



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109640899 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 08

(21) 申请号 201780030729.5

(22) 申请日 2017.03.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109640899 A

(43) 申请公布日 2019.04.16

(30) 优先权数据
62/309,350 2016.03.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2017/050731 2017.03.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/158366 EN 2017.09.21

(73) 专利权人 奥叙拉尔有限公司
地址 英国牛津

(72) 发明人 罗伯特·史蒂芬·布莱

斯坦利·R·康斯顿

罗纳德·亚马莫托

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 刘培培 黄爱娇

(51) Int.Cl.
A61F 9/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2009/089409 A2, 2009.07.16
CN 104758118 A, 2015.07.08
WO 2013/028936 A1, 2013.02.28
CN 102247239 A, 2011.11.23
US 2005/0027255 A1, 2005.02.03
CN 203989301 U, 2014.12.10

审查员 姜丹妮

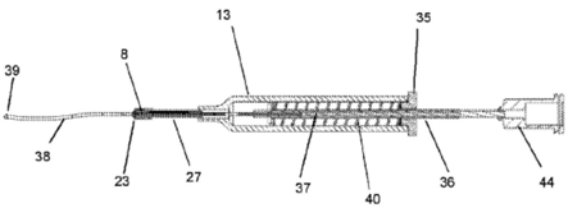
权利要求书2页 说明书19页 附图4页

(54) 发明名称

眼科递送装置和眼科药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种用于将含活性剂的组合物施用到脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙的插管装置。相应地,本发明提供了治疗眼部疾病或病症的方法。本发明还提供了在治疗眼部疾病或病症的方法中使用的组合物,该组合物用于递送到脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。



1. 一种将含活性剂的组合物施用于眼睛的插管装置,包括:

细长主体,其在远端末端处具有中空针;

插管,其包括具有无创远端尖头的细长管状元件,其中,在伸展之前,所述细长管状元件的至少一部分包含在所述中空针的内腔中;

第一力元件,其提供伸展力以推进所述细长管状元件通过所述中空针内腔;

机械连接元件,其将所述第一力元件连接至所述细长管状元件;

(i) 连接器或注射端口,其与所述细长管状元件的近端末端相连通,用于递送含活性剂的组合物;或(ii) 储存器,其用于容纳用于给药的含活性剂的组合物,且该储存器与所述细长管状元件的近端末端连通;以及

力元件激活机构,其用于在将所述中空针的远端尖头放入眼睛之前或同时或之后立即激活所述第一力元件;

其中,仅当中空针的远端尖头进入组织间隙时,来自所述第一力元件的所述伸展力将所述细长管状元件从所述中空针的远端末端处推进到脉络膜上腔间隙、睫状体上腔间隙、玻璃体腔或结膜下间隙中,实现插管的自致动伸展。

2. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,包括所述储存器的所述装置还包括第二力元件,该第二力元件从所述储存器机械连接到用于施用所述组合物的柱塞。

3. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,还包括远端元件,该远端元件连接到所述装置的远端,从而密封或阻塞所述中空针内腔,以免所述细长管状元件在伸展力作用下从所述中空针内被推出;

所述远端元件包括远端密封件,其中远端密封件充当组织接口,并且,在借助所述装置的远端末端对眼睛的表面施加压力的情况下,所述远端密封件能够被所述中空针的远端尖头所穿透;

被穿透的所述远端元件变得能够在所述中空针上滑动以使得所述中空针能被推入组织中;并且

被穿透的所述远端密封件打开了从所述中空针的远端末端将所述细长管状元件推入所述组织中的路径。

4. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,所述中空针包括弯曲的远端尖头,以与所述中空针的长轴成一角度地引导所述细长管状元件。

5. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,所述中空针包括位于所述中空针的内腔中、处在所述中空针斜面处的内部偏转元件,以与所述中空针的长轴成一角度地引导所述细长管状元件。

6. 根据权利要求3所述的装置,其特征在于,所述远端密封件包括可变形突起,所述可变形突起在所述中空针的远端末端处延伸到内腔中,或者从远端延伸到所述内腔的远端突出部中,这足以防止所述细长管状元件在所述伸展力作用下伸展。

7. 根据权利要求3所述的装置,其特征在于,还包括位于所述装置的主体与所述远端元件之间的可收缩元件,其中所述可收缩元件配置为防止所述远端元件因所述伸展力而向远端移动。

8. 根据权利要求7所述的装置,其特征在于,所述可收缩元件包括细长支柱。

9. 根据权利要求7所述的装置,其特征在于,所述可收缩元件包括镍钛诺或聚酰亚胺。

10. 根据权利要求7所述的装置,其特征在于,所述可收缩元件配置为:在所述中空针的远端尖头穿透所述远端密封件期间,向所述远端元件上提供前向力。

11. 根据权利要求10所述的装置,其特征在于,所述前向力在40到82克力的范围内。

12. 根据权利要求10所述的装置,其特征在于,所述可收缩元件配置为:在初始力之后提供恒定力,其中在所述远端元件沿所述中空针向近端行进的最初0.5 mm期间,施加所述初始力。

13. 根据权利要求10所述的装置,其特征在于,还包括位于所述装置的主体与所述远端元件之间的第三力元件,所述第三力元件配置为:在所述中空针的远端尖头穿透所述远端密封件期间,向所述远端元件上提供前向力。

14. 根据权利要求3所述的装置,其特征在于,所述远端密封件充当组织接口,其中所述远端密封件包括硬度为10至30肖氏A的弹性体。

15. 根据权利要求3所述的装置,其特征在于,所述远端元件还包括管状远端壳体,所述远端元件的所述远端密封件安装在所述远端元件的所述管状远端壳体上。

16. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,所述第一力元件是机械连接到柱塞或推杆的弹簧。

17. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,所述第一力元件是加压气体。

18. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,还包括阻尼机构,以限制插管伸展的速度。

19. 根据权利要求1所述的插管装置,其特征在于,通过从所述装置的外部压缩所述第一力元件的机构来激活所述伸展力。

20. 根据权利要求1所述的插管装置,其特征在于,所述第一力元件在使用之前受到约束,并且通过机械地释放受约束的第一力元件来激活所述伸展力。

21. 根据权利要求1所述的插管装置,其特征在于,该插管装置用于以1 mm至4 mm的有效全针长度将含活性剂的组合物递送到脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。

22. 根据权利要求1所述的插管装置,其特征在于,该插管装置用于以10 mm至15 mm的有效全针长度将含活性剂的组合物递送到玻璃体腔中。

23. 根据权利要求1所述的插管装置,其特征在于,该插管装置用于以0.35 mm至2 mm的有效全针长度将含活性剂的组合物递送到结膜下间隙中。

24. 根据权利要求1所述的装置,其特征在于,包括所述储存器的所述装置还包括供施用材料,其中所述供施用材料为流体或半固体。

眼科递送装置和眼科药物组合物

[0001] 对其他申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年3月16日提交的申请号为No.62/309350的美国临时专利申请的优先权。以下专利申请通过引用并入：PCT/EP2015/071520，PCT/EP2015/071522。

技术领域

[0003] 本发明涉及药物注射领域，特别涉及一种眼科递送装置和眼科药物组合物。

背景技术

[0004] 由于眼睛独特的解剖学和生理学特征，存在阻止药物大量输送到眼组织的多重屏障。调节眼内液的血眼屏障限制了眼睛的血管的渗透性。由于血眼屏障的存在，全身性给药的药物在眼组织中不能达到显著浓度。施用于角膜表面的局部滴剂中的药物大多被泪液冲洗到鼻泪管内。在泪膜中，药物仅有有限的时间穿透角膜到达眼内空间。有些药物可以通过滴剂递送到前方的眼前部，但在眼后部达到显著的治疗浓度，而视网膜一般不能通过局部给药方法到达。

[0005] 许多导致视力丧失的疾病均涉及到发生色觉和阅读的后视网膜。为了治疗眼后部和后视网膜，通常将药物注射到眼睛内。使用结膜下注射将药物贮库置于眼睛的外层下方，但是结膜中极高的淋巴流导致药物快速运离眼睛。结膜下注射对于在眼后部达到高药物水平通常无效。

[0006] 眼球筋膜囊下 (Sub-Tenon's) 注射有时用于将药物置于位于更后部位置的结膜和眼球筋膜囊之下，以将药物递送至眼后部。已经证明眼球筋膜囊下注射对于类固醇给药是有用的，但是许多药物经眼球筋膜囊下注射后在视网膜组织中并没有达到显著的药物水平。注射针的尖头深入眼睛后壳，无法直接观察到针尖。该技术需要经验和仔细的技术，以避免对眼睛的物理伤害或药物的错位。

[0007] 玻璃体内注射可直接将药物置于玻璃体腔中，其与眼球筋膜囊下注射相比，通常需要更少的药物量。由于玻璃体中的流体连续朝前向前房移动，药物的半衰期受到限制。这种玻璃体流动随着时间的推移而冲掉药物，并使药物与流动路径中的眼睛其他组织接触。玻璃体内给药的药物 (例如类固醇) 与药物从玻璃体腔向前流动时因药物接触晶状体而引起的白内障进展的并发症以及因药物接触小梁网而引起的眼内压升高有关。

[0008] 脉络膜与巩膜之间的脉络膜上腔间隙和睫状体与巩膜之间的睫状体上腔间隙较难定位，但也可用于注射药物。与玻璃体内注射不同，脉络膜上腔间隙和睫状体上腔间隙内的流体向后流动。这种流动可以帮助注射到脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中的药物到达后部组织和后视网膜。小药物颗粒尺寸对于在脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中的迁移是理想的，但是小药物颗粒以更快的速度释放药物，从而减少了药物治疗的持久性。

[0009] 所有在巩膜下方注射药物进入眼睛的一个潜在问题在于，注入眼睛的额外体积会引起眼内压 (IOP) 升高。眼内压升高可能会造成视神经疼痛和潜在损害。对于高活性药物，可以使用小注射体积而不会引起显著急剧的IOP上升，所述小注射体积例如0.05ml的抗

VEGF药物。但是,对于较大的体积,例如0.1ml类固醇,IOP可能显著升高,并且可能导致急性疼痛和视力丧失。

发明内容

[0010] 根据前述讨论,本发明提供一种设计用于将柔性插管微创插入或放置到眼睛的脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中的装置,以便施用含有活性剂的材料。所述插管包括细长管状元件,该细长管状元件通过穿过针或套管针的内腔而放置在脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。具有尖锐的远端尖头以插入插管的手术器械通常被描述为套管针,其在本申请中可与术语“针”互换使用。本发明是一种插管装置,其包括针或套管针、柔性插管以及便于将插管单手插入脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙的机构。

[0011] 插管装置包括:在远端具有中空针的细长筒,其中针的内腔用作柔性插管的至少一部分的储存器;以及具有诸如弹簧或气体储存器的力元件的柱塞,该柱塞为插管提供一种使插管从针的远端推进或伸展的力。插管的远端的尺寸设定为直径小于或等于针内腔的内径。在一个实施例中,伸展力在针尖推进组织的同时或之后立即被激活。

