



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109561991 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780048111.1

(22)申请日 2017.08.04

(30)优先权数据

62/371,583 2016.08.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/045438 2017.08.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/027102 EN 2018.02.08

(71)申请人 塔斯克医药股份有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 E·戈德法布 R·吉罗特拉

A·阿博法思

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 贾金岩

(51)Int.Cl.

A61F 11/00(2006.01)

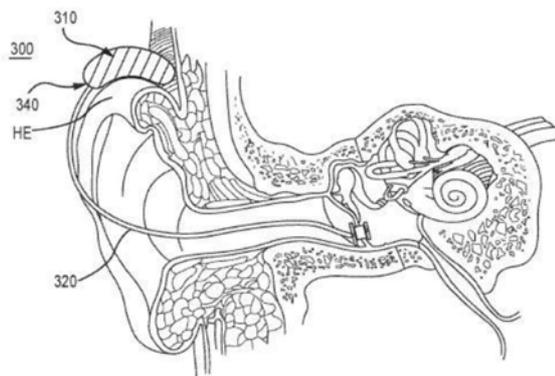
权利要求书1页 说明书12页 附图16页

(54)发明名称

用于向中耳和/或内耳递送治疗物质的系统、装置和方法

(57)摘要

描述了用于将治疗物质递送到受试者的耳的系统(300)、装置和方法,其包括构成容纳治疗物质的贮存器(300)和出口(320),所述出口构成将治疗物质从贮存器输送到布置在与鼓室接界的鼓膜中的鼓膜造口管的管腔和/或经由鼓膜造口管的管腔的鼓室,使得治疗物质能够被递送到鼓室和/或与鼓室接界的内耳的圆窗。



1. 一种用于将治疗物质递送到受试者的鼓室或内耳中的至少一个的系统,所述系统包括:

贮存器,所述贮存器构造成容纳治疗物质;

出口,所述出口构造成将治疗物质从所述贮存器输送到以下的至少一个:

布置在与所述鼓室接界的鼓膜中的鼓膜造口管的管腔;

所述鼓室;以及

与所述鼓室接界的内耳的圆窗,

使得治疗物质能够递送到所述鼓室和所述内耳中的至少一个。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述出口包括导管或芯中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述的系统,其还包括鼓膜造口管,并且其中所述出口与所述鼓膜造口管成一体。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的系统,其中所述出口包括流量限制机构,所述流量限制机构构造成控制治疗物质进入所述鼓膜造口管的管腔、鼓室和圆窗中的至少一个中的递送速率。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的系统,其还包括入口,所述入口与所述贮存器流体连通并且构造成将治疗物质输送到所述贮存器。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的系统,其中所述贮存器是具有弹性壁的囊,所述弹性壁构造成对治疗物质施加压力以将治疗物质通过所述出口从所述贮存器排出。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统,所述鼓膜造口管具有近端、远端和从所述近端延伸到所述远端的管腔,所述鼓膜造口管构造成用于部署在所述鼓膜中,使得所述远端定位在所述鼓室中,所述出口构造成通过所述鼓膜造口管的管腔延伸到所述鼓室中。

8. 一种用于将治疗物质递送到受试者的鼓室和内耳中的至少一个的装置,所述装置包括:

具有近端和远端的鼓膜造口管,所述鼓膜造口管构造成用于部署在与所述鼓室接界的鼓膜中,使得所述远端定位在所述鼓室中;以及

包括聚合物和治疗物质的固体复合物,所述固体复合物至少布置在所述鼓膜造口管的远端上,使得治疗物质能够在鼓室中洗脱。

9. 根据权利要求8所述的装置,其中所述固体复合物是粘附层。

10. 根据权利要求8所述的装置,其中所述鼓膜造口管的至少一部分由所述固体复合物形成。

## 用于向中耳和/或内耳递送治疗物质的系统、装置和方法

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年8月5日提交的,名称为“用于向中耳和/或内耳递送治疗性物质的系统、装置和方法”的待审美国临时专利申请第62/371,583号的优先权,其公开内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开一般涉及用于将物质递送到受试者的耳的系统、装置和方法。更具体地,本公开涉及用于接近治疗物质并将治疗物质递送到受试者的鼓室或中耳和/或内耳的系统、装置和方法。

### 背景技术

[0004] 在人类和许多其它动物中,鼓室是石状颞骨中的小腔。如图1中所示,鼓室围绕中耳的骨(包括锤骨、砧骨和镫骨),并且由六个壁界定。将鼓室与外耳道和外耳分开的凸外侧壁包括鼓膜。将鼓室与内耳分开的凸内侧壁包括卵圆窗、圆窗和由耳蜗第一圈形成的岬。顶壁将鼓室与颅腔分开,底壁将鼓室与颈静脉分开,后壁将鼓室与乳突小房分开,并且前壁将鼓室与颈动脉管分开。

[0005] 鼓室是空心的并且通常充满空气;然而,鼓室的空气通常不与外部环境的大气直接接触。当在鼓室和外部环境之间产生压力差时(例如,原因是受试者由于在飞机上在海拔高度之间移动或潜入水中),如果没有释放鼓膜,则鼓膜可能会受损。如果鼓室压力保持低于大气压,则鼓膜可以缩回鼓室中。如果鼓室压力保持高于大气压,则鼓膜可能破裂。

[0006] 中耳炎是中耳的炎症(不涉及病因或发病机制),并且由于其解剖学和免疫功能,在人类儿童中尤为常见。如果严重或不经治疗,中耳炎可能导致鼓膜破裂、听力丧失或颅内并发症。中耳炎可以使用口服和局部止痛药(例如,布洛芬、对乙酰氨基酚、阿片类药物、安替比林、苯佐卡因滴耳液)和抗生素(例如阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、β内酰胺酶抑制剂)来治疗。

[0007] 通过将鼓室连接到鼻咽,咽鼓管有助于均衡中耳压力并从中耳引流流体;然而,咽鼓管容易发炎和发生功能障碍。

[0008] 为了减轻压力差和/或炎症引起的压力或疼痛,可以刺穿鼓膜(例如,通过进行鼓膜切开术、鼓膜造口术或鼓膜穿刺术)。存在于中耳中的流体可以在手术期间被吸出。在一些手术中,将管或索环插入鼓膜中以从鼓室引流流体和/或提供压力均衡的路径。

[0009] 中耳镫骨的足板连接到卵圆窗,从中耳通向内耳的膜覆盖的开口,其是充满流体的管和囊的迷路,包括前庭、半规管和耳蜗。当镫骨按压卵圆窗时,内耳的流体(例如,外淋巴)移动,因此将来自机械振动的能量转换成流体中的波并检测内耳的毛细胞。圆窗是由膜覆盖的中耳和内耳之间的第二开口,其以与通过卵圆窗进入内耳的振动相反的相位振动。耳蜗将声音信号转换并传输到大脑,而前庭系统(即前庭和半规管)向大脑提供关于用于平衡、空间定向和运动的头部转动、平移和倾斜的信息。

[0010] 前庭神经炎和迷路炎是由于病毒感染、细菌感染、自身免疫性疾病和/或内耳的物理阻塞引起的内耳炎症(不涉及病因或发病机制),导致包括头晕、眩晕、恶心、耳鸣和听力变化的症状。神经炎和迷路炎可以通过口服和局部(通过例如经鼓室灌注和耳蜗微灌注)抗氧化剂、抗病毒剂、抗炎药、免疫抑制剂和抗生素(例如,广谱抗生素或中枢神经系统渗透的联合疗法)来治疗。

[0011] 除了炎症和感染外,中耳和内耳两者都容易受到其它病症的影响,包括但不限于耳硬化症或耳海绵化症(中耳附近的骨生长异常),其可以用氟化钠或双膦酸盐治疗;和美尼尔氏综合症,其可以例如作为化学迷路切除术的一部分用庆大霉素进行治疗。

## 发明内容

[0012] 描述了用于将治疗物质递送到受试者的耳的系统、装置和方法。在一个实施例中,贮存器构造成容纳治疗物质,并且出口构造成将治疗物质从贮存器输送到布置在与鼓室接界的鼓膜中的鼓膜造口管的管腔和/或鼓室,例如经由鼓膜造口管的管腔,使得治疗物质能够被递送到鼓室和/或内耳的圆窗。出口可以是导管和/或芯。替代地,出口可以与鼓膜造口管成一体(例如,形成为鼓膜造口管的管腔)。

[0013] 在另一个实施例中,具有近端和远端的鼓膜造口管可以被构造用于部署在与鼓室接界的鼓膜中,使得远端定位在鼓室中。鼓膜造口管可以包括至少在鼓膜造口管的远端上的聚合物和治疗物质的固体复合物,使得治疗物质能够在鼓室中洗脱和/或到达内耳的圆窗。固体复合物可以是粘附层,或者鼓膜造口管本身可以由固体复合物形成。

[0014] 在另一个实施例中,一种用于将治疗物质递送到受试者的鼓室的装置可以包括鼓膜造口管,所述鼓膜造口管具有近端、远端和通过其中的中心管腔。鼓膜造口管可以构造成用于部署在与鼓室接界的鼓膜中,使得远端定位在鼓室中。装置也可以包括囊,所述囊构造成用于部署在鼓膜附近,储存治疗物质,并且具有与鼓膜造口管的中心管腔的近端流体连通的出口,使得治疗物质能够经由鼓膜造口管递送到鼓室和/或内耳的圆窗。装置还可以包括入口,所述入口与囊流体连通并且构造成当该装置布置在受试者的耳中时允许囊填充有治疗物质。

[0015] 在另一个实施例中,一种将治疗物质递送到受试者的鼓室的方法包括在与鼓室接界的鼓膜中形成切口并将治疗物质通过切口插入鼓室中。方法可以包括通过圆窗将治疗物质灌注到与鼓室接界的内耳。治疗物质可以是气体、液体、胶体、悬浮液、凝胶或固体。

[0016] 在另一个实施例中,一种将治疗物质递送到受试者的鼓室的方法包括将鼓膜造口管布置在与鼓室接界的鼓膜中并将治疗物质从贮存器输送到布置在与鼓室接界的鼓膜内的鼓膜造口管的管腔、经由鼓膜造口管的管腔输送到鼓室、和/或经由鼓膜造口管的管腔和鼓室输送到与鼓室接界的圆窗,使得治疗物质能够被输送鼓室和/或内耳。布置鼓膜造口管和从贮存器输送治疗物质的步骤可以在大约相同的时间和/或同时发生。

[0017] 应当领会,以下更详细讨论的前述概念和附加概念的所有组合(假设这样的概念不相互矛盾)被认为是本文公开的发明主题的一部分。特别地,出现在本公开结尾处的所要求保护的主题的所有组合被认为是本文公开的发明主题的一部分。也应当领会,本文明确采用的术语也可以出现在通过引用并入的任何公开内容中,应当赋予与本文公开的特定概念最一致的含义。

[0018] 通过研究以下附图和详细描述,其它系统、过程和特征对于本领域技术人员而言将变得显而易见。所有这样的附加系统、过程和特征都包括在本说明书中,在本发明的范围内,并受所附权利要求的保护。

### 附图说明

[0019] 本领域技术人员将理解,附图主要是出于说明性目的,并且不旨在限制本文描述的发明主题的范围。附图不一定按比例绘制;在一些情况下,可以在附图中夸大或放大地显示出本文公开的发明主题的各个方面,以便于理解不同的特征。在附图中,相同的附图标记通常表示相同的特征(例如,功能相似和/或结构相似的元件)。

