



(21) 申请号 202110271951.2

(22) 申请日 2017.04.05

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113017981 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(30) 优先权数据  
62/318,582 2016.04.05 US

(62) 分案原申请数据  
201780033148.7 2017.04.05

(73) 专利权人 弗赛特影像4股份有限公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·E·坎贝尔 K·W·萨赫尔曼  
B·G·巴舍尔德 S·埃里克森  
J·波耶特

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 卓霖 许向彤

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

审查员 隽雯雯

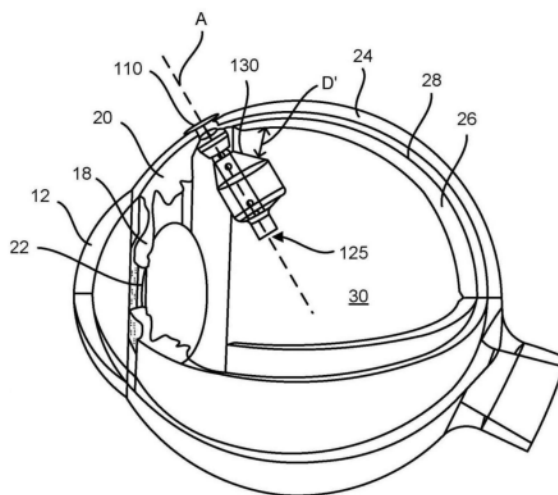
权利要求书2页 说明书33页 附图45页

(54) 发明名称

药物递送装置

(57) 摘要

公开了一种药物递送装置,其被构造为通过巩膜至少部分植入眼睛中,该装置包括:固位结构,其被定位在所述装置的近端区域附近并包括:限定进入储存器中的入口的近端凸缘元件,及具有近端区域和远端延伸部的颈部;可穿透元件,其耦接到入口的至少一部分并且在入口的至少一部分内延伸,其中,可穿透元件具有定位在经巩膜入口区域中的第一部分和定位在巩膜下入口区域中的第二部分;多孔药物释放元件,其被定位为与所述装置的出口流体连通;以及储存器,其被构造为包含一种或多种治疗剂的容积,并且通过多孔药物释放元件与出口流体连通。



1. 一种药物递送装置,其被构造为通过巩膜至少部分植入眼睛中,所述装置包括:  
固位结构,所述固位结构被定位在所述装置的近端区域附近,包括:  
限定进入储存器中的进入口的近端凸缘元件;及  
具有近端区域和远端延伸部的颈部,其中,所述颈部的所述近端区域具有长轴尺寸和短轴尺寸,  
其中,沿着所述短轴尺寸的跨所述颈部的所述近端区域的最大距离短于跨所述远端延伸部的最大距离,并且  
其中,沿着所述长轴尺寸的跨所述颈部的所述近端区域的最大距离长于跨所述远端延伸部的最大距离;  
其中,在所述装置通过所述眼睛的所述巩膜中的穿透部位至少部分植入在所述眼睛中后,所述近端凸缘元件被构造为在所述眼睛的所述巩膜外部延伸,所述颈部的近端区域被构造为跨越所述眼睛的所述巩膜中的所述穿透部位,并且所述远端延伸部被构造为在所述眼睛的所述巩膜内部延伸,  
其中,所述近端凸缘元件的所述入口延伸通过限定所述入口的经巩膜入口区域的颈部的所述近端区域,并延伸通过限定所述入口的巩膜下入口区域的颈部的所述远端延伸部,沿着所述颈部的长轴尺寸的跨所述经巩膜入口区域的最大距离小于跨所述巩膜下入口区域的最大距离;  
可穿透元件,所述可穿透元件耦接到所述入口的至少一部分并且在所述入口的至少一部分内延伸,其中,所述可穿透元件具有定位在所述经巩膜入口区域中的第一部分和定位在所述巩膜下入口区域中的第二部分;及  
多孔药物释放元件,所述多孔药物释放元件被定位为与所述装置的出口流体连通;以及  
所述储存器,所述储存器具有被构造为包含一种或多种治疗剂的容积,并且通过所述多孔药物释放元件与所述出口流体连通。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述储存器被构造为从具有第一三维形状的插入构造增大至具有第二三维形状的膨胀构造。
3. 根据权利要求2所述的装置,其中,处于所述膨胀构造的所述储存器的容积的第一部分远离所述眼睛的晶状体增大,并且大于所述容积的剩余部分。
4. 根据权利要求3所述的装置,其中,所述第一部分和所述剩余部分各自保持在所述眼睛的视轴外。
5. 根据权利要求2至4中任意一项所述的装置,其中,所述储存器由非顺应材料形成。
6. 根据权利要求5所述的装置,其中,所述储存器的所述非顺应材料从所述第一三维形状膨胀为所述第二三维形状,但伸展不超过所述第二三维形状。
7. 根据权利要求2至4中任意一项所述的装置,其中,所述储存器的近端在处于所述膨胀构造时,与包围所述眼睛的穿透部位的一个或多个内部组织表面隔开一距离。
8. 根据权利要求4所述的装置,其中,所述装置在所述膨胀构造中保持在所述视轴外。
9. 根据权利要求1所述的装置,还包括伸长核心元件,所述伸长核心元件具有从所述装置的所述近端区域延伸到所述装置的远端区域的纵轴。
10. 根据权利要求9所述的装置,其中,所述药物释放元件在所述装置的远端区域附近

耦接到所述伸长核心元件,并且所述固位结构在所述装置的所述近端区域附近耦接到所述伸长核心元件。

11.根据权利要求9所述的装置,其中,所述伸长核心元件包括延伸穿过所述伸长核心元件的壁的一个或多个开口和内管腔。

12.根据权利要求11所述的装置,其中,所述伸长核心元件的所述内管腔通过所述一个或多个开口与储存器容积流体连通。

13.根据权利要求2所述的装置,其中,所述装置被构造为沿着插入轴线A至少部分地插入到眼睛中,其中,所述第二三维形状相对于所述插入轴线A偏心定位。

14.根据权利要求2所述的装置,其中,所述装置被构造为沿着插入轴线A至少部分地插入到眼睛中,其中,在所述装置为所述第一三维形状时,所述装置的远端区域与所述插入轴线对齐;并且在所述装置为所述第二三维形状时,所述装置的所述远端区域不与所述插入轴线对齐。

15.根据权利要求1所述的装置,还包括伸长核心元件,其中,所述储存器由非顺应材料形成,在所述装置处于插入构造时,所述储存器的所述非顺应材料在用所述一种或多种治疗剂填充所述容积之前塌陷在所述伸长核心元件的周围,形成第一三维形状,并且其中,在所述装置处于膨胀构造时,所述储存器的所述非顺应材料在用所述一种或多种治疗剂填充所述容积时远离所述伸长核心元件增大,形成第二三维形状。

16.根据权利要求1所述的装置,其中,所述储存器的近端形成肩部,所述肩部被构造为捕捉在所述固位结构的内表面与所述肩部的上表面之间的区域中的巩膜组织。

17.根据权利要求1所述的装置,其中,所述颈部的所述近端区域沿着横截面被设定尺寸为穿过所述巩膜适配所述穿透部位,使得所述近端区域与所述远端延伸部相比变窄。

18.根据权利要求1所述的装置,其中,所述颈部的所述近端区域具有大致圆柱形的横截面形状,并且延伸穿过所述近端区域到达所述储存器中的所述入口的至少一部分大致为圆柱形。

19.根据权利要求1所述的装置,其中,所述颈部的所述近端区域具有大致透镜状的横截面形状,在大直径的任一侧上形成一对外部收缩区域。

20.根据权利要求1所述的装置,其中,所述颈部的所述近端区域张开,并且延伸穿过所述近端区域到达所述储存器中的入口为锥形。

## 药物递送装置

[0001] 本申请是申请号为201780033148.7、申请日为2017年4月5日、发明名称为“可植入眼睛药物递送装置”的PCT国际发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本技术总体涉及可植入眼睛药物递送装置,并且更具体地,涉及在眼睛中具有提高的固位力的可再填充可植入眼睛药物递送装置。

### 背景技术

[0003] 影响视觉的疾病可以用各种治疗剂来治疗,但药物到眼睛的递送仍然具有挑战性。经由眼睛进行的治疗剂的注射可能疼痛,涉及感染、出血以及视网膜脱落的一定风险。取决于频率,眼内注射对于患者和医师两者都可能耗时。因此,在至少一些情况下,药物可能比规定频率更不经常地给予,这导致次佳的治疗益处。进一步地,弹丸眼内注射无法提供理想的药代动力学和药效动力学。药物到患者玻璃体液中的弹丸注射可能导致比期望治疗剂量高几倍的峰值药物浓度,然后在患者能够得到下一注射之前,降至远低于疗效的药物浓度。

### 发明内容

[0004] 描述了一种药物递送装置,其被构造为通过巩膜至少部分植入眼睛中。在一个方面中,药物递送装置包括固位结构,该固位结构被定位在装置的近端区域附近,并且限定进入装置中的入口。装置包括:可穿透元件,该可穿透元件耦接到装置的近端区域的至少一部分并且在其内延伸;和多孔药物释放元件,该多孔药物释放元件被定位为与装置的出口流体连通。装置包括储存器,该储存器具有被构造为包含一种或更多种治疗剂的容积,并且要通过多孔药物释放元件与出口流体连通。装置被构造为沿着插入轴线至少部分插入到眼睛中。

[0005] 储存器可以被构造为从具有第一三维形状的插入构造增大至具有第二三维形状的膨胀构造。处于膨胀构造的储存器的容积的第一部分可以远离眼睛的晶状体增大,并且可以大于容积的剩余部分。第一部分和剩余部分可以各保持在眼睛的视轴外。储存器可以由非顺应材料形成。储存器的非顺应材料可以从第一三维形状膨胀为第二三维形状,但不伸展超过第二三维形状。储存器的近端在处于膨胀构造时,可以与包围眼睛的穿透部位的一个或更多个内部组织表面隔开一距离。装置在膨胀构造中可以保持在视轴外。

[0006] 装置可以还包括伸长核心元件,该伸长核心元件具有从装置的近端区域延伸到装置的远端区域的纵轴。药物释放元件可以在装置的远端区域附近耦接到伸长核心元件,并且固位结构可以在装置的近端区域附近耦接到伸长核心元件。伸长核心元件可以包括延伸穿过伸长核心元件的壁的一个或更多个开口和内管腔。伸长核心元件的内管腔可以通过一个或更多个开口与储存器容积流体连通。一个或更多个开口可以将注入到装置中的材料流引导到储存器容积中。伸长核心元件可以具有圆柱形几何结构,并且还包括将流引导穿过

一个或更多个开口的流引导器。流引导器可以包括第一圆柱形区域,该第一圆柱形区域由漏斗状区域耦接到第二圆柱形区域。第一圆柱形区域可以具有比第二圆柱形区域大的横截面直径。流引导器可以包括可穿透屏障,该可穿透屏障被定位在伸长核心元件的内管腔内。可穿透屏障可以密封内管腔。

[0007] 第二三维形状可以相对于插入轴线偏心定位。在装置为第一三维形状时,装置的远端区域可以与插入轴线对齐。在装置为第二三维形状时,装置的远端区域不需要与插入轴线对齐。第二三维形状可以曲线形状,该曲线形状保持在眼睛的视轴外部,并且避免与眼睛的和穿透部位相邻的内表面接触。第二三维形状可以是对称或非对称的。

[0008] 储存器可以由非顺应材料形成。在装置处于插入构造时,储存器的非顺应材料可以在用一种或更多种治疗剂填充容积之前塌陷在伸长核心元件的周围,这形成第一三维形状。在装置处于膨胀构造时,储存器的非顺应材料可以在用一种或更多种治疗剂填充容积时远离伸长核心元件增大,这形成第二三维形状。

[0009] 固位结构可以包括近端凸缘元件,该近端凸缘元件被构造为在眼睛的巩膜和颈部外部延伸。颈部可以具有被构造为延伸穿过眼睛的巩膜中的穿透部位的近端区域和在眼睛的巩膜内部延伸的远端延伸部。储存器的近端可以形成肩部,该肩部被构造为捕捉在固位结构的内表面与肩部的上表面之间的区域中的巩膜组织。近端区域可以沿着横截面被设定尺寸为穿过巩膜适配穿透部位,使得近端区域与远端延伸部相比变窄。颈部的近端区域可以具有长轴尺寸和短轴尺寸。可穿透元件可以被定位在颈部的近端区域中。短轴尺寸可以在大约1.5mm至大约2.6mm之间。可穿透元件可以被定位在远离颈部的近端区域的、颈部的远端延伸部中。短轴尺寸可以在大约1.0mm至大约1.3mm之间。大直径可以被限于不大于植入储存器所穿过的切口的长度。颈部的近端区域可以具有大致圆柱形的横截面形状,并且延伸穿过近端区域到达储存器中的入口大致为圆柱形的。颈部的近端区域可以具有大致透镜状的横截面形状,这在大直径的任一侧上形成一对外部收缩区域。横截面形状可以由从离凸缘的下侧大约0.50mm到离凸缘的下侧大约1.0mm取得的横截面形成。颈部的近端区域可以张开,并且延伸穿过近端区域到达储存器中的入口可以为锥形。近端区域可以具有从固位结构的下侧到远端延伸部的长度,该长度至少为大约0.3mm至大约0.7mm。跨近端区域的短尺寸可以为大约1.0mm至大约1.2mm。可穿透元件可以被定位在颈部的远端延伸部中,使得可穿透元件的大部分被定位为远离颈部的近端区域。

[0010] 在一些变型中,以下内容中的一个或更多个可以可选地以任意可行的组合包括在上述方法、设备、装置以及系统中。附图和以下描述中阐述了装置、系统以及方法的更多细节。其他特征和优点将从描述和附图清楚。

## 附图说明

[0011] 现在将参照以下附图详细地描述这些和其他方面。一般而言,附图绝对来讲或比较地不是等比例,而是旨在为例示性的。此外,可以为了例示清楚的目的而修改特征和元件的相对放置。

[0012] 图1是人眼的一部分的剖面示意图;

[0013] 图2是具有沿着插入轴线A至少部分植入眼睛的巩膜内的治疗装置的实施方案的眼睛的部分的部分剖面示意图;

- [0014] 图3是具有沿着插入轴线A至少部分植入眼睛的巩膜内的治疗装置的另一个实施方案的眼睛的部分的部分剖面示意图；
- [0015] 图4和图5是具有沿着插入轴线A至少部分植入眼睛的巩膜内的治疗装置的另一个实施方案的眼睛的部分的部分剖面示意图；
- [0016] 图6是图5的治疗装置的剖面图；
- [0017] 图7和图8是图5的治疗装置的剖面图；
- [0018] 图9是图5的治疗装置的上下视图；
- [0019] 图10是具有流引导器的实施方案的治疗装置的另一个实施方案的剖面图；
- [0020] 图11是具有流引导器的另一个实施方案的治疗装置的另一个实施方案的剖面图；
- [0021] 图12是治疗装置的另一个实施方案的剖面图；
- [0022] 图13是治疗装置上的凸缘元件的实施方案的部分剖面立体图；
- [0023] 图14至图16例示了可膨胀治疗装置的另一个实施方案的各种视图；
- [0024] 图17至图18例示了可膨胀治疗装置的另一个实施方案的各种视图；
- [0025] 图19A至图19D例示了为了治疗装置的填充而插入的装置的顺序图；
- [0026] 图20A至图20F是具有处于各种折叠阶段中的可膨胀不对称储存器的治疗装置的实施方案的示意上下视图；
- [0027] 图21A是用于与治疗装置一起使用的预注工具；
- [0028] 图21B是图21A中且内部保持有未膨胀构造的治疗装置的预注工具的远端的近视图；
- [0029] 图21C是保持预注有流体的治疗装置的图21B的预注工具的立体图；
- [0030] 图21D是释放已预注治疗装置的预注工具的远端的详细视图；
- [0031] 图22A例示了插入工具的实施方案的远端；
- [0032] 图22B例示了与预注工具耦接的、图22A的插入工具；
- [0033] 图23A至图23B是插入工具的实施方案的远端区域的详细视图；
- [0034] 图23C至图23E是与治疗装置的近端耦接的、图23A至图23B的插入工具的远端区域的详细视图；
- [0035] 图24A至图24C例示了与处于植入的各种阶段的治疗装置耦接的插入工具；
- [0036] 图24D至图24F是处于植入的各种阶段的图24A至图24C的插入工具的详细视图；
- [0037] 图24G是图24D至图24F的插入工具的详细部分分解透明视图；
- [0038] 图25是再填充针和插座的立体图；
- [0039] 图26A至图26C是治疗装置的各种实施方案的远端区域的剖面图；
- [0040] 图27A至图27B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的实施方案的上端区域的剖面图；
- [0041] 图28A至图28B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的剖面图；
- [0042] 图29A至图29B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的剖面图；
- [0043] 图30A至图30B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的实施方案的上端区域的剖面图；

[0044] 图31A至图31B分别是沿着长轴尺寸和短轴尺寸的、治疗装置的实施方案的上端区域的侧视图；

[0045] 图32A至图32B分别是沿着长轴尺寸和短轴尺寸的、治疗装置的实施方案的上端区域的侧视图；

[0046] 图33A至图33B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的侧视图；

[0047] 图34A至图34B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的侧视图；

[0048] 图35A至图35B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的侧视图；

[0049] 图35C是图35A的上端区域的剖面图；

[0050] 图36是改变距治疗装置的各种实施方案的凸缘的距离的圆周和小直径长度的比较；

[0051] 图37A至图37D示出了被构造为巩膜下植入的治疗装置的实施方案；

[0052] 图38A至图38E是被构造为巩膜下植入的治疗装置的另一个实施方案的各种视图；

[0053] 图39A至图39E是用于与这里描述的治疗装置一起使用的固位结构的实施方案的各种视图；

[0054] 图40A至图40B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的侧视图；

[0055] 图40C是图40B的上端区域的剖面图；

[0056] 图41A至图41B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的侧视图；

[0057] 图41C是图41B的上端区域的剖面图；

[0058] 图42A至图42B分别是沿着短轴尺寸和长轴尺寸的、治疗装置的另一个实施方案的上端区域的侧视图；以及

[0059] 图42C是图42B的上端区域的剖面图。

## 具体实施方式

[0060] 这里描述了用于疾病治疗的一种或多种治疗剂的递送的可植入装置、系统以及方法。

[0061] 这里描述的装置和系统在使整个装置侵袭性和对眼睛解剖结构和视觉的影响最小化的同时使储存器容积和容量最大化。在一些实施方案中，这里描述的装置包括可膨胀储存器，该储存器例如可以借助巩膜压缩为用于进入眼睛中的微创递送的第一构造，并且在眼睛中的植入之后在用治疗剂填充时膨胀为第二增大构造。在为第二构造时，储存器可以避免干扰眼睛的视轴而且与眼睛的特定解剖结构保持安全距离，以便避免损伤和影响视觉。如这里将描述的，在一些实施方案中，为膨胀构造的可膨胀储存器呈现偏心、非对称或在其他方面偏离装置到眼睛组织中的放置的轴线（例如，穿过巩膜插入的轴线）的形状。该偏离可能导致储存器的膨胀容积的大部分被引导为远离眼睛的前段的特定关键结构（例如，晶状体、睫状体、脉络膜、视网膜以及巩膜）和插入装置所穿过的周围内部组织层。在其

他实施方案中,为膨胀构造的可膨胀储存器可以保持与装置的中心轴对称或同轴,但可以被成形为使得装置的至少一部分相对于插入的轴线弯曲、成角度或以其他方式偏移。例如,膨胀储存器可以相对于插入的轴线被成形为弧形或其他曲线形状。备选地,膨胀储存器可以被成形为相对于插入的轴线形成角。在这些实施方案中,可以在仍然保持在视轴外部或显著影响视场的同时增大装置的总长。以下将更详细地描述这里描述的装置的这些和其他特征。

[0062] 应理解,这里描述的装置和系统可以并入这里描述的各种特征中的任意一个,并且这里描述的装置和系统的一个实施方案的元素或特征可以备选地并入这里描述的装置和系统的另一个实施方案的元素或特征以及在美国专利No. 8399006、美国专利No. 8623395、PCT专利公报No. W02012/019136、PCT专利公报No. W02012/019047、PCT专利公报No. W02012/065006以及美国公报No. 2016/0128867中描述的各种植入物和特征或与它们组合;通过援引将专利的整个公开并入本文。例如,这里描述的可膨胀储存器可以与装置或系统的各种实施方案中的任意一个一起使用。为了简洁起见,可以省略这些组合中的每一个的明确描述,但这里要考虑各种组合。另外,这里描述了用于装置的植入和进入的不同方法。各种植入物可以根据各种不同方法并且使用各种不同装置和系统来植入、填充、再填充等。提供了可以如何植入并进入各种装置的一些代表描述,然而,为了简洁起见,可以省略关于各植入物或系统的各方法的明确描述。

[0063] 还应理解,这里描述的装置和系统可以被定位在眼睛的许多位置中,并且不需要具体如图所示或如这里描述的植入。这里描述的装置和系统可以用于在延长时间段内将治疗剂递送到以下组织中的一个或多个:眼内、血管内、关节内、鞘内、心包、管腔内以及腹膜内。虽然以下对到眼睛的治疗的递送进行具体参考,但还应理解,可以用这里描述的装置和系统治疗除了眼睛状况之外的医疗状况。例如,装置和系统可以给予用于发炎、感染以及癌生长的治疗。可以使用这里描述的装置和系统中的任意一个来递送任意数量的药物组合。

[0064] 这里描述的材料、化合物、组合物、物品以及方法可以通过参照内部包括的所公开主题和示例的具体方面的以下详细描述来更容易地理解。在公开并且描述本材料、化合物、组合物、物品、装置以及方法之前,要理解,以下描述的方面不限于具体方法或具体试剂,因为具体方法或具体试剂可能变化。还要理解,这里使用的术语仅是为了描述特定方面的目的,而不旨在限制。

[0065] 定义

[0066] 除非另外定义,否则这里使用的所有技术和科技术语具有与由本发明属于的领域中的一个技术人员通常理解的相同含义。除非另外注释,否则通过援引全文并入贯穿这里的整个公开提及的所有专利、专利申请、所公开申请以及公报、网站和其他公开材料。在这里存在术语的多个定义的情况下,该章节中的定义优先。在对URL或其他这种标识符或地址进行参照的情况下,应该理解这种标识符可以变化,并且关于互联网的特定信息可以来往,但等效信息已知并且诸如可以通过搜索互联网和/或适当数据库来容易地访问。对其的参考证明这种信息的可用性和公众传播。

[0067] 如这里使用的,贯穿本公开使用诸如前面、后面、近端、远端、侧面、中间、纵向、冠状、横向等的相对方向术语。这种术语是为了描述装置和装置的特征,而不旨在限制。例如,



如这里使用的,“近端”通常意指最靠近植入装置的用户并且离目标植入位置最远,而“远端”意指离在患者中植入装置的用户最远并且最靠近目标植入位置。

[0068] 如这里使用的,疾病或障碍指例如因感染或遗传缺陷引起且以可识别症状为特征的有机体的病理状态。

[0069] 如这里使用的,治疗意指改善或以其他方式有益地改变病情、障碍或疾病的症状的任意方式。治疗还包含这里描述并且提供的装置的任意药学使用。

[0070] 如这里使用的,诸如通过给予特定药用组合物进行的特定障碍的症状的改善或缓和指可以归因于组合物的给予或与其关联的任意减轻(不管是永久的还是临时的、持久的还是短暂的)。

[0071] 如这里使用的,用于治疗特定疾病的化合物的有效量是足以改善或以某一方式减少与疾病关联的症状的数量。这种数量可以被给予为单个剂量或可以根据方案来给予,借此是有效的。该数量可以治愈疾病,但通常被给予以便改善疾病的症状。可能需要重复给药来实现症状的期望改善。药学有效量、治疗有效量、生物学有效量以及治疗量在这里可交换地指足以实现期望结果(即,治疗效果)(不管是定量的还是定性的)的治疗剂的量。具体地,药学有效量在体内是引起对象中的不期望效果(诸如病理、临床、生物化学等)的减少、延迟或消除的量。

[0072] 如这里使用的,缓释包含治疗剂的有效量的有效成分在延长时间段内的释放。缓释可以包含有效成分的一级释放、有效成分的零级释放、或释放的其他动力学(诸如零级与一级中间)、或其组合。缓释可以包含治疗剂经由被跨多孔结构的浓度梯度驱动的被动分子扩散进行的受控释放。

[0073] 如这里使用的,对象包括预期诊断、筛查、监测或治疗的任意动物。动物包括诸如灵长类动物和驯养动物的哺乳动物。示例性灵长类动物是人。患者指被病状折磨或要确定病状或要确定病状风险的对象,诸如哺乳动物、灵长类动物、人或家畜对象。

[0074] 如这里使用的,用商品名提及的治疗剂包含在商品名下可商购的治疗剂的剂型、可商购剂型的有效成分、有效成分的属名、或包括有效成分的分子中的一种或更多种。如这里使用的,治疗剂是改善疾病或障碍的症状或改善疾病或障碍的药剂。治疗剂、治疗化合物、治疗方案或化学治疗剂包括为本领域技术人员所知且这里在别处描述的传统药物和药物疗法,包括疫苗。治疗剂包括但不限于能够受控缓释到身体中的部分。

[0075] 如这里使用的,组合物指任意混合物。它可以为溶液、混悬剂、乳剂、液体、粉末、糊剂、含水的、无水的、或这种成分的任意组合。

[0076] 如这里使用的,流体指可以流动的任意组合物。由此,流体包含为半固体、糊剂、溶液、含水混合物、凝胶、洗剂、乳膏以及其他这种组合物形式的组合物。

[0077] 如这里使用的,试剂盒是包装组合,该包装组合可选地包括组合的使用和/或用于这种使用的其他反应和组分的指示。

[0078] 眼睛解剖结构

[0079] 图1是示出了眼睛的前房、后房以及玻璃体的人眼10的部分的剖面示意图。眼睛10大体为球形,并且在外部上由巩膜24覆盖。眼睛10的大部分被玻璃体30(这里被称为玻璃体液或仅称为玻璃体)填充并支持,一种布置在晶状体22与视网膜26之间的透明胶状物质。视网膜26与眼睛10的内部后段排成一行,并且包括黄斑32。视网膜26记录光并且经由视神经

向大脑发送信号。中央凹是眼睛的位于视网膜26的黄斑32的中心的中心的部分,并且是负责例如为了阅读或驾驶的敏锐中央视力的区域。从视场的中点传递到中央凹的假想线被称为视轴27。穿过晶状体22的前后表面的曲率中心的假想直线是光轴29。

[0080] 弹性晶状体22位于眼睛10的前面附近。晶状体22提供调焦,并且从睫状体20悬挂在囊袋内,该睫状体包含改变晶状体22的焦距的肌肉。在晶状体22前面的容积由虹膜18被分成两个,虹膜控制晶状体22的孔径和撞击视网膜26的光量。瞳孔是在前面进入的光穿过的、在虹膜18中心中的孔。虹膜18与晶状体22之间的容积是后房。虹膜18与角膜12之间的容积是前房。两个房都填充有被称为房水的透明液体。

[0081] 角膜12延伸到巩膜24,并且在被称为眼睛的角膜缘14的位置处与巩膜24连接。眼睛的结膜16布置在巩膜24上方,并且眼球筋膜(未示出)在结膜16与巩膜24之间延伸。眼睛10还包括被称为脉络膜28的脉管组织层,该脉络膜布置在巩膜24的一部分与视网膜26之间。睫状体20与虹膜18的基部相连续,并且在解剖学上被分成睫状突(pars plica)和睫状体平坦部25(近似4mm长的后平坦区域)。

[0082] 这里描述的装置可以定位在眼睛10的许多位置中(例如在远离上直肌的肌腱的睫状体平坦部区域中以及在肌腱之后、在肌腱之前、在肌腱下中的一个或多个)或与治疗装置的鼻或颞骨放置一起定位。如图2所示,这里描述的装置可以沿着在睫状体平坦部区域中穿过巩膜24的插入轴线A定位,并且膨胀为使得装置避免干扰视场(具体地为视轴27和光轴29)。

[0083] 经巩膜眼睛植入物的手术放置涉及手术之后的急性玻璃体出血(VH)的风险,这些植入物被设计为穿透球体,使得植入物的特定区域占用睫状体平坦部中的眼睛解剖结构的巩膜上、经巩膜、巩膜下以及玻璃体内的方面。这里描述的装置并入降低手术植入时的玻璃体出血的风险并且改善手术之后的痊愈的一个或多个特征。

#### [0084] 治疗装置

[0085] 这里描述的装置被称为药物递送装置、治疗装置、口递送系统等。应理解,这些术语在这里可交换地使用,并且不旨在限于装置超过另一个装置的特定实施方案。这里描述的装置和系统可以并入这里描述的各种特征中的任意一个,并且这里描述的装置和系统的一个实施方案的元素或特征可以另选地并入这里描述的装置和系统的另一个实施方案的元素或特征以及在美国专利No.8399006、美国专利No.8623395、PCT专利公报No.W02012/019136、PCT专利公报No.W02012/019047、PCT专利公报No.W02012/065006以及2015年11月10日提交的美国公报No.2016/0128867中描述的各种植入物和特征或与它们组合。为了简洁起见,可以省略这些组合中的每一个的明确描述,但这里要考虑各种组合。另外,这里描述了用于装置的植入和进入的不同方法。各种植入物可以根据各种不同方法并且使用各种不同装置和系统来植入、填充、再填充等。提供了可以如何植入并进入各种装置的一些代表描述,然而,为了简洁起见,可以省略关于各植入物或系统的各方法的明确描述。

[0086] 如这里描述的多孔结构(这里还被称为药物释放机构、药物释放元件、释放控制元件RCE或熔块)可以与若干各种不同可植入治疗装置一起使用,这些可植入治疗装置包括在美国专利No.8399006、美国专利No.8623395、PCT专利公报No.W02012/019136、PCT专利公报No.W02012/019047以及PCT专利公报No.W02012/065006中描述的装置中的一个或多个;通过援引将所述专利的整个公开并入本文。

[0087] 图2和图3以及图4至图9例示了被构造为向眼睛10的一个或更多个区域递送一种或更多种治疗剂的可膨胀治疗装置100的实施方案。装置100可以包括：具有平滑突出物或凸缘元件110的近端固位结构105；多孔药物释放元件120；以及可膨胀存储器130。进入口111可以延伸穿过固位结构105，并且可穿透元件115可以被定位在进入口111的至少一部分内。可穿透元件115和进入口111允许进入存储器130的内容积，例如以将材料填充、再填充和/或嵌入存储器130中。在一些实施方案中，进入口111可以由穿过固位结构105到达存储器130中的开口形成，并且被可穿透材料和/或可穿透元件115覆盖。可穿透元件115可以是隔膜，该隔膜被构造为被穿透和重新密封，使得材料在存储器130的就地再填充期间在材料穿透之后不泄露出存储器130。备选地，可以由可穿透材料形成凸缘元件110本身的一个或更多个区域。

[0088] 药物释放元件120可以被定位在装置100内的各种位置中，使得存储器130的容积与药物释放元件120流体连通。例如，药物释放元件120可以被定位在装置100的远端区域附近（诸如在装置100的出口125内），以便将在存储器130内包含的一种或更多种治疗剂释放到眼睛中。药物释放元件120还可以被定位在邻近远端区域的、装置的区域中。药物释放元件120还可以被定位为朝向要治疗的特定区域（诸如视网膜）。

