件856可包括便于插入的凹陷875或其它抓取装置,以帮助植入物插入或取出之一或两者。在这个例子中,植入体802包括第一空腔818,该第一空腔818构造成用以接纳第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物,布置在第一植入体部分804的近侧端部808附近。也在这个例子中,植入体802可包括可抓持或其它突起832,如环形突起,该环形突起从近侧端部808并且完全绕其横向延伸。在一些例子中,可抓持或其它突起832包括部分修整突起,该部分修整突起绕近侧端部808延伸不同的量。

[0152] 图8B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿图8A的线8B-8B,得到的泪腺植入物800的例示性剖视图。如图8B所示,第一部分804的远侧端部826可在第二部分806的近侧端部828处或其附近与第二部分806成整体。在各个例子中,第二部分806可包括纵向长度,该纵向长度,如从近侧轴线812到近侧端部810测量的那样,具有不到第一部分804的纵向长度-如从近侧端部808到远侧轴线814测量的那样,的四倍的数值。在一些例子中,第一部分可包括在约1.725毫米至约1.77毫米之间的纵向长度,并且第二部分可包括在约4.77毫米至约5毫米之间的纵向长度。

[0153] 在各个例子中,第二部分806可包括整体扩张器850,以将解剖组织,如泪堂212、214(图2)或相关小管208、210的一个或两个,扩张到在泪腺植入物800正被植入时的足够直径。在一些例子中,第二部分806从约0.46毫米的近侧端部828的直径,渐缩到约0.36毫米的扩张器末端854的直径。

[0154] 图9示出另一种泪腺植入物900的例子,该泪腺植入物900能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物900可包括植入体902-该植入体902包括第一部分904和第二部分906,并且可从第一部分904的近侧端部908延伸到第二部分906的远侧端部910。近侧端部908可限定纵向近侧轴线912,并且远侧端部910可限定纵向远侧轴线914。植入体900可构造成,当植入时,在近侧轴线912与远侧轴线914之间存在近似90度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。

[0155] 如所示的那样,在第一部分904与第二部分906之间可存在光滑过渡。在这个例子中,光滑过渡可包括便于插入的凹陷975或其它抓取装置,以帮助植入物插入或取出之一或两者。也在这个例子中,植入体902可包括可抓持或其它突起932,如环形突起,该环形突起从近侧端部908并且完全绕其横向延伸。在一些例子中,可抓持或其它突起932包括部分修整突起,该部分修整突起绕近侧端部908延伸不同的量。

[0156] 图10A-10B示出另一种泪腺植入物1000的例子,该泪腺植入物1000能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物1000可包括植入体1002-该植入体1002包括第一部分1004和第二部分1006,并且可从第一部分1004的近侧端部1008延伸到第二部分1006的远侧端部1010。近侧端部1008可限定纵向近侧轴线

1012,并且远侧端部1010可限定纵向远侧轴线1014。植入体1000可构造成,当植入时,在近侧轴线1012与远侧轴线1014之间存在近似90度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。

[0157] 在这个例子中,第二植入体部分1006的近侧端部1028可包括保持元件1056,该保持元件1056构造成,当植入时相对于泪小管壶腹252(图2)的至少一部分偏置。保持元件1056可包括便于插入的凹陷1075或其它抓取装置,以帮助植入物插入或取出之一或两者。在这个例子中,植入体1002包括第一空腔1018,该第一空腔1018构造成用以接纳第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物,布置在第一植入体部分1004的近侧端部1008附近。也在这个例子中,植入体1002可包括可抓持或其它突起1032,如环形突起,该环形突起具有约1.3毫米的直径,从近侧端部1008并且完全绕其横向延伸。在一些例子中,可抓持或其它突起1032包括部分修整突起,该部分修整突起绕近侧端部1008延伸不同的量。

[0158] 图10B示出沿与植入物的纵向轴线相平行的线,如沿图10A的线10B-10B,得到的泪腺植入物1000的例示性剖视图。如图10B所示,第一部分1004的远侧端部1026可在第二部分1006的近侧端部1028处或其附近与第二部分1006成整体。在各个例子中,第二部分1006可包括纵向长度,该纵向长度,如从近侧轴线1012到近侧端部1010测量的那样,具有不到第一部分1004的纵向长度-如从近侧端部1008到远侧轴线1014测量的那样,的四倍的数值。在一些例子中,第一部分可包括约1.5毫米的纵向长度,并且第二部分可包括约5毫米的纵向长度。

[0159] 在各个例子中,第二部分1006可包括整体扩张器1050,以将解剖组织,如泪堂212、214(图2)或相关小管208、210的一个或两个,扩张到在泪腺植入物1000正被植入时的足够直径。在一些例子中,第二部分1006从约0.46毫米的近侧端部1028的直径,渐缩到约0.36毫米的扩张器末端1054的直径。

[0160] 图11-17示出其它泪腺植入物1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700的例子,这些泪腺植入物1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,每个泪腺植入物1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700可包括植入体1102、1202、1302、1402、1502、1602、1702-该植入体1102、1202、1302、1402、1502、1602、1702包括第一部分1104、1204、1304、1404、1504、1604、1704和第二部分1106、1206、1306、1406、1506、1606、1706,并且可从第一部分1104、1204、1304、1404、1504、1604、1704的近侧端部1108、1208、1308、1408、1508、1608、1708延伸到第二部分1106、1206、1306、1406、1506、1606、1706的远侧端部1110、1210、1310、1410、1510、1610、1710。每个植入体1102、1202、1302、1402、1502、1602、1702可包括至少一个居间地布置的保持突起1192、1292、1392、1492、1592、1692、1792,以潜在地进一步固定泪腺植入物的植入位置。居间地布置的保持突起1192、1292、1392、1492、1592、1692、1792能够定位在第一植入体部分1104、1204、1304、1404、1504、1604、1704或第二植入体部分1106、1206、1306、1406、1506、1606、1706之一或两者上,并且可采取环形、半环形、柱状或圆筒状突起的形式。居间地布置的保持突起1192、1292、1392、1492、1592、1692、1792可包括比相邻植入体部分大的横截面尺寸,并且可使小管壁的一部分稍微变形,以提供附加固定而在使用期间将植入物保持就位(见例如图5)。

[0161] 据信,例如由泪腺植入物对下部泪小管210的堵塞,可以使背压建立在小管210内,由此从植入位置推动植入物。据信,这种背压可例如发生在眨眼(其中眼泪正在从眼睛的前表面沿引流系统抽送)或喷嚏(其中压力正在从肺系统发出)期间。相应地,现在按至少一个居间地布置的保持突起1192、1292、1392、1492、1592、1692、1792的形式表示的另外保持特征的一个或多个,可以用来防止植入物迁移,并且进一步固定植入泪腺植入物的位置。这些另外保持特征可设计成防止在近侧方向上的迁移,同时不将植入物植入困难增大可观的程度。

[0162] 进行现有临床试验,以评估在本专利文件中公开的各种泪腺植入物的安全性、耐受性、舒适性、处置和插入/取出的容易程度、保持性、疗效及剂量。初步报告指示,泪腺植入物-如在图12、13及43A-43C中所示的泪腺植入物,是有效的,并且由参与试验的病人良好地耐受。比如,基于在图13中所示的类型的泪腺植入物在放置后跟踪4周后测量的初步数据,在注意到不良事件时,整体不良事件在从仅1.7%至11.7%的范围中。最常见的不良事件是眼痒(常见于初始植入物佩戴,通常也是适应过程的一部分)、流泪及眼刺激(分别为11.7%、6.7%及5.0%)。报告频率比以上小的其它不良事件包括发热、眼部不适、浅层点状角膜炎。在4周的跟踪后没有观察到结膜或眼部充血。对于植入物的4周病人报告舒适性和流泪记录如下,该植入物包括44微克的latanoprost药物插入物:88%的病人将舒适性评为‘无觉知’或‘轻度觉知’,而76%的病人将流泪评为‘没有’。在图12、13及43A-43C中所示的类型的泪腺植入物的医师操作评估指示,植入物容易插入和取出。医师将在图12和43A-43C中所示的类型的泪腺植入物评为插入容易(80%)和取出容易(100%)。

[0163] 在一个例子中,如图12总体所示,近侧端部1208可提供诸如帽盖之类的突起,该帽盖具有约1.2毫米的外径、和在第一部分1204的纵向方向上在约0.13毫米至约0.19毫米之间的帽盖厚度。在这个例子中,近侧端部1208的帽盖部分可与第一部分1204的保持突起1292间隔开,如由轴部分间隔开,该轴部分可具有约0.56毫米的外径、和约0.6毫米的纵向轴长度。在这个例子中,第一部分1204的保持突起1292可具有约0.9毫米的近侧外径,该近侧外径可渐缩到远侧外径(如第一部分1204和第二部分1206相交处),该远侧外径小于或等于轴部分的外径。较好保持可以用第一部分1204的更急剧渐缩保持突起1292得到,该保持突起1292在另一个例子中可代之以具有约1.1毫米的近侧外径。在又一个例子中,近侧端部1208可代之以提供具有约1.4毫米的外径的帽盖,并且第一部分1204的保持突起1292的近侧外径可代之以是约1.4毫米。

[0164] 类似的尺寸和尺寸变化可应用于在这里描述的其它例子,包括一般在图11-17中所示的例子。比如,如总体在图13中所示的那样,第一部分1304的保持突起1392可从约0.56毫米的开始直径向外凸出到约0.70毫米。在第一部分1304内的第一空腔可具有约0.42毫米(近似0.0165英寸)的直径、和约1.22毫米(近似0.048英寸)的深度。这样一种第一空腔尺寸可导致至少约0.07毫米的围绕空腔的第一部分壁厚。在一些例子中,具有约44微克( $\mu\text{g}$ )的latanoprost的药物插入物(假定近似33%的药物装载)被插入和固定在第一空腔内。选择性地,通过分别增大或减小空腔、和可放置在其中的药物插入物的尺寸(例如,直径或深度),更多或更少的药物或其它试剂可插入在第一空腔内。作为例子,如联系图43A-43C所示和所述的那样,第一空腔可具有约0.56毫米(近似0.022英寸)的直径、和1.22毫米(近似0.048英寸)的深度。这样一种第一空腔尺寸可接收药物插入物,该药物插入物具有约81 $\mu\text{g}$

的latanoprost (假定近似33%的药物装载)。

[0165] 图18-19示出其它泪腺植入物1800、1900的例子,这些泪腺植入物1800、1900能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这些例子中,每个泪腺植入物1800、1900可包括植入体1802、1902-这些植入体1802、1902包括第一部分1804、1904和第二部分1806、1906,并且可从第一部分1804、1904的近侧端部1808、1908延伸到第二部分1806、1906的远侧端部1810、1910。如所示的那样,每个植入体1802、1902的中间部分1896、1996可相对于第一植入体部分1804、1904或第二植入体部分1806、1906倾斜,以潜在地进一步固定泪腺植入物的植入位置。

[0166] 据信,中间部分1896、1996的倾斜可以帮助捕获泪堂212、214和小管208、210的解剖组织,以将泪腺植入物1800、1900保持在植入位置中,如经相对于泪小管的倾斜施加的定向力。这种定向力可设计成用以连续地施加反馈,或迫使其它突起1832、1932与泪堂212、214平齐。

[0167] 图20示出另一种泪腺植入物2000的例子,该泪腺植入物2000能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物2000可包括植入体2002-该植入体2002包括第一部分2004和第二部分2006,并且可从第一部分2004的近侧端部2008延伸到第二部分2006的远侧端部2010。近侧端部2008可限定纵向近侧轴线2012,并且远侧端部2010可限定纵向远侧轴线2014。植入体2000可构造成,当植入时,在近侧轴线2012与远侧轴线2014之间存在近似90度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。在各个例子中,第一部分2004的远侧端部2026可在第二部分2006的近侧端部2028处或附近与第二部分2006成整体。

[0168] 在这个例子中,一个或多个材料切口2080制成在植入体2002的外表面中。作为结果,在近侧轴线2012与远侧轴线2014之间的成角度交叉可在植入期间更加直线地对准,如虚线所示,以促进穿过泪堂212、214的和到相关小管208、210中的插入。

[0169] 图21A-21B和22A-22B示出其它泪腺植入物2100、2200的侧视图的例子,这些泪腺植入物2100、2200能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这些例子中,每个泪腺植入物2100、2200可包括植入体2102、2202-这些植入体2102、2202包括第一部分2104、2204和第二部分2106、2206,并且可从第一部分2104、2204的近侧端部2108、2208延伸到第二部分2106、2206的远侧端部2110、2210。每个第二部分2106、2206可包括一个或多个臂部件2170、2270,该一个或多个臂部件2170、2270在第一构造与第二构造之间是可运动的,在该第一构造中,一个或多个臂部件2170、2270与植入体相邻,在该第二构造中,一个或多个臂部件2170、2270从植入体的侧面横向延伸。在第一构造中,一个或多个臂部件2170、2270通过提供狭窄轮廓而促进泪腺植入物穿过泪堂212、214的和到相关小管208、210中的插入。在第二构造中,一个或多个臂部件2170、2270横向延伸,以当植入时填充泪小管壶腹252(图2)或小管208、210中的至少一个。选择性地,一个或多个臂部件2170、2270可包括流体可膨胀材料,如水凝胶,以当水合时,进一步将植入泪腺植入物固定在泪壶腹252或小管208、210内。

[0170] 在一些例子中,一个或多个臂部件2170、2270可并入到模具中,该模具也用来形成植入体2102、2202。一个或多个臂部件2170、2270可通过模制或胶粘连结到现有植入体

2102、2202上。为了不同的刚度和固定/除去特性,可采用用于一个或多个臂部件2170、2270的不同厚度和形状。除了水凝胶,一个或多个臂部件2170、2270可由其它材料制成,如对于在眼内晶状体等上的触觉学领域中使用的那些材料。

[0171] 图23A-23B示出另一种泪腺植入物2300的例示性侧视图,该泪腺植入物2300能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物2300可包括植入体2302-该植入体2302包括第一部分2304和第二部分2306,并且可从第一部分2304的近侧端部2308延伸到第二部分2306的远侧端部2310。第二部分2306可至少部分地由可膨胀保持元件(例如,可充气气囊)2372包围,该可膨胀保持元件2372构造成,在膨胀时将第二部分2306远离泪小管壁偏置。

[0172] 在一些例子中,可膨胀保持元件2372包含试剂或可由该试剂充气,该试剂被输送到眼睛或鼻泪系统的组织。在一些例子中,可膨胀保持元件的2372可采用一个或多个气囊,这些气囊与任何药物插入物或其它试剂保持结构分开。一个或多个气囊可以选择性地与在气囊导管上使用的那些相似,使充气腔等选择性地包括在植入物插入工具中,以便允许气囊的受控充气。在这样一个例子中,泪腺植入物2300可与瘪缩的气囊一起插入,如图23A所示。一旦泪腺植入物2300到位,那么就可将气囊充气,以固定植入物的植入位置,如图23B所示。

[0173] 气囊也可以是可放气的,以使泪腺植入物2300的取出较容易。气囊可以选择性地部分或大体上与小管208、210的大小和形状的变化相一致。气囊的可选择例子可以通过在气囊内布置的材料的膨胀而充气,如水凝胶通过穿过在气囊中的孔眼或开口吸收水分而膨胀。一个或多个气囊可以是绕支撑植入体布置的环形结构,或者可以绕植入体的轴线偏心地布置。如在图23B中示出的那样,气囊可以足够地向远侧布置,以驻留在眼泪引流管的水平部分内或与其相邻、驻留在眼泪引流系统的泪壶腹内或与其相邻等。可选择例子可包括更靠近近侧的一个或多个气囊。

[0174] 图24示出另一种泪腺植入物2400的例示性示意图,该泪腺植入物2400穿过下部泪堂212植入,并且植入到相关小管210中。泪腺植入物2400可包括植入体2402,该植入体2402包括第一部分2404和第二部分2406。在各个例子中,植入体2402可构造成,当植入时,植入体2402的至少一部分相对于位于在小管弯曲部250处或其更远侧的泪小管210的至少一部分偏置,以可靠地保持植入物2400的植入位置。在这个例子中,第二部分2406包括小于约2毫米的纵向长度,如大于第一部分2404的直径、但小于2毫米的尺寸。也在这个例子中,植入体2402可包括可抓持或其它突起2432,如至少部分地绕第一植入体部分2404的近侧端部横向延伸。

[0175] 图25A-25B示出另一种泪腺植入物2500的例子,该泪腺植入物2500能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这些例子中,泪腺植入物2500可包括植入体2502-该植入体2502包括第一部分2504和第二部分2506,并且可从第一部分2504的近侧端部2508延伸到第二部分2506的远侧端部2510。植入体可包括一种总体形状,该总体形状可以总体上与小管208、210的解剖特征匹配,以提供例如病人舒适性和可靠保持。近侧端部2508可限定纵向近侧轴线2512,并且远侧端部2510可限定纵向远侧轴线2514。植入体2502可构造成,当植入时,在近侧轴线2512与远侧轴线2514之间存在45-90度的成角度交叉,如以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体2502的至少一部分偏置,该

泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250 (图2) 处或其较远侧。

[0176] 在图25A-25B的例子中, 植入体2502既包括第一空腔2518, 又包括第二空腔2520, 该第一空腔2518布置在近侧端部2508附近, 该第二空腔2520布置在远侧端部2510附近。第一空腔2518从第一部分2504的近侧端部2508向内延伸, 并且第二空腔2520从第二部分2506的远侧端部2510向内延伸。第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物可布置在第一空腔2518中, 以提供对于眼睛的持续的药物或其它治疗剂释放; 而第二药物-释放或其它试剂-释放药物插入物可布置在第二空腔2520中, 以提供对于例如鼻腔或内耳系统的持续的药物或其它治疗剂释放。在一些例子中, 第一空腔2518可从第一部分2504的近侧端部2508向内延伸到在第二部分2506的远侧端部2510附近的位置, 如图26所示, 并且填充有第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物。在一些例子中, 第二空腔2520从第二部分2506的远侧端部2510向内延伸到在第一部分2504的近侧端部2508附近的位置, 并且填充有第二药物-释放或其它试剂-释放药物插入物。

[0177] 在一些例子中, 第二部分2506包括整体扩张器2550, 以将解剖组织, 如泪堂212、214或小管208、210的一个或两个, 扩张到在泪腺植入物2500正被植入时的足够直径。按这种方式, 泪腺植入物2500可植入在各种尺寸的眼部解剖组织中, 而没有对于借助于分离的扩大工具加以预扩张的需要。在这些例子中, 整体扩张器2550包括相对于第一部分2504的大致下凹形状。在一些例子中, 下凹形状包括的半径小于小管弯曲部250的半径。在一些例子中, 下凹形状包括的半径与小管弯曲部250的半径大体相同。如在图25B的例子中所示的那样, 在第一部分2504与第二部分2506之间可存在光滑过渡。

[0178] 在一些例子中, 第二植入体部分2506的近侧端部2528可包括保持元件2556, 该保持元件2556构造成, 当植入时相对于泪小管壶腹252 (图2) 的至少一部分偏置。在图25A的例子中, 保持元件2556从第一植入体部分2504与第二植入体部分2506之间的相交部向近侧突出。

[0179] 图26示出另一种泪腺植入物2600的例子, 该泪腺植入物2600能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210 (图2) 中。在这个例子中, 泪腺植入物2600包括植入体2602-该植入体2602包括第一部分2604和第二部分2606, 并且从第一部分2604的近侧端部2608延伸到第二部分2606的远侧端部2610。近侧端部2608可限定纵向近侧轴线2612, 并且远侧端部2610可限定纵向远侧轴线2614。植入体2600可构造成, 当植入时, 在近侧轴线2612与远侧轴线2614之间存在90-135度的成角度交叉, 以便相对于泪小管208、210的至少一部分, 将植入体2602的至少一部分偏置, 该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250 (图2) 处或其较远侧。

[0180] 在一些例子中, 植入体2602可包括第一空腔2618, 该第一空腔2618布置在近侧端部2608附近。在这个例子中, 第一空腔2618从第一部分2604的近侧端部2608向内延伸到在第二部分2606的远侧端部2610附近的位置。第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物可布置在第一空腔2618中, 以提供对于眼睛的持续的药物或其它治疗剂释放, 该第一药物-释放或其它试剂-释放药物插入物具有例如在约0.2立方厘米与约0.25立方厘米之间的体积。

[0181] 在一些例子中, 第二部分2606包括整体扩张器2650, 以将解剖组织, 如泪堂212、214或小管208、210的一个或两个, 扩张到在泪腺植入物2600正被植入时的足够直径。按这种方式, 泪腺植入物2600可植入到各种尺寸的眼部解剖组织中, 而没有对于借助于分离的

扩大工具加以预扩张的需要。在这个例子中,整体扩张器2650包括相对于第一部分2604的大致凸起形状。在一些例子中,凸起形状包括的半径小于小管弯曲部250的半径。在一些例子中,凸起形状包括的半径与小管弯曲部250的半径大体相同。

[0182] 在一些例子中,第二植入体部分2606的近侧端部2628可包括保持元件2656,该保持元件2656构造成,当植入时相对于泪小管壶腹252(图2)的至少一部分偏置。在这个例子中,保持元件2656从第一植入体部分2604与第二植入体部分2606之间的相交部向近侧突出。在一些例子中,例如如在图29—30中所示,第二植入体部分2606的近侧端部2628可包括保持元件2656,该保持元件2656包括水凝胶保持元件,该水凝胶保持元件构造成,当将植入体2602植入时膨胀到壶腹252中。

