(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104884006 B
(45)授权公告日 2017.12.15

(21)申请号 201380068145.9

(22)申请日 2013.10.25

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104884006 A

(43)申请公布日 2015.09.02

(30)优先权数据
61/719,144 2012.10.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/066834 2013.10.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/066775 EN 2014.05.01

(73)专利权人 弗赛特影像5股份有限公司
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 A·B·鲁宾 Y·阿尔斯特
C·J·赖克

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 武晨燕 迟姗

(51)Int.Cl.
A61F 9/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102481404 A,2012.05.30,
CN 101389295 A,2009.03.18,
US 2011184358 A1,2011.07.28,
US 2012215184 A1,2012.08.23,
CN 102596097 A,2012.07.18,

审查员 王金晶

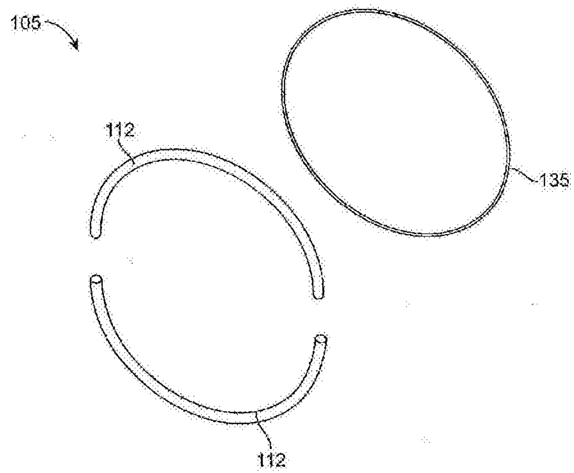
权利要求书2页 说明书18页 附图13页

(54)发明名称

用于持续释放药物到眼睛的眼科系统

(57)摘要

公开了一种眼睛设备,包括由第一材料形成的第一结构(135),在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之前,该第一结构为该眼睛设备提供第一形状;由不同的第二材料形成的第二结构(112),该第二结构具有管状结构和管腔(113),第一结构贯穿该管腔;和分散在第二结构的第二材料内的至少一种治疗剂。在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之后,该眼睛设备的第一形状匹配不同的第二形状。一旦从眼睛取出,眼睛设备保持第二形状或者转变为不同于第一形状和第二形状的第三形状。还公开了相关的装置、系统和方法。



CN 104884006 B

1.一种眼睛设备,其配置成被定位在眼睛的表面上,至少部分在上眼睑和下眼睑中至少一个的下方和眼睛的角膜外,用于在一个长的时段内递送至少一种治疗剂到眼睛,该设备包括:

细长的第一结构,其由第一材料形成;

由第二材料形成的第二结构,该第二结构具有至少由第一管状本体结构和第二管状本体结构形成的管状结构,以使得该第一结构延伸通过管腔,该管腔延伸通过第一管状本体和第二管状本体,其中第一管状本体结构的第一末端贴合第二管状本体结构的第二末端,以及其中第二材料不同于第一材料并且第二材料是非生物降解的;和

分散在第一结构的第一材料或者第二结构的第二材料中的至少一个内的至少一种治疗剂,

其中第二结构具有形成在管状结构的外表面中的一个或多个凹槽,所述凹槽给管状结构提供横截面形状,所述横截面形状沿着设备的不同位置变化。

2.如权利要求1所述的眼睛设备,其中,横截面形状选自于由8字形、马蹄形、星形或者齿轮形构成的组。

3.如权利要求1所述的眼睛设备,其中,在穿过第二结构的管腔之后,第一结构被热熔成环形。

4.如权利要求1所述的眼睛设备,其中,第一管状本体结构和第二管状本体结构中的每一个都具有管腔,第一结构贯穿该管腔。

5.如权利要求4所述的眼睛设备,其中,第一管状本体结构和第二管状本体结构中的第一个配制成释放至少一种治疗剂,并且第一管状本体结构和第二管状本体结构中的第二个被配制成释放至少一种治疗剂或者分散在第二结构的第二材料中的至少第二治疗剂,其中该至少一种治疗剂和至少第二治疗剂是相同或者不同的治疗剂。

6.如权利要求1所述的眼睛设备,其中,在将眼睛设备定位在眼睛的表面上之前,第一材料给眼睛设备提供第一形状,并且在将眼睛设备定位在眼睛的表面上之后,眼睛设备的第一形状匹配不同的第二形状,并且其中一旦从眼睛取出,眼睛设备保持第二形状或者转变为第三形状,其中第三形状既不同于第一形状,又不同于第二形状,以及其中第一材料是不易蚀的并且具有在将眼睛设备定位在眼睛的表面上之后配合不同的第二形状的挺度。

7.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,第二形状是眼睛的结膜的至少一部分的形状。

8.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,第二形状是眼睛的骨性眼眶的至少一部分的形状。

9.如权利要求7所述的眼睛设备,其中,第二形状是眼睛的骨性眼眶的至少一部分的形状。

10.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,眼睛设备抵抗从眼睛中取出时偏离第二形状的挠曲。

11.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,第一形状是基本定位在第一平面内的圆环形,第二形状和第三形状至少部分定位在第一平面外。

12.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,第二形状对应于马鞍的表面。

13.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,第二形状的外轮廓对应于马鞍的外轮廓。

14.如权利要求6所述的眼睛设备,其中,该眼睛设备在约20分钟到约24小时的时间内

从第一形状变为第二形状。

15.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，第一材料包括被配置成当暴露于热、液体或者压力时反复变成塑性的材料。

16.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，第一材料包括热塑性材料。

17.如权利要求16所述的眼睛设备，其中，第一材料包括聚丙烯。

18.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，第二材料包括硅树脂材料。

19.如权利要求18所述的眼睛设备，其中，只有第二材料包括至少一种治疗剂。

20.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，至少一种治疗剂包括选自由如下构成的组的药剂：比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素、他氟前列素、非类固醇抗炎药、类固醇、抗组胺剂、碳酸酐酶抑制剂(CAI)、多佐胺、环孢霉素、抗生素、多西环素、四环素、阿奇霉素、脂肪酸、长链脂肪酸、脂肪醇、十六醇、十八醇、非穿透类固醇、类固醇的游离酸、脂质、酮咯酸、硅油、奥洛他定、前列腺素、前列腺素类似物、前列胺、小分子整合素拮抗剂、lifitegrast、氯替泼诺和氟米龙或者其组合。

21.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，至少一种治疗剂包括前列腺素类似物。

22.如权利要求21所述的眼睛设备，其中，前列腺素类似物包括比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素、和他氟前列素中的至少一种。

23.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，至少一种治疗剂用于降低眼睛的眼内压。

24.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，至少一种治疗剂用于治疗干眼症。

25.如权利要求24所述的眼睛设备，其中，至少一种治疗剂包括环孢霉素、类固醇、氯替泼诺、氟米龙、非穿透类固醇、类固醇的游离酸、非类固醇抗炎剂、酮咯酸、小分子整合素拮抗剂、lifitegrast、多西环素、阿奇霉素、脂质、脂肪醇、十六醇、十八醇、脂肪酸、长链脂肪酸、油或者硅油中的至少一种。

26.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，至少一种治疗剂包括类固醇。

27.如权利要求26所述的眼睛设备，其中，类固醇包括氯替泼诺或者氟米龙中的至少一种。

28.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，管状结构的横截面形状增加第二结构的表面积和来自设备的至少一种治疗剂的洗脱速度。

29.如权利要求1所述的眼睛设备，其中，所述管状结构具有横截面直径和暴露于眼睛的表面积，其中，所述横截面直径在0.5mm和1.5mm之间。

用于持续释放药物到眼睛的眼科系统

[0001] 优先权文件的引用

[0002] 本申请要求享有2012年10月26日提交的名称为“Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to Eye(用于持续释放药物到眼睛的眼科系统)”的共同待决的美国临时专利申请序列号61/719,144的优先权。因此要求享有该申请日的优先权,并且该临时专利申请公开文本通过引用被整体结合于本文。

[0003] 相关申请

[0004] 本申请涉及(1)2011年6月1日提交的名称为"ANTERIOR SEGMENT DRUG DELIVERY(前段药物递送)"的美国专利公开号2012/0136322,和(2)2012年9月14日提交的名称为“OCULAR INSERT APPARATUS AND METHODS(眼睛插入装置和方法)”的美国专利公开号2013/0144128,两者通过引用被整体结合于本文。

背景技术

[0005] 此处描述的是用于将可用于治疗眼睛的眼睛设备放置在眼睛上的结构、系统和方法。提供了用于递送药物的眼睛设备的各种实施方式,以及定位在眼睛的前表面上或者附近的眼睛设备的使用方法。该设备可能沿着眼睛的视觉区域外部的前表面磨损,并且可以递送有效治疗量的一种或多种药剂。

[0006] 各种眼科的和非眼科的情况需要向眼睛施加各种药物。眼药水和眼药膏可以是有效的药物运载工具,但也会有明显的缺点。特别是,眼药水与泪液膜内的流体混合,但在泪液膜内可能仅有2-5分钟的停留时间。仅有5%的药物可以被局部吸收;一些或者所有的剩余药物从泪囊被携带到泪管,这可能有潜在的不良影响。因此,大部分药物可能被浪费,只有不到理想量的药物被递送到靶组织。此外,血液中存在药物也可能有潜在的有害的副作用。药膏可以实际上更多地粘附到眼睛上,但也可以模糊病人的视觉。眼药水和药膏可能需要经常被重复应用于一些治疗,并且在至少一些情况下病人可能不按要求的频次点眼药水或者药膏,因此递送的药物的量可能少于理想的量。例如,在至少一些情况下,相当数量的病人可能在一年以后不补充他们的处方,并且在有些情况下,相当数量的病人可能高达50%。眼药水和药膏的替代方案包括将包含或者浸渍有药物的插入结构放在眼睑下、斑点中、或者带有药物浸渍的隐形眼镜的角膜上等等一些治疗措施。

发明内容

[0007] 仍然需要改进的对眼睛的药物递送,它应具有不太频繁的用户应用,并提供改进的递送到眼睛的药物量的规律性。

[0008] 一方面,公开了一种眼睛设备,其配置成被定位在眼睛的表面上,至少部分在上眼睑和下眼睑中至少一个下方和在眼睛的角膜外,用于长时间递送至少一种治疗剂到眼睛。该设备包括由第一材料形成的第一结构,在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之前,该第一结构为该眼睛设备提供第一形状。该设备包括由第二材料形成的第二结构,该第二结构具有管状结构和管腔,第一结构贯通该管腔。第二材料不同于第一材料。该设备包括分散在

第二结构的第二材料内的至少一种治疗剂。在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之后，该眼睛设备的第一形状匹配不同的第二形状。一旦从眼睛取出，眼睛设备保持第二形状或者转变为第三形状。第三形状既不同于第一形状，又不同于第二形状。

[0009] 管状结构的横截面形状可以呈圆形、透镜状、8字形、马蹄形、椭圆形、长圆形、圆角矩形、星形或者齿轮形。在穿过第二结构的管腔之后，第一结构可以被热熔成环形。第二结构可以由模塑成两个或更多个管状结构的第二材料形成。两个或更多个管状结构中的每一个可以有管腔，第一结构贯通该管腔。两个或更多个管状结构中的第一个可以被配制成释放至少一种治疗剂，而两个或更多个管状结构中的第二个可以被配制成释放至少一种治疗剂或者不同的第二治疗剂。第一结构可以确定第一形状、第二形状和第三形状。第二形状可以是眼睛的结膜的至少一部分、眼睛的骨性眼眶的至少一部分或者眼睛的骨性眼眶的至少一部分的形状。

[0010] 眼睛设备可以抵抗从眼睛中取出时偏离第二形状的挠曲。第一形状可以是基本位于第一平面内的环形，第二形状和第三形状至少部分定位在第一平面外。第二形状可以对应于马鞍的表面。第二形状的外轮廓可以对应于马鞍的外轮廓。该眼睛设备可以在约20分钟到约24小时的时间内从第一形状变为第二形状。第一材料可以包括当暴露于热、液体或者压力时反复变成塑性的材料。第一材料可以包括热塑性材料。第一材料可以包括聚丙烯。第二材料可以包括硅树脂材料。在一些实施方式中，仅仅第二材料包含至少一种治疗剂。

[0011] 至少一种治疗剂可以包括比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素、他氟前列素、非类固醇抗炎药(NSAID)、类固醇、抗组胺剂、碳酸酐酶抑制剂(CAI)、多佐胺、环孢霉素、抗生素、多西环素、四环素、阿奇霉素、脂肪酸、长链脂肪酸、脂肪醇、十六醇、十八醇、非穿透类固醇、类固醇的游离酸、脂质、酮咯酸、硅油、奥洛他定、前列腺素、前列腺素类似物、前列胺(prostamide)、小分子整合素拮抗剂、lifitegrast、氯替泼诺、和氟米龙(fluorometholone)或者其组合。至少一种治疗剂可以包括前列腺素类似物。前列腺素类似物可以包括比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素和他氟前列素中的至少一种。至少一种治疗剂可用于降低眼睛的眼内压。至少一种治疗剂可用于治疗干眼症。至少一种治疗剂可以包括环孢霉素、类固醇、氯替泼诺、氟米龙、非穿透类固醇、类固醇的游离酸、非类固醇抗炎剂、酮咯酸、小分子整合素拮抗剂、lifitegrast、多西环素、阿奇霉素、脂质、脂肪醇、十六醇、十八醇、脂肪酸、长链脂肪酸、油或者硅油中的至少一种。至少一种治疗剂可以包括类固醇。类固醇可以包括氯替泼诺或者氟米龙中的至少一种。

