



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102458509 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080032398. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 05. 14

A61M 5/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/178882 2009. 05. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/034873 2010. 05. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02010/132751 EN 2010. 11. 18

(71) 申请人 I 科学干预公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·R·康斯顿 R·亚马莫托

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 李进 艾尼瓦尔

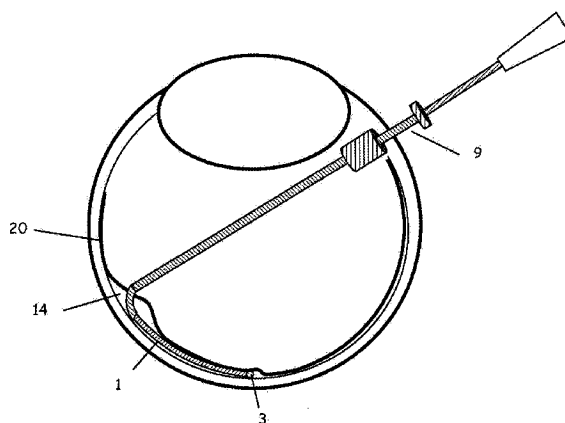
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于视网膜下导管插入的方法和装置

(57) 摘要

本发明提供用于进入位于视网膜和脉络膜之间的视网膜下腔,以将治疗引入到视网膜,并且更具体地引入到视网膜感觉层和 RPE,尤其是黄斑区域的设备和方法。该设备包括导管,导管包括有益尺寸、挠性和尖端特征,以恰当、精确并防止损伤地进入视网膜下腔。还提供协助将导管放入到视网膜下腔的附属设备。导管设备包括用于将治疗物质或设备递送到眼中的腔管。



1. 一种用于进入眼的视网膜下腔的设备,所述设备包括:  
具有近端和远端的导管,所述远端包括具有平滑表面的防损伤尖端;  
所述导管具有 25 至 40mm 长的远端,其弯曲时的抗挠刚度以及对临界压曲荷载的响应足以允许在眼中挠曲所述导管而不造成实质性组织损伤或局部组织的膨胀。
2. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述导管具有最大直径为至少 200 微米的圆形轮廓。
3. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述弯曲时的抗挠刚度小于  $2.04 \times 10^{-9} \text{kN} \cdot \text{m}^2$ 。
4. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述对临界压曲荷载的响应小于 21.08 克-力。
5. 根据权利要求 1 所述的设备,其包括照明的信标尖端。
6. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述导管的表面是光滑的。
7. 根据权利要求 1 所述的设备,其中所述导管包括外部深度标记。
8. 权利要求 1 所述的设备,其中所述导管包括毗邻所述防损伤尖端的区域,所述区域具有比所述导管低的抗挠刚度,以允许所述尖端在所述导管插入到眼中期间遭遇障碍时挠曲。
9. 一种管轴导引器,其特征在于主轴线,并且包括以相对于所述主轴线成一角度设置的远端,所述轴包括腔管,所述腔管的直径足以容纳具有平滑表面的导管。
10. 根据权利要求 9 所述的导引器,其中所述角度在  $20^\circ$  到  $90^\circ$  范围内。
11. 根据权利要求 9 所述的导引器,其中所述远端的长度为 2 到 10mm。
12. 根据权利要求 9 所述的导引器,其中所述主轴线的长度为 25 到 40mm。
13. 一种具有近端和远端的插管设备,所述设备包括球状远尖端和腔管,所述球状远尖端的尺寸足以防损伤地解剖眼的脉络膜,而进入视网膜下腔,用于通过所述腔管注射粘弹性物质,以创建通过所述脉络膜的开口,来进入眼的所述视网膜下腔。
14. 根据权利要求 13 所述的插管设备,其中所述球状尖端具有至少 200 微米的直径。
15. 根据权利要求 13 所述的插管设备,其具有在所述远尖端的突出元件。
16. 根据权利要求 15 所述的插管设备,其中所述突出元件自所述远尖端突出 10 到 100 微米。
17. 根据权利要求 15 所述的插管设备,其中所述突出元件包括光纤。
18. 一种用于将导管插入毗邻眼的黄斑的视网膜下腔的方法,所述方法通过在视网膜下腔中朝向黄斑送进导管的尖端,而将所述导管引入周边视网膜区域的视网膜下腔中。
19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述导管具有近端和远端,并且所述远端包括送进所述视网膜下腔的所述尖端,所述远端包括具有平滑表面的防损伤尖端;  
所述导管具有的弯曲时的抗挠刚度以及对临界压曲荷载的响应足以允许在所述眼中挠曲所述导管而不造成实质性组织损伤或局部组织的膨胀。
20. 根据权利要求 19 所述的设备,其中所述弯曲时的抗挠刚度小于  $2.04 \times 10^{-9} \text{kN} \cdot \text{m}^2$ 。
21. 根据权利要求 19 所述的设备,其中所述对临界压曲荷载的响应小于 21.08 克-力。
22. 根据权利要求 18 所述的方法,其中由经外路途径,通过解剖巩膜以进入脉络膜上腔,然后解剖所述脉络膜以创建到所述视网膜下腔的开口,而将所述导管放入所述视网膜下腔。
23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中脉络膜的所述解剖用带近端、球状远尖端和腔

管的插管设备进行,所述球状远尖端的尺寸足以解剖眼的所述脉络膜,以为了将所述导管引入所述眼的所述视网膜下腔中的目的,而通过注射粘弹性物质通过所述腔管来创建通过所述脉络膜的开口。

24. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述球状尖端具有至少 200 微米的直径。

25. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述插管设备在所述远尖端具有突出元件。

26. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述突出元件自所述远尖端突出 10 到 100 微米。

27. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述突出元件包括金属丝或光纤。

28. 一种用于通过将管轴引入周边视网膜区域的视网膜下腔中,而将导管插入毗邻眼的黄斑的视网膜下腔的方法,所述轴的特征在于主轴线并且包括以相对于所述主轴线成一角度设置的远端,所述轴包括腔管,所述腔管的直径足以容纳具有平滑表面的导管。

29. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述角度在  $20^{\circ}$  到  $90^{\circ}$  的范围内。

30. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述远端的长度为 2 到 10mm。

31. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述主轴线长度为 25 到 40mm。

32. 根据权利要求 18 所述的方法,其中由经内路途径,通过在所述周边视网膜经内路形成开口,以进入所述视网膜下腔,而将所述导管放入所述视网膜下腔,通过视网膜切开术放置所述导管的所述尖端并随后将其送进,给予治疗物质,退出所述导管并密封所述周边视网膜的开口。

## 用于视网膜下导管插入的方法和装置

[0001] 本申请按照美国法典 35 编 § 119(e) 和 §§ 363-365 要求 2009 年 5 月 15 日递交的美国临时申请 No. 61/178, 882 的优先权, 所述申请的公开内容为所有目的通过引用整体并入本文。

