



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111712229 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 29

(21) 申请号 201880074386.7

(22) 申请日 2018.09.14

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111712229 A

(43) 申请公布日 2020.09.25

(30) 优先权数据  
62/559,218 2017.09.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.05.15

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/GB2018/052640 2018.09.14

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/053465 EN 2019.03.21

(73) 专利权人 奥叙拉尔有限公司  
地址 英国牛津

(72) 发明人 罗伯特·史蒂芬·布莱  
斯坦利·R·康斯顿  
罗纳德·K·山本 添·T·阮  
约翰·P·伦斯福德

狄龙·丹尼尔·马丁内兹  
洛茨·X·潘

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224  
专利代理师 黄爱娇

(51) Int.Cl.  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61M 5/315 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)  
A61K 47/36 (2006.01)  
A61M 5/32 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)  
A61F 9/00 (2006.01)  
A61M 31/00 (2006.01)  
A61M 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 1909859 A, 2007.02.07  
WO 2016042162 A1, 2016.03.24  
WO 2016159999 A1, 2016.10.06

审查员 马苾华

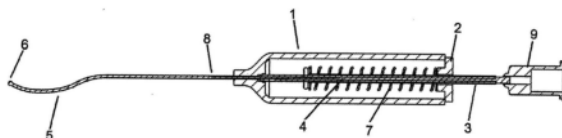
权利要求书5页 说明书34页 附图10页

(54) 发明名称

眼科递送装置

(57) 摘要

本发明提供了一种用于将含活性剂的组合物施用于眼睛的插管装置。本发明相应地提供了治疗眼部疾病或病症的方法。本发明还相应地提供一种注射材料的方法。



1. 一种用于将含活性剂的组合物施用至眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔的插管装置, 所述装置包括:

细长主体, 所述细长主体具有近末端和远末端;

针, 所述针配置用于巩膜穿透, 具有近末端、远末端和内腔, 其中所述针的近末端固定至细长主体的远末端, 并且所述针的远末端是倾斜的或尖锐的;

套管, 所述套管包括具有无创远端尖头并配置有伸展长度的细长管状元件, 其中所述细长管状元件被构造为使光从所述细长管状元件的近端部分传导至所述细长管状元件的远端尖头以提供细长管状元件的伸展长度在眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔中的位置的可视化, 并且其中至少所述管状元件的所述伸展长度在伸展之前包含在所述针的内腔中; 以及

自致动机构, 其配置用以使所述管状元件伸展, 所述机构包括:

力元件, 所述力元件配置用以提供伸展力以推进所述管状元件穿过所述针的内腔;

机械偶联元件, 所述机械偶联元件用以将所述力元件连接至所述管状元件;

配置用以预加载力元件的机构;

用于在将针的斜面放置在眼睛的巩膜中之后释放预加载的力元件的止动机构; 以及

连接器或注射口, 所述连接器或注射口与所述管状元件的近末端连通, 用于递送含活性剂的组合物; 其中:

一旦针进一步推进穿过巩膜直到其到达脉络膜上腔或睫状体上腔, 来自释放的力元件的伸展力起作用以自动将管状元件的伸展长度从针的远末端伸展出来并伸入眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔。

2. 一种用于将含活性剂的组合物施用至眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔的插管装置, 所述装置包括:

细长主体, 所述细长主体具有近末端和远末端;

针, 所述针配置用于巩膜穿透, 具有近末端、远末端和内腔, 其中所述针的近末端固定至细长主体的远末端, 并且所述针的远末端是倾斜的或尖锐的;

套管, 所述套管包括具有无创远端尖头并配置有伸展长度的细长管状元件, 其中所述细长管状元件被构造为使光从所述细长管状元件的近端部分传导至所述细长管状元件的远端尖头以提供细长管状元件的伸展长度在眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔中的位置的可视化, 并且其中至少所述管状元件的所述伸展长度在伸展之前包含在所述针的内腔中; 并

自致动机构, 其配置用以使所述管状元件伸展, 所述机构包括:

力元件, 所述力元件配置用以提供伸展力以推进所述管状元件穿过所述针的内腔;

机械偶联元件, 所述机械偶联元件将所述力元件连接至所述管状元件;

配置用以预加载力元件的机构;

用于在将针的斜面放置在眼睛的巩膜中之后释放预加载的力元件的止动机构;

储存器, 所述储存器用以包含供施用的含活性剂的组合物, 并且与所述管状元件的近末端连通; 并且其中:

一旦针进一步推进穿过巩膜直到其到达脉络膜上腔或睫状体上腔, 来自释放的力元件的伸展力起作用以自动将管状元件的伸展长度从针的远末端伸展出来并伸入眼睛的脉

膜上腔或睫状体上腔。

3. 一种用于将含活性剂的组合物施用至眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔的插管装置, 所述装置包括:

细长主体, 所述细长主体具有近末端和远末端;

针, 所述针配置用于巩膜穿透, 具有近末端、远末端和内腔, 其中所述针的近末端固定至细长主体的远末端, 并且所述针的远末端是倾斜的或尖锐的;

套管, 所述套管包括具有无创远端尖头并配置有伸展长度的细长管状元件, 其中所述细长管状元件被构造为使光从所述细长管状元件的近端部分传导至所述细长管状元件的远端尖头以提供细长管状元件在眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔中的位置的可视化, 并且其中至少所述管状元件的所述伸展长度在伸展之前包含在所述针的内腔中; 以及

自致动机构, 其配置用以使所述管状元件伸展, 所述机构包括:

力元件, 所述力元件配置用以提供伸展力以推进所述管状元件穿过所述针的内腔;

机械偶联元件, 所述机械偶联元件将所述力元件连接至所述管状元件;

配置用以预加载力元件的机构;

用于在将针的斜面放置在眼睛的巩膜中之前释放预加载的力元件的止动机构;

远端元件, 所述远端元件具有远端密封件, 远端密封件连接到所述装置的远末端, 从而密封或阻塞针内腔以防止所述管状元件从所述针中推出; 和

连接器或注射口, 所述连接器或注射口与所述管状元件的近末端连通, 用于递送含活性剂的组合物; 其中:

所述远端密封件充当组织接口, 并且能通过用所述装置的远末端在眼睛巩膜上施加压力而被所述针的远末端穿透;

穿透的远端元件变成在所述针上可滑动的, 以使所述针推进到巩膜中;

穿透的远端密封件打开了从所述针的远末端推进所述管状元件的路径; 并且

一旦针进一步推进穿过巩膜直到其到达脉络膜上腔或睫状体上腔, 来自释放的力元件的伸展力起作用以自动将管状元件的伸展长度从针的远末端伸展出来并伸入眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔。

4. 一种用于将含活性剂的组合物施用至眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔的插管装置, 所述装置包括:

细长主体, 所述细长主体具有近末端和远末端;

针, 所述针配置用于巩膜穿透, 具有近末端、远末端和内腔, 其中所述针的近末端固定至细长主体的远末端, 并且所述针的远末端是倾斜的或尖锐的;

套管, 所述套管包括具有无创远端尖头并配置有伸展长度的细长管状元件, 其中所述细长管状元件被构造为使光从所述细长管状元件的近端部分传导至所述细长管状元件的远端尖头以提供细长管状元件在眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔中的位置的可视化, 并且其中至少所述管状元件的所述伸展长度在伸展之前包含在所述针的内腔中; 以及

自致动机构, 其配置用以使所述管状元件伸展, 所述机构包括:

力元件, 所述力元件配置用以提供伸展力以推进所述管状元件穿过所述针的内腔;

机械偶联元件, 所述机械偶联元件将所述力元件连接至所述管状元件;

配置用以预加载力元件的机构;

用于在将针的斜面放置在眼睛的巩膜中之前释放预加载的力元件的止动机构；  
远端元件，所述远端元件具有远端密封件，远端密封件连接到所述装置的远末端，从而密封或阻塞针内腔以防止所述管状元件从所述针中推出；和

储存器，所述储存器用以包含供施用的含活性剂的组合物，并且与所述管状元件的近末端连通；其中：

所述远端密封件充当组织接口，并且能通过用所述装置的远末端在眼睛巩膜上施加压力而被所述针的远末端穿透；

穿透的远端元件变成在所述针上可滑动的，以使所述针推进到巩膜中；

穿透的远端密封件打开了从所述针的远末端推进所述管状元件的路径；并且

一旦针进一步推进穿过巩膜直到其到达脉络膜上腔或睫状体上腔，来自释放的力元件的伸展力起作用以自动将管状元件的伸展长度从针的远末端伸展出来并伸入眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置，其特征在于，所述细长管状元件被构造为通过将光纤并入管状元件之中或内部来进行光传导。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置，其特征在于，所述细长管状元件被构造为通过所述细长管状元件的壁材料进行光传导。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置，其特征在于，所述细长管状元件在不受约束的状态下具有弯曲构造，并且当从所述针的远末端伸展时重新获得弯曲构造。

8. 根据权利要求3或4所述的装置，其特征在于，所述远端密封件包括可变形突起，所述可变形突起延伸到所述内腔中在所述针的远末端处或者延伸到所述内腔的距离远末端的远末端的突起中，从而会足以防止管状元件在伸展力下伸展。

9. 根据权利要求3或4所述的装置，其特征在于，另外包括可收缩元件，所述可收缩元件在所述装置的主体和所述远端元件之间，其中所述可收缩元件被构造为防止所述远端元件的远端运动。

10. 根据权利要求9所述的装置，其特征在于，所述可收缩元件包含细长支柱。

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

12. 根据权利要求9所述的装置，其特征在于，所述可收缩元件构造为在所述远侧密封件被所述针的远端尖头穿透的过程中在所述远端元件上提供向前的力。

13. 根据权利要求12所述的装置，其特征在于，所述向前的力在40克力至82克力的范围内。

14. 根据权利要求12所述的装置，其特征在于，所述可收缩元件构造尾在初始力之后提供恒定的力，其中所述初始力在远端元件沿所述针向近端行进的前0.5mm过程中施加。

15. 根据权利要求3或4所述的装置，其特征在于，所述远端密封件充当组织接口，其中所述远端密封件包括肖氏A硬度为10至30的弹性体。

16. 根据权利要求3或4所述的装置，其特征在于，所述远端密封件安装在管状远端壳体上。

17. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置，其特征在于，提供伸展力以推进所述管状元件的所述力元件是弹簧。

18. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置，其特征在于，所述力元件是加压气体。

19. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置,其特征在于,另外包括阻尼机构或摩擦元件以限制套管伸展的速度。

20. 根据权利要求1至4中任一项所述的插管装置,其特征在于,所述力元件通过用以从所述装置外部压缩所述力元件的机构而预加载。

21. 根据权利要求17所述的插管装置,其特征在于,所述用于释放预加载的力元件的机构包括致动触发器。

22. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置,其特征在于,所述针包括弯曲的远端尖头,以与所述针的长轴成一定角度引导所述管状元件。

23. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置,其特征在于,所述针包括针斜面处在针的内腔中的内部偏转元件,以与所述针的长轴成一定角度的方向引导所述管状元件。

24. 根据权利要求1至4中任一项所述的插管装置,其特征在于,所述插管装置用于将含活性剂的组合物以1mm至5mm的有效总针长递送至脉络膜上腔或体睫状上腔。

25. 根据权利要求2或4所述的装置,其特征在于,另外包括所述储存器中的供施用材料,其中,所述供施用材料是流体或半固体。

26. 一种用于将含活性剂的组合物施用至眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔的插管装置,所述插管装置包括:

细长主体,所述细长主体在远末端具有中空针,其中所述针的远末端是倾斜的或尖锐的以用于巩膜组织穿透;

套管,所述套管包括具有内腔和圆形无创尖头并配置有伸展长度的细长管状元件,所述套管通过所述针而伸展;

用于液体或半固体材料从所述细长主体转移至所述管状元件近端内腔的路径;以及自致动机构,用以使所述管状元件伸展,所述自致动机构包括:

力元件,所述力元件提供伸展力以推进所述管状元件穿过所述针的内腔;

用以预加载力元件的机构;

用于释放预加载的力元件的止动机构;其中:

所述管状元件构造成将光从所述管状元件的近端部分传输到所述管状元件的远端尖头;

所述管状元件的远端部分在所述管状元件伸展之前包含在所述针的内腔中;并且

从所述管状元件的近端部分传输的光在所述管状元件的远端尖头提供照明。

27. 根据权利要求26所述的插管装置,其特征在于,从所述管状元件的近末端开始的流体路径与注射口或鲁尔连接器连接。

28. 根据权利要求26所述的插管装置,其特征在于,从所述管状元件的近末端开始的流体路径与所述装置的主体中的储存器连接。

29. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,另外包括阻尼机构或摩擦元件以限制套管伸展的速度。

30. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,另外包括远端元件,所述远端元件具有远端密封件,所述远端密封件连接到所述装置的远末端,从而密封或阻塞针的内腔以防止所述管状元件从针中推出;

其中所述远端密封件充当组织接口,并且可通过用所述装置的远末端在眼睛表面上施

加压力而被所述针的远端尖头穿透；

穿透的远端元件变成在所述针上可滑动的,以使所述针推进到组织中;并且  
穿透的远端密封件打开了从所述针的远末端推进所述管状元件的路径。

31. 根据权利要求30所述的装置,其特征在于,另外包括可收缩元件,所述可收缩元件在所述装置的主体和所述远端元件之间,其中所述可收缩元件被构造为防止所述远端元件的远端运动。

32. 根据权利要求31所述的装置,其特征在于,所述可收缩元件包含细长支柱。

33. 根据权利要求32所述的装置,其特征在于,所述可收缩元件包含镍钛诺或聚酰亚胺。

34. 根据权利要求30所述的装置,其特征在于,另外包括阻尼机构或摩擦元件以限制套管伸展的速度。

35. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,所述管状元件构造成使用所述管状元件的壁传导光。

36. 根据权利要求35所述的装置,其特征在于,所述管状元件构造用于进行全部或部分内部反射。

37. 根据权利要求35所述的装置,其特征在于,所述管状元件沿所述管状元件的整个长度照亮。

38. 根据权利要求35所述的装置,其特征在于,所述管状元件包含聚合物和低折射率的涂层。

39. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,所述针包括弯曲的远端尖头,以与所述针的长轴成一定角度朝眼睛的后部区域引导所述管状元件。

40. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,所述针包括针斜面处在针的内腔中的内部偏转元件,以与所述针的长轴成一定角度朝眼睛的后部区域引导所述管状元件。

41. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,所述套管的远端尖头包括柔性比套管的近端主轴更大的材料。

42. 根据权利要求41所述的装置,其特征在于,所述套管的远端尖头包括长度为至少1mm的柔性更大的材料。

43. 根据权利要求41所述的装置,其特征在于,所述套管的远端尖头和主轴包含聚氨酯、聚氨酯共聚物、聚硅氧烷、聚硅氧烷共聚物或聚醚嵌段酰胺。

44. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,所述细长管状元件在不受约束的状态下具有弯曲构造,并且当从所述针的远末端伸展时重新获得弯曲构造。

45. 根据权利要求26至28中任一项所述的装置,其特征在于,所述套管另外包括润滑涂层。

46. 根据权利要求28所述的装置,其特征在于,另外包括在储存器中的供施用材料,其中供施用材料是流体组合物、半固体组合物或用于再水化为半固体的干燥组合物。

## 眼科递送装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 以下专利申请通过引用并入：PCT/EP2015/071520、PCT/EP2015/071522、PCT/GB2017/050731。

### 背景技术

[0003] 由于眼睛独特的解剖学和生理学,存在阻止药物或活性治疗剂大量输送到眼组织的多重屏障。眼睛的血管的渗透性因调节眼内液的血眼屏而受限。因为这些血眼屏障,全身性施用的药物在眼组织中不能达到显著浓度。施用于角膜表面的局部滴剂中的药物大多被泪液冲洗到鼻泪管内。在泪膜中,药物穿透角膜到达眼内空间的时间有限。有些药物可以通过滴剂递送到眼正前部,但在眼后部达到显著的治疗浓度,而视网膜一般不能通过局部给药方法到达。

[0004] 许多导致视力丧失的疾病均累及发生色觉和阅读的后视网膜。为了治疗眼后部和后视网膜,通常将药物注射到眼睛内。使用结膜下注射将药物贮库置于眼睛的外层下方,但是结膜中极高的淋巴流导致药物快速运离眼睛。结膜下注射对于在眼后部达到高药物水平通常无效。

[0005] 眼球筋膜囊下注射有时用于将药物置于眼睛结膜和眼球筋膜囊之下位于更后部位置,以将药物递送至眼后部区域。已经证明眼球筋膜囊下注射对于类固醇施用是有用的,但是许多药物经眼球筋膜囊下注射后在视网膜组织中并没有达到显著的药物水平。注射针的尖头深入眼睛后壳,在该处无法直接观察到针尖头。该技术需要经验和细致的技术,以避免对眼睛的物理伤害或药物的错放。

[0006] 玻璃体内注射倾向于直接将药物置于玻璃体腔内,其与眼球筋膜囊下注射相比,通常需要较少量的药物。药物的半衰期由于玻璃体中的流体连续朝前向前房移动而受到限制。这种玻璃体流动随着时间的推移而冲掉药物,并使药物与流动路径中的眼睛其他组织接触。玻璃体内施用的药物(例如类固醇)与以下并发症有关:从玻璃体腔向前流动期间药物暴露于晶状体而引起的白内障进展以及因药物暴露于小梁网而引起的眼内压升高。

[0007] 脉络膜与巩膜之间的脉络膜上腔和睫状体与巩膜之间的睫状体上腔较难定位,但也可用于药物注射。与玻璃体内注射不同,脉络膜上腔和睫状体上腔内的流体向后流动。这种流动可以有助于注射到脉络膜上腔或睫状体上腔中的药物到达后部组织和后视网膜。小药物颗粒尺寸对于在脉络膜上腔或睫状体上腔中的迁移是理想的,但是小药物颗粒以更快的速度释放药物,从而缩短了药物治疗的持久性。

[0008] 所有在巩膜下方注射药物进入眼睛的一个潜在问题在于,外来体积引入眼睛会引起眼内压(IOP)升高。IOP升高可能造成疼痛和对视神经的潜在损害。对于高活性药物,可以使用小注射体积而不会引起显著急剧的IOP上升,所述小注射体积例如0.05ml的抗VEGF药物。但是,对于较大的体积,例如0.1ml类固醇,IOP可能显著升高,并且可能导致急性疼痛期和视力丧失。

## 发明内容

[0009] 为了符合前述讨论,本发明提供了一种装置,该装置被设计用于柔性套管或导管在眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔中的微创插入或放置,以施用含活性剂的材料。套管或导管包括细长管状元件,该细长管状元件通过穿过针或套针的内腔而置于脉络膜上腔或睫状体上腔中。具有尖锐的远端尖头以插入套管或导管中的手术器械通常被描述为套针,套针在本申请中与术语“针”可互换使用。在本申请中,术语“套管”与术语“导管”可互换使用。本发明是一种插管装置,该插管装置包括有针或套针、柔性套管或导管和促进套管插入脉络膜上腔或睫状体上腔的机构。

[0010] 虽然可以用针将含活性剂的材料注射到脉络膜上腔或睫状体上腔内,但是在针内腔开口远端的针斜面的长度相对于覆盖在脉络膜上腔或睫状体上腔上方的组织的厚度具有显著的长度,为1mm或对于小号皮下注射针甚至更长。结果,在注射到脉络膜上腔或睫状体上腔内的过程中,脉络膜或睫状体可能被针刺破。尽管可以在脉络膜上腔或睫状体上腔中注射含活性剂的材料,但是下方组织的穿透产生了使活性剂容易泄漏到眼内空间(例如玻璃体)的途径。对于需要避免高眼内水平的活性剂,直接用针将含活性剂的材料注射到脉络膜上腔或睫状体上腔内可能会导致活性剂分布控制不良。使用套针将柔性套管引入脉络膜上腔或睫状体上腔内,通过套针推进套管远离组织穿透部位并通过套管施用含活性剂的材料,避免活性剂直接泄漏进入眼内空间。另外,套管的推进使得将活性剂施用部位定位在期望的待治疗组织(例如后视网膜)附近。

[0011] 插管装置包括在远端具有中空针的细长针筒,其中针的内腔用作柔性套管的至少一部分的储存器,并且还包括推进柔性套管穿过针并从针的远末端推出进入组织空隙的机构。套管可以通过例如滑动机构手动推进,该滑动机构被设计为通过手指握住该装置进行手动控制。套管还可以通过柱塞来推进,柱塞带有力元件,诸如弹簧或气体储存器,该力元件向套管提供力以从针的远末端开始推进或伸展套管。套管的远末端的尺寸为直径小于或等于针内腔的内径。在一种实施方式中,在将针尖头推进组织的同时或之后立即激活伸展力。

[0012] 在一种实施方式中,插管装置还包括有远端元件,该远端元件包括具有远端密封件的组织接口,该远端密封件固定到插管装置的远末端,从而在施加伸展力的过程中密封针内腔。通过用插管装置的远末端在组织表面上施加压力,远端密封件可被针的远端尖头穿透或因针的远端尖头变形,并且穿透的远端元件变成可在针上滑动以允许针推进到组织中。远端密封件的穿透打开了用于使套管从针的远末端推进的路径。具有远端元件和远端密封件的插管装置的力元件在远端密封件被针穿透以及针尖头推进到组织中之前或同时被激活,从而使得能够对插管装置进行简单的单手操作以将套管施用至眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔。

[0013] 在一种实施方式中,针的远端尖头是弯曲的或在针内腔中包括有内部偏转元件,从而在柔性套管的递送过程中以与针的长轴成一定角度引导套管。在一种实施方式中,套管的远末端在不受约束的状态下弯曲,并且一旦从针的远端尖头伸展,就以与针的长轴成一定角度引导套管。在另一种实施方式中,在朝后方向伸展的过程中,以与针的长轴成一定角度引导套管。在另一种实施方式中,在伸展的过程中,沿着远离组织空隙下方的组织的方向以与针的长轴成一定角度引导套管。

[0014] 在一种实施方式中,套管的远端尖头包括长度为1mm至3mm的管状段,该管状段比套管的近端部分更具柔性。在一种实施方式中,套管的远末端在外表面上具有润滑涂层,从而在与组织接触时创伤和摩擦最小化。在一种实施方式中,套管的远端尖头是圆形的或成形为接触组织时无创的。

[0015] 在一种实施方式中,套管的远末端在处于脉络膜上腔或睫状体上腔中时被照亮以提供远末端位置的可视化,从而识别并允许引导套管定位来施用含活性剂的材料。当处于脉络膜上腔或睫状体上腔中时,被照亮的套管所发射的光通过覆盖在上方的巩膜,具有允许在施用活性剂之前验证套管位置的可视特征。被照亮的套管在针内腔中构造有远末端时还从针的远末端提供头灯效果。头灯在针斜面进入巩膜时在眼睛表面不再可见,从而向使用者指示套管处于施加伸展力的适当位置。

