



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61F 9/0017 (2019.08); A61K 9/0051 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017120291, 10.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
10.11.2015Дата регистрации:  
12.12.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.11.2014 US 62/077,829

(43) Дата публикации заявки: 13.12.2018 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 12.12.2019 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.06.2017(86) Заявка РСТ:  
US 2015/059990 (10.11.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/077371 (19.05.2016)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

САКЕРМАН Кевин В. (US),  
ЭРИКСОН Сайн Р. (US),  
ДАУД Даррен Г. (US),  
КЭМПБЕЛЛ Рэндолф И. (US),  
БАЧЕЛДЕР Брэдли Г. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ФОРСАЙТ ВИЖН4, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 20120095439 A1, 19.04.2012. US  
20100114017 A1, 06.05.2010. US 8348877 B2,  
08.01.2013. RU 2414199 C2, 20.03.2011.

R U 2 7 0 8 9 5 8 C 2

(54) РАСШИРЯЕМЫЕ УСТРОЙСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СПОСОБЫ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(57) Реферат:

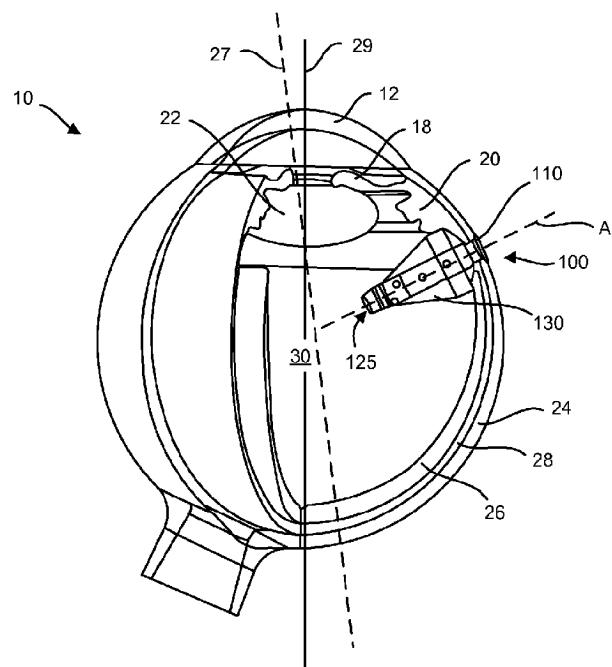
Группа изобретений относится к медицине. Имплантируемые устройства имеют расширяемые резервуары для замедленного высвобождения терапевтических средств. Устройство выполнено с возможностью по меньшей мере частичной имплантации в глаз и содержит удерживающую структуру и проницаемый элемент, соединенный с и проходящий внутрь по меньшей мере части удерживающей структуры. Пористый механизм высвобождения лекарственного средства располагают в сообщении по текучей среде с

выпуском устройства; и резервуар, который имеет объем, выполненный с возможностью вмещать одно или более терапевтических средств, находится в сообщении по текучей среде с выпуском через пористый механизм высвобождения лекарственного средства. Устройство по меньшей мере частично устанавливают вдоль оси установки. Резервуар увеличивается от установочной конфигурации, которая имеет первую трехмерную геометрическую форму, до расширенной

R U 2 7 0 8 9 5 8 C 2

конфигурации, которая имеет вторую трехмерную геометрическую форму, вторая трехмерная геометрическая форма расположена эксцентрически относительно оси установки. Применение данной группы изобретений

позволит максимизировать объем резервуара и вместимость, при этом минимизировать общую инвазивность устройства и влияние на анатомию глаза и зрение. 3 н. и 27 з.п. ф-лы, 26 ил., 1 табл.



ФИГ.2

R U 2 7 0 8 9 5 8 C 2



## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC  
*A61F 9/0017 (2019.08); A61K 9/0051 (2019.08)*

(21)(22) Application: 2017120291, 10.11.2015

(24) Effective date for property rights:  
10.11.2015

Registration date:  
12.12.2019

Priority:

(30) Convention priority:  
10.11.2014 US 62/077,829

(43) Application published: 13.12.2018 Bull. № 35

(45) Date of publication: 12.12.2019 Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: 13.06.2017

(86) PCT application:  
US 2015/059990 (10.11.2015)

(87) PCT publication:  
WO 2016/077371 (19.05.2016)

Mail address:  
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SACHERMAN, Kevin, W. (US),  
ERICKSON, Signe, R. (US),  
DOUD, Darren, G. (US),  
CAMPBELL, Randolph, E. (US),  
BACHELDER, Bradley, G. (US)

(73) Proprietor(s):

FORSIGHT VISION4, INC. (US)

C2  
8  
9  
8  
0  
2  
7  
U

R U  
2 7 0 8 9 5 8  
C 2

## (54) EXPANDABLE DRUG DELIVERY DEVICES AND METHODS OF USE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine. Implanted devices have expandable reservoirs for delayed release of therapeutic agents. Device is made with possibility of at least partial implantation into eye and contains retaining structure and permeable element connected with and passing inside at least part of retaining structure. Porous drug release mechanism is placed in the fluid communication with the device outlet; and a reservoir which has a volume configured to enclose one or more therapeutic agents is in fluid communication with the outlet through a porous drug release mechanism. Device is at least partially installed

along plant axis. Reservoir increases from the installation configuration, which has the first three-dimensional geometrical shape, to the expanded configuration, which has the second three-dimensional geometrical shape, the second three-dimensional geometric shape is located eccentrically relative to the plant axis.

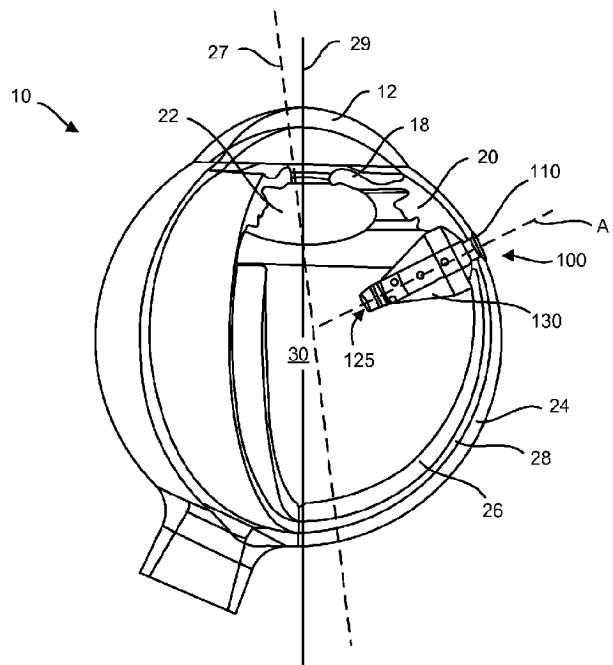
EFFECT: application of the given group of inventions will allow to maximize volume of the reservoir and capacity, at the same time to minimize general invasiveness of the device and influence on anatomy of eyes and sight.

30 cl, 26 dwg, 1 tbl

РУ

2708958

С2



ФИГ.2

РУ 2708958 С2

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА ПРИОРИТЕТНЫЙ ДОКУМЕНТ

[0001] По данной заявке испрашивают преимущество приоритета предварительной патентной заявки США с серийным № 62/077,829, озаглавленной «Expandable Drug Delivery Devices and Methods использования», которая подана 10 ноября 2014 года.

5 Настоящим заявляют приоритет даты подачи и, таким образом, раскрытие предварительной патентной заявки включают посредством ссылки в полном объеме.

## ПРЕДПОСЫЛКИ

[0002] Заболевания, которые поражают зрение, можно лечить с использованием различных терапевтических средств, но доставка лекарственных средств в глаза остается

10 затруднительной. Инъекции терапевтического средства через глаза могут быть болезненными, иметь некоторый риск инфекции, геморрагии и отслоения сетчатки. В зависимости от частоты, внутриглазные инъекции могут требовать времени как пациента, так и врача. Следовательно, по меньшей мере в некоторых случаях лекарственное средство можно вводить менее часто, чем предписанная частота, что ведет к

15 субоптимальному эффекту лечения. Кроме того, болюсные внутриглазные инъекции могут не обеспечивать идеальную фармакокинетику и фармакодинамику. Болюсная инъекция лекарственного средства в жидкую часть стекловидного тела пациента может вести к пиковой концентрации лекарственного средства, в несколько раз превышающей желаемое терапевтическое количество, и затем, прежде чем пациент способен получить 20 следующую инъекцию, падающей до концентрации лекарственного средства, которая значительно ниже терапевтической эффективности.

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ

[0003] В одном из аспектов раскрыто устройство доставки лекарственного средства, выполненное с возможностью по меньшей мере частичной имплантации в глаза.

25 Устройство содержит удерживающую структуру, расположенную около области проксимального конца устройства; проницаемый элемент, соединенный с и проходящий внутрь по меньшей мере части удерживающей структуры; пористый механизм высвобождения лекарственного средства, расположенный в сообщении по текущей среде с выпуским устройством; и резервуар, который имеет объем и выполнен с

30 возможностью вмещать одно или более терапевтических средств и находиться в сообщении по текущей среде с выпуским через пористый механизм высвобождения лекарственного средства. Устройство выполнено с возможностью по меньшей мере частичной установки внутрь глаза вдоль оси установки. Резервуар выполнен с возможностью увеличения от установочной конфигурации, которая имеет первую

35 трехмерную геометрическую форму, до расширенной конфигурации, которая имеет вторую трехмерную геометрическую форму. Вторая трехмерная геометрическая форма расположена эксцентрически относительно оси установки.

[0004] Часть объема резервуара в расширенной конфигурации может увеличиваться вдаль от хрусталика глаза и может быть больше чем остальная часть объема. Каждая 40 из первой части и остальной части может оставаться за пределами зрительной оси глаза. Резервуар можно формировать из не податливого материала. Не податливый материал резервуара может расширяться от первой трехмерной геометрической формы до второй трехмерной геометрической формы, но не растягивается за пределы второй трехмерной геометрической формы. От одной или нескольких внутренних тканевых поверхностей, 45 окружающих место проникновения в глаз, проксимальный конец резервуара может отделять определенное расстояние, когда в расширенной конфигурации. Устройство может оставаться за пределами зрительной оси в расширенной конфигурации.

[0005] Устройство дополнительно может содержать элемент центрального ядра,

идущий от области проксимального конца устройства к области дистального конца устройства. Механизм высвобождения лекарственного средства может быть сопряжен с элементом центрального ядра около области дистального конца устройства и удерживающая структура может быть сопряжена с элементом центрального ядра около

5 области проксимального конца устройства. Элемент центрального ядра может содержать внутренний просвет и одно или более отверстий, проходящих через стенку элемента центрального ядра. Внутренний просвет элемента центрального ядра может находиться в сообщении по текучей среде с объемом резервуара через одно или более отверстий. Одно или более отверстий могут направлять поток материала,

10 инъецированного в устройство, в объем резервуара. Элемент центрального ядра может иметь цилиндрическую геометрию и дополнительно содержать направитель потока для того, чтобы направлять поток через еще одни отверстия. Направитель потока может содержать первую цилиндрическую область, соединенную со второй

15 цилиндрической областью посредством воронкообразной области. Первая цилиндрическая область может иметь больший диаметр в сечении, чем вторая цилиндрическая область. Направитель потока может содержать проницаемый барьер, расположенных внутри внутреннего просвета элемента центрального ядра. Проницаемый барьер может закупоривать внутренний просвет.

[0006] Удерживающая структура может содержать проксимальный фланцевый

20 элемент, выполненный с возможностью проходить снаружи склеры глаза, и шейку. Шейка может иметь проксимальную область, выполненную с возможностью проходить через место проникновения в склере глаза, и дистальное расширение, которое проходит внутрь склеры глаза. Дистальное расширение шейки может окружать часть элемента центрального ядра около проксимального конца устройства, обеспечивая стабилизацию

25 шейки для того, чтобы поддерживать положение резервуара. Дистальное расширение шейки может препятствовать контакту между резервуаром и внутренними поверхностями глаза смежно с местом проникновения. Верхняя поверхность проксимального фланцевого элемента может указывать ориентацию резервуара в расширенной конфигурации. Верхняя поверхность фланцевого элемента может

30 содержать индикатор ориентации, который виден пользователю снаружи глаза. Индикатор ориентации может представлять собой геометрическую форму фланцевого элемента или метку на верхней поверхности фланцевого элемента. Дистальное расширение шейки может обеспечивать стабилизацию шейки для того, чтобы поддерживать то положение резервуара, на которое указывает индикатор ориентации.

35 [0007] Во взаимосвязанной реализации описано устройство доставки лекарственного средства, которое содержит область проксимального конца устройства, которая имеет удерживающую структуру и проницаемый элемент, соединенный с по меньшей мере частью удерживающей структуры и проходящий внутрь нее; и область дистального конца устройства, выполненную с возможностью по меньшей мере частичной

40 имплантации в глаз. Область дистального конца может содержать пористый механизм высвобождения лекарственного средства, расположенный в сообщении по текучей среде с выпуском устройства; и резервуар, который имеет объем, выполненный с возможностью вмещать одно или более терапевтических средств и находиться в сообщении по текучей среде с выпуском через пористый механизм высвобождения

45 лекарственного средства. Резервуар выполнен с возможностью увеличения от установочной конфигурации до расширенной конфигурации. После по меньшей мере частичной имплантации в глаз вдоль оси установки, устройство выполнено с возможностью сменять первую геометрическую форму, в которой область дистального

конца устройства выравнивают с осью установки, на вторую геометрическую форму, в которой область дистального конца устройства не выравнивают с осью установки. Вторая геометрическая форма может представлять собой криволинейную геометрическую форму, которая остается за пределами зрительной оси глаза и избегает контакта с внутренними поверхностями глаза смежно с местом проникновения. 5 Расширенная конфигурация резервуара может содержать симметричное расширение. Расширенная конфигурация резервуара может представлять собой асимметричное расширение.

[0008] Во взаимосвязанной реализации описано устройство доставки лекарственного

10 средства, выполненное с возможностью по меньшей мере частичной имплантации в глаз, которое содержит резервуар, сформированный из не податливого материала, формирующего объем, выполненный с возможностью вмещать одно или более терапевтических средств. Устройство содержит элемент центрального ядра, проходящий через объем между областью проксимального конца резервуара и областью дистального 15 конца резервуара. Элемент центрального ядра имеет стенку, которая окружает просвет, впуск в просвет, выпуск из просвета и одно или более отверстий, проходящих через стенку элемента центрального ядра между впуском и выпуском. Просвет находится в сообщении по текучей среде с объемом резервуара через одно или более отверстий. Устройство содержит пористый механизм высвобождения лекарственного средства, 20 расположенный внутри выпуска и выполненный с возможностью высвобождать одно или более терапевтических средств из объема через пористый механизм высвобождения лекарственного средства. Не податливый материал резервуара сворачивают вокруг элемента центрального ядра, формируя первую трехмерную геометрическую форму перед заполнением объема одним или несколькими терапевтическими средствами, когда 25 устройство находится в установочной конфигурации. Не податливый материал резервуара увеличивают в стороны от элемента центрального ядра, формируя вторую трехмерную геометрическую форму при заполнении объема одним или несколькими терапевтическими средствами, когда устройство находится в расширенной конфигурации.

30 [0009] Устройство дополнительно может содержать удерживающую структуру, расположенную около области проксимального конца устройства, и проницаемый элемент, соединенный с по меньшей мере частью удерживающей структуры и проходящий внутрь нее. Устройство дополнительно может содержать направитель потока, расположенный внутри просвета элемента центрального ядра. Направитель потока можно выполнять с возможностью содействовать заполнению объема 35 резервуара. Направитель потока может содержать первую цилиндрическую область, соединенную со второй цилиндрической областью посредством воронкообразной области для того, чтобы направлять поток через одно или более отверстий в элементе центрального ядра. Первая цилиндрическая область может иметь больший диаметр в 40 сечении, чем вторая цилиндрическая область.

45 [0010] В некоторых вариациях одно или более из следующих может быть необязательно включено в какой-либо возможной комбинации в приведенных выше способах, аппарате, устройствах и системах. Дополнительные подробности об устройствах, системах и способах изложены далее на сопроводительных рисунках и в описании. Другие признаки и преимущества будут видны из описания и фигур.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0011] Эти и другие аспекты подробно описаны со ссылкой на следующие фиг. Говоря в общем, фиг. не приведены с соблюдением масштаба и абсолютных единиц или

сравнительно, а предназначены в качестве иллюстраций. Также относительное расположение признаков и элементов можно модифицировать с целью иллюстративной прозрачности.

[0012] На фиг. 1 представлен схематический вид в сечении части человеческого глаза;

5 [0013] на фиг. 2 представлен частичный схематический вид в сечении части глаза, который имеет реализацию терапевтического устройства, по меньшей мере частично имплантированного в склеру глаза вдоль оси установки А;

10 [0014] на фиг. 3 представлен частичный схематический вид в сечении части глаза, который имеет другую реализацию терапевтического устройства, по меньшей мере частично имплантированного в склеру глаза вдоль оси установки А;

[0015] на фиг. 4 и 5 представлены частичные схематические виды в сечении части глаза, имеющей другую реализацию терапевтического устройства, по меньшей мере частично имплантированного в склеру глаза вдоль оси установки А;

15 [0016] на фиг. 6 представлен вид в поперечном разрезе терапевтического устройства с фиг. 5;

[0017] на фиг. 7 и 8 представлены виды в поперечном разрезе терапевтического устройства с фиг. 5;

[0018] на фиг. 9 представлен вид сверху вниз терапевтического устройства с фиг. 5;

20 [0019] на фиг. 10 представлен вид в поперечном разрезе другой реализации терапевтического устройства, которая имеет реализацию направителя потока;

[0020] на фиг. 11 представлен вид в поперечном разрезе другой реализации терапевтического устройства, имеющей другую реализацию направителя потока;

[0021] на фиг. 12 представлен вид в поперечном разрезе другой реализации терапевтического устройства;

25 [0022] на фиг. 13 представлен частичный вид в перспективе в сечении реализации фланцевого элемента на терапевтическом устройстве;

[0023] на фиг. 14-16 проиллюстрированы различные виды другой реализации расширяемого терапевтического устройства;

30 [0024] на фиг. 17, 18 проиллюстрированы различные виды другой реализации расширяемого терапевтического устройства;

[0025] на фиг. 19A-19D проиллюстрированы последовательные виды устройства, вставленного для заполнения терапевтического устройства;

35 [0026] на фиг. 20A-20F представлены схематические виды сверху вниз реализации лечебного устройства, которое имеет расширяемый асимметричный резервуар на различных этапах складывания;

[0027] на фиг. 21A представлен заряжающий инструмент для использования с лечебным устройством;

40 [0028] на фиг. 21B представлен вид крупным планом дистального конца заряжающего инструмента на фиг. 21A, который имеет лечебное устройство в нерасширенной конфигурации, удерживаемое в нем;

[0029] на фиг. 21C представлен вид в перспективе заряжающего инструмента с фиг. 21B, который удерживает лечебное устройство, которое заряжают текучим веществом;

[0030] на фиг. 21D представлен детализированный вид дистального конца заряжающего инструмента, высвобождающего заряженное лечебное устройство;

45 [0031] на фиг. 22A проиллюстрирован дистальный конец реализации установочного инструмента;

[0032] на фиг. 22B проиллюстрирован установочный инструмент с фиг. 22A, соединенный с заряжающим инструментом;

[0033] на фиг. 23A-23B представлены детализированные виды области дистального конца реализации установочного инструмента;

[0034] на фиг. 23C-23E представлены детализированные виды области дистального конца установочного инструмента с фиг. 23A-23B, соединенного с проксимальным 5 концом лечебного устройства;

[0035] на фиг. 24A-24C проиллюстрирован установочный инструмент, соединенный с лечебным устройством, на различных этапах имплантации;

[0036] на фиг. 24D-24F представлены детализированные виды установочного инструмента с фиг. 24A-24C на различных этапах имплантации;

10 [0037] на фиг. 24G представлен детализированный частично разборный прозрачный вид установочного инструмента с фиг. 24D-24F;

[0038] на фиг. 25 представлен вид в перспективе иглы для повторного заполнения и узла; и

15 [0039] на фиг. 26A-26C представлены виды в поперечном разрезе области дистального конца в различных реализациях лечебного устройства.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0040] В настоящем документе описаны имплантируемые устройства, системы и способы использования для доставки одного или нескольких терапевтических средств для лечения заболеваний. Устройства и системы, описанные в настоящем документе,

20 максимизируют объем резервуара и вместимость, при этом минимизируя общую инвазивность устройства и влияние на анатомию глаза и зрение. В некоторых реализациях, устройства, описанные в настоящем документе, содержат расширяемый резервуар, который можно сжимать в первую конфигурацию для минимально инвазивной доставки в глаз, например, через склеру, и расширять до второй увеличенной

25 конфигурации при заполнении терапевтическим средством после имплантации в глаз. Находясь во второй конфигурации, резервуар может не препятствовать зрительной оси глаза, а также остается на безопасном расстоянии от определенных анатомических структур глаза с тем, чтобы избегать повреждения и влияния на зрение. Как описано в настоящем документе, в некоторых реализациях расширяемый резервуар в

30 расширенной конфигурации принимает геометрическую форму, которая является эксцентрической, асимметричной или иным образом смещенной относительно оси размещения устройства в ткани глаза, например, оси установки через склеру. Это смещение может вести к тому, что большая часть расширенного объема резервуара будет направлена от определенных критических структур переднего сегмента глаза,

35 например, хрусталика, цилиарного тела, сосудистой оболочки, сетчатки, а также склеры и окружающих внутренних тканевых слоев, через которые вставляли устройство. В других реализациях расширяемый резервуар в расширенной конфигурации может оставаться симметричным или соосным с центральной осью устройства, но может иметь такую геометрическую форму, что по меньшей мере часть устройства является

40 изогнутой, наклонной или иным образом смещенной относительно оси установки. Например, расширенному резервуару можно придавать геометрическую форму дуги или другой криволинейной геометрической формы относительно оси установки.

Альтернативно, расширенному резервуару можно придавать геометрическую форму для того, чтобы формировать угол относительно оси установки. В этих реализациях 45 общую длину устройства можно увеличивать, при этом все же оставаясь за пределами зрительной оси или значительно влияя на поле зрения. Эти и другие признаки устройства, описанные в настоящем документе, описаны более подробно далее.

[0041] Следует принимать во внимание, что устройства и системы, описанные в

настоящем документе, могут содержать какие-либо из различных признаков, описанных в настоящем документе, и что элементы или признаки одной реализации устройства и системы, описанных в настоящем документе, можно встраивать альтернативно или в комбинации с элементами или признаками другой реализации устройства и системы,

5 описанных в настоящем документе, также как различных имплантов и признаков, описанных в патенте США № 8,399,006; патенте США № 8,623,395; РСТ публикации патента № WO2012/019136; РСТ публикации патента № WO2012/019047; и РСТ

10 публикации патента № WO 2012/065006; полные описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки на них. Например, расширяемые резервуары,

15 описанные в настоящем документе, можно использовать с какими-либо из различных реализаций устройства или системы. В целях краткости, явные описания каждой из этих комбинаций можно опустить, несмотря на то, что в настоящем документе следует принимать во внимание различные комбинации. Дополнительно, в настоящем документе описаны различные способы имплантации и доступа к устройствам. Различные

15 имплантты можно имплантировать, заполнять, повторно заполнять и т. д. в соответствии с многими различными способами и используя многие различные устройства и системы. Представлены некоторые репрезентативные описания того, как различные устройства можно имплантировать и осуществлять к ним доступ, однако, в целях краткости, явные описания каждого способа в отношении каждого импланта или системы можно опустить.

20 [0042] Также следует принимать во внимание, что устройства и системы, описанные в настоящем документе, можно располагать во многих местоположениях в глазу и не обязательно имплантировать конкретно как показано на фиг. или как описано в настоящем документе. Устройства и системы, описанные в настоящем документе, можно использовать для того, чтобы доставлять терапевтическое средство(средства)

25 в течение продолжительного периода времени в одно или более из следующих тканей: внутрглазная, внутрисосудистая, внутрисуставная, интракальмная, перикардиальная, внутрипросветная и интраперитонеальная. Несмотря на то, что далее приведено конкретное указание на доставку лечения в глаз, также следует принимать во внимание, что можно лечить медицинские состояния, помимо глазных состояний, с использованием

30 устройств и систем, описанных в настоящем документе. Например, устройства и системы могут доставлять лечение при воспалении, инфекции и злокачественном росте. Любое число комбинаций лекарственных средств можно доставлять с использованием какого-либо из устройств и систем, описанных в настоящем документе.

35 [0043] Материалы, соединения, композиции, изделия и способы, описанные в настоящем документе, можно легче понять посредством отсылки к следующему подробному описанию конкретных аспектов раскрытоого объекта изобретения и примеров, включенных здесь. Прежде чем раскрывать и описывать данные материалы, соединения, композиции, изделия, устройства и способы, следует понимать, что аспекты, описанные далее, не ограничены конкретными способами или конкретными реактивами, 40 которые по существу могут варьировать. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе только с целью описания конкретных аспектов, не ограничена.

[0044] Определения

45 [0045] Пока не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, в котором их обычно понимает специалист в области, к которой относится изобретение(изобретения). Все патенты, патентные заявки, опубликованные заявки и публикации, веб-сайты и другие опубликованные материалы, упоминаемые на всем протяжении всего раскрытия в

настоящем документе, пока не указано иное, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В том случае, если существует множество определений для терминов в настоящем документе, преимущества имеют те, которые находятся в этом разделе. Когда отсылают к URL или другому такому идентификатору или адресу,

5 понятно, что такие идентификаторы могут меняться, а конкретная информация в интернете может появляться и исчезать, но эквивалентная информация известна и может быть легко доступна, например, посредством поиска в интернете и/или подходящих базах данных. Отсылка к ним свидетельствует о доступности и публичном распространении такой информации.