[0020] 图1示出了人耳的解剖结构。

[0021] 图2是根据一个实施例的治疗递送系统的示意图。

[0022] 图3是根据一个实施例的用于治疗递送系统的壳体的示意图。

[0023] 图4A-4C是布置在外耳、鼓膜和/或内耳中的治疗递送系统的各种实施例的示意图。

[0024] 图5是示出根据一些实施例的用于将治疗物质递送到受试者的鼓室的方法的流程图。

[0025] 图6A-6C是示例性鼓膜造口管递送系统的示意图。

[0026] 图7A-7B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0027] 图8A-8B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0028] 图9A-9B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0029] 图10A-10B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0030] 图11A-11B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0031] 图12A-12B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0032] 图13A-13B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0033] 图14A-14B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

[0034] 图15A-15B是根据一个实施例的治疗物质递送系统的示意图。

### 具体实施方式

[0035] 本文描述了用于将治疗物质递送到中耳,特别是鼓室的系统、装置和方法。如图2中示意性所示,递送系统100可以包括可以包含治疗物质TS的贮存器110。出口120可以流体联接到贮存器110,使治疗物质TS能够进入鼓室TC。入口130可以流体联接到贮存器110,使贮存器110能够用治疗物质TS填充或再填充。递送系统100可以包括壳体140,所述壳体支撑或限定贮存器110、出口120和/或入口130。递送系统100也可以包括保持元件145,系统100可以通过所述保持元件145接合并选择性地保持在受试者上的期望位置和/或取向与内耳成操作关系,例如外耳OE,鼓膜TM,圆窗RW或解剖结构的一些其它部分。

[0036] 递送系统100的每个部件可以以各种方式植入。贮存器110可以是例如限定容积的中空结构,在所述容积内可以包含治疗物质TS。它可以形成为具有弹性壁的囊或球囊,流体(液体或气体形式)中的治疗物质TS可以通过由结构的弹性壁施加的压力从其排出。在该实现方式中,治疗物质的输送速率可以通过在出口120中包括合适的孔来控制。替代地,贮存

器110可以包括更刚性壁的中空结构,治疗物质TS通过单独的压力源从所述中空结构排出,所述压力源为例如泵、注射器(手动制动、机械制动、气动制动等)或其它装置。替代地,可以采用其它力或机构从实现为刚性容器的贮存器110排出、释放或提取治疗物质TS,例如通过小孔或芯的毛细管力、重力等。

[0037] 贮存器110可以由固体结构形成,其中治疗物质TS(流体和/或固体形式)可以通过其它机制洗脱、扩散或释放。例如,贮存器110可以在鼓室TC中生物降解或生物降解到其中,当贮存器110降解时释放治疗物质TS。

[0038] 贮存器110可以全部或部分地由外耳OE形成。例如,液体中的治疗物质TS可以在鼓膜处或附近沉积到外耳OE中,并且经由例如专用管、鼓膜造口管TT和/或通过毛细管作用传送治疗物质TS的芯吸装置传送通过鼓膜TM中的切口IN。类似地,贮存器110可以全部或部分地由鼓室TC形成。例如,流体和/或固体形式的治疗物质TS可以经由鼓膜TM中的切口IN单独或与鼓膜造口管TT的递送组合引入鼓室TC中。

[0039] 取决于贮存器110的实现方式及其相对于鼓室TC的位置,递送系统100可以包括出口120的各种实现方式以将治疗物质TM传送到鼓室TC中,并且在一些应用中,传送到圆窗RW。例如,出口120可以实现为具有合适长度的长形管以从贮存器110延伸到鼓室TC(并进一步延伸到圆窗RW)。例如,贮存器110可以布置在外耳中靠近或远离鼓膜TM,或者可以在耳外部,例如,在耳的耳轮后面。管可以足够大,使得重力和/或压力引起的力可以驱动治疗物质TS通过管,或者可以足够小以使毛细管力将治疗物质TS传送到鼓室TC(并且进一步传送到圆窗RW)。

[0040] 如果递送系统100包括流体联接到贮存器110以允许贮存器110用治疗物质TS填充或再填充的入口130,则入口130可以取决于贮存器100的实现方式以及相对于鼓室TC的位置以各种方式实现。例如,入口130可以包括单向阀,治疗物质TS可以通过所述单向阀引入贮存器110中。

[0041] 取决于递送系统100的其它部件的实现方式以及那些部件相对于鼓室TC的位置,壳体140也可以以各种方式实现。例如,如图3中所示,壳体140可以是与传统的鼓膜造口管TT类似的形式,例如,具有尺寸确定成布置在通过鼓膜TM的切口IN的中间部分142,布置在鼓膜TM的鼓室侧的远侧部分144,布置在鼓膜TM的外耳侧的近侧部分146,以及通过其中的管腔148,当壳体140布置在通过鼓膜TM的切口IN中时,所述管腔提供远侧部分144和近侧部分146之间的流体连通,并且因此提供外耳OE和鼓室TC之间的流体连通。壳体140的这种构造的近侧部分144和/或远侧部分146可以形成为凸缘,壳体140由所述凸缘阻止从切口IN分别移动到鼓室TC和/或外耳OE中。(这样的凸缘因此可以构成一个或多个保持元件145。)贮存器110可以包含在壳体140的这种实现方式中,其中出口120延伸到壳体140的远侧部分146中。替代地,例如在治疗物质TS从固体贮存器110洗脱或通过固体贮存器110的生物降解释放的实现方式中,贮存器110可以与壳体140一体形成。贮存器110可以形成为壳体140的一部分或整体。在这些实现方式中,壳体140没有必要包括通过其中的管腔148,但是在一些实现方式中,壳体140可以可选地包括管腔148以提供中耳的通气。在其它实现方式中,壳体140包括与传统的鼓膜造口管TT一样的管腔148,并且管或芯的形式的出口120可以布置成与管腔148(例如,其近端)流体连通,或者可以完全延伸通过管腔148并从其远端伸出并进入鼓室TC。

[0042] 如上所述,在一些实施例中,递送系统可以是类似于鼓膜造口管的构造,并且在其它实施例中,递送系统可以与鼓膜造口管一起使用。在Clapp等人的,名称为“鼓膜压力均衡管”的美国专利第9,011,363号中公开了合适的鼓膜造口管或管构造,其公开内容通过引用并入本文。

[0043] 如图4A-4C中示意性所示,递送系统100及其组成部件可以布置在相对于外耳OE、鼓膜TM、鼓室TC、圆窗RW和内耳IE的各种位置。例如,在图4A中,贮存器110布置在外耳OE中,并且示出为长形结构的出口120从贮存器110延伸通过鼓膜TM中的切口并进入鼓室TC。在图4B中,贮存器110布置在鼓膜的切口中,并且出口120布置在鼓室TC中。在图4C中,贮存器110和出口120布置在鼓室TC中,已穿过鼓膜TM中的切口IN。出口120可以构造和布置成与圆窗RW紧密邻近或接触。

[0044] 将治疗物质TS递送到鼓室TC的各种方法在图5中示意性地示出。为了到达鼓室TC,需要通过鼓膜TM的切口IN。切口IN可能已经在单独手术中在受试者上产生,例如,通过鼓膜切开术或鼓膜穿刺术使内侧积液引流,或通过鼓膜造口管递送结合的鼓膜造口术。替代地,切口IN的形成可以作为方法10的初始步骤12被执行。切口IN可以使用技术人员已知的任何合适的技术和装置形成。

[0045] 切口IN也可以扩张,作为单独手术的一部分,例如,与鼓膜造口管TT的递送结合,或作为方法10的步骤14。扩张可以便于如上所述的递送系统100的插入。可以使用技术人员已知的任何合适的技术和装置扩张切口IN。

[0046] 在步骤16中,部署递送系统,例如上面公开的递送系统100。部署可以包括在步骤16A中使递送系统100的出口120与切口IN(或者,如上所述,与通过鼓膜造口管TT的管腔)接合,如图4A中所示。替代地,在步骤16B中,递送系统100的部署可以包括将递送系统100布置到切口IN中,其中出口120与鼓室TC流体连通,如图4B中所示。替代地,在步骤16C中,递送系统100的部署可以包括将递送系统100的全部或部分通过切口IN插入鼓室TC中,即,使得整个递送系统100布置在鼓室TC内,如图4C中所示。

[0047] 最后,在步骤18中,经由圆窗RW将治疗物质TS递送到鼓室TC和/或内耳IE。尽管图10将方法10示出为以特定顺序发生,但是可以修改方法10的排序。另外,某些步骤可以在可能的情况下在并行处理中同时执行,以及顺序执行。例如,在一些实施例中,步骤18(将治疗物质TS递送到鼓室TC和/或内耳IE的圆窗RW)可以与步骤16A、16B或16C同时执行。

[0048] 在Liu等人的,名称为“鼓膜压力均衡管递送系统”的美国专利第8,864,774号(’774专利)和Andreas等人的,名称为“具有切割扩张器的鼓膜造口管递送装置”的美国专利第9,681,891号中公开了可以用于形成切口IN(在步骤12中),扩张切口IN(在步骤14中)和/或部署递送系统100(在步骤16中)的合适技术和装置,上述专利的公开内容通过引用并入本文。如图6A中所示,管递送系统(或TDS)20包括具有手柄的壳体22和轴组件24。轴组件24的远侧尖端在图6B中以横截面示出。如图6B中所示,轴组件24包括切割构件26,所述切割构件构造成刺穿或切割鼓膜TM以形成切口IN。轴组件24也包括扩张器28,所述扩张器构造成在切口IN内膨胀并因此扩张切口IN。轴组件24也包括护罩30和推动器32。鼓膜造口管TT示出为布置在护罩30内。TDS 20的操作序列在图6C中示出。每个部件由凸轮系统轴向选择性地驱动,从而:a)驱动切割构件26通过鼓膜TM以形成切口IN;b)缩回切割构件26并在切口IN内膨胀扩张器28以扩张切口IN;c)用推动器32将鼓膜造口管轴向推动通过护罩30并进入切

口IN;以及d)从TDS 20释放鼓膜造口管TT。

[0049] 如下面结合特定实施例更详细地所述,可以修改'774专利中描述的TDS以实现特定方法并部署治疗物质递送系统的特定实施例。例如,TDS可以将递送系统100部署进入或通过鼓膜TM以作为部署鼓膜造口管的替代或附加,或者可以以类似于鼓膜造口管的形式部署递送系统。在另一修改中,TDS可以形成切口IN并以任何合适的形式通过切口IN将治疗物质TS直接沉积到鼓室TC中,所述任何合适的形式包括液体、凝胶、固体、气体、气溶胶、泡沫等,并且可选地在递送治疗物质TS之前、期间或之后部署鼓膜造口管以布置在鼓膜TM中。在一些实施例中,TDS将治疗物质TS沉积在布置在鼓膜TM中的鼓膜造口管中或通过鼓膜造口管。

