



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106794321 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(21)申请号 201580039277.8

(22)申请日 2015.06.19

(30)优先权数据

62/014,766 2014.06.20 US

62/035,682 2014.08.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/036715 2015.06.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/196085 EN 2015.12.23

(71)申请人 科尼尔赛德生物医学公司

地址 美国佐治亚州

(72)发明人 R·V·安迪诺 C·J·布鲁克斯

V·扎尔尼岑 H·J·怀特

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

A61M 5/32(2006.01)

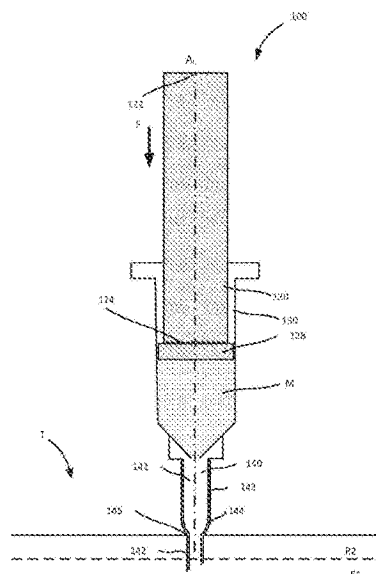
权利要求书3页 说明书42页 附图16页

(54)发明名称

可变直径插管以及用于控制对药剂递送的插入深度的方法

(57)摘要

一种设备包括限定穿过其的管腔的微针。所述微针具有近端部分、远端部分以及在所述近端部分与所述远端部分之间的毂部分。所述近端部分被配置成耦接到药剂容器,如例如针筒。在所述近端部分内的管腔的部分具有第一直径。所述远端部分被配置成刺穿目标组织。在所述远端部分内的管腔的部分具有小于所述第一直径的第二直径。所述毂部分包括表面,其被配置成当所述远端部分设置与所述目标组织时接触所述目标组织。



1. 一种设备,其包含:

被配置成耦接到药剂容器的毂,所述毂限定通路,所述毂具有被配置成接触目标组织的目标表面的远端表面;以及

耦接在所述毂的所述通路内的穿刺构件,所述穿刺构件限定当所述毂耦接到所述药剂容器时与所述药剂容器流体连通的穿过其的管腔,所述穿刺构件的远端部分从所述毂的所述远端表面向远端延伸,所述穿刺构件的近端部分限定第一内径,所述穿刺构件的所述远端部分限定第二内径,所述第二直径小于所述第一直径。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述目标组织为眼睛,并且所述目标表面为所述眼睛的结膜或所述眼睛的巩膜中的任一项。

3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述毂的所述远端表面包括密封部分,所述密封部分被配置成与所述目标表面限定基本上不漏流体的密封,所述密封部分包围所述穿刺构件的中心线。

4. 根据权利要求1所述的设备,其中所述穿刺构件为微针,从所述毂的所述远端表面向远端延伸的所述微针的所述远端部分的长度在约200微米与约1500微米之间。

5. 根据权利要求1所述的设备,其中所述穿刺构件为微针,所述第二内径为30号或更小,所述微针的所述远端部分包括倾斜表面。

6. 根据权利要求1所述的设备,其进一步包含:

耦接到所述毂的所述药剂容器,所述药剂容器含有VEGF、VEGF抑制剂或其组合中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述的设备,其中所述穿刺构件为微针,所述设备进一步包含:

耦接到所述毂的所述药剂容器,所述药剂容器含有粘度为至少约100厘泊的药剂,所述药剂容器包括设置在其中的致动杆使得所述致动杆在所述药剂容器内的运动将所述药剂传送通过所述微针的所述管腔,

所述第二内径为30号或更小,所述微针的所述远端部分的长度为使得当小于约6N的力施加在所述致动杆上时所述药剂传送通过所述管腔。

8. 根据权利要求7所述的设备,其中所述药剂的粘度为至少约1000厘泊。

9. 一种设备,其包含:

含有粘度为至少约100厘泊的药剂的药剂容器,所述药剂容器包括设置在其中的致动杆;

被配置成耦接到所述药剂容器的毂,所述毂限定通路,所述毂具有被配置成接触目标组织的目标表面的远端表面;以及

耦接在所述毂的所述通路内的微针,所述微针限定当所述毂耦接到所述药剂容器时与所述药剂容器流体连通的管腔,所述微针的远端部分从所述毂的所述远端表面向远端延伸,所述微针的所述远端部分限定为30号或更小的内径,所述微针的所述远端部分的长度为使得当小于约6N的力施加在所述致动杆上时所述药剂传送通过所述管腔。

10. 根据权利要求9所述的设备,其中所述微针的所述远端部分的长度小于所述微针的总长度。

11. 根据权利要求9所述的设备,其中所述微针的所述远端部分的长度在约200微米与约1500微米之间。

12. 根据权利要求9所述的设备, 其中所述目标组织为眼睛, 并且所述目标表面为所述眼睛的结膜或所述眼睛的巩膜中的任一项。

13. 根据权利要求9所述的设备, 其中所述药剂的粘度为至少约1000厘泊。

14. 一种设备, 其包含:

含有药剂的药剂容器, 所述药剂容器包括设置在其中的弹性体构件使得所述弹性体构件的运动传送在所述药剂容器内的所述药剂;

被配置成耦接到所述药剂容器的毂; 以及

被配置成经由所述毂耦接到所述药剂容器的针, 所述针限定与所述药剂容器流体连通的管腔, 所述针的远端部分限定为30号或更小的内径, 所述针的所述远端部分的长度在约200微米与约1500微米之间, 所述针的近端部分限定为27号或更大的内径, 所述针包括在所述近端部分与所述远端部分之间的过渡部分, 所述过渡部分的外表面被配置成在注射事件期间接触目标组织的目标表面。

15. 根据权利要求14所述的设备, 其中所述过渡部分的所述外表面具有圆锥形状。

16. 根据权利要求14所述的设备, 其中所述过渡部分的所述外表面具有曲面的、凸面的形状。

17. 根据权利要求14所述的设备, 其中:

所述针被整体构造;

所述过渡部分的所述外表面具有曲面的、凸面的形状; 以及

所述针的所述远端部分延伸超出所述过渡部分的长度在约200微米与约1500微米之间。

18. 根据权利要求14所述的设备, 其中:

所述针被整体构造;

所述过渡部分的所述外表面具有曲面的、凸面的形状, 所述外表面被配置成与所述目标组织的所述目标表面形成密封。

19. 根据权利要求14所述的设备, 其中:

所述药剂的粘度为至少约100泊; 以及

所述针被配置成使得当小于约6N的力施加在所述弹性体构件上时所述药剂传送通过所述管腔。

20. 根据权利要求19所述的设备, 进一步包含:

与所述弹性体构件接触的致动器杆, 所述致动器杆被配置成接纳所述力以使所述弹性体构件移动。

21. 一种设备, 其包含:

药剂容器组件;

与所述药剂容器组件流体连通的针;

被配置成以操作方式耦接到所述药剂容器组件的远端部分的毂, 所述毂限定第一通路, 所述毂具有被配置成接触目标组织的目标表面的远端表面; 以及

设置在所述毂与所述药剂容器组件的所述远端部分之间的可压缩构件, 所述可压缩构件限定第二通路, 所述第一通路和所述第二通路对齐以接纳穿过其的针的至少一部分, 所述可压缩构件被配置成响应于施加在所述药剂容器组件上的力被压缩, 使得所述可压缩构

件的厚度从第一厚度降低到第二厚度。

22. 根据权利要求21所述的设备, 其中当所述可压缩构件被压缩时所述针的远端部分从所述鞘的所述远端表面向远端延伸。

23. 根据权利要求21所述的设备, 其中当所述可压缩构件具有所述第一厚度时, 所述针的远端部分从所述鞘的所述远端表面向远端延伸第一长度, 当所述可压缩构件具有所述第二厚度时所述针的所述远端部分从所述鞘的所述远端表面向远端延伸第二长度。

24. 根据权利要求23所述的设备, 其中所述第二长度在约200微米与约1500微米之间。

25. 根据权利要求21所述的设备, 其中所述鞘或所述药剂容器组件中的至少一种包括停止机构, 所述停止机构被配置成当所述力施加在所述药剂容器组件上时限制所述可压缩构件的压缩。

26. 根据权利要求21所述的设备, 其中所述目标组织为眼睛, 并且所述目标表面为所述眼睛的结膜或所述眼睛的巩膜中的任一项。

27. 根据权利要求21所述的设备, 其中所述鞘的所述远端表面包括密封部分, 所述密封部分被配置成与所述目标表面限定基本上不漏流体的密封, 所述密封部分包围所述穿刺构件的中心线。

28. 根据权利要求21所述的设备, 其中所述可压缩构件由橡胶、硅酮、水凝胶、溶胶-凝胶、泡沫、海绵或气凝胶中的至少一种构造。

29. 根据权利要求21所述的设备, 其中所述可压缩构件包括弹簧。

30. 根据权利要求21所述的设备, 其中:

所述力小于约6N; 并且

所述可压缩构件被配置成响应于所述力从所述第一厚度到所述第二厚度被压缩约300微米。

可变直径插管以及用于控制对药剂递送的插入深度的方法

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请要求于2014年8月11日提交的题为“用于控制针的插入深度的设备及方法(Apparatus and Methods for Controlling the Insertion Depth of a Needle)”的美国临时专利申请第62/035,682号、于2014年6月20日提交的题为“用于药剂递送的可变直径插管(Variable Diameter Cannula for Medicament Delivery)”的美国临时专利申请第62/014,766号的优先权和权益,其中的每一个以全文引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 本文所述的实施例大体上涉及眼科疗法的领域,并且更具体地说涉及用于物质的递送和/或去除(如流体治疗剂递送到眼部组织中和/或从眼部组织去除用于眼睛的治疗)的微针的使用。

[0004] 尽管在经皮和眼内药物递送中使用针,但仍需要改善的微针装置和方法,特别是用于物质(例如药物)递送到眼睛的后区域中。在眼睛的后区域(或其它区域)中的许多发炎性和增生性疾病需要长期的药理学治疗。此类疾病的实例包括黄斑变性、糖尿病性视网膜病变和葡萄膜炎。通常难以使用常规的递送方法如具有差功效的局部应用或玻璃体内给药(IVT)和通常造成显著的副作用的全身给药,将有效剂量的药物递送到眼睛的背部。举例来说,虽然滴眼剂可用于治疗影响眼睛的外表面或在眼睛的前面处的组织的病况,但滴眼剂通常不充分地传送到眼睛的背面,如可为用于治疗上文所列的视网膜疾病的一部分所需的。

[0005] 尽管在过去十年间关于全身性递送物质的使用已发展,但存在对此类方法的广泛采用的阻碍。举例来说,在某些情况下,使用常规的27号或30号针和针筒直接注射到眼睛中(例如到玻璃体中)可为有效的。然而,直接注射可与显著的安全性风险相关,并且医师通常需要专业培训以有效执行此类方法。此外,在一些情况下,治疗剂的靶向注射是期望的。然而,在此类情况下,眼睛的相对小解剖学结构通常引起使用已知装置和方法将针放在目标位置处的显著挑战,尤其在它们涉及将针的末端放在眼睛内的期望深度。此外,IVT给药可具有副作用如增大的眼内压或白内障形成的更快开始。

[0006] 另外,药物直接注射到眼睛中的许多已知方法包括以相对于眼睛的表面的锐角将针或插管插入,其可使得控制插入的深度具有挑战性。举例来说,一些此类方法包括控制针的角定向使得注入的物质在特定位置处离开针。此外,将物质注射到眼部组织中的一些已知方法包括使用复杂的观测系统或传感器以控制针或插管的放置。

[0007] 用于眼部注射的已知装置不提供用于调节针长度的机构使得针可插入眼睛中至期望深度。已知系统也不提供用于确定针尖何时处于期望位置例如眼睛的脉络膜上腔(suprachoroidal space,SCS)的可靠机构。在已知系统和方法中的此类缺点被加剧,因为包括于眼睛中的各种层的尺寸和厚度可基本上随人变化。举例来说,结膜和巩膜的厚度可基本上不同并且它们的真实值不可易于借助标准技术预先确定。此外,这些层的厚度在眼睛的不同部分中和在相同眼睛和位置中一天的不同时间也可不同。因此,使用已知系统和

方法,可具有挑战性的是确定和/或调整针穿刺眼睛的长度,使得针的顶端在期望深度例如SCS处。针太短不可穿透巩膜,并且针太长可穿出SCS并损坏眼睛的视网膜。此外,已知系统不提供检测针尖在眼睛内的位置的方便的方式。

[0008] 由于与眼内注射相关的灵敏度(例如组织的灵敏度、对眼内压的可能的影响等),许多已知系统涉及手动注射,其通常使用具有较小直径(例如27号、30号或甚至更小)和12mm、15mm或甚至更长的长度的针和/或插管。更具体地说,许多已知装置和方法包括使用者手动地施加力(例如借助用其拇指或手指推动活塞)以将流体(例如药物)排出到眼睛中。由于较小针尺寸和/或所注射药物的特征,一些此类装置和方法涉及高于使用者轻松施加的力水平的使用。举例来说,一些研究已示出在眼部注射期间,使用者一般不喜欢对眼睛施加大于2N的力。因此,在某些情况下,由于使用者不愿施加力以完全排出药剂,所以使用者不可恰当地使用已知系统和方法递送药剂。

[0009] 此外,注射到眼睛的不同目标层中可造成针的插入和/或药剂的注射所需的力的量的变化。眼睛的不同层可具有不同密度。举例来说,巩膜的密度一般比结膜或SCS高。目标区域或层的密度的不同可产生抵抗针退出的不同背压,即,流体从其出现的针的顶端。因此,注射到相对致密眼部材料如巩膜中需要比当将药剂注射到SCS中时需要的压力更具动力的压力以将药剂从针排出。

[0010] 此外,排出药剂的注射力还取决于液体药剂的密度和粘度、针的长度和/或针的直径。借助期望针(例如27号、30号或甚至更小)将某些药剂注射到眼睛中可需要比许多医师轻松(或能够)施加的力更多的力。

[0011] 因此,存在对于改善的装置和方法的需要,其可帮助促进粘性药剂注射到眼部组织中。

发明内容

[0012] 在一些实施例中,设备包括限定管腔穿过其的微针。微针具有近端部分、远端部分以及在近端部分与远端部分之间的毂部分。近端部分被配置成耦接到药剂容器,如例如针筒。在近端部分内的管腔的部分具有第一直径。远端部分被配置成刺穿目标组织。在远端部分内的管腔的部分具有小于第一直径的第二直径。毂部分包括表面,其被配置成当远端部分设置与目标组织时接触目标组织。

附图说明

[0013] 图1为人类眼睛的图示的横截面图。

[0014] 图2为沿线2-2截取的图1的人类眼睛的一部分的横截面图。

[0015] 图3和图4为沿线3-3截取的图1的人类眼睛的一部分的横截面图,其示出分别不存在流体和存在流体的情况下的脉络膜上腔。

[0016] 图5为根据实施例的包括致动杆和微针的设备的示意性图示。

[0017] 图6为根据实施例的微针的横截面图。

[0018] 图7为根据实施例的医用注射器的透视图。

[0019] 图8为图7的医用注射器的分解图。

[0020] 图9为图7的针组件的分解图。

- [0021] 图10为沿线10-10截取的图9的针组件的横截面图。
- [0022] 图11A为根据实施例的针组件的分解图。
- [0023] 图11B为处于经组装配置的图11A的针组件的侧视图。
- [0024] 图11C为处于经组装配置的图11A的针组件的横截面图。
- [0025] 图12为根据实施例的包括医用注射器、可压缩构件和毂的设备的示意性图示。
- [0026] 图13为处于第一配置的图12的设备的侧横截面图。
- [0027] 图14为处于第二配置的图12的设备的侧横截面图。
- [0028] 图15为处于第三配置的图12的设备的侧横截面图。
- [0029] 图16为根据实施例的处于第一配置的包括医用注射器、可压缩构件、毂和停止机构的设备的一部分的侧横截面图。
- [0030] 图17为处于第二配置的图16的设备的侧横截面图。

具体实施方式

[0031] 本文所述的实施例涉及用于将流体(例如药物)递送到眼睛的巩膜中或从眼睛的巩膜抽取流体的系统和装置。此外,本文所述的实施例涉及被配置成将粘性药剂传送到眼部组织中的微针和/或递送插管。本文所述的实施例还涉及用于控制递送构件例如微针到眼睛中的插入深度以将治疗剂递送到例如眼睛的后区域(例如经由脉络膜上腔)的系统装置和方法。本文所述的实施例还涉及微针和/或递送插管,其被配置成围绕通过递送构件例如微针插入眼睛中形成的递送通路形成基本上不漏流体的密封以防止物质和/或眼部流体从插入部位泄漏。

[0032] 在一些实施例中,包括于本文所述的实施例中的微针在远顶端处包括斜面,其在最小附带损害的情况下允许便于穿透到巩膜和/或脉络膜上腔中。此外,在一些实施例中,本文公开的微针可限定窄管腔(例如规格尺寸大于或等于30号、32号、34号、36号等)以允许脉络膜上腔药物递送同时最小化由微针的插入造成的针道的直径。在一些实施例中,本文所述的微针的管腔和斜面纵横比不同于标准27号和30号针,这两种针现常用于眼内注射。举例来说,包括于本文所述的实施例中的微针可为于2013年8月27日提交的题为“使用微针用于药物递送的设备和方法(Apparatus and Methods for Drug Delivery Using Microneedles)”的国际专利申请公开案第W02014/036009号中描述的那些中的任一种,该案公开内容以全文引用的方式并入本文中(此后称为“’009PCT申请案”)。

[0033] 在一些实施例中,设备包括限定管腔穿过其的微针。微针具有近端部分、远端部分以及在近端部分与远端部分之间的毂部分。近端部分被配置成耦接到药剂容器,例如针筒。在近端部分内的管腔的部分具有第一直径。远端部分被配置成刺穿目标组织。在远端部分内的管腔的部分具有小于第一直径的第二直径。毂部分包括表面,其被配置成当远端部分设置与目标组织时接触目标组织。

[0034] 在一些实施例中,设备包括限定管腔穿过其的微针。微针具有近端部分、远端部分以及在近端部分与远端部分之间的毂部分。在毂部分内的管腔的部分的特征在于直径沿管腔的纵向轴线变化。类似地陈述,在毂部分内管腔的直径从在近端部分处的第一直径变化到在远端部分处的第二、较小直径。微针的毂部分具有凸面的远端表面,其被配置成当物质通过针传送到目标组织中时接触目标组织的目标表面。在一些实施例中,远端表面包括密

封部分,其被配置成当远端表面与目标表面接触时限定与目标表面的基本上不漏流体的密封。

[0035] 在一些实施例中,方法包括将医用注射器的针的远端部分插入目标组织中以在目标组织内限定递送通路。随后为放置针的凸面的毂表面与目标组织的目标表面接触以流体地隔离递送通路。接下来,该方法包括在放置之后,借助针将物质传送到目标组织中。传送包括将物质传送通过具有第一直径的针的近端部分和具有第二直径的针的远端部分。在一些实施例中,目标组织为眼睛并且目标表面为眼睛的结膜。在一些实施例中,递送通路延伸穿过眼睛的巩膜并且传送包括将物质传送到脉络膜上腔或巩膜的较低部分中的至少一个中。在此类实施例中,该方法可进一步包括在传送之前,调节从毂的远端表面延伸的针的长度。

[0036] 在一些实施例中,方法包括将医用注射器的针的远端部分插入目标组织中以限定在目标组织内的递送通路。进行插入以使得针的中心线基本上垂直于目标组织的目标表面。随后为放置针的毂的远端表面与目标组织的目标表面接触以流体地隔离递送通路。接下来,该方法包括在放置之后,借助针将物质传送到目标组织中。在一些实施例中,进行递送使得递送通路的中心线和与目标表面相切的表面线限定进入角度在约 75° 与约 105° 之间。

[0037] 在一些实施例中,设备包括毂和穿刺构件。毂被配置成耦接到药剂容器。毂的远端表面被配置成接触目标组织的目标表面。穿刺构件耦接在毂的通路内。当毂耦接到药剂容器时,穿刺构件限定与药剂容器流体连通的穿过其的管腔。穿刺构件的远端部分从毂的远端表面向远端延伸。穿刺构件的近端部分限定第一内径并且穿刺构件的远端部分限定第二内径。第二内径小于第一内径。

[0038] 在一些实施例中,设备包括药剂容器、毂和微针。药剂容器含有粘度为至少约100厘泊的药剂。致动杆设置在药剂容器中。毂被配置成耦接到药剂容器。毂限定通路。毂的远端表面被配置成接触目标组织的目标表面。微针耦接在毂的通路内。当毂耦接到药剂容器时,微针限定与药剂容器流体连通的管腔。微针的远端部分从毂的远端表面向远端延伸。微针的远端部分限定为30号或更小的内径。微针的远端部分的长度为使得当小于约6N的力施加在致动杆上时,药剂传送通过管腔。在一些实施例中,长度为使得当小于约6N的力施加在致动杆上时,药剂以约 $0.1\mu\text{L}/\text{sec}$ 与约 $10\mu\text{L}/\text{sec}$ 之间的流动速率传送通过管腔。在一些实施例中,长度为使得药剂以至少约 $1.0\mu\text{L}/\text{sec}$ 的流动速率传送通过管腔。

[0039] 在一些实施例中,设备包括药剂容器、毂和针。药剂容器含有药剂,并且包括设置在其中的弹性体构件使得弹性体构件的运动传送在药剂容器内的药剂。毂被配置成耦接到药剂容器。针被配置成经由毂耦接到药剂容器。针限定与药剂容器流体连通的管腔。针的远端部分限定为30号或更小的内径,并且具有在约200微米与约1500微米之间的长度。针的近端部分限定为27号或更大的内径。针包括在近端部分与远端部分之间的过渡部分。过渡部分的外表面被配置成在注射事件期间接触目标组织的目标表面。

[0040] 在一些实施例中,设备包括药剂容器组件、针、毂和可压缩构件。针与药剂容器组件流体连通。毂被配置成以操作方式耦接到药剂容器组件的远端部分。毂限定第一通路。毂的远端表面被配置成接触目标组织的目标表面。可压缩构件设置在毂与药剂容器组件的远端部分之间。可压缩构件限定第二通路,并且第一通路和第二通路对齐以接纳穿过其的针

的至少一部分。可压缩构件被配置成响应于施加在药剂容器组件上的力而被压缩,使得可压缩构件的厚度从第一厚度减小到第二厚度。

[0041] 如本文所用,除非上下文以另外方式明确指明,否则单数形式“一种/个(a/an)”及“该”包括复数参考物。因此,举例来说,术语“一个构件”旨在意指单个构件或构件的组合,“一种材料”旨在意指一种或多种材料或其组合。

[0042] 如本文所用,词“近”和“远”分别是指更接近和远离操作者(例如外科医生、医师、护士、技术员等)的方向,该操作者将医疗装置插入患者体内,其中装置的顶端(即,远端)首先插入患者的身体内。因此,举例来说,首先插入患者的身体内的本文所述的微针的端部将为远端,而微针的相对端部(例如由操作者操控的医疗装置的端部)将为微针的近端。

[0043] 如本文所用,一“组”可指多个特征结构或具有多个部件的单个特征结构。举例来说,当参考一组壁时,该组壁可被认为是具有不同部分的一个壁,或该组壁可被认为是多个壁。

[0044] 如本文所用,术语“约”和“大致”一般意指陈述值的+或-10%。举例来说,约0.5将包括0.45和0.55,约10将包括9到11,约1000将包括900到1100。

[0045] 如本文所用,术语“递送构件”、“穿刺构件(puncture member)”和“穿刺构件(puncturing member)”可互换地使用以指被配置成刺穿组织层并将物质递送到目标组织层的构件,例如针或微针。

[0046] 如本文所用,术语“药剂容器”和“药剂容纳室”可互换地使用以指被配置成容纳大量物质例如药剂的构件。

[0047] 术语“不漏流体的”被理解成涵盖气密密封(即,气体不可渗透的密封)以及液体不可渗透的密封两者。术语“基本上”当与“不漏流体的”、“气体不可渗透”和/或“液体不可渗透”结合使用时旨在表达,虽然流体不透过性为期望的,但由于制造公差或其它实际考虑因素(如例如施加到密封件的压力和/或在流体内的压力),一些极小泄漏可甚至出现在“基本上不漏流体的”密封中。因此,“基本上不漏流体的”密封包括当密封件维持在恒定位置处并且在小于约5psig、小于约10psig、小于约20psig、小于约30psig、小于约50psig、小于约75psig、小于约100psig和之间所有值的流体压力下时阻止流体(包括气体、液体和/或浆液)穿过其的通过的密封件。类似地,“基本上不透液”密封包括当密封件维持在恒定位置处并且受到小于约5psig、小于约10psig、小于约20psig、小于约30psig、小于约50psig、小于约75psig、小于约100psig和之间所有值的液体压力下时阻止液体(例如液体药剂)穿过其的通过的密封件。

[0048] 本文所述的实施例和方法可用于治疗、将物质递送到眼睛中的各种目标组织和/或从眼睛中的各种目标组织抽吸物质。出于参考目的,图1-图4为人类眼睛10的各种视图(其中图2-图4为横截面图)。虽然识别出具体区域,但本领域的技术人员将认识到继续识别出的区域不构成眼睛10的整体,相反识别出的区域作为适合于本文实施例的论述的简化实例呈现。眼睛10包括前段12(在晶状体前方且包括晶状体的眼睛的部分)和后段14(在晶状体后方的眼睛的部分)。前段12以角膜16和晶状体18为界,而后段14以巩膜20和晶状体18为界。前段12进一步细分成在虹膜24与角膜16之间的前房22,以及在晶状体18与虹膜24之间的后房26。角膜16和巩膜20在它们会合的点处共同地形成角膜缘38。在眼睛的前段12上的巩膜20的曝露部分受被称作结膜45的透明膜保护(参见例如图2和图3)。在巩膜20下面的为

脉络膜28和视网膜27,它们共同地被称作视网膜脉络膜组织。玻璃状液30(也被称作“玻璃体”)设置在睫状体32(包括睫状肌和睫状突)与视网膜27之间。视网膜27的前部分形成锯齿缘34。在脉络膜28与巩膜20之间的松散结缔组织或潜在空间被称作脉络膜上腔。图2示出角膜16,其由上皮40、前弹力层(Bowman's layer)41、基质42、后弹力膜(Descemet's membrane)43和内皮44构成。图3示出巩膜20与周围的特农氏囊(Tenon's Capsule)46或结膜45、脉络膜上腔36、脉络膜28和视网膜27,而在脉络膜上腔36中基本上无流体和/或组织分离(即,在这种构造中,空间为“潜在”脉络膜上腔)。如图3中所示,巩膜20的厚度在约500 μ m与700 μ m之间。图4示出巩膜20与周围的特农氏囊46或结膜45、脉络膜上腔36、脉络膜28和视网膜27,其中流体50在脉络膜上腔36中。

[0049] 如本文所用,与脉络膜上腔(suprachoroid或suprachoroidia)同义的术语“脉络膜上腔(suprachoroidal space)”或SCS描述了在设置在巩膜20与脉络膜28之间的眼睛10的区域中的空间(或体积)和/或潜在空间(或潜在体积)。该区域主要由来源于两个相邻组织中的每一个的长有色素的紧密装填层构成;然而,由于流体或其它材料堆积在脉络膜上腔和相邻组织中,空间可产生于该区域中。由于在眼睛中的一些疾病病况或由于一些外伤或手术干预,脉络膜上腔可通过流体堆积扩展。在一些实施例中,通过将药物制剂递送、注射和/或输注到脉络膜上腔中有意创建流体堆积以创建和/或进一步扩展脉络膜上腔36(即,通过将药物制剂设置于其中)。该体积可充当用于色素层巩膜(uveoscleral)流出的路径(即,眼睛将流体从眼睛的一个区域移动到通过的其它区域的天然突)并且在脉络膜从巩膜脱落的情况下可变为空间。

[0050] 图1中的虚线表示眼睛10的中纬线。在一些实施例中,本文所述的微针和/或方法中的任一种的插入部位在中纬线与角膜缘38之间(即,在眼睛10的前部分12中)。举例来说,在一些实施例中,插入部位在角膜缘38后约2毫米与10毫米(mm)之间。在其它实施例中,微针的插入部位在眼睛10的中纬线处。在又其它实施例中,插入部位在眼睛10的中纬线后。以这种方式,在输注事件期间(例如在注射期间)药物制剂可在插入的部位处被引入(例如借助微针)到脉络膜上腔36中并且可流动穿过脉络膜上腔36远离插入的部位。

[0051] 在一些实施例中,用于眼部注射的系统可包括药剂容器和插管(也被称作微针),该插管促进设置在药剂容器中的物质递送到目标组织,例如SCS。举例来说,图5示出根据实施例的系统100。系统100包括致动杆120、栓塞128(或弹性体构件)、药剂容器130和微针140。系统100可被配置成将药剂递送到目标位置的区域和/或层,例如患者的眼睛(例如到眼睛的SCS),如本文所述。