[0016] 在一种实施方式中,套管通过插管装置提供流体连接,以使得能够将可流动的供施用材料(例如含活性剂的组合物)通过套管的内腔递送到组织间隙(例如脉络膜上腔或睫状体上腔)中。在一种实施方式中,插管装置包含供施用材料的储存器,该供施用材料可通过套管的内腔递送至组织间隙,例如脉络膜上腔或睫状体上腔。在一种实施方式中,插管装置包含供施用材料的储存器,该供施用材料可通过套管的内腔递送至组织间隙,例如脉络膜上腔或睫状体上腔,其中供施用材料是半固体组合物。

[0017] 与插管装置相关的发明包括包含活性剂或药物的供施用半固体材料的具体制剂。在本申请中,术语“活性剂”、“药物”和“治疗剂”可互换使用。在本申请的上下文中,半固体材料是指在没有压力的情况下不流动并且递送后立即保持递送后局部定位于眼睛中的位置的材料。在一种实施例中,提供了一种注射用半固体材料,该注射用半固体材料包括半固体赋形剂或赋形剂混合物中的药物颗粒。在一种实施方式中,药物颗粒是由一种或多种可生物降解或可生物蚀解的聚合物制成的含活性剂的微球。为了使对患者的施用频率最小化,在一些实施方式中,将含活性剂的微球构造为提供活性剂的缓慢释放。在一些实施方式中,微球中的活性剂主要是非晶形固体分散体的形式。在一些实施方式中,微球悬浮在粘弹性赋形剂中,以有助于通过小号针或套管递送的流动特性。在一种实施方式中,包含含活性剂的微球的注射用半固体材料为冻干材料的形式,冻干材料在马上要施用之前用水性流体快速复原。在一种实施方式中,包含含活性剂的微球和粘弹性赋形剂的注射用半固体材料为冻干材料的形式,冻干材料在马上要施用之前用水性流体快速复原。

[0018] 虽然含有活性剂的半固体制剂对于本发明的插管装置是理想的,但对于递送至脉络膜上腔或睫状体上腔,该制剂也可用于所有其他形式的眼科药物注射,包括玻璃体内注射、结膜下注射、眼球筋膜囊下注射和前房内注射。颗粒的大小和在半固体或粘性赋形剂中的浓度使得能够通过小号针或套管注射小体积。

[0019] 结合附图,通过考虑以下详细描述,本发明的这些和其他方面将变得显而易见。

## 附图说明

[0020] 图1描绘了用于将柔性套管伸展到眼睛的组织间隙内的插管装置的一种实施方式。

[0021] 图2、2A和2B描绘了用于将具有直尖头和弯曲尖头的有照明的柔性套管伸展到眼睛的组织间隙内的插管装置的实施方式。

- [0022] 图3描绘了用于将柔性套管伸展到眼睛的组织间隙内的插管装置的一种实施方式,该插管装置具有致动触发器和摩擦速度阻尼器。
- [0023] 图3A描绘了图3的装置的触发器机构的放大细节。
- [0024] 图3B描绘了图3的装置的速度阻尼器机构的放大细节。
- [0025] 图3C描绘了图3的装置的柔性套管远末端的放大细节。
- [0026] 图4描绘了用于将柔性套管伸展到眼睛的组织间隙内的插管装置的一种实施方式,该插管装置具有远端元件和远端密封件。
- [0027] 图5描绘了用于将柔性套管伸展到眼睛的组织间隙内的插管装置的一种实施方式,该插管装置具有远端元件和远端密封件,并具有容纳供施用材料的储存器。
- [0028] 图6描绘了具有可收缩元件的插管装置的远侧尖头的一种实施方式。
- [0029] 图7描绘了具有可收缩元件的插管装置的远侧尖头的一种实施方式的放大细节。
- [0030] 图8描绘了处于未收缩状态的插管装置的远侧尖头的一种实施方式。
- [0031] 图9描绘了处于收缩状态的插管装置的一种实施例。
- [0032] 图10描绘了插管装置针的一种实施方式,该插管装置针具有弯曲的远端尖头以与针的长轴成一定角度引导套管。
- [0033] 图11描绘了插管装置针的一种实施方式,该插管装置针在远端尖头处针内腔中具有内部偏转元件,以与针的长轴成一定角度引导套管。
- [0034] 图12描绘了插管装置针的一个实施例,该插管装置针在远端尖头处针内腔中具有局部内部偏转元件,以与针的长轴成一定角度引导套管。
- [0035] 图13描绘了排出供施用半固体组合物的递送装置。
- [0036] 图14描绘了成形为细长体的供施用固体或半固体组合物。
- [0037] 图14A描绘了图14A的组合物的放大细节。
- [0038] 图15是组织接口最小密封力的测试结果的图表。
- [0039] 图16是PLGA聚合物微球的药物洗脱特性的图表。
- [0040] 图17是75:25PLGA聚合物微球的药物洗脱特性图表。
- [0041] 图18是85:15PLGA聚合物微球的药物洗脱特性图表。
- [0042] 图19是玻璃体药物含量的图表。
- [0043] 图20是脉络膜药物含量的图表。
- [0044] 图21是视网膜药物含量的图表。

### 具体实施方式

[0045] 本发明是提供脉络膜上腔或睫状体上腔的微创插管的装置。在插管之后,该装置可用于将供施用材料(例如含活性剂的组合物)通过套管递送到间隙内。特别地,供施用材料是包含流体、悬浮液、半固体或固体活性剂的组合物。活性剂可以是治疗眼睛提供治疗或诊断作用的材料。活性剂可以包括药物、诊断剂、基因治疗剂、治疗性细胞或用于组织物理修复的手段。

[0046] 将套管置于眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔内提供了将含活性剂的组合物递送至间隙中远离组织穿透部位的位置的手段。本发明的插管装置允许施用含活性剂的组合物并使含活性剂的组合物从前部组织进入部位(例如睫状体平坦部(pars plana))朝向后视

网膜引导。插管装置还可以设计用于将包含活性剂的组合物递送至眼睛的特定部位以治疗局部疾病如肿瘤。

[0047] 插管装置包括在远末端具有中空针的细长针筒和包括细长管状元件的套管,其中针的内腔用作管状元件的至少一部分的储存器。该装置还包括伸展机构,以推进套管穿过针内腔并将套管的远端部分从针的远末端推出。该机构可以通过推杆或推杆和套管之间柱塞机械地偶联到套管。可供选择地,该机构的末端可以直接配合到套管的一部分。握住装置时,可以用手指手动激活该机构,例如用滑动致动器或装置主体上的杠杆。手动激活允许使用者对套管伸展的速度和程度进行精细控制。

[0048] 在一种实施方式中,插管装置包括诸如弹簧或气体储存器的力元件,该力元件提供力,以使套管推进或伸展穿过针内腔并从针的远末端推出到组织间隙中。力元件可通过推杆或该推杆与套管之间的柱塞机械连接至套管。可供选择地,力元件的末端可以直接配合到套管的一部分。力元件、力元件柱塞或力元件推杆可通过连接套筒或其他形式的连接件连接至套管。在使用之前,套管的远端部分在针和插管装置的主体内。套管构造为一旦由力元件展开就从针的远端尖头延伸。套管的长度允许在伸展时套管的远末端从针的远端尖头延伸。套管构造为具有从针的远端尖头到含活性剂的组合物的预期递送部位的伸展长度。在一种实施方式中,在伸展状态下从针的远端尖头开始的套管的长度为2mm(0.08英寸)至15mm(0.6英寸)。伸展长度非常短的套管可用于从针穿透部位沿优选方向引导供施用材料。特别是,从针的远端尖头开始的5mm(0.2英寸)到12mm(0.5英寸)的伸展长度使得套管能够引入眼睛中在睫状体平坦部处,以避免对视网膜的潜在损伤,并将套管的远端尖头置于后视网膜附近,从而将供施用材料递送至眼睛的视觉上最重要的部分。可以在将针尖头推进组织中之后立即或同时激活伸展力。可以通过由使用者释放力元件或通过装置的远端尖头处的机构来执行激活。

[0049] 套管的尺寸设置为直径小于或等于针内腔的内径,并且套管可滑动地设置在针内腔中。套管具有用于接纳含活性剂的组合物的近末端和用于递送含活性剂的组合物的远端尖头。在一种实施方式中,套管的远端尖头构造为具有圆形轮廓,以提供用于进入组织间隙而不穿透下方组织的无创尖头。通过对套管的远端尖头的热处理,通过直接模制远端尖头,尖头的激光加工,或通过将另外的材料应用到远端尖头,可以形成所述圆形轮廓。所应用的材料可以与溶剂分散体中的套管材料相同,也可以是溶剂分散体中的套管材料不同的材料,或者是一种粘合剂。无创远端尖头也可以形成为单独部件,并通过热或粘合剂手段连接到套管的远末端。在一种实施方式中,套管的远末端在不受约束时弯曲或弯折成一定角度。弯曲或弯折的套管在置于针的内腔中时是直的,但一旦从针的内腔中展开,便会恢复其不受约束的构造,从而引导套管尖头与针的长轴成一定角度,通常沿针斜面的方向。弯曲或弯折可以与用于识别针斜面定向的手段结合使用,以将套管引向眼睛的后部区域,远离下方的组织或两者。套管可沿整个长度弯曲或在套管的远端部分弯曲或弯折。套管可以具有复合的弯曲,例如与套管的近端部分中的曲线相比在远末端处的曲线半径较小。

[0050] 在一种实施方式中,套管在处于脉络膜上腔或睫状体上腔中时被照亮以提供套管位置的视觉引导。已经发现,通过上覆的巩膜和结膜可以看到脉络膜上腔或睫状体上腔中的被照亮的套管。但是,如果套管位于眼内空间(例如玻璃体)中,则无法通过上覆的组织看到照明。发现从套管发出的100微瓦( $\mu\text{W}$ )至700微瓦( $\mu\text{W}$ )的光输出提供套管位置穿过巩膜和

结膜的良好可见性。可以通过将光源偶联到光纤上来照亮套管,该光纤连接到延伸到套管的远末端的套管内腔或在延伸到套管的远末端的套管内腔之内。在另一种实施方式中,通过使用具有能够提供全部或部分内部反射的折射率的套管材料来照亮套管,从而将套管用作光纤,而不会使套管的壁、外径或内腔被单独的光纤妨碍。特别地,使用套管壁沿长度传导光消除了内腔内的光纤,从而使有效的内腔直径和递送活性剂(特别是不能通过具有流动路径不规则性的内腔递送的活性剂或成形固体组合物的悬浮液)的能力最大化。使用套管材料以进行光传导可以通过在套管的外部上使用反射的或折射率低的涂层来增强。可以通过使用涂层和引入到套管中的光的几何学来定制套管的照明,以仅使套管的远末端、套管的整个长度或套管的选定区域被照亮。在另一种实施方式中,通过将光源引导至套管的近末端并允许光沿着套管的壁传输至远端尖头来照亮套管,从而使使用者能够更好地区分套管的整个长度的位置。可供选择地,可以通过将光引导到套管的近端部分中的锐弯处来引入光。套管还可包括有以比周围部分更高的强度照亮套管的片段或离散部分的特征。例如,槽或有纹理的环可并入套管外表面,这将提供亮点。当套管已经完全伸展时,这些点可以充当深度标记或指示。通过将套管的远末端构造在针的内腔中,使光穿过针内腔投射,以从装置的远末端提供投射的光或头灯。头灯直接与针对齐,照亮组织上的一个点,以提供目标从而确认位置并为使用者提供指导。随着针的远端尖头接近组织表面,被照亮的目标通常变小,从而提供到组织表面的距离的视觉引导。一旦针的斜面插入组织中,头灯被吸收,并且在眼睛表面不再可见,表明已将套管定位以激活伸展机构。套管的远末端置于针中,以定位于针斜面的近末端处或恰好在针斜面的近末端附近。从针斜面的远末端到套管的远末端的距离为0至5mm,这足以提供头灯功能和响应性地伸展套管。光源可以是单独的单元,并且光输出通过光纤连接器偶联到插管装置和套管。可供选择地,光源可以集成到插管装置中。在激活套管伸展的同时,对套管进行照明并观察套管穿过上覆的组织的位置,可以为插入所需组织间隙提供控制和把握。光源可以是任何发光装置,例如卤素光源、LED光源或激光光源。

[0051] 在另一种实施方式中,将供施用材料(例如含活性剂的组合物)从连接器(例如,与套管的近末端连通的鲁尔配件或注射端口)引导到套管的近末端中。所述连接器或注射口可以位于所述装置上或连接到所述装置上。在另一种实施方式中,供施用材料(例如含活性剂的组合物)位于插管装置的主体中的储存器中,并且用于转移供施用材料的路径将储存器连接套管的内腔。储存器的尺寸可以构造为适用于待递送的材料体积。储存器的尺寸可以设计为用于例如0.1微升至500微升范围内的递送体积。储存器中的供施用材料可以通过柱塞手动递送或通过力元件的致动来递送,力元件作用在柱塞上以使柱塞在储存器中移动并在供施用材料上提供递送力。对于小体积的施用,套管的内腔也可以充当含活性剂的组合物的储存器。对于小体积的施用,套管的内腔可以充当含活性剂的组合物的储存器,并且柱塞可以构造成在套管的内腔中向远端移动,以在供施用材料上提供递送力。

[0052] 在一些实施方式中,插管装置的远末端由至少包含柔性套管的远端部分的裸露针组成。在将针插入到期望的目标组织间隙上覆的组织中的同时或之后,致动套管的伸展。在一种实施方式中,套管的伸展是通过用该装置上的连接在套管近端部分上的机构手动推进套管来进行的。在另一种实施方式中,套管的伸展是通过致动偶联到套管的近端部分的力元件来执行的。可以通过使用推进机构和致动来控制套管伸展的速度和程度,以允许小心

地逐渐伸展。在使用者逐渐伸展套管的过程中,使用被照亮的套管提供引导。

[0053] 在一些实施方式中,插管装置的远末端由包围针的远末端的远端元件组成。远端元件充当组织接口,其中远端密封件固定至插管装置的远末端,从而在施加伸展力的过程中密封针内腔。通过以插管装置的远末端在组织表面上施加压力,远端密封件可被针的远端尖头穿透,并且穿透的远侧元件在针上变成可滑动的以使得针能够推进到组织中。远端密封件的穿透打开了从针的远末端递送套管的路径。具有力元件的插管装置在远端密封件被针穿透以及将针尖头推进到组织中之前或同时被激活。所得的自致动伸展机构确保了在将针置于组织中时立即打开套管的递送路径,而与针插入的方向和速度无关。自致动机构使得能够简单地单手操作插管装置以将套管施用于眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔。

[0054] 在一种实施方式中,远端元件包括组织接口和安装在管状远端壳体上的远端密封件。管状远侧壳体装配到针的外部,并且可以在沿其长度的某些点处密封到针的表面。在一种实施方式中,壳体可以通过弹性体元件密封,该弹性体元件被压缩在壳体和针之间。弹性体元件因此可以是环形的。在一种实施方式中,弹性体元件可在装置的壳体与主体之间被压缩。弹性体元件可以位于壳体的近末端处或附近。在一种实施方式中,弹性体元件用作壳体和针之间的密封件。在一种实施方式中,弹性体元件充当摩擦元件或部件,限制壳体在近侧方向上的行进,从而在针穿透组织时通过组织接口对组织表面施加力。在一些实施方式中,远端元件包括组织接口和远端密封件,并且在没有远端壳体的情况下可滑动地连接到针的外部。远端元件与针的远端尖头连接,但由于远端密封件而并非是从针的末端向近端自由移动的或滑动的,所述远端元件包括带有远端密封件的组织接口,或带有远端密封件的组织接口以及连接的壳体。在插管装置被灌注或激活以供使用之后,套管在来自力元件的伸展力的作用下但不能穿过远端密封件移动。将组织接口置于眼睛的表面上,并且手动推进该装置,从而迫使针穿过远端密封件,然后穿过眼睛的外表面进入下方的组织。远端元件在穿透远端密封件之后变为可从针的末端向近端滑动,以在针推进到组织内的过程中将组织接口保持在眼睛表面上或附近。当针的远端尖头穿过远端密封件时,力源立即使得套管从针尖头伸展并进入组织间隙中。

[0055] 在一种实施方式中,组织接口和远端密封件固定到围绕针设置的壳体。壳体可以包括圆柱形元件,该圆柱形元件固定到装置的主体的远末端在壳体的近末端处。壳体可包含可折叠、可扭曲或可变形元件,该元件使壳体的远末端能够沿针可滑动地回缩,从而允许针尖头穿透远端密封件。在一些实施方式中,远端元件通过其他手段固定到针的远端尖头。

[0056] 在一种实施方式中,插管装置包括在远末端具有中空针的细长针筒、至少部分地驻留在针内腔中的要伸展的套管、以及与机械地耦合套管以伸展套管的力元件(例如弹簧或加压气体源)。当装置的远端尖头到达间隙时,可以通过激活力元件或通过针穿透组织的动作来手动地致动套管的伸展,以将套管置于组织间隙中。

[0057] 在一种实施方式中,对装置机构的操作打开了恰好在针进入目标组织之前发生的针穿透远端密封件时套管立即从针尖头开始伸展的路径。由于套管在远端密封件被针尖头穿透之前或同时处于伸展力下,因此仅通过针的放置以及随后针穿过组织接口的推进来触发伸展。这仅由于针尖头进入目标组织而使得能够精确且自动地控制伸展动作的时间。所得的自致动机构消除了对单独的控制机构(例如插管装置主体上的阀或触发器)的需求,因此无需特殊的手指定位或使用第二只手就能够使套管伸展。因此,插管装置使得能够用单

手进行插管,从而使医师的另一只手能够稳定眼睛或执行其他动作以利于使用该装置进行手术。自致动插管机构还消除了使用者对确定何时开始伸展的需求,这在由于目标尺寸小、缺乏可视化和解剖变异性(例如脉络膜上腔或睫状体上腔)而难以定位目标组织间隙时特别有用。

[0058] 插管装置允许使用者在使用过程中精确控制针的位置。针固定在装置的主体上,以便在握住装置时直接控制针的远端尖头。在由力元件提供伸展力的实施方式中,无须通过用手握住装置来保持或推动套管,从而使得将装置以自然、高度可控制的位置握持和使用,例如通过书写工具或手术刀。通常,针与装置的细长主体或针筒平行布置。

[0059] 一旦将针插入眼睛,套管就不能从针的远端尖头延伸或伸展,直到针的远末端达到容纳套管的间隙为止。特别是巩膜组织非常有弹性,并且在针尖头穿过脉络膜上腔或睫状体上腔时有效地密封了针尖头,因此,巩膜的独特性质不允许套管进入巩膜。一旦针尖头到达下方间隙诸如脉络膜上腔或睫状体上腔,套管就能够从针中推出,并在间隙中伸展。通过该机构,套管被引导到可以在针的远端尖头处容纳套管的位置。伸展套管后,可以将诸如含活性剂的组合物的供施用材料通过套管的内腔递送至眼睛。在一种实施方式中,套管耦合到用于伸展的力元件。针的远端尖头被推进到眼睛的表面内,并且当针的斜面在眼睛内时,力元件被激活以将伸展力施加在套管上。针进一步推进,直到针尖头到达脉络膜上腔或睫状体上腔为止,足以使套管自我伸展到该间隙中。

[0060] 插管装置的柔性套管被设计成具有适当的机械性能,具有适当的挠曲模量以允许套管弯曲以推进到脉络膜上腔或睫状体上腔内,并且具有适当的轴向压缩刚度以允许套管通过作用在套管的近端部分上的伸展机构推进到间隙内。通过选择套管材料和套管尺寸可以适当地调整机械性能。另外,套管可具有调整机械性能的特征。可以将加强元件如金属丝放置在套管的内腔或壁中以增加轴向屈曲强度。套管的远端尖头也可以加固,例如,使用线圈或涂层来同时调整套管远端部分的屈曲强度和柔韧性。线圈可以由金属或高模量聚合物制成,并置于套管的外表面、套管的内表面或套管的壁内。在一种实施方式中,套管的远端部分和套管尖头由比套管的近端部分更软或更柔性的材料形成,以形成软尖头构造。与套管的较硬的近端部分耦合的1mm至3mm长的较软材料的远端部分允许通过带有软远端尖头的针进行伸展,该软远端尖头使在伸展进入脉络膜上腔或睫状体上腔内的过程中的穿透和创伤最小化。套管可以由以下聚合物制成:例如,聚醚嵌段酰胺(PEBA)、聚酰胺、全氟烷氧基聚合物、氟化乙烯丙烯聚合物、乙烯-四氟乙烯共聚物、乙烯-三氟氯乙烯共聚物、聚苯乙烯、聚四氟乙烯、聚亚乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯-丙烯嵌段共聚物、聚氨酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚二甲基硅氧烷、聚硅氧烷共聚物、聚氯乙烯、聚醚酰亚胺和聚酰亚胺。对于某些应用,套管可以由柔性金属如镍钛超弹性合金(镍钛诺)制成。

[0061] 通过适当的针长度和定向,该装置可用于伸展套管,并将供施用材料递送至结膜下间隙、脉络膜上腔、睫状体上腔、视网膜下腔、眼球筋膜囊下腔、玻璃体腔或前房中。

[0062] 针包括直径允许套管穿过针内腔的坚硬的材料,通常在20号至40号的范围内,例如外径小于0.9mm(0.04英寸)和内径为0.6mm(0.02英寸),其中针的长度适合到达预期的组织间隙。针固定在装置的主体或针筒上,通常不会相对于主体滑动或移动,以在组织穿透过程中提供对针深度的精确控制。

[0063] 针的远端尖头可以被斜切或变尖以帮助穿透。斜角可以被设计为有助于进入特定

目标。例如,可以使用18度斜角的短斜面插入较狭窄的间隙,例如结膜下间隙或眼球筋膜囊下间隙。可以使用15度斜角的中斜面针插入诸如脉络膜上腔或睫状体上腔的间隙。可以使用较长的斜面(例如12度斜角)插入前房或后房。

[0064] 在一种实施方式中,该装置包括有远端元件和远端密封件,并且在远端元件的内腔中的互补的斜面提供远端密封件与针斜面的紧密对合。针的斜面与远侧元件的内腔中的斜面对齐。远端元件的最远端部分可以是平坦的或倾斜的,以在穿透组织的过程中辅助针的定向,从而有助于到达某些组织间隙。例如,远端元件的组织接触斜表面可以帮助将套管靶定到深度较浅的组织目标中,例如结膜下间隙、眼球筋膜囊下间隙以及在脉络膜上腔的一些区域中。远端元件的组织接触表面的角度可为与远端元件的轴线成90度(用于垂直插入)到与该轴线成15度。该装置可以在远端尖头处包括有引导件,以帮助将针以所选的角度成角度地插入到眼睛内。引导件可以由从装置的远末端延伸的成角度的支柱或成角度的板组成,以在针插入之前接触眼睛。引导件还可由从主体延伸的支柱组成,以提供用于估计针插入角度的参考。