[0089] 装置100可以被植入眼睛中，使得装置100的至少一部分（例如，存储器130、药物释放元件120以及一个或更多个出口125）被定位在眼内。在一些实施方案中，装置100可以被定位为从睫状体平坦部区域延伸穿过巩膜24，以便将治疗剂直接释放到玻璃体30中。如以上提及的，装置100可以沿着插入轴线A定位在眼睛中（参见图5至图6）。凸缘元件110可以形成被构造为沿着巩膜24放置的平滑突出物。凸缘元件110可以保持大体在眼睛之外，以辅助固位装置100，而装置100的剩余部分至少部分定位在眼内。凸缘元件110可以具有各种形状中的任意一个，例如，卵形、卵圆形、椭圆形、圆形或如以下将更详细讨论的其他形状。在一些实施方案中，凸缘元件110可以大体为弯曲的，以便具有沿着球体表面的轮廓。凸缘元件110的外面向面112可以具有凸形，并且内面向面113可以具有凹形，使得凸缘元件110可以更佳地符合眼睛的曲率。在其他实施方案中，凸缘元件110可以大体为平坦的。凸缘元件110的边缘可以大体平滑并且被磨圆。在一些实施方案中，凸缘元件110被定位为使得凸缘元件110的内面向面113可以接触巩膜24，并且凸缘元件110的外面向面112可以被定位在结膜16（图6中未示出）之下，使得结膜16覆盖凸缘元件110的外面向面112并且保护治疗装置100。覆盖凸缘元件110的外面向面112的结膜16可以在降低患者感染风险的同时允许进入装置100。在借助凸缘元件110的进入口将治疗剂插入或注入装置100中时，可以提离、切割或用针穿刺结膜16，以进入治疗装置100。

[0090] 如图7和图8最佳所示，固位结构105可以包括近端凸缘元件110以及被定位为与凸缘元件110相邻的颈部。颈部可以包括近端区域116和远端延伸部117。颈部的近端区域116可以沿着横截面定尺寸为适配穿过巩膜24的穿透部位（诸如切口和/或穿孔）。例如，近端区域116可以相对于凸缘元件110变窄，以更紧密地适配在巩膜24中的穿透部位内。图7示出了颈部的变窄近端区域116的第一剖面图。图8示出了沿着与第一剖面图正交的平面截取的、颈部的变窄近端区域116的第二剖面图。颈部的近端区域116可以具有在沿着第一平面截取时跨过的第一横截面距离和在沿着第二正交平面截取横截面时跨过的第二横截面距离，并且第一横截面距离可以与第二横截面距离不同。与跨图8视图中的颈部的近端区域116的距

离(长轴)相比,在图7视图中,跨颈部的近端区域116的距离(短轴)更短。在一些实施方案中,颈部的近端区域116的横截面形状可以补充插入装置100所穿过的切口、穿孔或其他穿透部位的形状。可以伸长颈部的近端区域116的横截面形状,包括但不限于透镜状、卵形以及椭圆形中的一个。在一些实施方案中,颈部的近端区域116的横截面形状为沿着第一轴线的第二曲线和与第一曲线不同的、沿着第二轴线的第二曲线。通过援引全文并入本文的美国专利No.8277830描述了与这里描述的装置的近端区域的几何结构有关的另外细节。应理解,这里描述的装置的颈部或经巩膜区域的尺寸可以如以下将更详细描述的变化。

[0091] 如以上提及的,固位结构105的颈部还可以包括远端延伸部117。颈部的远端延伸部117可以在穿透部位处在眼睛内部延伸远离巩膜24的内表面一距离。如上所述且如图6最佳所示,凸缘元件110可以形成被构造为沿着巩膜24放置的平滑突出物。颈部的近端部分116可以适配在巩膜24的穿透部位内,使得被穿透的组织紧密地接受在颈部的近端部分116内。远端延伸部117可以被设置为与装置的插入轴线A同轴,并且可以远离近端部分116延伸一距离。

[0092] 颈部的远端延伸部117可以在消除可膨胀存储器130与眼睛的和装置100的近端相邻的内表面之间的接触的同时向装置100的可穿透区域提供稳定。图2示出了具有存储器130的装置100的实施方案,该存储器在膨胀构造中与眼睛的和装置100的近端相邻的一个或更多个内表面接触。存储器130的近端可以靠着包围穿过巩膜24的穿透部位的内组织表面楔入,并且可以用来稳定装置100的可穿透区域。在一些实施方案中,防止存储器130与内组织表面之间的接触,以避免眼睛的脆弱组织的刺激和/或损伤。例如,如图3所示,膨胀构造的存储器130的近端可以与包围穿透部位的一个或更多个内组织表面隔开或偏离距离D'。颈部的远端延伸部117可以在仍然向装置100的可穿透区域提供稳定的同时辅助防止装置100与和穿透部位相邻的组织之间的接触。例如,颈部的远端延伸部117可以足够长,并且被成型为使得装置的存储器130即使在存储器130为膨胀构造时也被定位为远离穿透部位的相邻组织层一距离。在一些实施方案中,颈部的远端延伸部117具有长度和轮廓,该长度和轮廓被构造为防止远离延伸部117的装置100的任意部分接触眼睛的内部结构中的任意一个,除了内部植入装置的玻璃体30。在一些实施方案中,在装置100在眼睛内植入并膨胀时,仅凸缘元件110和颈部的近端区域116与眼睛的组织层接触,并且装置100的剩余部分(诸如远端延伸部117、存储器130以及药物释放元件120)仅与玻璃体30接触。如以下将更详细讨论的,为膨胀构造的存储器130的形状还可以辅助防止该接触。

[0093] 如以上提及的,这里描述的装置可以包括一个或更多个药物释放元件120。药物释放元件120可以被定位为相邻和/或在一个或更多个出口125内,使得药物释放元件120可以控制或调节来自存储器130的一种或更多种治疗剂穿过一个或更多个出口125的递送。存储器130的内容可以根据慢扩散来递送,而不是被排出为流体流。在一些实施方案中,一个或更多个药物释放元件120可以布置在存储器130的区域内,诸如远端区域、或邻近装置的远端区域的区域。在一些实施方案中,药物释放元件120可以为具有要递送的物质的特定孔隙率的遮盖物或内衬,并且可以用于提供物质的特定释放速率。药物释放元件120可以为释放控制元件,包括但不限于毛细材料、渗透硅胶、填充床、小多孔结构或多孔熔块、多个多孔涂层、纳米涂层、速率限制膜、基质材料、烧结多孔熔块、渗透膜、半透膜、毛细管或曲折通道、纳米结构、纳米通道、烧结纳米颗粒等。药物释放元件120可以具有在延长时间内从存储器

释放一种或更多种治疗剂的孔隙率、横截面积以及厚度。药物释放元件120的多孔材料可以具有与由延伸穿过材料或在材料之间延伸的通道形成的空隙空间的分数对应的孔隙率。所形成的空隙空间可以在大约3%至大约70%之间、大约5%至大约10%之间、大约10%至大约25%之间或大约15%至大约20%之间或任意其他分数的空隙空间。药物释放元件120可以从在美国专利No.8277830中更详细描述释放控制元件中的任意一个选择,此处以引证的方式并入该专利。

[0094] 如以上提及的,这里描述的装置包括储存器130,该储存器被构造为从大体微创插入构造增大为具有增大容积的膨胀构造。这里描述的装置的插入构造具有三维形状,该三维形状是较低外形,使得装置100可以使用小计量装置至少部分插入眼睛中,或者借助小切口直接插入到眼睛中。这里描述的装置中的许多可以使用是微创的(例如,在大约1mm至大约5mm范围内的)切口或穿孔来插入。在一些实施方案中,切口为3.2mm切口。还应理解,在一些实施方案中,装置100可以具有足以允许装置100在没有内结构支撑构件的情况下刺穿眼睛组织的支柱强度。装置可以在没有已经在眼睛中形成的之前切口或穿孔的情况下插入穿过巩膜24。例如,装置可以使用延伸穿过装置内部的针套管构件以及在里面被挤压或固定在套管构件的远端尖端处的药物释放元件120来插入。

[0095] 通常,在为插入构造时,被构造为穿透眼睛的装置100的部分(例如,储存器130)可以具有与被构造为保持在眼睛之外的装置100的部分(例如,凸缘元件110)的横截面直径相比更小的横截面直径。在一些实施方案中,为插入构造的储存器130(例如,塌陷在如以下将更详细描述的中心核心元件135周围)的横截面直径在直径上可以为大约1.3mm至1.5mm,颈部的近端部分116的直径可以为大约2.7mm长且大约1.5mm宽,并且凸缘元件110可以为大约4.5mm长且大约3.8mm宽。在一些实施方案中,装置100可以为近似25gauge,使得装置100可以插入穿过针孔。在该实施方案中,凸缘元件110可以具有弹性材料(诸如形状记忆或挠性硅胶),使得它在植入期间可以被收容在针孔中并且在凸缘元件110可以再成形时从针孔的远端释放。进一步地,处于插入构造时的装置100的眼睛穿透部分的横截面形状可以变化,包括圆形、卵形或其他横截面形状。此外,在为插入构造时,装置100沿着其整个长度可以具有大致均匀的直径,或者横截面尺寸和形状可以沿着装置100的长度变化。在一些实施方案中,插入构造的装置100的形状可以被选择为促进到眼睛中的容易插入。例如,装置100可以从近端区域向远端区域锥形化。

[0096] 装置100的长度可以取决于装置100要在哪里和如何植入眼睛中而变化。通常,长度被选择为在装置100的植入和填充时不影响或进入中心视场或与眼睛的视轴27交叉。在一些实施方案中,装置的总长可以在大约2mm至大约10mm之间。在一些实施方案中,装置的总长可以在大约3mm至大约7mm之间。在一些实施方案中,装置的眼内区域的长度为大约4mm至大约5mm长。

[0097] 这里描述的装置的储存器130可以膨胀为特定轮廓或形状,该轮廓或形状可以在使其对内眼睛解剖结构的影响最小化的同时使其整体容量最大化。储存器130的插入构造可以具有第一三维形状,并且膨胀构造可以具有与第一三维形状不同的第二三维形状。再次参照图2和图3,膨胀构造的储存器130可以相对于插入轴线A大体对称。在该实施方案中,第一三维形状和第二三维形状这两者可以与装置100的纵轴和插入轴线A同心。在如图4至图9所示的另一个实施方案中,储存器可以被构造为从具有第一三维形状的插入构造增大

为具有第二三维形状的膨胀构造,其中,第二三维形状相对于插入轴线A偏心地定位或大体非对称。在该实施方案中,第一三维形状可以与插入轴线A同心,并且第二三维形状可以与插入轴线A偏心。图9示出了装置100的上下视图,并且例示了延伸穿过凸缘元件110的中心的插入轴线A。平面可以被绘制为与插入轴线A平行并且与插入装置所穿过的巩膜24的表面正交。在一些实施方案中,可以在该平面的第一侧上比在该平面的相对侧上定位储存器130的更多膨胀容积,使得第一侧上的膨胀容积朝向眼睛的后部区域延伸或远离眼睛的晶状体22增大,使得缓和与晶状体22的接触(参见例如图5以及图13)。由此,膨胀构造的储存器130的整体容积的一部分远离眼睛的晶状体增大,并且大于储存器130容积的剩余部分。进一步地,储存器130可以膨胀,使得储存器容积的大部分远离插入装置所穿过的巩膜的内表面延伸,使得膨胀储存器130避免使眼睛的内表面诸如与睫状体或脉络膜接触,该接触可能促成脉络膜渗漏、出血或引起眼睛与装置100之间的其他无意接触、损伤或刺激。进一步地,在处于膨胀构造时,整个储存器130可以保持大体在中心视场外部,诸如在眼睛的视轴外部。

[0098] 储存器130从用于插入的低外形尺寸到插入之后的膨胀外形尺寸的可膨胀性允许装置以微创方式插入,而且还具有增大的储存器容量。该增大的储存器容量转而增加来自装置的药物递送的持续时间,使得装置100不需要同样频繁地再填充,和/或可以在眼睛中达到药物的目标治疗浓度。在一些实施方案中,储存器130的容积可以在大约0.5 $\mu$ L至大约100 $\mu$ L之间。在一些实施方案中,储存器130的容积可以至少为大约1 $\mu$ L、2 $\mu$ L、3 $\mu$ L、4 $\mu$ L、5 $\mu$ L、10 $\mu$ L、15 $\mu$ L、20 $\mu$ L、25 $\mu$ L、30 $\mu$ L、35 $\mu$ L、40 $\mu$ L、45 $\mu$ L、50 $\mu$ L、55 $\mu$ L、60 $\mu$ L、65 $\mu$ L、70 $\mu$ L、75 $\mu$ L、80 $\mu$ L、85 $\mu$ L、90 $\mu$ L、95 $\mu$ L、96 $\mu$ L、97 $\mu$ L、98 $\mu$ L或99 $\mu$ L或其他容积。

[0099] 储存器130的外壁可以由大致非顺应材料和/或不可扩张材料形成,该非顺应材料可膨胀,但有效地为刚性或具有用于弹性伸展的小拉伸能力。由此可见,储存器130可以被填充为膨胀构造,但储存器130的材料被构造为维持其形状并且不拉伸,以便避免由储存器130的壁材料的记忆产生的非故意驱动力。在其他实施方案中,储存器130的外壁可以为顺应材料,使得可以由储存器130的顺应壁提供可控压力,一直到均压点,例如以提供来自填充之后的储存器的药物递送的小的初始增压。这里提供了可膨胀、不可扩张、大致非顺应材料的示例,包括但不限于PET、尼龙以及丙烯酸。这里还提供了可膨胀顺应材料的示例,包括但不限于硅胶、聚氨酯以及丙烯酸。

[0100] 在一些实施方案中,储存器130的容积和膨胀构造的储存器130的形状被选择为使有效负载能力最大化而且使远离与穿透部位相邻的晶状体22和/或巩膜24的距离最大化。例如,在一些实施方案中,储存器130的容积可以为60 $\mu$ L,并且膨胀构造的储存器130的形状可以为D形、C形、椭圆形、偏心的或可以远离装置的插入轴线A延伸的其他形状(参见图6)。由此,与更小容量的对称膨胀的储存器相比,偏心或非对称膨胀储存器130可以维持远离晶状体22的更大距离D。膨胀构造的储存器130还可以在近端上锥形化,以使膨胀储存器130偏离装置延伸穿过的巩膜24的距离D' 最大化。维持更大的距离D' 帮助防止膨胀储存器130(例如,膨胀储存器130的近端)与包围穿透部位和眼睛的其他相邻层(诸如视网膜26、脉络膜28、巩膜24、睫状体20和/或晶状体22)的内组织表面之间的接触。储存器130的近端锥形化还允许装置100从眼睛改进的去除。储存器130的形状可以备选或附加地在远端上锥形化。远端锥形还可以帮助装置避免进入视轴,并且避免与诸如晶状体的特定内结构接触。进一步地,如以下将更详细描述,到装置端部的平滑且逐渐的过渡还可以改善插入的容易。

[0101] 如图7和图8最佳所示,这里描述的装置可以包括中心核心元件135,该中心核心元件在装置100的近端区域与装置100的远端区域之间延伸。中心核心元件135可以为大体圆柱形且相对刚性的元件,该元件被定位在装置100的纵轴周围,使得它与插入轴线A大体同心。中心核心元件135可以包括内管腔137和延伸穿过中心核心元件135的壁的一个或更多个开口139。在一些实施方案中,中心核心元件135可以包括在近端上的入口138,该入口相对于可穿透元件115定位在进入部分中,以接收被注入到装置中的材料,这将在以下更详细地描述。入口138或靠近入口138的中心核心元件135的部分可以被固位结构105的远端延伸部117包围。中心核心元件135还可以包括被定位为远离入口138一距离(例如靠近中心核心元件135的远端)的出口,该出口可以自装置100形成出口。药物释放元件120可以被定位在出口内,使得治疗剂可以从储存器130释放到眼睛中。中心核心元件135可以使储存器130的材料免于无意穿透或刺穿。例如,在填充期间,靠近入口138的中心核心元件135的部分可以接收被构造为将材料注入到装置中的填充针。中心核心元件135可以由与储存器130的大致非顺应但更薄材料相比相对刚性且不太可能阻碍在填充针的尖锐尖端上的材料形成。由此,刚性核心元件135可以防止入口138附近的储存器材料在填充期间被针穿透。进一步地,刚性核心元件135可以由不能被变得尖锐的填充针穿透的材料(诸如像钛或不锈钢的金属材料)形成,使得在初始填充和再填充期间保护储存器壁材料。

[0102] 中心核心元件135壁中的一个或更多个开口139允许中心核心元件135的内管腔137与储存器130之间的流体连通。诸如经由递送元件穿过可穿透元件115引入的材料可以注入管腔137内,并且流体的流被引导穿过一个或更多个开口139到达储存器130中。材料到储存器130中的引入使储存器130的内容积膨胀,并且使得储存器130的壁远离装置的纵轴和/或离开中心核心元件135。储存器容积的膨胀将储存器从初始插入构造变为膨胀构造,这将在以下更详细地描述。关于内管腔137的直径优化一个或更多个开口139的尺寸可以帮助借助中心核心元件135将流引导穿过一个或更多个开口139到达储存器130中。中心核心元件135还可以包括流引导器140,该流引导器促进储存器130的填充,并且提高填充效率(参见图10)。在一些实施方案中,流引导器140可以包括第一圆柱形区域142,该第一圆柱形区域通过漏斗状区域146耦接到第二圆柱形区域144,该漏斗状区域将流引导穿过一个或更多个开口139。第一圆柱形区域142可以被定位为邻近第二圆柱形区域144。第一圆柱形区域142可以具有比第二圆柱形区域144更大的横截面直径。进一步地,流引导器140的一个或更多个开口139在尺寸上可以小于没有流引导器140的装置的实施方案。在另一个实施方案中,被定位在中心核心元件135的内管腔137内的流引导器140可以为可穿透屏障,例如递送元件延伸穿过的元件(参见图11)。在该实施方案中,流引导器140可以为硅胶元件,该硅胶元件具有被定尺并成形为楔入核心元件135的内管腔137内的外径。例如,是可穿透元件的流引导器140可以被填充/再填充针或其他递送元件穿透,使得装置100可以从下而上填充/再填充。材料初始可以被注入在装置的远端区域中,直到装置的近端区域也被填充并且膨胀为止。以下更详细地描述填充/再填充针。没有流引导器140或开口139被优化至中心核心元件135的内径的核心元件135的装置中的再填充效率依赖流体密度来启用自下而上填充和/或依赖较高容积交换来允许大量混合。具有流引导器140或具有优化开口139的其他核心结构的、这里描述的装置可以将最小阻力的路径用于从装置排泄已填充的已有材料,这例如通过防止回流和/或引导自下而上或底部首先填充来提高更低再填充容积时的再填充



效率。

[0103] 如以上提及的,这里描述的治疗装置可以由插入工具来保持,并且插入穿过穿孔或切口到达目标区域中。由此可见,装置的远端区域可以被成形为使初始巩膜进入容易。具有较大直径和/或较平坦远端尖端的装置的远端区域可能更难以找到并插入穿过小至大约2mm或大约3mm的切口或穿孔。进一步地,由于装置的结构元件之间的接合(例如,其中,储存器材料的远端边缘接合到中心核心元件)而引起的外形中的陡峭边缘可能不利地影响组织进入。在一些实施方案中,治疗装置的远端区域成斜角、锥形化或具有子弹点尖端或其他元件,使得它在植入期间平滑地穿透组织。

[0104] 在一些实施方案中,治疗装置的远端可以具有套筒131,该套筒与该远端关联,例如插入在远端上方或在远端的区域内部(参见图26A至图26C)。在一些实施方案中,套筒131耦接到装置100的远端的内区域,使得套筒131的近端部分接收药物释放元件120并且插入中心核心元件135的远端出口内。套筒131可以在内腔132内接收药物释放元件120,该内腔从套筒131的近端区域一直延伸到远端出口134,使得来自储存器130的药物通过药物释放元件120进行的扩散不被套筒131阻碍。可以磨圆包围内腔132的套筒131的边缘,以减少组织在内腔132内部的核化或捕捉。套筒131可以为具有锥形几何结构的聚合物材料。套筒131的远端部分可以延伸超过装置100的远端,使得套筒131形成锥形尖端(参见图26A)。然而,应理解,套筒131不需要延伸超过装置100的远端。套筒131可以从药物释放元件120被定位在套筒131的内腔132中的位置附近的0.05”直径逐渐减小至套筒131远端尖端处的近似0.03”。药物释放元件120可以被融合到聚合物套筒131的内腔132,该套筒转而可以被插入并附接到中心核心元件135(参见图26A)。然后可以将形成储存器130的材料的远端边缘附接在中心核心元件135周围。

[0105] 在其他实施方案中,套筒131可以插入治疗装置100的远端区域上方(参见图26B)。例如,可以将形成储存器130的材料的远端边缘接合在中心核心元件135上方,并且两个部件一起插入套筒131的内腔132的近端区域内。套筒131可以使装置100的远端尖端平滑,并且消除组织针对储存器130与中心核心元件135之间的连接点的阻碍,这提供装置100穿过切口的更平滑的进入。在远端区域上方套筒131之间的耦接还可以为储存器130的远端与中心核心元件135之间的接合提供支持。由此可见,套筒131可以但不是必须具有比治疗装置100的远端区域更小的外径。进一步地,磨圆边缘可以改善找到进入切口中的插入。

[0106] 在另外实施方案中,套筒131可以如上所述,插入治疗装置100的远端上方(参见图26C)。套筒131可以远离装置延伸,并且具有尖端,该尖端具有近似0.02”的外径。如与现有实施方案相同,除了药物可能通过其逸出套筒131的内腔132的远端出口134之外或作为远端出口134的备选方案,套筒131还可以具有减少核化的磨圆边缘以及一个或更多个侧出口孔133。

[0107] 这里描述的治疗装置不需要为了附接药物释放元件120而并入套筒131。例如,药物释放元件120还可以压嵌或直接激光焊接到装置的中心核心元件135或另一个部分中。这些备选的附接机构可以提供制造益处,而且允许与并入套筒131的实施方案相比的、中心核心元件135的减小直径。

[0108] 如以上提及的,中心核心元件135可以在近端处接合在储存器130的上部分,并且在远端处接合在储存器130的下部分。中心核心元件135与储存器130之间以及中心核心元



件135与药物释放元件120之间的接合可以由诸如像Epotech301的双组分环氧树脂的粘合剂实现。在一些实施方案中,使用部件之间的热融合。例如,如果中心核心元件135和储存器材料都可以由热可接合材料(诸如尼龙或聚砜(PSU))制成,则两者可以使用热量和压缩热接合在一起,这提供比粘合剂更简单的制造过程和更可靠的接合。中心核心元件135还可以由金属材料形成,并且被设计为接受塑料流,使得它可以使用热量和压缩接合到储存器,尽管不由相同热可接合材料形成。在一些实施方案中,中心核心元件135的远端和/或近端区域可以并入接受聚合物材料流的多个小孔,诸如激光钻进核心中的小孔图案。如果储存器材料和中心核心元件由类似材料制成或核心具有被设计为接受聚合物材料流的特征,则可以使用超声焊接过程来提供在它们之间产生接合所需的能量。在另外实施方案中,中心核心元件135可以由热塑性塑料形成,该热塑性塑料可以允许在药物释放元件120之间产生二次成型过程,以在装置的远端处在药物释放元件120与中心核心元件135之间产生接合接缝。

[0109] 应理解,这里描述的装置不需要包括流引导器140或中心核心元件135。例如,图12示出了具有可膨胀储存器130的装置100的实施方案,该可膨胀储存器在近端上耦接到固位结构105,该固位结构具有凸缘元件110、定位在入口111内的可穿透屏障115以及远端延伸部117。可膨胀储存器130在远端区域上耦接到内部定位有药物释放元件120的出口125。然而,没有中心核心元件135或流引导器140被并入。储存器130的材料可以为装置提供足够的刚性,使得它可以在不塌陷在自身上或远离插入构造或插入轴线A包裹的情况下沿着插入轴线A插过穿透部位。在一些实施方案中,储存器130的材料是聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET),并且具有在大约0.0005mm至大约0.05mm的壁厚,使得装置具有支柱强度,并且通常刚性至足以在没有中心核心元件或流引导器的情况下插入眼睛中。在一些实施方案中,这里描述的装置可以使用管心针或其他刚性纵向元件来植入,该刚性纵向元件可以在放置时插入储存器的区域内,并且然后一旦已经给予必要的支柱强度并且装置已经穿过巩膜,则去除该刚性纵向元件。储存器130的材料还可以包括尿烷、尼龙、尼龙弹性体、聚氨酯、交联聚乙烯、FEP、PTFE以及类似材料和材料的混合。材料还可以包括多层上述材料和领域中已知为制造可膨胀元件的其他材料。

[0110] 如以上讨论的,装置可以包括近端固位结构105,该近端固位结构具有平滑突出物或凸缘元件110,该平滑突出物或凸缘元件被构造为大体保持在眼睛之外,以辅助当在眼内植入装置100的剩余部分时固位装置100。凸缘元件110还可以帮助识别用于再填充的可穿透隔膜的位置。例如,隔膜与凸缘元件110的剩余部分相比可能看起来较黑,这为再填充期间的穿透提供分类目标。在一些实施方案中,凸缘元件110可以被设计为提供用于植入在眼睛中的装置100的可识别方位,使得偏心膨胀的储存器130的膨胀方向可预测并且按照期望方位。一旦被植入玻璃体30内,则储存器130无法直接可视化。由此,可以从眼睛外部可视化的装置100的部分(诸如凸缘元件110)上的方位指示符150允许用户知道储存器130的膨胀将处于正确平面中。例如,图9例示了为点的方位指示符150或在凸缘元件110的上表面上的其他视觉指示符。图13例示了是指示储存器的偏心容积的方位的、凸缘元件110的形状的方位指示符150。例如,因为可膨胀储存器130可以被设计为相对于装置的纵轴和/或插入轴线A沿着特定方位膨胀,所以在轴线A周围的、可膨胀储存器130的该部分的相对方位可能对确保装置不撞击特定眼内结构至关重要。在一些实施方案中,凸缘元件110可以在上表面112

上并入用户可视以便于指出储存器填充方位的标志或其他方位指示符150。方位指示符150可以为提供与偏心容积位于哪里有关的指南的各种形状、颜色或形状和颜色的组合中的任意一个。备选或附加地,方位指示符150可以为凸缘元件110自己的形状。例如,凸缘元件110可以为了装置的植入而向用户提供方向指导的方式来成形。凸缘元件110可以具有各种形状,诸如卵圆形、椭圆形、多边形、三角形或钻石形或其他形状,诸如指示储存器130被设计为在哪里具有与储存器130的另一侧相比更大的膨胀的侧、角度或部分的箭头。图13例示了具有指示储存器130的偏心区域的方位的特定形状的凸缘元件110。在填充时,方位指示符150将向用户指示将远离眼睛的一个或多个内结构(诸如晶状体22)膨胀的、储存器130的部分。应理解,凸缘元件110可以为键控或被构造为与具有键控特征的插入和/或填充装置耦接,该装置还在插入、填充和/或再填充之前向用户提供与装置的偏心容积的方位有关的反馈。

[0111] 这里描述的装置可以并入在膨胀构造中还对称分布的膨胀储存器。如图2和图3之前所示,储存器130可以从插入构造增大至膨胀构造,使得储存器130的容积围绕装置的纵轴以及插入轴线A对称分布。在另一个实施方案中,这里描述的装置可以具有沿着横截面对称分布的膨胀构造,但装置本身的整体膨胀形状可以被形成为曲线的或不与插入轴线A对齐的其他形状。图14至图16示出了具有储存器230的装置200的实施方案,该储存器沿着装置的横截面大体对称膨胀,但装置200的植入部分(即,装置200远离近端固位结构205的部分)被成形为远离插入轴线A弯曲。在一些实施方案中,装置200在玻璃体30内的部分可以在植入和填充之前与凸缘元件210的内面向面213大体垂直地延伸。然而,在植入和填充之后,装置200可以被形成或成形为使得装置200整体相对于插入轴线A离轴。装置200被大体定位为使得即使是装置200的最远端区域也如上所述的保持在眼睛的视轴外部和/或避免与内眼解剖结构的特定结构接触。在一些实施方案中,膨胀构造的装置200可成形为保持在眼睛视轴外部的曲线形状。装置200可以具有插入构造,在该构造中,储存器230在装置的纵轴周围塌陷为用于插入穿过巩膜的微创尺寸。在插入穿过巩膜之后,可以根据期望角度和/或曲线预成形装置200远离固位结构210的植入部分。例如,装置200的被植入玻璃体30中的区域可以远离插入轴线A成角度。在另一个实施方案中,装置200的被植入玻璃体30中的区域可以被形成为远离插入轴线A的曲线,例如接近眼睛的曲线的曲线(参见图16)。一旦装置200的远端区域被成形为期望形状,那么可以用治疗材料填充储存器230,以使储存器230膨胀为膨胀构造。膨胀构造可以为诸如图14至图16所示的对称分布的膨胀构造。备选地,装置200的膨胀构造可以如上所述的非对称地膨胀或偏心地膨胀,使得装置200不撞击在眼睛的特定内结构和/或视场、视轴和/或光轴。还应理解,储存器230可以为与在美国专利No.8277830中描述的构造类似的刚性不可膨胀构造,此处以引证的方式并入该专利。

[0112] 图17至图18例示了具有大体对称膨胀的储存器230的装置200的另一个实施方案。装置200的植入部分(即,装置200远离近端固位结构205的部分)在填充时被成形为远离插入轴线A的曲线。装置200可以具有插入构造,该插入构造被构造为沿着插入轴线A且通常以微创方式插入穿过巩膜24到达玻璃体30中。在插入之后,可以填充装置200,以使储存器230膨胀为膨胀构造。在膨胀构造中,储存器230可以沿着围绕眼睛周长的曲线路径延伸,使得装置200不撞击在视场和/或视轴或光轴27、29上(参见图18)。应理解,装置200可以被预成形并填充为然后使储存器230膨胀。应理解,药物释放元件可以被定位在装置的各种出口中

的任意一个内。例如,远离插入轴线延伸的储存器部分中的每一个可以具有出口,各出口具有被定位在出口内或附近的药物释放元件,或者各个储存器部分可以沿着装置的中心轴线将治疗剂引导穿过单个出口,例如,被定位在装置远端附近的出口。进一步地,储存器的壁可以包括高度校准的穿孔,作为药物释放元件。在一些实施方案中,中心核心可以大体笔直并且与插入轴线A同心,并且储存器230远离中心核心延伸,其中,储存器230的膨胀可以为大体对称方式(参见图17)。

[0113] 这里描述的治疗装置可以被设计为在眼睛中延长固位,以在延长时间段内向玻璃体递送药物。这里描述的治疗装置被固位在眼睛中的方式可以变化。例如,在一些实施方案中,治疗装置可以包括具有凸缘元件的近端固位结构,该近端固位结构被构造为存在于巩膜之外,并且与经巩膜存在或存在于巩膜之下的、装置的部分一致地工作,以将装置贴附到眼睛,并且在使用期间提供稳定性。这里描述的治疗装置的其他实施方案本身没有巩膜外固位结构,并且依赖缝合到巩膜来将装置贴附到眼睛。例如,装置可以经巩膜植入和/或被植入到巩膜下,并且装置的近端区域被缝合到巩膜,以将装置贴附到眼睛。在另外实施方案中,这里描述的治疗装置可以具有提供由缝合进一步增强的固定的巩膜外固位结构。例如,固位结构的凸缘元件可以并入增强装置在眼睛中的固定或稳定的一个或更多个锚固特征,包括但不限于孔、凹口、或提供用于装置到眼睛的缝合的位置的其他特征。以下将更详细地描述用于与治疗装置一起使用的一些另外固位和稳定特征。