[0183] 图27示出另一种泪腺植入物2700的例子,该泪腺植入物2700能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物2700包括植入体2702,该植入体2702包括第一和第二部分,该第一和第二部分在植入之前相对于彼此是直线的。植入体2702从第一部分的近侧端部2708延伸到第二部分的远侧端部2710。近侧端部2708可限定纵向近侧轴线2712,并且远侧端部2710可限定纵向远侧轴线2714。植入体2702可构造成,当植入时,在近侧轴线2712与远侧轴线2714之间存在45-135度的成角度交叉,如以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体2702的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。在这个例子中,植入体2702的第二部分包括至少一个波状部2790,以促进植入体2702相对于泪小管208、210的部分的偏置。

[0184] 图28示出另一种泪腺植入物2800的例示性侧视图,该泪腺植入物2800能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物2800包括植入体2802,该植入体2802包括第一和第二部分,该第一和第二部分在植入之前相对于彼此是直线的。植入体2802从第一部分的近侧端部2808延伸到第二部分的远侧端部2810。近侧端部2808可限定纵向近侧轴线2812,并且远侧端部2810可限定纵向远侧轴线2814。植入体2802可构造成,当植入时,在近侧轴线2812与远侧轴线2814之间存在45-135度的成角度交叉,以便相对于泪小管208、210(图2)的至少一部分,将植入体2802的至少一部分偏置,该泪小管208、210的至少一部分位于小管弯曲部250(图2)处或其较远侧。在这个例子中,植入体2802的第二部分包括至少一个居间地布置的保持突起2892,如环形肋状突起。保持突起2892包括比相邻植入体部分大的横截面尺寸,并且可促进植入体2802的植入位置的固定,而相邻的较细植入体部分可促进植入体2802相对于泪小管208、210的部分的偏置。

[0185] 图29-32示出其它泪腺植入物2900、3000、3100、3200的侧视图的例子,这些泪腺植入物2900、3000、3100、3200能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这些例子中,每个泪腺植入物2900、3000、3100、3200可包括植入体2902、3002、3102、3202-这些植入体2902、3002、3102、3202包括第一部分2904、3004、3104、3204和第二部分2906、3006、3106、3206,并且可从第一部分2904、3004、3104、3204的近侧端部2908、3008、3108、3208延伸到第二部分2906、3006、3106、3206的远侧端部2910、3010、3110、3210。近侧端部2908、3008、3108、3208可限定纵向近侧轴线2912、3012、3112、3212。

[0186] 第二部分2906、3006、3106、3206可包括流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294,这些流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294构造成,当将植入体2902、3002、

3102、3202植入时,相对于近侧轴线2912、3012、3112、3212横向膨胀。在各个例子中,流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294可形成为,使得膨胀方向或膨胀量中的一者或两者是可控制的。比如,流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294可在一个平面中比在另一个平面中膨胀得多,以牢固地锚定泪腺植入物。在一些例子中,流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294包括一部分,该部分构造成,当植入体被植入时,在远离泪小管壶腹252(图2)的方向上相对于近侧轴线2912、3012、3112、3212横向膨胀。在一些例子中,如图29-30所示,流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294包括一部分,该部分构造成,当植入体被植入时,在向着泪小管壶腹252(图2)的方向上相对于近侧轴线2912、3012、3112、3212横向膨胀。

[0187] 在一些例子中,流体可膨胀保持元件2994、3094、3194、3294可包括水凝胶,该水凝胶能够以细轮廓穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210中。在插入之后,水凝胶或其它流体可膨胀保持元件可水合,并且膨胀到粗构造。在水凝胶或其它可膨胀保持元件膨胀的同时,诸如至少一个居间地布置的保持突起2992、3092、3192、3292之类的突起可用来保持到泪腺植入物的植入位置。

[0188] 图33示出另一种泪腺植入物3300的示意侧视图,该泪腺植入物3300能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210(图2)中。在这个例子中,泪腺植入物3300包括植入体3302-该植入体3302包括第一部分3304和第二部分3306,并且可从第一部分3304的近侧端部3308延伸到第二部分3306的远侧端部3310。如所示的那样,第二部分3306可包括可膨胀保持元件3393,该可膨胀保持元件3393包括线圈、编织物、支架、网状管、缝合物、热固性聚合物、热塑性塑料、热激活材料、或形状记忆材料中的至少一种。可膨胀保持元件3393可构造成,当植入体被植入时,相对于由第一部分3304限定的近侧轴线3312横向膨胀。诸如至少一个居间地布置的保持突起3392之类的突起,可用来潜在地进一步固定泪腺植入物的植入位置。

[0189] 图34A-34B示出另一个泪腺植入物3400和植入环境的示意图的例子。在各个例子中,植入体3402可包括可抓持或其它突起3432,如至少部分地从第一植入体部分的近侧端部3408或绕其横向延伸的一个或多个突起。在一些例子中,如在图34B中所示的那样,突起3432可包括一组翼片,这组翼片供将泪腺植入物3400插入植入位置中、或将植入物从该位置取出使用。翼片组可在不考虑迁移的情况下构造,当植入时,植入体3402的非直线构造通过呈现小管弯曲部250和选择性地泪小管壶腹252的尺寸或形状,可防止迁移。

[0190] 在图34A-34B例子中,一个或多个突起3432当植入时,在与其眼睛100平行或远离其的方向上横向延伸。按这种方式,突起3432仍然可起可抓持或反馈特征的作用,但当将泪腺植入物3400植入时,可限制病人的不适。另外,突起3432通过远离眼睛100延伸,不会埋在组织中,并可以容易地由病人或医师识别。这可允许快速确定泪腺植入物3400是否正保持在其适当地方,而不必在围绕眼睛100的软组织中挖掘和搜索。在某些情况下,对于下睑的简单拉动,就可暴露在远离眼睛100的方向上指向的突起3432。在图34B的例子中,至少一个突起3432从近侧端部3408的横向延伸,大体上与第二植入体部分相对于第一植入体部分的远侧端部的横向延伸方向相同。

[0191] 图35-38示出各种可抓持突起或其它抓取装置3532、3632、3732、3832的等轴测图的例子,这些可抓持突起或其它抓取装置3532、3632、3732、3832从泪腺植入物3500、3600、3700、3800的近侧端部延伸。可抓持或其它突起3532、3632、3732、3832可用于各种功能,这

些功能包括提供在植入物插入和取出期间使用者可抓持的结构、禁止或防止泪腺植入物在泪堂212、214和相关小管208、210(图2)内完全通过、或用来将触觉或视觉反馈信息提供给使用者,例如,关于是否将植入物充分植入。

[0192] 在一些例子中,如图35所示,可抓持突起3532可包括两个或更多的可膨胀臂部件,这些可膨胀臂部件定尺寸成安置在泪堂的外部上。臂部件可以例如经模制、粘合或焊接而附加到植入体3502上。可膨胀臂部件能够膨胀,以便限制泪腺植入物3500穿过泪堂212、214和到相关小管208、210中的透入。尽管表示两个臂部件,但某些实施例包括多于两个臂部件,如四个臂部件。可膨胀臂部件可呈现膨胀轮廓分离距离3505,该膨胀轮廓分离距离3505与植入体的直径的两倍相对应,从而近侧可膨胀臂部件的近侧端部保持在泪堂的外部上。可膨胀臂部件可按多种方式从狭窄轮廓构造膨胀到膨胀轮廓构造,并且可包括线圈、编织物、缝合物、热固性聚合物、热塑性塑料、热激活材料、镍钛合金、形状记忆材料、聚合物、聚丙烯、聚酯、尼龙、天然纤维、不锈钢,聚甲基丙烯酸甲酯或聚酰亚胺中的至少一种。在一些例子中,在泪腺植入物已经定位在小管腔208、210中之后,可膨胀臂部件可人工地膨胀,例如由医师膨胀。

[0193] 在一些例子中,如图36所示,可抓持突起3632可包括线丝的环,该线丝嵌在泪腺植入物3600的近侧端部中,以允许用对于环的近侧张力将植入物除去,例如用镊子。在一些例子中,线丝环呈现与钱包拉手相似的形状,它从泪腺植入物按环形延伸,从而便于泪腺植入物的取出。线丝可包括热激活材料、镍钛合金、形状记忆材料、聚合物、聚丙烯、聚酯、尼龙、天然纤维、不锈钢、聚甲基丙烯酸甲酯或聚酰亚胺中的至少一种。在某些实施例中,线丝可以包括可吸收热塑性聚合物,例如聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、或聚羟基乙酸(PLGA)中的至少一种。线丝的远侧端部可嵌入在植入体3602中,模制或以其它方式附加到其上,以便将线丝固定到泪腺植入物上。

[0194] 在一些例子中,如图37所示,可抓持突起3732可包括至少一个轴向延伸突起,该轴向延伸突起与植入体3702相联接,该植入体3702构造成将泪小管208、210的最外部分偏置。由于抵抗小管的向外偏置的自然收缩,在轴向延伸突起与小管之间的相互作用阻止相关泪腺植入物3700的过度插入。

[0195] 在一些例子中,如图38所示,在植入体3802中的纵向凹槽、沟道或其它凹口3832可用来代替可抓持突起,以允许泪腺植入物3800的插入或取出。凹槽、沟道或其它凹口3832可以只沿植入体的一部分轴向延伸足以便于相关泪腺植入物的取出的距离。在另外的例子中,为了植入物从泪堂的除去,泪腺植入物可包括线丝,该线丝模制到植入体中并且向近侧延伸。

[0196] 图39A-39B示出药物插入物322和除去促进线丝3999的等轴测图的例子。在一些例子中,如图39A所示,线丝3999为了除去目的可从药物插入物322延伸,并且模制在其中。尤其是,线丝3999可包括缝合物、热固性聚合物、或形状记忆合金。在一些例子中,如图39B所示,线丝3999沿与植入体3902相邻的药物插入物322延伸,并且为了除去目的粘结到插入物的远侧端部上。线丝可用粘合剂,如氰基丙烯酸酯、丙烯酸、环氧树脂、聚氨酯或热熔粘合剂,粘结到药芯插入物的远侧端部上。

[0197] 图40是方块图,示出制造泪腺植入物的例示性方法4000,该泪腺植入物构造成穿过泪堂和到相关小管中是至少部分地可插入的。在4002处,形成植入体,该植入体从第一本

体部分的近侧端部延伸到第二本体部分的远侧端部。在各个例子中,形成近侧端部,以限定纵向近侧轴线,并且形成远侧端部,以限定纵向远侧轴线。植入体的形成可构造成,当植入时,近侧轴线和远侧轴线按至少45度的角相交,以相对于泪小管的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧。选择性地,植入体的形成可包括,将一个或多个药物或其它治疗剂颗粒集成到本体中。植入体然后可以选择性地被涂敷以可透过或不可透过材料,以便如希望的那样,将试剂释放引导到病人的身体组织(一个或多个)。

[0198] 在一些例子中,形成各种尺寸的植入体,以配合各种病人解剖组织。为了确定病人的泪堂大小,当病人在倾斜位置中使他/或她的眼皮闭上短暂时间(例如,近似60秒)时,一滴或两滴外用眼科麻醉剂可施加到眼睛上。以后,泪堂量规可用来测量上部或下部泪堂中的一者或二者的直径。可将泪堂量规推到泪堂中,直到在量规上感到轻微阻力,在这时,可读取和记录与量规刻度相对应的测量值。

[0199] 在一些例子中,形成第二个本体部分以包括扩张器,该扩张器总体上从第二本体部分的近侧端部附近的位置变细到第二本体部分的远侧端部。在一些例子中,通过相对于纵向远侧轴线在约1度与约10度之间将植入体的第二部分的外表面倾斜,形成扩张器。在一些例子中,第二植入体部分的外表面倾斜到在约0.2毫米与约0.5毫米之间的扩张器末端。

[0200] 在一些例子中,形成植入体,以包括可抓持或其它突起,该可抓持或其它突起从第一本体部分的近侧端部横向延伸。在一些例子中,形成突起,以相对于第一本体部分大体与第二本体部分的横向延伸方向对准。在一些例子中,形成突起,从而当植入时,它在与眼睛平行的或远离眼睛的方向上,从第一本体部分的近侧端部横向延伸。

[0201] 在4004处,药物插入物可布置在第一本体部分和第二本体部分的至少一个中。在各个例子中,药物插入物定位成,暴露的药物插入物表面坐置成与近侧端部或远侧端部的至少一个相邻,以便提供对于例如眼睛、鼻腔或内耳的持续的药物或其它治疗剂释放。在一些例子中,第一药物插入物布置在第一本体部分中,并且第二药物插入物布置在第二本体部分中。在各个例子中,一个或多个药物插入物包括药芯,该药芯包括药物或其它治疗剂。

[0202] 在4006处,植入体的外表面部分或植入体涂层可涂有流体可膨胀材料、润滑涂层或抗菌涂层中的至少一种。在各个例子中,植入体的外表面部分使用抛光过程抛光。

[0203] 其它例子:

[0204] 图41表示一个例子,在该例子中,可以修改诸如图12的例子之类的泪腺植入物,从而第一部分1204的保持机构1292不必等距离地绕其周边横向突出。代之以,在如图41所示的例子中,第一部分1204的保持机构4192的近侧端部可绕其周边按不相等横向距离横向向外突出,并且第一部分1204的保持机构4192在保持机构4192的远侧端部处可渐缩到第一部分1204的外径。在一个例子中,保持机构4192的近侧端部可包括周长,该周长在数值上等于在第一部分1204的近侧端部处的帽盖1208或其它突起的周长。

[0205] 在一个例子中,第一部分1204的保持机构4192的近侧端部可对侧地向外突出,如在第一部分1204的保持机构4192的相对的第一侧和第二侧上的相反方向上,而在保持机构的相对的第三侧和第四侧上不从轴部分外部尺寸向外突出(其中,第三侧和第四侧限定第二横向方向,该第二横向方向与由第一侧和第二侧限定的第一横向方向大体正交)。按这种方式,第一部分1204的保持机构4192的对侧突出部分可在第一横向方向上限定端对端横向

距离,该端对端横向距离可与第一部分1204的保持机构1292的近侧端部的突出外径大体相等,如关于图12所示和所述的那样。

[0206] 用于植入物的各种其它选项是可能的。可以选择性地提供光滑角部,如为了减小组织刺激或损害。可以选择性地提供尖锐角部,如为了增强保持。然而,在垂直第二横向方向上,可以没有超越第一部分1204的保持机构4192的外轴径的突出。在一个例子中,第一部分1204的保持机构4192的对侧突出部分的第一横向方向,也与第二部分1206从第一部分1204延伸的方向大体正交,这可提供更好保持。然而,在另一个例子中,第一部分1204的保持机构4192的对侧突出部分的第一横向方向,可与第二部分1206从第一部分1204延伸的方向大体平行。在其它例子中,第一部分1204的保持机构4192的对侧突出部分的第一横向方向,可相对于第二部分1206从第一部分1204延伸的方向处于其它角度(例如,在0度与90度之间)。

[0207] 图42A-42D表示一个例子,在该例子中,诸如在图12和41中的例子中所示的那些之类的泪腺植入物可被修改成,第二部分1206的保持机构1292不必从第二部分1206的横向外尺寸轮廓逐渐向外凸出。更具体地说,图42A表示例示性的泪腺植入物的侧视图,图42B表示沿在图42A中所示的剖切线A-A得到的剖视图,图42C表示泪腺植入物的俯视图,而图42D表示泪腺植入物的端视图,如当从第二部分1206的近侧端部观看时。

[0208] 在42A-42D的例子中,第二部分1206可包括保持机构4292,该保持机构4292在保持机构4292的近侧端部部分4201或保持机构4292的远侧端部部分4202之一处,具有较突然变化的轮廓,如向外横向台阶。例如,保持机构4292可在其近侧端部部分4201处包括突变台阶,如从第二部分1206的外径(例如,约0.46毫米至约0.62毫米)到保持机构4292的近侧端部部分4201的至少部分圆周突出外径(例如,约0.76毫米、约0.86毫米或约0.89毫米)。可以选择性地提供光滑角部,如为了减小组织刺激或损害。可以选择性地提供尖锐角部,如为了增强保持。在这个例子中,随着接近保持机构4292的远侧端部部分4202,保持机构4292的外径可向第二部分1206的外径渐减(例如,约0.46毫米至约0.62毫米)。

[0209] 图42A-42D的例子可包括第一部分1204的锥形保持机构4192,该锥形保持机构4192在与第二部分1206从第一部分1204向外延伸的方向相垂直的方向上横向向外延伸,而在与第二部分1206从第一部分1204向外延伸的方向相平行的方向上不横向向外延伸,并提供轴部分,该轴部分在第一部分1204的近侧帽盖1208与第一部分1204的保持机构4192之间限定变细的、至少部分圆周的颈部部分4203,如以上关于图41解释的那样。变细的、至少部分圆周的颈部部分4204为了保持目的也可提供在第一部分1204与第二部分1206之间的接合处。据信,泪小管组织可压缩到颈部部分4204中和环绕颈部部分4204,由此帮助固定泪腺植入物的植入位置。

[0210] 图43A-43C表示一个例子,在该例子中,诸如在图12、41及42A-42D中的例子中所示的那些之类的泪腺植入物可被修改成,第一部分1204的保持机构1292、4192在第一部分1204与第二部分1206之间的接合处不必包括颈部部分。更具体地说,图43A表示一种例示性的泪腺植入物的侧视图,图43B表示泪腺植入物的仰视图,而图43C表示沿在图43B中所示的剖切线A-A得到的泪腺植入物的剖视图。

[0211] 在图43A-43C的例子中,近侧端部1208可提供突起,如帽盖,该帽盖具有约1.1毫米的外径、和在第一部分1204的纵向方向上的约0.13毫米的帽盖厚度。在这个例子中,近侧端

部1208的帽盖部分可与第一部分1204的保持突起4392分离,如由轴部分分离,该轴部分可具有约0.56毫米的外径、和约0.66毫米的纵向轴长度。在这个例子中,第一部分1204的保持突起4392可具有约1.1毫米的近侧外径,该近侧外径可在约0.96毫米上直接锥缩到第二部分1206,从而在第一部分1204和第二部分1206之间的接合4305处没有设置颈部部分。通过消除颈部部分,如在图42A-42D中所示的那样,可使保持突起4392的长度有效地较长,允许较粗近侧外径-如大于约1.1毫米的直径、和/或经较缓锥角的增大扩张和更容易的可插入性。在一些例子中,近侧外部周边可以选择性地包括尖锐角部,如为了增强保持。

[0212] 用于图43A-43C的例示性插入物的其它尺寸选项可以如下。近侧端部1208可提供突起,如帽盖,该帽盖具有约1.4毫米的外径。第一部分1204的保持突起4392可具有约1.3毫米的近侧外径。在近侧帽盖1208与保持突起4392之间的颈部部分可具有约0.7毫米的直径,并且在第一部分1204内的第一空腔可具有约0.56毫米的直径。在第一部分1204与第二部分1206之间的接合部4305处的保持突起4392的厚度,如垂直于突起4392的外部会聚面测量的那样,依据第一空腔的深度、和突起4392相对于第一部分1204的构造和位置,可以是例如0.043毫米、0.086毫米、或0.175毫米。

[0213] 在一些例子中,第一部分1204的保持机构1292、4192、4392或第二部分1206的保持机构1292、4292可以选择性地植入成在塞体上的自膨胀水凝胶涂层,其中,自膨胀涂层膨胀,以形成与在如图41、42A-42D、及43A-43C中所示的那些一般相似的形状。

[0214] 图44A-44C和45A-45C表示一些例子,在这些例子中,诸如在图12、41、42A-42D、及43A-43C中的例子中所示的那些之类的泪腺植入物可被修改成,比较深凹口4405或比较浅凹口4505可从第二部分1206的近侧端部延伸,如延伸到第二部分1206中。图44A及45A分别表示泪腺植入物的端视图的例子,如当分别从第二部分1206的远侧端部和近侧端部观看时;图44B和45B分别表示沿在图44A和45A中所示的剖切线A-A得到的泪腺植入物的剖视图的例子;及图44C和45C表示泪腺植入物的俯视图的例子。

[0215] 在一个例子中,凹口4405、4505可用来在植入期间起作用,如通过允许器械到凹口4405、4505中的插入。在一个例子中,凹口4405、4505可在其中包括可膨胀材料4407,如水凝胶(例如,由Lubrizol Corporation of Cleveland, Ohio制造的“TG-500”或“TG-2000”),该可膨胀材料4407当植入和暴露于体液时可膨胀。在一个例子中,凹口4405、4505可服务于两个目的,允许在植入期间器械的插入,并且也允许当植入时水凝胶的膨胀,如为了帮助保持。凹口4405、4505相对于第二部分1206的近侧端部的深度可以是适当的,以允许可膨胀材料4407的至少一些膨胀,如果它存在的话。在一些例子中,凹口的深度是可膨胀材料4407的纵向长度的两倍。在一些例子中,凹口的深度稍大于可膨胀材料4407的纵向长度。

[0216] 可膨胀材料4407可构造和定位在凹口4405、4505内,如为了当植入时在各个方向上(例如,按气囊状方式横向和/或周向地)膨胀,如为了向外和相对于泪小管的壁推动植入体1202的一个或多个部分。通过在植入体1202的向外推动部分与泪小管壁之间的啮合,泪腺植入物可更牢固地保持在泪堂内。选择性地,可膨胀材料4407在第二部分1206的凹口4405、4505内的位置可按需要调整,如为了实现希望的保持特性。在一些例子中,可膨胀材料4407定位在凹口4405、4505内,从而在膨胀时,可膨胀材料4407的一部分相对于凹口4405、4505向外突出。在其它例子中,可膨胀材料4407定位在凹口4405、4505内,从而在膨胀时,可膨胀材料4407大体保持在凹口内,并且不会相对于凹口4405、4505显著地向外突出。