[0052] 致动杆120包括近端部分122和远端部分124。近端部分122被配置成接纳力F(例如通过使用者手动地施加的力)以促进药剂M的注射,如本文所述。在一些实施例中,系统100可包括以操作方式连接到致动杆120的注射辅助组件(在图5中未示出),其被配置成辅助力F的产生。在此类实施例中,注射辅助组件可产生力F的至少一部分以使致动杆120在药剂容器130内移动。在一些实施例中,注射辅助组件可包括储能构件,如螺旋弹簧、压缩弹簧、拉伸弹簧、弹簧垫圈、贝氏(Belleville)垫圈、减缩弹簧、任何其它类型的弹簧。在其它实施例中,注射辅助组件可包括压缩气体容器或含有推进剂的容器。注射辅助组件可为于2014年5月2日提交的题为“用于眼部注射的设备与方法”的美国专利申请案第14/268,687号中描述的那些中的任一种,该案公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0053] 致动杆120的远端部分124设置在药剂容器130内。远端部分124可耦接到和/或与栓塞128(也被称作活塞、挡止件或弹性体构件)接触,其与设置在由药剂容器130限定的内部体积内的物质M(例如药剂例如VEGF、VEGF抑制剂、其组合或本文所述的任何其它药剂)流体连通。致动杆120的远端部分124被配置成在由药剂容器130限定的内部体积内移位,例如,由于通过操作者的拇指(或注射辅助机构)产生的力F,如本文所述。以这种方式,致动杆120可使栓塞128在药剂容器130内移位以从微针140的远端部分142汲取或排出物质M,如本文所述。栓塞128的侧壁可被配置成接触药剂容器130的侧壁,使得栓塞128与药剂容器130的侧壁形成基本上不漏流体的密封,例如以防止物质M的泄漏。栓塞128可由刚性但软的惰性和/或生物相容性材料制成。实例材料包括橡胶、硅酮、塑料、聚合物、任何其它合适的材料或其组合。在一些实施例中,栓塞128可与致动杆120整体形成。

[0054] 微针140包括近端部分143、远端部分142和毂部分144,并且限定穿过其的管腔141。近端部分143可耦接到药剂容器130以放置管腔与药剂容器130流体连通。近端部分143可包括任何合适的耦接特征结构,例如鲁尔连接器、螺纹、扣合件、闩扣、锁扣、摩擦配合件或任何其它合适的耦接特征结构。

[0055] 微针140的远端部分142可限定锋利顶端和/或斜面,使得针140被配置成刺穿目标位置T,例如身体组织(例如眼部组织)。以这种方式,远端部分142可设置在目标位置T的第一区域R1和/或第二区域R2内,如本文所述。斜面,其在最小附带损害的情况下允许便于穿透到巩膜和/或脉络膜上腔中。在一些实施例中,本文所述的微针的管腔和斜面纵横比不同于标准27号和30号针。举例来说,包括于本文所述的实施例中的微针可为于2013年8月27日提交的题为“使用微针用于药物递送的设备和方法(Apparatus and Methods for Drug Delivery Using Microneedles)”的国际专利申请公开案第W02014/036009号中描述的那些中的任一种,该案公开内容以全文引用的方式并入本文中(此后称为“’009PCT申请案”)。

[0056] 微针140的毂部分144设置在针140的近端部分143与针140的远端部分142之间。毂部分144充当针的近端部分143与针的远端部分142之间的过渡区域。如图5中所示,毂部分144形状基本上可为拱形,并且包括接触面145。毂部分144的接触面145被配置成与眼睛接触。以这种方式,接触面145可控制远端部分142的穿透深度和/或可与眼睛的表面形成流体密封,如本文所述。

[0057] 微针140限定管腔141,其与设置在由药剂容器130限定的内部体积内的物质M流体连通。以这种方式,微针140被配置成在药剂容器130与目标位置T(例如目标位置T的第一区域R1和/或第二区域R2)之间建立流体连通。在一些实施例中,目标位置T可为眼睛,使得第一区域R1为眼睛的脉络膜上腔,并且第二区域R2为眼睛的巩膜。微针140的管腔141可具有任何合适的尺寸或直径。更具体地说,在近端部分143内的管腔的部分的特征在于第一直径,并且在远端部分142内的管腔的部分的特征在于小于第一直径的第二直径。类似地陈述,微针140具有在空间上变化的内径。以这种方式,较小直径部分(即,远端部分142)的长度可降到最低以降低与将药剂传送通过微针140相关的摩擦损失。降低摩擦损失将继而降低通过致动杆120施加以传送药剂M的力F和/或内部压力。在某些情形中,在药剂容器130内的药剂M的压力可通过哈根-泊肃叶(Hagen-Poiseuille)定律建模,如下指示:

[0058] (1)
$$P = (8 * \mu * L * Q) / (\pi * R^4)$$

[0059] 其中P为在药剂容器130内的药剂M的压力, μ 为药剂M的粘度,L为针140的长度,Q为

药剂M通过针140的流动速率,以及R为由针140限定的管腔的半径。因为将高粘度流体注射通过小孔针所需的压力(和/或力)与针的管腔半径的四次方的倒数成比例,所以实现期望流动速率必需的在药剂容器130内的药剂M的压力可不时相对高。通过降低微针140的小直径部分的长度,产生期望注射的力要求可降到最低。举例来说,如果第二直径为30号或更小,那么远端部分142的长度可为使得当小于约6N的力F施加在致动杆122(或弹性体构件)上时,药剂传送通过管腔141。在一些实施例中,长度为使得当小于约6N的力施加在致动杆上时,药剂以约0.1 μ L/sec与约10 μ L/sec之间的流动速率传送通过管腔。在一些实施例中,长度为使得药剂以至少约1.0 μ L/sec的流动速率传送通过管腔。

[0060] 在使用时,操作者(例如医生、技术员、护士、医师、眼科医师等)可操控系统100以将微针140插入例如眼部组织中。以这种方式,微针140的远端部分142可在目标组织内被推进以刺穿巩膜并放置毂部分144的接触面145与巩膜(例如在图1中眼睛10的巩膜20)的外表面接触。微针140的远顶端可相对于眼部组织向近端进一步移动以放置微针140的管腔141与脉络膜上腔(例如在图1中眼睛10的脉络膜上腔36,或在图5中区域R1)流体连通。在微针140的管腔141与脉络膜上腔流体连通的情况下,致动杆120可相对于药剂容器130从其第一位置移动到其第二位置。在致动杆120的远端部分124与药剂容器130的内表面形成基本上流体密封(即,基本上气密密封)的情况下,致动杆120到其第二位置的运动将药物制剂(含在药剂容器130的内体积内)排出通过微针140的管腔141。因此,医用注射器100可将药物制剂M递送到眼睛的SCS并且药物制剂可在脉络膜上腔内流动以被递送到例如眼睛的后区域。

[0061] 药剂容器130被配置成含有具有高粘度(即,药剂的粘度为至少100厘泊)的药剂M。药剂M可为适合于被所注射到体内的任何药剂,如本文所述的药剂或其它治疗制剂(包括生物制剂、细胞等)中的任一种。举例来说,在一些实施例中,药剂M可为用于治疗眼睛的高粘度物质(例如胶凝状物质、糊状物质、包括液体组分和固体组分两者的乳液等)。在一些实施例中,药剂M的粘度可为至少约1000厘泊。在一些实施例中,药剂M的粘度可为至少约10,000厘泊。在其它实施例中,药剂M的粘度可为至少100,000厘泊(cps)。在其它实施例中,药剂M的粘度可在约40,000cps与约60,000cps之间。如上文所述,使致动杆120在药剂容器130内移动所需的动能的量取决于(除了其它以外)药剂M的粘度、药剂M通过微针140的远端部分142的期望流动速率、微针140的长度和/或由针140限定的管腔141的尺寸。本发明的一个优点为其降低微针140的远部分142的长度的能力,其继而大大降低摩擦损失。在此情况下,系统100的操作者可通过有限量的力F给药剂M。

[0062] 图6为根据实施例的微针240的横截面图。微针240包括近端部分243、远端部分242和毂部分244,并且限定穿过其的管腔241。尽管示出为钝端,但微针240的远端部分242可限定锋利顶端和/或斜面使得针240可刺穿目标位置。微针240的毂部分244设置在针240的近端部分243与针240的远端部分242之间。毂部分244充当针的近端部分243与针的远端部分242之间的过渡区域。毂部分244可类似于如图6中所示的圆锥形状并且包括接触面245。毂部分的接触面245被配置成与眼睛接触。以这种方式,接触面245可控制远端部分242的穿透深度和/或可与眼睛的表面形成流体密封。

[0063] 240限定管腔241。微针240的管腔241可具有任何合适的尺寸或直径。更具体地说,在近端部分243内的管腔的部分的特征在于第一直径d1,并且在远端部分242内的管腔241的部分的特征在于小于第一直径的第二直径d2。类似地陈述,微针240具有在空间上变化的

内径。对于d1的典型直径范围在0.072英寸(15号针尺寸)与0.083英寸(14号针尺寸)之间。在一些实施例中,直径d1可为大于约0.072英寸(15号针尺寸)的任何尺寸。在其它实施例中,直径d1可为大于约0.03575英寸(20号针尺寸)的任何尺寸。在又其它实施例中,直径d1可为大于约0.01625英寸(27号针尺寸)的任何尺寸。直径d2的范围可在约0.00825英寸(33号针尺寸)与0.01225英寸(30号针尺寸)之间。在一些实施例中,直径d2可为小于约0.01225英寸(30号针尺寸)的任何尺寸。然而,在一些实施例中,直径d2可为小于约0.01625英寸(27号针尺寸)的任何尺寸。以这种方式,较小直径部分(即,远端部分242)的长度可降到最低以降低与将药剂传送通过微针240相关的摩擦损失。

[0064] 在近端部分243内的管腔的部分的特征在于长度L1,并且在远端部分242内的管腔241的部分的特征在于小于第一长度的第二长度L2。微针240的近端部分243的长度L1可为约0.300英寸。微针240的远端部分242的长度L2可为约0.650英寸。在其它实施例中,远端部分的长度可为任何合适的量以当过渡(或毂)部分245与目标组织接触时促进靶向注射到特定区域中。举例来说,在一些实施例中,微针240(或本文所述的针中的任一个)的远端部分242的长度L2可在约200微米与约1500微米之间。在其它实施例中,微针240(或本文所述的针中的任一个)的远端部分242的长度L2可在约900微米与约1100微米之间。通过降低微针240的较小直径部分的长度,产生期望注射的力要求可降到最低。

[0065] 除了摩擦损失的降低之外,较小直径部分的降低的长度还提高微针的机械完整性。具体地说,降低的长度L2可增大远端部分242的耐屈曲性。这继而可允许远端部分242的壁厚减小。

[0066] 本文所述的针140和针240可与毂和注射器结合使用。举例来说,本文所述的针中的任一种可与于2015年6月17日提交的题为“用于治疗眼部病症的方法及装置(Methods and Devices for Treating Posterior Ocular Disorders)”的国际专利申请第PCT/US2015/036299号示出和描述的装置中的任一种结合使用,其以全文引用的方式并入本文中。此外,图7为根据实施例的被配置成用于与本文所述的针一起使用的医用注射器300的透视图。医用注射器300包括手柄350、药剂容器330、致动器320(示于图8中)和针组件360。针组件360包括毂370和针340。针340可为微针。医用注射器可被配置成将药剂递送到目标位置的区域和/或层,例如患者的眼睛(例如到眼睛的SCS),如本文所述。

[0067] 图8为根据实施例的处于其中医用注射器未附接到针组件的配置的图7的医用注射器的分解图。手柄350包括第一部分352和第二部分354,它们可耦接在一起以限定用于容纳药物容器330和/或致动器320的至少一部分的内部区域。手柄350的第一部分352和第二部分354可使用任何合适的方式(例如螺钉、螺帽、螺栓、铆钉、粘合剂、扣合机构、卡槽、沟槽、凹口、锁扣、闩扣或任何其它合适的耦接机构)可拆卸地或固定地耦接在一起。手柄350包括抓持部分356。多个突出部(例如肋线)设置在抓持部分356上以允许使用者易于抓住手柄350,例如在使用者的食指和/或中指与拇指之间。在一些实施例中,多个脊线332设置在药剂容器330的外表面上。脊线332可提供用于使用者安全地保持手柄350的另外抓持表面。举例来说,使用者可用第一只手抓住抓持部分356并用第二只手抓住脊线332以限制手柄350的任何不必要的运动和用于在设置在药剂容器330中的药剂的注射期间更精细控制。

[0068] 手柄的第一部分352和/或第二部分354包括在其内部区域中的致动器接合部分358。致动器接合部分358被配置成安装和/或保持致动器320的手柄接合部分326,使得手柄

350沿医用注射器300的纵向轴线的直线平移推动致动器320以另外相对于药剂容器330沿纵向轴线平移。类似地陈述,使用者可接合手柄350,引起致动器320的致动。

[0069] 致动器320包括手柄接合部分326和可移动地在由药剂容器330限定的内部体积内的活塞部分327。致动器320的至少一部分可滑动地设置在由药剂容器330限定的内部体积中。因此,致动器320可在由药剂容器330限定的内部体积内移位用于将药剂抽到由药剂容器320限定的内部体积中和/或将药剂从由药剂容器320限定的内部体积排出。如上文所论述,致动器320的手柄接合部分326可固定地耦接到手柄350。因此,手柄350沿医用注射器300的纵向轴线的任何直线移位还推动致动器320以在药剂容器330的内部体积内滑动。

[0070] 致动器320的手柄接合部分326可为任何合适的尺寸、形状或构造。举例来说,如图8中所示,手柄接合部分326可限定开口,其被配置成接纳手柄的致动器接合部分358的至少一部分。以这种方式,手柄350和致动器320的一部分可固定地和可操作地彼此耦接,并且从而共同地被配置成将力转移到药剂容器330使得流体可从药剂容器330传送,如本文中进一步详细描述。

[0071] 致动器的活塞部分327可耦接到栓塞328和/或与栓塞328接触,该栓塞328与设置在由药剂容器330限定的内部体积内的物质(例如,药剂如例如VEGF、VEGF抑制剂、其组合或本文所述的任何药剂)流体连通。致动器的活塞部分327被配置成在由药剂容器330限定的内部体积内移位,例如由于通过使用者产生的力,如本文所述。以这种方式,致动器320可使栓塞328在药剂容器内移位以从针340的远顶端抽吸或排出物质M,如本文所述。栓塞328的侧壁可被配置成接触药剂容器330的侧壁,使得栓塞328与药剂容器330的侧壁形成基本上不漏流体的密封,例如以防止物质M的泄漏。栓塞328可由刚性但软的惰性和/或生物相容性材料制成。实例材料包括橡胶、硅酮、塑料、聚合物、任何其它合适的材料或其组合。在一些实施例中,栓塞328可与致动棒320整体形成。此外,栓塞328可具有尺寸、形状和/或可由使得当施加的力低于预定阈值时致动器320和/或栓塞在药剂容器330内的运动受到限制的材料构造。以这种方式,栓塞328和致动器320连同整个医用注射器300(例如药剂容器、被注射的物质等)被配置成使得当针的远端部分设置在目标组织(例如脉络膜上腔)的第一区域内时施加的力可足以注射药剂,但当针的远端部分设置在目标组织的第二区域内时施加的力可不足以注射药剂。

[0072] 药剂容器330限定内部体积,其被配置成容纳药剂(例如曲安奈德、VEGF、VEGF抑制剂或本文所述的任何其它药剂)。药剂容器330包括递送部分334。递送部分334包括用于将递送部分耦接到针组件360的螺纹336。尽管示出为螺纹336,但递送部分334可包括被配置成用于将递送部分与毂370耦接的任何合适的耦接特征结构,例如鲁尔连接器、扣合件、闩扣、锁扣、摩擦配合耦接特征结构或任何其它合适的耦接特征结构。药剂容器可与于2014年5月2日提交的题为“用于眼部注射的设备和方法(Apparatus and Methods for Ocular Injection)”的美国专利申请案第14/268,687号中描述的药剂容器中的任一种相同或类似,该案以全文引用的方式并入本文中。

[0073] 如图9-图10中所示,毂370包括接合部分371、耦接部分372和递送部分373。接合部分371的外侧壁和耦接部分372的内侧壁限定壁凹374,其被配置成接纳药剂容器330的递送部分334。耦接部分372的内侧壁包括被配置成接合药剂容器330的螺纹336的螺纹375,从而将毂370耦接到药剂容器330。耦接部分372的外侧壁包括一组脊线376。脊线376可促进使用

者抓住毂370,例如用于耦接或从药剂容器330解耦毂370。接合部分371限定第一流体通道377,其被配置成接合药剂容器330的流体通道并在药剂容器330与毂370之间建立流体连通。递送部分373限定第二流体通道378,其被配置成可拆卸地接纳针340,例如微针(例如本文所述的任何合适的微针)。针340被配置成设置在目标组织(例如眼部组织)内并限定管腔341使得针340被配置成在药剂容器330与使用者身体的部分(例如眼睛)之间建立流体连通。在一些实施例中,针340可固定地设置在第二流体通道378中。在一些实施例中,针340可与毂370整体形成,使得第二流体通道378和针341的管腔连续和/或无缝形成。

[0074] 微针340包括近端部分343、远端部分342和毂部分344,并且限定穿过其的管腔341。尽管示出为具有倾斜远端表面与锋利顶端,但针340的远端部分342可替代地可具有钝端。微针340的毂部分344设置在针340的近端部分343与针340的远端部分342之间。毂部分344充当针的近端部分343与针的远端部分342之间的过渡区域。毂部分344可类似于如图6中所示的圆锥形状。在一些实施例中,针340可具有足够的长度使得毂部分344包括被配置成与眼睛接触的接触面(未示出)。远端部分342延伸超出毂370的远端表面381的长度可为任何合适的长度,例如约900微米。以这种方式,接触面可控制远端部分的穿透深度和/或可与眼睛的表面形成流体密封。

[0075] 针340限定管腔341。针340的管腔341可具有任何合适的尺寸或直径。更具体地说,在近端部分343内的管腔的部分的特征在于第一直径,并且在远端部分342内的管腔341的部分的特征在于小于第一直径的第二直径。类似地陈述,针340具有在空间上变化的内径。对于第一直径的典型直径范围在约0.072英寸(15号针尺寸)与约0.083英寸(14号针尺寸)之间。在一些实施例中,第一直径可为大于约0.072英寸(15号针尺寸)的任何尺寸。在其它实施例中,第一直径可为大于约0.03575英寸(20号针尺寸)的任何尺寸。在又其它实施例中,第一直径可为大于约0.01625英寸(27号针尺寸)的任何尺寸。第二直径的范围可在约0.00825英寸(33号针尺寸)与0.01225英寸(30号针尺寸)之间。在一些实施例中,第二直径可为小于约0.01225英寸(30号针尺寸)的任何尺寸。然而,在一些实施例中,第二直径可为小于约0.01625英寸(27号针尺寸)的任何尺寸。以这种方式,较小直径部分(即,远端部分)的长度可降到最低以降低与将药剂传送通过微针340相关的摩擦损失。

[0076] 在近端部分343内的管腔的部分的特征在于第一长度,并且在远端部分342内的管腔341的部分的特征在于小于第一长度的第二长度。针340的近端部分343的第一长度可为约0.300英寸。针340的远端部分342的第二长度可为约0.650英寸。在其它实施例中,远端部分的长度可为任何合适的量以当针的过渡(或毂)部分或毂的远端表面与目标组织接触时促进靶向注射到特定区域中。举例来说,在一些实施例中,微针340(或本文所述的针中的任一个)的远端部分342的长度可在约200微米与约1500微米之间。在其它实施例中,微针340(或本文所述的针中的任一个)的远端部分342的长度可在约900微米与约1100微米之间。通过降低针340的小直径部分的长度,产生期望注射的力要求可降到最低。

[0077] 另外,通过降低较小直径部分的长度来降低摩擦损失,降低的长度还改提高针的机械完整性。具体地说,降低的第二长度可增大远端部分342的耐屈曲性。这继而可允许远端部分342的壁厚减小。

[0078] 如图10中所示,毂370被配置成物理地和流体地耦接到针340使得流体流动路径限定在其间。举例来说,当针340物理地和流体地耦接在第二流体通道378内时,放置针340的

管腔341与毂370的第一流体通道377和第二流体通道378流体连通。针340的远端部分342从毂370的远端表面381向远端延伸。毂370可为任何合适的形状、尺寸和/或构造。举例来说,在一些实施例中,毂370可限定内体积,其可容纳、储存或以其它方式含有治疗剂。在其它实施例中,毂370可被配置成接纳滤筒(未示出),其含有药物制剂(例如预防剂、治疗剂和/或诊断剂)。毂370的远端表面381可基本上为凸面的或曲面的以允许远端表面贴合目标组织(例如眼部组织)。此外,远端表面381可限定密封表面,其被配置成当毂370的远端表面381推按抵靠眼部组织(例如结膜或巩膜)时与目标组织例如眼部组织(例如结膜或巩膜)形成基本上不漏流体的密封,如本文所述。毂的远端表面可包括密封部分,其被配置成与目标表面限定基本上不漏流体的密封。密封部分可包围针的中心线。虽然示出为包括毂370,但设备可包括任何合适的刚性毂。毂370可由相对刚性材料如金属或硬塑料形成。毂370可与于2014年5月2日提交的题为“用于眼部注射的设备与方法”的美国专利申请案第14/268,687号中描述的毂中的任一种相同或类似,该案以全文引用的方式并入本文中。

[0079] 毂370可形成为整体结构,如图10中所示。可替代地,在一些实施例中,毂可由单独部分形成,该单独部分耦接在一起以形成毂370。举例来说,图11A-图11C示出根据实施例的针组件460。图11A为针组件460的分解图。针组件460包括毂470和针440。毂470具有第一部分479和第二部分480。第一部分479和第二部分480可单独地形成并耦接在一起。第一部分479和第二部分480可通过焊接、粘合剂的施加或任何其它合适的方式耦接在一起。如图11A中所示,第二部分480在耦接到第一部分479之前可牢固地附接到针440。针440可为可变直径插管,如参考上文针140、针240和针340所描述。

[0080] 图11B为处于其中第一部分479已耦接到第二部分480的经组装配置的针组件460的侧视图。毂470具有被配置成接触目标组织的目标表面的远端表面481。目标组织可为例如眼睛,并且目标表面可为例如眼睛的结膜或眼睛的巩膜。毂的远端表面可包括密封部分,其被配置成与目标表面限定基本上不漏流体的密封。密封部分可包围针440的中心线。

[0081] 图11C为图11B中沿线C-C截取的针组件460的横截面图。毂470的第一部分479可包括螺纹475以将针组件460耦接到药剂容器。尽管示出为螺纹475,但毂470可包括被配置成用于将毂470与药剂容器耦接的任何合适的耦接特征结构,例如鲁尔连接器、扣合件、闩扣、锁扣、摩擦配合耦接特征结构或任何其它合适的耦接特征结构。

[0082] 针440可包括如本文所述的任何合适的针,例如微针(例如27号、30号或甚至更小针)。针440可具有多个不同直径。此外,针440可具有任何合适的长度,例如约900 μm 或约1100 μm 或其间任何长度的固定长度。此外,远端部分442和近端部分443的长度可为任何合适的长度。举例来说,如果远端部分442的内径为30号或更小,那么远端部分442的长度可为使得当小于约6N的力施加在致动杆上时药剂传送通过管腔441。此外,针440的远端部分442的长度可小于针440的总长度。类似地,远端部分442延伸超出毂470的远端表面481的长度可为任何合适的长度,例如约900微米。针440的远顶端可限定锋利和/或倾斜顶端,使得针440被配置成刺穿目标位置,例如身体组织(例如眼部组织)。以这种方式,远顶端可设置在目标位置的第一区域和/或第二区域内,如本文所述。针440限定管腔441,其被配置成与设置在由药剂容器限定的内部体积和/或由毂470限定的内部体积482内的物质流体连通。以这种方式,针440被配置成在药剂容器与目标位置(例如目标位置的第一区域)之间建立流体连通,如本文所述。在一些实施例中,目标位置的第一区域可具有第一密度并且第二区域

可具有高于第一密度的第二密度。在一些实施例中,目标位置的第一区域在针的远顶端上产生第一背压,并且第二区域在针的远顶端上产生高于第一背压的第二背压。换句话说,目标位置的第一区域产生抗拒和/或对抗从针的远顶端流动的第一压力,并且第二区域产生抗拒和/或对抗从针的远顶端流动的高于第一压力的第二压力。在一些实施例中,目标位置可为眼睛使得第一区域为眼睛的脉络膜上腔,并且第二区域为眼睛的巩膜。

[0083] 尽管示出为固定针,但在一些实施例中,如示于图12-图17中的实施例,针组件可相对于药剂容器移动以具有可变针长度。在一些实施例中,用于将药剂注射到目标组织中的设备可包括医用注射器和毂与设置在其间的可压缩构件。可压缩构件被配置成响应于力压缩和/或变形以允许针长度的调节。类似地陈述,可压缩构件可变形以允许调节从毂向远端延伸的针的长度。这种布置可允许,例如针穿透到目标组织(例如眼部组织)中的距离(即,针的插入深度)的调节。现在参考图12-图15,设备500包括医用注射器510、毂570和可压缩构件578。医用注射器510包括致动器杆520、药剂容器530和针540。虽然示出为包括医用注射器510,但设备500可包括任何其它合适的医用注射器。在设备500中使用的医用注射器的实例描述在于2014年5月2日提交的题为“用于眼部注射的设备与方法”的美国专利申请案第14/268,687号中,现美国专利公开案第2015/0038905号(在本文中也称作为“’687申请案”)中,该案公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0084] 540可为任何合适的穿刺构件,其被配置成穿刺在本文中示出且描述的类型的目标组织。举例来说,针540可为被配置成穿刺眼部组织的微针。在一些实施例中,针540可为30号微针、32号微针或34号微针(或在约30号到约34号范围内的任何尺寸)。在一些实施例中,此类微针可基本上与在上文以引用方式并入的’009PCT申请案中描述的穿刺构件和微针类似或相同。在一些实施例中,针540的形状和/或尺寸可至少部分地与目标组织的至少一部分对应。举例来说,在一些实施例中,针540的长度可与眼部组织的一部分的厚度对应,使得当针540插入眼部组织中时,针540的至少一部分设置在眼睛的巩膜或脉络膜上腔内,如本文中进一步详细描述。此外,如本文所述,针的曝露长度可调节。针540限定管腔541,其延伸穿过针540的近端543和远端542。针540的远端542可包括被配置成穿刺目标组织的斜面或尖锐顶端。针540的近端543的至少一部分可设置在由毂570限定的第一通路576和由可压缩构件578限定的第二通路579中,如本文所述。

[0085] 医用注射器510的药剂容器530具有近端部分532和远端部分534。药剂容器530限定内体积536,其可储存、容纳和/或以其它方式含有物质(例如药剂、预防剂、治疗剂和/或诊断剂)。举例来说,在一些实施例中,含有药物制剂或药剂(例如VEGF、VEGF抑制剂、曲安奈德、本文所述的任何其它药剂或其组合)的滤筒等可设置在药剂容器530的内体积536内。在其它实施例中,药物制剂可直接设置在内体积536内(例如而不需滤筒或其它中间储集器)。在一些实施例中,内体积536可含有体积为约0.5mL或更小的药物制剂。在其它实施例中,内体积536可含有体积为约0.1mL的药物制剂。在又其它实施例中,内体积536可含有体积大于约0.5mL的药物制剂。在一些实施例中,药剂容器530可基本上类似于在’687申请案中描述的任何药剂容器。

[0086] 药剂容器530的近端部分532基本上为开放式以接纳致动杆520。更具体来说,致动杆520的远端部分524设置在内体积536内并且可在第一位置(例如近位置)与第二位置(例如远位置)之间移动。换一种方式说,致动杆520的远端部分524可在内体积536内移动注射

距离。密封构件如例如栓塞或弹性体构件可耦接到致动杆520的远端部分524和/或通过致动杆520的远端部分524移动。密封构件可被配置成与限定内体积536的药剂容器530的一个或多个表面形成摩擦配合。以这种方式,密封构件和药剂容器530可形成基本上不漏流体的密封,其基本上隔离远离密封构件的内体积536的一部分与接近密封构件的内体积536的一部分。换一种方式说,药剂容器530和致动杆520形成针筒的至少一部分。

[0087] 药剂容器530的远端部分耦接到可压缩构件578和毂570,使得可压缩构件578设置在毂570与药剂容器530的远端部分534之间。如下文更详细地描述,可压缩构件578和毂570可以任何合适方式耦接到药剂容器530。举例来说,在一些实施例中,可压缩构件578和/或毂570可为包括鲁尔接头的单个组件,其被配置成耦接到药剂容器530的对应的锥形部分(其可例如预填充的针筒)。在其它实施例中,可压缩构件578和毂570可单独地构造和/或通过粘合剂、螺纹接头或任何其它合适的机构单独地耦接到药剂容器。

[0088] 毂570限定被配置成接纳穿过其的针540的第一通路576,使得针的远端542基本上延伸第一通路576的长度,并且可延伸通过毂570的远端表面575。毂570的远端表面575可基本上为凸面的或曲面的以允许远端表面贴合目标组织(例如眼部组织)。此外,远端表面575可限定密封表面,其被配置成当毂570的远端表面575推按抵靠眼部组织(例如结膜)时与目标组织例如眼部组织(例如结膜)形成基本上不漏流体的密封,如本文所述。密封表面575可包围针540的中心线。虽然示出为包括毂570,但设备500可包括任何合适的刚性毂。可与设备500一起使用的毂的实例描述在'687申请案中。毂570可由相对刚性材料如金属或硬塑料形成。

[0089] 可压缩构件578设置在药剂容器530与毂570之间,并且被配置成压缩。类似地陈述,可压缩构件578经制定和/或构造以响应于施加在医用注射器510上的力和通过毂570施加的相反力经历厚度的降低,如本文所述。可压缩构件578限定被配置成接纳针540的近端543的至少一部分的第二通路579。可压缩构件578的第二通路579与毂570的第一通路576连通和/或与毂570的第一通路576对齐,使得针540被设置通过第一通路576和第二通路579。可压缩构件578可由基本上可压缩材料形成,如例如橡胶、硅酮、水凝胶、溶胶-凝胶、泡沫、海绵、气凝胶、非线性的弹性材料、任何其它可压缩材料或其组合。在一些实施例中,可压缩构件578可包括弹簧如例如螺旋弹簧、压缩弹簧、拉伸弹簧、弹簧垫圈、贝氏垫圈、减缩弹簧、任何其它类型的弹簧,或任何其它合适的偏置构件。当可压缩构件578具有第一厚度时,针的远端部分542从毂570的远端表面575向远端延伸第一长度,并且当可压缩构件578具有第二厚度时针的远端部分542从毂570的远端表面575向远端延伸第二长度。第二长度可为约900微米和约1100微米。

