

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046430**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.13</p> <p>(21) Номер заявки
202290714</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.09.20</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61M 5/46</i> (2006.01)
<i>A61M 5/315</i> (2006.01)
<i>A61F 9/007</i> (2006.01)
<i>A61M 5/00</i> (2006.01)
<i>A61M 5/178</i> (2006.01)
<i>A61M 5/32</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ИНЪЕКЦИОННАЯ СИСТЕМА И СПОСОБ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 62/903,406; 63/052,518</p> <p>(32) 2019.09.20; 2020.07.16</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2022.11.25</p> <p>(86) PCT/US2020/051702</p> <p>(87) WO 2021/055906 2021.03.25</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕЙРАДжиТиИкс ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Читнис Гириш, Карп Джефф, Ан
Эдвард, Лаулихт Брайан (US)</p> <p>(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2018112305
US-A1-20050182370
US-A1-20090018506
US-B2-8287491
WO-A2-2013173129
US-A1-20110224642
US-A-5106372
US-A1-20120095409
US-A1-20090318864
US-A1-20170354791</p> |
|---|---|

- (57) Предложена инъекционная система, содержащая цилиндр шприца; первый уплотняющий элемент и второй уплотняющий элемент, размещенные с возможностью перемещения в цилиндре шприца; инъекционную камеру между ними; прокалывающий элемент, проходящий от первого уплотняющего элемента для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры в биологическое пространство, при этом один или более из цилиндра шприца, первого или второго уплотняющего элемента выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента в проксимальном направлении мимо предварительно выбранного местоположения, при этом второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью приведения в контакт с первым уплотняющим элементом, причем система выполнена таким образом, что в случае приложения усилия ко второму уплотняющему элементу в дистальном направлении в ответ на первое противодействующее усилие прокалывающий элемент продвигается, а в ответ на второе противодействующее усилие прокалывающий элемент остается неподвижным, а инъекционный агент транспортируется через прокалывающий элемент.

B1**046430****046430****B1**

Связанные заявки

В настоящем изобретении испрашивается преимущество и приоритет по предварительной заявке США № 63/052,518, поданной 16 июля 2020 г., и предварительной заявке США № 62/903,406, поданной 20 сентября 2019 г., содержание которых включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к системе и способу, которые позволяют осуществлять инъекцию в полость или пустоту и, в частности, через ткань в полость или пустоту в теле человека, например, в супрахориоидальное пространство в ткани глаза.

Уровень техники

Заболевания заднего сегмента глаза являются основной причиной необратимых нарушений зрения, от которых страдают миллионы людей и которые могут привести к слепоте, если их не лечить. Они включают множество заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация (age-related macular degeneration, AMD), диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек (diabetic macular edema, DME), хориоидермия (choroidermeia, CHM), окклюзия вены сетчатки (retinal vein occlusion, RVO), увеит и эндофтальмит. Хотя во многих случаях могут быть доступны фармацевтические агенты для предотвращения развития заболевания, системная доставка не позволяет обеспечить терапевтические концентрации в заднем сегменте глаза из-за барьера для крови в глазу.

Местная доставка через локальный, трансклеральный и интравитреальный пути может быть эффективной, но в месте доставки требуются более высокие концентрации для поддержания терапевтической концентрации на пораженном участке сетчатки после диффузии через стекловидное тело. Кроме того, поступали сообщения о внутриглазных имплантатах для непрерывной доставки, но они могут быть значительно более инвазивными, чем интравитреальные инъекции. Для повышения концентрации на пораженном участке сетчатки также проводились субретинальные инъекции. Однако проведение субретинальных инъекций предполагает применение сложного, непоследовательного способа, который должен выполняться в хирургических условиях, что приводит к возникновению рассеянного пятнистого покрытия и создает риск отслоения сетчатки. Кроме того, повторное введение субретинальных инъекций может быть невозможным или нежелательным, поскольку дополнительная инъекция может еще больше повредить пораженную и ослабленную сетчатку. Сообщалось о применении дополнительных стратегий для ускорения движения молекул лекарств к сетчатке, таких как ионтофорез и магнитное поле, которые добавляют еще один уровень сложности к общей проблеме доставки лекарства.

Недавно супрахориоидальное пространство (suprachoroidal space, SCS) было исследовано в качестве потенциального пути доставки лекарства к задней части глаза. Супрахориоидальное пространство представляет собой потенциальное пространство между склерой и сосудистой оболочкой. Лекарство, доставленное в это пространство, может пройти вокруг глазного яблока к заднему сегменту глаза. Было показано, что этот путь доставки лекарства более эффективен для лечения заднего сегмента глаза, чем интравитреальные инъекции. Однако из-за своей простоты интравитреальная инъекция перевешивает хирургическую процедуру, ранее применявшуюся для супрахориоидальной доставки. Традиционно супрахориоидальную доставку осуществляли путем создания небольшого разреза с помощью скальпеля с последующей доставкой с использованием прокалывающего элемента или канюли. В последнее время для нацеливания в супрахориоидальное пространство стали использовать микропрокалывающий элемент с заданной небольшой длиной, который позволяет выполнять проникновение только на определенную глубину. Поскольку толщина склеры значительно варьируется в группе пациентов, при выполнении инъекции с помощью полых микропрокалывающих элементов требуется либо предварительное картирование геометрических характеристик глаза, либо применение способа проб и ошибок. Если прокалывающий элемент слишком длинный, он может легко проникнуть через тонкое супрахориоидальное пространство для введения лекарственного средства в стекловидное тело; а если он слишком короткий, он обеспечивает доставку в склеру. Склера в 10 раз жестче сосудистой оболочки и в 200 раз жестче сетчатки, что еще больше затрудняет прокалывание склеры без выполнения инъекции в стекловидное тело. В некоторых случаях необходимо ввести небольшой объем (порядка 100 мкл) терапевтического средства в супрахориоидальное пространство, причем его необходимо вводить с достаточным усилием с целью преодоления положительного сопротивления внутриглазного давления, прижимающего сосудистую оболочку к склере, чтобы добиться широкого охвата заднего сегмента глаза.