[0012] 在一个实施例中,插管装置还包括远端元件,该远端元件包括具有远端密封件的接口,所述远端密封件固定至插管装置的远端,从而在施加伸展力的过程中密封所述针内腔。通过利用插管装置的远端在组织表面上施加压力,可以用针的远端尖头穿透或损坏所述远端密封件,且被穿透的远端元件变得可在针上滑动以允许针推进到组织中。对远端密封件的穿透打开了将插管从针的远端推进的路径。在用针穿透远端密封件并且针尖推进到组织中之前或其同时,插管装置的所述力元件被激活,从而使得能够简单地单手操作插管装置以将插管置于眼睛的脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。

[0013] 在一个实施例中,针的远端尖头是弯曲的或在针内腔中包含内部偏转元件,以在柔性插管的递送期间与针的长轴成一定角度地引导所述插管。在一个实施例中,插管在向后方向伸展期间被引导为与针的长轴成一定角度。在一个实施例中,通过该插管装置,插管提供流体连接,使得能够通过插管的内腔将可流动的供施用材料(例如含活性剂的组合物)递送到组织间隙(例如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙)中。在一个实施例中,插管装置包含供施用材料的储存器,该供施用材料可以通过插管的内腔被递送到组织间隙中,例如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。在一个实施例中,插管装置包括用于供施用材料的储存器,供施用材料可以通过插管的内腔被递送到组织间隙中,例如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中,其中,供施用材料是包含多种含药颗粒和赋形剂的半固体组合物。在一个实施例中,插管装置包括用于容纳供施用材料的储存器,供施用材料可以通过插管的内腔被递送到组织间隙中(例如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中),其中,供施用材料由分散在一种或多种赋形剂中的多种含药颗粒组成。

[0014] 通过结合附图来考虑以下详细描述,本发明的上述和其它方面将变得显而易见。

附图说明

[0015] 图1描绘了用于将柔性插管伸展到眼睛的组织间隙中的插管装置的一个实施例;

[0016] 图2描绘了用于将柔性插管伸展到眼睛的组织间隙中的插管装置的一个实施例,其具有用于容纳供施用材料的储存器;

- [0017] 图3描绘了具有可收缩元件的插管装置的远端尖头的一个实施例；
- [0018] 图4描绘了具有可收缩元件的插管装置的远端尖头的一个实施例的放大细节；
- [0019] 图5描绘了处于未收缩状态的插管装置的远端尖头的一个实施例；
- [0020] 图6描绘了处于收缩状态的插管装置的一个实施例。
- [0021] 图7描绘了插管装置针的一个实施例，其具有弯曲的远端尖头，以与针的长轴成一定角度地引导插管。
- [0022] 图8描绘了插管装置针的一个实施例，其在远端尖头处的针内腔中具有内部偏转元件，以与针的长轴成一定角度地引导插管。
- [0023] 图9描绘了插管装置针的一个实施例，其在远端尖头处的针内腔中具有局部内部偏转元件，以与针的长轴成一定角度地引导插管。
- [0024] 图10描绘了排出用于给药的半固体组合物的递送装置。
- [0025] 图11A描绘了成形为细长主体的用于给药的固体或半固体组合物。
- [0026] 图11B描绘了图11A的放大部分。
- [0027] 图12是组织接口最小密封力的测试结果的图。

具体实施方式

[0028] 本发明是一种提供脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙的微创插管的装置。插管之后，该装置可用于通过插管将供施用材料（例如含活性剂的组合物）递送到间隙中。特别地，供施用材料是含活性剂的流体、悬浮液或半固体组合物。活性剂可以是为眼睛治疗提供治疗或诊断效果的材料。活性剂可包括用于物理组织修复的药物、诊断剂、基因治疗剂、治疗细胞或手段。

[0029] 将插管置于眼睛的脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中提供了一种递送方式，即：将含活性剂的组合物递送到间隙中远离组织穿透部位的位置以进入该部位。本发明的插管装置允许从前部组织进入部位（例如，睫状体平坦部（pars plana））施用含活性剂的组合物并将其向后视网膜引导。插管装置还可以设计并用于将含活性剂的组合物递送到眼睛中的特定部位以治疗诸如肿瘤的局部病症。

[0030] 插管装置包括在远端具有中空针的细长筒和包括细长管状元件的插管，其中针的内腔用作管状元件的至少一部分的储存器。插管装置还包括诸如弹簧或气体储存器的力元件，该力元件提供一种力，以推进或伸展插管穿过内腔并从针的远端伸出到组织间隙中。力元件可通过推杆或该推杆与插管之间的柱塞机械连接至插管。或者，力元件的末端可以直接配合到插管的一部分。力元件、力元件柱塞或力元件推杆可通过连接套筒或其他形式的连接件连接到插管。使用前，插管的远端部分位于针和插管装置的主体内。插管配置为一旦在力元件的作用下伸展就从针的远端尖头延伸。插管具有一长度，以允许插管的远端在伸展时从针的远端尖头延伸。插管配置为具有从针的远端尖头到含活性剂的组合物的预期递送部位的伸展长度。在一个实施例中，在伸展状态下自针的远端尖头起插管的长度为2至15mm。伸展长度非常短的插管用于从针穿透部位沿优选方向引导供施用材料。特别地，自针的远端尖头起6至12mm范围内的伸展长度使得插管能够在睫状体平坦部处被引入眼睛中，以避免对视网膜的潜在损伤，并将插管的远端尖头放置在后视网膜附近，从而将供施用材料递送至眼睛的视觉上最重要的部分。

[0031] 插管的尺寸设定为直径小于或等于针内腔的内径,并且插管可滑动地设置在针内腔中。插管具有用于接收含活性剂的组合物的近端和用于递送含活性剂的组合物的远端尖头。在一个实施例中,插管的远端尖头配置为具有圆形轮廓,以提供用于进入组织的无创尖头。可以通过对插管的远端尖头进行热处理,通过将插管直接成型为包括无创尖头,或通过一材料应用到远端尖头来形成所述圆形轮廓。所应用的材料可以是与溶剂分散体中的插管材料相同的材料,也可以是与溶剂分散体中的插管材料不同的材料,或者是一种粘合剂。无创远端尖头也可以形成为一单独部件,并通过热或粘合方式连接到插管的远端。在一个实施例中,将供施用材料(例如含活性剂的组合物)从连接器(例如,与插管的近端连通的鲁尔连接器或注射口)引导到插管的近端中。所述连接器或注射口可以位于所述装置上或连接到所述装置上。在一个实施例中,供施用材料(例如含活性剂的组合物)位于插管装置的主体中的储存器中并由用户通过插管的内腔来施用。储存器的尺寸可以配置为适用于待递送的材料体积。储存器的尺寸可以设计为用于例如0.1微升至500微升范围内的递送体积。该供施用材料可以通过柱塞手动递送或通过作用在柱塞上的力元件的致动来递送,以使柱塞在储存器中移动并在供施用材料上提供递送力。对于小体积的给药,插管的内腔也可以充当含活性剂的组合物的储存器。对于小体积的给药,插管的内腔还可以充当含活性剂的组合物的储存器,并且柱塞可以配置成在插管的内腔中向远端移动,以在供施用材料上提供递送力。

[0032] 在一个实施例中,伸展力在针尖推进到组织内的同时或之后立即被激活。可以通过用户释放力元件或通过所述装置的远端尖头处的机构来进行所述激活。

[0033] 在一个实施例中,插管装置还包括远端元件,该远端元件用作具有远端密封件的组织接口,所述远端密封件固定至插管装置的远端,从而在施加伸展力时密封所述针内腔。通过用插管装置的远端在组织表面上施加压力,可以用针的远端尖头穿透所述远端密封件,且被穿透的远端元件变得能够在针上滑动以允许针进入组织中。对远端密封件的穿透打开了从针的远端开始的插管递送路径。在针穿透远端密封件并且针尖被推进到组织内之前或与此同时,具有力元件的插管装置被激活。所产生的自致动伸展机构确保当针置于组织中时立即打开插管的递送路径,而与针插入的方向和速度无关。自致动机构使得简单地单手操作插管装置就能够将插管放置到眼睛的脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。

[0034] 在一个实施例中,远端元件包括安装在管状远端壳体上的组织接口和远端密封件。管状远端壳体适配至针的外部,并且可以在沿其长度的某个点处被密封到针的表面。在一个实施例中,该壳体可以通过压缩在壳体和针之间的弹性体元件来密封。因此,该弹性体元件可以是环形的。在一个实施例中,弹性体元件可以被压缩在壳体和装置主体之间。弹性体元件可以位于壳体的近端处或其附近。在一个实施例中,弹性体元件用作壳体和针之间的密封件。在一个实施例中,弹性体元件用作摩擦元件或部件,其限制壳体沿近端方向的行进,从而当针穿透组织时,通过组织接口施加抵抗该组织表面的力。在一些实施例中,远端元件包括组织接口和远端密封件,并且可滑动地连接到针的外部,但没有远端壳体。

[0035] 所述远端元件(该远端元件包括具有远端密封件的组织接口或具有远端密封件和连接壳体的组织接口)连接到针的远端尖头,但是由于存在远端密封件而不能从针的末端向近端自由移动或滑动。启动或激活插管装置以供使用之后,插管处于来自力元件的伸展力的作用下,但不能移动穿过远端密封件。将组织接口置于眼睛的表面上,并且手动推进所

述装置,从而迫使针穿过远端密封件,然后穿过眼睛的外表面进入下层组织。在将针推进组织的过程中,远端元件在远端密封件被穿透之后可从针的末端向近端滑动,以将组织接口保持在眼睛表面上或附近。当针的远端尖头穿过远端密封件时,力源立即允许插管从针尖伸展并进入组织间隙。

[0036] 在一个实施例中,组织接口和远端密封件固定到围绕针设置的壳体上。壳体可以由圆柱形元件组成,该圆柱形元件在壳体的近端处固定到装置主体的远端。壳体可以包含可收缩、可扭曲或可变形元件,这些元件允许壳体的远端沿着针可滑动地回缩,而这反过来允许针尖穿透远端密封件。在一些实施例中,远端元件通过其它方式固定到针的远端尖头。

[0037] 在一个实施例中,插管装置包括:在远端具有中空针的细长筒;至少部分位于针内腔中的待伸展的插管;以及机械地连接至该插管以使该插管伸展的力元件,例如弹簧或加压气体源。插管的伸展可以通过手动激活力元件来致动,或者通过针穿入组织的动作来致动,以便在装置的远端尖头到达组织间隙时将插管放置在间隙中。

[0038] 在一个实施例中,装置机构的操作打开了插管在针穿过远端密封件(刚好发生在针进入目标组织之前)时立即从针尖伸展的路径。由于插管在针尖穿透远端密封件之前或其同时处于伸展力作用下,因此仅通过放置和随后推进针穿过组织接口来触发伸展。这使得能够精确和自动地控制仅由针尖进入目标组织而引起的伸展动作的时机。由此产生的自致动机构无需单独的控制机构(例如,插管装置主体上的阀或触发器),因此无需特别定位手指或使用第二只手即可使插管伸展。因此,该插管装置使插管能够单手进行,使医生的另一只手能够稳定眼睛或进行其他动作以便于手术。自致动插管机构还无需用户确定何时开始伸展,这在由于目标尺寸小、缺乏可视化和解剖变异性而难以定位目标组织间隙(例如,脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙)的情况下尤其有用。