10 [0046] Как используют в настоящем документе, термины относительного направления, такие как передний, задний, проксимальный, дистальный, латеральный, медиальный, сагittalный, коронарный, поперечный и т. д., используют на всем протяжении этого раскрытия. Такая терминология служит целям описания устройств и признаков устройств и не предназначена для ограничения. Например, как используют в настоящем документе, 15 «проксимальный» в целом обозначает ближайший к пользователю, имплантирующему устройство, и самый дальний от целевого местоположения имплантации, тогда как «дистальный» обозначает самый дальний от пользователя, имплантирующего устройство пациенту, и ближайший к целевому местоположению имплантации.

[0047] Как используют в настоящем документе, заболевание или нарушение относится 20 к патологическому состоянию в организме, которое является результатом, например, инфекции или генетического дефекта, и отличается симптомами, поддающимися идентификации.

[0048] Как используют в настоящем документе, лечение обозначает какой-либо образ 25 действия, при котором симптомы состояния, нарушения или заболевания улучшают или иным образом полезно изменяют. Лечение также охватывает любое фармацевтическое использование устройств, описанных и предоставленных в настоящем документе.

[0049] Как используют в настоящем документе, уменьшение интенсивности или облегчение симптомов конкретного нарушения, например, посредством введения 30 конкретной фармацевтической композиции, относится к какому-либо снижению, постоянному или временному, длительному или транзиторному, которое можно относить ко введению композиции или связывать с ним.

[0050] Как используют в настоящем документе, эффективное количество соединения для лечения конкретного заболевания представляет собой количество, которого 35 достаточно для того, чтобы улучшать или некоторым образом снижать симптомы, связанные с заболеванием. Такое количество можно вводить в виде одной дозы или можно вводить в соответствии со схемой, которая эффективна. Определенное количество может излечивать заболевание, но типично его вводят для того, чтобы улучшать симптомы заболевания. Повторное введение может быть необходимо для достижения 40 желаемого уменьшения интенсивности симптомов. Фармацевтически эффективное количество, терапевтически эффективное количество, биологически эффективное количество и терапевтическое количество используют взаимозаменяемо в настоящем документе, чтобы отослать к количеству терапевтического средства, которое является достаточным для того, чтобы достигать желаемого результата, т. е. терапевтического 45 эффекта, количественного или качественного. В частности, фармацевтически эффективное количество, *in vivo*, представляет собой такое количество, которое ведет к снижению, задержке или устранению нежелательных эффектов (таких как патологические, клинические, биохимические и т. п.) у субъектов.

[0051] Как используют в настоящем документе, замедленное высвобождение охватывает высвобождение эффективных количеств активного ингредиента терапевтического средства в течение продолжительного периода времени. Замедленное высвобождение может охватывать высвобождение активного ингредиента первого порядка, высвобождение активного ингредиента нулевого порядка или другую кинетику высвобождения, такую как промежуточное для нулевого порядка и первого порядка, или их сочетания. Замедленное высвобождение может охватывать контролируемое высвобождение терапевтического средства через пассивную молекулярную диффузию под действием градиента концентрации через пористую структуру.

[0052] Как используют в настоящем документе, субъект включает любое животное, для которого предусмотрено диагностирование, скрининг, мониторинг или лечение. Животные включают млекопитающих, таких как приматы и одомашненные животные. Образцовым приматом является человек. Пациент относится к субъекту, такому как млекопитающее, примат, человек или сельскохозяйственное животное, который страдает от патологического состояния или для которого следует определять патологическое состояние или следует определять риск патологического состояния.

[0053] Как используют в настоящем документе, терапевтическое средство, называемое по торговому названию, охватывает один или несколько из состава терапевтического средства, коммерчески доступного под торговым названием, активного ингредиента коммерчески доступного состава, международного непатентованного наименования активного ингредиента или молекулы, содержащей активный ингредиент. Как используют в настоящем документе, терапевтические средства представляют собой средства, которые улучшают симптомы заболевания или нарушения или улучшают заболевание или нарушение. Терапевтическое средство, терапевтическое соединение, терапевтическая схема или химиотерапевтическое средство включают стандартные лекарственные средства и терапию лекарственными средствами, в том числе вакцины, которые известны специалистам в данной области и описаны в другом месте в настоящем документе. Терапевтические средства включают, но не ограничиваясь этим, фрагменты, которые способны к контролируемому замедленному высвобождению в организме.

[0054] Как используют в настоящем документе, композиция относится к любой смеси. Она может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию, жидкость, порошок, пасту, водную, неводную или любую комбинацию таких ингредиентов.

[0055] Как используют в настоящем документе, текучее вещество относится к любой композиции, которая может течь. Таким образом, текучие вещества охватывают композиции, которые находятся в форме полутвердых веществ, паст, растворов, водных смесей, гелей, лосьонов, кремов и других таких композиций.

[0056] Как используют в настоящем документе, набор представляет собой упакованную комбинацию, необязательно содержащую инструкции для использования комбинации и/или других реакций и компонентов для такого использования.

[0057] Анатомия глаза

[0058] На фиг. 1 представлен схематический вид в сечении части человеческого глаза 10, показывающий переднюю камеру, заднюю камеру и стекловидное тело глаза. Глаз 10 в целом является сферическим и покрыт снаружи склерой 24. Объем глаза 10 заполнен и поддерживается стекловидным телом (обозначаемым в настоящем документе как жидккая часть стекловидного тела или просто стекловидное тело) 30, прозрачным желеобразным веществом, расположенным между хрусталиком 22 и сетчаткой 26. Сетчатка 26 выстилает внутренний задний сегмент глаза 10 и содержит желтое пятно 32. Сетчатка 26 регистрирует свет и посыпает сигналы в головной мозг через зрительный

нерв. Центральная ямка представляет собой часть глаза, расположенную в центре желтого пятна 32 сетчатки 26, и является областью, отвечающей за четкое центральное зрение, например, для того, чтобы читать или водить. Воображаемую линию, проходящую от срединной точки поля зрения к центральной ямке называют зрительной осью 27. Гипотетическая прямая линия, проходящая через центры кривизны передней и задней поверхностей хрусталика 22, представляет собой оптическую ось 29.

[0059] Эластический хрусталик 22 расположен около передней части глаза 10.

Хрусталик 22 обеспечивает корректировку фокуса и подвешен в капсуллярном мешке на цилиарном теле 20, которое содержит мышцы, которые меняют фокусное расстояние хрусталика 22. Объем перед хрусталиком 22 разделен надвое радужной оболочкой 18, которая управляет апертурой хрусталика 22 и количеством света, попадающего на сетчатку 26. Зрачок представляет собой отверстие в центре радужной оболочки 18, через которое проходит свет, поступающий спереди. Объем между радужной оболочкой 18 и хрусталиком 22 представляет собой заднюю камеру. Объем между радужной оболочкой 18 и роговицей 12 представляет собой переднюю камеру. Обе камеры заполнены прозрачной жидкостью, известной как водянистая влага.

[0060] Роговица 12 переходит на склеру 24 и соединяется с ней в местоположении, называемом лимбом 14 глаза. Конъюнктива 16 глаза расположена поверх склеры 24, а тенонова капсула (не показано) проходит между конъюнктивой 16 и склерой 24. Глаз 10 также содержит сосудистый тканевой слой, называемый сосудистой оболочкой 28, которая расположена между частью склеры 24 и сетчаткой 26. Цилиарное тело 20 непрерывно с основанием радужной оболочки 18 и анатомически делится на pars plica и pars plana 25, задней плоской областью приблизительно 4 мм в длину.

[0061] Устройства, описанные в настоящем документе можно располагать во многих

местоположениях глаза 10, например, в области pars plana вдали от сухожилия верхней прямой мышцы и одно или несколько из заднего относительно сухожилия, переднего относительно сухожилия, под сухожилием, или при назальном или височном размещении терапевтического устройства. Как показано на фиг. 2, устройства, описанные в настоящем документе, можно располагать вдоль оси установки А через склеру 24 в области pars plana и расширять так, что устройство не затрагивает поле зрения и, в частности, зрительную и оптическую оси 27, 29.

[0062] Лечебные устройства

[0063] Устройства, описанные в настоящем документе, обозначают как устройства доставки лекарственного средства, лечебные устройства, терапевтические устройства, системы доставки через порт и т. п. Следует принимать во внимание, что эти термины используют взаимозаменяемо в настоящем документе и они не предназначены для ограничения конкретной реализацией устройства относительно других. Устройства и системы, описанные в настоящем документе, могут содержать какие-либо из различных признаков, описанных в настоящем документе, и элементы или признаки одной реализации устройства и системы, описанных в настоящем документе, можно включать альтернативно или в комбинации с элементами или признаками другой реализации устройства и системы, описанных в настоящем документе, а также различных имплантов и признаков, описанных в патенте США № 8,399,006; патенте США № 8,623,395; РСТ публикации патента № WO2012/019136; РСТ публикации патента № WO2012/019047; и РСТ публикации патента № WO 2012/065006. В целях краткости, явные описания каждой из этих комбинаций можно опустить, несмотря на то, что в настоящем документе следует принимать во внимание различные комбинации. Дополнительно, в настоящем документе описаны различные способы имплантации и доступа к устройствам.

Различные импланты можно имплантировать, заполнять, повторно заполнять и т. д. в соответствии с многими различными способами и с использованием многих различных устройств и систем. Предоставлены некоторые репрезентативные описания того, как можно имплантировать различные устройства и осуществлять к ним доступ, однако, в целях краткости, явные описания каждого способа в отношении каждого импланта или системы можно опустить.

[0064] Пористые структуры (также обозначаемые в настоящем документе как механизм высвобождения лекарственного средства, управляющий высвобождением элемент, RCE или фритта), как описано в настоящем документе, можно использовать со множеством различных имплантируемых терапевтических устройств, включая одно или более из этих устройств, описанных в патенте США № 8,399,006; патенте США № 8,623,395; РСТ публикации патента № WO2012/019136; РСТ публикации патента № WO2012/019047; и РСТ публикации патента № WO 2012/065006; полные описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки на них.

[0065] На фиг. 2 и 3, а также на фиг. 4-9 проиллюстрированы реализации расширяемого лечебного устройства 100, выполненного с возможностью доставлять одно или более терапевтических средств в одну или несколько областей глаза 10. Устройство 100 может содержать проксимальную удерживающую структуру 105, которая имеет плавное выпячивание или фланцевый элемент 110, пористый механизм 120 высвобождения лекарственного средства и расширяемый резервуар 130. Порт 111 доступа может проходить через удерживающую структуру 105 и проницаемый элемент 115 можно располагать внутри по меньшей мере части порта 111 доступа. Проницаемый элемент 115 и порт 111 доступа делают возможным доступ во внутренний объем резервуара 130, например, для того, чтобы заполнять, повторно заполнять и/или смыть материалы в резервуаре 130. В некоторых реализациях, порт 111 доступа можно формировать с помощью отверстия через удерживающую структуру 105 в резервуар 130 и закрывать проницаемым материалом и/или проницаемым элементом 115. Проницаемый элемент 115 можно выполнять с возможностью проникновения и повторного уплотнения так, что материал не вытекает из резервуара 130 после проникновения материала во время повторного заполнения резервуара 130 *in situ*. Альтернативно, из проницаемого материала можно формировать одну или несколько областей самого фланцевого элемента 110.

[0066] Механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно располагать в различных местоположениях внутри устройства 100 так, что объем резервуара 130 находится в сообщении по текучей среде с механизмом 120 высвобождения лекарственного средства. Например, механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно располагать около области дистального конца устройства 100, например, внутри выпуска 125 устройства 100, для высвобождения одного или нескольких терапевтических средств, содержащихся внутри резервуара 130, в глаз. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства также можно располагать в области устройства, проксимальной к области дистального конца. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства также можно располагать в направлении конкретной области, подлежащей лечению, такой как сетчатка.

[0067] Устройство 100 можно имплантировать в глаз так, что по меньшей мере часть устройства 100, например, резервуар 130, механизм 120 высвобождения лекарственного средства и один или несколько выпусков 125 располагают внутри глаза. В некоторых реализациях устройство 100 можно располагать с тем, чтобы оно проходило через склеру 24 из области pars plana с тем, чтобы высвобождать терапевтическое средство

в стекловидное тело 30. Как указано выше, устройство 100 можно располагать в глазу вдоль оси установки A (см. фиг. 6). Фланцевый элемент 110 может формировать плавное выпячивание, выполненное с возможностью размещения вдоль склеры 24. Фланцевый элемент 110 может оставаться в целом снаружи глаза, чтобы содействовать удерживанию 5 устройства 100, тогда как остальную часть устройства 100 по меньшей мере частично располагают внутри глаза. Фланцевый элемент 110 может иметь любую из множества геометрических форм, например, овальную, овOIDную, эллиптическую, круглую или другую геометрическую форму, как рассмотрено более подробно далее. В некоторых реализациях, фланцевый элемент 110 может быть в целом изогнутым с тем, чтобы иметь 10 контур вдоль поверхности сферы. Обращенная наружу поверхность 112 фланцевого элемента 110 может иметь выпуклую форму и обращенная внутрь поверхность 113 может иметь вогнутую геометрическую форму так, чтобы фланцевый элемент 110 мог лучше соответствовать кривизне глаза. В других реализациях, фланцевый элемент 110 в целом может быть плоским. Края фланцевого элемента 110 в целом могут быть 15 плавными и скругленными. В некоторых реализациях, когда фланцевый элемент 110 расположен так, что обращенная внутрь поверхность 113 фланцевого элемента 110 может контактировать со склерой 24, а обращенную наружу поверхность 112 фланцевого элемента 110 можно располагать под конъюнктивой 16 (не показано на фиг. 6) так, что конъюнктива 16 покрывает обращенную наружу поверхность 112 фланцевого 20 элемента 110 и защищает терапевтическое устройство 100. Конъюнктива 16, покрывающая обращенную наружу поверхность 112 фланцевого элемента 110, может делать возможным доступ к устройству 100, при этом снижая риск инфицирования пациента. Когда терапевтическое средство вставляют или инъецируют в устройство 100 через порт доступа фланцевого элемента 110, конъюнктиву 16 можно поднимать, 25 рассекать или прокалывать иглой для того, чтобы осуществлять доступ к терапевтическому устройству 100.

[0068] Как лучше всего показано на фиг. 7 и 8, удерживающая структура 105 может содержать проксимальный фланцевый элемент 110, а также шейку, расположенную смежно с фланцевым элементом 110. Шейка может содержать проксимальную область 30 116 и дистальное расширение 117. Проксимальная область 116 шейки вдоль сечения может иметь такие размеры, чтобы подходить к месту проникновения через склеру 24, такому как разрез и/или прокол. Например, проксимальная область 116 может быть зауженной относительно фланцевого элемента 110, чтобы сидеть более плотно в месте проникновения в склере 24. На фиг. 7 представлен первый вид в поперечном разрезе 35 зауженной проксимальной области 116 шейки. На фиг. 8 представлен второй вид в поперечном разрезе зауженной проксимальной области 116 шейки, выполненном вдоль плоскости, перпендикулярной к первому виду в поперечном разрезе. Проксимальная область 116 шейки может иметь первое расстояние в сечении, выполненном вдоль первой плоскости, и второе расстояние в сечении, когда сечение выполняют вдоль 40 второй, перпендикулярной плоскости, и первое расстояние в сечении может отличаться от второго расстояния в сечении. Расстояние через проксимальную область 116 шейки короче в виде с фиг. 7 по сравнению с расстоянием через проксимальную область 116 шейки в виде с фиг. 8. В некоторых реализациях, форма поперечного сечения проксимальной области 116 шейки может дополнять геометрическую форму разреза, 45 прокола или другого места проникновения, через которое вставляют устройство 100. Форма поперечного сечения проксимальной области 116 шейки может быть удлиненной, включая в качестве неограничивающих примеров одно из линзовидной, овальной и эллиптической формы. В некоторых реализациях форма поперечного сечения

проксимальной области 116 шейки представляет собой первую кривую вдоль первой оси и вторую кривую вдоль второй оси, которая отличается от первой кривой. В патенте США № 8,277,830, который в полном объеме включен в настоящий документ посредством ссылки, описаны дополнительные детали, касающиеся геометрии проксимальной области устройств, описанных в настоящем документе.

5 [0069] Как указано выше, шейка удерживающей структуры 105 также может содержать дистальное расширение 117. Дистальное расширение 117 шейки может проходить внутрь глаза на определенное расстояние от внутренней поверхности склеры 24 в месте проникновения. Как описано выше и лучше всего показано на фиг. 6,

10 фланцевый элемент 110 может формировать плавное выпячивание, выполненное с возможностью размещения вдоль склеры 24. Проксимальная часть 116 шейки может вписываться в место проникновения склеры 24 так, что ткань, через которую проникают, плотно входит в проксимальную часть 116 шейки. Дистальное расширение 117 можно располагать соосно с установочной осью А устройства и оно может проходить на 15 определенное расстояние от проксимальной части 116.

15 [0070] Дистальное расширение 117 шейки может обеспечивать стабилизацию проницаемой области устройства 100, при этом устранив контакт между расширяемым резервуаром 130 и внутренними поверхностями глаза смежно с проксимальным концом устройства 100. На фиг. 2 представлена реализация устройства 100, которое имеет 20 резервуар 130, который в расширенной конфигурации образует контакт с одной или несколькими внутренними поверхностями глаза смежно с проксимальным концом устройства 100. Проксимальный конец резервуара 130 может вклиниваться во внутренние тканевые поверхности, окружающие место проникновения через склеру 24, и может действовать для того, чтобы стабилизировать проницаемую область 25 устройства 100. В некоторых реализациях, контакт между резервуаром 130 и внутренними тканевыми поверхностями предотвращают для того, чтобы избегать раздражения и/или повреждения чувствительных тканей глаза. Например, как показано на фиг. 3, проксимальный конец резервуара 130 в расширенной конфигурации может быть отделен или смешен на расстояние D' от одной или нескольких внутренних 30 тканевых поверхностей, окружающих место проникновения. Дистальное расширение 117 шейки может содействовать предотвращению контакта между устройством 100 и тканями смежно с местом проникновения, при этом все же обеспечивая стабилизацию проницаемой области устройства 100. Например, дистальное расширение 117 шейки может быть достаточно длинным и очерченным, так что резервуар 130 устройства 35 располагают на определенном расстоянии от смежных тканевых слоев места проникновения, даже когда резервуар 130 находится в расширенной конфигурации. В некоторых реализациях, дистальное расширение 117 шейки имеет длину и контур, выполненные с возможностью предотвращать любой контакт какой-либо части устройства 100 дистальнее расширения 117 со внутренними структурами глаза, за 40 исключением стекловидного тела 30, внутрь которого его имплантируют. В некоторых реализациях, при имплантации и расширении устройства 100 в глазу, только фланцевый элемент 110 и проксимальная область 116 шейки входят в контакт с тканевыми слоями глаза, а остальные части устройства 100, такие как дистальное расширение 117, резервуар 130 и механизм 120 высвобождения лекарственного средства, входят в контакт только 45 со стекловидным телом 30. Геометрическая форма резервуара 130 в расширенной конфигурации также может содействовать предотвращению этого контакта, как рассмотрено более подробно далее.

[0071] Как указано выше, устройства, описанные в настоящем документе, могут

содержать один или несколько механизмов 120 высвобождения лекарственного средства. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно располагать смежно и/или в одном или нескольких выпусках 125 так, что механизм 120 высвобождения лекарственного средства может контролировать или регулировать доставку одного или нескольких терапевтических средств из резервуара 130 через один или несколько выпусков 125. Содержимое резервуара 130 можно доставлять в соответствии с медленной диффузией, а не изгонять в виде потока текущего вещества. В некоторых реализациях один или несколько механизмов 120 высвобождения лекарственного средства можно располагать внутри области резервуара 130, такой как область дистального конца или 10 область, проксимальная к области дистального конца устройства. В некоторых реализациях, механизм 120 высвобождения лекарственного средства может представлять собой покрытие или выстилку, которая имеет конкретную пористость для вещества, подлежащего доставке, и которую можно использовать для обеспечения конкретной скорости высвобождения вещества. Механизм 120 высвобождения лекарственного 15 средства может представлять собой механизм контроля высвобождения, включая в качестве неограничивающих примеров фитильный материал, проницаемый силикон, уплотненный слой, мелкопористую структуру или пористую фритт, множество пористых покрытий, нанопокрытия, мембранны, ограничивающие скорость, материал матрицы, спеченную пористую фритту, проницаемую мембранны, полупроницаемую 20 мембранны, капиллярную трубку или извитой канал, наноструктуры, наноканалы, спеченные наночастицы и т. п. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства может иметь определенную пористость, площадь поперечного сечения и толщину для того, чтобы высвобождать одно или более терапевтических средств в течение продолжительного времени из резервуара. Пористый материал механизма 120 25 высвобождения лекарственного средства может иметь пористость, соответствующую фракции пустого пространства, сформированного каналами, проходящими через материал. Сформированное пустое пространство может составлять между приблизительно 3% и приблизительно 70%, между приблизительно 5% и приблизительно 10%, между приблизительно 10% и приблизительно 25% или между приблизительно 30% 15% и приблизительно 20% или какую-либо другую долю пустого пространства. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно выбирать из любого из механизмов контроля высвобождения, описанных более подробно в патенте США № 8,277,830, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[0072] Как указано выше, устройства, описанные в настоящем документе, содержат

35 резервуар 130, выполненный с возможностью увеличения от в целом минимально инвазивной установочной конфигурации до расширенной конфигурации с увеличенным объемом. Установочная конфигурация устройств, описанных в настоящем документе, имеет трехмерную геометрическую форму, которая представляет собой относительно низкий профиль, так что устройство 100 можно вставлять по меньшей мере частично 40 в глаз с использованием устройства малого калибра или непосредственно в глаз через небольшой разрез. Многие из устройств, описанных в настоящем документе, можно вставлять с использованием разреза или прокола, который является минимально инвазивным, например, в диапазоне приблизительно от 1 мм приблизительно до 5 мм. В некоторых реализациях разрез представляет собой разрез 3,2 мм. Также следует 45 принимать во внимание, что в некоторых реализациях, устройство 100 может иметь несгибаемость, достаточную для того, чтобы позволять устройству 100 прокалывать ткань глаза, без внутреннего структурного опорного элемента или элементов. Устройство можно вставлять через склеру 24 без предшествующего выполнения разреза

или прокола в глазу. Например, устройство можно вставлять с использованием элемента канюли иглы, проходящего через внутреннюю часть устройства, а механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно нажимать или закреплять внутри на дистальном кончике элемента канюли.

- 5 [0073] В целом, когда в установочной конфигурации, часть устройства 100, выполненная с возможностью проникновения в глаз (например, резервуар 130), может иметь меньший диаметр в сечении по сравнению с диаметром в сечении части устройства 100, выполненной с возможностью оставаться снаружи глаза (например фланцевый элемент 110). В некоторых реализациях, диаметр в сечении резервуара 130 (например, 10 схлопнутого вокруг элемента 135 центрального ядра, как описано более подробно далее) в установочной конфигурации может составлять приблизительно от 1,3 мм приблизительно до 1,5 мм в диаметре, диаметр проксимальной части 116 шейки может составлять приблизительно 2,7 мм в длину и приблизительно 1,5 мм в ширину, а фланцевый элемент 110 может составлять приблизительно 4,5 мм в длину и 15 приблизительно 3,8 мм в ширину. В некоторых реализациях, устройство 100 может быть приблизительно 25 калибра, так что устройство 100 можно вставлять через канал иглы. В этой реализации фланцевый элемент 110 может состоять из упругого материала (например, с памятью геометрической формы или гибкий силикон), так что его можно помещать в канал иглы во время имплантации и высвобождать из дистального конца 20 канала иглы, и в этой точке фланцевый элемент 110 может снова принимать свою геометрическую форму. Кроме того, форма поперечного сечения части устройства 100, проникающей в глаз, когда в установочной конфигурации, может варьироваться, включая круглую, овальную или другую форму поперечного сечения. Также, когда в установочной конфигурации, устройство 100 может иметь по существу одинаковый 25 диаметр вдоль всей его длины, или размер в сечении и геометрическая форма могут меняться вдоль длины устройства 100. В некоторых реализациях, геометрическую форму устройства 100 в установочной конфигурации можно выбирать для того, чтобы содействовать легкой установке в глаз. Например, устройство 100 может быть заужено от области проксимального конца к области дистального конца.

- 30 [0074] Длина устройства 100 может варьироваться в зависимости от того, где и как устройство 100 подлежит имплантации в глаз. В целом, длину выбирают с тем, чтобы не оказывать влияния на центральное поле зрения или не проходить в него или не пересекать зрительную ось 27 глаза при имплантации и заполнении устройства 100. В некоторых реализациях общая длина устройства может составлять между 35 приблизительно 2 мм и приблизительно 10 мм. В некоторых реализациях, общая длина устройства может составлять между приблизительно 3 мм и приблизительно 7 мм. В некоторых реализациях, длина внутриглазной области устройства составляет приблизительно от 4 мм приблизительно до 5 мм в длину.

