

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101052435 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200580028979.2
 (22) 申请日 2005.07.01
 (30) 优先权数据
 60/585,287 2004.07.02 US
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2007.02.27
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/US2005/023848 2005.07.01
 (87) PCT申请的公布数据
 W02006/014434 EN 2006.02.09
 (73) 专利权人 QLT 塞子传递公司
 地址 美国加利福尼亚州
 (72) 发明人 埃利奥特·拉扎尔
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 72001
 代理人 张轶东 梁谋
 (51) Int. Cl.
 A61F 9/00 (2006.01)
 A61M 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 2251369 Y, 1997.04.09, 说明书全文.
 CN 2313561 Y, 1999.04.14, 说明书全文.
 CN 1227478 A, 1999.09.01, 说明书全文.
 WO 95/28984 A1, 1995.11.02, 说明书全文.
 US 5098443 A, 1992.03.24, 说明书全文.
 WO 03/005941 A2, 2003.01.23, 说明书全文.

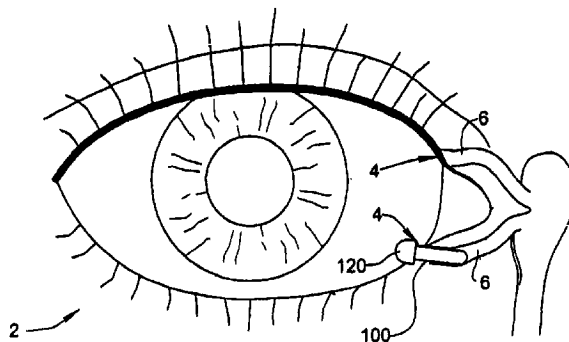
审查员 陈飞

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图 3 页

(54) 发明名称
 治疗介质递送装置

(57) 摘要

本发明特征在于将治疗介质递送到眼睛的装置以及其有关方法。所述的装置和方法能够以控制方式在预定时期内递送所需量的治疗介质。在具体实施方式中,所述递送装置被构造和排列成使治疗介质从所述递送装置的一个部分洗脱并且由此其另一部分是可移除地固定在眼睛内或近眼的自然孔或管口中。在特定实施方式中另一部分被构造和排列成可移除地固定在含有至少一个眼睛泪小点的自然孔中。



1. 一种治疗介质递送装置,包含:

被构造成用于插入到哺乳动物眼睛的泪小点内并且被眼睛的单个泪小管保留的第一部分;和

保持在所述第一部分上的第二部分,所述第二部分被成形为当第一部分被泪小管保留时用以停留在泪小点上,所述第二部分被构造成用于携带治疗介质并将该治疗介质释放到眼睛,

其中第二部分包括用于在预定时期内释放治疗介质的持续释放工具,并且其中所述持续释放工具包含限定至少一个用于容纳治疗介质的隔室的包封夹套。

2. 一种治疗介质递送装置,包含:

被构造成用于插入到哺乳动物眼睛的泪小点内并且被眼睛的单个泪小管保留的第一部分;和

保持在所述第一部分上的第二部分,所述第二部分被成形为当第一部分被泪小管保留时用以停留在泪小点上,所述第二部分被构造成用于携带治疗介质并将该治疗介质释放到眼睛,

其中第二部分包括用于在预定时期内释放治疗介质的持续释放工具,并且其中所述持续释放工具包含涂覆在所述第一部分的末端上的可渗透涂层。

3. 一种治疗介质递送装置,包含:

被构造成用于插入到哺乳动物眼睛的泪小点内并且被眼睛的单个泪小管保留的第一部分;和

保持在所述第一部分上的第二部分,所述第二部分被成形为当第一部分被泪小管保留时用以停留在泪小点上,所述第二部分被构造成用于携带治疗介质并将该治疗介质释放到眼睛,

其中第二部分包括用于在预定时期内释放治疗介质的持续释放工具,并且其中所述持续释放工具包含涂覆在所述第一部分的末端上的半渗透性涂层。

4. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第一部分包括支架。

5. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第一部分包括圆柱形塞构件。

6. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第一部分包括线圈构件。

7. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第一部分包括适用于支撑第二部分的结构。

8. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第一部分和第二部分被成形为当第一部分被泪小管保留时用以堵塞泪小点。

9. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第二部分被成形为当第一部分被泪小管保留时用以停留在泪小点上。

10. 权利要求 1-3 的任一项的装置,其中第二部分包括连续的线圈结构构件、Z 形构件、J 形构件或 C 形构件。

11. 权利要求 1 的装置,其中所述夹套限定了多个隔室。

12. 权利要求 1 的装置,其中所述夹套由允许治疗介质扩散通过到达眼睛的生物相容性膜形成。

13. 权利要求 1 的装置,其中所述夹套由可生物降解或可生物腐蚀性材料形成。

14. 一种治疗介质递送装置,包含:被构造成用于插入到哺乳动物眼睛的泪小点内并

且被眼睛的单个泪小管保留的第一部分；

保持在所述第一部分上的第二部分；和

被第二部分携带的治疗介质，其中第二部分将所述治疗介质释放到眼睛，

其中第二部分包括用于在预定时期内释放治疗介质的持续释放工具，并且其中所述持续释放工具包含限定至少一个用于容纳所述治疗介质的隔室的包封夹套。

15. 一种治疗介质递送装置，包含：被构造成用于插入到哺乳动物眼睛的泪小点内并且被眼睛的单个泪小管保留的第一部分；

保持在所述第一部分上的第二部分；和

被第二部分携带的治疗介质，其中第二部分将所述治疗介质释放到眼睛，

其中第二部分包括用于在预定时期内释放治疗介质的持续释放工具，并且其中所述持续释放工具包括涂覆在所述第一部分的末端上的可渗透涂层。

16. 一种治疗介质递送装置，包含：被构造成用于插入到哺乳动物眼睛的泪小点内并且被眼睛的单个泪小管保留的第一部分；

保持在所述第一部分上的第二部分；和

被第二部分携带的治疗介质，其中第二部分将所述治疗介质释放到眼睛，

其中第二部分包括用于在预定时期内释放治疗介质的持续释放工具，并且其中所述持续释放工具包括涂覆在所述第一部分的末端上的半渗透性涂层。

17. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述治疗介质被固定在生物相容性基质中。

18. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述治疗介质被悬浮在液体介质中。

19. 权利要求 14 的装置，其中所述夹套限定多个各自含有不同的治疗介质的隔室。

20. 权利要求 14 的装置，其中所述夹套由允许治疗介质扩散通过到达眼睛的生物相容性膜形成。

21. 权利要求 14 的装置，其中所述夹套由可生物降解或可生物腐蚀性材料形成。

22. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述持续释放工具包括含有治疗介质微粒的可生物降解的聚合物。

23. 权利要求 15 或 16 的装置，其中第一部分包括支架并且其中所述的涂层被涂覆在所述支架的外表面上。

24. 权利要求 23 的装置，其中所述支架具有腔室并且进一步涂覆所述涂层以堵塞该腔室。

25. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述的治疗介质包括一种或多种下列：凝血酶抑制剂；抗血栓形成剂；溶血栓剂；纤维蛋白分解剂；血管痉挛抑制剂；抗高血压剂；抗微生物剂；表面糖蛋白受体的抑制剂；抗血小板剂；抗有丝分裂剂；微管抑制剂；抗分泌剂；活性抑制剂；重建抑制剂；反义核苷酸；抗炎药；抗变态反应剂；抗增殖剂；减充血剂；缩瞳剂和抗胆碱酯酶剂；抗肿瘤剂；激素药物；免疫抑制剂；生长激素拮抗剂；血管生成抑制剂；多巴胺激动剂；放疗剂；肽；蛋白质；细胞外基质组分；自由基清除剂；螯合剂；抗氧化剂；抗聚合酶剂；光动力治疗剂；基因治疗剂；前列腺素；抗前列腺素；前列腺素前体。

26. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述的治疗介质包括抗代谢剂。

27. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述的治疗介质包括生长因子。

28. 权利要求 14-16 的任一项的装置，其中所述的治疗介质包括钙通道阻滞剂、血管扩

张剂或 ACE 抑制剂。

29. 权利要求 14-16 的任一项的装置,其中所述的治疗介质包括非甾族抗炎药。

30. 权利要求 14-16 的任一项的装置,其中所述的治疗介质包括抗癌化疗剂。

31. 权利要求 14-16 的任一项的装置,其中所述的治疗介质包括酶。

32. 权利要求 14-16 的任一项的装置,其中所述的治疗介质包括芦贝鲁唑。

33. 权利要求 14-16 的任一项的装置,其中所述的治疗介质包括阿奈可他乙酸盐和抗 VEGF 剂中的一种或两种。

34. 权利要求 14-16 的任一项的装置,其中所述的治疗介质包括氟地松。

治疗介质递送装置

发明领域

[0001] 本发明涉及治疗眼睛,例如患有眼睛障碍或疾病的哺乳动物的眼睛的方法、装置和技术,特别是递送或施用治疗介质/治疗剂或其他治疗介质到眼睛的方法、装置和技术,更特别地涉及置于眼睛泪小点内的介质递送装置及其相关方法。其他特点在于利用所述治疗介质递送装置治疗眼睛的方法和所述治疗剂或其他治疗介质在眼睛的预防给药。

[0002] 发明背景

[0003] 有许多外科方法用于将治疗介质在术后滴注到眼睛内或眼睛上并且有许多治疗或处置方法将治疗介质或其他介质或流体局部滴注到眼睛上。例如,对于准分子激光原位角膜磨镶术、白内障和其他屈光手术,术后局部施用抗炎药例如甾族化合物和抗感染药物。另外,角膜疾病如角膜熔化的治疗或角膜移植的熟化控制也可以包括局部递送药物到眼睛。另外,药物或治疗介质局部递送用于治疗炎性眼睛疾病或眼睛感染性疾病。

[0004] 除了将药物的术后给药和/或预防性给药用于处理眼睛障碍或疾病以外,另外需要术后保持所需水平的湿润性以及用于在短期或长期内治疗常称的干眼病。参见图1,泪腺连续分泌出冲洗眼睛角膜和结膜的眼泪,由此湿润这些组织并且提供了除去或洗涤落在眼睛外表面(例如,结膜)的外来物质(例如,微粒)的载体。由于眼泪是由眼睛经过鼻泪管分泌排出的,眼泪的导出可能造成难以达到所需的湿润水平。另外似乎可以分泌的流体量不足以使湿润性达到所需水平,例如出现干眼病时。

[0005] 目前有多种方法或技术来完成这样的处置。在一种技术中,利用适当的医疗技术/方法将塞子,有时称作泪小点塞插入到被感染或指定眼睛的两个泪小点中的至少一个之中。插入的塞子使至少一个泪小点堵塞由此防止眼泪或液体经过堵塞泪小点流动到排泪管(上部泪小管和下部泪小管)并由此经过鼻泪管。采用这样的泪小点塞子,分泌的眼泪或液体不易从眼睛排出并由此保留在眼内。因此分泌的眼泪只能通过未填塞子的泪小点流失或者通过外溢和离开眼睛的眼泪或液体失去,例如当哭泣时。在其他技术中,给个体直接施用或局部施用人工眼泪、环孢素眼用乳剂、变应原或其他药物以治疗干眼病症。将液体或软膏形式(即局部给药)的药物直接施加到眼睛的治疗眼睛病症的一般有效治疗涉及包括角膜和眼睛前段的眼睛外表面的问题,例如,结膜炎。然而如上所述,这种局部滴眼剂可以经鼻泪管排出并且进入到系统循环中。结果是,这种治疗获得的医药被稀释或减少并且排出还增加了不利的系统副作用的危险性。另外,数据还表明通常最多85%局部给药的药物被眨眼机制/反射除去。除了递送药物的常规技术以外,采用局部滴眼剂的形式也没有实用性,因为药物非常不稳定并且由此不容易被配制为局部给药。

[0006] 人们已经考虑/尝试了局部应用插入物将药物直接递送到眼睛中,然而,已经发现这并不理想,局部插入物一般需要患者自给药并需要训练他们如何插入眼内且从眼内取出。因此,这种特别的技术要求一定程度的手部灵活性,而这对于那些由于年龄而对某些眼睛疾病特别敏感的老年患者来说成为问题。另外,在许多情况中这种局部插入可能造成眼睛刺激作用并且这种常规插入物由于眼睛松弛而易于无意间丢失。此外,对于上述局部给药技术,有局部插入物递送的药物经鼻泪管排出眼睛并进入系统循环,由此稀释或减少了

治疗可利用的药物量并且排出还增加了不利的系统副作用的危险性。由此,如果有的话,这种常规直接递送装置限制了提供有效药物来源的利用性。故应当希望提供新的装置,该装置为有控制的直接递送或施用药物、治疗介质或其他治疗介质到眼睛提供更有利的途径,并且提供新的使用该装置递送此类药物、治疗介质或其他治疗介质(例如,人工眼泪)到眼睛的方法。特别希望提供鼻直接递送治疗介质/药物的现有技术更有效地局部递送介质并保留在眼内的装置和方法。还希望提供适用于递送任何多种药物、治疗介质或其他治疗介质而不改变基础递送概念的装置。也希望提供这样的装置,其适用于可移除性地插入到眼睛的外向体孔、泪小点内,由此与现有技术的装置相比所述的装置可以在正常眼睛活动过程中保留下来。还希望提供这样的装置,其适用于提供与外部局部给药技术相当的药物、治疗介质或其他治疗介质的可控释放 来源用于在所需时期内给药的装置。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明的特征在于一种递送治疗介质到眼睛的装置及其有关方法。所述的装置和方法能够在预定时间内以可控方式将所需量的治疗介质直接递送到眼睛。所述的装置适宜地允许医务人员将所述装置局部定位在眼内递送治疗介质的给药位置(例如,在眼睛的天然开口或管口处)并在这种治疗过程之后医务人员能够移除该装置。在更具体的实施方式中,将所述递送装置构造和排列以便从所述递送装置的一个部分洗脱出治疗介质,由此可控地递送所需量的治疗介质到眼睛。另外,还构造和排列所述递送装置以使其其他部分可移除性地固定在眼内和眼睛近处的自然孔或管口处。在具体实施方式中构造和排列其他部分以使其可移除地固定在含有至少一个眼睛泪小点的自然孔内。

[0009] 在另一实施方式中,构造和排列所述递送装置从而在将递送装置可移除地插入到一个或两个泪小点内时,所述递送装置堵塞或填塞各个泪小点。由此,防止分泌的眼泪和/或从所述递送装置洗脱处的治疗介质经填塞的泪小点排出并由此防止进入排泪管。与常规技术相比,这必然增加了治疗介质在眼睛的最近外表面上的保留时间。这种增加的保留时间也必然为一种机制,治疗介质通过该机制可以跨越外表面形成的屏障使治疗介质可以递送到眼睛的其他部分,例如眼睛的前段或部位。