[0039] 该插管装置使用户在使用期间能够精确地控制针的位置。将针固定在装置的主体上,以便在握住装置时能够直接控制针的远端尖头。由于伸展力是由力元件提供的,因此不必由握住该装置的手来保持或推进插管,从而能够以自然、高度可控的姿势(例如,用书写工具或解剖刀的姿势)握住并使用该装置。通常,针与装置的细长主体或细长筒平行排列。

[0040] 一旦通过针穿透远端密封件并插入眼睛而使得自针内腔的远端开始的路径被打开,插管就不能从针的远端尖头延伸或伸展,直到通过针的远端到达接收插管的间隙。特别地,巩膜组织非常有弹性,并且在针尖穿过脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙期间有效地密封所述针尖,因此巩膜的独特性质不允许插管进入巩膜。一旦通过针尖到达诸如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙的下层间隙,插管就能够从针中推出并在该间隙中伸展。通过该机构,插管被引导到能够将该插管接收在针的远端尖头处的位置。插管伸展之后,可以将供施用材料(例如,含活性剂的组合物)通过插管的内腔递送至眼睛。

[0041] 插管装置的柔性插管设计成具有合适的机械性能:具有适当的弯曲模量,使插管能够弯曲以推进到脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中;具有适当的轴向压缩刚度,以便能够通过施加在插管的近端段上的伸展力将插管推进间隙。通过选择插管材料和插管尺寸可以适当地调整机械性能。另外,插管可具有调整机械性能的特征。可以将加强元件(例如金属线)放置在插管的内腔或壁中,以增加轴向屈曲强度。例如,也可以用线圈或涂层来增强插管的远端尖头,以调整插管的远端部分的屈曲强度和柔性。线圈可由金属或高模量聚合物制成,并放置在插管的外表面、插管的内表面上或插管的壁内。插管可以由如下聚合

物制成：例如，聚醚嵌段酰胺 (PEBA)、聚酰胺、全氟烷氧基聚合物、氟化乙烯丙烯聚合物、乙烯-四氟乙烯共聚物、乙烯-三氟氯乙烯共聚物、聚苯乙烯、聚四氟乙烯、聚偏二乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯-丙烯嵌段共聚物、聚氨酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚二甲基硅氧烷、聚氯乙烯、聚醚酰亚胺和聚酰亚胺。对于一些应用，插管可以由柔性金属（例如，镍钛超弹性合金（镍钛诺））制成。

[0042] 组织接口可辅助递送供施用材料。可选地，组织接口可以向眼睛表面施加力以辅助密封眼睛表面处的针道，从而防止供施用材料回流。利用合适的针长度和方向，该装置可用于使插管伸展并将供施用材料递送到结膜下间隙、脉络膜上腔间隙、睫状体上腔间隙和视网膜下腔、玻璃体腔或前房。

[0043] 所述针包括刚性材料，其直径允许插管穿过针内腔（通常在20号至40号（例如，小于0.91mm外径/0.6mm内径）的范围内），其中针的长度适于到达预期的组织间隙。针固定到装置主体或筒上，并且通常不相对于所述主体滑动或移动，以在穿透组织的过程中对针刺深度提供精确控制。

[0044] 针的远端尖头可以是斜面的或尖锐的，以辅助穿透。斜角可以设计成便于进入特定目标。例如，18度斜角的短斜面可用于将插管插入较窄的间隙，例如，结膜下或眼球筋膜囊下间隙。15度斜角的中等斜面针可用于将插管插入诸如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙的间隙。较长斜面例如12度斜角的斜面可用于将插管插入前房或后房。

[0045] 在一个实施例中，远端元件设计成在远端元件内腔中具有互补斜面，以提供远端密封件与针斜面的紧密对合。针的斜面与远端元件内腔中的斜面对齐。远端元件的最远端部分可以是平的或倾斜的，以在穿透组织的过程中辅助针的定向，从而有助于到达某些组织间隙。例如，远端元件的倾斜的组织接触面可以辅助将插管靶定到深度较浅的组织目标，例如，结膜下间隙、眼球筋膜囊下间隙和脉络膜上腔间隙的一些区域。远端元件的组织接触面的角度可从与远端元件的轴线成90度（用于垂直插入）到与该轴线成45度。

[0046] 在本发明的一些应用中，可能需要针的远端尖头以与针的长轴成一定角度引导插管。这种设计减小了插管作用在下层组织（例如，睫状体或脉络膜）上的力，并且还可以用于沿期望的方向（例如，朝向视网膜的黄斑区域附近的脉络膜上腔间隙的后部区域的方向）引导插管。针的远端尖头可以在5至60度的范围内弯曲以引导插管。针的远端尖头还可以在针的斜面区域中的针的内腔中具有内部偏转元件。内部偏转元件可以是突起、倾斜表面或斜坡，以引导插管远离针的长轴。内部偏转元件可以位于针斜面的整个长度上或者位于与该斜面的近端分离的位置。在一个实施例中，内部偏转元件位于自针斜面远端起针斜面长度的20%至80%，针斜面长度的25%至75%，或针斜面长度的30%至60%的位置。所述装置的主体可以包含标签或指示器，以向用户提供引导插管的方向，例如针斜面的方向或偏转元件将使插管偏转的方向的符号。

[0047] 针可以由金属、陶瓷、高模量聚合物或玻璃制成。针在组织中的长度选择为与插管的目标位置和由解剖变异性导致的目标位置变化相匹配。当远端元件完成全部近端行程时，针的有效全长是针的远端尖头至组织接口的远端表面的长度。在针推进到组织的过程中远端元件可滑动地在针上移动，使得在推进到组织的过程中穿过远端元件突出的针的长度可以逐渐增加。一旦针到达适当位置（可以小于针的有效全长），插管便自动伸展。根据插管的伸展长度和来自力元件的力的大小，力的释放和所引起的伸展时间在约0.1至3秒

内快速发生。还可以通过与插管的推进相耦合的阻尼或摩擦机构来控制伸展时间,以限制插管推进或伸展的速度。借助视觉和触觉反馈将力从力元件的释放传达给医生,而不需要额外推进针。该快速伸展为医生提供了足够的时间来停止针的推进,从而产生有效的可变针长度以适应患者与患者之间的组织厚度差异。可变针长度和伸展的自致动对于将插管插入不常打开的间隙尤其有用,例如结膜下间隙、眼球筋膜囊下间隙、脉络膜上腔间隙和睫状体上腔间隙。对于结膜下间隙和眼球筋膜囊下间隙,根据针插入的角度,针的有效全长在0.35mm至2mm的范围内。对于脉络膜上腔间隙和睫状体上腔间隙,根据针插入的角度,针的有效全长在1mm至4mm的范围内。对于玻璃体腔,针的有效全长在10至15mm的范围内。针的有效全长例如可以为0.3mm至3mm、0.35至2mm、1mm至4mm、10至15mm。

[0048] 在一个实施例中,远端元件对组织表面施加指向远端的密封力,以维持眼睛表面上的密封。该密封力设计为足以在递送材料的施用过程中密封供施用材料流、使之与针道隔绝。将密封力最小化以防止在针穿透部位正常闭合的间隙或将近闭合的间隙(例如,脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙)的组织受到压缩,该压缩将阻止插管插入间隙或增加眼内压,从而将限制供施用材料移动到所述正常闭合或将近闭合的间隙中。在一个实施例中,远端元件维持与组织表面的接触,但是不对组织表面施加指向远端的密封力来维持眼睛表面上的密封。在一个实施例中,在针的远端尖头穿透远端元件的远端密封件期间,远端元件与眼睛表面接触,但是在针穿透远端密封件并进入眼组织后,该远端元件不会维持与眼睛表面的接触。组织接口和远端密封件可以包括软质聚合物、橡胶或其它材料,使得针能够穿透但不会对材料进行取芯。组织接口和远端密封件材料可选择为能够在针插入眼组织的过程中提供对眼睛表面的依从性,并且还将从针开始的伸展路径密封起来直到针被推进穿过远端密封件。一旦针穿透远端密封件,针就被推进穿过外眼组织、到达期望的插管部位。组织接口和远端密封件保留在眼睛表面上。远端密封件具有足够的弹性,以在针推进穿过远端密封件之前防止该远端密封件在受到伸展力的套管作用下破裂。远端密封件位于针的路径中的部分也足够薄,以使针能够在不过度施加力的情况下穿透。在被针穿透的区域中,远端密封件的厚度通常在250至1500微米的范围内。

[0049] 在一个实施例中,通过位于装置主体与远端元件或远端壳体的近端之间的可压缩或可收缩元件来提供密封力。在一个实施例中,组织接口通过远端元件中的组织接口或弹性可压缩元件的压缩来提供密封力。在一个实施例中,远端元件配置为使长度能够在针推进过程中弹性减小以施加密封力。在一个实施例中,设置在远端元件中或其周围的摩擦元件增加了将远端元件向近端移动所需的力,从而在针推进过程中促进组织接口与眼睛表面的接触并且维持与眼睛表面之间的密封。可以根据在针推进过程中远端元件向近端的移动来调整远端元件与针之间的摩擦。为了在组织接口沿着针长度向近端行进的过程中调整组织接口所施加的力的大小,可以通过增加远端元件和针的外表面之间的接触或表面纹理、或通过远端元件的硬度降低来增加摩擦。摩擦可以沿着远端元件沿针的行进路径而变化。可以在远端元件的初始行进路径中提供高摩擦以在针最初插入眼组织的过程中促进组织接口与眼睛表面的接触,在相应于针斜面长度的针长度插入眼组织之后则可以减小摩擦。远端元件在高摩擦区域影响下的行进长度在0.3mm至2mm的范围内。

[0050] 在一个实施例中,远端元件通过一个或多个可收缩元件连接到装置主体。可收缩元件配置为不允许长度增加,以防止由于在穿透远端密封件之前施加到插管上的伸展力而

使远端密封件从针尖偏移。可收缩元件允许长度减小,从而使远端元件能够在针推进组织的过程中向近端行进。在一个实施例中,可收缩元件包括一个或多个细长支柱,这些支柱可以在远端元件向近端行进过程中向远离针的方向变形、弯曲或折叠。在一个实施例中,可收缩元件包括与针同轴的一段管,该管经切割而形成沿管的轴向长度的开口,从而形成可收缩支柱。可以对可收缩支柱的形状和构造进行调整,以提供期望的可收缩元件的力-位移特性。力与位移的关系可以是线性的或非线性的。在一个实施例中,可收缩元件提供密封力,该密封力从每单位位移增加的类似弹簧的力转变为与位移无关的恒定力,以保持组织接口和远端密封件与眼睛表面之间的密封接触,而无需过度施加力使针进一步推进眼睛内。施加超过80至100克力可以限制插管进入闭合间隙(例如,脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙)的能力。在一个实施例中,组织接口施加40至80克力的密封力。向恒定力的转变设计为在将针斜面长度插入到眼组织中之后发生,对应于可收缩元件压缩或收缩0.3mm至2mm。在一个实施例中,可收缩元件在针最初插入眼组织时提供组织接口与眼睛表面之间的接触,但在针斜面完全插入组织之后,可收缩元件收缩,以对远端元件沿着针向近端的移动提供很小阻力或零阻力。可收缩元件可以由管状结构的部件组装而成,或者从一段管(例如,激光加工的镍钛合金(例如镍钛诺)管,或聚酰亚胺管)切割而成。可收缩元件可以设置在细长主体和远端元件之间,例如在筒与远端元件的壳体(若有)之间。可以将可收缩元件固定至装置的主体和远端元件,使得远端元件可在针上向近端滑动但不会从其初始位置向远端行进。