- [0075] Резервуар 130 устройств, описанных в настоящем документе, можно расширять 40 до конкретного контура или геометрической формы, которые могут максимизировать его общую вместимость, при этом минимизируя его влияние на внутреннюю анатомию глаза. Установочная конфигурация резервуара 130 может иметь первую трехмерную геометрическую форму, а расширенная конфигурация может иметь вторую трехмерную геометрическую форму, которая отличается от первой. Также, в отношении фиг. 2 и 3, 45 резервуар 130 в расширенной конфигурации может быть в целом симметричным относительно установочной оси А. В этой реализации как первая трехмерная геометрическая форма, так и вторая трехмерная геометрическая форма могут быть концентрическими с продольной осью устройства 100 и установочной осью А. В другой

реализации, как показано на фиг. 4-9, резервуар можно выполнять с возможностью увеличения от установочной конфигурации, которая имеет первую трехмерную геометрическую форму до расширенной конфигурации, которая имеет вторую трехмерную геометрическую форму, где вторая трехмерная геометрическая форма расположена эксцентрически или в целом асимметрично относительно установочной оси А. В этой реализации первая трехмерная геометрическая форма может быть концентрической с установочной осью А, а вторая трехмерная геометрическая форма может быть эксцентрической с установочной осью А. На фиг. 9 представлен вид сверху вниз устройства 100 и проиллюстрирована ось установки А. Плоскость, через которую вставляют устройство, можно изобразить параллельно осям установки А и ортогонально поверхности склеры 24. В некоторых реализациях больше расширенного объема резервуара 130 можно располагать на первой стороне от этой плоскости, чем на противоположной стороне от этой плоскости, так что расширенный объем на первой стороне идет в направлении задней области глаза или увеличивается от хрусталика 22 глаза, так что снижают контакт с хрусталиком 22 (см., например, фиг. 5, а также фиг. 13). Таким образом, часть общего объема резервуара 130 в расширенной конфигурации увеличена от хрусталика глаза и составляет больше, чем остальная часть объема резервуара 130. Кроме того, резервуар 130 может идти так, что большая часть объема резервуара проходит от внутренней поверхности склеры, через которую устройство вставляли, так что расширенный резервуар 130 избегает контакта с внутренними поверхностями глаза, который может вносить вклад в экссудацию в сосудистой оболочке, геморрагию или вызывать другой непреднамеренный контакт, повреждение или раздражение между глазом и устройством 100, например, с цилиарным телом или сосудистой оболочкой. Кроме того, когда в расширенной конфигурации, весь резервуар 130 может оставаться в целом снаружи центрального поля зрения, например, за пределами зрительной оси глаза.

[0076] Способность к расширению резервуара 130 от размеров низкого профиля для установки до размеров расширенного профиля после установки позволяет вставлять устройство минимально инвазивным образом, а также иметь увеличенную вместимость резервуара. Эта увеличенная вместимость резервуара, в свою очередь, увеличивает длительность доставки лекарственного средства из устройства, так что устройство 100 не нужно повторно заполнять так часто и/или оно может достигать целевой терапевтической концентрации лекарственного средства в глазу. В некоторых реализациях объем резервуара 130 может составлять между приблизительно 0,5 мкл и приблизительно 100 мкл. В некоторых реализациях объем резервуара 130 может составлять по меньшей мере приблизительно 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 4 мкл, 5 мкл, 10 мкл, 15 мкл, 20 мкл, 25 мкл, 30 мкл, 35 мкл, 40 мкл, 45 мкл, 50 мкл, 55 мкл, 60 мкл, 65 мкл, 70 мкл, 75 мкл, 80 мкл, 85 мкл, 90 мкл, 95 мкл, 96 мкл, 97 мкл, 98 мкл или 99 мкл или другой объем.

[0077] Внешнюю стенку резервуара 130 можно формировать по существу из не податливого материала, который является расширяемым, но жестким и/или нерастяжимым материалом. По существу, резервуар 130 можно заполнять до расширенной конфигурации, но материал резервуара 130 выполнен с возможностью сохранять свою геометрическую форму и не растягиваться с тем, чтобы избегать непреднамереной движущей силы, создаваемой посредством памяти материала стенки резервуара 130. В других реализациях, внешняя стенка резервуара 130 может представлять собой податливый материал, так что контролируемое давление можно обеспечивать с помощью податливой стенки резервуара 130 вплоть до точки

выравнивания давления, например, чтобы обеспечивать небольшое начальное усиление доставки лекарственного средства из резервуара после заполнения. Примеры расширяемых нерастяжимых по существу не податливых материалов предоставлены в настоящем документе, включая в качестве неограничивающих примеров PET, нейлон 5 и акриловые соединения. Примеры расширяемых податливых материалов также приведены в настоящем документе, включая в качестве неограничивающих примеров силикон, уретан и акриловые соединения.

[0078] В некоторых реализациях, объем резервуара 130 и геометрическую форму резервуара 130 в расширенной конфигурации выбирают для того, чтобы 10 максимизировать полезную вместимость, а также максимизировать расстояние до хрусталика 22 и/или склеры 24 около места проникновения. Например, в некоторых реализациях, объем резервуара 130 может составлять 60 мкл и геометрическая форма резервуара 130 в расширенной конфигурации может представлять собой D-образную, С-образную, эллиптическую, эксцентрическую или другую форму, которая может идти 15 от установочной оси А устройства (см. фиг. 6). Таким образом, по сравнению с симметрично расширенным резервуаром меньшей вместимости, эксцентрический или асимметрично расширенных резервуар 130 может сохранять большее расстояние D до хрусталика 22. Резервуар 130 в расширенной конфигурации также может быть зауженным на проксимальном конце для того, чтобы максимизировать расстояние D', 20 на которое расширенный резервуар 130 смещен от склеры 24, через которую проходит устройство. Сохранение большего расстояния D' помогает предотвращать контакт между расширенным резервуаром 130, например, проксимальным концом расширенного резервуара 130, и внутренними тканевыми поверхностями, окружающими место 25 проникновения, и другими соседними тканевыми слоями глаза, такими как сетчатка 26, сосудистая оболочка 28, скlera 24, цилиарное тело 20 и/или хрусталик 22. Проксимальное сужение резервуара 130 также делает возможным усовершенствованное удаление устройства 100 из глаза. Геометрическая форма резервуар 130 альтернативно или дополнительно может быть зауженной на дистальном конце. Сужение дистального конца дополнительно может помогать устройству избегать попадания на зрительную 30 ось и избегать контакта с определенными внутренними структурами, такими как хрусталик. Кроме того, плавный и постепенный переход к концу устройства также может повышать легкость установки, как описано более подробно далее.

[0079] Как лучше всего показано на фиг. 7 и 8, устройства, описанные в настоящем документе, могут содержать элемент 135 центрального ядра, идущий между областью 35 проксимального конца устройства 100 и областью дистального конца устройства 100. Элемент 135 центрального ядра в целом может представлять собой цилиндрический и относительно жесткий элемент, расположенный около продольной оси устройства 100 так, что в целом он является концентрическим с осью установки А. Элемент 135 центрального ядра может содержать внутренний просвет 137 и одно или более отверстий 40 139, проходящих через стенку элемента 135 центрального ядра. В некоторых реализациях, элемент 135 центрального ядра может содержать впуск 138 на проксимальном конце, расположенный относительно проницаемого элемента 115 в части доступа для того, чтобы принимать материал, инъецируемый в устройство, которое описано более подробно далее. Впуск 138 или часть элемента 135 центрального 45 ядра около впуска 138 могут быть окружены дистальным расширением 117 удерживающей структуры 105. Элемент 135 центрального ядра также может содержать выпуск, расположенный на определенном расстоянии от впуска 138, который может формировать выпуск 125 из устройства 100, например, около дистального конца

элемента 135 центрального ядра. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно располагать внутри выпуска так, что терапевтическое средство можно высвобождать из резервуара 130 в глаз. Элемент 135 центрального ядра может защищать материал резервуара 130 от непреднамеренного проникновения или прокола. Например,

- 5 во время заполнения часть элемента 135 центрального ядра около впуска 138 может принимать иглу для заполнения, выполненную с возможностью инъецировать материал в устройство. Элемент 135 центрального ядра можно формировать из материала, который является относительно жестким и менее вероятно зацепится за острый кончик иглы для заполнения по сравнению с по существу не податливым и к тому же более 10 тонким материалом резервуара 130. Таким образом, элемент 135 жесткого ядра может препятствовать проникновению в материал резервуара около впуска 138 с помощью иглы во время заполнения.

[0080] Одно или более отверстий 139 в стенке элемента 135 центрального ядра делают возможным соединение по текучей среде между внутренним просветом 137 элемента 15 135 центрального ядра и резервуаром 130. Материал, вводимый через проницаемый элемент 115, например, через элемент для доставки, можно инъецировать внутрь просвета 137 и поток текучего вещества направлять через одно или более отверстий 139 в резервуар 130. Введение материала в резервуар 130 расширяет внутренний 20 объем резервуара 130 и вызывает перемещение податливых стенок резервуара 130 от продольной оси устройства и/или их движение от элемента 135 центрального ядра. Расширение объема резервуара изменяет резервуар от начальной установочной конфигурации до расширенной конфигурации, которая описана более подробно далее. Оптимизация размера одного или нескольких отверстий 139 по отношению к диаметру внутреннего просвета 137 может помогать направлять поток через элемент 135 25 центрального ядра через одно или более отверстий 139 в резервуар 130. Элемент 135 центрального ядра также может содержать направитель 140 потока для того, чтобы содействовать заполнению резервуара 130 и увеличивать эффективность заполнения (см. фиг. 10). В некоторых реализациях, направитель 140 потока может содержать первую цилиндрическую область 142, соединенную со второй цилиндрической областью 30 144 посредством воронкообразной области 146 для того, чтобы направлять поток через одно или более отверстий 139. Первую цилиндрическую область 142 можно располагать проксимальнее второй цилиндрической области 144. Первая цилиндрическая область 142 может иметь больший диаметр в сечении, чем вторая цилиндрическая область 144. Кроме того, одно или более отверстий 139 направителя 140 потока может быть меньше 35 по размеру в реализации устройства без направителя 140 потока. В другой реализации, направитель 140 потока, расположенный во внутреннем просвете 137 элемента 135 центрального ядра, может представлять собой проницаемый барьер, например, элемент, через который проходит элемент для доставки (см. фиг. 11). В этой реализации, направитель 140 потока может представлять собой силиконовый элемент, который 40 имеет внешний диаметр такого размера и геометрической формы, чтобы вклиниваться во внутренний просвет 137 элемента 135 ядра. Например, через направитель 140 потока, который представляет собой проницаемый элемент, можно проникать с помощью иглы для заполнения/повторного заполнения или другого элемента для доставки так, что устройство 100 можно заполнять/повторно заполнять снизу вверх. Материал можно 45 изначально инъецировать в область дистального конца устройства до тех пор, пока область проксимального конца устройства также не будет заполнена и расширена. Игла для заполнения/повторного заполнения описана более подробно далее. Эффективность повторного заполнения в устройстве, которое не имеет направителя

140 потока или элемента 135 ядра с отверстиями 139, оптимизированными к диаметру элемента 135 центрального ядра, основана на плотностях текучих веществ, чтобы сделать возможным заполнение снизу вверх, и/или относительно большом объемном обмене для того, чтобы сделать возможным существенное смешивание. Устройства,

5 описанные в настоящем документе, имеющие направитель 140 потока или другую структуру ядра с оптимизированными отверстиями 139, могут выгодно использовать пути с наименьшим сопротивлением для эвакуации уже существующих материалов из заполняемого устройства, что повышет эффективность повторного заполнения при более низких объемах повторного заполнения, например, предотвращая обратный

10 поток и/или направляя заполнение снизу вверх или сначала снизу.

[0081] Как указано выше, лечебные устройства, описанные в настоящем документе, можно удерживать с помощью установочного инструмента и вставлять через прокол или разрез в целевую область. По существу, области дистального конца устройства можно придавать определенную геометрическую форму для того, чтобы упрощать

15 начальный вход в рану. Область дистального конца устройства, имеющую больший диаметр и/или более плоский дистальный кончик, может быть сложнее находить и вставлять через разрез или прокол всего лишь в 3,2 мм. Кроме того, резкие края во внешнем контуре устройства из-за соединений между структурными элементами устройства (например, когда дистальный край материала резервуара соединяется с

20 элементом центрального ядра) могут отрицательно влиять на вход в ткань. В некоторых реализациях, область дистального конца лечебного устройства является конической, зауженной или имеет пулевидный кончик или другой элемент, так что она плавно проникает в ткань во время имплантации.

[0082] В некоторых реализациях, дистальный конец лечебного устройства может

25 иметь рукав 131, связанный с ним, например, помещенный поверх него или внутри области дистального конца (см. фиг. 26A-26C). В некоторых реализациях, рукав 131 сопряжен со внутренней областью дистального конца устройства 100 так, что проксимальная часть рукава 131 принимает механизм 120 высвобождения

30 лекарственного средства и входит в дистальный выпуск элемента 135 центрального ядра. Рукав 131 может принимать механизм 120 высвобождения лекарственного средства внутри внутренней полости 132, которая идет от области проксимального конца рукава 131 сквозь к дистальному выпуску 134 так, что диффузию лекарственного средства из резервуара 130 через механизм 120 высвобождения лекарственного средства не блокируют рукавом 131. Края рукава 131, окружающие внутреннюю полость 132,

35 можно скруглять для того, чтобы снижать вырезание сердцевины или зажват ткани внутри внутренней полости 132. Рукав 131 может представлять собой полимерный материал, который имеет зауженную геометрию. Дистальная часть рукава 131 может идти за пределы дистального конца устройства 100 так, что рукав 131 формирует зауженный кончик (см. фиг. 26A). Однако следует принимать во внимание, что рукав

40 131 не должен идти за пределы дистального конца устройства 100. Рукав 131 может сужаться от диаметра 0,05" около места, где механизм 120 высвобождения лекарственного средства расположен в внутренней полости 132 рукава 131, до приблизительно 0,03" на дистальном кончике рукава 131. Механизм 120 высвобождения лекарственного средства можно объединять со внутренней полостью 132 полимерного

45 рукава 131, который в свою очередь можно вставлять и прикреплять к элементу 135 центрального ядра (см. фиг. 26A). Дистальный край материала, формирующего резервуар 130, затем можно прикреплять около элемента 135 центрального ядра.

[0083] В других реализациях, рукав 131 можно вставлять через область дистального

конца лечебного устройства 100 (см. фиг. 26В). Например, дистальный конец материала, формирующего резервуар 130, можно присоединять поверх элемента 135 центрального ядра и вставлять два компонента вместе внутрь проксимальной области внутренней полости 132 рукава 131. Рукав 131 может сглаживать дистальный кончик устройства

- 5 100 и устранять зацепление ткани за соединительные точки между резервуаром 130 и элементом 135 центрального ядра, обеспечивая более плавное вхождение устройства 100 через разрез. Соединение между рукавом 131 через область дистального конца дополнительно может обеспечивать поддержку для связи между дистальным концом резервуара 130 и элементом 135 центрального ядра. По существу, рукав 131 может, но
- 10 15 не обязательно, иметь меньший внешний диаметр, чем область дистального конца лечебного устройства 100. Кроме того, скругленные края могут усовершенствовать нахождение и установку в разрез.

[0084] В дополнительной реализации рукав 131 можно вставлять через дистальный конец лечебного устройства 100, как описано выше (см. фиг. 26С). Рукав 131 может идти дистально к устройству и иметь кончик со внешним диаметром, который составляет приблизительно 0,02". Как и в случае предшествующих реализаций, рукав 131 может иметь скругленные края для того, чтобы снижать вырезание сердцевины, и одно или более боковых выпускных отверстий 133 в дополнение к или в качестве альтернативы дистальному выпуску 134, через который лекарственное средство может покидать

- 20 внутреннюю полость 132 рукава 131.

[0085] Как указано выше, элемент 135 центрального ядра может быть связан на проксимальном конце с верхней частью резервуара 130 и на дистальном конце с нижней частью резервуара 130. Соединения между элементом 135 центрального ядра и резервуаром 130, а также элементом 135 центрального ядра и механизмом 120 25 высвобождения лекарственного средства можно добиваться посредством адгезивов, таких как эпоксид из двух частей, например, Eptech 301. В некоторых реализациях используют термическое сплавление между компонентами. Например, если элемент 135 центрального ядра и материал резервуара можно выполнять из термически соединяемых материалов, таких как нейлон или полисульфон (PSU), их можно 30 термически соединять вместе с использованием тепла и сжатия, что дает более простой производственный процесс и более надежное соединение, чем адгезив. Элемент 135 центрального ядра также можно формировать из металлического материала и разрабатывать для того, чтобы принимать поток пластмассы так, что его можно соединять с резервуаром, используя тепло и сжатие, несмотря на то, что он не 35 сформирован из того же термически соединяемого материала. В некоторых реализациях, дистальная и/или проксимальная область элемента 135 центрального ядра может содержать множество небольших отверстий для того, чтобы принимать поток полимерного материала, такого как паттерн из небольших отверстий, высверленных лазером в ядре. Если материал резервуара и элемент центрального ядра выполняют из 40 схожих материалов или ядро имеет признаки, сконструированные для того, чтобы принимать поток полимерного материала, процесс ультразвуковой сварки можно использовать для того, чтобы предоставлять энергию, необходимую для того, чтобы создавать связь между ними. В дополнительных реализациях, элемент 135 центрального ядра можно формировать из термопластмассы, которая может допускать разработку 45 процесса многокомпонентного формования между механизмом 120 высвобождения лекарственного средства для того, чтобы создавать стыковое соединение между механизмом 120 высвобождения лекарственного средства и элементом 135 центрального ядра на дистальном конце устройства.

[0086] Следует принимать во внимание, что устройства, описанные в настоящем документе, не обязательно содержат направитель 140 потока или элемент 135 центрального ядра. Например, на фиг. 12 представлена реализация устройства 100, которое имеет расширяемый резервуар 130, соединенный на проксимальном конце с 5 удерживающей структурой 105, имеющей фланцевый элемент 110, проницаемый барьер 115, расположенный внутри порта 111 доступа и дистальное расширение 117.

Расширяемый резервуар 130 соединяют в области дистального конца с выпуском 125, имеющим механизм 120 высвобождения лекарственного средства, расположенный в нем. Однако, элемент 135 центрального ядра или направитель 140 потока не встроен.

10 Материал резервуара 130 может обеспечивать достаточную жесткость для устройства, так что его можно вставлять через место проникновения вдоль оси установки А без схлопывания на само себя или коробления от установочной конфигурации или оси установки А. В некоторых реализациях, материал резервуара 130 представляет собой полиэтилентерефталат (PET) и имеет толщину стенки в диапазоне приблизительно от 15 0,0005 мм приблизительно до 0,05 мм, так что устройство имеет несгибаемость и в целом является достаточно жестким, чтобы вставлять в глаз без элемента центрального ядра или направителя потока. В некоторых реализациях, устройства, описанные в настоящем документе, можно имплантировать с использованием тонкого зонда или другого жесткого продольного элемента, который можно вставлять в область

20 резервуара во время размещения и затем удалять после того, как придают необходимую несгибаемость и устройство проникло через склеру. Материал резервуара 130 также может включать уретан, нейлон, Pebax, полиуретаны, сшитый полиэтилен, FEP, PTFE и схожие материалы и смеси материалов. Материалы также могут включать множество 25 слоев приведенных выше материалов и других материалов, известных в данной области для изготовления расширяемых элементов.

[0087] Как рассмотрено выше, устройства могут содержать проксимальную удерживающую структуру 105, которая имеет плавное выпячивание или фланцевый элемент 110, выполненный с возможностью оставаться в целом снаружи глаза, чтобы содействовать удерживанию устройства 100, когда остальную часть устройства 100 30 имплантируют внутрь глаза. В некоторых реализациях, фланцевый элемент 110 можно разрабатывать для того, чтобы обеспечивать идентифицируемую ориентацию устройства 100 для имплантации в глазу так, что направление расширения эксцентрически расширяемого резервуара 130 можно предсказать, и оно соответствует желаемой 35 ориентации. Резервуар 130, после имплантации в стекловидное тело 30, может не быть виден непосредственно. Таким образом, индикатор 150 ориентации на части устройства 100, такой как фланцевый элемент 110, который можно визуализировать снаружи глаза, позволяет пользователю знать, что расширение резервуар 130 будет происходить в 40 правильной плоскости. Например, на фиг. 9 проиллюстрирован индикатор 150 ориентации, который представляет собой точку или другой визуальный индикатор на верхней поверхности фланцевого элемента 110. На фиг. 13 проиллюстрирован индикатор 45 150 ориентации, который представляет собой геометрическую форму фланцевого элемента 110, которая указывает на ориентацию эксцентрического объема резервуара. Например, поскольку расширяемые резервуары 130 можно разрабатывать для расширения вдоль конкретной ориентации относительно продольной оси устройства и/или установочной оси А, относительная ориентация этой части расширяемого 50 резервуара 130 около оси А может быть критичной для того, чтобы гарантировать, что устройство не столкнется с определенными внутриглазными структурами. В некоторых реализациях, фланцевый элемент 110 может содержать метку или другой

индикатор 150 ориентации на верхней поверхности 112, которая видна для пользователя, чтобы показывать ориентацию заполнения резервуара. Индикатор 150 ориентации может представлять собой любую из различных форм, цветов или комбинаций геометрических форм и цветов, обеспечивающих указание в отношении расположения 5 эксцентрического объема. Альтернативно или дополнительно, индикатор 150 ориентации может представлять собой геометрическую форму самого фланцевого элемента 110. Например, фланцевому элементу 110 можно придавать геометрическую форму таким образом, чтобы предоставлять указание направления пользователю для имплантации устройства. Фланцевый элемент 110 может иметь различные геометрические формы, 10 такую как овощная, эллиптическая, многоугольная, треугольная или ромбовидная форма или другая геометрическая форма, такая как стрелка, которая имеет сторону или угол или часть, которая указывает, где резервуар 130 сконструирован так, чтобы иметь большее расширение по сравнению с другой стороной резервуара 130. На фиг. 13 проиллюстрирован фланцевый элемент 110, который имеет конкретную 15 геометрическую форму, показывающую ориентацию эксцентрической области резервуара 130. При заполнении, индикатор 150 ориентации будет показывать пользователю часть резервуара 130, которая будет расширяться в стороны от одной или нескольких внутренних структур глаза, таких как хрусталик 22. Следует принимать во внимание, что фланцевый элемент 110 может быть заклиненным или выполненным 20 с возможностью соединения с устройством для заполнения, которое имеет заклиненные признаки, что также предоставляет визуальную обратную связь для пользователя в отношении ориентации эксцентрического объема устройства перед заполнением или повторным заполнением.

[0088] Устройства, описанные в настоящем документе, могут содержать расширяемые 25 резервуары, которые также симметрично распределены в расширенной конфигурации. Как предварительно показано на фиг. 2 и 3, резервуар 130 может увеличиваться от установочной конфигурации до расширенной конфигурации так, что объем резервуара 130 симметрично распределен вокруг продольной оси устройства, а также оси установки A. В другой реализации, устройства, описанные в настоящем документе, могут иметь 30 расширенные конфигурации, которые симметрично распределены, но общая геометрическая форма самого устройства может быть криволинейной или представлять собой другую геометрическую форму, которую не выравнивают относительно оси установки A. На фиг. 14-16 представлена реализация устройства 200, которое имеет резервуар 230, который проходит в целом симметрично, но имплантированной части 35 устройства 200 (т. е. части устройства 200 дистальнее проксимальной удерживающей структуры 205) придают такую геометрическую форму, чтобы она изгибалась от оси установки A. В некоторых реализациях, часть устройства 200 внутри стекловидного тела 30 может идти в целом перпендикулярно к обращенной внутрь поверхности 213 фланцевого элемента 210 перед имплантацией и заполнением. Однако после имплантации 40 и заполнения устройство 200 можно формировать или придавать ему геометрическую форму так, что устройство 200 в целом находится вне оси относительно установочной оси A. Устройство 200 в целом располагают так, что даже самая дистальная область устройства 200 остается за пределами зрительной оси глаза и/или избегает контакта с определенными структурами внутренней анатомии глаза, как описано выше. В 45 некоторых реализациях, устройству 200 в расширенной конфигурации можно придавать криволинейную геометрическую форму, которая остается за пределами зрительной оси глаза. Устройство 200 может иметь установочную конфигурацию, в которой резервуар 230 сворачивают около продольной оси устройства до минимально

инвазивных размеров для установки через склеру. После установки через склеру, имплантированной части устройства 200 дистальнее удерживающей структуры 210 можно предварительно придавать геометрическую форму в соответствии с желаемым углом и/или кривой. Например, область устройства 200, имплантированного

- 5 стекловидное тело 30, может быть наклонена в сторону от установочной оси А. В другой реализации, область устройства 200, имплантированного в стекловидное тело 30, можно формировать в виде кривой, идущей в сторону от установочной оси А, например, кривой, которая стремится к кривой глаза (см. фиг. 16). Когда области дистального конца устройства 200 придают желаемую геометрическую форму, резервуар 10 230 можно заполнять терапевтическим материалом, чтобы расширять резервуар 230 до расширенной конфигурации. Расширенная конфигурация может представлять собой симметрично распределенную расширенную конфигурацию, такую как показано на фиг. 14-16. Альтернативно, расширенная конфигурация устройства 200 может быть 15 асимметрично расширенной или эксцентрически расширенной, как описано выше, так что устройство 200 не попадает на определенные внутренние структуры глаза и/или в поле зрения, на зрительную ось и/или оптическую ось. Также следует принимать во внимание, что резервуар 230 может представлять собой жесткую нерасширяемую 20 конфигурацию, схожую с той, что описана в патенте США № 8,277,830, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

- 20 [0089] На фиг. 17, 18 проиллюстрирована другая реализация устройства 200, которая резервуар 230, который расширяется в целом симметрично. Имплантированной части устройства 200 (т. е. части устройства 200 дистальнее проксимальной удерживающей структуры 205) придают такую геометрическую форму, чтобы она изгибалась в сторону от оси установки А при заполнении. Устройство 200 может иметь установочную 25 конфигурацию выполненную с возможностью установки через склеру 24 в стекловидное тело 30 вдоль оси установки А и в целом минимально инвазивным образом. После установки, устройство 200 можно заполнять, чтобы расширять резервуар 230 до расширенной конфигурации. В расширенной конфигурации, резервуар 230 может проходить вдоль криволинейного пути около периметра глаза так, что устройство 200 30 не попадает в поле зрения и/или на зрительную или оптическую ось 27, 29 (см. фиг. 18). Следует принимать во внимание, что устройству 200 можно предварительно придавать определенную геометрическую форму и заполнять его, чтобы расширять резервуар 230 после этого. Следует принимать во внимание, что механизм 35 высвобождения лекарственного средства можно располагать внутри какого-либо из множества выпусков устройства. Например, каждая из частей резервуара, идущего от установочной оси, может иметь выпуск, каждый с механизмом высвобождения лекарственного средства, расположенным внутри или около выпуска, или каждая из частей резервуара может направлять терапевтическое средство через один выпуск, например, выпуск, расположенный около дистального конца устройства вдоль 40 центральной оси устройства. Кроме того, стенка резервуара может содержать высоко калиброванные перфорации в качестве механизма высвобождения лекарственного средства.