[0010] 在其他实施方式中所述递送装置的其他部分具体表现了本领域技术人员已知的许多用于控释治疗介质的技术。在更具体的实施方式中,所述的另一部分包括涂覆在所述递送装置第一部分的末段的涂层,该涂层被构造或排布以使治疗介质从其中可控地释放。在其他实施方式中,所述递送装置的其他部分具体涉及从其中洗脱或扩散出治疗介质的缓释装置或结构以及通过其他已知技术如渗透技术使治疗介质穿过所述支持/保护结构的结构。

[0011] 在其他实施方式中,所述递送装置的第一部分包括支架、塞形构件或线圈构件,其一端被构造和排列成可移除地固定在自然孔内,更具体地是在泪小点内。所述装置的其他末端经构造和排放形成固定的结构和/或采用使治疗介质可控释放的涂层或构件。在具体实施方式中,支架、塞形构件或线圈构件包括主干、平台或支持构件,其上涂覆治疗介质涂层或固定有治疗介质构件。

[0012] 在其他实施方式中,所述治疗介质包括可用于有关但不限于治疗哺乳动物眼睛的多种障碍、疾病和/或生理问题的介质或药物。无论什么形式的本发明的治疗介质还可用于外科手术。所述治疗介质包括但不限于治疗剂和药物。示例治疗介质包括,但不限于,

凝血酶抑制剂；抗血栓形成剂；溶血栓剂；纤维蛋白分解药物；血管痉挛抑制剂；钙通道阻滞剂；血管扩张剂；抗高血压剂；抗微生物剂，例如抗生素（如四环素，金霉素，杆菌肽，新霉素，多粘菌素，短杆菌肽，头孢氨苄，土霉素，氯霉素，利福平，环丙沙星，妥布霉素，庆大霉素，红霉素，青霉素，磺胺，磺胺嘧啶，磺胺醋酰，磺胺甲噻唑，磺胺异卓唑，呋喃西林，丙酸钠），抗真菌剂（例如两性霉素 B 和咪糠唑），和抗病毒药（例如碘苷三氟胸腺嘧啶核苷，无环鸟苷，更昔洛韦，干扰素）；表面糖蛋白受体的抑制剂；抗血小板剂；抗有丝分裂剂；微管抑制剂；抗分泌剂；活性抑制剂；改型抑制剂；反义核苷酸；抗代谢剂；抗增殖药（包括抗血管生成药）；抗癌化疗剂；抗炎药（例如氢化可的松，醋酸氢化可的松，地塞米松 21- 磷酸盐，氟轻松，甲羟松，甲泼尼龙，泼尼松龙 21- 磷酸盐，醋酸泼尼松龙，氟米龙，倍他米松，去炎松，曲安奈德）；非甾族抗炎药（例如水杨酸盐，消炎痛，布洛芬，双氯芬，氟比洛芬，吡罗昔康）；抗变态反应药（例如色甘酸钠，安他唑啉，美沙吡林，氯苯那敏，cetirizine，美吡拉敏，屈米通）；抗增殖药（例如 1,3- 顺式视黄酸）；减充血剂（例如苯福林，萘甲唑啉，四氢唑啉）；缩瞳药和抗胆碱酯酶药（例如毛果芸香硷，水杨酸盐，卡巴胆碱，氯乙酰胆碱，毒扁豆碱，依色林，二异丙基氟磷酸，碘磷灵，地美溴铵）；抗肿瘤药（例如卡氮芥，顺铂，氟尿嘧啶）；免疫药物（例如疫苗和免疫促进剂）；激素药物（例如雌激素类，雌二醇，促孕激素，孕酮，胰岛素，降钙素，甲状旁腺素，肽和后叶加压素下丘脑释放因子）；免疫抑制剂，生长激素拮抗剂，生长因子（例如表皮生长因子，成纤维细胞生长因子，血小板衍化生长因子，转化生长因子 β ，生长激素，纤连蛋白）；血管生成的抑制剂（例如血管生成抑制素，阿奈可他醋酸盐，血小板反应蛋白，抗-VEGF 抗体）；多巴胺激动剂；放疗剂；肽；蛋白质；酶；细胞外基质组分；ACE 抑制剂；自由基清除剂；螯合剂；抗氧化剂；抗聚合酶剂；光动力治疗剂；基因治疗剂；和其他治疗剂例如前列腺素，抗前列腺素，前列腺素前体等。

[0013] 抗增殖药包括本领域已知的任何抑制细胞增殖的化合物、试剂、治疗介质或药物。此类化合物、试剂、治疗介质或药物包括，但不限于，5- 氟尿嘧啶，紫杉醇，雷帕霉素，丝裂霉素 C 和顺铂。

[0014] 神经保护剂包括本领域技术人员已知的防卫或防护抵抗神经毒性的任何不同的化合物、试剂、治疗介质或药物；对神经组织产生破坏或有毒作用的性质。所述的化合物、试剂、治疗介质或药物包括，但不限于，芦贝鲁唑。

[0015] 抗炎剂包括本领域技术人员已知的一般特征在于对抗或抑制炎性过程的任何化合物、试剂、治疗介质或药物，甾族或非甾族的。非甾族炎性药物或化合物包括一类通过干扰前列腺素合成的具有镇痛、解热和抗炎的性质的药物。此类非甾族抗炎药包括，但不限于，消炎痛，布洛芬，硝唑吗啉，吡罗昔康和萘普酮。本发明的方法考虑的抗炎甾族化合物包括曲安奈德（通用名）和皮质类固醇包括，例如，去炎松，地塞米松，氟轻松，可的松，泼尼松龙，flumetholone，和其衍生物（参见 USP 5, 770, 589，其教导在此引入作为参考）。

[0016] 如本领域技术人员所知的，生长因子最初是促进细胞生长的物质的总称，现在广泛用于描述具有生长促进剂（促细胞分裂剂）作用的分子，以及生长抑制剂（有时称作反向生长因子），促进细胞迁移或作为趋化剂或抑制细胞迁移或浸润肿瘤细胞的因子，调节细胞分化功能的因子，参与细胞凋亡的因子，或促进细胞存活但不影响生长和分化的因子。在本发明中，所述生长因子包括，但不限于，色素表皮衍化因子和基底成纤维细胞生长因子。

[0017] 本领域技术人员已知,亲神经因子被描述成可以促进神经元存活和轴索生长并且调节神经系统内的突触发育和可塑性的因子和细胞因子的总称。在本发明中,所述生长因子包括,但不限于,睫状亲神经因子和脑衍化的亲神经因子。

[0018] 抗血管生成剂包括本领域技术人员已知的抑制血管的生长和产生的化合物、试剂、治疗介质或药物,包括毛细血管。此类化合物、试剂、治疗介质或药物包括,但不限于,阿奈可他乙酸盐和抗 VEGF 抗体。

[0019] 血栓溶解剂,如本领域技术人员所知包括溶解小凝块或溶解或分解血栓的化合物、试剂、治疗介质或药物。所述血栓溶解剂包括,但不限于,链激酶,组织纤溶酶原活化蛋白或 TPA 和尿激酶。