[0051] 在一些实施例中,组织接口提供密封功能。由组织接口提供的密封力在用于提供针道的密封的范围内,但小于使组织间隙闭合以阻止供施用材料移动到间隙内的力。组织接触表面积在 0.45 至 5.07mm^2 范围内的组织接口适于密封针道。适宜用作组织接口和远端密封件的材料包括但不限于天然橡胶、硅橡胶和热塑性弹性体(例如聚氨酯)。橡胶或弹性体的刚度可以选择为能够提供与组织表面的一致性和针远端内腔的密封性的适当组合。组织接口的材料的选择还可以使可能阻止插管移动到组织间隙内的密封力最小化。橡胶或弹性体还必须能够被针的远端尖头穿透或发生变形,以触发插管的释放。肖氏A硬度为10至70、10至50或10至30的橡胶或弹性体适合用作密封元件。适宜用于远端壳体的材料包括但不限于聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、聚砜、聚醚醚酮、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺和聚氨酯。适用于远端可收缩元件的合适材料包括但不限于不锈钢、弹簧回火钢、超弹性镍钛合金、钴铬合金、油回火铬硅、聚酰亚胺和聚醚酰亚胺。

[0052] 在一个实施例中,所述装置的主体或筒包含储存器并且提供用于在使用时持握住所述装置的外表面。所述储存器可以包括连接在针的远端至近端上的管状圆柱体,该管状体的内腔中设置有可滑动的柱塞。储存器还可以提供包含供施用材料的药筒的插入,其中所述装置的柱塞使位于药筒的近端中的可滑动密封件移动以递送该供施用材料。装置的主体可以由适用于医疗用途的各种热塑性材料制成,例如聚丙烯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚砜、聚乙烯、环状聚烯烃、聚苯乙烯和聚甲基丙烯酸甲酯。该主体可以包含外部特征,例如纹理或手指压痕,以允许用户以更符合人体工程学的方式抓握和使用该装置。该主体可以包含指标或测量标记,以提供正在递送的材料量的指示。该主体可以包含透明材料或一段透明材料,以允许对储存器中的供施用材料或柱塞的运动进行可视化,从而可视地指示递送情况。该柱塞可以具有标记,以辅助地对储存器装载和释放供施用材料进行可视化。装置的主

体可以包含标签或指示器,以向用户提供引导插管的方向,例如针斜面的方向或偏转元件将使插管的远端尖头在伸展过程中偏转的方向的符号。

[0053] 在本发明的实施例中,该装置包括用于向插管提供伸展力的工具。在本发明的实施例中,该装置包括用于提供力的工具,以从装置内的储存器递送供施用材料。如本文所述的工具可以是,例如,可压缩的储存器或杠杆,其可被用户(直接或间接地)“挤压”或压缩以达到伸展插管或递送供施用材料的效果。替代性地,在一个实施例中,该工具是具有偏置工具或力元件(例如压缩弹簧或加压气体)的机构。

[0054] 该装置可以是一次性和/或单次使用的。可选地,该装置可以是可重复使用的。

[0055] 在一些实施例中,当在针与眼睛接触之前通过力元件的激活启动该装置时,远端密封件起着防止插管从针脱出的作用。这可以通过针内腔和装置外部之间的密封来实现。这种密封可以通过使密封件与针尖直接接触来实现,或者可以通过使用一种远端元件壳体来实现,该远端元件壳体的尺寸被合适地设置,以便在该壳体放置在针尖上时,能够在针轴周围提供密封。例如,针的外径可以与壳体的内径互补以提供密封。在本发明的实施例中,所述密封可以仅阻挡足够的针内腔以防止插管伸展,直到该密封向近端移动,从而完全暴露内腔的开口。在这种实施例中,远端密封件是一种虚拟密封,其并不在针的远端处覆盖整个针内腔。因此,密封件可以包括可变形突起,该可变形突起在针的远端处延伸到内腔中或者从远端延伸到内腔的远端突出部中,这足以防止插管伸展。可以通过当针穿过所述突起时针的远端尖头使突起变形来实现针对这些实施例的远端密封件的穿透。描述针穿透远端密封件的本发明的实施例也适于使用由在针的远端处朝向或穿过内腔延伸的突起形成的部分密封或虚拟密封。

[0056] 一般而言,如上所述,当将伸展力施加在插管上时装置启动,使得一旦针到达眼睛中的期望递送部位(例如脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙),插管就会自动伸展。通过这种方式,可以单手操作该装置。唯一需要用户施加的力是穿透力,以使针能够穿透远端密封件然后穿透眼组织。针长度可以适当地设计为瞄准眼睛中相应深度处的特定插管部位。在一些实施例中,该装置可以包括保持工具,一旦装置启动就将远端元件保持在针上。

[0057] 在插管伸展之前,远端元件通常不会与细长主体或细长筒直接物理接触。事实上,远端元件的近端与细长主体或细长筒的远端(以及可能存在的任何可压缩或可收缩元件的设计)之间的距离可布置为用来确定最大针穿透深度。例如,在装置的操作过程中,当将远端密封件压靠在眼睛上时,远端元件和细长主体或细长筒相向移动。正是这种运动推进针尖朝向或穿过远端密封件/组织接口并进入患者的眼睛。一旦远端元件的近端抵靠细长主体或细长筒的远端(或者一旦可压缩或可收缩元件不允许进一步运动),则阻止针继续推进。因此,远端元件的近端与细长主体或细长筒的远端之间的距离可以等于最大针穿透深度。可能需要考虑到针尖与远端密封件/组织接口之间的任何距离和/或任何可压缩或可收缩元件的使用。特别地,可以通过远端元件的近端与细长主体或细长筒的远端之间的距离减去针尖与远端密封件/组织接口之间的距离来确定最大针穿透深度以及因此确定插管伸展的深度。因此,远端元件的位置和尺寸、针、以及针尖和远端密封件/组织接口(若有)之间的距离可配置为用于确定最大针穿透深度。本领域技术人员可以根据本公开相应地设计该装置。

[0058] 通过这种方式,该装置可以包括用于确定最大针穿透深度的工具,以控制插管进

入眼睛。所述工具可以是远端元件的近端和细长主体或细长筒的远端之间的设定距离(由远端元件的相对尺寸、针、针尖与远端密封件/组织接口的距离以及任何存在的可压缩或可收缩元件的形状和结构所确定)。或者,针可以包括在操作过程中使远端元件沿针的推进停止的单独元件(例如,位于针上且设置在远端元件和细长主体或细长筒之间的元件,例如环形脊或夹具)。在一些实施例中,用于在操作过程中防止远端元件沿针的进一步推进的该单独元件可以是可移动的,以使得最大针穿透深度可由用户确定。在该实施例中,针可以包括标记,以使用户能够选择适当的最大穿透深度。在另一个实施例中,针穿透深度可以由可压缩元件确定,例如该可压缩元件通过在元件被压缩时增加刚度或者通过其它机械方式(例如将可压缩元件限制在远端元件的近端和细长主体或细长筒的远端之间)来仅允许期望的针推进。因此,本发明提供了具有适于瞄准目标组织的固定的最大针穿透深度的装置。基于本公开内容,用于实现固定的最大针穿透深度的合适设计对于本领域技术人员来说是显而易见的。当然,针穿透的最大深度可以在一定的公差范围之内。最大针穿透深度在本文中也称为有效针长度。

[0059] 在一个实施例中,将供施用材料(例如含活性剂的组合物)预先装载在插管装置中,由此该装置在使用前用作供施用材料的储存容器。在一个实施例中,在将供施用材料放置并密封在插管装置中之后,对预装载的插管装置进行灭菌以供使用。灭菌可以通过诸如加热或电离辐射等已建立的方法来完成。在一个实施例中,使用前,将供施用材料作为由引入装置中的液体重构而成的干材料预装载在装置中。插管装置可包含与装置储存器流体连通的端口或连接器,以促进供施用材料在插管装置中的重构。

[0060] 图1中描绘了插管装置的一个实施例。该装置包括具有近端筒端盖35的中空筒13。柱塞36可滑动地穿过端盖。柱塞具有内腔37,柔性插管管状元件38穿过内腔37。柔性插管38固定在柱塞36的适当位置。柔性插管的远端尖头具有圆形的无创尖头39。柱塞压缩弹簧40在柱塞36和柔性插管38上提供指向远端的力。斜面针8连接并固定到筒13的远端,使得针8相对于筒13不移动,以在操作筒13的位置时直接控制针尖的位置。当组织接口和远端密封件23被针8的远端打开时,柔性插管38在柱塞压缩弹簧40的力的作用下向远端移动。组织接口和远端密封件23连接到可收缩元件27的远端。可收缩元件27连接到筒13的远端,并在组织接口和远端密封件23上提供指向远端的力,从而将组织接口和远端密封件23按压到组织表面上。柔性插管38的近端终止于诸如鲁尔接头44的接口中,以允许通过柔性插管38递送供施用材料。

[0061] 图2中描绘了插管装置的一个实施例。该装置配置为具有中空主体50的中空筒13,其中,中空主体50可滑动地位于中空筒内并且包含用于储存待施用材料的储存器51。储存器主体50的远端连接到柔性插管管状元件38。管状储存器柱塞52可滑动地位于所述储存器内,并且连接器(例如鲁尔接头44)连接在储存器柱塞的近端,以允许填充所述储存器。连接器包含单向阀53,以防止在填充储存器之后待施用材料回流。储存器柱塞压缩弹簧40提供用于排出待施用材料的力。

[0062] 储存器主体50充当中空筒内的柱塞,用于使柔性管状插管38伸展。储存器压缩弹簧54位于储存器主体50的上方。储存器压缩弹簧54提供用于使柔性插管38伸展的力。

[0063] 斜面针8连接并固定到筒13的远端末端,使得针8相对于筒13不移动,以在操作筒13的位置时能够直接控制针尖的位置。当组织接口和远端密封件23被针8的远端尖头打开

时,柔性插管38在储存器压缩弹簧40的力的作用下向远端移动。

[0064] 在一个实施例中,装置的远端尖头由可收缩元件组成。参照图3所示的装置以及图4中的装置远端尖头的细节放大图,该远端尖头由远端段、中央可收缩段和近端段组成。组织接口和远端密封件23围绕远端管状轴26设置。远端管状轴26的内腔包含用于密封管状远端轴25和斜面针8之间的间隙的内部密封件。中央段包括用作可收缩元件的一个或多个段27。可收缩元件27连接至远端管状轴26和近端管状轴28,或与远端管状轴26和近端管状轴28一体成型。近端管状轴28连接到装置的筒13,为可收缩元件提供锚定点,并防止组织接口和远端密封件23向远端移动。图5示出了处于未收缩状态的装置的远端段。组织接口和远端密封件23及远端管状轴26设置在可收缩元件27的末端处。近端管状轴28锚定到筒13。图6示出了处于收缩状态的装置的远端段。将装置推进到组织中的力导致可收缩元件27变形,从而使远端管状轴26以及组织接口和远端密封件23能够沿着针8、朝向筒13的远端末端向近端滑动。针8的远端尖头已经穿透组织接口和远端密封件23。