[0050] 治疗物质TS可以是以任何合适的剂型或剂型组合的任何合适的物质或物质组合。非限制性例子包括镇痛药(例如非甾体抗炎药(NSAID),如对乙酰氨基酚、COX-2抑制剂、阿片、氟吡汀、大麻素、辣椒素等)、麻醉剂(例如利多卡因、苯佐卡因、普鲁卡因、阿美索卡因、可卡因、丁卡因、丙胺卡因、布比卡因、左布比卡因、罗哌卡因、甲哌卡因、二丁卡因、依替卡因等)、抗炎药(例如NSAID,如阿司匹林、布洛芬和萘普生,肽,类固醇或糖皮质激素如地塞米松等)、抗生素(例如环丙沙星、环丙沙星耳用悬浮液、阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、 $\beta$ 内酰胺酶抑制剂、[列表])、抗病毒药、抗真菌药、抗寄生虫药、减充血剂(例如麻黄碱、左旋甲基苯丙胺、萘甲唑啉、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、丙己君、辛弗林、四氢唑啉、塞洛唑啉、伪麻黄碱、曲马唑啉等)、粘液促动剂(mucokinetic)(例如粘液溶解剂,如乙酰半胱氨酸、祛痰药如愈创甘油醚、表面活性剂)等、抗组胺药、抗氧化剂、免疫抑制剂和离解剂(例如NMDA受体拮抗剂如加环利定、 $\kappa$ -阿片受体激动剂等)。合适的剂型可包括作为液体、液体气溶胶、泡沫、乳液、溶胶等递送(例如喷雾)的液体(包括溶液、悬浮液和胶体);作为蒸汽递送的气体(包括溶液、悬浮液和胶体);以及作为固体气溶胶、固体泡沫、凝胶、溶胶等递送的固体(包括溶液、悬浮液和胶体),包括掺入固体或多孔基质内或者固体或多孔基质上的固体,用于通过基质的生物降解的洗脱或释放。

[0051] 合适的可生物降解的固体可以包括但不限于农业聚合物(agro-polymer),包括多糖和蛋白质,或生物聚酯包括天然单体(例如聚羟基链烷酸酯(PHA),如聚-3-羟基丁酸酯(PHB)、聚羟基戊酸酯(PHV)和聚羟基己酸酯(PHH)等)、可再生单体(例如聚乳酸(PLA))和合成单体(例如聚丁二酸丁二醇酯(PBS)、聚己内酯(PCL)等)。可生物降解固体的另外例子包括聚乙醇酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚- $\epsilon$ -己内酯、聚二噁烷酮、壳聚糖、透明质酸、聚(甲基丙烯酸2-羟乙基酯)、聚(乙二醇)、聚氨酯、聚(酯酰胺)、聚酸酐、聚乙烯醇、纤维素酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯和水凝胶。在一些实施例中,常规塑料聚合物如聚乙烯或聚丙烯可以掺入有添加剂,所述添加剂引起降解(例如,由于氧化)。可生物降解的材料可以包括薄膜、纤维、挤出或模塑产品、层压材料、泡沫、粉末、无纺布、粘合剂和/或涂层。

[0052] 下面描述各种非限制性,示例性实施例。

[0053] 图7A和7B示意性地示出了根据第一实施例的递送系统300。在该实施例中,递送系统300包括贮存器310,所述贮存器实现为壳体340中的中空容器,所述壳体尺寸确定成和构造成布置在耳后面,例如在耳的耳轮HE的上方、后方,并支撑在其上。出口320被实现为长形管,所述长形管从流体联接到贮存器310的近端322延伸进入并通过外耳OE,并进入鼓膜TM中的切口IN。远端324可以直接布置在切口IN中,与鼓室TC流体连通。替代地,如图7B中所

示,远端324可布置在鼓膜造口管TT的中心管腔中。如上所述,鼓膜造口管TT可以在单独手术中,或作为提供递送系统300的方法的一部分被递送到鼓膜TM中的切口IN中。如上所述,治疗物质TS可以通过由贮存器310的弹性壁施加的压力等用任何合适的机制从贮存器310移动通过出口320,所述机制包括泵、重力或毛细管力。可以通过将出口320的远端324通过耳道EC插入并通过切口IN或鼓膜造口管TT的中心管腔与鼓室TC流体连通来部署递送系统300。壳体340可以布置在例如受试者的耳的耳轮HE的上方、后方并支撑在其上。

[0054] 图8A和8B示意性地示出了根据另一实施例的递送系统400。在该实施例中,递送系统400包括布置在耳道EC内的贮存器410。贮存器410可以实现为弹性囊或球囊,以经由切口IN或鼓膜造口管TT的中心管腔将治疗物质通过出口420排出到鼓室TC中(如图8B中所示)。可以通过出口420中的孔或其它流动限制来调节或限制治疗物质TS进入鼓室TC的流速。可以通过将其通过耳道EC插入邻近鼓膜TM的位置来部署递送系统400,其中出口420插入并通过切口IN或鼓膜造口管TT的中心管腔与鼓室TC流体连通。

[0055] 图9A和9B示出了根据另一实施例的递送系统500。递送系统500类似于递送系统400,除了贮存器510在形状上是环形的。因此递送系统500可以布置在鼓膜TM附近或与鼓膜TM接触,并且通过将其锚固到耳道EC,例如通过弹性膨胀力或贮存器510,将其可操作地保持在切口IN附近。长形出口520从贮存器510延伸进入并通过鼓膜TM中的切口IN并进入鼓室TC,如图9B中所示。替代地,出口520可以通过鼓膜造口管(未示出)的中心管腔布置。递送系统500可以通过将其通过耳道EC插入邻近鼓膜TM的位置,并将出口520插入并通过鼓膜TM中的切口IN且使其远端与鼓室TC流体连通来部署。

[0056] 在上述任何实施例中,在递送系统已经部署到受试者的耳中之后,递送系统的贮存器可以最初用治疗物质TS填充和/或再填充。这可以通过包括贮存器的入口来实现,例如,利用任何合适的单向阀实现。替代地,贮存器可以实现和/或包括芯吸材料,所述芯吸材料可以通过毛细管作用将治疗物质TS从外耳OE传送到鼓室TC和/或内耳IE中。在这些实施例中,通过将治疗物质TS添加到布置在外耳OE中或靠近外耳OE的芯吸材料的一部分,可以在部署之后用治疗物质TS填充和/或再填充贮存器。填充装置可以与入口接合,并且治疗物质TS可以经由入口从填充装置排出到贮存器中。

[0057] 图10A和10B是根据另一实施例的递送系统600的示意图。在该实施例中,递送系统600可以布置在传统的鼓膜造口管TT中并由其支撑。递送系统600包括壳体640,所述壳体可以与鼓膜造口管TT的中心管腔接合,并且例如通过与管腔的内壁的摩擦配合、通过粘合剂等由保持元件645保持在其中。贮存器610布置在鼓膜造口管TT的远端上,即当递送系统部署在受试者的耳中时布置在鼓室TC中。类似地,出口620布置在鼓室TC中以将治疗物质TS排出到鼓室TC中。入口630布置在递送装置600和鼓膜造口管TT的近端上,其中它可以通过耳道进入。如上所述,填充装置可以与入口630接合,并且治疗物质TS可以经由入口630从填充装置排出到贮存器610中。

[0058] 图11A和11B示意性地示出了根据另一实施例的递送系统700。在该实施例中,递送系统700以类似于传统的鼓膜造口管的形式构造有尺寸确定成布置在通过鼓膜TM的切口IN中的中间部分742、布置在鼓膜TM的鼓室侧的远侧部分744、和布置在鼓膜TM的外耳侧的近侧部分746。递送系统700包括贮存器710和具有远端724的出口720,治疗物质TS可以通过所述远端释放到鼓室TC中。贮存器720可以实现为挠性囊或球囊,并且治疗物质TS进入鼓室TC

的流速可以通过出口720中的孔或其它流动限制来调节或限制。递送系统700可以通过将其通过耳道EC插入通过鼓膜TM的切口IN中的位置来部署,其中出口720的远端724与鼓室TC流体连通。由于在该实施例中,递送系统700以类似于传统的鼓膜造口管的形式构造,因此它可以方便地与'774专利的TDS一起递送,可选地包括鼓膜TM中的切口IN的形成和扩张。与先前的实施例一样,贮存器710可以经由入口(未示出)填充和/或再填充。在一些实施例中,递送系统700可以包括附加的管腔或通道(未示出),所述管腔或通道为鼓室TC和/或内耳IE提供通气。在其它实施例中,贮存器720可以由半透性材料形成,所述半透性材料为鼓室TC和/或内耳IE提供空气通气(例如,经由扩散和/或主动输送),但防止治疗物质TS通过。

[0059] 图12A和12B示意性地示出了根据另一实施例的递送系统800。与递送系统700一样,递送系统800以类似于传统的鼓膜造口管的形式构造有尺寸确定成布置在通过鼓膜TM的切口IN中的中间部分842、布置在鼓膜TM的鼓室侧的远侧部分844、和布置在鼓膜TM的外耳侧的近侧部分846。在该实施例中,贮存器810实现为固体或多孔结构而不是中空容器。特别地,贮存器810实现为支撑在壳体结构840上的固体形式的治疗物质TS层。当递送系统800布置在受试者的耳的鼓膜TM中的切口IN中时,治疗物质TS可以从壳体结构840洗脱、溶解或以其它方式释放到鼓室TC中。替代地,贮存器810可以由浸渍有治疗物质TS的可生物降解材料形成。在另一替代实现方式中,整个递送系统800(即,与传统的鼓膜造口管类似的整体结构)可以由浸渍有治疗物质TS的可生物降解材料和/或治疗物质TS可以从其洗脱的材料形成。在另一替代实施例中,包括中心管腔的传统鼓膜造口管可以由浸渍有治疗物质TS的可生物降解材料和/或治疗物质TS可以从其洗脱的材料形成。递送系统800可以通过将其通过耳道EC插入通过鼓膜TM的切口IN中的位置来部署,其中贮存器810布置在鼓室TC内。由于在该实施例中,递送系统800以类似于传统的鼓膜造口管的形式构造,因此它可以方便地与'774专利的TDS一起递送,可选地包括鼓膜TM中的切口IN的形成和扩张。

[0060] 图13A和13B示意性地示出了根据另一实施例的递送系统900。在该实施例中,如上所述,外耳OE,特别是耳道EC,用作治疗物质TS的贮存器910。出口920实现为芯922或一组芯吸纤维,其从耳道延伸通过鼓膜造口管TT的中心管腔并进入鼓室TC。替代地,芯可以直接延伸通过鼓膜TM中的切口IS,而不是通过鼓膜造口管TT。耳道EC可以用任何合适的装置(例如注射器)用治疗物质TS填充和再填充。治疗物质TS通过毛细管力沿着芯从耳道EC带入鼓室TC中。递送系统900可以通过将其通过耳道EC插入延伸通过鼓膜造口管TT的位置或通过鼓膜TM的切口IN来部署,其中芯922的远端924布置在鼓室TC内。

[0061] 图14A和14B示意性地示出了根据另一实施例的递送系统1000。在该实施例中,递送系统1000基本上是注射器,在注射器内具有可变容积贮存器1010,并且在贮存器的远端处具有出口1020。出口1020可以布置成经由鼓膜造口管TT中的中心管腔与鼓室TC流体连通(如图14A和14B中所示),或者直接通过鼓膜TM(未示出)中的切口IN。使用者可以操纵注射器以将活塞向远侧推动通过针筒形成贮存器1010并将治疗物质TS通过出口1020排出到鼓室TC中。递送系统1000可以通过将其通过耳道EC插入与已递送的鼓膜造口管TT接合的位置或与在先前手术中或作为公开的方法的一部分已形成的切口IN接合的位置来部署。

[0062] 图15A和15B示意性地示出了根据另一实施例的递送系统1100。在该实施例中,贮存器1110实现为固体,例如治疗物质TS的固体剂型、浸渍有治疗物质TS的可生物降解材料、和/或治疗物质TS可以从其洗脱的材料。可以通过贮存器1110通过鼓膜TE中的切口IN完全