### 背景技术

[0002] 存在有许多影响视网膜的疾病和病况, 这些疾病和病况会导致视敏度的进行性降低并最终导致失明。来自疾病过程或生理缺陷的有害后果可影响视网膜的特定组织, 如感光体、节细胞和视网膜色素上皮 (RPE)。诸如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、色素性视网膜炎、斯特格氏病的疾病以及诸如黄斑裂孔、视网膜脱离、视网膜前膜、视网膜或脉络膜静脉闭塞的病况均可导致从中度至完全的视觉丧失。许多这些病通过全身或玻璃体内注射药剂, 或经由通过玻璃体腔的外科手术来治疗。使用组织移植或移位以及递送生物剂或细胞到视网膜的新治疗为许多严重视网膜疾病病况提供了替代方法。诸如黄斑移位、RPE 细胞和组织移植或是甚至视网膜植入物放置的程序是新技术和科技的例子, 其要求进入视网膜和视网膜下腔 (subretinal space) 的装置, 以在具体位置应用治疗剂或设备。

[0003] 靶向视网膜感觉层 (sensory retina) 下的组织的介入程序因有限的可用性, 以及在外科手术操作过程中容易损坏的视网膜的精巧结构而难以进行。这在起提供中心视觉和色觉功能的视网膜的黄斑中心凹区域尤其严重。期望的是提供用于以安全方式进入并递送治疗到黄斑区域而不在黄斑中形成穿孔的设备和方法, 所述穿孔可能导致威胁视力的并发症。用导管在远离黄斑的位置进入视网膜下腔并在视网膜下腔中送进导管到黄斑将允许对视网膜感觉层和 RPE 的安全且直接的介入。本发明提供可提供这种进入以进行视网膜治疗的设备和方法。

[0004] 根据本发明的设备可适应于被递送的特定治疗。治疗的例子包含递送外科手术工具、药物或生物剂、组织或细胞移植、移植或植入物。

### 发明内容

[0005] 本发明提供用于进入眼的视网膜下腔的设备, 所述设备包括:

[0006] 具有近端和远端的导管, 所述远端包括具有平滑表面的防损伤尖端;

[0007] 所述导管具有的弯曲时的抗挠刚度以及对临界压曲荷载的响应足以允许在眼中挠曲导管而不造成实质性组织创伤或局部组织的膨胀。

[0008] 导管有用的弯曲时的抗挠刚度小于  $2.04 \times 10^{-9} \text{ kN} \cdot \text{m}^2$ 。导管有用的对临界压曲荷载的响应小于 21.08 克 - 力。典型地, 导管还具有最大直径为至少 200 微米的圆形轮廓。

[0009] 设备可包括照明的信标尖端。导管的表面可以是光滑的并且导管可包括外部深度标记。

[0010] 一个实施方案中, 导管可包括毗邻防损伤尖端的区域, 所述区域具有比导管低的抗挠刚度, 以允许尖端在导管插入到眼中期间遭遇障碍时挠曲。

[0011] 本发明还提供一种辅助工具, 该辅助工具可以是管轴导引器, 其特征在于主轴线,

并且包括以相对于主轴线成一角度设置的远端,所述轴包括腔管,所述腔管的直径足以容纳具有平滑表面以及最大直径为至少 200 微米的圆形轮廓的导管。所述角度在 20° 到 90° 的范围内有用。与所述主轴线形成角度的所述远端有用的长度为 2 到 10mm。主轴线典型地具有 25 到 40mm 的长度。

[0012] 本发明也提供插管设备,所述插管设备具有近端和远端,所述设备包括球状远尖端和腔管,所述球状远尖端的尺寸足以解剖眼的脉络膜,而进入视网膜下腔,用于通过所述腔管注射粘弹性物质,以在眼的视网膜下腔中创建瘻管。球状尖端典型地具有至少 200 微米的直径。插管设备也可在远尖端具有突出元件。突出元件典型地从远尖端突出 10 到 100 微米。有用的突出元件是光纤。

[0013] 提供了用于将导管插入毗邻眼的黄斑的视网膜下腔的方法,所述方法通过在视网膜下腔中朝向黄斑送进导管的尖端,而将导管引入周边视网膜区域的视网膜下腔中。一个实施方案中,导管具有近端和远端,并且所述远端包括送进视网膜下腔的尖端,所述远端包括具有平滑表面的防损伤尖端;

[0014] 所述导管具有的弯曲时的抗挠刚度以及对临界压曲荷载的响应足以允许在眼中挠曲导管而不造成实质性组织损伤或局部组织的膨胀。

[0015] 所述方法的另一实施方案中,使用具有近端、球状远尖端和腔管的插管设备,所述球状远尖端的尺寸足以解剖眼的脉络膜以进入视网膜下腔,用于为了将导管放入眼的视网膜下腔中的目的,而注射粘弹性物质通过腔管,来创建通过脉络膜进入眼的视网膜下腔的开口。

[0016] 还提供了用于通过将管轴引入周边视网膜区域的视网膜下腔中,而将导管插入毗邻眼的黄斑的视网膜下腔的方法,所述轴的特征在于主轴线,并且包括以相对于所述主轴线成一角度设置的远端,所述轴包括腔管,所述腔管的直径足以容纳具有平滑表面的导管。

[0017] 还提供方法,藉由所述方法,由经内路 (ab-interno) 途径,通过在周边视网膜经内路形成开口,以进入视网膜下腔,而将导管放入视网膜下腔,通过视网膜切开术放置导管的尖端并随后将其送进,给予治疗物质,退出导管并密封周边视网膜的开口。

## 附图说明

[0018] 图 1 :导管设备的示意图。

[0019] 图 2 :导管设备的远轴的详细示意图。

[0020] 图 3 :用于经内路进入的管状导引器设备的示意图。

[0021] 图 4 :经内路进入视网膜下腔的管状导引器的示意图。

[0022] 图 5 :通过导引器部署在视网膜下腔中的导管设备的示意图。

[0023] 图 6 :粘性体切开 (viscodissection) 插管的示意图。

[0024] 图 7 :具有设置在远尖端的突出元件的粘性体切开插管的示意图。

[0025] 图 8 :创建进入视网膜下腔的粘性体切开插管的示意图。

[0026] 图 9 :经外路 (ab-externo) 通过巩膜和脉络膜并进入视网膜下腔中的导管设备的示意图。

## 具体实施方式

[0027] 本发明提供设备和方法,用于进入位于视网膜和脉络膜之间的视网膜下腔,以引入治疗到视网膜,并且更具体地到视网膜感觉层和RPE,尤其是黄斑区域。该设备包括导管,导管包括合适尺寸、挠性和安全进入视网膜下腔的尖端设计。也提供了附属设备,以协助将导管放入视网膜下腔中。导管设备包括用于递送治疗物质或设备的腔管。导管可并入光源或标记,以辅助导管的视觉化,以在放置和送进期间指引外科医生。