[0065] 在一些实施例中,针的远端尖头配置成与针的长轴成一定角度地引导管状元件。参照图7中描绘的针尖,针29的远端尖头可以弯曲以引导管状元件。参照图8中所示的针尖,针30的远端尖头可在针的斜面区域内、在针的内腔中具有内部偏转元件31。参照图9中所示的针尖,针30的远端尖头可在针的斜面区域内、在针的内腔中具有局部内部偏转元件32。

[0066] 可以将插管装置的所述实施例组合使用,以将插管插入组织间隙并施用流体、半固体或固体。插管装置的远端部分的结构包括用作针的远端上的组织接口和远端密封件的远端元件。用于递送材料的插管和储存器可以配置成用于从插管施用流体、半固体、固体或植入物。在一些实施例中,插管的内腔还可以充当供施用材料的储存器或储存器的一部分。

[0067] 在插管装置中,可以使用润滑剂或润滑涂层来辅助插管。可以使用润滑剂涂覆插管或针内腔。润滑剂也可以置于远端元件的内腔中,以在针刺入组织时涂覆插管的尖头和针的外表面。针内腔的远端还可以充当储存润滑剂的小储存器,以在伸展过程中涂覆插管。适当的润滑剂包括但不限于油、蜡、脂质、脂肪酸、聚合物和聚合物溶剂混合物。聚合物包括但不限于水溶性聚合物(例如,聚乙二醇和聚丙二醇)和聚合物润滑剂(例如,聚硅氧烷)。聚合物溶剂混合物包括但不限于水溶性聚合物(例如,聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮和糖胺聚糖)的水性制剂。

[0068] 供施用材料可以是用于递送到脉络膜上腔间隙、睫状体上腔间隙或眼睛的其他间隙(例如,玻璃体腔、结膜下间隙、眼球筋膜囊下间隙和视网膜下腔)中的活性剂的流体、半固体或固体组合物。活性剂可以溶解或分散在流体、半固体或固体组合物中。活性剂也可以作为颗粒分布在组合物中。在一个实施例中,组合物包含形成半固体46的多个含药颗粒45,如图10中示意性所示。为了在脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中递送该半固体,将组合物从眼睛的外表面通过插管放入眼中,以将材料优先定位在插管的远端末端附近的脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。被置于脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙后,该半固体组合物转化、降解或溶解为可在间隙中迁移的单个含药颗粒以分布活性剂。半固体块的药物颗粒允许以非常小的体积注射大量药物以防止眼内压急剧增加(例如在施用悬浮在流体中的等量药物时发生的)。半固体制剂使得能够以5至50微升、10至40微升或15至35微升的范围来递送有效量的药物。

[0069] 在一个实施例中,该组合物包含形成成形固体48的多个含药颗粒47,如图11A和

11B中示意性所示。包含多个含药颗粒47的成形固体48可以是塞子、管或圆柱的形状。在一个实施例中,所述成形固体是细长主体,其直径与用于将成形固体置于组织间隙中的插管的内径相近。该直径可以为0.60mm至0.159mm。根据活性剂的剂量和颗粒的活性剂含量,成形固体的长度可以为1mm至50mm(例如,1mm至25mm)。被置于脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙后,该成形固体组合物转化、降解或溶解为可在间隙中迁移的单个含活性剂颗粒。成形固体块的颗粒允许以非常小的体积注射大量活性剂以防止眼内压急剧增加(例如在施用悬浮在流体中的等量活性剂时发生的)。注射的成形固体的体积可以为0.1微升至10微升(例如,0.1至5微升)。

[0070] 活性剂颗粒可以是选定尺寸范围的活性剂晶体的形式。活性剂颗粒可以是微球的形式,其制备是通过将活性剂制成球形颗粒的形式,或者通过用聚合物配制活性剂并从该组合制备微球。可以通过任何已知的微球制备方法(例如,通过喷雾干燥、乳化或凝聚)来制备含活性剂的微球。使用无毒聚合物将活性剂保持在微球内,能够通过聚合物组合物、活性剂含量和微球尺寸来调整活性剂释放速率。活性剂含量为10-90%(重量)的微球可提供合适的释放。使用选定溶解度的聚合物,使水溶性和非水溶性活性剂都能够并入微球中。适当的聚合物包括但不限于:无毒水溶性聚合物,例如,聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解聚合物,例如,聚羟基丁酸酯、聚二恶烷酮、聚原酸酯、聚己内酯、聚己内酯共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物和聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物;以及生物聚合物,例如,明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性纤维素、葡聚糖、藻酸盐、几丁质和化学改性几丁质。

[0071] 或者,可以通过研磨较大的活性剂颗粒或控制结晶化来制备近似球形或其它均匀形状的活性剂颗粒。也可以将活性剂颗粒和含活性剂的微球分别涂覆上一聚合物层,以形成具有外表面涂层或阻隔涂层的活性剂颗粒。该涂层可以包括无毒水溶性聚合物,该无毒水溶性聚合物包括但不限于:聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解聚合物,例如,聚羟基丁酸酯、聚二恶烷酮、聚原酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物、聚己内酯、聚己内酯共聚物和聚己内酯-聚乙二醇共聚物;以及生物材料,例如,明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性纤维素、葡聚糖、藻酸盐、几丁质、化学改性几丁质、脂质、脂肪酸和固醇。

[0072] 在一个实施例中,多种含活性剂颗粒与赋形剂一起形成固体或半固体。适当的赋形剂包括但不限于:无毒水溶性聚合物,例如,聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解聚合物,例如,聚羟基丁酸酯、聚二恶烷酮、聚原酸酯、聚己内酯、聚己内酯共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物和聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物;以及生物材料,例如,明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性纤维素、葡聚糖、藻酸盐、几丁质和化学改性几丁质。可以用不同赋形剂的混合物来配制固体或半固体组合物。将含活性剂颗粒与赋形剂在适当的溶剂中混合,该溶剂溶解或形成赋形剂的分散体,但不从颗粒中提取药物或使颗粒溶解。在一个实施例中,将半固体组合物与溶剂一起作为混合物、分散体或悬浮液来注射。在一个实施例中,在模具中形成固体或半固体组合物,或将固体或半固体组合物挤出,并使其干燥以形成所需尺寸的固体用于给药。用于给药的成形固体或半固体组合物的理想型是细长形状,其外径尺寸适于装在小

直径插管(20号或更小)的内腔中,对应于0.60mm直径或更小。在一个实施例中,成形固体或半固体组合物的外径尺寸适合于装在25号或更小的插管的内腔中,对应于0.26mm直径或更小。

[0073] 在一个实施例中,将半固体组合物进行干燥(例如,通过冻干或空气干燥),用于在给药前进行再水合。半固体组合物可具有赋形剂(例如,盐、糖、水溶性聚合物和表面活性剂)以辅助重构。在一个实施例中,将含活性剂颗粒的尺寸设定为小于插管的内径,以使成形固体或半固体内的颗粒能够紧密堆积,以增强机械性能。这种含活性剂颗粒将具有5至100微米(例如,10至50微米)的平均直径,并且可以包括混合直径以促进紧密堆积。颗粒的平均直径或中值直径可以为5至100微米,例如,10至50微米,10至40微米,10至30微米或10至20微米。

[0074] 期望含活性剂颗粒的分散和迁移能够促进颗粒在眼睛中的均匀分布。可以通过从组织间隙吸收流体(例如,由离子环境或环境温度引起)来触发赋形剂的溶解以及由此导致的含活性剂颗粒的释放。在一个实施例中,赋形剂包括脂质或脂肪酸,其熔化温度在室温和眼组织间隙温度(约37摄氏度)之间(例如,熔化温度在21至37摄氏度之间,25至37摄氏度之间或30至35摄氏度之间)。可以通过添加使所述固体或半固体组合物的赋形剂的溶解速率上升的亲水性或两亲性试剂,来调整从所述固体或半固体组合物释放单个含活性剂颗粒的速率。根据供施用材料的量和组成,含活性剂颗粒的释放可以在数小时、数天或数周内发生。例如,在1小时、6小时、12小时、1天、3天或1周后,可以释放最大值(或最小值,取决于配方)为50%的含活性剂颗粒。

[0075] 固体或半固体组合物可以通过组织间隙的离子环境来起作用以提供溶解,正如可由离子交联聚合物(例如,藻酸钠)所提供的。可以通过温度来触发固体或半固体组合物在组织间隙中的溶解,例如利用脂质和脂肪酸时,其熔化转变温度高于室温(约20摄氏度)且小于或等于眼组织间隙内的温度(约37摄氏度)。该脂质和脂肪酸包括但不限于:癸酸、芥酸、1,2-二神经酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱,和1,2-双十五酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱及其混合物。

[0076] 由于含活性剂颗粒的尺寸小,活性剂从颗粒中释放可能太快而不能在向眼睛给药后提供持续的活性剂作用。本发明的目的在于提供具有延长释放动力学的含活性剂颗粒(即控制释放制剂)。在一个实施例中,与没有聚合物基质的活性剂相比,将活性剂掺入到聚合物基质中,产生了不良的药物扩散路径,从而减慢了活性剂释放。在一个实施例中,含活性剂颗粒上涂覆有阻隔物,例如聚合物或其它化合物。阻隔材料通常具有与活性剂不同的化学性质,使得活性剂不易通过阻隔涂层溶解,并且与没有阻隔涂层的含活性剂颗粒相比,活性剂释放减慢。一种选择阻隔涂层的方法是选择具有与活性剂不同的分配系数或对数P的材料,其增加的差异为活性剂释放提供增加的阻隔。在一个实施例中,单个活性剂颗粒涂覆有与活性剂相比水溶性增加或Log P降低的阻隔涂层,以在每个颗粒上形成阻隔涂层。阻隔材料可以包括但不限于:酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物和聚己内酯-聚乙二醇共聚物。在一个实施例中,单个活性剂颗粒涂覆有与活性剂相比水溶性降低或Log P增加的阻隔涂层,以在每个颗粒上形成阻隔涂层,阻隔涂层包括但不限于:疏水性聚合物、脂质、脂肪酸或固醇。可以通过任何已知的颗粒涂覆方式(例如喷雾干燥、静电喷雾或化学沉积)对活性剂颗粒进行涂覆。在一个实施例中,如图11A和11B中示意性所示,成

形固体或半固体材料48包括多个活性剂颗粒47,该多个活性剂颗粒用阻隔材料49(例如可溶性聚合物或其它涂层)封装或涂覆,以改变活性剂释放特性和/或机械性能。

[0077] 虽然组合物的活性剂主要包含在多个颗粒中,但是也可以将部分活性剂配制在赋形剂中。赋形剂中的活性剂可以在加工或储存过程中起到防止活性剂从颗粒中提取或扩散出来的作用。赋形剂中的活性剂还可以起到为活性剂制剂提供快速释放组分的作用,以引发活性剂的治疗效果,同时允许颗粒中的活性剂提供持续递送以维持治疗效果。