[0114] 如本文在别处描述的,植入物的近端方面(这里有时被称为“上区域”或“经巩膜区域”或“颈部”)允许从眼睛外部对植入物储存处/储存器再充注。例如,固位结构(如果存在)相对于眼睛组织的设置确保可穿透元件从眼睛外部可进入,使得对于眼睛的直接玻璃体内注射常采用的技术可以用于再填充和/或冲洗植入物的储存器。如以下将更详细描述,这里描述的植入物的放置可以涉及结膜的临时切除,之后是使用平手术刀片在睫状体平坦部区域中产生固定长度(例如,3.22mm)的切口。诸如这里描述的植入物的植入物可以允许诸如经由针式附件进行的永久物理进入,并且可以物理地接触经巩膜组织,包括巩膜、巩膜血管、脉络膜以及可能相邻的视网膜和/或睫状体组织中的一个或更多个。植入物插入经巩膜区域中可能引起植入物与和植入部位相邻的、眼睛的组织之间的物理干扰,该干扰可能破坏切口的边缘并且防止组织返回到在植入物周围的更自然或放松的状态。进一步地,在手术植入时在植入物的经巩膜和巩膜下部件的穿透时可能妨碍脉络膜,这可能增大组织层的急性层离的风险并且促成在手术时的植入部位处的出血风险,这可能导致玻璃体出血。如以下将更详细描述(例如,参照图27A至图39E),这里描述的装置可以并入特征和重新密封隔膜区域,虽然这些特征为了在眼睛中的合适植入而可以穿过与脉络膜的巩膜界面,但在仍然在眼睛中提供足够固定的同时使层离和玻璃体出血的风险最小化,重新密封隔膜区域在随着时间的过去而进行的多次针穿透之后提供有效密封,以使用装置进行的延长治疗。

[0115] 图27A至图27B分别是示出了短轴尺寸和长轴尺寸的、具有固位结构2705的治疗装置的实施方案的上端区域的剖面图。如在上述的其他实施方案中,上区域可以包括凸缘元件2710,该凸缘元件形成被构造为沿着巩膜放置的平滑突出物。凸缘元件2710可以保持大体在眼睛之外,以辅助固位装置,而装置的剩余部分至少部分定位在眼内。上区域可以包括近端区域2716和远端延伸部2717。远端延伸部2717可以被设计为在消除储存器(图27A至图

27B中未示出)与眼睛的和装置的近端相邻的内表面之间的接触的同时,向装置的可穿透区域提供稳定。然而,应理解,远端延伸部2717还可以并入提供与眼睛的内表面的稳定接触的形状和/或特征。例如,图28A至图28B、图29A至图29B以及图30A至图30B示出了具有肩部2820S的装置的各种实施方案的远端延伸部2717,该远端延伸部被构造为捕捉在凸缘2710的内表面与肩部2820S的上表面之间的区域中的巩膜组织。固位结构2705(具有或没有肩部2820S)允许装置以使移出风险最小化的方式植入并固定在适当的位置。固位结构2705还可以在不需要将固位结构固定在眼睛中的附属缝合线的情况下提供装置的固定。然而,应理解,这里描述的装置的一些实施方案没有固位结构2705,并且用缝合线来固定。

[0116] 再次参照图27A至图27B,近端区域2716可以沿着横截面定尺为适配穿过巩膜的穿透部位,使得近端区域2716与远端延伸部2717相比变窄。跨图27A中的近端区域2716的距离短于跨图27B中的近端区域2716的距离。诸如隔膜的可穿透元件2715可以被定位在装置的经巩膜区域(即,坐落在巩膜组织内的装置的区域)中。固位结构2705的短尺寸或跨近端区域2716的距离与被定位在近端区域2716内的可穿透元件2715的尺寸有关。图27A至图27B所示的固位结构2705的短尺寸可以在大约1.5mm至大约2.6mm之间,这取决于在哪里截取横截面。例如,图27A所示的固位结构2705的短尺寸在其最窄点处可以为近似1.47mm。

[0117] 在一些实施方案中,装置的经巩膜区域(以及穿过巩膜的装置的任意部分)的大直径不大于切口的长度,并且优选地小于切口的长度,该长度可以在大约1mm至大约5mm之间。这里描述的治疗装置的尺寸在植入和随后的使用期间大体避免切口的拉伸。在一些实施方案中,可以使主要负责“撑”开切口的组织边缘的固位结构2705的小直径最小化。装置的经巩膜区域的最小化允许以不增大切口的方式插入装置,并且允许组织边缘在植入物颈部或上端区域周围处于更放松状态,并且使对眼睛壁组织结构(例如,脉络膜)的妨碍最小化。在一些实施方案中,植入物的经巩膜区域的最大小直径可以不大于并且优选地小于3.3mm、3.2mm、3.1mm、3.0mm、2.9mm、2.8mm、2.7mm、2.6mm或2.5mm。在一些实施方案中,经巩膜区域的最大小直径在大约1.0mm至大约2.6mm之间。

[0118] 图28A至图28B示出了装置的实施方案,在该实施方案中,例如通过使更大直径区域远端地移位离开经巩膜区域来使固位结构2805的经巩膜区域最小化。如在其他实施方案中,上区域可以包括:凸缘元件2801,该凸缘元件被构造为沿着巩膜放置;近端区域2816,该近端区域被设计为在使用期间接收巩膜组织;以及远端延伸部2817,该远端延伸部被设计为向装置的可穿透区域提供稳定。在该实施方案中,可穿透元件2815远端地在进入口2811内定位为远离近端凸缘元件2810一距离,诸如在远离颈部的近端区域的、颈部的远端延伸部内。在该实施方案中,可穿透元件2815不存在于在植入时将经巩膜接收的颈部的部分内。因为可穿透元件2815被定位为更远端地远离装置的经巩膜区域,所以可以使经巩膜区域的圆周和小直径最小化。在一些实施方案中,经巩膜区域的小直径可以在大约1mm至大约1.2mm之间,或在大约1mm至大约1.3mm之间,或在大约1mm至大约1.4mm之间,或在大约1mm至大约1.5mm之间,或在大约1mm至大约1.6mm之间,或在大约1mm至大约1.7mm之间。被定位为在植入时远离经巩膜区域(诸如在巩膜下区域内)的可穿透屏障可以与刚性或可膨胀储存器二者之一一起使用。然而,应理解,可以优选的用这种构造并入可膨胀储存器。使可穿透屏障向远侧移动到巩膜下区域可能导致屏障占用在其他方面将可用于流体填充的容积。可膨胀储存器允许以不危害可用的储存器容量或药物有效负载的样式由主储存器容积收回

被可穿透屏障占用的容积。这里描述的可膨胀储存器的构造(例如,非对称或偏心膨胀)还确保即使在更大药物有效负载的情况下,也不影响内眼睛结构。

[0119] 经巩膜近端区域2816和进入口2811的形状可以变化,包括但不限于圆柱形、透镜状、漏斗形、圆锥形或其他锥形。图28A至图28B以及图30A至图30B所示的进入口2811和近端区域2816大致笔直,这形成大致圆柱形的经巩膜区域。然而,应理解,近端区域2816和/或进入口2811不需要为大致圆柱形。例如,图35C和图41C示出了圆柱形进入口2811和稍微张开的近端区域2816。稍微张开的近端区域2816提供用于由再填充针穿透的更大目标面积。进入口2811朝向储存器向下的锥形化给针提供了引导。此外,更大的进入口面积允许使用具有可以促进重新密封的更大围长的隔膜。

[0120] 近端区域2816的长度也可以变化。例如,图28A至图28B示出了在凸缘元件2810的内面向表面2813至远端延伸部2817的肩部2820S之间延伸的距离 $x$ 。图29A至图29B示出了比图28A至图28B的实施方案的距离 $x$ 稍长的距离 $x$ 。在未并入肩部2820S的实施方案中,距离 $x$ 可以为凸缘元件2810的内面向表面2813至隔膜存在距离的增大区域之间的距离。距离 $x$ 可以在大约0.2mm至大约3.0mm之间,并且跨该区域的短轴尺寸可以为大约1mm至大约3.0mm。在一些实施方案中,距离 $x$ 可以为大约0.2mm至大约0.7mm,并且跨该区域的短尺寸可以为大约1mm至大约1.2mm。应理解,距离 $x$ 的长度以及进入口内的屏障的长度可以影响整体行进距离,由此可以影响再填充针的长度和稳定性,这将在以下更详细地描述。

[0121] 图31A至图31B、图32A至图32B、图33A至图33B、图34A至图34B、图35A至图35B、图40A至图40B、图41A至图41B以及图42A至图42B分别例示了沿着长轴尺寸和短轴尺寸的治疗装置的各种实施方案的上端区域的侧视图。图36以及以下表1示出了离图31A至图35B的治疗装置的各种实施方案的凸缘的变化距离的圆周和小直径长度的比较。这些实施方案中的一些具有被定位在植入物的经巩膜区域内的可穿透屏障(参见图31A至图31B、图32A至图32B、图35A至图35B以及图40A至图40B);而其他实施方案使它们的可穿透屏障在植入物的经巩膜区域外部更远端地移动(参见图33A至图33B、图34A至图34B、图41A至图41B以及图42A至图42B)。仍然进一步地,并入装置的各种实施方案的上端区域内的可穿透屏障的整体形状可以变化。这些实施方案中的一些并入具有更大的整体围长的、更球形的可穿透屏障(参见图31A至图31B、图32A至图32B、图41A至图41C以及图42A至图42C),而其他实施方案并入具有稍小整体尺寸的可穿透屏障(参见图33A至图33B、图34A至图34B、图35A至图35C以及图40A至图40C)。由此可见,各种实施方案的圆周、长轴以及短轴直径长度可以变化。如这里在别处描述的,上端区域的任意一个构造可以用各种治疗装置构造中的任意一个来并入,包括刚性不可膨胀储存器或膨胀的储存器。通常,可穿透屏障定位在经巩膜区域内使得它不侵占储存器容积的上端区域可以与小容积储存器一起使用。可穿透屏障被定位在巩膜下区域内的上端区域优选地可以与可膨胀储存器或具有更大容积容量的储存器一起使用,因为可穿透屏障可能侵占该储存器容积。在一些实施方案中,刚性治疗装置(这里还被称为“rPDS”)的上端区域可以包括图31A至图31B所示的上端区域。在其他实施方案中,可膨胀治疗装置(这里还被称为“ePDS”)的上端区域可以包括图32A至图32B所示的上端区域。在一些实施方案中,在可穿透元件在装置中更远端地移位的情况下(诸如在图33A至图33B和图34A至图34B中),上端区域可以与可膨胀治疗装置合并。图35A至图35C所示的上端区域可以与刚性治疗装置的实施方案合并。图40A至图40C以及图41A至图41C和图42A至图42C所示的上

端区域可以与具有可膨胀储存器的实施方案一起使用。

[0122] 在一些实施方案中,与rPDS相比,可以沿着ePDS的长轴在颈部区域处找到另外的材料。图31A例示了rPDS的长轴,并且图32A例示了ePDS的长轴。这些视图示出了ePDS中的稍微不同横截面形状和定尺寸的颈部区域。图36以及表1另外示出了这些实施方案中的rPDS和ePDS的颈部区域的比较。例如,如图36最佳所示,离凸缘0.50mm的rPDS颈部的圆周可以为大约6.1mm,而ePDS颈部的圆周可以稍大,为大约6.6mm。另外,该位置处的横截面的形状在rPDS与ePDS之间的不同可以在于:rPDS形状可以更圆,而该位置处的ePDS的横截面形状在形状上可能更为透镜状,使得形成具有收缩区域的双凸形状,这些收缩区域在大直径的任一侧上形成“耳朵”。图36还示出了与凸缘相隔距离0.75mm以及1.00mm时ePDS和rPDS之间的横截面尺寸和横截面形状的该差异。ePDS的横截面形状提供切口内的系统的另外稳定性。例如,颈部区域处的该另外材料可以在该切口内提供更显著的防转功能,这在放置期间以及一旦放置可以特别用于ePDS的偏心或非对称可膨胀储存器。在一些实施方案中,上述的ePDS中的颈部区域的“耳朵”可以用于稳定系统并提供防转功能。这里还考虑隔膜的大部分向下凹进或移动至储存器容积中的ePDS的更小颈部尺寸(例如,参见表1的ePDS3)。

[0123] 这里描述的任意一个治疗装置的可穿透屏障可以包括在美国公报No.2014/0296800中描述的可穿透屏障,此处以引证的方式并入该公报。可穿透屏障可以使用如内部描述的若干特征中的任意一个并入提供可穿透屏障在入口内的增强固位的一个或更多个特征。例如,可穿透屏障可以被成形为与入口内的对应区域配套。可穿透屏障可以并入被构造为延伸穿过入口到达储存器容积中的一个或更多个特征(诸如裙缘区域),以进一步支持固位。装置可以包括改进可穿透屏障的完整性及其与入口的密封啮合的盖。入口可以包括被构造为环绕可穿透屏障和/或被定位在主可穿透屏障以上和/或以下的副可穿透屏障的至少一个区域的内锚固特征,诸如甜甜圈形状的元素。例如,在图28A至图28B、图29A至图29B、图30A至图30B、图33A至图33B、图34A至图34B、图41A至图41B以及图42A至图42C所示的实施方案中,副可穿透屏障可以被定位在可穿透屏障上方,使得再填充针必须延伸穿过副可穿透屏障和主可穿透屏障这两者来填充储存器。两个屏障向提供更鲁棒密封的系统提供冗余级。副可穿透屏障可以由与主屏障相同的材料或不同的材料形成。主可穿透屏障的材料可以具有用于诸如由针进行的改进穿透的例如靠近屏障中心区域的较低硬度材料、以及用于改进固位的周长附近的较高硬度材料、以及定位在屏障上方的附加的低硬度材料。在该实施方案中,可穿透屏障可以为隔膜,该隔膜通过借助上端区域将其拉动到位并从装置的近端修剪来制造。隔膜可以并入尖端、凸缘或帮助防止隔膜在填充和再填充时借助装置的入口退出的其他特征。隔膜可以粘附到位。图40A至图40C所示的上端区域可以包括隔膜,该隔膜通过借助上端区域将其拉动到位并从装置的近端区域修剪来制造。然而,隔膜不需要并入任何尖端或凸缘,并且在整体形状上可以为圆柱形并粘附到位。图41A至图41C以及图42A至图42C所示的上端区域并入被定位在装置的巩膜下区域上的球形可穿透屏障,使得可以使装置的经巩膜区域在整体尺寸上最小化。这些实施方案还可以在巩膜下侧上并入肩部区域,以连同凸缘元件增强固定的稳定。图41A至图41C中的可穿透屏障的实施方案可以具有经巩膜延伸的稍微漏斗形状的区域,而图42A至图42C中的可穿透屏障可以具有延伸穿过经巩膜区域的笔直区域。

[0124] 这里描述的可穿透屏障不需要是由可穿透材料形成的隔膜。例如,这里描述的任

意一个治疗装置可以在隔膜作为或不作为可穿透屏障的情况下并入阀机构。阀可以被构造为借助它接收伸长填充装置,诸如钝针或伸长套管,以使用药物填充储存器。阀可以被构造为在由填充装置沿远端方向施加力时打开。阀的打开可以许可填充装置形成流体紧密啮合,并且允许附接到填充装置的流体容器与治疗装置的储存器之间的流体连通。阀和填充装置可以被构造为在注入期间密封,使得流体以防止流体在阀/填充装置界面之间泄露的方式进入储存器。阀的构造可以变化,包括但不限于:分裂隔膜、单向阀、球阀、瓣阀、盘形阀、鸭嘴阀或其他阀构造。在一些实施方案中,可穿透屏障可以为扭转阀。扭转阀可以包括防止流体进入或离开装置的曲折路径。填充针可以包括用于穿透外隔膜材料的尖锐元件和用于插入穿过曲折路径的钝充填体。随着充填体被插入穿过曲折路径,它使路径笔直,直到填充针的远端尖端位于储存器内使得可以材料可以插入储存器/从储存器退出为止。在从路径去除填充针时,路径的曲折度恢复,这维持流体紧密密封。

[0125] 如以上提及的,图36以及表1示出了改变距图31A至图35B的治疗装置的各种实施方案的凸缘的距离的圆周和小直径长度的比较。

[0126] 表1

[0127]

距凸缘 的距离 (mm)	rPDS1		rPDS2		rPDS3	
	圆周 (mm)	短轴 (mm)	圆周 (mm)	短轴 (mm)	圆周 (mm)	短轴 (mm)
0	10.8	2.6	10.8	2.6	11.3	2.7
.25	6.3	1.5	4.6	1.5	6.7	1.7

[0128]	.50	6.1	1.7	4.6	1.5	6.6	1.9
	.75	6.1	1.9	4.5	1.4	7.0	2.2
	1.0	7.0	2.2	5.2	1.7	7.8	2.5
		ePDS1		ePDS2		ePDS3	
	距凸缘 的距离 (mm)	圆周 (mm)	短轴 (mm)	圆周 (mm)	短轴 (mm)	圆周 (mm)	短轴 (mm)
	0	10.8	2.6	10.8	2.6	10.8	2.6
	.25	6.5	1.5	3.8	1.2	4.2	1.3
	.50	6.6	1.7	3.4	1.1	4.2	1.3
	.75	6.7	1.9	3.0	1.0	4.1	1.3
	1.0	7	2.2	3.2	1.0	4.1	1.3

[0129] 应理解,最小化的小直径可以被并入到若干可植入装置中的任意一个中,不管这种装置的储存器是可再填充、可膨胀还是刚性的。将可穿透元件重新定位为远离经巩膜区域允许更窄的横截面尺寸。ePDS2的经巩膜区域具有最小的整体圆周和短轴尺寸。然而,这可能影响装置的整体有效负载大小或储存器容量。关于表1的ePDS2,储存器壁可膨胀,使得可穿透元件可以在不会不利地影响用于药物递送的装置的整体有效负载大小的情况下进一步侵入到装置的内部中。相反,刚性壁装置可能经受用于药物递送的整体有效负载大小的至少一定减小。

[0130] 这里描述的治疗装置还可以放弃近端固位结构,相反并入将治疗装置固定在眼睛中的另选方式。图37A至图37D以及图38A至图38E例示了被构造为在巩膜下植入眼睛内部的治疗装置3700的实施方案,该治疗装置完全存在于玻璃体腔内部。如与这里描述的其他实施方案相同,装置3700可以包括上凸缘3710和远端轴套3738,该远端轴套限定出口3725,并且被构造为在储存器3730的远端附近支撑释放控制元件(未示出)。上凸缘3710可以限定到装置中的入口3711,以用于支撑可穿透屏障或隔膜。入口3711可以提供较大目标以用于装置3700从眼睛外部再进入。在一些实施方案中,入口3711的直径从一边到另一边可以近似为1.5mm。上凸缘3710可以被成形为匹配眼睛的曲率。

[0131] 上凸缘3710可以耦接到可膨胀储存器3730。储存器3730的挠性在可以使储存器3730的有效负载容量最大化的同时允许借助小切口尺寸插入装置3700。例如,在植入之前,储存器3730可以为空的并且塌陷。储存器3730的壁可以以各种方式塌陷,使得对于插入使空装置的整体直径最小化。例如,在一些实施方案中,储存器壁可以以手风琴样式靠着上



凸缘3710塌陷(参见图37A至图37D)。装置3700的塌陷构造例如可以通过在将窄尺寸插入穿过巩膜之前使装置旋转90度来插入穿过切口。一旦被定位在巩膜内,则装置可以回转90度,使得上凸缘3710被定位为与巩膜的内表面齐平,以便固定。代替沿着在入口3711与装置的远端之间延伸的装置的中心轴线以手风琴状方式塌陷,还可以围绕中心轴线A折叠或卷绕储存器壁(参见图38A至图38E)。在一些实施方案中,装置3700可以并入中心柱元件,该中心柱元件耦接到近端区域和远端区域,并且壁围绕着中心柱元件折叠或卷。备选地,伸长递送元件可以延伸穿过装置3700,使得储存器3730的壁可以折叠或卷绕在伸长递送元件周围。在一些实施方案中,储存器3730的壁可以被构造为膨胀为比装置3700的另一侧更靠近装置的一侧,使得膨胀形状相对于装置的中心轴线偏心。在该实施方案中,壁可以如这里在别处描述的折叠。

[0132] 这里描述的任意一个装置实施方案可以将提供装置在眼睛中的固定的一个或更多个特征以任意组合并入。特征可以包括具有凸缘元件的近端固位结构,该凸缘元件被构造为在治疗装置使用时定位在巩膜上位置中。特征还可以包括改进经巩膜和/或巩膜下固定的治疗装置的上端的相对形状(即,近端区域和远端延伸部)。特征还可以包括允许治疗装置的缝合的特征。这些特征可以单独或组合使用。例如,这里描述的治疗装置可以仅依赖缝合在适当的位置或可以并入缝合,作为增强固定特征。这里描述的治疗装置不需要依赖于固定的缝合,并且可以依赖将装置维持在适当的位置的治疗装置的上端的一个或更多个特征。由此,用于治疗装置的固定的特征可以为巩膜下、巩膜内和/或巩膜上特征。

[0133] 在插入时,可以将装置3700缝合到巩膜24的内表面,这允许经巩膜交换针穿过巩膜24进入并且再填充装置3700(参见图37A至图37D)。为了经由靠着巩膜的内表面缝合来附接装置3700以便固定,上凸缘3710可以并入多个锚固特征3712。锚固特征3712可以为穿过凸缘3710的孔、环或被构造为接收缝合线的其他特征。锚固特征3712和/或随之产生的缝合线图案的设置可以在将或不将诸如超声成像的另一个可视化方法附属用于确认目标位置的情况下提供可视化引导,并且可以用作目标引导。

[0134] 图39A至图39E例示了具有用于巩膜上固定的锚固特征3912的固位结构3905的实施方案。如这里在别处描述的,固位结构3905可以包括:凸缘元件3910,该凸缘元件被构造为沿着巩膜放置;近端区域3916,该近端区域被设计为在使用期间接收巩膜组织;以及远端延伸部3917。远端延伸部3917可以被设计为向装置的可穿透区域提供稳定。例如,近端区域3916可以具有用于稳定与巩膜的内表面的接触的肩部,或者可以被设计为避免与巩膜的内表面接触。凸缘元件3910可以限定内部可以定位可穿透元件(未示出)的入口3911。诸如隔膜的可穿透元件可以被定位为靠近入口3911的近端,或者被更远端地定位在颈部的在植入时不经巩膜的部分内。近端区域3916可以沿着横截面被定尺寸为适配穿过巩膜的穿透部位,使得近端区域与远端延伸部3917相比变窄。跨近端区域3916的距离与如这里在别处描述的另一个距离相比可以沿着一个尺寸缩短,或者近端区域3916可以大体为圆柱形。如这里在别处描述的,可以使颈部的经巩膜部分的尺寸最小化,特别是在隔膜被定位为远离经巩膜区域的情况下,这允许切口的组织边缘更放松并且更可能彼此对齐并相对,以便伤口的更佳康复。用于巩膜上固定的锚固特征3912可以包括一个或更多个翼,该一个或更多个翼经由缩进区域3939在入口3911的任一侧上向外延伸。缩进区域3939可以促进巩膜缝合。锚固特征3912用于将装置固定在切口内,并且帮助在术后封闭切口。例如,如图39D所

示,上凸缘3910可以沿着切口线IL放置,并且缩进区域3939可以用于安装缝合线环SL,这些缝合线环可以在缩进区域3939周围而且穿过巩膜切口线IL的相对壁延伸。随着紧固缝合线环SL以将上凸缘3910固定到巩膜,被接近的组织边缘也是如此。翼3938的整个跨度可以变化,并且可以具有与整个切口长度近似相同的长度,使得翼3938跨越切口并且为组织边缘的并置提供缝合线锚固特征。在一些实施方案中,各翼3938可以具有多于单个缩进区域3939。例如,各翼3938可以具有两个、三个或更多个缩进区域3939,使得可以在进入口3911的各侧上形成多于单个缝合线环SL。由此,在进入口3911的任一侧上的各翼3938可以具有大体圆形或椭圆形状,或者如果并入两个缩进区域3939,则可以具有八字形状,或者如果并入三个缩进区域3939,则可以具有“雪人”形状等。在进入口3911的任一侧上的多个缩进区域3939允许沿着切口缝合更大数量的缝合线环SL。这可以用于更长的切口长度,以不仅改进固位,还改进切口封闭。应理解,翼3938还可以并入其他锚固特征,诸如穿过上凸缘3910的孔,使得可以安装另外的缝合线。通常,穿过凸缘的孔将不与缩进区域3939相同地用于将组织边缘拉到一起。

#### [0135] 使用方法

[0136] 应理解,这里描述的治疗装置可以用于各种位置中并且以各种方式来植入。这里描述的治疗装置的植入方法和使用可以取决于被植入的治疗装置的类型以及用于治疗预期位置和药物而变化。如以下将更详细描述,这里描述的治疗装置可以使用一个或更多个装置来预注、植入、填充、再填充和/或移植。

[0137] 在治疗装置植入的一个实施方案中,根据传统技术创建巩膜切口。巩膜切口可以穿过巩膜24在治疗装置的插入部位之后创建,或者巩膜切口可以穿过巩膜24直接创建在柱的插入部位上方。可以解剖并缩回结膜16,以便露出巩膜24的区域。可以使得结膜16中的切口远离治疗装置的预期插入部位。可以形成巩膜切口或穿孔。如上所述,巩膜切口或穿孔可以用递送装置工具或使用治疗装置的远端尖端来形成。在一些实施方案中,治疗装置使用无缝合手术方法和装置来植入。在其他实施方案中,治疗装置可以定位在巩膜下,诸如在巩膜瓣下。柱可以插入眼睛中(诸如在玻璃体或前房等内),直到出口中的至少一个被定位在目标递送部位内或附近为止,并且如果凸缘元件存在,则直到凸缘元件的内面向表面可以紧靠眼睛的外表面为止。如果需要,则可以如本文在别处描述的,在治疗装置在眼睛中的植入之后使用另外固定元件,诸如缝合线或其他元件。治疗装置可以保持在适当的位置,以在足以治疗病情的时间段内向眼睛递送一种或更多种治疗剂,该时间段包括但不限于1、2、3、4、5、10、15、20、25天或任意数量的天、月以及年,一直到至少大约3年。在已经在期望时间段内递送治疗剂之后,可以为了另外递送而再填充治疗装置,或者可以去除治疗装置。在一些实施方案中,治疗装置被构造为在没有再填充的情况下递送药物至少90天、至少3个月、至少6个月或至少12个月。

[0138] 通常,这里描述的治疗装置的实施方案包含药物溶液、药物混悬剂和/或药物基质。这里描述的治疗装置还可以包含被配制为一个或更多个固体药芯或药丸的治疗剂,这些药芯或药丸被配制为在延长时间段内以治疗有效量递送一种或更多种治疗剂。期间治疗装置递送治疗有效量的时间段可以变化。在一些实施方案中,治疗装置被植入为在装置的有效寿命期间提供治疗,使得装置的再填充不是必要的。

[0139] 图19A至图19D示出了被设计为预注、填充和/或再填充这里描述的治疗装置的一

般化工具300。工具300可以包括套管针引入套管305,该套管具有内填充套管310可以延伸穿过的内管腔。引入套管305可以在装置100的近端区域中延伸穿过可穿透元件115,直到套管305的远端进入储存器130的近端区域(参见图19B)和/或中心核心元件135(如果存在)的近端为止。工具300的区域可以具有防止远端尖端315延伸太远进入到储存器130中的硬挡块。内填充导管310可以延伸穿过引入套管305的内管腔并且到达储存器130的至少近端区域中(参见图19C)。填充套管310可以朝向储存器130的远端区域进一步延伸到储存器130中。填充套管310的总长可以基于它将与一起使用的治疗装置来选择,使得填充套管310可以朝向储存器130的远端区域或中心核心元件135(如果存在)延伸。或者如果装置包括流引导器140,则填充套管310可以具有被构造为延伸穿过流引导器140的至少一区域的长度。填充套管310可以包括被钝化的远端尖端315,并且具有材料流出填充套管310可以借助的开口320(参见图19D)。开口320可以在填充套管310的侧壁中和/或可以在填充套管310的远端尖端315处。进一步地,可以存在来自填充套管310的多于单个开口320。穿过填充套管310并且在远端尖端315处离开开口320的材料流允许以自下而上方式填充储存器130。引入套管305的远端区域可以被构造为接收来自储存器130的已有材料,使得在借助填充套管310用新材料填充时可以从储存器130冲出已有材料。这与流引导器140组合可以提高再填充效率。工具300可以并入例如在美国专利No.8399006、美国专利No.8623395、美国公报No.2013/0324918以及美国公报No.2013/0165860中描述的其他再填充装置的一个或更多个特征,通过援引将上述专利和公报均并入本文。应理解,取决于进入区域以及被安装在治疗装置的进入区域中的可穿透屏障的总长,填充套管310可以具有各种长度和/或增强结构中的任意一个。

[0140] 如这里描述的,治疗装置可以具有由大体非顺应材料形成的可膨胀储存器。储存器可以下折,使得它适配在递送元件的内容积内,并且在膨胀时可靠地部署。图20A至图20F在示意性上下视图中示出了处于储存器折叠的各种阶段中的治疗装置2100的实施方案。治疗装置2100具有以偏心方式包围装置的轴线A的储存器2130。为了简单起见,储存器2130的折叠将鉴于该轴线A来描述。轴线A可以与中心核心2135(如果存在)的中心轴线同轴,但应理解,对于要如以下描述的折叠的装置,中心核心元件2135不需要存在。储存器2130可以为偏心的,因为可以在与轴线A平行绘制的平面的第一侧上定位比在平面的相对侧上更多的储存器2130的膨胀容积,使得储存器2130相对于轴线A非对称地膨胀。如图20A所示,展开构造的非对称储存器2130可以具有中心区域,该中心区域具有卵形横截面形状,该形状具有长轴LA和短轴SA。储存器2130的膨胀部分的偏心容积EV可以位于与轴线A平行绘制的平面的第一侧上。图20B示出了在折叠储存器2130中的第一步骤,在该步骤期间,朝向彼此向内地推压沿着长轴LA的储存器2130的相对区域,这产生在储存器容积的中心附近的变窄收缩区域。然后可以朝向彼此并且朝向中心轴线A推压沿着短轴SA的储存器2130的相对区域(参见图20C)。该构造在储存器130的材料中创建四个折叠或褶2137a、2137b、2137c、2137d,在轴线A的任一侧的两个沿着储存器130的长轴LA向外延伸。各褶2137a、2137b、2137c、2137d可以具有褶端2138a、2138b、2138c、2138d。邻接的褶2137a、2137c可以形成第一槽2139a,并且邻接的褶2137b、2137d可以形成第二槽2139b。可以朝向偏心容积EV侧相对于轴线A以顺时针方式推压前两个褶2137a、2137c的褶端2138a、2138c,并且可以朝向偏心容积EV侧相对于轴线A以逆时针方式推压后两个褶2137b、2137d的褶端2138b、2138d,这形成第三槽2139c

(参见图20D)。可以沿顺时针方向推压褶端2138a,直到褶2137a下折在第三槽2139c内部为止。褶2137b靠着中心核心2135上折到第一槽2139a上(图20E)。然后相对于轴线A以逆时针方式推压褶端2138c,直到褶2137c叠加在褶2137a上面为止。褶2137d靠着中心核心2135上折到第二槽2139b上。储存器2130相对于装置的轴线A的非对称形状和折叠处理导致褶2137a、2137c形成相对于褶2137b、2137d更长的材料“翼”。进一步地,该构造在褶2137b、2137d被压在中心核心2135的侧上的同时,导致褶2137c叠加在褶2137a上。然而,应理解,褶2137c可以折叠成第三槽2139c,并且褶2137a叠加在褶2137c上。通常,更长的两个褶(即,在储存器的偏心容积EV侧上的褶)可以重叠它们长度的至少一部分,而更短的两个褶(即,在相对侧上的褶)不重叠。应理解,上述折叠还可以因为必须处理产生储存器的非对称区域而可能需要的任意额外材料而应用于顺应材料。应理解,储存器还可以上折为手风琴样式,并且如本文在别处描述的向侧面插入穿过巩膜切口。