[0217] 在各个例子中,植入体1202可包括弹性材料,如硅酮、聚氨酯或其它氨基甲酸乙酯-基材料、或非生物降解、部分生物降解或可生物降解性质(即,在身体内可侵蚀掉的)的丙烯酸,如以便当可膨胀材料4407吸收或以其它方式保持流体时允许植入体1202的至少部分向外变形。在一些例子中,植入体1202的不同部分可由不同材料制成。比如,第一部分1204可包括较刚硬的、可膨胀性较小的材料,而第二部分1206可包括较大弹性的材料。第二部分1206也可包括流体可透过材料,如为了促进或允许流体较好渗入可膨胀材料4407。选择性地,可使围绕可膨胀材料4407的第二部分1206的壁厚较薄,以促进当可膨胀材料4407吸收或以其它方式保持流体时向外变形。

[0218] 如在图44B和45B的例子中所示的那样,可膨胀材料4407可具有非膨胀的“干燥”状态,这可帮助通过泪堂和进入泪小管中的插入。一旦放在小管中,可膨胀材料4407可吸收或以其它方式保持小管或其它体液,如经凹口4405、4505的孔口、或经第二部分1206的流体可透过材料、或其中的孔腔,该第二部分1206包围材料4407。在一些例子中,可膨胀材料4407可包括非生物降解的材料。在一些例子中,可膨胀材料4407可包括生物可降解的材料。也可使用用于可膨胀材料4407的其它选项。比如,可膨胀材料4407可与植入体1202模制成单件,或者可分离地形成并且以后联接,或以其它方式布置在植入体1202中。

[0219] 如通过适当的材料构造和处理,可实现可膨胀材料4407的所需膨胀特性。在一些例子中,诸如水凝胶之类的可膨胀材料按高牵伸比挤出,如为了生成构造成配合在凹口4405、4505内的尺寸(例如,约0.3毫米的直径)。已经发现,按高牵伸比形成的挤出物可具有比纵向膨胀大的径向膨胀。在一些例子中,在发现生成希望膨胀特性(如比纵向膨胀大的径向膨胀)的温度和压力下,模制可膨胀材料4407。比如,在一些例子中,可膨胀材料4407构造和定位成,当植入时横向膨胀到凹口4405、4505外,如进入壶腹,以帮助泪腺植入物在泪堂内的保持。已经发现可膨胀材料4407的横向膨胀,能够将在第一部分1204的近侧端部处的帽盖1208或其它突起连续地推动成与泪堂平齐。在一个例子中,可膨胀材料4407可允许膨胀能力高达其“干燥”体积的约一倍,高达其“干燥”体积的约十倍,或高达其“干燥”体积的约20倍。

[0220] 已经发现,在凹口4405、4505内的可膨胀材料4407当植入时的膨胀,可帮助锁定在植入体第一部分1204与植入体第二部分1206之间的成角度交叉4450从而帮助泪腺植入物在泪堂内的保持。据信,随着可膨胀材料4407在凹口4405、4505内在不同方向上膨胀,植入体1202的部分被向外推动,随着这些本体部分变得越来越大,弹性变得越来越小。

[0221] 如图44B和45B所示,泪腺植入物如在第一空腔或凹口4418与第二凹口4405、4505之间可包括隔板4430,该第一空腔或凹口4418构造成用以接纳药物释放或其它试剂释放插入物(例如,药芯)。隔板4430可用来阻止或防止可膨胀材料4407膨胀到药物插入物-接收凹口4418中。然而,在一个例子中,隔板4430可包括孔腔或多孔部分,该孔腔或多孔部分允许药物或其它治疗剂(一种或多种)从插入物并进入和穿过可膨胀材料4407行进到周围小管组织,由此提供系统性药物或其它试剂释放。

[0222] 图48A-48E表示例示性的泪腺植入物4800,该泪腺植入物4800包括:牢固保持元件4856,当植入时,可布置在泪小管壶腹内;卵形可抓持或其它突起4832;并且在第一植入体部分4804或第二植入体部分4806上缺少中间突起。更具体地说,图48A表示例示性的泪腺植入物的等轴测图,图48B表示泪腺植入物的侧视图,图48C表示沿在图48B中的剖切线A-A得

到的剖视图,图48D表示泪腺植入物的俯视图,而图48E表示泪腺植入物的端视图,如当从第二部分4806的近侧端部观看时。

[0223] 在图48A-48D的例子中,植入体4802包括卵形可抓持或其它突起4832,该卵形可抓持或其它突起4832可构造成,当植入物4800完全插入在泪小管208、210内时,抵靠泪堂开口212、214(图2)坐置或坐置在其附近。突起4832可阻止或防止植入物4800在泪小管内完全通过,或向植入护理医师提供触觉或视觉反馈信息。在一些例子中,卵形形状可包括约1.36毫米的宽度、约1.92毫米的长度、及约0.30毫米的厚度。

[0224] 第二植入体部分4806的近侧端部4828可包括牢固保持元件4856,该牢固保持元件4856构造成,当将泪腺植入物植入时,相对于泪小管壶腹252的至少一部分偏置。保持元件4856从第一植入体部分4804与第二植入体部分4806之间的相交部,在与第二本体部分的纵向扩张器4850的延伸相反的方向上向近侧突出。在一些例子中,保持元件4856可向近侧突出约0.44毫米,并且具有约0.53毫米的高度或厚度。在这个例子中,保持元件4856包括船体形状,并且可包括由插入工具可抓持的有利于插入的凹陷4875。当植入在壶腹252中时,保持元件4856可帮助固定可抓持或其它突起4832相对于泪堂开口212、214的坐置位置。

[0225] 在各个例子中,第二部分4806可包括长度,该长度具有不到第一部分4804的长度的四倍的数值。在一个例子中,第二部分4806可包括小于约10毫米的长度,并有具有包括纵向扩张器4850和恒定直径部分4890的构造。在一些例子中,植入体4802包括第一空腔4818,该第一空腔4818布置在近侧端部4808附近。在这个例子中,第一空腔4818从近侧端部4808向内延伸约1.22毫米,并且容纳第一药物释放或其它试剂释放药物插入物,该第一药物释放或其它试剂释放药物插入物具有约0.56毫米的外径。

[0226] 图49A-49F表示一个例子,在该例子中,可将诸如图12的植入物例子之类的泪腺植入物4900修改成,可抓持或其它突起4932包括保持唇部4990。保持唇部4990可构造成固定药物释放或其它试剂释放药物插入物的坐置位置,该药物释放或其它试剂释放药物插入物放置在植入体空腔4918中。更具体地说,图49A表示例示性的泪腺植入物的等轴测图,图49B表示泪腺植入物的侧视图,图49C表示沿在图49B中的剖切线A-A得到的剖视图,图49D表示泪腺植入物的俯视图,图49E表示泪腺植入物的端视图,如当从第二部分4906的近侧端部观看时,而图49F表示在图49C中所示的截面B-B的放大视图。

[0227] 在各个例子中,保持唇部4990可构造成,固定在植入体空腔4918中放置的药物插入物的位置,而不会显著地影响在插入物中存储的药物或其它试剂的释放速率。在一些例子中,保持唇部4990从植入物空腔4918的表面向内延伸约0.05毫米( $\pm 0.02$ 毫米)。在一些例子中,保持唇部4990包括约0.05毫米( $\pm 0.02$ 毫米)的厚度。固定在植入物空腔4918内的药物插入物的其它选项可包括如下的一项或多项:在药物插入物的外表面与空腔的表面之间的较紧过盈配合、或在药物插入物与在插入物的中间或远侧部分处的空腔之间的重叠设计(例如,卡合配合等)。

[0228] 由于保持唇部4990的存在,完全坐置在植入物空腔4918中的药物插入物的暴露的、面向外的表面,可以略低于第一部分4904的近侧端部4908或第二部分4906的远侧端部4910;然而,这种凹陷布置不会形成,并且不会有意形成任何类型的孔隙,该孔隙用来控制药物或其它试剂从插入物的释放速率。

[0229] 图50A和50B表示一个例子,在该例子中,可将诸如图44A-44C的植入物例子之类的

泪腺植入物5000 (除凹口和可膨胀材料之外) 修改成, 药物插入物5022的近侧表面在完全植入在病人体内之前, 定位在植入物的近侧端部5008上方。更具体地说, 图50A表示例示性的泪腺植入物的侧视图, 并且图50B表示沿在图50A中所示的剖切线A-A得到的剖视图。

[0230] 在一些例子中, 药物插入物5022的近侧表面能够定位在植入物的近侧端部5008上方约0.25毫米( $\pm 0.05$ 毫米)。药物插入物5022的远侧端部表面能够定位在植入体空腔5018的基础上方类似的量, 该植入体空腔5018构造成用以接纳插入物。按这种方式, 药物插入物5022的暴露部分可用来促进泪腺植入物5000穿过泪堂和进入相关小管中的插入。然后, 植入后, 可将药物插入物5022完全或几乎完全地推到空腔5018内。当将药物插入物5022推到空腔5018内时, 插入物直径选择性地稍大于空腔直径, 可导致外部植入体表面相对于泪小管的一部分的偏置, 提供进一步的植入物固定。

[0231] 图51和52与图25A和25B类似, 其中示出了另一种泪腺植入物5100的例子, 该泪腺植入物5100能够穿过泪堂212、214插入并且进入到相关小管208、210 (图2) 中。在这个例子中, 泪腺植入物5100可包括植入体5102-该植入体5102包括第一部分5104和第二部分5106, 并且可从第一部分5104的近侧端部5108延伸到第二部分5106的远侧端部5110。植入体可包括总体上与泪小管208、210的解剖特征相匹配的形状, 由此提供病人舒适性和可靠保持。在一些例子中, 在第一部分5104与第二部分5106之间的下凹形状包括与小管弯曲部250 (图2) 的半径大体相同的半径。

[0232] 在一些例子中, 保持元件5192可布置在第二植入体部分5106的远侧端部5110处或其附近。按这种方式, 植入物5100可利用较刚硬的泪骨区和小管的较小、较深直径区, 以帮助固定植入位置。此外, 来自眼睛并围绕植入物的泪液流动可以产生抵靠在远侧布置的保持元件5192的近侧表面的力, 以帮助固定植入位置。保持元件5192可以是被动式的或主动式的 (例如, 使用水凝胶或其它可膨胀材料)。在一些例子中, 第二植入体部分5106包括在约6至12毫米之间的长度, 如约10毫米。

[0233] 图52示出泪腺植入物5100的例示性示意图, 该泪腺植入物5100植入在下部泪堂214和相关小管210中。在一些例子中, 泪腺植入物5100可植入在上部泪堂212和小管208中。如所示的那样, 第一部分5104可构造成, 穿过泪堂214插入和插入到相关小管210中, 并且安置在泪堂开口与泪小管壶腹252之间, 而第二部分5106可以构造成, 穿过泪堂214插入和插入到小管210中, 并且安置在壶腹252与泪囊204之间。

[0234] 关于图41、42A-42D、43A-43C、44A-44D、45A-45D、48A-48E、49A-49F、及50-52所示和所述的类似尺寸和尺寸变化, 可应用于贯穿本专利文件描述的其它例子。

[0235] 图53A-53D示出另外泪腺植入物5300的例子 (未示出全貌), 该泪腺植入物5300构造成要被保持在泪堂和相关小管解剖组织内, 该泪腺植入物5300包括相异药物插入物5322或与植入体5302的一个或多个部分成整体的药物中的一者或二者。在相异药物插入物5322中存储的或与植入体5302成整体的药物或其它治疗剂, 在持续释放的基础上、按所需速率释放到眼睛、鼻腔或内耳系统中的一个或多个系统。在希望较大量的药物或其它试剂的场合, 可能的是, 植入体5302由于其较大体积, 可用作存储机构, 具有或没有药物插入物5322。

[0236] 在一些例子中, 如在图53A、53B及53C中所示的那样, 第一量的试剂存储在药物插入物5322中, 并且第二量的试剂存储在植入体5302中。据信, 这样一种布置可以保证最大试剂保持容量, 因为药物装载可能不利地影响植入体材料的固化或强度。相应地, 可以限制在

植入体5302中的药物装载量。选择性地,药物插入物5322可以不包括鞘体5366(该鞘体5366覆盖插入物5322的一个或多个部分),并且作为结果,在植入体5302与插入物5322之间的药物或试剂扩散是可能的。

[0237] 在一些例子中,如在图53D中所示的那样,植入体5302事实上是基本实心的,即它不包括一个或多个空腔或其它空穴,这些空腔或其它空穴用来接收相异药物释放或其它试剂插入物。相反,植入体5302可构造成用以接纳一种或多种药物或其它试剂,这些药物或其它试剂贯穿一个或多个本体部分成整体。按这种方式,整个植入体5302、或其部分,可起药物释放或其它试剂释放插入物的作用,并且可使用在可透过或基本不可透过盖(例如,二甲苯盖)中的预形成开口来引导试剂释放,该盖围绕植入体5302的诸部分。在其它例子中,可采用可透过盖材料来允许药物或其它试剂释放。

[0238] 可将涂敷材料5396依据希望的释放速率和方向,按不同厚度涂敷到外部植入体表面的一个或多个部分上。在一些例子中,如在图53A中所示的那样,除位于近侧端部5308处的可抓持或其它突起5332的表面之外,将涂敷材料5396涂敷到植入体表面的大部分上。在一些例子中,如在图53B中所示的那样,将涂敷材料5396涂敷到植入体表面的大部分上,但不覆盖药物插入物5322的暴露表面。在一些例子中,如在图53C和53D中所示的那样,将具有第一厚度(例如,约5-6 $\mu\text{m}$ )的涂敷材料5396涂敷到植入体表面的大部分上,并且将具有第二厚度(例如,约1 $\mu\text{m}$ )的涂敷材料5398涂敷到植入体5302的近侧表面5308和/或药物插入物5322上。

[0239] 据信,一些优选涂敷材料是二甲苯、陶瓷及银,所有这些材料都可表现出良好的柔性。在一些例子中,二甲苯涂敷材料被使用,并且在比较低温度下可有利地蒸汽沉积在植入体上。

[0240] 实验例

[0241] 为了可更充分地理解图44A-44C和45A-45C的本泪腺植入物,作为说明但不作为限制给出如下例子。

[0242] 实验例1:

[0243] 图46示出包括凹口的泪腺植入物,该凹口从植入体第二部分的近侧端部延伸。在凹口中,布置可膨胀水凝胶材料。为了允许流体由水凝胶材料接收,使凹口的孔口敞开。

[0244] 在4602处表示在30分钟的水合时水凝胶材料和部分周围植入体。在4604处表示在120分钟的水合时水凝胶材料和部分周围植入体。在4606处表示在240分钟的水合时水凝胶材料和部分周围植入体。在4608处表示在1440分钟的水合时水凝胶材料和部分周围植入体。如所示的那样,水凝胶材料的膨胀使植入体的周围部分,特别是植入体的第二部分,向外膨胀,如膨胀到小管壁的尺寸和形状,以可靠地保持植入物的希望位置。此外,水凝胶材料的膨胀通过压靠隔板,锁定在植入体第一部分与植入体第二部分之间的成角度交叉,该隔板分开第一空腔或凹口和第二凹口,该第一空腔或凹口保持药物释放或其它试剂插入物(例如,药芯),该第二凹口保持水凝胶材料。

[0245] 实验例2:

[0246] 图47示出包括凹口的泪腺植入物,该凹口从植入体第二部分的近侧端部延伸。在凹口中,布置可膨胀水凝胶材料。为了允许流体由水凝胶材料接收,使凹口的孔口敞开。

[0247] 在这个例子中,水凝胶材料构造和定位成,当植入时,横向膨胀到凹口外,并且膨

胀到壶腹状区4770中,以帮助泪腺植入物在泪堂内的保持。如所示的那样,水凝胶材料的横向膨胀将在第一部分的近侧端部处的帽盖或其它突起推动成与泪堂状表面4772平齐。

[0248] 鞘体的例子:

[0249] 按各种方式,鞘体可包含适当的形状和材料,以控制药物或其它治疗药物从相异药物插入物或植入体的迁移,该植入体包括集成药物或其它试剂。在一些例子中,鞘体构造成,与植入解剖组织是相符的,如与泪堂或相关小管的解剖组织是相符的。在一些例子中,鞘体至少部分地覆盖或包围药物插入物,并且可与基体/试剂混合物的外表面合适地配合。在其它例子中,鞘体覆盖或包围植入体的诸部分,该植入体包括一种或多种集成试剂。鞘体可由对于药物或其它治疗剂大体上不可透过的材料制成,从而药物或试剂的迁移率主要由药物插入物或植入体的暴露表面面积而控制,该暴露表面面积不由鞘体覆盖。在多个例子中,试剂穿过鞘体的迁移可以是试剂穿过药物插入物的暴露表面的迁移的约十分之一、或更少。

[0250] 适当鞘体材料可尤其包括聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、或二甲苯。鞘体可具有约0.00025英寸至约0.0015英寸的厚度,该厚度定义为从与基体/试剂混合物外表面相邻的鞘表面到远离外表面的相对鞘表面。鞘的总直径可在从约0.2毫米到1.2毫米的范围内,该鞘跨过药物插入物延伸。药物插入物可通过浸涂在鞘体中的基体而形成。在一些例子中,鞘体可包括管子,基体/试剂混合物可引入到该管子中。鞘体也可绕基体/试剂混合物浸涂,例如绕预形成基体/试剂芯或植入体浸涂。

[0251] 鞘体可设有一种或多种附加功能,如方便这里论述的泪腺植入物的临床使用。例如,在植入体保持植入在病人体内的同时,或在其取出之后,鞘可接收药物插入物,该药物插入物在现场是可替换的。在一些例子中,鞘体可设有一个或多个外部突起,这些外部突起在挤出时将力施加到鞘体上,这使基体/试剂混合物从鞘体弹出。然后,可将替代的药物插入物定位在鞘体中。

[0252] 治疗剂的例子:

[0253] 治疗剂(或简单的“试剂”)尤其可包括由如下或它们的等效物、衍生物或类似物的一种或任何组合制成的药物,它们包括抗青光眼药(如肾上腺素受体激动剂、肾上腺素受体拮抗剂( $\beta$ -受体阻滞剂)、碳酸酐酶抑制剂(CAI,全身和局部的)、拟副交感神经药、前列腺素和降血压脂、及其组合)、抗菌剂(例如,抗生素、抗病毒药、抗异常细胞药、抗真菌药等)、皮质类固醇或其它消炎药(例如,NSAID或其它镇痛和疼痛管理化合物)、减充血剂(例如,血管收缩药)、过敏反应药的防止变更因子的试剂(例如,抗组胺剂、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE抑制剂、免疫调节剂)、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹剂、散瞳药等。

[0254] 例示性可用试剂包括但不限于,凝血酶抑制剂;抗血栓形成剂;血栓溶解剂;纤维蛋白溶解剂;血管痉挛抑制剂;血管舒张药;降压药;抗菌药,如抗生素(如四环素、杆菌肽、金霉素、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺胺、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异恶唑、呋喃西林、丙酸钠)、抗真菌药(如两性霉素B和咪康唑)、及抗病毒药(如疱疹净、无环鸟苷、gancyclovir、干扰素);表面糖蛋白受体的抑制剂;抗血小板药;抗有丝分裂药;微管抑制剂;抗分泌剂;活性抑制剂;重塑抑制剂;反义核苷酸;抗代谢物;抗增生药(包括抗血管生成剂);抗癌化疗药;消炎药(如氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松21-磷酸盐、氟轻松、甲

羟松、甲泼尼龙、泼尼松21-磷酸盐、醋酸泼尼松、氟米龙、倍他米松、去炎松、曲安奈德)；非甾体类消炎药(NSAID)(如水杨酸、消炎痛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康消炎痛、布洛芬、naxopren、吡罗昔康及萘丁美酮)。供本泪腺植入物使用想到的这样的消炎类固醇的例子,包括曲安奈德(通用名)和皮质类固醇,这些皮质类固醇包括例如曲安缩松、地塞米松、氟轻松、可的松、强的松龙、flumetholone、及其衍生物)；抗过敏药(如Sodium chromoglycate、安他唑啉、美沙吡林、扑尔敏、cetirizine、甲氧苄二胺、非尼拉敏)；抗增生剂(如1,3-顺视黄酸、5-氟脲嘧啶、紫杉醇、雷帕霉素、丝裂霉素C及顺铂)；减充血剂(如苯福林、萘甲唑啉、tetrahydrazoline)；缩瞳剂和抗胆碱酯酶(如毛果芸香碱、水杨酸、氨甲酰胆碱、氯化乙酰胆碱、毒扁豆碱、依色林、二异丙基氟、二乙氧磷酰硫胆碱碘、溴化癸二胺苯脂)；抗肿瘤药(如卡莫司汀、顺铂、氟尿嘧啶3；免疫药物(如疫苗和免疫刺激剂)；荷尔蒙剂(如雌激素、雌二醇、孕激素、黄体酮、胰岛素、降钙素、甲状旁腺激素、多肽及加压素下丘脑释放因子)；免疫抑制剂、生长激素受体拮抗剂、生长因子(如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子 $\beta$ 、生长激素、纤维连接蛋白)；血管生成抑制剂(如血管抑素、anecortave acetate、凝血酶、抗VEGF抗体)；多巴胺受体激动剂；放射治疗剂；肽；蛋白质；酶；细胞外基体；组元；ACE抑制剂；自由基清除剂；螯合剂；抗氧化剂；抗聚合酶；光动力治疗剂；基因治疗剂；及其它治疗剂,如前列腺素、抗前列腺素、前列腺素前体,这些治疗剂包括抗青光眼药物,这些抗青光眼药物包括 $\beta$ -受体阻滞剂,如噻吗心安、倍他洛尔、左旋布诺洛尔、阿替洛尔、及前列腺素类似物,如马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素等等；碳酸酐酶抑制剂,如乙酰唑胺、多佐胺、布林佐胺、醋甲唑、二氯苯二磺胺、乙酰唑胺；及神经保护剂、如lubezole、尼莫地平和相关化合物；及拟副交感神经药,如氨甲酰胆碱、毛果芸香碱、毒扁豆碱等。