[0012] 在一个相关的方面，公开了一种眼睛设备，其配置成被定位在眼睛的表面上，至少部分在上眼睑和下眼睑中至少一个下方和在眼睛的角膜外，用于长时间递送至少一种治疗剂到眼睛。该设备包括由第一材料形成的第一结构，在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之前，该第一结构为该眼睛设备提供第一形状。该设备包括由第二材料形成的第二结构，该第二结构具有管状结构和管腔，第一结构贯通该管腔。第二材料不同于第一材料。该设备包括分散在第一结构的第一材料内的至少一种药物。在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之后，该眼睛设备的第一形状匹配第二不同形状。一旦从眼睛取出，眼睛设备保持第二形状或者转变为第三形状。第三形状既不同于第一形状，又不同于第二形状。

[0013] 在一个相关的方面，公开了一种眼睛设备的制造方法，该眼睛设备配置成被定位在眼睛的表面上，至少部分在上眼睑和下眼睑中至少一个下方和在眼睛的角膜外，用于长

时间递送至少一种治疗剂到眼睛。该方法包括将由一段具有第一端区域和第二端区域的第一材料形成的支撑结构形成为第一形状。在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之后，支撑结构的第一形状为眼睛设备提供整体形状。该方法包括将至少一种治疗剂分散到第二材料中，以生成药物基体。第二材料不同于第一材料。该方法包括将该药物基体模塑成具有管腔的管状结构。该方法包括将管状结构穿在这段支撑结构上，以便支撑结构贯穿管状结构的管腔。在将该眼睛设备定位在眼睛的表面上之后，第一形状匹配不同的第二形状。一旦从眼睛取出，眼睛设备保持第二形状或者转变为第三形状。第三形状既不同于第一形状，又不同于第二形状。

[0014] 该方法还可以包括在支撑结构穿过管状结构的管腔之后，将该段的第一端区域熔合到该段的第二端区域。熔合可以包括将第一端区域和第二端区域热焊在一起。该方法还可以包括通过将该段缠绕在具有直径的芯轴上而将该段热形成为第一形状。该直径可以为至少约24mm、至少约26mm或者至少约29mm。该支撑结构可以确定眼睛设备的第一形状、第二形状和第三形状。第一形状可以是基本定位在第一平面内的环形，第二形状和第三形状至少部分定位在第一平面外。该眼睛设备可以在约20分钟到约24小时的时间内从第一形状变为第二形状。第一材料可以包括当暴露于热、液体或者压力时反复变成塑性的材料。第一材料可以包括热塑性材料。第一材料可以包括聚丙烯。第二材料可以包括硅树脂材料。

[0015] 至少一种治疗剂可以包括比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素、他氟前列素、非类固醇抗炎药、类固醇、抗组胺剂、碳酸酐酶抑制剂(CAI)、多佐胺、环孢霉素、抗生素、多西环素、四环素、阿奇霉素、脂肪酸、长链脂肪酸、脂肪醇、十六醇、十八醇、非穿透类固醇、类固醇的游离酸、脂质、酮咯酸、硅油、奥洛他定、前列腺素、前列腺素类似物、前列胺、小分子整合素拮抗剂、lifitegrast、氯替泼诺和氟米龙或者其组合。管状结构可以具有包括圆形、透镜状、8字形、马蹄形、椭圆形、长圆形、圆角矩形、星形或者齿轮形在内的横截面形状。管状结构可以具有约1mm的横截面直径。

[0016] 该方法还可以包括将至少一种治疗剂从药物基体释放到眼睛里。该方法还可以包括分散至少一种第二治疗剂到第二数量的第二材料内，以生成第二数量的药物基体，以及将第二数量的药物基体模塑成具有第二管腔的至少一个第二管状结构。该方法还可以包括将至少一个第二管状结构穿在这段支撑结构上，以便支撑结构贯穿至少一个第二管状结构的第二管腔。该方法还可以包括从第二数量的药物基体释放至少一第二治疗剂。至少一种第二治疗剂可以与至少一种治疗剂相同。至少一种第二治疗剂可以与至少一种治疗剂不同。药物基体可以以第一洗脱速度释放至少一种治疗剂到眼睛里，第二数量的药物基体可以以第二洗脱速度释放至少一种第二治疗剂到眼睛里。第一洗脱速度和第二洗脱速度可以相同，也可以不同。

[0017] 其他特征和优点应该从下面对各实施方式的描述中看出，这些实施方式通过举例展示了本发明的原理。

附图说明

[0018] 下面将参照以下附图详细描述这些和其他方面。一般而言，附图未绝对或者按相当的比例绘制，而是定为说明性的。此外，各特征和元件的相对位置可以改变，以便说明清楚。

[0019] 图1A显示了眼睛设备的一个实施方式的分解图；

[0020] 图1B显示了图1A的眼睛设备的透视的组装图；

[0021] 图1C显示了沿圆圈C获得的图1B的眼睛设备的详图；

[0022] 图1D显示了眼睛设备的另一个实施方式的详图；

[0023] 图1E显示了图1B的眼睛设备的剖视图；

[0024] 图1F显示了本文描述的眼睛设备的横截面形状的实例；

[0025] 图2A显示了眼睛设备的另一个实施方式的透视图；

[0026] 图2B显示了图2A的眼睛设备的前视图；

[0027] 图3显示了一个双曲线抛物面；

[0028] 图4显示了眼睛设备附加实施方式的前视图；

[0029] 图5显示了图4的眼睛设备的侧视图；

[0030] 图6显示了图4的眼睛设备的侧视图；

[0031] 图7显示了眼睛设备的另一个实施方式的前视图；

[0032] 图8显示了图7中的眼睛设备的一部分的放大的前视图；

[0033] 图9显示了眼睛设备的另一个实施方式的透视图；

[0034] 图10显示了图9的眼睛设备的侧视图；

[0035] 图11显示了图9的眼睛设备的侧视图；

[0036] 图12显示了适合与眼睛设备配合的眼睛的横截面示意图；

[0037] 图13显示了图12的眼睛的前视图；

[0038] 图14显示了眼睛的侧横截面示意图，包括上眼睑和下眼睑的结膜；

[0039] 图15显示了眼睛的上眼睑和结膜褶的侧横截面示意图；

[0040] 图16显示了位于眼睛上的设备的实施方式；

[0041] 图17显示了设备及包装的实施方式的分解图。

[0042] 应该理解，此处的附图仅仅是举例说明，不打算按比例绘制。

具体实施方式

[0043] 此处公开的是眼睛设备的各种实施方式，它们被设置用来定位在眼睛的外表面或者前表面上，用于向眼睛递送治疗物质。此处描述的眼睛设备与治疗物质相结合。关于这一点，如在下面详细所述的那样，眼睛设备用治疗物质制成，或者涂有治疗物质，或者包含治疗物质，或者与治疗物质相结合。眼睛设备的大小和形状被设计，以便设备被设置成被定位在眼睛的外表面上，其中至少一部分眼睛设备以不接触或者妨碍角膜的方式被定位在一个或者两个眼睑下方。

[0044] 此处描述的眼睛设备的大小和形状被设计，以便眼睛设备将自身保持在眼睛上的一般固定的位置，以便一放在眼睛上，就能避免不希望的移动。眼睛设备可以以多种方式配置，并且可以被配置成当放在眼睛上时固定在适当的位置和/或稍微移动，以便为病人提供改善的舒适性。眼睛设备的固定和/或相对移动可以与眼球相关，或者与邻近眼的解剖结构(例如结膜下穹)相关。

[0045] 正如下面详细描述的那样，此处描述的眼睛设备可以在现场成形。关于这一点，眼睛设备的一个实施方式在被定位在眼睛中之前，具有第一形状。即，处于独立状态的眼睛设

备具有第一形状。然后该眼睛设备可以被定位在眼睛上，以便该眼睛设备呈现不同于第一形状的第二形状。至于第二形状，眼睛设备可以模塑成第二形状，和/或塑性地呈现第二形状。眼睛设备也可以例如使用材料的形状记忆能力被激活以呈现第二形状，眼睛设备可以至少部分用该材料制造。一旦从眼睛中取出，眼睛设备可以保持第二形状。即，即使在从眼睛中取出之后，眼睛设备也可以保持第二形状。或者，一旦从眼睛中取出，眼睛设备可以转变为不同于第一形状和/或第二形状的第三形状。形状的改变可以以两或三种尺寸出现，并且可以出现在相对于眼睛设备的x、y、或者z轴中的任何一个上。

[0046] 至于转变为第二形状，眼睛设备被配置为转变为匹配眼睛本身的解剖学结构和/或眼睛周围的解剖学结构的形状或者与之互补。例如，眼睛设备可以匹配与眼睛前表面的轮廓和尺寸对应的第二形状。在另一个实施方式中，眼睛设备可以匹配与眼睛周围或与眼睛相邻的解剖学结构的形状对应的第二形状。此类解剖学结构可以包括：例如，眼睑、结膜褶、内侧眼角、外侧眼角、上斜肌、软骨轮、泪腺等等。

[0047] 从第一形状(眼睛外面)转变到第二形状(位于眼睛上)可以出现在一段时间内。例如，从眼睛设备起初被放在眼睛上的时间起，转变最初可以在几分钟、几天、或者几个月内开始。从眼睛设备最初被放在眼睛上开始，转变为第二形状可以在不到一分钟、一分钟或更多分钟、数天、或者数个月内完成，并且可以被选择以匹配一个或多个要求。

[0048] 有待被定位在眼睛上的眼睛设备可以选自于多个此类眼睛设备，其中选择至少部分基于与上面有待放置眼睛设备的眼睛的总尺寸(例如眼睛的直径)有关的眼睛设备的总尺寸。在一个实施方式中，当处于第一形状时，眼睛设备的最大直径大于上面有待放置眼睛设备的眼睛的最大直径。

[0049] 因为在植入之后，眼睛设备可以匹配眼睛的解剖学结构的形状或者与之互补，因此不需要病人眼睛形状的具体知识。在该设备被放在病人的眼睛上之后，此处描述的眼睛设备可以变得适合就地与病人的眼睛的解剖学结构配合。此处描述的眼睛设备可以轻松匹配，无需对眼睛的解剖学结构施加太大的力，例如以致在植入之前，回到第一形状，这会消弱病人的舒适性，并且导致病人感到设备存在于某个位置。但是此处描述的眼睛设备不太柔软，以致在放置和取出过程中它们不太容易被内科医师操作。

[0050] <u>眼睛设备</u>

[0051] 下面描述眼睛设备的几个实施方式。

[0052] 图1A显示了眼睛设备105的一个实施方式的分解图，图1B显示了组装图，图1E显示了剖视图。眼睛设备105可以具有环形结构，例如带有开口130的椭圆形、圆形或者圆环形，开口130的大小和形状被设计成当放在眼睛的前表面上时适合在角膜直径的外部。眼睛设备105可以包括一个或多个被配置用来环绕、覆盖或者结合到至少一部分支撑结构135的本体结构112。在一些实施方式中，支撑结构135的整个长度被一个或多个本体结构112环绕或者覆盖。在一些实施方式中，支撑结构135是贯穿一个或多个本体结构112的内部沟槽或者管腔113的内支撑结构(见图1E和图1F)。管腔113可以具有被配置用来接收或者包含支撑结构135的内径，以便支撑结构135可以穿过管腔113。贯穿一个或多个本体结构112的管腔113可以中心(例如如图1E所示)或者偏心(例如在如图1F所示的圆角矩形和8字形方案中)定位。此外，一个或多个本体结构112可以包括外表面上的一个或多个凹槽116，以便支撑结构135不穿过内管腔113，而是可以结合到或者贯穿一个或多个本体结构112的凹槽116，或者

除此了穿过内管腔113之外，也可以结合到或者贯穿一个或多个本体结构112的凹槽116。不论支撑结构135是位于一个或多个本体结构112的内管腔113内，还是外凹槽116内，一个或多个本体结构112的至少一部分都可以被配置用来当眼睛设备105被定位在眼睛上时，接触眼睛的前外表面。

[0053] 支撑结构135可以具有各种材料、形状和厚度中的任一种。支撑结构135可以是不易蚀的材料，它可以确定设备105的整体形状。支撑结构135可以形成细长的结构，挺度可以像金属丝一样，并且可以形成设备的整体形状，例如环形或者其他形式。支撑结构135可以由多种材料形成，包括但不限于细金属线、单丝或者系列单丝、硬塑料(例如尼龙、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯和/或其他聚合物)、聚丙烯或者其他能够为设备105提供结构支撑的合成的缝合材料。在一个实施方式中，支撑结构135是金属丝。在另一个实施方式中，支撑结构135是聚丙烯单丝或者在末端处熔合在一起形成环状结构的系列细丝。支撑结构135可以被热定形成环形或者其他形状。在眼睛设备105被嵌入眼睛上后，支撑结构135能够激活，以便使眼睛设备105就地匹配。例如，支撑结构的材料可以例如借助通过眼睛或者眼睑赋予嵌入件的热量而被热激活。附加材料也可以被考虑用作此处提供的一个或多个支撑结构112。支撑结构135可以包括被涂层的塑料或者金属材料，以使得涂层包含治疗药剂。支撑结构135可以具有表面处理，例如等离子腐蚀等，以允许为支撑结构135制造合适的连接件，例如，会在下面详细描述的一个或多个本体结构112。