[0141] 这里描述的治疗装置可以使用在美国公报No. 2015/0080846中描述的一个或多个装置来预注并插入,通过援引将该公报并入本文。在一些实施方案中,下折治疗装置2100可以被保持在预注工具2200内。图21A至图21B分别示出了无载预注工具2200和装载有治疗装置2100的预注工具2200的特写。预注工具2200可以为单独工具或可以与用于填充和/或植入治疗装置2100的递送系统集成。在一些实施方案中,用户可以通过在工具2200的近端上的柄2205保持预注工具2200,并且在远端上操作地耦接到相对的蛤壳2210。柄2205可以具有反向镊子式的致动机构,使得蛤壳2210靠着彼此在闭合位置中偏置,并且向内的挤压使相对的蛤壳2210远离彼此移动一距离。蛤壳2210各可以具有凹进的内部几何结构,该几何结构被构造为包含治疗装置2100的至少一部分。例如,蛤壳2210中的一个可以具有第一凹进部,并且蛤壳2210的第二个可以具有第二凹进部,在蛤壳2210处于闭合位置中时,凹进部一起形成具有与治疗装置2100的外轮廓大致相同的形状的腔2215。预注工具2200可以将治疗装置2100保持在由相对的凹进部形成的腔2215内,并且储存器2130的折叠褶可以被约束并防止膨胀,特别是在如以下将更详细描述预注期间。蛤壳2210可以由大致透明的材料形成,以便治疗装置2100的预注期间的最佳观看和/或视觉指示。

[0142] 预注工具2200还可以包括蛤壳2210之间的通道2220(参见图21B),使得在治疗装置2100被保持在预注工具2200内时,可以接近治疗装置2100的上表面。例如,如图21C所示,通道2220允许穿过治疗装置2100的隔膜插入针,以在插入到患者之前预注和/或填充装置。预注工具2200的通道2220可以并入提供针与治疗装置的隔膜之间的合适对齐和接近的一个或多个特征。

[0143] 治疗装置2100可以使用预注针来预注。预注针可以是插入工具的一部分,或者可以是单独工具的单独预注针。预注针可以穿透被约束在预注工具2200的相对蛤壳2210之间的腔2215内的治疗装置2100的隔膜。预注针可以耦接到填充有一数量的预注流体的注射器。注射器诸如可以经由将流体注入到被约束装置中以将空气从装置2100清除的柱塞来致动。空气可以随着所注入的预注流体被注入到装置2100的储存器2130中而借助治疗装置2100中的多孔结构(诸如在治疗装置2100的远端处的药物释放元件)来清除。预注流体可以为诸如盐水的流体,或者可以为要递送到患者的药物溶液。因为治疗装置2100被约束在蛤壳2210之间,所以预注不使储存器2130可辨别地膨胀。

[0144] 图22A至图22B示出了用于与预注工具2200一起使用的插入工具2300的实施方案。

应理解,虽然插入工具2300被描述为与预注工具2200和/或预注针分开,但各种工具可以集成在供应保持、预注以及插入的各种功能的单个装置或系统内。插入工具2300可以包括近端柄2305和具有尖端2315的远端针柱2310,并且可选地具有被定位在针柱2310与柄2305之间的就座元件2325。针柱2310可以插入穿过预注工具2200的通道2220,并且朝向被保持在蛤壳2210之间的治疗装置2100的上表面引导。针柱2310可以穿透被保持在蛤壳2210内的治疗装置2100的隔膜,使得装置2100被固定到插入工具2300。一旦治疗装置2100被预注并且固定到插入工具2300,则可以致动预注工具2200,以使蛤壳2210离开彼此,这将治疗装置2100从它们之间的腔2215释放(参见图21D)。

[0145] 再次参照图22A至图22B,插入工具2300可以并入在将针柱2310插入穿过被保持在预注工具2200内的治疗装置2100的隔膜时允许合适对齐的一个或更多个体几何结构、视觉指示符和/或机械键控特征。例如,插入工具2300的一部分可以包括从工具的圆柱形表面向外延伸的升高机械键2301。键2301可以滑动到在预注工具2200的一部分中的对应成形的狭槽2302中。因为针仅在插入工具2300相对于预注工具2200处于特定方位时穿透隔膜,键2301滑动穿过狭槽2302。键2301防止针在任意其他方位穿透隔膜,因为键2301将随着针柱2310插入穿过通道2220而紧靠预注工具2200。插入工具2300还可以并入一个或更多个视觉标志,以便引导用户相对于治疗装置2100将插入工具2300定位在期望或已知方位中。由此可见,一旦治疗装置2100被插入工具2300穿透,则可以使得操作员大体知道被插入工具2300保持的治疗装置2100的相对方位,并且将知道储存器2130的偏心容积将沿哪个方向膨胀并因此可以将治疗装置2100插入穿过切口。

[0146] 虽然由插入工具2300保持的治疗装置2100可以以已知方式插入穿过目标区域中的穿孔或切口,但一旦被插入,则可以根据期望旋转调节治疗装置2100的方位。在一些实施方案中,插入工具2300可以并入被专门设计为使治疗装置2100围绕插入轴线A旋转的一个或更多个特征。如以上提及的,插入工具2300可以包括被构造为将治疗装置2100推压穿过切口的就座元件2325。就座元件2325可以具有被成形为与治疗装置2100配套并向治疗装置施加转矩的远端2320。如图23A至图23E最佳所示,就座元件2325的远端2320可以包括腔2330,该腔被定尺寸并成形为接收在治疗装置2100的近端处的凸缘元件2110的至少一部分。如本文在别处描述的,治疗装置2100的近端凸缘元件2110可以具有特定几何结构,例如长轴和短轴或非对称形状。插入工具2300的远端2320可以在凸缘元件2110的上方滑下,使得凸缘元件2110插入腔2330内,使得凸缘元件2110且由此治疗装置2100在旋转插入工具2300时旋转。另外,远端2320可以包括位于腔2330的相对侧上的一对边缘特征2335,该对边缘特征可以与凸缘元件2110的部分进行接触,以进一步辅助治疗装置2100沿顺时针或逆时针方向围绕轴线A旋转。应理解,就座元件2325在其最远端处还可以具有平坦面,该平坦面被构造为在插入期间紧靠治疗装置2100的上表面。

[0147] 就座元件2325和/或针柱2310可以相对于柄2305可移动,例如,如上所述的旋转,沿远端方向前进,和/或沿近端方向退出。备选地,就座元件2325和针柱2310可以相对于柄2305固定,使得整个插入工具2300相对于患者沿顺时针、逆时针、远端或近端方向由操作员移动,以使治疗装置就座。一旦治疗装置2100被合适地定向在目标治疗位置内,则就座元件2325可以用于凭借单个前进运动来使治疗装置2100就座到其在切口中的最终位置中。

[0148] 图24A至图24F例示了具有柄2305、针柱2310、就座元件2325、致动器2345以及相对

端效应器2350的插入工具2300的实施方案。针柱2310和就座元件2325可以与彼此而且与柄2305和端效应器2350同轴地延伸。如上所述,治疗装置2100可以由插入工具2300来保持,使得针柱2310延伸穿过装置2100的隔膜。针柱2310可以借助由相对端效应器2350形成的开口2360可见(参见图24D)。插入工具2300的端效应器2350可以夹到治疗装置2100的近端上。在围绕治疗装置2100的凸缘元件2110闭合端效应器2350时,它们的远端2355卷绕在靠近凸缘元件2110的下侧的治疗装置2100的区域周围。然而,卷绕在凸缘元件2110的下侧周围的这些远端2355的厚度填充治疗装置2100的该区域,该区域否则将被在装置2100完全就座在切口内时植入装置2100所穿过的组织包围。由此,随着装置2100就座在适当的位置,可以例如通过滑动致动器2345将端效应器2350推压为远离彼此(参见图24E)。在端效应器2350内且在针柱2310上方同轴延伸的就座元件2325可以被远端地推压为压在治疗装置2100的凸缘元件2110的上表面上(参见图24F)。由此,治疗装置2100可以被向下推压至切口中并就座在切口内。就座元件2325沿远端方向以及端效应器2350沿向外方向的移动可以在致动器2345的单个致动时大致同时或以逐步方式发生,使得端效应器2350在就座元件2325沿远端方向延伸之前离开凸缘元件2110。

[0149] 在一些实施方案中,就座元件2325可以具有外表面,该外表面被成形为啮合端效应器2350的内表面,以随着就座元件2325远端地前进穿过端效应器2350以使治疗装置2100就座而沿向外方向推压内表面。如图24G最佳所示,端效应器2350可以在它们的近端处由销轴耦接到柄,使得一对端效应器2350可以朝向并远离轴线A和彼此枢转。就座元件2325可以与端效应器2350的中心通道内的轴线A同轴地、在端效应器2350之间远端地延伸。端效应器2350的中心通道可以包括诸如凸轮的特征2365,该特征被构造为啮合延伸穿过端效应器2350的中心通道的就座元件2325的外表面上的对应表面特征2360。由此可见,在由致动器2345沿向前线性方向推压就座元件2325时,在就座元件2325外表面上的特征2360啮合将端效应器2350推压为远离彼此向外枢转的端效应器2350的特征。这释放被端效应器2350的远端保持的治疗装置2100的凸缘元件2110,使得凸缘元件2110可以以没有障碍的方式就座在切口内。致动器2345可以由固位弹簧耦接到就座元件2325,该固位弹簧压在致动器2345上,并且将端效应器2350保持为在闭合位置中偏置在治疗装置2100周围。固位弹簧还可以阻止针柱2310在植入之前刺穿治疗装置2100的隔膜。由此,插入工具的该实施方案可以借助于端效应器2350的远端由凸缘元件2110保持治疗装置2100,并且在近端位置中使针柱2310和就座元件2325偏置,直到被致动为使装置2100就座为止。

[0150] 储存器2130可以在装置的植入和就座之后填充并膨胀。然而,应理解,如以下将更详细描述,储存器2130可以在使治疗装置2100最终完全就座在切口内之前、期间或之后来填充。在一些实施方案中,填充针2500可以为30gauge针,该针具有插座,该插座在已经填充治疗装置2100时经由其流体返回路径来提供视觉反馈(参见图25)。例如,填充针2500可以包括用于观看返回流体的透明或半透明室。填充针2500还可以包括一个或更多个返回流体路径孔。填充针可以用于将治疗流体注入到装置2100中,直到从治疗装置2100去除预注流体为止。储存器2130随着用流体填充装置2100而膨胀。装置2100可以稍微过充,以确保最大膨胀。

[0151] 在一些实施方案中,填充针2500可以与如上所述用于预注并将空气从治疗装置清除的预注针相同。填充针2500还可以与如上所述用于保持并将治疗装置递送到适当位置的

插入装置2300上的针相同。应理解,预注针、针柱2310以及填充针2500可以各是单独装置,使得治疗装置2100中的隔膜的三次穿透在预注、插入以及填充期间发生。应理解,预注针、针柱2310以及填充针2500可以是同一针,使得在预注、插入以及填充期间执行隔膜的单次穿透。备选地,预注针和针柱2310可以是相同的部件,并且填充针2500是单独部件,或者预注针是单独部件,并且针柱2310和填充针2500是相同的部件,使得最初预注、插入和填充治疗装置仅需要两次穿透。还应理解,这里描述的治疗装置可以在一个时间段之后再填充。治疗装置的隔膜可以在用再填充针(例如,诸如在美国专利No.9033911或美国公报No.2013/0165860中描述的再填充针,此处以引证的方式各并入该专利和公报)进行的再填充期间穿透。再填充针和填充针可以为同一类型的针或可以彼此不同。例如,填充针可以或可以不并入可视化填充的特征,而再填充针并入这种特征。

[0152] 如这里在别处提及的,连同具有伸长颈部区域和/或多余可穿透屏障的装置实施方案一起使用的填充针和/或再填充针可以比连同具有较短颈部区域的装置实施方案一起使用的针长。在一些实施方案中,诸如在并入多余屏障系统时,针可以包括适应穿过隔膜的较长行进的一个或更多个增强结构或在再填充针的远端附近的集中的返回孔,以便有效地再填充系统。例如,为了进入具有伸长上端区域并且例如并入不存在于颈部的近端部分内的多余隔膜或可穿透元件的装置的储存器,针可以并入提供更佳穿透的一个或更多个特征,包括但不限于:较长的长度、包围其长度的至少一个区域的增强结构、和/或针远端附近的集中的返回流体孔。

[0153] 一旦实现所植入储存器的膨胀容积,则可以以可预测间隔(例如,每3、4、5、6个月或长至每12个月)再填充装置。然而,一旦被植入到眼睛中,则改变膨胀装置的容积可能是不期望的(例如,一旦被植入,则眼睛中的移动可能导致对周围结构的潜在创伤或眼内压力的波动),由此有时要避免该改变。一旦被植入并且膨胀,则这里描述的治疗装置可以维持一致的容积,使得储存器的外径或轮廓大致贯穿装置的使用且不管填充状态如何不变化。进一步地,即使在流体被注入到储存器中时和/或在从储存器去除流体时(例如,使用具有或没有流引导器的再填充针),这里描述的治疗装置也可以维持相同的膨胀形状。例如,药物随着时间的过去而被动地扩散穿过多孔药物递送元件并离开膨胀储存器。尽管有到眼睛中的该药物释放,但膨胀储存器可以保持填充有流体,例如,从玻璃体进入储存器的流体或保持在储存器中的药物配制流体。储存器材料可以由大致非顺应材料形成,该材料往往维持其物理结构,而不管储存器的内部是否填充有药物。进一步地,这里描述的治疗装置的再填充可以被执行为使得负压和/或正压不建立在治疗装置内。所用的再填充和交换装置可以并入避免抽吸或排泄储存器内的流体的特征,相反在维持大致恒定内压的同时交换流体。治疗装置也可以并入鼓励该压力中性交换的一个或更多个特征。例如,治疗装置可以并入延伸穿过储存器的容积的中心核心元件,该中心核心元件具有包围官腔的壁、到管腔的入口、来自管腔的窗口以及延伸穿过入口与出口之间的中心核心元件的壁的一个或更多个开口。管腔可以经由一个或更多个开口与储存器的容积流体连通。在一些实施方案中,一个或更多个开口沿着中心核心元件的壁定位,以鼓励新药物配制流体与在储存器内剩余的流体的交换。例如,第一开口可以被定位为靠近中心核心元件的远端区域,使得在将再填充/交换针插入穿过入口时,在第一开口附近递送新药物配制。至少第二开口可以被定位为靠近中心核心元件的近端区域。要为了新药物配制而交换的在储存器内剩余的流体可以借助



第二开口离开储存器容积。再填充/交换针的出口管腔可以被定位为靠近该第二开口,使得流体借助出口管腔从治疗装置去除。中心核心元件中的入口和出口开口的该设置可以在不混合而且不影响储存器容积内的压力(该混合和影响可能影响可膨胀储存器的外径或轮廓)的情况下鼓励流体的交换(例如,用于老配制的新配制)。进一步地,中心核心元件可以随着再填充针被插入穿过中心核心元件的入口而保护储存器的材料。治疗装置的插入构造是在储存器的非顺应材料在用一种或更多种治疗剂填充容积之前塌陷在中心核心的周围并形成第一三维形状的时候的构造。储存器的非顺应材料在膨胀构造时在用述一种或更多种治疗剂填充容积时远离中心核心元件增大,这形成第二三维形状。然后贯穿治疗装置的寿命维持在填充时实现的该第二三维形状,而不管填充状态如何或者流体是被添加到储存器还是从储存器取走。

[0154] 本文描述的治疗装置不需要去除,并且可以无线地保持在适当的位置,只要治疗有效并超过即可。然而,可以移植(即,从目标位置去除)治疗装置2100。因为储存器2130膨胀为大于插入外形的外形,所以储存器2130优选地在去除之前不膨胀。诸如可以由管道或其他接头将抽吸针连接到抽吸装置。抽吸装置可以为真空锁注射器,该真空锁注射器产生真空并且为从储存器2130抽吸提供吸力。注射器可以由卢尔(luer)锁杠杆致动为抽吸治疗装置2100的储存器2130并去除剩余的内容。该系统可以用于抽吸储存器2130的内容,以便再填充装置和/或去除装置。所抽吸的内容可以借助抽吸装置使得可见,以便在完成抽吸过程时进行视觉反馈。抽吸可以使膨胀的储存器塌陷到低外形,使得可以借助切口腔移植装置2100。更小的外形可以减小所需的去除力而且限制可能引起出血和损伤的与内组织的接触。这里描述的被抽吸并塌陷的治疗装置可以根据在美国专利公报No. 2015/0080846中描述的方法并使用其中描述的装置来去除,通过援引将该公报并入本文。长套管或管心针可以辅助在移植期间(例如,在装置2100没有中心核心元件135时,在移植期间将储存器130排泄为更小外径以便去除期间)稳定治疗装置。

#### [0155] 适应症

[0156] 本文描述的治疗装置可以用于治疗和/或预防除了青光眼之外的各种其他眼睛状况,包括但不限于:干或湿年龄相关黄斑变性(AMD)、视网膜神经节细胞的神经保护、白内障或老花眼预防、癌症、血管新生、新生血管、脉络膜新生血管(CNV) 损害、视网膜脱落、增殖性视网膜病变、增殖性糖尿病视网膜病变、变性疾病、脉管疾病、闭塞、由于穿透创伤性损伤引起的感染、诸如内源性/系统感染的眼内炎、术后感染、诸如后葡萄膜炎、视网膜炎或脉络膜炎的发炎、以及诸如赘生物和成视网膜细胞瘤的肿瘤。可以使用这里描述的装置和方法来治疗和/或预防的仍然另外状况包括但不限于:血友病和其他血液紊乱、生长障碍、糖尿病、白血病、肝炎、肾衰竭、HIV感染、遗传性疾病(诸如脑苷酶缺失和腺苷脱氨酶缺失)、高血压、脓毒性休克、自身免疫病(诸如多发性硬化、格雷夫斯氏(Graves)病、系统性红斑狼疮以及类风湿性关节炎)、休克和消瘦障碍、囊性纤维化、乳糖不耐症、克罗恩(Crohn)病、炎症性肠病、胃肠癌或其他癌、变性疾病、创伤、诸如贫血症的多系统状况。

#### [0157] 治疗剂

[0158] 以下和被发布为2016/0128867的美国申请系列号14/937754(将该申请整个并入本文)的表1中提供了可以由本文描述的治疗装置递送和/或通过援引并入本文中的申请中描述的治疗剂的示例。



[0159] 可以从这里描述的装置递送的治疗剂包括但不限于：曲安奈德、比马前列素(Lumigan)或比马前列素的游离酸、拉坦前列素或拉坦前列素的游离酸或游离酸的盐、雷珠单抗(Lucentis<sup>TM</sup>)、曲伏前列素(Travatan、Alcon)或曲伏前列素的游离酸或游离酸的盐、噻吗洛尔(Timoptic、Merck)、左布诺洛尔(Betagan、Allergan)、溴莫尼定(Alphagan、Allergan)、多佐胺(Trusopt、Merck)、布林佐胺(Azopt、Alcon)。可以由治疗装置递送的治疗剂的另外示例包括：抗生素，诸如四环素、氯四环素、杆菌肽、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、头孢氨苄、氧四环素、氯霉素卡那霉素、利福平、环丙沙星、妥布霉素、庆大霉素、红霉素以及盘尼西林；抗真菌药，诸如两性霉素B和咪康唑；抗菌药，诸如磺胺类药、磺胺嘧啶、磺胺醋酰、磺胺甲二唑和磺胺异恶唑、呋喃西林以及丙酸钠；抗病毒药，诸如疱疹净、三氟胸苷、阿昔洛韦、更昔洛韦以及干扰素；抗过敏药，诸如色甘酸二钠、安他唑啉、美沙吡林、氯苯那敏、噻啶胺、西替利嗪以及抗感明；抗炎药，诸如氢化可的松、醋酸氢化可的松、地塞米松、地塞米松磷酸盐、氟轻松、甲羟松、泼尼松龙、泼尼松龙磷酸盐、醋酸泼尼松龙、氟米龙、倍他米松以及去炎松；非甾体抗炎药，诸如水杨酸盐、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸、氟比洛芬以及吡罗昔康；解充血药，诸如苯肾上腺素、萘甲唑林以及四氢唑林；缩瞳剂和抗胆碱酯酶药，诸如匹罗卡品、水杨酸盐、氯化乙酰胆碱、毒扁豆碱、依色林、卡巴胆碱、二异丙基氟磷酸、依可碘酯以及地美溴铵；散瞳药，诸如硫酸阿托品、环戊通、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、尤卡托品以及羟基苯丙胺；交感神经能拟似药，诸如肾上腺素；抗肿瘤药，诸如卡莫司汀、顺铂以及氟脲嘧啶；免疫药物，诸如疫苗和免疫兴奋剂；激素剂，诸如雌性激素、雌二醇、促孕激素、黄体酮、胰岛素、降钙素、甲状旁腺激素以及肽和垂体后叶素下丘脑释放因子； $\beta$ 肾上腺素能阻断剂，诸如马来酸噻吗洛尔、左布诺洛尔HCL以及倍他洛尔HCL；生长因子，诸如表皮生长因子、纤维母细胞生长因子、血小板源生长因子、转化生长因子 $\beta$ 、生长激素以及纤连蛋白；碳酸酐酶抑制剂，诸如二氯苯磺胺、乙酰唑胺和醋甲唑胺；以及其他药物，诸如前列腺素、抗前列腺素以及前列腺素前体。能够以这里描述的方式受控缓释到眼睛中的、为本领域技术人员所知的其他治疗剂也适于根据这里描述的装置的实施方式使用。

[0160] 治疗剂还可以包括以下治疗剂中的一种或更多种：阿巴瑞克、阿巴西普、阿昔单抗、阿达木单抗、阿地白介素、阿法西普、阿仑单抗、 $\alpha$ -1-蛋白酶抑制剂、阿替普酶、阿那白滞素、阿尼普酶、抗血友病因子、抗胸腺细胞球蛋白、抑肽酶、阿西莫单抗、门冬酰胺酶、巴利昔单抗、贝卡普勒明、贝伐单抗、比伐卢定、A型肉毒杆菌毒素、B型肉毒杆菌毒素、卡罗单抗、西曲瑞克、西妥昔单抗、绒毛膜促性腺激素 $\alpha$ 、凝血因子IX、凝血因子VIIa、胶原酶、促肾上腺皮质激素、替可克肽、环孢霉素、达克珠单抗、达依泊汀 $\alpha$ 、去纤苷、地尼白介素、去氨加压素、链道酶 $\alpha$ 、屈曲可净 $\alpha$ 、依库丽单抗、依法利珠单抗、恩夫韦地、依泊汀 $\alpha$ 、埃替非巴肽、依那西普、艾塞那肽、苯赖加压素、非格司亭、促卵泡素 $\beta$ 、加硫酶、吉妥单抗、醋酸格拉替雷、胰高血糖素重组体、戈舍瑞林、人血清白蛋白、透明质酸酶、替伊莫单抗、艾度硫酸酯酶、免疫球蛋白、英夫利昔、甘精胰岛素重组体、赖脯胰岛素重组体、胰岛素重组体、胰岛素、朊病毒、干扰素 $\alpha$ -2a、重组体、干扰素 $\alpha$ -2b、重组体、干扰素 $\alpha$ con-1、干扰素 $\alpha$ -n1、干扰素 $\alpha$ -n3、干扰素 $\beta$ -1b、干扰素 $\gamma$ -1b、来匹卢定、亮丙瑞林、促黄体素 $\alpha$ 、美卡舍明、尿促性素、莫罗单抗、那他珠单抗、奈西立肽、奥曲肽、奥马珠单抗、奥普瑞白介素、OspA脂蛋白、催产素、帕利夫明、帕利珠单抗、帕尼单抗、腺苷脱氨酶、哌加他尼、培门冬酶、乙二醇化非格司亭、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b、培维索孟、普兰林肽、雷珠单抗、拉布立酶、瑞替普酶、利妥昔单

抗、鲑降钙素、沙格司亭、促胰液素、舍莫瑞林、碘化血清白蛋白、生长激素重组体、链激酶、替奈普酶、特立帕肽、促甲状腺素 $\alpha$ 、托西莫单抗、曲妥单抗、尿促卵泡素、尿激酶或垂体后叶素。

[0161] 治疗剂可以包括通过结合细胞蛋白质的抑免蛋白族的成员起作用的化合物中的一种或更多种。这种化合物被称为“抑免蛋白结合化合物”。抑免蛋白结合化合物包括但不限于化合物的“莫司”族。可以使用的莫司化合物的示例包括但不限于：亲环素类和FK506-结合蛋白(FKBP)，包括雷帕霉素(rapamycin)及其水溶性类似物SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779(惠氏)、AP23841(阿瑞雅德)以及ABT-578(雅培)。莫司族的化合物可以用于眼睛的血管新生介导疾病和状况(包括脉络膜新生血管)的发病的治疗、预防、抑制、延迟或引起疾病和状况的消退的组合物、装置以及方法中。莫司族的化合物可以用于预防、治疗、抑制、延迟包括湿AMD的AMD的发病或引起其的消退。雷帕霉素可以用于预防、治疗、抑制、延迟眼睛的血管新生介导疾病和状况(包括脉络膜新生血管)的发病或引起疾病和状况的消退。雷帕霉素可以用于预防、治疗、抑制、延迟包括湿AMD的AMD的发病或引起其的消退。

[0162] 治疗剂可以包括以下治疗剂中的一种或更多种：吡咯烷、二硫代氨基甲酸酯(NF- $\kappa$ B抑制剂)；角鲨胺；TPN 470类似物和烟曲霉素；PKC(蛋白激酶C)抑制剂；Tie-1和Tie-2激酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂，诸如Velcade<sup>TM</sup>(硼替佐米)，用于注射；雷珠单抗(Lucentis<sup>TM</sup>)以及指向同一目标的其他抗体；哌加他尼(Macugen<sup>TM</sup>)；玻连蛋白受体拮抗剂，诸如玻连蛋白受体型整合素的环肽拮抗剂； $\alpha$ -v/ $\beta$ -3整合素拮抗剂； $\alpha$ -v/ $\beta$ -1整合素拮抗剂；噻唑烷二酮，诸如罗格列酮或曲格列酮；干扰素，包括 $\gamma$ 干扰素或通过使用右旋糖酐和金属配位指向CNV的干扰素；色素上皮衍生因子(PEDF)；内皮抑素；血管抑素；瘤稳素；血管能抑素；醋酸阿奈可他；丙酮化合物；去炎松；四硫钼酸盐；血管新生因子的RNA沉默或RNA干扰(RNAi)，包括目标为VEGF表达的核酶；Accutane<sup>TM</sup>(13-顺式视黄酸)；ACE抑制剂，包括但不限于：喹那普利、卡托普利以及培哚普利；mTOR(雷帕霉素靶蛋白)的抑制剂；3-氨基沙立度胺；己酮可可碱；2-甲氧雌二醇；秋水仙碱；AMG-1470；环氧化酶抑制剂，诸如奈帕芬胺、罗非昔布、双氯芬酸、罗非昔布、NS398、塞来昔布、万络以及(E)-2-烷基-2(4-甲磺酰基苯基)-1-苯乙烯；t-RNA合酶调制器；金属蛋白酶13抑制剂；乙酰胆碱酯酶抑制剂；钾离子通道阻断剂；endorepellin；6-硫代鸟嘌呤的嘌呤类似物；环过氧化物ANO-2；(重组)精氨酸脱酰酶；表儿茶素没食子酸酯；西立伐他汀；苏拉明的类似物；VEGF陷阱分子；细胞凋亡抑制剂；可以与光动力疗法(PDT)一起使用的维速达尔(Visudyne<sup>TM</sup>) snET2和其他光敏剂；肝细胞生长因子的抑制剂(生长因子或其受体的抗体、c-met酪氨酸激酶的小分子抑制剂、HGF的截断版本(例如，NK4))。

[0163] 治疗剂可以包括：VEGF受体激酶的抑制剂；VEGFA、VEGFC、VEGFD、bFGF、PDGF、Ang-1、Ang-2、PDGFR、cKIT、FGF、BDGF、mTOR、 $\alpha$ v $\beta$ 3、 $\alpha$ v $\beta$ 5、 $\alpha$ 5 $\beta$ 1整合素以及 $\alpha$ 2肾上腺素能受体的抑制剂；补体因子B(例如，TA106)、补体因子D(CFD)(Lampalizumab/TNX-234)、C3(例如，APL-2、新型补体抑制素类似物)、C5(例如，Eculizumab、Zimura、ARC1905、ALN-CC5)、C5a(例如，JPE-1375)以及微管蛋白的抑制剂；AAV-CD56。治疗剂还可以包括补体因子H(CFH)、工程化微型CFH或重组CFH(rCFH)。

[0164] 治疗剂还可以包括与其他治疗剂和疗法(包括但不限于用于血管新生或新生血管(特别是CNV)的治疗的药剂和疗法)的组合。这种另外药剂和疗法的非限制性示例包括：吡

咯烷、二硫代氨基甲酸酯(NF- $\kappa$ B抑制剂);角鲨胺;TPN 470类似物和烟曲霉素;PKC(蛋白激酶C)抑制剂;Tie-1和Tie-2激酶抑制剂;VEGF受体激酶的抑制剂;蛋白酶体抑制剂,诸如Velcade<sup>TM</sup>(硼替佐米),用于注射;雷珠单抗(Lucentis<sup>TM</sup>)以及指向同一目标的其他抗体;哌加他尼(Macugen<sup>TM</sup>);玻连蛋白受体拮抗剂,诸如玻连蛋白受体型整合素的环肽拮抗剂;.  $\alpha$  -v/.  $\beta$  -3整合素拮抗剂;.  $\alpha$  -v/.  $\beta$  -1整合素拮抗剂;噻唑烷二酮,诸如罗格列酮或曲格列酮;干扰素,包括.  $\gamma$  .干扰素或通过使用右旋糖酐和金属配位指向CNV的干扰素;色素上皮衍生因子(PEDF);内皮抑素;血管抑素;瘤稳素;血管能抑素;醋酸阿奈可他;丙酮化合物;去炎松;四硫钼酸盐;血管新生因子的RNA沉默或RNA干涉(RNAi),包括目标为VEGF表达的核酶;Accutane<sup>TM</sup>(13-顺式视黄酸);ACE抑制剂,包括但不限于:喹那普利、卡托普利以及培哚普利;mTOR(雷帕霉素靶蛋白)的抑制剂;3-氨基沙立度胺;己酮可可碱;2-甲氧雌二醇;秋水仙碱;AMG-1470;环氧化酶抑制剂,诸如奈帕芬胺、罗非昔布、双氯芬酸、罗非昔布、NS398、塞来昔布、万络以及(E)-2-烷基-2(4-甲磺酰基苯基)-1-苯乙烯;t-RNA合酶调制器;金属蛋白酶13抑制剂;乙酰胆碱酯酶抑制剂;钾离子通道阻断剂;endorepellin;6-硫代鸟嘌呤的嘌呤类似物;环过氧化物ANO-2;(重组)精氨酸脱酰酶;表儿茶素没食子酸酯;西立伐他汀;苏拉明的类似物;VEGF陷阱分子;肝细胞生长因子的抑制剂(生长因子或其受体的抗体、c-met酪氨酸激酶的小分子抑制剂、HGF的截断版本(例如,NK4));细胞凋亡抑制剂;与光动力疗法(PDT)一起的维速达尔(Visudyne<sup>TM</sup>) snET2和其他光敏剂;以及激光光凝。