[0065] 在本发明的一些应用中,可能期望针的远端尖头以与针的长轴成一定角度的方式引导套管。这样的设计减小了套管在诸如睫状体或脉络膜的目标组织间隙的下方组织上的力,并且还可以用于将套管沿期望的方向引导,例如引向视网膜的黄斑区附近的脉络膜上腔的后部区域。针的远端尖头可以在5度至60度的范围内弯曲以引导套管。针的远端尖头还可在针的斜面的区域中在针的内腔中具有内部偏转元件。内部偏转元件可以是突起、倾斜表面或斜坡,以引导套管远离针的长轴。内部偏转元件可以沿着针斜面的整个长度定位,或者在与斜面的近末端分离的位置上定位。在一种实施方式中,内部偏转元件位于自斜面远末端起针斜面长度的20%至80%,针斜面长度的25%至75%,或针斜面长度的30%至60%的位置。装置的主体可以包括有标签或指示器,以向使用者提供引导套管的定向,例如针斜面的定向或偏转元件将使套管偏转的方向的符号。

[0066] 针可以由金属、陶瓷、高模量聚合物或玻璃制成。选择针在组织中的长度以与插管的目标位置和由解剖变异性导致的目标位置变化相匹配。针的有效全长是指针可以推进到组织内的长度。在具有围绕针的远端元件的装置的实施方式中,针的有效全长是当远端元件完成全部近端行程时针的远端尖头至组织接口的远端表面的长度。在针推进到组织的过程中远端元件可滑动地在针上移动,使得在推进到组织的过程中穿过远端元件突出的针的长度可以逐渐增加。

[0067] 在一些实施方式中,一旦针到达适当位置(可以小于针的有效全长),套管便伸展。根据套管的伸展长度和使用者的手动推进速度,力的释放和所引起的伸展时间在约0.1秒至3秒内快速发生。

[0068] 在具有用于伸展套管的力元件的实施方式中,伸展速度可以由力元件所施加的力的量来控制。伸展时间,约0.1至3秒,也可以通过与套管的推进耦合的阻尼或摩擦机构来控制,以限制套管的推进或伸展速度。阻尼或摩擦元件可以被构造成具有与伸展程度耦合的阻尼或摩擦的量,以平衡力元件(如弹簧)的非线性力递送。在一种实施方式中,摩擦轮与耦合到套管近末端的柱塞轴接合。在伸展的过程中,摩擦轮会根据摩擦量减慢柱塞速度。可以通过增加与柱塞轴的接触或通过变化的摩擦系数(例如沿轴的长度的纹理量)来沿伸展距离调整摩擦。典型地,当来自压缩力的伸展力最大时,摩擦被构造成在初始伸展的过程中

更大,并且被构造成在柱塞朝着整个伸展长度的运动的过程中减小摩擦。伸展机构可以包括有这样的特征:在从针开始伸展套管时以视觉和触觉反馈与使用者通信,以指示不需要进一步推进针。受控速度伸展事件为使用者提供了足够的时间来停止针推进,产生有效的可变针长度,以适应组织厚度不同的患者。具有有效的可变针长度和自致动伸展的装置的实施方式可用于向通常不开放的间隙中进行插管,例如结膜下间隙、眼球筋膜囊下间隙、脉络膜上腔和睫状体上腔。对于结膜下间隙和眼球筋膜囊下间隙,根据针插入的角度,针的有效全长在0.35mm(0.01英寸)至2mm(0.08英寸)的范围内。对于脉络膜上腔和睫状体上腔,根据针插入的角度,针的有效全长在1mm(0.04英寸)至5mm(0.16英寸)的范围内。对于玻璃体腔,针的有效全长在5mm至15mm的范围内。针的有效全长例如可以为0.3mm(0.011英寸)至3mm(0.12英寸)、0.35(0.014英寸)至2mm(0.08英寸)、1mm(0.04英寸)至4mm(0.16英寸)、10(0.39英寸)至15mm(0.59英寸)。

[0069] 在一种实施方式中,远端元件对组织表面施加指向远端的密封力,以维持眼睛表面上的密封。该密封力设计为足以在递送材料的施用过程中将供施用材料流与针道阻隔。将密封力最小化以防止在针穿透部位正常闭合的间隙或接近闭合的间隙(例如,脉络膜上腔或睫状体上腔)的组织受到压缩,该压缩将阻止插入间隙中或增加眼内压,从而将限制供施用材料移动到所述正常闭合或接近闭合的间隙中。在一种实施方式中,远端元件维持与组织表面的接触,但是不对组织表面施加指向远端的密封力来维持眼睛表面上的密封。在一种实施方式中,在针的远端尖头穿透远端元件的远端密封件的过程中,远端元件与眼睛表面接触,但是在针穿透远端密封件并进入眼组织后,该远端元件不会维持与眼睛表面的接触。

[0070] 在具有组织接口和远端密封件的实施例中,组织接口和远端密封件可以包括软聚合物、橡胶或其它材料,使得针能够穿透但不会对密封件材料进行取芯。可以选择组织接口和远端密封件材料以在针插入眼组织的过程中提供对眼睛表面的依从性,并且还密封从针开始的伸展路径直到针被推进穿过远端密封件。一旦针穿透远端密封件,针就被推进穿过外眼组织,到达期望的插管部位。组织接口和远端密封件保留在眼睛表面上。远端密封件具有足够的弹性,以防止在针推进穿过远端密封件之前在伸展力下因套管破裂。远端密封件位于针的路径中的部分也足够薄,以使针能够在不过度施加力的情况下穿透。在被针穿透的区域中,远端密封件的厚度通常在250微米(0.01英寸)至1500微米(0.06英寸)的范围内。

[0071] 在一种实施方式中,通过位于装置主体与远端元件或远端壳体的近末端之间的可压缩或可收缩元件来提供密封力。在一种实施方式中,组织接口通过远端元件中的组织接口或弹性可压缩元件的压缩来提供密封力。在一种实施方式中,远端元件构造为使长度能够在针推进过程中弹性减小以施加密封力。在一种实施方式中,设置在远端元件中或周围的摩擦元件增加了将远端元件向近端移动所需的力,从而在针推进过程中促进组织接口与眼睛表面的接触并且维持对眼睛表面的密封。可以根据在针推进过程中远端元件向近端的移动来调整远端元件对针的摩擦。为了在接口沿着针长度向近端行进的过程中调整组织接口所施加的力的大小,可以通过增加远端元件和针的外表面之间的接触或表面纹理、或通过远端元件的硬度降低来获得摩擦增加。摩擦可以沿着远端元件沿针的行进路径而变化。例如,可以在远端元件的初始行进路径中提供低摩擦以促进将针插入眼组织,在与针斜面长度对应的针长度插入眼组织之后则可以增加摩擦。远端元件在高摩擦区域影响下的行进

长度在0.3mm(0.01英寸)至2mm(0.08英寸)的范围内。

[0072] 在一种实施方式中,该装置包括有具有远端密封件的远端元件,该远端元件通过一个或多个可收缩元件连接到装置主体。可收缩元件构造为不允许长度增加,以防止在针穿透远端密封件之前伸展力施加到套管上时远端密封件从针尖头偏移。可收缩元件允许长度减小,从而使远端元件能够在针推进到组织内的过程中向近端行进。在一种实施方式中,可收缩元件包括一个或多个细长支柱,该支柱可以在远端元件向近端行进过程中远离针而变形、弯曲或折叠。在一种实施方式中,可收缩元件包括与针同轴的一段管,该管经切割而形成沿管的轴向长度的开口,从而形成可收缩支柱。可以对可收缩支柱的形状和构造进行调整,以提供期望的可收缩元件的力-位移特性。力与位移的关系可以是线性的或非线性的。在一种实施方式中,可收缩元件提供这样的力,该力从每单位位移增加的类似弹簧的力转变为与位移无关的恒定力,从而保持组织接口和远端密封件与眼睛表面之间的接触,而无需过度施加力使针进一步推进眼睛内。在另一种实施方式中,可收缩元件每单位位移提供非常低的力以促进针进入组织内,并且在将针斜面插入组织内之后增加力。施加超过80克力(0.18磅力)到100克力(0.22磅力)的力可以限制套管进入闭合间隙(例如,脉络膜上腔或睫状体上腔)的能力。在一种实施方式中,组织接口施加40克力(0.09磅力)至80克力(0.18磅力)范围内的力。力大小的转变设计为在将针斜面长度插入到眼组织中之后发生,与可收缩元件压缩或收缩0.3mm(0.01英寸)至2mm(0.08英寸)对应。在一种实施方式中,可收缩元件在针最初插入眼组织内的过程中提供组织接口与眼睛表面的接触,但在针斜面完全插入组织之后,可收缩元件收缩,以对远端元件沿着针向近端的移动提供很小阻力或不提供阻力。可收缩元件可以由管状构造的部件组装而成,或者可供选择地从一段管(例如,激光加工的镍钛合金(例如镍钛诺)管,或聚酰亚胺管)切割而成。适用于远端可收缩元件的合适材料包括但不限于不锈钢、弹簧回火钢、超弹性镍钛合金、钴铬合金、油回火铬硅、聚酰亚胺和聚醚酰亚胺。可收缩元件可以设置在细长主体和远端元件之间,例如在针筒与远端元件的壳体(若有)之间。可以将可收缩元件固定至装置的主体和远端元件,使得远端元件可在针上向近端滑动但不会从其初始位置向远端行进。

[0073] 在包括有远端密封件和组织接口的装置的一些实施方式中,组织接口提供密封功能。由组织接口提供的密封力在用于对针道提供密封的范围内,但小于会使组织间隙闭合以阻止供套管移动到脉络膜上腔或睫状体上腔内的力。组织接触表面积在 $0.45\text{mm}^2$ ( $0.0007\text{in}^2$ )至 $5.07\text{mm}^2$ ( $0.008\text{in}^2$ )范围内的组织接口适于密封针道。用于组织接口和远端密封件的适合材料包括但不限于天然橡胶、硅橡胶和热塑性弹性体(例如聚氨酯)。可以选择橡胶或弹性体的刚度以提供对组织表面的依从性和针远末端内腔的密封性的适当组合。组织接口的材料的选择还可以使可能阻止套管移动到组织间隙内的密封力最小化。橡胶或弹性体还必须能够被针的远端尖头穿透或发生变形,以触发套管的释放。肖氏A硬度为10至70、10至50或10至30的橡胶或弹性体适合用作密封元件。用于远端壳体的适合材料包括但不限于聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、聚砜、聚醚醚酮、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺和聚氨酯。

[0074] 在一种实施方式中,装置的主体或针筒包含储存器并且提供用于在使用时持握住所述装置的外表面。储存器可以包括管状圆柱体,管状圆柱体在其远末端连接至针的近末端,该管状体的内腔中设置有可滑动的柱塞。储存器还可以提供用于包含供施用材料的药

筒的插入,其中所述装置的柱塞使位于药筒的近末端中的可滑动密封件移动以递送该材料。装置的主体可以由适用于医疗用途的各种热塑性材料制成,例如聚丙烯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚砜、聚乙烯、环状聚烯烃、聚苯乙烯和聚甲基丙烯酸甲酯。该主体可以包含外部特征,例如纹理或手指压痕,以允许使用者以更符合人体工程学的方式抓握和使用该装置。该主体可以包含指标或测量标记,以提供正在递送的材料量的指示。该主体可以包括有透明材料或一段透明材料,以允许对储存器中的供施用材料或柱塞的运动进行可视化,从而可视地指示递送情况。该柱塞可以具有标记,以辅助地对储存器装载和释放供施用材料的可视化。装置的主体可以包含有标签或指示器,以向使用者提供引导插管的定向,例如针斜面的定向或偏转元件将使套管的远端尖头在伸展过程中偏转的方向的符号。

[0075] 在本发明的一些实施方式中,该装置包括用于向套管提供伸展力的工具。在本发明的一些实施方式中,该装置包括用于提供力以从该装置内的储存器递送供施用材料的工具。用于向套管提供展开力的工具可以通过任何可接受的致动设备手动致动,可接受的致动设备例如包括在装置中的按钮或杠杆,或者可供选择地在组织被针穿透时通过装置远末端上的触发机构来手动致动。可以通过任何可接受的致动设备(例如包括在装置中的按钮或杠杆)或者可供选择地通过与套管的伸展耦合的触发机构来手动致动用于提供从装置内的储器递送供施用递送材料的力的工具。本文所述的工具可以是例如可压缩的储存器或杠杆,该可压缩的储存器或杠杆可以由使用者(直接或间接地)“挤压”或压缩的可压缩的储存器或杠杆,以实现套管的伸展或供施用材料的递送。可供选择地,在一种实施方式中,该工具是具有偏置工具或力元件(例如压缩弹簧或加压气体)的机构。

[0076] 该装置可以是一次性和/或单次使用的。可供选择地,该装置可以是可重复使用的。

[0077] 在一些实施方式中,该装置包括有远端密封件,其中在针与眼睛接触之前通过力元件的激活来启动该装置时,远端密封件起着防止套管从针脱离的作用。这可以通过针内腔和装置外部之间的密封件来实现。这种密封件可以通过使密封件与针尖头直接接触来实现,或者可以通过使用远端元件壳体来实现,该远端元件壳体的尺寸被合适地设置,以便在该壳体放置在针尖头上时在针轴周围提供密封件。例如,针的外径可以与壳体的内径互补以提供密封件。在本发明的实施例中,所述密封件可以仅阻挡足够的针内腔以防止套管伸展,直到该密封件向近端移动,从而完全暴露内腔的开口。在这样的实施方式中,远端密封件是局部密封件,并且不在针的远末端处覆盖整个针内腔。因此,密封件可以包括会足以防止套管伸展的可变形突起,该可变形突起延伸到内腔中在针的远末端处或者延伸到内腔的距离远末端的远端的突起中。可以通过当针穿过所述突起时针的远端尖头使突起变形来实现针对这样的远端密封件实施方式的穿透。描述针穿透远端密封件的本发明的实施方式也适于使用由在针的远末端处朝向或穿过内腔延伸的突起形成的部分密封件。

[0078] 一般而言,如上所述,该装置的一些实施方式提供了套管的自致动伸展,使得一旦针到达眼睛中的期望递送部位(例如脉络膜上腔或睫状体上腔),套管就会自动伸展。可以通过具有远端密封件的装置来执行自致动,以防止与针尖头插入组织之前或同时致动的伸展力有关的套管伸展。可以通过在远末端上具有触发器的装置来执行自致动,该触发器在将针尖头插入组织中的同时或紧接在针尖头插入组织之后激活伸展力。这样,可以单手操作该装置。有效的针长度和针插入角度可以适当地设计为瞄准眼睛中相应深度处的特定插

管部位。在一些实施方式中,该装置可以包括保持工具,从而一旦装置启动就将远端元件保持在针上。

[0079] 在远端尖头处具有裸针而没有远端元件或远端密封件的装置的实施方式中,最大针深度是指针从针远端尖头到装置主体的远末端的长度或针与主体之间放置的止动件之间的长度。在具有远端元件和远端密封件的装置的实施方式中,远端元件的近末端与细长主体或细长针筒的远末端(以及可能存在的任何可压缩或可收缩元件的设计)之间的距离可布置为用来确定最大针穿透深度。考虑到针尖头与远端密封件/组织接口之间的任何距离和/或任何可压缩或可收缩元件的使用,远端元件的近末端与细长主体或细长针筒的远末端之间的距离可以等于最大针穿透深度。因此,远端元件的位置和尺寸、针、以及针尖头和远端密封件/组织接口(若有)之间的距离可构造为确定最大针穿透深度。本领域技术人员可以根据本发明相应地设计该装置。

[0080] 通过这种方式,该装置可以包括用于确定最大针穿透深度的工具,以控制进入眼睛的插管深度。针可以包括使针的推进停止的单独元件,例如环形脊、止动件或夹具。在一些实施方式中,用于在操作过程中防止针进一步推进的该元件可以是可移动的,以使得最大针穿透深度可由使用者确定。在该实施例中,针可以包括标记,以使使用者能够选择适当的最大穿透深度。在另一种实施方式中,针穿透深度可以由可压缩元件确定,例如该可压缩元件通过在元件被压缩时增加刚度或者通过其它机械方式来仅允许期望的针推进。因此,本发明提供了具有适于靶定目标组织的固定的最大针穿透深度的装置。基于本公开内容,用于实现固定的最大针穿透深度的合适设计对于技术人员来说是显而易见的。当然,针穿透的最大深度可以在一定的公差范围之内。最大针穿透深度在本文中也称为有效针长度。

[0081] 在一种实施方式中,将供施用材料(例如含活性剂的组合物)预先装载在插管装置中,由此该装置在使用前用作供施用材料的储存容器。在一种实施方式中,在将供施用材料放置并密封在插管装置中之后,对预装载的插管装置进行灭菌以供使用。灭菌可以通过诸如加热或电离辐射等已确定的方法来完成。在一种实施方式中,使用前,将供施用材料作为干材料预装载在装置中,该干材料由引入装置中的液体复原。插管装置可包含与装置储存器流体连通的端口或连接器,以促进供施用材料在插管装置中的复原。在另一种实施方式中,供施用材料包含在诸如药筒小瓶的储存器中,并且与插管装置分开灭菌或进行无菌制备。药筒小瓶和插管装置被设计成允许使用者在使用前将药筒小瓶插入插管装置中。在另一种实施方式中,供施用材料被容纳在诸如药筒小瓶的储存器中,该储存器包括两个储存器隔室,一个隔室用于供施用冻干材料,另一个隔室用于复原流体。在施用之前,将复原流体转移到材料隔室中,以使冻干材料复原。

[0082] 图1中描绘了插管装置的一种实施方式。该装置包括中空针筒1,中空针筒1具有近端针筒端盖2。柱塞3可滑动地穿过端盖。柱塞具有内腔4,柔性套管管状元件5驻留在内腔4中。柔性套管5固定在柱塞3的适当位置。柔性套管的远端尖头具有圆形的无创尖头6。柱塞压缩弹簧7在柱塞3和柔性套管5上提供指向远端的力。斜面针8连接并固定到针筒1的远末端,使得针8相对于针筒1不移动,以在操控针筒1的位置时直接控制针尖头的位置。柔性套管5在柱塞压缩弹簧7的力的作用下向远端移动。柱塞3的近末端终止于接口如鲁尔配件9中,以允许通过柱塞内腔4和柔性套管5递送供施用材料。

[0083] 图2、2A和2B中描绘了插管装置的远末端的两种实施方式。在图2中,柔性套管5示

出为伸展超过斜面针8的远端尖头,该斜面针8连接至中空针筒10。在图2A所示的一种实施方式中,柔性套管5的远端尖头是笔直的,在图2B所示的第二实施方式中,柔性套管5的远端尖头包括弯曲尖头11。两种实施方式均示出为具有从柔性套管5的远端尖头发出的照明12。

[0084] 图3示出了装置的一种实施方式。该装置包括可滑动地设置在壳体组件14内的主轴13。主轴包括有远端柔性套管组件15、联接器组件16、内部流体管线17和光纤18。内部流体管线17经由外部流体管线36连接到母鲁尔连接器9,并且光纤终止于光学连接器19。

[0085] 壳体组件包括左侧和右侧主壳体元件20和21、近端盖2和远端鼻锥22。斜面尖头中空针8粘接到远端鼻锥的内腔中。针8的远端尖头可以构造成具有皮下注射器型或刺血针型多面几何形状的斜面或适于该应用的另一斜面几何形状。

[0086] 主轴13通过用作力元件的主轴压缩弹簧7推进。如图3a所示,通过触发器23的致动来开始推进。触发器包括提升点24,该提升点24与联接器组件16接合以在使用前将主轴13保持在回缩位置。当触发器23被致动时,触发器提升点24向上平移并且触发器提升点从联接器组件16脱离,从而使得主轴13在主轴压缩弹簧7的力的作用下向前平移。触发器23可以由刚性或半刚性材料制成,例如丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、高密度聚乙烯或聚碳酸酯。触发器23可以是机械加工的、模制的或3D打印的。使触发器23致动所需的力取决于触发器的材料特性以及触发器主体的柔性部分的厚度和长度。材料越薄,使致动触发器偏转并因此使设备致动所需的力就越小。主轴压缩弹簧7可以由钢琴丝、不锈钢丝,埃尔吉洛伊合金(Elgiloy alloy)或类似材料制成。主轴压缩弹簧7的长度范围为63.5mm(2.5英寸)至127mm(5.0英寸),弹簧丝直径范围为0.23mm(0.009英寸)至0.51mm(0.020英寸),弹力范围为0.007N/mm(0.041lbs/in)至0.044N/mm(0.251lbs/in),优选为0.011N/mm(0.061lbs/in)至0.018N/mm(0.101lbs/in)。壳体组件14可以由塑料(例如丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、玻璃填充的丙烯腈丁二烯、苯乙烯、聚碳酸酯、尼龙、玻璃填充的尼龙)或金属(例如不锈钢、钛、铝或类似材料)机械模制或3D打印的。

[0087] 致动触发器23的特征在于,当被致动时,其首先迫使主轴13向近端移动一小段距离,以便在提升触发器提升点24并允许主轴13在远端方向上行进之前破坏系统中的任何静摩擦。主轴的远端段包括联接器组件16和柔性套管组件15。当被致动时,柔性套管组件15通过斜面针8的内腔向远端向外推进。柔性套管组件15的尺寸设计成允许柔性套管可在针8的内腔中自由滑动。斜面针的尺寸范围为21号到31号。

[0088] 主轴13的平移速度由可调式摩擦速度阻尼器组件25控制,如图3b所示。可调式摩擦速度阻尼器组件25包括枢轴臂26(枢轴臂26上通过轮轴28安装有减速轮27)、近端衬套29、远侧衬套30、速度控制调节螺钉31和速度控制压缩弹簧32。枢轴臂26在安装到壳体14内部的枢轴臂轴33上自由旋转。速度控制弹簧可以是扭力弹簧或压缩弹簧,并且用于将压缩力施加在枢轴臂26上。速度控制弹簧可以由钢琴丝、不锈钢丝或类似材料制成。减速轮27可由多种弹性材料(例如Buna N、硅树脂、Viton、EPDM)制成或由刚性材料(例如聚碳酸酯、尼龙或ABS或类似材料)制成。减速轮轴28和枢轴臂轴33可以由光滑的刚性材料制成,例如不锈钢、钛、铜、铝或类似材料。枢轴臂26可以由刚性材料(例如聚碳酸酯、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、Ultem、尼龙、乙缩醛、聚砜或类似材料)模制、机械加工或打印而成。枢轴臂调节螺钉的螺纹范围为每毫米1至5个螺纹(每英寸24至120个螺纹),以能够对主轴推进速度进行精调。