沉积在鼓室TC内来部署递送系统1100。贮存器1110可以方便地与'774专利的TDS一起递送,如图15A和15B中所示,包括鼓膜TM中的切口IN的形成和扩张。可以递送贮存器1110而不是鼓膜造口管(如图15B中所示,其中1110指示贮存器在部署之前在TDS中,并且在部署之后在鼓室TC中)。也可以在递送鼓膜造口管之前或之后递送贮存器1110。

[0063] 应当领会,本公开可以包括以下所有示例中的任何一个直至所有示例。

[0064] 示例1:一种用于将治疗物质递送到受试者的鼓室或内耳中的至少一个的系统,所述系统包括:贮存器,所述贮存器构造成容纳治疗物质;出口,所述出口构造成将治疗物质从所述贮存器输送到以下的至少一个:布置在与鼓室接界的鼓膜中的鼓膜造口管的管腔;鼓室;以及鼓室接界的内耳的圆窗,使得治疗物质能够递送到鼓室和内耳中的至少一个。

[0065] 示例2:示例1的系统,其中所述出口包括导管或芯中的至少一种。

[0066] 示例3:示例1和2中任一项的系统,其还包括鼓膜造口管,并且其中所述出口与所述鼓膜造口管成一体。

[0067] 示例4:示例1-3中任一项的系统,其中所述出口包括流量限制机构,所述流量限制机构构造成控制治疗物质进入所述鼓膜造口管的管腔、鼓室和圆窗中的至少一个中的递送速率。

[0068] 示例5:示例4的系统,其中所述流动限制机构包括孔,所述孔具有的横截面积小于所述贮存器的一部分的横截面积。

[0069] 示例6:示例1-5中任一项的系统,其还包括入口,所述入口与所述贮存器流体连通并且构造成将治疗物质输送到所述贮存器。

[0070] 示例7:示例1-6中任一项的系统,其中所述贮存器是具有弹性壁的囊,所述弹性壁构造成对治疗物质施加压力以将治疗物质通过所述出口从所述贮存器排出。

[0071] 示例8:示例7的系统,其中所述囊具有环形形状并且构造成接触布置在鼓膜附近的耳道的一部分并将所述系统保持在鼓膜附近。

[0072] 示例9:示例1-8中任一项的系统,其中所述出口构造成延伸通过在鼓膜中形成的切口。

[0073] 示例10:示例1-9中任一项的系统,所述鼓膜造口管具有近端、远端和从所述近端延伸到所述远端的管腔,所述鼓膜造口管构造成用于部署在鼓膜中,使得所述远端定位在鼓室中,所述出口构造成通过所述鼓膜造口管的管腔延伸到鼓室中。

[0074] 示例11:示例1-10中任一项的系统,其中所述治疗物质是气体、液体、胶体、悬浮液、凝胶或固体。

[0075] 示例12:一种用于将治疗物质递送到受试者的鼓室和内耳中的至少一个的装置,所述装置包括:具有近端和远端的鼓膜造口管,所述鼓膜造口管构造成用于部署在与鼓室接界的鼓膜中,使得所述远端定位在鼓室中;以及包括聚合物和治疗物质的固体复合物,所述固体复合物至少布置在所述鼓膜造口管的远端上,使得治疗物质能够在鼓室中洗脱。

[0076] 示例13:示例12的装置,其中所述固体复合物是粘附层。

[0077] 示例14:示例12的装置,其中所述鼓膜造口管的至少一部分由所述固体复合物形成。

[0078] 示例15:示例12-14中任一项的装置,其中所述固体复合物是可生物降解的固体。

[0079] 示例16:示例12-15中任一项的装置,其中所述治疗物质是气体、液体、胶体、悬浮

液、凝胶或固体。

[0080] 示例17:一种用于将治疗物质递送到受试者的鼓室和内耳中的至少一个的装置,所述装置包括:鼓膜造口管,所述鼓膜造口管具有近端、远端和通过其中的中心管腔,所述鼓膜造口管构造成用于部署在与鼓室接界的鼓膜中,使得所述远端定位在鼓室中;以及囊,其构造成用于部署在鼓膜附近,储存治疗物质,并且具有与所述鼓膜造口管的中心管腔的近端流体连通的出口,使得治疗物质能够经由所述鼓膜造口管递送到鼓室和内耳中的至少一个。

[0081] 示例18:示例17的装置,其还包括入口,所述入口与所述囊流体连通并且构造成当所述装置布置在受试者的耳中时允许所述囊填充有治疗物质。

[0082] 示例19:一种将治疗物质递送到受试者的鼓室和内耳中的至少一个的方法,所述方法包括:在与鼓室接界的鼓膜中形成切口;通过所述切口将治疗物质递送到鼓室中。

[0083] 示例20:示例19的方法,其中将治疗物质递送到鼓室中包括将治疗物质插入鼓室中。

[0084] 示例21:示例20的方法,其中所述治疗物质是可生物降解的固体。

[0085] 示例22:示例19-21中任一项的方法,其还包括通过与鼓室接界的内耳的圆窗灌注治疗物质。

[0086] 示例23:示例19的方法,其还包括:在所述切口中布置鼓膜造口管,所述鼓膜造口管具有近端、远端和从所述近端延伸到所述远端的管腔,将治疗物质递送到鼓室中包括将治疗物质从容纳治疗物质的贮存器输送到以下的至少一个:鼓膜造口管的管腔;经由所述鼓膜造口管的管腔的鼓室;以及经由所述鼓膜造口管的管腔的内耳的圆窗。

[0087] 示例24:示例23的方法,其中响应于将所述鼓膜造口管布置在鼓膜中而从所述贮存器输送治疗物质。

[0088] 示例25:示例19的方法,其中递送治疗物质包括通过所述切口将出口插入鼓室中,所述出口构造成将治疗物质从容纳治疗物质的贮存器输送到鼓室。

[0089] 示例26:示例25的方法,其还包括使贮存器与布置在鼓膜附近的耳道的一部分接合。

[0090] 示例27:示例25和26中任一项的方法,其还包括向所述贮存器施加压力以通过所述出口从所述贮存器排出治疗物质。

[0091] 示例28:一种将治疗物质递送到受试者的鼓室和内耳中的至少一个的方法,所述方法包括:将鼓膜造口管布置在与鼓室接界的鼓膜中;以及将治疗物质从贮存器输送到以下的至少一个:布置在与鼓室接界的鼓膜内的鼓膜造口管的管腔;经由所述鼓膜造口管的管腔的鼓室;以及经由所述鼓膜造口管的管腔的与鼓室接界的内耳的圆窗,使得治疗物质能够递送到鼓室和内耳中的至少一个。

[0092] 示例29:示例28的方法,其中布置所述鼓膜造口管和从所述贮存器输送治疗物质的步骤同时发生。

[0093] 结论

[0094] 尽管本文已描述和示出了各种发明实施例,但是本领域普通技术人员将容易想到用于执行功能和/或获得结果和/或本文所述的一个或多个优点的各种其它装置和/或结构,并且这样的变化和/或修改中的每一个被认为是在本文描述的发明实施例的范围内。更

一般地,本领域技术人员将容易领会,本文描述的所有参数、尺寸、材料和构造旨在是示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和/或构造将取决于使用本发明的教导的一个或多个具体应用。本领域技术人员将认识到或者能够使用不超过常规的实验确定本文所述的具体发明实施例的许多等同物。因此,应当理解,前述实施例仅作为示例呈现,并且在所附权利要求及其等同物的范围内,除了具体描述和要求保护之外,本发明的实施例可以以其它方式实施。本公开的发明实施例涉及本文描述的每个单独的特征、系统、制品、材料、套件和/或方法。另外,如果这样的特征、系统、制品、材料、套件和/或方法不相互矛盾,则两个或更多个这样的特征、系统、制品、材料、套件和/或方法的任何组合包括在本公开的发明范围内。

[0095] 此外,各种发明构思可体现为一种或多种方法,其中示例已被提供。作为方法的部分执行的动作可以任何合适的方式排序。相应地,可构建其中动作以不同于所示的次序执行的实施例,所述次序可包括同时执行一些动作,即使在示例性实施例中显示为序贯动作。

[0096] 如本文定义且使用的所有定义应理解为控制字典定义、通过引用并入的文件中的定义和/或限定术语的普通含义。

[0097] 如本文在说明书和权利要求中使用的,除非明确指出相反,否则不定冠词“一个”和“一种”应理解为意指“至少一个/种”。

[0098] 如本文在说明书和权利要求中使用的,短语“和/或”应理解为意指如此结合的元素“任一或两者”,即在一些情况下结合存在和在其他情况下分离存在的元素。伴随“和/或”列出的多重元素应以相同方式加以解释,即如此结合的元素中的“一个或多个”。除由“和/或”子句具体确定的元素外,还可以任选存在其他元素,无论与具体确定的这些元素相关还是无关。因此,作为非限制性例子,当与开放式语言例如“包含”结合使用时,提及“A和/或B”在一个实施方案中可以仅指A(任选包括除B外的元素);在另一个实施方案中,仅指B(任选包括除A外的元素);在另外一个实施方案中,指A和B两者(任选包括其他元素);等。

[0099] 如本文在说明书和权利要求中使用的,“或”应理解为具有与如上定义的“和/或”相同的含义。例如,当在列表中分开项目时,“或”或“和/或”应解释为包括在内的,即包括许多元素或元素列表中的至少一个,但还包括许多元素或元素列表中的超过一个,以及任选的另外未列出的项目。仅明确指出相反的术语例如“仅一个”或“确切一个”或当在权利要求中使用“由……组成”,指包括许多元素或元素列表中的确切一个元素。一般而言,当前面为排他性术语例如“任一”、“之一”、“唯一”或“确切一个”时,如本文使用的术语“或”应仅解释为指示唯一的备选方案(即,“一个或另一个,但不是两者”)。当在权利要求中使用“基本上由……组成”应具有其如在专利法领域中使用的普通含义。

[0100] 如本文在说明书和权利要求中使用的,提及一个或多个元素列表中的短语“至少一个”,应理解为意指选自元素列表中的任何一个或多个元素的至少一个元素,但不一定包括在元素列表内具体列出的每个和每一个元素中的至少一个,且不排除元素列表中的任何元素组合。该定义还允许除术语“至少一个”所指元素列表内具体确定的元素外,还可以任选存在元素,无论与具体确定的这些元素相关还是无关。因此,作为非限制性例子,“A和B中的至少一个”(或等价地,“A或B中的至少一个”、或等价地“A和/或B中的至少一个”)在一个实施方案中可以指至少一个,任选包括超过一个A,不存在B(且任选包括除B外的元素);在另一个实施方案中,指至少一个,任选包括超过一个B,不存在A(且任选包括除A外的元素);在另外一个实施方案中,指至少一个,任选包括超过一个A,和至少一个,任选包括超过一个

B(且任选包括其他元素);等。

[0101] 在权利要求书以及上文说明书中,所有过渡短语例如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“容纳”、“组成”等等应理解为开放式的,即意指包括但不限于。仅过渡短语“由……组成”和“基本上由……组成”应分别为封闭式或半封闭式过渡短语,如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures),部分2111.03中所述。