[0255] 可供本泪腺植入物使用的另外试剂包括但不限于,在美国联邦食品、药品及化妆品法的505条下或在公共健康服务法下已经批准的药物,这些药物的一些可在美国食品和药物管理局(FDA)的网站<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>处找到。本泪腺植入物也可供在Orange Book中或者按低张或按电子形式列出的药物使用,这些药物可在FDA Orange Book网站(<http://www.fda.gov/cder/ob/>)处找到,该网站具有或记录与本专利文件的提交日期相同的日期、较早的日期、或较晚的日期。例如,这些药物可尤其包括多佐胺、奥洛他定、曲伏前列素、比马前列素、环孢素、溴莫尼定、莫西沙星、妥布霉素、布林佐胺、阿昔洛韦马来酸噻吗洛尔、酮咯酸氨丁三醇、醋酸泼尼松龙、透明质酸钠、奈帕芬胺、溴芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、suprofenac、binoxan、patanol、地塞米松/妥布霉素组合物、莫西沙星、或无环鸟苷。

[0256] 可用以上列出试剂治疗的疾病或障碍的例子包括但不限于：青光眼；术前和术后眼部治疗；干眼症；抗眼过敏；抗感染；术后炎症或疼痛；与呼吸有关的疾病,如过敏；内耳疾病,如头晕或偏头痛；或其它全身性疾病,如高血压、胆固醇管理、肺部疾病或免疫疾病。在一些例子中,治疗剂可包括润滑剂、表面活性剂,例如治疗干眼症的润滑剂。在其它例子中,治疗剂可包括吸收剂,该吸收剂能够从眼睛吸收眼泪。

[0257] 药物插入物的例子：

[0258] 药物插入物可包括一种或多种药物或其它治疗剂,并且在一些例子中,包括一种或多种基体材料,以提供药物或其它试剂的持续释放。类似地,在希望更大试剂量的场合,

植入体的大部分可包括一种或多种集成药物或其它试剂和基体材料,这些基体材料构造成提供试剂的释放。

[0259] 一种或多种药物或其它治疗剂至少部分地基于药物或试剂在基体中的溶解性,可从药物插入物的暴露表面迁移到目标组织。药物或试剂从暴露表面的迁移速率,也可与在基体中溶解的药物或试剂的浓度有关。在一些例子中,在药物插入物中溶解的药物或试剂的浓度可被控制,以提供药物或试剂的所需释放速率。另外地或组合地,药物或试剂从暴露表面的迁移速率可与基体的一种或多种性质有关,如硅酮基体形成的性质,药物或试剂溶解在该基体中。在一些例子中,在药物插入物中包括的药物或试剂可包括液体、固体、固态胶、固态晶体、固态非晶体、固体颗粒,或溶解形式。在一个这样的例子中,液态拉坦前列素液滴或固态比马前列素颗粒分散在硅酮基体中。

[0260] 药物插入物可包括一种或多种生物相容性材料,这些生物相容性材料能够提供一种或多种药物或试剂的持续释放。尽管以上主要关于包括基体的例子论述药物插入物,该基体包括大体不可生物降解的硅酮基体,该硅酮基体具有位于其中的药物或试剂可溶解内含物,但药物插入物可包括其它结构,例如可生物降解基体、多孔药物插入物、液体药物插入物或固体药物插入物,这些结构提供药物或试剂的持续释放。包括药物或试剂的基体可由可生物降解或不可生物降解的聚合物形成。在一些例子中,不可生物降解药物插入物可包括硅酮、丙烯酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氨酯、水凝胶、聚酯(例如,来自E.I.Du Pont de Nemours and Company,Wilmington,Del的DACRON.RTM)、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨体PTFE(ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、尼龙、挤出胶原蛋白、聚合物泡沫、硅酮橡胶、聚对苯二甲酸乙二醇酯、超高分子量聚乙烯、聚碳酸酯聚氨酯、聚氨酯、聚酰亚胺、不锈钢、镍钛合金(如Nitinol)、钛、不锈钢、钴铬合金(例如,来自Elgin Specialty Metals,Elgin,Ill的ELGILOY.RTM;来自Carpenter Metals Corp.Wyomissing,Pa的CONICHROME.RTM)。在一些例子中,可生物降解的药物插入物可包括一种或多种可生物降解的聚合物,如蛋白质、水凝胶、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(L-羟基酸)(PLGA)、polyglycolide、聚-L-乳酸、聚D-乳酸、聚(氨基酸)、polydioxanone、聚己内酯、polygluconate、聚乳酸-聚氧化乙烯共聚物、改性纤维素、胶原蛋白、polyorthoesters、聚羟基丁酸酯、聚酸酐、聚磷酸酯、聚( $\alpha$ -羟基酸)及其组合。在一些例子中,药物插入物可包括水凝胶聚合物。

[0261] 结尾注意事项:

[0262] 着重地论述了泪腺植入物和相关方法,这些方法提供在眼睛的泪堂和小管内的可靠保持。泪腺植入物可包括植入体,该植入体构造成至少部分地穿过泪堂插入和插入到小管中。植入体可包括第一和第二部分,并且可从第一部分的近侧端部延伸到第二部分的远侧端部,该第一部分的近侧端部限定纵向近侧轴线,该第二部分的远侧端部限定纵向远侧轴线。植入体可构造成,当使用整体扩张器植入时,在近侧轴线与远侧轴线之间存在至少45度成角度交叉。按这种方式,可相对于泪小管的至少一部分,将植入体的至少一部分偏置,该泪小管的至少一部分位于小管弯曲部处或小管弯曲部的更远侧,由此使用解剖结构保持泪腺植入物的植入位置。在各个例子中,泪腺植入物还可包括药物插入物,该药物插入物布置在植入体的第一部分或第二部分的至少一个中,以提供药物或其它治疗剂到比如眼睛、鼻腔或内耳系统的持续释放。药物插入物可包括相异药芯,或者可包括贯穿一个或多个植

入体部分的药物或其它试剂颗粒的混合物,或者包括两者,该相异药芯布置在植入体空腔内。

[0263] 有利地,在一些例子中,本泪腺植入物可成功地阻止眼泪流动,或者在不同时间段期间,如从数天到数月到数年,提供药物或其它治疗剂到眼睛、鼻腔、或内耳的持续输送。另外,通过选择性地包括第一和第二植入体空腔或药物释放植入体部分,双重药物或其它试剂释放轮廓成为可能。比如,两种分离药物可从两个不同的植入位置释放。此外,保持本植入体的构造的小管弯曲,可减少泪堂和小管的过度拉伸、和植入物的意外脱落。据信,本泪腺植入物可能但不必植入成,提供了一个尺寸匹配全部情况的机制(one-size-fits-all regime),因为可膨胀涂层或其它可膨胀保持材料可涂敷到植入体上或其内,如为了配合在不同尺寸的空心组织结构中并且抵靠这些空心组织结构。本泪腺植入物的可膨胀性质可允许较容易植入,因为植入物的各个保持特征的一些特征可在植入后激活。

[0264] 本泪腺植入物,由于例如在第一植入部分的近侧端部处的帽盖状突起、在第二植入部分的远侧端部处的脚跟状保持突起、或在第一或第二植入部分上的一个或多个中间或远侧布置突起的组合,也可以更好地保持在病人的泪堂和小管内。如以上进一步论述的那样,帽盖状突起可阻止植入物全部迁移到泪堂下面和泪小管中。中间、远侧及脚跟状突起可以帮助将植入物保持到位,直到护理医师选择将它取出。

[0265] 以上详细描述包括对于附图的参考,这些附图形成详细描述的一部分。附图作为说明表示具体实施例,在这些具体实施例中实践本发明。这些实施例在这里也称作“例子”。在本文件中提及的所有出版物、专利和其它专利文件通过参考全部引入在这里,就像通过参考分别包括那样。在本文件与通过参考所包括的那些文件之间的不一致使用的情况下,在包括参考文件中的使用,应该认为是对于本文件的使用的补充;对于不可调和的矛盾,在本文件中的使用起主导作用。

[0266] 在本文件中,术语“a”或“an”,如在专利文件中常见的那样,被用来包括一个或多个,而独立于“至少一个”或“一个或多个”的任何其它实例或使用。在本文件中,术语“或”用来指非排他性的或,从而“A或B”包括“A但不是B”、“B但不是A”、及“A和B”,除非另外指示。在本文件中,术语“约”用来指与指出量近似、接近、几乎、或差不多相等的量。

[0267] 在本文件中,术语“近侧”指比较接近眼睛的角膜的位置,并且术语“远侧”指离角膜比较远并且插入到泪小管中较深的位置。

[0268] 在本文件中,术语“水凝胶”用来指吸收或其它保持材料(如吸附材料),像例如超级吸附聚合物、水解胶体、吸水亲水性聚合物。供本泪腺植入物使用的水凝胶的例子尤其包括脂肪族热塑性聚氨酯(TPU),如亲水性的、脂族的、及聚醚基的热塑性聚氨酯。适当的热塑性聚氨酯包括商品名称为Tecophilic的、可从Lubrizol Corporation of Cleveland, Ohio购得的那些。在一些用途中,可利用市售的商品名称为“Tecophilic TG-500”(或简单地“TG-500”)和“Tecophilic TG-2000”(或简单地“TG-2000”)的水凝胶。术语“水凝胶”可指在“干燥”状态下(如当水凝胶不膨胀并且包含较少或不包含水重量时)的超级吸附聚合物颗粒。术语“水凝胶”也可用来指在水合或膨胀状态下的超级吸附聚合物颗粒,更具体地说,已经吸收了至少其重量的水(如几百倍于其重量的水)的水凝胶(例如, TG-500, 它可吸收其重量约500倍的水;和TG-2000, 它可吸收其重量约2000倍的水)。由于水凝胶材料吸收液体,所以其尺寸可增大(例如, 胀大), 并且其形状可以改变, 以偏压或使周围材料偏压泪壶腹或泪

小管壁的至少一部分。

[0269] 在所附的权利要求书中,术语“包括(including)”和“其中(in which)”用作相应术语“包括(comprising)”和“其中(wherein)”的普通英语等效物。而且,在如下权利要求书中,术语“包括(including)”和“包括(comprising)”是开放性的,就是说,在权利要求中,包括除在这样一个术语之后的那些之外的元素的系统、组件、装置、物品、或过程,认为落在该权利要求的范围内。此外,在如下权利要求书中,术语“第一”、“第二”、及“第三”等等仅用作标记,并且不打算对它们的对象强加数字要求。

[0270] 以上详细描述打算是说明性的,并且不是限制性的。例如,上述例子(或其一个或多个特征)可相互组合地使用。作为例子,来自表示或描述的各个植入物实施例的一个或多个尺寸可以一起分组,以形成能够提供希望药物浓度的植入物。如由本领域的技术人员在回顾以上描述时,可使用其它实施例。而且,在以上详细描述中,各个特征可一起分组,以精简公开。这不应该解释成,打算使未保护公开特征对于任一权利要求是基本的。相反,发明主题可在于比具体公开实施例的全部特征少的特征。因而,如下权利要求书由此包括到详细描述中,使每项权利要求作为分离实施例而独立。本发明的范围应该参照附属权利要求书、以及等效物的完全范围而确定,将这些等效物给予这样的权利要求书。

[0271] 为了符合37C.F.R§1.72(b)提供摘要,以让读者迅速确定技术公开的实质。它借助于如下理解而提交:它不会被用来解释或限制权利要求书的范围或意思。

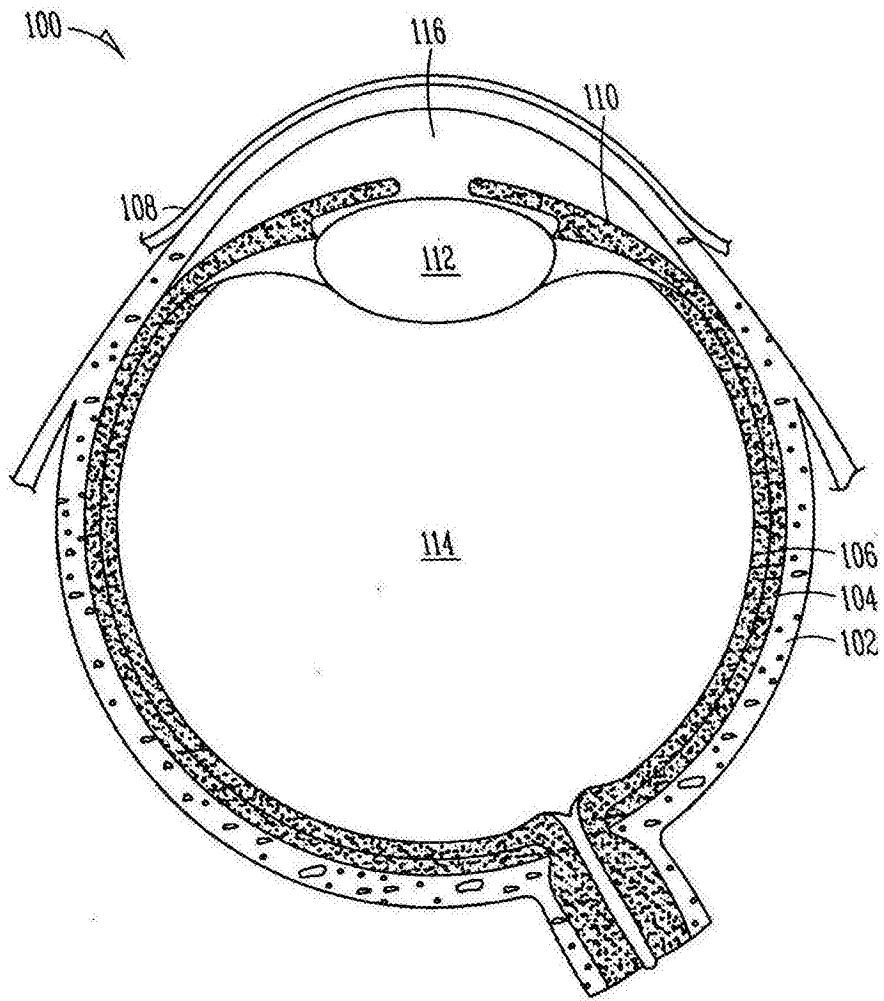


图1

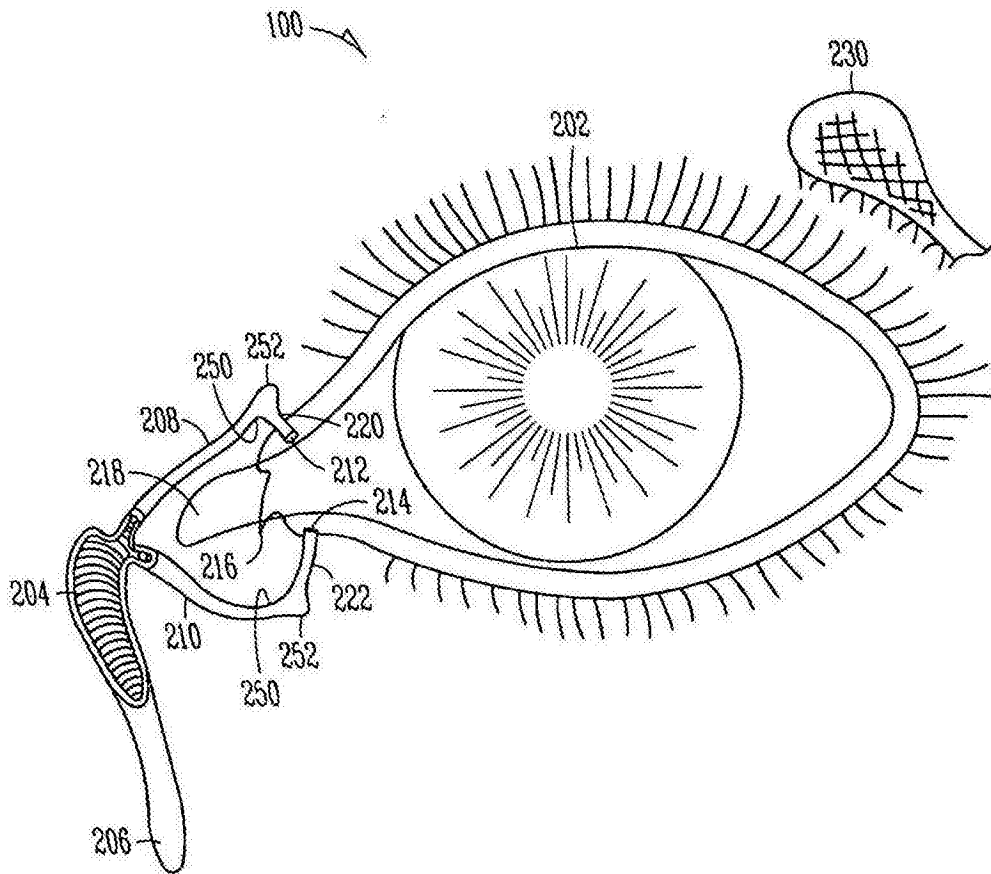


图2

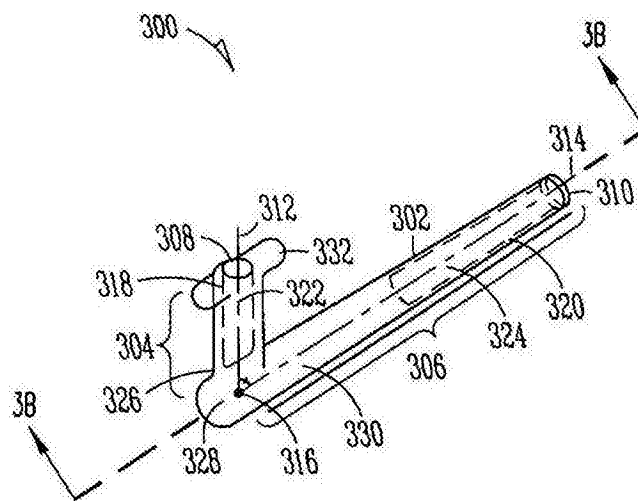


图3A

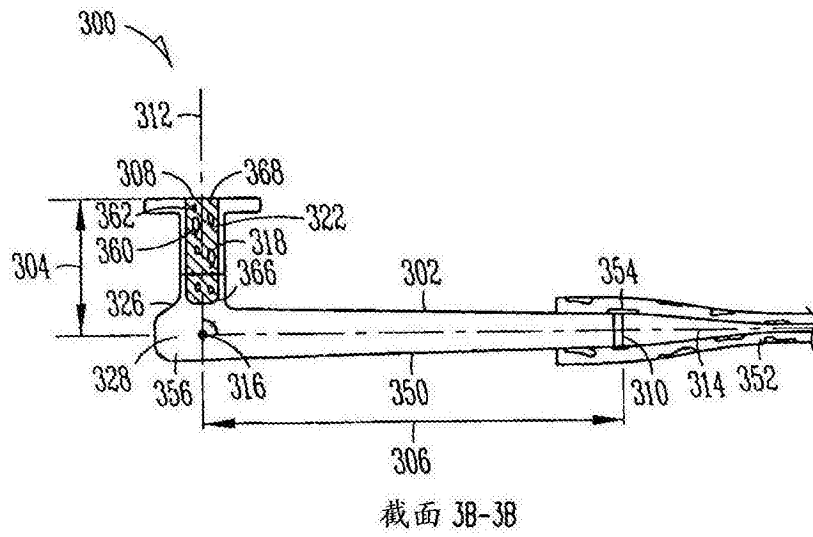
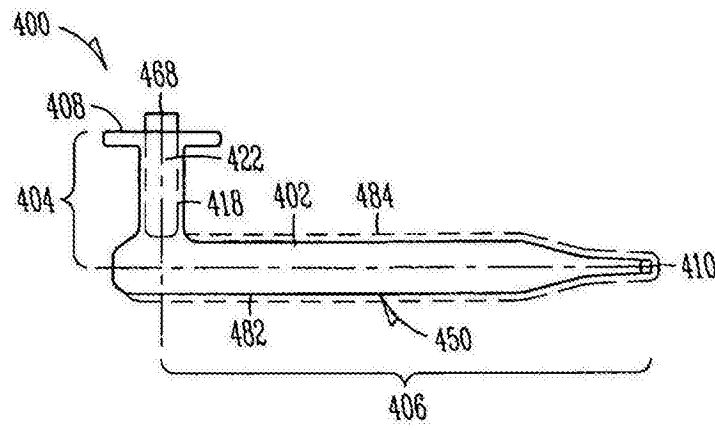
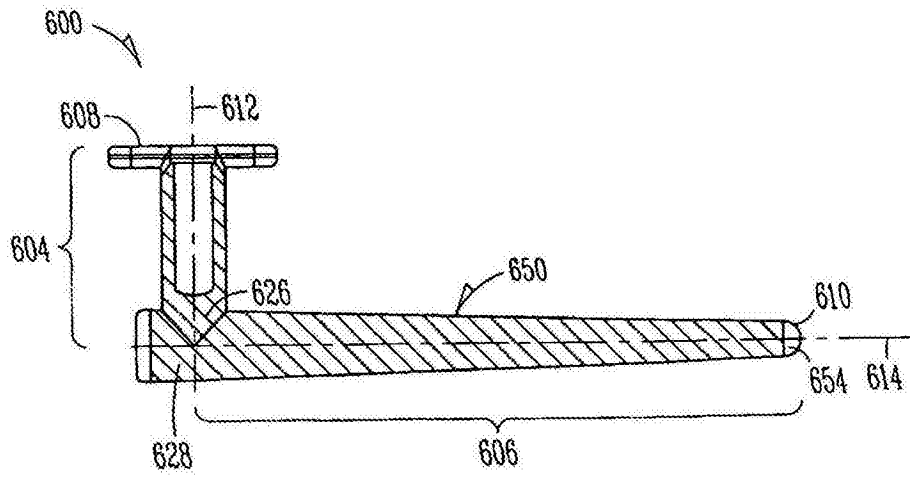