[0090] Способы использования

- 45 [0091] Следует принимать во внимание, что лечебные устройства, описанные в настоящем документе, можно использовать в различных местоположениях и имплантировать различными способами. Способ имплантации и использование лечебных устройств, описанных в настоящем документе, могут варьировать в зависимости от типа имплантируемого лечебного устройства и предполагаемого местоположения и

лекарственного средства для лечения. Как описано более подробно далее, лечебные устройства, описанные в настоящем документе, можно заряжать, имплантировать, заполнять, повторно заполнять и/или эксплантировать с использованием одного или нескольких устройств.

- 5 [0092] В одной реализации имплантации лечебного устройства склеротомио осуществляют в соответствии с общепринятыми способами. Склеротомио можно осуществлять позади места установки лечебного устройства через склеру 24 или склеротомио можно осуществлять непосредственно выше места установки ствола через склеру 24. Конъюнктиву 16 можно иссекать и отводить с тем, чтобы обнажать 10 область склеры 24. Разрез в конъюнктиве 16 можно выполнять на удалении от предполагаемого места установки лечебного устройства. Можно формировать разрез или прокол в склере. Разрез или прокол в склере можно выполнять с использованием инструмента устройства доставки или с использованием дистального кончика лечебного устройства, как описано выше. В некоторых реализациях, лечебное устройство 15 имплантируют с использованием бесшовных хирургических способов и устройств. В других реализациях лечебное устройство можно располагать под склерой, например, под лоскутом склеры. Ствол можно вставлять в глаз (например, в стекловидное тело или переднюю камеру и т. д.), пока по меньшей мере один из выпусков не будет 20 расположен внутри или около целевого места доставки и, если присутствует фланцевый элемент, пока обращенная внутрь поверхность фланцевого элемента не сможет упираться во внешнюю поверхность глаза. Можно использовать дополнительный элемент фиксации, такой как шов или другой элемент, если необходимо, после имплантации лечебного устройства в глаз. Лечебное устройство может оставаться в 25 положении для доставки одного или нескольких терапевтических средств в глаз в течение определенного периода времени, включая в качестве неограничивающих примеров 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 суток или любое число суток, месяцев и лет, вплоть до по меньшей мере приблизительно 3 лет. После доставки терапевтического средства в течение желаемого периода времени, лечебное устройство можно повторно заполнять для дальнейшей доставки или удалять.
- 30 [0093] В целом, реализации лечебных устройств, описанные в настоящем документе, содержат растворы лекарственных средств, суспензии лекарственных средств и/или матрицы лекарственных средств. Лечебные устройства, описанные в настоящем документе, также могут содержать терапевтические средства, сформулированные в виде одного или нескольких лекарственных средств с твердым ядром или пеллетов, 35 сформулированных для того, чтобы доставлять одно или более терапевтических средств в терапевтически эффективных количествах в течение продолжительного периода времени. Период времени, в течение которого лечебное устройство доставляет терапевтически эффективные количества, может варьировать. В некоторых реализациях лечебное устройство имплантируют для того, чтобы обеспечивать терапию в течение 40 эффективного срока службы устройства, так что повторное заполнение устройства не является необходимым.

[0094] На фиг. 19A-19D представлен обобщенный инструмент 300, сконструированный для того, чтобы заряжать, заполнять и/или повторно заполнять лечебные устройства, описанные в настоящем документе. Инструмент 300 может содержать трокарную 45 вводную канюлю 305, которая имеет внутренний просвет, через который может проходить внутренняя заполняющая канюля 310. Вводная канюля 305 может проходить через проницаемый элемент 115 в проксимальной области устройства 100 до тех пор, пока дистальный конец канюли 305 не войдет в область проксимального конца

резервуара 130 (см. фиг. 19В) и/или проксимальный конец элемента 135 центрального ядра, если присутствует. Область инструмента 300 может иметь жесткий стопор для того, чтобы предотвращать прохождение дистального кончика 315 слишком далеко в резервуар 130. Внутренняя заполняющая канюля 310 может проходить через внутренний 5 просвет вводной канюли 305 и по меньшей мере в область проксимального конца резервуара 130 (см. фиг. 19С). Заполняющая канюля 310 может проходить дальше в резервуар 130 в направлении области дистального конца резервуара 130. Общую длину заполняющей канюли 310 можно выбирать на основании лечебного устройства, с которым ее будут использовать так, что заполняющая канюля 310 может идти в 10 направлении области дистального конца резервуара 130 или элемента 135 центрального ядра, если присутствует. Или если устройство содержит направитель 140 потока, заполняющая канюля 310 может иметь длину, позволяющую проходить через по меньшей мере область направителя 140 потока. Заполняющая канюля 310 может содержать дистальный кончик 315, который является тупым и имеет отверстие 320, 15 через которое материал может вытекать из заполняющей канюли 310 (см. фиг. 19Д). Поток материала через заполняющую канюлю 310 и из отверстия 320 около дистального кончика 315 делает возможным заполнение резервуара 130 снизу вверх. Область дистального конца вводной канюли 305 можно выполнять с возможностью принимать предварительно существующий материал из резервуара 130 так, что его можно вымывать 20 из резервуара 130 при заполнении новым материалом через заполняющую канюлю 310. В комбинации с направителем 140 потока это может увеличивать эффективность повторного заполнения. Инструмент 300 может содержать один или несколько признаков других устройств для повторного заполнения, описанных, например, в патенте США № 8,399,006; патенте США № 8,623,395; публикации США № 2013/0324918; 25 и публикации США № 2013/0165860, каждая из которых включена в настоящий документ во всей своей полноте.

[0095] Как описано в настоящем документе лечебное устройство может иметь расширяемый резервуар, сформированный из в целом не податливого материала. Резервуар можно складывать с тем, чтобы он поместился во внутренний объем элемента 30 для доставки, и надежно разворачивать при расширении. На фиг. 20А-20F схематически представлены виды сверху вниз для реализации лечебного устройства 2100 на различных этапах складывания резервуара. Лечебное устройство 2100 имеет резервуар 2130, окружающий эксцентрическим образом ось А устройства. С целью простоты, складывание резервуара 2130 описано в отношении этой оси А. Ось А может быть 35 сосновой с центральной осью центрального ядра 2135, если присутствует, несмотря на то, что следует принимать во внимание, что элементу центрального ядра 2135 не обязательно присутствовать для складывания устройства, как описано ниже. Резервуар 2130 может быть эксцентрическим в том отношении, что больше расширенного объема резервуара 2130 можно располагать на первой стороне плоскости, построенной 40 параллельно оси А, чем на противоположной стороне, так что резервуар 2130 идет асимметрично относительно оси А. Как показано на фиг. 20А, асимметричный резервуар 2130 в несложенной конфигурации может иметь центральную область с овальной формой поперечного сечения, которое имеет длинную ось LA и короткую ось SA. Эксцентрический объем EV расширенной части резервуара 2130 можно 45 располагать на первой стороне от плоскости, построенной параллельно оси А. На фиг. 20В представлена первая стадия складывания резервуара 2130, во время которой противолежащие области резервуара 2130 вдоль длинной оси LA подгибают внутрь в направлении друг друга, создавая зауженную зажатую область около центра объема

резервуара. Затем противоположные области резервуара 2130 вдоль короткой оси SA можно толкать в направлении друг друга и в направлении центральной оси A (см. фиг. 20С). Эта конфигурация создает четыре складки или сборки 2137a, 2137b, 2137c, 2137d в материале резервуара 130, по две с каждой стороны оси A, идущей наружу вдоль 5 длинной оси LA резервуара 130. Каждая сборка 2137a, 2137b, 2137c, 2137d может иметь конец 2138a, 2138b, 2138c, 2138d сборки. Примыкающие сборки 2137a, 2137c могут формировать первый желоб 2139a и примыкающие сборки 2137b, 2137d могут формировать второй желоб 2139b. Концы сборок 2138a, 2138c первых двух сборок 10 2137a, 2137c можно загибать по часовой стрелке относительно оси A в направлении стороны эксцентрического объема EV и концы 2138b, 2138d сборок вторых двух сборок 2137b, 2137d можно загибать против часовой стрелки относительно оси A в направлении стороны эксцентрического объема EV, формируя третий желоб 2139c (см. фиг. 20D). Конец 2138a сборки можно загибать в направлении по часовой стрелке до тех пор, пока сборка 2137a не сложится внутрь третьего желоба 2139c. Сборка 2137b 15 укладывается на центральное ядро 2135 в первый желоб 2139a (ФИГ. 20Е). Затем конец 2138c сборки загибают против часовой стрелки относительно оси A, пока сборка 2137c не ляжет поверх сборки 2137a. Сборка 2137d складывается на центральное ядро 2135 во второй желоб 2139b. Асимметричная геометрическая форма резервуара 2130 относительно оси A устройства и процесс укладки ведут к тому, что сборки 2137a, 2137c 20 формируют более длинные «крылья» из материала, относительно сборок 2137b, 2137d. Кроме того, эта конфигурация ведет к тому, что сборка 2137c лежит на сборке 2137a, тогда как сборки 2137b, 2137d прижимают к сторонам центрального ядра 2135. Однако следует принимать во внимание, что сборку 2137c можно складывать в третий желоб 2139c и сборка 2137a может лежать поверх сборки 2137c. В целом, две из сборок, которые 25 длиннее (т. е. сборки на стороне эксцентрического объема EV резервуара), могут перекрываться по меньшей мере частично по их длине, тогда как две из сборок, которые короче (т. е. сборки на противоположной стороне), не перекрываются. Следует принимать во внимание, что складывание, описанное выше, также можно применять к податливым материалам настолько, насколько необходимо, чтобы обращаться с 30 любым избыточным материалом, который может потребоваться для получения асимметричной области резервуара.

[0096] Лечебные устройства, описанные в настоящем документе, можно заряжать и вставлять с использованием одного или нескольких устройств, описанных в публикации США № 2015/0080846, включенной в настоящий документ посредством ссылки. В 35 некоторых реализациях, сложенное лечебное устройство 2100 можно удерживать внутри заряжающего инструмента 2200. На фиг. 21А-21В представлен незагруженный заряжающий инструмент 2200 и увеличенный заряжающий инструмент 2200, загруженный лечебным устройством 2100, соответственно. Заряжающий инструмент 2200 может представлять собой отдельный инструмент, или его можно интегрировать 40 с системой доставки, используемой для того, чтобы заполнять и/или имплантировать лечебное устройство 2100. В некоторых реализациях, пользователь может держать заряжающий инструмент 2200 за рукоятки 2205 на проксимальном конце инструмента 2200 и функционально соединенный с противолежащими грейферными захватами 2210 на дистальном конце. Рукоятки 2205 могут иметь исполнительный механизм по типу 45 обратного пинцета, так что грейферные захваты 2210 упираются в закрытом положении друг в друга и сжатие внутрь перемещает противоположные грейферные захваты 2210 на определенное расстояние друг от друга. Каждый из грейферных захватов 2210 может иметь внутреннюю геометрию с вырезом, выполненную с возможностью вмещать по

меньшей мере часть лечебного устройства 2100. Например, один из грейферных захватов 2210 может иметь первую часть выреза и второй из грейферных захватов 2210 может иметь вторую часть выреза, так что когда грейферные захваты 2210 находятся вместе в закрытом положении, части выреза формируют полость 2215, которая имеет

- 5 геометрическую форму по существу такую же, как внешний контур лечебного устройства 2100. Заряжающий инструмент 2200 может держать лечебное устройство 2100 внутри полости 2215, сформированной противолежащими частями выреза и сложенные сборки резервуара 2130 можно сдерживать и предотвращать их расширение, в частности, во время зарядки, как описано более подробно далее. Грейферные захваты 2210 можно
- 10 формировать из по существу прозрачного материала для оптимального видения и/или визуальной индикации во время зарядки лечебного устройства 2100.

[0097] Заряжающий инструмент 2200 дополнительно может содержать канал 2220 между грейферными захватами 2210 (см. фиг. 21В), так что доступ к верхней поверхности лечебного устройства 2100 можно осуществлять, когда лечебное устройство 2100

- 15 удерживают внутри заряжающего инструмента 2200. Например, канал 2220 допускает установку иглы через перегородку лечебного устройства 2100 для того, чтобы заряжать и/или заполнять устройство перед установкой пациенту, как показано на фиг. 21С. Канал 2220 заряжающего инструмента 2200 может содержать один или несколько признаков, которые обеспечивают надлежащее выравнивание и доступ между иглой и
- 20 перегородкой лечебного устройства.

[0098] Лечебное устройство 2100 можно заряжать с использованием заряжающей иглы. Заряжающая игла может представлять собой часть установочного инструмента или может представлять собой отдельную заряжающую иглу отдельного инструмента. Заряжающая игла может проникать через перегородку лечебного устройства 2100,

- 25 удерживаемого внутри полости 2215 между противолежащими грейферными захватами 2210 заряжающего инструмента 2200. Заряжающая игла может быть сопряжена со шприцом, заполненным определенным количеством заряжающего текущего вещества. Шприц можно приводить в действие, например, через поршень, чтобы инъецировать текущее вещество в удерживаемое устройство, чтобы выгнать воздух из устройства 2100.
- 30 Воздух можно выгонять через пористую структуру в лечебном устройстве 2100, такую как механизм высвобождения лекарственного средства на дистальном конце лечебного устройства 210, поскольку инъецируемое заряжающее текущее вещество инъецируют в резервуар 2130 устройства 2100. Заряжающее текущее вещество может представлять собой такое текущее вещество, как физиологический раствор или раствор лекарственного
- 35 средства, подлежащего доставке пациенту. Поскольку лечебное устройство 2100 удерживают между грейферными захватами 2210, зарядка не ведет к различимому расширению резервуара 2130.

[0099] На фиг. 22А-22В представлена реализация установочного инструмента 2300 для использования с заряжающим инструментом 2200. Следует принимать во внимание,

- 40 что несмотря на то, что установочный инструмент 2300 описан как отдельный от заряжающего инструмента 2200 и/или заряжающей иглы, различные инструменты можно интегрировать в одном устройстве или системе, которая выполняет различные функции удержания, зарядки и установки. Установочный инструмент 2300 может содержать проксимальную рукоятку 2305 и дистальный ствол 2310 иглы, который имеет
- 45 заостренный кончик 2315, и необязательно посадочный элемент 2325, расположенный между стволов 2310 иглы и рукояткой 2305. Ствол 2310 иглы можно вставлять через канал 2220 заряжающего инструмента 220 и направлять к верхней поверхности лечебного устройства 2100, удерживаемого между грейферными захватами 2210. Ствол

2310 иглы может проникать через перегородку лечебного устройства 2100, удерживаемого внутри грейферных захватов 2210 так, что устройство 2100 закрепляют на установочном инструменте 2300. Когда лечебное устройство 2100 заряжают и закрепляют на установочном инструменте 2300, заряжающий инструмент 2200 можно 5 приводить в действие для того, чтобы перемещать грейферные захваты 2210 друг от друга, высвобождая лечебное устройство 2100 из полости 2215 между ними (см. фиг. 21D).

[00100] Снова в отношении фиг. 22A-22B, установочный инструмент 2300 может включать одну или несколько геометрий тела, визуальные индикаторы и/или 10 механические заклинивающие признаки, которые делают возможным надлежащее выравнивание при установке ствола 2310 иглы через перегородку лечебного устройства 2100, удерживаемого внутри заряжающего инструмента 2200. Например, часть установочного инструмента 2300 может содержать поднятую механическую шпонку 2301, которая выступает наружу из цилиндрической поверхности инструмента. Шпонка 15 2301 может скользить в щель 2302 соответствующей геометрической формы в части заряжающего инструмента 2200. Шпонка 2301 скользит через щель 2302 по мере того, как игла проникает через перегородку, только когда установочный инструмент 2300 находится в определенной ориентации относительно заряжающего инструмента 2200. Шпонка 2301 препятствует проникновению иглы через перегородку в какой-либо 20 другой ориентации, поскольку шпонка 2301 будет упираться в заряжающий инструмент 2200, когда ствол 2310 иглы входит через канал 2220. Установочный инструмент 2300 также может содержать один или несколько визуальных маркеров для того, чтобы направлять пользователя для того, чтобы располагать установочный инструмент 2300 относительно лечебного устройства 2100 в желаемой или известной ориентации. По 25 существу, после проникновения в лечебное устройство 2100 с помощью установочного инструмента 2300 оператор в целом может быть осведомлен об относительной ориентации лечебного устройства 2100, удерживаемого с помощью установочного инструмента 2300, и будет знать, в каком направлении эксцентрический объем резервуара 2130 будет расширяться, и может вставлять лечебное устройство 2100 через разрез, 30 соответственно.

[00101] Несмотря на то, что лечебное устройство 2100, удерживаемое с помощью установочного инструмента 2300, можно вставлять через прокол или разрез в целевую область известным образом, при желании, ориентацию лечебного устройства 2100 можно вращательно корректировать при установке. В некоторых реализациях, 35 установочный инструмент 2300 может содержать один или несколько признаков, разработанных специально для того, чтобы вращать лечебное устройство 2100 вокруг оси установки A. Как указано выше, установочный инструмент 2300 может содержать посадочный элемент 2325, выполненный с возможностью проталкивать лечебное устройство 2100 через разрез. Посадочный элемент 2325 может иметь дистальный конец 2320, которому придают геометрическую форму для сопряжения с лечебным 40 устройством 2100 и приложения крутящего момента к нему. Как лучше всего показано на фиг. 23A-23E, дистальный конец 2320 посадочного элемента 2325 может содержать полость 2330, которой придают размеры и геометрическую форму для того, чтобы принимать по меньшей мере часть фланцевого элемента 2110 на проксимальном конце 45 лечебного устройства 2100. Как описано в другом месте в настоящем документе, проксимальный фланцевый элемент 2110 лечебного устройства 2100 может иметь конкретную геометрию, например, длинную ось и короткую ось или асимметричную форму. Дистальный конец 2320 установочного инструмента 2300 может скользить вниз

по фланцевому элементу 2110 так, что фланцевый элемент 2110 входит в полость 2330 так, что фланцевый элемент 2110 и, таким образом, лечебное устройство 2100 вращаются при вращении установочного инструмента 2300. Дополнительно, дистальный конец 2320 может содержать пару краевых признаков 2335, расположенных на

- 5 противоположных сторонах полости 2330, которые могут образовывать контакт с частями фланцевого элемента 2110, чтобы дополнительно содействовать вращению лечебного устройства 2100 в направлении по часовой стрелке или против часовой стрелки вокруг оси А. Следует принимать во внимание, что посадочный элемент 2325 также может иметь плоскую грань на своем самом дистальном конце, выполненную с
- 10 возможностью упираться в верхнюю поверхность лечебного устройства 2100 во время установки.

[00102] Посадочный элемент 2325 и/или ствол 2310 иглы можно перемещать относительно рукоятки 2305, например, вращать, как описано выше, продвигать в дистальном направлении и/или отводить в проксимальном направлении. Альтернативно, 15 посадочный элемент 2325 и ствол 2310 иглы можно фиксировать относительно рукоятки 2305 так, что оператор перемещает весь установочный инструмент 2300 в направлении по часовой стрелке, направлении против часовой стрелки, дистальном или проксимальном направлении относительно пациента, чтобы посадить терапевтическое устройство. Когда лечебное устройство 2100 ориентируют должным образом в целевом 20 местоположении лечения, посадочный элемент 2325 можно использовать для того, чтобы сажать лечебное устройство 2100 в его конечное положение в разрезе одним продвигающим движением.

[00103] На фиг. 24A-24F проиллюстрирована реализация установочного инструмента 2300, которая имеет рукоятку 2305, ствол 2310 иглы, посадочный элемент 2325, механизм 2345 приведения в действие и противоположные конечные исполнительные механизмы 2350. Ствол 2310 иглы и посадочный элемент 2325 могут идти соосно друг с другом, а также с рукояткой 2305 и конечным исполнительным механизмом 2350. Как описано выше, лечебное устройство 2100 можно удерживать посредством установочного инструмента 2300 тк, что ствол 2310 иглы проходит через перегородку устройства 2100. 30 Ствол 2310 иглы можно видеть через отверстие 2360, сформированное противоположными конечными исполнительными механизмами 2350 (см. фиг. 24D). Конечные исполнительные механизмы 2350 установочного инструмента 2300 можно зажимать на проксимальном конце лечебного устройства 2100. Когда конечные исполнительные механизмы 2350 смыкают вокруг фланцевого элемента 2110 лечебного 35 устройства 2100, их дистальные концы 2355 охватывают область лечебного устройства 2100 около нижней стороны фланцевого элемента 2110. Однако толща этих дистальных концов 2355, охватывающих нижнюю сторону фланцевого элемента 2110, заполняет эту область лечебного устройства 2100, которую иначе окружала бы ткань, через которую устройство 2100 имплантируют, если устройство 2100 полностью посажено 40 в разрез. Таким образом, конечные исполнительные механизмы 2350 можно отводить друг от друга (см. фиг. 24E), например, посредством скользящего механизма 2345 приведения в действие, когда устройство 2100 сажают на место. Посадочный элемент 2325, проходящий соосно в конечных исполнительных механизмах 2350 и по стволу 2310 иглы, можно толкать дистально, чтобы он упирался в верхнюю поверхность 45 фланцевого элемента 2110 лечебного устройства 2100 (см. фиг. 24F). Лечебное устройство 2100, таким образом, можно толкать вниз и сажать в разрез. Движение посадочного элемента 2325 в дистальном направлении и конечных исполнительных механизмов 2350 в наружном направлении может происходить по существу одновременно при

едином приведении в действие механизма 2345 приведения в действие или ступенчато так, что конечные исполнительные механизмы 2350 перемещают от фланцевого элемента 2110 прежде, чем посадочный элемент 2325 проходит в дистальном направлении.

[00104] В некоторых реализациях, посадочный элемент 2325 может иметь внешнюю 5 поверхность, которой придают геометрическую форму для зацепления внутренней поверхности конечных исполнительных механизмов 2350, чтобы толкать их в наружном направлении, когда посадочный элемент 2325 продвигают дистально через конечные исполнительные механизмы 2350, чтобы посадить лечебное устройство 2100. Как лучше всего показано на фиг. 24G, конечные исполнительные механизмы 2350 можно сопрягать 10 их их проксимальных концах с рукояткой посредством шарнирного пальца так, что пару конечных исполнительных механизмов 2350 можно вращать к и от оси А и друг друга. Посадочный элемент 2325 может проходить дистально между конечными исполнительными механизмами 2350 соосно с осью А в центральном канале конечных исполнительных механизмов 2350. Центральный канал конечных исполнительных 15 механизмов 2350 может содержать признак 2365, такой как кулак, выполненный с возможностью зацепления с соответствующим признаком 2360 поверхности на внешней поверхности посадочного элемента 2325, проходящей через центральный канал конечных исполнительных механизмов 2350. По существу, когда посадочный элемент 2325 толкают в линейном направлении вперед с помощью механизма 2345 приведения 20 в действие, признак 2360 на внешней поверхности посадочного элемента 2325 входит в зацепление с признаком 2365 конечных исполнительных механизмов 2350, заставляя конечные исполнительные механизмы 2350 поворачиваться наружу друг от друга. Это высвобождает фланцевый элемент 2110 лечебного устройства 2100, удерживаемый дистальными концами конечных исполнительных механизмов 2350 так, что фланцевый 25 элемент 2110 можно сажать в разрез беспрепятственным образом. Механизм 2345 приведения в действие может быть сопряжен с посадочным элементом 2325 посредством удерживающей пружины, которая упирается в механизм 2345 приведения в действие и удерживает конечные исполнительные механизмы 2350 смещеными в закрытое 30 положение вокруг лечебного устройства 2100. Удерживающая пружина также может удерживать ствол 2310 иглы от прокалывания перегородки лечебного устройства 2100 перед имплантацией. Таким образом, эта реализация установочного инструмента может держать лечебное устройство 2100 с помощью фланцевого элемента 2110 с помощью дистальных концов конечных исполнительных механизмов 2350 и смещать ствол 2310 35 иглы и посадочный элемент 2325 в проксимальное положение до приведения в действие для того, чтобы посадить устройство 2100.

[00105] Резервуар 2130 можно заполнять и расширять после имплантации и посадки 40 устройства. Однако следует принимать во внимание, что резервуар 2130 можно заполнять до, во время или после конечной посадки лечебного устройства 2100 полностью в разрез, как описано более подробно далее. В некоторых реализациях, игла 2500 для заполнения может представлять собой иглу 30 калибра, которая имеет узел, 45 обеспечивающий визуальную обратную связь через его возвратный путь текучего вещества, когда лечебное устройство 2100 заполнено (см. фиг. 25). Например, игла 2500 для заполнения может содержать прозрачную или просвечивающую камеру, чтобы видеть возвращающееся текучее вещество. Игла 2500 для заполнения также может содержать одно или более отверстий возвратного пути текучего вещества. Иглу для заполнения можно использовать для того, чтобы инъецировать терапевтическое текучее 50 вещество в устройство 2100 до тех пор, пока текучее вещество для зарядки не удалят из лечебного устройства 2100. Резервуар 2130 расширяется по мере заполнения

устройства 2100 текучим веществом. Устройство 2100 можно слегка переполнять, чтобы гарантировать максимальное расширение.