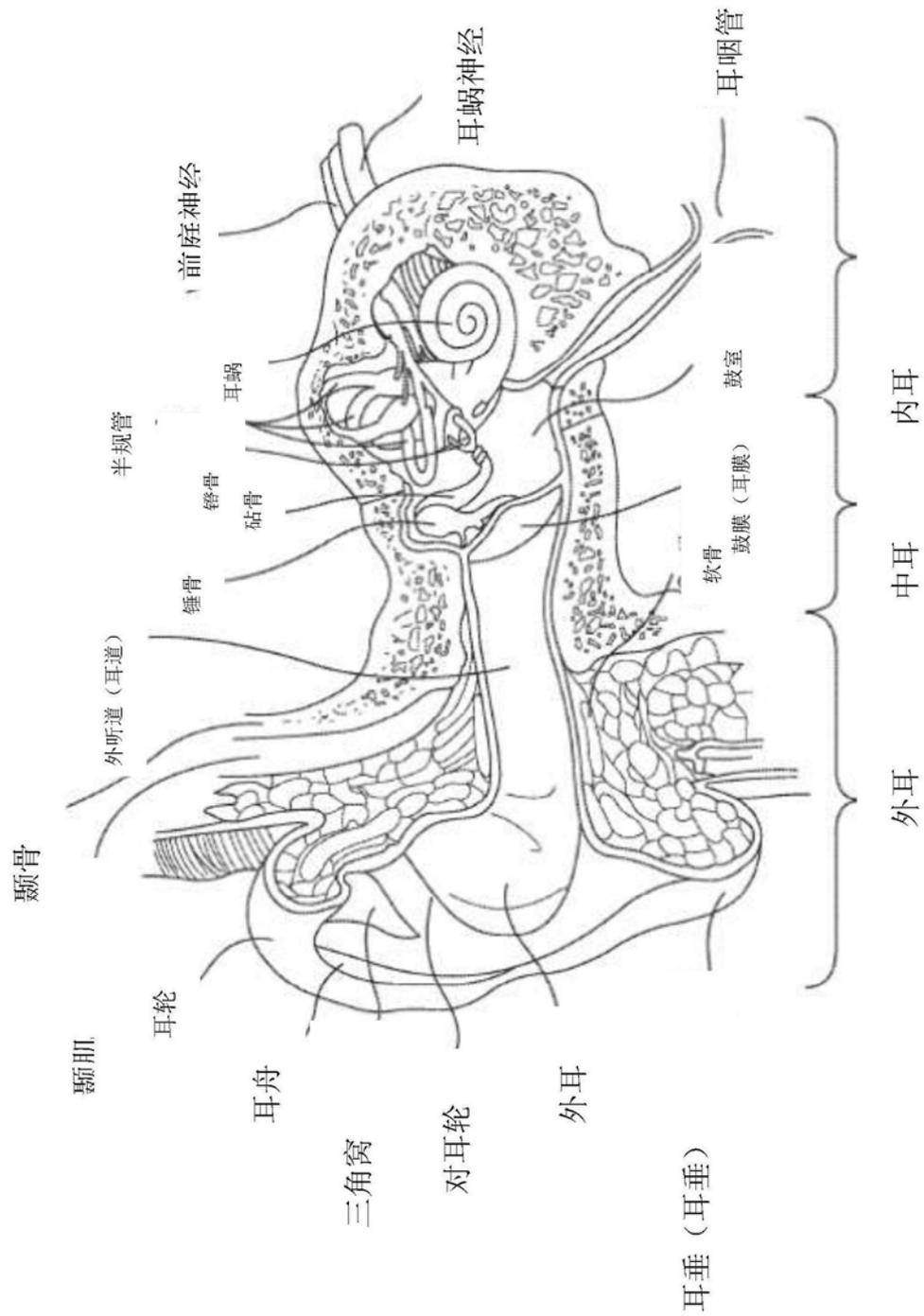


图1

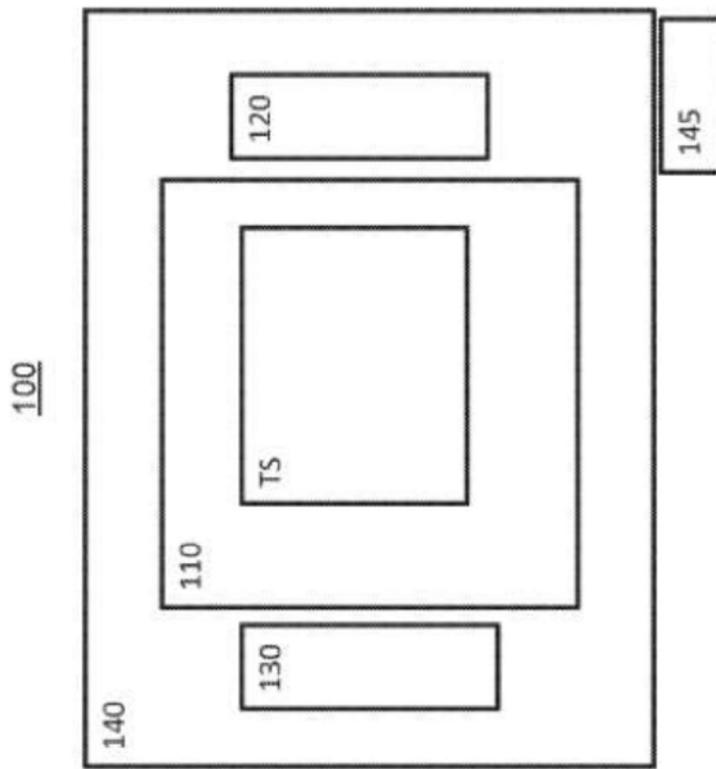


图2

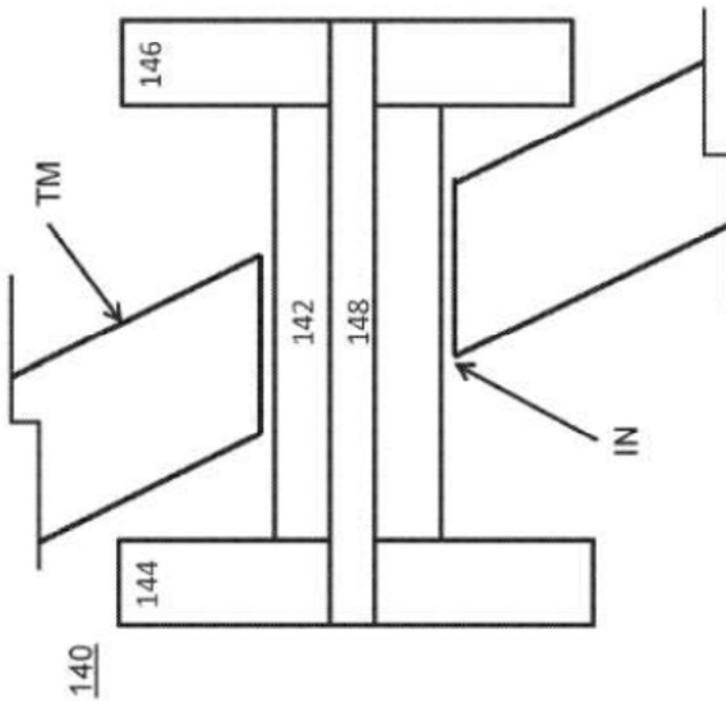


图3

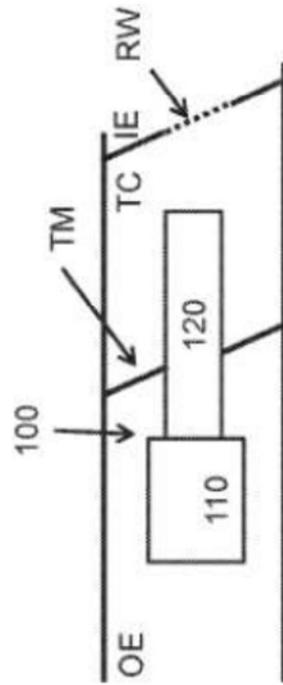


图4A

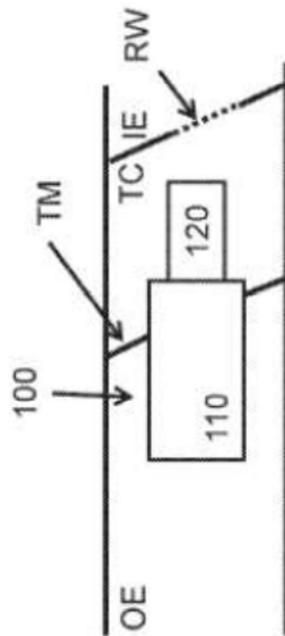


图4B

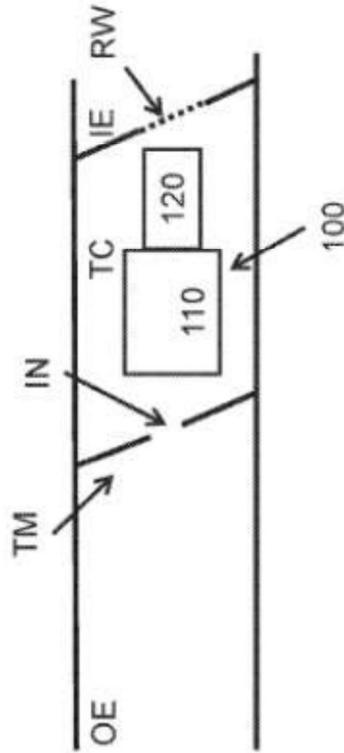


图4C

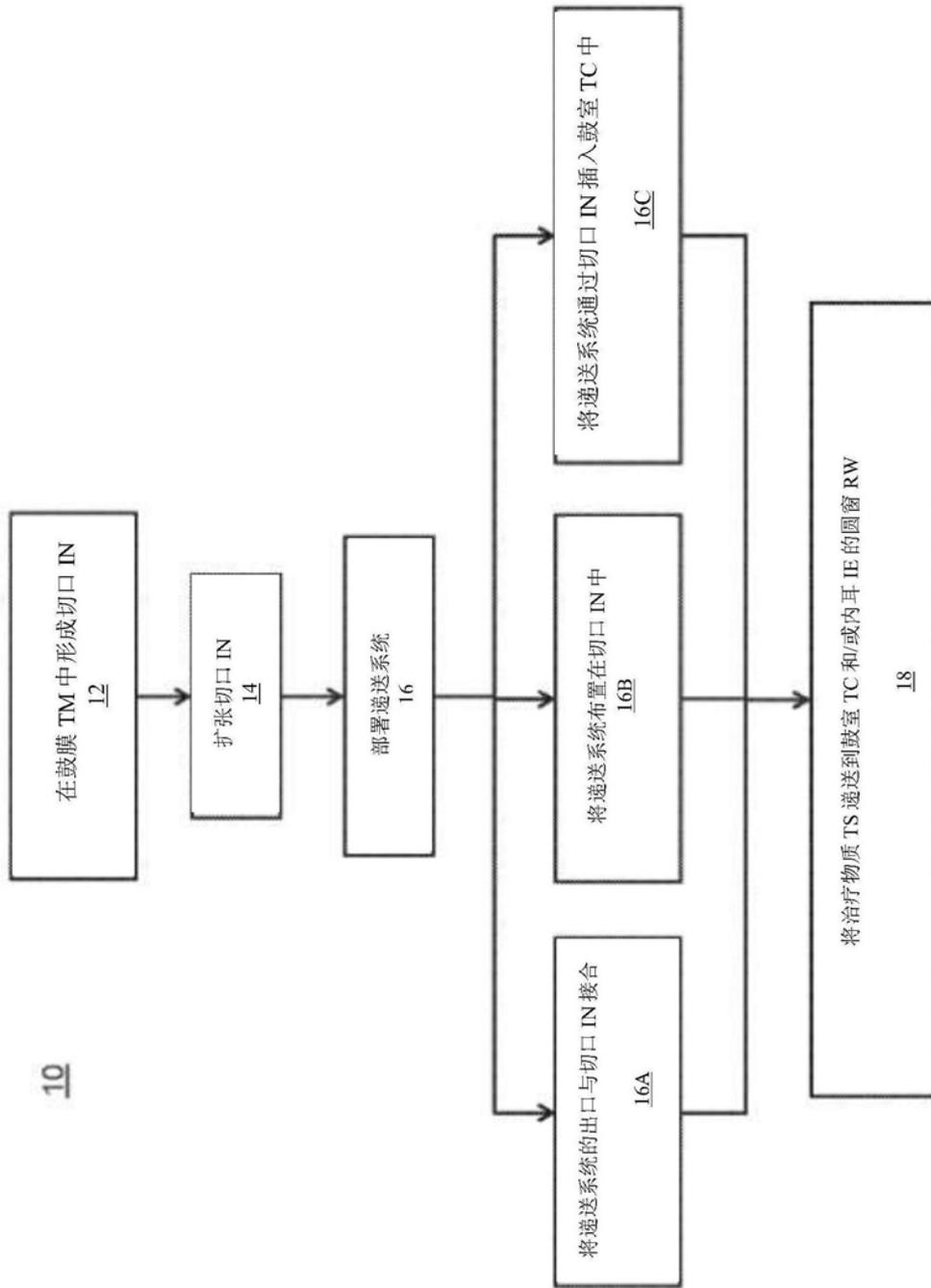


图5