[0078] 在一个实施例中,活性剂组合物包括活性剂和含有可生物降解材料或可生物溶蚀材料的赋形剂。可生物降解材料或可生物溶蚀材料可以由例如(但不限于)如下物质组成:聚羟基丁酸酯、聚二恶烷酮、聚原酸酯、聚己内酯、聚己内酯共聚物、聚己内酯-聚乙二醇共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物或聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物、明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性纤维素、葡聚糖、藻酸盐、几丁质、化学改性几丁质、脂质、脂肪酸或固醇。活性剂可以作为非晶固态分散体分散在可生物降解材料或可生物溶蚀材料中。活性剂可以作为多个活性剂晶体分散在可生物降解材料或可生物溶蚀材料中。活性剂既可作为非晶固态分散体又可作为活性剂晶体分散在可生物降解材料或可生物溶蚀材料中。该活性剂组合物的形状为细长固体或半固体,用于施用到眼组织间隙中。活性剂从组合物释放使得活性剂能够扩散到眼睛组织中,并且这可以通过组织间隙中的流体的流动来辅助。在活性剂为固态非晶分散体形式的情况下,选择可生物降解材料或可生物溶蚀材料以提供期望的活性剂负载和活性剂释放特性。在活性剂为分散晶体的情况下,可以选择活性剂的量、可生物降解材料或可生物溶蚀材料的特性和活性剂的晶型,以提供期望的活性剂负载和活性剂释放特性。活性剂晶体也可以涂覆有赋形剂以降低活性剂组合物的活性剂释放速率。在一个实施例中,所述组合物具有缓释活性剂。活性剂从组合物的洗脱可具有14至180天、21至90天或30至60天的半衰期。

[0079] 本发明可以将作为活性剂的各种药物递送至眼睛,用于治疗眼部疾病和病症,包括炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼和水肿。有用的药物包括但不限于:类固醇、非类固醇抗炎药、抗生素、VEGF抑制剂、PDGF抑制剂、抗TNF- α 药物、mTOR抑制剂、细胞治疗剂、神经保护剂、抗高血压药、抗组胺剂、氨基固醇和基于核酸的治疗剂。药物可以是可溶性溶液、悬浮液、凝胶、半固体、成形微球或植入物。

[0080] 在一个实施例中,在制造过程中,使用前将活性剂预先装载在装置中。可以在使用之前或使用的同时激活力源以向插管提供伸展力。在一个实施例中,激活是通过一种机构来实现的,该机构,例如通过连接到柱塞的可移动近端手柄,从装置的外部对力元件进行预加载,例如对弹簧进行压缩。在一个实施例中,在制造过程中对力源进行预加载,并通过停止机构稳定预加载力。在使用之前或在使用的同时释放停止机构,从而在插管接触或穿透眼睛之前在插管上施加伸展力,并且通过将针推进眼睛中来触发插管伸展(和本发明的前述实施例一样)。

[0081] 如上所述,本发明可以将作为活性剂的多种药物递送至眼睛,用于治疗各种眼部疾病和病症,包括炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼和水肿。有用的药物包括但不限于:类固醇,例如皮质类固醇,包括地塞米松、氟轻松、氯替泼诺、二氟泼尼酯、氟米龙、泼尼松龙、甲羟松、曲安奈德、倍他米松和利美索龙;非类固醇抗炎药,例如水杨酸衍生物、吲哚乙酸衍生物、芳基乙酸衍生物、芳基丙酸衍生物和

烯醇酸衍生物,包括溴芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、酮咯酸氨丁三醇和奈帕芬胺;抗生素,包括阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、环丙沙星、红霉素、加替沙星、庆大霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、磺胺醋酰和妥布霉素;VEGF抑制剂,例如酪氨酸激酶抑制剂、VEGF抗体、VEGF抗体片段、VEGF结合融合蛋白;PDGF抑制剂、PDGF抗体、PDGF抗体片段、PDGF结合融合蛋白;抗TNF- α 药物,例如TNF- α 抗体、TNF- α 抗体片段和TNF结合融合蛋白,包括英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、赛妥珠单抗和戈利木单抗;mTOR抑制剂,例如西罗莫司、西罗莫司类似物、依维莫司、替西罗莫司和mTOR激酶抑制剂;细胞疗法,例如间充质细胞或经转染而产生治疗化合物的细胞;神经保护剂,例如抗氧化剂、钙调磷酸酶抑制剂、NOS抑制剂、 σ -1调节剂、AMPA拮抗剂、钙通道阻断剂和组蛋白-脱乙酰酶抑制剂;抗高血压药,例如前列腺素类似物、 β 阻滞剂、 α 激动剂和碳酸酐酶抑制剂;氨基固醇,例如角鲨胺;抗组胺药,例如H1受体拮抗剂和组胺H2受体拮抗剂;以及基于核酸的治疗剂,例如基因载体、质粒、向导RNA和siRNA。

[0082] 在本发明的一个实施例中,提供了在医药、特别是眼药中使用的本发明的药物组合物。在本发明的另一个实施例中,提供了在眼部疾病或病症中使用的本发明的药物组合物。所述眼部疾病或病症可以是炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼或水肿。在一些实施例中,通过插管(特别是由本发明的插管装置放置的插管)进行递送来施用药物组合物。

[0083] 一个方面包括药物组合物在治疗眼部疾病或病症中的用途。因此,这些用途还包括药物组合物在制备用于治疗眼部疾病或病症的药物中的用途。

[0084] 在一个实施例中,提供了一种通过本发明的插管装置将药物组合物施用于眼睛(例如,施用于脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙)来治疗眼部疾病或病症的方法。药物组合物可以溶解或转化成多种含药颗粒,其在施用后从施用部位(例如,脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙)迁移。所述眼部疾病或病症可以是炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼或水肿。

[0085] 在本发明的另一个实施例中,提供了一种包含本文所述的插管装置和本发明的药物组合物的多部分试剂盒。可以将药物组合物预装载到递送装置中。或者,所述药物组合物可以作为适于插入递送装置中的多个离散剂型来提供。因此,试剂盒还可以提供连同插管装置的多个离散剂型形式的本发明的药物组合物。

[0086] 本发明的第二实施例和后续实施例的优选特征为对第一实施例加以必要的修改而得。

[0087] 现在将参照多个实施例来描述本发明,这些实施例仅用于说明目的,而不应解释为限制本发明的范围。

[0088] 实施例

[0089] 实施例1、用于将柔性插管放置在脉络膜上腔间隙中的插管装置

[0090] 制造根据本发明的实施例的装置,用于将柔性插管伸展到眼睛的脉络膜上腔间隙或睫状体上腔间隙中。通过切除0.5ml胰岛素注射器的近末端得到30mm长的筒,由此制得筒形元件。将一体针从筒上移除,以便连接标准的鲁尔毂针。切除筒的远端尖头,留下能够牢固地保持鲁尔毂针的剩余的鲁尔锥头部分。筒端盖由螺纹长度为4.5mm的尼龙10-32内六角螺丝制成。钻设贯穿端盖的直径为1.86mm的通孔,以允许柱塞自由地滑动通过端盖。柱塞轴由外径为1.8mm、内径为0.8mm、长度为43mm的特氟龙涂覆的管状不锈钢杆制成。将柱塞轴

的远端末端下调至直径为1.74mm,并将外径为4.1mm、内径为1.70mm、厚度为0.5mm的不锈钢垫圈压配合到杆上,以便为柱塞弹簧提供远端止动件。将杆的近端末端钻至直径为1.55mm。将外径为3.1mm、线径为0.18mm、长度为31.8mm的压缩弹簧置于柱塞的轴上,然后使筒端盖在弹簧近端处的柱塞轴上滑动。将柱塞组件置于筒壳体中,并将端盖压配合到筒近端末端中,将柱塞组件固定在筒内。

[0091] 偏转针由27号x 13mm的薄壁皮下注射针制成。针的远端尖头朝向斜面弯曲以形成斜坡状的内表面。以类似于具有一级和二级斜面的标准刺血针尖的方式对与原始斜面相对的针的后侧进行研磨,以产生用于组织穿透的尖锐尖头。将24号3cm长的薄壁管压配合到抵靠着27号针的近端末端的针毂中。24号管充当支撑管,以防止柔性插管在伸展过程中扭结。将针组件安装在筒组件上。

[0092] 制造柔性插管。插管轴由肖氏硬度72D、长度为50mm、内径为0.30mm、外径为0.38mm的PEBAX聚合物管的近端段组成。近端段的近端末端连接到30号钝鲁尔管适配器上。将长度为75mm、内径为0.12mm、外径为0.20mm的聚烯烃聚合物管的远端段粘接到所述近端段的远端末端。将0.75mm直径的镍-钛(镍钛诺)加强金属线插入柔性插管中,以便为薄壁远端插管提供可推动性。使用氰基丙烯酸粘合剂将插管的远端末端形成为圆形的无创尖头。将柔性插管插过柱塞和针组件,然后固定在柱塞轴的近端末端处的适当位置。完全伸展之后,柔性插管延伸超过针尖15mm。

[0093] 在该装置中包含安全机构以防止柱塞弹簧力过早地致动柱塞。在柱塞中距离远端尖头19mm处,制造两个相隔180度并且与柱塞的轴线垂直的浅槽。槽面之间的距离为1.5mm。固定夹由宽度为6.3mm、长度为18mm的黄铜片制成。在固定夹上加工出宽度为1.6mm、长度为8.8mm的槽。该槽切割在固定夹的短边的中心处,并横跨长轴方向。

[0094] 用70肖氏A硬度硅橡胶制成模制圆柱形组织接口和远端密封元件。该远端元件的长度为3.7mm,直径为1.75mm。远端元件具有长度为2.7mm、直径为0.38mm的内腔。远端元件的内腔的远端末端配置为具有与针的远端末端一致的斜面形状。该远端密封元件连接到针的远端尖头,使得针斜面与内腔斜面接触,从而密封所述针的远端尖头。所述内腔的非斜面部分充当针的轴上的可滑动密封件,且对针轴提供了足够的摩擦力,以在推进针穿过1mm厚度的远端密封件的过程中保持远端尖头抵靠眼睛表面。

[0095] 使用时,使柱塞回缩以压缩柱塞弹簧并抽出柔性插管,直到柱塞槽向近端暴露于端盖。将固定夹置于柱塞上,使得固定夹上的槽与柱塞轴上的凹槽相接合。然后通过弹簧力将固定夹保持抵靠在端盖的近端末端表面上,防止柱塞移动。

[0096] 在1cc注射器中填充0.5ml 0.01%荧光素溶液。将注射器连接到插管的近端末端上的母鲁尔接头上。通过将后房充气至约20mmHg的压力来制备尸体猪眼。选择眼睛角膜缘后4mm的目标穿透位置用于插入使柔性插管伸展的装置针。将固定夹从柱塞轴上取下。将组织接口和远端密封件置于巩膜表面上,然后将针尖推进穿过远端密封件并进入组织,使针斜面朝向眼后部。一旦针内腔到达脉络膜上腔间隙,插管便可自由离开针,并且在受到柱塞弹簧力的推杆的作用下伸展。一旦看到柱塞已被激活,就通过柔性插管注射0.05ml荧光素并进入脉络膜上腔间隙。在柔性插管的位置上形成穿过巩膜的放射状切口以暴露脉络膜上腔间隙。一旦进入间隙,就可以看到荧光素溶液从间隙中溢出,且为了直接观察脉络膜上腔间隙中的柔性插管轴,允许进行进一步切割。