[0054] 再来看图1A-1E，如上所述，一个或多个本体结构112可以是具有内管腔113的材料管段，以便在将支撑结构135的端部熔合在一起之前，支撑结构135可以穿过管腔113。在一些实施方式中，本体结构112可以被模塑和固化成特殊的形状，例如具有圆形或者其他横截面的管形。图1C显示了沿图1B的圆圈C获得的设备105的一个实施方式，该设备105具有两个本体结构112a，112b。第一本体结构112a的末端111a可以贴合第二本体结构112b的末端111b。图1D显示了设备105的另一个实施方式，该设备105具有两个本体结构112a，112b。在该实施方式中，末端111a，111b互相分开一段距离，以便支撑结构135的一个区域保持暴露。应该理解，单个本体结构112或两个以上的本体结构112都可以合并到眼睛设备105中。

[0055] 眼睛设备105可以具有多种横截面形状。在一些实施方式中，设备105和/或一个或多个本体结构112的横截面可以是圆形的，例如如图1E所示的实施方式。设备105和/或一个或多个本体结构112也可以具有非圆形的横截面。例如，一个或多个本体结构112的和眼睛(例如眼睛的前表面)接触的一部分可以稍微被弄平一些。图1F展示了多种其他横截面形状，包括圆形、透镜状、8字形、马蹄形、椭圆形、长圆形、圆角矩形、星形或者齿轮形等等。一般而言，眼睛设备的边缘的横截面可以是一般的圆形。应该理解，沿着眼睛设备105的不同位置，横截面形状可以变化。在一些实施方式中，设备105可以具有约0.5mm到约1mm之间的横截面厚度。此外，横截面形状可以被选择，以如下详细所述的那样，使眼睛设备105的表面积最大或要不然增加。在一些实施方式中，支撑结构135可以具有约0.05mm到约0.35mm之间的横截面直径，以便每个本体结构112的内径可以在约0.06mm到约0.36mm之间，以容纳贯穿它的支撑结构。在一些实施方式中，支撑结构135的直径可以在约0.05mm、0.07mm、0.1mm、0.15mm、0.2mm、0.3mm或者0.35mm之间。在一些实施方式中，支撑结构135可以是单丝缝合材料，其尺寸在约USP0、2-0、3-0、4-0、5-0或者6-0尺寸缝合材料之间。设备的一些实施方式的整体横截面直径可以为约0.5mm到约1.5mm。

[0056] 如上所述，眼睛设备105可以被配置为在放在眼睛表面上之后，就地匹配或者模塑为眼睛的特殊的解剖形状或者环绕眼睛的解剖学结构的形状。这允许设备形状的运行调整，其为眼睛设备105提供舒适的配合，它能用特定病人的眼睛形状的最少预存信息最小化或消除对眼睛或者环绕眼睛的解剖学结构的刺激。在放入眼睛中之前，眼睛设备105可以具有初始的嵌入前结构或者形状。支撑结构135的材料性质可以单独或者与一个或多个本体结构112的材料性质一起确定眼睛设备105的嵌入前形状。眼睛设备105可以从初始的嵌入前形状重新配置为第二嵌入后结构或者形状。嵌入前形状可以具有平坦的或者基本平坦的环形或者圆环形的整体形状。在应用到眼睛表面以后，嵌入前形状可以开始向第二嵌入后形状改变，例如通过眼睛设备105的一个或多个部件的塑性变形或者热激活。嵌入后形状可以包括整体形状，该整体形状一般匹配或者模塑为病人的眼睛的前表面，以及环绕眼睛的解剖学结构的一个或多个部件，包括至少一部分眼睛结膜和至少一部分眼眶。因此，嵌入前结构的形状不同于嵌入后结构的形状。即使在设备105从眼睛中取出之后，设备105也可以保持第二嵌入后结构。备选地，设备105可以具有第三取出后结构，该结构的形状不同于嵌入前结构形状和嵌入后结构形状中的一个或者两个。

[0057] 一旦从眼睛中取出，设备105可以阻止偏离嵌入后和/或取出后结构形状的挠曲。嵌入前形状可以是基本位于平面内的环形，嵌入后和/或取出后形状可以至少部分定位在该平面外。在一些实施方式，支撑结构135可以具有自行加载的挠曲阻力，其在约0.01N/mm到约1N/mm的范围内。在附加的实施方式中，支撑结构135可以具有第一自行加载的挠曲阻力，其在约1度和约60度之间。当第一部分被支撑和固定就位并且第二部分的重量使支撑结构135挠曲时，支撑结构135的自行加载的挠曲阻力可以包括支撑结构135的第一部分和支撑结构135的第二部分之间的挠曲角。一个或多个本体结构112可以形成为也具有自行加载的挠曲阻力。一个或多个本体结构112的自行加载的挠曲阻力可以小于支撑结构135的自行加载的挠曲阻力。

[0058] 一旦此处描述的设备被放在眼睛上，就会进行整体形变，例如从平的或者基本平的环变到此处描述的马鞍形。该设备也可以进行更加局部的形变。例如，此处描述的设备的一个或多个部件可以进行形变，以致在植入之后并且由于与眼睛的某个解剖学结构接触，横截面形状可以改变。例如，一个或多个本体结构112可以由被模塑成具有一圆形横截面的普通的软的可模塑的材料形成。在与眼睛结构(例如眼睛穹窿)接触之后的一段时间内，本体结构112的横截面可以模塑成更严密地反映或者匹配材料与之接触的眼睛结构的表面形状。例如，本体结构112的外表面的第一部分(例如本体结构112的面朝眼睛的前表面或者球结膜344的表面)在与眼睛解剖学结构接触一段时间之后，可以进行局部的形变。类似地，本体结构112的外表面的第二部分(例如本体结构112的面向眼睑的睑结膜342的表面)在与眼睛解剖学结构接触一段时间之后，也可以进行局部的形变。在一些实施方式中，外表面部分的局部形变可以从凸球形变为凹球形。一个或多个本体结构112的横截面形状可以从圆形变为透镜形。在另一个实施方式中，一个或多个本体结构112的横截面形状可以从圆形变为8字形。在另一个实施方式中，一个或多个本体结构112的横截面形状可以从圆形变为马蹄形。应该理解，本体结构112的外表面可以根据与本体结构112的外表面接触的眼睛结构的形状呈现或者匹配各种局部形状。因此，此处描述的设备可以就地进行整体形变，这主要由支撑结构135的材料性质决定。此处描述的设备也可以就地进行局部形变，这主要由一个或

多个本体结构112的材料性质决定。此处描述的设备的形状在大尺度和局部尺度上与眼睛的解剖学结构的匹配有助于让病人感受到设备保持在眼睛内且舒适。

[0059] 如上所述，此处描述的眼睛设备可以加入或者结合一种或多种治疗剂，以便一植入就在一段时间内释放出安全且在治疗上有效量的药物到眼睛内。在一些实施方式中，药物通过药物洗脱以持续释放方式从硅树脂药物基体扩散出来。从设备中释放药物可以在各种方式中的任何一种下进行，并且不应该被限制为释放药物并施药到眼睛的特定的化学机制或者配方。例如，此处描述的眼睛设备可以通过药物洗脱、药物扩散、生物降解、控制释放、持续释放等方式释放药物到眼睛里。关于这一点，眼睛设备105的形状可以设计成能实现或大或小量的表面积，以实现所需的药物释放曲线。例如，增加一个或多个本体结构112的表面积可以让眼睛设备105实现更高水平的药物释放。关于这一点，可以选择眼睛设备105的一个或多个特殊位置处的表面积，以增加、减小、或者以别的方式调整药物从眼睛设备105的特定区域相对于眼睛设备105的其他区域释放的速度。这允许眼睛设备105在眼睛设备105的一个位置处具有不同于眼睛设备105的另一个位置处的释放速度的释放速度。

[0060] 此处描述的设备可以按配方制造，以实现不同的药物释放目标。例如，此处描述的设备可以加入药物(例如在本体结构112内)，以待以特定的释放速度释放，从而在眼睛内达到第一药物剂量。此处描述的设备也可以包括采用第一配方的第一药物(例如在第一本体结构112中)和采用第二配方的第一药物(例如在第二本体结构112中。例如，药物的第一配方可以允许较高的药物剂量释放第一段时间，而药物的第二配方可以允许较低的药物剂量释放第二较长段时间。此外，此处描述的设备可以包括采用第一配方的第一药物和采用第二配方的第二药物，这允许单个设备同时递送两种(或者两种以上的)药物。例如，设备105可以包括加入第一药物的第一本体结构112和加入第二药物的第二本体结构112和加入第三药物的第三本体结构112等等。也应该理解，此处描述的设备可以按配方制造，以便单个本体结构112(或者设备的其他部件)递送一种以上的药物。此外，应该理解，设备的除了一个或多个本体结构112以外的部件也可以加入药物。例如，支撑结构135可以被配置为加入用于释放到眼睛里的药物。有各种方式可以将此处描述的设备设计成实现所感兴趣的药物递送释放曲线。特别地，一个或多个本体结构112允许根据感兴趣的剂量、释放速度、和疗法进行治疗制定。

[0061] 治疗剂可以被置于递送基质上，被包埋、胶囊化或者以其他方式被加入到递送基质中。递送基质可以被包含在支撑结构135中或一个或多个本体结构112中或两者中，或者被包含在支撑结构135上或一个或多个本体结构112上或两者上。进而，递送基质可以包括生物可降解的或非生物降解的材料。递送基质可以包括但不局限于：聚合物。可生物降解的聚合物的实施例包括蛋白质、水凝胶、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚左旋乳酸(PLLA)、聚左旋羟基乙酸(PLGA)、聚乙交酯、聚左旋丙交酯、聚右旋丙交酯、聚氨基酸、聚二噁烷酮、聚己酸内酯、聚葡糖酸盐(polygluconate)、聚乳酸-聚氧乙烯共聚物、改性纤维素、胶原、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、聚酐、聚磷酸酯、聚α羟基酸和其组合。非生物降解的聚合物可以包括硅树脂、NuSil Med 4810、MED 4830硅树脂、硅树脂材料、丙烯酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氨酯、水凝胶、聚酯(例如，来自特拉华州威明顿市的E.I.Du Pont de Nemours公司(E.I.Du Pont de Nemours and Company,Wilmington,Del.)的DACRON®(绦纶))、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀聚四氟乙烯(ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、尼龙、挤出胶原、聚合物泡沫、硅

橡胶、聚对苯二甲酸乙二醇酯、极高分子量聚乙烯、聚碳酸酯聚氨酯、聚氨酯、聚酰亚胺、不锈钢、镍钛合金(例如,镍钛诺)、钛、不锈钢、钴铬合金(例如,来自伊里诺斯州埃尔金市的埃尔金专业金属公司(Elgin Specialty Metals,Elgin,Ill.)的ELGILOY®;来自宾夕法尼亚州怀奥米辛的卡蓬特金属公司(Carpenter Metals Corp.,Wyomissing,Pa.)的CONICHROME®)。在有些实施方式中,递送基质是来自Ocular Therapeutix(Bedford,MA)的持续的药物递送基质材料,它采用水凝胶技术,其随着时间降解,释放分散于其中的药物。在一个实施方式中,一个或多个本体结构112可以由递送基质,例如硅树脂形成,在模塑和固化之前,一种或多种治疗剂可以被分散或者混入该基体中。在一个实施方式中,模塑的硅树脂可以具有在约10肖氏A至约80肖氏A之间的硬度。在一些实施方式中,硬度在30肖氏A的硅树脂和50肖氏A的硅树脂之间。

[0062] 应该理解,描述的和图中所示的眼睛设备的实施方式是实例。眼睛设备在形状、材料和结构方面可以与所示的不同。例如,此处描述的眼睛设备不需要是环形,而是可以形成一个环的一部分。例如,眼睛设备可以大致呈U形或者C形。也应该理解,此处描述的眼睛设备可以包括两个或更多个分离的结构,它们一起形成眼睛设备105。但是,此处描述的眼睛设备也可以是由单一材料或者组合材料制造而成的单块结构,同时仍然提供功能性的药物递送和形状相符能力。

[0063] 现在来看图2A和2B,它们显示了眼睛设备105的另一个实施方式。如图前面的实施方式一样,眼睛设备105可以具有环形结构,例如带有开口130的椭圆形、圆形或者圆环形,开口130的大小和形状被设计成当放在眼睛上时适配在角膜直径的外部。虽然开口130的大小可以被设计成当眼睛设备被放在眼睛上时与角膜的接触和/或干扰最小,但是应该理解,眼睛设备105也可以偶尔接触角膜,例如当病人看侧面时。设备105可以包括结合到本体结构的支撑结构135(用虚线表示),本体结构沿着支撑结构135的一部分定位或者沿着整个支撑结构135定位。眼睛设备105可以包括外表面110,以及当眼睛设备105被放在眼睛上时直接接触眼睛的前部外表面的内表面115。另外,眼睛设备105可以包括前缘120,它构成眼睛设备105的开口130的边界或者环绕该开口。后缘125可以限定眼睛设备105的最外面的轮廓。后缘125和前缘120都可以限定类似的形状,例如圆形。备选地,后缘125和前缘120可以具有不同的形状,例如前缘120可以是圆形,而后缘125可以是椭圆形或者一些其他形状。眼睛设备105的开口130可以位于或者偏离设备105的中心。但是,一般来说,开口130能保证设备的前缘120留在眼睛的视觉区域外。