Соответственно, существует потребность в разработке усовершенствованной системы и способа супрахориоидальной доставки лекарства, которые позволяют выполнить точное, последовательное и безопасное нацеливание в супрахориоидальное пространство, и обеспечивают широкий охват заднего сегмента глаза.

Сущность изобретения

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена инъекционная система, содержащая: цилиндр шприца с образованным в нем просветом между проксимальным концом и дистальным концом; первый уплотняющий элемент, размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета; второй уплотняющий элемент, размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета

в проксимальном направлении по отношению к первому уплотняющему элементу, при этом первый уплотняющий элемент и второй уплотняющий элемент образуют уплотнение по отношению к просвету и между ними образована инъекционная камера; прокалывающий элемент, проходящий от дистального конца первого уплотняющего элемента, причем прокалывающий элемент сообщается по текучей среде с инъекционной камерой для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры в пространство в ткани пациента, при этом один или более из цилиндра шприца, первого уплотняющего элемента и второго уплотняющего элемента выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента в проксимальном направлении мимо предварительно выбранного местоположения, при этом второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью приведения в контакт с первым уплотняющим элементом и при этом система выполнена таким образом, что в случае приложения усилия ко второму уплотняющему элементу в дистальном направлении в ответ на первое противодействующее усилие первый уплотняющий элемент перемещается в дистальном направлении, продвигая прокалывающий элемент в дистальном направлении, без транспортирования инъекционного агента через прокалывающий элемент, а в ответ на второе противодействующее усилие первый уплотняющий элемент остается неподвижным, а инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры через прокалывающий элемент. В некоторых вариантах осуществления первое противодействующее усилие обусловлено противодавлением, оказываемым на прокалывающий элемент, когда прокалывающий элемент продвигается через ткань; а второе противодействующее усилие обусловлено противодавлением, оказываемым на прокалывающий элемент, когда прокалывающий элемент открывается в пространстве в ткани. В некоторых вариантах осуществления усилие, приложенное ко второму уплотняющему элементу, является достаточным для продвижения первого уплотняющего элемента, но недостаточным для транспортировки инъекционного агента через прокалывающий элемент в ответ на первое противодействующее усилие; и усилие, приложенное ко второму уплотняющему элементу, является недостаточным для продвижения первого уплотняющего элемента, но достаточным для транспортировки инъекционного агента через прокалывающий элемент в ответ на приложение второго противодействующего усилия.

В некоторых вариантах осуществления в цилиндре шприца между первым уплотняющим элементом и вторым уплотняющим элементом расположен однонаправленный стопор, причем этот однонаправленный стопор выполнен с возможностью предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента мимо однонаправленного стопора, в то же время второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью прохождения через механический стопор до его приведения в контакт с первым уплотняющим элементом. Однонаправленный стопор может содержать секцию цилиндра шприца, имеющую уменьшенный диаметр, при этом первый уплотняющий элемент имеет диаметр, значительно превышающий указанный уменьшенный диаметр, чтобы первый уплотняющий элемент не мог проходить через эту секцию, в то время как второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью прохождения через эту секцию, контактируя с первым уплотняющим элементом. В некоторых вариантах осуществления однонаправленный стопор содержит часть внутренней поверхности цилиндра шприца, имеющую коэффициент трения, достаточный для предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента. В некоторых вариантах осуществления однонаправленный стопор представляет собой механический стопор. В некоторых вариантах осуществления однонаправленный стопор содержит складной стопор, расположенный между первым уплотняющим элементом и вторым уплотняющим элементом, при этом складной стопор выполнен с возможностью предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента мимо складного стопора и выполнен с возможностью складывания при приложении усилия в дистальном направлении на складной стопор для обеспечения возможности прохождения второго уплотняющего элемента через складной стопор и его приведения в контакт с первым уплотняющим элементом. В некоторых вариантах осуществления первый уплотняющий элемент имеет такую форму, что усилие трения или скольжения на первом уплотняющем элементе в проксимальном направлении превышает усилие трения или скольжения на первом уплотняющем элементе в дистальном направлении и превышает усилие введения прокалывающего элемента в ткань.

В некоторых вариантах осуществления в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент имеет размер, который в 1,01-2 раза превышает размер просвета цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент имеет размер, который в 1,01-1,10 раза превышает размер просвета цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент имеет размер, который в 1,01-1,4 раза превышает размер просвета цилиндра шприца. Внутренняя поверхность цилиндра шприца может быть изменена для усиления трения между внутренней поверхностью цилиндра шприца и первым уплотняющим элементом. В некоторых вариантах осуществления фиксатор расположен дальше в дистальном направлении относительно первого уплотняющего элемента и выполнен с возможностью избирательной фиксации первого уплотняющего элемента на месте. Фиксатор может включать в себя герметичный отсек, образованный в просвете цилиндра шприца дальше в дистальном направлении относительно первого уплотняющего элемента, несжимаемое вещество внутри этого отсека и клапан для высвобождения несжимаемого вещества из отсека, так что, когда клапан закрыт, предотвращается перемещение в дистальном

направлении первого уплотняющего элемента, а когда клапан открыт, перемещение в дистальном направлении первого уплотняющего элемента разрешается.