[0020] 所述治疗介质还包括氟地松。

[0021] 递送或施用治疗剂的治疗介质是任意不同的制剂,其中包括液体溶液、固体和/或缓释制剂或装置。在其他实施方式中,包括本发明的所述递送装置的另一部分的缓释装置包括,但不限于具有下列特征的那些;变形棒、薄膜、可折叠圆片、具有嵌入的治疗介质(例如,药物)的生物可降解聚合物,在刚性平台上的药物洗脱聚合物涂层,压缩的药物“丸”或包封在半渗透膜内的治疗介质。另外,递送治疗介质的一些特色制剂包括,但不限于,可注射的水凝胶,环糊精“可溶”和微粒化的溶液。本发明的所述递送装置的另一部分可以包括适用于治疗介质递送的生物相容形胶囊。本发明的方法中考虑使用的生物相容性聚合物胶囊实例包括(a)含有悬浮在液体介质中或固定在生物相容性基质内的治疗介质的内核或隔室,和(b)外部夹套,其包括生物相容性且允许药物、治疗剂例如蛋白质、细胞或小分子药物等扩散到眼睛组织的膜。在此所述,隔室可以包括水凝胶的生物相容性基质或是治疗介质的位置稳固化的其他生物相容性基质材料。凝胶的夹套可以从多种聚合物和聚合物混合物制成,这些聚合物包括聚丙烯酸酯(包括丙烯酸共聚物),聚亚乙烯类化合物,氯化聚乙烯共聚物,聚氨酯,聚苯乙烯,聚酰胺,醋酸纤维素,硝酸纤维素,聚砜(包括聚醚砜类),聚磷腈(phosphazenes),聚丙烯腈,聚(丙烯腈-共-氯乙烯),以及它们的衍生物、共聚物和混合物。

[0022] 本发明的方法包括,但不限于术前-/术后-处理过程,其中将本发明的递送装置在手术/外科过程之前、期间和/或之后将治疗介质插入到眼内的管口或孔(例如,泪小点),使所述治疗介质在外科过程之前、期间和/之后分配。另外还考虑所述方法包括多个或更多递送装置使可以在不同时间(例如,外科过程之前和期间)将所述治疗介质适当设置和/或调整到符合治疗过程指定时期的特别需求。另外,所述方法包括在不同时间插入多个或更多递送装置来调整和控制治疗介质的构成以满足改变冷冻医疗需求。例如,由于感染或其他医学病症(炎症)的存在,治疗方案和由此所述治疗介质可能需要改变以分配抗生素或其他治疗介质。

[0023] 另外,本发明的方法考虑在非手术情况中插入递送装置,通过施用药物、治疗剂等处理用于生理情况、疾病情况(例如,感染问题)或其他眼睛情况(例如,炎症病症)的处理。还考虑所述方法包括在治疗方案或过程的整个过程的不同时间插入多个或更多递送装置,由此可以适当设定和/或调整所提供的治疗介质以符合治疗过程或方案的指定时期的特殊需求。所以,医务人员可以移除已经插入到孔内的所述递送装置并在其位置插入另一个具有与现插入装置不同组成的递送装置或者用新的递送装置代替失效或用尽的递送装

置。

[0024] 此外,为了治疗患病的眼睛病症和 / 或与外科手术结合,本发明的方法还考虑插入递送装置用于在短期或长时间内治疗介质的预防性给药。本发明的方法还考虑将治疗介质施用到眼睛用于眼睛生理状况下的预防处理,例如,处理所谓的干眼情况。

[0025] 本发明还涉及具体体现所述递送装置的体系以及实施所述技术的方法,具体体现在所述递送装置中的工艺。本发明的其他方面和实施方式如下所述。

[0026] 附图简述

[0027] 为了更全面地理解本发明的实质和预定目的,结合下列附图参考下列详述,其中同样的参考符号在数个视图中代表相应的部分并且其中:

[0028] 图 1 使眼睛的示意图;

[0029] 图 2A 是举例说明本发明的第一实施方式中的治疗介质递送装置的图示;

[0030] 图 2B 是举例说明本发明的第二实施方式中的治疗介质递送装置的图示;

[0031] 图 2C 是举例说明本发明的第三实施方式中的治疗介质递送装置的图示;

[0032] 图 2D 是举例说明本发明的第四实施方式中的治疗介质递送装置的图示;

[0033] 图 3A 是本发明的第一主体部分的局部图示,举例说明其末端的一种示例结构;

[0034] 图 3B 是本发明的第一主体部分的局部图示,举例说明其末端的另一种示例结构;

[0035] 图 4 是本发明的第二主体部分的图示;和

[0036] 图 5 和 6 是显示本发明治疗递送装置被插入到泪小点内的眼睛的各种视图。

[0037] 发明详述

[0038] 现在参考多个附图,其中同样的参考符号被称作同样的部分,如 2A 所示,本发明的治疗介质递送装置 100 包括第一主体部分 110 和第二主体部分 120。第二主体部分 120 一般被构造和排列成含有分配到被治疗眼睛 2 的外表面的治疗介质(图 1、5 和 6),外表面包括但不限于角膜和结膜。第一主体部分 110 依照大小、被构造和排列成为可移除地插入并且固定在眼内具有的孔中,更具体的,眼近端主体的一部分。更具体地,第一主体部分 110 依照大小、被构造和排列成为当将第一主体部分插入到孔内时,将其固定在孔中使其不会因为正常和预期的机体机能例如眨眼和眼睛松弛造成落下或逸出。在具体示例实施方式中,对于哺乳动物机体眼内的孔是眼睛 2 的泪小点 4(图 1、5 和 6),它流体连通于泪小管 6(图 1、5 和 6) 并且本发明的治疗介质递送装置被构造和排列成为使其在正常眼睛机能中保持固定在泪小点和泪小管的某一部分中。

[0039] 第一主体部分 110 被被构造用于固体构件、具有腔或确定通道的构件、具有穿过一部分的第一主体部分的通道的构件、位于第一主体部分内的开放隔室或大部分对应于常规支架的结构主体结构(参见图 2D)。如本领域技术人员所知的,支架提供了一个网架结构,它可以排列形成一般的圆柱形或与插入的支架的孔和通道吻合的形状。在此使用的术语“支架”包括任何架类结构以及常规支架。第一主体部分 110 还由本领域技术人员已知的多种生物相容性材料构成,包括金属例如不锈钢和镍钛合金(镍-钛)和具有强度的塑料和特性适用于所述用途的材料。第一主体部分 110 的所述材料还优选特征在于无毒和不敏化。

[0040] 所述第一主体部分 110 还具有规定的尺寸并且被排列成为使医务人员可以用任

何不同的医疗仪器（例如，镊子，夹子）抓紧所述递送装置 100 并且操作第一主体部分 110 以便将其插入到孔内并且在插入过程中使第一主体部分不被打破或变形至无法防止第一主体部分从孔内移除的程度。第一主体部分 110 还被具体规定了尺寸和排列使医疗人员可以在晚些时候抓紧所述递送装置 100，由此将所述递送装置，更具体地是将第一主体部分的插入部分取出或从孔内移除而没有结构破坏。优选地这样的插入和取出可以被实现而不对孔的入口位置的周围和近处的组织造成明显损伤。

[0041] 在更具体的实施方式中，第一主体部分包括末端 112，它被被构造成用于便于第一主体部分 110 插入到孔内并且减少在第一主体部分插入其中时对孔的组织的明显创伤和 / 或损伤。在具体示例实施方式中，第一主体部分末端 112 为弓形和 / 或一般为半球形。本发明考虑且在本发明的范围内，将第一主体部分末端 112 被构造成用于使其提供适用于所述功能和使用的末端。例如，如果第一末端部分 110 的功能和使用包括在第一部分末端插入到机体孔内时需要刺穿组织或膜，末端 112 被构造成具有穿刺性能。