[0064] 仍然来看图2A和2B,眼睛设备105一般可以包括4个区域,包括鼻区NR、太阳穴区域TR、上部区域SR和下部区域IR。鼻区NR一般被配置为被定位在眼睛的鼻区上,而太阳穴区域TR被配置为被定位在眼睛的太阳穴区域上。同样,上部区域SR一般被配置为被定位在眼睛的上部区域上,而下部区域IR被配置为被定位在眼睛的下部区域上。眼睛设备的区域NR、SR、TR和IR的大小和形状可以被特别地设计成与眼睛的相应区域交互作用,以便实现在眼睛上的固定,且对眼睛的刺激最少甚至没有。关于这一点,限定眼睛设备105的外部轮廓的后缘125的大小和形状可以被设计,以便每个区域沿着眼睛的外表面在后部方向延伸一期望距离,这在下面再更详细地描述。另外,眼睛设备的各个区域在几何结构、尺寸、厚度、宽度、等方面相对于彼此可以不同。任何一个区域可以包括凹痕或者其他的表面不规则。

[0065] 如上所述,此处描述的设备的形状可以变化。在一些实施方式中,根据眼睛设备

105是放置在右眼上还是左眼上，眼睛设备105的形状可以变化。区域NR、SR、TR和IR相对于彼此不一定必须是类似的形状。相反，各区域可以具有不同的形状，并且可以包括一个或多个隆起，该隆起被配置用来增加眼睛设备105长时间自然地保持在眼睛上的可能性。

[0066] 在图2A和2B的实施方式中，前缘120的鼻区NR形状被设计，以便前缘120和后缘125之间的距离相对于眼睛设备105的剩余部分大体被减小。换句话说，对于图2A和2B的实施方式，眼睛设备105在鼻区NR具有减小的表面积。另外，眼睛设备105的太阳穴区域比眼睛设备的剩余部分可以进一步向后部方向延伸。

[0067] 后缘125可以具有被配置用来只要被放在眼睛上就将眼睛设备105保持在相对固定的位置的形状，以便降低眼睛设备105相对于眼睛旋转或者其他任何运动的可能性。在一个实施方式中，后缘由规则的或者不规则的马鞍面或者双曲线抛物面限定。图3显示了一个双曲线抛物面表面705。轮廓710由表面705限定，而且轮廓710可以对应于眼睛设备的一个实施方式(例如图2A和2B的实施方式)的后缘125的轮廓。表面705和/或轮廓710可以或者可以不关于X轴和Y轴对称。例如，形状和/或轮廓可以根据眼睛设备是放在左眼还是右眼而变化。应该理解，此处描述的眼睛设备105的任何实施方式可以具有匹配或者基本匹配图3所示的轮廓710的轮廓。

[0068] 如上所述，对于图1A-1E所示的设备，眼睛设备105的任何实施方式可以是可变形的、可匹配的和/或可模塑的，以便当被放在眼睛上时，设备105的整体形状就地变为眼睛的外表面的或者环绕解剖学结构的形状。仍然参照图3，眼睛设备105可以具有足够的挺度，以便即使当眼睛设备105未被放在眼睛上时，例如在被放在眼睛上之前或者从眼睛上取下之后，后缘125仍匹配双曲线抛物面表面。因此，在独立状态下，眼睛设备105的后缘125可以匹配双曲线抛物面的表面。在另一个实施方式中，在被放在眼睛上之前，眼睛设备不匹配这样的形状。在这一实施方式中，在被放在眼睛上之前，眼睛设备可以是平的或者基本是平的。然后在被放到眼睛上一段时间之后，眼睛设备可以塑性变形，或者被激活而变形为不同的形状。应该理解，此处描述的任何设备可以就地从初始的嵌入前结构变形为第二嵌入后结构。此外，即使在设备从眼睛上取下之后，嵌入后结构仍然可以保持。备选地，当从眼睛上取下时，设备可以具有进一步的形状，以致它呈现出取出后结构，该结构可以与嵌入前结构或者嵌入后结构相同或者不同。

[0069] 图4、5和6显示眼睛设备105的另一个实施方式。图4显示眼睛设备105的前视图，而图5和6显示侧视图。当从前面看时，眼睛设备105可以具有大致圆形的形状，例如椭圆形的形状。该形状可以由长轴L和短轴S限定。如上所述，形状可以变化，并且它不一定对应于椭圆形或者是圆的。此外，眼睛设备可以关于长轴或者短轴中任一个对称或者不对称。

[0070] 如在图5和6的侧视图中所示，眼睛设备105具有一个形状，以使得其被配置用来被放在眼睛的球状的或者基本球状的外表面上。参考图4，眼睛设备105可以有一对放大的或者加宽的区域，它们形成增加的表面积的襟翼810，其一般沿着眼睛设备105的长轴L定位，不过它们的位置可以变化。襟翼810可以限定比狭窄区域815大的表面积，狭窄区域一般沿着眼睛设备105的短轴S定位。在图4-6的实施方式中，襟翼810可以逐渐变细或者尺寸减小，从长轴L的位置朝着短轴S的位置移动。应该理解，从襟翼810到相对较小的区域815移动的尺寸的变化可以不太平缓或者可以骤变。此外，襟翼810的特定形状以及襟翼相对于垂直于图4的平面的轴线的角度可以变化，以调节襟翼的表面积、与眼睛配合、保持等等。

[0071] 图7显示了眼睛设备105的另一个实施方式。当从前面看时，眼睛设备105可以包括大致圆形的主体1105，它形成一个圆圈、椭圆或者其他环形形状。至少一个放大的区域(例如襟翼1110)可以被定位在主体1105上。襟翼1110可以具有多种形状。通常，襟翼1110的厚度或者宽度相对于襟翼1110所处的主体1105的局部区域可以放大。

[0072] 在一个实施方式中，每个襟翼1110定位在远离另一个襟翼1110的周围距离处，例如约180度，不过襟翼的相对位置可以变化。另外，襟翼1110的数目可以变化，包括1、2、3、4或者更多襟翼1110。每个襟翼1110可以选择性地包括相对于主体1105向外延伸的向外区域1205。每个襟翼还可以选择性地包括朝着主体1105的开口130向内延伸的向内区域1210。襟翼1110的大小和形状被设计成定位在眼睛的外球面上。襟翼1110的尺寸和形状以及相对位置可以被选择成实现期望的配合轮廓、表面积、保持力等等。如上所述，图7的实施方式在形状方面可以不同。例如，主体1105的形状可以是不规则的，并且可以与图3的轮廓710相符。眼睛设备105也可以仅仅包括主体1105，而没有襟翼1110。

[0073] 图8显示了一个襟翼1110的实施方式的放大的前视图。如上所述，襟翼1110可以包括向外区域1205和向内区域1210。在展示的实施方式中，区域1205和1210的形状大致为带有圆角的矩形，不过应该理解，形状可以变化。襟翼1110的表面可以包括一个或多个被设置用来增加襟翼1110的表面积的突起。或者，襟翼1110可以具有平坦的外表面。此外，襟翼1110的向内区域1210可以具有匹配如图8所示的球形的表面的表面几何图形。

[0074] 图9显示了眼睛设备105的又一个实施方式的透视图，它具有大致环状的主体1305。图10和11显示了图9的眼睛设备105的侧视图。主体1305可以由具有大致圆柱形的外表面的细圆带形成。主体1305可以具有一对襟翼1310，它们可以相对于由主体1305的圆圈限定的平面成一定角度延伸。如图10和11所示，襟翼1310相对于主体1305的平面可以成90度的角度，不过襟翼1310的角度可以变化。襟翼1310的宽度相对于主体1305的宽度可以成阶梯状或者锥形。例如，每个襟翼1310的中心区域可以比毗邻每个襟翼1310的中心区域的每个侧边更宽。锥形可以平缓或者突兀，以便在襟翼1310的形状上形成一个或多个台阶。

[0075] 此处描述的设备的任何实施方式也可以包括从环形结构辐射出的一个或多个触角。触角也可以包括至少一种或多种药物。

[0076] 材料和药物

[0077] 此处描述的眼睛设备在嵌入到眼睛上以及从眼睛取出的过程中可以相对容易地操作，同时当植入到眼睛上时仍可考虑现场构形和模塑，以改善在眼睛上的舒适性和保持力。

[0078] 各种材料可以影响此处描述的形变。此处描述的设备的一个或多个部件可以由各种材料形成或者加入各种材料，例如此处描述的那些材料。如上所述，支撑结构135可以影响设备的形变。在该设备被定位在眼睛的表面上之前，支撑结构135可以由为眼睛设备提供整体形状的材料形成。支撑结构135可以确定设备在植入之前在眼睛外部时的设备的形状，设备的形状与就位的形状相符，并且与在从眼睛中取出构形设备之后设备的形状相符。应该理解，形变可以出现在各种时段内，例如，从数分钟到数天或者数月。在一些实施方式中，从植入到眼睛上之前的第一形状到植入到眼睛上之后的第二形状的形状构形在约20分钟到约24小时的周期内出现。

[0079] 支撑结构135可以由多种材料中的一种或多种形成，包括金属丝、细丝或者系列细

丝、单丝、硬塑料(例如尼龙、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯和/或其他聚合物)、聚丙烯或者其他合成的缝合材料、或者上述材料中的一种或者多种的组合。可以通过弹簧作用伸展的材料的例子在此处也被考虑用于设备的一种或多种的部件,包括铂合金、钛合金、所有的不锈钢合金&混合物(temper)、各种包层金属和绝缘线。眼睛设备可以至少部分用形状记忆材料制成。在非限定性的实施例中,可以使用镍钛诺,这会允许眼睛设备使用热的、磁性或者电磁激活作用转变为所期望的形状,从马氏体变为奥氏体状态。也可以使用形状记忆材料的其他实施例,包括例如,形状记忆聚氨酯、交联反式聚辛烯橡胶、聚降冰片烯聚合物、镍钛诺、聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、交联聚乙烯、交联聚异戊二烯、聚环辛烯(polycycloocetene)、聚已酸内酯、(低聚)已内酯的共聚物、PLLA,PL/DLA共聚物、PLLA-PGA共聚物、热塑性聚合物(例如聚醚醚酮,交联聚乙烯对苯二甲酸酯(PET)和聚氧乙烯(PEO)的嵌段共聚物)、包含聚苯乙烯和聚1,4-丁二烯的嵌段共聚物和本领域普通技术人员公知的其他形状记忆材料。材料也可以是被配置成当暴露于热、液体和/或压力时反复变成塑性且一旦冷却、干燥和/或去除压力就变硬的任何材料。

[0080] 在一个实施方式中,此处描述的一种或多种眼睛设备在从眼睛中的泪液中吸收流体时可以膨胀,或者可以通过弹簧作用机构伸展。当嵌入眼睛中时可以润胀的材料的例子包括PVPE、PVA、聚氨酯凝胶、和其他类型的水凝胶。此处描述的设备的一个或多个部件,例如支撑结构和/或主体结构,也可以由多种材料中的一种或多种形成,包括生物可降解的或者非生物降解的材料,例如硅树脂。治疗剂可以被置于递送基质上、或者被包埋、胶囊化或者以其他方式被加入到递送基质中。进而,递送基质又可以包括生物可降解的或非生物降解的材料。递送基质可以包括但不局限于:聚合物。可生物降解的聚合物的例子包括蛋白质、水凝胶、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚左旋乳酸(PLLA)、聚左旋羟基乙酸(PLGA)、聚乙交酯、聚左旋丙交酯、聚右旋丙交酯、聚氨基酸、聚二噁烷酮、聚已酸内酯、聚葡糖酸盐、聚乳酸-聚氧乙烯共聚物、改性纤维素、胶原、聚原酸酯、聚羟基丁酸酯、聚酐、聚磷酸酯、聚α-羟基酸及其组合物。非生物降解的聚合物可以包括硅树脂、MED 4830硅树脂、硅树脂材料、丙烯酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氨酯、水凝胶、聚酯(例如,来自特拉华州威明顿市的E.I.Du Pont de Nemours公司的DACRON ®)、聚丙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀聚四氟乙烯(ePTFE)、聚醚醚酮(PEEK)、尼龙、挤出胶原、聚合物泡沫、硅橡胶、聚对苯二甲酸乙二醇酯、极高分子量聚乙烯、聚碳酸酯聚氨酯、聚氨酯、聚酰亚胺、不锈钢、镍钛合金(例如,镍钛诺)、钛、不锈钢、钴铬合金(例如,来自伊里诺斯州埃尔金市的埃尔金专业金属公司的ELGILOY®;来自宾夕法尼亚州怀奥米辛的卡蓬特金属公司的CONICHROME®)。在有些实施方式中,递送基质是来自Ocular Therapeutix(Bedford,MA)的持续的药物递送基质材料,它采用水凝胶技术,其随着时间降解,释放分散于其中的药物。此处描述的设备也可以包括可以改变药物从设备释放到眼睛里的速度的材料,包括洗脱速度改变材料。

[0081] 为了预防对病人体内的眼睛设备的潜在的变态反应,眼睛设备可以包括低变应原性材料。此处描述的设备的一个或多个部件(例如支撑结构和/或主体结构)可以包括例如水凝胶、聚乙二醇(PEG)、或者聚氧化乙烯(PEO)之类的材料,它们能防止蛋白质粘连,从而使产生变态反应的机会降到最小。备选地,眼睛设备的药物递送基质可以包括防变应原的和/或抗组胺剂的化合物,以预防对眼睛设备的变态反应。在某些实施方式中,递送基质也可以包括本领域已知的其他材料。眼睛设备也可以被配置用来减少粘液。