图3B







截面 68-68

图6B

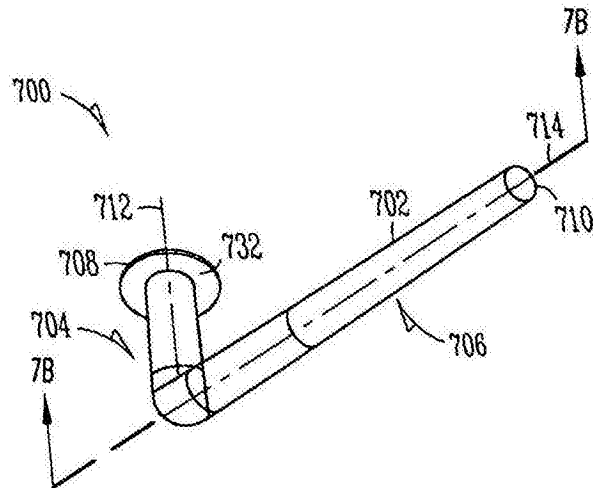


图7A

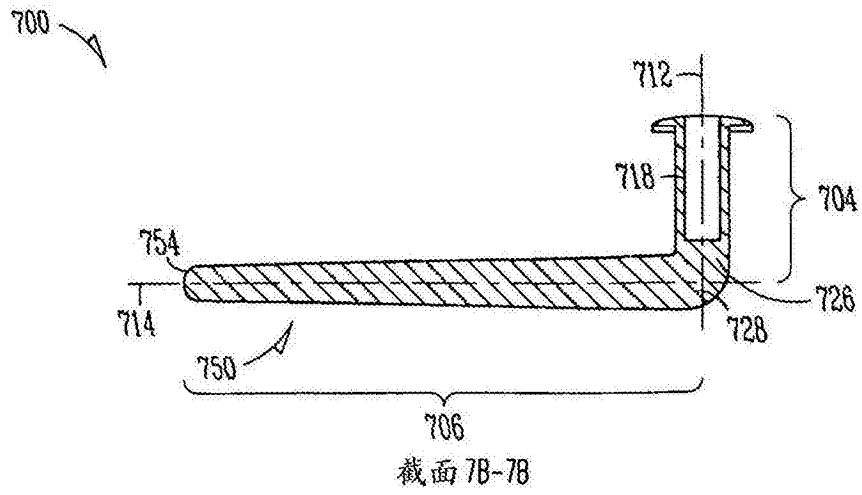


图7B

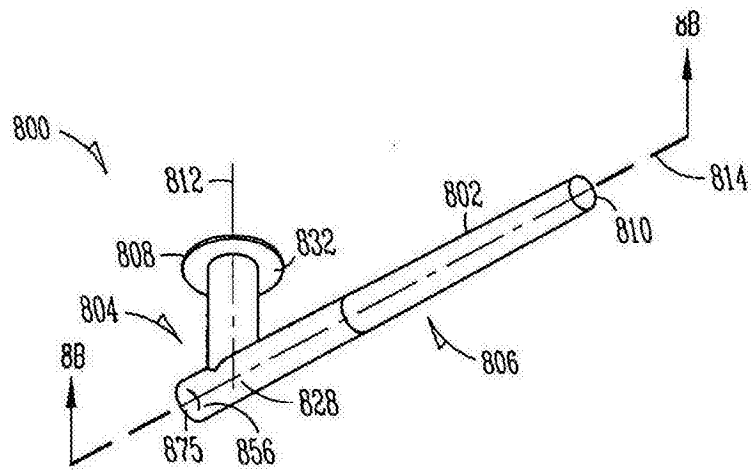


图8A

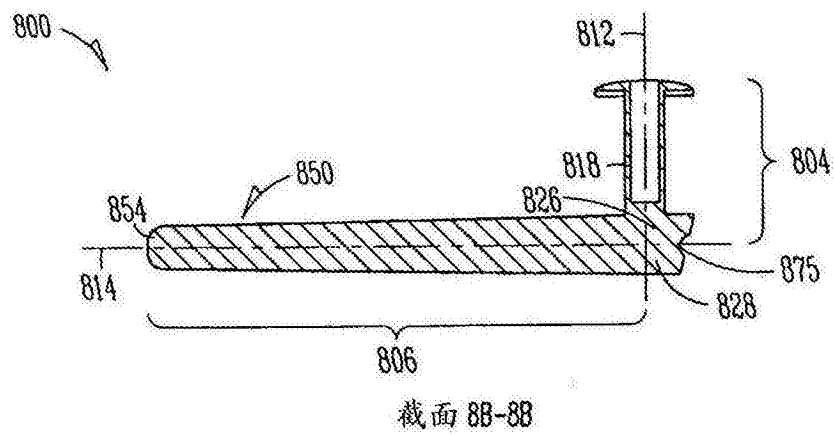


图8B

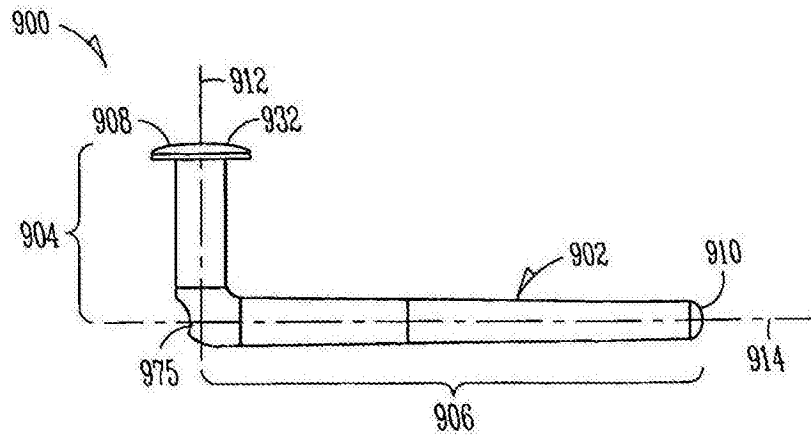


图9

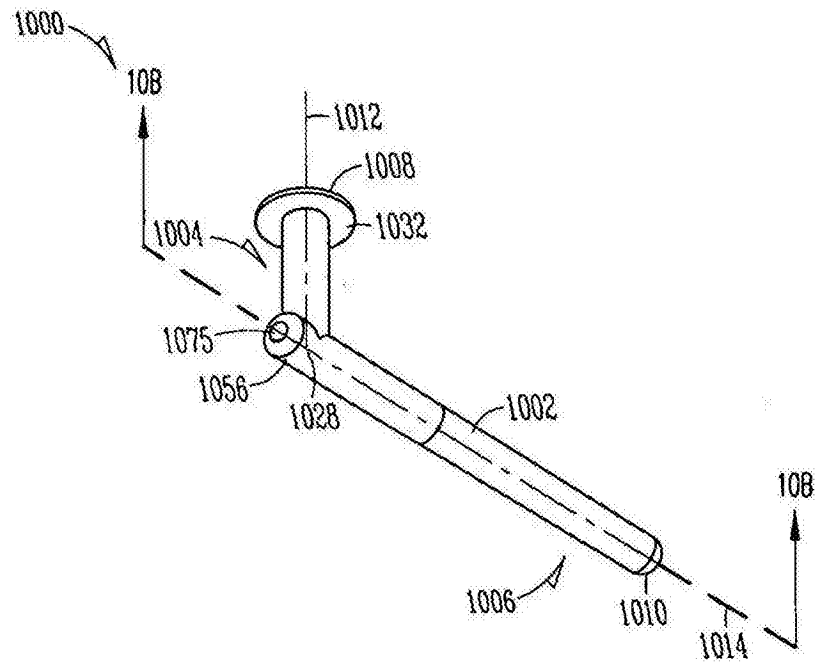


图10A

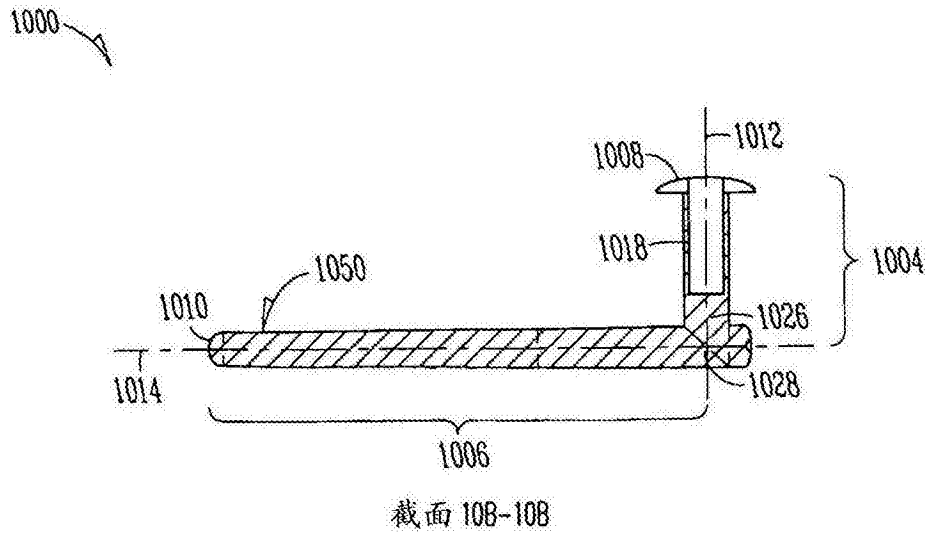


图10B

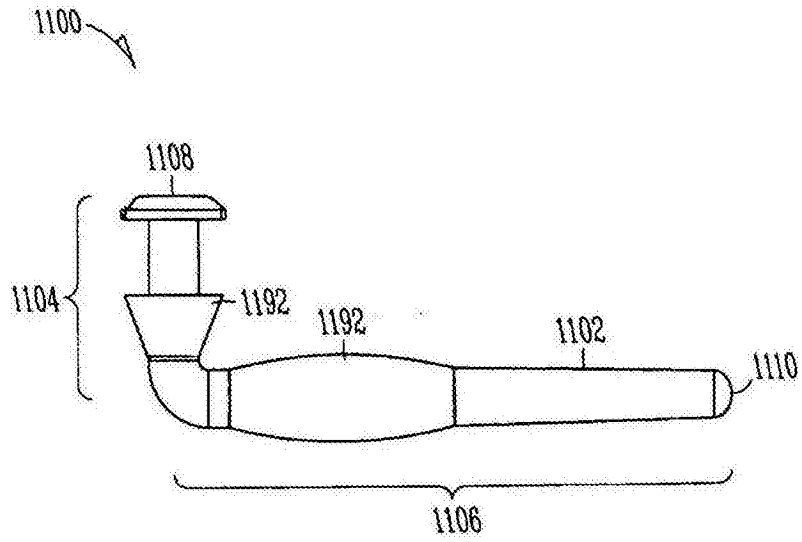


图11

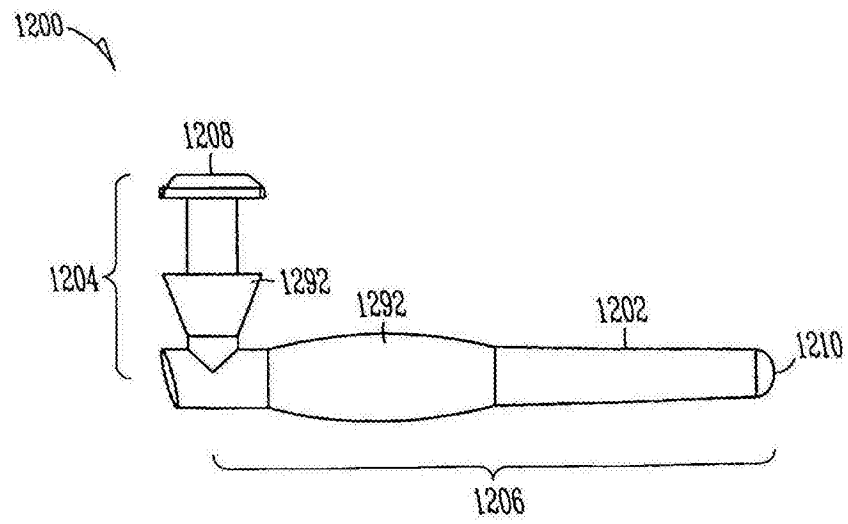


图12

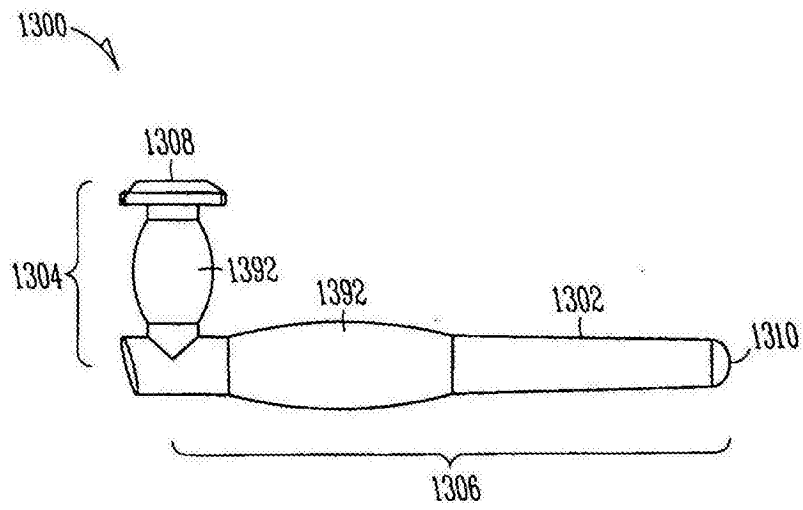


图13

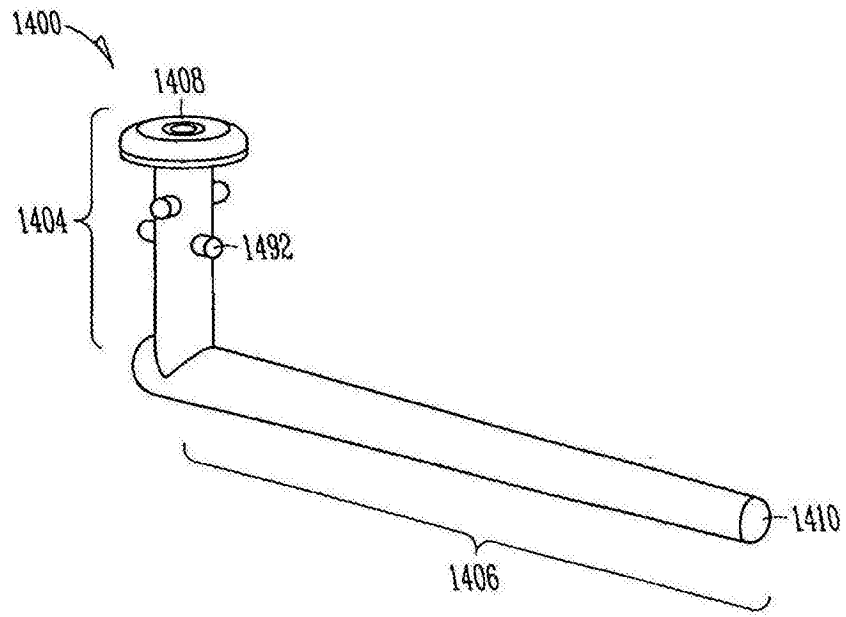


图14

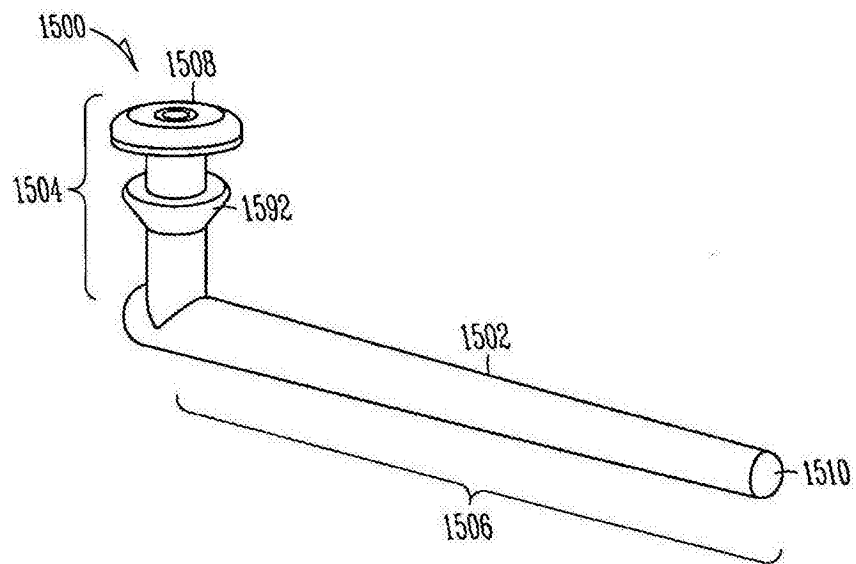


图15

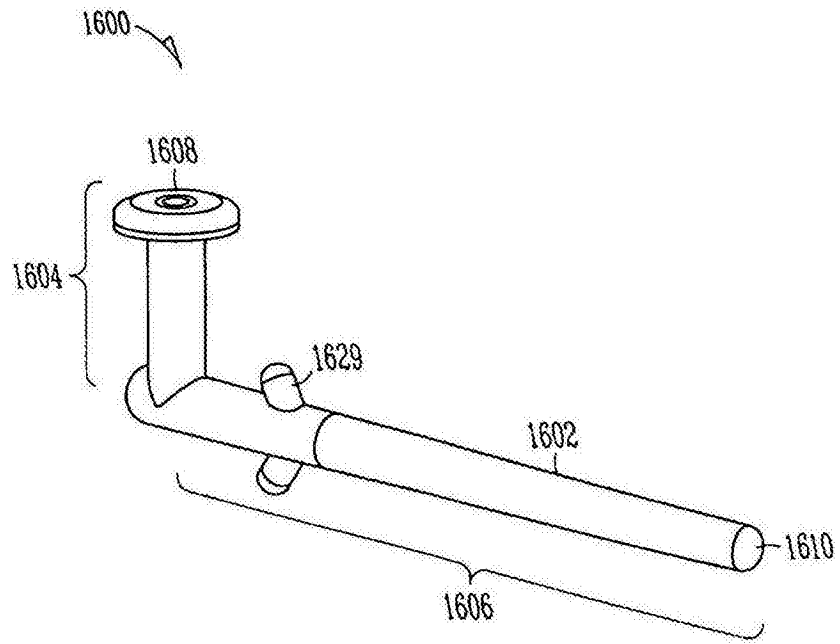


图16

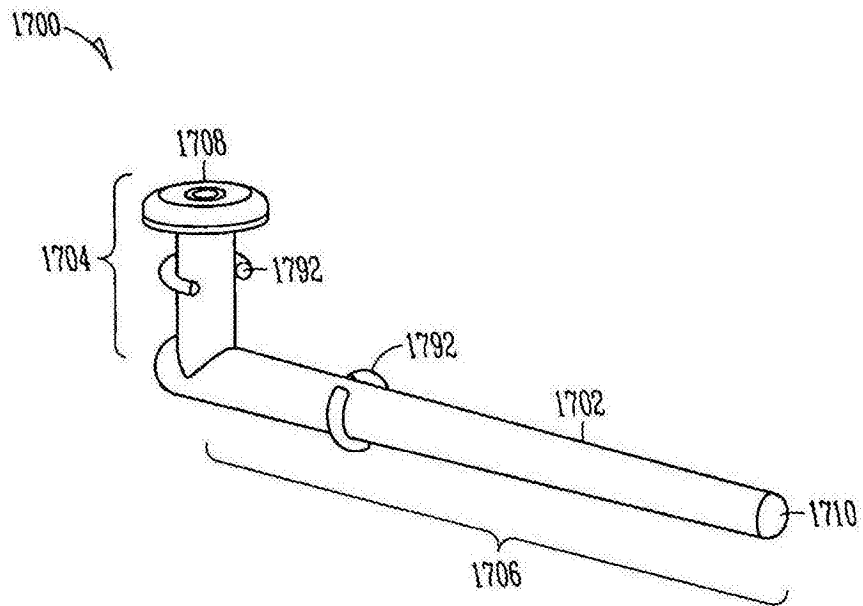


图17

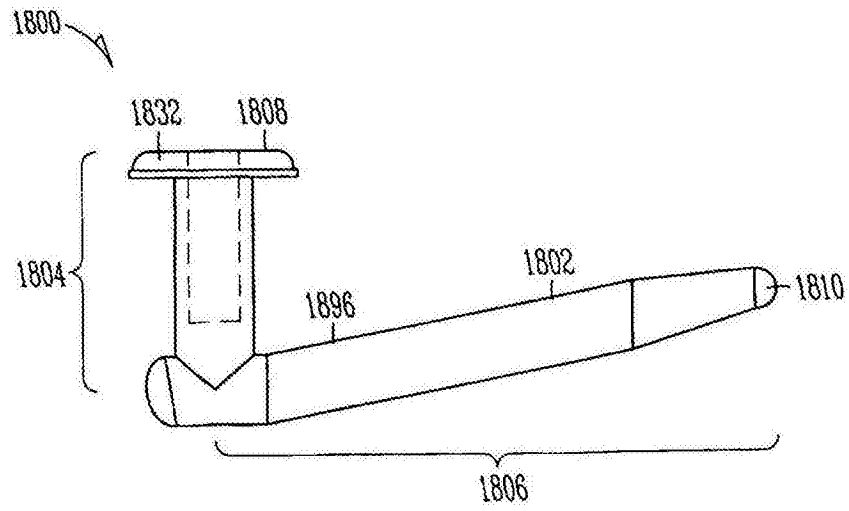


图18

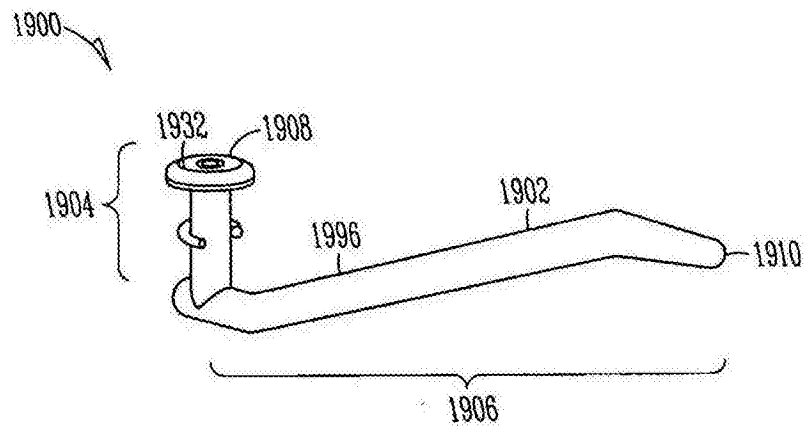


图19

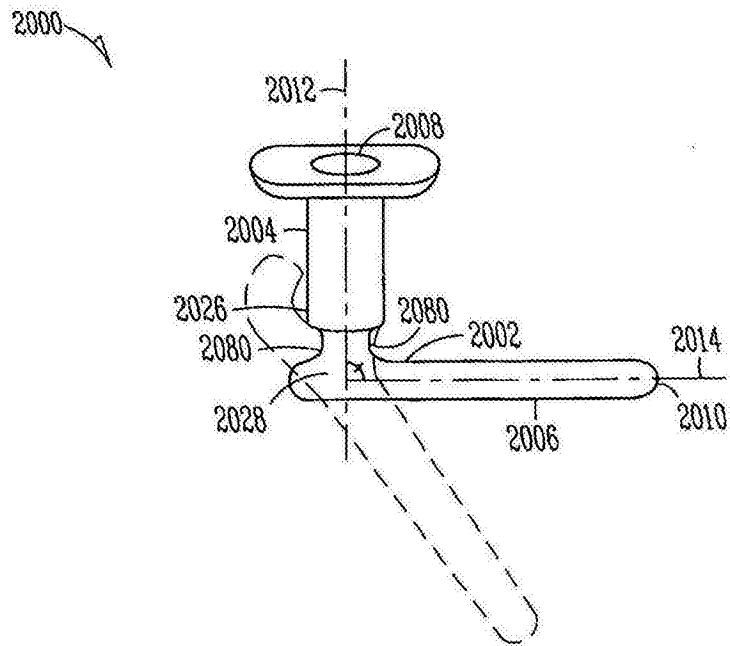