[0042] 在其他实施方式中，第一主体部分 110 的第二末端 114 被排列形成第二主体部分 120 的平台、结构、网架或支撑物。对于这样的第一主体部分，第二末端 114 被构造以便形成适用于所述用途 / 应用的任意不同的排列或结构。参考图 3A、B；对于第一主体部分的装置排列，第二末端 114、114a、114b 包括但不限于：第一主体部分 110 的延伸（如图 2A 所示）、从第一主体部分 110a 的一个表面延伸出的棒 115（如图 3A 所示）、从第一主体部分 110b 的一个表面延伸的多个棒 115a-c（如图 3B 所示）或一种或多种具有任意几何截面的外延元件；其中各个棒和 / 或外延元件具有比第一主体部分的截面或直径更小的截面。在本发明的实施方式中，第二主体部分 120 包括利用本领域技术人员已知的多种技术例如施加粘合剂、固定、连接或结合在第一主体部分第二末端 114 上的构件、装置（例如，洗脱装置，缓释装置，包封装置）或涂层。所述第二主体部分 120 被被构造成用于携带一种或多种治疗介质，例如镇痛剂、抗生素或治疗干眼病的药物或介质，并且提供递送载体或结构，例如基质或介质，其组成达到可释放性地保留其中的一种或多种治疗介质，以便可以在预定条件下释放出该介质。这种可释放性的保留包括但不限于包封治疗介质在含有递送载体或结构的构造内。还考虑第二主体部分 120 可以含有介质或材料例如聚合物，其被 构成、固化或适当加工为能够结合在第一主体部分第二末端 114a-c 上，这是成形、固化、聚合或加工的结果。

[0043] 优选地，递送载体或结构进一步被构造成用于使可释放性地保留在其中的治疗介质在控制或基本上控制的过程中从载体或构造中释放出来，更优选地释放治疗介质同时对治疗介质的活性元素或组成的性质或活性没有显著的影响。在示例实施方式中，将一种或多种治疗介质释放到眼睛的液体中，更具体地构成哺乳动物眼睛的机体构造和腺体所分泌的眼泪中。在特定实施方式中，递送载体或构造还被被构造成用于使其特征在于一般是生物相容的、无毒的和无敏化的。

[0044] 在示例实施方式中，第二主体部分 120 可以由含有治疗介质的微粒的生物可降解聚合物组成，例如，USP 5,098,443 中所述的内容，其教导在此引入作为参考。在另一示例实施方式中，参照图 2C, 4，第二主体部分 120c 被形成为包括一个或多个隔室，隔室含有一种或多种治疗介质（例如，不同治疗介质 126x、126y、126z 储存在不同腔室 122 内）。

[0045] 第二主体部分 120c 的周围部分 124 可以含有聚合物材料，由此按照 USP

5, 098, 443 中所建议的, 治疗介质通过渗透被缓慢释放. 在其他实施方式中, 第二末端部分 120 可以被构造和排列成为发挥非常类似于如 USP 5, 378, 475 或 USP 5, 466, 233 所述的膜扩散给药体系的功能, 其内容在此引入作为参考. 例如, 外部 124 应包括两种不同渗透性, 由此治疗介质经这些涂层之一的小孔扩散, 达到近似等级的释放动力学.

[0046] 在另一其他实施方式中, 包括隔室 122 和其圆周部分 124 的第二主体部分可以被构造为使其基本上形成多种生物相容性胶囊, 如本领域技术人员已知的适用于递送治疗介质的胶囊. 在示例实施方式中, 隔室 122 对应于含有治疗介质的生物相容性聚合物胶囊, 治疗介质悬浮在液体介质或固定在生物相容性基质中, 和 (b) 周围部分 124 对应于外部夹套, 该夹套含有作为生物相容性的并且允许治疗介质 (例如, 药物、治疗剂、药剂例如蛋白质、细胞或小分子药物或类似) 扩散到眼睛组织的膜. 如本文所述, 隔室 122 还可以被构造用于包括水凝胶的生物相容性基质或稳定治疗介质位置的其他生物相容性基质材料. 周围部分 124 或外部夹套可以从不同聚合物和聚合物混合物制成, 这些聚合物包括聚丙烯酸酯 (包括丙烯酸共聚物), 聚亚乙烯类化合物, 氯化聚乙烯共聚物, 聚氨酯, 聚苯乙烯, 聚酰胺, 醋酸纤维素, 硝酸纤维素, 聚砜 (包括聚醚砜类), 聚磷腈 (phosphazenes), 聚丙烯腈, 聚 (丙烯腈 - 共 - 氯乙烯), 以及它们的衍生物、共聚物和混合物.

[0047] 现参考图 2B, 第二主体部分 120b 可以被构造为提供适用于所述用途的许多表面排列或分布. 如图 2A 所示, 第二主体部分 120 可以被构造成为圆柱形并且带有弓形或一般为半球形的末端. 另外, 并且如图 2B 所示, 第二主体部分 120b 的末端被排列为弓形而成为凹形或碟形, 由此眼内的液体可以是静止的或保持与第二主体部分 120b 接触. 在更具体的实施方式中, 第二主体部分 120 还被构造并成形为具有非创伤性的末端轮廓, 从而减少对组织或机体特征 (例如眼皮) 的创伤和 / 或损伤, 当将所述递送装置可移除地固定在机体孔 (例如泪小点) 内时它可以与第二主体部分 120 接触.

[0048] 在其他实施方式中, 第二主体部分 120 是可以被构造的, 从而其一部分包含具有多个转弯或角度, 例如至少 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个独立的偏离于线性轨迹的转弯或角度的非线性形状的构件. 这种非线性形状的构件包括线圈形、随机卷曲形、Z 字形、" J" 形、" C" 形等.

[0049] 尽管第一主体部分 110 一般如图 2A, B 中所示, 沿着长轴或纵轴延伸, 这对本发明的递送装置不构成限定, 只是举例说明. 本发明考虑以及在其范围内的所述第一主体部分被构成和排列为任意多种本领域技术人员已知的构造和形状, 它们符合本发明的应用和功能.

[0050] 在如图 2C 所示的实施方式中, 第一主体部分 110c 被构造为含有一个连续的线圈结构, 它由多个围绕第一主体部分的长轴卷曲的线圈 113 组成. 这种卷曲的第一主体部分 110c 还被构造和排列为使得线圈结构的特征和性质 (例如, 弹簧常数) 使该卷曲的第一主体部分具有足够的轴向和 / 或径向刚性, 这样可以插入到孔内并且在插入过程中卷曲结构没有明显弯曲或变形, 由此减少对入口位置组织的创伤或明显损伤. 此外, 卷曲结构还具有足以使轴向和 / 或径向刚度允许卷曲的第一主体部分 110c 从孔内缩回或取出, 同时在缩回过程中减少对组织的创伤或显著损伤. 另外图 2C 举例说明, 采用许多本领域技术人员已知的许多技术, 第二主体部分 120c 被连接、固定、结合或排布在卷曲第一主体部分 110c 的末端 114 上.