[0028] 本发明提供设备和方法,用于进入视网膜下腔,以递送设备、材料、能量或物质到相邻组织。此外,本发明提供设备以在周边视网膜进入视网膜下腔,将导管放入视网膜下腔,并在视网膜下腔中送进导管尖端到视网膜的黄斑区域。

[0029] 在将导管插入视网膜下腔时,使创伤最小化是重要的,因为撕裂上方的视网膜或损坏下方的RPE可导致视觉的显著丧失,尤其是在治疗最有益的黄斑区域。本发明设备的防损伤特征通过一个或多个元件来提供,包含所选的机械性质、尖端设计、使用最小化摩擦的组织接触表面,以及在导管设备上并入引导组件。视网膜下腔是球形组织平面之间的空间,并且不是诸如血管或眼的施莱姆氏管的管束,在管束中,束的壁提供导管送进期间的机械支撑。由于在导管送进期间缺乏横向约束,选择机械性质以提供通过使用根据本发明的设备和方法预期要遭遇的挠曲(弯曲)和轴向荷载两者的恰当响应。这些特征可用于治疗在视网膜下腔患病的眼,其中来自先前治疗的损伤、出血或结疤可能导致导管在送进期间偏斜,潜在造成组织损伤。由本发明提供的附属设备允许以最小创伤并以沿视网膜下腔的平面引导导管的方式将导管引入视网膜下腔。

[0030] 本发明提供除其他有利特征以外还具有防损伤尖端的导管设备。尖端包括圆形轮廓和平滑表面来防止对视网膜的创伤和穿透。防损伤尖端的有用的实施方案具有平滑圆角的球形或卵形,其中尖端的直径大于导管的轴的直径。具有至少200微米(0.008英寸)的直径的圆形尖端对于限制通过视网膜感觉层的穿透尤其有用。

[0031] 除防损伤尖端外,有用的特征是向导管提供使接触视网膜的导管远侧部沿着眼的曲率的机械性质,使相邻组织的膨胀和局部组织损伤的可能性最小化,尤其是薄且精巧的视网膜感觉层。接触视网膜的远侧部的长度在25mm(1英寸)-40mm(1.6英寸)范围内。这样的机械性质包含以下两者:导管沿正被送进的导管轴长度的适当抗弯强度或抗挠刚度,以及造成导管远端在轴向荷载时弯曲所需的力(临界压曲荷载)。弯曲时的抗挠刚度小于 $2.04 \times 10^{-9} \text{ kN} \cdot \text{m}^2$ 和临界压曲荷载小于21.08克-力对于视网膜下腔安全的导管插入是有用的。

[0032] 进一步提供改进的视网膜下腔防损伤导管插入的实施方案在导管轴到防损伤尖端的过渡处或附近包括铰链样区域,以减小远尖端处的临界压曲荷载。铰链区的抗挠刚度小于毗邻的防损伤尖端或毗邻的导管轴的抗挠刚度,允许防损伤尖端在遭遇诸如纤维化区域的障碍时挠曲。产生的尖端偏斜是一种改进,作用于引导导管绕过阻碍区域,以避免潜在的机械创伤。

[0033] 导管也可适当调整尺寸,以使设备的流体体积最小化,以帮助递送小量的物质。导管提供在100-250微升范围内的管腔体积对于递送这样的量的流体物质来说是合适的。导管也可提供有管腔通道以及管状段之间的过渡,该过渡是平滑的,以使对正被递送的药剂(agent)的剪切力最小化,这对于生物剂的递送是有利的。具有100微米(0.004英寸)到250微米(0.010英寸)范围内的内径以及25微米(0.001英寸)到50微米(0.002英寸)

壁厚的导管是尤其有用的。导管可包括多种柔性聚合物,包含聚硅氧烷、聚氨酯、聚醚嵌段酰胺 (PEBAX)、聚链烷、含氟聚合物、聚酰胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯,以及这些聚合物的组合。

[0034] 导管可在尖端或尖端附近提供有涂层、标记或光源,辅助导管插入并且在外科手术放置到期望位置期间识别尖端位置。涂层或标记可包括附着或集成到导管中的不透明油墨,或其他光学可见的元件;不透射线、射频、超声交互、红外或其他非可见识别元件。涂层可包括亲水性或光滑的材料,以帮助导管插入并减小与接触组织的摩擦。光源可包括将光传导到防损伤尖端的光纤元件,以提供可见光信标,以容易地识别尖端的位置。光纤的远端优选位于防损伤尖端内或紧邻防损伤尖端,以允许尖端使光在侧向分布,来帮助轴外可视化。

[0035] 导管可由经内路方法从玻璃体腔内引入视网膜下腔,或由经外路方法借助于巩膜解剖到视网膜下腔。

[0036] 在经内路途径中,将导管通入周边视网膜中制造的小的视网膜切口或开口中。可使用带有弯曲或成角度的远端的小的管状导引器来将导管引入视网膜下腔,然后平行于视网膜表面将其引导到黄斑。导引器的尺寸典型地为允许导管设备可滑动地适合导引器腔管内。提供具有尺寸在 0.5mm (0.020 英寸) 到 0.9mm (0.036 英寸) 范围内的外径的导引器是有用的,以适合通过尺寸典型为 20、23 或 25 规格 (gauge) 的标准巩膜造口术开口。导引器的远尖端应与主导引器轴线成一角度设置,在轴和成角度的尖端之间有平滑过渡,以允许导管无阻碍通过导引器。与主轴成 20° 到 90° 范围内角度的尖端是有用的,以允许进入视网膜下腔。远尖端的长度有用地在 2mm (0.08 英寸) 到 10mm (0.40 英寸) 范围内。导引器主轴有用地具有 25mm (1.0 英寸) 到 40mm (1.6 英寸) 的长度。远尖端可成斜面,以易于进入视网膜下腔。导引器可包括刚性材料,包含金属、聚醚醚酮 (PEEK)、聚乙烯、聚丙烯、聚酰亚胺、聚酰胺、聚砜、聚醚嵌段酰胺 (PEBAX)、含氟聚合物或这样的材料的组合。可在治疗完成并且导管移除之后,用激光、透热探针或冷冻探针将视网膜切开术切口密封。导管也可用来在其离开位点时引入组织密封剂。

[0037] 也可使用经内路方法,籍此由经内路途径,通过在周边视网膜经内路形成开口,以进入视网膜下腔,而将导管放入视网膜下腔,通过视网膜切开术放置导管的尖端,并随后将其送进,给予治疗物质,退出导管并密封周边视网膜中的开口。