[0082] 应该理解,这些材料是举例说明,而非用于限制材料或者包罗一切材料,材料被配置用来提供此处描述的设备的形变能力和/或设备的药物释放能力。

[0083] 表1显示了适合与此处描述的眼睛设备一起使用的治疗剂的例子。这些治疗剂可以用于许多方式,并且可以包括递送的许多治疗剂中的一种或多种。

[0084] 表1.适应症和治疗剂的非限定性的例子

[0085]

适应症	治疗剂
青光眼	前列腺素或者前列腺素类似物或者前列胺 （例如比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素或者他氟前列素等等）
青光眼	前列腺素或者前列腺素类似物（例如拉坦前列素或者比马前列素）+第二药物 比马前列素+碳酸酐酶抑制剂（CAI）（多佐胺）
青光眼 （犬的和/或其他兽医学的）	前列腺素或者前列腺素类似物或者前列胺 （例如比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素或者他氟前列素)
角膜移植，预防排异反应	类固醇
细菌性结膜炎	一种或多种更新的、具有小的抗药性积累的抗生素
干眼症	环孢霉素 类固醇（例如氯替泼诺、氟米龙） 非穿透类固醇（例如类固醇的游离酸）

[0086]

	非类固醇类抗炎药（例如酮咯酸） 小分子整合素拮抗剂（例如 Lifitegrast） 多西环素或者阿奇霉素 非药理学制剂（例如脂质） 脂肪醇（例如十六醇或者十八醇） 脂肪酸（例如长链脂肪酸） 油（例如硅油）
后白内障手术	抗生素+类固醇; （可选的非类固醇抗炎药）
后激光手术	抗生素+类固醇; （可选的非类固醇抗炎药）
变态反应	奥洛他定 抗组胺剂 类固醇（例如氯替泼诺、氟米龙）
沙眼	多西环素或者其他抗生素
睑炎	四环素、多西环素、阿奇霉素或其他抗生素 非药理学制剂（例如脂质） 脂肪醇（例如十六醇或者十八醇） 脂肪酸（例如长链脂肪酸） 油（例如硅油）

[0087] 可选地或者与表1中的治疗剂组合，治疗剂可以包括以下的一种或多种：用于降低眼睛的眼内压的药剂、抗青光眼药物(例如肾上腺素激动剂，肾上腺素拮抗剂(β阻断剂)、碳酸酐酶抑制剂(CAIs，全身性的和局部的)、拟副交感神经药、前列腺素和低血压脂质及其组合)、抗微生物剂(例如，抗生素、抗病毒剂、抗寄生物剂、抗真菌剂等等)、皮质类固醇或者其他抗炎剂(例如，非类固醇抗炎剂)、减充血剂(例如，血管收缩剂)、预防或改变变态反应的

药剂(例如,抗组胺剂、细胞因子抑制剂、白细胞三烯抑制剂、IgE抑制剂、免疫调节剂)、肥大细胞稳定剂、睫状肌麻痹药等等。可以用治疗剂治疗的病况的例子包括但不局限于青光眼、前手术治疗和后手术治疗、干眼症和变应反应。在一些实施方式中,治疗剂可以包括润滑剂或者表面活性剂,例如用于治疗干眼症的润滑剂。

[0088] 治疗剂可以包括如此处描述的适合治疗青光眼的前列腺素类似物。前列腺素类似物可以包括,例如,拉坦前列素(XALATAN®)、比马前列素(LUMIGAN®或者LATISSE®)、卡波前列素、乌诺前列酮、前列胺、苏为坦、曲伏前列素、或者他氟前列素中的一种或多种。治疗剂还可以包括类固醇、抗生素、非类固醇药或者“非类固醇抗炎药”、氯替泼诺、环孢霉素、地塞米松、地匹福林、奥洛他定、依美斯汀、抗组胺剂、莫西沙星、游霉素、抗真菌剂、多粘菌素、新霉素、奈帕芬胺、曲安奈德、妥布霉素、氢化泼尼松、双甲丙酰龙、氟米龙、洛度沙胺氨丁三醇、双氟泼尼酯、布林佐胺、美替洛尔、噻吗洛尔、安普尼定、碳酰胆碱、毛果芸香碱、环戊烷、阿托品、倍他索洛尔、溴莫尼定、奈多罗米、依匹斯汀、阿卡他定、酮咯酸、lifitegrast、氢化泼尼松、加替沙星、贝他斯汀、贝西沙星、溴芬酸、肤轻松、更昔洛韦、妥布霉素、羟丙基纤维素、阿奇霉素、多佐胺、左氧氟沙星、氧氟沙星、布那唑嗪、乌诺前列酮、左卡巴斯汀、玻璃酸钠、地夸磷索、氟米龙、吡诺克辛钠或者latanoprostene bunod。

[0089] 治疗剂可以包括以下一种或多种或者它们的等同物、衍生物或者类似物:凝血酶抑制剂;抗凝血剂;血栓溶解剂;纤维蛋白溶解剂;血管痉挛抑制剂;血管扩张剂;抗高血压剂;抗微生物剂,例如抗生素(例如四环素、氯四环素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、先锋霉素、土霉素、氯霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素、青霉素、磺酰胺、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲噻二唑、磺胺异噁唑、呋喃西林、丙酸钠)、抗真菌剂(例如两性霉素B和霉康唑)和抗病毒剂(例如碘苷三氟胸苷、无环鸟苷、更昔洛韦、干扰素);表面糖蛋白受体抑制剂;抗血小板剂;抗有丝分裂剂;微管抑制剂;抗分泌剂;活性抑制剂(active inhibitor);重构抑制剂;反义核苷酸;抗代谢剂;抗增殖剂(包括血管生成抑制剂);抗癌化疗剂;抗炎剂(例如氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松21-磷酸盐、肤轻松、甲羟孕酮、甲基强的松龙、氢化泼尼松21-磷酸盐、醋酸氢化泼尼松、氟米龙、倍他米松、氟羟泼尼松龙、曲安奈德);非类固醇类抗炎药(NSAID)(例如水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬、吡罗昔康吲哚美辛、布洛芬、naxopren、吡罗昔康和萘丁美酮)。打算用在此处描述的实施方式的方法中的抗炎类固醇包括皮质类固醇(例如,氟羟泼尼松龙、地塞米松、肤轻松、可的松、氢化泼尼松、氟米龙、氯替泼诺及其衍生物);抗变态反应剂(例如色甘酸钠、安他唑啉、methapyriline、氯苯那敏、西替利嗪、吡拉明、苯吡丙胺);抗增殖剂(例如1,3-顺式维甲酸、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、雷帕霉素、丝裂霉素C和顺铂);减充血剂(例如苯肾上腺素、萘唑啉、四氢唑啉);缩瞳剂和抗胆碱酯酶剂(例如毛果芸香碱、水杨酸盐、碳酰胆碱、氯乙酰胆碱、毒扁豆碱、依色林、二异丙基氟磷酸、二乙氧磷酰硫胆碱碘、地美溴铵);抗肿瘤药(例如亚硝脲氮芥、顺铂、氟尿嘧啶3);免疫学药物(例如疫苗和免疫刺激剂);激素药剂(例如雌激素、--雌二醇、孕激素、黄体酮、胰岛素、降血钙素、甲状旁腺激素、肽和加压素下丘脑释放因子);免疫抑制剂、生长激素拮抗剂、生长因子(例如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子β、生长激素(somatotrapin)、纤连蛋白);血管生成抑制剂(例如血管生成抑制因子、醋酸阿奈可他、凝血酶敏感蛋白、凝血栓蛋白抗VEGF抗体);多巴胺激动剂;放疗剂;肽;蛋白质;酶;细胞外基质;组分;ACE抑制剂;自由基清

除剂;螯合剂;抗氧化剂;抗聚合酶;光动力治疗剂;基因治疗剂;和其他治疗剂(例如前列腺素、抗前列素(antiprostaglandins)、前列腺素前体、包括抗青光眼药、包括β阻断剂、例如噻吗洛尔、倍他索洛尔、左布诺洛尔、氨酰心安、和前列腺素类似物、例如比马前列素、曲伏前列素、拉坦前列素、他氟前列素等等);碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺、多佐胺、布林佐胺、甲醋唑胺、二氯磺胺、醋唑磺胺);和神经保护剂(例如lubezole、尼莫地平和有关化合物);和拟副交感神经药(例如毛果芸香碱、碳酰胆碱、毒扁豆碱等等)。

[0090] 应该理解,这些治疗剂是举例说明,而不打算限制可以用此处描述的设备递送的治疗剂或者包罗一切治疗剂。也应该理解,多种药物负荷和各种治疗剂的剂量在此被考虑,例如在2011年6月1日提交的、名称为"ANTERIOR SEGMENT DRUG DELIVERY(前段药物递送)"的美国专利公开号2012/0136322和2012年9月14日提交的、名称为"OCULAR INSERT APPARATUS AND METHODS(眼睛插入装置和方法)"的美国专利公开号2013/0144128中描述的药物负荷和剂量,两者通过引用被结合于此。

[0091] 此处描述的设备可以根据多种方法制造。在一个实施方式中,药物可以被混合和分散到药物基体中,例如医学级硅树脂,像MED 4830硅树脂,以形成药物-药物基体材料的主体结构112。主体结构112的药物-药物基体材料可以被模塑和固化成期望的形状。例如,主体结构112的材料可以被模塑和固化,这在本领域是已知的。在一些实施方式中,主体结构112可以被模塑成细长的管状结构,该管状结构具有贯穿其的管腔113。管状结构可以具有此处描述的各种横截面形状,包括但不限于圆形、透镜状、8字形、马蹄形、长圆形、圆角矩形、星形或者齿轮形等等。在一些实施方式中,至少一部分主体结构112可以具有约1mm的横截面厚度。贯穿每个主体结构112的管腔113可以具有被配置用来接收支撑结构135的内径。在一些实施方式中,管腔113可以具有直径为约0.06mm、0.08mm、0.11mm、0.16mm、0.21mm、0.31mm或者0.36mm的内径。每个主体结构112的长度可以不同,例如,至少约1mm、2mm、4mm、6mm、8mm、10mm、12mm、14mm、16mm、18mm或者大到主体结构112穿在其上的支撑结构135的长度。主体结构112的长度可以产生支撑结构135的弧长。例如,一个主体结构112可以产生约5度到75度到约360度之间的弧长,以便支撑结构135完全被单个主体结构112覆盖。眼睛设备105可以具有约5度到约75度到约175度的弧长,以及介于两者之间的任何长度。也应该理解,主体结构112可以穿在支撑结构135上,因此如果多于单个的主体结构112被结合到设备105上,那么主体结构112按照相对于支撑结构135和相对于彼此的多个位置中的一个放到支撑结构135上。

[0092] 一个或多个主体结构112可以被穿在支撑结构135上。支撑结构135可以在烘箱里被消除应力,并且热成型成环形或者其他形状,例如通过将支撑结构135包在具有选定直径的心轴上。构形的支撑结构135可以被切成期望的长度,例如24mm、25mm、26mm、27mm、28mm或者29mm。在修整到期望的长度之前或者之后,支撑结构135可以被热定形成环形或者其他形状。在将支撑结构135的端部热焊接到一起之前,可以使一个或多个主体结构112穿在支撑结构135上。一旦一个或多个主体结构112穿在支撑结构135上,支撑结构135的自由端就可以被熔化在一起,例如通过热焊接它们,以形成完整的环形。每个设备105可以被放在包装托盘中,最后通过电子束辐射杀菌。

[0093] 眼睛的解剖学结构及使用方法

[0094] 此处描述的眼睛设备的尺寸和形状一般被设计成定位在眼睛的外表面上,其中至

少一部分眼睛设备以不接触或者妨碍角膜的方式定位在一个或者两个眼睑下方。下面随着植入和使用方法的实施例来描述眼睛的解剖学结构。

[0095] 图12显示了适合佩戴此处描述的眼睛设备的眼睛300。眼睛具有透光角膜305和透光水晶体312,透光水晶体312在感光视网膜314上形成图像,因此人能看见。眼睛300包括介于水晶体312和视网膜314之间的透光玻璃体液316。基准轴A可以包括一个或多个已知的眼睛轴,例如视轴、视线、光轴或者其他的眼轴。角膜305延伸到眼睛的边缘316,边缘316连接到眼睛的巩膜318。眼睛具有虹膜320,虹膜可以根据光膨胀和收缩。眼睛还包括介于巩膜318和视网膜314之间的脉络膜322。眼睛还包括沿着眼睛的靠近边缘316的巩膜部分定位的睫状环326。

[0096] 就图12-15而言,眼睛300包括结缔组织结构,以保护眼睛并允许眼睛移动。眼睑用于打开和闭合,以允许眼睛看到和闭合以保护眼睛。上眼睑336跨越眼睛的上部延伸,而下眼睑338跨越眼睛的下部延伸。眼睑限定在上眼睑336和下眼睑338之间延伸的眼睑裂。结膜是保护眼睛并允许眼睛在骨窝内移动的疏松组织。结膜包括眼睑部分和球形部分,眼睑部分包括睑结膜342,球形部分包括球结膜344。睑结膜342衬在上、下眼睑的内表面上,当眼睑闭合时上、下眼睑接触角膜305。结膜从每个眼睑的睑结膜342延伸到位于眼球的巩膜318上的球结膜344。球结膜344在靠近边缘316处连接到眼球。结膜从每个眼睑的睑结膜342延伸,并且返回而形成囊346,囊包括盲囊510和穹窿360。球结膜344位于巩膜318上,并且是半透明的,因此容易看到白色的巩膜。