图20

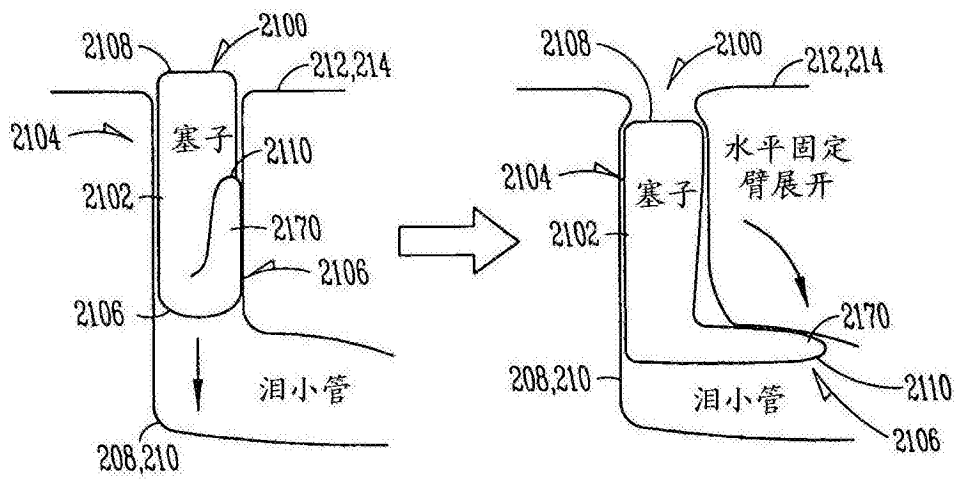


图 21A

图 21B

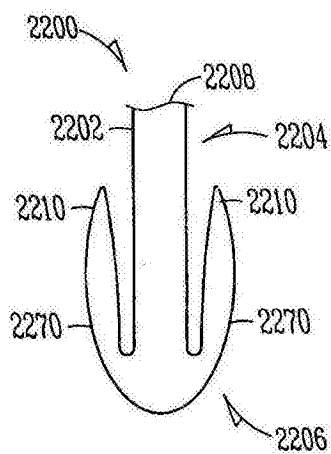


图22A

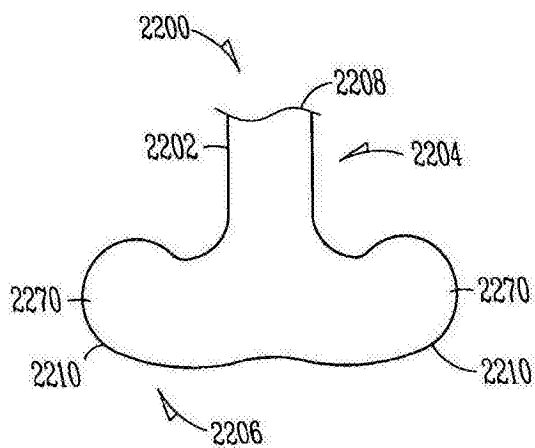


图 22B

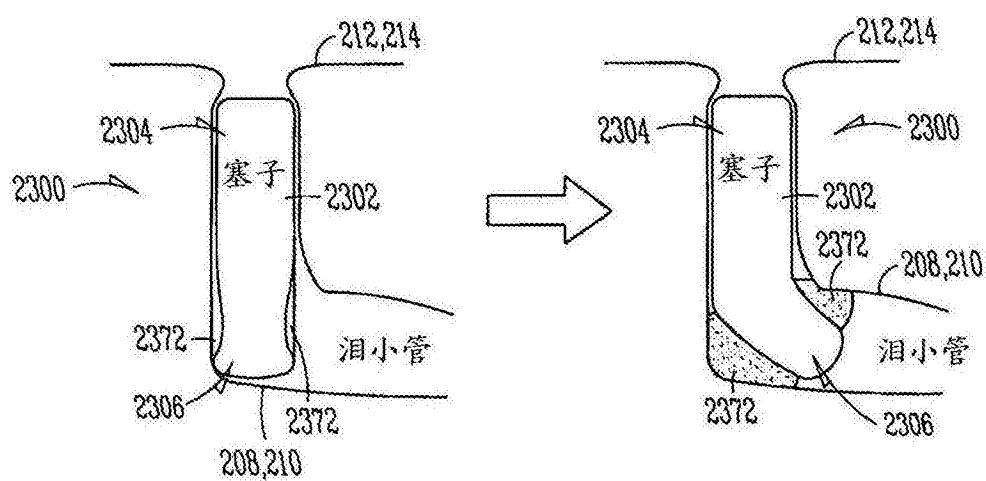


图 23A

图 23B

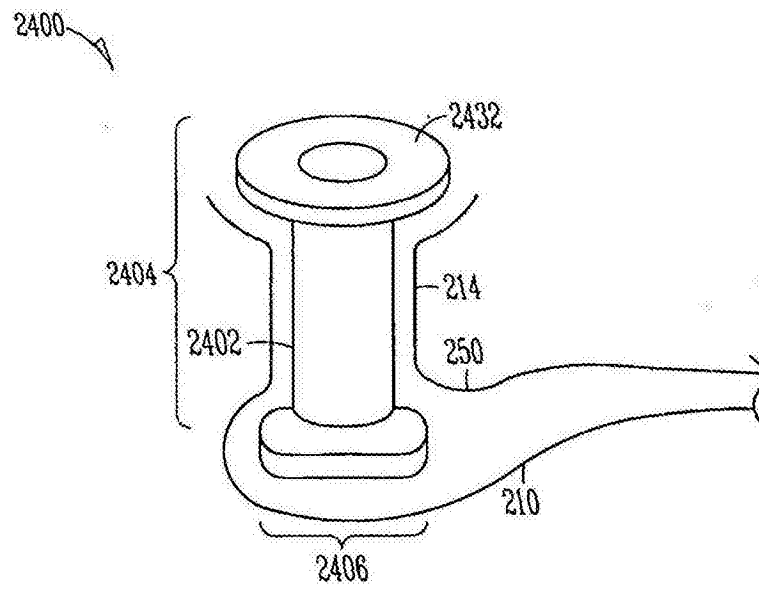


图24

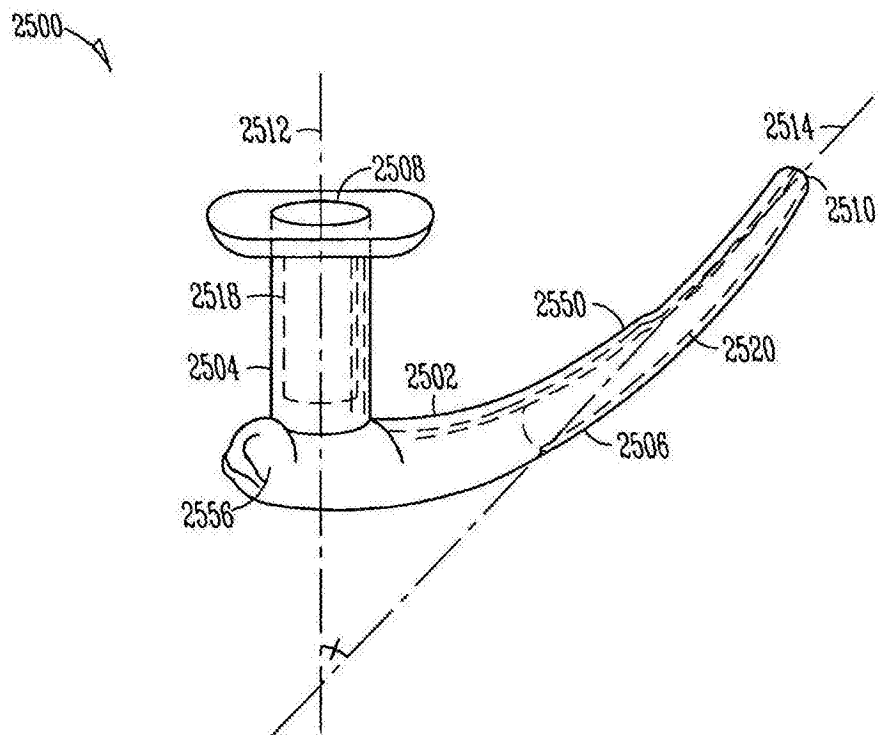


图25A

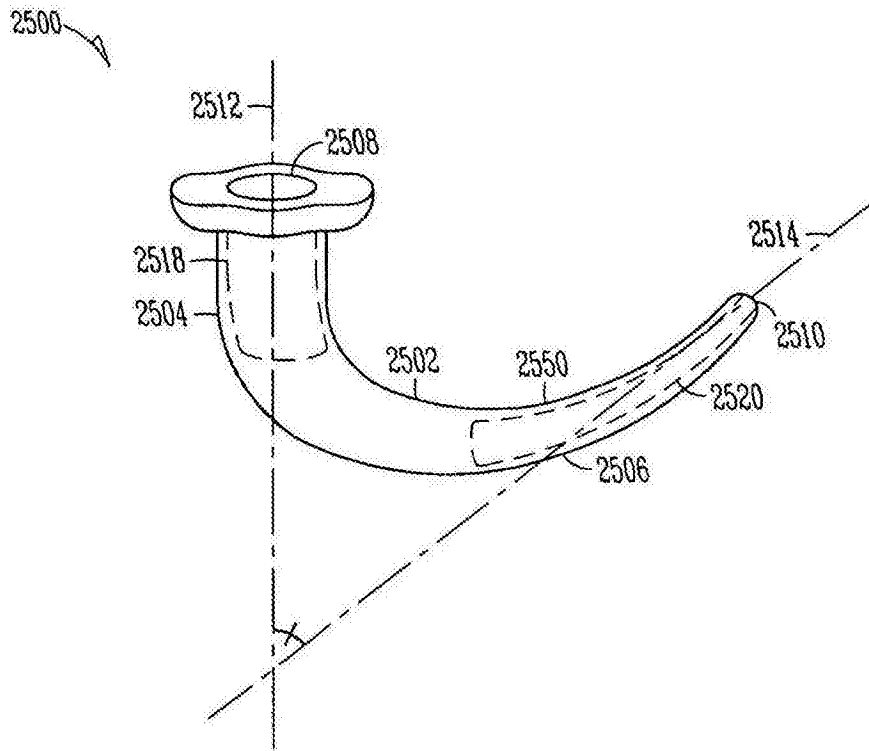


图25B

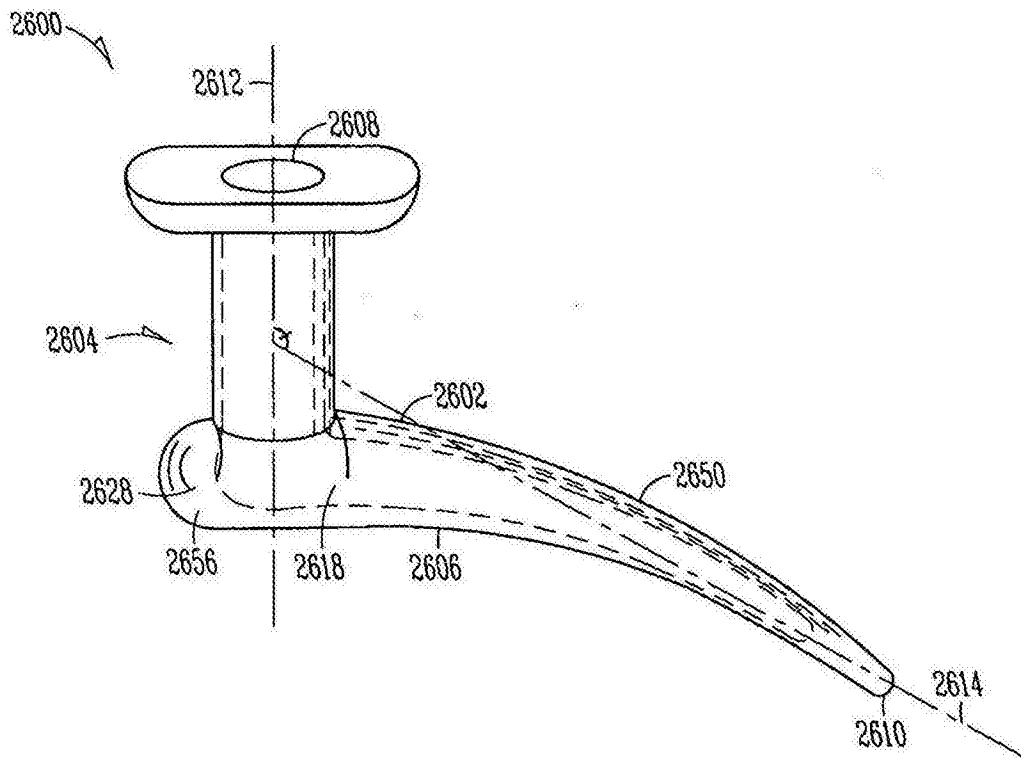


图26

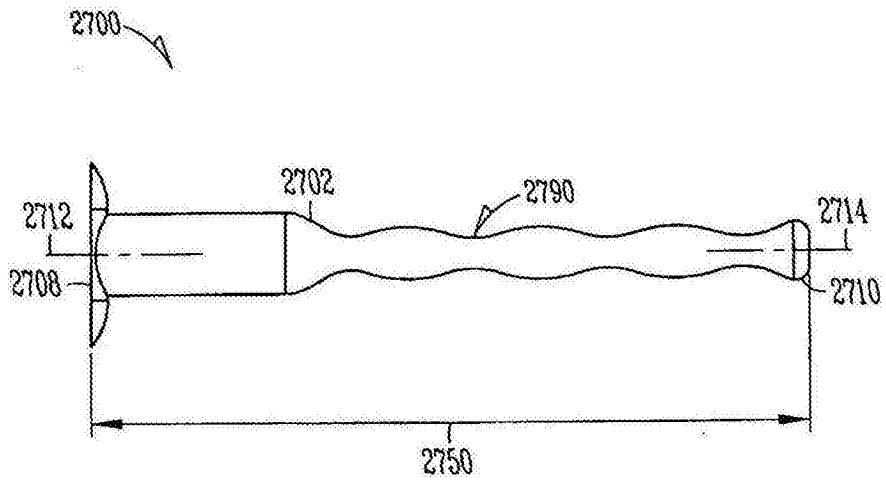


图27

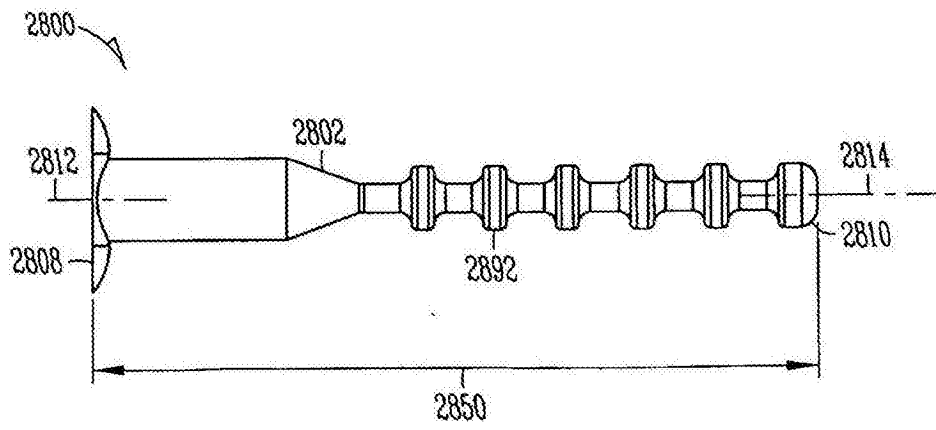


图28

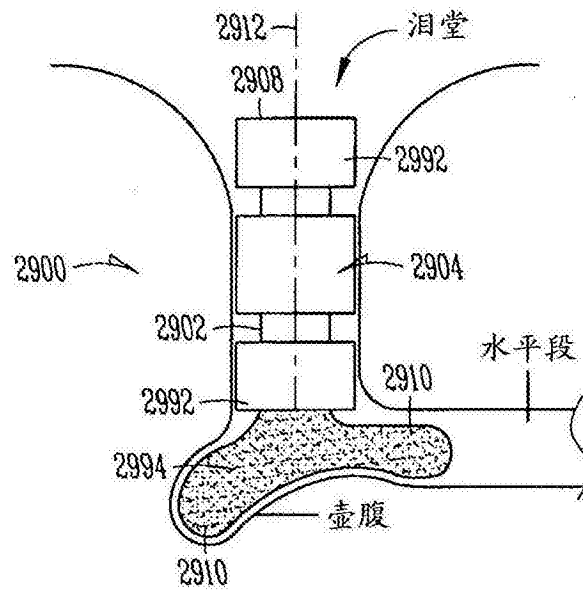


图29

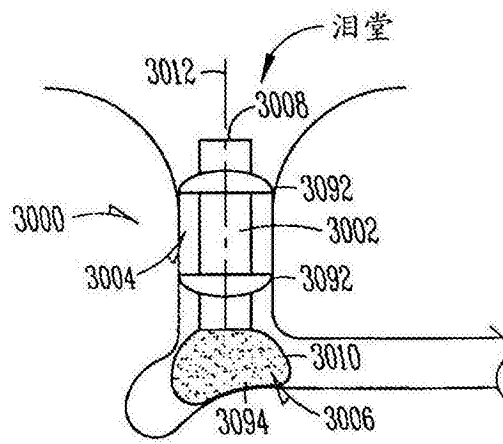


图30

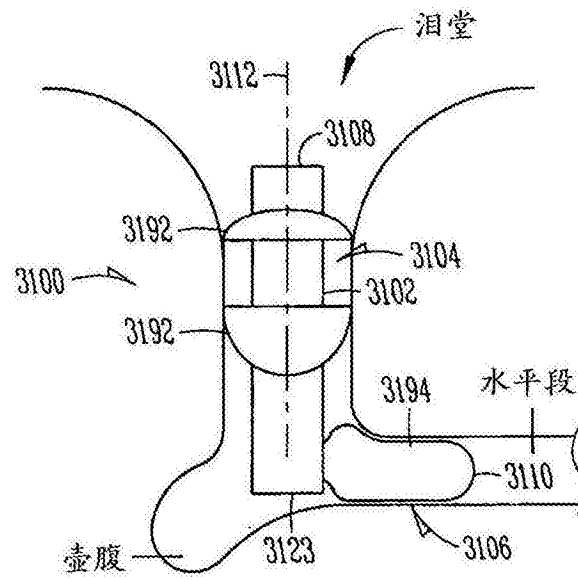


图31

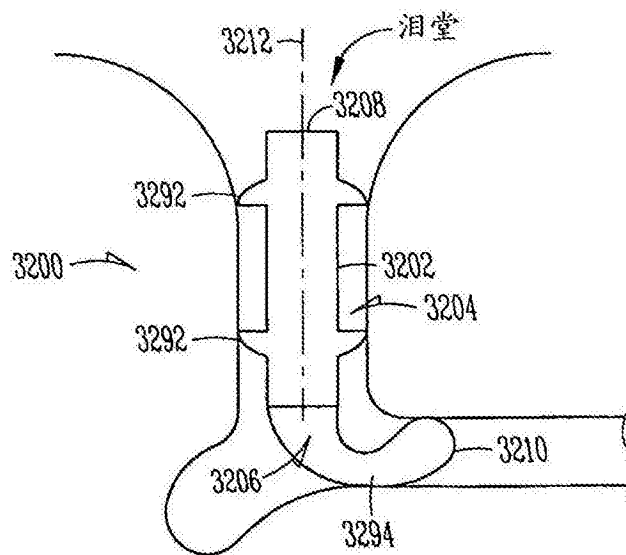


图32

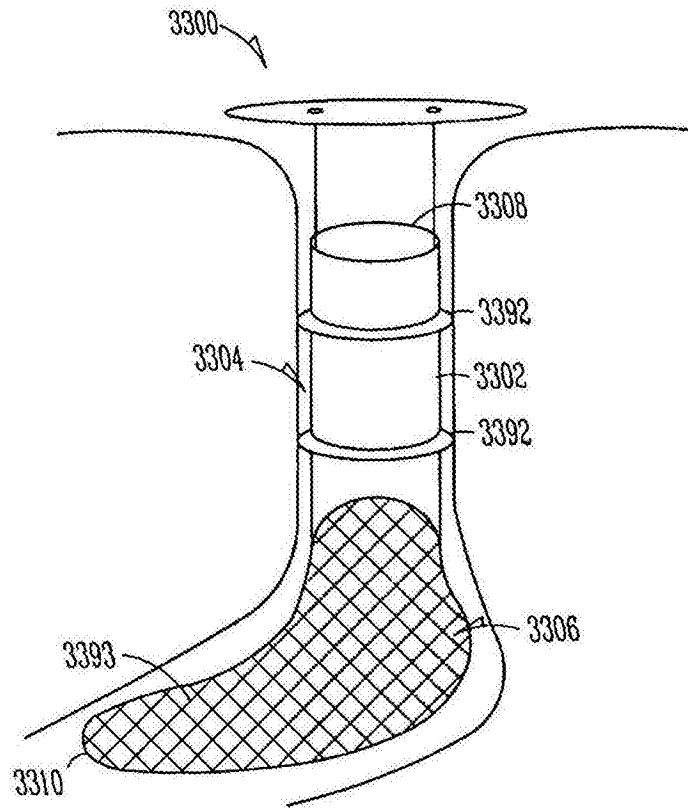


图33

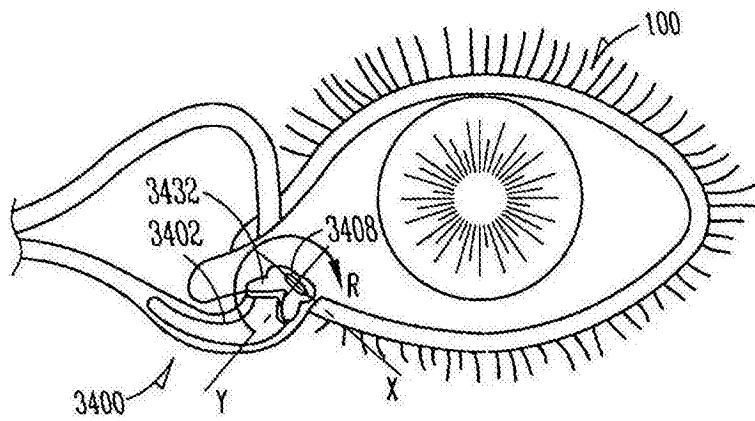


图34A

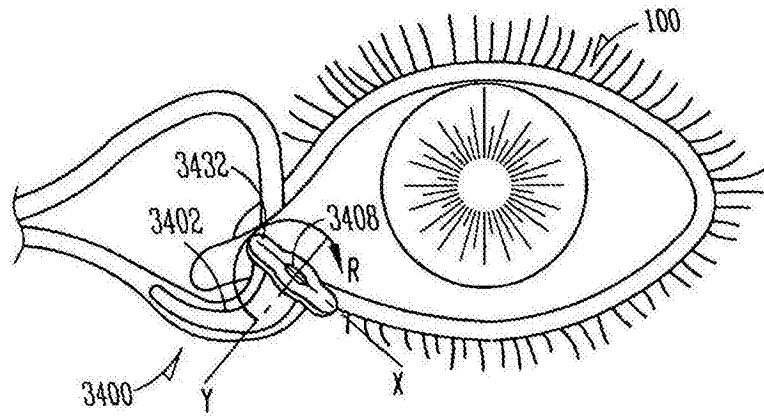