[0089] 主轴13的推进速度由减震轮对主轴的作用力以及在衬套29和30上的摩擦力来控制。推进速度由速度控制压缩弹簧32对枢轴臂26的压缩程度来控制,枢轴臂26又将力传递到与主轴13摩擦接触的聚合物轮27。速度控制调节螺钉31推进或缩回以改变弹簧的压缩。主轴13可滑动地设置在近端衬套29和远端衬套30内。近端衬套29和远端衬套30可以机械加工或模制,并且理想地由低摩擦聚合物材料制成,例如聚四氟乙烯、氟化乙烯丙烯、聚乙烯、超高分子量聚乙烯、Ultem、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯或类似材料。将近端衬套和远端衬套可以可供选择并入组件的左侧和右侧壳体组件部分中。

[0090] 管状主轴13是中空的,并且可以由刚性材料(不锈钢、钛、铝、丙烯腈丁二烯苯乙烯、聚碳酸酯、玻璃填充尼龙或类似材料)制成,并且理想地具有低摩擦、光滑的外表面。主轴13的内腔直径的尺寸被设定为允许内部流体管线17和光缆18被设置在内腔内。

[0091] 如图3c所示,柔性套管组件15包括远端套管软尖头34、柔性套管主体35和柔性套管近端支撑件37。柔性套管组件的尺寸设定为可自由滑动通过斜面针8的内腔。远端软尖头34包括硬度比柔性套管主体35低的聚合物。软尖头的远末端构造有无创尖头6,无创尖头6构造成带圆弧、斜角或球形的尖头。理想情况下,软尖头和主轴应该由相同种类的聚合物制成。软尖头优选地通过热手段连接至主体,然而可以使用粘合剂、超声或其他手段将远端尖头连接至主体。主体和软尖头可以由弹性体(例如聚氨酯、聚氨酯共聚物、聚硅氧烷、聚硅氧烷共聚物、聚醚嵌段酰胺或类似材料)制成。柔性套管的尺寸可以在外径为0.18mm(0.007英寸)至0.51mm(0.020英寸)和内径为0.08mm(0.003英寸)至0.46mm(0.018英寸)的范围内。

[0092] 柔性套管组件15由薄的管状柔性套管近端支撑件37支撑。当套管在主压缩弹簧的力下推进时,近端支撑件用于防止套管组件在装置内扭结。近端支撑件可以由诸如不锈钢、钛、聚酰亚胺、聚四氟乙烯、聚碳酸酯或类似材料的材料制成。柔性套管近端支撑件36的尺寸设置为装配在柔性套管组件15的外部上方和斜面针8的内腔内。

[0093] 光缆18与柔性套管组件15在中心上对齐并且与柔性套管组件15的近末端紧密接近。光缆18将来自光源(未示出)的光传输到柔性套管组件15的近末端,从而引起整个套管照亮。被照亮的套管允许使用者通过巩膜组织来观看套管,从而在手术过程中定位并验证套管的位置。光缆18由塑料光纤制成以获得柔性,并且光纤直径可以为0.25mm(0.010英寸)至2mm(0.08英寸)。光缆18的远末端与柔性套管组件15的近末端之间的空隙或间隙可以被构造为使传输到柔性套管组件15的光强度和套管的光输出衰减。可供选择地,可以在光缆18的远末端与柔性套管组件15的近末端之间放置衰减器,以调节套管的光输出。该装置通常构造为提供100 $\mu$ W至700 $\mu$ W的光输出。

[0094] 内部流体管线17设置在主轴13内并且从光缆18偏移。内部流体管线17允许流体和可流动半固体材料进入联接器组件16并进入柔性套管组件15的内腔。内部流体管线17穿过主轴13并在近端连接到外部流体管线36。外部流体管线36的近末端终止于母鲁尔配件9,母鲁尔配件9用于连接到外部装置,例如用于递送治疗剂的注射器。内部流体管线17包括外径为0.25mm(0.010英寸)至1.5mm(0.060英寸)和内径为0.13mm(0.005英寸)至1.4mm(0.055英寸)的刚性管,并且可以由材料如不锈钢、钛、聚酰亚胺、聚四氟乙烯、聚碳酸酯或类似材料制成。外部流体管线36包括外径为0.5mm(0.020英寸)至3.2mm(0.125英寸)和内径为0.25mm(0.010英寸)至2.54mm(0.10英寸)的柔性管,并且可以由弹性体(例如聚氨酯、聚氨酯共聚物、聚硅氧烷、聚硅氧烷共聚物、聚醚嵌段酰胺、聚氯乙烯或类似材料)制成。

[0095] 该装置可用于递送10微升到250微升范围内的很少量的治疗剂。在一些实施方式中,该装置可用于在必须小心地控制手术中使用的量并且使损失最小化的情况下递送高价值的治疗剂。为了递送小体积,必须控制和最小化装置的流体路径内的无效空间。该装置可以被构造成无效空间小于75微升、小于50微升或小于25微升。

[0096] 图4中描绘了插管装置的一种实施方式。该装置包括中空针筒1,中空针筒1具有近端针筒端盖2。柱塞3可滑动地穿过端盖。柱塞具有内腔4,柔性套管管状元件5穿过内腔4。柔性套管5固定在柱塞3的适当位置。柔性套管的远端尖头具有圆形的无创尖头6。柱塞压缩弹簧7在柱塞3和柔性套管5上提供指向远端的力。斜面针8连接并固定到中空针筒1的远末端,使得针8相对于针筒1不移动,以在操控针筒1的位置时提供对针尖头的位置的直接控制。

[0097] 当组织接口和远端密封件38通过针8的远端尖头打开时,柔性套管5在柱塞压缩弹簧7的力下向远端移动。组织接口和远端密封件38连接到可收缩元件39的远末端。可收缩元件39连接到针筒37的远末端,并且在组织接口和远端密封件38上提供指向远端的力,从而将组织接口和远端密封件38压到组织表面上。柔性套管5的近末端终止于接口如鲁尔配件9,以允许通过柔性套管5递送供施用材料。

[0098] 图5中描绘了插管装置的一种实施方式。该装置被构造为具有中空主体40的中空针筒13,该中空主体40可滑动地驻留在中空针筒内并包含用于待施用材料的储存器41。储存器主体40的远末端连接到柔性套管管状元件5。管状储存器柱塞42可滑动地位于储存器内部,并且连接器,如鲁尔配件9,连接到储存器柱塞的近末端以允许填充储存器。该连接器包括有一个单向阀43,以防止在填充储存器后待施用材料回流。储存器柱塞压缩弹簧44提供力以排出待施用材料。

[0099] 储存器主体40充当空心针筒内的柱塞,用于伸展柔性管状套管5。储存器压缩弹簧44驻留在中空主体40上方。储存器压缩弹簧44提供使柔性套管5伸展的力。

[0100] 斜面针8连接并固定到针筒13的远末端,使得在操控针筒13的位置时,针8不会相对于针筒13移动以提供对针尖头位置的直接控制。柔性套管组件15的远末端被构造在斜面针8的内腔内。当组织接口和远端密封件38通过针的远端尖头8打开时,柔性套管5在储存器压缩弹簧44的力的作用下向远端运动。

[0101] 在一种实施方式中,装置的远端尖头包括可收缩元件。参考图6中描绘的装置和图7中的装置远端尖头的放大细节,远端尖头包括远端段、中央可收缩段和近端段。组织接口和远端密封件38围绕远端管状轴45设置。远端管状轴45的内腔包含内部密封件46,该内部密封件46密封远端管状轴45和斜面针8之间的间隙。中央段包括用作可收缩元件的一个或多个段47。可收缩元件47连接或集成于远端管状轴45和近端管状轴48。近端管状轴48连接到装置的针筒1,针筒1为可收缩元件提供锚固点并防止组织接口和远端密封件38的远端运动。图8示出处于未收缩状态的装置的远端段。组织接口和远端密封件38以及远侧管状轴45设置在可收缩元件47的末端。近侧管状轴48锚定至针筒1。

[0102] 图9示出了处于收缩状态的装置的远端段。将装置推进到组织中的力引起可收缩元件47变形,从而使得远端管状轴45与组织接口和远端密封件38沿针8向针筒1的远末端朝近端滑动。针8的远端尖头已穿透组织接口和远端密封件38。

[0103] 在一些实施方式中,针的远端尖头构造成以与针的长轴成一定角度的方向引导管状元件。参照图10所描绘的针尖头,针49的远端尖头可以弯曲以引导管状元件。参照图11所

描绘的针尖头,针50的远端尖头可以在针的内腔中在针的斜面区域中具有内部偏转元件51。参照图12所描绘的针尖头,针50的远端尖头可以在针的内腔中在针的斜面区域中具有定位的内部偏转元件52。

[0104] 可以将插管装置的所述实施方式组合使用,以将套管插入组织间隙并施用流体、半固体或固体。在一种实施方式中,插管装置的远端部分的构造包括用作针的远末端上的组织接口和远端密封件的远端元件。用于递送材料的套管和储存器可以构造成用于从套管施用流体、半固体、固体或植入物。在一些实施方式中,套管的内腔还可以充当供施用材料的储存器或储存器的一部分。

[0105] 为了在插管装置中使用,可以使用润滑剂或润滑涂层来辅助插管。为了在装置中使用并伸展到眼睛内,涂层应在组织接触时立即提供润滑性。一些润滑剂(例如通常用于血管导管上的聚乙烯吡咯烷酮涂层)需要一到五分钟的湿气接触以提供润滑性,并且不适合与插管装置一起使用。用于套管的合适的润滑剂包括但不限于油、蜡、脂质、脂肪酸、聚合物和聚合物溶剂混合物。聚合物包括但不限于水溶性聚合物(例如聚乙二醇和聚丙二醇)和聚合物润滑剂(例如聚硅氧烷)。聚合物溶剂混合物包括但不限于水溶性聚合物(例如聚环氧乙烷、聚乙二醇和糖胺聚糖)的水性制剂。聚合物溶剂混合物还包括有机硅流体或聚乙二醇的有机溶剂制剂。聚合物溶剂混合物可以与用以提供持久性的高分子量形式的聚合物和用以提供增加的润滑性的低分子量形式的聚合物二者一起配制。润滑剂可以被施加到整个套管或远端部分。润滑剂可以通过喷雾或浸渍套管来施加。润滑剂可以与套管表面不结合,与套管表面共价粘合,或与套管表面不结合而与套管表面共价粘合。合适的共价粘合剂包括与润滑剂偶联的光反应性基团、光引发剂、硅烷、异氰酸酯、多异氰酸酯、和环氧化物。润滑剂还可以通过与用于套管材料的溶剂中的聚合物形式的润滑剂接触而与套管表面机械耦合,以在套管表面上形成相互渗透的聚合物组合物。针内腔的远末端还可以充当润滑剂的小储存器,以在伸展过程中涂覆套管。

[0106] 供施用材料可以是活性剂的流体、半固体或固体组合物,用于递送到脉络膜上腔、睫状体上腔或眼睛的其它间隙(例如玻璃体腔、结膜下腔、眼球筋膜囊下腔(sub-Tenon's space)和视网膜下腔)。活性剂溶解、分散或悬浮在流体或半固体制剂中。可供选择地,活性剂可以被配制成固体组合物。活性剂也可以以颗粒形式分布在组合物中。在一种实施方式中,该组合物包含形成于半固体54中的多个含药物的颗粒53,如图13中示意性地示出。

[0107] 为了在脉络膜上腔或睫状体上腔中递送半固体,将组合物通过套管从眼睛的外表面置于眼睛内,以将材料优先定位在套管的远末端附近的脉络膜上腔或睫状体上腔。在置于脉络膜上腔或睫状体上腔中之后,半固体组合物转变、降解或溶解成单独的含药物的颗粒,这些颗粒可能在该间隙中迁移以使活性剂分布。药物颗粒的半固体质量允许以很小的体积注射大量药物,以防止例如在施用等量的悬浮在流体中的药物时发生的眼内压急剧增加。半固体制剂使有效量的药物能够以5微升至100微升、10微升至50微升或15微升至40微升递送。

[0108] 在一种实施方式中,该组合物包含制成于成形固体55中的多个含药物的颗粒53,如图14和图14A中示意性地示出。包含多个含药物的颗粒53的成形固体55可以呈塞子、管或圆柱体的形状。在一种实施方式中,成形固体是细长体,其直径近似用于将成形固体置于组织间隙中的套管的内径。直径的范围可以为0.60mm(0.02英寸)到0.159mm(0.006英寸)。根

据活性剂的剂量和颗粒中活性剂的含量,成形固体的长度可以为1毫米(0.04英寸)至50毫米(2英寸)或例如1毫米(0.04英寸)至25毫米(1英寸)。成形固体驻留在套管的内腔中,并通过来自装置的液压、气动或机械力而从套管递送。在置于脉络膜上腔或睫状体上腔中之后,成形固体组合物转变、降解或溶解成单独的含活性剂颗粒,含活性剂颗粒可以在间隙中迁移。颗粒的成形固体质量允许以很小的体积注射大量活性剂,以防止例如在施用等量的悬浮在液体中的活性剂时发生的眼内压急剧增加。注射的成形固体的体积可以为0.1微升至10微升或例如0.1微升至5微升。

[0109] 活性剂的颗粒可以是选定的尺寸范围的活性剂晶体的形式。通过将活性剂制成球形颗粒的形式或通过活性剂与聚合物一起配制并由该组合制成微球,可以将活性剂的颗粒制成微球的形式。含有活性剂的微球可以通过任何已知的用于微球制造的手段(例如通过喷雾干燥、乳液或凝聚)来制造。使用无毒的聚合物将活性剂保持在微球内使得能够通过聚合物组成、活性剂含量和微球尺寸来调整活性剂的释放速率。活性剂含量为10wt%至50wt%的微球可以提供适当的释放。使用具有选择的溶解度的聚合物使得水溶性和水不溶性活性剂都能够掺入微球中。合适的聚合物包括但不限于:无毒水溶性聚合物,例如,聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解聚合物,例如,聚羟基丁酸酯、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚己内酯、聚己内酯共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物;以及生物聚合物,例如,明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性的纤维素、右旋糖酐、藻酸盐、几丁质和化学改性的几丁质。

[0110] 特别是对于疏水性活性剂,在实验室测试中,发现平均体积直径为3微米至14微米并且由乳酸与乙醇酸化学计量比(L比G)为75:25和85:15的聚乳酸-乙醇酸共聚物组成的微球提供了12至80周的释放半衰期。微球的小直径允许通过小号的针和套管进行注射,从而以微创施用活性剂。

[0111] 对于尺寸分布相对窄(例如变化系数为10%至25%)的微球,可以通过平均微球尺寸来调节药物释放的速率。微球中聚合物的选择和活性剂的形式(例如晶体或非晶形固体分散体)提供了一般的释放范围,该释放范围可以通过使用微球尺寸选择有效地调整。

[0112] 可供选择地,可以通过研磨较大的活性剂颗粒或通过受控结晶来制备近似球形或其他均匀形状的活性剂颗粒。活性剂颗粒和含活性剂的微球也可以各自用聚合物层来涂覆以形成具有外表面涂层或阻挡涂层的活性剂颗粒。涂层可包含无毒水溶性聚合物,包括但不限于:聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解的聚合物,例如聚羟基丁酸酯、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物、聚己内酯、聚己内酯共聚物和聚己内酯-聚乙二醇共聚物;以及生物材料,例如明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性的纤维素、右旋糖酐、藻酸盐、几丁质、化学改性的几丁质、脂质、脂肪酸和固醇。

[0113] 在一种实施方式中,将多个含活性剂颗粒形成半固体组合物,该半固体组合物在施加注射压力时流动,但是一旦施用至组织中,则在递送位置处形成半固体材料。70mg/ml至200mg/ml范围内的高浓度含活性剂颗粒的半固体形式提供了递送足够量的活性剂以提供持续递送治疗水平的能力。通过使用微球或球形颗粒使注射过程中的聚集最小化,有

助于注射组合物的能力。通过使用赋形剂实现注入具有高颗粒浓度的半固体的能力,该赋形剂使颗粒悬浮在水性制剂中,还提供粘弹性质以促进注射过程中颗粒流动。合适的粘弹性赋形剂包括聚乙二醇、聚环氧乙烷、高分子量聚乙烯吡咯烷酮和生物聚合物,例如透明质酸和硫酸软骨素。在一种实施方式中,将半固体与70mg/ml至200mg/ml微球和包含粘弹性赋形剂和生理缓冲剂的赋形剂混合物一起配制。

[0114] 在一种实施方式中,将多个含活性剂颗粒与赋形剂形成固体或半固体。合适的赋形剂包括但不限于:无毒水溶性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解的聚合物,例如聚羟基丁酸酯、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚己内酯、聚己内酯共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物和聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物;以及生物材料,例如明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性的纤维素、右旋糖酐、藻酸盐、几丁质和化学改性的几丁质。固体或半固体组合物可以与不同赋形剂的混合物一起配制。将含活性剂的颗粒在合适的溶剂或稀释剂中与赋形剂混合,所述溶剂或稀释剂溶解或形成赋形剂的分散液,但不会迅速从颗粒中提取出药物或溶解颗粒。在一种实施方式中,半固体组合物通过溶剂以混合物、分散体或悬浮液形式注射。在一种实施方式中,固体或半固体组合物在模具中成形或挤出,并使其干燥以形成施用所需尺寸的固体。成形固体或半固体组合物施用的理想选择是细长形状,其外径尺寸设置为适合20号或更小(与0.60mm(0.02英寸)或更小的直径对应)的小直径套管或针的内腔。在一种实施方式中,成形固体或半固体组合物的外径尺寸设置为适合25号或更小(与0.26mm(0.01英寸)或更小的直径对应)的套管或针的内腔。在一种实施方式中,成形固体或半固体组合物的外径尺寸设置为适合27号或更小(与0.20mm(0.008英寸)或更小的直径对应)的套管或针的内腔。

[0115] 在一种实施方式中,将半固体组合物干燥,例如通过冻干或风干,在施用前再水化。半固体组合物可以具有有助于复原的赋形剂,例如盐、糖、水溶性聚合物和表面活性剂。对于冻干制剂,使用填充剂如蔗糖、甘露糖醇、甘氨酸、聚维酮或右旋糖酐有助于产生具有大通道或孔的疏松冻干产品,以提高复原速度。在冷冻和冻干之前,可添加用作复原辅助剂以增加冻干组合物的复原速度的赋形剂,例如表面活性剂、盐、糖或海藻糖。在一种实施方式中,半固体组合物包含微球,所述微球包含活性剂、粘弹性聚合物、填充剂和生理缓冲剂,生理缓冲剂被冻干以产生干燥产物从而增强保存期限稳定性。可以在使用前立即用水复原组合物。在一种实施方式中,组合物可以另外包含赋形剂(例如海藻糖)以加速复原。必须仔细平衡组分的组合,以对冻干组合物提供物理稳定性而不产生颗粒聚集、快速再水化、提供复原稳定性而不产生颗粒聚集的物理性质、用于通过小内腔施用的流动性质,同时,还提供了生理学上相容的渗透压以及pH。

[0116] 在一种实施方式中,含活性剂颗粒的尺寸设置为小于套管的内径,以允许颗粒在成形固体或半固体中紧密堆积以增强机械性能。这样的含活性剂颗粒的平均直径将为5微米至100微米(例如10微米(0.0004英寸)至50微米(0.002英寸)),并且可以包括直径促进紧密堆积的混合物。颗粒的平均直径或中值直径可以为5微米(0.0002英寸)至100微米(0.004英寸),例如10微米(0.0004英寸)至50微米(0.002英寸)、10微米(0.0004英寸)至40微米(0.0016英寸)、10微米(0.0004英寸)至30微米(0.0012英寸)或10微米(0.0004英寸)至20微米(0.0008英寸)。

[0117] 期望含活性剂颗粒的分散和迁移以促进颗粒在眼睛中的均匀分布。赋形剂的溶解和所得的含活性剂颗粒的释放可以由组织间隙中的流体吸收而触发,例如由于离子环境、赋形剂的溶解或环境温度。在一种实施方式中,赋形剂包括熔融温度在室温和眼组织间隙的温度之间的脂质或脂肪酸,所述熔融温度大约为37摄氏度(例如,熔融温度为21到37摄氏度、25至37摄氏度、或30至35摄氏度)。可以通过添加亲水性或两亲性试剂来定制单个含活性剂颗粒从固体或半固体组合物释放的速率,所述亲水性或两亲性试剂增加固体或半固体组合物的赋形剂的溶解速率。取决于供施用材料的量和组成,含活性剂颗粒的释放可以持续数小时,数天或数周。例如,可以在1小时、6小时、12小时、1天、3天或1周后释放最大量(或最小量,取决于制剂)为50%的含活性剂颗粒。

[0118] 固体或半固体组合物可以通过组织间隙的离子环境作用以提供溶解,如可以通过离子交联聚合物(例如藻酸钠)提供。固体或半固体组合物可通过温度触发在组织间隙中溶解,例如通过这样的脂质和脂肪酸:熔体转变温度大于室温(约20°C)并且小于或等于在眼组织间隙内的温度(约37摄氏度)。这样的脂质和脂肪酸包括但不限于:癸酸、芥酸、1,2-二神经酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱和1,2-二十五碳酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱及其混合物。

[0119] 由于含活性剂颗粒的尺寸小,活性剂从颗粒中释放可能太快而不能在施用至眼睛后提供持续的活性剂效果。本发明的一个目的是提供具有延长的释放动力学的含活性剂颗粒(即控释制剂)。在一种实施方式中,将活性剂掺入到聚合物基质中,该聚合物基质产生了不良的药物扩散路径,从而与没有聚合物基质的活性剂相比减慢了活性剂的释放。在一种实施方式中,含活性剂颗粒涂覆有阻挡层,例如聚合物或其他化合物。阻挡材料通常具有与活性剂不同的化学性质,因此与没有阻挡涂层的含活性剂颗粒相比,该活性剂不易通过阻挡涂层溶解并且在活性剂释放方面减慢。选择阻挡涂层的一种方法是具有与活性剂不同的分配系数或log P的材料,其中增加的差异增加了对活性剂释放的阻挡。在一种实施方式中,单个活性剂颗粒涂覆有与活性剂相比水溶性增加或log P降低的阻挡涂层,以在每个颗粒上形成阻挡涂层。阻挡材料可以包括但不限于:无毒水溶性聚合物,包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚环氧乙烷;可生物降解的聚合物,例如聚原酸酯-环氧乙烷共聚物、酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物和聚己内酯-聚乙二醇共聚物;以及生物材料,例如明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性的纤维素、右旋糖酐、藻酸盐、几丁质和化学改性的几丁质。在一种实施方式中,单独的活性剂颗粒涂覆有与活性剂相比水溶性降低或log P增加的阻挡涂层,以在每个颗粒上形成阻挡涂层,所述阻挡涂层包括但不限于:可生物降解的聚合物,例如聚羟基丁酸酯、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物、聚己内酯、聚己内酯共聚物和聚己内酯-聚乙二醇共聚物;以及生物材料,例如化学改性的几丁质、脂质、脂肪酸和固醇。活性剂颗粒可以通过任何已知的用于颗粒涂覆的方式涂覆,例如喷雾干燥、静电喷涂或化学沉积。在一种实施方式中,如在图14和图14A示意性示出的,成型固体或半固体材料54包括封装或涂覆有阻挡材料54(例如可溶性聚合物或其他涂层)的多个活性剂颗粒53以改变活性剂的释放特性和/或机械性能。