[0051] 图 2D 表示本发明的另一实施方式的递送装置 100d。递送装置 100d 包含具有通道或腔的支架形式的第一主体部分 110d, 和压缩药物丸的第二主体部分 120d。如上所述, 第一主体部分和第二主体部分的不同形状可以彼此以适用于特定应用的组合形式一起被使用; 例如, 包含支架的第一主体部分可以与涂层形式的第二主体部分组合 (即, 该涂层可以被涂覆在斯腾特氏的末端)。

[0052] 在本发明的其他具体实施方式中, 第一和第二主体部分 110、120 被构造和排列使得两个部分或两个部分的组合产生构成堵塞、阻断或堵塞机体孔 (例如泪小点) 的递送装置 100, 其中至少第一主体部分 110 的一部分被插入, 由此堵塞、阻断或堵塞任何与孔流体连通的通道、导管或机体的其他特征部分。以这种方式, 治疗介质被保留在接近眼睛的外表面并且基本上阻止治疗介质经阻断的通道和导管而流失。另外, 第一和第二主体部分 110、120 被构造和排列为使得第二主体部分处于泪小点上并且所述装置 100 未将泪小点堵塞。

[0053] 所以, 通过本发明的递送装置 100 递送的治疗介质由于利用治疗介质 (包括治疗剂和药物) 的局部施用的常规技术而并未因其发生或出现经鼻泪管排放而被稀释或减少。所以, 与常规技术相比, 治疗可以获得的治疗介质的量也没有因此而减少。所以, 与常规装置或常规技术相比, 从本发明的递送装置 100 释放出的治疗介质的剂量或量可以被减少, 由此减小不良的系统副作用的可能性或危险。另外, 当使用本发明的递送装置时, 与常规局部给药技术和 / 或装置相比, 延长了治疗介质的保留时间, 从而能够建立更加有效的治疗方案。

[0054] 另外, 本发明的递送装置克服了许多常规局部插入物的缺点。如本文所述, 常规局部插件使它们容易从眼睛内脱落并还需要对患者的局部施加作用以定期在它用完或当插件掉落时进行更换。相反, 本发明的所述递送装置 100 被构造和排列为使得其能够在正常机体过程和机能下保持固定在机体的孔 (例如, 泪小点) 内。

[0055] 另外, 由于采用本发明递送装置的可用于治疗的治疗介质, 与从现有技术装置或插件获得的相比, 治疗介质增多, 由此减少了定期的更换 (即, 在移除和更换之间的时间延长)。所以, 这就使使用本发明的递送装置时, 在移除旧递送装置并插入新递送装置的过程中患者可以代替经过训练的医务人员。

[0056] 在上述讨论中, 本发明的递送装置被描述为堵塞与其中插有递送装置的孔相关联的通道或导管。然而, 本发明还考虑并在本发明的范围内, 为了使第一和第二主体部分 110、120 进一步被构造和排列为使得在该递送装置内构成腔室或通道, 该递送装置在治疗介质用完后有效打开堵塞的通道或导管, 至少是打开一定程度。通过这种方式, 例如, 泪小点被有效打开, 从而允许液体被排放到泪管 6 中 (图 6), 随即患者的排放机能恢复到一定程度而不需要患者在完成治疗过程之后立刻或者短时间内回到医务人员那里除去所述递送装置。

[0057] 在其他实施方式中, 治疗介质含有包括无论何种形式的介质或药物, 它们可用于, 但不限于, 治疗多种哺乳动物眼睛的障碍、疾病和 / 或生理问题。本发明的治疗剂可与外科手术联合使用。此类治疗介质包括但不限于治疗剂和药物。示例治疗介质包括, 但不限于, 凝血酶抑制剂; 抗血栓形成剂; 溶血栓剂; 纤维蛋白分解药物; 血管痉挛抑制剂; 钙通道阻滞剂; 血管扩张药, 抗高血压药; 抗微生物药, 例如抗生素 (如四环素, 金霉素, 杆菌肽, 新霉素, 多粘菌素, 短杆菌肽, 头孢氨苄, 土霉素, 氯霉素, 利福平, 环丙沙星, 妥布霉素, 庆大

霉素,红霉素,青霉素,磺胺,磺胺嘧啶,磺胺醋酰,磺胺甲噻唑,磺胺异卓唑,呋喃西林,丙酸钠),抗真菌剂(例如两性霉素 B 和咪糠唑),和抗病毒药(例如碘苷三氟胸腺嘧啶核苷,无环鸟苷,更昔洛韦,干扰素);表面糖蛋白受体的抑制剂;抗血小板药;抗有丝分裂剂;微管抑制剂;抗分泌剂;活性抑制剂;重建抑制剂;反义核苷酸;抗代谢剂;抗增殖药(包括抗血管生成药);抗癌化疗剂;抗炎药(例如氢化可的松,醋酸氢化可的松,地塞米松 21-磷酸盐,氟轻松,甲羟松,甲泼尼龙,泼尼松龙 21-磷酸盐,醋酸泼尼松龙,氟米龙,倍他米松,去炎松,曲安奈德);非甾族抗炎药(例如水杨酸盐,消炎痛,布洛芬,双氯芬,氟比洛芬,吡罗昔康);抗变态反应药(例如色甘酸钠,安他唑啉,美沙吡林,氯苯那敏, cetirizine,美吡拉敏,屈米通);抗增殖药(例如 1,3-顺式视黄酸);减充血剂(例如苯福林,萘甲唑啉,四氢唑啉);缩瞳药和抗胆碱酯酶药(例如毛果芸香碱,水杨酸盐,卡巴胆碱,氯乙酰胆碱,毒扁豆碱,依色林,二异丙基氟磷酸,碘磷灵,地美溴铵);抗肿瘤药(例如卡氮芥,顺铂,氟尿嘧啶);免疫药物(例如疫苗和免疫促进剂);激素药物(例如雌激素类,雌二醇,促孕激素,孕酮,胰岛素,降钙素,甲状旁腺素,肽和后叶加压素下丘脑释放因子);免疫抑制剂,生长激素拮抗剂,生长因子(例如表皮生长因子,成纤维细胞生长因子,血小板衍生生长因子,转化生长因子 β , 生长激素,纤连蛋白);血管生成的抑制剂(例如血管生成抑制素,阿奈可他醋酸盐,血小板反应蛋白,抗-VEGF 抗体);多巴胺激动剂;放疗剂;肽;蛋白质;酶;细胞外基质组分;ACE 抑制剂;自由基清除剂;螯合剂;抗氧化剂;抗聚合酶剂;光动力治疗剂;基因治疗剂;和其他治疗剂例如前列腺素,抗前列腺素,前列腺素前体等。

[0058] 抗增殖药包括本领域已知的任何抑制细胞增殖的化合物、试剂、治疗介质或药物。此类化合物、试剂、治疗介质或药物包括,但不限于,5-氟尿嘧啶,紫杉醇,雷帕霉素,丝裂霉素 C 和顺铂。

[0059] 神经保护剂包括本领域技术人员已知的防卫或防护抵抗神经毒性的任何不同的化合物、试剂、治疗介质或药物;对神经组织产生破坏或有毒作用的性质。所述的化合物、试剂、治疗介质或药物包括,但不限于,芦贝鲁唑。

[0060] 抗炎剂包括本领域技术人员已知的一般特征在于对抗或抑制炎症过程的任何化合物、试剂、治疗介质或药物,甾族或非甾族的。非甾族抗炎药物或化合物包括一类通过干扰前列腺素合成的具有镇痛、解热和抗炎的性质的药物。此类非甾族抗炎药包括,但不限于,消炎痛,布洛芬,硝唑吗啉,吡罗昔康和萘普酮。本发明的方法考虑的抗炎甾族化合物包括曲安奈德(通用命)和皮质类固醇包括,例如,去炎松,地塞米松,氟轻松,可的松,泼尼松龙, flumetholone,和其衍生物(参见 USP 5,770,589,其教导在此引入作为参考)。

[0061] 如本领域技术人员所知的,生长因子最初是促进细胞生长的物质的总称,现在广泛用于描述具有生长促进剂(促细胞分裂剂)作用的分子,以及生长抑制剂(有时称作反向生长因子),促进细胞迁移或作为趋化剂或抑制细胞迁移或浸润肿瘤细胞的因子,调节细胞分化功能的因子,参与细胞凋亡的因子,或促进细胞存活但不影响生长和分化的因子。本发明中,所述生长因子包括,但不限于,色素表皮衍化因子和基底成纤维细胞生长因子。