[0090] 在一些实施例中,可压缩构件578响应于施加在医用注射器510上的预定力(例如在约0.5N到约6N的范围内,并且更具体地说在约0.5N到约2N的范围内)可经历的厚度的最大降低可被配置成对应于针540的远端542到目标组织(例如眼部组织)中的最大插入深度。举例来说,在一些实施例中,可压缩构件578可被配置成响应于施加在致动杆520的近端部分522上的在约0.5N到约6N的范围内的力,经历约900 μ m到约1,200 μ m的厚度的最大降低。在其它实施例中,可压缩构件578可被配置成响应于施加在致动杆520的近端部分522上的在约0.5N到约2N的范围内的力,经历约900 μ m到约1,200 μ m的厚度的最大降低。在其它实施例中,可压缩构件578可被配置成响应于在小于约6N的范围内的力,经历约300 μ m的厚度的最

大降低。这种厚度的变形和/或降低允许毂570相对于药剂容器530向近端移动约900 μ m到约1,200 μ m的距离,因此从毂570的远端表面575暴露针540的远端542相同或类似距离。以这种方式,可控制针540的远端542可插入目标组织(例如眼部组织)中的最大深度或另外针540的插入深度。在一些实施例中,可压缩构件578的厚度与针540的插入深度的比率可被配置成使得当将例如在约0.5N到约6N的范围(或更具体地说,约0.5N到约2N的范围)内的预定力施加在医用注射器510上时,针540的远端542可插入在目标组织中(例如在眼部组织的脉络膜上腔内或附近)的期望深度,如本文所述。

[0091] 可压缩构件578可具有任何形状或尺寸。举例来说,可压缩构件578可包括圆形片、矩形片、正方形片、环、设置在毂570与药剂容器530之间的多条可压缩材料,或任何其它合适的形状或尺寸。可压缩构件578可通过任何合适的机构耦接到药剂容器530的远端表面。在一些实施例中,可压缩构件578可使用例如粘合剂、热焊接、熔融粘结、螺钉、螺帽、螺栓、铆钉、任何其它合适的耦合机构或其组合耦接到药剂容器530和毂570。在其它实施例中,配接器(例如鲁尔配接器、环管等)或任何其它件可设置在毂570与药剂容器530之间,并且可用于将可压缩构件578耦接到药剂容器530。

[0092] 如本文所述,设备500可用于控制针540的远端542到目标组织例如眼部组织中的插入深度。以这种方式,设备500可用于使针540的远端542在目标组织中移动(或引导针540的远端542的运动)至期望深度以实现药剂递送到目标组织的目标位置(例如眼部组织的脉络膜上腔)。举例来说,在一些实施例中,设备500可被配置成将药剂递送到眼睛的脉络膜上腔。图13示出处于第一配置的包括毂570和可压缩构件578的设备500的一部分。在第一配置中,毂570的远端表面575可设置在眼睛的结膜C上并且与眼睛的结膜C接触。如本文所述,毂570由刚性材料形成使得远端表面575被配置成与眼睛的结膜C形成基本上不漏流体的密封。此外,在第一配置中,可压缩构件578未经压缩并且具有第一厚度 t_1 。第一厚度 t_1 为使得在第一配置中,针540的远端542设置在毂570内(即,针540的远端542不突出超出毂570的远端表面575)。以这种方式,举例来说,毂570和可压缩构件578可充当安全机构以在使用之前和之后防止由针540的远端542的偶然穿刺或以其它方式粘着。

[0093] 在第二配置中,如图14中所示,沿由箭头F示出的方向的力可施加在设备500上,例如在致动杆520的近端部分522上。可替代地,力F可直接施加到药剂容器530。如所示出,力F可推动毂570的远端表面575以按压抵靠结膜C。由于毂570为硬度基本上大于结膜C的硬度的基本上刚性构件(例如硬度基本上类似于不锈钢的硬度),所以力F的施加使结膜C变形,而不造成毂570的相当大的变形。力F的量值可不足以按下毂570的远端表面575任何进一步到结膜C中。举例来说,众所周知医师一般偏好将施加到眼睛的手动力限制在约0.5N到约6N的范围内(或更具体地说,在约0.5N到约2N的范围内)。因此,毂570和可压缩构件578可被配置成变形和/或对在此范围内的力作出反应以促进针540的期望穿透。具体地说,力F可足以压缩可压缩材料578使得可压缩材料578经历第一厚度 t_1 到第二厚度 t_2 的厚度的降低。这允许药剂容器530和/或针540相对于毂570向近端移动。这种近端运动推动针540的远端542也相对于眼睛向近端移动,使得针540的远端542刺穿结膜C并且设置在眼睛的巩膜S中。

[0094] 在示于图15中的第三配置中,可维持力F使得可压缩构件的厚度降低到第三厚度 t_3 。这种可压缩构件578的厚度的进一步降低允许针540的远端542进一步突出到眼睛中直到远端542设置在眼睛的脉络膜上腔SCS(例如目标层)中但不进一步刺穿到眼睛(例如视网

膜R、玻璃体或其它层)中。当装置500处于第三配置时,药剂可人工地或使用注射辅助组件而被注射而到脉络膜上腔SCS中,注射辅助组件的实例描述于'687申请案中。在一些实施例中,可压缩构件578的厚度和/或压缩性(或另外硬度系数)可被配置成使得可压缩材料578的厚度不可易于降低到小于 t_3 的厚度。以这种方式,可压缩构件578可控制和/或限制针542的远端542的插入深度,例如在约900 μm 到约1,200 μm 的范围内。该距离可足以允许针540的远端542插入眼睛的脉络膜上腔SCS,但可防止针540的远端542的任何行进超出脉络膜上腔SCS到视网膜R中。因此,可压缩构件578也可充当停止机构以控制针540的远顶端542的插入深度在期望范围内。

[0095] 举例来说,在一些实施例中,可压缩构件578可由使得变形的速率为非线性的材料(或材料的组合)构造。具体地说,当力F超过某一阈值(例如6N)时,变形的速率可减小,从而限制任何进一步变形。在一些实施例中,举例来说,可压缩构件578可为由不同材料的层构造的复合构件。

[0096] 尽管上文描述毂570为基本上刚性的(和不可变形的),但在一些实施例中,毂570可具有在结膜C和巩膜S的硬度中间的硬度。在此类实施例中,力F的施加可推动毂570以使结膜C变形直到毂570的远端表面575接近巩膜S。由于毂570的硬度小于巩膜S的硬度,所以力F的进一步施加将推动毂570的远端表面575变形而无巩膜S的任何相当大变形。以这种方式,毂570可防止过量力的施加,免于造成对眼睛的内部层的损害或造成另外眼睛的内部层的变形和/或刺穿。

[0097] 尽管上文描述可压缩构件578为任选地被配置成限制其变形,但在一些实施例中,设备可包括停止机构以停止或以其它方式限制可压缩构件的压缩从而限定针的远端到目标组织中的最大插入深度。现在参考图16和图17,设备600包括医用注射器610、针640、毂670、可压缩构件678和停止机构680。医用注射器610包括药剂容器630和致动器(未示出)。医用注射器610可基本上类似于医用注射器510并且因此在本文中未进一步详细描述。

[0098] 毂670和可压缩构件678可基本上类似于分别相对于设备500描述的毂570和可压缩构件578。停止机构680包括托架681和一组挡止件682。药剂容器630的远端部分耦接到托架681使得托架681设置在药剂容器630与可压缩构件678之间。托架681可形成基本上刚性材料如例如金属或塑料。在一些实施例中,托架681可固定地耦接到药剂容器630的远端部分和/或可压缩构件,例如借助粘合剂、热焊接、熔融粘结、螺钉、螺帽、螺栓、铆钉等。在一些实施例中,托架681可与药剂容器630整体形成。托架681限定孔683,针640的近端643的至少一部分设置在其内。

[0099] 挡止件682可包括杆或另外突出部。挡止件682中的每一个的远端部分固定地耦接到毂670。举例来说,挡止件682的远端部分可设置在由毂670限定的腔内,使用粘合剂、热焊接、熔融粘结或任何其它合适的耦合机构旋拧、扣合、压合装配、摩擦装配、固定地耦接到毂670。在一些实施例中,挡止件682可与毂670整体形成。挡止件682可由基本上刚性材料如例如金属或塑料形成。挡止件682中的每一个的至少一部分设置在限定在可压缩构件678内的通孔内,使得挡止件682延伸穿过构件678。因此,借助由可压缩构件678限定的通孔,挡止件682自由滑动、移动或以其它方式移位。挡止件682中的每一个的近端部分设置在来自托架681限定的一组通道684的对应的通道内,使得挡止件682的近端部分在通道684内自由滑动。在一些实施例中,突出部685可设置在挡止件682的近端部分上。举例来说,突出部685可

被配置成与限定在对应的通道684中的一组沟槽或卡槽相互作用以允许突出部685在通道684内以固定或另外预定增量移位。以这种方式,突出部685可允许可压缩构件678经历厚度的降低,并且允许毂670以固定增量相对于药剂容器630向近端移动。此外,通道684可具有预定长度以允许挡止件682的近端部分的移位直到挡止件682的远端部分接触通道685的背壁686。以这种方式,通道684和/或托架681可限制挡止件682的远端部分相对于药剂容器630向近端的移位,并且从而限定针640的远端642可从毂670的远端表面675出现的最大长度。换一种方式说,由托架681限定的通道684的长度可被配置成限定针640的远端642在目标组织(例如眼部组织)中的最大插入深度。

[0100] 进一步扩充,图16示出处于第一配置的设备600。在第一配置中,毂670的远端表面675可设置抵靠眼部组织的结膜C。此外,可压缩构件678未经压缩并且限定第一厚度 t_4 。针640的远端642设置在由毂670限定的第一通路676内,使得针640的远端设置在第一通路676内并且不突出超出毂670的远端表面675。针640的近端643的至少一部分设置在由托架681限定的孔683内并且穿过由可压缩构件678限定的第二通路679。针640限定穿过其的管腔641,其被配置成将物质,例如设置在药剂室630内的药剂递送到在眼部组织中的目标位置,例如脉络膜上腔SCS。挡止件682中的每一个的近端部分设置在由托架681限定的对应的通道684内,使得挡止件682的近端部分远离通道684的背壁686。

[0101] 使用者可沿通过箭头F示出的方向将力施加在医用注射器610上以将设备推动到第二配置中,如图17中所示。毂670的远端表面675可按压抵靠结膜并且与结膜C形成基本上不漏流体的密封,如本文所述。然而,毂670的任何进一步移动被结膜C和/或下层眼部组织阻止。维持或增大力F的量值可推动医用注射器610和由此药剂容器630和/或针640相对于毂670向近端移动。这推动针640的远端642以刺穿通过结膜C并且到眼睛的巩膜S中。这还推动挡止件682在通道684内相对于毂670向近端移动。力F将可压缩构件678压缩在刚性托架681与刚性毂670之间。如图17中所示,可维持力F直到背壁686接触挡止件682的近端并且可压缩构件被压缩到第二厚度 t_5 。可压缩构件678的厚度的任何进一步降低被背壁686与挡止件682的近端的接触阻止。以这种方式,停止机构680可限定可压缩构件678可经历的厚度的最大降低,以及从而针640的远端642可突出到眼睛中的最大距离,即,针640的远端642的最大插入深度。举例来说,停止机构680可被配置成限制针640的远端642到脉络膜上腔SCS的最大插入深度(例如约900 μm 到约1,200 μm)并且防止针640的远端642插入眼睛的视网膜R中。

[0102] 本文所述的实施例可由一种或多种生物相容性材料形成或构造。合适的生物相容性材料的实例包括金属、玻璃、陶瓷或聚合物。合适的金属的实例包括医药级不锈钢、金、钛、镍、铁、铂、锡、铬、铜及其合金。聚合物可为可生物降解或不可生物降解的。合适的可生物降解聚合物的实例包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚酸酐、聚原酸酯、聚醚酯、聚己内酯、聚酯酰胺、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚氨酯和共聚物及其共混物。不可生物降解聚合物的实例包括尼龙、聚酯、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、乙烯-乙烷基乙酸酯和其它酰基取代的纤维素乙酸酯的聚合物、不可降解聚氨酯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯、聚(乙烷基咪唑)、聚烯炔氯磺酸酯、聚氧化乙烯、其共混物和共聚物。

[0103] 本文所述的微针可通过多种方法制造。举例来说,在一些实施例中,使用激光或类似光学能量来源制造中空微针。在一个实例中,可使用激光切割微插管以呈现期望微针长

度。激光也可用于成形单个或多个顶端开口。可在单个微插管上进行单次或多次切割以成形期望微针结构。在一个实例中,微插管可由金属如不锈钢制成并且使用波长在光谱的红外区(0.7 μm –300 μm)中的激光切割。可使用本领域的技术人员熟悉的金属电解抛光技术进行进一步精制。在另一个实施例中,微针长度和任选的斜面通过物理研磨工艺形成,例如可包括抵靠移动的磨蚀表面研磨金属插管。制造工艺可进一步包括精确研磨、微珠射流喷洗和超声波清洁以形成微针的期望精确顶端的形状。

[0104] 在一些实施例中,在本文中示出且描述的可变直径针(例如针240)可通过深拉延工艺制造。该工艺可用于产生具有可变直径的整体针,如本文所述。此外,深拉延工艺可产生具有薄壁厚的针。

[0105] 可通过本文所述的方法和装置治疗广泛范围的眼部疾病和病症。眼部疾病的非限制性实例包括葡萄膜炎、青光眼、糖尿病黄斑水肿或视网膜病、黄斑变性、成视网膜细胞瘤和遗传疾病。本文所描述的方法特别适用于需要给药到眼睛的后区域(例如在眼睛的后段中的视网膜脉络膜组织、黄斑和视神经)的药物的局部递送。在一个实施例中,本文所述的递送方法和装置可用于基于基因的疗法应用。举例来说,方法可将流体药物制剂给药到脉络膜上腔中以将选定DNA、RNA或寡核苷酸递送到靶向眼部组织。

[0106] 微针可用于靶向递送到在眼睛内或在邻近组织中的具体组织或区域。在各种实施例中,方法被设计用于药物具体递送到巩膜、脉络膜、布鲁赫(Bruch's)膜、视网膜色素上皮、视网膜下腔、视网膜、黄斑、视盘、视神经、睫状体、小梁网、房水、玻璃状液和其它眼部组织或需要治疗的邻近组织。

[0107] 可调配广泛范围的药物用于使用本文所述的本系统和装置递送到眼部组织。此外,本文所述的递送装置和/或方法中的任一者可涉及、包括和/或含有本文所述的药物中的任一种。举例来说,在一些实施例中,药剂容器130、药剂容器330、药剂容器530、药剂容器630或任何其它药剂容器可含有本文所述的药物和/或制剂中的任一种。如本文所用,术语“药物”(或“药剂”)是指任何预防剂、治疗剂或诊断剂(例如对比剂)。药物可选自合适的蛋白质、肽和其片段,它们可为天然存在的、合成的或以重组方式产生的。用于递送到眼部组织的药物的类型的代表性实例包括抗体、抗病毒剂、化学治疗剂(例如拓扑异构酶抑制剂)、镇痛剂、麻醉剂、适体、抗组胺剂、消炎剂和抗肿瘤剂。在一个实施例中,药物为曲安西龙或曲安奈德。

[0108] 在一个实施例中,借助本文提供的方法和装置递送的“治疗制剂”药剂或药物为水溶液或悬浮液,并且包含有效量的药物或治疗剂,例如细胞悬浮液。在一些实施例中,治疗制剂为流体药物制剂。“药物制剂”为药物的制剂,其通常包括本领域中已知的一种或多种药学上可接受的赋形剂材料。术语“赋形剂”是指制剂的任何无功成分,其旨在促进药物的处理、稳定性、分散性、润湿性、释放动力学和/或注射。在一个实施例中,赋形剂可包括水或盐水或由水或盐水组成。

[0109] 用于葡萄膜炎(例如非感染性葡萄膜炎)、与葡萄膜炎(例如非感染性葡萄膜炎)相关的黄斑水肿、与RVO或湿性AMD相关的黄斑水肿的治疗剂的递送到人类受试者的眼睛的脉络膜上腔的治疗制剂,可呈包括在合适的溶剂或液体悬浮液中的药物或疗法的液体药物、液体溶液的形式。液体悬浮液可包括分散于用于输注的合适的液体媒剂中的微米颗粒或纳米颗粒。在各种实施例中,药物包括于液体媒剂中、微米颗粒或纳米颗粒中或在媒剂和颗粒

两者中。药物制剂为充分地流动性的以流入脉络膜上腔中和在脉络膜上腔内流动,以及流入周围的后眼部组织。在一个实施例中,流体药物制剂的粘度在37℃下为约1cP。

[0110] 在一个实施例中,药物制剂(例如流体药物制剂)包括微米颗粒或纳米颗粒,其中任一者包括至少一种药物。期望地,微米颗粒或纳米颗粒提供药物到脉络膜上腔和周围的后眼部组织中的控制释放。如本文所用,术语“微米颗粒”涵盖数均直径为约1 μ m到约100 μ m,例如约1 μ m到约25 μ m,或约1 μ m到约7 μ m的微球体、微胶囊、微粒和珠粒。“纳米颗粒”为平均直径为约1nm到约1000nm的颗粒。在一个实施例中,微米颗粒的D₅₀为约3 μ m或更小。在另一实施例中,D₅₀为约2 μ m。在另一个实施例中,在药物制剂中的颗粒的D₅₀为约2 μ m或更小。在另一个实施例中,在药物制剂中的颗粒的D₅₀为约1000nm或更小。在一个实施例中,药物制剂包含D₉₉为约10 μ m或更小的微米颗粒。在一个实施例中,微米颗粒的D₅₀为约3 μ m或更小。在另一实施例中,D₅₀为约2 μ m。在另一个实施例中,在药物制剂中的颗粒的D₅₀为约2 μ m或更小。在另一个实施例中,在药物制剂中的颗粒的D₅₀为约1000nm或更小。在一个实施例中,药物制剂包含D₉₉为约10 μ m或更小的微米颗粒。在一个实施例中,微米颗粒的D₅₀为约3 μ m或更小。在另一实施例中,D₅₀为约2 μ m。在另一个实施例中,在药物制剂中的颗粒的D₅₀为约2 μ m或更小。在另一个实施例中,在药物制剂中的颗粒的D₅₀为约1000nm或更小。在一个实施例中,药物制剂包含D₉₉为约1000nm到约10 μ m的微米颗粒。在一个实施例中,微米颗粒的D₅₀为约1 μ m到约5 μ m或更小。在另一个实施例中,药物制剂包含D₉₉为约10 μ m的颗粒。在另一个实施例中,在制剂中的颗粒的D₉₉小于约10 μ m,或小于约9 μ m,或小于约7 μ m或小于约3 μ m。在另一实施例中,微米颗粒或纳米颗粒包含消炎药物。在另一实施例中,消炎药物为曲安西龙。

[0111] 微米颗粒和纳米颗粒的形状可是球形或可不是球形。“微胶囊”和“纳米胶囊”被定义为具有包围另一种材料的核的外部壳体的微米颗粒和纳米颗粒。核可为液体、胶凝、固体、气体或其组合。在一种情况下,微胶囊或纳米胶囊可为具有包围气体的核的外部壳体的“微泡”或“纳米泡”,其中药物设置在外壳体的表面上、在外壳体自身中,或在核中。(微泡和纳米泡可对如本领域中已知的声振动作出反应用于诊断或使微泡爆裂以在选定眼部组织部位处释放其有效负载/将其有效负载释放到选定眼部组织部位中。)“微球体”和“纳米球体”可为固体球体,可为多孔的并且包括通过在基质材料或壳体中的孔或空隙形成的海绵状或蜂巢结构,或可包括在基质材料或壳体中的多个离散空隙。微米颗粒或纳米颗粒可进一步包括基质材料。壳体或基质材料可为聚合物、氨基酸、糖(saccharide)或微囊封装领域中已知的其它材料。

[0112] 含药物的微米颗粒或纳米颗粒可悬浮于水性或非水性液体媒剂中。液体媒剂可为药学上可接受的水溶液,并且任选地可进一步包括表面活性剂。药物自身的微米颗粒或纳米颗粒可包括赋形剂材料,如聚合物、多糖、表面活性剂等,其在本领域中已知用于控制药物从颗粒释放的动力学。

[0113] 在一个实施例中,药物制剂进一步包括有效降解巩膜中的胶原蛋白或GAG纤维的试剂,其可增强药物到眼部组织中的穿透/释放。这种试剂可为例如酶,如玻尿酸酶、胶原蛋白酶或其组合。在这种方法的变型中,在药物的输注之前或在药物的输注之后,酶以与药物的输注分开的步骤给药到眼部组织。酶和药物在相同部位处给药。

[0114] 在另一个实施例中,药物制剂为在给药时经受相位变换的一种药物制剂。举例来说,液体药物制剂可通过中空微针注射到脉络膜上腔中,其中其然后胶凝并且药物从凝胶

中扩散出用于受控制的释放。

[0115] 在一个实施例中,治疗物质调配有一种或多种聚合物赋形剂以限制治疗物质迁移和/或以增大制剂的粘度。聚合物赋形剂可经选择和调配以原位充当粘性胶凝状材料并从而散布到脉络膜上腔的区域中且均匀地分配和保持药物。在一个实施例中,聚合物赋形剂经选择和调配以提供适当的粘度、流动特性和溶解特性。举例来说,在一个实施例中使用羧甲基纤维素以在脉络膜上腔中形成胶凝状材料。在一个实施例中,聚合物的粘度通过对聚合物的适当化学改性增强以增大缔合特性,如疏水性部分的添加,较高分子量聚合物的选择或通过用适当的表面活性剂调配。

[0116] 在一个实施例中,治疗制剂的溶解特性通过在适当的触变特性范围内的聚合物赋形剂的水溶性、分子量和浓度的调整来调节,以允许递送通过小号针和在脉络膜上腔中的局部化两者。聚合物赋形剂可经调配以在递送之后增大粘度或交联从而进一步限制材料和掺入的药物的迁移或溶解。

[0117] 生理上相容的水溶性聚合物适用作在本文所述的治疗制剂中的聚合物赋形剂,且适用于借助本文所述的方法和装置的递送,包括但不限于合成聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚甲基丙烯酸羟乙酯、聚丙二醇和氧化丙烯,以及生物聚合物如纤维素衍生物、甲壳素衍生物、海藻酸盐、明胶、淀粉衍生物、玻尿酸、硫酸软骨素(chondroitin sulfate)、硫酸皮肤素(dermatin sulfate)和其它糖氨聚糖,以及此类聚合物的混合物或共聚物。在一个实施例中,选择聚合物赋形剂以允许随时间推移溶解,其中通过聚合物的浓度、分子量、水溶性、交联、酶不稳定性 and 组织粘着特性控制速率。

[0118] 在一个实施例中,粘度调节剂存在于通过本文所述的方法和/或装置中的一个递送的治疗制剂中。在另一实施例中,粘度调节剂为聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素或羟丙基纤维素。在另一个实施例中,制剂包含胶凝剂如聚(甲基丙烯酸羟甲酯)、聚(N-乙烯吡咯烷酮)、聚乙烯醇或丙烯酸聚合物如卡波姆。

[0119] 在一个实施例中,借助本文所述的方法和/或装置中的一个递送的治疗制剂为脂质体制剂。

[0120] 脂质体可通过多种方法生产。班厄姆程序(Bangham's procedure)(分子生物学杂志(J.Mol.Biol.),分子生物学杂志13(1):238-52,1965)产生普通多层微脂粒(multilamellar vesicle,MLV)。Lenk等人(美国专利第4,522,803号、美国专利第5,030,453号和美国专利第5,169,637号)、Fountain等人(美国专利第4,588,578号)和Cullis等人(美国专利第4,975,282号)公开了用于生产在其水性隔室中的每一个中具有基本上相同层间溶质分布的多层脂质体的方法。Paphadjopoulos等人,美国专利第4,235,871号公开了通过反相蒸发的寡层脂质体的制备。在该段中的专利参考文献中的每一个出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

[0121] 在一个实施例中,脂质体制剂包含磷脂质(phospholipid)。在另一实施例中,脂质体制剂包含固醇如胆固醇。

[0122] 在另一个实施例中,脂质体制剂包含单层微脂粒。单层微脂粒可通过多种技术,例如Cullis等人(美国专利第5,008,050号)和Loughrey等人(美国专利第5,059,421号)的挤出,由MLV产生。超声处理和均质化可用于由较大脂质体生产较小单层脂质体(参见,例如

Paphadjopoulos等人,生物化学与生物物理学报(Biochim.Biophys.Acta.),135:624-638,1967;Deamer,美国专利第4,515,736号;以及Chapman等人,脂质体技术(Liposome Technol.),1984年,第1-18页)。用于生产脂质体的这些和其它方法的综述可见于文本《脂质体(Liposomes)》,Marc Ostro编,马塞尔德克公司(Marcel Dekker,Inc.),纽约州,1983年,第1章,其相关部分以引用的方式并入本文中。还参见Szoka,Jr.等人,(1980年,《生物物理学与生物工程的年鉴综述(Ann.Rev.Biophys.Bioeng.)》,9:467)。该段中的参考文献中的每一个出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

[0123] 术语“抗体”旨在大体上指任何免疫结合剂如IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。抗体可为单克隆或多克隆的,并且在一个实施例中,为人源化抗体。术语“抗体”还用以指具有抗原结合区并且包括抗体片段如Fab'、Fab、F(ab')₂、单结构域抗体(DAB)、Fv、scFv(单链Fv)的任何抗体类分子,以及工程化多价抗体片段如二体、三体和多体。用于制备和使用各种基于抗体的构建体和片段的技术在本领域中是众所周知的(参见,例如《抗体:实验室手册(Antibodies:A Laboratory Manual)》,冷泉港实验室(Cold Spring Harbor Laboratory),1988年;以引用的方式并入本文中)。

[0124] 具体药物和药物的种类的非限制性实例包括β-肾上腺素受体拮抗剂(例如卡替洛尔、塞他洛尔、倍他洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、地莫洛尔)、缩瞳药(例如匹鲁卡品、卡巴胆碱、毒扁豆碱)、拟交感神经药(例如肾上腺素、地匹福林)、碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺、多佐胺)、拓扑异构酶抑制剂(例如拓朴替康、伊立替康、喜树碱、片螺素D、依托泊苷、替尼泊甙、阿霉素、米托蒽醌、安吡啶)、前列腺素、抗菌化合物,其包括抗细菌剂和抗真菌剂(例如氯胺苯醇、氯四环素、环丙沙星、弗氏菌丝素、梭链孢酸、庆大霉素、新霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、多粘菌素、普罗帕胺、四环素、托普霉素、喹啉)、抗病毒化合物(例如阿昔洛韦、西多福韦、碘苷、干扰素)、醛糖、还原酶抑制剂、消炎剂和/或抗过敏化合物(例如甾族化合物如倍他米松、氯倍他松、地塞米松、氟米龙、氢化可的松、泼尼松龙和非甾体化合物如安他唑啉、溴芬酸、双氯芬酸、吲哚美辛、洛度沙胺、saprofen、色甘酸钠)、人造泪液/干眼治疗剂、局部麻醉剂(例如阿美索卡因、利多卡因、奥布卡因、丙美卡因)、环孢灵、双氯芬酸、尿抑肠素和生长因子如表皮生长因子、散瞳剂和睫状肌麻痹剂、丝裂霉素C、和胶原蛋白酶抑制剂以及年龄相关性黄斑变性的治疗剂如哌加他尼钠、兰比珠单抗、阿柏西普和贝伐单抗。

[0125] 在一个实施例中,药物为整合素拮抗剂、选择素拮抗剂、粘附分子拮抗剂(例如细胞间的粘附分子(ICAM)-1、ICAM-2、ICAM-3、血小板内皮粘附分子(PCAM)、脉管细胞粘附分子(VCAM))、白细胞粘附-诱导细胞活素或生长因子拮抗剂(例如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),或血管内皮生长因子(VEGF))。在一些实施例中,血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂用本文所述的微针中的一种给药。在一些实施例中,两种药物通过本文所述的方法递送。化合物可以一个制剂的形式给药,或连续给药、以两个单独制剂的形式给药。举例来说,提供VEGF抑制剂和VEGF两者。在一些实施例中,VEGF抑制剂为抗体,例如人源化单克隆抗体。在另外的实施例中,VEGF抗体为贝伐单抗。在另一个实施例中,VEGF抑制剂为兰比珠单抗、阿柏西普或哌加他尼。在再其它实施例中,本文所述的装置和方法可用于递送以下VEGF拮抗剂中的一种或多种:AL8326、2C3抗体、AT001抗体、HyBEV、贝伐单抗(阿瓦斯汀)、ANG3070、APX003抗体、APX004抗体、普纳替尼(AP24534)、BDM-E、VGX100抗体(VGX100CIRCADIAN)、VGX200(c-fos诱导生长因子单克隆抗体)、VGX300、