[0097] 图13显示眼睛的前视图。用眼睛的前视图很容易看到瞳孔364、虹膜320和巩膜318。内侧眼角位于眼睑裂的鼻端,外侧眼角位于眼睑裂的外侧端。人眼还包括泪阜366,它在鼻侧位于内侧眼角附近。球结膜344的包括半月皱壁的皱褶可以位于泪阜366附近。由于半月皱壁可以随眼球移动,因此当病人看鼻侧时,半月皱壁可以向鼻侧移动到泪阜下方,并且当病人向颞侧看以便使半月皱壁向颞侧旋转时,可以变得越来越看得见。眼睛可以包括球结膜和睑结膜的额外皱褶,它们在眼睛的周围延伸,以便允许眼睛在多骨的眼窝内自由旋转。

[0098] 图14显示了眼睛的上眼睑338和下眼睑336的结膜的侧面剖视图。结膜的球形部分344包括许多皱褶370F,而结膜的眼睑部分342包括许多皱褶372F。结膜在穹窿360处的球结膜344和睑结膜342之间折回。众多的球皱褶370F和众多的睑褶372F的每一个都可以基本上沿至少一部分眼睛的周围延伸。囊346包括盲囊510,盲囊510包括穹窿360。

[0099] 图15显示了眼睛的上眼睑和结膜的皱褶的侧面剖视图。上眼睑338的球结膜344具有许多沿着在边缘和穹窿360之间延伸的结膜的皱褶370F。上眼睑的睑结膜342包括在穹窿和上眼睑338的下缘之间延伸的许多皱褶372F。下眼睑336的球结膜344具有许多沿着在边缘和穹窿360之间延伸的结膜的皱褶370F,下眼睑336的睑结膜342包括许多在穹窿和下眼睑336的上缘之间延伸的皱褶372F。

[0100] 图16显示了嵌入到眼睛的前表面上并且定位在上和下穹窿360内的眼睛设备105的实施方式。设备105可以使用各种有或者没有麻醉剂的技术嵌入到眼睛上。在一个实施方式中,可以在施加表面麻醉剂之后再放设备105。眼睑可以使用钝头工具或者手指轻轻地分开,设备可以被放在上和下穹窿内。例如,设备105可以先嵌入上穹窿内,以便在设备被放在下穹窿内的同时,使设备保持在上穹窿内。应该理解,此处也可以考虑相反的程序,即在嵌

入上穹窿之前，设备首先被放入下穹窿内。在嵌入以后，在不使用延伸到眼睛组织里或穿过它的任何机械紧固元件的情况下，眼睛设备105可以保持在眼睛上的适当位置一段时间。设备可以例如通过它与眼睛的与设备的过一段时间可能出现的形状构形互补的正常的解剖学结构的相互作用而被自然保持。一旦在适当位置，在正常注视的时候，设备一般看不见，或许一小段设备会有例外，该小段设备在眼睛的靠近泪阜的鼻部区域可以看得见。为了从眼睛中取出设备，在抓住下穹窿内的设备(一般使用钝头工具)并且轻轻地从眼睛中取出设备之前，可以将可选择的麻醉剂滴施加到眼睛。

[0101] 设备可用于在一段时间内治疗眼睛。眼睛设备105可以被放在眼睛上进行有效治疗的时间段可以变化，包括但不限于1天、5天、一星期、1个月、2个月、3个月、4个月、6个月或者更长时间中的任一个。

[0102] 图17显示了包装1701内的眼睛设备105的实施方式的分解图。每个眼睛设备105可以被放在包装托盘1710中，并且最后通过电子束辐射杀菌。包装托盘1710可以包括形状互补的凹坑1715，其用于例如在使用时当拆开薄片袋1720时将眼睛设备105安全地保持在托盘1710内。眼睛设备105可以被布置在托盘1710内，浸泡在非治疗溶液中，例如，盐水。此处描述的一个或多个眼睛设备105可以以包含保持眼睛设备105的包装托盘1710的成套组件的形式提供。在一些实施方式中，成套组件还可以包括用于帮助将设备105放置在眼睛中的仪表设备、少量麻醉剂和用法说明。在一些实施方式中，成套组件可以包括多个眼睛设备105。例如，一个成套组件可以包括多个尺寸的眼睛设备，用于配合不同尺寸的眼睛。此处描述的眼睛设备可以具有约24mm、25mm、26mm、27mm、28mm或者29mm的总直径，以适应各种眼睛尺寸。应该理解无论尺寸大小，每个设备的药物含量可以相同。备选地，一个成套组件可以包括用于在一段时间内治疗单个病人的多个眼睛设备，以便当使用和取出一个设备时，也可以插入额外的设备。

[0103] 虽然本说明书包含许多特殊情形，但这些不应该被解释为对要求保护的或者可能要求保护的发明范围的限制，而是作为对特定的实施方式的特定特征的描述。在本说明书中在各个实施方式的环境中描述的某些特征也可以在单个实施方式的组合中实施。反之，在单个实施方式的环境中描述的各个特征也可以在多个实施方式中分别实施或者在任何合适的子组合中实施。此外，虽然各特征可以如上所述在某些组合中起作用，甚至最初就此要求保护，但是要求保护的组合中的一个或多个特征有时也可以从组合中删除，并且要求保护的组合可以用于子组合或者子组合的变化。类似地，虽然各操作在附图中按照特定的顺序描绘，但这不应该被理解为要求这些操作按照所示的特定顺序或者连续的顺序执行，或者要求执行展示的所有操作，以实现所需的结果。只有几个实施例和实施方式被公开。但可以根据所公开的内容对描述的实施例和实施方式以及其他实施方式进行变化、改进和提高。