[0062] 本领域技术人员已知,亲神经因子是描述可以促进神经元存活和轴索生长并且调节神经系统内的突触发育和可塑性的因子和细胞因子的总称。本发明中,所述生长因子包括,但不限于,睫状亲神经因子和脑衍化的亲神经因子。

[0063] 抗血管生成剂包括本领域技术人员已知的抑制血管的生长和产生的化合物、试

剂、治疗介质或药物,包括毛细管。此类化合物、试剂、治疗介质或药物包括,但不限于,阿奈可他盐酸盐和抗 VEGF 抗体。抗 VEGF 药物或抗 VEGF 药物的活性位点。抗 VEGF 药物包括,但不限于,Macugen, Lucentis, Avastin, Squalamine, 和 Kenalog。

[0064] 血栓溶解剂,如本领域技术人员所知,包括溶解小凝块或溶解或分解血栓的化合物、试剂、治疗介质或药物。所述血栓溶解剂包括,但不限于,链激酶,组织纤溶酶原活化蛋白或 TPA 和尿激酶。

[0065] 所述治疗介质还包括氟地松。

[0066] 递送或施用包括治疗剂在内的治疗介质是任意不同的制剂,包括液体溶液、固体和 / 或缓释制剂或装置。在其他实施方式中,包括本发明的所述递送装置的另一部分的缓释装置包括,但不限于具有下列特征的那些;变形棒、薄膜、可折叠圆片、具有嵌入的治疗介质(例如,药物)的生物可降解聚合物,在刚性平台上的药物洗脱聚合物涂层,压缩的药物“丸”或包封在半渗透膜内的治疗介质。另外,递送治疗介质的一些特色制剂包括,但不限于,可注射水凝胶,环糊精“可溶”和微粒化溶液。

[0067] 本发明所述递送装置 100、100b、100c、100d 的应用以及治疗多种眼睛的障碍和疾病的方法以及广大治疗剂和治疗介质和 / 或药物的术前和术后给药可以从下面的讨论并参见图 5、6 得到理解。本发明的方法应被理解为包括,但不限于,(a) 与准分子激光原位角膜磨镶术、白内障或屈光过程或青光眼手术有关的术前和术后治疗是本领域技术人员已知的,包括但不限于施用抗炎治疗剂(例如,甾族抗炎药)和抗感染治疗剂,包括抗生素;(b) 术后治疗和递送与角膜移植的术后控制有关的局部药物;(c) 治疗角膜疾病例如角膜在局部给药作用下融化;(d) 通过局部施用抗炎治疗剂或抗感染治疗剂治疗眼睛的炎性疾病或感染形问题(例如,结膜炎);和 / 或(e) 用人造眼泪、环孢素眼用乳剂、变应原或本领域技术人员已知的其他药物短期或长时间治疗干眼以及术后治疗,其中湿润性维持在所需水平(例如,与白内障过程有关的术后)。

[0068] 讨论还应该参考上述图 2-4 有关本发明递送装置中在图 5 和 6 中未表示的特征。此外,当参考下列图 2A 所示的递送装置讨论时,其不应对本发明递送装置的方法构成限定,因为所述方法可用于任何本发明所述的递送装置,并且其任意实施方式和方面也在本文中描述或可从本文教导中合理推断出来。

[0069] 在插入之前,医务人员应当从保护包装内取出治疗递送装置 100 并且准备将所述递送装置插入机体孔内,在例举的实施方式中时泪小点 4。此外,医务人员(例如,外科医生)应当采取其他使泪小点 4 便于插入的其他活动。

[0070] 此后医务人员采用多种本领域技术人员已知的装置抓住所述递送装置 100,例如镊子或夹子。医务人员随后应当操作所述递送装置使第一主体部分 110 的第一末端 112 接近泪小点 4 并且随后将该第一末端插入到泪小点的开口内。医务人员应当继续将第一主体部分 110 插入到泪小点内,使所述递送装置固定在泪小点并且被相关的泪小管保持并且将第二主体部分 120 适当定位以减少插入完成之后对眼睛组织的创伤和 / 或损伤。

[0071] 在预定期限届满后,医务人员应评估治疗的过程并且评估眼睛的术后状况。如果需要进一步治疗,或者需要调整分配的治疗剂的类型和 / 或数量,医务人员应从泪小点取出插入的治疗介质递送装置 100 并向其中插入其他治疗递送装置,该装置被构造成用于能够分配所需种类和 / 或量的治疗介质。如果治疗过程完成,则医务人员应当除去泪小点内

插入的递送装置 100.

[0072] 虽然采用具体的术语对本发明的优选实施方式进行了描述,但是这样的说明仅仅是用于举例说明的目的,应理解在不脱离下列权利要求书的实质或范围的情况下可以进行变化和改变.

[0073] 所有专利、公开的专利申请和本文公开的其他参考文献在此全文引入作为参考.