В некоторых вариантах осуществления между первым уплотняющим элементом и вторым уплотняющим элементом расположен нажимной триггерный механизм, выполненный с возможностью срабатывания, когда первый уплотняющий элемент вступает в контакт со вторым уплотняющим элементом, для предотвращения перемещения в дистальном направлении первого уплотняющего элемента. В некоторых вариантах осуществления порт для заполнения расположен на поверхности цилиндра шприца и сообщается по текучей среде с инъекционной камерой. В некоторых вариантах осуществления указанный порт для заполнения может содержать приемник, расположенный на наружной поверхности цилиндра шприца и выполненный с возможностью приема флакона; проход, соединяющий приемник и инъекционную камеру; самогерметизирующийся элемент, выполненный с возможностью герметизации указанного прохода; и при этом прокалывающий элемент расположен в приемнике, причем прокалывающий элемент выполнен с возможностью прокалывания самогерметизирующегося элемента с обеспечением соединения по текучей среде флакона, размещенного в приемнике, с инъекционной камерой. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент выполнен с возможностью перемещения относительно приемника таким образом, что когда флакон помещают в приемник, прокалывающий элемент перемещается по направлению к инъекционной камере для прокалывания самогерметизирующегося элемента с обеспечением соединения по текучей среде флакона с инъекционной камерой, а когда контейнер с лекарственным средством извлекают из приемника, прокалывающий элемент перемещается в направлении от инъекционной камеры, в результате чего самогерметизирующийся элемент герметизирует проход.

В некоторых вариантах осуществления опорный элемент размещают вблизи дистальной части прокалывающего элемента, причем опорный элемент выполнен с возможностью перемещения относительно прокалывающего элемента и цилиндра шприца. Инъекционная камера может содержать первую камеру и вторую камеру, причем уплотняющая часть камеры второго уплотняющего элемента изолирует по текучей среде первую камеру от второй камеры таким образом, что при перемещении уплотняющей части камеры происходит соединение по текучей среде первой и второй камер. В некоторых вариантах осуществления инъекционная камера содержит первую камеру и вторую камеру, причем первая камера и вторая камера изолированы по текучей среде друг от друга, когда второй уплотняющий элемент находится в начальном положении, и при этом при перемещении второго уплотняющего элемента происходит соединение по текучей среде первой и второй камер. В некоторых вариантах осуществления второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью взаимодействия с первым уплотняющим элементом и отвода первого уплотняющего элемента и прокалывающего элемента в цилиндр шприца.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения глазного заболевания, включающий: предварительное введение в склеру пациента прокалывающего элемента инъекционной системы, которая содержит: цилиндр шприца с образованным в нем просветом между проксимальным концом и дистальным концом; первый уплотняющий элемент, размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета; второй уплотняющий элемент, размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета в проксимальном направлении по отношению к первому уплотняющему элементу, при этом первый уплотняющий элемент и второй уплотняющий элемент образуют уплотнение по отношению к просвету и между ними образована инъекционная камера; прокалывающий элемент, проходящий от дистального конца первого уплотняющего элемента, причем прокалывающий элемент сообщается по текучей среде с инъекционной камерой для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры в пространство в ткани пациента, и при этом один или более из цилиндра шприца, первого уплотняющего элемента и второго уплотняющего элемента выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента в проксимальном направлении мимо предварительно выбранного местоположения, при этом второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью приведения в контакт с первым уплотняющим элементом; продвижение прокалывающего элемента через склеру путем приложения усилия ко второму уплотняющему элементу, причем это усилие является достаточным для перемещения первого уплотняющего элемента в дистальном направлении для продвижения прокалывающего элемента в дистальном направлении без транспортирования инъекционного агента через прокалывающий элемент; и поддержание усилия на втором скользящем элементе, когда прокалывающий элемент проходит через склеру и открывается в супрахориоидальное пространство (suprachoroidal space, SCS) таким образом, что инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры через прокалывающий элемент в SCS без дальнейшего перемещения первого уплотняющего элемента в дистальном направлении. В некоторых вариантах осуществления заболевание глаз представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (age-related macular degeneration, AMD), диабетический макулярный отек (diabetic macular edema, DME), глаукому, окклюзию вены сетчатки (retinal vein occlusion, RVO), увеит, эндофтальмит, болезнь Штаргардта (Stargardt), врожденный амавроз Лебера (Leber) (Leber Congenital Amaurosis, LCA), пигментный ретинит или хороидермию. В некоторых вариантах осуществления инъекционная текучая среда содержит одну или более композиций инъекционного агента, содержащих вектор доставки вируса, содержащий целевой ген и промотор, выбранный для активации целевого гена.