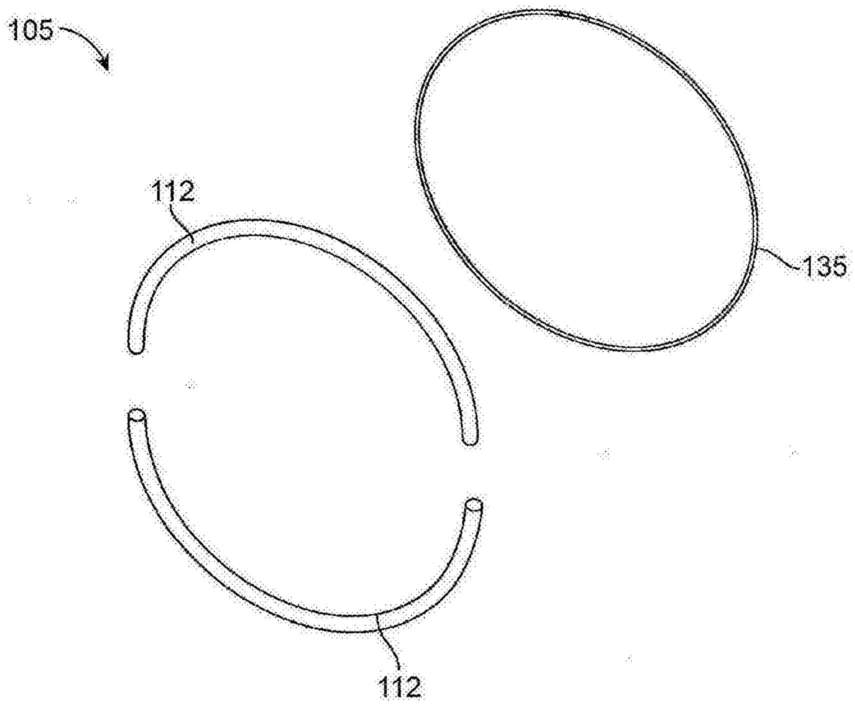


图1A

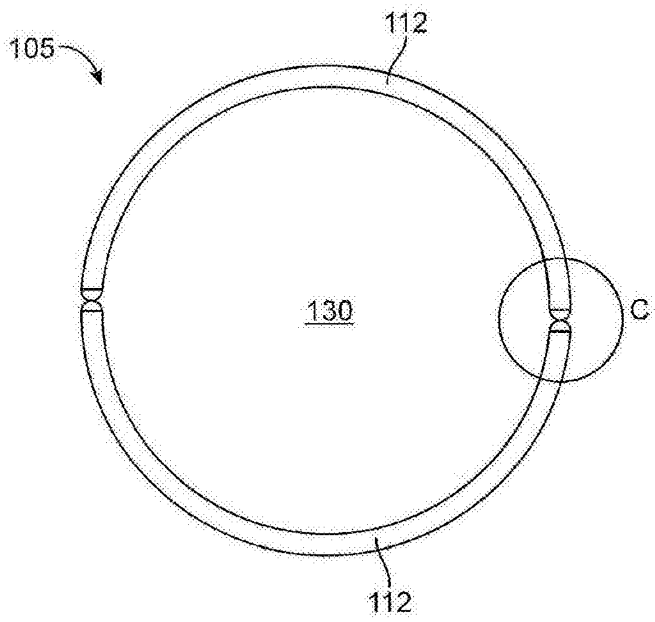


图1B

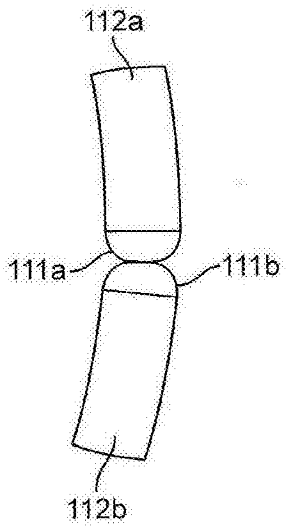


图1C

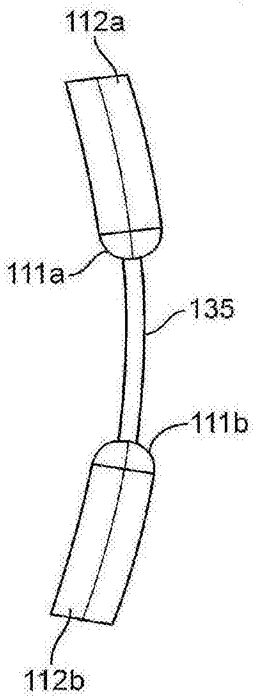


图1D

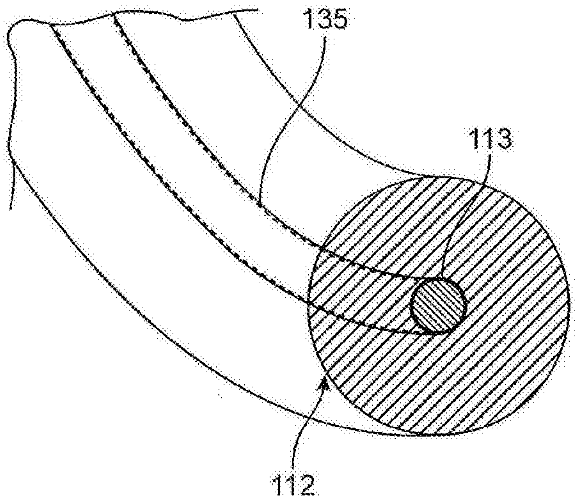


图1E

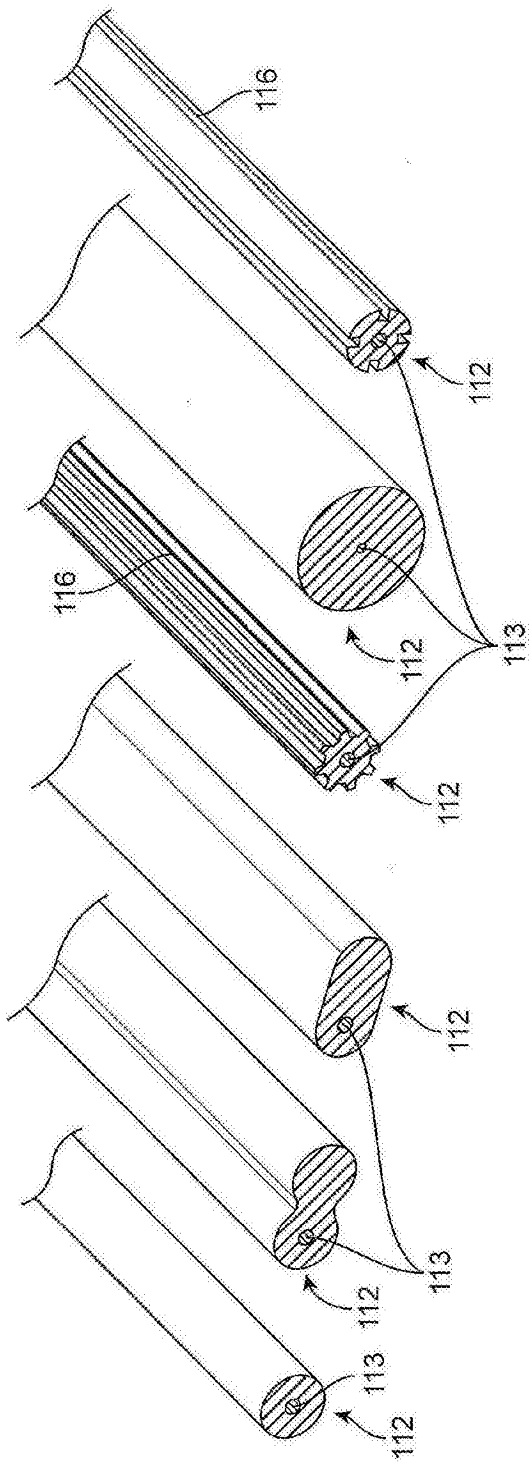


图1F

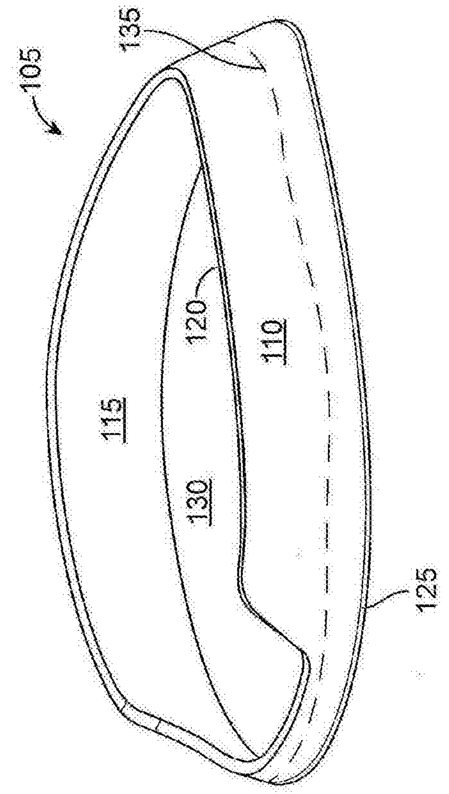


图2A

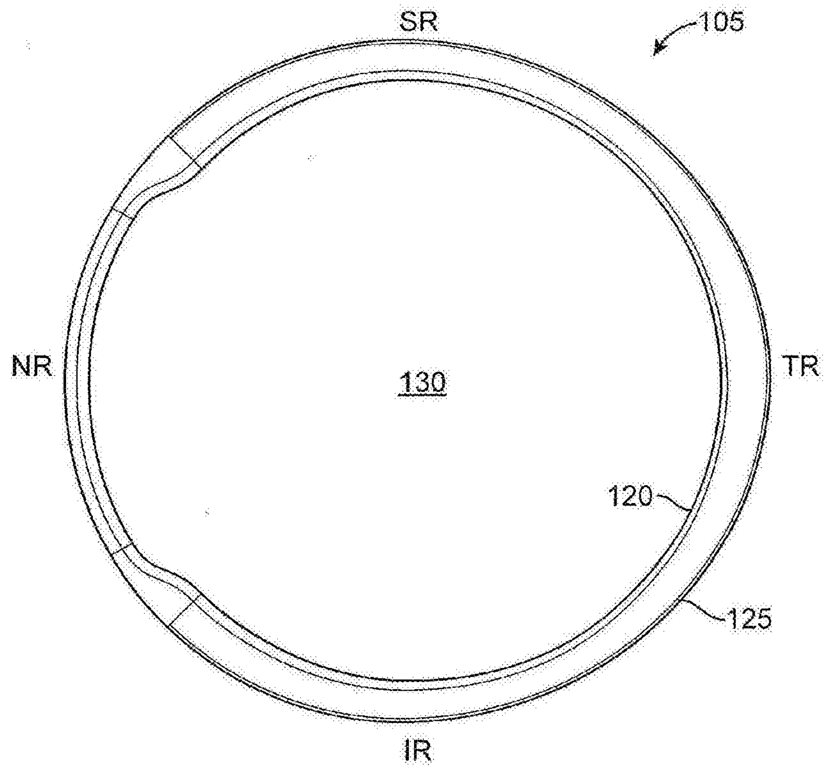


图2B

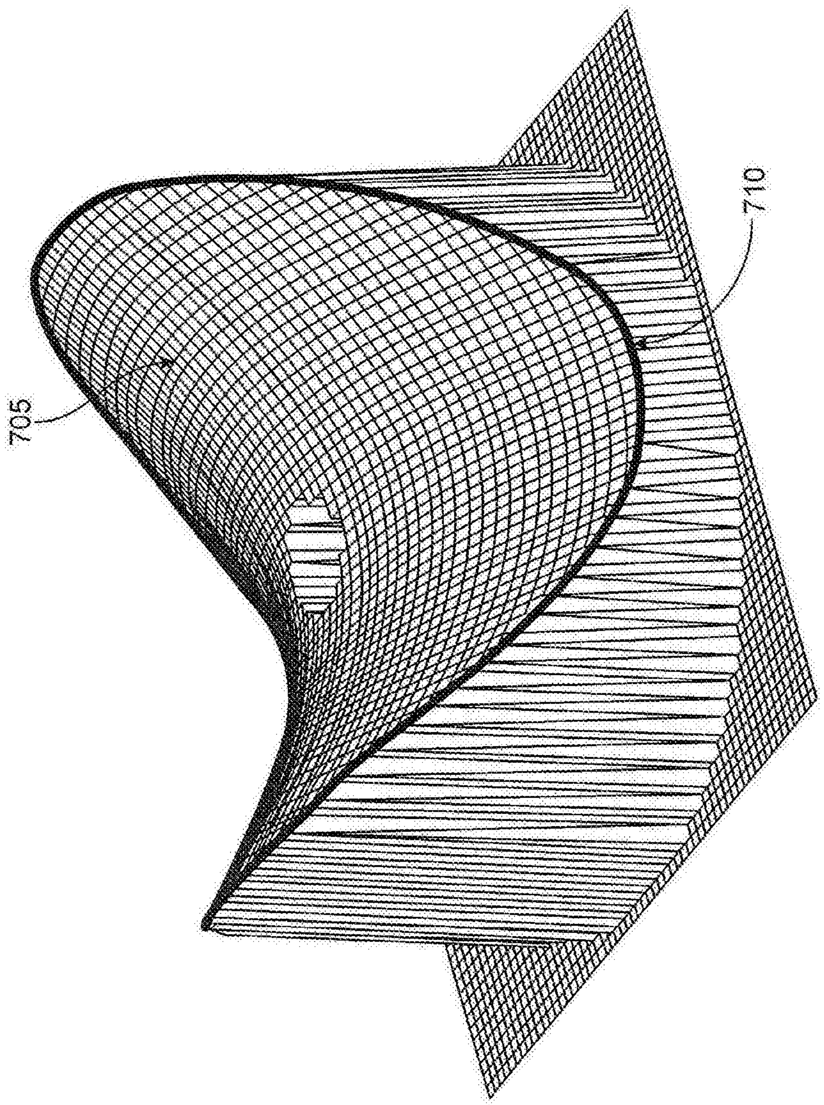


图3

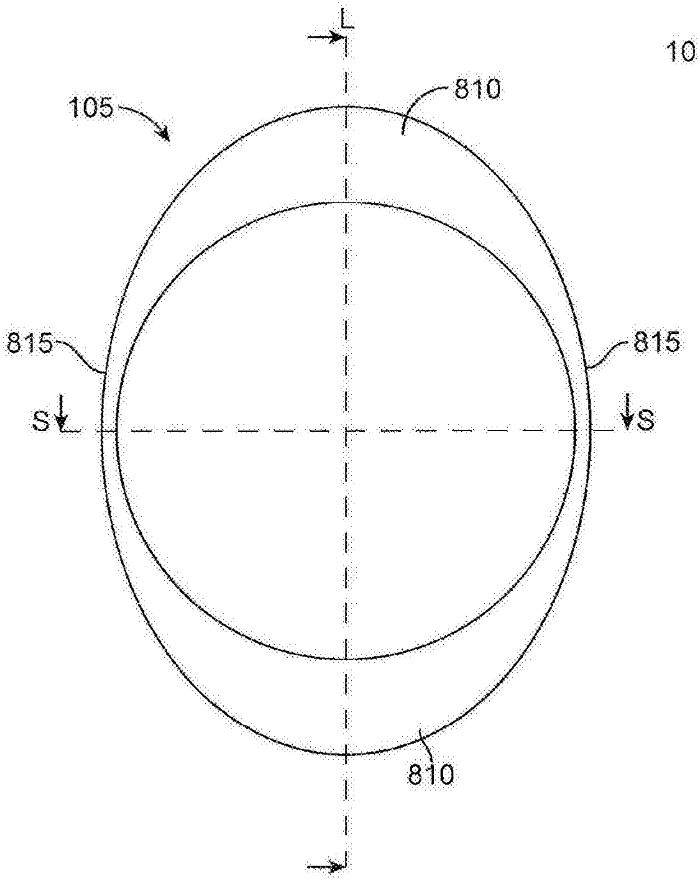


图4

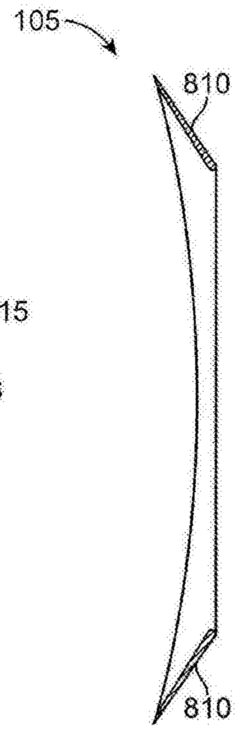


图5

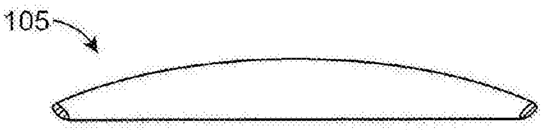


图6

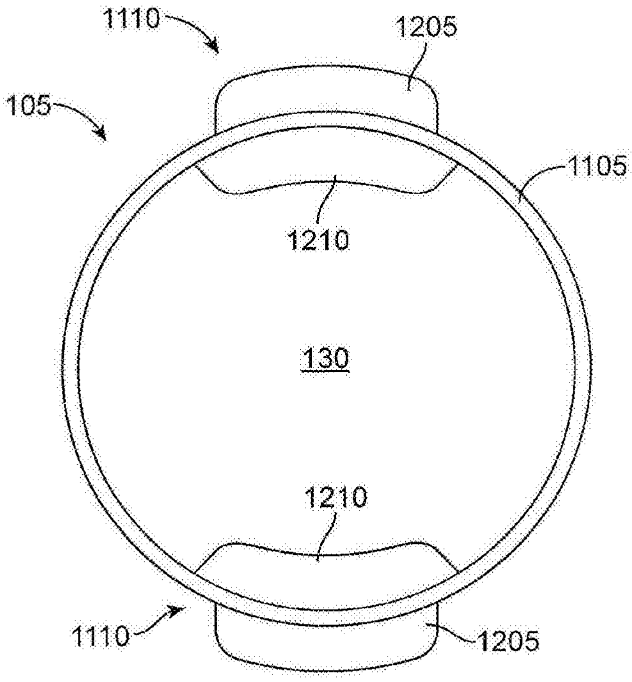

1110
1205
105
1105
1210
130
1210
1110
1205

图7