[0120] 虽然组合物的活性剂主要包含在多个颗粒中,但是也可以将部分活性剂配制在赋

形剂中。赋形剂中的活性剂可以起到防止活性剂在加工或储存过程中从颗粒中提取或扩散的作用。赋形剂中的活性剂还可以起到为活性剂制剂提供快速释放组分的作用,以引发活性剂的治疗效果,同时允许颗粒中的活性剂提供持续递送以维持治疗效果。

[0121] 在一种实施方式中,活性剂组合物包含活性剂和包含可生物降解或可生物蚀解材料的赋形剂。可生物降解或可生物蚀解材料可以由例如(但不限于)如下组成:聚羟基丁酸酯、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚己内酯、聚己内酯共聚物、聚己内酯-聚乙二醇共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、酸封端的聚乳酸-乙醇酸共聚物或聚乳酸-乙醇酸-环氧乙烷共聚物、明胶、胶原、糖胺聚糖、纤维素、化学改性的纤维素、右旋糖酐、藻酸盐、几丁质、化学改性的几丁质、脂质、脂肪酸或固醇。活性剂可以作为非晶形固体分散体分散在可生物降解材料或可生物蚀解材料中。活性剂可以作为多个晶体分散在可生物降解材料或可生物蚀解材料中。活性剂既可作为非晶形固体分散体又可作为晶体分散在可生物降解材料或可生物蚀解材料中。活性剂组合物可以成形为细长固体或半固体,用于施用到眼组织间隙中。在置于组织中之后,活性剂从组合物释放使得活性剂扩散到眼睛的组织中,并且可以通过组织间隙中的流体的流动来辅助。在活性剂为固体非晶形分散体形式的情况下,选择可生物降解材料或可生物蚀解材料以提供期望的活性剂载量和活性剂释放特性。在活性剂为分散晶体的情况下,可以选择活性剂的量、可生物降解材料或可生物溶蚀材料的特性和活性剂的晶型,以提供所需的活性剂载量和释放特性。活性剂晶体也可以涂覆有赋形剂以降低组合物的活性剂释放速率。在通过在水合的组织环境中与水分接触而引发活性剂释放的情况下,将活性剂组合物以干燥的固体组合物或在使用前立即复原的冻干制剂的形式施用。在一种实施方式中,该组合物具有活性剂的延长释放。活性剂从组合物洗脱可具有14至360天、21至270天、30至180天、或60至90天的半衰期。

[0122] 本发明可以将作为活性剂的各种药物递送至眼睛,用于治疗眼部疾病和病症,包括炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼和水肿。有用的药物包括但不限于:类固醇、非类固醇抗炎剂、抗生素、VEGF抑制剂、PDGF抑制剂、抗TNF- $\alpha$ 剂、mTOR抑制剂、前列腺素类似物、细胞疗法、神经保护剂、抗高血压剂、抗组胺剂、氨基固醇和基于核酸的治疗剂。药物可以是可溶性溶液、悬浮液、凝胶、半固体、微球、成形固体或植入物。

[0123] 在一种实施方式中,在制造时间中,在使用前将活性剂预先装在装置中。在一种实施方式中,可以在使用之前或同时激活向套管提供伸展力的力源。在一种实施方式中,激活是通过机构来实现以从装置的外部(例如通过连接到柱塞的可移动近端手柄)对力元件进行预加载,,例如对弹簧进行压缩。在一种实施方式中,在制造过程中对力源进行预加载,并通过止动机构稳定预加载力。按照本发明之前的实施方式那样,在使用之前或在使用的同时释放止动机构,从而在套管接触或穿透眼睛之前在套管上施加伸展力,并且通过将针推进到眼睛中来触发套管伸展。

[0124] 如所指出的,本发明可以将多种药物作为活性剂递送至眼睛,用于治疗各种眼部疾病和病症,包括炎症、癌症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼和水肿。有用的药物包括但不限于:类固醇,例如皮质类固醇,包括地塞米松、氟轻松、氯替泼诺、二氟泼尼酯、氟米龙、泼尼松龙、甲羟松、曲安奈德、倍他米松和利美索龙;非类固醇抗炎剂,例如水杨酸衍生物、吲哚乙酸衍生物、芳基乙酸衍生物、芳基丙酸衍生

物和烯醇酸衍生物,包括溴芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、酮咯酸氨丁三醇和奈帕芬胺;抗生素,包括阿奇霉素、杆菌肽、贝西沙星、环丙沙星、红霉素、加替沙星、庆大霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、磺胺醋酰和妥布霉素;VEGF抑制剂,例如酪氨酸激酶抑制剂、VEGF抗体、VEGF抗体片段、VEGF结合融合蛋白;PDGF抑制剂、PDGF抗体、PDGF抗体片段、PDGF结合融合蛋白;抗TNF- $\alpha$ 剂,例如TNF- $\alpha$ 抗体、TNF- $\alpha$ 抗体片段和TNF结合融合蛋白,包括英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、赛妥珠单抗和戈利木单抗;mTOR抑制剂,例如西罗莫司、西罗莫司类似物、依维莫司、替西罗莫司和mTOR激酶抑制剂;细胞疗法,例如间充质细胞或经转染而产生治疗化合物的细胞;青光眼剂,例如前列腺素类似物、 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\alpha$ 激动剂、碳酸酐酶抑制剂和rho激酶抑制剂;肿瘤剂,例如美法仑、托泊替康、甲氨蝶呤、利妥昔单抗、卡铂和5-FU;神经保护剂,例如抗氧化剂、钙调磷酸酶抑制剂、NOS抑制剂、 $\sigma$ -1调节剂、AMPA拮抗剂、钙通道阻断剂、DNA旋转酶抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、RNA聚合酶抑制剂和组蛋白-脱乙酰酶抑制剂;抗高血压剂,例如前列腺素类似物、 $\beta$ 阻滞剂、 $\alpha$ 激动剂和碳酸酐酶抑制剂;氨基固醇,例如角鲨胺;抗组胺剂,例如H1受体拮抗剂和组胺H2受体拮抗剂;治疗性蛋白质和基于核酸的治疗剂,例如基因载体、基因编辑治疗剂、质粒、治疗性mRNA、向导RNA和siRNA。

[0125] 在本发明的一种实施方式中,提供了用于药物,特别是用于眼科药物的本发明的药物组合物。在本发明的另一种实施方式中,提供了用于治疗眼部疾病或病症的本发明的药物组合物。眼部疾病或病症可以是炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、眼肿瘤或水肿。在一些实施方式中,药物组合物通过经由套管,特别是经由本发明的插管装置放置的套管的递送来施用。

[0126] 在一种实施方式中,提供了一种通过将液体或半固体材料递送到患病区域来治疗疾病或病症的方法,该方法包括:将根据权利要求1至40中任一项所述的插管装置的远末端放置在患病区域的表面上,并将装置的针推进到患病区域内;推进管状元件,同时向管状元件的近末端提供照明以照亮管状元件的远端尖头;将管状元件的远端尖头推进到患病区域内;并将供施用材料递送到间隙。

[0127] 在另一种实施方式中,该疾病或病症是炎症或感染。在另一种实施方式中,炎症选自鼻窦炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、关节炎、鼻炎和术后炎症或其组合组成的组。

[0128] 在另一种实施方式中,疾病或病症是眼部疾病或病症。在另一种实施方式中,眼部疾病或病症可以选自睑缘炎、变应性结膜炎、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼、眼肿瘤、葡萄膜炎或水肿或其组合组成的组。

[0129] 在一种实施方式中,提供了一种治疗治疗眼部疾病或病症的方法,该方法通过使用本发明的插管装置将药物组合物施用至眼睛,例如施用至脉络膜上腔或睫状体上腔中进行。药物组合物可以溶解或转变为多个含药物的颗粒,所述多个含药物的颗粒在施用后从施用部位(例如脉络膜上腔或睫状体上腔)迁移。眼部疾病或病症可以是炎症、感染、黄斑变性、视网膜变性、血管新生、增生性玻璃体视网膜病变、青光眼、眼肿瘤或水肿。

[0130] 在本发明的另一种实施方式中,提供了包括本文所述的插管装置和本发明的药物组合物的组成部分的试剂盒。可以将药物组合物预先装在递送装置中。可供选择地,药物组合物可以作为适合于插入递送装置中的多个离散剂型提供。因此,试剂盒还可以提供连同插管装置的多个离散剂型形式的药物组合物。

[0131] 在其他实施方式中,供施用材料包括类固醇、非类固醇抗炎剂、抗生素、VEGF抑制

剂、抗TNF- $\alpha$ 剂、mTOR抑制剂、细胞疗法、抗高血压剂、抗组胺剂、氨基固醇、神经保护剂或基于核酸的治疗剂。类固醇包括地塞米松、醋酸地塞米松、氟轻松、氯替泼诺、二氟泼尼酯、氟米龙、泼尼松龙、甲羟松、曲安奈德、倍他米松、利美索龙、倍氯米松二丙酸酯、布地奈德、氟替卡松二丙酸酯、糠酸莫米松或环索奈德。非类固醇抗炎剂包括溴芬酸、双氯芬酸、氟比洛芬、酮咯酸氨丁三醇或奈帕芬胺。抗组胺剂包括西替利嗪、氯雷他定、盐酸非索非那定、奥洛他定、阿卡他定、依匹斯汀或酮替芬。抗TNF- $\alpha$ 剂包括英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、赛妥珠单抗或戈利木单抗。mTOR抑制剂包括西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司或mTOR激酶抑制剂。细胞疗法抑制剂包括间充质细胞或经转染而产生治疗化合物的细胞。神经保护剂包括抗氧化剂、钙调磷酸酶抑制剂、NOS抑制剂、 $\sigma$ -1调节剂、AMPA拮抗剂、钙通道阻断剂、DNA旋转酶抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、RNA聚合酶抑制剂和组蛋白-脱乙酰酶抑制剂。基于核酸的治疗剂包括基因载体、基因编辑治疗剂、质粒、向导RNA和siRNA。

[0132] 现在将参考多种实施方式描述本发明,这些实施方式仅用于说明目的,而不应解释为限制本发明的范围。

[0133] 实施例:

[0134] 实施例1. 用于在眼睛的组织间隙中放置照亮的柔性套管的插管装置的制造

[0135] 制造了根据本发明实施实施方式的装置。该装置由具有27号远端针的主体和被设计为可滑动地穿过针伸展的照亮的柔性套管。主体包括壳体和用于使套管半自动地推进的驱动机构。套管连接到注射器以递送流体。套管的照明由532nm绿色激光提供。

[0136] 该套管由肖氏硬度55D的聚氨酯管制成,内径为0.13mm,外径为0.25mm,长度为30mm。将内径为0.25mm,外径为0.28mm,长度为20mm的聚酰亚胺增强管放在聚氨酯管的近末端上,剩下10mm的聚氨酯作为远端柔性套管段。

[0137] 主体壳体由0.5cc胰岛素注射器制成。丢弃注射器柱塞,并从针筒的远末端取下注射器针。针筒的近端内腔进行8-32圈螺纹攻丝以容纳近端止动螺钉。将内径为0.3mm,外径为0.41mm,长度为20mm的27号超薄壁皮下注射针粘合到注射器针筒中。放置针,使2.5mm针从针筒尖头向远端延伸,而14mm针在注射器针筒孔内向近端延伸。在针筒的侧面机械加工了一个“L”形的插槽,以容纳用于流体递送的管元件,并用作套管伸展的触发器。

[0138] 该驱动机构由轴组件和压缩弹簧制成,该压缩弹簧充当使套管伸展的力元件。轴组件由近端管、中央连接器和远端安装子组件组成。近端管由17号薄壁皮下注射管制成,内径为1.19mm,外径为1.45mm,长度为87mm。中央连接器由缩醛聚合物管制成,内径为1.57mm,外径为3.18mm,长度为16mm。在距远末端7.3mm的中央连接器中钻设直径为0.36mm的侧孔。远端安装组件由两段外径为1.58mm的聚醚醚酮(PEEK)管制成。近端段的内径为0.35mm,尺寸设定为可安装套管。远端段的内径为0.65mm,尺寸设定为可安装支撑管。支撑管由23号薄壁皮下注射管制成,内径为0.43mm,外径为0.64mm,长度为16.6mm。粘合到远端段内的支撑管提供了支撑,以防止在伸展过程中套管弯曲。支撑管可滑动地设置在注射器针筒内部的27号针的近末端上,从而将套管的远末端放置在27号针的内腔的近末端内。

[0139] 套管的近末端粘合到安装子组件的近端PEEK段内。适当地粘合有支撑管的远端PEEK段在套管上滑动,并将两个PEEK段粘合在一起。将子组件压入中央连接器的远末端内,直到子组件的近末端恰好位于连接器中侧孔的远端。将近端管插入中央连接器,直到远末端恰好在侧孔的近侧然后适当地粘合。安装组件和近端管之间的间隙允许流体从侧孔流入

中央连接器,然后再流入套管的内腔。将一段塑料光纤(POF)插入近端管内并推进,直到与管的远末端齐平为止。该组件使来自POF的光入射到聚氨酯套管的末端。该POF由直径为0.46mm的聚甲基丙烯酸甲酯芯组成,包覆有氟化聚合物,然后用外径为1mm的聚乙烯包裹。将POF切成700mm长。将POF的近末端插入连接到绿色激光器的机械加工的连接器配件中。激活激光时,光会通过POF传输到套管的近末端。光通过套管传输,同时有足够的光从套管壁射出,以照亮套管的长度,并且有足够的光传导来提供鲜明照亮的远端尖头。

[0140] 压缩弹簧提供了使套管伸展的力元件。该弹簧由直径为0.22mm的不锈钢丝制成,并且具有2.6mm的外径和33mm的长度。将弹簧放置在近端管上,并且远端紧靠中心连接器。近端止动件由16mm长的8-23螺纹尼龙内六角螺钉制成。在螺钉的轴线上钻设直径为1.5mm的孔,以可滑动地安装在近端管上。将螺钉拧入注射器针筒的近末端,为压缩弹簧提供近端止动件。将内径为1.1mm,外径为3.6mm的肖尔50A硬度硅胶O形圈在近端管上靠近止动件处放置。O形环充当降低套管的伸展速度的摩擦元件。

[0141] 通过侧管与套管进行流体连接。侧管由一段27号不锈钢皮下注射管组成,该不锈钢皮下注射管的内径为0.20mm,外径为0.41mm,并且弯曲了90度。管的一端通过注射器针筒中的插槽插入到中央连接器的侧孔中。将一段内径为0.25mm,外径为0.51mm,长度为120mm的聚氨酯管连接到皮下注射管的开口端。将30号钝鲁尔针适配器插入聚氨酯管的近末端,以连接注射器或其他流体递送元件。回缩并旋转具有已连接的套管的驱动机构,以使侧管停驻在“L”形插槽的短支脚中。在这种构造下,装置处于锁定状态,并且套管无法伸展。在使用中,通过将侧管手动推入插槽中作为就绪或激活状态,从而准备好伸展该装置。通过将滑管从插槽中推出,观察到套管通过驱动机构推进并从针尖头伸出。

[0142] 实施例2.用于在脉络膜上腔中放置照亮的柔性套管的插管装置

[0143] 制备根据实施例1的装置。回缩驱动机构,将侧管放在针筒插槽的短支脚中,将装置保持在锁定状态。0.25cc注射器中装有0.1%的荧光素溶液,并在流体连接管的末端连接到鲁尔连接器。打开绿色激光,照亮套管。准备了死猪眼。将该装置的27号针以与眼睛后部成锐角的方式在睫状体平坦部处插入巩膜中,并推进直到斜面基本上位于巩膜内。将侧管横向推入插槽,使装置处于就绪状态。由于远端尖头位于巩膜组织内,套管无法推进。针进一步推进到眼睛中。当针尖头进入脉络膜上腔时,套管在压缩弹簧的作用下自动伸展。可以在巩膜下方以从针进入位置向后延伸的绿线观察到被照亮的套管。

[0144] 通过套管注射0.1cc的荧光素。将套管从眼睛中抽出。在施用部位上切下巩膜,并进入脉络膜上腔,观察到荧光素的冲洗,确认注射剂位于脉络膜上腔。

[0145] 实施例3.用于在玻璃体腔中放置照亮的柔性套管的插管装置

[0146] 如实施例2那样制备根据实施例1的装置。准备死猪眼。将27号针插入与眼睛表面垂直的睫状体平坦部处。如实施例2中那样使套管伸展。没有观察到巩膜下方的照亮的套管,但是通过角膜观察到照亮的套管,表明放置在玻璃体腔内。

[0147] 实施例4.用于在眼睛组织间隙放置套管的具有弯曲柔性套管的插管装置的制造

[0148] 制造了类似于实施例1中所述的装置。套管的远端2mm以大约45度的角度形成。将插管放置在成形线材上并加热至90°C达30秒。将套管并入装置中,并朝向针的斜面弯曲。如实施例2中那样制备该装置和死猪眼。将针以与表面成一定角度的方式插入到眼睛中,并且针的斜面指向眼睛的外部。使设备致动,并且针推进。使套管伸展并在远离针的区域上做巩

膜切口。在脉络膜上腔中观察到套管。

[0149] 实施例5

[0150] 制造了根据本发明的一种实施方式的装置, 以将流体材料注射到眼睛的脉络膜上腔中。管状主轴是由12号薄壁不锈钢皮下注射管制成的, 所述薄壁不锈钢皮下注射管的外径为0.109英寸(2.77mm), 内径为0.091英寸(2.31mm), 长度为5.5英寸(139.7mm), 并且外表面经电抛光。主轴压缩弹簧由直径为0.010英寸(0.25mm)的不锈钢丝制成, 外径为0.155英寸(2.31mm), 自由长度为3.63英寸(92.2mm)。压缩弹簧在2.040英寸(51.82mm)的弹簧高度下的弹簧刚度为每英寸(25.4mm)0.119磅(0.53N), 在1.683英寸(42.75mm)的弹簧高度下的弹簧刚度为0.146磅力(0.65N)。联接器组件由聚碳酸酯制成并具有与触发器提升点和孔相互作用的特征以适合位于中央的光缆、偏移的内部流体管线和管状主轴。

[0151] 用ESKA光纤SH-2001-J制造光缆, 光纤为0.020英寸(0.51mm), 护套外径为0.040英寸(1.02mm), 切成84英寸(213.4cm)长, 并剥去1.5英寸(38.1mm)在远末端的绝缘层。内部流体管线由5.03英寸(127.76mm)长的25号薄壁皮下注射管制成, 并在每端喷砂处理0.25英寸(6.35mm)的长度, 以增加粘合剂粘合力。内部流体管线和光缆的剥皮端都粘接联接器组件上。主轴在光缆近末端和内部流体管线上滑动, 并粘接到联接器组件上。

[0152] 外部流体管线由80A硬度的聚氨酯制成, 内径为0.014英寸(0.36mm), 厚度为0.019英寸(0.48mm), 长度为11.0英寸(279.4mm)。外部流体管线被粘接到内部流体管线的近末端。

[0153] 由内径为0.112英寸(2.84mm)且外径为0.25英寸(6.35mm)的UHMWPE制造近端和远端衬套。主轴压缩弹簧和衬套在光缆、外部流体管路和主轴上滑动, 直至联接器组件。端盖由聚碳酸酯制成, 并在光缆近末端和用于连接到壳体近末端的内部流体管线上滑动。将内部无效体积为5微升的定制母鲁尔配件粘接到外部流体管线的近末端。制造用于连接到外部光源的光连接器, 其内径为0.042英寸(1.07mm), 并粘接在光缆的末端上。

[0154] 柔性套管组件由用于主体的内径为0.005英寸(0.13mm)且外径为0.0098英寸(0.25mm)的55D硬度聚氨酯管和用于柔性套管软尖头的内径为0.005英寸(0.13mm)且外径为0.0098英寸(0.25mm)的80A硬度聚氨酯管制成。将长度为0.070英寸(1.78mm)的软尖头热熔合到主体上, 并对软尖头的远末端进行抛光, 以使软尖头的远末端的边缘变圆。

[0155] 柔性套管近端支撑件由内径为0.0102英寸(0.26mm), 壁厚为0.0005英寸(0.013mm), 长度为0.86英寸(21.84mm)的聚酰亚胺管制成。套管近端支撑件在套管组件上滑动并在适当位置粘合。然后将柔性套管近端支撑件粘接到联接器组件的远末端。

[0156] 速度控制压缩弹簧由直径0.015英寸(0.38mm)的不锈钢弹簧丝制成, 并且自由长度为0.175英寸(4.45mm), 外径为0.106英寸(2.69mm), 弹簧刚度为每英寸(25.4mm)28.75磅(127.9N)。弹簧具有3个活动线圈和2个具有封闭端和接地端的非活动线圈。使用尺寸AS568-004的Buna N四环作为聚合物速度控制轮。使用直径为0.078英寸(1.98mm), 长度为0.187英寸(4.75)的不锈钢销作为速度控制轮轴, 使用直径为0.063英寸(1.60mm), 长度为0.375英寸(9.53mm)的不锈钢销作为枢轴臂轴。

[0157] 枢轴臂由聚碳酸酯机械加工而成。速度控制调节螺钉由304不锈钢制成并具有4-40圈螺纹, 其中一端被机械加工成直径减小至0.072英寸(1.83mm)。速度控制轮轴穿过枢轴臂和速度控制轮, 并通过与速度控制轮内部的摩擦而保持在适当的位置。

[0158] 外壳组件由聚碳酸酯机械加工而成,并且在近末端有用于速度控制调节螺钉的4-40圈螺纹孔并且在枢轴臂轴销上钻有孔。将枢轴臂轴销压入配合到壳体的一侧中。将速度控制调节螺钉拧入壳体的孔中。将带有速度控制轮的枢轴臂安装在压入配合枢轴臂轴上,并将速度控制压缩弹簧置于枢轴臂和速度控制调节螺钉之间。

[0159] 触发器是由聚碳酸酯机械加工而成,触发器的柔性部分的厚度为0.028英寸(0.71mm)。将触发器放置在壳体两半之间,将组装好的主轴放置在速度控制聚合物轮下方,并将衬套放置在壳体两半的空腔中,并将壳体组件的两半粘接在一起。

[0160] 斜面针由27号304不锈钢超薄壁皮下注射管制成。管的内径为0.0115英寸(0.292mm),外径为0.0165英寸(0.42mm),且长度为0.80英寸(20.32mm)。远端尖头打磨成刺血针式斜面,一级斜面角度为15度。鼻锥由聚碳酸酯制成,斜面针粘接到鼻锥,3mm的针从鼻锥的远端表面延伸,并且斜面针与壳体的中心线相比水平地定向。将鼻锥粘接到壳体组件的远末端,套管的远末端置于针的近末端,使得套管的远端尖头在针斜面的近末端附近大约0.5到1mm处。