COSMIX、DLX903/1008抗体、ENMD2076、舒癌特(苹果酸舒尼替尼)、INDUS815C、R84抗体、KD019、NM3、与抗-VEGF试剂或抗体组合的同种间充质前体细胞、MGCD265、MG516、VEGF-受体激酶抑制剂、MP0260、NT503、抗-DLL4/VEGF双特异性抗体、PAN90806、Palomid 529、BD0801抗体、XV615、立替尼(AL3810、E3810)、AMG706(二磷酸莫替沙尼)、AAV2-sFLT01、可溶Flt1受体、西地尼布(Cediranib/Recentin)、AV-951(替沃扎尼,KRN-951)、斯蒂瓦加(瑞格非尼)、沃纳瑟替(BI6727)、CEP11981、KH903、乐伐替尼(E7080)、替莫普利(terameprocol)(EM1421)、兰比珠单抗(雷珠单抗)、维曲特(盐酸帕唑帕尼)、PF00337210、PRS050、SP01(姜黄素)、乳清酸羧胺三唑、羟化氯喹、立尼法尼(ABT869、RG3635)、Iluvien(氟新诺龙丙酮)、ALG1001、AGN150998、DARPin MP0112、AMG386、普纳替尼(AP24534)、AVA101、瓦格特氟(尼达尼布)、BMS690514、KH902、格瓦替尼(E7050)、阿飞尼妥(依维莫司)、乳酸多韦替尼(TKI258、CHIR258)、ORA101、ORA102、阿西替尼(因塔、AG013736)、普替德新(阿普利定)、甲磺酸乐伐替尼、PTC299、阿柏西普(扎尔拉普、阿柏西普(Eylea))、哌加他尼钠(Macugen、LI900015)、维速达尔(维替泊芬)、布西拉明(Rimatil、Lamin、Brimani、Lamit、Boomiq)、R3抗体、AT001/r84抗体、肌钙蛋白(BLS0597)、EG3306、凡塔蓝尼(PTK787)、Bmab100、GSK2136773、抗-VEGFR Alterase、阿维拉、CEP7055、CLT009、ESBA903、HuMax-VEGF抗体、GW654652、HMPL010、GEM220、HYB676、JNJ17029259、TAK593、XtendVEGF抗体、Nova21012、Nova21013、CP564959、智能抗-VEGF抗体、AG028262、AG13958、CVX241、SU14813、PRS055、PG501、PG545、PTI101、TG100948、ICS283、XL647、盐酸恩扎妥林(LY317615)、BC194、喹啉、COT601M06.1、COT604M06.2、MabionVEGF、偶合到抗-VEGF或VEGF-R抗体的SIR-球体、阿帕替尼(YN968D1)和AL3818。另外,使用本文公开的微针装置和方法的VEGF抑制剂或VEGF拮抗剂的递送可与本文列出的一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0126] 在一个实施例中,使用本文公开的装置和方法的VEGF拮抗剂到眼睛的脉络膜上腔的递送用于治疗、预防和/或改善选自以下的疾病或病症:白血病、复发性/抗性白血病、急性淋巴母细胞白血病、急性骨髓性白血病、复发性或抗性急性骨髓性白血病、异位性皮肤病炎、反复性或转移性尿路上皮的癌瘤、晚期尿道上皮癌、血液病症、骨髓纤维化、大脑肿瘤、神经胶质细胞瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤、癌症、癌性脑膜炎(赘生性脑膜炎)、脉络膜新生血管(CNV)、视网膜中央凹下脉络膜新生血管、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、抗性慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、退行性神经疾病、神经退行性疾病、糖尿病黄斑水肿、由于糖尿病黄斑水肿的视觉损伤、糖尿病性视网膜病变、干眼综合症(干眼的发炎和角膜组织损伤)、子宫内膜癌、眼睛疾病、眼部疾病、眼部新血管生成、眼睛癌症、神经纤维瘤II型、头颈癌、血液恶性病、卡波西氏肉瘤、肝细胞癌、肺癌、黄斑变性、年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性、新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性(AMD)、视网膜中央凹下新生血管性年龄相关性黄斑变性、黄斑水肿、与视网膜分支静脉阻塞相关的黄斑水肿、在视网膜静脉阻塞之后的黄斑水肿、黄斑水肿与视网膜静脉阻塞(RVO)、多发性骨髓瘤、复发性或抗性多发性骨髓瘤、多发性硬化、近视、病理性近视、神经内分泌肿瘤、类癌肿瘤、神经内分泌肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、非鳞状非小细胞肺癌、非小细胞肺腺癌、鳞状非小细胞肺癌、角膜移植排斥反应、骨关节炎、反复性症状性恶性腹水、外周T细胞淋巴瘤、雄激素非依赖性牛皮癣、肺纤维化、特发性肺纤维化、呼吸疾病、视网膜脱落、视网膜病症、色素性视网膜炎、视网膜静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、视网膜中

央静脉阻塞、类风湿性关节炎、肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病/全身性硬化症、实体肿瘤、抗性生殖细胞肿瘤、甲状腺癌、分化甲状腺癌和韦斯特综合症(婴儿痉挛)。

[0127] 在某些实施例中,使用本文公开的装置和方法递送到脉络膜上腔的药物为雷帕霉素(西罗莫司、雷帕鸣)。在一个实施例中,本文公开的装置(例如微针装置)和方法与雷帕霉素结合使用以治疗、预防和/或改善广泛范围的疾病或病症,其包括但不限于:腹赘瘤、后天免疫缺乏综合症、急性冠状动脉综合症、急性淋巴母细胞白血病、急性骨髓细胞白血病、急性非淋巴母细胞白血病、腺癌、腺瘤、腺肌上皮瘤、附件疾病、间变性星形细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤、间变性浆细胞瘤、贫血、心绞痛、血管免疫母细胞淋巴瘤伴异常蛋白血症、血管肌脂瘤、动脉闭塞性疾病、动脉硬化、星形细胞瘤、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、B细胞淋巴瘤、凝血病症、血液蛋白病症、骨癌、骨髓疾病、大脑疾病、大脑赘瘤、乳腺赘瘤、支气管赘瘤、类癌综合症、类癌肿瘤、癌瘤、鳞状细胞癌、中枢神经系统疾病、中枢神经系统赘瘤、脉络膜疾病、脉络膜丛赘瘤、脉络膜新生血管、脉络膜炎、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病、慢性骨髓增生病症、慢性嗜中性白细胞白血病、透明细胞肾细胞癌、结肠疾病、结肠赘瘤、结肠直肠赘瘤、冠状动脉疾病、冠心病、冠状动脉阻塞、冠状动脉再狭窄、冠状动脉狭窄、冠状动脉血栓、皮肤T细胞淋巴瘤、糖尿病、消化系统赘瘤、干眼综合症、耳部疾病、水肿、内分泌腺赘瘤、内分泌系统疾病、子宫内膜赘瘤、子宫内膜基质肿瘤、尤文氏肉瘤、疹(exanthema)、眼睛赘瘤、纤维化、滤泡性淋巴瘤、肠胃疾病、肠胃赘瘤、生殖器赘瘤、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、神经胶质肉瘤、移植物抗宿主疾病、血液病、血液赘瘤、出血性病症、止血病症、霍奇金病、霍奇金淋巴瘤、同源消耗病、成免疫细胞淋巴瘤、免疫缺陷综合症、免疫增殖性病症、梗塞、发炎、肠疾病、肠赘瘤、局部缺血、肾癌、肾病、肾赘瘤、白血病、B细胞、白血病、淋巴、肝癌、肝病、肺病、淋巴疾病、成淋巴细胞淋巴瘤、淋巴瘤、黄斑变性、黄斑水肿、黑素瘤、口腔赘瘤、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合症、骨髓纤维化、骨髓增生病症、神经外胚层肿瘤、神经内分泌肿瘤、神经上皮瘤、神经纤维瘤、肾癌、呼吸道疾病、视网膜变性、视网膜疾病、视网膜赘瘤、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、胸部赘瘤、葡萄膜炎、脉管疾病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和湿性黄斑变性。另外,使用本文公开的微针装置和方法的雷帕霉素的递送可与本文列出的一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0128] 在一个实施例中,使用本文公开的微针装置和方法递送到眼部组织例如巩膜或脉络膜上腔的药物降低、抑制、预防和/或改善发炎。降低、抑制、预防和/或改善发炎的药物的实例包括(但不限于):19AV激动剂、19GJ激动剂、2MD类似物、4SC101、4SC102、57-57、5-HT2受体拮抗剂、64G12、A804598、A967079、AAD2004、AB1010、AB224050、阿巴西普、Abegrin、Abevac、AbGn134、AbGn168、Abki、ABN912、ABR215062、ABR224050、Abrammune、Abreva、ABS15、ABS4、ABS6、ABT122、ABT325、ABT494、ABT874、ABT963、ABXIL8、ABXRB2、AC430、Accenetra、Acdeam、ACE772、Acebid、Acebloc、乙酰氯芬酸、醋氨酚、氯唑沙宗、舍雷肽酶、盐酸替扎尼定、倍他环糊精、Aceclogesic Plus、Aceclon、Acecloren、Aceclorism、acecrona、Aceffein、阿西美辛、Acenac、Acenterine、缩醛-SP、布洛芬、乙酰基-G、乙酰基水杨酸盐d1-赖氨酸、乙酰水杨酸、Acicot、Acifine、Acik、Aclocen、Acloflam-P、Aclomore、Aclon、A-CQ、ACS15、actarit、托珠单抗、Acthelea liofilizado、Actifast、Actimab-B、Actiquim、Actirin、Actis PLUS、活化白细胞细胞粘附分子抗体、Acular X、AD452、阿达木单抗、

ADAMTS5抑制剂、ADC1001、Adco-双氯芬酸、Adco-吲哚美辛、Adco-美洛昔康、Adco-萘普生、Adco-吡罗昔康、Adcort、Adco-舒林酸、三磷酸腺苷二钠、AdenosineA2a受体激动剂、Adimod、Adinos、Adioct、Adiodol、Adipoplus、脂肪衍生干细胞和/或再生细胞、Adizen、Adpep、Advacan、Advagraf、Advel、Adwiflam、AEB071、Aental、Afenac、Affen Plus、Afiancen、阿飞尼妥、Aflamin、Aflazacort、Aflogen、Afloxan、AFM15、AFM16、AFM17、AFM23、Afpred-Dexa、AFX200、AG011、Agafen、aganirsen、AGI1096、Agidex、AGS010、Agudol、A-Hydrocort、AIK1、AIN457、Airtal、AIT110、AJM300、阿佳酸、AK106、AL-24-2A1、AL4-1A1、Ala Cort、Alanz、白蛋白免疫-球蛋白、阿氯米松二丙酸酯、ALD518、阿地白介素、Aldoderma、阿法赛特、阿仑单抗、Alequel、Alergolon、Alergosone、Aletraxon、Alfenac、Algason、Algin vek coat、Algioflex、Algirex、Algivin Plus、alicaforsen纳、Alin、Alinia、Aliviodol、Aliviosin、碱性磷酸酶、ALKS6931、尿囊素、Allbupen、Allmol、Allochrysine、同种异体内皮细胞、同种异体间充质前体细胞、同种异体间充质干细胞、阿明洛芬、 α 1抗胰蛋白酶、 α 7烟碱激动剂、 α 淀粉酶、 α 胰凝乳蛋白酶、 α 胎蛋白、 α 次亚麻油酸、 α -1-抗胰蛋白酶、 α 2 β 1整合素抑制剂、Alphacort、Alphafen、 α -己定、 α -胰蛋白酶、Alphintern、Alpinamed mobility ω 3、Alpoxen、AL-Rev1、Alterase、ALX0061、ALX0761、ALXN1007、ALXN1102、AM3840、AM3876、AMAB、AMAP102、Amason、Ambene、AmbezimG、安西奈德、AME133v、Amezin、Ameloteks、A-Methapred、Amevive、AMG108、AMG139、AMG162、AMG181、AMG191、AMG220、AMG623、AMG674、AMG714、AMG719、AMG729、AMG827、Amidol、磷酸阿米吡吩、Amifenac、Amimethacin、盐酸氨普立糖、Amiprofen、Ammophos、Amoflam、AMP110、Ampikyy、Ampion、安吡昔康、呱氨托美丁、AMX256、AN6415、ANA004、ANA506、Anabu、Anacen、Anaflam、Anaflex ACI、Anaida、阿那白滞素、Analgen Arthritis、Anapan、Anaprox、Anavan、Anax、Anco、穿心莲 (andrographis)、Aneol、Anergix、Anervax.RA、Anflene、ANG797、Anilixin、Anmerushin、膜联蛋白1肽、膜联蛋白A5、Anodyne、Ansaid、Anspirin、Antarene、抗BST2抗体、抗C5a MAb、抗ILT7抗体、抗VLA1抗体、抗- α 11抗体、抗-CD4 802-2、抗-CD86单克隆抗体、抗-趋化细胞素、抗-DC-SIGN、抗-HMGB-1MAb、抗-IL-18MAb、抗-IL-1R MAb、抗-IL-1R MAb、抗-IL23BRISTOL、消炎剂肽、抗-白介素1 β 抗体、抗-LIGHT抗体、抗-LIGHT抗体、抗-MIF抗体、抗-MIF抗体、抗-miR181a、抗氧化发炎调节剂、Antiplamine、抗RAGE MAb、抗凝血酶III、抗-TIRC-7MAb、Anusol-HC、Anyfen、AP105、AP1089、AP1189、AP401、AP501、阿扎丙宗、APD334、Apentac、APG103、Apidone、甲磺酸阿吡莫德、Apitac、Apitoxin、Apizel、APN抑制剂、阿扑-硫唑嘌呤、阿扑-地塞米松、apoE模拟物、ApoFasL、阿扑-吲哚美辛、阿扑-甲芬那酸、阿扑-甲胺嘌呤、阿扑-萘丁美酮、阿扑-Napro-NA、阿扑-萘普生、组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (aponidin)、阿扑-苯基丁氮酮、阿扑-吡罗昔康、阿扑-舒林 (apo-Sulin)、阿扑-替诺昔康、阿扑-噻洛芬酸、Apranax、阿普司特、艾皮克西、Aprofen、Aprose、Aproxen、APX001抗体、APX007抗体、APY0201、AqvoDex、AQX108、AQX1125、AQX131135、AQX140、AQX150、AQX200、AQX356、AQXMN100、AQXMN106、ARA290、Arava、Arcalyst、Arcoxia、Arechin、Arflur、ARG098、ARG301、精氨酸七叶皂苷、精氨酸脱亚胺酶 (聚乙二醇化)、ARGX109抗体、ARGX110、Arheuma、Aristocort、Aristospan、Ark-AP、ARN4026、Arofen、Aroff EZ、Arolef、Arotal、Arpibru、Arpimmune、Arpu Shuangxin、ARQ101、Arrestin SP、Arrox、ARRY162、ARRY371797、ARRY614、ARRY872、ART621、Artamin、Arthfree、Artho Tech、Arthrexin、Arthrispray、Arthrotec、Arthrovas、Artifit、Artigo、

Artin、Artinor、Artisid、Artoflex、Artren Hipergel、Artridol、Artrilase、Artrocaptin、Artrodiet、Artrofen、Artropan、Artrosil、Artrosilene、Artrotin、Artrox、Artyflam、Arzerra、AS604850、AS605858、Asacol、ASA-Grindeks、Asazipam、Aseclo、ASF1096、ASF1096、ASK8007、ASKP1240、ASLAN003、Asmo ID、Asonep、ASP015K、ASP2408、ASP2409、Aspagin、Aspeol、Aspicam、Aspirimex、阿司匹林、AST120、虾青素、AstroCort、Aszes、AT002抗体、AT007、AT008抗体、AT008抗体、AT010、AT1001、阿塞西普、Ataspin、Atepadene、Atgam、ATG-Fresenius、Athrofen、ATI003、阿替莫德、ATL1222、ATN103、ATN192、ATR107、Atri、Atrmin、Atrosab抗体、ATX3105、AU801、金诺芬、Aurobin、Auropan、Aurothio、aurotioprol、自体性脂肪衍生再生细胞、Autonec、Avandia、AVE9897、AVE9940、Avelox、Avent、AVI3378、Avloquin、AVP13546、AVP13748、AVP28225、AVX002、Axcel双氯芬酸、Axcel番木瓜酶、Axen、AZ17、AZ175、Azacortid、AZA-DR、Azafrine、Azamun、Azanin、Azap、Azapin、Azapren、Azaprin、Azaram、Azasan、硫唑嘌呤、AZD0275、AZD0902、AZD2315、AZD5672、AZD6703、AZD7140、AZD8309、AZD8566、AZD9056、Azet、Azintrel、阿奇霉素、Az-od、Azofit、Azolid、Azoran、甘菊环、Azulfidine、Azulfin、B1拮抗剂、Baclonet、BAF312、BAFF抑制剂、Bages、Baily S. P.、Baleston、Balsolone、baminercepta、甲基巴多索隆、巴瑞替尼、Barotase、Basecam、巴利昔单抗、Baxmune、Baxo、BAY869766、BB2827、BCX34、BCX4208、Becfine、Beclate-C、Beclate-N、Beclolab Q、二丙酸倍氯米松、Beclorhin、Becmet-CG、Begita、Begti、贝拉西普、贝利单抗、Belosalic、Bemetson、Ben、Benevat、Benexam、Benflogin、Benisan、Benlysta、Benlysta、贝诺酯、Benoson、苯恶洛芬、Bentol、盐酸苯达明、Benzymine、Beofenac、Berafen、Berinert、Berlofen、Bertanel、Bestamine、Bestofen、Beta Nicip、Betacort、Betacorten G、Betafoam、 β -葡聚糖、Betalar、Beta-M、Betamed、Betamesol、倍他米松、二丙酸倍他米松、倍他米松钠、倍他米松磷酸钠、戊酸倍他米松、Betane、Betanex、Betapanthen、Betapar、Betapred、Betason、Betasonate、Betasone、Betatrinta、Betaval、Betazon、Betazone、Betesil、Betnecort、Betnesol、Betnovate、Bextra、BFPC13、BFPC18、BFPC21、BFPT6864、BG12、BG9924、BI695500、BI695501、BIA12、Big-Joint-D、BII B023抗体、Bi-ksikam、Bingo、BioBee、Bio-Cartilage、Bio-C-Sinkki、Biodexone、Biofenac、Bioreucam、Biosone、Biosporin、BIRB796、Bitnoval、Bitvio、Bivigam、BKT140、BKTP46、BL2030、BL3030、BL4020、BL6040、BL7060、BLI1300、布里莫德、Blokium B12、Blokium Gesic、Blokium、BMS066、BMS345541、BMS470539、BMS561392、BMS566419、BMS582949、BMS587101、BMS817399、BMS936557、BMS945429、BMS-A、BN006、BN007、BNP166、Bonacort、Bonas、骨髓基质细胞抗原2抗体、Bonflex、Bonifen、Boomiq、Borbit、Bosong、BR02001、BR3-FC、缓激肽B1受体拮抗剂、Bredinin、Brexecam、Brexin、Brexodin、贝伐珠单抗、Brimani、briobacept、Bristaflam、Britten、Broben、布罗达单抗、Broen-C、菠萝蛋白酶、菠萝酶、Bronax、Bropain、Brosiral、Bruace、Brufadol、Brufen、Brugel、Brukil、Brusil、BT061、BTI9、BTK激酶抑制剂、BTT1023抗体、BTT1507、布西拉明、Bucillate、Bucu Reigis、布可隆、Budenofalk、布地奈德、Budex、Bufect、Bufencon、Bukwang Ketoprofen、Bunide、Bunofen、Busilvex、白消安、Busulfex、Busulipo、Butartrol、Butarut B12、Butasona、Butazolidin、Butesone、Butidiona、BVX10、BXL628、BYM338、B-Zone、C1酯酶抑制剂、C243、c4462、c5997、C5aQb、c7198、c9101、C9709、c9787、

CAB101、钙黏素11抗体、青蓝霉素A、CAL263、Calcort、Calmatel、CAM3001、Camelid抗体、Camlox、Camola、坎帕斯(Campath)、Camrox、Camtenam、康纳单抗、白色念珠菌抗原、Candin、大麻二酚、CAP1.1、CAP1.2、CAP2.1、CAP2.2、CAP3.1、CAP3.2、Careram、Carimune、Cariodent、Cartifix、CartiJoint、Cartilago、Cartisafe-DN、Cartishine、Cartivit、Cartril-S、Carudol、CaspacIDE、CaspacIDE、Casyn、CAT1004、CAT1902、CAT2200、Cataflam、组织蛋白酶S抑制剂、Catlep、CB0114、CB2激动剂、CC0478765、CC10004、CC10015、CC1088、CC11050、CC13097、CC15965、CC16057、CC220、CC292、CC401、CC5048、CC509、CC7085、CC930、CCR1拮抗剂、CCR6抑制剂、CCR7拮抗剂、CCRL2拮抗剂、CCX025、CCX354、CCX634、CD双氯芬酸、CD102、CD103抗体、CD103抗体、CD137抗体、CD16抗体、CD18抗体、CD19抗体、CD1d抗体、CD20抗体、CD200Fc、CD209抗体、CD24、CD3抗体、CD30抗体、CD32A抗体、CD32B抗体、CD4抗体、CD40配位体、CD44抗体、CD64抗体、CDC839、CDC998、CDIM4、CDIM9、CDK9-抑制剂、CDP146、CDP323、CDP484、CDP6038、CDP870、CDX1135、CDX301、CE224535、Ceanel、Cebedex、Cebutid、Ceclonac、Ceex、CEL2000、Celact、Celbexx、Celcox、Celebiox、西乐葆、Celebrin、Celecox、塞内昔布、Celedol、Celestone、Celevex、Celex、CELG4、细胞粘附分子拮抗剂、CellCept、Cellmune、Celosti、Celoxib、Celprot、Celudex、甲磺酸cenicriviroc、cenplacel-1、CEP11004、CEP37247、CEP37248、Cephyr、Ceprofen、Certican、聚乙二醇化赛妥珠单抗、Cetofenid、Cetoprofeno、氯化十六烷基吡啶、CF101、CF402、CF502、CG57008、CGEN15001、CGEN15021、CGEN15051、CGEN15091、CGEN25017、CGEN25068、CGEN40、CGEN54、CGEN768、CGEN855、CGI1746、CGI560、CGI676、Cgtx-肽、CH1504、CH4051、CH4446、伴侣蛋白10、趋化细胞素C-C基序配位体2、趋化细胞素C-C基序配位体2抗体、趋化细胞素C-C基序配位体5抗体、趋化细胞素C-C基序受体2抗体、趋化细胞素C-C基序受体4抗体、趋化细胞素C-X-C基序配位体10抗体、趋化细胞素C-X-C基序配位体12适体、趋化性抑制剂、Chillmetacin、壳质酶3-样1、Chlocodemine、Chloquin、葡萄糖氯己定、磷酸氯奎、胆碱三水杨酸镁、硫酸软骨素、Chondrocart、CHR3620、CHR4432、CHR5154、Chrysalin、Chuanxinlian、Chymapra、Chymotase、胰凝乳蛋白酶、Chytmutrip、CI202、CI302、Cicloderm-C、Ciclopren、Cicporal、Cilamin、Cimzia、辛可芬、桂美辛、辛西康、Cinoderm、Cinolone-S、Cinryze、Cipcorlin、西马司他、Cipol-N、Cipridanol、Cipzen、Citax F、Citogan、Citoken T、珠卡塞辛、CJ042794、CJ14877、c-Kit单克隆抗体、克拉屈滨、克拉芬、Clanza、Claversal、clazakizumab、Clearoid、Cleave、Clevegen、Clevian、Clidol、Clindac、Clinoril、Cliptol、Clobenate、Clobequad、丁酸氯倍他索、丙酸氯倍他索、Clodol、氯法拉滨、Clofen、Clofenal LP、Clolar、Clonac、Clongamma、氯尼辛赖氨酸、Clotasoc、Clovacort、Clovana、Cloxin、CLT001、CLT008、C-MAF抑制剂、CMPX1023、Cnac、CND0201、CNI1493、CNT0136、CNT0148、CNT01959、Cobefen、CoBenCoDerm、Cobix、Cofenac、Cofenac、COG241、COL179、秋水仙碱、Colchicum Dispert、Colchimax、Colcibra、Coledes A、Colesol、Colifoam、Colirest、胶原蛋白、V型、Comcort、补体成分(3b/4b)受体1、补体成分C1s抑制剂、补体成分C3、补体因子5a受体抗体、补体因子5a受体抗体、补体因子D抗体、Condrosulf、Condrotec、Condrothin、conestata、结缔组织生长因子抗体、Coolpan、克帕松、Copiron、Cordefla、Corhydron、Cort S、Cortan、Cortate、Cort-Dome、Cortecetine、Cortef、Cortteroid、Corticap、Corticas、Cortic-DS、促皮质素、Cortiderm、Cortidex、Cortiflam、Cortinet M、Cortinil、

Cortipyren B、Cortiran、Cortis、Cortisolu、乙酸可的松、Cortival、乙酸可通、Cortopin、Cortoral、Cortril、Cortypiren、Cosamine、Cosone、替可克肽、COT激酶抑制剂、Cotilam、Cotrisone、Cotson、Covox、Cox B、COX-2/5-L0抑制剂、Coxeton、Coxflam、Coxicam、Coxitor、Coxtral、Coxypar、CP195543、CP412245、CP424174、CP461、CP629933、CP690550、CP751871、CPSI2364、C-quin、CR039、CR074、CR106、CRA102、CRAC通道抑制剂、CRACM离子通道抑制剂、Cratisone、CRB15、CRC4273、CRC4342、C-反应性蛋白质2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、CreaVax-RA、CRH调节剂、critic-aid、Crocarn、Crohnsvax、Cromoglycic酸、色甘酸钠、Cronocorteroid、Cronodicasone、CRTX803、CRx119、CRx139、CRx150、CS502、CS670、CS706、CSF1R激酶抑制剂、CSL324、CSL718、CSL742、CT112、CT1501R、CT200、CT2008、CT2009、CT3、CT335、CT340、CT5357、CT637、CTP05、CTP10、CT-P13、CTP17、Cuprenil、Cuprimine、Cuprindo、Cupripen、Curaquin、Cutfen、CWF0808、CWP271、CX1020、CX1030、CX1040、CX5011、Cx611、Cx621、Cx911、CXC趋化细胞素受体4抗体、CXCL13抗体、CXCR3拮抗剂、CXCR4拮抗剂、Cyathus 1104B、Cyclo-2、Cyclocort、环加氧酶-2抑制剂、环磷酸胺、Cyclorine、环孢菌素A前药、环孢素类似物A、环孢灵、Cyrevia、Cyrin CLARIS、CYT007TNFQb、CYT013IL1bQb、CYT015IL17Qb、CYT020TNFQb、CYT107、CYT387、CYT99007、细胞活素抑制剂、Cytopan、Cytoreg、CZC24832、D1927、D9421C、达利珠单抗、达那唑、Danilase、Dantes、Danzen、氨苯砜、Dase-D、Daypro、Daypro Alta、Dayrun、Dazen、DB295、DBTP2、D-Cort、DD1、DD3、DE096、DE098、Debio0406、Debio0512、Debio0615、Debio0618、Debio1036、Decaderm、Decadrone、地卡特隆、Decadronal、Decalon、Decan、Decason、Decdan、Decilone、Declophen、Decopen、Decorex、Decorten、Dedema、Dedron、Deexa、Defcort、De-flam、Deflamat、Deflan、Deflanil、Deflaren、Deflaz、地夫可特、Defnac、Defnalone、Defnil、Defosalic、Defsure、Defza、Dehydrocortison、Dekort、Delagil、delcasertib、delmitide、Delphicort、Deltacorsolone、Deltacortril、Deltafluorene、Deltasolone、Deltasone、Deltastab、Deltonin、Demarin、Demisone、Denebola、地尼白介素、地诺单抗、Denzo、Depocortin、Depomedrol、Depomethotrexate、Depopred、Deposet、Depyrin、Derinase、Dermol、Dermolar、Dermonate、Dermosone、Dersone、Desketo、地奈德、乙酸去氧皮质酮、Deswon、Dexa、Dexabene、Dexacip、Dexacort、Dexacortisone、Dexacotisil、Dexadic、Dexadrin、Dexadron、Dexafar、Dexahil、Dexalab、Dexalaf、Dexalet、Dexalgen、Dexallion、Dexalocal、Dexalone、Dexa-M、Dexamecortin、Dexamed、Dexamedis、Dexameral、Dexameta、地塞米松、乙酸地塞米松、棕榈酸地塞米松、磷酸地塞米松、地塞米松间磺基苯甲酸钠、地塞米松磷酸钠、Dexamine、Dexapanthen、Dexa-S、Dexason、Dexatab、Dexatopic、Dexaval、Dexaven、Dexazolidin、Dexazona、Dexazone、Dexcor、Dexibu、右布洛芬、Dexico、Dexifen、Deximune、右酮洛芬、右酮洛芬胺丁三醇、Dexmark、Dexomet、Dexon I、Dexonalin、Dexonex、Dexony、Dexoptifen、Dexpin、Dextan-Plus、硫酸葡聚糖、Dezacor、Dfz、双醋瑞因、Diannexin、Diastone、Dicarol、Dicason、Dicknol、Diclo、Diclobon、Diclobonse、Diclobonzox、Diclofast、Diclofen、双氯芬酸、双氯芬酸β-二甲基氨基乙醇、双氯芬酸丹醇、双氯芬酸二乙胺、双氯芬酸尹波胺、双氯芬酸钾、树脂酸双氯芬酸、双氯芬酸钠、Diclogen AGIO、Diclogen Plus、Diclokim、Diclomed、Diclo-NA、Diclonac、Dicloramin、氯硝胺、Dicloreum、Diclorism、Diclotec、Diclovit、Diclowal、Diclozem、Dico P、Dicofen、