[0074] 本领域技术人员应理解,或者能够利用常规试验确定许多本发明具体实施方式的等同方案. 这些等同方案属于下列的权利要求书的范围内。

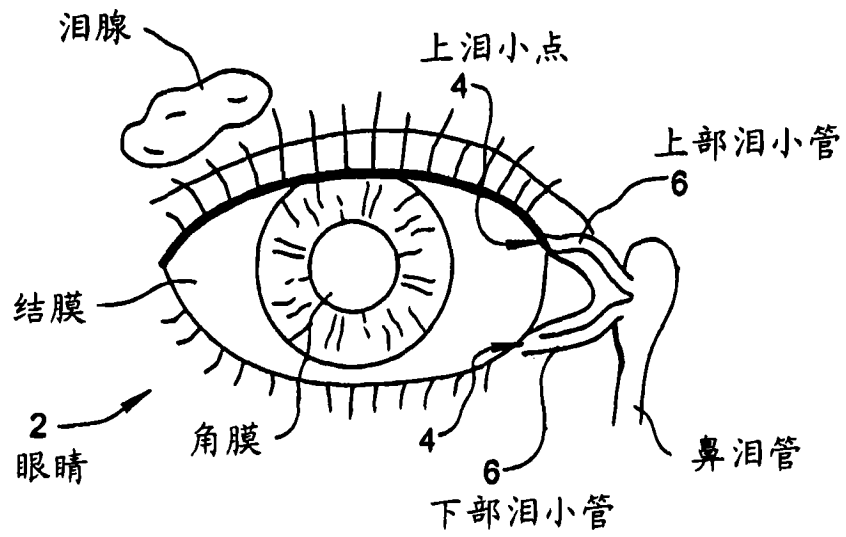


图 1

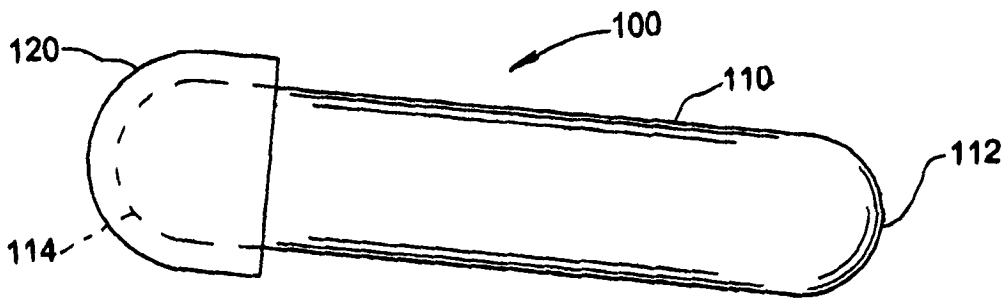


图 2A

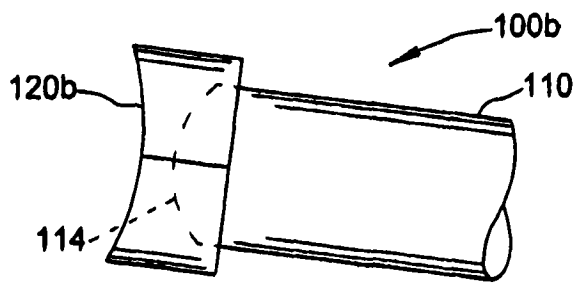


图 2B

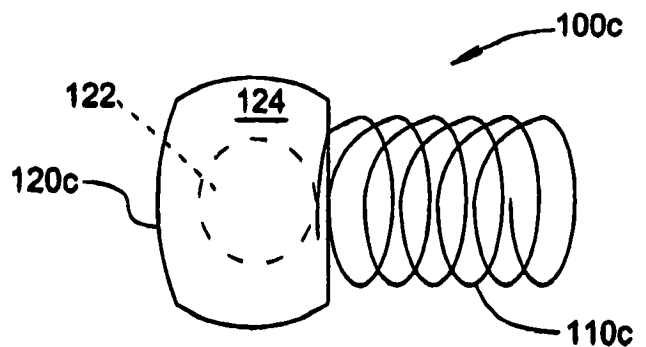


图 2C

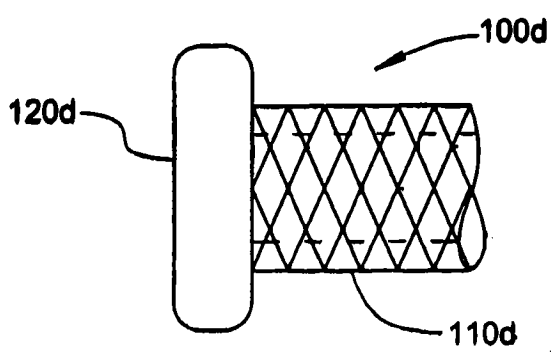


图 2D

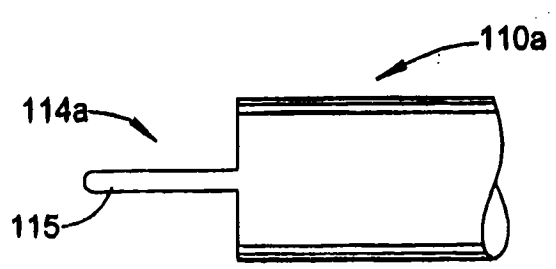


图 3A

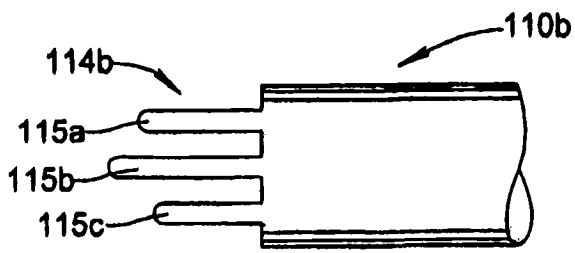


图 3B

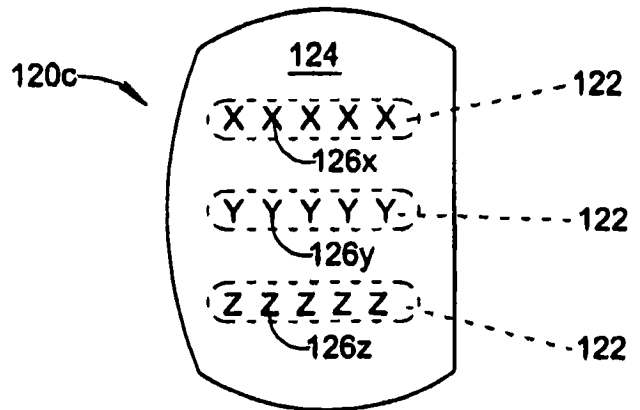


图 4

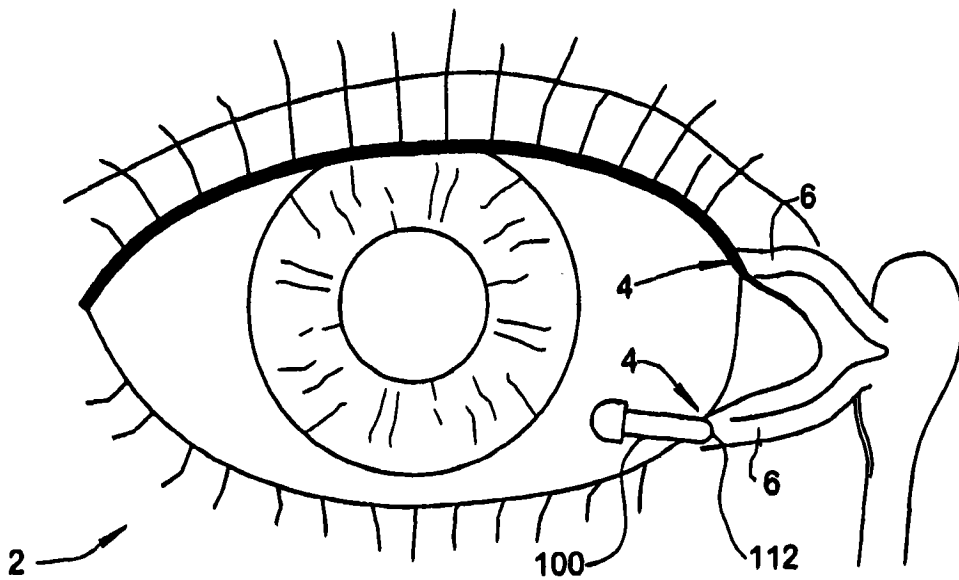


图 5

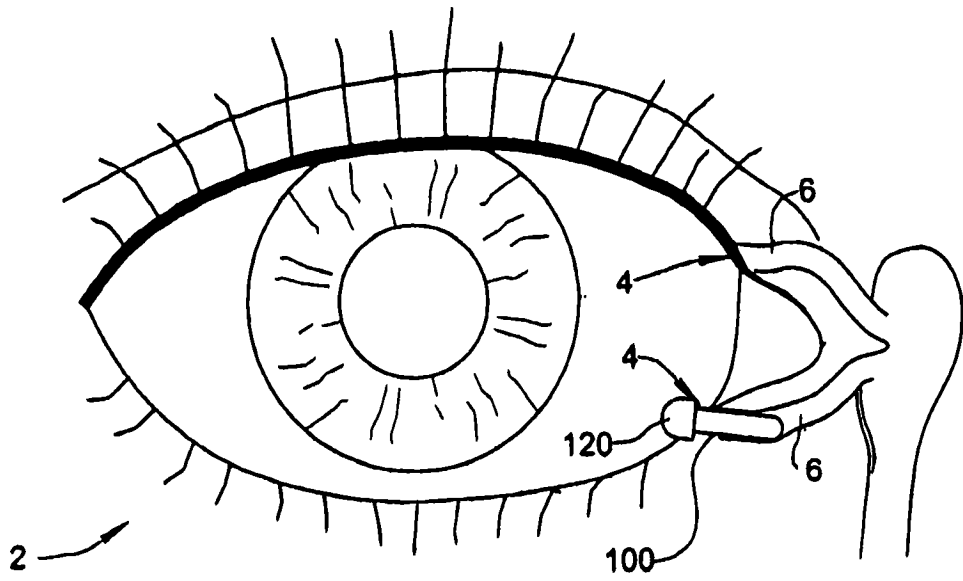


图 6