[0165] 前列腺素类似物(PGA)可以用于增加穿过睫状体和/或小梁网的水相的流出,该水相包括曲伏前列素(0.004%)、比马前列素(0.03%、0.01%)、他氟前列素(0.0015%)以及拉坦前列素(0.005%)。 $\beta$ 阻断剂可以用于减少由睫状体进行的水相流体产生。该种类的药物包括噻吗洛尔(0.5%)。碳酸酐酶阻断剂也可以用于减少由睫状体进行的水相流体产生。该种类的药物包括布林佐胺(1%)、醋甲唑胺、多佐胺(2%)以及乙酰唑胺。 $\alpha$ 拮抗剂可以用于减少由睫状体进行的水相流体产生,并且增加穿过小梁网的流出。由此,药物的目标是位于前房和后房这两者中的组织,由此可见,装置可以植入任一位置中来实现治疗结果。该种类的药物包括溴莫尼定(0.1%、0.15%)和阿拉可乐定(0.5%、1.0%)。这里考虑的治疗剂的可商购组合包括爱力根公司(COMBIGAN)<sup>®</sup>(酒石酸溴莫尼定/马来酸噻吗洛尔眼用溶液;艾尔建公司(Allergan))、和可速普特公司(COSOPT<sup>®</sup>)(盐酸多佐胺-马来酸噻吗洛尔眼用溶液;默克公司(Merck))。进一步地,这里考虑的其他缓释治疗剂包括结膜下拉坦前列素(Psivida/辉瑞公司(Pfizer))、前房注射比马前列素(艾尔建公司)以及玻璃体内溴莫尼定(艾尔建公司)。

[0166] 用于这里描述的治疗剂的各种药学上可接受的载体可以包括诸如例如:固体,诸如淀粉、明胶、糖、诸如阿拉伯树胶的天然树胶、海藻酸钠以及羧甲基纤维素;聚合物,诸如硅胶;液体,诸如无菌水、盐水、葡萄糖、葡萄糖水溶液或盐溶液;蓖麻油和环氧乙烷的缩合产物、更低分子量脂肪酸的液体甘油基三酯;更低的烷醇;具有乳化剂的油,诸如玉米油、花生油、芝麻油、蓖麻油等,乳化剂诸如脂肪酸的单甘油酯或甘油二酯、或磷脂,诸如卵磷脂、聚山梨醇酯80等;乙二醇和聚烷撑二醇;存在悬浮剂时的水介质,例如,羧甲基纤维素钠、透明质酸钠、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮以及类似化合物,单独或具有合适的分散剂,诸如卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯等。载体还可以包含佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂

或其他相关材料。

[0167] 材料

[0168] 通常,这里描述的装置的部件由生物相容的且优选地在装置接触的体液和组织中不溶的材料制造。材料通常不引起对它接触的眼睛的部分的刺激。用示例的方式,材料可以包括各种聚合物,例如包括硅胶弹性体和橡胶、聚烯烃、聚氨酯、丙烯酸盐、聚碳酸酯、聚酰胺、聚酰亚胺、聚酯以及聚砒。这里描述的装置的一个或更多个部件可以由渗透材料制造,该渗透材料包括但不限于:聚碳酸酯、聚烯烃、聚氨酯、丙烯腈的共聚物、聚氯乙烯的共聚物、聚酰胺、聚砒、聚苯乙烯、聚氟乙烯、聚乙烯醇、聚乙烯脂、聚乙烯基丁醛、聚醋酸乙烯酯、聚偏二氯乙烯、聚偏二氟乙烯、聚酰亚胺、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、聚醚、聚四氟乙烯、聚氯醚、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丁基丙烯酸甲酯、聚醋酸乙烯酯、尼龙、纤维素、明胶、硅胶以及多孔橡胶。这里描述的装置的一个或更多个部件可以由非生物降解聚合物制造,包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、硅胶弹性体或硅胶。可以用于制造这里描述的装置的其他合适非易腐蚀生物相容聚合物可以包括聚烯烃(诸如聚丙烯和聚乙烯)、醋酸乙烯酯的均聚物和共聚物(诸如乙烯醋酸乙烯酯共聚物)、聚氯乙烯、丙烯酸盐的均聚物和共聚物(诸如聚甲基丙烯酸乙酯)、聚氨酯、聚乙烯吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、聚丙烯腈丁二烯、聚碳酸酯、聚酰胺、含氟聚合物(诸如聚四氟乙烯和聚氟乙烯)、聚苯乙烯、苯乙烯丙烯腈的均聚物和共聚物、醋酸纤维素、丙烯腈丁二烯苯乙烯的均聚物和共聚物、聚甲基戊烯、聚砒、聚酯、聚酰亚胺、天然橡胶、聚异丁烯、聚甲基苯乙烯以及其他类似非易腐蚀生物相容聚合物。

[0169] 这里描述的装置的部件中的一个或更多个可以由可以膨胀至特定形状的大致非顺应材料制造。这里描述的装置的部件中的一个或更多个可以由刚性非柔软材料制造。这里描述的装置的部件中的一个或更多个可以由形状记忆材料和/或超弹性材料制造,这些材料包括但不限于:像镍钛诺(镍钛合金)的形状记忆合金(SMA)和像基于低聚(e-己内酯)丙烯酸二甲酯与丙烯酸正丁酯的AB聚合物网络的形状记忆聚合物(SMP)。形状记忆合金通常具有至少两相:(1)马氏体型相,该马氏体型相具有较低抗拉强度,并且在较低温度下稳定;和(2)奥氏体相,该奥氏体相具有较高抗拉强度,并且在高于马氏体型相的温度下稳定。形状记忆特性通过将材料加热至在奥氏体相稳定的温度以上的温度来给予材料。在材料被加热至该温度的同时,装置被保持在“记忆形状”,该形状是期望被“记住”的形状。

[0170] 虽然该说明书包含许多细节,但这些细节不应被解释为是对要求保护或可以要求保护的范围的限制,相反被解释为是特定于特定实施方式的特征的描述。在单独实施方式的背景下在该说明书中描述的特定特征还可以在单个实施方式中组合实施。相反,在单个实施方式的背景下描述的各种特征还可以单独在多个实施方式中或以任意合适的子组合实施。而且,虽然特征在上面可以被描述为以特定组合起作用且甚至初始照此要求保护,但来自所要求保护组合的一个或更多个特征在一些情况下可以从组合切除,并且所要求保护的组合可以致力于子组合或子组合的变体。类似地,虽然以特定顺序在附图中描绘操作,但这不应被理解为为了实现期望的结果而需要这种操作以所示出的特定顺序或以相继次序来执行或者执行所有所例示的操作。仅公开了一些示例和实施方案。可以基于所公开的内容进行所述示例和实施方案以及其他实施方案的变更、修改以及增强。所要求保护的主体已经连同其详细描述来描述,前述描述旨在例示且不限制所附权利要求的所要求保护主题的范围。

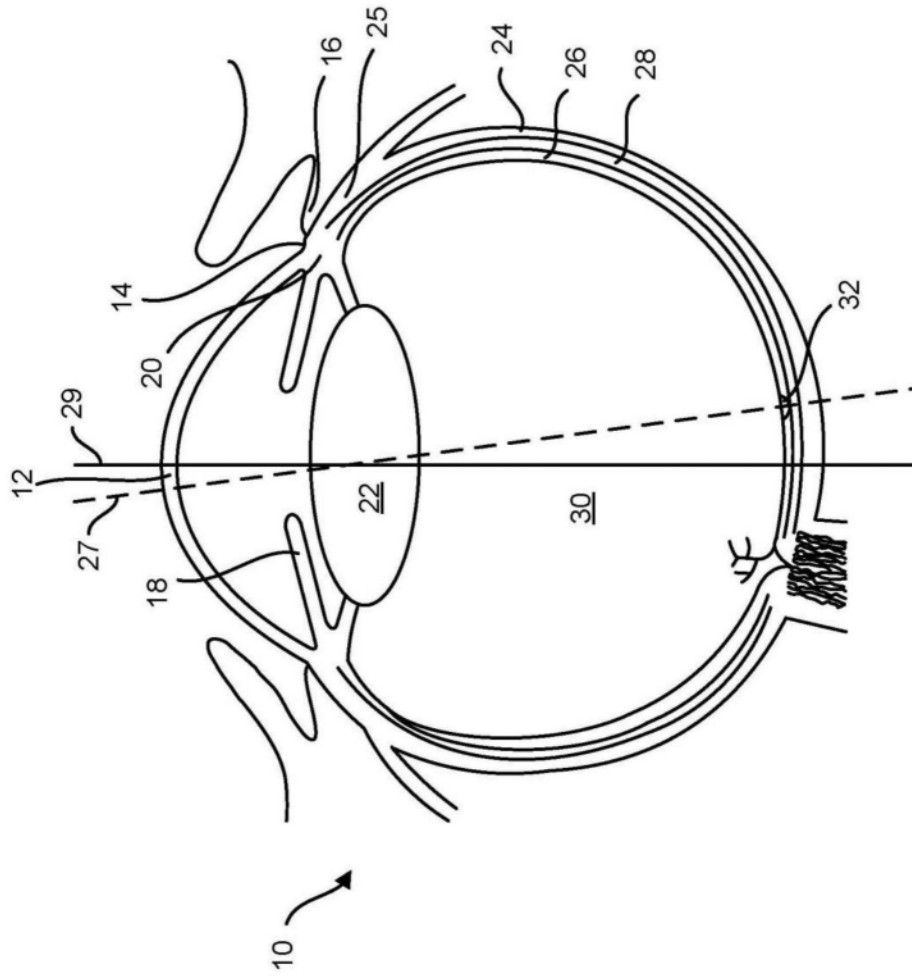


图1

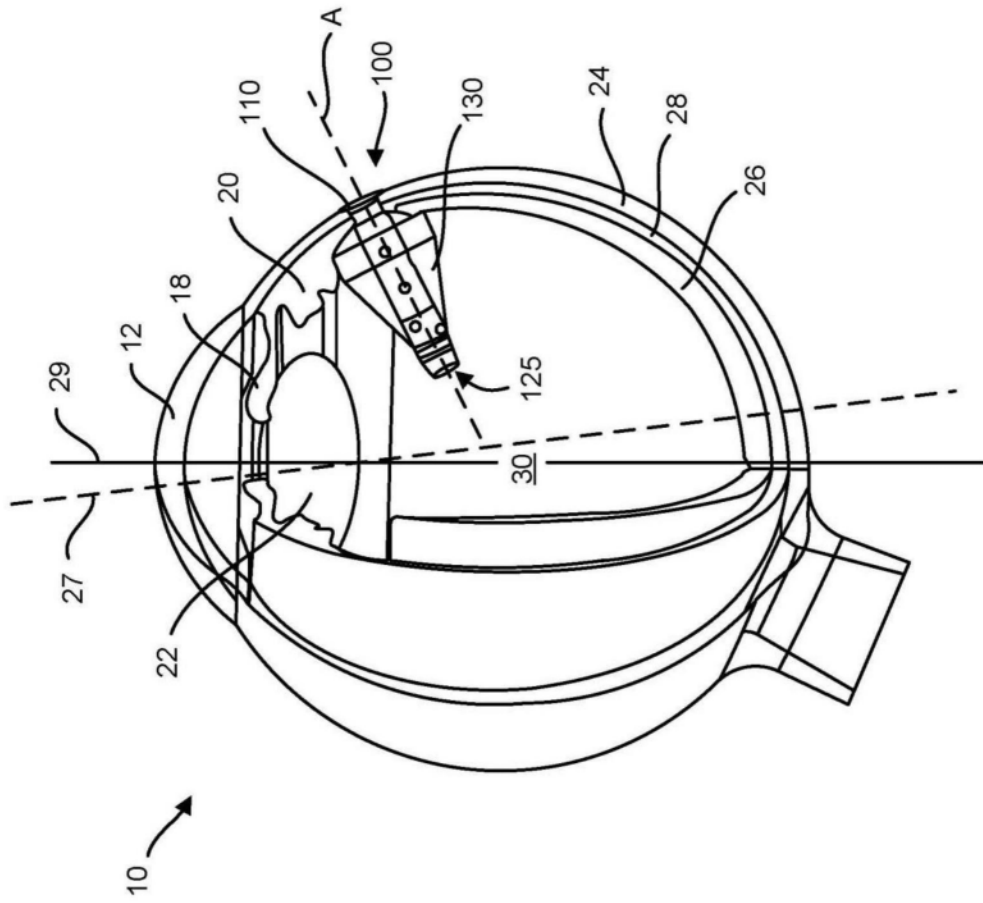


图2

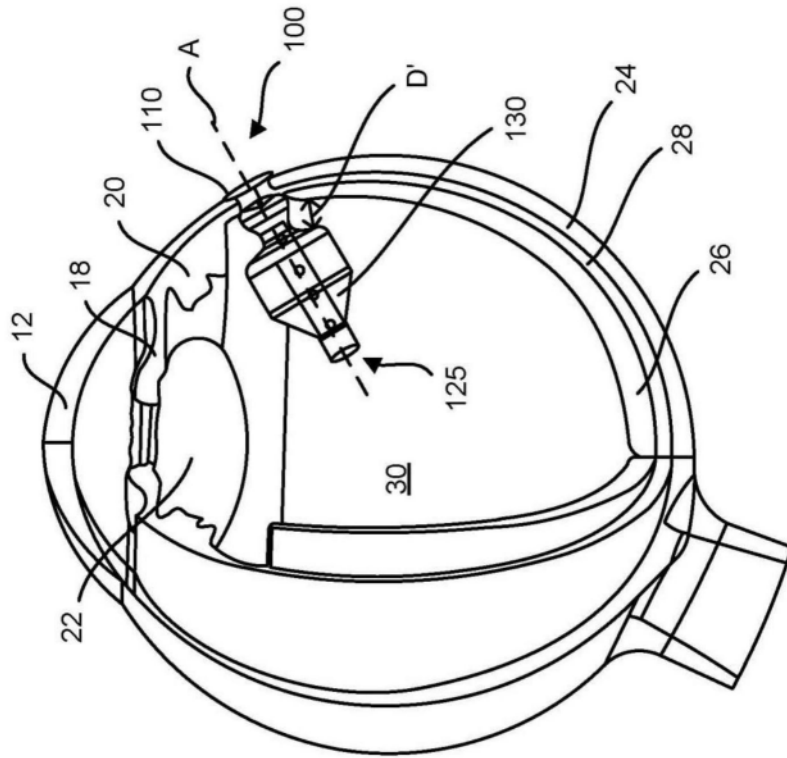


图3

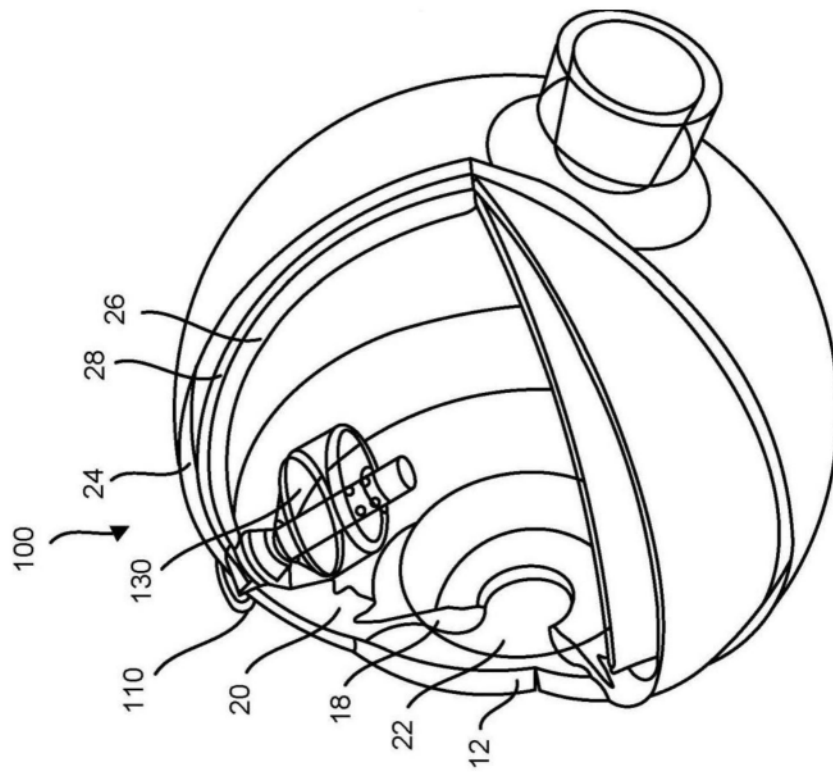


图4

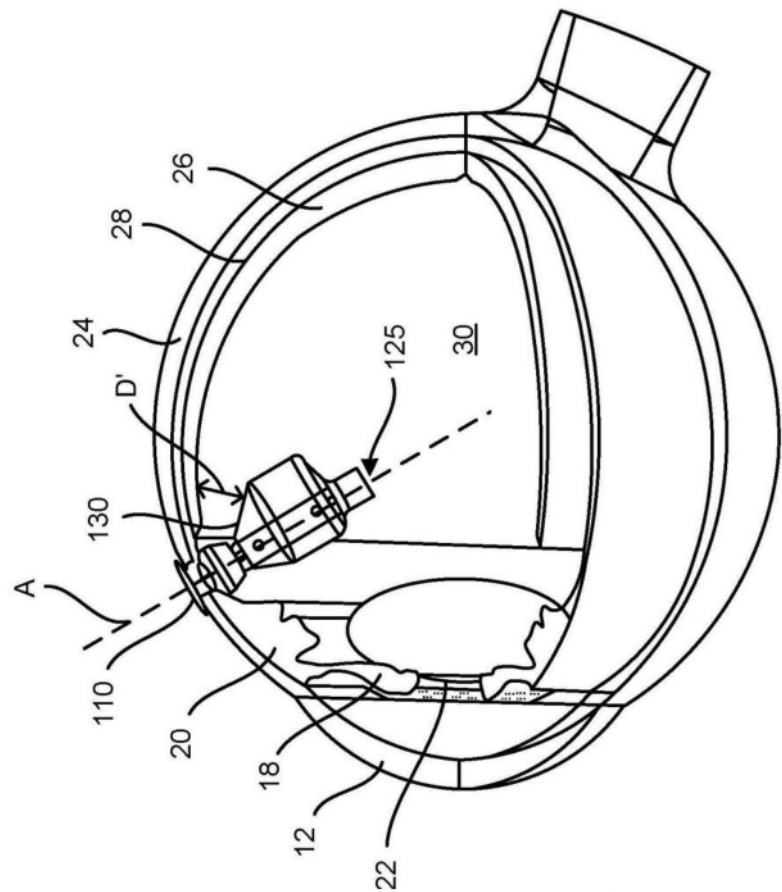


图5



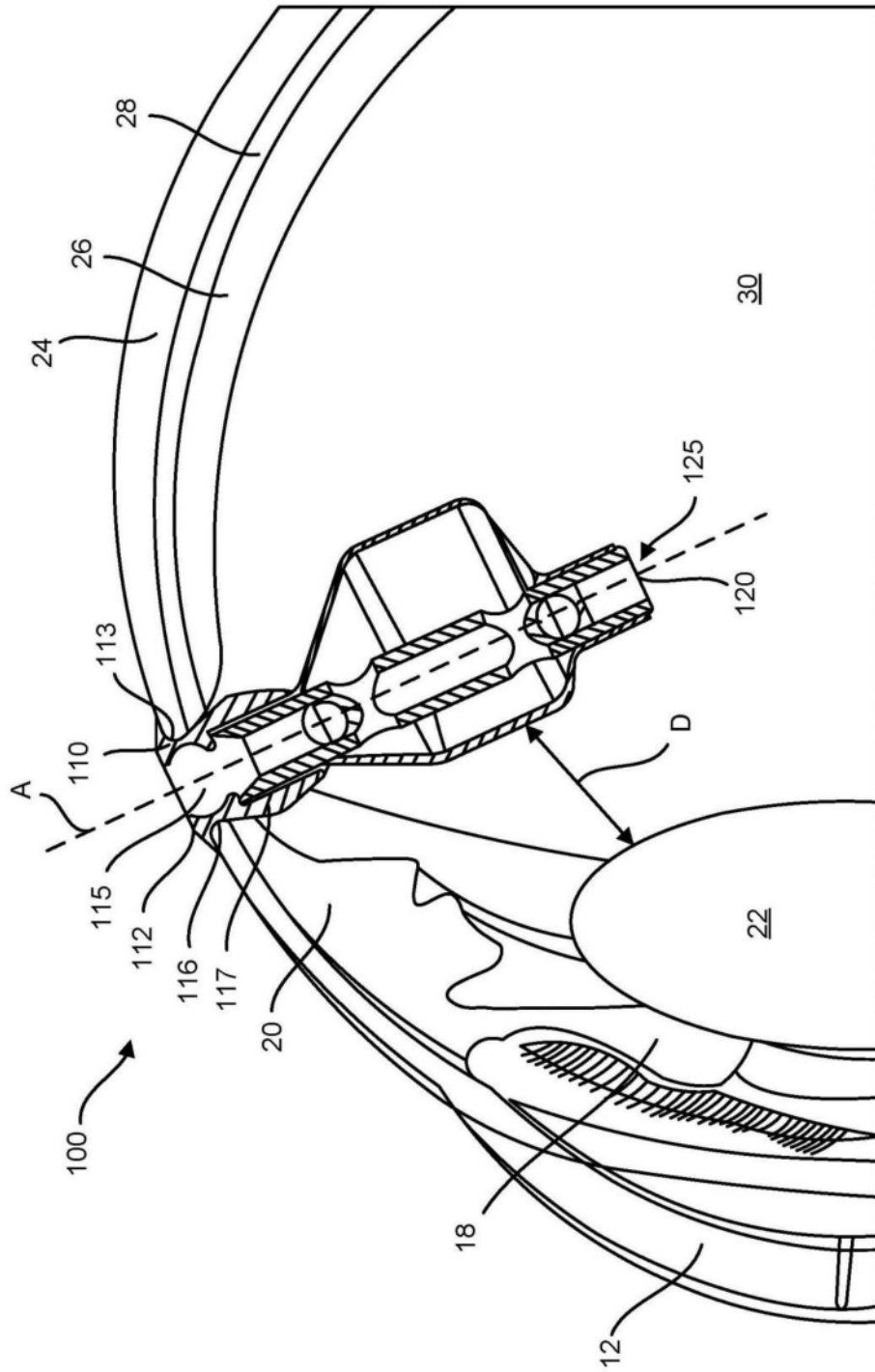
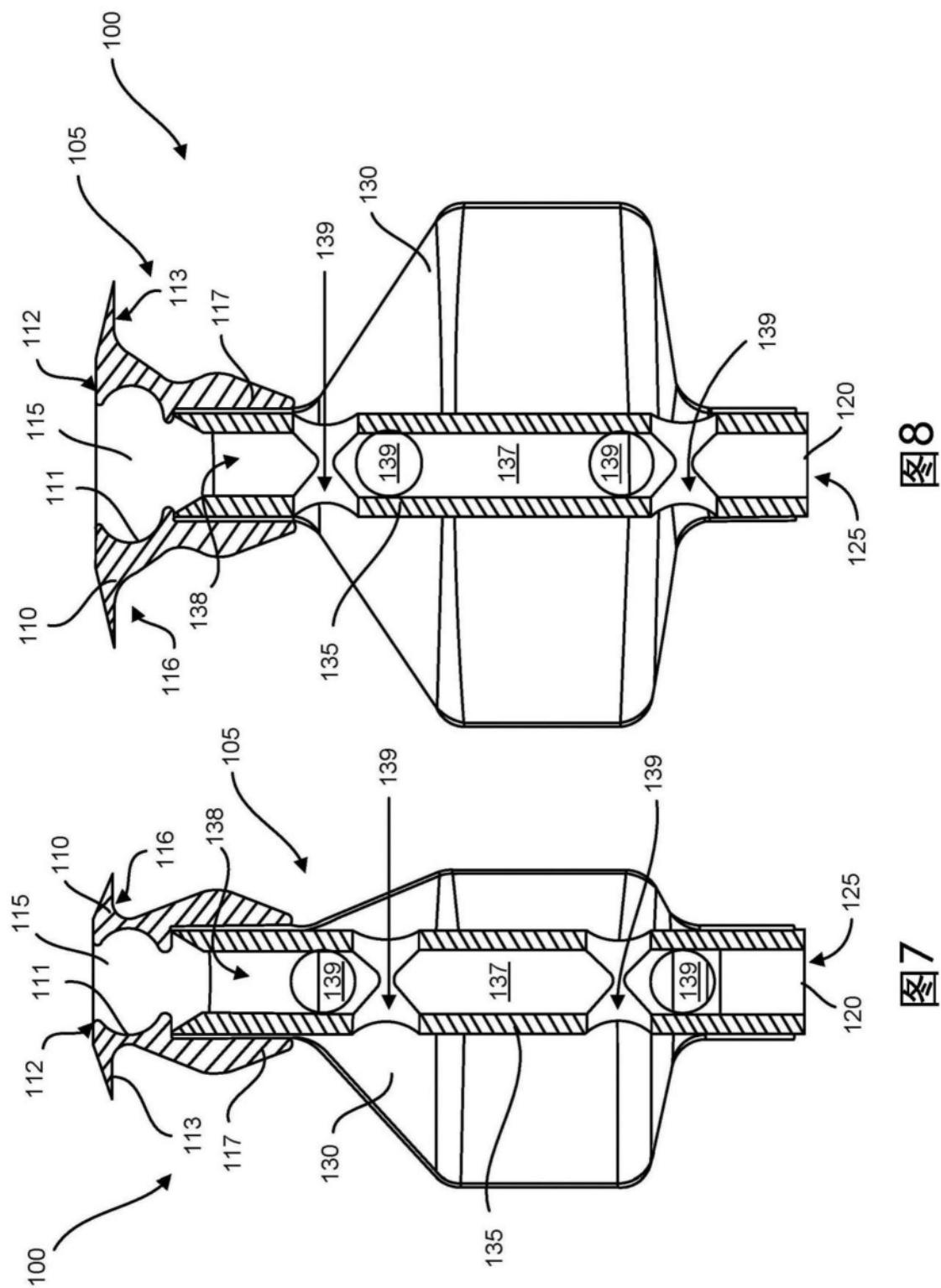