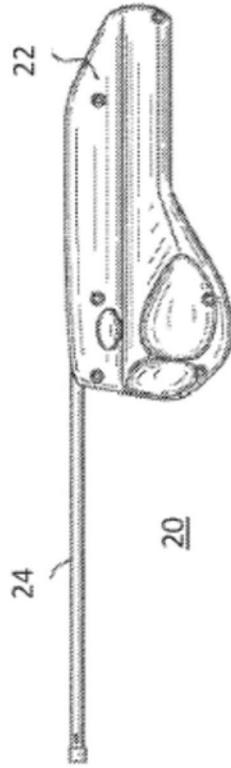


图6A

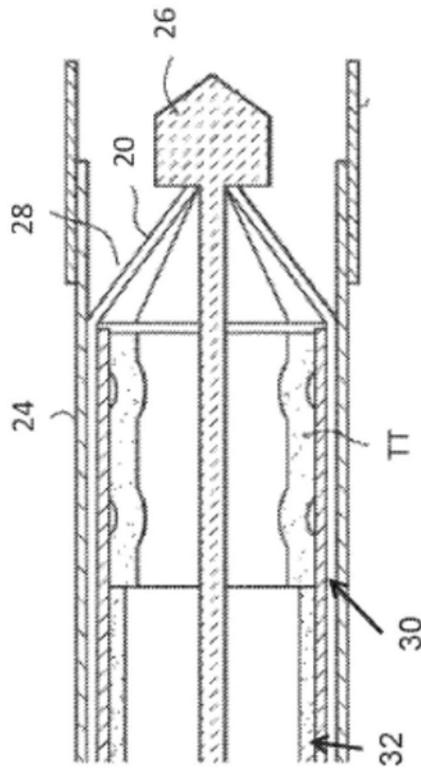


图6B

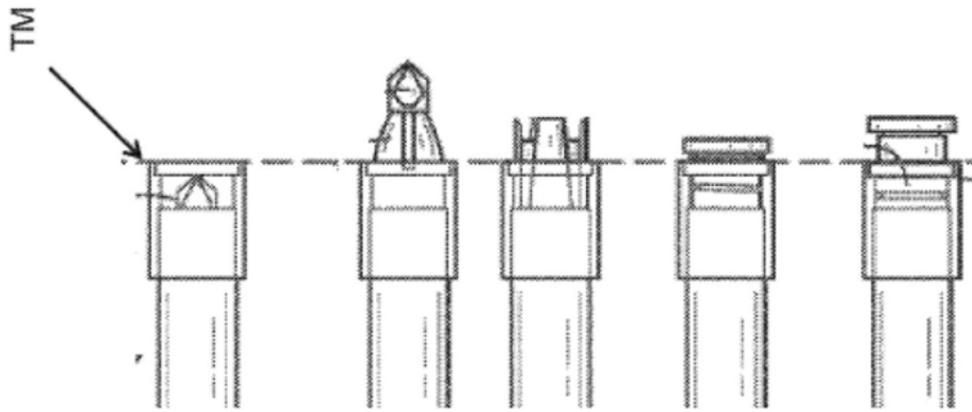


图6C

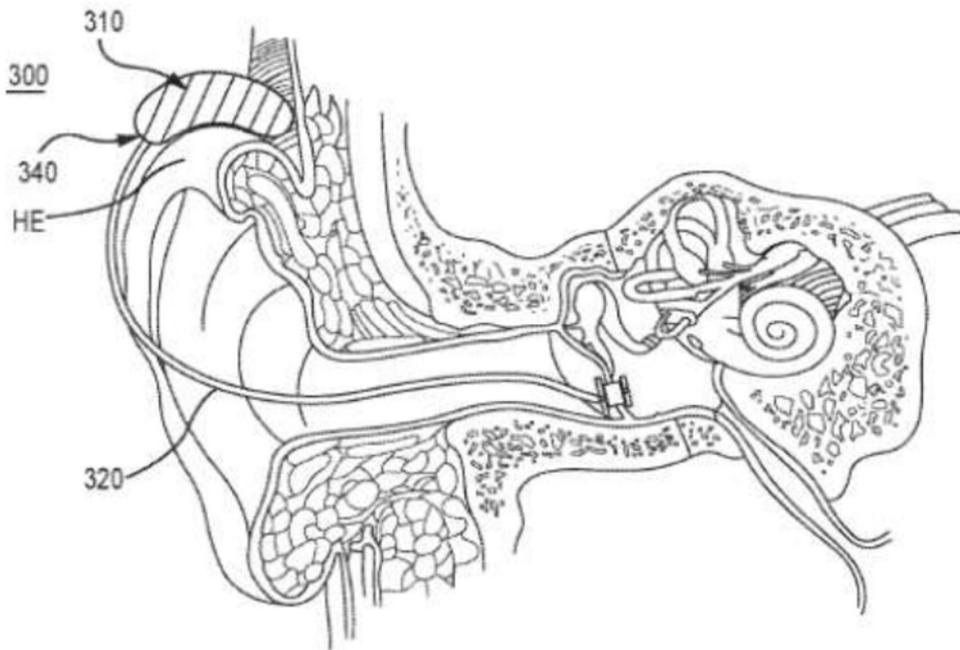


图7A

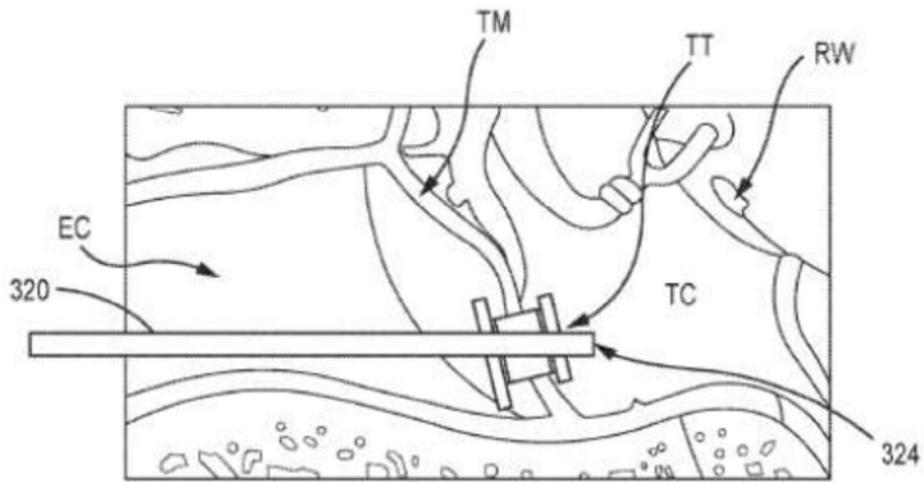


图7B

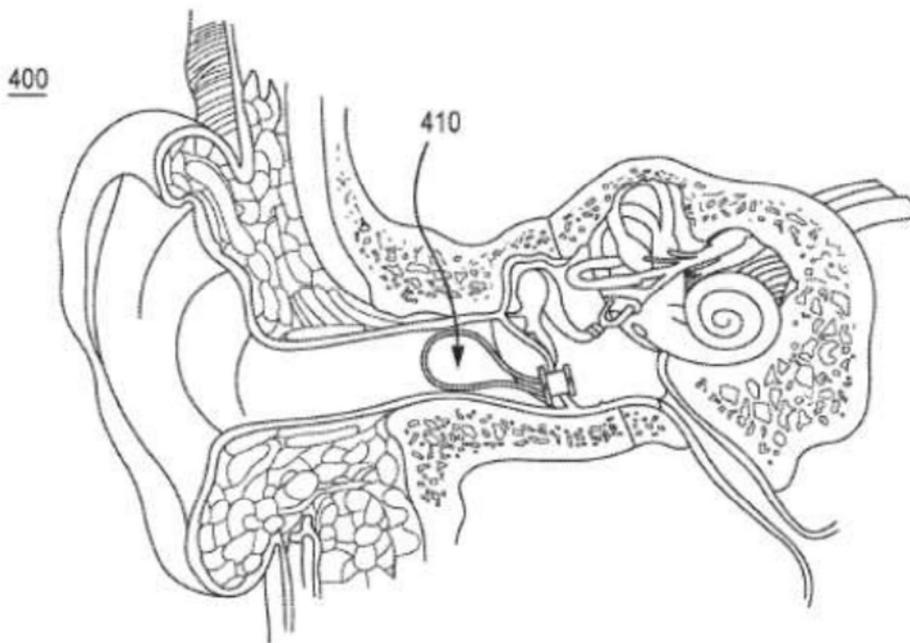


图8A

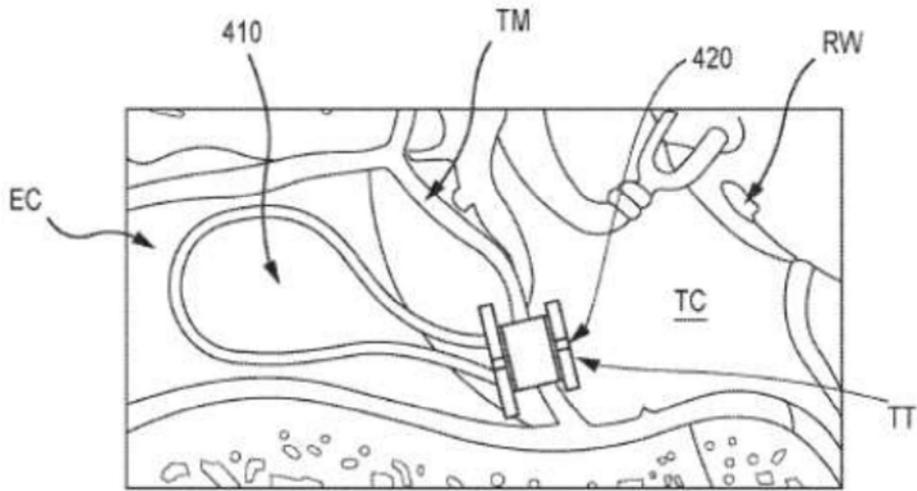


图8B