[0038] 在经外路途径中,将周边视网膜上的睫状体扁平部区域或略后方的巩膜解剖,以使脉络膜暴露。将巩膜解剖,以进入巩膜与脉络膜之间的脉络膜上腔,以使脉络膜暴露。由于脉络膜是高度血管化的组织,期望能够防止损伤地创建通过脉络膜的瘘管或开口,用于导管进入下方的视网膜下腔。粘性体切开或流体解剖是使用粘弹体或流体的组织或组织平面分离。可以使用包括细规格插管,带有球状远尖端、近端 4 鲁尔 (Luer) 接头和小直径远腔管的插管设备,来将流体或高粘度粘弹性物质直接注射到脉络膜表面上,以轻轻地解剖组织,并创建到视网膜下腔的开口。至少 200 微米 (0.008 英寸) 直径的球状尖端可用于使视网膜的穿孔最小化。粘性体切开插管的主轴可以是直的,或远端可以成角,以允许程序期间远尖端更好的可视化。角度可以在 30° 到 60° 的范围内,并且典型为 45°。

[0039] 对于经外路途径尤其有用的设备是在远尖端带有突出元件的粘性体切开插管,该突出元件具有小的横截面尺寸,并且延伸过腔管的远端。该元件起穿刺脉络膜的作用,并

且帮助粘弹性物质在突出元件的方向解剖的作用。插管可以任选地包括形成远尖端的管,该管包括薄壁金属或诸如聚酰亚胺的塑料,并且具有在 25 微米 (0.001 英寸) 到 150 微米 (0.006 英寸) 范围内的内径,以及 10 微米 (0.0004 英寸) 到 100 微米 (0.004 英寸) 的壁厚。该管可以设置在插管的外管内,其可以为尺寸在 25-32 规格范围的金属管,该金属管另外在近端包括鲁尔连接器,用于流体和粘弹体的引入。薄壁管可延伸超过插管轴的远尖端 25 微米 (0.001 英寸) 到 100 微米 (0.004 英寸) 范围内的距离。突出元件可包括金属丝 (wire),如不锈钢、镍钛诺或钨,直径在 10 微米 (0.0004 英寸) 和 100 微米 (0.004 英寸) 之间,设置在薄壁管的腔管内或毗邻薄壁管的腔管。突出元件典型地可延伸超过腔管的远端 25 微米 (0.001 英寸) 到 75 微米 (0.003 英寸) 范围内的距离。突出元件优选包括成斜面的或尖锐的远尖端,以帮助穿刺组织。另一实施方案中,薄壁管的远端可形成为包括整体式突出元件,例如通过切割尖端以留下从边缘延伸的尖锐的或三角形的点。突出元件延伸超过管的远边缘 25 微米 (0.001 英寸) 与 75 微米 (0.003 英寸) 之间的距离。另一实施方案中,突出元件可包括光纤纤维,以允许脉络膜穿透期间解剖工具的远端位置的经内路可视化,以避免对视网膜的损坏。

[0040] 导管有利地插入通过脉络膜开口并进入视网膜下腔,然后随之朝向黄斑送进。可首先将前述管状导引器(用于在经内路途径期间插入视网膜下腔期间引导导管)放入脉络膜开口,以帮助恰当并精确的导管放置,并使导管送进期间视网膜不慎穿透的可能性最小化。导管送进期间,导管的尖端可用手术显微镜或间接检眼镜通过瞳孔来观察。使用经外路导管插入途径,不在视网膜中制造孔,减小了创伤、眼内炎以及所注射物质可能泄漏到眼内空间中的可能性。

[0041] 如图 1 中所示,导管设备 1 包括管状远端构件 2,其尺寸合适以防损伤的方式进入并贯穿视网膜下腔。远端构件的尖端 3 成型为直径大于管轴的平滑的圆角尖端。远端构件通过中心元件 4 来连接,并与至少一个近端管状元件相连通。在包括两个近端构件的优选实施方案中,一个近端构件包括管 5 和诸如鲁尔连接器的终止接头 6,其与远端构件 2 的腔管相连通,且可与其连接诸如注射器的设备;并且第二近端构件包括连接到处于远端构件 2 的腔管中的光纤 8 的柔性光纤 7,并且在近端终止于用于连接光源的光纤连接器 9。

[0042] 图 2 示出远端管状构件 2 的详细视图,终止于较大直径的平滑圆角尖端 3 并且柔性光纤 8 处于腔管中。

[0043] 图 3 示出用于经内路进入视网膜下腔的管状导引器设备 9 的详细视图。导引器包括薄壁管轴 10、与主轴成一角度 11a 设置的弯曲远尖端 11 以及近端中心 12。导引器的内径尺寸为允许导管设备可滑动地适合于其中。远尖端 11 可有用地在 20° 到 90° 范围内弯曲。

[0044] 根据经内路途径的设备的应用在图 4 和 5 中详述。图 4 示出具有弯曲远尖端 11 的管状导引器 9。导引器通过巩膜造口术开口 12 来放置,其已在睫状体扁平部插入通过巩膜 13a 和脉络膜 13b。导引器被送进穿过眼球。导引器的弯曲远尖端 11 被插入通过视网膜 20,提供进入视网膜下腔 14。图 5 示出导管设备 1,其被放置通过导引器 9 并在视网膜下腔 14 中送进,直到远尖端 3 处于黄斑下。

[0045] 图 6 示出粘性体切开插管 15 的详细视图。插管包括由金属或塑料构成的刚性轴 16,带有球状圆角远尖端 17 和小直径远端腔管 18。插管的近端包括鲁尔接头 19,用于连接



于诸如注射器的流体分发设备。

[0046] 图 7 示出带有突出元件 21 的粘性体切开插管 15a 的详细视图。插管包括由金属或塑料构成的刚性轴 16，带有设置在刚性轴的远尖端内的薄壁管 16a。带有斜面尖端 22 的突出元件 21 设置在薄壁管内，并且延伸超过管的尖端。插管的近端包括鲁尔接头 19，用于连接于诸如注射器的流体分发装置。

[0047] 图 8 示出在注射高粘度粘弹体的同时创建通过脉络膜 13b 的瘘管的粘性体切开插管 15。随着粘性体切开插管 15 送进通过脉络膜组织，从尖端放出的粘弹性物质在视网膜 20 下的视网膜下腔 14 中创建小的带或泡，并允许进入视网膜下腔。

[0048] 图 9 示出根据经外路途径的设备的应用，其中导管设备 1 已被插入通过巩膜 13a 中的切口，通过脉络膜 13b 中的瘘管，并沿着视网膜下腔 14 送进。

[0049] 为了举例说明的目的提供以下实施例。这些实施例不旨在以任何方式限制所附权利要求书中的本发明的范围。

[0050] 实施例

[0051] 实施例 1：准备两只摘除的兔眼和人尸体眼用于测试。以大致为 4mm 的切口解剖巩膜的睫状体扁平部区域以使脉络膜暴露。使用一系列圆形钢探针对脉络膜和视网膜施压，以确定防损伤导管尖端的具体尺寸范围是否帮助防止到后房中的不慎穿透。