图6



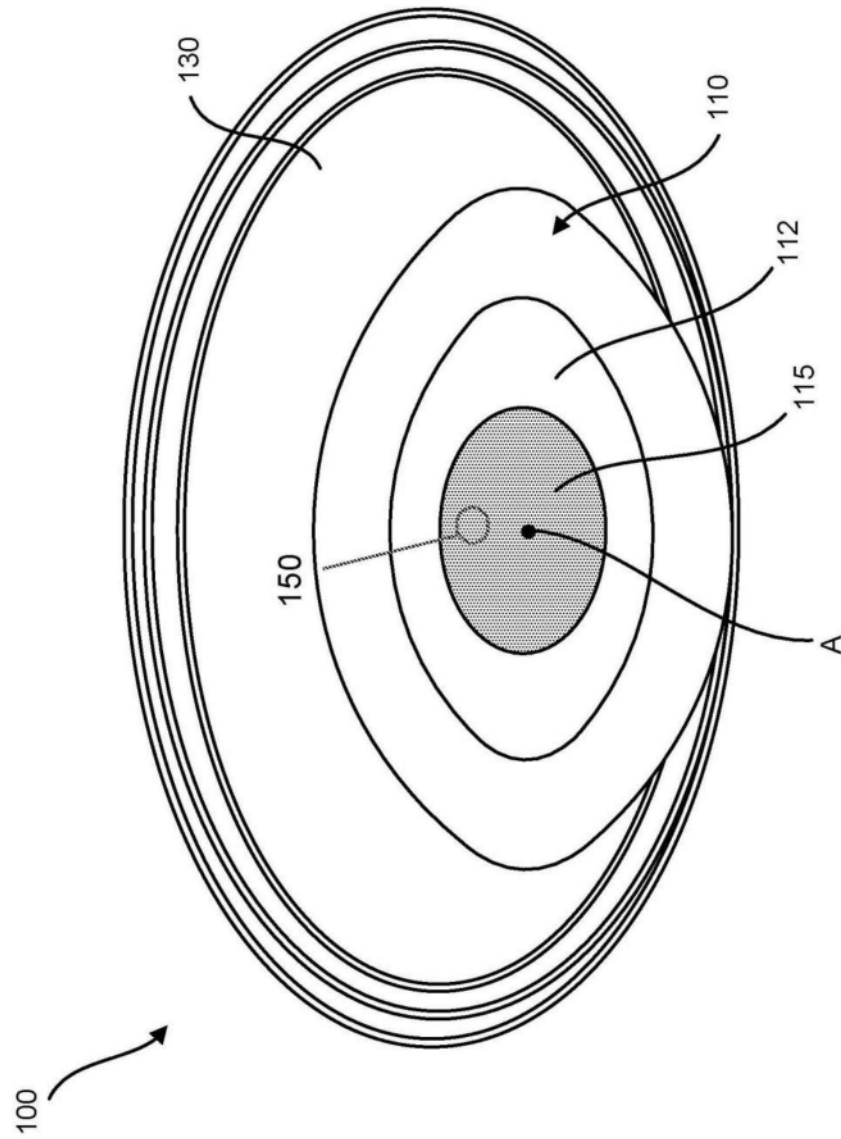


图9

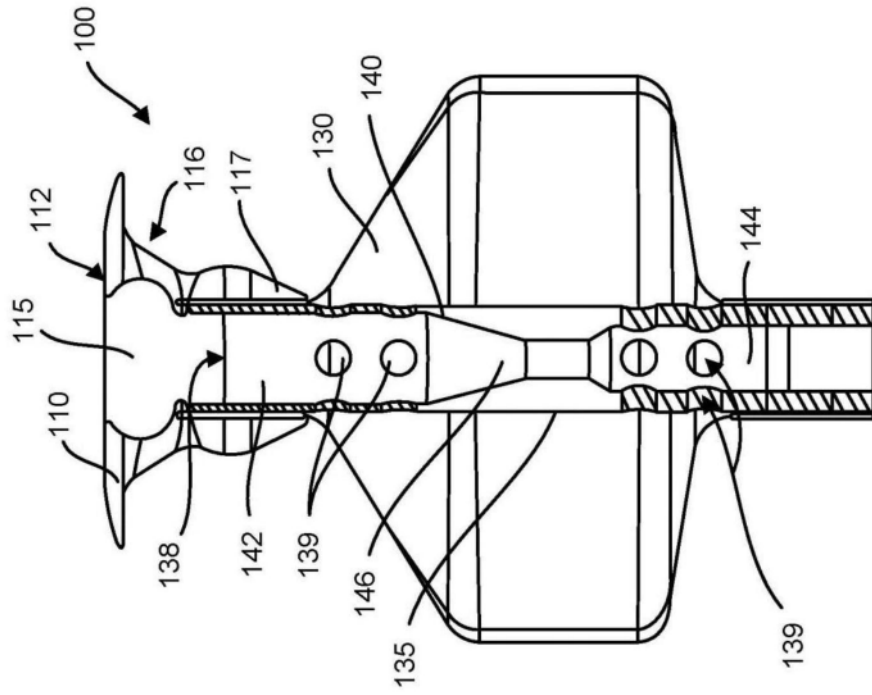


图10

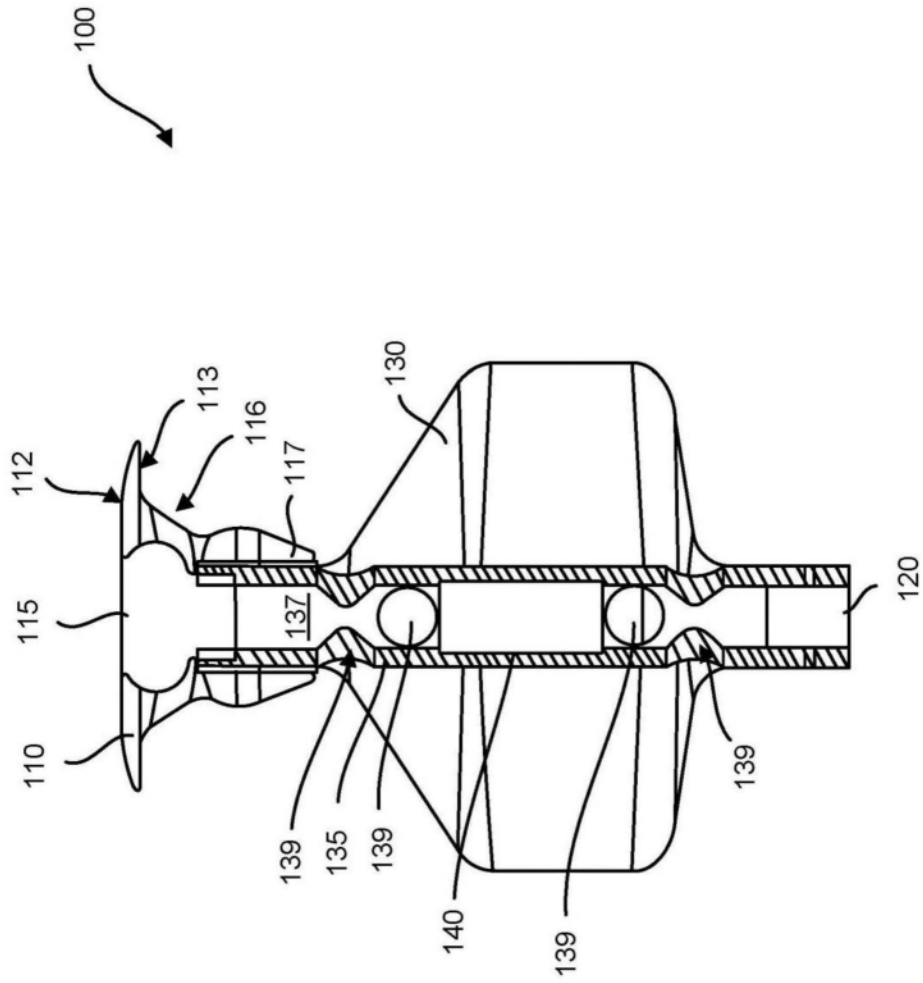


图11

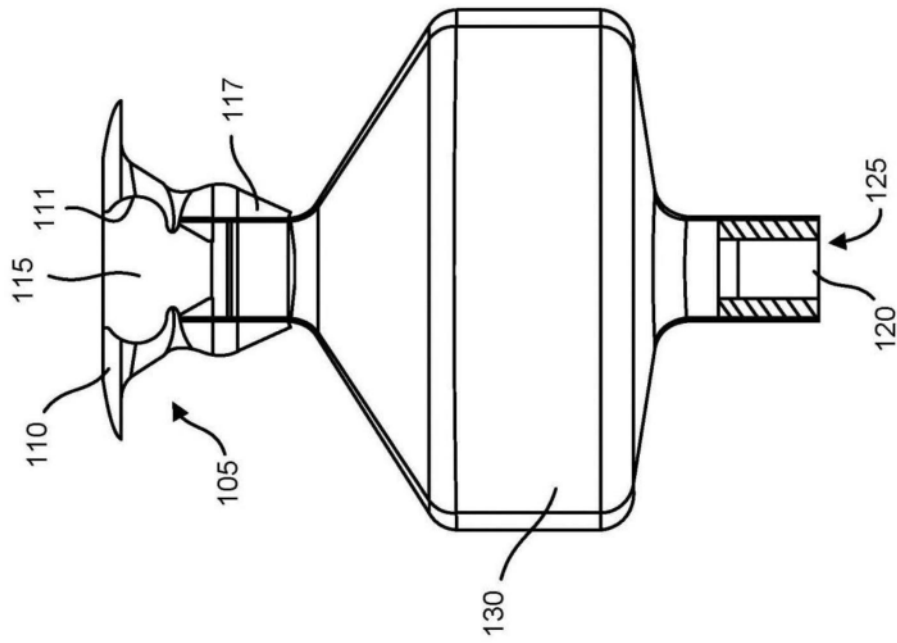


图12

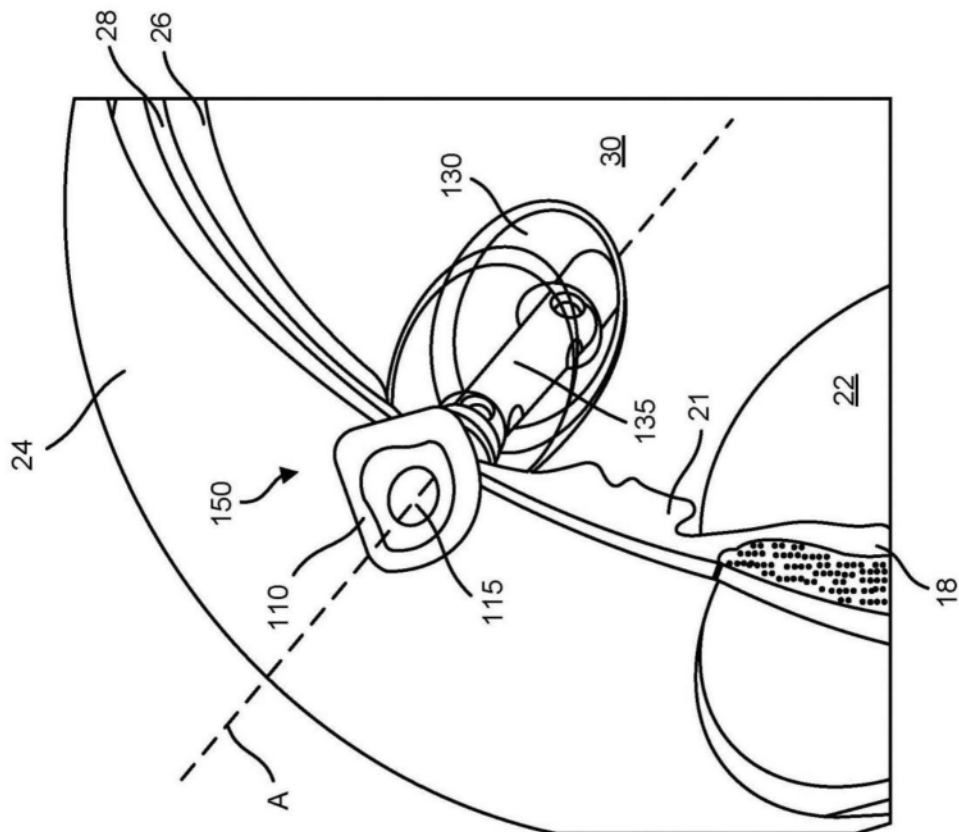


图13

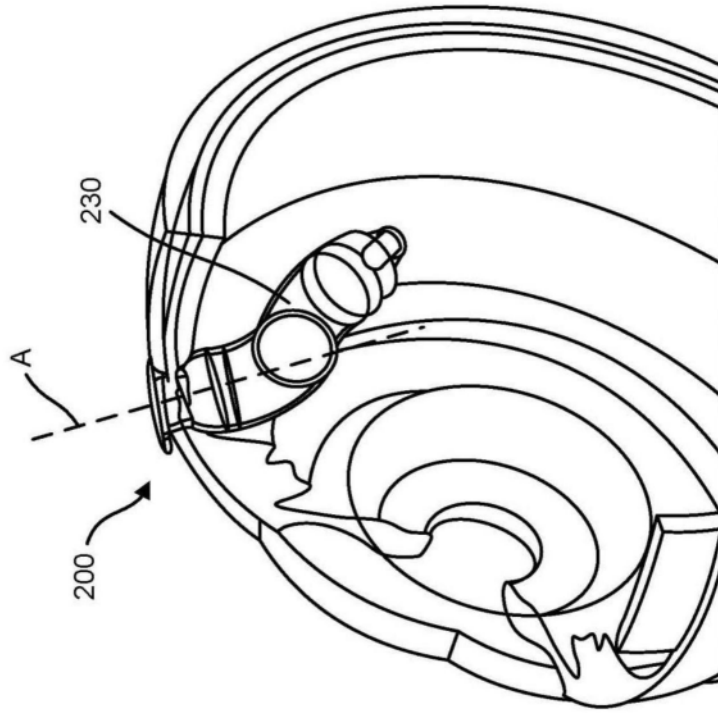


图14

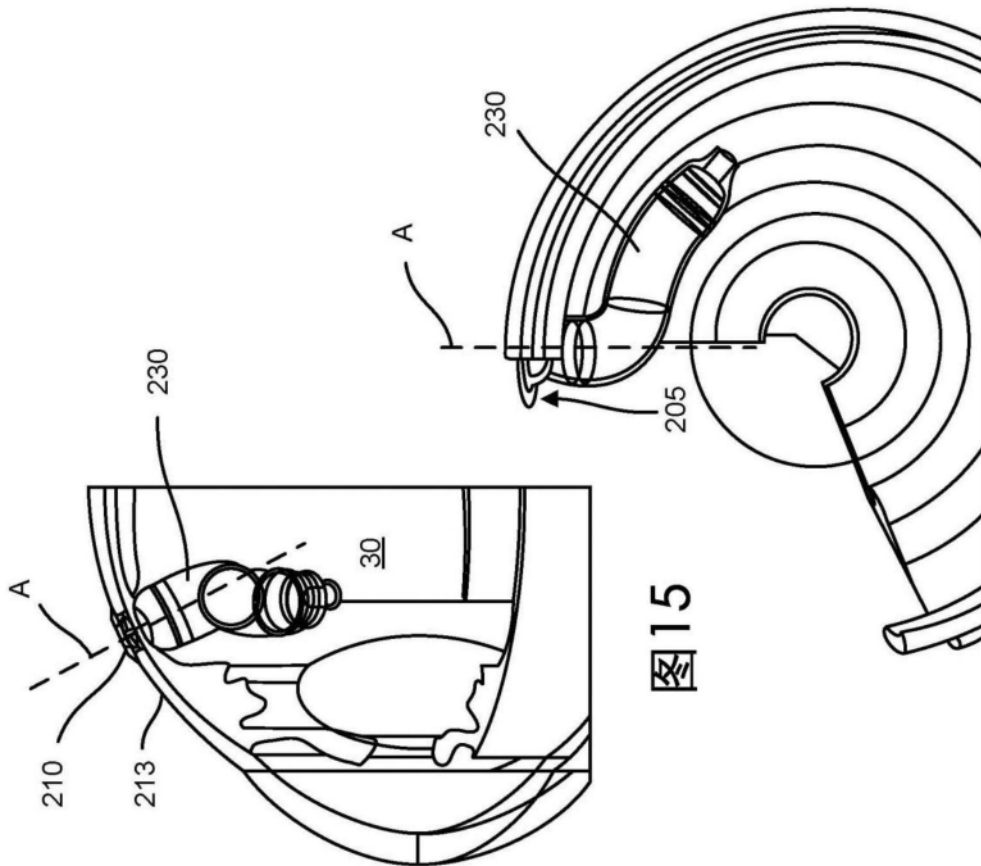


图15

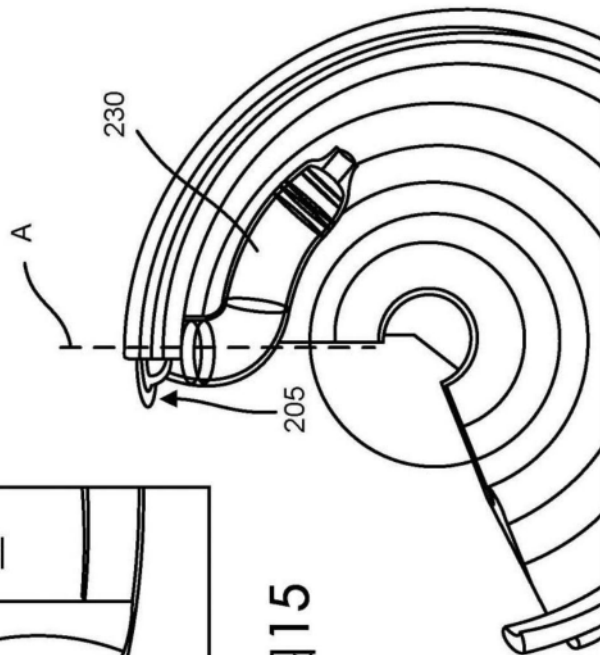


图16



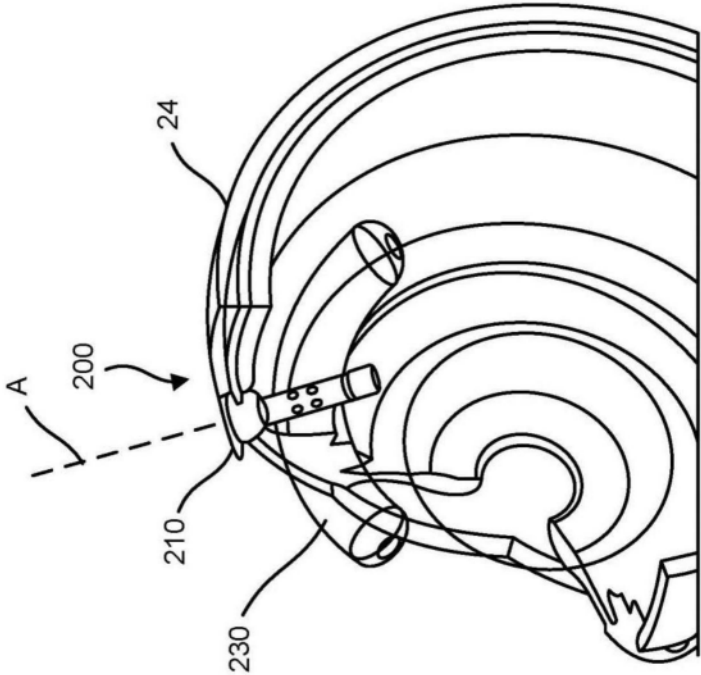


图17

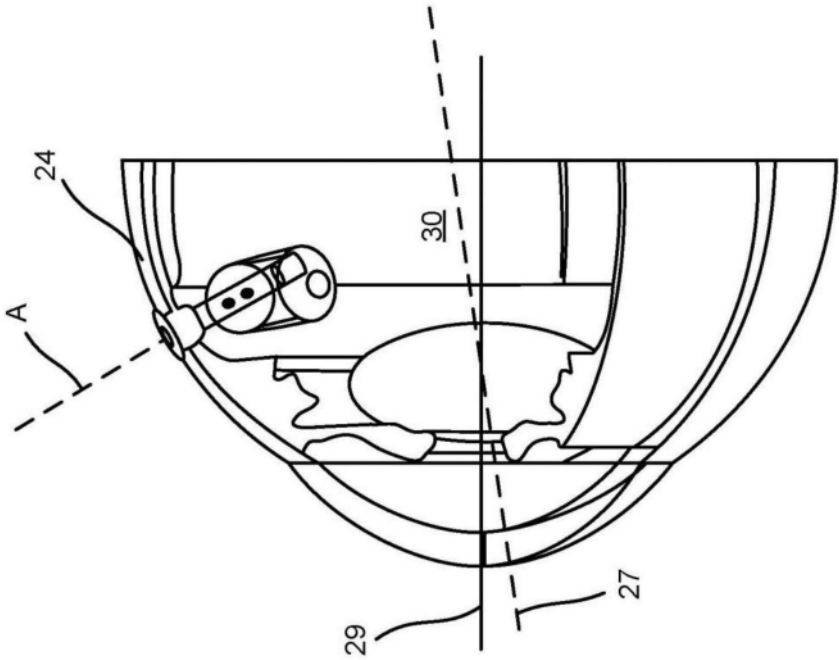


图18

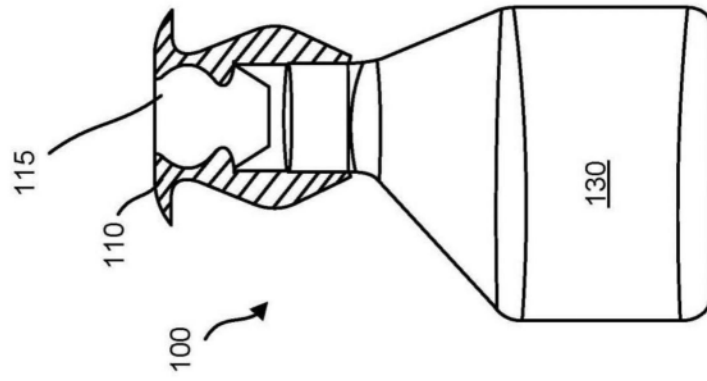


图19A

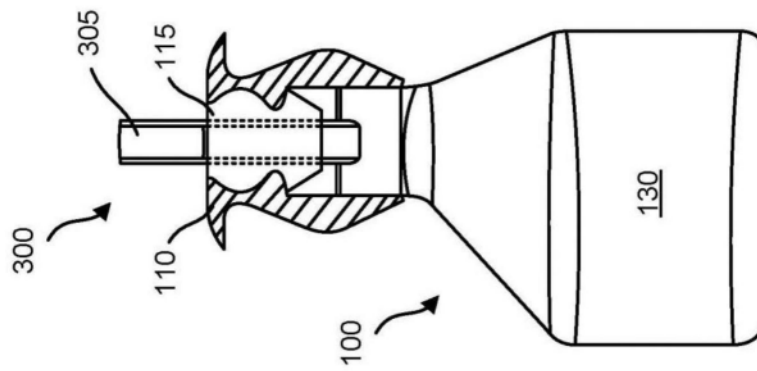


图19B

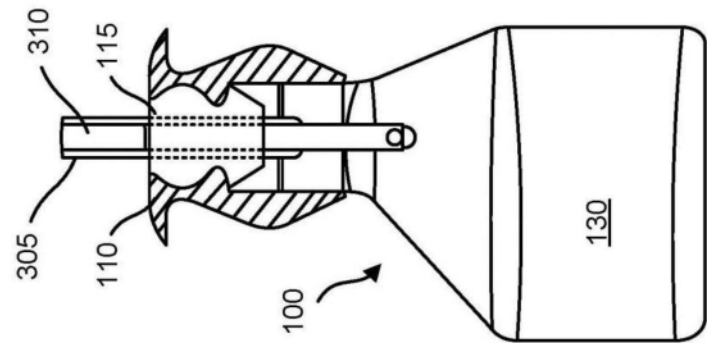


图19C

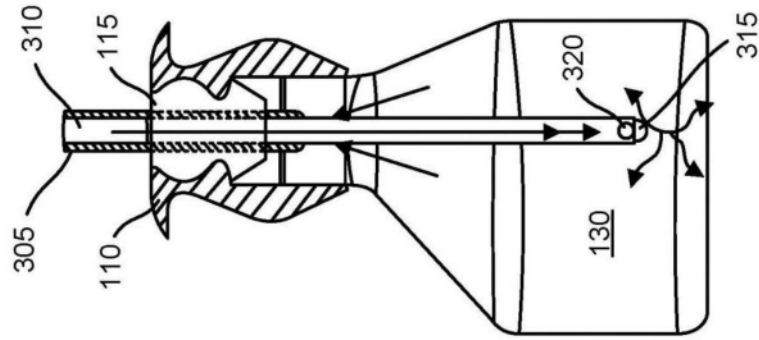


图19D

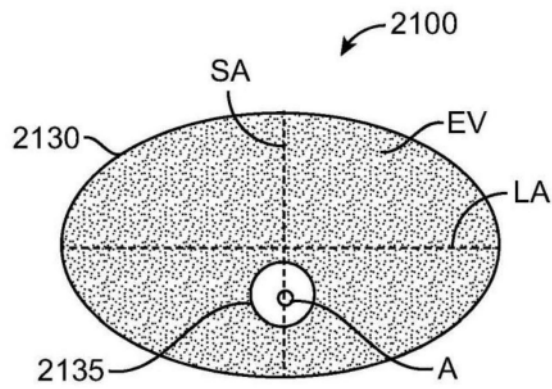


图20A

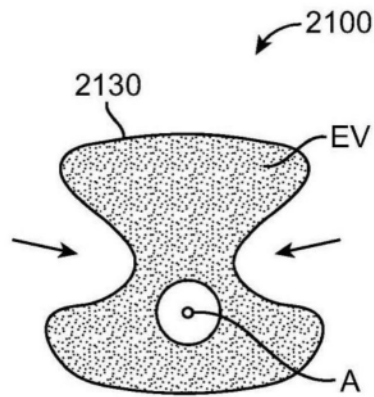


图20B

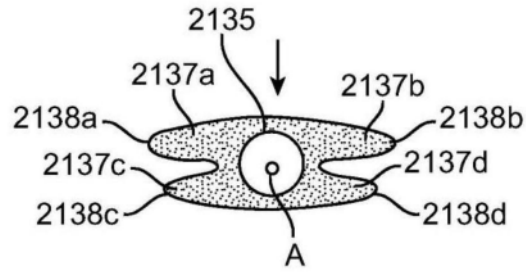


图20C

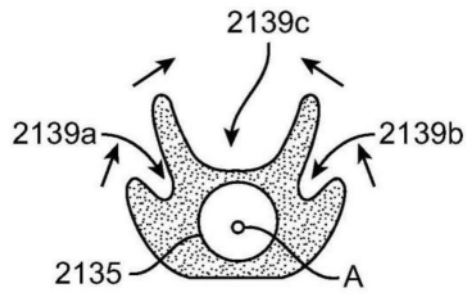


图20D

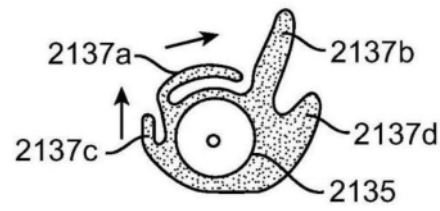


图20E

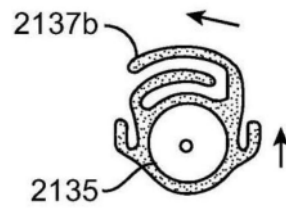


图20F

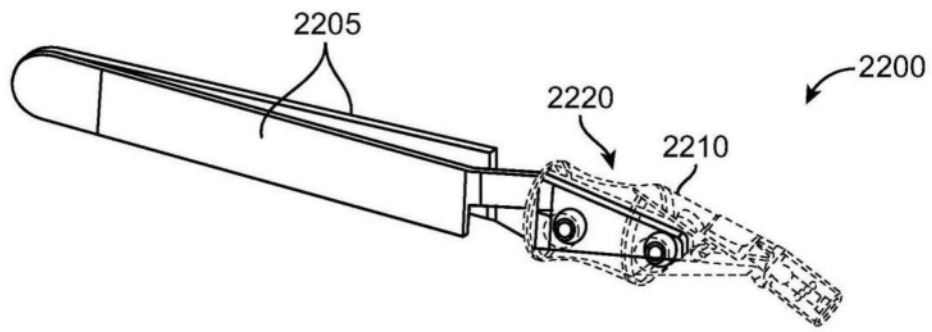


图21A

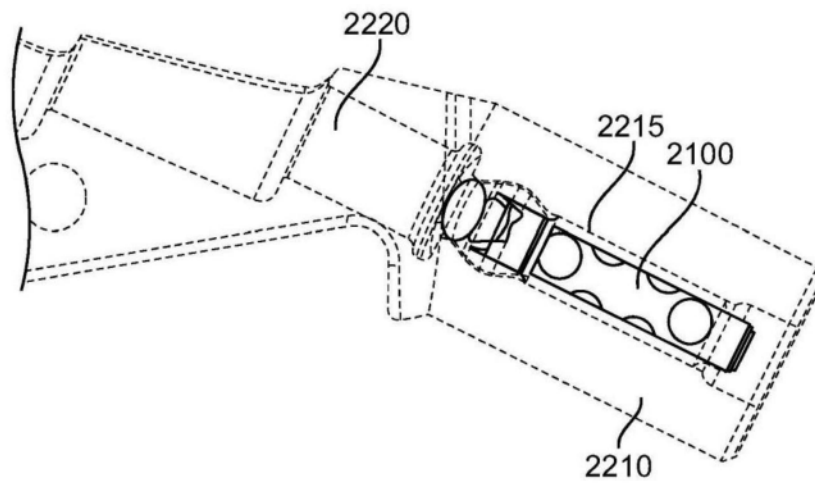


图21B

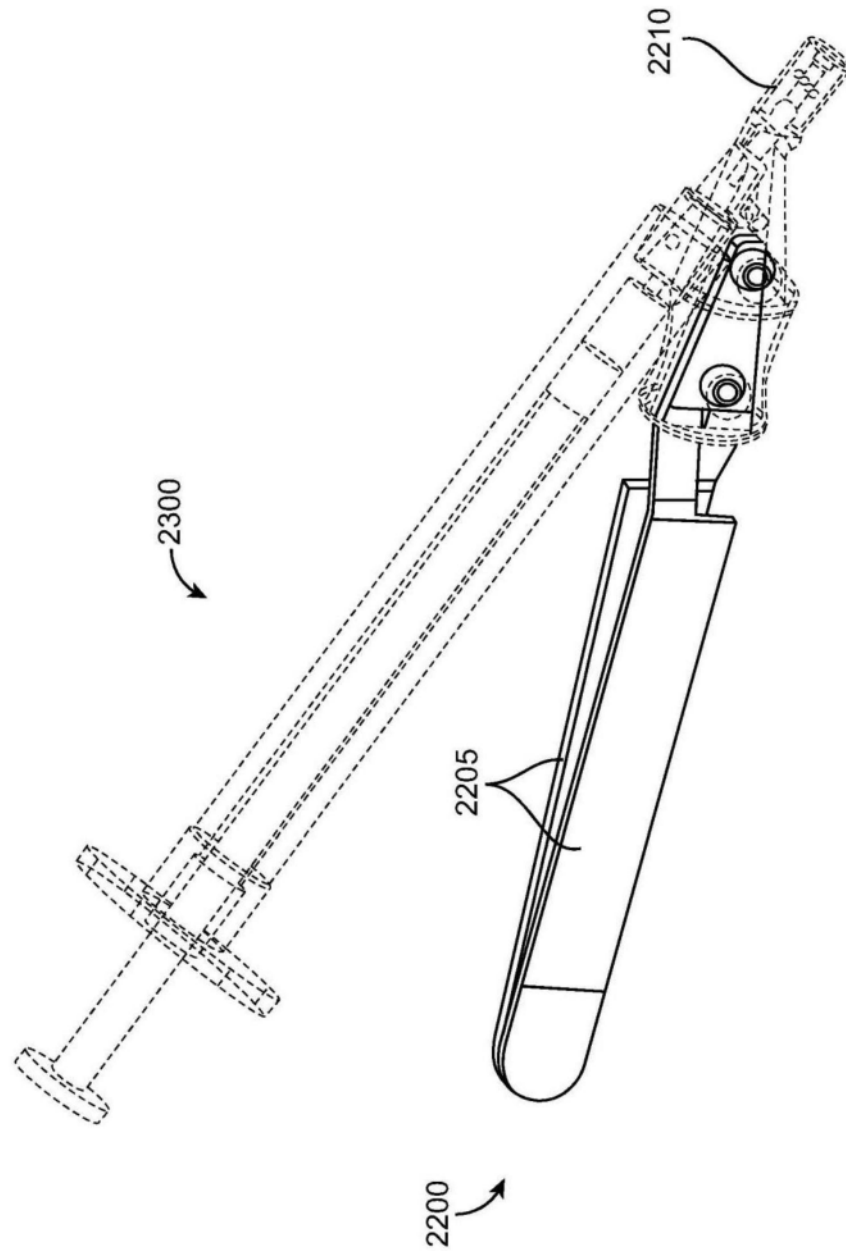


图21C

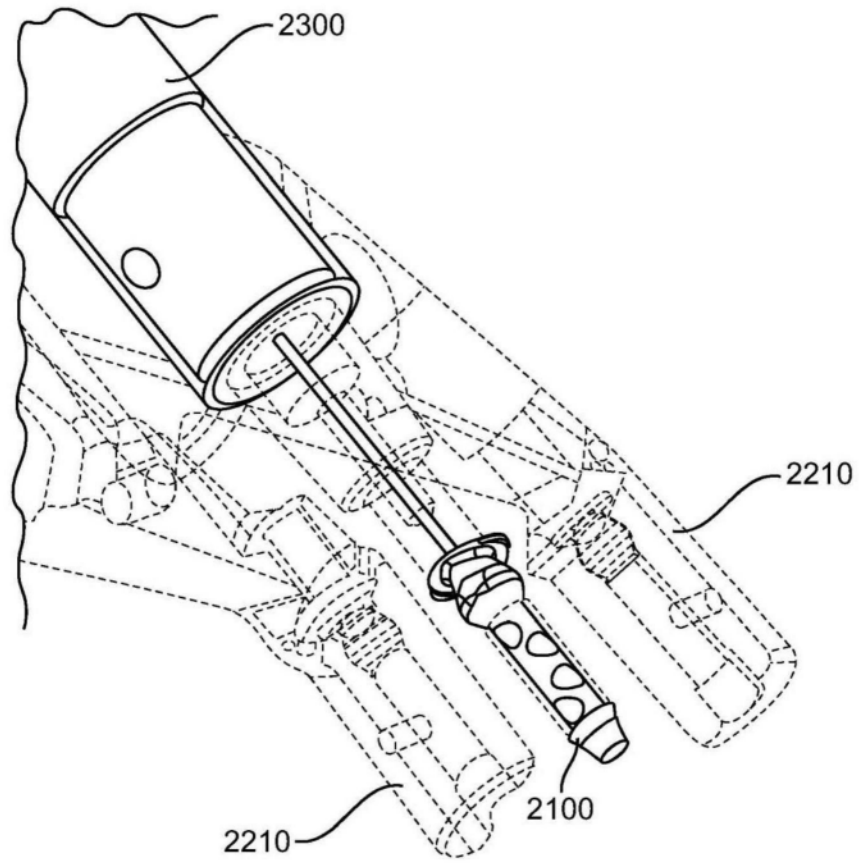


图21D

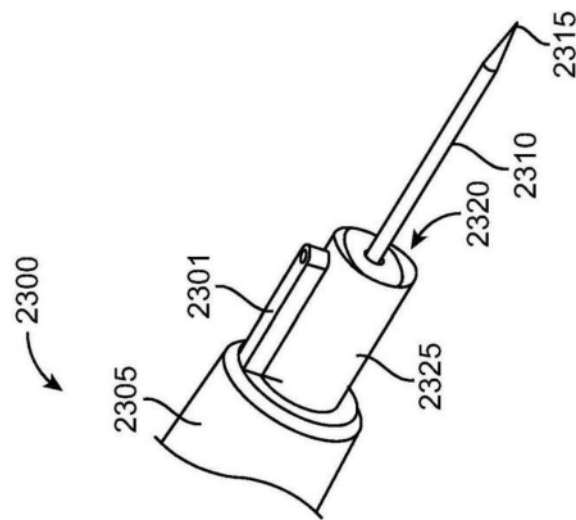


图22A

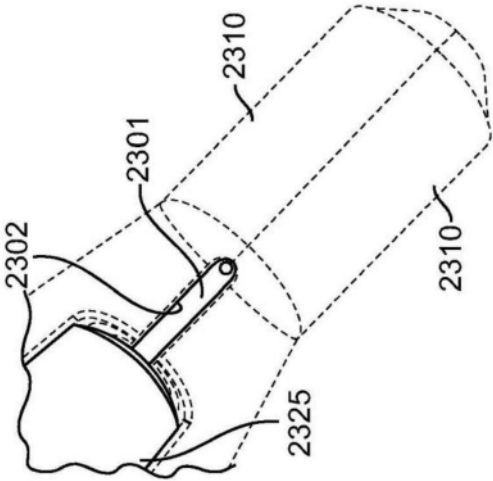


图22B

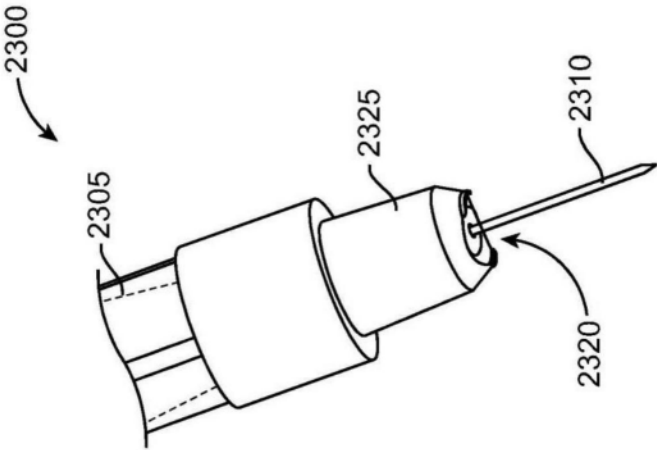


图23A