[00106] В некоторых реализациях, игла 2500 для заполнения может представлять собой то же самое, что и заряжающая игла, используемая для того, чтобы заряжать и

5 выгонять воздух из лечебного устройства, как описано выше. Игла 2500 для заполнения также может представлять собой то же самое, что и игла на установочном устройстве 2300, используемом для того, чтобы удерживать и доставлять лечебное устройство в определенное положение, как описано выше. Следует принимать во внимание, что каждое из заряжающей иглы, ствола 2310 иглы и иглы 2500 для заполнения может

10 представлять собой отдельное устройство, так что во время зарядки, установки и заполнения происходит три проникновения через перегородку в лечебном устройстве 2100. Следует принимать во внимание, что заряжающая игла, ствол 2310 иглы и игла 2500 для заполнения могут представлять собой одну и ту же иглу, так что во время зарядки, установки и заполнения осуществляют одно проникновение через перегородку.

15 Альтернативно, заряжающая игла и ствол 2310 иглы могут представлять собой один и тот же компонент, а игла 2500 для заполнения отдельный компонент или заряжающая игла отдельный компонент и ствол 2310 иглы и игла 2500 для заполнения один и тот же компонент, так что изначально необходимы только два проникновения для того, чтобы заряжать, устанавливать и заполнять терапевтическое устройство. Также следует

20 принимать во внимание, что лечебные устройства, описанные в настоящем документе можно повторно заполнять после определенного периода времени. Через перегородку лечебного устройства можно проникать во время повторного заполнения с использованием иглы для повторного заполнения, например, такой как та, что описана в патенте США № 9,033,911 или в публикации США № 2013/0165860, каждое из которых

25 включено посредством ссылки в настоящий документ. Игла для повторного заполнения и игла для заполнения могут представлять собой иглу одного и того же типа или могут отличаться друг от друга. Например, игла для заполнения может содержать или может не содержать признаки для визуализации заполнения, тогда как игла для повторного заполнения содержит такие признаки.

30 [00107] Когда достигают расширенного объема имплантированного резервуара, устройство можно повторно заполнять через предсказуемые интервалы (например, каждые 3, 4, 5, 6 месяцев или даже каждые 12 месяцев). Однако изменение объема расширенного устройства после имплантации в глаз может не быть желаемым (например, движение в глазу после имплантации может вести к потенциальной травме

35 окружающих структур или колебаниям внутриглазного давления) и, таким образом, некоторого следует избегать. Лечебные устройства, описанные в настоящем документе, после имплантации и расширения, могут сохранять постоянный объем так, что внешний диаметр или контур резервуара не меняется по существу на всем протяжении использования устройств и независимо от состояния заполнения. Кроме того, лечебные

40 устройства, описанные в настоящем документе, могут сохранять ту же расширенную геометрическую форму, даже когда текучее вещество инъецируют в резервуар и/или когда текучее вещество удаляют из резервуара (например, с использованием иглы для повторного заполнения с использованием направителей потока или без них). Например, лекарственное средство пассивно диффундирует через пористый механизм доставки

45 лекарственного средства и из расширенного резервуара с течением времени. Несмотря на это высвобождение лекарственного средства в глаз, расширенный резервуар может оставаться заполненным текучим веществом, например, текучим веществом, которое поступает в резервуар из стекловидного тела, и текучим веществом лекарственного

состава, остающимся в резервуаре. Материал резервуара можно формировать по существу из не податливого материала, который склонен сохранять свою физическую структуру независимо от того, заполнена ли внутренняя часть резервуара лекарственным средством. Кроме того, повторное заполнение лечебных устройств, описанных в

5 настоящем документе, можно осуществлять так, что внутри них не создают отрицательное давление и/или положительное давление. Используемые устройства для повторного заполнения или замены могут содержать признаки для того, чтобы избегать аспирации или эвакуации текущего вещества внутри резервуара и вместо этого заменять текущее вещество, при этом сохраняя по существу постоянное внутреннее давление.

10 Лечебные устройства также могут содержать один или несколько признаков для того, чтобы содействовать этой замене без изменения давления. Например, лечебное устройство может содержать элемент центрального ядра, проходящий через объем резервуара, который имеет стенку, которая окружает просвет, впуск в просвет, выпуск из просвета и одно или более отверстий, проходящих через стенку элемента центрального

15 ядра между впуском и выпуском. Просвет может быть в сообщении по текущей среде с объемом резервуара через одно или более отверстий. В некоторых реализациях, одно или более отверстий располагают вдоль стенки элемента центрального ядра, чтобы содействовать замене текущего вещества, остающегося внутри резервуара, на новое текущее вещество лекарственного состава. Например, первое отверстие можно

20 располагать около области дистального конца элемента центрального ядра так, что при установке иглы для повторного заполнения/замены через выпуск новый лекарственный состав доставляют около этого первого отверстия. По меньшей мере второе отверстие можно располагать около области проксимального конца элемента центрального ядра. Текущее вещество, остающееся внутри резервуара, которое подлежит

25 замене на новый лекарственный состав, может выходить из объема резервуара через второе отверстие(отверстия). Выпускной просвет иглы для повторного заполнения/замены можно располагать около этого второго отверстия так, что текущее вещество удаляют из лечебного устройства через выпускной просвет. Эта компоновка выпускных и выпускных отверстий в элементе центрального ядра может содействовать замене

30 текущих веществ (например, старого состава новым составом) без смешивания и без изменения давления внутри объема резервуара, которое может влиять на внешний диаметр или контур расширяемого резервуара. Кроме того, элемент центрального ядра может защищать материал резервуара, когда иглу для повторного заполнения вставляют через выпуск элемента центрального ядра. Установочная конфигурация лечебного

35 устройства имеет место, когда не податливый материал резервуара сворачивают вокруг центрального ядра и он образует первую трехмерную геометрическую форму перед заполнением объема одним или несколькими терапевтическими средствами. Не податливый материал резервуара увеличивают в стороны от элемента центрального ядра, формируя вторую трехмерную геометрическую форму при заполнении объема

40 одним или несколькими терапевтическими средствами, когда в расширенной конфигурации. Затем эту вторую трехмерную геометрическую форму, достижимую при заполнении, поддерживают на всем протяжении срока службы лечебного устройства независимо от состояния заполнения или от того, добавляют ли текущее вещество в резервуар или изымают из резервуара.

45 [00108] Лечебные устройства, описанные в настоящем документе, не нужно удалять, и они могут оставаться на месте неопределенно долго при условии, что терапевтически эффективны и далее. Однако лечебное устройство 2100 можно эксплантировать (т. е. удалять из целевого местоположения). Поскольку резервуар 2130 расширяют до

профиля, который больше, чем установочный профиль, резервуар 2130 предпочтительно не расширен перед удалением. Аспирационную иглу можно соединять, например, посредством трубки или другого соединителя, с аспирационным устройством.

Аспирационное устройство может представлять собой шприц с вакуумным затвором,

5 который создает вакуум и обеспечивает отсасывание для аспирации из резервуара 2130. Шприц можно приводить в действие посредством рычага люэрсовского соединения, например, для аспирации резервуара 2130 лечебного устройства 2100 и удаления оставшегося содержимого. Эту систему можно использовать для аспирации

10 содержимого резервуара 2130 для повторного заполнения устройства и/или для удаления устройства. Аспирируемое содержимое может быть видно через аспирационное

устройство для визуальной обратной связи по окончании процесса аспирации. Аспирация может схлопывать расширенный резервуар до низкого профиля так, что устройство 2100 можно эксплантировать через полость разреза. Меньший профиль может снижать требуемое усилие при удалении, а также ограничивать контакт с внутренними тканями,

15 который может вызывать кровотечение и повреждение. Аспирированные и схлопнутые лечебные устройства, описанные в настоящем документе, можно удалять в соответствии со способами и с использованием устройств, которые описаны в публикации патенте США № 2015/0080846, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Длинная канюля или тонкий зонд может содействовать стабилизации терапевтического устройства

20 во время эксплантации, например, если устройство 2100 не имеет элемент 135 центрального ядра, во время эквакуации резервуара 130 до меньшего внешнего диаметра, чтобы облегчить удаление во время эксплантации.

[00109] Показания

[00110] Лечебные устройства, описанные в настоящем документе, можно использовать

25 для лечения и/или профилактики множества других офтальмологических состояний, помимо глаукомы, включая в качестве неограничивающих примеров сухую или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), нейропротекцию ганглиозных клеток сетчатки, профилактику катаракты или пресбиопии, злокачественные опухоли, ангиогенез, неоваскуляризацию, неоваскуляризационные повреждения сосудистой

30 оболочки (CNV), отслоение сетчатки, пролиферативную ретинопатию, пролиферативную диабетическую ретинопатию, дегенеративные заболевания, сосудистые заболевания, окклюзии, инфекции, обусловленные проникающим травматическим повреждением, эндофталмит, например, эндогенную/системную инфекцию, послеоперационные инфекции, воспаления, например, заднийuveит, ретинит или хороидит и опухоли,

35 например, новообразования и ретинобластома. Другие дополнительные состояния, которые можно лечить и/или предотвращать с использованием устройств и способов, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, гемофилию и другие нарушения крови, нарушения роста, диабет, лейкоз, гепатит, почечную недостаточность, ВИЧ-инфекцию, наследственные заболевания, такие как

40 недостаточность цереброздизазы и недостаточность аденоциндиназы, гипертензию, септический шок, аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, болезнь Грейвса, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, шок и изнуряющие нарушения, кистозный фиброз, непереносимость лактозы, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, желудочно-кишечные или другие

45 злокачественные опухоли, дегенеративные заболевания, травму, множественные системные состояния, такие как анемия.

[00111] Терапевтические средства

[00112] Примеры терапевтических средств, которые можно доставлять посредством

лечебных устройств, которые описаны в настоящем документе и/или описаны в заявках, включенных посредством ссылки в настоящий документ, приведены далее и в таблице 1, которая включена в настоящий документ в полном объеме.

[00113] Терапевтические средства, которые можно доставлять из устройств,

- 5 описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, триамцинолон ацетонид, биматопрост (лумиган) или свободную кислоту биматопроста, латанопроста или свободную кислоту или соли свободной кислоты латанопроста, ранибизумаб (Lucentis<sup>TM</sup>), травопрост (траватан, Alcon) или свободную кислоту или соли свободных кислот травопроста, тимолол (Timoptic, Merck), левобунолол (Betagan, Allergan),
- 10 бримонидин (Alphagan, Allergan), дорзоламид (Trusopt, Merck), бринзоламид (Azopt, Alcon). Дополнительные примеры терапевтических средств, которые можно доставлять с помощью терапевтического устройства, включают антибиотики, такие как тетрациклин, хлортетрациклин, бацитрацин, неомицин, полимиксин, грамицидин, цефалексин, окситетрациклин, хлорамфеникол канамицин, рифампицин, ципрофлоксацин, 15 тобрамицин, гентамицин, эритромицин и пенициллин; противогрибковые средства, такие как амфотерицин В и миконазол; антибактериальные средства, такие как сульфонамиды, сульфадиазин, сульфацетамид, сульфаметизол и сульфизоксазол, нитрофуранон и пропионат натрия; противовирусные средства, такие как идоксуридин, трифтортиимидин, ацикловир, ганцикловир и интерферон; противоаллергические 20 средства, такие как кромогликат натрия, антазолин, метаприллин, хлорфенирамин, пириламин, цетиризин и профенпиридамин; противовоспалительные средства, такие как гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, дексаметазон, дексаметазона 21-фосфат, флюоцинолон, медризон, преднизолон, преднизолона 21-фосфат, преднизолона ацетат, фторметалон, бетаметазон и триамцинолон; нестероидные противовоспалительные 25 средства, такие как салицилат, индометацин, ибuproфен, диклофенак, флурбипрофен и пиroxикам; противозастойные средства, такие как фенилэфрин, нафазолин и тетрагидрозолин; миотики и антихолинэстеразные средства, такие как пилокарпин, салицилат, ацетилхолина хлорид, физостигмин, эзерин, карбахол, дизопропилфторфосфат, фосфолинийодид и демекарийбромид; мидриатические средства, 30 такие как атропина сульфат, циклопентолат, гоматропин, скополамин, тропикамид, эукатропин и гидроксиамфетамин; симпатомиметики, такие как эpineфрин; антинеопластические средства, такие как карmustин, цисплатин и фторурацил; иммунологические лекарственные средства, такие как вакцины и иммуностимуляторы; гормональные средства, такие как эстрогены, эстрадиол, прогестативные средства, 35 прогестерон, инсулин, кальцитонин, паратиреоидный гормон и пептидный и вазопрессиновый гипоталамический рилизинг-фактор; бета-адренергические блокаторы, такие как тимолола малеат, левобунолол HCl и бетаксолол HCl; факторы роста, такие как эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста бета, соматотропин и фибронектин;
- 40 ингибиторы карбоангидразы, такие как дихлорфенамид, ацетазоламид и метазоламид, и другие лекарственные средства, такие как простагландины, антипростагландины и предшественники простагландинов. Другие терапевтические средства, известные специалистам в данной области, которые способны к контролируемому замедленному 45 высвобождению в глазу таким образом, который описан в настоящем документе, также пригодны для использования в соответствии с вариантами осуществления устройств, описанных в настоящем документе.

[00114] Терапевтическое средство также может включать одно или более из следующего: абареликс, абатацепт, абциксимаб, адалимумаб, альдеслейкин, алефацепт,

алемтузумаб, ингибитор альфа-1-протеиназы, альтерпаза, анакинра, антистреплаза, антигемофилический фактор, антитимоцитарный глобулин, апротинин, Arcitumomab, аспарагиназа, базиликсимаб, бекаплермин, бевацизумаб, бивалирудин, токсин ботулизма типа А, токсин ботулизма типа В, капромаб, цетрореликс, цетуксимаб,

- 5 хориогонадотропин альфа, фактор свертывания IX, фактор свертывания VIIa, коллагеназа, кортикотропин, косинтропин, циклоспорин, даклизумаб, дарбэпостин альфа, дефибртид, денилекин дифтитокс, десмопрессин, дорназа альфа, дротрекогин альфа, экулизумаб, эфализумаб, энфувиртид, эпостин альфа, эптифибатид, этанерцепт, эксенатид, фелипрессин, филграстим, фоллитропин бета, галсулльфаза, гемтузумаб
- 10 озогамицин, глатирамер ацетат, рекомбинантный глюкагон, гозерелин, сывороточный альбумин человека, гиалуронидаза, ибритумомаб, идурсульфаза, иммуноглобулин, инфликсимаб, рекомбинантный инсулин гларгин, рекомбинантный инсулин Lyspro, рекомбинантный инсулин, инсулин, свиньи, интерферон альфа-2a, рекомбинантный, интерферон альфа-2b, рекомбинантный, интерферон альфакон-1, интерферон альфа-
- 15 n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-1b, интерферон гамма-1b, Лепирудин, лейпролид, лютропин альфа, мекасермин, менотропины, муромонаб, натализумаб, несиритид, октреотид, инфликсимаб, опрелвекин, липопротеин OspA, окситоцин, палифермин, паливизумаб, панитумумаб, пегадемаза бычья, пегаптаниб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2a, пегинтерферон альфа-2b, пегвисомант,
- 20 прамлинтид, ранибизумаб, расбуриказа, ретеплаза, ритуксимаб, кальцитонин лососевых рыб, сарграмостим, секретин, серморелин, йодированный сывороточный альбумин, рекомбинантный соматотропин, стрептокиназа, тенектеплаза, терипаратид, тиреотропин альфа, тозитумомаб, трастузумаб, урофоллитропин, урокиназа или вазопрессин.

[00115] Терапевтическое средство может включать одно или более из соединений,

- 25 которые действуют посредством связывания членов семейства иммunoфилинов из клеточных белков. Такие соединения известны как «иммunoфилин-связывающие соединения» Иммunoфилин-связывающие соединения включают, но не ограничиваясь этим, семейства соединений «-лимусов». Примеры соединений «-лимусов», которые можно использовать, включают, но не ограничиваясь этим, циклофилины и FK506- связывающие белки (FKBP), включая сиролимус (рапамицин) и его водорастворимый аналог SDZ-RAD, такролимус, эверолимус, пимекролимус, CCI-779 (Wyeth), AP23841 (Ariad) и ABT-578 (Abbott Laboratories). Семейство соединений «-лимусов» можно использовать в композициях, устройствах и способах для лечения, профилактики, ингибирования, задержки начала или регрессии ангиогенез-опосредованных заболеваний
- 30 и состояний глаза, включая неоваскуляризацию сосудистой оболочки. Все соединения семейства «-лимусов» можно использовать для того, чтобы предотвращать, лечить, ингибировать, задерживать начало или вызывать регрессию AMD, в том числе влажной AMD. Рапамицин можно использовать для того, чтобы предотвращать, лечить, ингибировать, задерживать начало или вызывать регрессию ангиогенез-опосредованных
- 35 заболеваний и состояний глаза, включая неоваскуляризацию сосудистой оболочки. Рапамицин можно использовать для того, чтобы предотвращать, лечить, ингибировать, задерживать начало или вызывать регрессию AMD, в том числе влажной AMD.
- 40

[00116] Терапевтическое средство может включать одно или более из следующего: пирролидин, дитиокарбамат (ингибитор NF $\kappa$ B); скваламин; аналог TPN 470 и

- 45 фумагиллин; ингибиторы РКС (протеинкиназы С); ингибиторы киназы Tie-1 и Tie-2; ингибиторы протеосом, такие как велкад<sup>TM</sup> (бортезомиб, для инъекций; ранибизумаб (Lucentis<sup>TM</sup>) и другие антитела, направленные на ту же мишень; пегаптаниб (Macugen<sup>TM</sup>); антагонисты рецепторов витронектина, такие как циклические пептидные антагонисты

интегринов типа рецептора витронектина; антагонисты  $\alpha$ -v/ $\beta$ -3 интегрина; антагонисты  $\alpha$ -v/ $\beta$ -1 интегрина; тиазолидиндионы, такие как росиглитазон или троглитазон; интерферон, включая  $\gamma$ -интерферон или интерферон, направленный на CNV с использованием декстрана и координации металлов; фактор пигментного эпителия

- 5 (PEDF); эндостатин; ангиостатин; тумистатин; канстатин; анекортав ацетат; ацетонид; триамцинолон; тетратиомолибдат; РНК-сайленсинг или РНК-интерференция (RNAi) ангиогенных факторов, включая рибозимы, которые направлены на экспрессию VEGF; аккутан<sup>TM</sup> (13-цис ретиноевая кислота); ингибиторы ACE, включая в качестве неограничивающих примеров хинаприл, каптоприл и периндозрил; ингибиторы mTOR
- 10 (мишень рапамицина у млекопитающих); 3-аминоталидомид; пентоксифиллин; 2-метоксиэстрадиол; колхицины; AMG-1470; ингибиторы циклооксигеназы, такие как непафенак, рофекоксиб, диклофенак, рофекоксиб, NS398, целекоксиб, виокс, и (E)-2-алкил-2(4-метансульфонилфенил)-1-фенилетең; модулятор синтазы т-РНК; ингибитор металлопротеазы 13; ингибитор ацетилхолинэстеразы; блокаторы калиевых каналов;
- 15 эндорепеллин; пуриновый аналог 6-тиогуанина; циклический пероксид ANO-2; (рекомбинантная) аргининдезиминаза; эпигаллокатехин-3-галлат; церивастатин; аналоги сурамина; VEGF-захватывающие молекулы; ингибирующие апоптоз средства; Visudyne<sup>TM</sup>, snET2 и другие фотосенсибилизаторы, которые можно использовать при фотодинамической терапии (PDT); ингибиторы фактора роста гепатоцитов (антитела
- 20 к фактору роста или его рецепторам, низкомолекулярные ингибиторы с-met тирозинкиназы, усеченные версии HGF, например, NK4).

[00117] Терапевтическое средство может включать ингибиторы киназы рецептора VEGF; ингибиторы VEGFA, VEGFC, VEGFD, bFGF, PDGF, Ang-2, PDGFR, cKIT, FGF, BDGF, mTOR,  $\alpha$ v $\beta$ 3,  $\alpha$ v $\beta$ 5,  $\alpha$ 2 адренергического рецептора; ингибиторы

25 фактора комплемента B (например TA106), фактора комплемента D (CFD) (лампализумаб/TNX-234), C3 (например APL-2, новые аналоги компстатина), C5 (например, экулизумаб, зимура, ARC1905, ALN-CC5), C5a (например JPE-1375) и тубулина; AAV-CD56 Терапевтическое средство также может включать фактор комплемента H (CFH), сконструированный мини CFH или рекомбинантрекомбинантный

30 CFH (rCFH).

[00118] Терапевтическое средство может включать комбинацию с другими терапевтическими средствами и терапиями, включая в качестве неограничивающих примеров средства и терапии, которые можно использовать для лечения ангиогенеза или неоваскуляризации, в частности, CNV. Неограничивающие примеры таких

35 дополнительных средств и терапий включают пирролидин, дитиокарбамат (ингибитор NF $\kappa$ B); скваламин; аналог TPN 470 и фумагиллин; ингибиторы РКС (протеинкиназы C); ингибиторы киназы Tie-1 и Tie-2; ингибиторы киназы рецептора VEGF; ингибиторы протеосом, такие как велкад<sup>TM</sup> (бортезомиб, для инъекций; ранибизумаб (Lucentis<sup>TM</sup>) и другие антитела, направленные на ту же мишень; пегаптаниб (Macugen<sup>TM</sup>); антагонисты

40 рецептора витронектина, такие как циклические пептидные антагонисты интегринов типа рецептора витронектина; антагонисты  $\alpha$ -v/ $\beta$ -3 интегрина; антагонисты интегрина  $\alpha$ -v/ $\beta$ -1; тиазолидиндионы, такие как росиглитазон или троглитазон; интерферон, включая  $\gamma$ -интерферон или интерферон, направленный CNV с использованием декстрана и координации металлов; фактор пигментного эпителия (PEDF); эндостатин;

45 ангиостатин; тумистатин; канстатин; анекортав ацетат; ацетонид; триамцинолон; тетратиомолибдат; РНК-сайленсинг или РНК-интерференцию (RNAi) ангиогенных факторов, включая рибозимы, которые направлены на экспрессию VEGF; аккутан<sup>TM</sup> (13-цис ретиноевая кислота); ингибиторы ACE, включая в качестве неограничивающих

примеров хинаприл, каптоприл и периндозрил; ингибиторы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих); 3-аминоталидомид; пентоксифиллин; 2-метоксиэстрадиол; колхицины; AMG-1470; ингибиторы циклооксигеназы, такие как непафенак, рофекоксиб, диклофенак, рофекоксиб, NS398, целекоксиб, виокс и (E)-2-алкил-2(4-

- 5 метансульфонилфенил)-1-фенилэтен; модулятор синтазы т-RНК; ингибитор металлопротеазы 13; ингибитор ацетилхолинэстеразы; блокаторы калиевых каналов; эндорепеллин; пуриновый аналог 6-тиогуанина; циклический пероксид ANO-2; (рекомбинантную) аргининдезиминазу; эпигаллокатехин-3-галлат; церивастатин; аналоги сурамина; VEGF-захватывающие молекулы; ингибиторы фактора роста
- 10 гепатоцитов (антитела к фактору роста или его рецепторам, низкомолекулярные ингибиторы с-мети-тиразинкиназы, усеченные версии HGF, например, NK4); ингибирующие апоптоз средства; Visudyne™, snET2 и другие фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (PDT); и лазерную фотокоагуляцию.

[00119] Аналоги простагландинов (PGA) можно использовать для увеличения оттока

- 15 воды через цилиарное тело и/или трабекулярную сеть, в том числе травопрост (0,004%), биматопрост (0,03%, 0,01%), тафлупрост (0,0015%) и латанопрост (0,005%). Бета-блокаторы можно использовать для того, чтобы снижать образование водянистой влаги цилиарным телом. Лекарственные средства в этом классе включают тимолол (0,5%). Также ингибиторы карбоангидразы можно использовать для того, чтобы
- 20 снижать образование водянистой влаги цилиарным телом. Лекарственные средства в этом классе включают бринзоламид (1%), метазоламид, дорзоламид (2%) и ацетазоламид. Альфа-антагонисты можно использовать для того, чтобы снижать образование водянистой влаги цилиарным телом и увеличивать отток через трабекулярную сеть. Таким образом, лекарственное средство направлено на ткани, расположенные как в
- 25 передней камере, так и в задней камере и по существу устройства можно имплантировать в любом местоположении для того, чтобы достигать терапевтического результата. Лекарственные средства в этом классе включают бримонидин (0,1%, 0,15%) и апраклонидин (0,5%, 1,0%). Коммерчески доступные комбинации терапевтических средств, рассмотренных в настоящем документе, включают COMBIGAN®
- 30 (офтальмологический раствор бримонидина тартрата/тимолола малеата; Allergan) и COSOPT® (офтальмологический раствор дорзоламида гидрохлорида-тимолола малеата; Merck). Кроме того, другие терапевтические средства с замедленным высвобождением, рассмотренные в настоящем документе, включают субконъюнктивальный латанопрост (Psivida/Pfizer), биматопрост в камеру глаза (Allergan) и интравитреальный бримонидин (Allergan).

[00120] Различные фармацевтически приемлемые носители для терапевтических средств, описанных в настоящем документе, могут включать, например, твердые вещества, такие как крахмал, желатин, сахара, природные камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия и карбоксиметилцеллюлоза; полимеры, такие как силиконовый

- 40 каучук; жидкости, такие как стерильная вода, физиологический раствор, декстроза, декстроза в воде или физиологическом растворе; продукты конденсации касторового масла и этиленоксида, жидкий сложный глицериловый триэфир низкомолекулярной жирной кислоты; низшие алканолы; масла, такие как кукурузное масло, арахисовое масло, сезамовое масло, касторовое масло и т. п., с эмульсификаторами, такими как
- 45 моно- или ди-глицерид жирной кислоты, или фосфатид, такой как лецитин, полисорбат 80 и т. п.; гликоли и полиалкиленгликоли; водные среды в присутствии суспендирующего средства, например, карбоксиметилцеллюлозы натрия, гиалуроната натрия, альгината натрия, поливинилпирролидона) и схожих соединений, или отдельно или с подходящими

диспергирующими средствами, такими как лецитин, полиоксиэтиленстеарат и т.п. Носитель также может содержать адьюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, увлажняющие, эмульгирующие средства или другие связанные материалы.