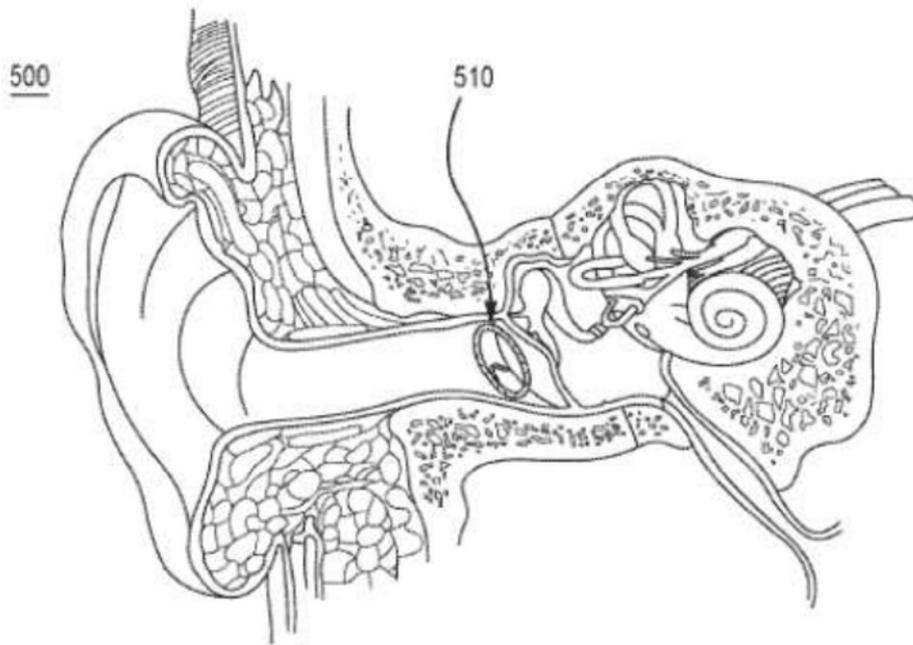


图9A

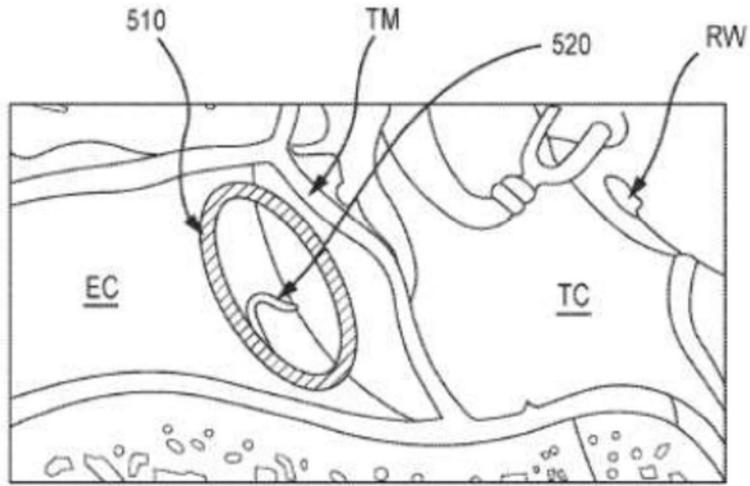


图9B

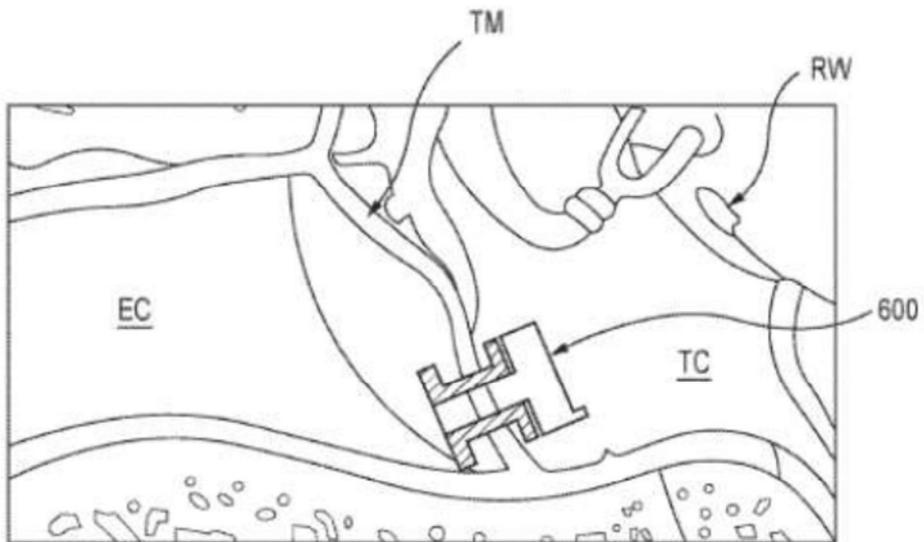


图10A

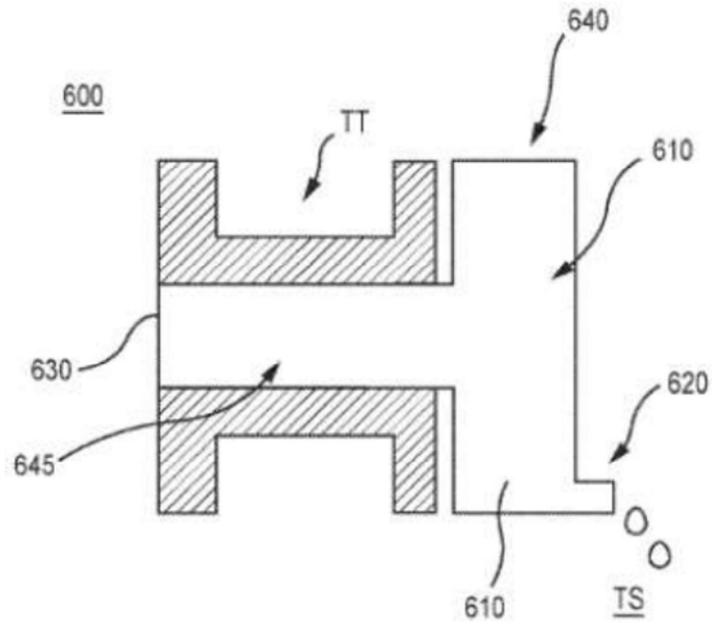


图10B

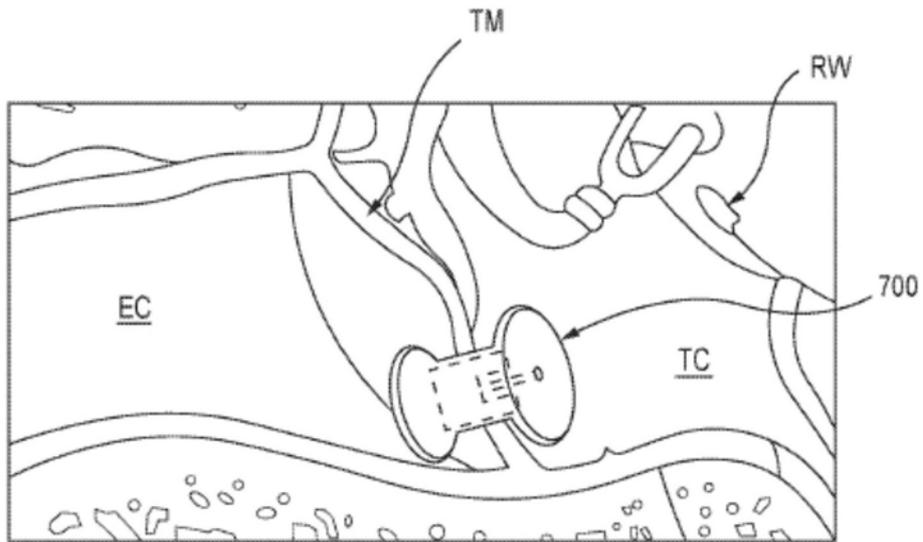


图11A

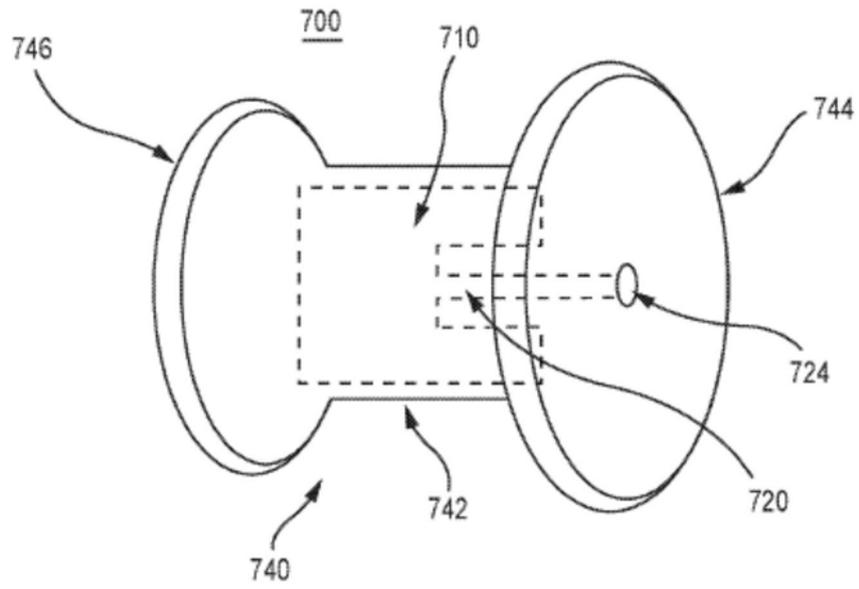


图11B

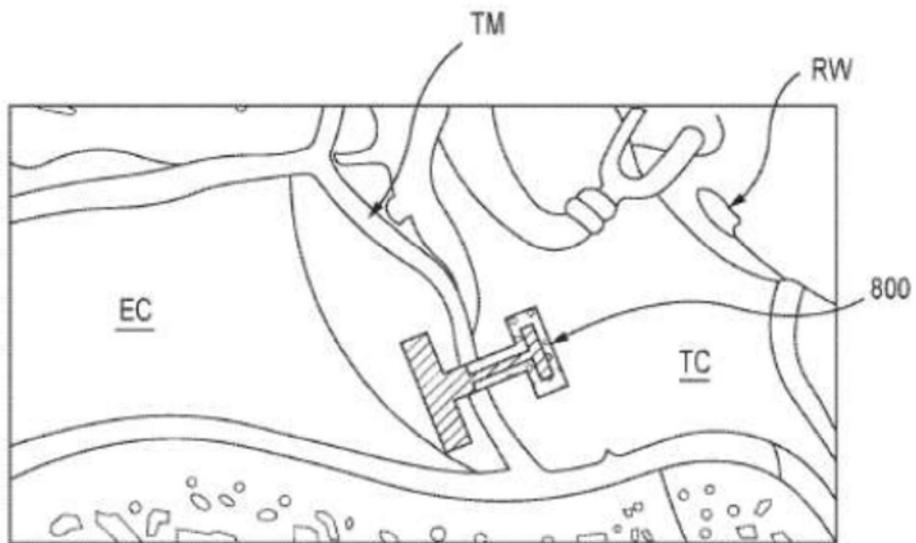


图12A