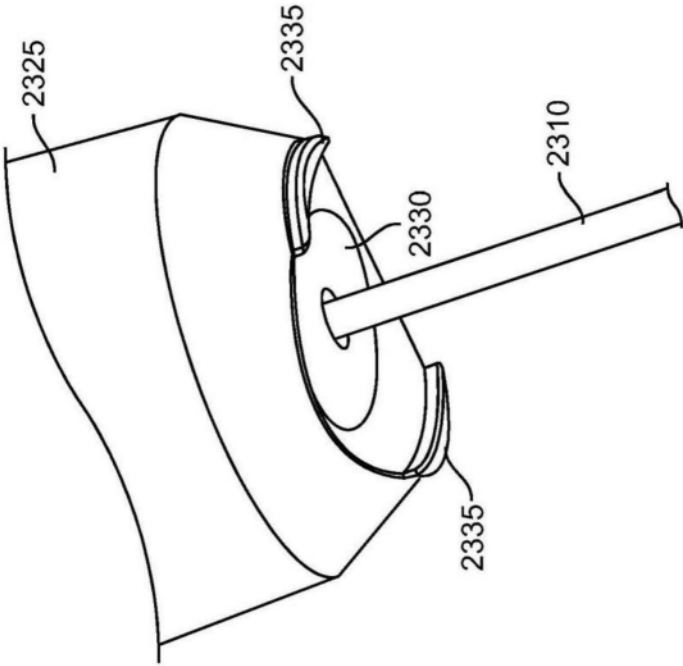


图23B

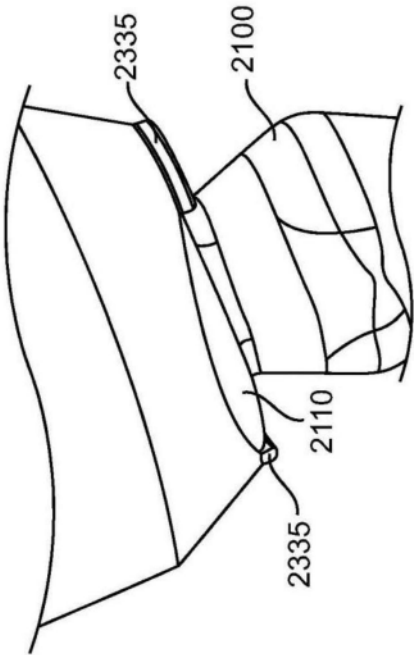


图23C

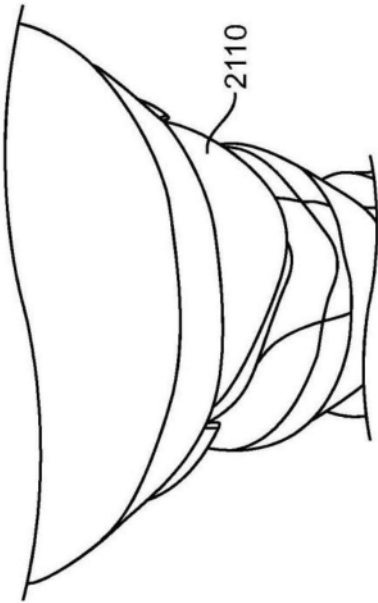


图23D

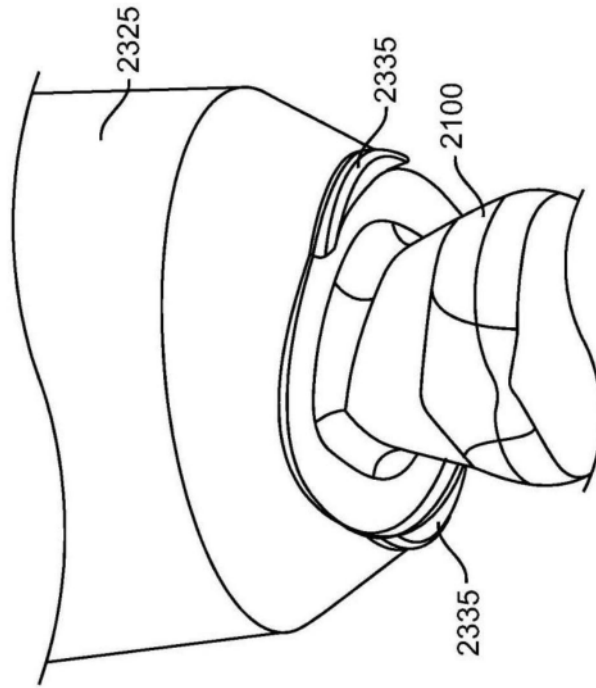


图23E

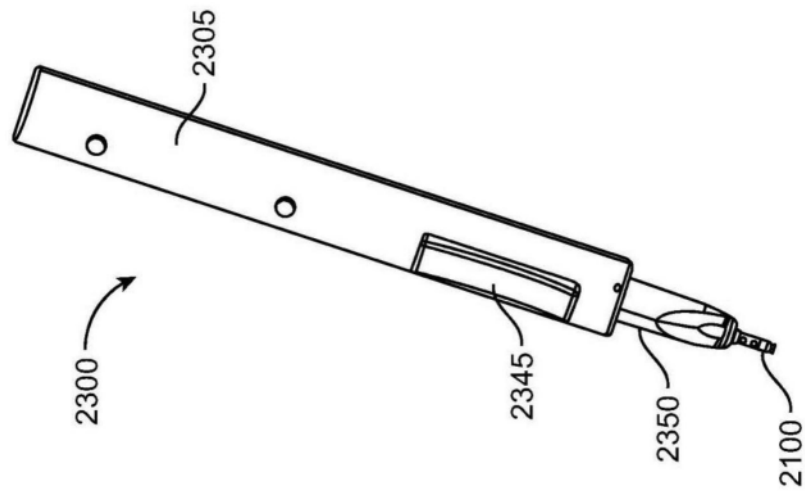


图24A

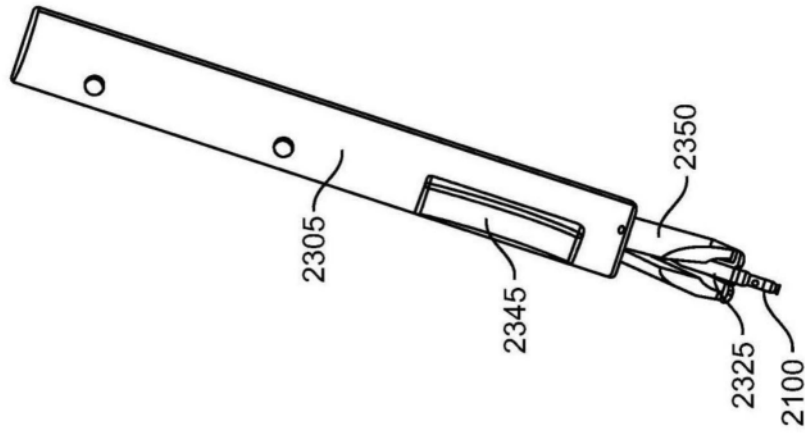


图24B

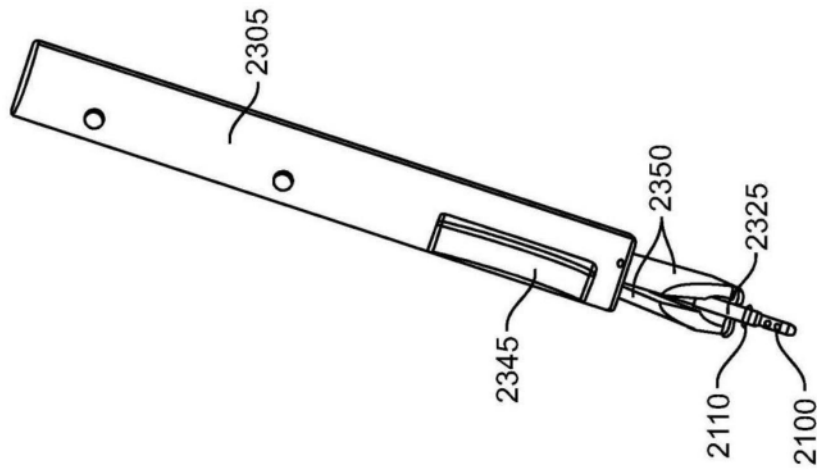


图24C

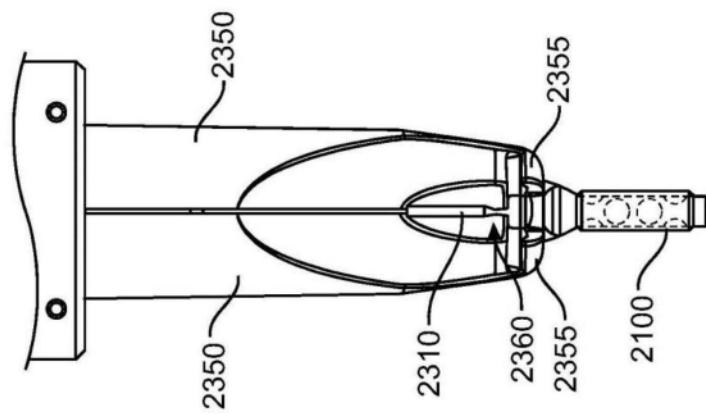


图24D

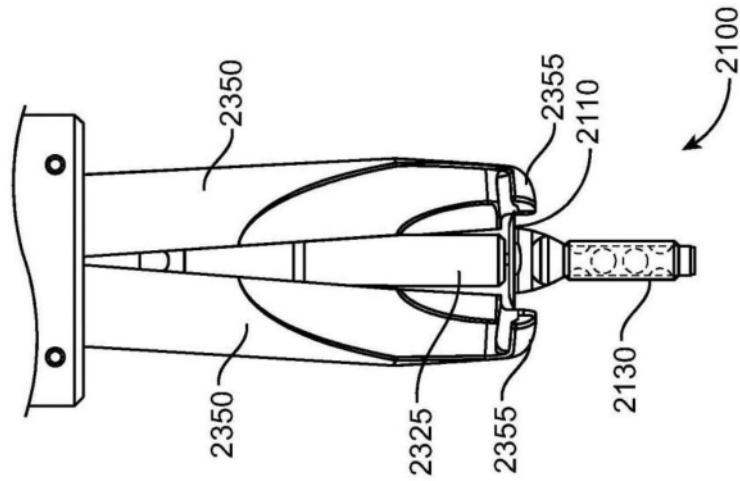


图24E

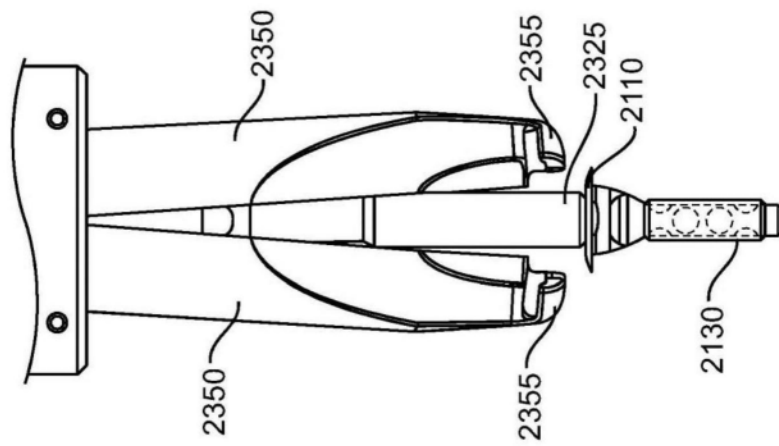


图24F

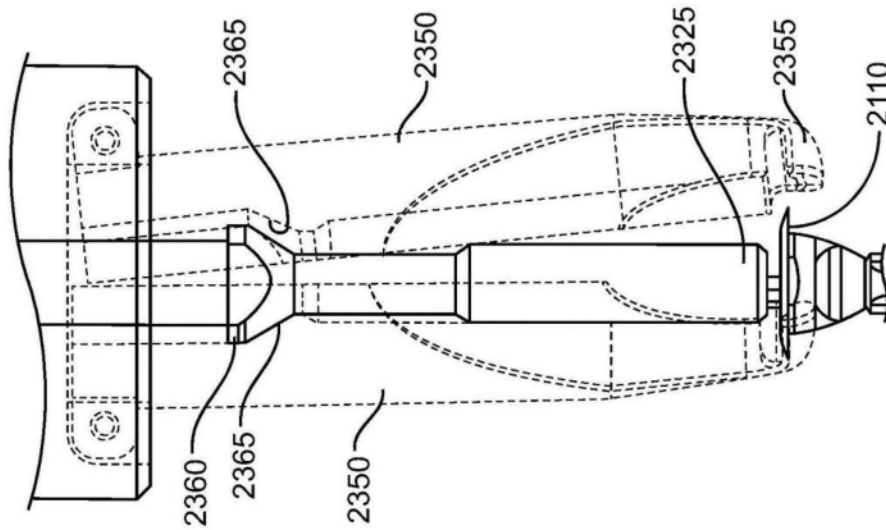


图24G

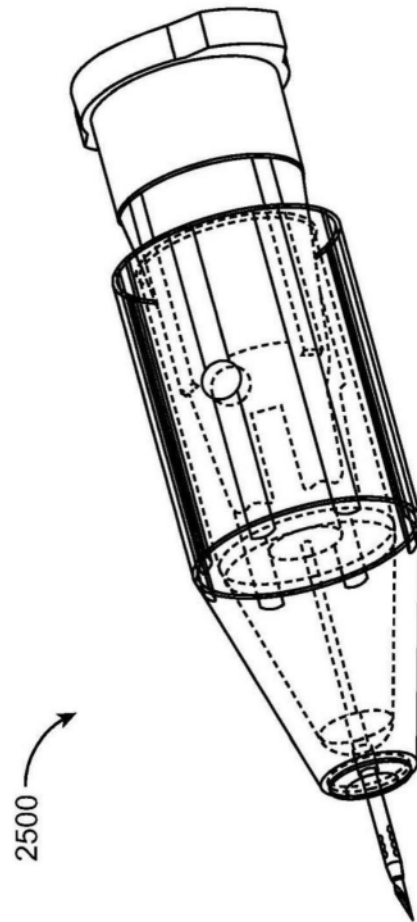


图25

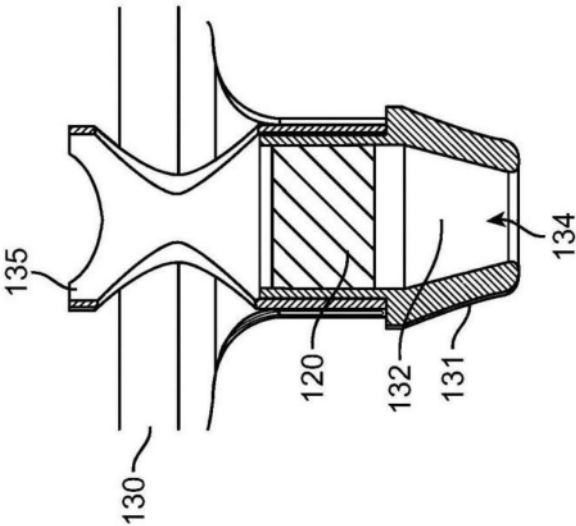


图26A

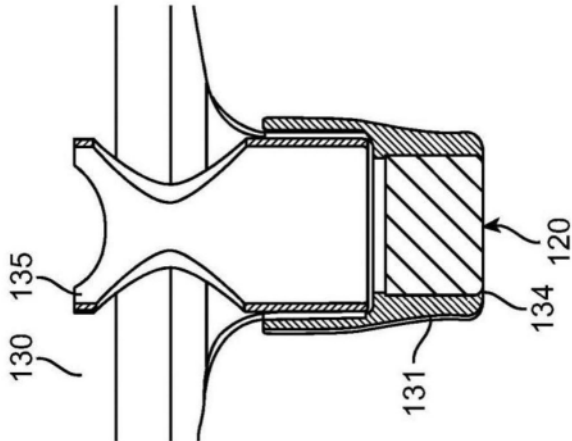


图26B

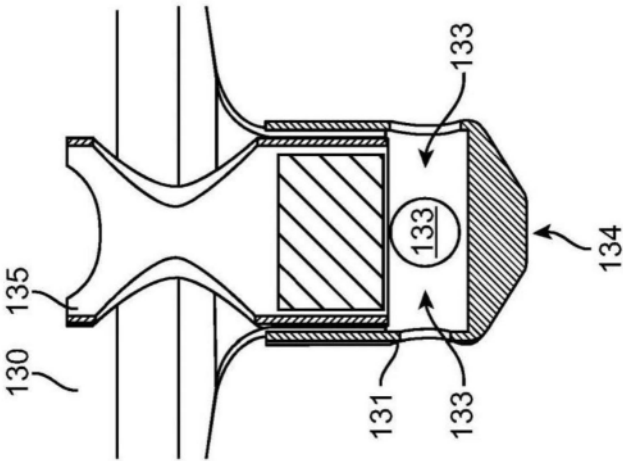


图26C

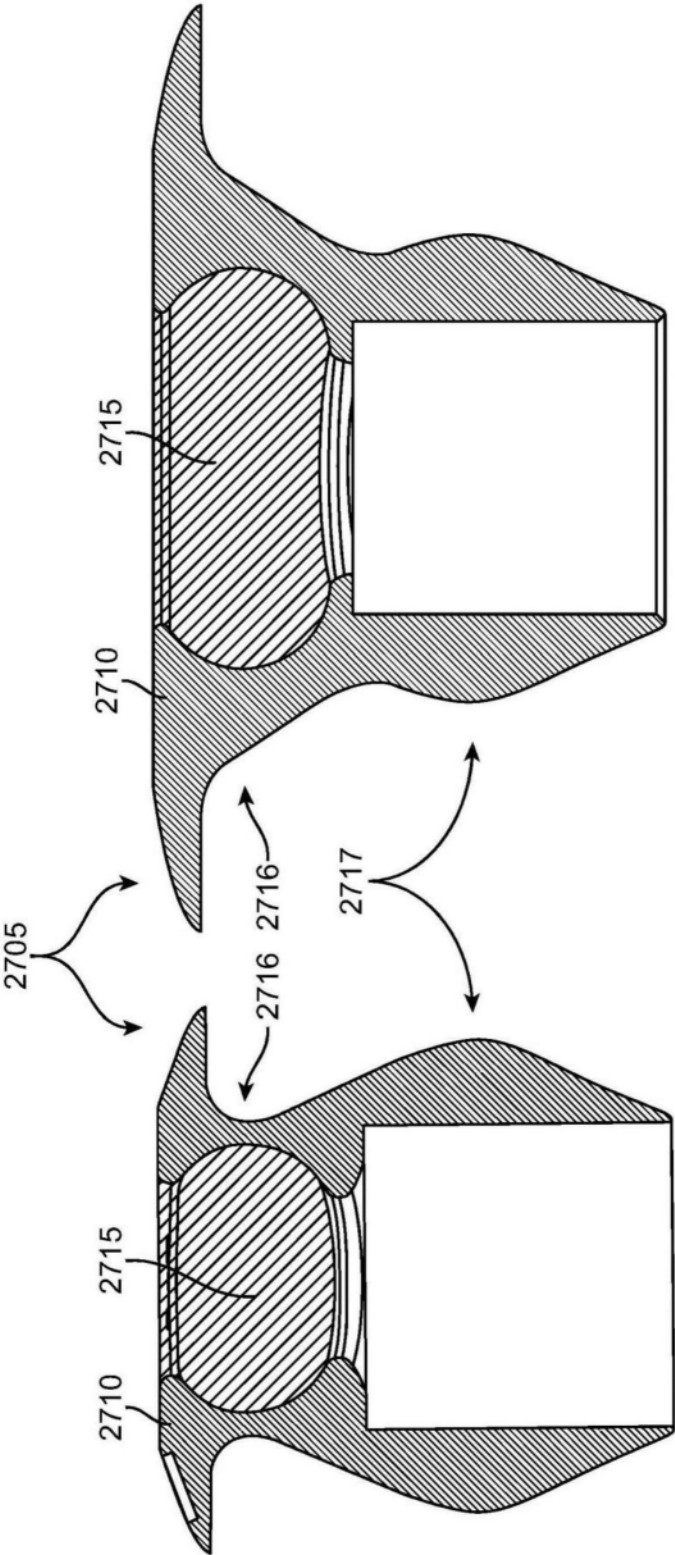


图27B

图27A



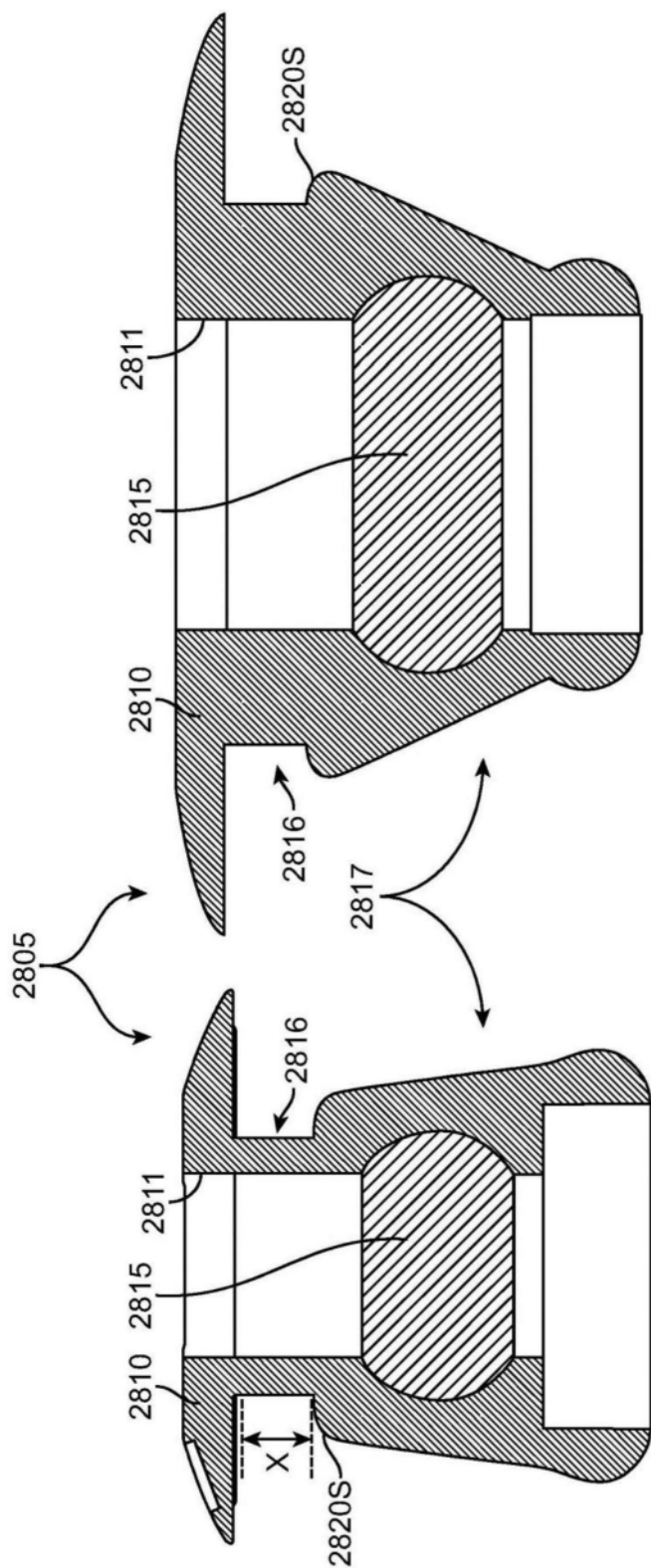


图28B

图28A

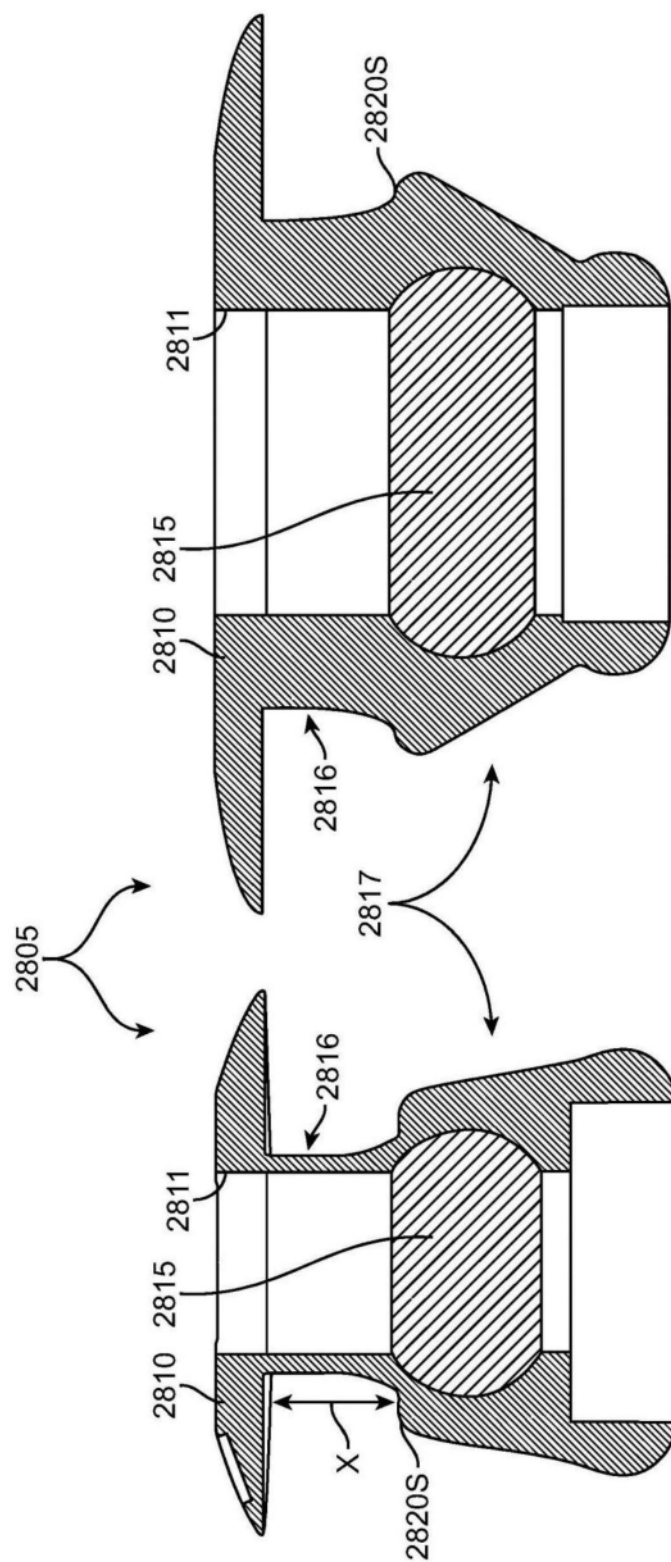


图 29B

图 29A

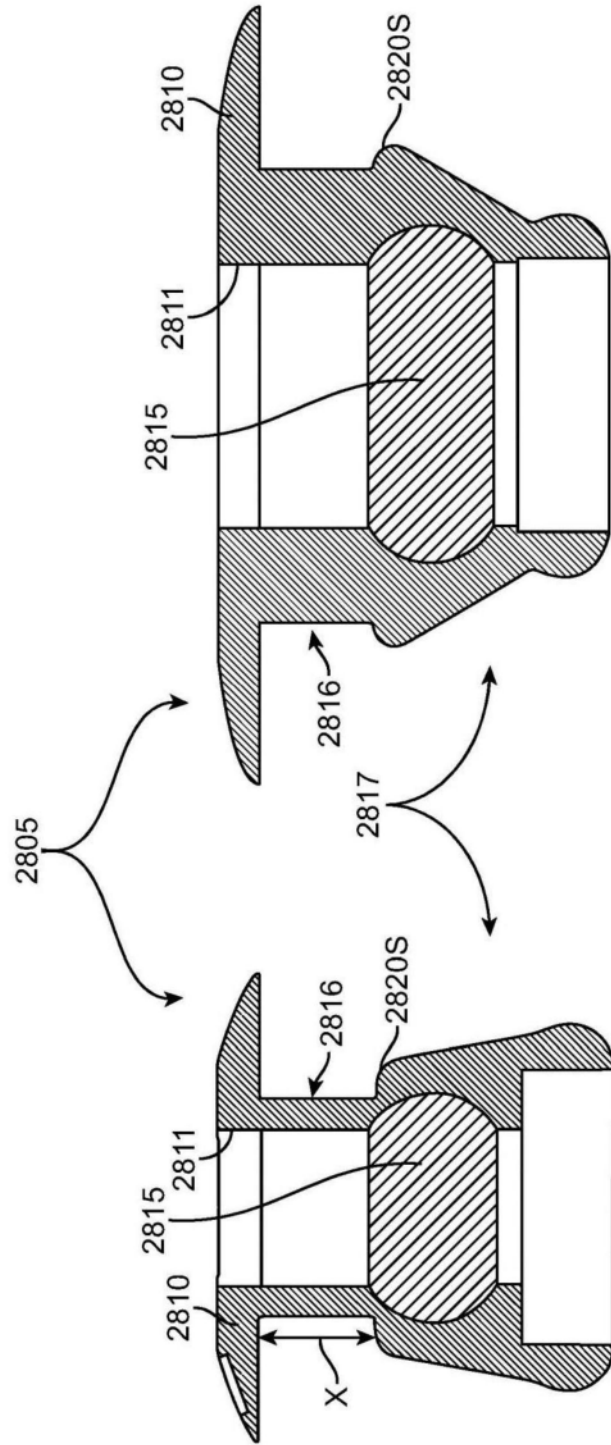


图30B

图30A

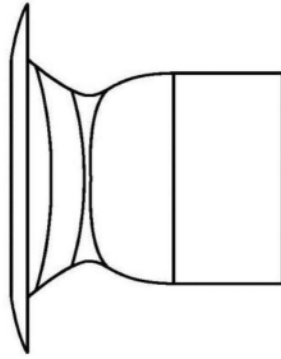


图31A

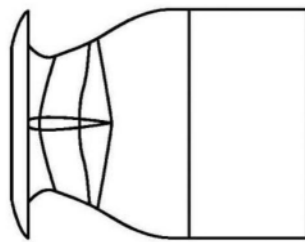


图31B

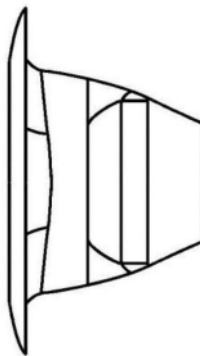


图32A

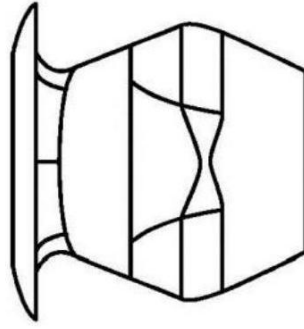


图32B

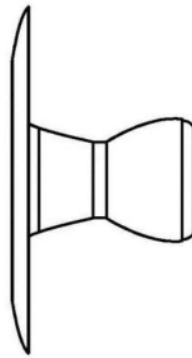


图33A

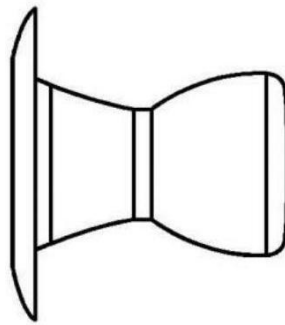


图33B

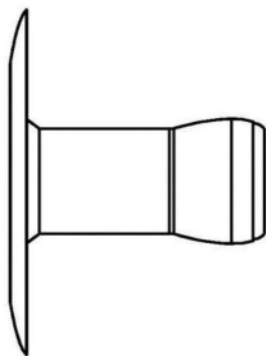


图34A

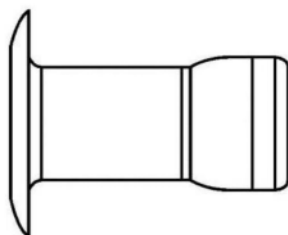