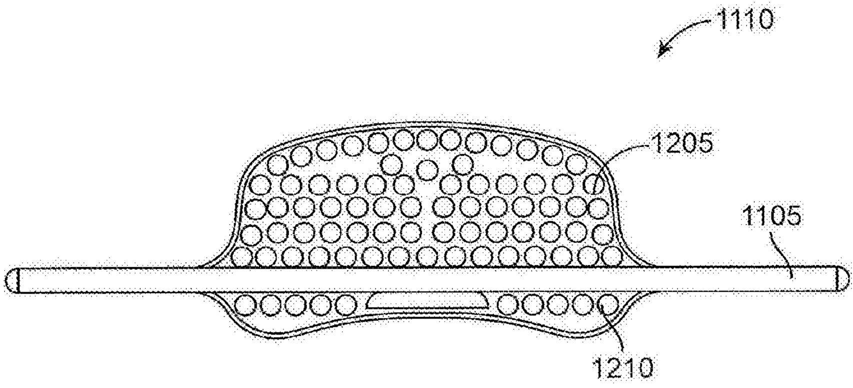

1110
1205
1105
1210

图8

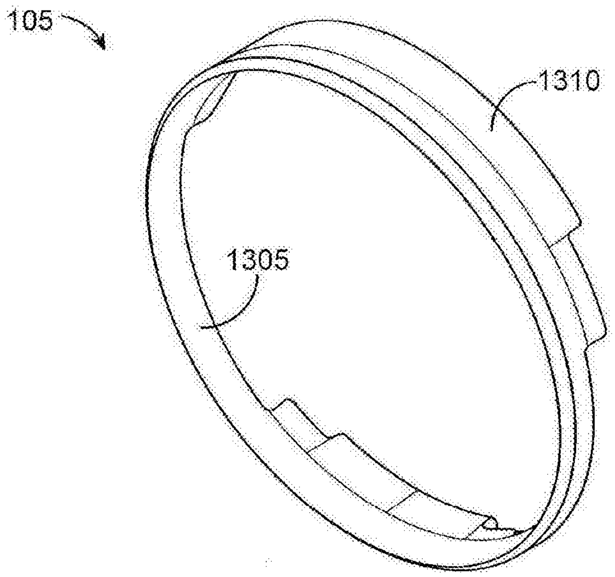


图9

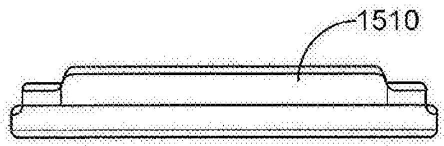


图10

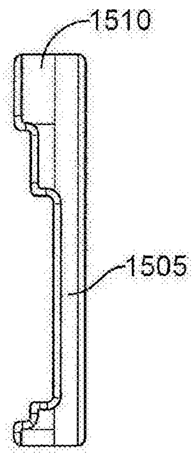


图11

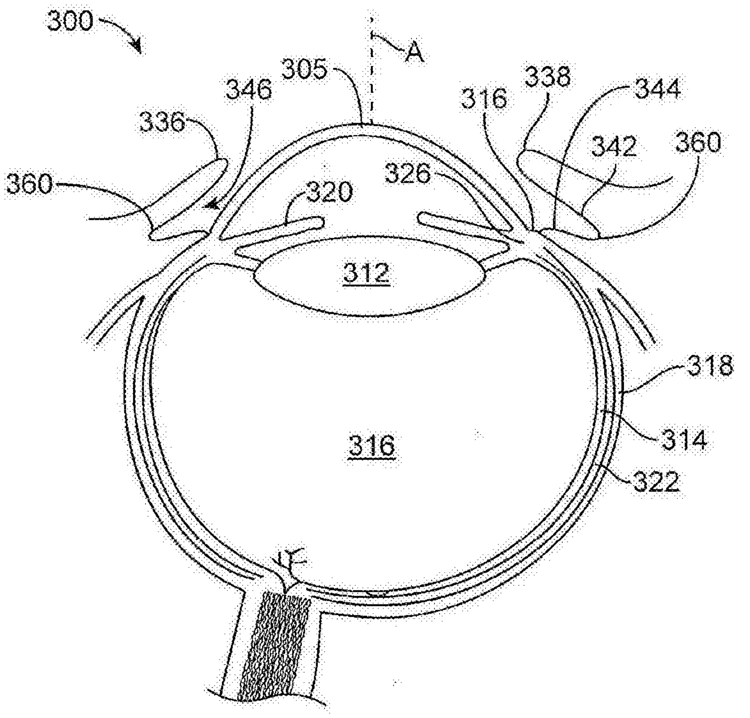

300
A
305
346
336
360
320
326
312
316
338
344
342
360
318
316
314
322

图12

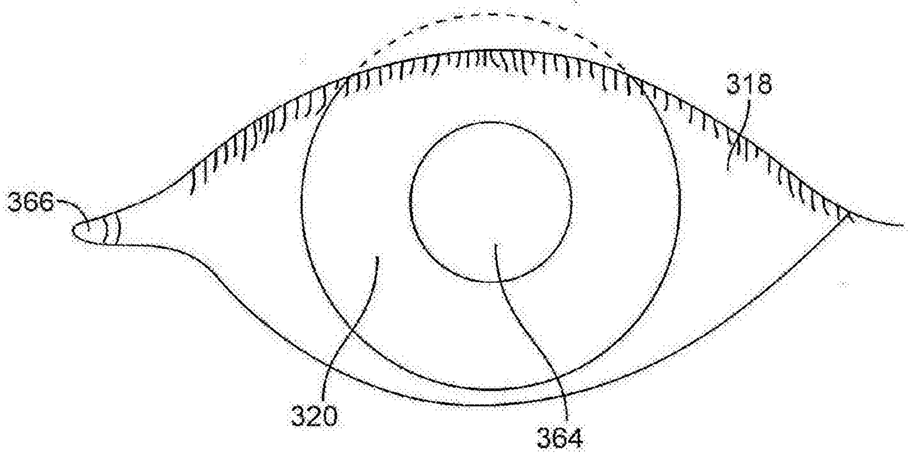

318
366
320
364

图13

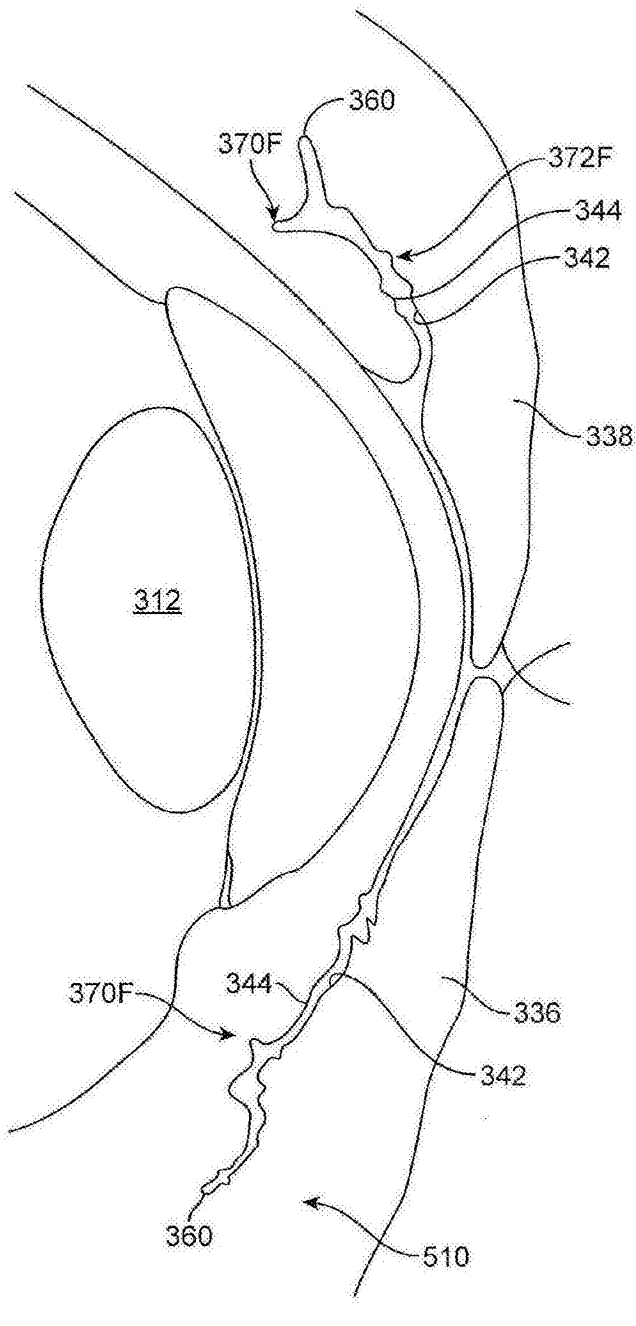


图14

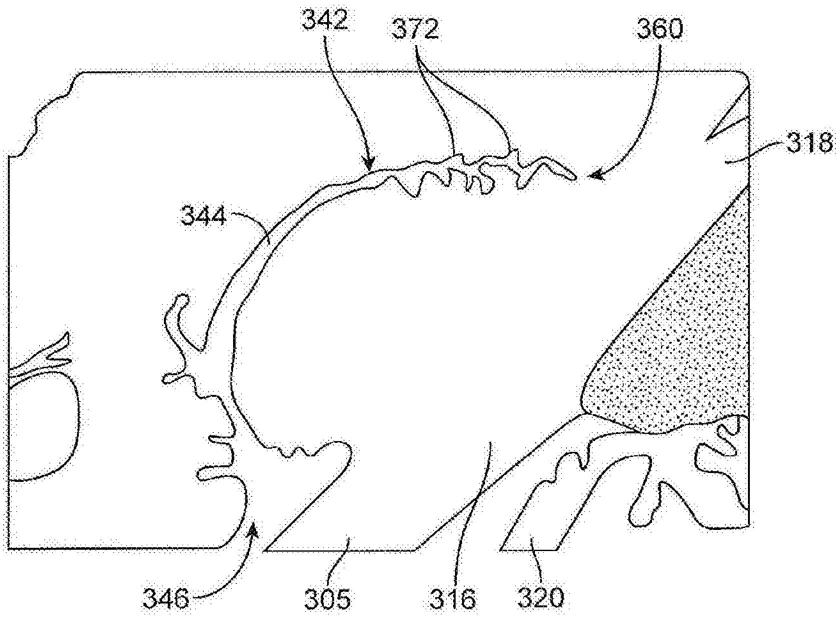

342
372
360
318
344
346
305
316
320

图15

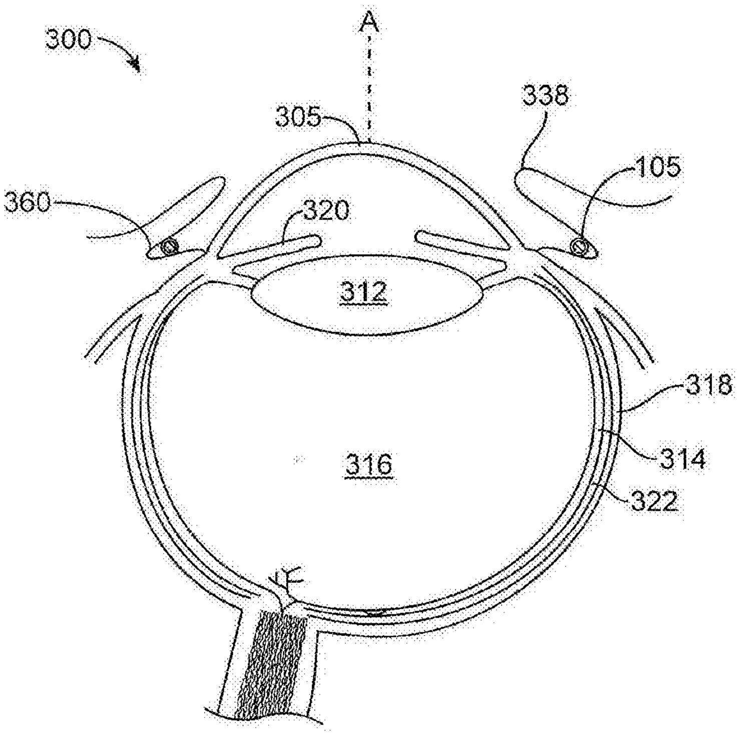

300
A
305
338
105
360
320
312
318
314
316
322

图16

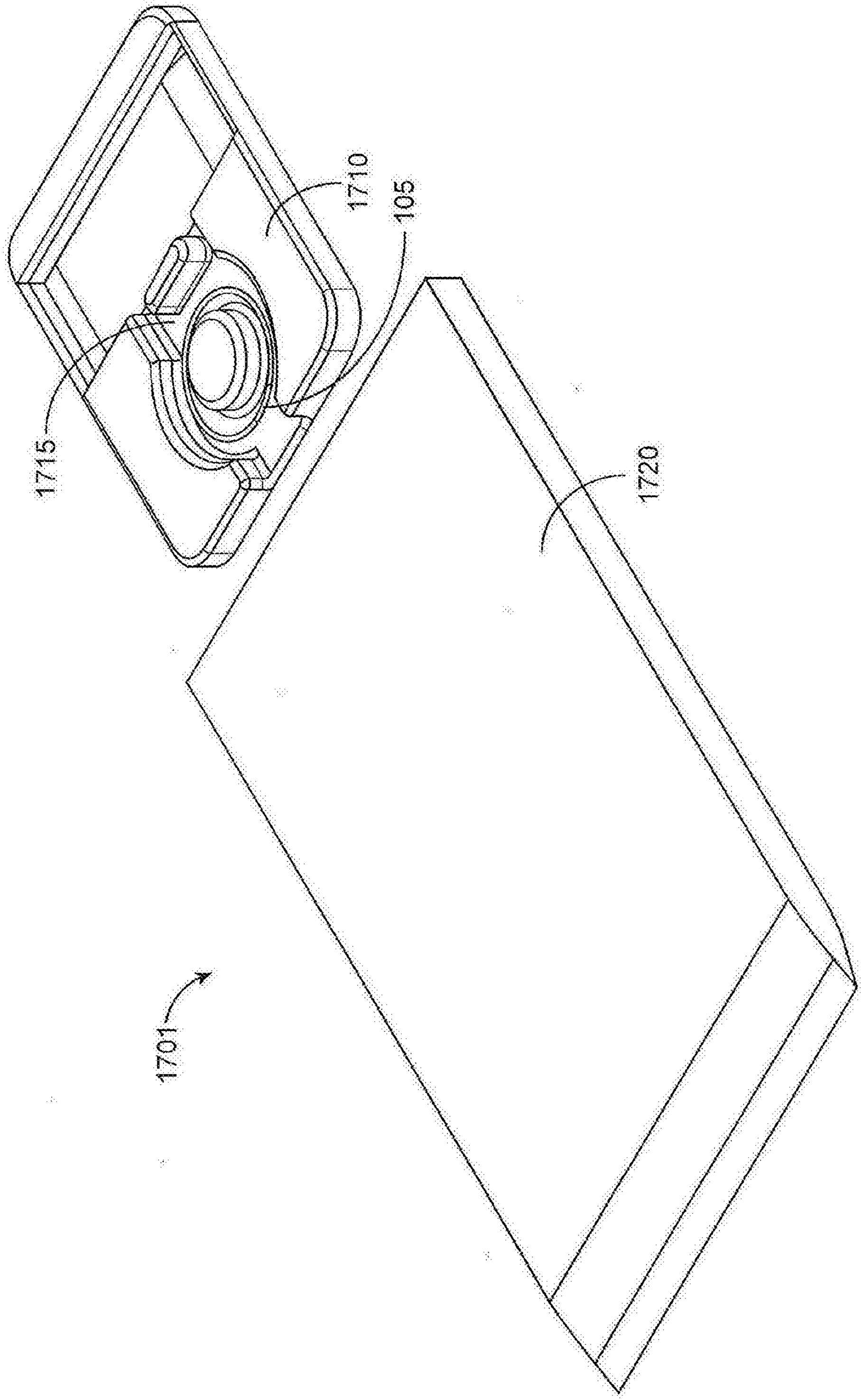


图17