Целевой ген может представлять собой ген anti-VEGFR2, вектор доставки может представлять собой вектор аденоассоциированного вируса, а промотор для гена anti-VEGFR2 может представлять собой промотор CAG. В некоторых вариантах осуществления инъекционная текучая среда содержит одну или более композиций инъекционного агента, содержащих соединение anti-VEGFR2, выбранное из группы, включающей в себя бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, дезинтегрины, антипростагландинны, полипептиды, полученные из триптофанил-тРНК-синтетазы, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (Inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) и anti-PDGF для лечения возрастной макулярной дегенерации; и кортикостероиды для лечения увеита, хориоретинита или других воспалительных заболеваний глаз; ботулинический токсин для различных вариантов применения при лечении глаз; ингибиторы тирозинкиназы.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен набор для введения инъекционного агента в ткань, содержащий: инъекционную систему, содержащую: цилиндр шприца с образованным в нем просветом между проксимальным концом и дистальным концом; первый уплотняющий элемент, размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета; второй уплотняющий элемент, размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета в проксимальном направлении по отношению к первому уплотняющему элементу, при этом первый уплотняющий элемент и второй уплотняющий элемент образуют уплотнение по отношению к просвету и между ними образована инъекционная камера; прокалывающий элемент, проходящий от дистального конца первого уплотняющего элемента, причем прокалывающий элемент сообщается по текучей среде с инъекционной камерой для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры в пространство в ткани пациента, и при этом один или более из цилиндра шприца, первого уплотняющего элемента и второго уплотняющего элемента выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента в проксимальном направлении мимо предварительно выбранного местоположения, при этом второй уплотняющий элемент выполнен с возможностью приведения в контакт с первым уплотняющим элементом, и при этом система выполнена таким образом, что в случае приложения усилия ко второму уплотняющему элементу в дистальном направлении в ответ на первое противодействующее усилие первый уплотняющий элемент перемещается в дистальном направлении, продвигая прокалывающий элемент в дистальном направлении, без транспортирования инъекционного агента через прокалывающий элемент, а в ответ на второе противодействующее усилие первый уплотняющий элемент остается неподвижным, а инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры через прокалывающий элемент; и объем инъекционной текучей среды, содержащий одну или более композиций инъекционного агента. В некоторых вариантах осуществления заболевание глаз представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (age-related macular degeneration, AMD), диабетический макулярный отек (diabetic macular edema, DME), глаукому, окклюзию вены сетчатки (retinal vein occlusion, RVO), увеит, эндофтальмит, болезнь Штаргардта (Stargardt), врожденный амавроз Лебера (Leber) (Leber Congenital Amaurosis, LCA), пигментный ретинит или хороидермию. В некоторых вариантах осуществления инъекционная текучая среда содержит одну или более композиций инъекционного агента, содержащих вектор доставки вируса, содержащий целевой ген и промотор, выбранный для активации целевого гена. Целевой ген может представлять собой ген anti-VEGFR2, вектор доставки может представлять собой вектор аденоассоциированного вируса, а промотор для гена anti-VEGFR2 может представлять собой промотор CAG. В некоторых вариантах осуществления инъекционная текучая среда содержит одну или более композиций инъекционного агента, содержащих соединение anti-VEGFR2, выбранное из группы, включающей в себя бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, дезинтегрины, антипростагландинны, полипептиды, полученные из триптофанил-тРНК-синтетазы, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (Inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) и anti-PDGF для лечения возрастной макулярной дегенерации; и кортикостероиды для лечения увеита, хориоретинита или других воспалительных заболеваний глаз; ботулинический токсин для различных вариантов применения при лечении глаз; ингибиторы тирозинкиназы.

Краткое описание чертежей

Настоящее изобретение дополнительно представлено в нижеследующем подробном описании со ссылкой на указанное множество чертежей с использованием не предполагающих ограничения и приведенных для примера вариантов осуществления, на которых одинаковые ссылочные позиции представляют аналогичные части на нескольких видах на чертежах и на которых:

на фиг. 1А показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению;

на фиг. 1В показаны различные варианты осуществления прокалывающего элемента, пригодного для использования в сочетании с инъекционной системой согласно настоящему изобретению;

на фиг. 2 представлен приведенный для примера способ использования варианта осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению;

на фиг. 3 показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей односторонний стопор;

на фиг. 4 представлен приведенный для примера способ использования варианта осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей односторонний стопор;

на фиг. 5А, В показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению с уменьшенным диаметром цилиндра шприца;

на фиг. 6А, В показаны варианты осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, в которых уплотняющий элемент имеет форму, обеспечивающую асимметричное усилие трения;

на фиг. 7А-7С показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению со складным односторонним стопором;

на фиг. 7D-7E показаны различные варианты осуществления складного одностороннего стопора, пригодного для использования в инъекционной системе согласно настоящему изобретению;

фиг. 8А-8D иллюстрируют пример процесса изготовления инъекционной системы со складным односторонним стопором;

на фиг. 9А, В показаны различные варианты осуществления дистального конца инъекционной системы согласно настоящему изобретению с опорой для иглы;

на фиг. 10А, В показаны различные варианты осуществления дистального конца инъекционной системы согласно настоящему изобретению с опорой для иглы;

на фиг. 11А-11С показаны различные варианты осуществления защитного колпачка, пригодного для использования с инъекционной системой согласно настоящему изобретению;

на фиг. 12А-12Е показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, предварительно заполненной многокомпонентным инъекционным агентом;

на фиг. 13 показан график зависимости вязкости инъекционной текучей среды от внутреннего диаметра прокалывающего элемента в инъекционной системе согласно настоящему изобретению;

на фиг. 14 показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению с увеличенным уплотняющим элементом;

на фиг. 15А-15Е показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей фиксатор для уплотняющего элемента;