5 [00121] Материалы

[00122] В целом, в настоящем документе описаны компоненты устройств, изготовленных из материалов, которые биологически совместимы и предпочтительно нерастворимы в текущих веществах и тканях организма, с которыми устройство входит в контакт. Материалы в целом не вызывают раздражения части глаза, которая контактирует с ними. Материалы могут включать, в качестве примера, различные полимеры, в том числе, например, силиконовые эластомеры и резины, полиолефины, полиуретаны, акрилаты, поликарбонаты, полиамиды, полиимиды, сложные полиэфиры и полисульфоны. Один или несколько компонентов устройств, описанных в настоящем документе, можно изготавливать из проницаемого материала, включая в качестве неограничивающих примеров, поликарбонаты, полиолефины, полиуретаны, сополимеры акрилонитрила, сополимеры поливинилхлорида, полиамиды, полисульфоны, полистиролы, поливинилфториды, поливиниловые спирты, сложные поливиниловые эфиры, поливинилбутират, поливинилацетат, поливинилиденхлориды, поливинилиденфториды, полиимиды, полизопрен, полизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, простые полиэфиры, политетрафторэтилен, простые полихлорэфиры, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, поливинилацетат, нейлоны, целлюлозу, желатин, силиконовые каучуки и пористые резины. Один или несколько компонентов устройств, описанных в настоящем документе, можно изготавливать из небиоразрушающего полимера, включая в качестве неограничивающих примеров полиметилметакрилат, силиконовый эластомер или силиконовый каучук. Другие подходящие неэродиуемые биологически совместимые полимеры, которые можно использовать при изготовлении устройств, описанных в настоящем документе, могут включать полиолефины, такие как полипропилен и полиэтилен, гомополимеры и сополимеры винилацетата, такие как сополимер этиленвинаилацетата, поливинилхлориды, гомополимеры и сополимеры акрилатов, такие как полиметилметакрилат, полиуретаны, поливинилпирролидон, 2-пирролидон, полиакрилонитрилбутадиен, поликарбонаты, полиамиды, фторполимеры, такие как политетрафторэтилен и поливинилфторид, полистиролы, гомополимеры и сополимеры стиролакрилонитрила, ацетат целлюлозы, гомополимеры и сополимеры акрилонитрилбутадиенстирола, полиметилпентен, полисульфоны, сложные полиэфиры, полиимиды, природные каучук, полизобутилен, полиметилстирол и другие схожие неэродиуемые биологически совместимые полимеры.

[00123] Один или несколько компонентов устройств, описанных в настоящем документе, можно изготавливать из по существу не податливых материалов, которые можно расширять до конкретной геометрической формы. Один или несколько из компонентов устройств, описанных в настоящем документе, можно изготавливать из жесткого не податливого материала. Один или несколько из компонентов устройств, описанных в настоящем документе, можно изготавливать из материала с памятью геометрической формы и/или суперэластического материала, включая в качестве неограничивающих примеров сплавы с памятью геометрической формы (SMA), такие как Nitinol (сплав Ni-Ti) и полимеры с памятью геометрической формы (SMP), такие как АВ-полимерные сети на основании олиго(ε-капролактон)диметакрилатов и н-бутилакрилата. Сплавы с памятью геометрической формы в целом имеют по меньшей мере две фазы: (1) мартенситная фаза, которая имеет относительно низкую прочность при растяжении

и которая стабильна при относительно низких температурах, и (2) аустенитная фаза, которая имеет относительно высокую прочность при растяжении и которая стабильна при более высоких температурах, чем мартенситная фаза. Характеристики памяти геометрической формы придают материалу посредством нагрева материала до

5 температуры выше температуры, при которой аустенитная фаза стабильна. Когда материал нагревают до этой температуры, устройство удерживают в «запоминаемой геометрической форме», которая представляет собой геометрическую форму, которую желательно «вспомнить».

[00124] Хотя это описание содержит много конкретики, ее не следует толковать в

10 качестве ограничений объема того, что заявлено или того, что может быть заявлено, а скорее в качестве описания конкретных признаков конкретных вариантов осуществления. Определенные признаки, которые описаны в этом описании в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно реализовать в комбинации в одном варианте осуществления. Наоборот, различные признаки, которые описаны в контексте

15 одного варианта осуществления также, можно реализовать в нескольких вариантах осуществления отдельно или в любой подходящей частичной комбинации. Кроме того, несмотря на то, что признаки могут быть описаны выше как действующие на определенные комбинации и даже изначально заявленные как таковые, один или несколько признаков из заявленной комбинации в некоторых случаях можно изымать

20 из комбинации, и заявленная комбинация может быть направлена на частичную комбинацию или вариацию частичной комбинации. Аналогичным образом, хотя операции изображены на фиг. в конкретном порядке, это не следует понимать как требование выполнять такие операции в конкретном представленном порядке или в последовательном порядке, или что все проиллюстрированные операции следует

25 выполнять для того, чтобы достигать желаемых результатов. Раскрыты только некоторые примеры и реализации. Вариации, модификации и улучшения описанных примеров и реализаций, а также другие реализации можно создавать на основании того, что раскрыто. Заявленный объект изобретения описан в сочетании с его подробным описанием, приведенное выше описание предназначено для того, чтобы иллюстрировать

30 и не ограничивать объем заявленного объект изобретения в приложенной формуле изобретения.

Таблица 1. Список терапевтических средств

	Международное непатентованное наименование	Торговые марки (компании)	Категория	Показание	Молекулярная масса
35	Аналоги 2-метоксиэстрadiола	(Paloma Pharmaceuticals)	Ингибиторы ангиогенеза	AMD	
	3-аминоталидомид				
	13-цис ретиноевая кислота	Аккутан <sup>TM</sup> (Roche Pharmaceuticals)			
40	A0003	(Aqumen BioPharmaceuticals)	A0003	AMD	
	Ингибитор A5b1 интегрина	(Jerini Ophthalmic); (Ophthotech)	Ингибиторы a5b1 интегрина	AMD	
	Абареликс	Plenaxis <sup>TM</sup> (Praecis Pharmaceuticals)	Средства против тестостерона; антineопластические средства	Для паллиативного лечения запущенной злокачественной опухоли предстательной железы.	37731
45	Абатацепт	Orencia <sup>TM</sup> (Bristol-Myers Squibb)	Противоревматические средства	Для снижения второй линии признаков и симптомов активного ревматоидного артрита от умеренного до тяжелого, индукции основного клинического ответа, замедления прогрессирования струк-	37697

			турного повреждения и улучшения физической функции у взрослых пациентов, которые имеют	
5	Абциксимаб	Реопро <sup>TM</sup> ; Реопро <sup>TM</sup> (Centocor)	Антикоагулянты; антитромбоцитарные средства	Для лечения инфаркта миокарда, вспомогательно для чрескожного коронарного вмешательство, нестабильная стенокардия 42632
10	ABT-578	(Abbott Laboratories)	Иммунофилин-связывающие соединения семейства «-лимусов»	
15	Ацетонид			
20	Адалимумаб	Хумира <sup>TM</sup> (Abbott Laboratories)	Противоревматические средства; иммуномодулирующие средства	Увент, AMD 25645
25	Альдеслэйкин	Пролейкин <sup>TM</sup> ; Пролейкин <sup>TM</sup> (Chiron Corp)	Антионкологические средства	Для лечения взрослых с метастатической почечно-клеточной карциномой 61118
30	Алефацепт	Амевив <sup>TM</sup>	Иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Для лечения хронического бляшковидного псoriasis от умеренного до тяжелого 42632
35	Алемтузумаб	Кэмпас <sup>TM</sup> ; Кэмпас <sup>TM</sup> (ILEX Pharmaceuticals LP); МАт Кэмпас <sup>TM</sup>	Антионкологические средства	Для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза 6614
40	Ингибитор α-1-протеиназы	Aralast <sup>TM</sup> (Baxter); Проластин <sup>TM</sup> (Talecris Biotherapeutics C, ранее Bayer)	Ферментативные заместительные средства	Для лечения панцизной эмфиземы 28518
45	Альтеплаза	Activase <sup>TM</sup> (Genentech Inc)	Тромболитические средства	Для ведения острого инфаркта миокарда, острого ишемического инсульта и для лизиса при острой легочной эмболии 54732

5	Антитимоцитарный глобулин	Genzyme); Тимоглобулин <sup>TM</sup> (SangStat Medical	Иммуномодулирующие средства	Для профилактики отторжения трансплантата почки	37173
10	Антигипертензивное средство MC1101	(MacuCLEAR)	Антигипертензивное средство MC1101	AMD	
15	Средство против тромбоцитарного фактора роста				
20	Anti-VEGF	(Neurotech); Авастин <sup>TM</sup> (NeoVista)	Anti-VEGF	AMD	
25	AP23841	(Ariad)	Иммунофилин-связывающие соединения семейства «лимусов»		
30	ARC1905	Ophthotech	Ингибитор системы комплемента (фактор C5)		
35	Апротинин	Trasylo <sup>TM</sup>	Антифибринолитические средства	Для профилактического использования для того, чтобы снижать интраоперационные потери крови и необходимость переливания крови у пациентов, подлежащих сердечно-легочному шунтированию в рамках операции по пересадке шунта коронарной артерии, которые имеют повышенный риск потери крови и переливания крови	90569
40	Arcitumomab	CEA-Scan <sup>TM</sup>	Диагностические средства; средства для визуализации	Для визуализации опухолей толстой кишки	57561
45	Аспарагиназа	Elspar <sup>TM</sup> (Merck & Co. Inc)	Антинеопластические средства	Для лечения острого лимфоцитарного лейкоза и неходжкинской лимфомы	132.118
	Акситиниб		Ингибиторы тирозинкиназы		386
	Базиликсимаб	Симулект <sup>TM</sup> (Novartis Pharmaceuticals)	Иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Для профилактического лечения отторжения трансплантата почки	61118
	Бекаплермин	Regranex <sup>TM</sup> ; Regranex <sup>TM</sup> (OMJ Pharmaceuticals)	Противоэозиновые средства; топические	Для топического лечения кожных язв (при диабете)	123969
	Бевацизумаб	Авастин <sup>TM</sup> ; Авастин <sup>TM</sup> (Genentech Inc)	Средства противangiогенеза; антинеопластические средства	Для лечения метастатической злокачественной опухоли толстой кишки	27043
	Бивалирудин	Angiomax <sup>TM</sup> ; Angiomax <sup>TM</sup> (Medicines Co или MDCO); Angiox <sup>TM</sup>	Антикоагулянты; антиромботические средства	Для лечения тромбоцитопении, индуцированной гепарином	70037
	Бортезомиб		Ингибиторы протеосом		
	Bosutinib		Ингибиторы тирозинкиназы		530
	Токсин ботулизма типа A	BOTOX <sup>TM</sup> (Allergan Inc); BOTOX Cosmetic <sup>TM</sup> (Allergan Inc); Botox <sup>TM</sup> ; Dysport <sup>TM</sup>	Средства против морщин; средства против дистонии; нейромышечные блокирующие средства	Для лечения шейной дистонии у взрослых для снижения тяжести аномального положения головы и боли в шее связанной с шейной дистонией. Также для лечения тяжелого первичного подмышечного гипергидроза, который не поддается в достаточной мере топическому лечению	23315
	Токсин ботулизма типа B	Myobloc <sup>TM</sup> (Solstice Neurosciences); Neurobloc <sup>TM</sup> (Solstice Neurosciences)	Средства против дистонии	Для лечения пациентов с шейной дистонией для того, чтобы снижать тяжесть аномального положения головы и боли в шее, связанной с шейной дистонией.	12902
	Ингибитор C5	(Jerini Ophthalmic); (Ophthotech)	Ингибиторы C5	AMD	
	Cal101	Calistoga	Ингибитор Р13КД	AMD, DME	

Канстатин				
Капромаб	Простасцин <sup>TM</sup> (Cytogen Corp)	Средства для визуализации	Для диагностирования злокачественной опухоли предстательной железы и обнаружения метастазов в тазу	84331
Каптоприл		Ингибиторы ACE		
CCI-779	(Wyeth)	Иммунофилин-связывающие соединения семейства «лимусов»		450
Cediranib		Ингибиторы тирозинкиназы		
Целекоксив		Ингибиторы циклооксигеназы		78617
Цетрореликс	Cetrotide <sup>TM</sup>	Антагонисты гормонов; средства при бесплодии	Для ингибирования преждевременных всплесков LH у женщин, проходящих контролируемую стимуляцию яичников	
Цетуксимаб	Эрбитукс <sup>TM</sup> ; Эрбитукс <sup>TM</sup> (ImClone Systems Inc)	Антинеопластические средства	Для лечения метастатической злокачественной опухоли толстой кишки.	42632
Хориогонадотропин альфа	Novarel <sup>TM</sup> ; Ovidrel <sup>TM</sup> ; Pregnyl <sup>TM</sup> ; Profasi <sup>TM</sup>	Фертильные средства; гонадотропины	Для лечения женского бесплодия	78617
Цилиарный нейротрофический фактор	(Neurotech)	Цилиарный нейротрофический фактор	AMD	267012
Фактор свертывания IX	Benefix <sup>TM</sup> (Genetics Institute)	Коагулянты; тромботические средства	Для лечения гемофилии (болезни Кристмаса).	
Фактор свертывания VIIa	NovoSeven <sup>TM</sup> (Novo Nordisk)	Коагулянты; тромботические средства	Для лечения геморрагических осложнений при гемофилии А и В	54732
Колхицины				
Коллагеназа	Cordase <sup>TM</sup> ; Santyl <sup>TM</sup> (Advance Biofactures Corp); Xiaflex <sup>TM</sup>	Противоязвенные средства; топические	Для лечения хронических кожных язв и тяжелых кожных ожогов	138885
Рекомбинантный фактор комплемента Н	(Optherion); (Taligen Therapeutics)	Рекомбинантный фактор комплемента Н	AMD, географическая атрофия	33927
Производный пептид компстатаина, POF-4	(Potentia Pharmaceuticals)	Ингибиторы фактора комплемента C3; производные пептиды компстатаина	AMD	
Кортикотропин	ACTH <sup>TM</sup> ; Acethropan <sup>TM</sup> ; Acortan <sup>TM</sup> ; Acthar <sup>TM</sup> ; Exacthing <sup>TM</sup> ; H.P. Acthar Gel <sup>TM</sup> ; Isactid <sup>TM</sup> ; Purified cortrophin ge <sup>TM</sup> ; Reacthin <sup>TM</sup> ; Solacthyl <sup>TM</sup> ; Tubex	Диагностические средства	Для применения в качестве диагностического средства при скрининге пациентов, предположительно имеющих адренокортиальную недостаточность.	33927
Косинтропин	Cortrosyn <sup>TM</sup> ; Synacthen depot <sup>TM</sup>	Диагностические средства	Для применения в качестве диагностического средства при скрининге пациентов, предположительно имеющих адренокортиальную недостаточность.	
Циклофилины		Иммунофилин-связывающие соединения семейства «лимусов»		32953
Циклоспорины	Gengraf <sup>TM</sup> (Abbott labs); Neoral <sup>TM</sup> (Novartis); Restasis <sup>TM</sup> ; Restasis <sup>TM</sup> (Allergan Inc); Sandimmune <sup>TM</sup> (Novartis); Sangcya <sup>TM</sup>	Противогрибковые средства; противоревматические средства; дерматологические средства; ингибиторы ферментов; иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Для лечения отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, тяжелого псориаза	
Даклизумаб	Зенапакс <sup>TM</sup> (Hoffmann-La Roche Inc)	Иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Для профилактики отторжения трансплантата почки; увеит	61118

5	Дарбэпоэтин альфа	Aranesp <sup>TM</sup> (Amgen Inc.)	Противоанемические средства	Для лечения анемии (из-за трансплантата почки или определенного лечения ВИЧ)	55066
10	Дазатиниб		Ингибиторы тирозинкиназы		488
15	Дефибртид	Dasovas <sup>TM</sup> ; Noravid <sup>TM</sup> ; Procyclide <sup>TM</sup>	Антитромботические средства	Дефибртид используют для лечения или предотвращения нарушения нормального потока крови (окклюзионной болезни вен, OVD) в печени пациента, который имеет трансплантат костного мозга или получал определенные лекарственные средства, такие как пероральные эстрогены, меркаптопурин и многие другие.	36512
20	Денилейкин дифтитокс	Ontak <sup>TM</sup>	Антинеопластические средства	Для лечения Т-клеточной лимфомы кожи	61118
25	Десмопрессин	Adiuretin <sup>TM</sup> ; Concentraid <sup>TM</sup> ; Stimate <sup>TM</sup>	Антидиуретические средства; гемостатические средства; почечные средства	Для ведения первичного ночных энуреза и показан в качестве антидиуретической заместительной терапии при ведении центрального несахарного диабета и для ведения временной полиурии и полидипсии после травмы головы или хирургического вмешательства в pitu	46800
30	Дексаметазон	Ozurdex <sup>TM</sup> (Allergan)	Глюкокортикоид	DME, воспаление, отек желтого пятна после окклюзии ветви вены сетчатки (BRVO) или окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO)	392
35	Диклофенак		Ингибиторы циклооксигеназы		
40	Дитиокарбамат		Ингибитор NF <sub>κ</sub> B		
45	Дорназа альфа	Dilor <sup>TM</sup> ; Dilor-400 <sup>TM</sup> ; Lufyllin <sup>TM</sup> ; Lufyllin-400 <sup>TM</sup> ; Neothylline <sup>TM</sup> ; Pulmozyme <sup>TM</sup> (Genentech Inc)	Ферментативные заместительные средства	Для лечения кистозного фиброза	7656 (двойная цепь)
	Дротрекогин альфа	Xigris <sup>TM</sup> ; Xigris <sup>TM</sup> (Eli Lilly & Co)	Антисептические средства	Для лечения тяжелого сепсиса	267012
	Экулизумаб	Солирис <sup>TM</sup> ; Солирис <sup>TM</sup> (Alexion Pharmaceuticals)	Ингибитор системы комплемента (фактор C5)	AMD	188333
	Эфализумаб	Раптива <sup>TM</sup> ; Раптива <sup>TM</sup> (Genentech Inc)	Иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Для лечения взрослых пациентов с хроническим бляшковидным псориазом от умеренного до тяжелого, которые являются кандидатами на фототерапию или системную терапию.	128771
	Эндостатин				
	Энфувиртид	Fuzeon <sup>TM</sup> ; Fuzeon <sup>TM</sup> (Roche Pharmaceuticals)	Средства против ВИЧ; ингибиторы слияния ВИЧ	Для лечения ВИЧ СПИД	16768
	Эпоэтин альфа	EpoGen <sup>TM</sup> (Amgen Inc.); EpoGen <sup>TM</sup> (Chugai); Epomax <sup>TM</sup> (Elanex); Eprex <sup>TM</sup> (Janssen-Cilag. Ortho Biologics LLC); NeoRecormon <sup>TM</sup> (Roche); Procrit <sup>TM</sup> (Ortho Biotech); Recormon <sup>TM</sup> (Roche)	Противоанемические средства	Для лечения анемии (от трансплантата почки или определенного лечения ВИЧ)	55066

5	Эптифибатид	Integrilin <sup>TM</sup> ; Integrilin <sup>TM</sup> (Millennium Pharm)	Антикоагулянты; антиромбоцитарные средства; ингибиторы агрегации тромбоцитов	Для лечения инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома.	7128
	Эрлотиниб		Ингибиторы тирозинкиназы		393
	Этанерцепт	Энбрел <sup>TM</sup> ; Энбрел <sup>TM</sup> (Immunex Corp)	Противоревматические средства; иммуномодулирующие средства	Увент, AMD	25645
10	Эверолимус	Novartis	Иммунофилин-связывающие соединения семейства «лимусов», mTOR	AMD	
	Эксенатид	Byetta <sup>TM</sup> ; Byetta <sup>TM</sup> (Amylin/Eli Lilly)		Показан в качестве дополнительной терапии для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые принимают метформин, сульfonyлмочевину или их комбинацию, но не достигли достаточного гликемического контроля.	53060
15	FCFD4514S	Genentech/Roche	Ингибитор системы комплемента (фактор D)	AMD, географическая атрофия	
	Фелипрессин	Felipresina <sup>TM</sup> [INN-Spanish]; Felipressina <sup>TM</sup> [DCIT]; фелипрессин <sup>TM</sup> [USAN:BAN:INN]; фелипрессин <sup>TM</sup> [INN-French]; фелипрессиний <sup>TM</sup> [INN-Latin]; Octapressin <sup>TM</sup>	Почечные средства; сосудосуживающие средства	Для применения в качестве альтернативы для адреналина в качестве локализующего средства, при условии, что локальная ишемия не является существенной.	46800
20	Фенретинид	Sirion/revision Therapeutics	Связывающий белковый антагонист для перорального витамина A	AMD, географическая атрофия	
	Филграстим	Neupogen <sup>TM</sup> (Amgen Inc.)	Противоинфекционные средства; средства против нейтропении; иммуномодулирующие средства	Увеличивает образование лейкоцитов, для лечения немиелоидной злокачественной опухоли, нейтропении и при трансплантации костного мозга	28518
25	FK605-связывающие белки, FKBP		Иммунофилин-связывающие соединения семейства «лимусов»		
	Флюоцинолон ацетонид	Retisert <sup>TM</sup> (Bausch & Lomb); Iluvien <sup>TM</sup> (Alimera Sciences, Inc.)	Глюкокортикоид	Воспаление сетчатки, диабетический отек желтого пятна	453
30	Фоллитропин бета	Follistim <sup>TM</sup> (Organon); Gonal F <sup>TM</sup> ; Gonal-F <sup>TM</sup>	Фертильные средства	Для лечения женского бесплодия	78296
	Фумагиллин				
35	Галсульфаза	Naglazyme <sup>TM</sup> ; Naglazyme <sup>TM</sup> (BioMarin Pharmaceuticals)	Ферментативные заместительные средства	Для лечения взрослых и детей с мукополисахаридозом VI типа.	47047
	Гефинитиб		Ингибиторы тирозинкиназы		447
40	Гемтузумаб озогамицин	Милотарг <sup>TM</sup> ; Милотарг <sup>TM</sup> (Wyeth)	Антинеопластические средства	Для лечения острого миелолейкоза	39826
	Глатирамер ацетат	Copaxone <sup>TM</sup>	Адьюванты, иммунологические; иммуносупрессорные средства	Для снижения частоты рецидивов у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом	29914
45	Глюкагон, рекомбинантный	GlucaGen <sup>TM</sup> (Novo Nordisk); глюкагон <sup>TM</sup> (Eli Lilly)	Антигипогликемические средства	Для лечения тяжелой гипогликемии, а также используемые при визуализации желудочно-кишечного тракта	54009
	Гозерелин	Zoladex <sup>TM</sup>	Антинеопластические средства; антинеопласти-	Злокачественная опухоль молочной железы; карци-	78617

		ческие средства, гормональные	нома предстательной железы; эндометриоз	
5	Сывороточный альбумин человека	Albutein <sup>TM</sup> (Alpha Therapeutic Corp)	Заменители сыворотки	Для лечения тяжелой потери крови, гиперволемии, гипопротеинемии
10	Гиалуронидаза	Vitragan <sup>TM</sup> ; Vitrase <sup>TM</sup> ; Vitrase <sup>TM</sup> (Ista Pharma)	Адьюванты анестетиков; пермеабилизирующие средства	Для увеличения абсорбции и распределения других инъецированных лекарственных средств и для регидратации
15	Ибритумомаб	Зевалин <sup>TM</sup> (IDEA Pharmaceuticals)	Антинеопластические средства	Для лечения неходжкинской лимфомы
20	Идурсульфаза	Elaprase <sup>TM</sup> (Shire Pharmaceuticals)	Ферментативные заместительные средства	Для лечения синдрома Хантера у взрослых и детей в возрасте от 5 лет и старше.
25	Иматиниб		Ингибиторы тирозинкиназы	AMD, DME
30	Иммуноглобулин	Civacir <sup>TM</sup> ; Flebogamma <sup>TM</sup> (Instituto Grifols SA); Gamunex <sup>TM</sup> (Talecris Biotherapeutics)	Противоинфекционные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения иммунодефицитов, тромбоцитопенической пурпурой, болезни Кавасаки, гаммаглобулинемии, лейкоза, при трансплантации кости
35	Инфликсимаб	Ремикейд <sup>TM</sup> (Centocor Inc)	Иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Увеит, AMD
40	Инсулин гларгин, рекомбинантный	Lantus <sup>TM</sup>	Гипогликемические средства	Для лечения диабета (I и II типа)
45	Инсулин Lyspro, рекомбинантный	Humalog <sup>TM</sup> (Eli Lilly); инсулин Lispro (Eli Lilly)	Гипогликемические средства	Для лечения диабета (I и II типа)
	Инсулин, рекомбинантный	Novolin R <sup>TM</sup> (Novo Nordisk)	Гипогликемические средства	Для лечения диабета (I и II типа)
	Инсулин свиньи	Iletin II <sup>TM</sup>	Гипогликемические средства	Для лечения диабета (I и II типа)
	Интерферон			
30	Интерферон $\alpha$ -2a, рекомбинантный	Roferon A <sup>TM</sup> (Hoffmann-La Roche Inc); Veldona <sup>TM</sup> (Amarillo Biosciences)	Антинеопластические средства; противовирусные средства	Для лечения хронического гепатита С, волосатоклеточного лейкоза, СПИД-ассоциированного саркомы Капоши и хронического миелогенного лейкоза. Также для лечения бородавок, возникающих при ВИЧ-инфекции.
35	Интерферон $\alpha$ -2b, рекомбинантный	Intron A <sup>TM</sup> (Schering Corp)	Антинеопластические средства; противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения волосатоклеточного лейкоза, злокачественной меланомы и СПИД-ассоциированной саркомы Капоши.
40	Интерферон альфакон-1	Advaferon <sup>TM</sup> ; Infergen <sup>TM</sup> (InterMune Inc)	Антинеопластические средства; противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения волосатоклеточного лейкоза, злокачественной меланомы и СПИД-ассоциированной саркомы Капоши
45	Интерферон $\alpha$ -n1	Wellferon <sup>TM</sup> (GlaxoSmithKline)	Противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения венерических или генитальных бородавок, обусловленных вирусом папилломы человека
	Интерферон $\alpha$ -n3	Alferon <sup>TM</sup> (Interferon Sciences Inc.); Alferon LDO <sup>TM</sup> ; Alferon N Injection <sup>TM</sup>	Антинеопластические средства; противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения рефракторных или повторных внешних остроконечных кондилом в месте поражения.
	Интерферон $\beta$ -1b	Betaseron <sup>TM</sup> (Chiron Corp)	Противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения рецидивирующего/ ремиттирующего рассеянного склероза
	Интерферон $\gamma$ -1b	Actimmune <sup>TM</sup> ; Actimmune <sup>TM</sup> (InterMune Inc)	Противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения хронической гранулематозной болезни, остеопетроза