Dicoliv、Dicorsone、Dicron、Dicser、Difena、Diffutab、二氟尼柳、迪吗莫德、Dilora、二甲砒、Dinac、D-吡啶美辛、Dioxaflex Protect、Dipagesic、Dipenopen、Dipexin、Dipro AS、Diprobeta、Diprobetasone、Diproklenat、Dipromet、Dipronova、Diprosone、Diprovate、Diproxen、Disarmin、Diser、Disopain、Dispain、Dispercam、Distamine、Dizox、DLT303、DLT404、DM199、DM99、DMI9523、dnaJP1、DNX02070、DNX04042、DNX2000、DNX4000、多可沙诺、Docz-6、Dolamide、Dolaren、Dolchis、Dolex、Dolflam、Dolfre、Dolgit、Dolmax、Dolmina、Dolo Ketazon、Dolobest、Dolobid、Doloc、Dolocam、Dolocartigen、Dolofit、Dolokind、Dolomed、Dolonac、Dolonex、Dolotren、Dolozen、Dolquine、Dom0100、Dom0400、Dom0800、Domet、Dometon、Dominadol、Dongipap、Donica、Dontisanin、达马莫德、Dorixina Relax、Dormelox、Dorzine Plus、Doxatar、Doxtran、DP NEC、DP4577、DP50、DP6221、D-Penamine、DP1V/APN抑制剂、DR1抑制剂、DR4抑制剂、DRA161、DRA162、Drenex、DRF4848、DRL15725、Drossadin、DSP、Duexis、Duo-地卡特隆、Duoflex、Duonase、DV1079、DV1179、DWJ425、DWP422、Dymol、DYN15、Dynapar、Dysmen、E5090、E6070、Easy Dayz、Ebetrexat、EBI007、EC0286、EC0565、EC0746、Ecax、紫松果菊提取物、EC-Naprosyn、Econac、Ecosprin 300、Ecosprin 300、Ecridoxan、艾库组单抗、Edecam、依法利珠单抗、Efcortisol、Effigel、Eflagen、Efridol、EGFR抗体、EGS21、eIF5A1siRNA、Ekarzin、弹力素、Eldoflam、Elidel、Eliflam、Elisone、Elmes、Elmetacin、ELND001、ELND004、艾洛骨化醇、Elocom、艾赛布可、Emanzen、Emcort、Emifen、Emifenac、依莫法宗、Empynase、恩利卡生、Emtor、Enable、Enbrel、Enceid、EncorStat、Encortolon、Encorton、Endase、Endogesic、Endoxan、Enkorten、Ensera、Entocort、Enzytan、Epanova、Eparang、Epatec、Epicotil、表皮生长因子受体2抗体、表皮生长因子受体抗体、Epidixone、Epidron、Epiklin、EPPA1、依帕珠单抗、EquiO、Erac、Erason、ERB041、ERB196、Erdon、EryDex、大肠杆菌肠毒素B亚基、Escin、E-选择素拮抗剂、Esfenac、ESN603、艾那莫德、Esprofen、雌四醇、Estopein、雌激素受体β激动剂、依那西普、埃达珠单抗、ETC001、乙醇蜂胶提取物、ETI511、etiprednol双氯醋酸酯、Etodin、Etodine、Etodol、依托度酸、Etody、依托芬那酯、Etol Fort、Etolac、Etopin、依托昔布、Etorix、Etosafe、Etova、Etozox、Etura、Eucob、Eufans、真核平移开始因子5A寡核苷酸、Eunac、Eurocox、Eurogesic、依维莫司、Evinopon、EVT401、Exaflam、EXEL9953、Exicort、Expen、Extra Feverlet、Extrapran、Extrauma、Exudase、F16、F991、Falcam、Falcol、Falzy、Farbovil、Farcomethacin、Farnerate、Farnezone、Farnezone、Farotrin、fas抗体、Fastflam、FaSTRACK、Fastum、Fauldmetro、FcγRIIA抗体、FE301、Febrofen、Febrofid、联苯乙酸、Feldene、Feldex、Feloran、Felxicam、Fenac、Fenacop、Fenadol、Fenaflan、Fenamic、Fenaren、Fenaton、Fenbid、芬布芬、Fengshi Gutong、Fenicort、Fenopine、非诺洛芬钙、Fenopron、Fenris、Fensupp、Fenxicam、fepradinol、Ferovisc、Feverlet、fezakinumab、FG3019、FHT401、FHTCT4、FID114657、非吉单抗、Filexi、非格司亭、Fillase、Fianl、Findoxin、盐酸芬戈莫德、非拉司特、Firdapse、Fisiodar、Fivasa、FK778、Flacoxto、Fladalgin、Flagon、Flamar、Flamcid、Flamfort、Flamide、Flaminase、Flamirex Gesic、Flanid、Flanzen、Flaren、Flaren、Flash Act、类黄酮消炎剂分子、Flebogamma DIF、Flenac、Flex、Flexafen 400、Flexi、Flexidol、Flexium、Flexon、Flexono、Flogene、Flogiatrin B12、Flogomin、Flogoral、Flogosan、Flogoter、Flo-Pred、Flosteron、Flotrip

Forte、Flt3抑制剂、氟斯特酮、Flucam、Flucinar、乙酸氟氢可的松、氟芬那酸铝、氟米松、Flumidon、氟尼辛、氟新诺龙、氟新诺龙丙酮、醋酸氟轻松、氟可龙、Fluonid、氟米龙、Flur、氟比洛芬、Fluribec、Flurometholone、Flutal、氟替卡松、丙酸氟替卡松、Flutizone、Fluzone、FM101抗体、fms-相关酪氨酸激酶1抗体、Folitrax、芳妥珠单抗、甲酸、Fortecortin、Fospeg、福他替尼二钠、FP1069、FP13XX、FPA008、FPA031、FPT025、FR104、FR167653、Framebin、Frime、Froben、Frolix、FROUNT抑制剂、Fubifen PAP、Fucole布洛芬、Fulamotol、Fulpen、Fungifin、Furotalgine、夫西地酸钠、FX002、FX141L、FX201、FX300、FX87L、半乳糖凝集素调节剂、麦芽糖酸铯、Gamimune N、伽马佳德 (Gammagard)、 γ -I.V.、GammaQuin、 γ -Venin、Gamunex、Garzen、Gaspirin、Gattex、GBR500、GBR500抗体、GBT009、G-CSF、GED0301、GED0414、Gefenec、Gelofen、Genepiril、Gengraf、Genimune、Geniquin、Genotropin、Genz29155、Gerbin、Gerbin、介维单抗、GF01564600、Gilenia、Gilenya、吉韦诺他、GL0050、GL2045、醋酸格拉替雷、球蛋白、Glortho Forte、Glovalox、Glovenin-I、GLPG0259、GLPG0555、GLPG0634、GLPG0778、GLPG0974、Gluco、Glucocerin、葡糖胺、盐酸葡糖胺、硫酸葡糖胺、Glucotin、Gludex、Glutilage、GLY079、GLY145、Glycanic、Glycefort up、Glygesic、Glysopep、GMCSF抗体、GMI1010、GMI1011、GMI1043、GMR321、GN4001、Goanna油膏、Goflex、硫代苹果酸金钠、戈利木单抗、GP2013、GPCR调节剂、GPR15拮抗剂、GPR183拮抗剂、GPR32拮抗剂、GPR83拮抗剂、G蛋白偶合受体拮抗剂、Graceptor、Graftac、粒细胞集落刺激因子抗体、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子抗体、Gravx、GRC4039、Grelyse、GS101、GS9973、GSC100、GSK1605786、GSK1827771、GSK2136525、GSK2941266、GSK315234、GSK681323、GT146、GT442、Gucixiaotong、Gufisera、Gupisone、盐酸胍立莫司、GW274150、GW3333、GW406381、GW856553、GWB78、GXP04、Gynestrel、Haloart、乙酸卤泼尼松、Haloxin、HANALL、Hanall Soludacortin、Havisco、Hawon Bucillamin、HB802、HC31496、HCQ 200、HD104、HD203、HD205、HDAC抑制剂、HE2500、HE3177、HE3413、Hecoria、Hectomitacin、Hefasolon、Helen、Helenil、HemaMax、Hematom、造血干细胞、Hematrol、Hemner、Hemril、类肝素、Heptax、HER2抗体、Herponil、hESC衍生树突状细胞、hESC衍生造血干细胞、Hespercorbin、Hexacorton、甲氟烯索、海克替啶、Hexoderm、Hexoderm Salic、HF0220、HF1020、HFT-401、hG-CSFR ED Fc、Hiberna、高迁移率族蛋白1抗体、Hiloneed、Hinocam、水蛭素、Hirudoid、Hison、组胺H4受体拮抗剂、Hitenercept、Hizentra、HL036、HL161、HMPL001、HMPL004、HMPL004、HMPL011、HMPL342、HMPL692、蜂蜜蜜蜂毒液、Hongqiang、Hotemin、HPH116、HTI101、HuCAL抗体、人类脂肪间充质干细胞、抗-MHCII类单克隆抗体、人类免疫球蛋白、人类胎盘组织水解产物、HuMaxCD4、HuMax-TAC、Humetone、Humicade、修美乐、Huons倍他米松磷酸钠、Huons地塞米松磷酸钠、Huons吡罗昔康、Huons他尼氟酯、Hurofen、Huruma、Huvap、HuZAF、HX02、Hyalogel、玻尿酸钠、玻尿酸、玻尿酸酶、Hyaaron、Hycocin、Hycort、Hy-可的松、氢化可的松、乙酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、半丁二酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松丁二酸钠、Hydrocortistab、氢化可的松、Hydrolin、Hydroquine、氢-RX、Hydrosone HIKMA、羟化氯喹、硫酸羟化氯喹、Hylase Dessau、HyMEX、Hypen、HyQ、Hysonate、HZN602、I.M. 75、IAP抑制剂、Ibalgin、Ibalgin、Ibex、依鲁替尼、IBsolvMIR、Ibu、Ibucon、Ibudolor、Ibufen、Ibuplam、Ibuprofen、Ibugesic、Ibu-Hepa、Ibukim、Ibumal、Ibunal、Ibupental、Ibupril、Ibuprof、布洛芬、Ibuscent、Ibusoft、Ibusuki Penjeong、Ibususpen、Ibutard、Ibutop、Ibutop、Ibutrex、

IC487892、鱼石脂、ICRAC阻断剂、IDEC131、IDECCE9.1、Ides、Idicin、Idizone、IDN6556、Idomethine、IDR1、Idyl SR、Ifen、艾拉莫德、IK6002、IKK- β 抑制剂、IL17拮抗剂、IL-17抑制剂、IL-17RC、IL18、IL1Hy1、IL1R1、IL-23纤连蛋白、IL23抑制剂、IL23受体拮抗剂、IL-31mAb、IL-6抑制剂、IL6Qb、Ilacox、Ilaris、伊洛白介素、ILV094、ILV095、Imaxetil、IMD0560、IMD2560、Imesel Plus、Iminoral、Immodin、IMMU103、IMMU106、Immucept、Immufine、Immunex糖浆、免疫球蛋白、免疫球蛋白G、Immunoprin、ImmunoRel、Immurin、IM08400、IMP731抗体、Implanta、Imunocell、Imuran、Imurek、Imusafe、Imusporin、Imutrex、IN0701、Inal、INCB039110、INCB18424、INCB28050、INCB3284、INCB3344、Indexon、Indic、Indo、Indo-A、Indobid、Indo-Bros、Indocaf、Indocarsil、Indocid、Indocin、Indomehotpas、Indomen、Indomet、Indometacin、吲哚美辛、Indomethasone、Indometin、Indomin、Indopal、Indoron、Indotroxin、INDUS830、INDUS83030、Infladase、Inflamac、炎性体抑制剂、Inflavis、Inflaxen、Inflectra、英利昔单抗、Ingalipt、Inicox dp、Inmecin、Immunoartro、Innamit、InnoD06006、IN07997、Inocin、Inoten、Inovan、Inpra、Inside Pap、Insider-P、Instacyl、Instracool、Intafenac、Intaflam、Inteban、Inteban Spansule、整合素、 α 1抗体、整合素、 α 2抗体、Intenurse、干扰素 α 、干扰素 β -1a、干扰素 γ 、干扰素 γ 抗体、Interking、白介素1Hy1、白介素1抗体、白介素1受体抗体、白介素1 β 抗体、白介素10、白介素10抗体、白介素12、白介素12抗体、白介素13抗体、白介素15抗体、白介素17抗体、白介素17受体C、白介素18、白介素18结合蛋白、白介素18抗体、白介素2受体、 α 抗体、白介素20抗体、白介素21mAb、白介素23适体、白介素31抗体、白介素34、白介素6抑制剂、白介素6抗体、白介素6受体抗体、白介素7、白介素7受体抗体、白介素8、白介素8抗体、白介素-18抗体、Intidrol、Intradex、Intragam P、Intragesic、Intraglobin F、Intratect、Inzel、Iomab B、IOR-T3、IP751、IPH2201、IPH2301、IPH24、IPH33、IPI145、Ipocort、IPP201007、I-Profen、Iprox、Ipson、Iputon、IRAK4抑制剂、Iremod、Irtontpyson、IRX3、IRX5183、ISA247、ISIS104838、ISIS2302、ISISCRPRx、Ismafron、IsoQC抑制剂、Isox、ITF2357、Iveegam EN、Ivepred、IVIG-SN、IW001、Izilox、J607Y、J775Y、JAK抑制剂、抑制剂、JAK3激酶抑制剂、JI3292、JI4135、Jinan Lida、JNJ10329670、JNJ18003414、JNJ26528398、JNJ27390467、JNJ28838017、JNJ31001958、JNJ38518168、JNJ39758979、JNJ40346527、JNJ7777120、JNT-Plus、Joflam、Joint Glucosamin、Jointec、Jointstem、Joinup、JPE1375、JSM10292、JSM7717、JSM8757、JTE051、JTE052、JTE522、JTE607、Jusgo、K412、K832、Kaflam、KAHR101、KAHR102、KAI9803、Kalymin、Kam Predsol、Kameton、KANAb071、Kappaproct、KAR2581、KAR3000、KAR3166、KAR4000、KAR4139、KAR4141、KB002、KB003、KD7332、KE298、凯利昔单抗、Kemanat、Kemrox、Kenacort、Kenalog、Kenaxir、Kenketsu Venoglobulin-IH、Keplat、Ketalgipan、Keto Pine、Keto、Ketobos、Ketofan、Ketofen、Ketolgan、Ketonal、Ketoplus Kata血浆、酮基布洛芬、Ketores、Keterin、酮咯酸、酮咯酸氨丁三醇、Ketoselect、Ketotop、Ketovail、Ketricin、Ketroc、Ketum、Keyi、Keyven、KF24345、K-Fenac、K-Fenak、K-Gesic、Kifadene、Kilcort、Kildrol、KIM127、Kimotab、激酶抑制剂4SC、激酶N、Kincort、Kindorase、Kineret、Kineto、Kitadol、Kitex、Kitolac、KLK1抑制剂、Klofen-L、Klotaren、KLS-40or、KLS-40ra、KM277、Knavon、Kodolo orabase、Kohakusanin、Koide、Koidexa、Kolbet、Konac、Kondro、Kondromin、Konshien、Kontab、Kordexa、Kosa、Kotase、KPE06001、

KRP107、KRP203、KRX211、KRX252、KSB302、K-Sep、Kv 1.3阻断剂、Kv1.3 4SC、Kv1.3抑制剂、KVK702、Kynol、L156602、Labizone、Labohydro、Labopen、Lacoxa、Lamin、Lamit、Lanfetil、拉喹莫德、乙酸拉瑞唑来、LAS186323、LAS187247、LAS41002、Laticort、LBEC0101、LCP3301、LCP-Siro、LCP-Tacro、LCsA、LDP392、Leap-S、Ledercort、Lederfen、Lederlon、Lederspan、Lefenine、来氟米特、Leflux、Lefno、Lefra、Leftose、Lefumide、Lefunodin、Lefva、来那度胺、来那西普、LentiRA、LE015520、Leodase、Leukine、白细胞功能-相关抗原-1拮抗剂、白细胞免疫球蛋白样受体、亚家族A、成员4抗体、Leukothera、乙酸亮丙立德、左旋沙丁胺醇、左薄荷脑、LFA-1拮抗剂、LFA451、LFA703、LFA878、LG106、LG267抑制剂、LG688抑制剂、LGD5552、Li Life、LidaMantle、Lidex、利多卡因、盐酸利多卡因、盐酸利诺卡因、LIM0723、LIM5310、Limethason、Limus、Limustin、Lindac、Linfonex、Linola acute、Lipcy、利索茶碱、Listran、肝X受体调节剂、Lizak、LJP1207、LJP920、Lobafen、Lobu、Locafluo、Localyn、Locaseptil-Neo、Locpren、Lodine、Lodotra、Lofedic、Loflam、Lofnac、Lolcam、Lonac、氯那唑酸钙、Loprofen、Loracort、Lorcam、Lorfenamin、Lorinden Lotio、Lorncrat、氯诺昔康、Lorox、洛吗莫德、氯替泼诺、氯替泼诺、Lotirac、低分子灵芝多糖、Loxafen、Loxfenine、Loxicam、Loxofen、Loxonal、Loxonin、洛索洛芬钠、Loxoron、LP183A1、LP183A2、LP204A1、LPCN1019、LT1942、LT1964、LTNS101、LTNS103、LTNS106、LTNS108、LTS1115、LTZMP001、Lubor、罗美昔布、Lumitect、LX2311、LX2931、LX2932、LY2127399、LY2189102、LY2439821、LY294002、LY3009104、LY309887、LY333013、淋巴细胞活化基因3抗体、Lymphoglobuline、Lyser、赖氨酸阿司匹林、Lysobact、Lysoflam、盐酸溶菌酶、M3000、M834、M923、mAb hG-CSF、MABP1、巨噬细胞迁移抑制因子抗体、Maitongna、Majamil prolongatum、主要组织相容性复合体II类DR抗体、主要组织相容性复合体II类抗体、Malidens、Malival、甘露聚糖-结合凝集素、甘露聚糖-结合凝集素-相关丝氨酸蛋白酶-2抗体、MapKap激酶2抑制剂、马拉维若、Marlex、马赛替尼、Maso、MASP2抗体、MAT304、基质金属蛋白酶抑制剂、吗里木单抗、Maxiflam、Maxilase、Maximus、Maxisona、Maxius、Maxpro、Maxrel、Maxsulid、Maxy12、Maxy30、MAXY4、Maxy735、Maxy740、Mayfenamic、MB11040、MBPY003b、MCAF5352A、McCam、McRofy、MCS18、MD707、MDAM、MDcort、MDR06155、MDT012、Mebicam、Mebuton、甲氯芬那酸钠、Meclophen、Mecox、Medacomb、Medafen、Medamol、Medesone、MEDI2070、MEDI5117、MEDI541、MEDI552、MEDI571、Medicox、Medifen、Medisolu、Medixon、Mednisol、美卓乐、Medrolon、乙酸甲羟孕酮、Mefalgin、甲芬那酸、Mefenix、Mefentan、Meflen、Mefnetra forte、Meftagesic-DT、Meftal、巨核细胞生长和发育因子、Megaspas、Megaster、乙酸甲地孕酮、Meite、Meksun、Melbrex、Melcam、Melcam、Melflam、Melic、Melica、Melix、Melocam、Melocox、Mel-One、Meloprol、Melosteral、Melox、Meloxan、Meloxcam、Meloxic、美洛昔康、Meloxifen、Meloxin、Meloxiv、Melpred、Melpros、Melurjin、Menamin、Menisone、Menthomketo、Menthoneurin、Mentocin、Mepa、Mepharen、甲泼尼松、Mepresso、Mepsolone、巯基嘌呤、Mervan、Mesadoron、美沙拉明、Mesasal、Mesatec、间充质前体细胞、间充质干细胞、Mesipol、Mesren、Mesulan、Mesulid、Metacin、Metadaxan、Metaflex、Metalcaptase、金属酶抑制剂、Metapred、Metax、Metaz、Meted、Metedic、Methacin、Methaderm、Methasone、Methotrax、甲胺喋呤、甲胺喋呤钠、Methpred、甲基泼尼松龙乙酸盐、水杨酸甲酯、甲基磺酰基甲烷、Methylon、Methylpred、甲基泼尼松龙、乙酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙丁二酸

钠、丁二酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙、Methysol、吡啶美辛 (Metindol)、Metoart、Metoject、Metolate、Metoral、Metosyn、Metotab、Metracin、Metrex、甲硝唑啉、Metypred、Mevamox、Mevedal、Mevilox、Mevin SR、Mexilal、Mexpharm、Mext、Mextran、MF280、M-FasL、MHC II类 β 链肽、Micar、Miclofen、Miclofenac、Micoferolato Mofetil、Micosone、Microdase、微小RNA 181a-2寡核苷酸、MIF抑制剂、MIFQb、MIKA-酮基布洛芬、Mikametan、米洛地司亭、Miltax、Minafen、Minalfen、Minalfene、Minesulin、Minocort、Mioflex、Miolox、Miprofen、Miridacin、Mirloks、Misoclo、Misofenac、MISTB03、MISTB04、Mitolor、咪唑立宾、MK0359、MK0812、MK0873、MK2抑制剂、MK50、MK8457、MK8808、MKC204、MLN0002、MLN0415、MLN1202、MLN273、MLN3126、MLN3701、MLN3897、MLNM002、MM093、MM7XX、MN8001、Mobic、Mobicam、Mobicox、Mobifen Plus、Mobilat、Mobitil、Mocox、Modigraf、Modrasone、Modulin、Mofecept、Mofetyl、莫苯唑酸钠、Mofilet、Molace、莫拉司亭、Molslide、Momekin、Momen Gele、Moment 100、Momesone、Momesun、Mometamed、莫米松、糠酸莫米松、Monimate、单钠 α -鲁米诺、Mopik、MOR103、MOR104、MOR105、MOR208抗体、MORAb022、Morcam、莫尼氟酯、Mosuolit、Motoral、Movaxin、Mover、Movex、Movix、Movoxicam、Mox Forte、Moxen、盐酸莫西沙星、Mozobil、MP、MP0210、MP0270、MP1000、MP1031、MP196、MP435、MPA、mPGES-1抑制剂、MPSS、MRX7EAT、MSL、MT203、MT204、mTOR抑制剂、MTRX1011A、Mucolase、Multicort、MultiStem、溶菌酶、溶菌酶、盐酸溶菌酶、莫罗莫那-CD3、Muslax、Muspilil、Mutaze、Muvera、MX68、Mycept、Mycocell、Mycocept、Mycoferolatomofetil Actavis、Mycofet、Mycofit、Mycolate、Mycoldosa、Mycomun、Myconol、霉酚酸吗啉乙酯、霉酚酸钠、霉酚酸、Mycotil、骨髓祖细胞、Myfenax、Myfetil、Myfortic、Mygraft、硫代苹果酸金钠、硫代苯酸金钠、Myprodol、Mysone、nab-环孢灵、Nabentac、nabiximols、Nabton、Nabuco、Nabucox、Nabuflam、Nabumet、奈丁美酮、Nabuton、Nac Plus、Nacta、Nacton、Nadium、Naklofen SR、NAL1207、NAL1216、NAL1219、NAL1268、NAL8202、Nalfon、Nalgesin S、namilumab、Namsafe、诺龙、Nanocort、Nanogam、Nanosomal他克莫司、Napageln、Napilac、Naprelan、Napros、Naprodil、Napronax、Napropal、Naprosone、Naprosyn、Naproxal、Naprox、奈普生、奈普生钠、Naproxin、Naprosen、Narbon、Narexxin、Naril、Nasida、那他珠单抗、Naxdom、Naxen、Naxin、Nazovel、NC2300、ND07、NDC01352、Nebumetone、NecLipGCSF、Necsulide、Necsunim、Nelsid-S、Neo Clobenate、Neo Swiflox FC、Neocoflan、Neo-Drol、Neo-Eblimon、Neo-Hydro、Neoplanta、Neoporine、Neopreol、Neoprox、Neoral、Neotrexate、Neozen、Nepira、Nestacort、Neumega、优保津 (Neupogen)、Neuprex、Neurofenac、Neurogesic、Neurolab、Neuroteradol、Neuroxicam、Neutalin、neutrazumab、Neuzym、New Panazox、Newfenstop、NewGam、Newmafen、Newmatal、Newsicam、NEX1285、sFcRIIB、Nextomab、NF-kappaB抑制剂、NF-kB抑制剂、NGD20001、NHP554B、NHP554P、NI0101抗体、NI0401、NI0501抗体、NI0701、NI071、NI1201抗体、NI1401、Nicip、Niconas、Nicoool、NiCord、Nicox、Niflumate、Nigaz、Nikam、Nilitis、Nimace、Nimaid、Nimark-P、Nimaz、Nimcet Juicy、Nime、Nimed、Nimepast、尼美舒利、Nimesulix、Nimesulon、Nimica Plus、Nimkul、Nimlin、Nimnat、Nimodol、Nimpidase、Nimsaid-S、Nimser、Nimsy-SP、Nimupep、Nimusol、Nimutal、Nimuwin、Nimvon-S、Nincort、Niofen、Nipan、Nipent、Nise、Nisolone、Nisopred、Nisoprex、Nisulid、硝唑尼特、Nitcon、氧化氮、Nizhvisal B、Nizon、NL、NMR1947、NN8209、NN8210、NN8226、NN8555、

NN8765、NN8828、NNC014100000100、NNC051869、Noak、Nodevex、Nodia、Nofenac、Noflagma、Noflam、Noflamen、Noflux、非-抗菌四环素、Nonpiron、Nopain、Normferon、Notpel、Notritis、Novacort、Novagent、Novarin、Novigesic、NOXA12、NOXD19、Noxen、Noxon、NPI1302a-3、NPI1342、NPI1387、NPI1390、NPRCS1、NPRCS2、NPRCS3、NPRCS4、NPRCS5、NPRCS6、NPS3、NPS4、nPT-ery、NU3450、核因子NF- κ -Bp65亚基寡核苷酸、Nucort、Nulojix、Numed-Plus、Nurokind Ortho、Nusone-H、Nutrikemia、Nuvion、NV07alpha、NX001、Nyclobate、Nyox、Nysa、Obarcort、OC002417、OC2286、奥卡拉珠单抗、OCTSG815、Oedemase、Oedemase-D、奥法本单抗、Ofgyl-0、Ofvista、OHR118、Oki、Okifen、Oksamen、Olai、奥诺奇单抗、Omeprose E、Omnacortil、Omneed、Omniclор、Omniigel、Omniwel、奥那西普、ON04057、ONS1210、ONS1220、Ontac Plus、恩塔克、ONX0914、OPC6535、奥培巴坎、OPN101、OPN201、OPN302、OPN305、OPN401、奥普瑞白介素、OPT66、Optifer、Optiflur、OptiMIRA、Orabase Hca、Oradexon、Oraflex、OralFenac、Oralog、Oralpred、Ora-sed、Orasone、orBec、Orbone forte、Orcl、ORE10002、ORE10002、Orencia、Org214007、Org217993、Org219517、Org223119、Org37663、Org39141、Org48762、Org48775、Orgadrone、Ormoxen、Orofen Plus、Oromylase Biogaran、Orthal Forte、Ortho Flex、Orthoclone OKT3、Orthofen、Orthoflam、Orthogesic、Orthoglu、Ortho-II、Orthomac、Ortho-Plus、Ortinims、Ortofen、Orudis、Oruvail、OS2、Oscart、Osmetone、Ospain、Ossilife、Ostelox、Osteluc、Osteocerin、骨桥蛋白、Osteral、奥昔珠单抗、Otipax、Ou Ning、OvaSave、OX40配位体抗体、Oxa、Oxagesic CB、Oxalgin DP、奥沙普嗪、OXCQ、Oxeno、Oxib MD、Oxibut、昔康、Oxiklorin、Oximal、Oxynal、羟布宗、羟布宗、ozoralizumab、P13肽、P1639、P21、P2X7拮抗剂、p38 α 抑制剂、p38拮抗剂、p38MAP激酶抑制剂、p38 α MAP激酶抑制剂、P7肽、P7170、P979、PA401、PA517、Pabi-地塞米松、PAC、PAC10649、紫杉醇、Painoxam、Paldon、Palima、pamapimod、Pamatase、Panafcort、Panafcortelone、Panewin、PanGraf、Panimun Bioral、Panmesone、Panodin SR、Panslay、Panzem、Panzem NCD、PAP1、番木瓜酶、Papirzin、Pappen K Pap、Paptinim-D、paquinimod、PAR2拮抗剂、扑热息痛、Paradic、Parafen TAJ、Paramidin、Paranac、Parapar、Parci、帕瑞考昔、Parixam、Parry-S、Partaject白消安、pateclizumab、Paxceed、PBI0032、PBI1101、PBI1308、PBI1393、PBI1607、PBI1737、PBI2856、PBI4419、PBI4419、P-Cam、PCI31523、PCI32765、PCI34051、PCI45261、PCI45292、PCI45308、PD360324、PD360324、PDA001、PDE4抑制剂、PDE-IV抑制剂、PDL241抗体、PDL252、派地普瑞、Pefree、培加司亭、Peganix、Peg-白介素12、佩苏西普、Pegsunercept、聚乙二醇化精氨酸脱亚胺酶、培得星、哌鲁双芬、Penacle、青霉胺、Penostop、Pentalgin、Pentasa、Pentaud、喷司他汀、Peon、Pepdase、Pepser、Peptirase、Pepzen、Pepzol、Percutalgine、Periochip、过氧化物酶体增殖剂活化受体 γ 调节剂、Petizene、PF00344600、PF04171327、PF04236921、PF04308515、PF05230905、PF05280586、PF251802、PF3475952、PF3491390、PF3644022、PF4629991、PF4856880、PF5212367、PF5230896、PF547659、PF755616、PF9184、PG27、PG562、PG760564、PG8395、PGE3935199、PGE527667、PH5、PH797804、PHA408、Pharmaniaga甲芬那酸、Pharmaniaga美洛昔康、Pheldin、Phenocept、苯基丁氮酮、PHY702、PI3K δ 抑制剂、PI3K γ/δ 抑制剂、PI3K抑制剂、Picalm、匹多莫德、吡酮洛芬、Pilelife、Pilopil、Pilovate、吡美莫司、Pipethanen、Piractam、Pirexyl、Piobet、Pioc、Piocam、Pirofel、Pirogel、Piromed、Pirosol、Pirox、