на фиг. 16 показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей порт доступа на дистальном конце;

на фиг. 17А, В показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей нажимной триггерный механизм между уплотняющими элементами;

на фиг. 18 показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей порт для быстрого заполнения;

фиг. 19А-19D иллюстрируют пример процесса заполнения инъекционной системы согласно настоящему изобретению через порт для быстрого заполнения;

фиг. 20А-20С иллюстрируют пример процесса пополнения инъекционной системы согласно настоящему изобретению;

на фиг. 21А, В показан пример процесса заполнения инъекционной системы согласно настоящему изобретению через порт на проксимальном конце;

на фиг. 22А-22С показан пример процесса заполнения инъекционной системы согласно настоящему изобретению через порт, герметизируемый с помощью самогерметизирующегося полимера;

на фиг. 23А-23D показаны варианты осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, имеющей порт на дистальном конце; и

на фиг. 24А-24Е показан вариант осуществления инъекционной системы согласно настоящему изобретению, выполненной с возможностью безопасной утилизации.

Хотя на указанных выше чертежах представлены раскрытые варианты осуществления, также возможны и другие варианты осуществления, как отмечено в обсуждении. В настоящем изобретении варианты осуществления приведены для примера, а не ограничения. Специалистами в данной области техники могут быть предложены многочисленные другие модификации и варианты осуществления без отступления от объема и сущности раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления.

Осуществление изобретения

Соответственно, существует потребность в разработке усовершенствованной системы и способа проведения инъекции агента в биологическое пространство, существующее или потенциальное (например, супрахориоидальное пространство), которые позволяют выполнить точное, последовательное и безопасное нацеливание в такое пространство и обеспечивают широкий охват смежных структур или органов. Например, инъекционные системы согласно настоящему изобретению могут быть использованы для доставки лекарства в супрахориоидальное пространство для обеспечения широкого охвата заднего сегмента глаза. Раскрытые в настоящем документе инъекционные системы выполнены таким образом, что прокалывающий элемент автоматически останавливается на границе целевого пространства, таким образом ограничивая глубину проникновения иглы в полость. Таким образом, инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть выполнена с возможностью автоматической настройки глубины проникновения прокалывающего элемента в целевое пространство. Раскрытые в настоящем документе

инъекционные системы могут быть использованы для проникновения в ткань (например, склеру) и доставки инъекционного агента в биологическое пространство (такое как супрахориоидальное пространство) с автоматической настройкой глубины проникновения в биологическое пространство и места проведения инъекции на основании сопротивления, преодолеваемого системой на разных этапах цикла доставки. В некоторых вариантах осуществления точность и миниатюризация инъекционной системы согласно настоящему изобретению позволяют достичь точного нацеливания прокалывающего элемента и его остановки в тонкой потенциальной полости, такой как супрахориоидальное пространство, а также обеспечивают надежную доставку точного объема инъекционного агента с широким охватом. В некоторых вариантах осуществления этот объем может составлять доли миллилитра. В некоторых вариантах осуществления инъекционные системы согласно настоящему изобретению выполнены с возможностью доставки терапевтического средства в целевое пространство с точностью до микролитра.

Нижеследующее описание инъекционных систем согласно настоящему изобретению и способов их использования представляет собой только приведенные для примера варианты осуществления и не предназначено для ограничения объема, применимости или конфигурации настоящего изобретения. Скорее нижеследующее изложение приведенных для примера вариантов осуществления представляет собой подробное описание, позволяющее специалистам в данной области техники реализовать один или более приведенных для примера вариантов осуществления. Следует понимать, что могут быть предложены различные изменения функций и расположения элементов без отступления от сущности и объема раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления.

Далее объект настоящего изобретения будет описан более подробно со ссылкой на прилагаемые чертежи, которые составляют его часть и на которых показаны, в качестве иллюстрации, конкретные примеры аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако объект настоящего изобретения может быть воплощен во множестве различных форм, и, таким образом, охватываемый или заявленный объект следует рассматривать как не ограничивающийся какими-либо приведенными для примера вариантами осуществления, изложенными в настоящем документе; а приведенные для примера варианты осуществления представлены исключительно для иллюстрации. Следовательно, нижеследующее подробное описание не следует рассматривать в ограничительном смысле.

Как показано на фиг. 1, инъекционная система согласно настоящему изобретению может включать в себя цилиндр 102 шприца, имеющий проксимальный конец 104 и дистальный конец 106, и имеющий просвет 108 между проксимальным концом 104 и дистальным концом 106. Инъекционная система также включает в себя первый уплотняющий элемент 110 и второй уплотняющий элемент 112, оба из которых расположены с возможностью скольжения внутри просвета 108 цилиндра 102 шприца. Как показано на фиг. 1, в исходном состоянии первый уплотняющий элемент 110 и второй уплотняющий элемент 112 расположены на расстоянии друг от друга, а пространство между уплотняющими элементами в цилиндре шприца соответствует инъекционной камере 114 для удерживания в ней подходящего объема инъекционного агента. Термин "инъекционный агент", используемый в настоящем документе, относится к композиции, содержащей одно вещество или комбинацию веществ, которые могут быть введены путем инъекции в пространство или потенциальное пространство в ткани. Инъекционный агент может представлять собой текучую среду, жидкость, газ, суспензию, раствор, эмульсию или другую текучую композицию. В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент может включать в себя одно или более терапевтических веществ или композиций, включая, помимо прочего, низкомолекулярное химическое соединение, антитело, молекулу нуклеиновой кислоты, полипептид, а также соединения, способствующие доставке вышеперечисленного в пациента, например, вирусы или векторы для доставки нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления может использоваться стандартный цилиндр шприца, имеющий объем от 10 мкл до 50 мл. В некоторых вариантах осуществления инъекционная камера может иметь объем приблизительно от 0,025 мл до 20 мл, но также могут использоваться цилиндры шприцев большего или меньшего размера. В некоторых вариантах осуществления инъекционная камера может иметь объем приблизительно 0,025 мл, 0,05 мл, 0,1 мл, 0,5 мл, 1 мл, 3 мл, 5 мл или 10 мл до вытеснения инъекционного агента.