5	Лапатиниб		Ингибиторы тирозинкиназы		581
10	Лепирудин	Refludan <sup>TM</sup>	Антикоагулянты; антиромботические средства; фибринолитические средства	Для лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении	70037
15	Lestaurtinib		Ингибиторы тирозинкиназы		439
20	Лейпролид	Элигард <sup>TM</sup> (Atrix Labs/QLT Inc)	Средства против эстрогена; антионкологические средства	Для лечения злокачественной опухоли предстательной железы, эндометриоза, фибромы матки и преждевременного полового созревания	37731
25	Лютропин альфа	Luveris <sup>TM</sup> (Serono)	Фертильные средства	Для лечения женского бесплодия	78617
30	Мекасермин	Increlex <sup>TM</sup> ; Increlex <sup>TM</sup> (Tercica); Iplex		Для длительного лечения нарушения роста у педиатрических пациентов с первичным IGFD или с дефектом гена GH, у которых образуются нейтрализующие антитела к GH. Не показан для лечения вторичного IGFD в результате дефицита GH, недоедания, нутрот	154795
35	Менотропины	Repronex <sup>TM</sup>	Фертильные средства	Для лечения женского бесплодия	78617
40	Метотрексат		Иммуномодулирующее средство	Увеит, DME	
45	Ингибиторы mTOR				
	Муромонаб	Ортоклон ОКТ3 <sup>TM</sup> (Ortho Biotech)	Иммуномодулирующие средства; иммуносупрессорные средства	Для лечения реципиентов трансплантатов органов, профилактики отторжения органа	23148
	Натализумаб	Тисабри <sup>TM</sup>	Иммуномодулирующие средства	Для лечения рассеянного склероза	115334
	Непафенак		Ингибиторы циклооксигеназы		
	Несиритид	Natrecor <sup>TM</sup>	Сердечные лекарственные средства	Для внутривенного лечения пациентов с острой декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью, которые имеют диспноэ в покое или при минимальной активности.	118921
	Nilotinib		Ингибиторы тирозинкиназы		530
	NS398		Ингибиторы циклооксигеназы		
	Октреотид	Atrigel <sup>TM</sup> ; Longastatin <sup>TM</sup> ; Sandostatin <sup>TM</sup> ; Sandostatin LAR <sup>TM</sup> ; Sandostatin LAR <sup>TM</sup> (Novartis)	Анаболические средства; антионкологические средства, гормональные; желудочно-кишечные средства; средства для заместительной гормональной терапии	Для лечения акромегалии и снижения побочных эффектов химиотерапии злокачественной опухоли	42687
	Инфликсимаб	Ксолаип <sup>TM</sup> (Genentech Inc)	Средства против астмы; иммуномодулирующие средства	Для лечения астмы, обусловленной аллергией	29596
	Опредвекин	Neumega <sup>TM</sup> ; Neumega <sup>TM</sup> (Genetics Institute Inc)	Коагулянты; тромботические средства	Повышает уровень тромбоцитов, пониженный из-за химиотерапии	45223
	Липопротеин OspA	LYMErix <sup>TM</sup> (SmithKline Beecham)	Вакцины	Для профилактического лечения болезни Лайма	95348
	OT-551	(Othera)	Антиоксидантные глазные капли	AMD	
	Окситоцин	Окситоцин <sup>TM</sup> (BAM Biotech); Pitocin <sup>TM</sup> (Parke-Davis); Syntocinon <sup>TM</sup>	Антитоколитические средства; родовозбуждающие средства; токомиметики	Чтобы содействовать при родах, эффективное родовозбуждение, индукция сокращений матки	12722

	(Sandoz)			
Палифермин	Kepivance <sup>TM</sup> (Amgen Inc)	Средства против мукозита	Для лечения мукозита (язв во рту)	138885
Паливизумаб	Синагис <sup>TM</sup>	Противовирусные средства	Для лечения дыхательных заболеваний, обусловленных респираторным синцитиальным вирусом	63689
Панитумумаб	Вектибикс <sup>TM</sup> ; Вектибикс <sup>TM</sup> (Amgen)	Антионкологические средства	Для лечения EGFR-экспрессирующей метастатической карциномы толстой кишки с прогрессированием заболевания при или после схемы химиотерапии, содержащей фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан.	134279
Ингибитор PDGF	(Jerini Ophthalmic); (Ophthotech)	Ингибиторы PDGF	AMD	
PEDF (фактор пигментного эпителия)				
Пегадемаза бычья	Adagen <sup>TM</sup> (Enzon Inc.)	Ферментативные заместительные средства	Для лечения дефицита аденоизиндезаминазы	36512
Пегаптаниб	Macugen <sup>TM</sup>	Олигонуклеотид	Для лечения неоваскулярной (влажной) возрастной дегенерации желтого пятна.	103121
Пегаспаргаза	Oncaspar <sup>TM</sup> (Enzon Inc)	Антионкологические средства	Для лечения острого лимфобластного лейкоза	132.118
Пегфилграстим	Neulasta <sup>TM</sup> (Amgen Inc.)	Противоинфекционные средства; средства против нейтропении; иммуномодулирующие средства	Увеличивает образование лейкоцитов, для лечения при немиелоидной злокачественной опухоли, нейтропении и трансплантации костного мозга	28518
Пегинтерферон $\alpha$ -2a	Pegasys <sup>TM</sup> (Hoffman-La Roche Inc)	Антионкологические средства; противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения волосатоклеточного лейкоза, злокачественной меланомы и СПИД-ассоциированной саркомы Капоши.	57759
Пегинтерферон $\alpha$ -2b	PEG-Intron (Schering Corp); Unitron PEG <sup>TM</sup>	Антионкологические средства; противовирусные средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения хронического гепатита С у пациентов, которых ранее не лечили интерфероном $\alpha$ , которые имеют компенсированное заболевание печени и в возрасте по меньшей мере 18 лет.	57759
Пегвисомант	Somavert <sup>TM</sup> (Pfizer Inc)	Анаболические средства; средства для заместительной гормональной терапии	Для лечения акромегалии	71500
Пентоксифилин				
Периндозрил		Ингибиторы ACE		
Пимекролимус		Иммуномодулирующие соединения семейства «-лимусов»		
Ингибиторы РКС (протеинкиназы С)				
POT-4	Potentia/Alcon	Ингибитор системы комплемента (фактор C3)	AMD	
Прамлинтид	Symlin <sup>TM</sup> ; Symlin <sup>TM</sup> (Amylin Pharmaceuticals)		Для лечения диабета I типа и II типа во время приема пищи в комбинации со стандартной инсулиновой терапией, у пациентов, которые не могут добиться достаточного контроля глюкозы при монотерапии инсулином.	16988
Ингибиторы протеосом	Велкад <sup>TM</sup>		Ингибиторы протеосом	
Пирролидин				
Хинаприл		Ингибиторы ACE		

	Ранибизумаб	Lucentis <sup>TM</sup>	Для лечения пациентов с неоваскулярной (влажной) возрастной дегенерацией желтого пятна.	27043
5	Рапамицин (сиролимус)	(MacuSight)	Иммунофилин-связывающие соединения семейства «-лимусов»	AMD
	Расбуриказа	Elitek <sup>TM</sup> ; Elitek <sup>TM</sup> (Sanofi-Synthelab Inc); Fasturtec <sup>TM</sup>	Средства против повышенной кислотности мочи	Для лечения гиперурикемии, снижает повышенное содержание мочевой кислоты в плазме (от химиотерапии) 168,11
10	Ретеплаза	Retavase <sup>TM</sup> (Centocor); Retavase <sup>TM</sup> (Roche)	Тромболитические средства	Для лизиса при острой легочной эмболии, внутрикоронарной эмболии и ведении инфаркта миокарда 54732
	Стимулятор сетчатки	Neurosolve <sup>TM</sup> (Vitreoretinal Technologies)	Стимуляторы сетчатки	AMD
	Ретиноид(ретиноиды)			
15	Ритуксимаб	Мабтера <sup>TM</sup> ; Ритуксан <sup>TM</sup>	Антионкологические средства	Для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы (CD20 положительной) 33078
	RNAI (РНК-интерференция антиогенного фактора)			
20	Рофекоксиб	Виокс <sup>TM</sup> ; Ceoxx <sup>TM</sup> ; Сеохх <sup>TM</sup> (Merck & Co.)	Ингибиторы циклооксигеназы	
	Росиглитазон		Тиазолидиндионы	
	Ruboxistaurin	Eli Lilly	Ингибитор протеинкиназы С (PKC)-b	DME, диабетическая периферическая ретинопатия 469
25	Кальцитонина лососевых рыб	Calcimar <sup>TM</sup> ; Miocalcin <sup>TM</sup> (Novartis)	Средства против гипокальциемии; средства против остеопороза; средства для сохранения плотности кости	Для лечения остеопороза после менопаузы 57304
	Сарграмостим	Immunex <sup>TM</sup> ; Leucomax <sup>TM</sup> (Novartis); Leukine <sup>TM</sup> ; Leukine <sup>TM</sup> (Berlex Laboratories Inc)	Противоинфекционные средства; антионкологические средства; иммуномодулирующие средства	Для лечения злокачественной опухоли и при трансплантации костного мозга 46207
30	SAR 1118	SARCode	Иммуномодулирующее средство	Сухой глаз, DME, конъюнктивит
	SDZ-RAD		Иммунофилин-связывающие соединения семейства «-лимусов»	
	Секретин	SecreFlo <sup>TM</sup> ; Secremax <sup>TM</sup> ; SecreFlo <sup>TM</sup> (Repligen Corp)	Диагностические средства	Для диагностирования панкреатического экзокринного нарушения функции и гастриномы 50207
35	Избирательный ингибитор фактора 3 системы комплемента			
	Избирательный ингибитор фактора 5 системы комплемента			
40	Semaxanib		Ингибиторы тирозинкиназы	238
	Серморелин	Geref <sup>TM</sup> (Serono Pharma)	Анаболические средства; средства для заместительной гормональной терапии	Для лечения карликовости, профилактики ВИЧ-индукционной потери массы 47402
	Сывороточный альбумин, йодированный	Megatope <sup>TM</sup> (IsoTex Diagnostics)	Средства для визуализации	Для определения общих объемов крови и плазмы 39000
45	SF1126	Semafore	Ингибирирование PI3k/mTOR	AMD, DME
	Сиролимус, измененный состав (рапамицин)	(MacuSight)	Иммунофилин-связывающие соединения семейства «-лимусов»	AMD
	Синтетическая молекула миРНК, FTP-801i-14	(Quark Pharmaceuticals)	Синтетическая молекула миРНК	AMD

5	Соматотропин, рекомбинантный	BioTropin <sup>TM</sup> (Biotech General); Genotropin <sup>TM</sup> (Pfizer); Humatrop <sup>TM</sup> (Eli Lilly); Norditropin <sup>TM</sup> (Novo Nordisk); Nutropin <sup>TM</sup> (Genentech Inc.); NutropinAQ <sup>TM</sup> (Genentech Inc.); Protropin <sup>TM</sup> (Genentech Inc.); Saizen <sup>TM</sup> (Serono SA); Serostim <sup>TM</sup> ; Serostim <sup>TM</sup> (Serono SA); Tev-Tropin <sup>TM</sup> (GATE)	Анаболические средства; средства для заместительной гормональной терапии	Для лечения карликовости, акромегалии профилактики ВИЧ-индуцированной потери массы	71500
10	Скваламин				
15	Стрептокиназа	Стрептаза <sup>TM</sup> (Aventis Behringer GmbH)	Тромболитические средства	Для лечения острого прогрессирующего трансмурального инфаркта миокарда, легочной эмболии, тромбоза глубоких вен, тромбоза артерий или эмболии и окклюзии артериовенозной канюли	90569
20	Сунитиниб		Ингибиторы тирозинкиназы		398
25	TA106	Taligen	Ингибитор системы комплемента (фактор B)	AMD	
30	Такролимус		Иммунофилин-связывающие соединения семейства «лимусов»		
35	Тенектеплаза	TNKase <sup>TM</sup> (Genentech Inc)	Тромболитические средства	Для лечения инфаркта миокарда и лизиса внутрикоронарных эмболов	54732
40	Терипаратид	Aphela <sup>TM</sup> ; Forsteo <sup>TM</sup> ; Forteo <sup>TM</sup> ; Fortessa <sup>TM</sup> ; Ophthia <sup>TM</sup> ; Optia <sup>TM</sup> ; Optiah <sup>TM</sup> ; Zalectra <sup>TM</sup> ; Zelletra <sup>TM</sup>	Средства для сохранения плотности кости	Для лечения остеопороза у мужчин и женщин после менопаузы, которые имеют высокий риск получить перелом. Также используют для увеличения костной массы у мужчин с первичным или предполагаемым остеопорозом, которые имеют высокий риск перелома.	66361
45	Тетратиомолибдат				
	Талидомид	Celgene	Противовоспалительное, антипролиферативное средство	Увеит	
	Тиреотропин альфа	Thyrogen <sup>TM</sup> (Genzyme Inc)	Диагностические средства	Для обнаружения остаточной или рецидивирующей злокачественной опухоли щитовидной железы	86831
	Ингибиторы киназы Tie-1 и Tie-2				
	Toceranib		Ингибиторы тирозинкиназы		396
	Тозитумомаб	Бексар <sup>TM</sup> (Corixa Corp)	Антинеопластические средства	Для лечения неходжкинской лимфомы (CD20 положительной, фолликулярной)	33078
	Аналог TPN 470				
	Трастузумаб	Герцептин <sup>TM</sup> (Genentech)	Антинеопластические средства	Для лечения HER2-положительной злокачественной опухоли молочной железы в легком	137912
	Триамцинолон ацетонид	Triesence <sup>TM</sup>	Глюкокортикоид	DME, для лечения воспаления сетчатки	435
	Тропоглазон		Тиазолидиндионы		
	Тумистатин				

5	Урофоллитропин	Fertinex <sup>TM</sup> (Serono S.A.)	Фертильные средства	Для лечения женского бесплодия	78296
	Урокиназа	Abbokinase <sup>TM</sup> ; Abbokinase <sup>TM</sup> (Abbott Laboratories)	Тромболитические средства	Для лечения эмболии легких, тромбоза коронарной артерии и очистки IV катетеров	90569
10	Vandetanib		Ингибиторы тирозинкиназы		475
	Вазопрессин	Pitressin <sup>TM</sup> ; Pressyn <sup>TM</sup>	Антидиуретики; токомиметики; сосудосуживающие средства	Для лечения энуреза, полиурии, несахарного диабета, полидипсии и вариоза вен пищевода с кровотечением	46800
15	Баталаниб		Ингибиторы тирозинкиназы		347
	Ингибитор киназы рецептора VEGF				
20	VEGF Trap	Aflibercept <sup>TM</sup> (Regeneron Pharmaceuticals, Bayer HealthCare AG)	Генетически сконструированные антитела	DME, злокачественная опухоль, окклюзия вен сетчатки, неоваскуляризация сосудистой оболочки, медленное заживление ран, лечение злокачественных опухолей	96600
	Модулятор цикла превращения родопсина ACU-4229	(Acucela)	Модулятор цикла превращения родопсина	AMD	
25	Витамин(витамины)				
	Антагонисты рецептора витронектина				
30	Volociximab	Ophthotech	Ингибитор $\alpha 5\beta 1$ интегрина	AMD	
	XL765	Exelixis/Sanofi-Aventis	Ингибирирование PI3k/mTOR	AMD, DME	

25 (57) Формула изобретения

1. Устройство доставки лекарственного средства, выполненное с возможностью по меньшей мере частичной имплантации в глаз, содержащее:

30 удерживающую структуру, расположенную около области проксимального конца устройства;

проницаемый элемент, соединенный с по меньшей мере частью удерживающей структуры и проходящий внутри нее;

пористый механизм высвобождения лекарственного средства, расположенный в сообщении по текучей среде с выпуском устройства;

элемент центрального ядра, имеющий продольную ось; и

35 резервуар, расположенный вокруг элемента центрального ядра, причем резервуар имеет объем, выполненный с возможностью вмещать одно или более лекарственных средств и находится в сообщении по текучей среде с выпуском через пористый механизм высвобождения лекарственного средства,

при этом устройство выполнено с возможностью по меньшей мере частичной

40 имплантации внутрь глаза вдоль оси установки,

причем резервуар выполнен с возможностью увеличения от установочной конфигурации, которая имеет первую трехмерную геометрическую форму, до расширенной конфигурации, которая имеет вторую трехмерную геометрическую форму, при этом вторая трехмерная геометрическая форма расположена эксцентрически 45 относительно продольной оси элемента центрального ядра.

2. Устройство по п. 1, в котором первая часть объема резервуара в расширенной конфигурации увеличивается от хрусталика глаза и является большей, чем остальная часть объема.

3. Устройство по п. 2, в котором каждая из первой части и остальной части остается за пределами зрительной оси глаза.

4. Устройство по любому из пп. 1-3, в котором резервуар формируют из неподатливого материала.

5. Устройство по п. 4, в котором неподатливый материал резервуара расширяется от первой трехмерной геометрической формы до второй трехмерной геометрической формы, но не проходит за пределы второй трехмерной геометрической формы.

6. Устройство по любому из предшествующих пунктов, в котором определенное расстояние отделяет проксимальный конец резервуара от одной или более внутренних тканевых поверхностей, окружающих место проникновения в глаз, при нахождении в расширенной конфигурации.

7. Устройство по любому из предшествующих пунктов, при этом устройство остается за пределами зрительной оси в расширенной конфигурации.

8. Устройство по любому из предшествующих пунктов, причем элемент центрального ядра проходит от области проксимального конца устройства до области дистального конца устройства.

9. Устройство по п. 8, в котором механизм высвобождения лекарственного средства сопряжен с элементом центрального ядра около области дистального конца устройства, а удерживающая структура сопряжена с элементом центрального ядра около области проксимального конца устройства.

10. Устройство по п. 8 или 9, в котором элемент центрального ядра содержит внутренний просвет и одно или более отверстий, проходящих через стенку элемента центрального ядра.

11. Устройство по п. 10, в котором внутренний просвет элемента центрального ядра находится в сообщении по текучей среде с объемом резервуара через одно или более отверстий.

12. Устройство по п. 10 или 11, в котором одно или более отверстий направляют поток лекарственного средства, инъецированный в устройство, в объем резервуара.

13. Устройство по любому из пп. 10-12, в котором элемент центрального ядра имеет цилиндрическую геометрию и дополнительно содержит направитель потока для того, чтобы направлять поток через еще одно отверстия.

14. Устройство по п. 13, в котором направитель потока содержит первую цилиндрическую область, соединенную со второй цилиндрической областью посредством воронкообразной области, при этом первая цилиндрическая область имеет больший диаметр в сечении, чем вторая цилиндрическая область.

15. Устройство по п. 13 или 14, в котором направитель потока содержит проницаемый элемент, расположенный внутри внутреннего просвета элемента центрального ядра, при этом проницаемый элемент закупоривает внутренний просвет.

16. Устройство по любому из пп. 8-15, в котором удерживающая структура содержит проксимальный фланцевый элемент, выполненный с возможностью проходить за пределы склеры глаза, и шейку, причем шейка имеет проксимальную область, выполненную с возможностью проходить через место проникновения в склере глаза, и дистальное расширение, которое проходит внутрь склеры глаза.

17. Устройство по п. 16, в котором дистальное расширение шейки окружает часть элемента центрального ядра около проксимального конца устройства, обеспечивая стабилизацию шейки для того, чтобы поддерживать положение резервуара.

18. Устройство по п. 16 или 17, в котором дистальное расширение шейки предотвращает контакт между резервуаром и внутренними поверхностями глаза смежно

с местом проникновения.

19. Устройство по любому одному из пп. 16-18, в котором верхняя поверхность проксимального фланцевого элемента указывает на ориентацию резервуара в расширенной конфигурации.

5 20. Устройство по п. 19, в котором верхняя поверхность фланцевого элемента содержит индикатор ориентации, видимый пользователю снаружи глаза.

21. Устройство по п. 20, в котором индикатор ориентации представляет собой геометрическую форму фланцевого элемента или метку на верхней поверхности фланцевого элемента.

10 22. Устройство по п. 20 или 21, в котором дистальное расширение шейки обеспечивает стабилизацию шейки для того, чтобы поддерживать положение резервуара, как указано индикатором ориентации.

23. Устройство доставки лекарственного средства, содержащее:

область проксимального конца устройства, которая содержит удерживающую

15 структуру и проницаемый элемент, соединенный с по меньшей мере частью удерживающей структуры и проходящий внутри нее; и

область дистального конца устройства, выполненную с возможностью по меньшей мере частичной имплантации в глаз, при этом область дистального конца содержит:

20 пористый механизм высвобождения лекарственного средства, расположенный в сообщении по текучей среде с выпуском устройства; и

резервуар, имеющий объем, выполненный с возможностью вмещать одно или более лекарственных средств и находиться в сообщении по текучей среде с выпуском через пористый механизм высвобождения лекарственного средства, при этом резервуар выполнен с возможностью увеличения от установочной конфигурации до расширенной

25 конфигурации,

причем после по меньшей мере частичной имплантации в глаз вдоль оси установки, устройство выполнено с возможностью увеличения от первой геометрической формы, в которой область дистального конца устройства не расположена эксцентрически относительно оси установки, до второй геометрической формы, в которой область

30 дистального конца устройства расположена эксцентрически относительно оси установки.

24. Устройство по п. 23, в котором вторая геометрическая форма представляет собой криволинейную геометрическую форму, которая остается за пределами зрительной оси глаза и избегает контакта с внутренними поверхностями глаза смежно с местом имплантации.

35 25. Устройство по п. 23 или 24, в котором расширенная конфигурация резервуара содержит симметричное расширение.

26. Устройство по п. 23 или 24, в котором расширенная конфигурация резервуара содержит асимметричное расширение.

27. Устройство доставки лекарственного средства, выполненное с возможностью

40 по меньшей мере частичной имплантации в глаз, содержащее:

резервуар, сформированный из неподатливого материала, формирующего объем, причем резервуар выполнен с возможностью вмещать одно или более лекарственных средств;

45 элемент центрального ядра, проходящий через объем между областью проксимального конца резервуара и областью дистального конца резервуара, при этом элемент центрального ядра имеет стенку, которая окружает просвет, впуск в просвет, выпуск из просвета, и одно или более отверстий, проходящих через стенку элемента центрального ядра между впуском и выпуском, причем просвет находится в сообщении

по текучей среде с объемом резервуара через одно или более отверстий; и пористый механизм высвобождения лекарственного средства, расположенный внутри выпуска и выполненный с возможностью высвобождать одно или более лекарственных средств из объема через пористый механизм высвобождения лекарственного средства,

5 при этом неподатливый материал резервуара выполнен с возможностью сворачиваться вокруг элемента центрального ядра, формируя первую трехмерную геометрическую форму перед заполнением объема одним или более лекарственными средствами, когда устройство находится в установочной конфигурации,

10 причем неподатливый материал резервуара выполнен с возможностью эксцентрически увеличиваться в стороны от элемента центрального ядра, формируя вторую трехмерную геометрическую форму при заполнении объема одним или более лекарственными средствами, когда устройство находится в расширенной конфигурации.

15 28. Устройство по п. 27, дополнительно содержащее удерживающую структуру, расположенную около области проксимального конца устройства, и проницаемый элемент, соединенный с по меньшей мере частью удерживающей структуры и проходящий внутрь нее.

29. Устройство по п. 27 или 28, дополнительно содержащее направитель потока, расположенный внутри просвета элемента центрального ядра, при этом направитель потока выполнен с возможностью содействовать заполнению объема резервуара.

20 30. Устройство по п. 29, в котором направитель потока содержит первую цилиндрическую область, соединенную со второй цилиндрической областью посредством воронкообразной области для того, чтобы направлять поток через одно или более отверстий в элементе центрального ядра, причем первая цилиндрическая область имеет больший диаметр в сечении, чем вторая цилиндрическая область.