[0161] 实施例6.用于在脉络膜上腔中放置柔性套管的具有远端元件和偏转针的插管装置

[0162] 制造根据本发明的实施例的装置,用于将柔性套管伸展到眼睛的脉络膜上腔或睫状体上腔中。通过切去0.5ml胰岛素注射器的近末端得到30mm长的针筒,来制得针筒元件。将一体针从针筒上移除,以便连接标准的鲁尔毂针。切去针筒的远端尖头,留下鲁尔锥头中能够牢固地保持鲁尔毂针的剩余部分。针筒端盖由螺纹长度为4.5mm的尼龙10-32内六角螺钉制成。钻设贯穿端盖的直径为1.86mm的通孔,以允许柱塞自由地滑动通过端盖。柱塞轴由外径为1.8mm、内径为0.8mm、长度为43mm的特氟龙涂覆的管状不锈钢杆制成。将轴的远末端末端下调至直径为1.74mm,并将外径为4.1mm、内径为1.70mm、厚度为0.5mm的不锈钢垫圈压入配合到杆上,以便为柱塞弹簧提供远端止动件。将杆的近末端钻出至直径为1.55mm。将外径为3.1mm、线径为0.18mm、长度为31.8mm的压缩弹簧置于柱塞的轴上,然后使针筒端盖在弹簧近端处的柱塞轴上滑动。将柱塞组件置于针筒壳体中,并将端盖压入配合到针筒近末端中,将柱塞组件固定在针筒内。

[0163] 偏转针由27号x 13mm的薄壁皮下注射针制成。针的远端尖头朝向斜面弯曲以形成斜坡状的内表面。以类似于具有一级和二级斜面的标准刺血针尖头的方式对与原始斜面相对的针的后侧进行碾压,以产生用于组织穿透的尖锐尖头。将24号3cm长的薄壁管压入配合到抵靠着27号针的近末端的针毂中。24号管充当支撑管,以防止柔性套管在伸展过程中扭结。将针组件安装在针筒组件上。

[0164] 制造柔性套管。套管轴由肖氏硬度72D、长度为50mm、内径为0.30mm、外径为0.38mm的PEBAX聚合物管的近端段组成。近端段的近末端连接到30号钝鲁尔管适配器上。将长度为75mm、内径为0.12mm、外径为0.20mm的聚烯烃聚合物管的远端段粘接到所述近端段的远末端。将直径0.75mm的镍-钛(镍钛诺)加强金属丝插入柔性套管中,以便为薄壁远端套管提供可推动性。使用氰基丙烯酸粘合剂将套管的远末端形成为圆形的无创尖头。将柔性套管经由柱塞和针组件插入,然后固定在柱塞轴的近末端处的适当位置。完全伸展之后,柔性套管延伸超过针尖头15mm。

[0165] 在该装置中包含有安全机构以防止柱塞弹簧力使柱塞过早致动。在柱塞中距离远

端尖头19mm处,制造两个相隔180度并且与柱塞的轴线垂直的浅槽。槽面之间的距离为1.5mm。固定夹由宽度为6.3mm、长度为18mm的黄铜片制成。在固定夹内机械加工出宽度为1.6mm、长度为8.8mm的插槽。该插槽在固定夹的短边的中心处切割,并横跨长轴方向。

[0166] 用70肖氏A硬度硅橡胶制成模制圆柱形组织接口和远端密封元件。该远端元件的长度为3.7mm,直径为1.75mm。远端元件具有长度为2.7mm、直径为0.38mm的内腔。远端元件的内腔的远末端构造为具有与针的远末端相符的斜面形状。该远端密封元件连接到针的远端尖头,使得针斜面与内腔斜面接触,从而密封所述针的远端尖头。所述内腔的非斜面部分充当针的轴上的可滑动密封件,且对针轴提供了足够的摩擦力,以在推进针穿过1mm厚度的远端密封件的过程中保持远端尖头抵靠眼睛表面。

[0167] 使用时,使柱塞回缩以压缩柱塞弹簧并抽出柔性套管,直到柱塞槽向近端暴露于端盖。将固定夹置于柱塞上,使得固定夹上的插槽与柱塞轴上的槽相接合。然后通过弹簧力将固定夹保持抵靠在端盖的近末端表面上,防止柱塞移动。

[0168] 在1cc注射器中填充0.5ml 0.01%荧光素溶液。将注射器连接到套管的近末端上的母鲁尔配件上。通过将后房充气至约20mmHg的压力来准备死猪眼。选择眼睛角膜缘后4mm的目标穿透位置用于插入装置针以使柔性套管伸展。将固定夹从柱塞轴上取下。将组织接口和远端密封件抵住巩膜表面放置,然后推进针尖头穿过远端密封件并进入组织,使针斜面朝向眼后部。一旦针内腔到达脉络膜上腔,套管便自由离开针,并且在柱塞弹簧力下通过推杆伸展。一旦看到柱塞已被激活,就通过柔性套管注射0.05ml荧光素并进入脉络膜上腔。在柔性套管的位置上形成穿过巩膜的放射状切口以暴露脉络膜上腔。一旦进入脉络膜上腔,就可以看到荧光素溶液从脉络膜上腔中溢出,且为了直接观察脉络膜上腔中的柔性套管轴,允许进行进一步切割。

[0169] 实施例7.用于在脉络膜上腔中放置柔性套管的具有远端密封件的插管装置

[0170] 制造根据本发明的实施方式的装置。该装置包括套管元件、具有远端密封件的针、套管支撑元件、力元件和壳体。

[0171] 将套管元件制成由远端柔性管状段、连接管和近端鲁尔适配器组成,以完成待施用材料的流动路径。远端柔性管状元件由长度为75mm、内径为0.12mm、外径为0.18mm的硬度72D的PEBAX管制成。拉动柔性套管的近末端通过长度为25mm、内径为0.18mm、外径为1.59mm的聚酰亚胺支撑管,使得20mm的柔性套管从支撑管向近端延伸。支撑弹簧由直径0.1mm的镍钛合金(镍钛诺)丝制成。支撑弹簧长度为25mm、内径为0.2mm。弹簧以0.48mm的螺距缠绕并具有闭合端。通过施加480°C热空气使镍钛诺弹簧定形。将支撑弹簧置于聚酰亚胺支撑管上。支撑管和弹簧防止柔性套管在套管支撑元件内收缩或扭结。将柔性套管的近末端粘合在长度为10mm、内径为0.17mm、外径为1.59mm的聚醚醚酮(PEEK)管内侧,10mm的柔性管从PEEK管向近端延伸。将由长度为250mm、内径为0.28mm、外径为0.61mm的、聚乙烯组成的连接管置于柔性套管的暴露的远末端上并粘合到PEEK管上。

[0172] 该针由长32mm的27号薄壁针制成。将针粘接到聚乙烯鲁尔毂中,使针的斜面尖头从毂的远末端延伸3mm。远端密封件由长度为3mm、外径为0.75mm的模制的硬度50A的硅弹性体制成。所述近末端构造为具有长度为2.1mm、直径为0.3mm的盲孔,并具有平坦的远末端。在装置组装的最后步骤将远端密封件置于针上。

[0173] 套管支撑元件由远端管、连接管和近端管制成。远端管由长度为30mm、内径为

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

[0174] 力元件由弹簧支撑管、压缩弹簧和近端可调节止动件制成。力元件弹簧支撑管由长度为140mm、内径为1.6mm、外径为2mm的不锈钢管制成。压缩弹簧由直径为0.26mm的不锈钢弹簧回火丝制成。压缩弹簧长度为100mm、内径为2.6mm、螺距为1.4mm,并具有闭合端。可调节止动件由38mm长的10-32尼龙内六角螺钉38制成,在轴上钻有直径为2.2mm的通孔。将弹簧支撑管置于聚乙烯套管连接管上并压入配合到Delrin套管支撑元件连接管的近末端,从而完成由套管元件、套管支撑元件和弹簧支撑管组成的子组件。

[0175] 壳体由远端主体和近端主体构成,远端主体和近端主体由改性聚碳酸酯1mm注射器主体制成。通过切去指状凸缘来改变远端主体,然后用5/16-18螺纹对近末端进行钻孔和攻丝(8mm深)。保留注射器远端鲁尔锁连接器。通过切去指状凸缘来改变近端主体,然后用10-32圈螺纹对近端主体进行钻孔和攻丝(19mm深)。对近端主体的远末端进行机械加工并拧到长度为7.6mm的5/16-18螺纹上。通过这种方式,通过5/16-18螺纹部分连接远端主体和近端主体,用于组装所述装置。

[0176] 通过将套管元件、套管支撑元件和力元件弹簧支撑管子组件置于远端壳体中来组装该装置。将压缩弹簧置于弹簧支撑管上,并将近端壳体连接到远端壳体上。将柔性套管的远末端插入针的内腔中,并将针和针鲁尔毂连接到远端壳体鲁尔连接器上。针的近末端可滑动地设置在套管支撑元件的远端PEEK管内。针的近末端紧靠套管支撑弹簧。将力元件可调节止动件置于套管连接管上方并拧入近端壳体的近末端。将30号鲁尔针适配器插入套管连接管的近端,从而能够连接注射器以递送待施用材料。

[0177] 借助处于伸展构造中的机构,将柔性套管构造成从针的远端尖头延伸12mm。将可调节止动件拧入组件中,使得力元件压缩弹簧具有刚好足够的力来克服套管支撑弹簧的压缩,允许在装置被激活时伸展套管。力元件支撑杆的近端从可调节止动件的近端突出。将紧密配合在力元件支撑杆上的硅胶O形圈暂时置于支撑杆上方。使用O形圈将机构保持在回缩构造中,而将远端密封件放置在针尖头上方。移除O形圈,使装置处于准备伸展的状态。

[0178] 用100微升0.1%荧光素溶液填充0.25ml注射器,并将其连接到装置的近端鲁尔配件上。通过充气至17mmHg的压力来准备死猪眼。将该装置的远端密封件抵住睫状体平坦部处的巩膜放置,在角膜缘后约6mm处。该装置与眼球表面成约30度的角度,针斜面开口朝后方。将装置推进,使针尖头能够穿透远端密封件并进入巩膜组织。当针尖头到达脉络膜上腔时,柔性套管在力元件压缩弹簧的力下推进。伸展后,通过该装置注射荧光素溶液。收回装置并搁置。从针穿透区域进行巩膜下切,向后朝向已伸展的套管的远末端的目标区域延伸。剖割显示了脉络膜上腔中的荧光素溶液。

[0179] 实施例8.低密封力组织接口

[0180] 通过类似于实施例5中所述的方式制造组织接口。制造了两种不同外径的组织接口:1.75mm直径和2.50mm直径。使用四种不同硬度(肖氏10A、30A、50A和70A)的液态硅胶弹

性体来制造每个直径的组织接口样品。

[0181] 准备实验布置以确定组织接口的各种样品的密封力。将一段8.3mm长的PEEK管置于27号×13mm的薄壁皮下注射针上方作为止动件,以便不允许组织密封件在测试过程中向近端行进。然后将被测组织密封件放在针尖头上方。将PEEK管的长度尺寸设计为允许大约一半的针斜面部分经由组织接口远端表面伸出。使用由硬度为肖氏50A和厚为3.2mm的硅胶弹性体垫组成的测试表面。针安装至三通接头,三通接头又安装在250N承载力的数字测力计的轴上,而该数字测力计安装在电动测试台上。三通接头的侧腿先连接至一定长度的管,然后连接到鲁尔配件和三向阀上。填充有水的10cc注射器连接到该阀。使用环形支架垂直保持注射器。使用两种不同的恒定压力进行测试,所述恒定压力通过分别向注射器柱塞的指状凸缘施加1030克和1656克的固定重量来产生。注射器内部的横截面积为 $1.64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ ,分别与 $6.18 \times 10^4 \text{ Pa}$ 和 $9.93 \times 10^4 \text{ Pa}$ 的流体压力对应。

[0182] 将针尖头向下横穿直到组织接口接近接触硅胶测试垫以进行测试。将测试台电机向下轻推,直到向组织接口施加约30克力的压力。打开三向阀,观察组织接口的周边是否漏水。关闭阀,然后向下移动针,直到施加大约35克力的压力。打开阀,观察组织接口是否有泄漏。按这种方式以5克力的增量增加测试垫上的组织接口压力,直到没有观察到泄漏(例如实现了密封)并将力记录下来。用第二注射器压力重量重复该测试。该测试是在两种不同的组织接口直径和四种不同的硬度上进行的(表1和图15)。每个组织接口的两个样品分别测试三次,每个测试条件总共六个数据点。在每次测试后移动硅胶测试垫,使得每次针都在新的部位穿透。

[0183] 表1.组织接口测试样品的最小密封力(克力)(平均值和标准偏差)。按组织接口直径和流体压力分组,作为随硬度而变化。

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

[0184] 实施例9.半固体药物组合物

[0186] 制备半固体药物组合物。将平均分子量为700万道尔顿的1.5wt%聚环氧乙烷(PolyOxWSR-303)分散在去离子水中。将平均直径约2微米的地塞米松晶体以8wt%的浓度混入聚环氧乙烷分散体中。由于分散的地塞米松晶体,半固体组合物是不透明的。

[0187] 制造根据实施例7的插管装置以将半固体组合物注射到眼睛的脉络膜上腔中。套管构造为10mm的伸展长度。在使用之前,在套管的远端3至5mm上涂覆有润滑性聚合物组合物,该组合物包含50重量%的MW为100,000道尔顿的聚乙二醇和50重量%的MW为20,000道尔顿的聚乙二醇。

[0188] 通过输注至17mm Hg来制备剃出的猪眼。将插管装置的远端尖头置于眼睛的睫状体平坦区域上并将其推入眼睛中,将斜面向后方引导。一旦针尖头到达合适的深度以进入脉络膜上腔,就会观察到套管的自致动伸展。通过母鲁尔锁连接器将约100微升半固体药物

组合物施用到套管的近端。施用后,从针穿透部位到沿套管后方距针穿透部位10mm的区域进行巩膜剖割。对脉络膜上腔的剖割显示了脉络膜上腔的后部区域中的半固体组合物。没有观察到玻璃体腔穿孔。

[0189] 实施例10.用于皮质类固醇的受控释放的微球

[0190] 制备含有活性剂的微球以在施用后提供该药剂的受控释放。使用可生物降解的聚合物来制造微球并封装活性剂。所述聚合物包括乳酸与乙醇酸(L与G)的化学计量比不同的具有酯端基的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA),以固有粘度表示的不同分子量。表2列出了用于微球制造的聚合物。

[0191] 表2.微球可生物降解的聚合物

聚合物	L与G的化学计量比	固有粘度 [dL/g]
[0192] PLGA	50:50	0.86
PLGA	65:35	0.92
PLGA	75:25	0.75
PLGA	85:15	0.78

[0193] 将聚合物分散到有机溶剂混合物中,该混合物包含用于聚合物的溶剂(例如二氯甲烷(DCM)、氯仿、乙酸乙酯、乙酸异丙酯),与辅助活性剂增溶的溶剂(例如四氢呋喃(THF)或甲醇(MeOH))混合。在某些制造中,使用了多于一种的溶剂来辅助活性剂增溶。通过将聚合物在溶剂体系中混合约4至24小时直至充分分散,以约3.2wt%至4.3wt%的固体浓度分散聚合物。还以占总固体(聚合物加药物)约20wt%至50wt%的浓度将醋酸地塞米松作为活性剂添加到分散体中。

[0194] 将聚合物和药物分散体在聚乙烯醇的水分散体中以大约2.5wt%至6wt%的浓度乳化,其中分散体形成乳液的不连续相。在25摄氏度下进行乳化。回火约8至30小时使微球形成并硬化后,通过过滤收集所得的微球悬浮液。将微球悬浮在含有0.01wt%至0.05wt%聚山梨酯20表面活性剂的水中,以漂洗并防止聚集。将该悬浮液以2,500rpm离心并收集微球。重复冲洗以除去残留的聚乙烯醇。将收集的微球悬浮在水中,冷冻并冻干以产生干燥的自由流动的粉末。

[0195] 微球粉末样品的显微镜检查显示了球形微球的收集。将微球样品悬浮在0.1wt%聚山梨酯20表面活性剂的水溶液中,并用Coulter LS200激光衍射粒径分析仪进行分析。所得的粒径分布显示出体积平均粒径范围约为3.9至14.3微米,变异系数约为10.4%至19.2%。重复的微球制造证明了,通过改变聚合物、聚合物固体浓度、溶剂条件和乳化条件,将平均粒径控制在约3微米至14微米的能力。

[0196] 将含有醋酸地塞米松的微球样品溶解在乙腈中,以从微球中提取活性剂。乙腈提取物通过0.2微米过滤器过滤,并通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)进行分析。基于醋酸地塞米松标准溶液的分析所获得的响应因子,将醋酸地塞米松的所得峰用于计算提取物的活性剂浓度。由活性剂相对于提取的微球量的浓度,确定微球中的活性剂含量。通过调节活性剂在聚合物分散体中的浓度,发现微球的活性剂含量被控制。微球能够以16.1wt%至42wt%的活性剂含量生产。使用所得的具有不同平均粒径和活性剂含量的微球提供一系列微球制剂。表3列出了含活性剂的微球的制造条件以及所得的体积平均粒径和活性剂含量。

[0197] 表3.含药物的微球制造

聚合物	分散溶剂	聚合物浓 缩 [wt%]	药物浓 缩 [wt%]	平均球体尺寸 [微米]	药剂含 量 [wt%]
PLGA 50:50	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	3.9 (10.8%)	40.4%
PLGA 65:35	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.2%	4.0 (12.1%)	39.3%
PLGA 75:25	DCM:THF (68:32)	4.2%	47.0%	4.1 (12.1%)	36.8%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	3.6 (11.9%)	34.2%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	5.2 (16.8%)	32.3%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	6.9 (16%)	32.9%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	10.6 (11.8%)	35.0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	3.9 (17.5%)	37.3%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	14.3 (11.6%)	41.9%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	7.9 (10.4%)	42.0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	6.1 (18.2%)	40.7%
PLGA 85:15	DCM:THF (90:10)	4.0%	20.0%	6.9 (18.8%)	16.1%
PLGA 85:15	DCM:THF (84:16)	3.5%	30.0%	6.8 (19.2%)	26.7%

[0198] 干燥的微球粉末的极化显微镜检查显示并无大量的游离活性剂晶体。对干燥的微球粉末样品进行差示扫描量热法。以每分钟10至15度的速率进行热谱化以表征微球。在50°C至60°C的范围内,观察到由于聚合物而引起的热转变。在143°C至163°C的范围内,观察到由于活性剂再结晶而引起的放热峰。在203°C到221°C的范围内,观察到由于活性剂熔融而引起的吸热峰。计算活性剂重结晶焓,约为活性剂熔融焓的88.5%至94.0%,这表明活性剂主要为在聚合物中的非晶形固体分散体的形式。

[0200] 将来自制造物的称量的微球样品置于含生理缓冲液的小瓶中,其中活性剂浓度为每毫升0.1微克。将小瓶在37°C的培养箱中放置在200rpm的旋转平台上,以促进混合。定期取出缓冲液样品,并通过RP-HPLC测量活性剂浓度。使用所得数据来确定微球的活性剂(药物)洗脱谱,从而确定每种微球制剂的释放速率。洗脱数据符合药物释放的Korsmeyer-Peppas模型方程式。对具有不同平均粒径、活性剂载量和聚合物的各种微球制剂进行了洗脱测试。图16描绘了来自建模数据的具有不同L与G化学计量比的PLGA微球的洗脱谱。随着微球制剂中聚合物的L与G化学计量比的降低,微球表现出更快的释放。图17描绘了来自数据的L与G化学计量比为75:25和不同平均直径的PLGA微球的洗脱谱。随着微球平均直径的减小,微球表现出更快的释放。图18描绘了来自数据的L与G化学计量比为85:15和不同平均直径的PLGA微球的洗脱谱。随着微球平均直径的减小,微球表现出更快的释放。尽管实际体内释放可能与实验室中药物洗脱的表征有所不同,但建模数据显示药物半衰期范围为5周至80周,证明了微球可以设计有多种释放谱。

[0201] 实施例11.具有包含活性剂的微球的半固体药物组合物

[0202] 制备了包含实施例10的微球的各种用于注射用材料的半固体制剂。该制剂被设计为允许冻干以促进稳定性和用无菌水快速复原以用于施用。将浓度为1wt%至10wt%的甘露醇、浓度为1wt%至3wt%的海藻糖和浓度为0.3wt%至1.0wt%的透明质酸钠溶解在10毫摩尔至25毫摩尔的磷酸钠缓冲液中,作为微球的赋形剂混合物。在一种制剂中,甘露醇浓度为4wt%、海藻糖浓度为1wt%、透明质酸钠浓度为0.75wt%,使用两种不同分子量的透明质酸钠。使用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠以使最终pH为7.4的比例在去离子水中制备磷酸钠。赋形剂混合物经由0.2微米无菌过滤器穿过来进行过滤灭菌。还在Brookfield粘度计上对赋

形剂制剂的粘度进行了表征,证明,对于具有700K MW透明质酸的制剂,赋形剂制剂的零剪切粘度为726mPas,对于具有1.5M MW透明质酸的制剂,赋形剂制剂的零剪切粘度为1,585mPas。

[0203] 将醋酸地塞米松PLGA包裹的微球通过电离辐射灭菌,然后与赋形剂混合物以50mg/ml至150mg/ml混合。制备具有良好悬浮稳定性的制剂,其中微球的浓度为62mg/mL至125mg/ml。

[0204] 使用“尖头到尖头”注射器混合技术来混合并在赋形剂混合物中形成微球的悬浮液。将最终的混合制剂填充到小瓶中,并在-70°C冷冻至少30分钟。将冷冻的小瓶放入冻干机中并冻干至干燥。

[0205] 通过添加无菌注射用水将冻干的制剂复原为125mg/ml的微球浓度以进行施用。复原的制剂在冰点渗透压计上进行测试,并显示出摩尔渗透压浓度在300mOsm至850mOsm的范围内。表4列出了制备和表征的制剂。所有制剂在冻干前表现出合适的悬浮液稳定性,以允许冷冻和冻干。所有制剂均显示复原为均匀的半固体以进行施用。