Уплотняющие элементы 110 и 112 могут плотно входить в цилиндр 102 шприца и образовывать уплотнение со стенками цилиндра 102 шприца, препятствующее утечке инъекционного агента из инъекционной камеры 114. В некоторых вариантах осуществления второй уплотняющий элемент может быть выполнен с возможностью скольжения или ввинчивания для его перемещения относительно цилиндра шприца. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в раскрытом в настоящем документе устройстве не требуется обратная связь (например, осязательная, тактильная) со стороны оператора. В некоторых вариантах осуществления уплотняющие элементы взаимодействуют с возникновением трения со стенками цилиндра шприца, когда уплотняющие элементы скользят вдоль просвета цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления размер и форма уплотняющих элементов могут варьироваться для изменения усилия трения между уплотняющими элементами и цилиндром шприца. В некоторых вариантах осуществления уплотняющие элементы могут быть изготовлены из натурального или синтетического полимера, такого как, например, натуральный или синтетический каучук, или эластомерные материалы.

В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент 116 проходит от дистального конца первого уплотняющего элемента, при этом просвет прокалывающего элемента сообщается по текучей среде с инъекционной камерой для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры в целевое инъекционное пространство. Прокалывающий элемент может быть защищен защитным колпачком 118 во время хранения, транспортировки инъекционной системы и манипулирования нею. Во время работы, как более подробно описано ниже, ко второму уплотняющему элементу с помощью толкателя 120 может быть приложено усилие в дистальном направлении или направленное вперед усилие. Под действием этого усилия второй уплотняющий элемент перемещается вперед, создавая давление на инъекционный агент и прикладывая направленное вперед усилие к первому уплотняющему элементу. С учетом усилия в проксимальном направлении, действующего на прокалывающий элемент (противодавление или противодействующее усилие), первый уплотняющий элемент перемещается в дистальном направлении, продвигая прокалывающий элемент в дистальном направлении, не пропуская инъекционный агент через прокалывающий элемент, или первый уплотняющий элемент остается неподвижным, и инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры через прокалывающий элемент. Соответственно, для простоты понимания первый уплотняющий элемент может упоминаться как самоустанавливающийся уплотняющий элемент, а второй уплотняющий элемент может упоминаться как толкающий уплотняющий элемент.

Термин "прокалывающий элемент" относится к устройству, которое может быть использовано для проникновения в ткань и доставки инъекционного агента в пространство или потенциальное пространство в ткани. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент, как правило, может представлять собой продолговатое устройство с заостренным концом, которое может быть использовано для прокалывания и проникновения в ткань. Прокалывающий элемент может иметь один из множества подходящих размеров и/или геометрических форм. Например, прокалывающий элемент может иметь круглое или некруглое поперечное сечение. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может иметь один или более просветов для доставки инъекционного агента в целевое пространство или потенциальное пространство в ткани, при этом каждый из одного или более просветов имеет один или более проемов на конце просвета или вдоль сторон.

На фиг. 1В показаны различные варианты осуществления прокалывающих элементов, которые могут быть использованы в сочетании с инъекционной системой согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент имеет переменный диаметр для улучшения доставки вязких агентов, при этом часть прокалывающего элемента, вводимая в глаз, имеет малый диаметр (например, 30 G, 27 G). В некоторых вариантах осуществления геометрическая форма скоса кончика прокалывающего элемента позволяет минимизировать усилия вставки и скос за счет изменения наклона режущего края, количества скосов, углов скоса и усилия вставки. По геометрической форме кончик прокалывающего элемента представляет собой, без ограничения, скошенный кончик, ланцетный кончик, кончик со скосом по заднему краю и изогнутый кончик. Прокалывающий элемент, характеризующийся меньшим усилием вставки, как правило, легче направлять и он меньше отклоняется.

В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент содержит стандартную иглу от 34 G до 25 G. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может представлять собой стандартную иглу 30 G. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может иметь калибр 25 и выше, калибр 27 и выше, либо калибр 30 или выше. В некоторых вариантах осуществления игла имеет дополнительный скос для снижения усилия резания. Однако с инъекционной системой согласно настоящему изобретению могут быть использованы прокалывающие элементы различных размеров и форм. В некоторых вариантах осуществления, в частности, для композиций с более высокой вязкостью, могут использоваться прокалывающие элементы с просветами большего размера. Следует отметить, что могут использоваться различные другие размеры, формы и геометрические параметры в зависимости от требуемого результата и рабочих параметров, например, вязкости инъекционного агента, плотности ткани, в которую вводят прокалывающий элемент, требуемого расхода инъекционного агента и аналогичных параметров.