Piroxen、吡罗昔康、吡罗昔康倍他环糊精、Piroxifar、Piroxil、Piroxim、Pixim、Pixykine、PKC θ 抑制剂、PL3100、PL5100双氯芬酸、胎盘多肽、Plaquenil、普乐沙福、Plocfen、PLR14、PLR18、Plutin、PLX3397、PLX5622、PLX647、PLX-BMT、pms-双氯芬酸、pms-布洛芬、pms-来氟米特、pms-美洛昔康、pms-吡罗昔康、pms-泼尼松龙、pms-柳氮磺胺吡啶、pms-噻洛芬酸、PMX53、PN0615、PN100、PN951、普达非洛、POL6326、双醋酸去炎松 (Polcortolon)、Polyderm、Polygam S/D、Polyphlogin、Poncif、Ponstan、Ponstil Forte、Porine-A Neoral、Potaba、氨基苯甲酸钾、Potencort、聚维酮、聚维酮碘、pralnacasan、Prandin、Prebel、Precodil、Precortisyl Forte、Precortyl、Predfoam、Predicort、Predicorten、Predilab、Predilone、Predmetil、Predmix、Predna、Prednesol、Predni、泼尼卡酯、Prednicort、Prednidib、Prednifarma、Prednilasca、泼尼松龙、乙酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙丁二酸钠、泼尼松龙丁二酸钠、泼尼松、乙酸泼尼松、Prednitop、Prednol-L、Prednox、Predone、Predonema、Predsol、Predsolone、Predsone、Predval、Preflam、Prelon、Prenaxol、Prenolone、Preservex、Preservin、Presol、Preson、Prexige、Priliximab、Primacort、Primmuno、Primofenac、普林贝瑞、Privigen、Prixam、Probuxil、Procarne、Prochymal、Procider-EF、Proctocir、Prodase、Prodel B、Prodent、Prodent Verde、Proepa、Profecom、Profenac L、Profenid、Profenol、Proflam、Proflex、Progesic Z、丙谷美辛、马来酸丙谷美辛、普乐可复、Prolase、Prolixan、盐酸普鲁米近、Promostem、Promune、PronaB、链霉蛋白酶、Pronat、Prongs、Pronison、Prontoflam、Propaderm-L、Propodezas、Propolisol、Proponol、丙基烟碱酸酯、Prostaloc、Prostapol、Protacin、Protase、蛋白酶抑制剂、Protectan、蛋白酶活化受体2抑制剂、Protofen、Protrin、Proxalyoc、Proxidol、Proxigel、Proxil、Proxym、Prozym、PRT062070、PRT2607、PRTX100、PRTX200、PRX106、PRX167700、Prysolone、PS031291、PS375179、PS386113、PS540446、PS608504、PS826957、PS873266、Psorid、PT、PT17、PTL101、P-转移因子肽、PTX3、Pulminiq、Pulsonid、Purazen、Pursin、PVS40200、PX101、PX106491、PX114、PXS2000、PXS2076、PYM60001、Pyralvex、Pyranim、保泰松哌嗪盐、茛醇、Pyricam、Pyrodex、Pyroxi-Kid、QAX576、Qianbobiyan、QPI1002、QR440、qT3、Quiacort、Quidofil、R107s、R125224、R1295、R132811、R1487、R1503、R1524、R1628、R333、R348、R548、R7277、R788、rabeximod、Radix Isatidis、Radofen、Raipeck、Rambazole、Randazima、Rapacan、雷帕鸣、Raptiva、Ravax、Rayos、RDEA119、RDEA436、RDP58、Reactine、Rebif、REC200、Recartix-DN、用于晚期糖化终产品抗体的受体、Reclast、Reclofen、重组HSA-TIMP-2、重组人类碱性磷酸酶、重组干扰素 γ 、重组人类碱性磷酸酶、Reconil、Rectagel HC、Recticin、Recto Menaderm、Rectos、Redipred、Redolet、Refastin、Regenica、REGN88、Relafen、Relaxib、Relev、Relex、Relifen、Relifex、Relitch、Rematof、remestemcel-l、Remesulidum、Remicade、Remsima、Remsima、Remsima、ReN1869、Renaccept、Renfor、Renodapt、Renodapt-S、Renta、Reosan、Repare-AR、Reparilexin、瑞帕锐星、瑞派他辛、Repisprin、Resochin、Resol、瑞瑟伏林E1、Resurgil、Re-tin-colloid、Retoz、Reumacap、Reumacon、Reumadolor、Reumador、Reumanisal、Reumazin、Reumel、Reumotec、Reuquinol、revamilast、Revascor、Reviroc、来那度胺、Revmoksikam、Rewalk、Rexalgan、RG2077、RG3421、RG4934抗体、RG7416、RG7624、Rheila、Rheoma、Rheprox、Rheudenolone、Rheufen、Rheugesic、Rheumacid、Rheumacort、Rheumatrex、Rheumesser、

Rheumid、Rheumon、Rheumox、Rheuoxxib、Rhewlin、Rhucin、RhuDex、Rhulef、Ribox、Ribunal、Ridaura、利福昔明、利纳西普、rimacalib、Rimase、Rimate、Rimatil、Rimesid、利塞膦酸钠、Ritamine、Rito、美罗华、利妥昔单抗、RNS60、R01138452、Ro313948、R03244794、R05310074、Rob803、Rocamix、Rocas、Rofeb、罗非考昔、Rofee、Rofewal、Roficip Plus、Rojepen、Rokam、Rolodiquim、Romacox Fort、Romatim、氯马扎利、Ronaben、ronacaleret、Ronoxcin、ROR γ T拮抗剂、ROR γ t反向激动剂、Rosecin、罗格列酮、迷迭香酸、Rotan、Rotec、Rothacin、Roxam、Roxib、Roxicam、Roxopro、Roxygin DT、RP54745、RPI78、RPI78M、RPI78MN、RPIMN、RQ00000007、RQ00000008、RTA402、R-Tyflam、Rubicalm、Rubifen、Rumapap、Rumalef、Rumidol、Rumifen、Runomex、乙酸芦沙拉肽、芦可替尼、RWJ445380、RX10001、Rycloser MR、Rydol、S1P受体激动剂、S1P受体调节剂、S1P1激动剂、S1P1受体激动剂、S2474、S3013、SA237、SA6541、Saaz、S-腺苷-L-甲硫氨酸-硫酸盐-对甲苯磺酸酯、Sala、Salazidin、Salazine、Salazopyrin、Salcon、Salicam、双柳酸酯、Sameron、SAN300、Sanaven、Sandimmun、Sandoglobulin、Sanexon、SangCya、SAR153191、SAR302503、SAR479746、Sarapep、沙格司亭、Sativex、Savantac、Save、Saxizon、Sazo、SB1578、SB210396、SB217969、SB242235、SB273005、SB281832、SB683698、SB751689、SBI087、SC080036、SC12267、SC409、Scaflam、SCD酮基布洛芬、SCIO323、SCIO469、SD-15、SD281、SDP051抗体、Sd-rxRNA、塞库金单抗、Sedase、Sedilax、Sefdene、Seizyme、SEL113、Seladin、Selecox、选择素P配位体抗体、糖皮质激素受体激动剂、Selectofen、Selektine、SelK1抗体、Seloxx、Selspot、Selzen、Selzenta、Selzentry、塞吗莫德、盐酸塞吗莫德、生帕拉肽、生帕拉肽、Senafen、Sendipen、Senterlic、SEP119249、Sepdase、Septirose、Seractil、Serafen-P、Serase、Seratid D、Seratiopeptidase、Serato-M、Seratoma Forte、Serazyme、Serezon、Sero、Serodase、Serpicam、Serra、舍雷肽酶、Serratin、Serratiopeptidase、Serrazyme、Servisone、Seven E P、SGI1252、SGN30、SGN70、SGX203、鲨鱼软骨提取物、Sheril、Shield、Shifazen、Shifazen-Fort、Shincort、Shincort、Shiosol、ShK186、双黄消炎片、SI615、SI636、Sigmasporin、Sigmasporin、SIM916、Simpone、Simulect、Sinacort、Sinalgia、Sinapol、Sinatrol、Sinsia、西普尼莫德、Sirolim、西罗莫司、Siropam、Sirola、Sirova、思鲁库单抗、Sistal Forte、SKF105685、SKF105809、SKF106615、SKF86002、Skinalar、Skynim、Skytrip、SLAM家族成员7抗体、Slo-indo、SM101、SM201抗体、SM401、SMAD家族成员7寡核苷酸、SMART抗-IL-12抗体、SMP114、SN0030908、SN0070131、硫金苹果酸钠、软骨素硫酸钠、脱氧核糖核苷酸钠、呱仑酸钠、萘普生钠、水杨酸钠、Sodixen、Sofeo、Soleton、Solhidrol、Solicam、Soliky、Soliris、Sol-Melcort、Solomet、Solondo、Solone、Solu-Cort、Solu-Cortef、Solu-Decortin H、Solufen、Solu-Ket、Solumark、Solu-美卓乐、Solupred、Somalgen、索马托品、Sonap、Sone、索尼普西珠单抗、Sonexa、Sonim、Sonim P、Soonil、Soral、Sorenil、乙酸索塔妥林、SP-10、SP600125、Spanidin、SP-Corti、SPD55、Spedac、精子粘附力分子1、Spictol、脾酪氨酸激酶寡核苷酸、Sporin、S-prin、SPWF1501、SQ641、SQ922、SR318B、SR9025、SRT2104、SSR150106、SSR180575、SSS07抗体、ST1959、STA5326、stabilin 1抗体、Stacort、Stalogesic、康力龙、Staren、Starmelox、Stedex IND-SWIFT、Stelara、Stemin、Stenirol、Sterapred、Steriderm S、Sterio、Sterisone、Steron、地毯海葵肽、Stickzenol A、Stiefcortil、Stimulan、STNM01、钙池调控的钙离子通道 (SOCC) 调节剂、STP432、STP900、

Stratasin、Stridimmune、Strigraf、SU美卓乐、Subreum、Subuton、Succicort、Succimed、Sulan、Sulcolon、Sulfasalazin Heyl、Sulfasalazin、柳氮磺胺吡啶、Sulfovit、Sulidac、Sulide、舒林酸、Sulindex、Sulinton、Sulphafine、Sumilu、SUN597、Suprafen、Supretic、Supsidine、Surgam、Surgamine、Surugamu、Suspen、Suton、Suvenyl、Suwei、SW Dexasone、Syk家族激酶抑制剂、Syn1002、Synacran、Synacthen、Synalar C、Synalar、Synavive、Synercort、Sypresta、T细胞细胞活素-诱导表面分子抗体、T细胞受体抗体、T5224、T5226、TA101、TA112、TA383、TA5493、啉巴单抗、Tacedin、Tacgraf、TACIFc5、Tacrobell、Tacrograf、Tacrol、他克莫司、Tadekinigα、Tadolak、TAFA93、Tafirol Artro、Taizen、TAK603、TAK715、TAK783、Takfa、Taksta、他拉罗唑、Talfin、Talmain、他匹莫德、Talmea、Talnif、他尼氟酯、Talos、Talpain、Talumate、Tamalgen、Tamceton、Tamezon、Tandrilax、丹宁、Tannosynt、Tantum、tanzisertib、Tapain-β、Tapoein、Tarenac、他伦福比、Tarimus、Tarproxen、Tauxib、Tazomust、TBR652、TC5619、T细胞、免疫调节剂1、ATP酶、H⁺传输、溶酶体V0亚基A3抗体、TCK1、T-cort、T-Dexa、Tecelac、Tecon、替度鲁肽、Teecort、Tegeline、Tementil、替莫泊芬、Tencam、Tendrone、Tenefuse、Tenfly、替尼达普钠、Tenocam、Tenoflex、Tenoksan、Tenotil、替诺昔康、Tenoxim、Tepadina、Teracort、Teradol、替托司特、TG0054、TG1060、TG20、TG20、tgAAC94、Th1/Th2细胞活素合成酶抑制剂、Th-17细胞抑制剂、Thalido、撒利多胺、撒利多迈、Themisera、Thenil、Therafectin、Therapyace、thiarabine、Thiazolopyrimidines、硫辛酸、噻替派、THR090717、THR0921、Threenofen、Thrombate III、胸腺肽、Thymodepressin、Thymogam、Thymoglobulin、Thymoglobuline、Thymoject胸腺肽、胸腺调节素、胸腺五肽、胸腺多肽(thymopolypeptides)、噻洛芬酸、替贝碘胺、Ticoflex、tilmacoxib、Tilur、T-免疫、Timocon、Tiorase、Tissop、TKB662、TL011、TLR4拮抗剂、TLR8抑制剂、TM120、TM400、TMX302、TNFα抑制剂、TNFα-TNF受体拮抗剂、TNF抗体、TNF受体超家族拮抗剂、TNF TWEAK Bi-Specific、TNF-Kinoid、TNFQb、TNFR1拮抗剂、TNR001、TNX100、TNX224、TNX336、TNX558、托西利单抗、托法替尼、Tokuhon happ、TOL101、TOL102、Tolectin、Tolerimab、Tolerostem、Tolindol、toll样受体4抗体、toll样受体抗体、托美丁钠、Tongkeeper、Tonmex、Topflame、Topicort、Topleucon、Topnac、Toppin Ichthammol、托珠单抗、Toraren、Torcoxia、Torox、Tory、Toselac、Totaryl、Touch-med、Touchron、Tovok、Toxic apis、Toyolyzom、TP4179、TPCA1、TPI526、TR14035、Tradil Fort、Traficet-EN、Tramace、盐酸曲马多、曲尼司特、Transimmune、Transporina、Tratul、Trexall、Triacort、Triakort、Trialon、Triam、曲安西龙、乙酸曲安西龙、曲安奈德、乙酸曲安奈德、羟氟烯索、Triamcort、Triamsicort、Trianex、Tricin、Tricort、Tricortone、Tric0s T、Triderm、Trilac、痛炎宁、Trinocort、Trinolone、Triolex、雷公藤甲素、Trisfen、Trivaris、TRK170、TRK530、Trocade、三乙醇胺水杨酸酯、Trolovol、Trosera、Trosera D、Troycort、TRX1抗体、TRX4、Trymoto、Trymoto-A、TT301、TT302、TT32、TT32、TT33、TTI314、肿瘤坏死因子、肿瘤坏死因子2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、肿瘤坏死因子抗体、肿瘤坏死因子kinoid、肿瘤坏死因子寡核苷酸、肿瘤坏死因子受体超家族、成员1B抗体、肿瘤坏死因子受体超家族1B寡核苷酸、肿瘤坏死因子超家族、成员12抗体、肿瘤坏死因子超家族、成员4抗体、肿瘤蛋白质p53寡核苷酸、肿瘤坏死因子α抗体、TuNEX、TXA127、TX-RAD、TYK2抑制剂、泰萨布里、泛癸利酮、Ucerase、ulodesine、Ultiflam、Ultrafastin、

Ultrafen、Ultralan、U-Nice-B、Uniplus、Unitrexate、Unizen、Uphaxicam、UR13870、UR5269、UR67767、Uremol-HC、Urigon、U-Ritis、优西努单抗、V85546、Valcib、Valcox、伐地考昔、Valdez、Valdixx、Valdy、Valentac、Valoxib、Valtune、Valus AT、Valz、Valzer、Vamid、Vantal、Vantelin、VAP-1SSA0抑制剂、伐利昔单抗、甲基伐瑞拉迪、Varicosin、Varidase、脉管粘附蛋白质-1抗体、VB110、VB120、VB201、VBY285、Vectra-P、维多珠单抗、Vefren、VEGFR-1抗体、Veldona、维托珠单抗、Vendexine Venimmun N、Venoforte、Venoglobulin-IH、Venozel、Veral、Verax、维色隆、vero-地塞米松、Vero-Kladribin、Vetazone、VGX1027、VGX750、Vibex MTX、vidofludimus、Vifenac、Vimovo、Vimultisa、Vincort、Vingraf、Vioform-HC、Vioxl、Vioxx、Virobron、维西珠单抗、Vivaglobin、Vivalde Plus、Vivian-A、VLST002、VLST003、VLST004、VLST005、VLST007、Voalla、沃克洛斯波林(voclosporin)、Vokam、Vokmor、Volmax、Volna-K、Voltadol、Voltagesic、Voltanase、Voltanec、Voltaren、Voltarile、Voltic、Voren、沃尔希珠单抗、Votan-SR、VR909、VRA002、VRP1008、VRS826、VRS826、VT111、VT214、VT224、VT310、VT346、VT362、VTX763、Vurdon、VX30抗体、VX467、VX5、VX509、VX702、VX740、VX745、VX745、VX850、W54011、Walacort、Walix、WC3027、Wilgraf、Winflam、Winmol、Winpred、Winsolve、Wintogeno、WIP901、Woncox、WSB711抗体、WSB712抗体、WSB735、WSB961、X071NAB、X083NAB、Xantomycin Forte、Xedenol、Xefo、Xefocam、Xenar、Xepol、X-Flam、Xibra、Xicam、Xicotil、Xifaxan、XL499、XmAb5483、XmAb5485、XmAb5574、XmAb5871、XOMA052、Xpress、XPro1595、XtendTNF、XToll、Xtra、Xylex-H、Xynofen SR、Yang Shu-IVIG、YHB14112、YM974、Youfeline、Youfenac、Yuma、Yumerol、Yuroben、YY吡罗昔康、Z104657A、Zacy、Zaltokin、扎托洛芬、Zap70抑制剂、Zeepain、Zeloxim Fort、Zema-Pak、Zempack、Zempred、Zenapax、Zenas、Zenol、Zenos、Zenoxone、Zerax、Zerocam、Zerospasm、ZFNs、氧化锌、Zipsor、齐拉木单抗、Zitis、Zix-S、Zocort、Zodixam、Zoftadex、唑来膦酸、Zolfin、Zolterol、Zopyrin、Zoralone、ZORprin、Zortress、ZP1848、珠卡赛辛、Zunovate、两性离子型多糖、ZY1400、Zybodies、Zycel、Zyrogen抑制剂、Zyser、Zytrim和Zywin-Forte。另外，如上文所列的消炎剂药物可与上文所列的或本文的一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0129] 在一个实施例中，降低、抑制、预防和/或改善发炎的药物，例如上文提供的药物中的一种，使用本文公开的微针装置和方法递送到眼睛的脉络膜上腔，并且用于治疗、预防和/或改善选自以下的疾病或病症：关节炎、退行性关节炎、牛皮癣性关节炎、关节炎病症、关节炎疼痛、关节病、自身免疫性关节炎、自身免疫性疾病、自身免疫性病症、轴向脊椎关节炎、慢性假肢关节感染、胶原蛋白诱导的关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、老年关节炎、膝部的血清反应阴性少关节炎、过敏性和自身免疫性发炎性疾病、发炎性疾病、发炎性病症、胶原蛋白疾病、盘状红斑狼疮、免疫缺陷、免疫疾病、免疫病症、免疫缺陷疾病、免疫缺陷病症、免疫球蛋白(IgG2)缺陷、免疫球蛋白缺陷、发炎、兰伯特-伊顿肌无力综合症、多发性肌炎、皮肌炎、多神经炎、术后眼部发炎、多软骨炎、偶发性包涵体肌炎、全身性红斑狼疮、T细胞缺陷、TNF-受体相关联的定期综合症、热带痉挛性下肢无力、韦格纳肉芽肿病、X-连锁重度联合免疫缺陷疾病、白塞氏病、克罗恩病、克罗恩氏瘻、皮肤红斑狼疮、急性发炎、急性发炎性水肿、肾上腺皮质功能不全、大脑发炎、慢性肺发炎、类皮质固醇-反应发炎性皮肤病、皮肤发炎、真皮发炎、干性皮肤发炎疾病、耳水肿、耳发炎、舌炎、发炎性肠病、发炎性退

行性疾病、眼睛和/或耳的发炎性病症、真菌感染中的发炎性病变、发炎性病变、炎性疼痛、发炎性皮肤病或病症、口腔和牙龈发炎、口腔和咽喉发炎、肌骨路病症、耳炎、骨盆发炎性疾病、肛周发炎、术后发炎、肺部发炎、直肠发炎、抗性特发性发炎性肌病、脂溢性皮炎、肿胀、口疮性溃疡、慢性多发性关节炎、青少年类风湿性关节炎、风湿病、修格兰氏综合症、眼科修格兰氏综合症(optalmic for Sjogren's syndrome)、移植排斥反应、急性同种异体移植排斥反应、慢性移植排斥反应、移植抗宿主疾病、心脏移植中的体液排斥反应、肾移植中的体液排斥反应、肾移植中的器官排斥反应、实体器官移植排斥反应、肺移植之后的闭塞性细支气管炎、骨髓移植的排斥反应、慢性肺移植排斥反应、角膜移植排斥反应、肾移植中的延迟移植功能、心脏移植排斥反应、同种移植排斥反应、hESC-衍生的治疗移植的免疫排斥反应(immune rejection of hESC-derived therapeutic grafts)、肾移植排斥反应、肝移植排斥反应、肺移植排斥反应、器官排斥反应、I型糖尿病中的胰腺胰岛移植排斥反应、肾移植排斥反应和异种移植排斥反应。

[0130] 在一个实施例中,使用本文公开的装置和方法递送到脉络膜上腔的药物治疗、预防和/或改善:黄斑变性(例如年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、渗出性年龄相关性黄斑变性、与年龄相关性黄斑变性相关的地图状萎缩、新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性、新生血管性黄斑病和年龄相关性黄斑变性、年龄相关性黄斑变性中的隐性无经典脉络膜新生血管(CNV)、斯塔加特氏病、视网膜中央凹下湿性年龄相关性黄斑变性和与新生血管性年龄相关性黄斑变性相关的玻璃体黄斑粘连(VMA))。可与本文所述的装置和方法结合使用的治疗、预防和/或改善黄斑变性的药物的实例包括但不限于:A0003、A36肽、AAV2-sFLT01、ACE041、ACU02、ACU3223、ACU4429、AdPEDF、阿柏西普、AG13958、aganirsen、AGN150998、AGN745、AL39324、AL78898A、AL8309B、ALN-VEG01、前列地尔、AM1101、淀粉样蛋白β抗体、乙酸阿奈可他、抗-VEGFR-2Alterase、Aptocine、APX003、ARC1905、ARC1905与雷珠单抗、ATG3、ATP结合盒、亚家族A、成员4基因、ATXS10、阿瓦斯汀与维速达尔、AVT101、AVT2、柏替木单抗、贝伐单抗与维替泊芬、贝伐西尼钠、贝伐西尼钠;与兰比珠单抗、酒石酸溴莫尼定、BVA301、康纳单抗、Cand5、Cand5与雷珠单抗、CERE140、睫状神经营养因子、CLT009、CNT02476、胶原蛋白单克隆抗体、补体成分5适体(聚乙二醇化)、补体成分5适体(聚乙二醇化)与兰比珠单抗、补体成分C3、补体因子B抗体、补体因子D抗体、氧化铜与叶黄素、维生素C、维生素E和氧化锌、dalantercept、DE109、地塞米松与兰比珠单抗和维替泊芬、地司特泰、DNA损伤诱导性转录4寡核苷酸、E10030、E10030与雷珠单抗、EC400、艾库组单抗、EGP、EHT204、胚胎干细胞、人类干细胞、内皮因子单克隆抗体、EphB4RTK抑制剂、EphB4可溶受体、ESBA1008、ETX6991、Evizon、Eyebare、EyePromise Five、Eyevi、Eylea、F200、FCFD4514S、非瑞替尼、氟新诺龙丙酮、氟新诺龙丙酮与兰比珠单抗、fms-相关酪氨酸激酶1寡核苷酸、fms-相关酪氨酸激酶1寡核苷酸与激酶插入结构域受体169、fosbretabulin氨丁三醇、Gamunex、GEM220、GS101、GSK933776、HC31496、人n-CoDeR、HYB676、IBI-20089与雷珠单抗、iCo-008、Icon1、I-Gold、Ilaris、Iluvien、Iluvien与雷珠单抗、免疫球蛋白、整合素α5β1免疫球蛋白片段、整合素抑制剂、IRIS叶黄素、I-Sense Ocushield、Isonop、异丙基乌诺前列酮、JPE1375、JSM6427、KH902、LentiVue、LFG316、LP590、LP01010AM、雷珠单抗、雷珠单抗与维速达尔、叶黄素ekstra、叶黄素与越桔提取物、叶黄素与玉米黄素、M200、M200与雷珠单抗、Macugen、MC1101、MCT355、美加明、微纤溶酶、莫特沙芬鲁、MP0112、NADPH氧化酶抑制剂、

Neoretina、神经营养素4基因、Nova21012、Nova21013、NT501、NT503、Nutri-Stulln、奥克纤溶酶、OcuXan、Oftan Macula、Optrin、ORA102与阿瓦斯汀、P144、P17、Palomid 529、PAN90806、Panzem、Panzem、PARP抑制剂、盐酸帕唑帕尼、哌加他尼钠、PF4523655、PG11047、吡贝地尔、血小板衍生生长因子β多肽适体(聚乙二醇化)、血小板衍生生长因子β多肽适体(聚乙二醇化)与兰比珠单抗、PLG101、PMX20005、PMX53、POT4、PRS055、PTK787、兰比珠单抗、兰比珠单抗与曲安奈德、兰比珠单抗与维替泊芬、兰比珠单抗与沃洛昔单抗、RD27、Rescula、Retaane、视网膜色素上皮细胞、RetinoStat、RG7417、RN6G、RT101、RTU007、SB267268、丝氨酸蛋白酶抑制剂、clade F、成员1基因、鲨鱼软骨提取物、Shefl、SIR1046、SIR1076、Sirna027、西罗莫司、SMTD004、Snelvit、SOD模拟物、Soliris、索尼普西珠单抗、乳酸角鲨胺、ST602、StarGen、T2TrpRS、TA106、他拉泊芬钠、牛磺熊去氧胆酸、TG100801、TKI、TLCx99、TRC093、TRC105、曲安奈德与维替泊芬、泰舒达缓释片(Trivastal Retard)、TT30、Ursa、熊去氧胆酸、Vangiolum、VAR10200、血管内皮生长因子抗体、血管内皮生长因子B、血管内皮生长因子kinoid、血管内皮生长因子寡核苷酸、VAST化合物、凡塔蓝尼、VEGF抑制剂、维替泊芬、维速达尔、维速达尔与雷珠单抗和地塞米松、维速达尔与曲安奈德、Vivis、沃洛昔单抗、维曲特、XV615、玉米黄素、ZFP TF、zinc-monocysteine和Zybrestat。在一个实施例中，上述黄斑变性治疗药物中的一种或多种与上文所列的或本文的一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0131] 在一个实施例中，本文提供的方法和装置用于将曲安西龙或曲安奈德递送到对其有需要的患者的眼睛的脉络膜上腔。在另一实施例中，递送曲安西龙或曲安奈德用于交感性眼炎、颞动脉炎、葡萄膜炎和/或眼部发炎病况的治疗。在一个实施例中，用本文所述的方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送到需要治疗交感性眼炎的患者眼睛的脉络膜上腔。在另一个实施例中，用本文所述的方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送到需要治疗颞动脉炎的患者眼睛的脉络膜上腔。在又一个实施例中，用本文所述的方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送到需要治疗葡萄膜炎的患者眼睛的脉络膜上腔。在另一个实施例中，用本文所述的方法和装置将曲安西龙或曲安奈德递送到需要治疗一种或多种眼部发炎性病况的患者眼睛的脉络膜上腔。

[0132] 在一个实施例中，本文提供的曲安西龙组合物为包含曲安西龙或曲安奈德的微米颗粒或纳米颗粒的悬浮液。在一个实施例中，微米颗粒的 D_{50} 为约 $3\mu\text{m}$ 或更小。在另一实施例中， D_{50} 为约 $2\mu\text{m}$ 。在另一实施例中， D_{50} 为约 $2\mu\text{m}$ 或更小。在甚至另一个实施例中， D_{50} 为约 1000nm 或更小。在一个实施例中，微米颗粒的 D_{99} 为约 $10\mu\text{m}$ 或更小。在另一实施例中， D_{99} 为约 $10\mu\text{m}$ 。在另一个实施例中， D_{99} 小于约 $10\mu\text{m}$ 或小于约 $9\mu\text{m}$ 或更小。

[0133] 在一个实施例中，曲安西龙组合物包含曲安西龙微米颗粒。在另一实施例中，组合物包含聚山梨醇酯80。在另一个实施例中，曲安西龙组合物包含 CaCl_2 、 MgCl_2 、醋酸钠和柠檬酸钠中的一种或多种。在一些实施例中，组合物包含w/v%为0.02%或约0.02%、0.015%或约0.015%的聚山梨醇酯80。

[0134] 在某些实施例中，使用本文公开的微针装置和方法递送到眼部组织的药物治疗、预防和/或改善纤维化(例如骨髓纤维化、糖尿病性肾病中的纤维化、囊肿性纤维化、疤痕和皮肤纤维化)。