[0097] 实施例2、用于将柔性插管放置在脉络膜上腔间隙中的插管装置

[0098] 制造根据本发明的实施例的装置。该装置包括插管元件、具有远端密封件的针、插管支撑元件、力元件和壳体。

[0099] 将插管元件制成由远端柔性管状段、连接管和近端鲁尔适配器组成,以完成待施用材料的流动路径。远端柔性管状元件由长度为75mm、内径为0.12mm、外径为0.18mm的72D硬度的PEBAX管制成。将柔性插管的近端末端拉着通过长度为25mm、内径为0.18mm、外径为1.59mm的聚酰亚胺支撑管,使得20mm的柔性插管从支撑管向近端延伸。支撑弹簧由0.1mm直径的镍钛合金(镍钛诺)线制成。支撑弹簧长度为25mm、内径为0.2mm。弹簧以0.48mm的间距缠绕并具有闭合端。通过施加480℃热空气使镍钛诺弹簧定形。将支撑弹簧置于聚酰亚胺支撑管上。支撑管和弹簧防止柔性插管在插管支撑元件内收缩或扭结。将柔性插管的近端末端粘合在长度为10mm、内径为0.17mm、外径为1.59mm的聚醚醚酮(PEEK)管内,10mm的柔性管从PEEK管向近端延伸。将由长为250mm、内径为0.28mm、外径为0.61mm的、聚乙烯组成的连接管置于柔性插管的暴露的远端末端上并粘合到PEEK管上。

[0100] 该针由长32mm的27号薄壁针制成。将针粘接到聚乙烯鲁尔毂中,使针的斜面尖头从毂的远端末端延伸3mm。远端密封件由长度为3mm、外径为0.75mm的模制的50A硬度的硅弹性体制成。所述近端末端配置为具有2.1mm长、0.3mm直径的盲孔,并具有平坦的远端末端。在装置组装的最后步骤将远端密封件置于针上。

[0101] 插管支撑元件由远端管、连接管和近端管制成。远端管由长为30mm、内径为0.5mm、外径为1.59mm的PEEK管制成。近端支撑元件管由长为110mm、内径为1.32mm、外径为1.57mm的不锈钢管制成。支撑元件连接管由长为25mm、内径为1.59mm、外径为3.2mm的乙缩醛(Delrin)管制成。将支撑元件连接管的近端末端钻出直径为1.9mm的孔,以接收力元件弹簧支撑管的远端末端。将远端支撑元件管置于柔性插管上并抵靠到插管PEEK管,覆盖包含支撑管和支撑弹簧的段。将近端支撑管置于插管连接管上并粘接到插管PEEK管。将支撑元件连接管置于远端管、插管PEEK管和近端支撑管接头上,从而将组件保持在一起。

[0102] 力元件由弹簧支撑管、压缩弹簧和近端可调节止动件制成。力元件弹簧支撑管由长为140mm、内径为1.6mm、外径为2mm的不锈钢管制成。压缩弹簧由直径为0.26mm的不锈钢弹簧回火丝制成。压缩弹簧长为100mm、内径为2.6mm、间距为1.4mm,并具有闭合端。可调节止动件由38mm长的10-32尼龙内六角螺丝制成,在轴上钻有直径为2.2mm的通孔。将弹簧支撑管置于聚乙烯插管连接管上并压配合到Delrin插管支撑元件连接管的近端,从而完成由插管元件、插管支撑元件和弹簧支撑管组成的子组件。

[0103] 壳体由远端主体和近端主体构成,远端主体和近端主体由改性聚碳酸酯1mm注射器主体制成。通过切去指状凸缘来改变远端体,然后用5/16-18螺纹对近端末端进行钻孔和攻丝(8mm深)。保留注射器远端鲁尔锁连接器。通过切去指状凸缘来改变近端主体,然后用10-32螺纹对近端主体进行钻孔和攻丝(19mm深)。对近端主体的远端末端进行机加工并拧到长度为7.6mm的5/16-18螺纹上。通过这种方式,通过5/16-18螺纹部分连接远端主体和近端主体,用于组装所述装置。

[0104] 通过将插管元件、插管支撑元件和力元件弹簧支撑管子组件置于远端壳体中来组装该装置。将压缩弹簧置于弹簧支撑管上,并将近端壳体连接到远端壳体上。将柔性插管的远端末端插入针的内腔中,并将针和针鲁尔毂连接到远端壳体鲁尔连接器上。针的近端末

端可滑动地设置在插管支撑元件的远端PEEK管内。针的近端末端紧靠插管支撑弹簧。将力元件可调节止动件置于插管连接器管上方并拧入近端壳体的近端末端。将30号鲁尔针适配器插入插管连接器管的近端末端,以允许连接注射器以递送待施用的材料。

[0105] 借助处于伸展结构的机构,将柔性插管配置成从针的远端尖头延伸12mm。将可调节止动件拧入组件中,使得力元件压缩弹簧具有刚好足够的力来克服插管支撑弹簧的压缩,允许在装置被激活时伸展插管。力元件支撑杆的近端末端从可调节止动件的近端末端突出。将紧密配合在力元件支撑杆上的硅胶O形圈暂时置于支撑杆上方。使用O形圈将机构保持在回缩结构,而将远端密封件放置在针尖上方。移除O形圈,使装置处于准备伸展的状态。

[0106] 用100微升0.1%荧光素溶液填充0.25ml注射器,并将其连接到装置的近端鲁尔接头上。通过充气至17mmHg的压力来制备尸体猪眼。将该装置的远端密封件置于睫状体平坦部处的巩膜上,在角膜缘后约6mm处。该装置与地球表面成约30度的角度,针斜面开口朝向后方。将装置推进,使针尖能够穿透远端密封件并进入巩膜组织。当针尖到达脉络膜上腔间隙时,柔性插管在力元件压缩弹簧的力的作用下前进。伸展后,通过该装置注射荧光素溶液。取出装置并搁置。从针穿透区域制作巩膜切口,巩膜切口朝向已伸展的插管的远端末端的区域向后延伸。解剖显示脉络膜上腔间隙中具有荧光素溶液。

[0107] 实施例3、低密封力组织接口

[0108] 通过类似于实施例1中所述的方式制造组织接口。制造了两种不同外径的组织接口:1.75mm直径和2.50mm直径。使用四种不同硬度(肖氏10A、30A、50A和70A)的液态硅胶弹性体来制造每个直径的组织接口样品。

[0109] 准备实验布置以确定组织接口的各种样品的密封力。将一段8.3mm长的PEEK管置于27号×13mm的薄壁皮下注射针上方以作为止动件,以便不允许组织密封件在测试过程中向近端行进。然后将被测组织密封件放在针尖上方。将PEEK管的长度的尺寸设计为允许大约一半的针斜面部分突出穿过组织接口远端表面。使用由硬度为肖氏50A和厚为3.2mm的硅胶弹性体垫组成的测试表面。针安装至三通接头,三通接头安装在250N容量的数字测力计的轴上,而该数字测力计安装在电动测试台上。三通接头的侧腿先连接至一定长度的管,然后连接到鲁尔接头和三向阀上。将装满水的10cc注射器连接到该阀。使用环形支架垂直保持注射器。使用两种不同的恒定压力进行测试,所述恒定压力通过分别向注射器柱塞的指状凸缘施加1030和1656克的固定重量来产生。注射器内部的横截面积为 $1.64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$,分别对应于 $6.18 \times 10^4 \text{ Pa}$ 和 $9.93 \times 10^4 \text{ Pa}$ 的流体压力。

[0110] 将针尖横穿向下直到组织接口接近接触硅胶测试垫以进行测试。将试验台电机向下轻推,直到向组织接口施加约30克力的压力。打开三向阀,观察组织接口的周边是否漏水。关闭阀门,然后将针向下移动,直到大约35克力的压力被施加出来。打开阀门,观察组织接口是否有泄漏。按这种方式以5克力的增量增加测试垫上的组织接口压力,直到没有观察到泄漏(例如实现了密封)并将力记录下来。用第二注射器压力重量重复该测试。该测试是在两种不同的组织接口直径和四种不同的硬度上进行的(表1和图12)。每个组织接口的两个样品分别测试三次,每个测试条件总共六个数据点。在每次测试后移动硅胶测试垫,使得每次针都穿透在新的部位。图12示出了按直径和流体压力分组的组织接口最小密封力的图,所述最小密封力为硬度的函数。表1示出了按组织接口直径和流体压力分组的组织接口

测试样品的最小密封力(克力)(平均值和标准偏差),其为硬度的函数。

[0111] 表1

硬度	1.8 mm 直径	1.8 mm 直径	2.5 mm 直径	2.5 mm 直径
	6.18 x 10 ⁴ Pa	9.93 x 10 ⁴ Pa	6.18 x 10 ⁴ Pa	9.93 x 10 ⁴ Pa
10	43.3±5.2	77.5 ± 2.7	66.7 ± 4.1	81.7 ± 4.1
30	40.8 ± 5.8	58.3 ± 5.2	66.7 ± 5.2	110.0 ± 4.5
50	50.8 ± 7.4	64.2 ± 4.9	78.3 ± 2.6	97.5 ± 2.7
70	53.3 ± 6.1	63.3 ± 6.1	69.2 ± 10.7	89.2 ± 10.2

[0113] 实施例4、半固体药物组合物

[0114] 制备半固体药物组合物。将平均分子量为700万道尔顿的1.5wt%聚环氧乙烷(PolyOx WSR-303)分散在去离子水中。将平均直径约2微米的地塞米松晶体以8wt%的浓度混入聚环氧乙烷分散体中。由于分散的地塞米松晶体,半固体组合物是不透明的。

[0115] 制造根据实施例2的插管装置以将半固体组合物注射到眼睛的脉络膜上腔间隙中。插管配置为具有10mm的伸展长度。

[0116] 通过输注至17mm Hg来制备摘出眼球的猪眼。将插管装置的远端尖头置于眼睛的睫状体平坦区域上并将其推入眼睛中,将斜面向后方引导。一旦针尖到达合适的深度以进入脉络膜上腔间隙,就会观察到插管的自致动伸展。通过母鲁尔锁连接器将约100微升半固体药物组合物施用到插管的近末端。施药后,从针穿透部位到沿插管后方向上距针穿透部位10mm的区域进行巩膜的解剖。对脉络膜上腔间隙的解剖显示了脉络膜上腔间隙的后部区域中的半固体组合物。没有观察到进入玻璃体腔的穿孔。