图34B

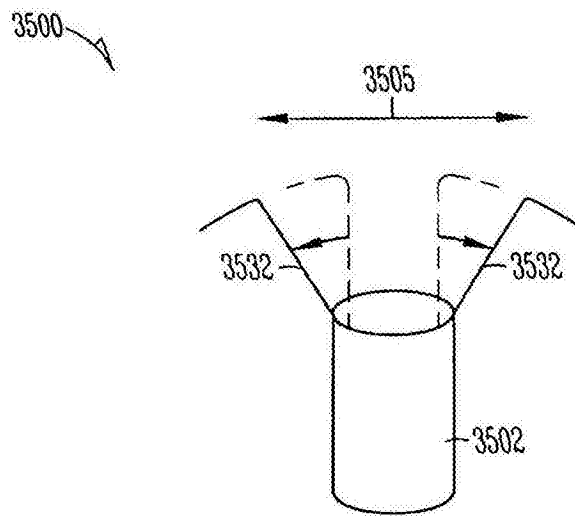


图35

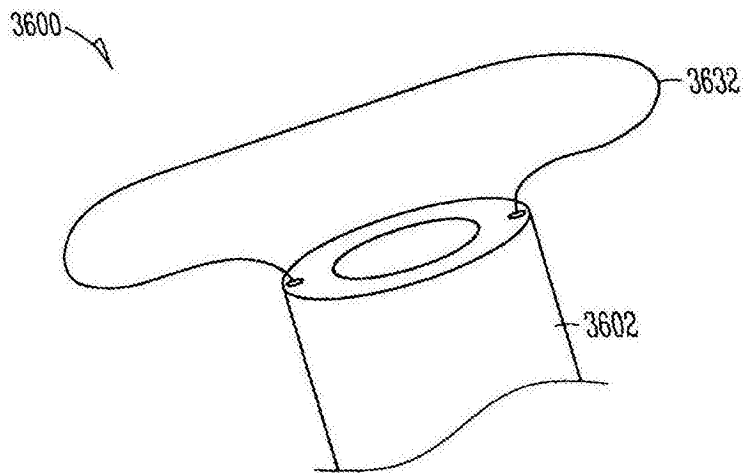


图36

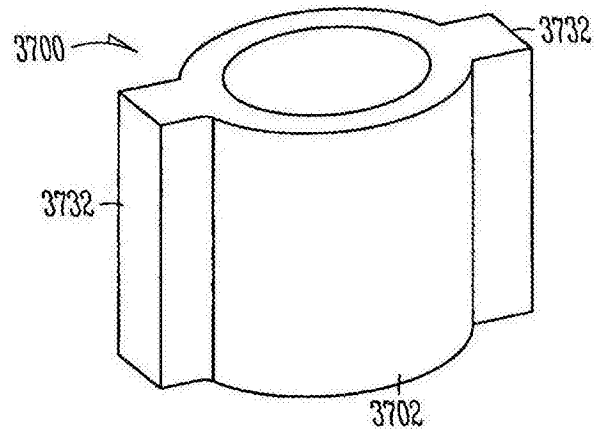


图37

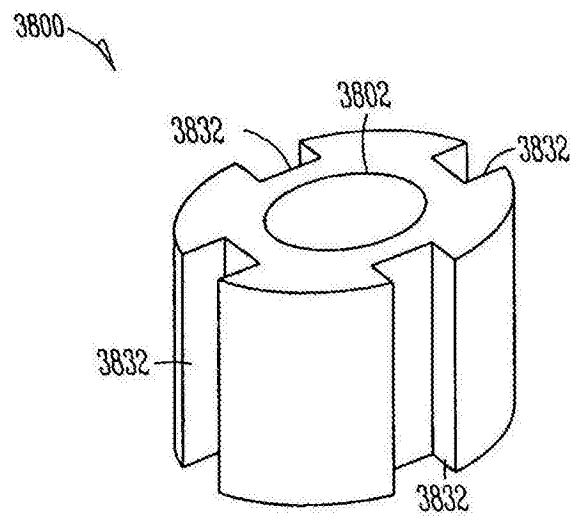


图38

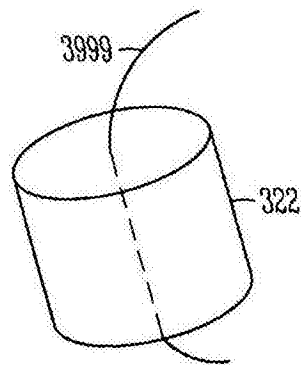


图39A

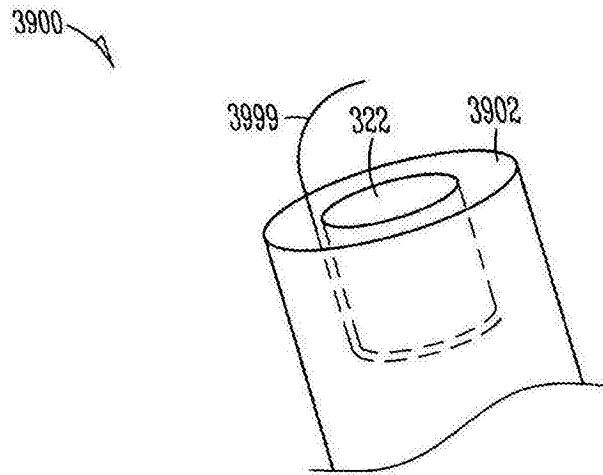


图39B

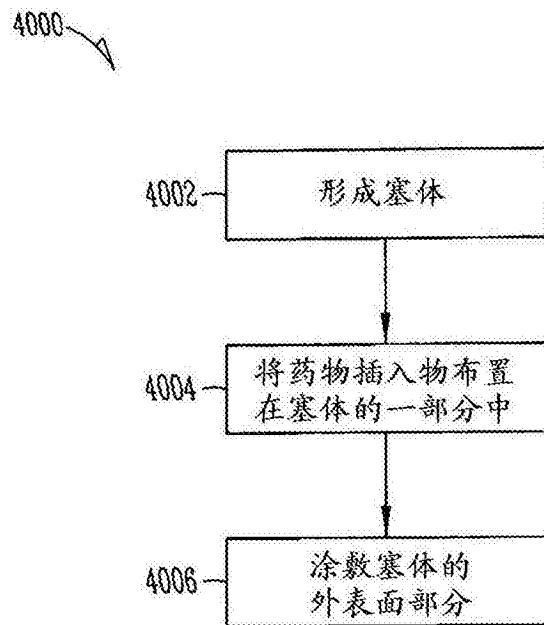


图40

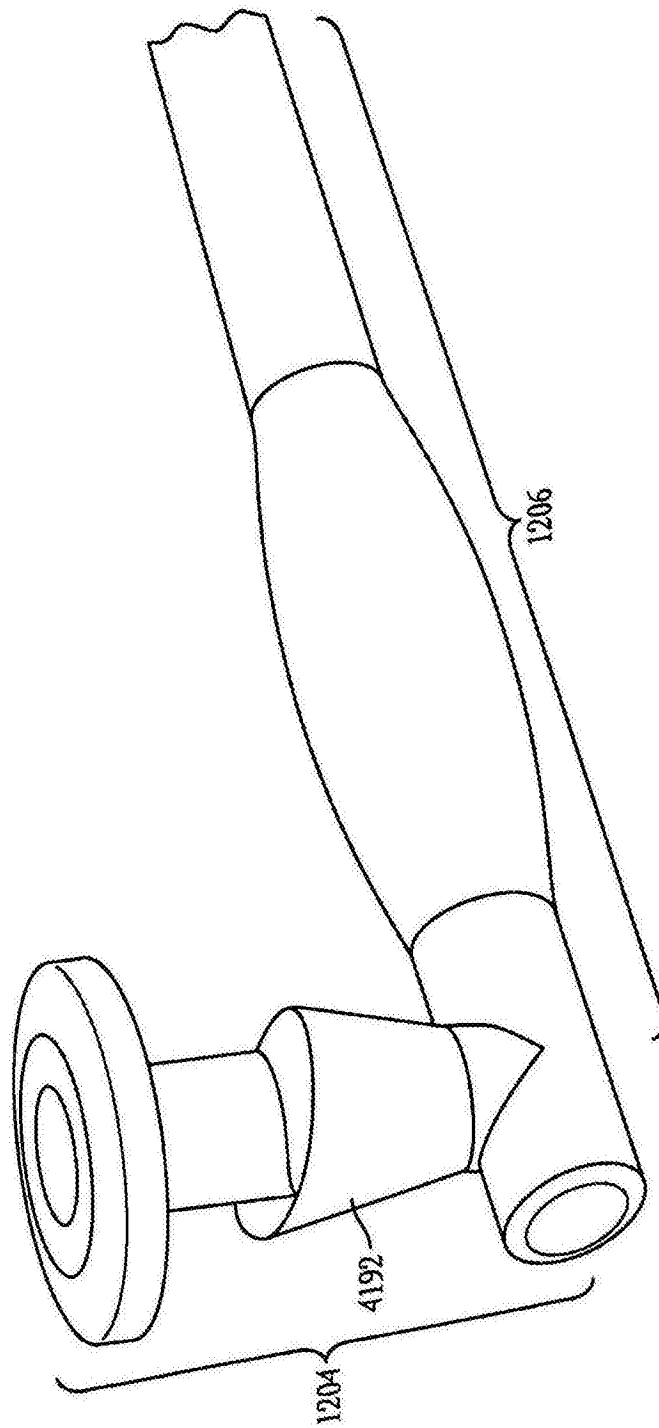


图41

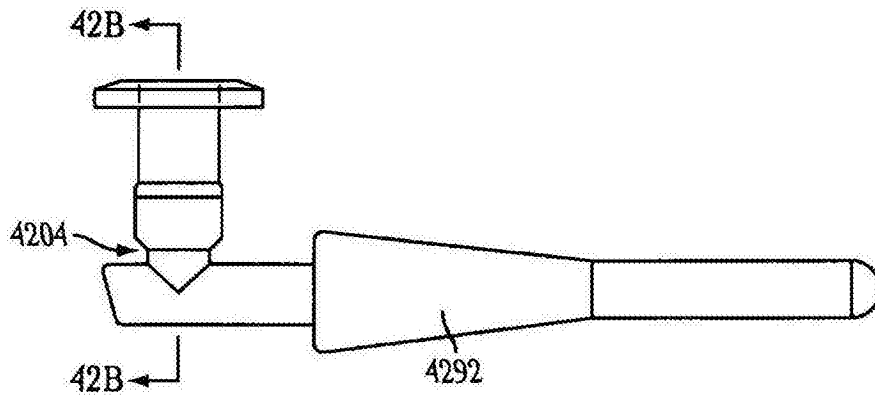


图42A

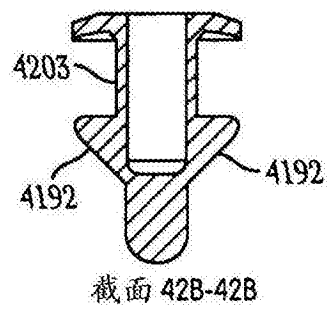


图42B

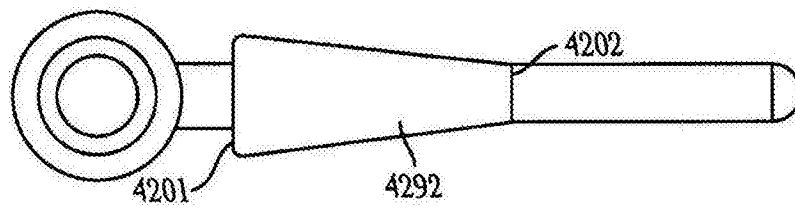


图42C

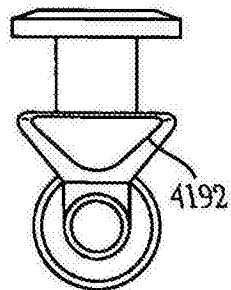


图42D

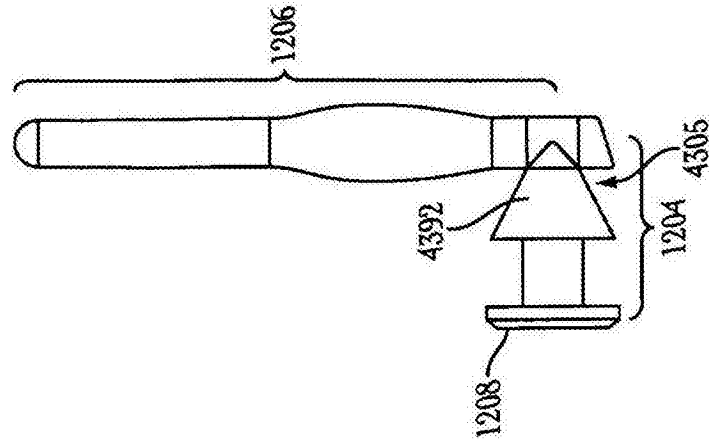


图43A

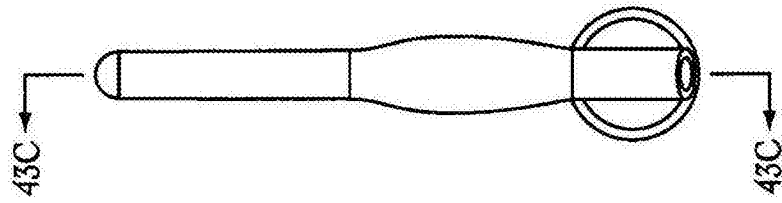


图43B

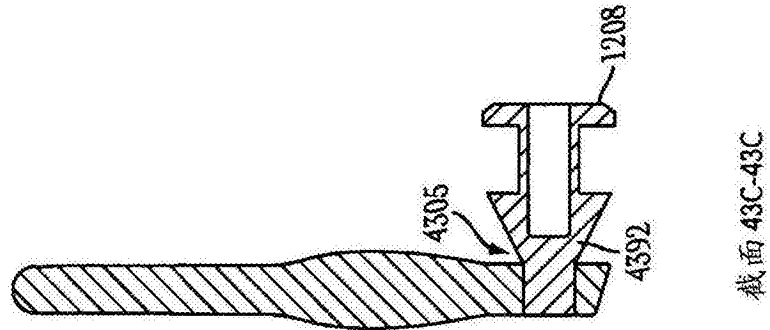


图43C

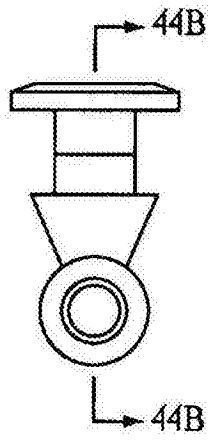
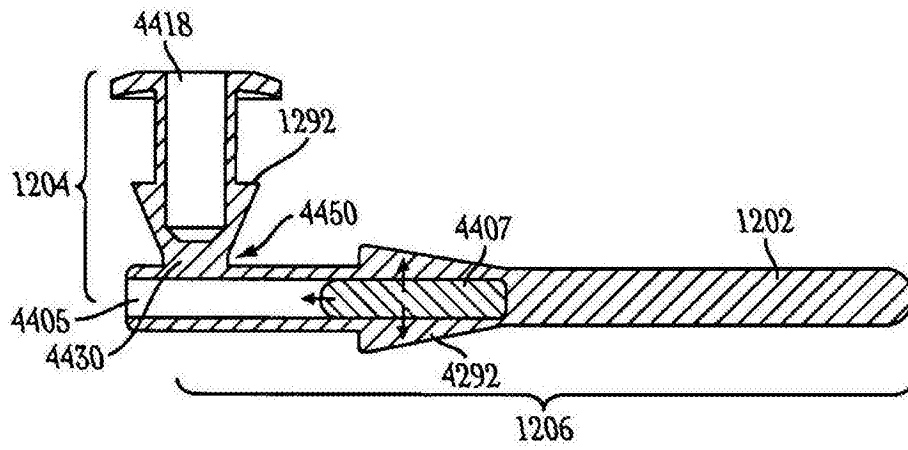