[0135] 在一个实施例中，治疗、预防和/或改善纤维化的药物与本文所述的装置和方法结

合使用,并且递送到眼睛的脉络膜上腔。在另一实施例中,药物为Actimmune与吡非尼酮、ACUHTR028、 α V β 5、氨基苯甲酸钾、淀粉样蛋白P、ANG1122、ANG1170、ANG3062、ANG3281、ANG3298、ANG4011、抗-CTGF RNAi、阿普利定(Aplidin)、黄芪属黄芪提取物与鼠尾草和五味子、动脉粥样硬化斑阻断剂、Azol、AZX100、BB3、结缔组织生长因子抗体、CT140、达那唑、Esbriet、EXC001、EXC002、EXC003、EXC004、EXC005、F647、FG3019、维可灵(Fibrocorin)、卵泡抑素、FT011、半乳糖凝集素-3抑制剂、GKT137831、GMCT01、GMCT02、GRMD01、GRMD02、GRN510、Heberon α R、干扰素 α -2b、干扰素 γ -1b与吡非尼酮、ITMN520、JKB119、JKB121、JKB122、KRX168、LPA1受体拮抗剂、MGN4220、MIA2、微RNA 29a寡核苷酸、MMI0100、诺斯卡品、PBI4050、PBI4419、PDGFR抑制剂、PF-06473871、PGN0052、Pirespa、Pirfenex、吡非尼酮、普替德新、PRM151、PDGFR、Px102、PYN17、PYN22与PYN17、Relivergen、rhPTX2融合蛋白、RXI109、肠泌素、STX100、TGF- β 抑制剂、转型生长因子、 β 受体2寡核苷酸、VA999260或XV615。在一个实施例中,上述纤维化治疗药物中的一种或多种与上文所列的或本文的一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0136] 在一个实施例中,治疗、预防和/或改善糖尿病黄斑水肿的药物与本文所述的装置和方法结合使用,并且递送到眼睛的脉络膜上腔。在另一实施例中药物为AKB9778、贝伐西尼钠、Cand5、胆碱非诺贝特、Cortiject、c-raf 2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、DE109、地塞米松、DNA损伤诱导性转录4寡核苷酸、FOV2304、iCo007、KH902、MP0112、NCX434、Optina、Ozurdex、PF4523655、SAR1118、西罗莫司、SK0503或TriLipix。在一个实施例中,上述糖尿病黄斑水肿治疗药物中的一种或多种与上文所列的或本文的一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0137] 在一个实施例中,治疗、预防和/或改善黄斑水肿的药物与本文所述的装置和方法结合使用,并且递送到眼睛的脉络膜上腔。在另一实施例中,药物为denufosol四钠、地塞米松、艾卡拉肽、哌加他尼钠、兰比珠单抗或曲安西龙。另外,如上文所列的使用本文公开的微针装置和方法递送到眼部组织的药物,其治疗、预防和/或改善黄斑水肿,可与上文所列的或本文一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0138] 在一个实施例中,治疗、预防和/或改善眼部高血压的药物与本文所述的装置和方法结合使用,并且递送到眼睛的脉络膜上腔。在另一实施例中,药物为2-MeS- β γ -CC12-ATP、乙酰二唑、乙酰唑胺、Aristomol、Arteoptic、AZD4017、Betalmic、盐酸倍他洛尔、Betimol、Betoptic S、Brimodin、Brimonal、溴莫尼定、酒石酸溴莫尼定、Brinidin、Calte、盐酸卡替洛尔、Cosopt、CS088、DE092、DE104、DE111、多佐胺、盐酸多佐胺、盐酸多佐胺与马来酸地莫洛尔、Droptimol、Fortinol、Glaumol、Hypadil、Ismotic、异丙基乌诺前列酮、异山梨醇、Latalux、拉坦前列素、拉坦前列素与马来酸地莫洛尔、盐酸左布诺洛尔、Lotensin、Mannigen、甘露醇、美替洛尔、米非司酮、Mikelan、Minims美替洛尔、Mirol、尼普地洛、Nor Tenz、Ocupress、奥美沙坦、Ophtalol、硝酸匹鲁卡品、Piobaj、Rescula、RU486、Rysmon TG、SAD448Saflutan、Shemol、Taflotan、他氟前列素、他氟前列素与地莫洛尔、Thiaboot、Timocomod、地莫洛尔、地莫洛尔阿特维斯、地莫洛尔半水合物、马来酸地莫洛尔、Travast、曲伏前列素、Unilat、Xalacom、Xalatan或Zomilol。另外,如上文所列的使用本文公开的微针装置和方法递送到眼部组织的药物,其治疗、预防和/或改善眼部高血压,可与上文所列的或本文一种或多种试剂组合或与本领域中已知的其它试剂组合。

[0139] 在某些实施例中,可借助本文所述的系统和装置将一种或多种药物递送到眼部组织和/或到脉络膜上腔中。使用本文所述的微针装置将一种或多种药物递送到脉络膜上腔中可通过使用一种或多种微针实现。另外,使用本文所述的微针装置与借助玻璃体内 (IVT) 给药(例如玻璃体内注射、玻璃体内植入或滴眼剂)的一种或多种药物的递送组合可将更多药物中的一种的组合递送到脉络膜上腔。IVT给药的方法在本领域中是众所周知的。可借助IVT给药的药物的实例包括但不限于:A0003、A0006、Acedolone、AdPEDF、阿柏西普、AG13958、aganirsen、AGN208397、AKB9778、AL78898A、淀粉样蛋白P、血管生成抑制剂基因治疗剂、ARC1905、Aurocort、贝伐西尼钠、溴莫尼定、溴莫尼定、酒石酸溴莫尼定、溴芬酸钠、Cand5、CERE140、Ciganclor、CLT001、CLT003、CLT004、CLT005、补体成分5适体(聚乙二醇化)、补体因子D抗体、Cortiject、c-raf 2-甲氧基乙基硫代磷酸酯寡核苷酸、环孢灵、曲安西龙、DE109、denufosol四钠、地塞米松、磷酸地塞米松、地司特泰、DNA损伤诱导性转录4寡核苷酸、E10030、艾卡拉肽、EG3306、Eos013、ESBA1008、ESBA105、Eylea、FCFD4514S、氟新诺龙丙酮、fms-相关酪氨酸激酶1寡核苷酸、福米韦生钠、fosbretabulin氨丁三醇、FOV2301、FOV2501、昔昔洛韦、昔昔洛韦钠、GS101、GS156、玻尿酸酶、IBI20089、iCo007、Iluvien、INS37217、Isonop、JSM6427、Kalbitor、KH902、乐地单抗、LFG316、雷珠单抗、M200、Macugen、Makyueido、Microplasmin、MK0140、MP0112、NCX434、神经营养素4基因、OC10X、奥克纤溶酶、ORA102、Ozurdex、P144、P17、Palomid 529、盐酸帕唑帕尼、哌加他尼钠、血浆激肽释放素抑制剂、血小板衍生生长因子 β 多肽适体(聚乙二醇化)、POT4、PRM167、PRS055、QPI1007、兰比珠单抗、白藜芦醇、Retilone、视网膜色素上皮-特异蛋白65kDa基因、Retisert、视杆衍生视锥生存因子、RPE65基因治疗剂、RPGR基因治疗剂、RTP801、Sd-rxRNA、丝氨酸蛋白酶抑制因子肽酶抑制剂clade F成员1基因、Sirna027、西罗莫司、索尼普西珠单抗、SRT501、STP601、TG100948、Trabio、曲安西龙、曲安奈德、Trivaris、肿瘤坏死因子抗体、VEGF/rGel-OP、维替泊芬、维速达尔、Vitrane、Vitraser、Vitravene、Vitreals、沃洛昔单抗、维曲特、XG102、Xibrom、XV615和Zybrestat。因此,本发明的方法包括借助IVT给药上文所列的药物中的一种或多种与使用本文所述的微针装置给药到脉络膜上腔中的本文公开的一种或多种药物的组合。

[0140] 在一个实施例中,药物经调配用于储存和借助本文所述的微针装置递送。“药物制剂”为药物的制剂,其通常包括本领域中已知的一种或多种药学上可接受的赋形剂材料。术语“赋形剂”是指制剂的任何无活性成分,其旨在促进药物的处理、稳定性、分散性、润湿性、释放动力学和/或注射。在一个实施例中,赋形剂可包括水或盐水或由水或盐水组成。

[0141] 在一个实施例中,流体药物制剂包括微米颗粒或纳米颗粒,其中的每一种可包括至少一种药物。期望地,微米颗粒或纳米颗粒提供药物到眼部组织的控制释放。如本文所用,术语“微米颗粒”涵盖数均直径为1 μ m到100 μ m,最优选地1 μ m到25 μ m的微球体、微胶囊、微粒和珠粒。术语“纳米颗粒”为数均直径为约1nm到1000nm的颗粒。微米颗粒形状可以是或可以不是球形。“微胶囊”被定义为具有包围另一种材料的核的外部壳体的微米颗粒。核可为液体、胶凝、固体、气体或其组合。在一种情况下,微胶囊可为具有包围气体的核的外部壳体的“微泡”,其中药物设置在外壳体的表面上、在外壳体自身中,或在核中。微泡可对声振动作出反应如本领域中已知用于诊断和/或可用于使微泡爆裂以在选定眼部组织部位处释放其有效负载/将其有效负载释放到选定眼部组织部位中。“微球体”可为固体球体,可为

多孔的并且包括由在基质材料或壳体中的孔或空隙形成的海绵状或蜂巢结构,或可包括在基质材料或壳体中的多个离散空隙。微米颗粒或纳米颗粒可进一步包括基质材料。壳体或基质材料可为聚合物、氨基酸糖或微囊封装领域中已知的其它材料。

[0142] 含药物的微米颗粒或纳米颗粒可悬浮于水性或非水性液体媒介中。液体媒介可为药学上可接受的水溶液,并且任选地可进一步包括表面活性剂。药物自身的微米颗粒或纳米颗粒可包括赋形剂材料,如聚合物、多糖、表面活性剂等,其在本领域中已知以控制药物从颗粒释放的动力学。

[0143] 在一个实施例中,流体药物制剂进一步包括有效降解巩膜中的胶原蛋白或GAG纤维的试剂,其可增强药物到眼部组织中的穿透/释放。这种试剂可为例如酶,如玻尿酸酶、胶原蛋白酶或其组合。在这种方法的变型中,在药物的输注之前或在药物的输注之后,酶以与药物的输注分开的步骤给药到眼部组织。酶和药物在相同部位处给药。

[0144] 在另一个实施例中,药物制剂为在给药时进行相位变换的一种药物制剂。举例来说,液体药物制剂可通过中空微针注射到脉络膜上腔中,其中其然后胶凝并且药物从凝胶中扩散出用于控制释放。

[0145] 虽然本文的实施例和方法描述将药剂递送到目标组织,但本文所述的实施例可被配置成促进活检程序和/或物质从靶向位置的去除。

[0146] 虽然上文已描述实施例在眼部组织上使用,但在一些情况下,本文所述的实施例和方法可在任何其它合适的身体组织上使用。举例来说,在一些情况下,在药物输注和/或从静脉抽血期间,可调节长度的针结合标准静脉切开术技术的使用可为有利的。因此,虽然上文具体描述实施例和方法在眼部组织上使用,但应理解实施例和方法只是举例提出的,并不作为限制。

[0147] 虽然上文已描述了各种实施例,但应理解,这些实施例只是举例提出的,并不作为限制。在上述的方法指示某些事件以一定顺序发生的情况下,可修改某些事件的顺序。此外,这些事件中的某些在可能时可以在一个平行过程中同时进行,以及如上文所述依次进行。

[0148] 尽管在本文中示出且描述系统和方法作为提供药剂在脉络膜上腔中的递送,但在其它实施例中,本文所述的系统和方法可适用于将任何合适的治疗物质递送到眼睛的任何部分,如角膜、视网膜区域或玻璃体。在其它实施例中,本文所述的系统、方法和装置中的任何一种可用于将任何合适的治疗物质递送到任何期望目标组织(包括非眼部组织)。

[0149] 在其它实施例中,插管、微针和/或方法可用于将药剂递送到身体的任何合适的部分中,包括真皮注射等。

[0150] 在上述的示意图和/或实施例指示某些部件以一定取向或位置布置的情况下,可修改部件的布置。类似地,在上述方法和/或事件指示某些事件和/或程序以一定顺序发生的情况下,可修改某些事件和/或程序的顺序。虽然已具体地示出和描述实施例,但将理解可对形式和细节做各种变化。