[0052] 在解剖脉络膜到视网膜下腔期间测试具有表 1 中所示尖端直径的圆形钢探针。表 1 还示出观察到的所得作用。

[0053] 表 1. 探针尖端直径和解剖结果

[0054]

探针尖端直径	对脉络膜和视网膜的作用
115 微米	容易穿透到后房中
165 微米	容易穿透到后房中
220 微米	钝性解剖脉络膜，必须小心不穿透到后房中
275 微米	钝性解剖脉络膜
330 微米	钝性解剖脉络膜
360 微米	钝性解剖脉络膜
415 微米	难以穿透脉络膜和视网膜
460 微米	难以穿透脉络膜和视网膜

[0055] 来自摘除的兔眼和人尸体眼的结果表明直径小于 220 微米的圆形尖端容易穿透到后房中，并且不提供对穿透通过视网膜的防护。

[0056] 实施例 2：使用摘除的人尸体眼来确定用于在视网膜下腔中防损伤送进的机械性质。以“露天 (open sky)”途径通过在睫状体的水平上解剖去眼球的前段，并去除晶状体，

来制备眼。在活眼中,视网膜组织通过细胞的齿合 (interdigitation) 和 RPE 的流体泵机制而连接于 RPE。死后 (post-mortem), 视网膜不再强烈连接于 RPE, 因此在实验期间使用一种方法来维持视网膜的定位。将具有 1.707Kg/L 的密度的重流体, 全氟甲基环戊烷 (Flutec PC1C, F2Chemicals LTD) 注射到玻璃体腔中, 以代替玻璃体液, 并将视网膜保持在位, 类似于在视网膜剥离修复中使用重流体。在眼球中切出向下到视网膜的前房插入 (anterior insertion) 的水平凹口, 以获得由经内路途径直接进入视网膜。

[0057] 本发明的视网膜下导管的机械模型由金属丝来制备, 金属丝由各种直径的 304 不锈钢和镍钛诺 (镍钛合金) (Ft. Wayne Metals, Inc) 构成。金属丝处于它们的冷加工 (按拉制 (as drawn)) 状态, 并且不锈钢丝的标称弹性模量 (E) 是 196GPa 以及镍钛诺丝的是 41GPa。金属丝末端使用 YAG 激光制成圆形, 以创建标称直径为金属丝模型 2-3 倍的防损伤尖端。实验中, 在前房插入将金属丝依序放在视网膜下, 然后朝向后极和视神经送进。每个测试均在视觉上打分, 将能够沿管束以上面的视网膜的最小位移或“隆起” (< 2mm) 送进和后极的测试样品打分为通过, 并且如果测试样品不能被送进或观察到上面的视网膜变形, 则将其打分为未通过。

[0058] 使用机械试验机 (Instron) 以 5 牛顿测压元件评价每个金属丝样品, 通过 3- 点弯曲确定其抗挠刚度以及通过轴挤压确定临界压曲荷载。从 Instron 的输出来计算弯曲时的抗挠刚度和临界压曲荷载。弯曲模量  $E_b$  通过使用修改的 ASTM D790-07 弯曲试验方法来确定。由于金属丝样品的非常小的直径, 测试方法修改为使用较小支撑和 0.095 英寸 (2.4mm) 直径的荷载突出部 (loading nose) 以及 0.200 英寸 (5.08mm) 的较小支撑跨距。然后将  $E_b$  的 Instron 结果乘以二次惯性矩 I, 以得到抗挠刚度  $E*I$ 。距 I 使用  $I = \pi * r^2 / 4$  来计算, 其中 r 等于样品的半径。机械模型具有精确的几何形状和构造, 以得到高准确度的结果。通过 3- 点弯曲法测试每种机械模型的五个样品。

[0059] 使用 ASTM E9-09 压缩试验方法来确定临界压曲荷载。临界压曲荷载直接从针对每个样品的机械试验机的输出测量。通过压缩方法测试每种机械模型的十个样品。

[0060] 表 2 示出金属丝类型和尺寸的范围、测量的抗挠刚度、测量的临界压曲荷载以及体外视网膜下通道的测试结果。注意, 0.001" 直径镍钛诺的抗挠刚度因其低于测压元件灵敏度的低偏斜力而未确定。

[0061] 表 2 : 机械模型 - 测量的性质和体外结果

[0062]

金属丝材料	直径 英寸(mm)	抗挠刚度 (kN*m <sup>2</sup> )	临界压曲 荷载(gf)	体外测试结果 (通过/未通过)
镍钛诺	0.001(0.025)	N/A	0.034	通过
不锈钢	0.001(0.025)	$1.10 \times 10^{-11}$	0.161	通过
镍钛诺	0.002(0.051)	$5.76 \times 10^{-11}$	0.540	通过
不锈钢	0.002(0.051)	$1.61 \times 10^{-10}$	2.579	通过
镍钛诺	0.003(0.076)	$2.50 \times 10^{-10}$	2.732	通过
不锈钢	0.003(0.076)	$7.45 \times 10^{-10}$	13.058	通过
镍钛诺	0.004(0.102)	$7.79 \times 10^{-10}$	8.633	通过
不锈钢	0.004(0.102)	$2.04 \times 10^{-9}$	21.077	未通过
镍钛诺	0.005(0.127)	$2.45 \times 10^{-9}$	41.271	未通过
不锈钢	0.005(0.127)	$4.39 \times 10^{-9}$	100.758	未通过

[0063] 实验结果表明,抗挠刚度小于  $2.04 \times 10^{-9} \text{ kN} \cdot \text{m}^2$ , 并且临界压曲荷载小于 21.08 克 - 力允许导管设备在视网膜下腔中的防损伤送进。

[0064] b: 将摘除的人和兔尸体眼用于评价导管进入视网膜下腔。通过去除肌肉、结膜和榫 (tenon) 来制备眼。进行本文描述的经内路和经外路途径两者。使用具有外径 200 微米的远轴和直径 275 微米的球状远尖端的导管设备。远轴包括带有硬度计 63Shore D (Pebax 6333, Arkema Inc) 的聚醚嵌段酰胺管。导管具有测量的  $1.49 \times 10^{-10} \text{ kN} \cdot \text{m}^2$  的弯曲时平均抗挠刚度和 8.0 克力的曲张时平均临界荷载。远轴在近端终止于带有两个近端元件的聚合物中心。导管设备在腔管中包括延伸到远尖端的 85 微米 (0.003 英寸) 塑料光纤, 它连接到导管的一个近端元件中的 0.25mm (0.010 英寸) 光纤。较大光纤终止于接头, 接头用于连接到 658nm (红) 激光二极管发光源 (iLumin™, iScience Interventional Inc)。远轴的腔管通过中心连通到第二近端元件, 第二近端元件包括终止于阴性鲁尔接头的聚合物管, 所述接头用于连接标准注射器。