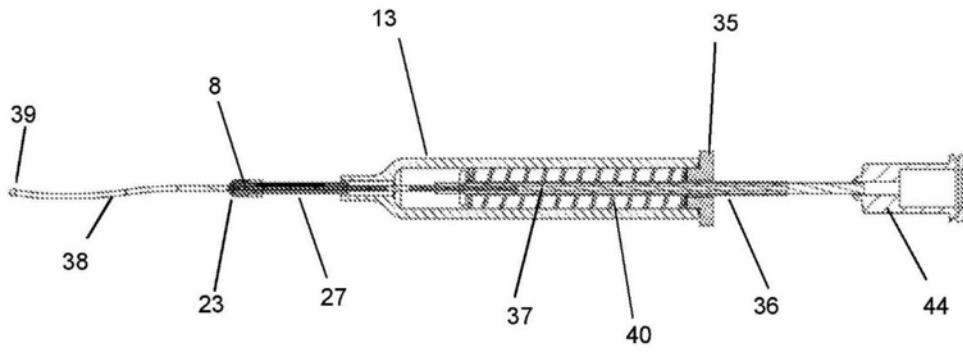


图1

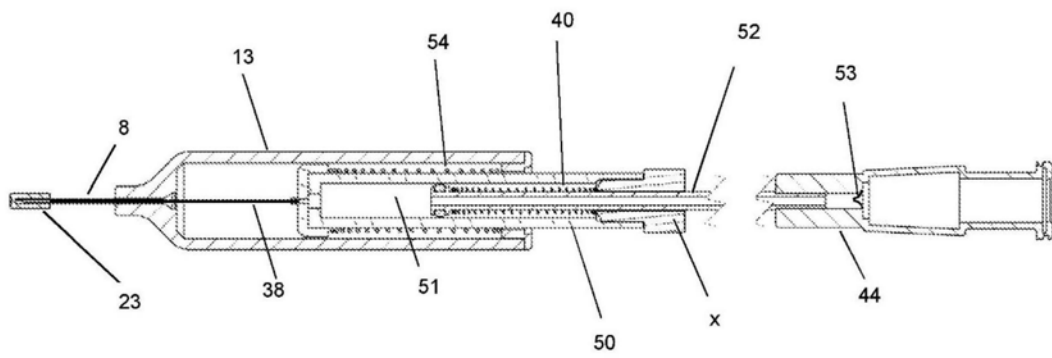


图2

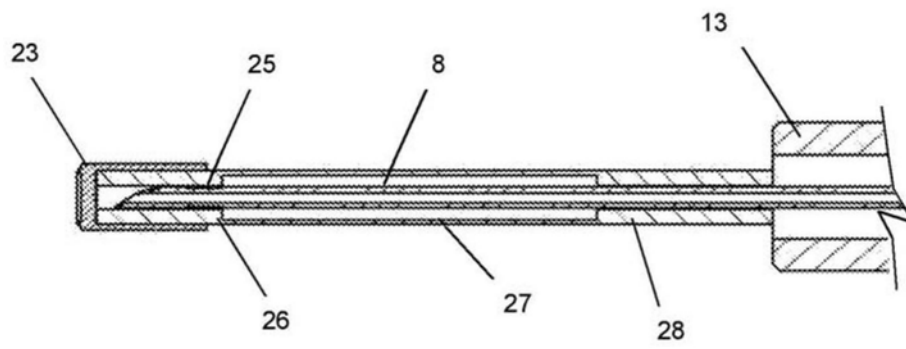


图3

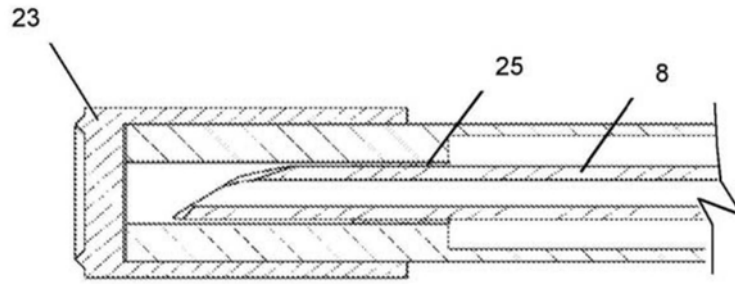


图4

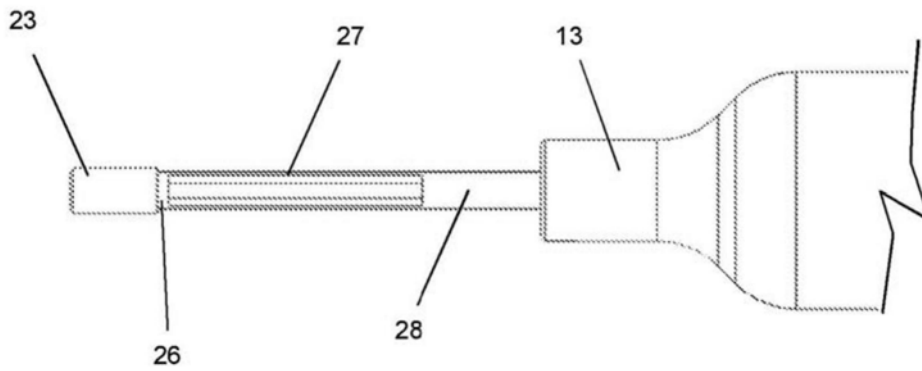


图5

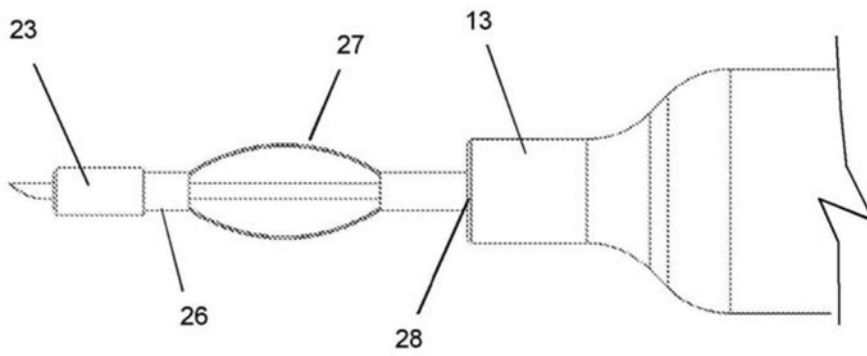


图6



图7



图8

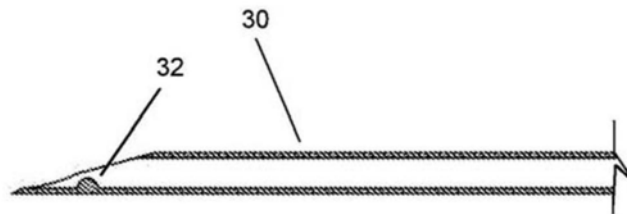


图9

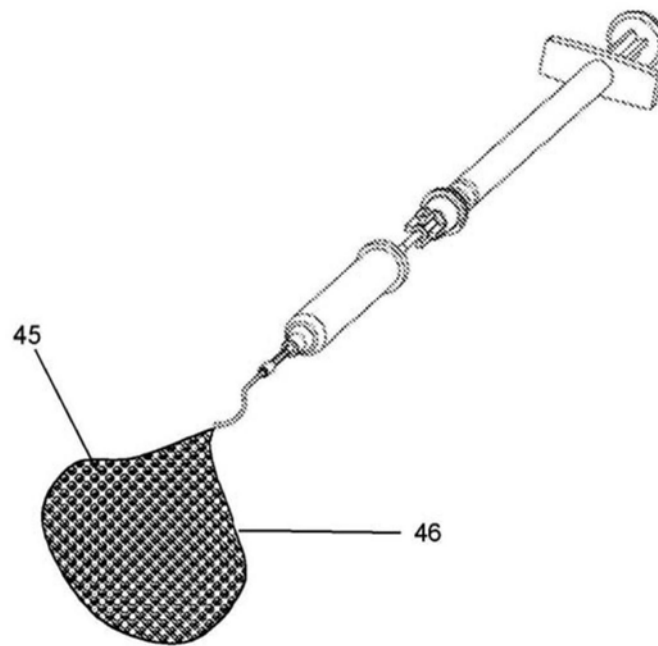


图10

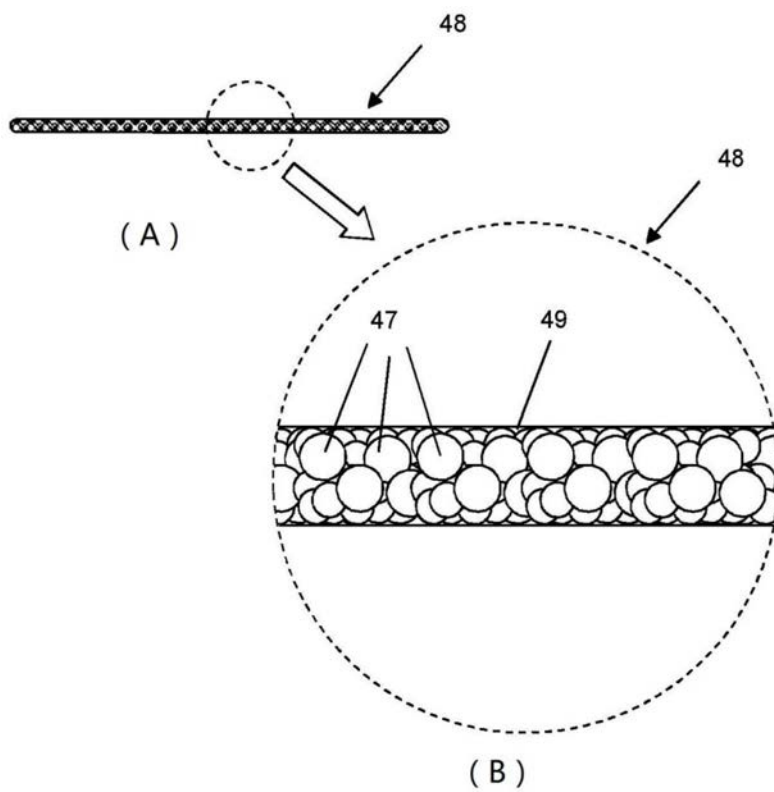


图11

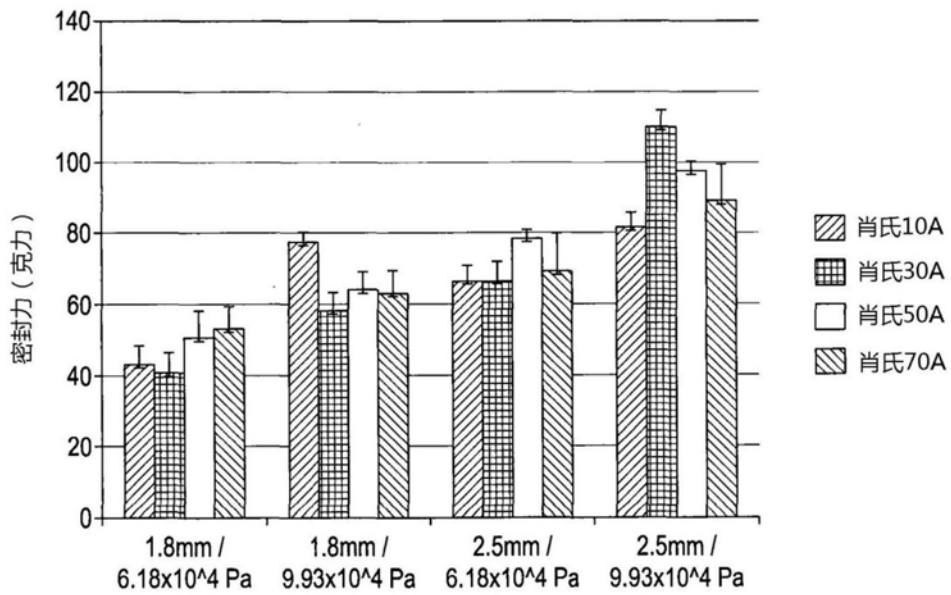


图12