[0151] 尽管已描述各种实施例作为具有特定特征结构和/或部件的组合,但其它实施例可能具有来自如上文所论述的实施例中的任一种的任何特征结构和/或部件的组合。

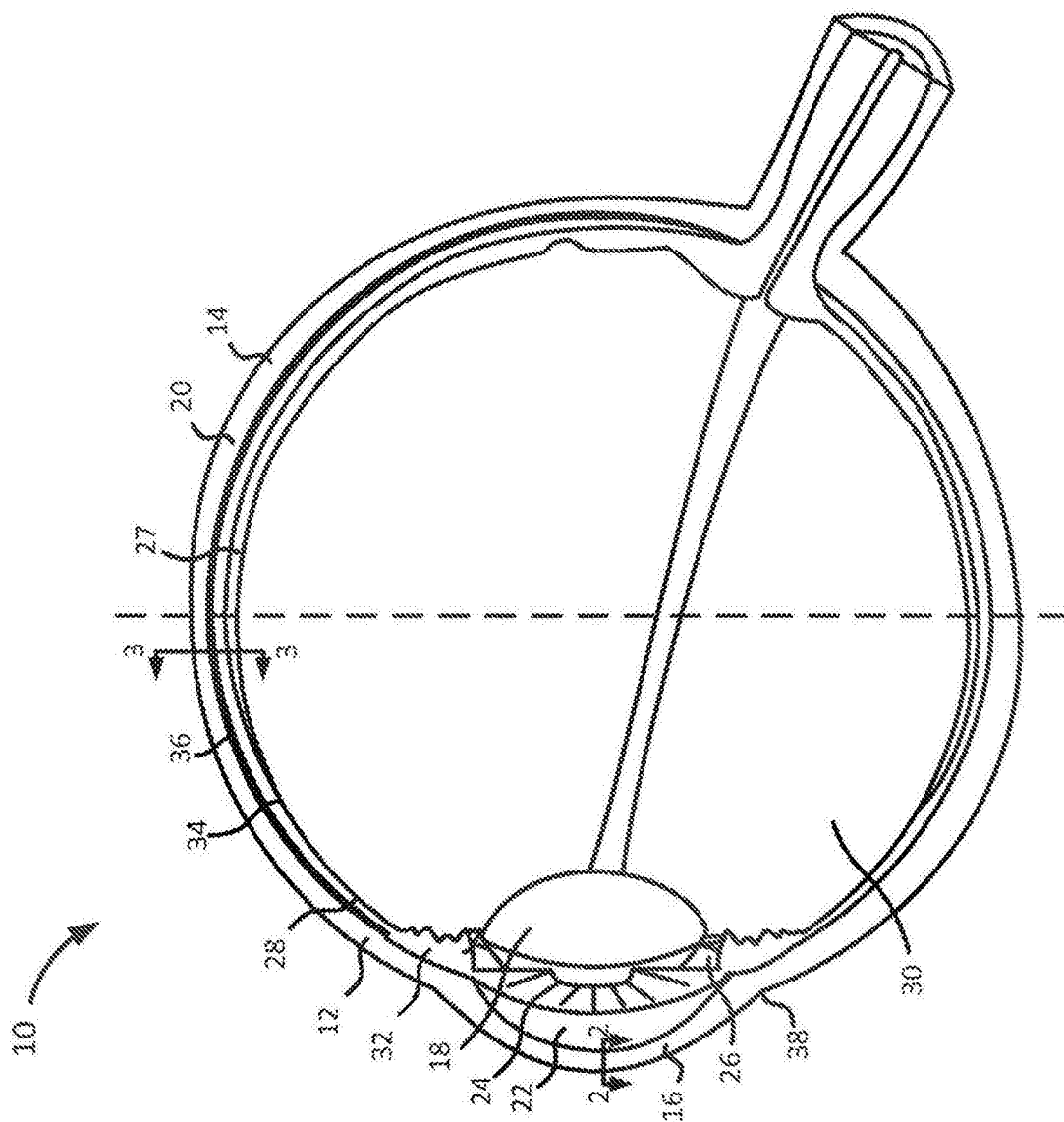


图1

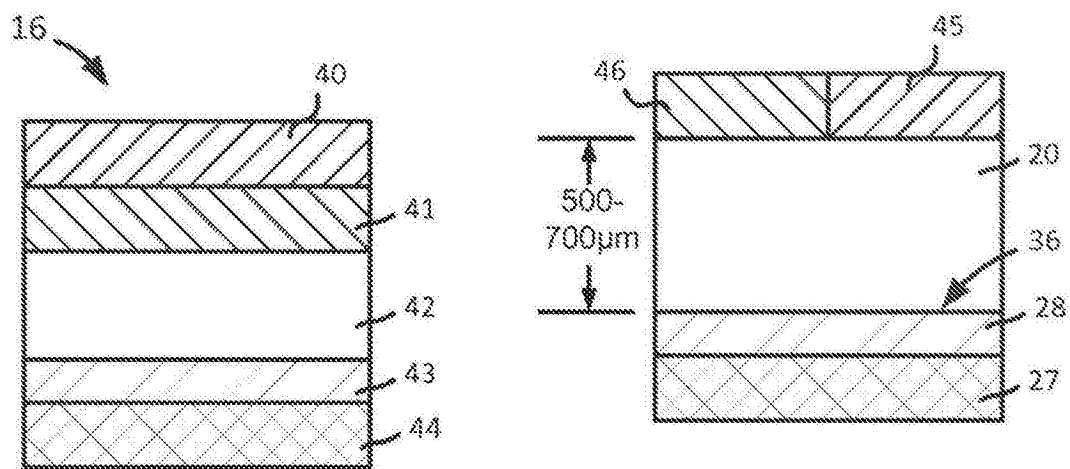


图2

图3

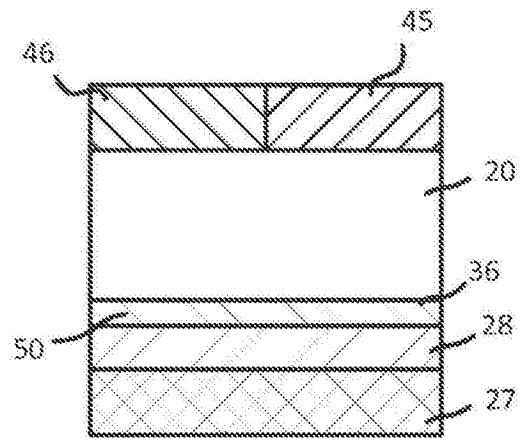


图4

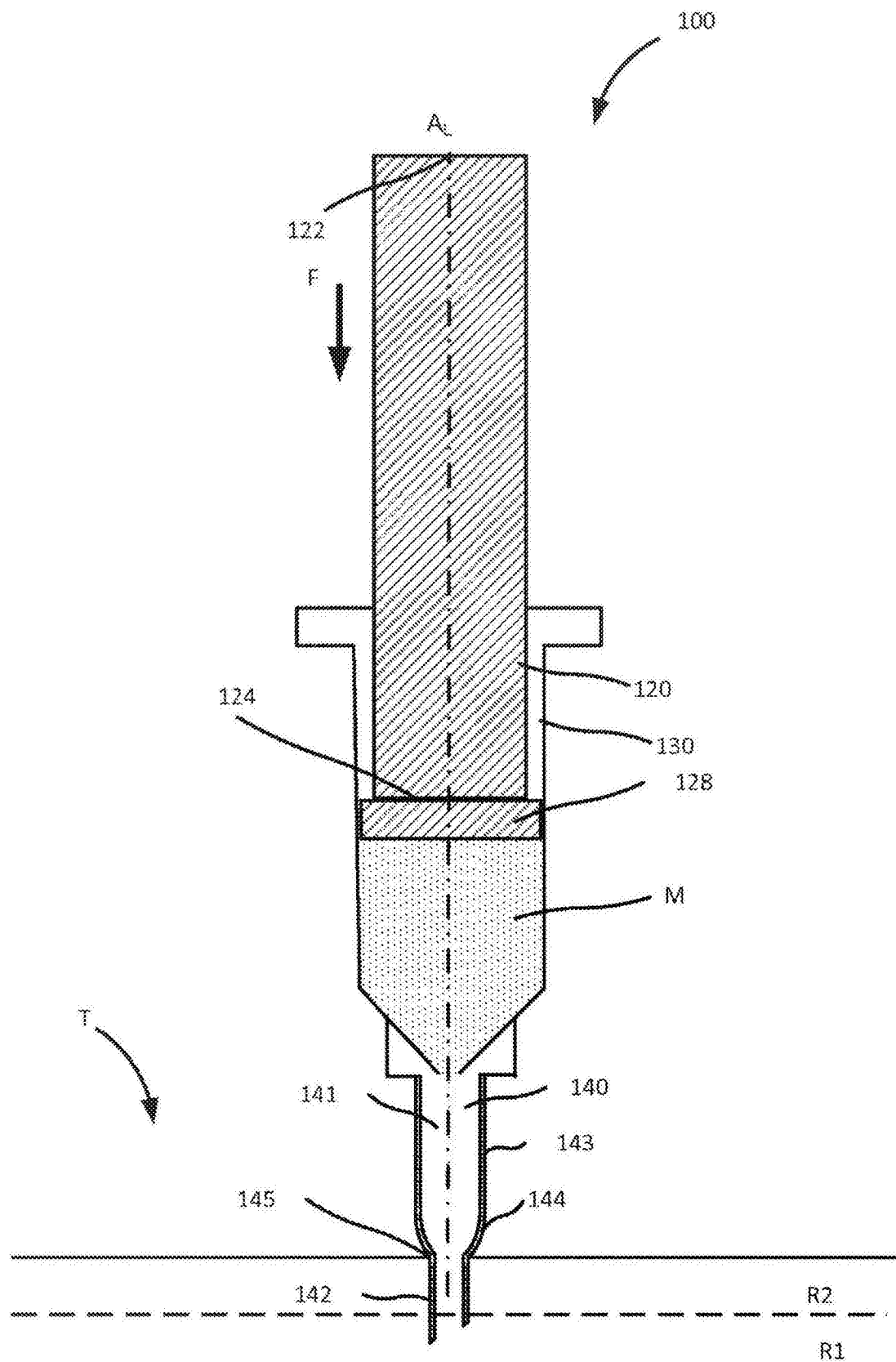


图5

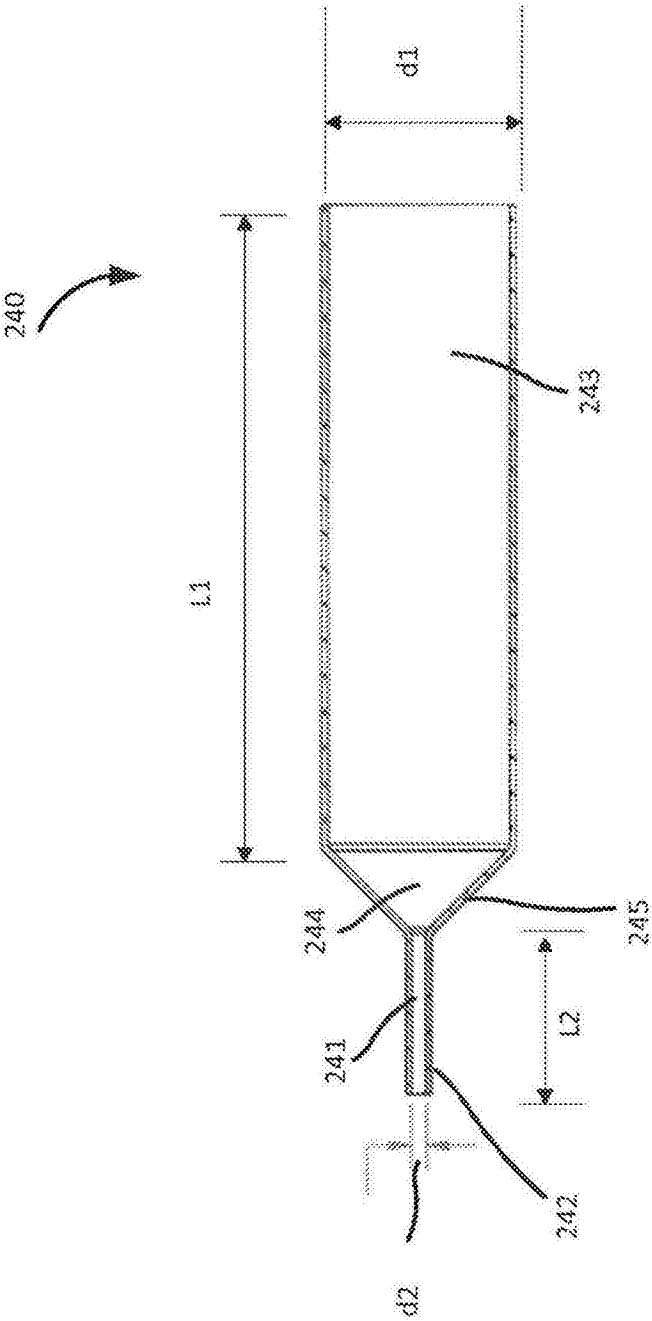


图6

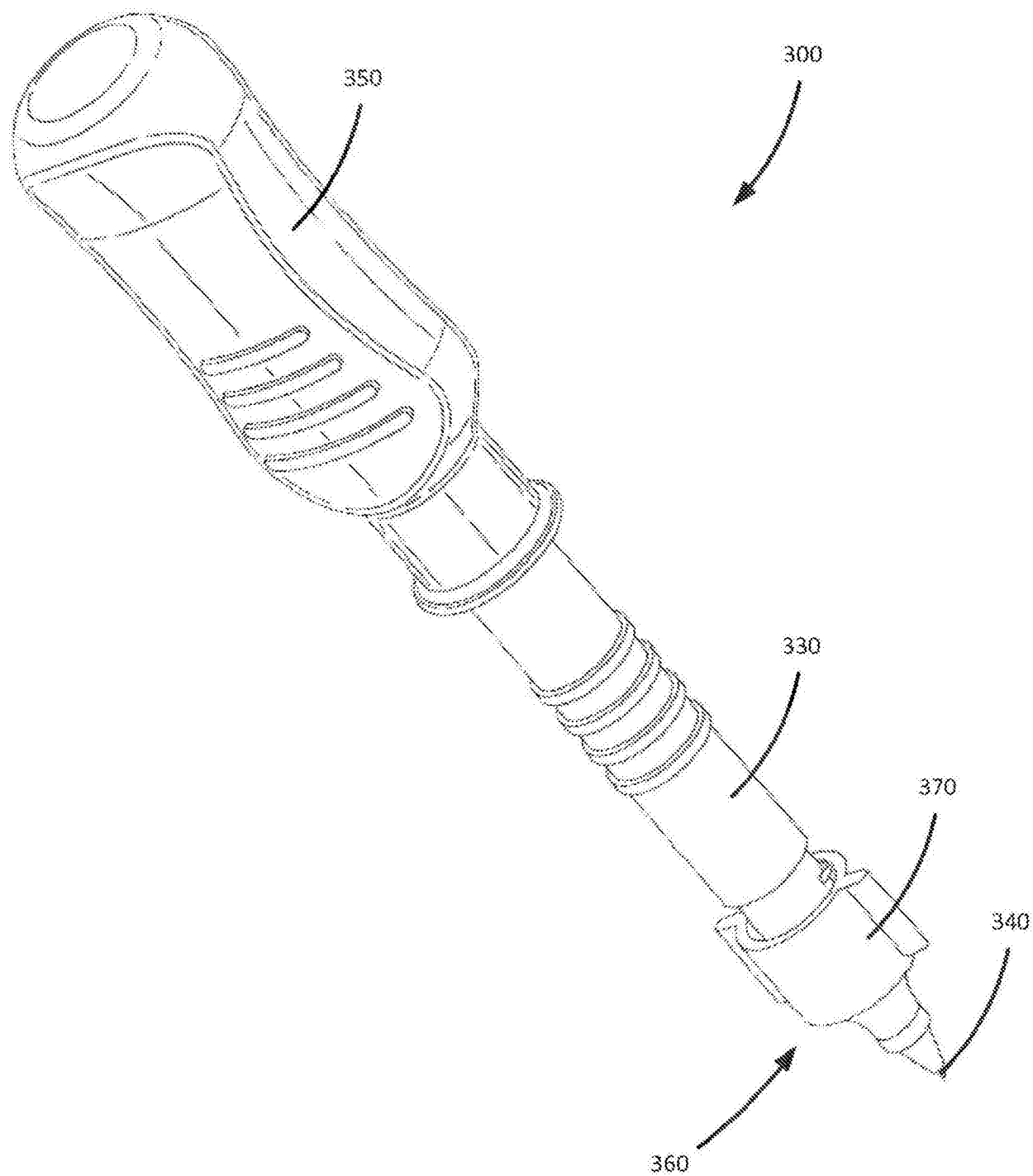


图7

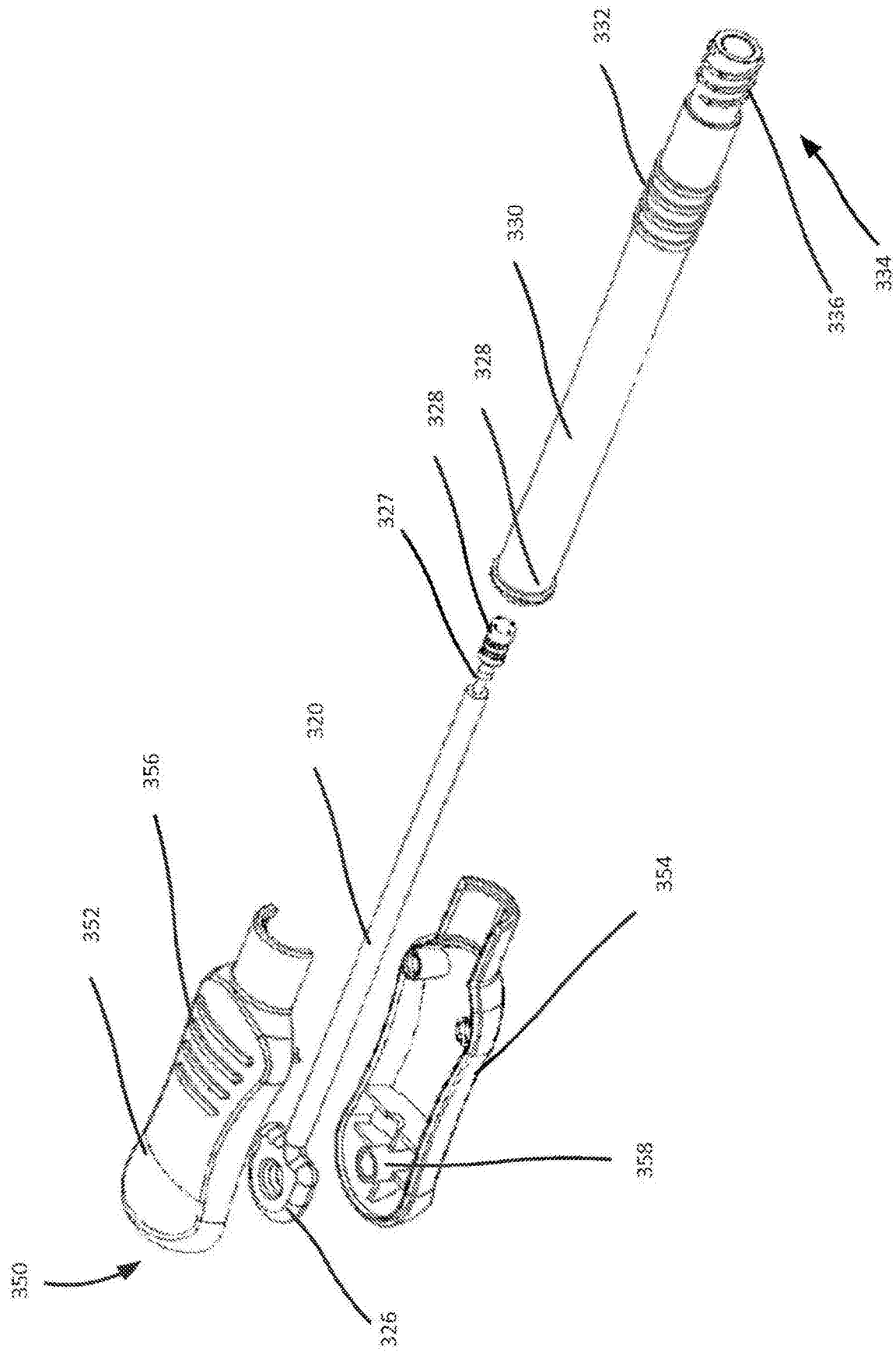


图8

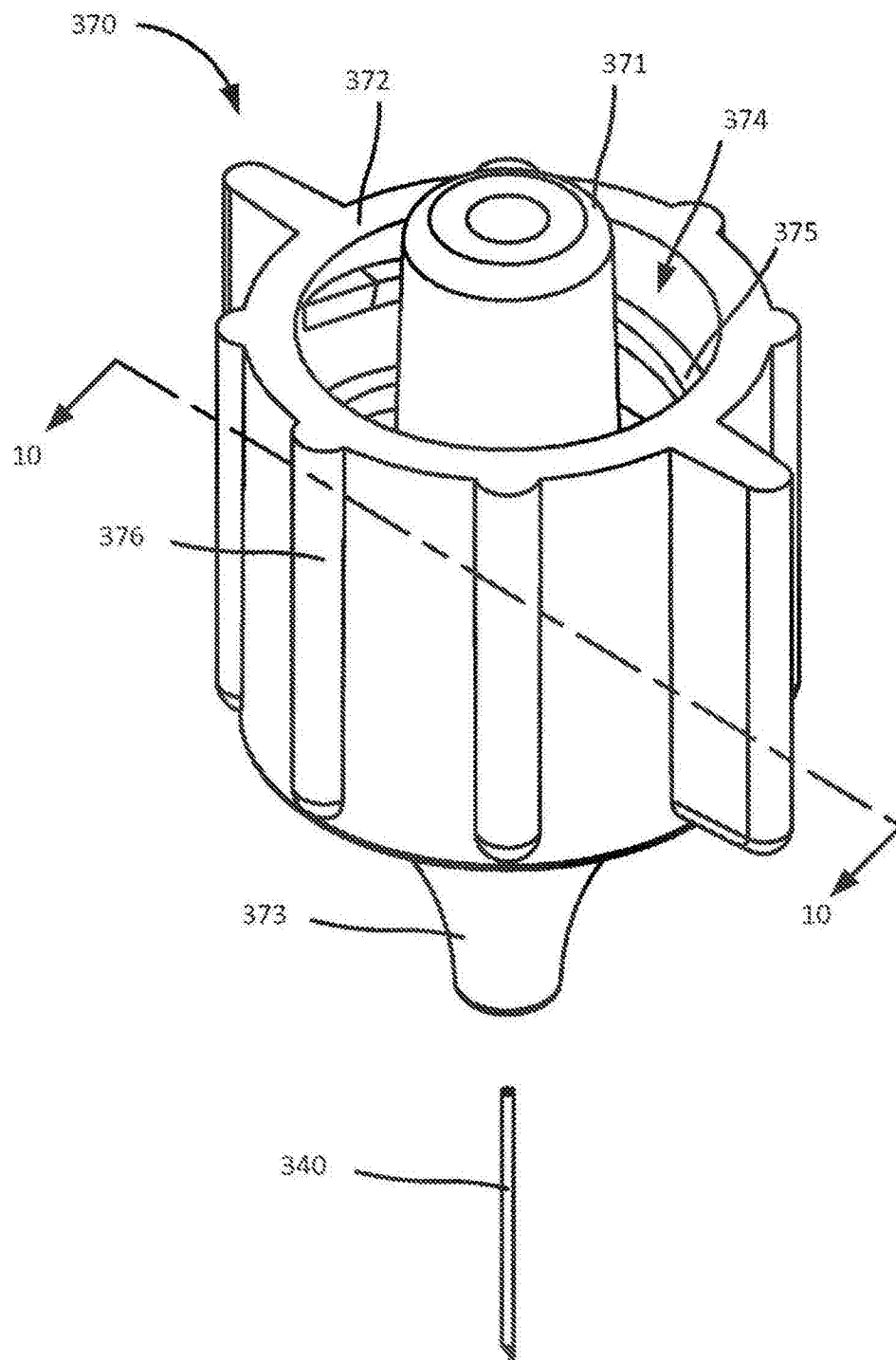


图9

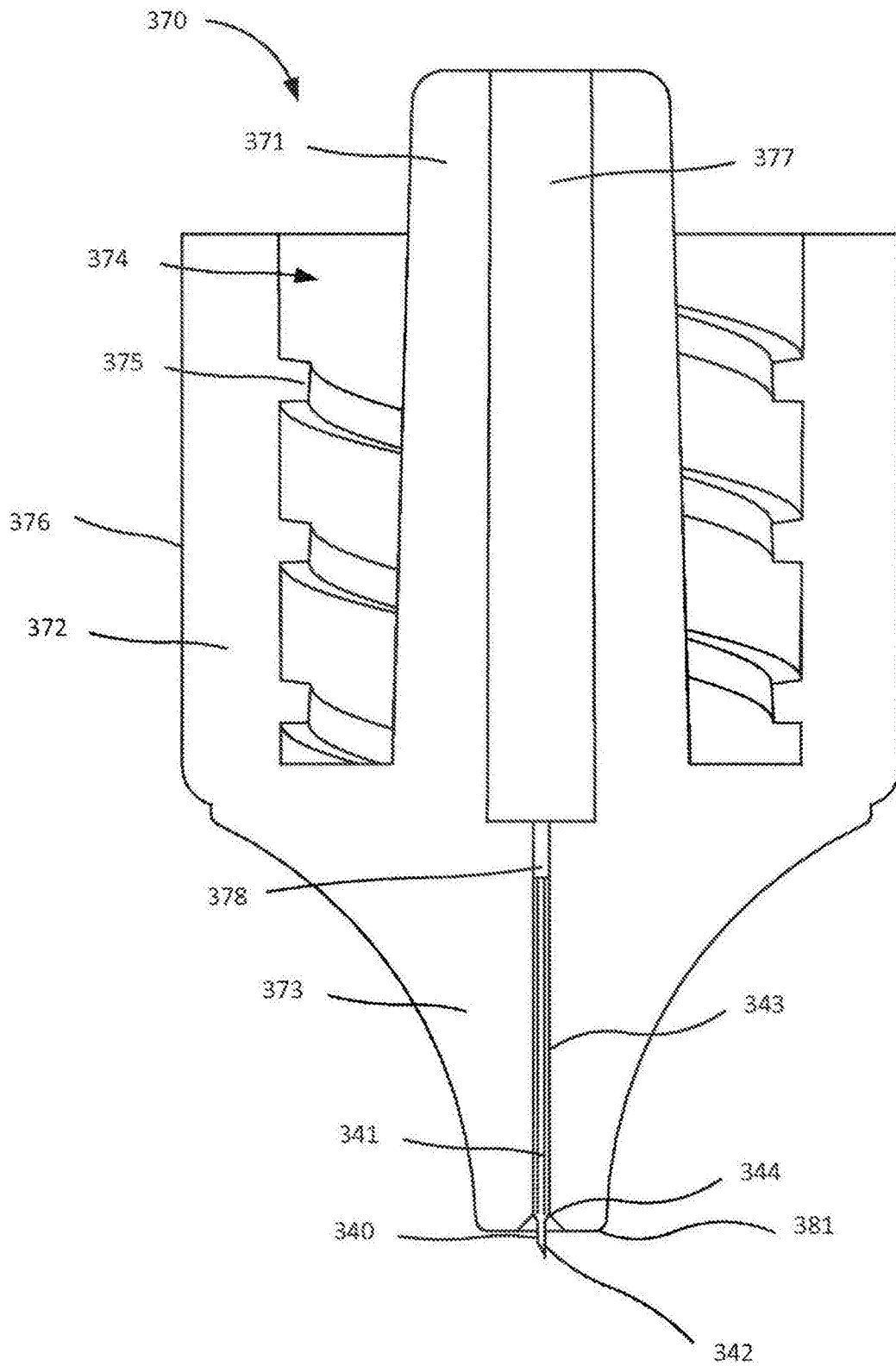


图10

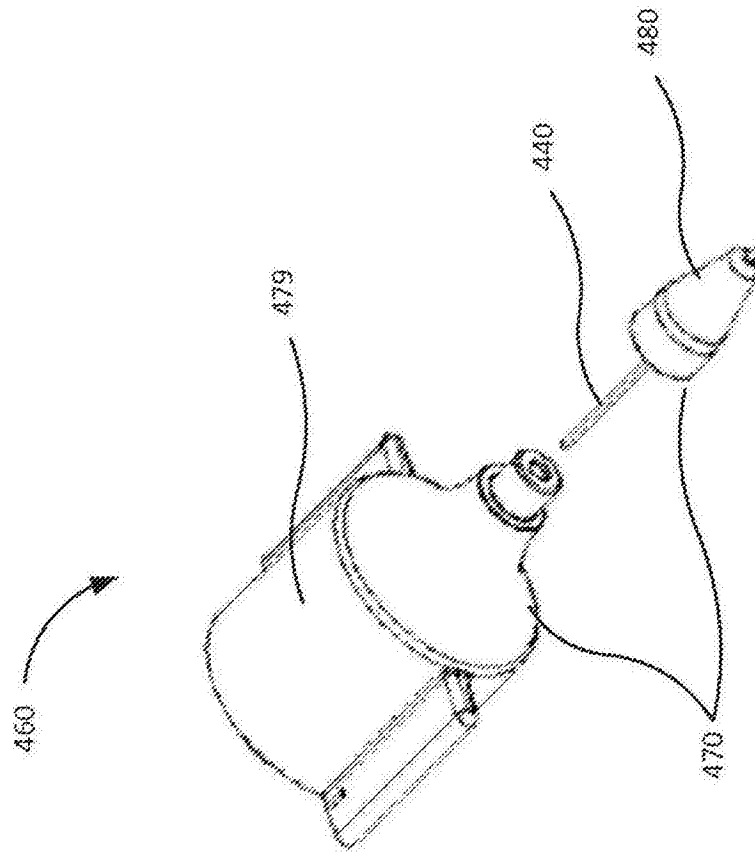


图11A

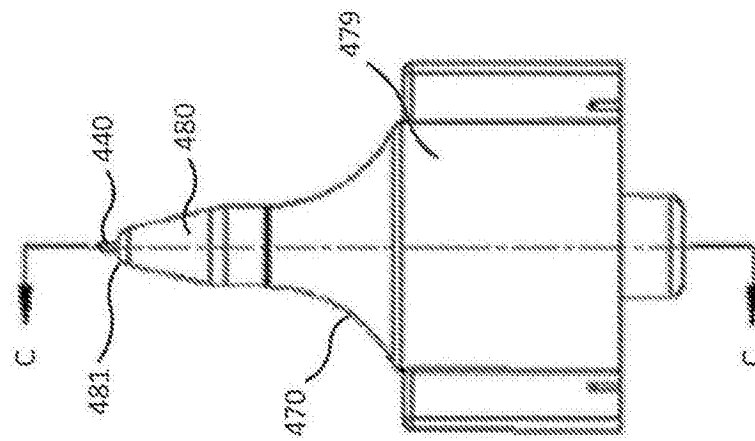


图11B

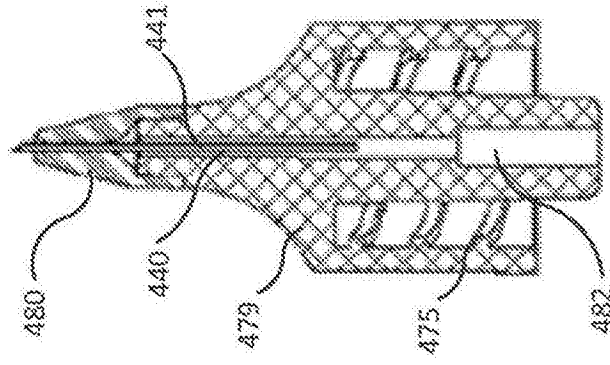


图11C

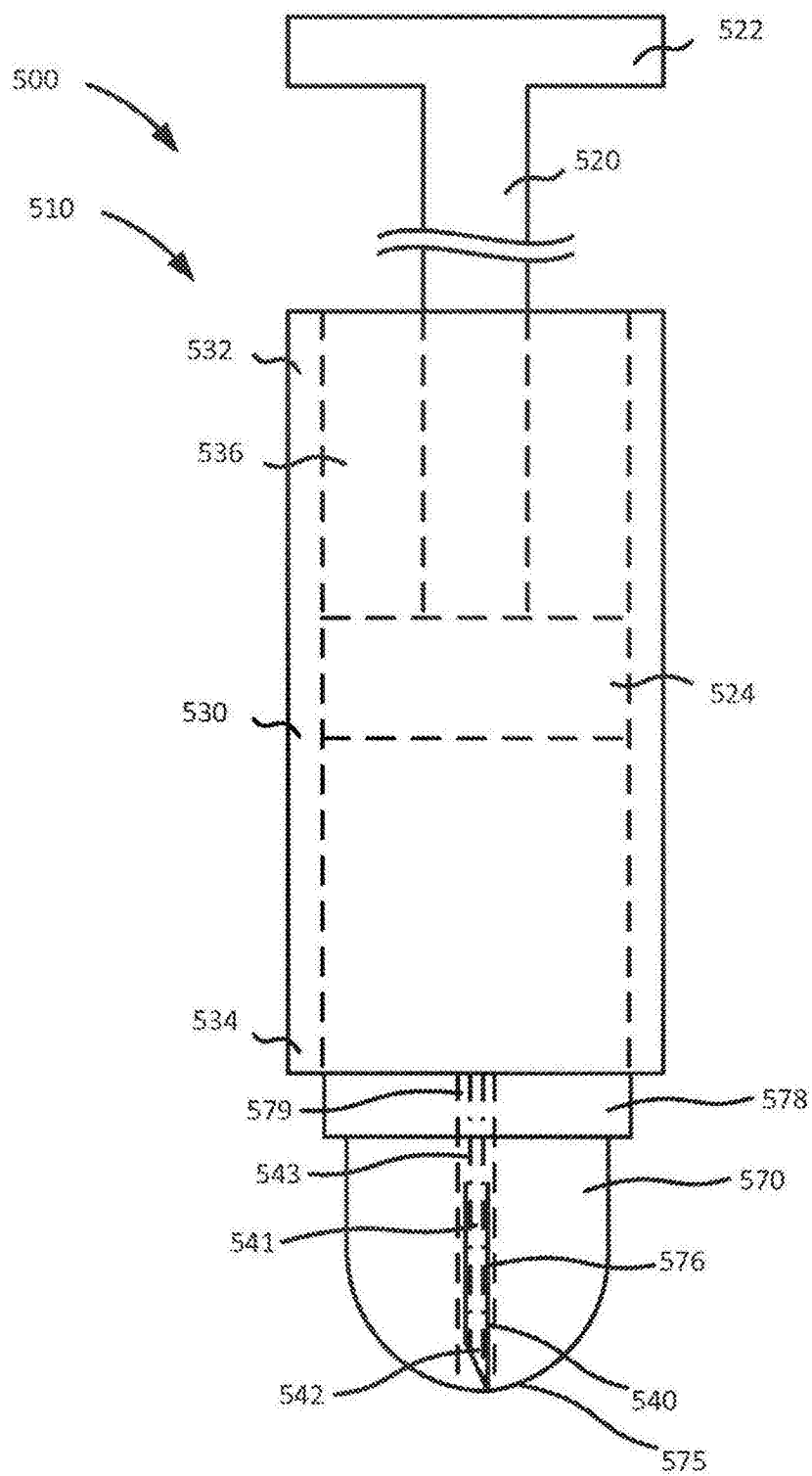


图12

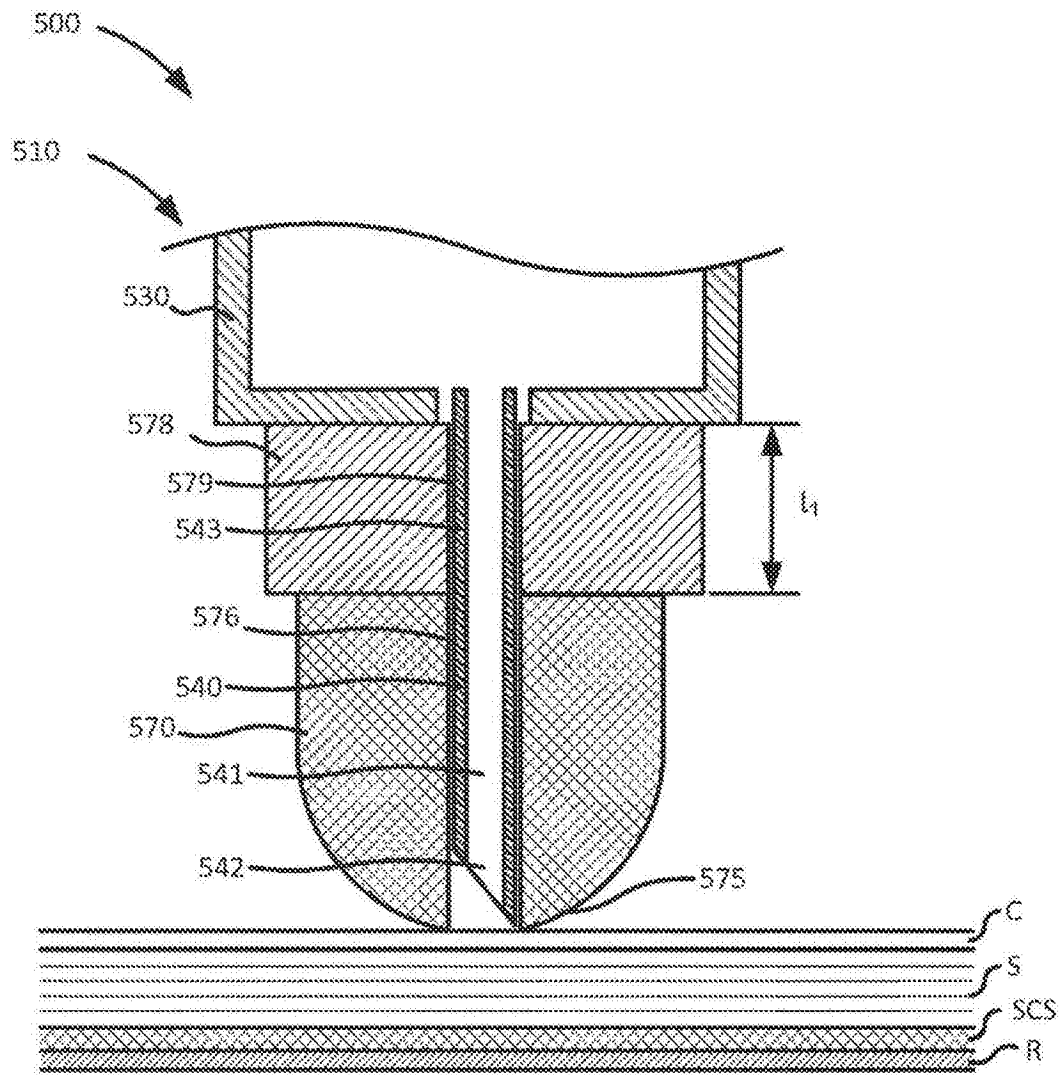


图13

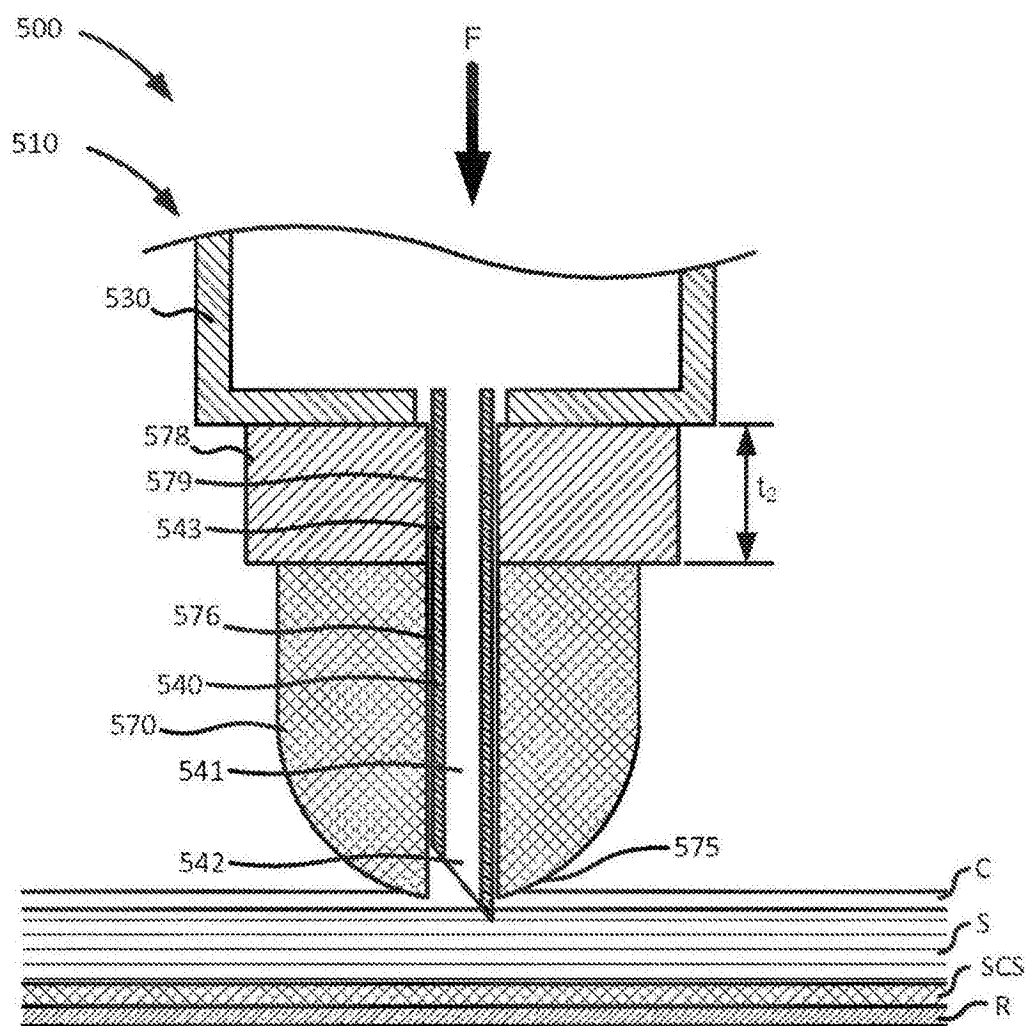


图14

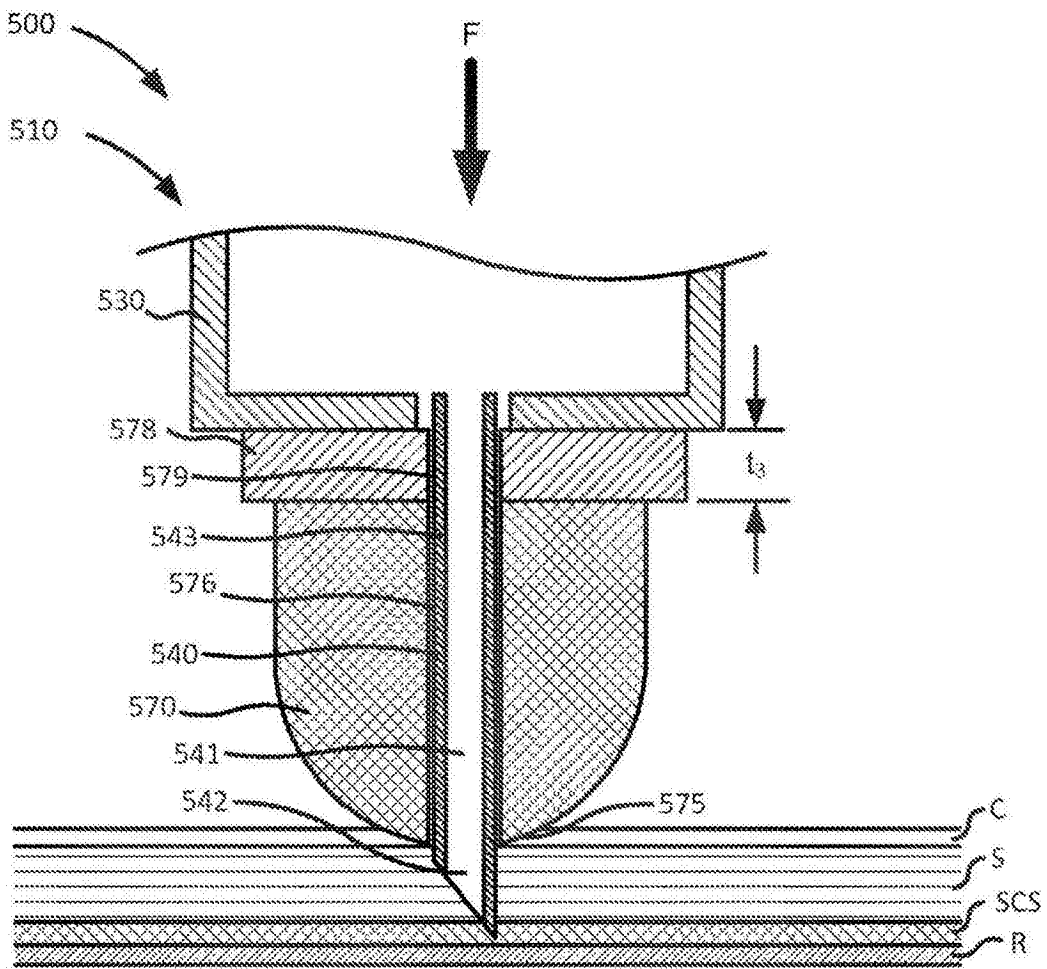


图15

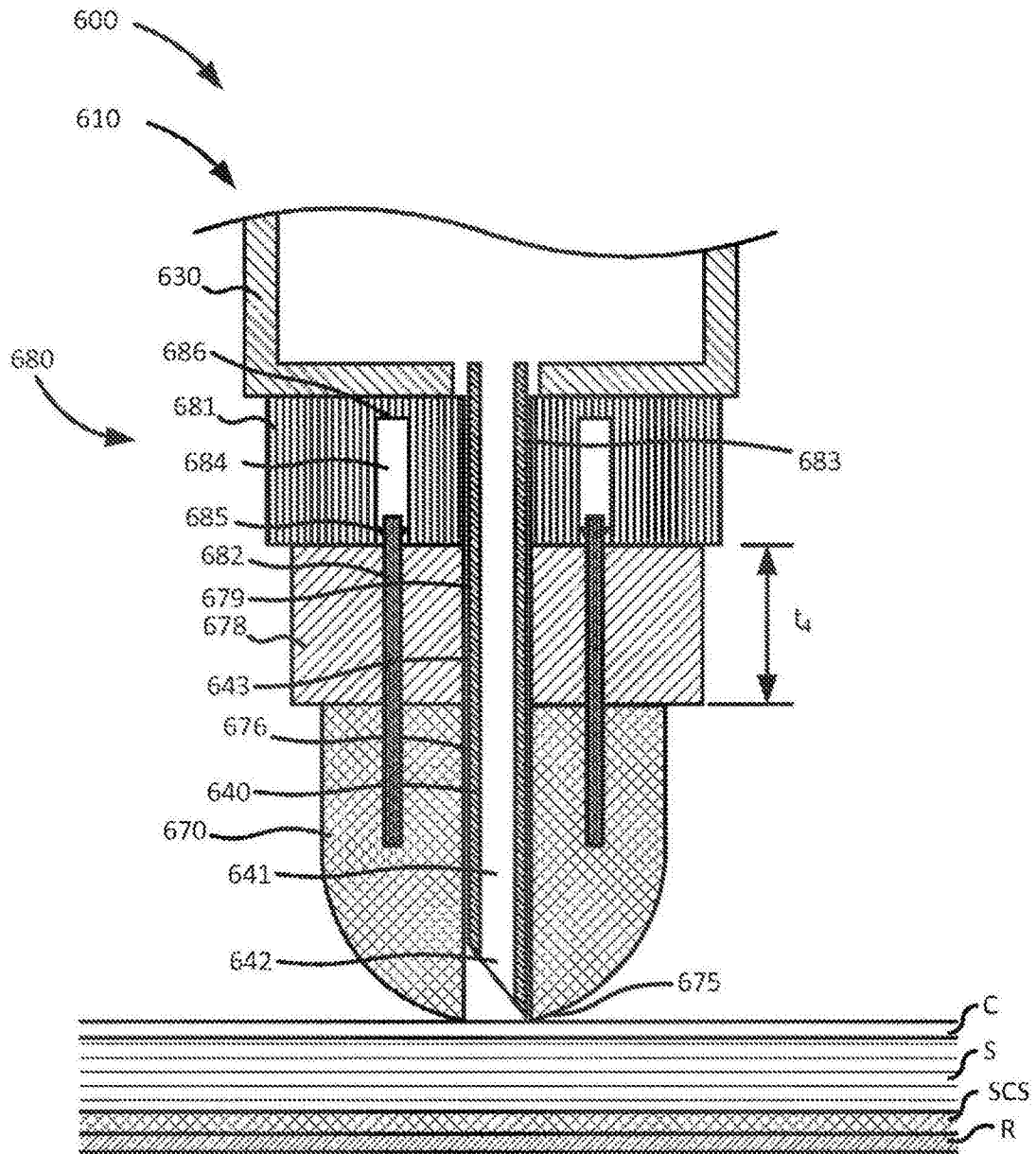


图16