[0065] 对于经内路途径, 构造管状导引器, 其包括薄壁聚酰亚胺管 (Microlumen, Inc), 内径为 300 微米 (0.012 英寸), 壁厚为 25 微米 (0.001 英寸) 和长度为 29mm (1.14 英寸)。导引器的远端成大致 30° 的角度, 并且远尖端被切成斜面, 以帮助穿刺视网膜组织。远角通过将适当成型的不锈钢丝放入聚酰亚胺管中然后将管加热以固定形状来形成。

[0066] 眼通过睫状体扁平部放置 25 规格巩膜造口术开口 (Bausch & Lomb) (用于输注盐水以维持眼球形状), 以及 23 规格的巩膜造口术开口 (Bausch & Lomb) (用于引入管状导引器和导管设备) 而制备。使用 8mm 直径角膜环钻来去除角膜, 以允许玻璃体腔内部的“露天”观察。然后小心去除虹膜和晶状体。将管状导引器插入通过巩膜造口术开口并送进穿过玻璃体腔。将远弯曲尖端插入通过周边视网膜, 并进入视网膜下腔, 曲率指向后部。

[0067] 将导管设备放入导引器并送进。在直接可视下, 看到导管的照明信标尖端在视网

膜下腔中送进至后极。通过导管腔管进行 0.1% 荧光素的注射,以确认导管在视网膜下腔中的位置,以及给予物质到视网膜下腔的能力。然后将导管通过导引器退出并将导引器从眼球移除。

[0068] 对于经外路途径,使用高粘度玻尿酸钠粘弹体,使用粘性体切开插管来创建通过脉络膜的小的开口。通过将具有 64um(0.0025 英寸)内径和 89 微米(0.0035 英寸)外径的聚酰亚胺管(Microlumen, Inc) 粘结结合(Loctite 4305, Loctite Corp)于钝的 31 规格皮下注射针(Cadence Sciences, Inc),来构造粘性体切开插管。使用粘结剂创建 360 微米直径的球状远尖端。粘性体切开插管经由短的输注线连接到含有 Healon®GV(Abbot Medical Optics)的螺旋驱动式注射器(Viscolnjector™, iScience Interventional)。

[0069] 做出巩膜切口以进入脉络膜上腔并使脉络膜暴露。粘性体切开插管提供有 Healon。插管的远尖端放置为与脉络膜表面接触,并且通过送进注射器螺旋来启动粘弹体流。在粘弹体流解剖组织的同时对脉络膜使用轻压力。使用高频(80Mhz)超声成像(iUltrasound™, iScience Interventional Inc)来确认小的开口被解剖通过脉络膜但不通过视网膜,并且在视网膜下腔中留下粘弹体的袋。

[0070] 将如上文实施例 2 中所描述的导管插入通过脉络膜瘻管并进入到视网膜下腔。随着导管尖端被送进至后极中,透过巩膜观察到照明的信标尖端。使用高频超声系统来证实导管在视网膜下腔中的位置。

[0071] 实施例 4:使用兔模型在活体动物研究中进行经内路和经外路进入视网膜下腔的测试。研究在 Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC)核准的规程下进行。每个规程将兔麻醉,遮盖并为眼科手术做好准备。

[0072] 为了在兔眼中测试经内路途径,用 MVR 刀做出两个小的进入睫状体扁平部切口,用于输注和玻璃体切除进入,并将一个 23 规格巩膜造口术开口放在睫状体扁平部中,用于管状导引器和导管的放置。在执行玻璃体切除术之后,通过 23 规格开口放置弯曲尖端的薄壁导引器。导引器如实施例 2 构造。将导引器送进跨过眼球并将远尖端插入到周边视网膜中,以允许通过导管进入到视网膜下腔。将导管尖端通过导引器放置到视网膜下腔中,并朝向黄斑区域送进。

[0073] 经外路途径中,做出通过结膜和巩膜的小切口,以使脉络膜沿后部睫状体扁平部暴露。在脉络膜中做出小切口,并将微导管插入通过脉络膜并且在视网膜感觉层之下,而不使视网膜穿孔。将导管送进至后极,并进行水溶液的注射。将导管退出并将切口缝合关闭。经由光学相干断层扫描的成像示出视网膜下腔中截然不同的管束,导致由视网膜下腔中的注射物产生的视网膜泡。

[0074] 实施例 5:构造根据本发明的带突出元件的粘性体切开插管。得到 30 规格乘 0.5 英寸(12.7mm)分发插管(EFD, Inc),其包括在近端带有聚乙烯阴性鲁尔接头的不锈钢主轴。远端 0.1 英寸(2.5mm)相对于轴弯曲 45 度角。将 0.001 英寸(25 微米)直径型 304 不锈钢丝(Ft. Wayne Metals)放入聚酰亚胺管的腔管(Accelent, Inc.)中,腔管大致为 0.4 英寸(10mm)长,具有 0.003 英寸(75 微米)的内径和 0.004 英寸(100 微米)的外径。将金属丝翻折 180 度,并使弯曲与聚酰亚胺管的一个边缘相接触,并且金属丝粘结结合到管的外侧(近端)。贴近结合处将金属丝修剪,以使未修剪的金属丝端从聚酰亚胺管的相对侧延伸。然后将聚酰亚胺管的近端插入到 30 规格插管的远端。将聚酰亚胺管粘结结合,以使

管从 30 规格插管的远端延伸 500 微米 (0.020 英寸)。然后修剪不锈钢丝,以使其延伸超过聚酰亚胺管 50 微米 (0.002 英寸) 的距离。

[0075] **实施例 6**:构造根据实施例 4 的粘性体切开插管,然后包装在无菌隔离皮袋中,并使用最小 25kGy 的伽马射线消毒。在兔和猪模型两者的活体动物手术中使用该设备,以创建到视网膜下腔的进入路径。将结膜切开并收起,以允许进入巩膜表面。在角膜和巩膜连接缘后部 6.5mm (0.26 英寸) 和 7.5mm (0.3 英寸) 之间的点处在巩膜中做出大致为 2mm (0.8 英寸) 长的切口。使用金属丝微牵开器维持巩膜切口开口,以使脉络膜表面暴露。

[0076] 将粘性体切开插管连接到粘弹体 (Healon<sup>®</sup>, Abbott Medical Optics, Inc.) 的注射器,并压下活塞以开始从插管流出粘弹体。在手术显微镜的放大下,将插管的远尖端带到与脉络膜接触。在放出 (express) 粘弹体的同时,将突出元件放在脉络膜血管之间,并使用轻压力穿刺脉络膜层。在脉络膜瘘管形成期间继续释放粘弹体,粘弹体进入视网膜下腔,将视网膜与 RPE 分开,并创建视网膜下泡。使用间接检目镜来证实泡的存在以及程序的完成而不穿透视网膜,间接检目镜允许在完整的眼中直接观察周边视网膜。