[0206] 表4. 半固体微球制剂

	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	甘露糖醇 [wt%]	海藻糖 [wt%]	HA [wt%]	HA-MW [道尔顿]	冻干前 [mg/g]	冻干后 [mg/g]	比例	液体张力 [mOsm]
	5	1	1	0.75	0.7M	50	125	2.5	450
	5	1.2	1.2	0.3	1.0M	50	125	2.5	524
	5	1.5	1.5	0.375	1.0M	50	125	2.5	500
	5	1	1	0.375	1.0M	50	125	2.5	500
[0207]	10	3	3	0.75	1.5M	50	125	2.5	524
	10	3	3	0.75	1.5M	50	125	2.5	635
	25	10	2	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	721
	25	10	2	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	721
	10	2	1	1	1.5M	40	125	3.1	250
	10	3	3	0.75	1.5M	62	125	2.0	650
	25	4	1	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	354

[0208] 使用实施例1的装置注射复原的制剂,显示出注射的材料的良好注射性和视觉均匀性。注射制剂还能够使用1ml注射器通过0.5英寸长的31号针来注射。表4中的所有注射材料制剂均表现出良好的悬浮液稳定性,具有在复原后至少30分钟在无额外混合的情况下注射的能力。

[0209] 实施例12. 用于小组织间隙插管的软尖头套管

[0210] 为了比较各种软远端尖头长度的偏转和穿透特性,进行实验,其中将实施例5的套管上不同长度的软尖头以各种角度向组织模型(7wt%的高膨胀(hi-bloom)明胶)推进。在硬度55D的聚氨酯套管的远端上测试由硬度80A的聚氨酯管制成的长度为0.85mm、1.5mm、2.0mm、2.5mm和3mm的软远端尖头。对软尖头的远端进行了抛光,以最大程度地减少尖锐的前缘。将套管以270mm/min的速度朝凝胶表面推进。导管穿过27号超薄壁针推进,针斜面的远端边缘定位成接触明胶表面或以不同程度埋入明胶内。针的斜面开口被模拟巩膜的50肖氏A硅酮弹性体片材覆盖。将导管推进4.5mm,并从视觉上观察相对于明胶表面的偏转或对凝胶的穿透。用针斜面相对于凝胶表面成90度(垂直)、相对于表面成45度角和成60度角进行测试。测试结果表明,在针接触明胶表面且成45度角的最不严格条件下,0.85mm长的软尖头偏转不足且穿透明胶。带有1.5mm长的软尖头的套管相对于表面偏转,针接触明胶并成45

度角。带有2.0mm长的软尖头的套管相对于表面偏转,针接触明胶并成90度角,并且针以45度角埋入或深埋。带有2.5mm软尖头的套管以所有角度发生偏斜,针接触明胶表面,并且针以45度埋入或深埋在明胶中。在所有条件和角度下,带有3.0mm软尖头的套管都会相对于明胶偏转。测试结果显示了软尖头长度大于0.85mm的软尖头套管的偏转特性并且软尖头长度至少为1.5mm有非常好的偏转特性。

[0211] 实施例13.用插管装置对活猪眼插管

[0212] 在猪动物模型中测试了实施例5中制造的装置。在使用之前,在套管的远端尖头涂上硅油润滑剂,使远端3至5毫米起润滑作用。将动物麻醉并侧卧放置。将无菌的盖布放在眼睛上并打开眼睑。放置窥器以保持眼睑打开。将5-0Vicryl缝线放置在所选钟点注射部位的角膜缘以提供牵引力。该过程在无显微镜直接观察下,由观察者使用手术放大镜进行。用于测试的装置连接到外部光源(iLumen光纤照明器,Ellex iScience)。使用Thorlabs光功率计(带有S140C/S120-FC传感器的PM100D)测量装置的套管的光输出,表明光输出范围为165mW至700mW。

[0213] 当与眼表面接近成45度角时,将针尖头在睫状体平坦部区域处插入眼睛中。照亮的套管通过针提供“头灯”并直接照亮针之前的组织表面,使针在组织中推进,直到头灯消失,从而以可视方式表明针斜面位于巩膜组织中。装置上的触发按钮被激活,然后装置缓慢稳定地推进,直到套管自动伸展。观察来自套管轴和尖头的跨巩膜照明,确定套管的位置和套管的原位构造。

[0214] 在眼睛的28个部位对装置进行了测试,结果,观察到27例套管通过重叠的巩膜和结膜位于脉络膜上腔,其作为照亮的线,靠近睫状体上腔的针插入部位或脉络膜上腔的前部开始,并向后延伸至脉络膜上腔的明亮远端尖头。来自套管轴的照明清楚地表明,套管从针的插入部位向后指向。进行测试,将套管刻意放入玻璃体腔,结果通过巩膜无可见的照明,但是通过瞳孔可见有光,表明该装置不是位于脉络膜上腔或睫状体上腔,而是位于眼内空间。

[0215] 用0.25ml注射器制备装置,该注射器填充有实施例10的半固体微球制剂(25mM磷酸钠、4wt%甘露醇、1wt%海藻糖、0.75wt%高分子量透明质酸钠)。在将装置的针插入巩膜中并且通过经巩膜照明观察到套管伸展到脉络膜上腔内之后,将100微升制剂注射到脉络膜上腔中。由于向眼睛的大量注射,在拔出套管的过程中,在针注射部位观察到少量注射材料。进行间接眼底镜检查时未在玻璃体内观察到注射材料,表明注射材料的脉络膜上腔成功施用。

[0216] 实施例14.含有受控药物释放微球的半固体药物组合物的药代动力学

[0217] 由L与G化学计量比为75:25且固有粘度为0.75dL/g的如实施例10所述的PLGA聚合物制备平均直径为9.7微米且醋酸地塞米松药物载量为35wt%的微球制剂。微球在实施例11的注射材料制剂中被制备成浓度为70mg/ml。由L与G化学计量比为85:15且固有粘度为0.78dL/g的如实施例10所述的PLGA聚合物制备平均直径为9.7微米且醋酸地塞米松药物载量为35wt%的第二微球制剂。微球在实施例11的注射材料制剂中被制备成浓度为70mg/ml。

[0218] 两种注射材料制剂作为测试品,施用于新西兰白兔脉络膜上腔,以确定它们的眼药代动力学特征。将动物麻醉,侧卧放置,覆盖头部露出眼睛。将眼睑窥器置于眼睛中。将测试品涡旋并抽入微升级校准注射器中。直肌之间的眼睛上的部位用于引入实施例12的套管

的套管部分,该套管部分连接到母鲁尔配件上。将5-0Vicryl缝线放置在该部位附近,以防止眼睛过度运动。将光纤制造在公鲁尔配件上,以装配在母鲁尔连接器内。当鲁尔配件连接在一起时,光纤的远末端邻接套管的近末端,提供从光源到套管的光路。光纤的近末端终止于光学连接器中,该光学连接器连接到实施例12的光源。通过2mm至3mm的径向切口在睫状体平坦部处剖割结膜和下覆的巩膜以暴露脉络膜上腔和下覆的脉络膜。将照亮的套管放置在切口中,将套管在后方4mm至5mm定向。通过穿过巩膜照明的位置证实了套管在脉络膜上腔中的位置。将光纤与套管断开,将包含注射材料的注射器连接到套管母鲁尔连接器。使用水平褥式缝合在套管周围缝合切口,以稳定该部位。压下注射器柱塞通过套管施用注射材料,以将40微升注射材料递送到脉络膜上腔。移除套管,将结膜重新定位。对眼睛进行眼底镜检查以确认没有将药物测试品注射到玻璃体内。按照护理指南,去除系带缝线(bridle suture)和窥器,冲洗眼睛并涂抹抗生素软膏。对六只眼施用各测试品。

[0219] 施用各测试品后第7、14、30、60、90和120天收集眼睛。剖割眼睛以分离脉络膜、视网膜和玻璃体组织。通过LC-MS测定组织的药物浓度。测定结果显示醋酸地塞米松的浓度和体内醋酸地塞米松水解形成的地塞米松的浓度。图19、图20和图21中的药代动力学谱图描绘了在测试时间段内的两种形式的总地塞米松。图19描绘了由施用两种测试品得到的玻璃体组织药物浓度。两种测试品均显示出玻璃体内总药物浓度低,这是由于测试品制剂在脉络膜上的施用和测缓慢持续释放特性所致。图20描绘了由施用两种测试品所导致的脉络膜组织药物浓度。图21描绘了由施用两种测试品引起的视网膜组织药物浓度。85:15的PLGA微球制剂显示出,在120天内,视网膜和脉络膜中总地塞米松水平持续较高。75:25的PLGA微球制剂显示出,在60天内,视网膜和脉络膜中的总地塞米松水平较高,在90天和120天时组织药物浓度明显下降。