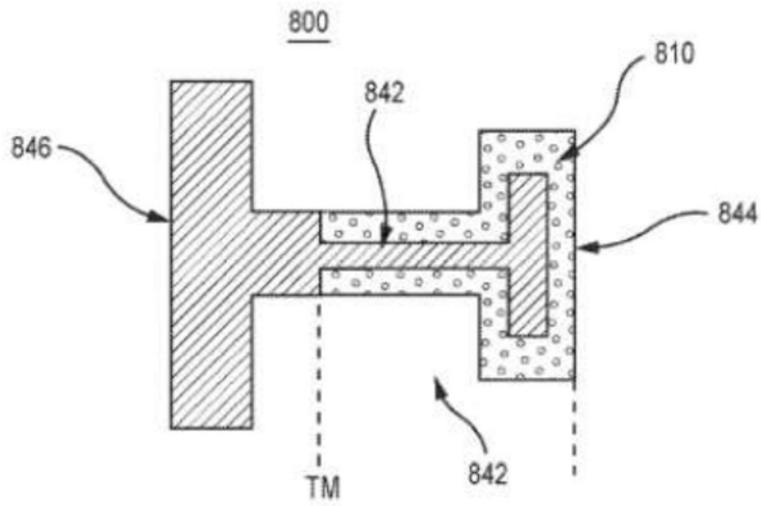


图12B

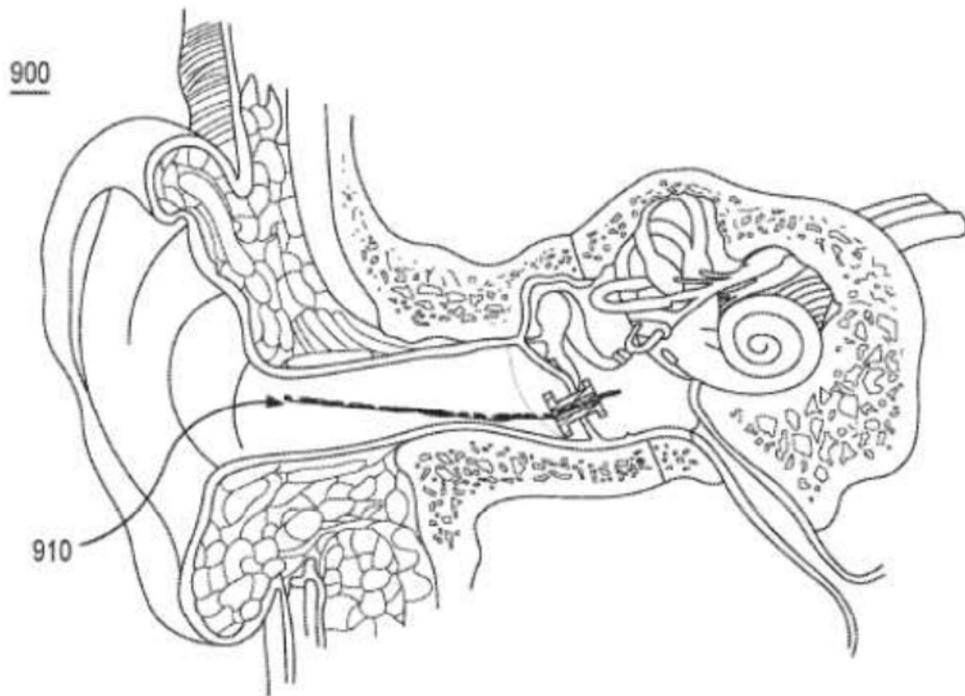


图13A

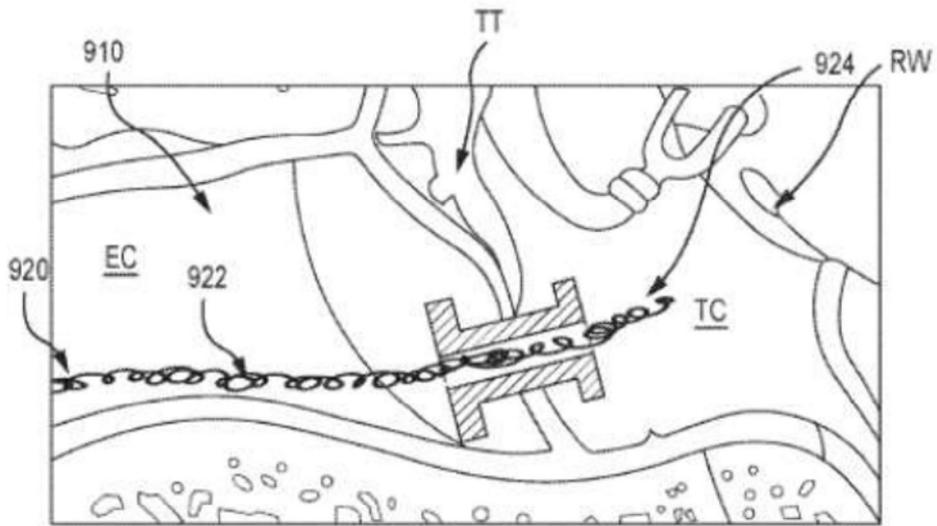


图13B

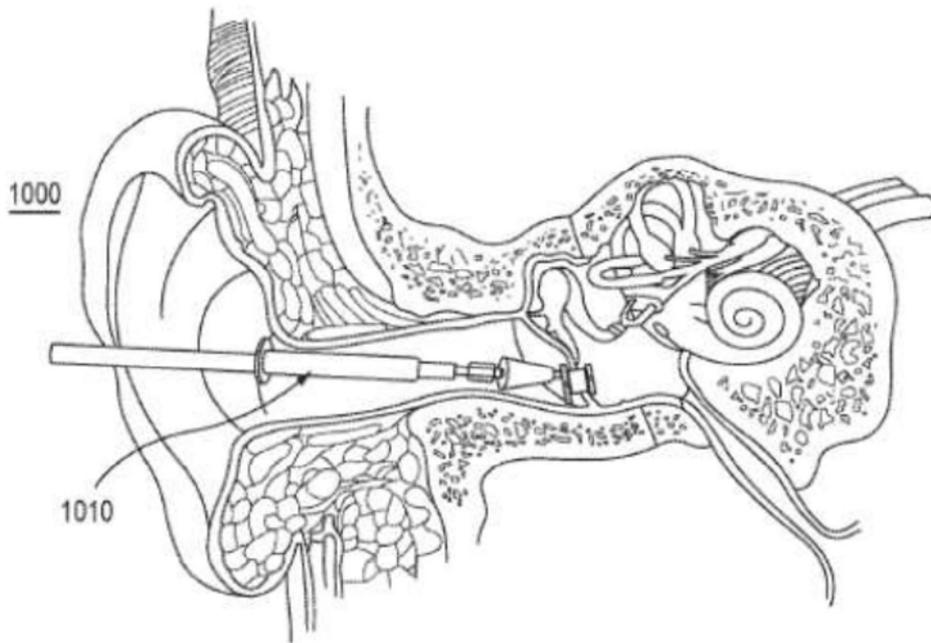


图14A

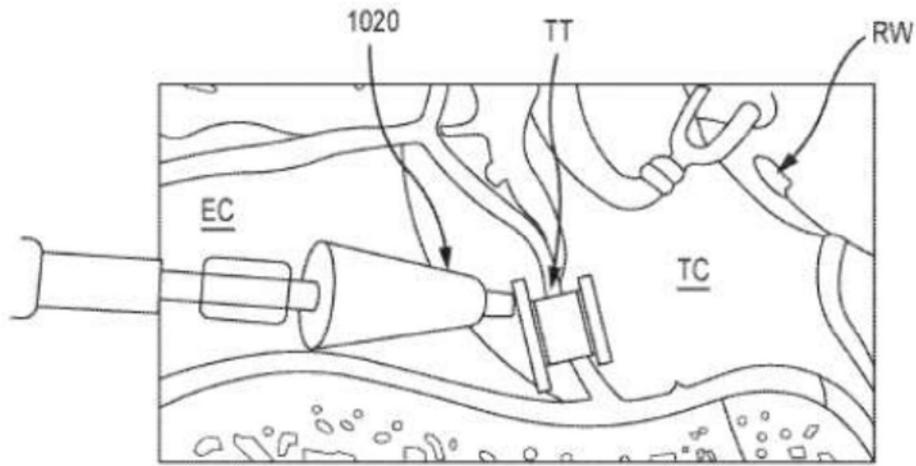


图14B

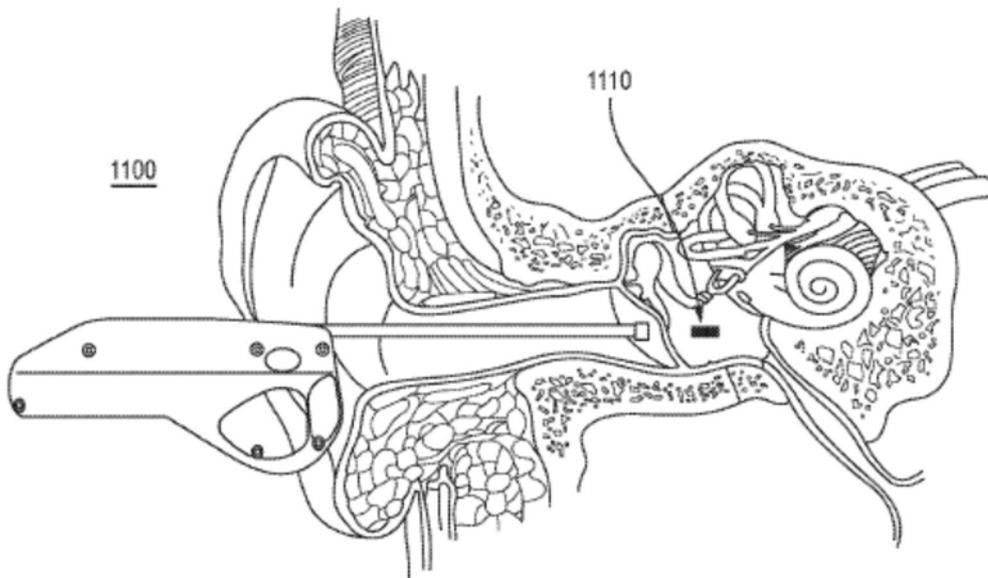


图15A

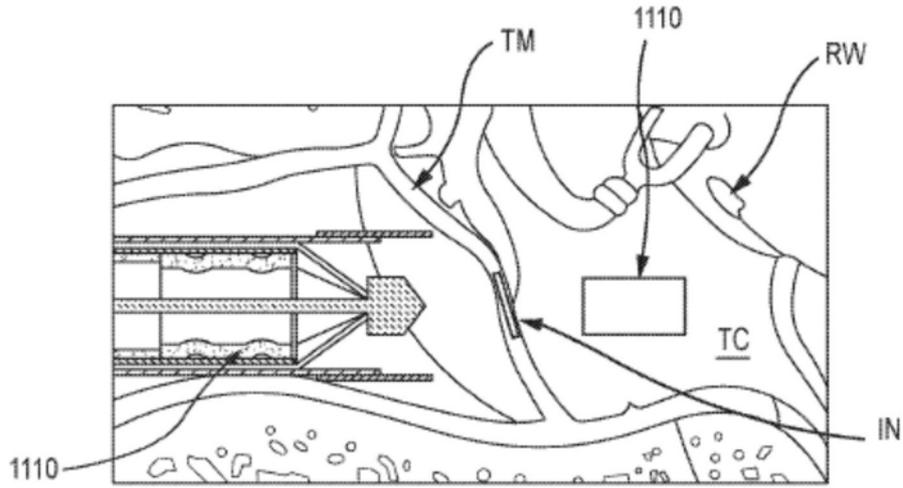


图15B