图34B

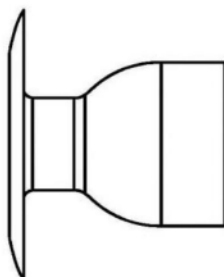


图35A

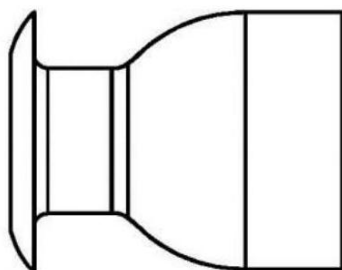


图35B

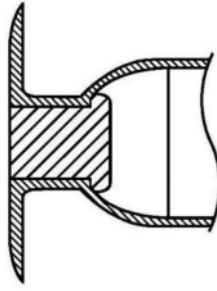


图35C

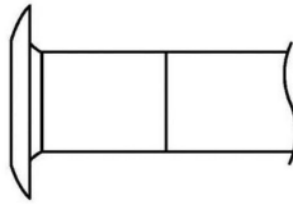


图40A

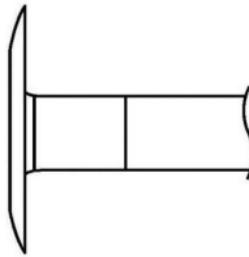


图40B

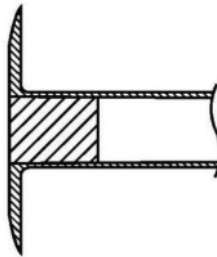


图40C

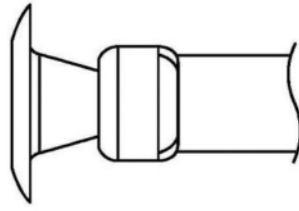


图41A

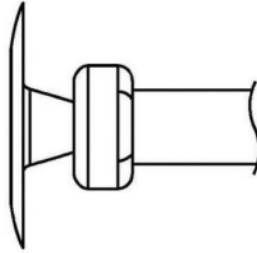


图41B

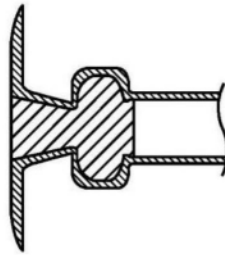


图41C

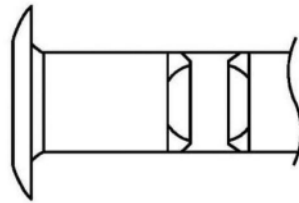


图42A



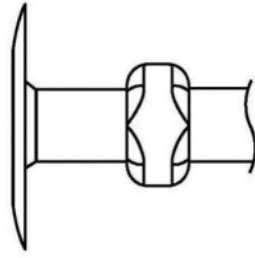


图42B

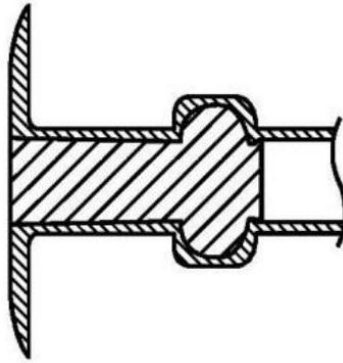


图42C

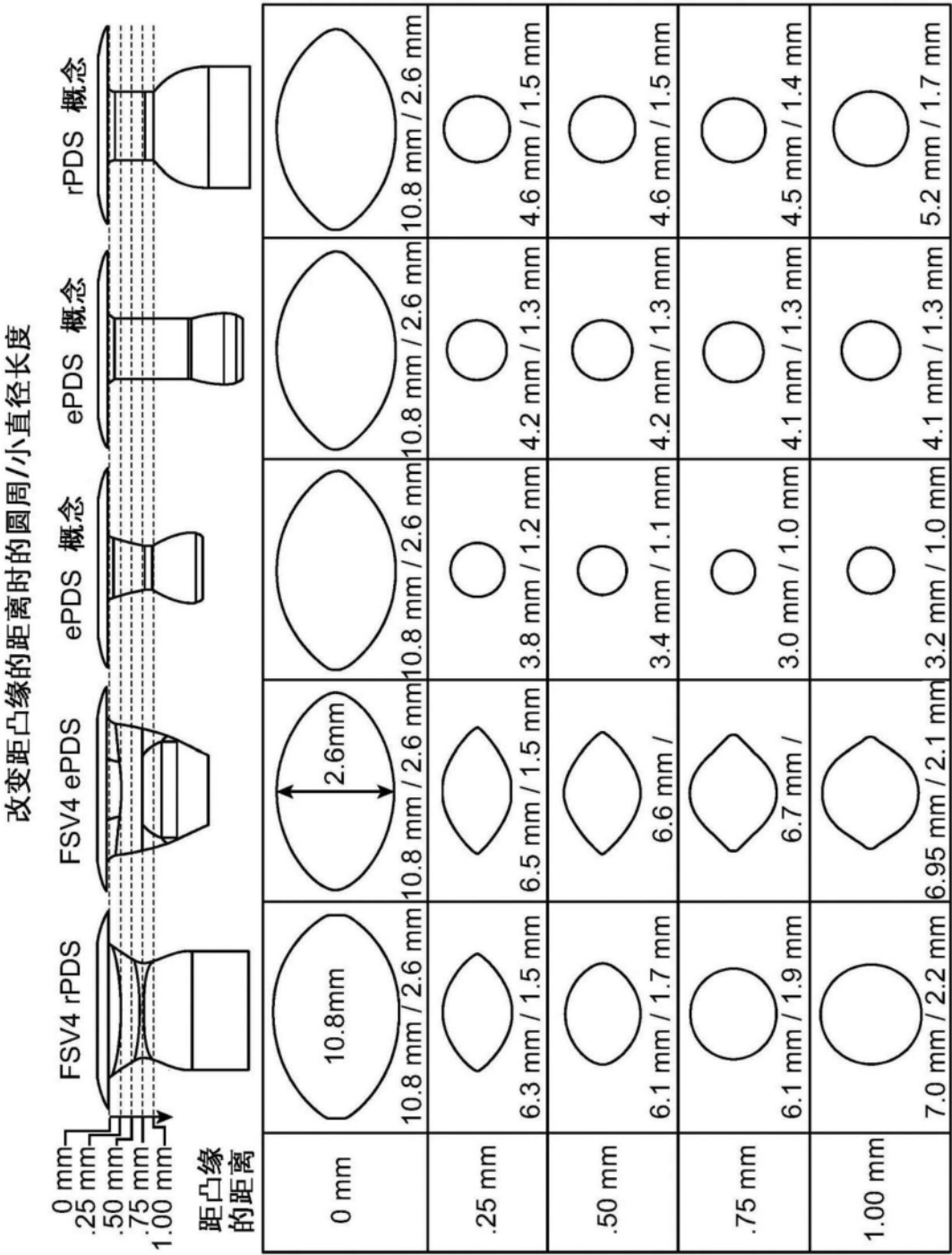


图36

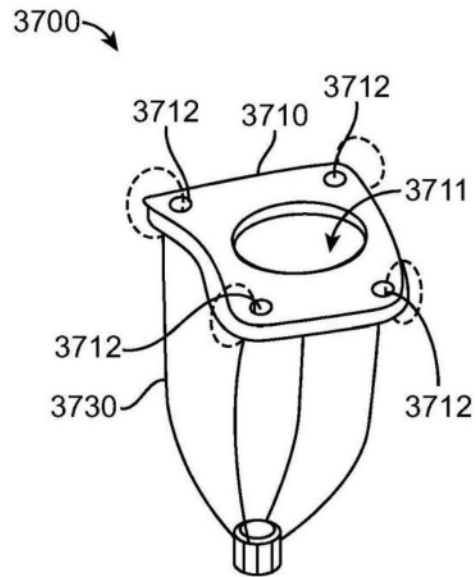


图37A

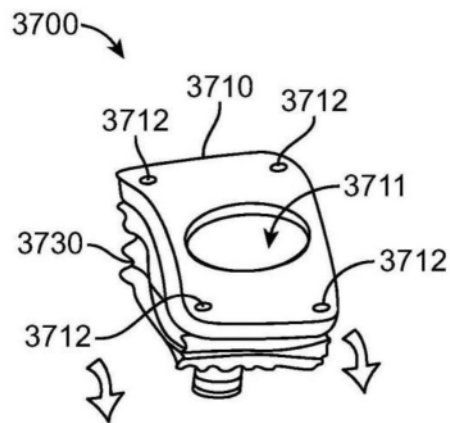


图37B

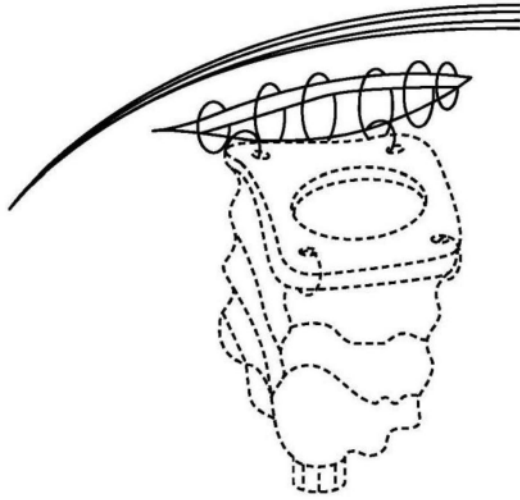


图37C

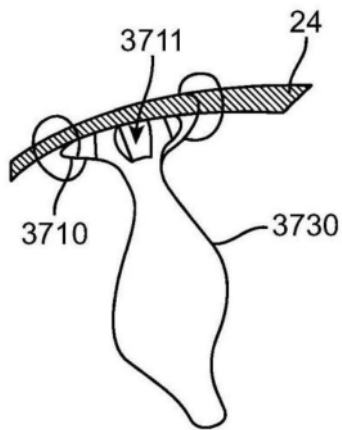


图37D

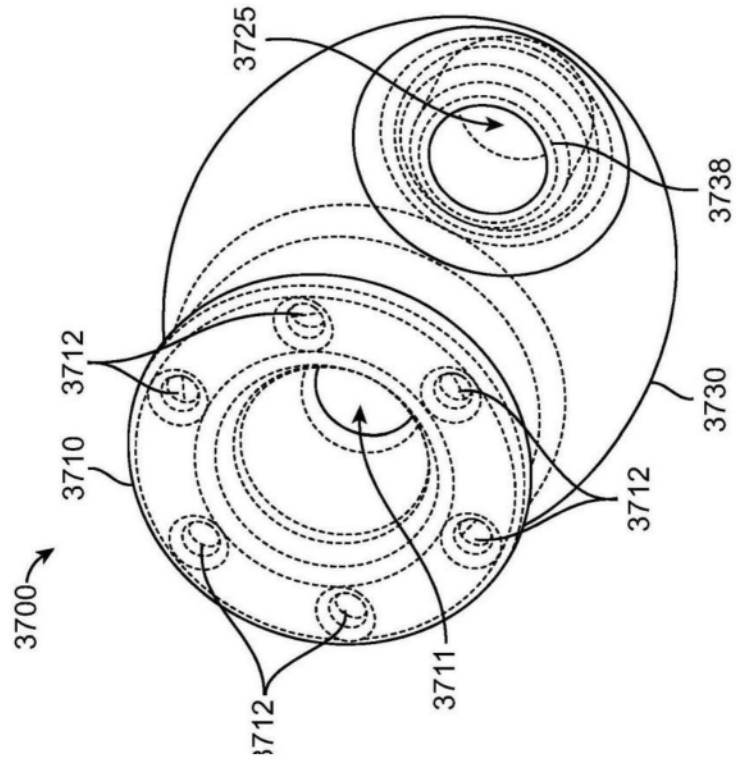


图38A

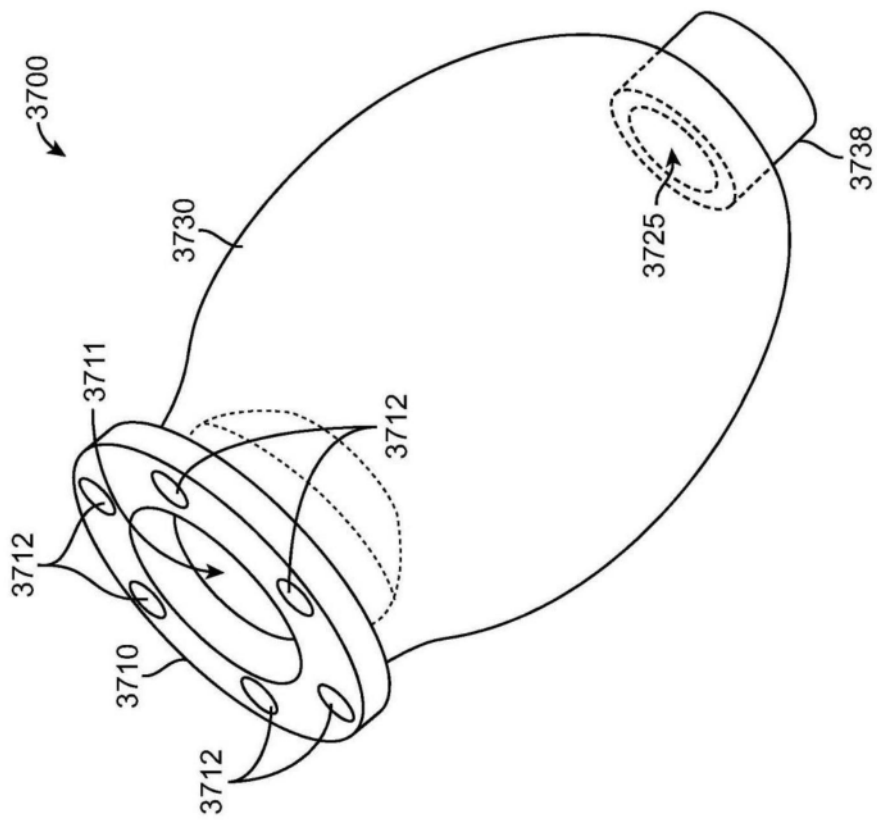


图38B

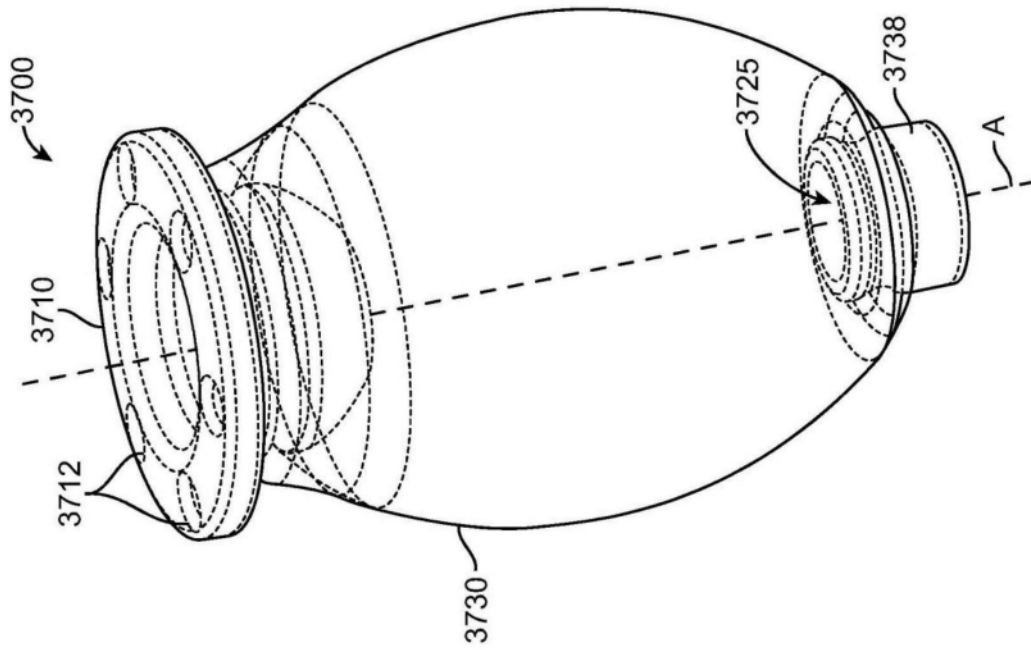


图38C

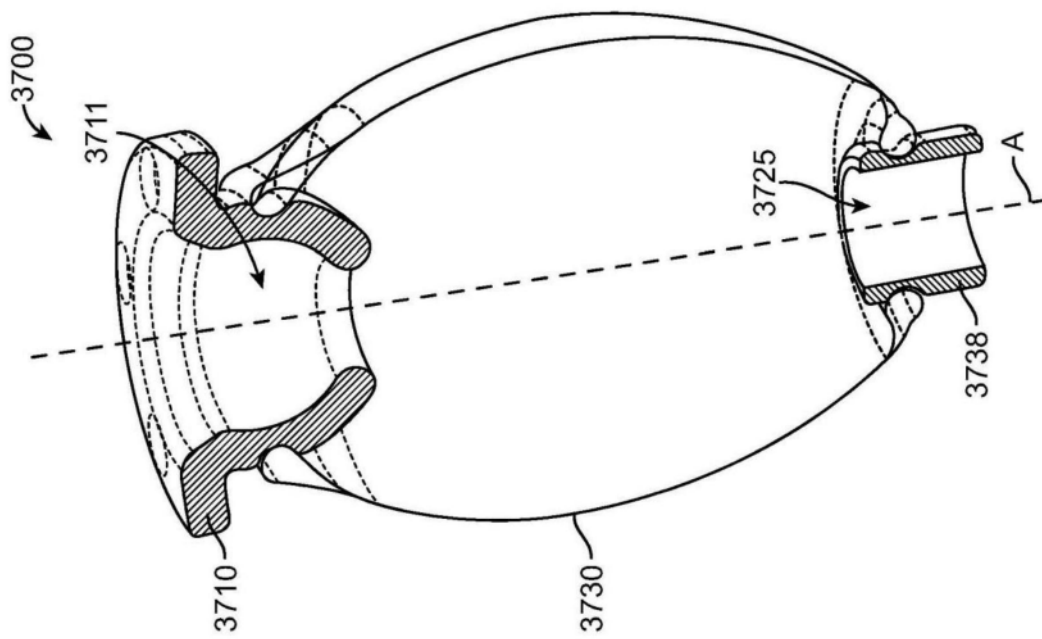


图38D

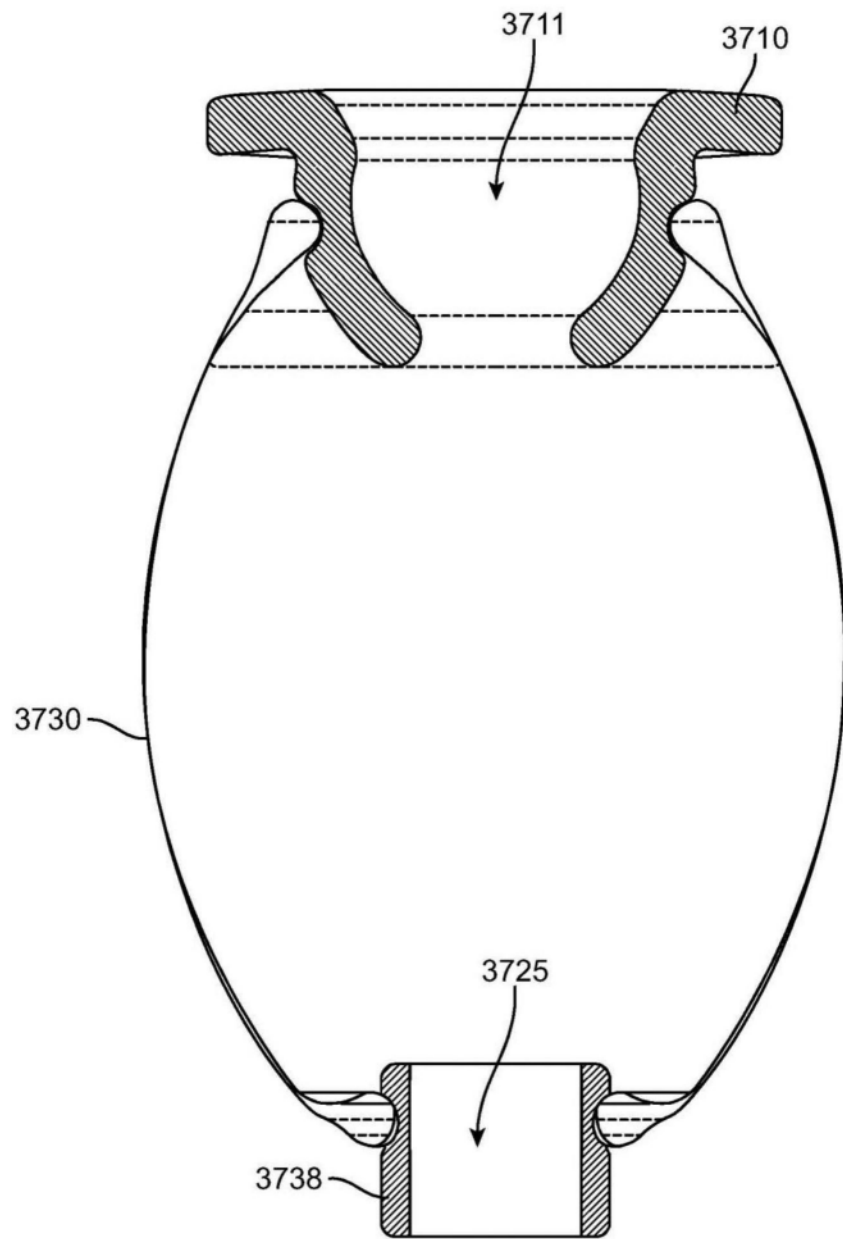


图38E

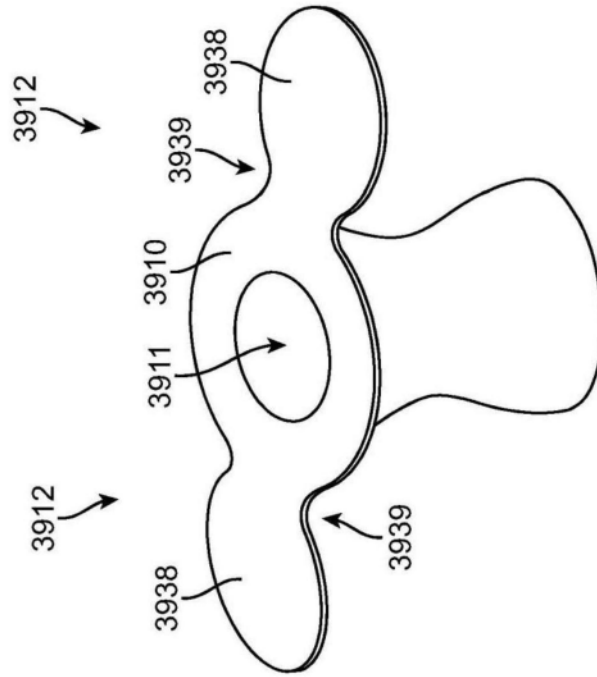


图39A

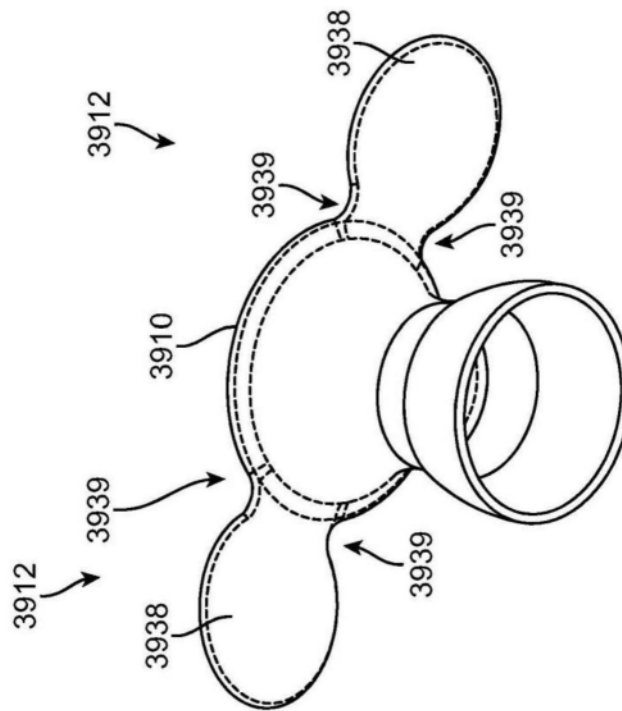


图39B



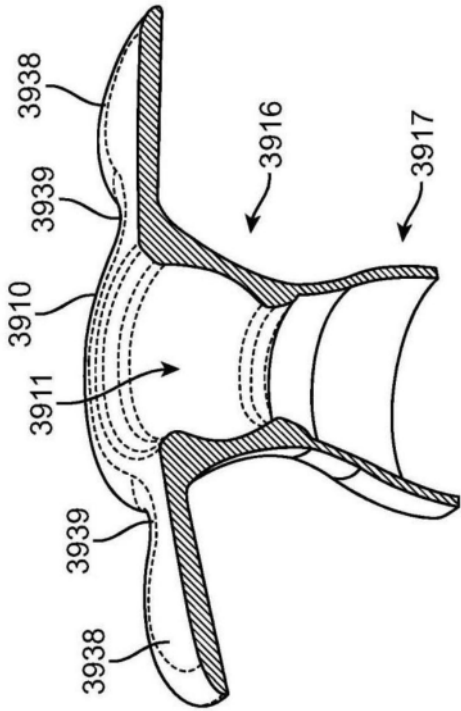


图39C

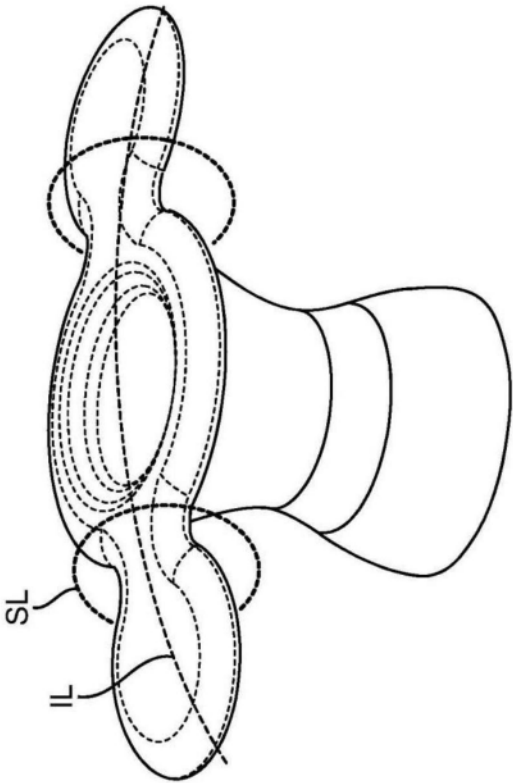


图39D

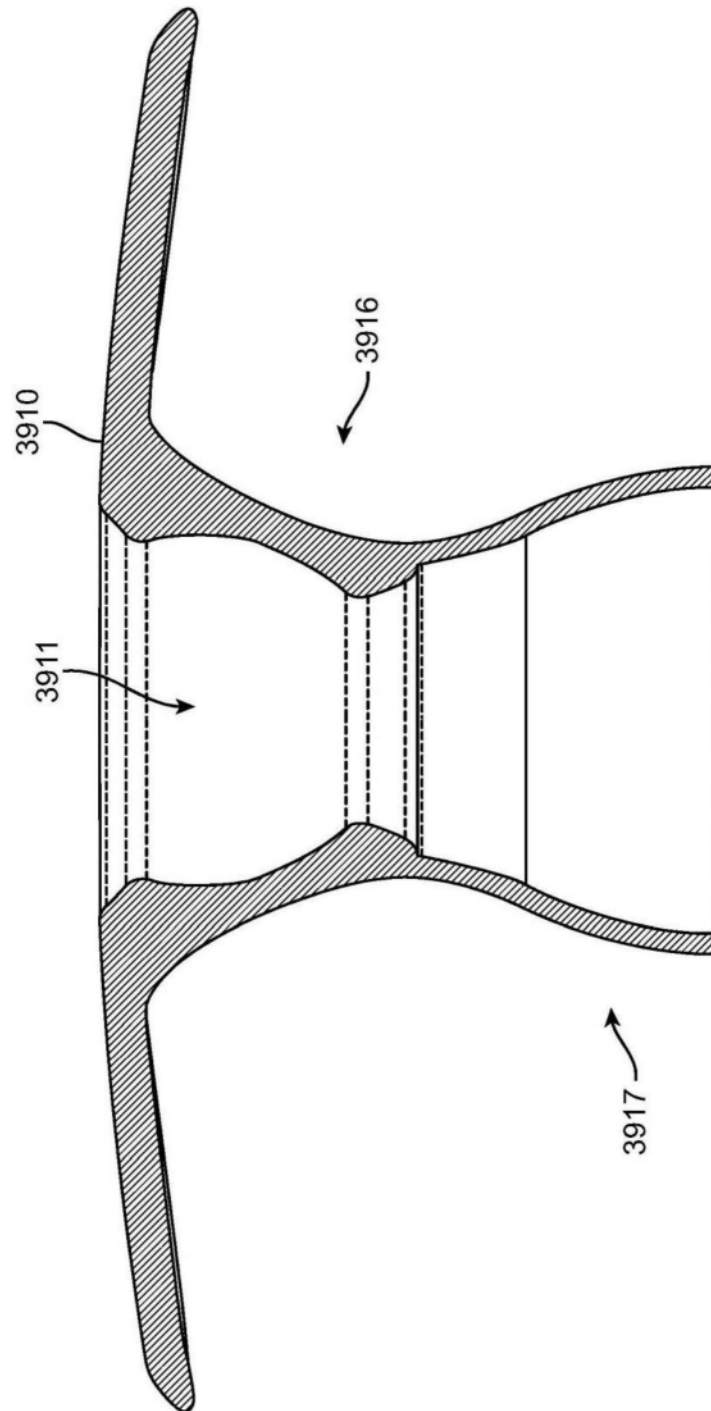


图39E