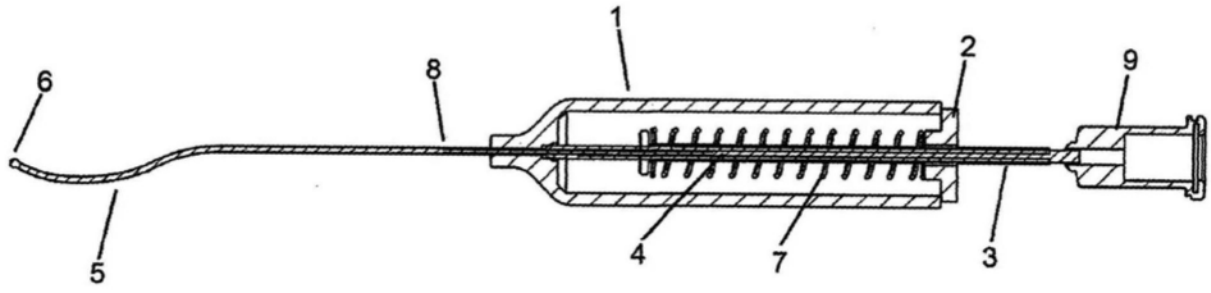


图1

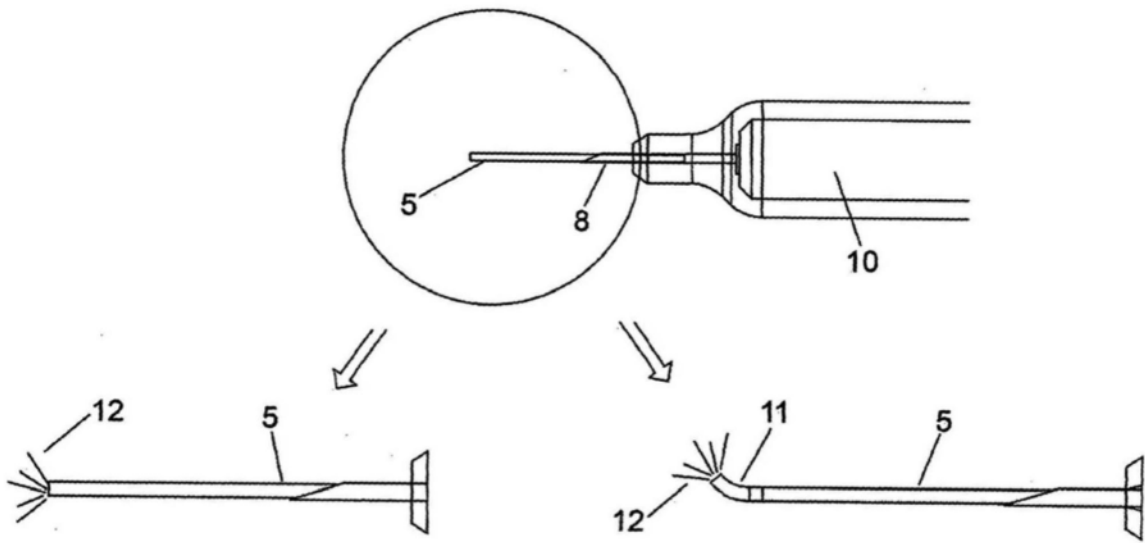


图2

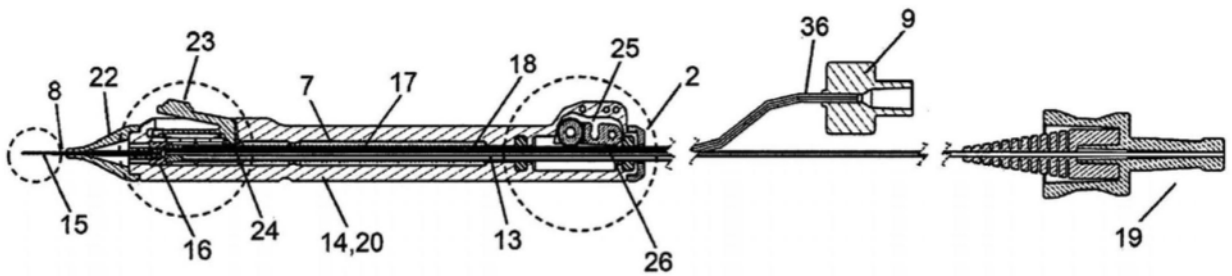


图3

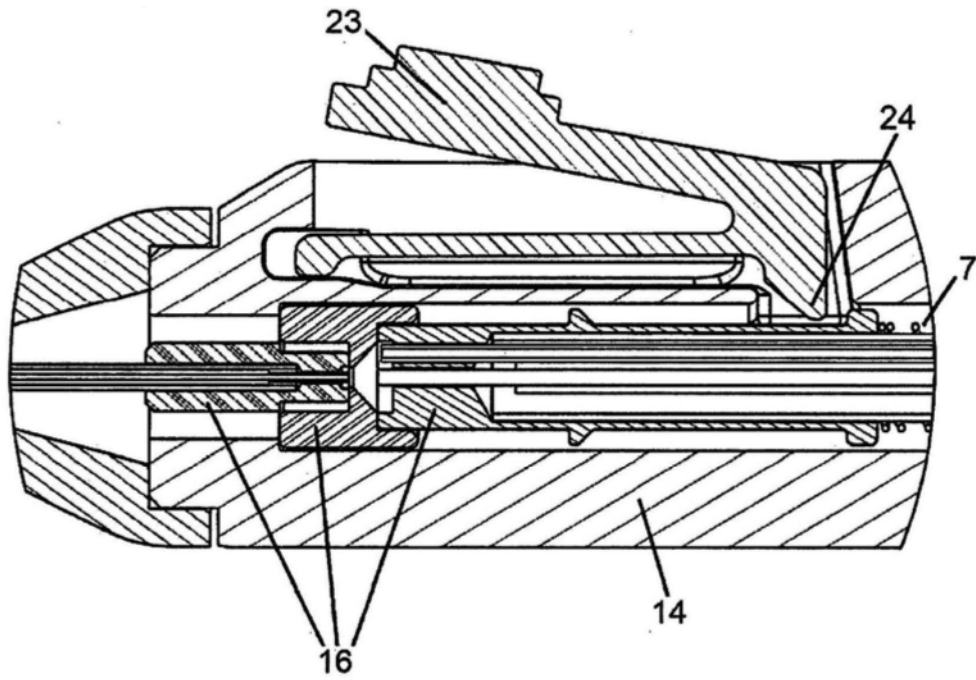


图3A

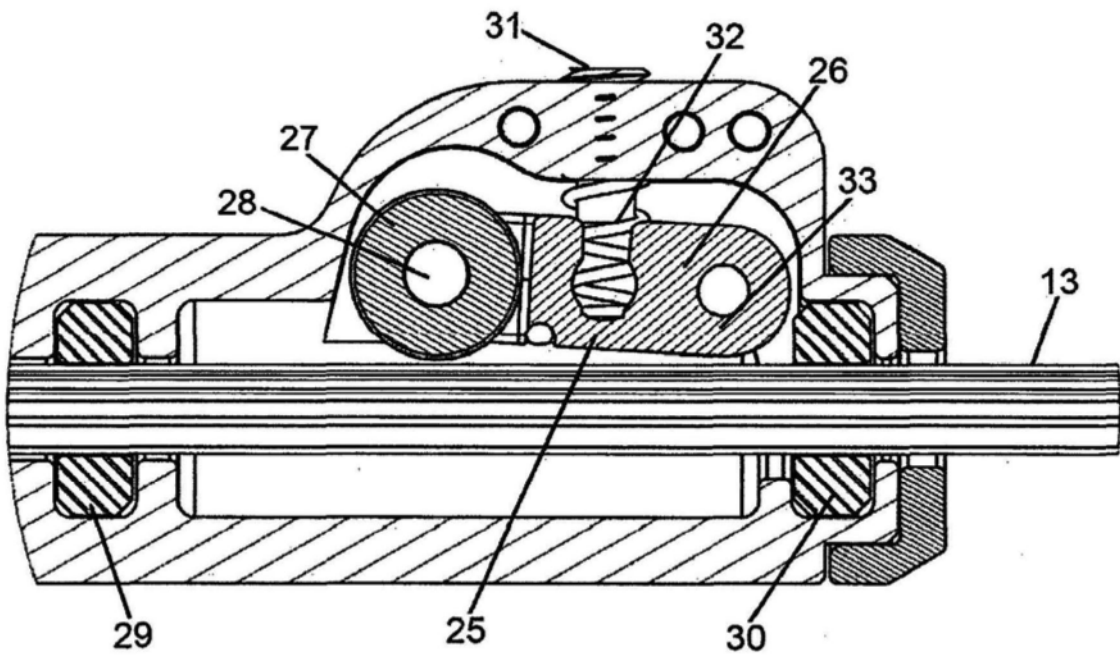


图3B

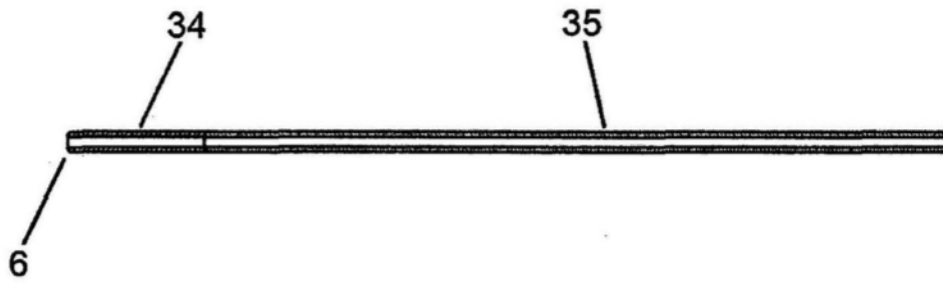


图3C

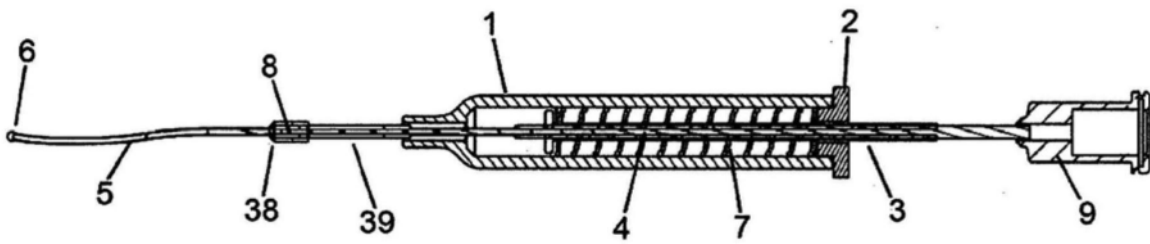


图4

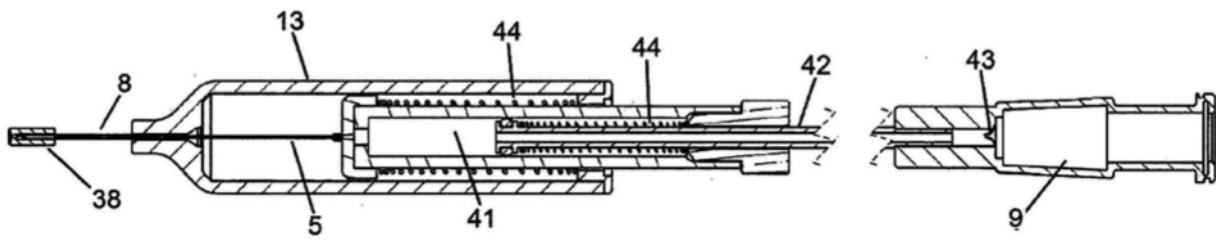


图5

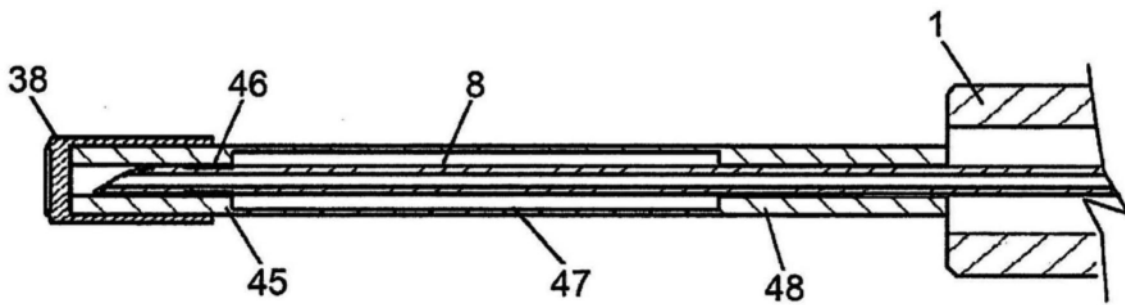


图6

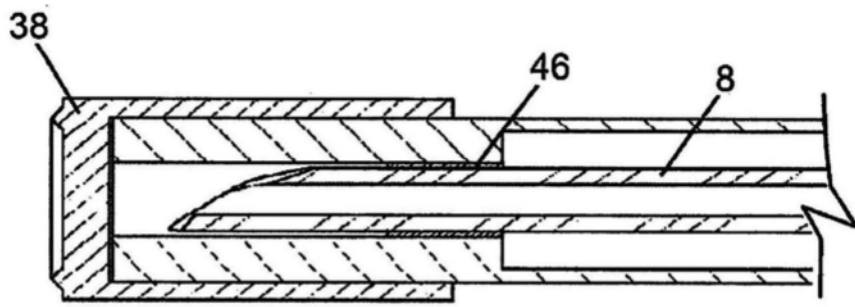


图7

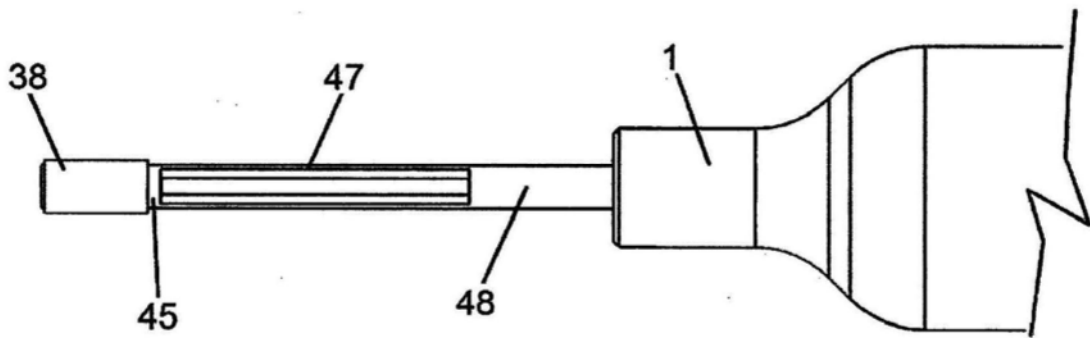


图8

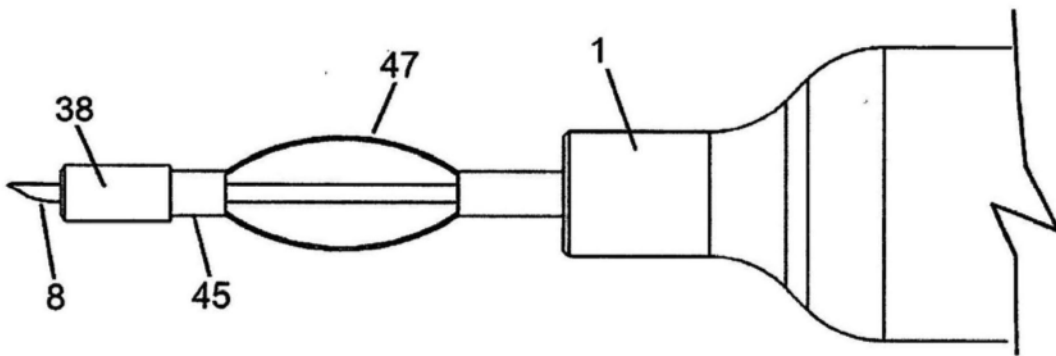


图9

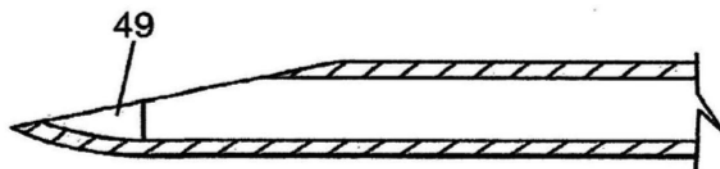


图10

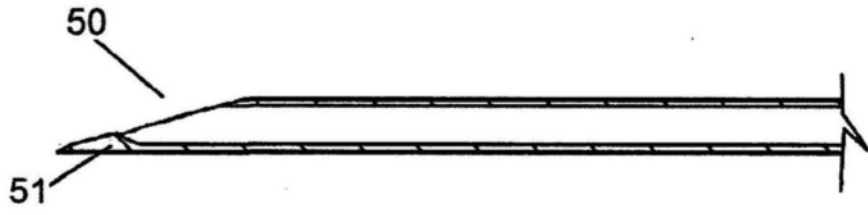


图11



图12

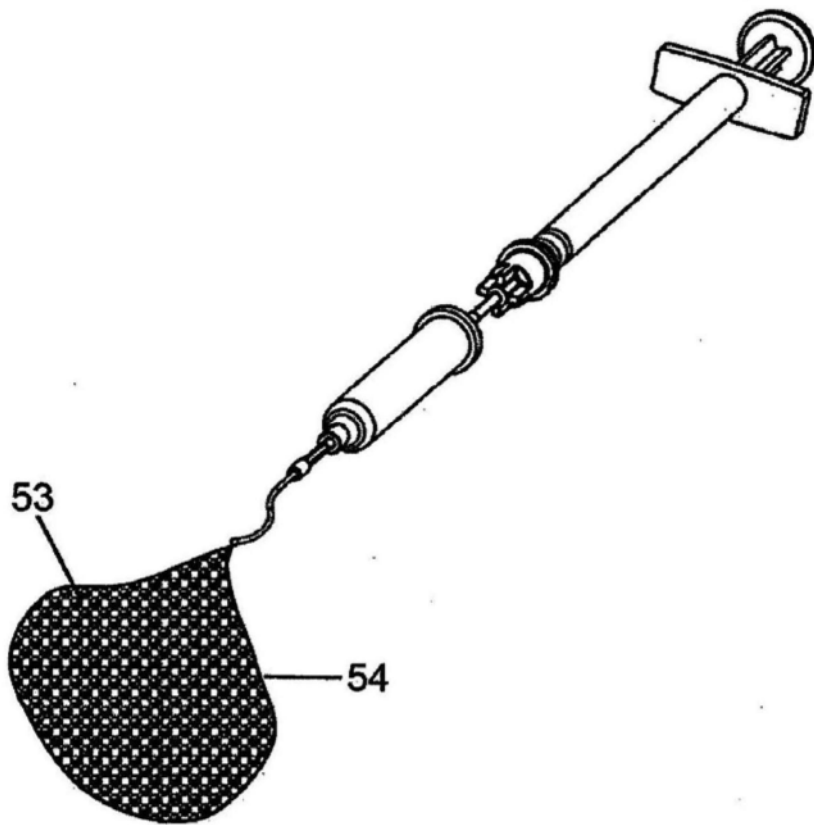


图13

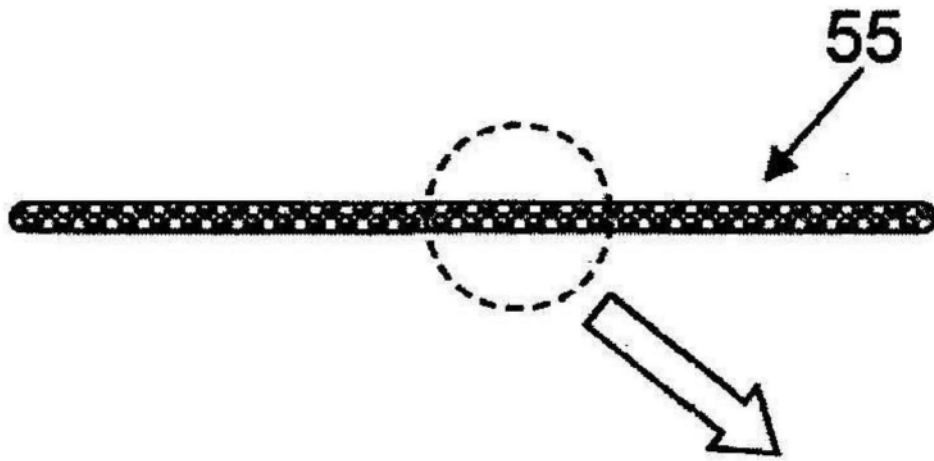


图14

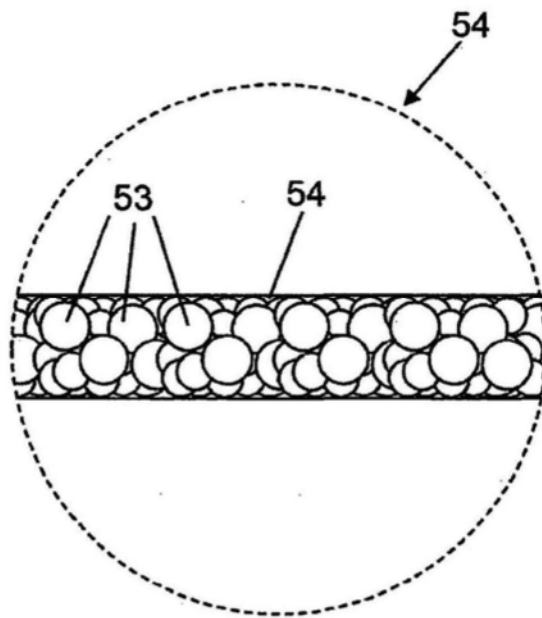


图14A

### 组织接口最小密封力 通过直径和流体压力分组，随硬度变化

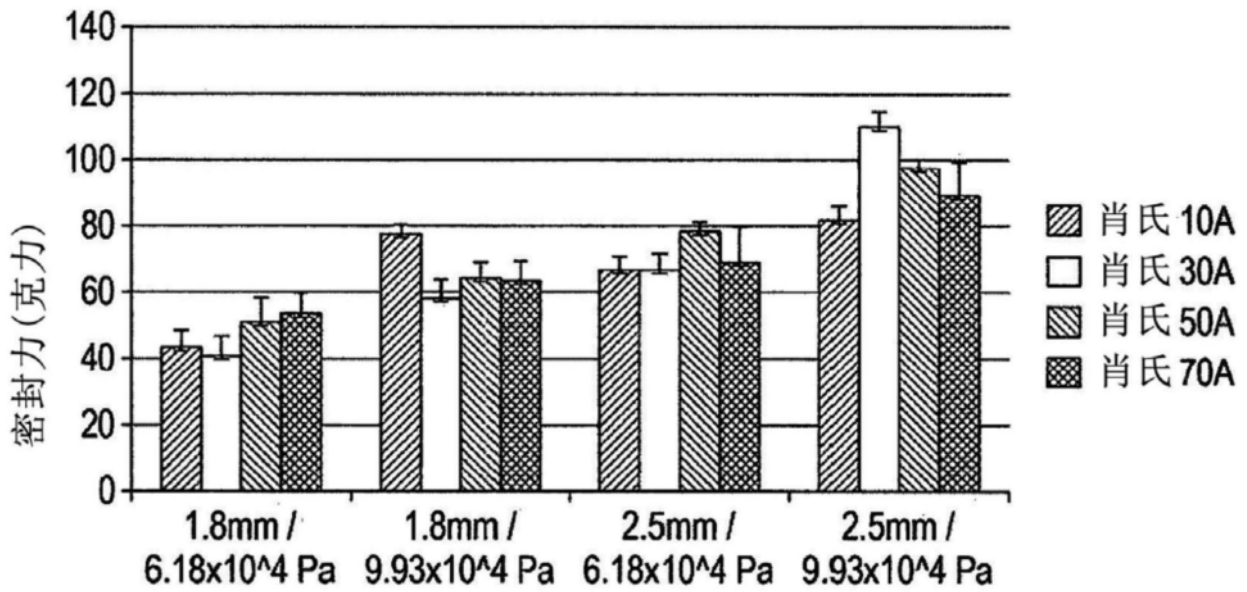


图15

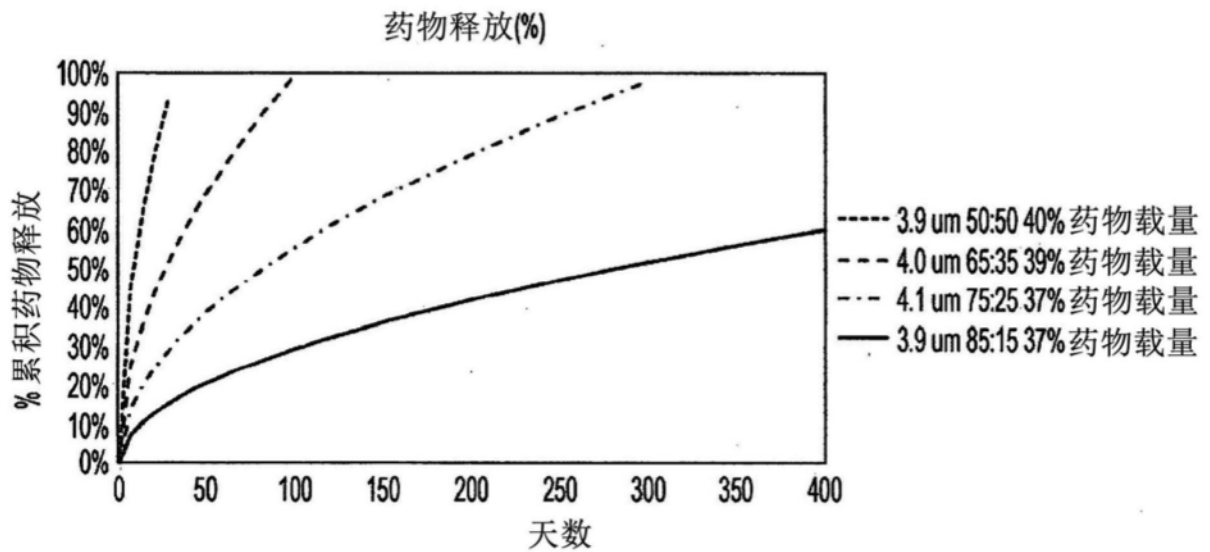


图16

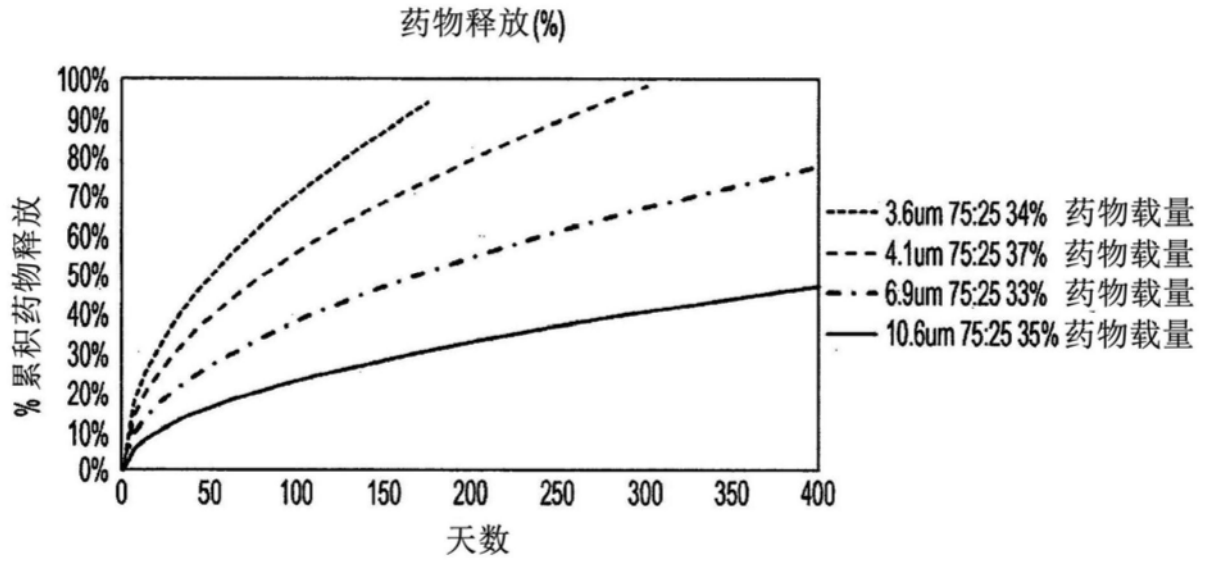


图17

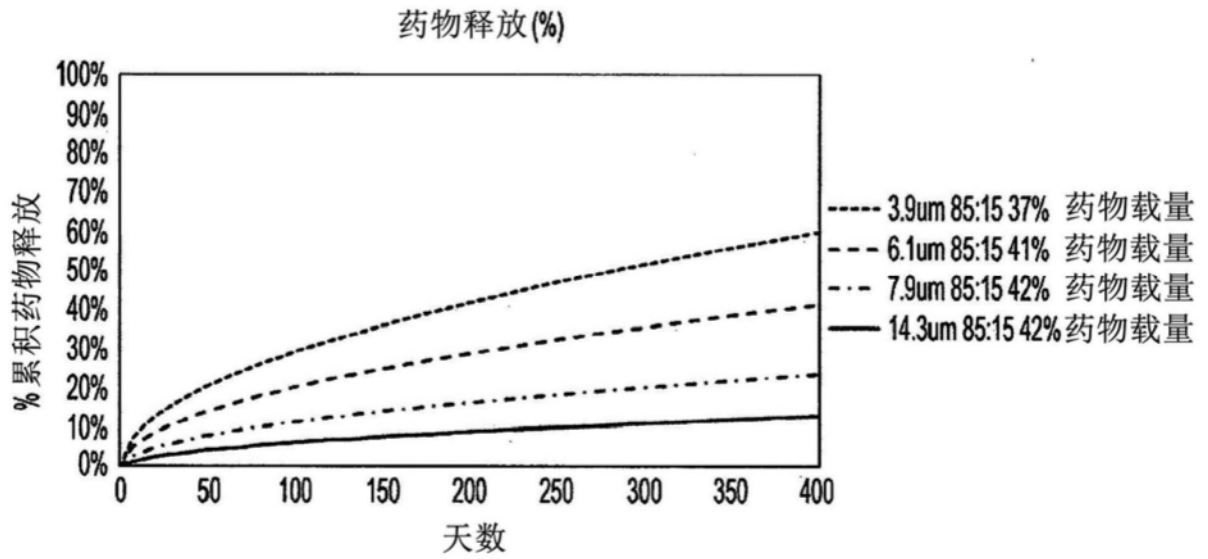


图18

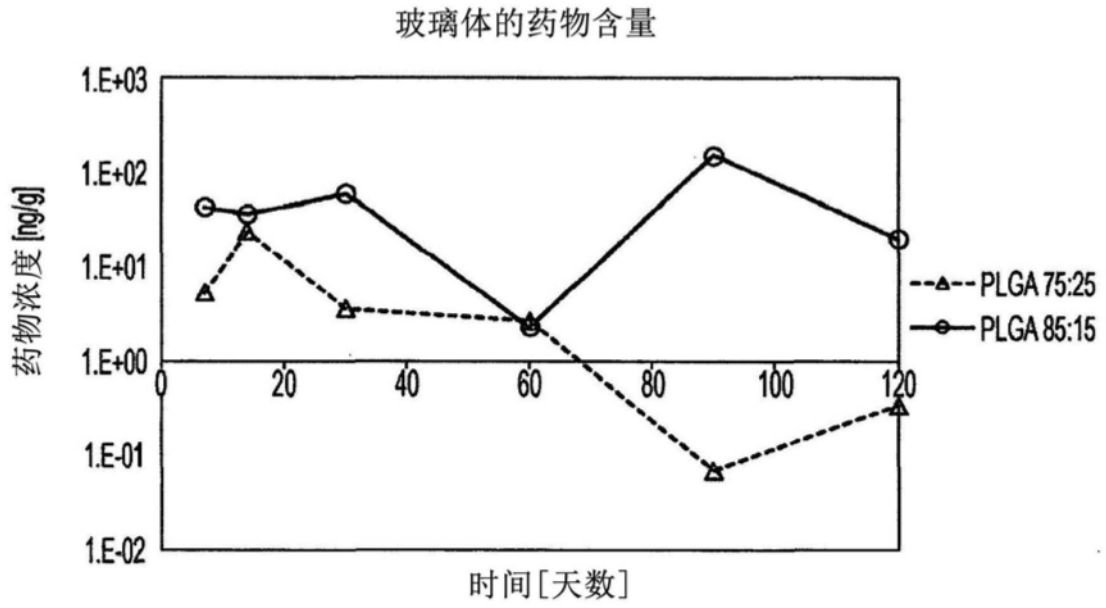


图19

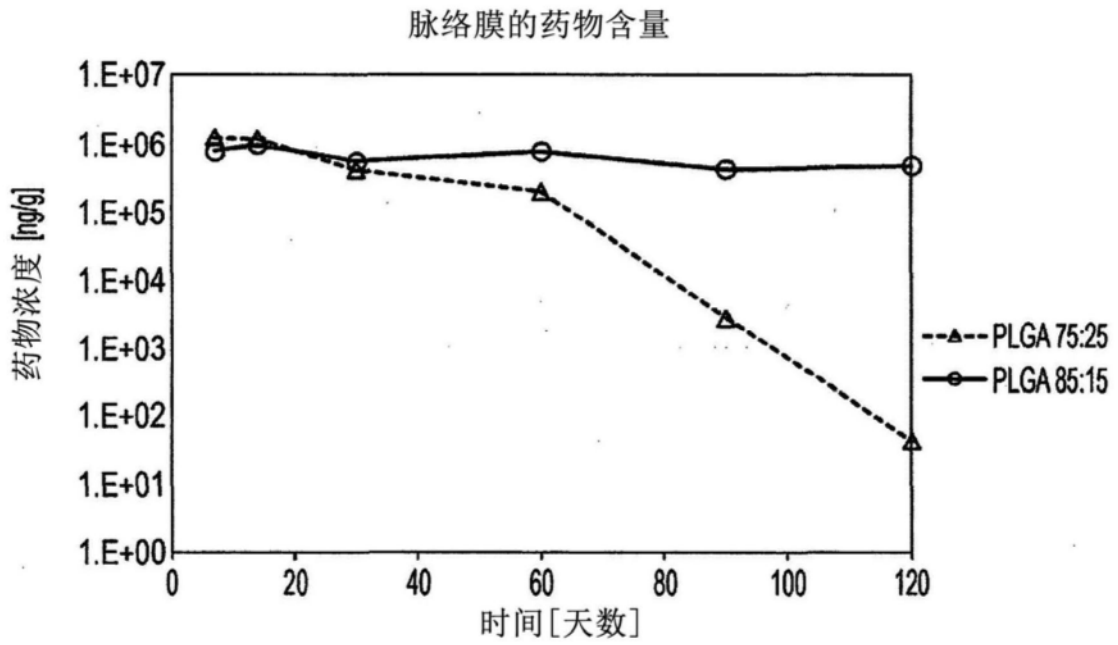


图20

视网膜的药物含量

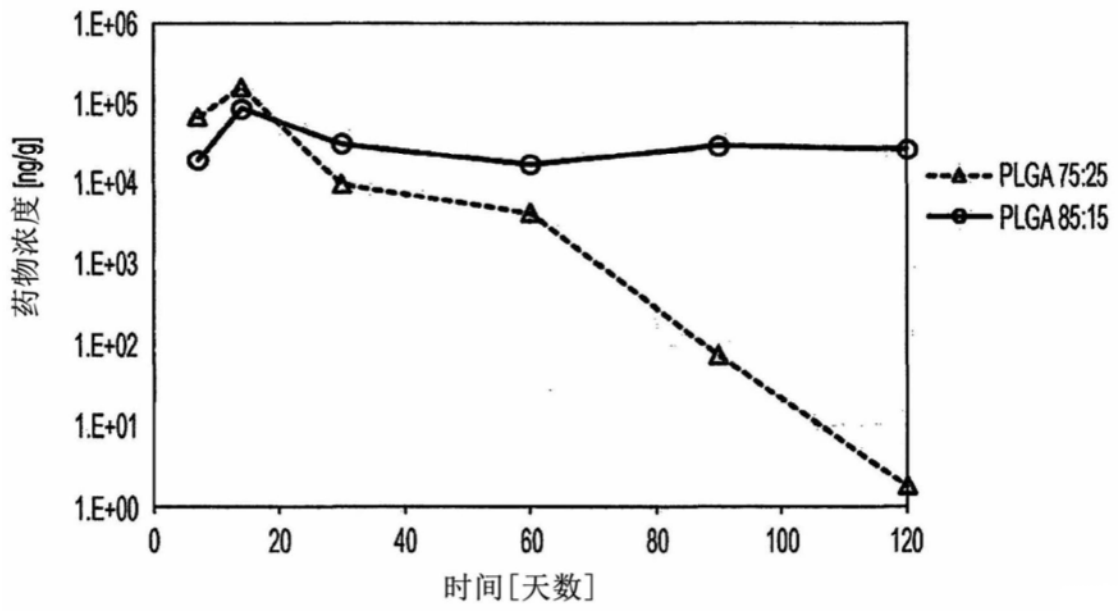


图21