图44A



截面 44B-44B

图44B

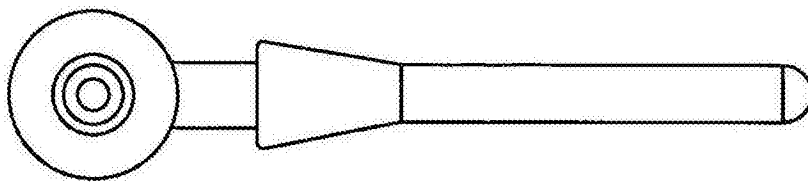


图44C

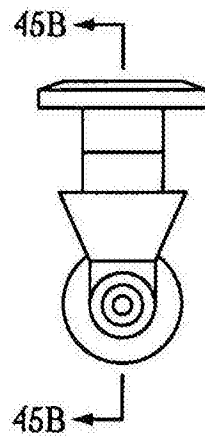
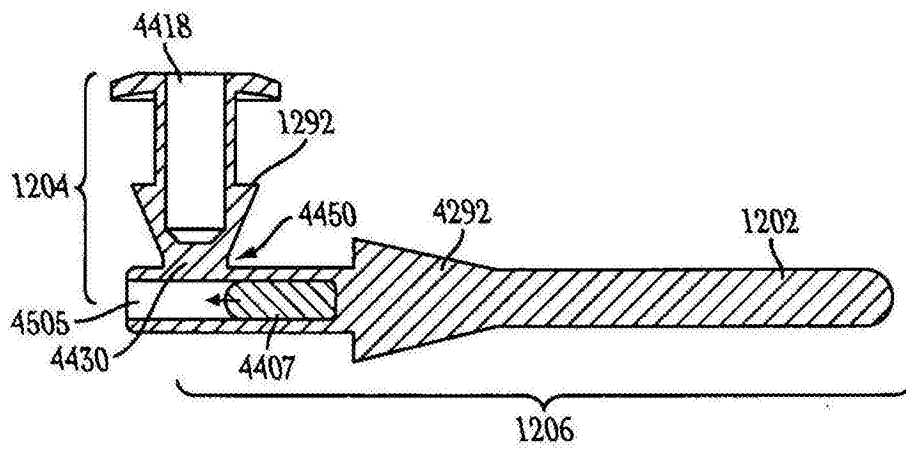


图45A



截面 45B-45B

图45B

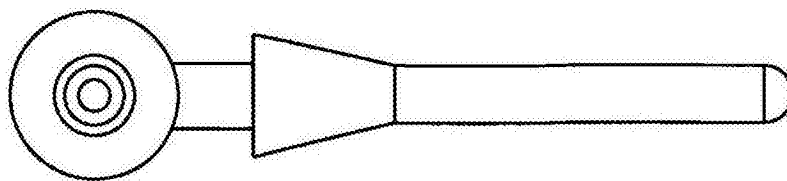


图45C

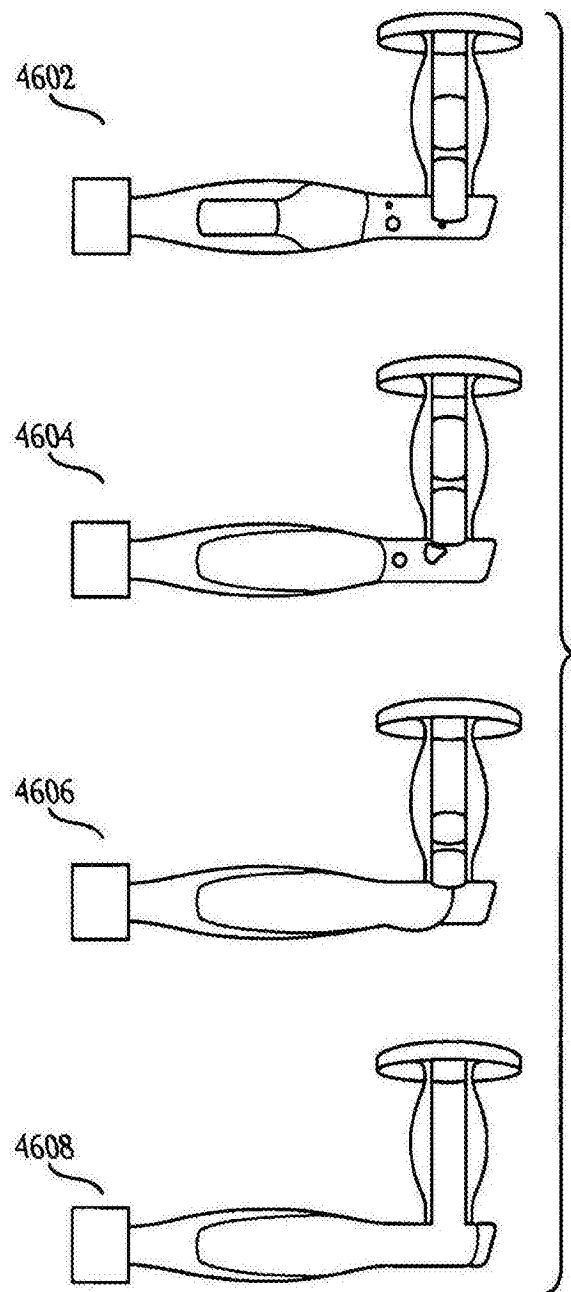


图46

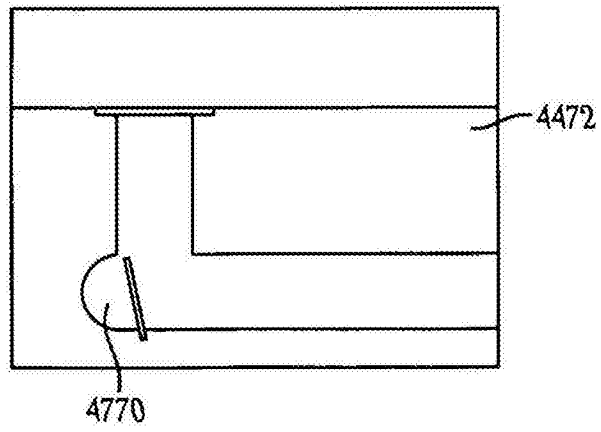


图47

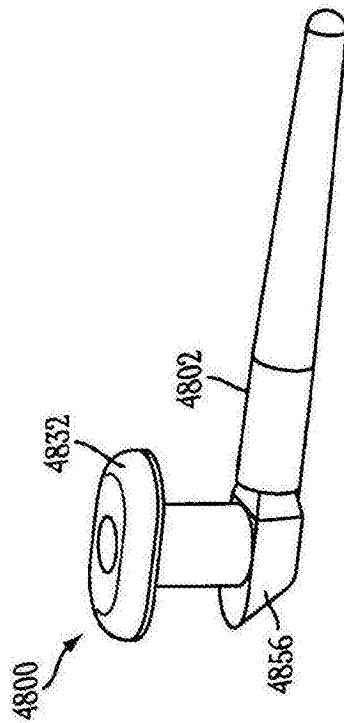


图48A

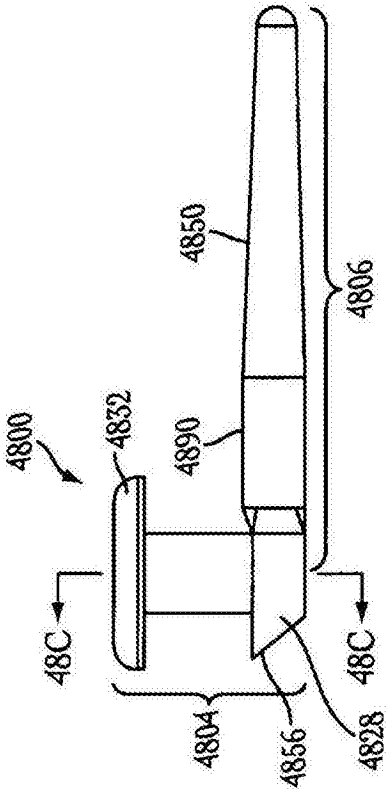


图48B

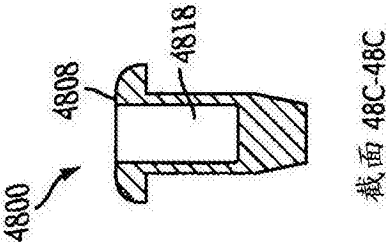


图48C

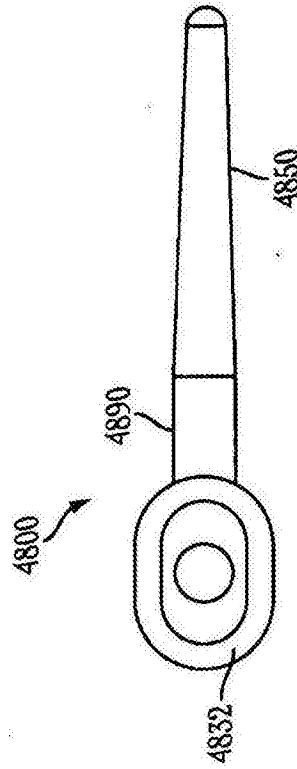


图48D

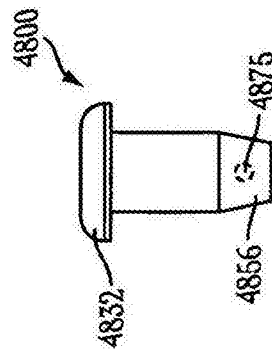
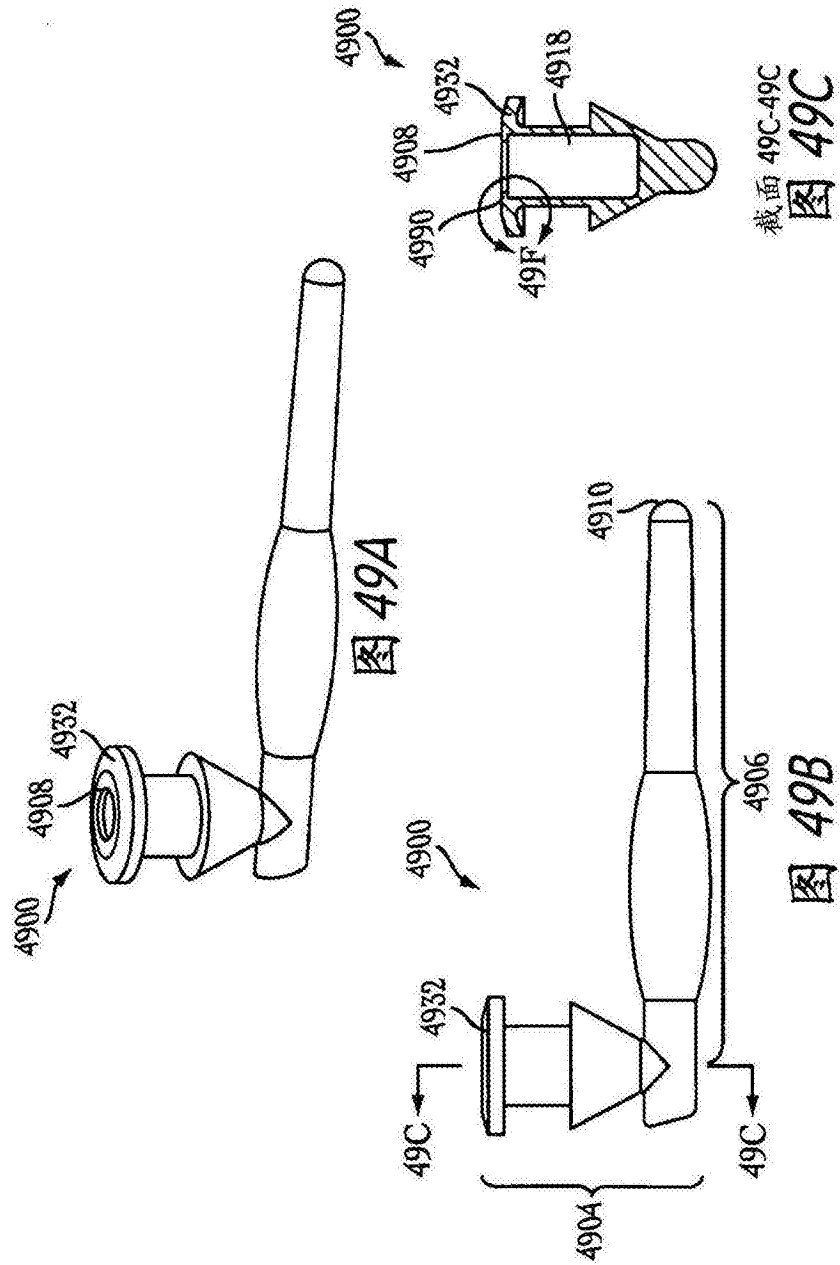


图48E



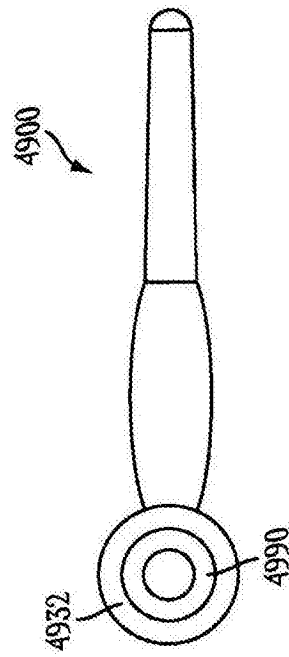


图49D

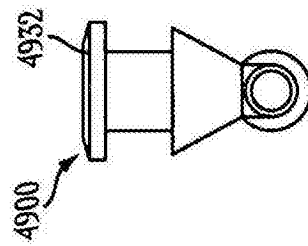


图49E

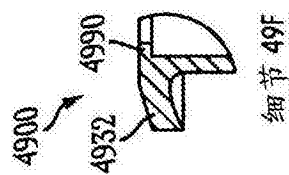


图49F

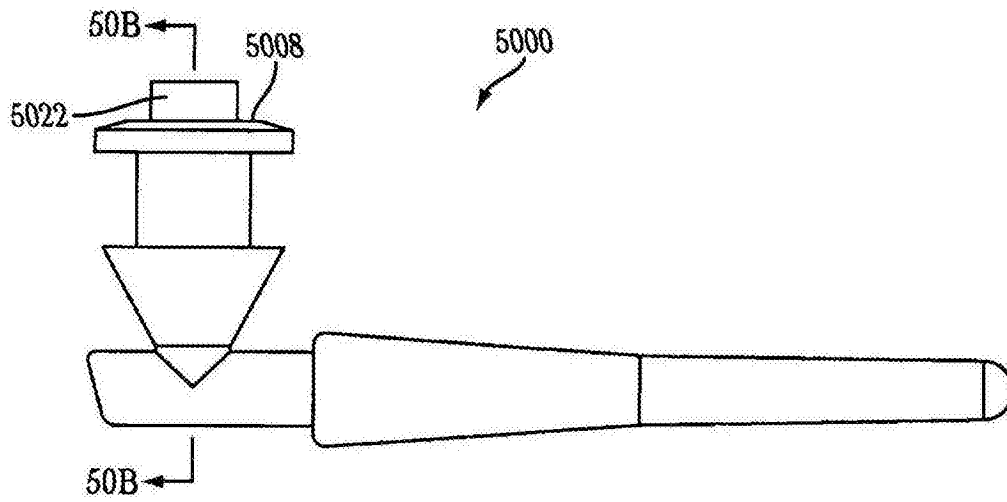
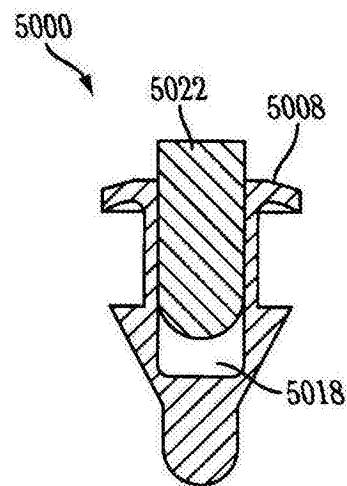


图50A



截面 50B-50B

图50B

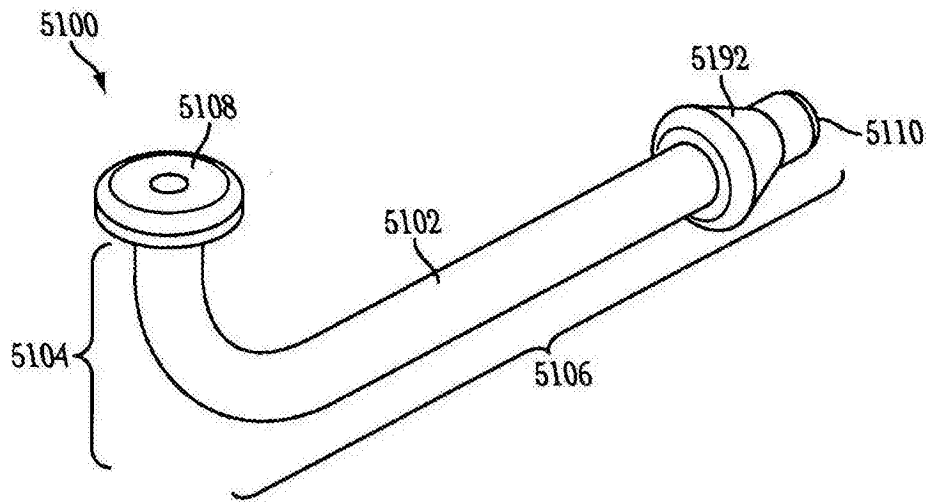


图51

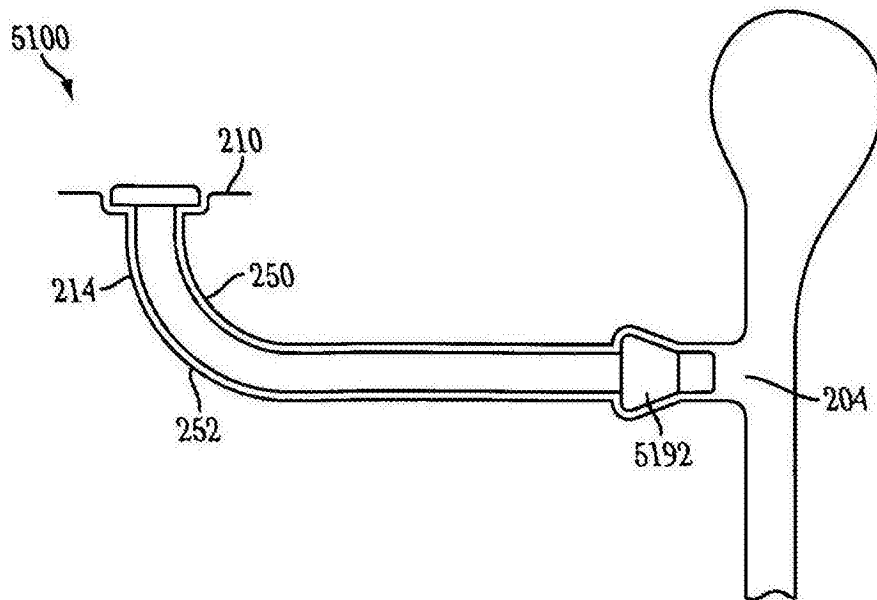


图52

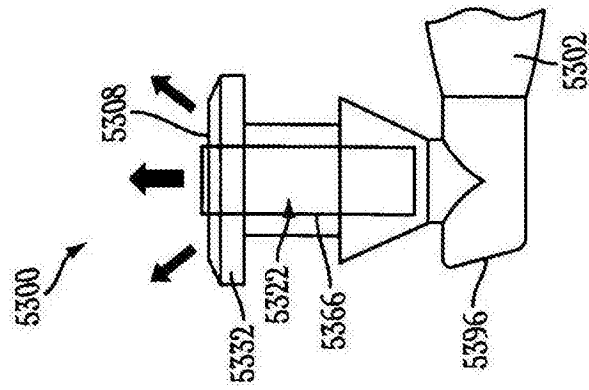


图53A

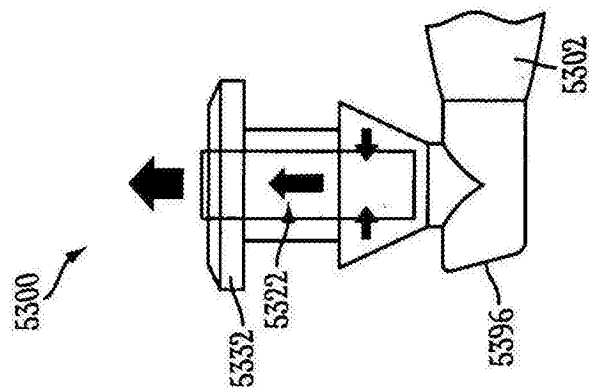


图53B

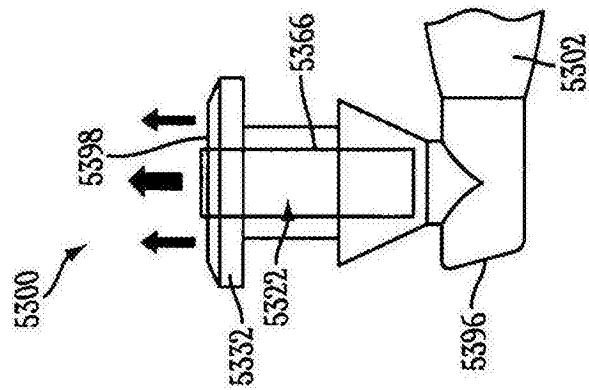


图53C

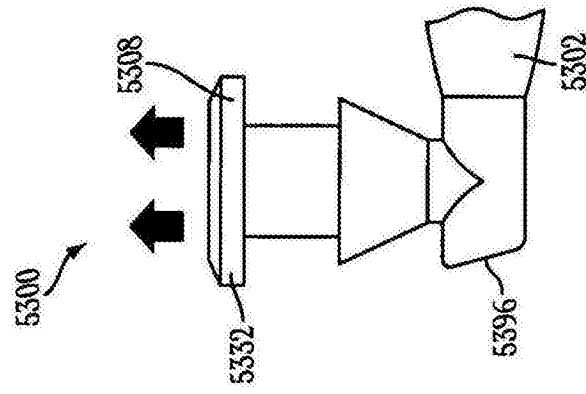


图53D