Прокалывающий элемент может быть соединен с самоустанавливающимся уплотняющим элементом множеством способов. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент вставляют в самоустанавливающийся уплотняющий элемент и закрепляют с помощью водостойкого адгезива. В некоторых вариантах осуществления самоустанавливающийся уплотняющий элемент может быть сформован вокруг прокалывающего элемента. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент с резьбами на наружной поверхности может быть ввинчен в самоустанавливающийся уплотняющий элемент.

Как показано на фиг. 2, инъекционная система согласно настоящему изобретению может использоваться для продвижения прокалывающего элемента через первую область 211 и введения инъекционного агента во вторую область 212, которая создает меньшее усилие, противодействующее инъекции, чем первая область. В некоторых вариантах осуществления для введения инъекционного агента во вторую область может потребоваться меньшее усилие по сравнению с первой областью. В некоторых вариантах осуществления плотность первой области может быть выше, чем плотность второй области, так что ве-

дение инъекционного агента во вторую область может быть более легким, чем в первую область. В некоторых вариантах осуществления первая область оказывает большее противодавление на прокалывающий элемент, чем вторая область, так что в первой области существует большее противодействие или сопротивление потоку инъекционного агента по сравнению со второй областью.

На фиг. 2 на этапе 201 показан вариант осуществления инъекционной системы в начальном положении. Инъекционная система вмещает инъекционный агент в инъекционной камере 114, а прокалывающий элемент открыт и немного выступает за дистальный конец 106 цилиндра шприца. На этапе 202 прокалывающий элемент предварительно вводят в первую область (например, ткань, такую как склера глаза). Во время предварительного введения кончик прокалывающего элемента вводят в первую область ткани (например, в склеру) таким образом, чтобы по меньшей мере просвет прокалывающего элемента был погружен или заблокирован в результате контакта. В некоторых вариантах осуществления этот этап может быть выполнен вручную путем осуществления проникновения в склеру открытой длины прокалывающего элемента. В некоторых вариантах осуществления необходимость обеспечения возможности предварительной вставки прокалывающего элемента в первую область может привести к ограничению диапазона диаметра просвета и размера скоса прокалывающего элемента, которые можно эффективно использовать для нацеливания в супрахориоидальное пространство. Например, плотность первой области может быть одним из факторов при выборе соответствующего прокалывающего элемента. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может быть вставлен по касательной к склере таким образом, чтобы кончик прокалывающего элемента был направлен к заднему сегменту глаза. Когда прокалывающий элемент предварительно вставлен в первую область, просвет прокалывающего элемента блокируется, так что инъекционный агент может проходить через прокалывающий элемент.

В некоторых вариантах осуществления с учетом минимальной толщины склеры человека оптимальные результаты могут быть получены за счет ограничения глубины предварительного введения до величины приблизительно 0,5 миллиметра (например, от приблизительно 0,05 мм до 0,5 мм) или менее, если прокалывающий элемент вводят перпендикулярно поверхности склеры. Если прокалывающий элемент предварительно вводят под углом, отличным от прямого угла, может быть достаточным ввести прокалывающий элемент с более длинным скосом, не прокалывая склеру. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может иметь длину скоса менее 2 мм, менее 1 мм или менее 0,5 мм. Угол скоса может составлять более 15 градусов, более 30 градусов или даже более 45 градусов. Например, исходя из геометрической корреляции, прокалывающий элемент 30-го калибра со стандартным скосом (угол: 12 градусов, длина: 1,45 мм), вставленный под углом приблизительно 20° к поверхности или менее, будет достигать глубины менее 0,5 миллиметра при измерении под прямым углом от поверхности. Аналогичным образом можно использовать прокалывающие элементы большего размера с большими значениями длины скоса. Более короткие скосы обеспечивают больший диапазон углов предварительного введения для данного размера прокалывающего элемента. Вообще говоря, прокалывающие элементы с наружным диаметром, который меньше, чем толщина склеры (приблизительно 0,5 мм), удобно использовать для доступа в супрахориоидальное пространство, а угол введения прокалывающего элемента определяют на основании длины скошенного кончика.

На этапе 203 к толкающему уплотняющему элементу прикладывают усилие в дистальном направлении для продвижения толкающего уплотняющего элемента в дистальном направлении. В некоторых вариантах осуществления толкающий уплотняющий элемент продвигается вперед за счет скользящего движения или вращательного движения (например, винтового). При перемещении толкающего уплотняющего элемента происходит воздействие на инъекционный агент с усилием, которое создает давление на инъекционный агент и самоустанавливающийся уплотняющий элемент в дистальном направлении. В первой области усилие трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца меньше, чем усилие, необходимое для введения инъекционного агента в первую область. Таким образом, в первой области усилие, прикладываемое к толкающему уплотняющему элементу, является достаточным для преодоления усилий трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом, но недостаточным для введения инъекционного агента в первую область. Соответственно, на этапе 203 усилие, приложенное к толкающему уплотняющему элементу, обеспечивает продвижение самоустанавливающегося уплотняющего элемента и, таким образом, прокалывающего элемента в дистальном направлении глубже в первую область без перемещения инъекционного агента из инъекционной камеры.

На этапе 204 прокалывающий элемент достигает границы между первой областью и второй областью, так что просвет прокалывающего элемента частично или полностью открывается во вторую область с обеспечением соединения по текучей среде второй области с инъекционной камерой. Усилие, противодействующее потоку инъекционного агента во вторую область, меньше, чем усилие, противодействующее потоку инъекционного агента в первую область. Таким образом, усилие, необходимое для введения инъекционного агента во вторую область, меньше усилий трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца. Таким образом, когда просвет прокалывающего элемента достигает второй области, самоустанавливающийся уплотняющий элемент автоматически устанавливается, таким образом, ограничивая глубину проникновения прокалывающего элемента в полость.