[0077] 使用根据实施例 2 的导管来以低角度 (平行于组织平面) 进入脉络膜开口,然后送进和后极。导管尖端在视网膜下腔中的位置以及在正确位置通过间接检目镜来证实。进行 0.1% 荧光素的注射。安乐死之后,将眼摘除并解剖,并在视觉上证实视网膜下腔中荧光素的存在。

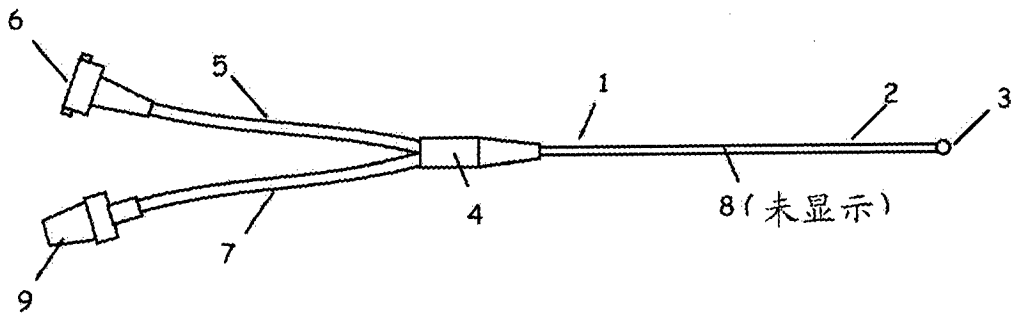


图 1

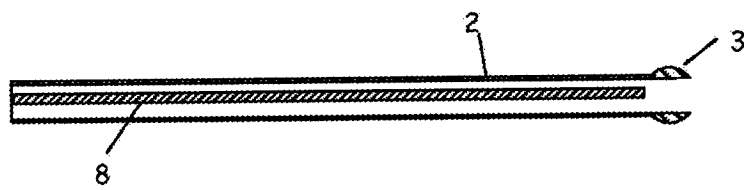


图 2

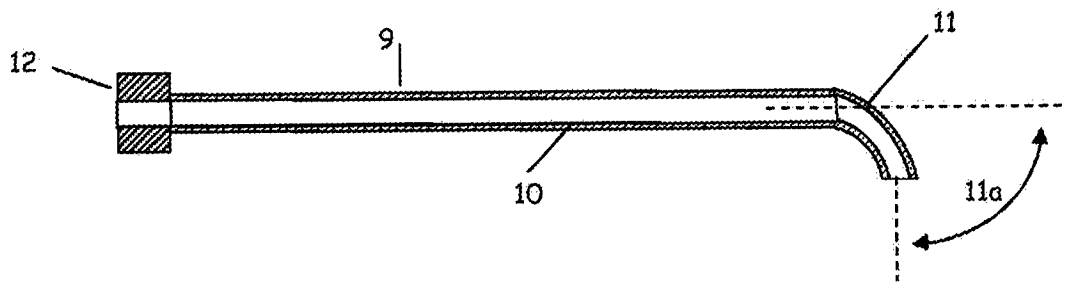


图 3