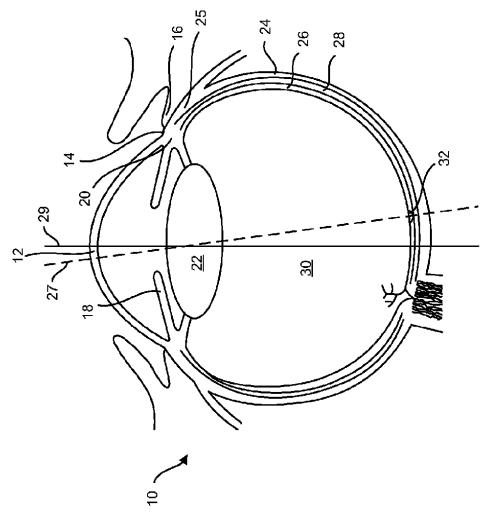
25

30

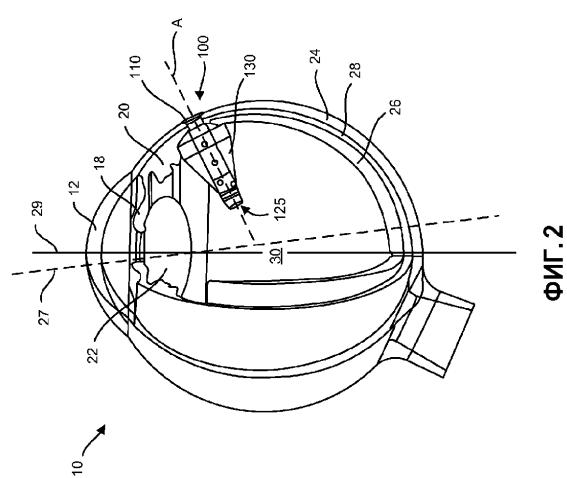
35

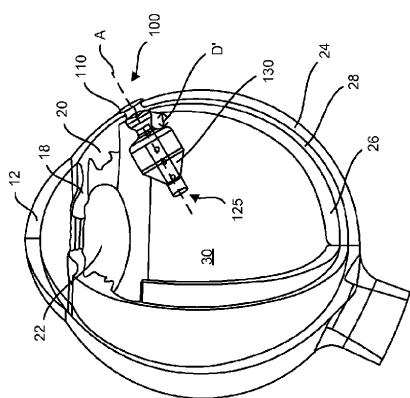
40

45



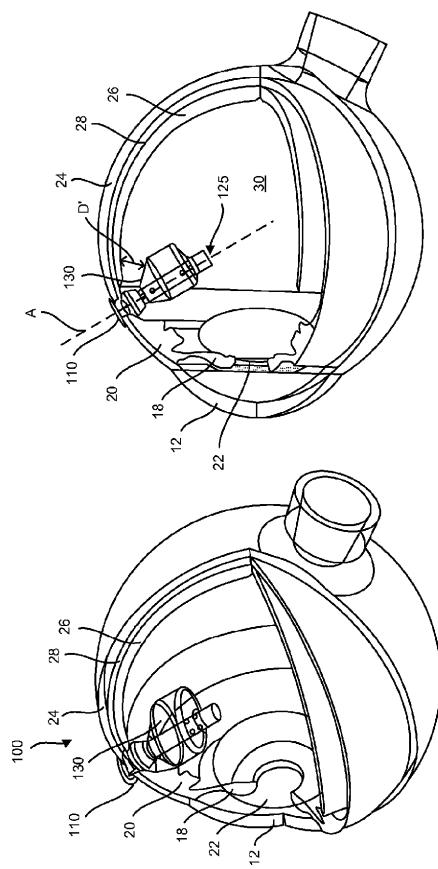
ФИГ.1





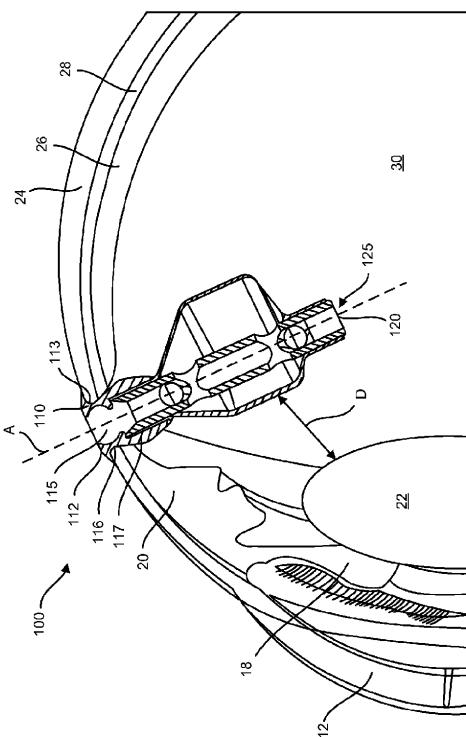
ФИГ. 3

4/26



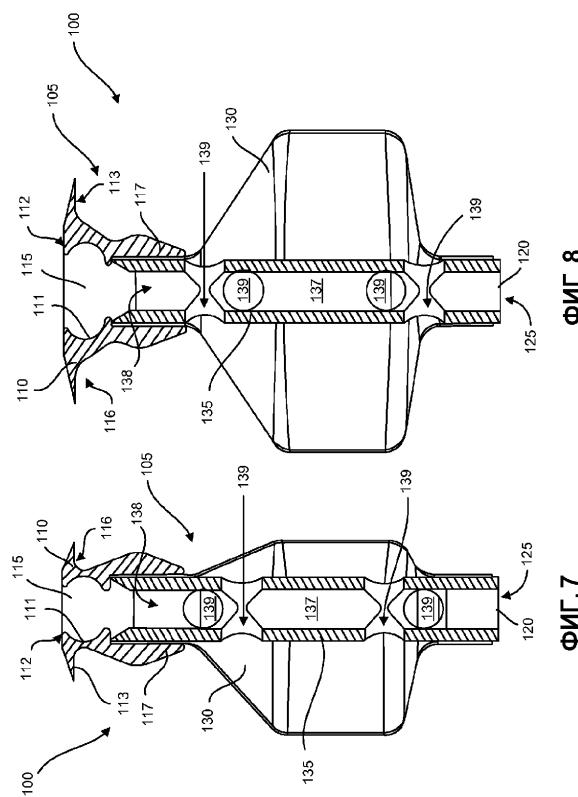
ФИГ. 5

ФИГ. 4



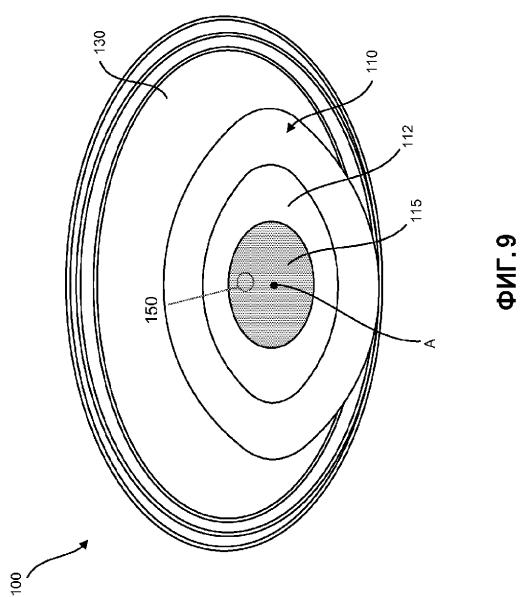
ФИГ. 6

6/26

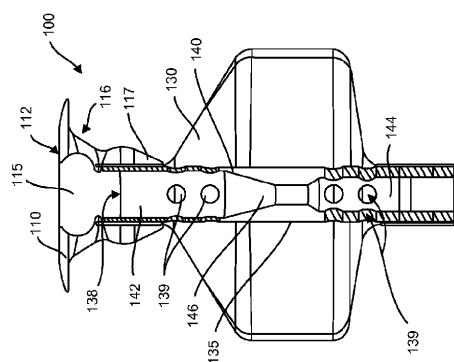


ФИГ. 7  
ФИГ. 8

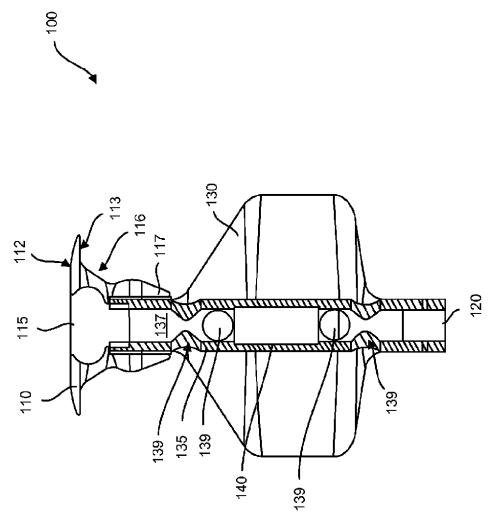
7/26



ФИГ. 9

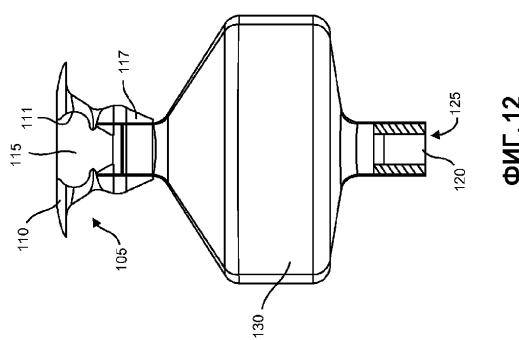


ФИГ. 10

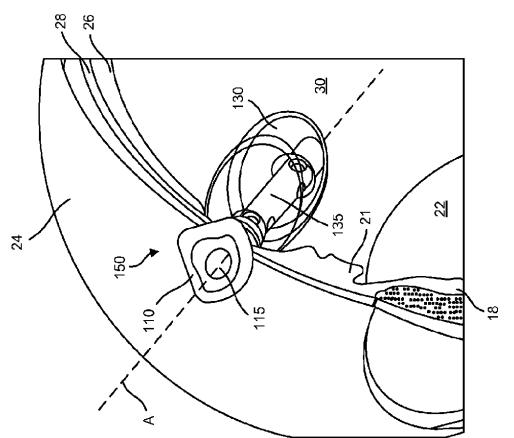


ФИГ. 11

10/26

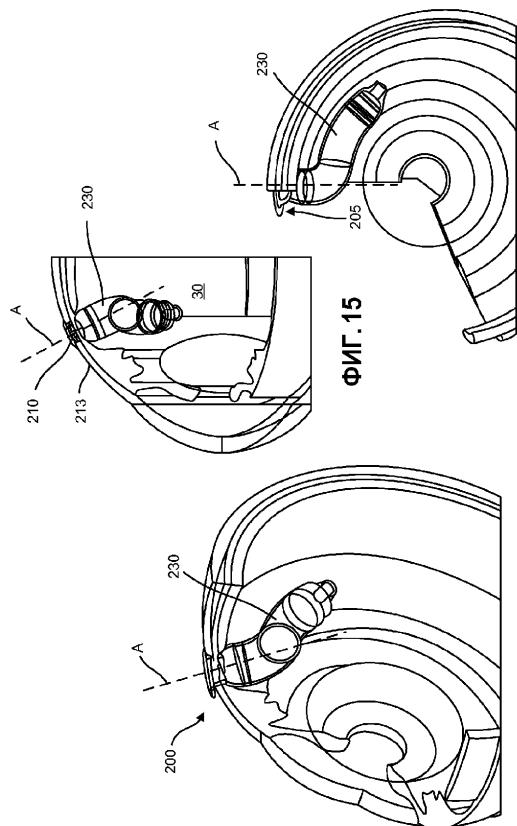


11/26



ФИГ. 13

12/26

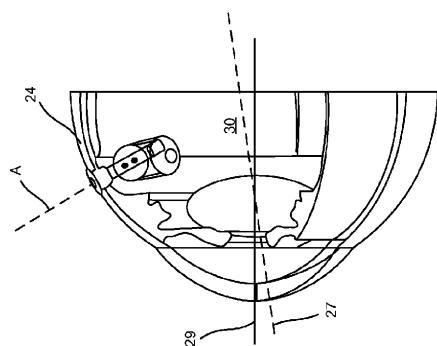


ФИГ. 16

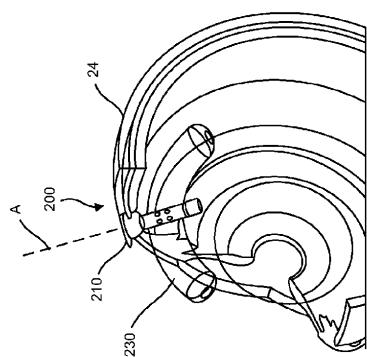
ФИГ. 14

ФИГ. 15

13/26

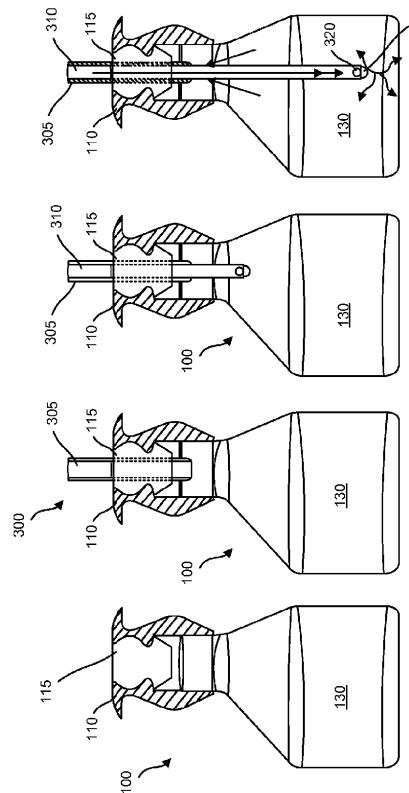


ФИГ. 18

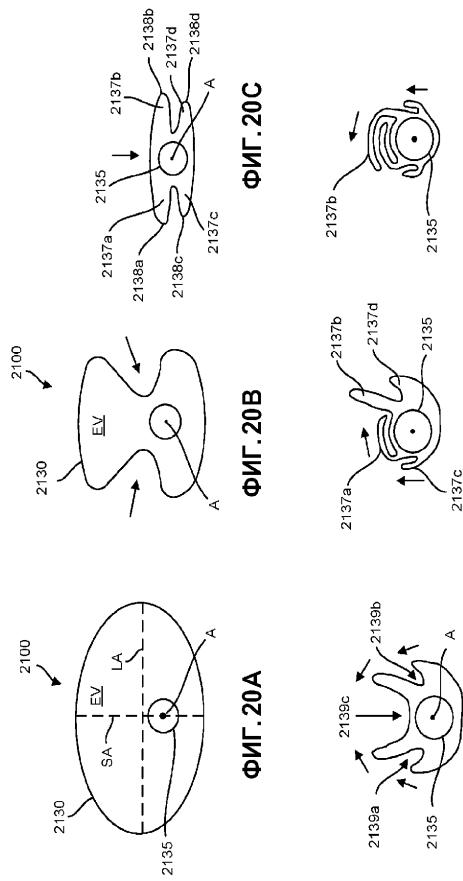


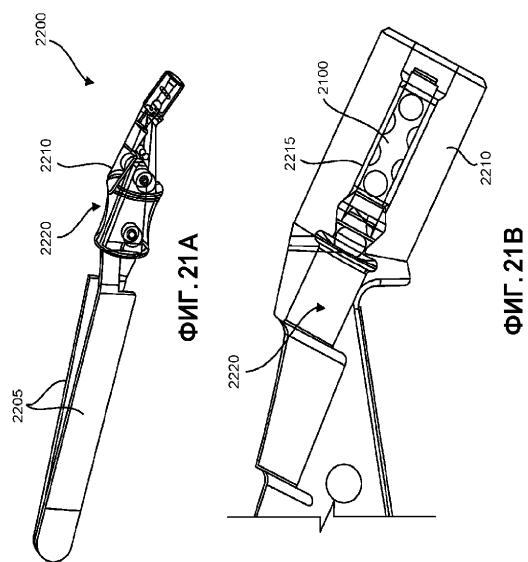
ФИГ. 17

14/26

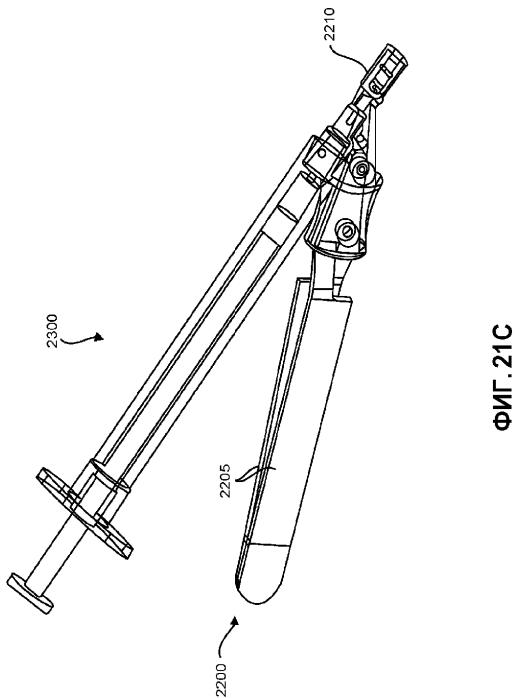


15/26

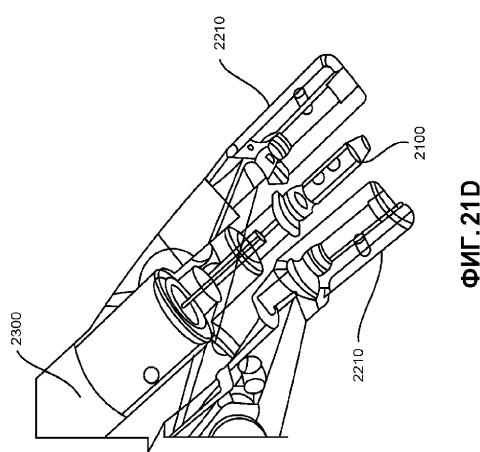




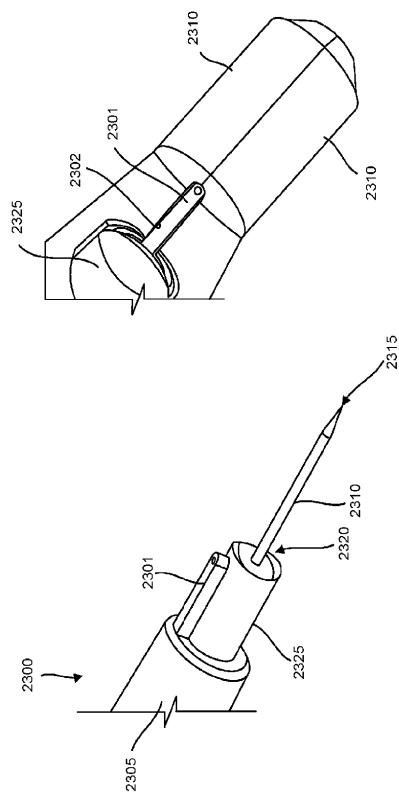
17/26



18/26



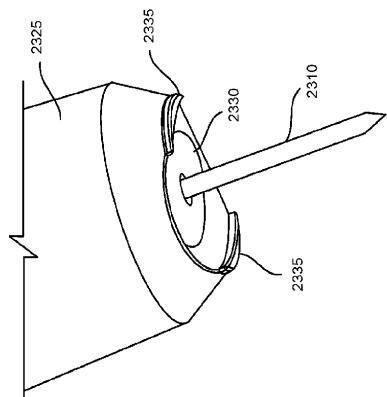
19/26



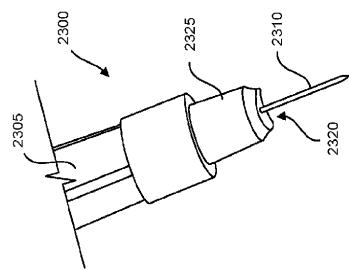
ФИГ.22В

ФИГ.22А

20/26

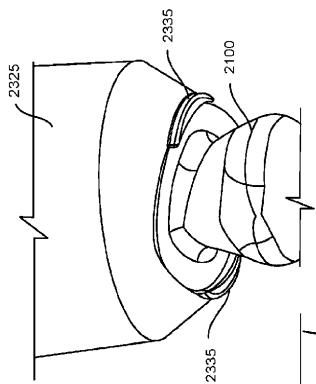


ФИГ. 23В

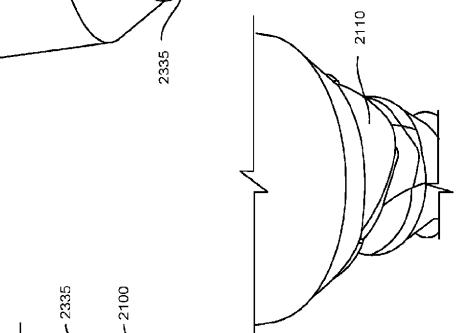


ФИГ. 23А

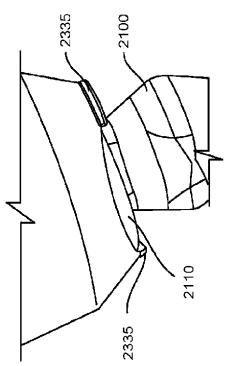
21/26



ФИГ. 23Е

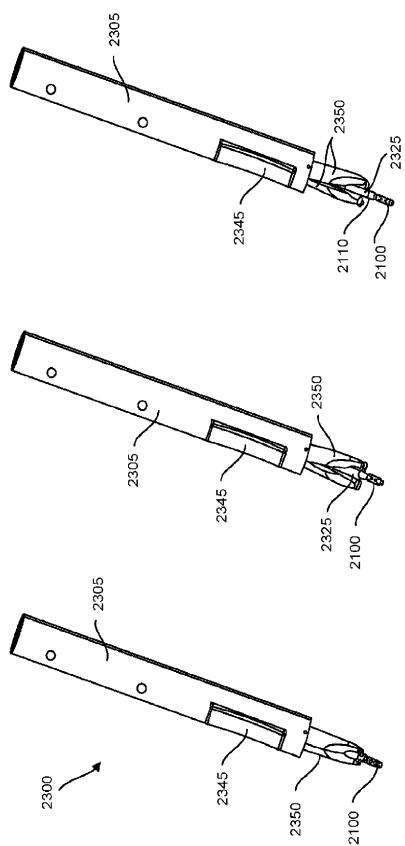


ФИГ. 23Д



ФИГ. 23С

22/26

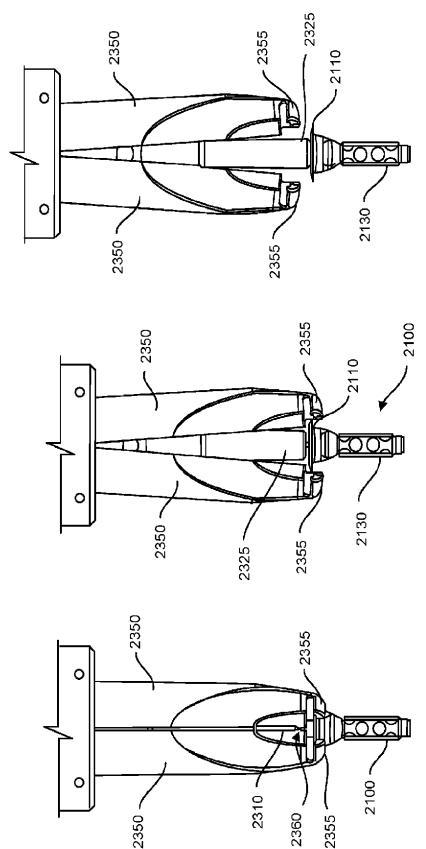


ФИГ. 24В

ФИГ. 24А

ФИГ. 24С

23/26

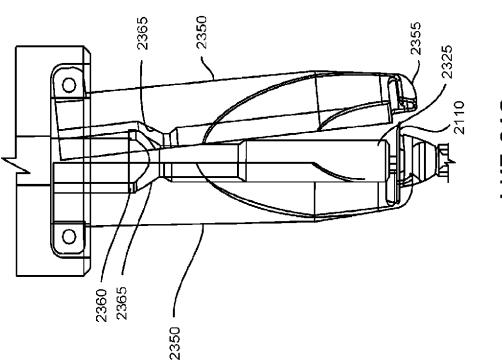


ФИГ.24F

ФИГ.24E

ФИГ.24D

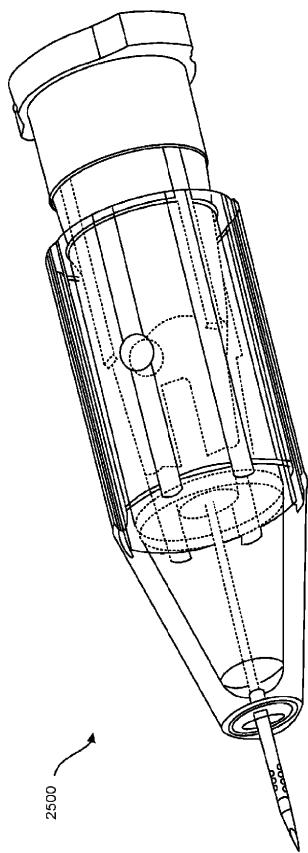
24/26



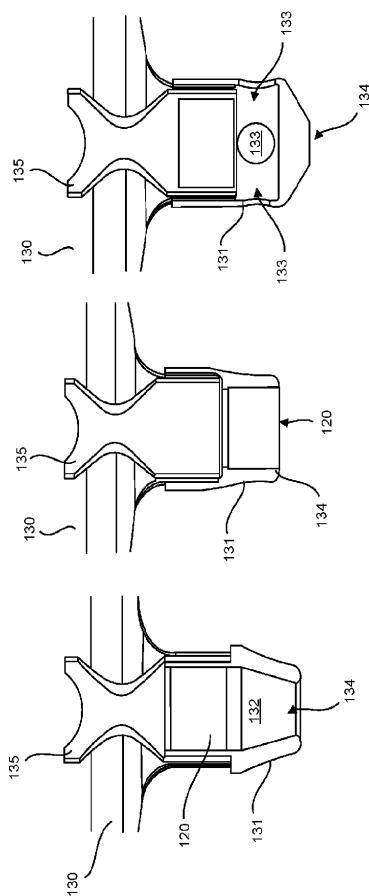
ФИГ. 24G

25/26

ФИГ. 25



26/26



ФИГ. 26А      ФИГ. 26В      ФИГ. 26С