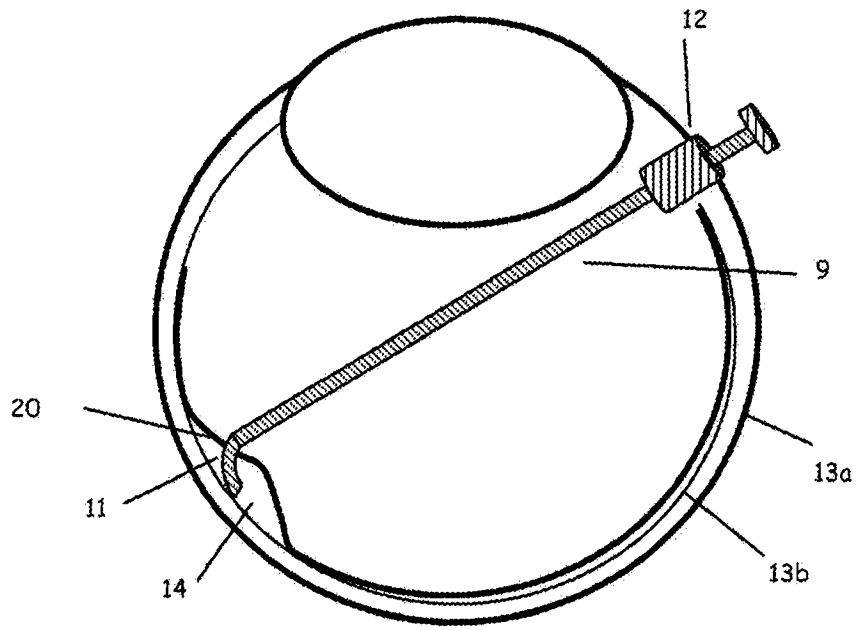


图 4

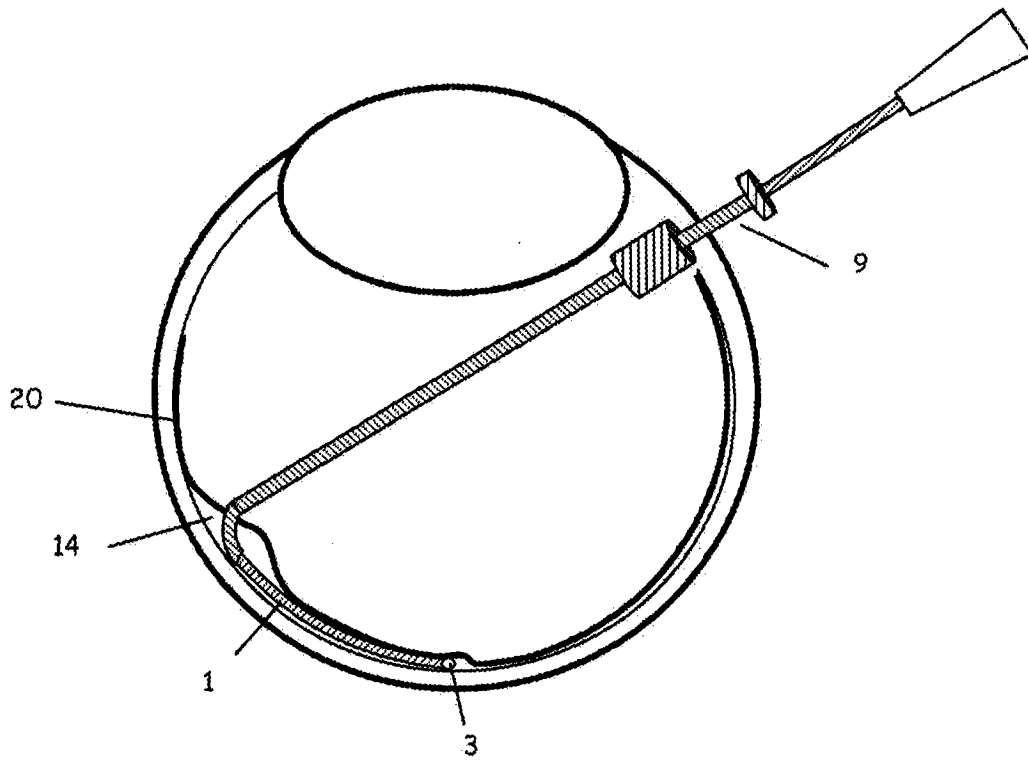


图 5

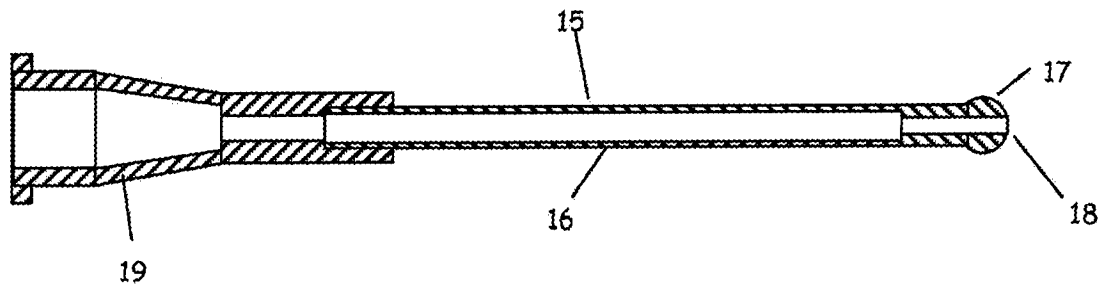


图 6

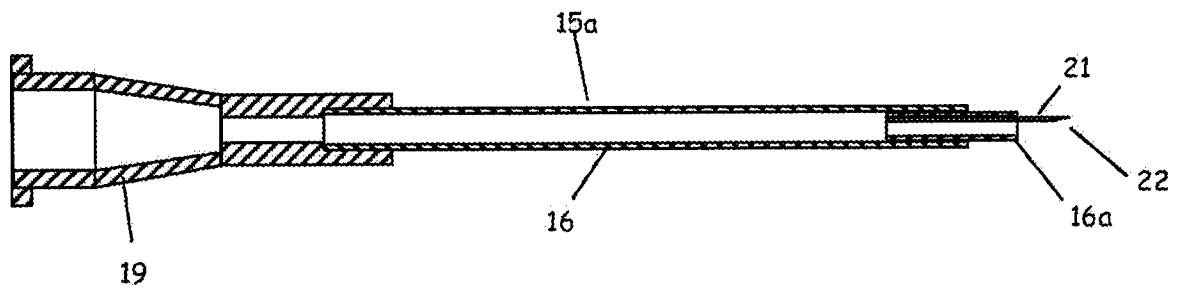


图 7

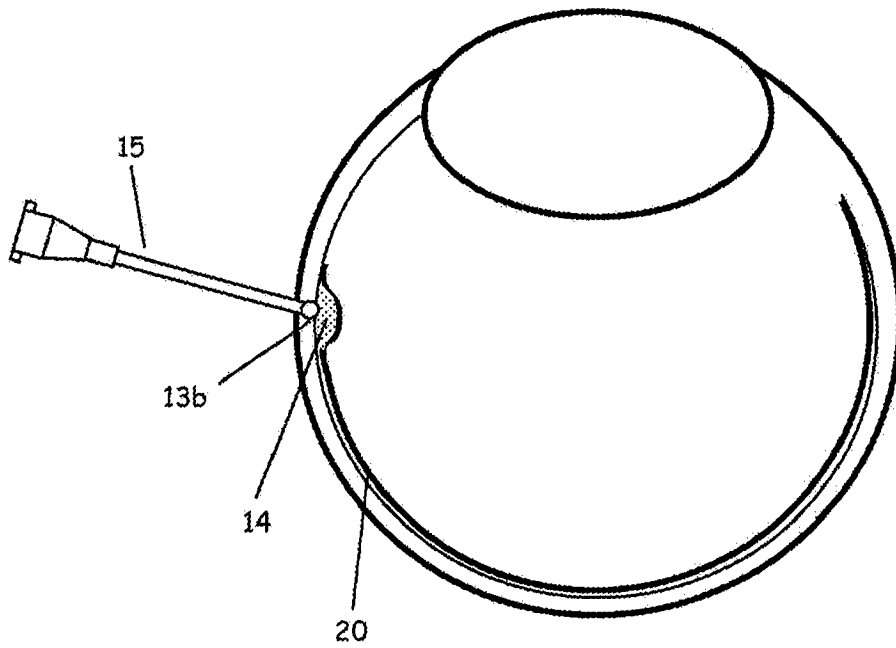


图 8



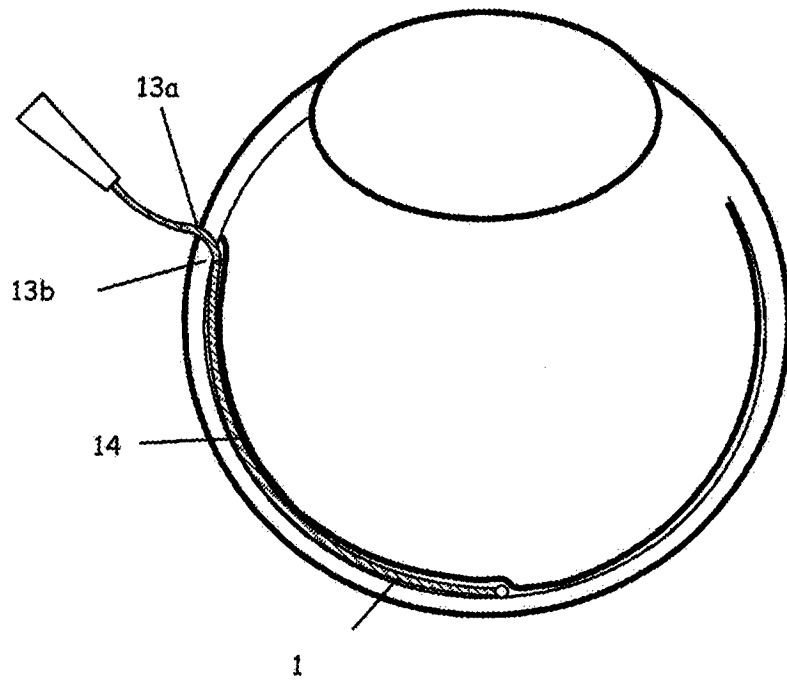


图 9