На этапе 205: поскольку усилие, требуемое для введения инъекционного агента во вторую область, меньше, чем усилие трения на самоустанавливающемся уплотняющем элементе, усилие, действующее на толкающий уплотняющий элемент, вызывает введение инъекционного агента во вторую область, в то время как самоустанавливающийся уплотняющий элемент остается неподвижным. Прокалывающий элемент не проникает дальше во вторую область, а по существу удерживается на границе раздела между первой и второй областями. В некоторых вариантах осуществления обеспечивают, чтобы вектор потока текучей среды был параллелен супрахориоидальному пространству, для обеспечения широкого охвата заднего сегмента глаза вместо использования усилия текучей среды для смещения тканей сосудистой оболочки и сетчатки в радиальном направлении.

В качестве не предполагающего ограничения примера противодействие или противодействующее усилие, воспринимаемые толкающим уплотняющим элементом, зависят от скорости толкающего уплотняющего элемента и размера прокалывающего элемента. В некоторых вариантах осуществления такое усилие может находиться в диапазоне от 2 до 100 Н. В некоторых вариантах осуществления такое усилие может составлять от 2 до 50 Н. В качестве не предполагающего ограничения примера для прокалывающего элемента калибром 30 G шприца объемом 1 мл, если толкающий уплотняющий элемент проталкивают со скоростью 0,5 мм/с, усилие, прикладываемое к толкающему уплотняющему элементу для выполнения инъекции в склеру, составляет около 5-20 Н. Введение в супрахориоидальное пространство ближе к введению на открытом воздухе в диапазоне от 0 до 2 Н при том же наборе параметров.

В некоторых вариантах осуществления усилие на первом уплотняющем элементе может составлять более 2 Н (в зависимости от соотношения внутреннего диаметра цилиндра шприца/внутреннего диаметра прокалывающего элемента) в первой области и менее 1 Н во второй области. Соответственно, максимальное усилие, которое может быть приложено для перемещения прокалывающего элемента в дистальном направлении без выпуска инъекционной текучей среды, составляет более 2 Н в первой области (например, склера) и менее 1 Н во второй области (например, супрахориоидальное пространство). Следует отметить, что в первой области усилие, действующее на второй уплотняющий элемент, меньше, чем усилие, требуемое для введения инъекционной текучей среды в первую область. В некоторых вариантах осуществления, когда инъекционный агент выходит из прокалывающего элемента, он прикладывает усилие к прокалываемому элементу и первому уплотняющему элементу, которое увеличивается с увеличением скорости потока. Когда скорость потока превышает пороговое значение, прокалывающий элемент проталкивается вперед. Для предотвращения перемещения прокалывающего элемента максимальное значение пороговой скорости потока может быть увеличено за счет увеличения трения на первом уплотняющем элементе. Как описано ниже, в настоящем изобретении также предложены другие средства для прекращения перемещения в дистальном направлении первого уплотняющего элемента и прокалывающего элемента после достижения второй области. Дополнительные не предполагающие ограничения примеры допустимых усилий и скоростей потока раскрыты в документе Nat Biomed Eng. 2019 г., авг.; 3(8): с. 621-631, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Возвращаясь к фиг. 2, отметим, что как только прокалывающий элемент достигает границы между первой и второй областями, противодействующее усилие на инъекционный агент уменьшается, так что, когда оператор продолжает нажимать на толкающий уплотняющий элемент, инъекционный агент, находящийся в инъекционной камере, доставляется во вторую область, в то время как прокалывающий элемент удерживается на границе между первой и второй областями. Хотя самоустанавливающийся уплотняющий элемент может перемещаться по всей длине шприца (т.е. на расстояние в миллиметрах), он может быть остановлен с точностью до микрона, как только прокалывающий элемент достигнет границы между областями. Это позволяет главным образом направлять и доставлять терапевтический агент, а в некоторых случаях исключительно, в тонкий "полый" участок анатомической структуры, а не в "тканевый" участок анатомической структуры, как показано на фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению выполнена таким образом, что, когда просвет прокалывающего элемента открывается во вторую область, самоустанавливающийся уплотняющий элемент и прокалывающий элемент могут останавливаться в пределах длины 250 микрон, 200 микрон, 150 микрон, 100 микрон, 50 микрон, 25 микрон после входа во вторую область.

В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может проходить через первую область с постоянной скоростью, так что можно предположить наличие квазистатического равновесия, указывающего на то, что усилия, направленные вперед и назад, уравновешены. Когда игла входит во вторую область (полость/пространство), происходит немедленное уменьшение обратного усилия. Таким образом, дистанция торможения может напрямую зависеть от замедления прокалывающего элемента и первоначальной скорости его перемещения. Как правило, скорость перемещения будет низкой (от 0,1 мм/с до 10 мм/с, в зависимости от диаметра прокалывающего элемента). Замедление зависит от направленного вперед усилия, приложенного к уплотняющим элементам и прокалываемому элементу (движущего или толкающего усилия), и обратного усилия, возникающего за счет трения между уплотнением и цилиндром. Если предположить, что трение остается относительно постоянным для данной конструкции, замедление будет зависеть от движущего усилия, которое зависит от геометрической формы прокалывающего элемента и вязкости текучей среды. По завершении введения толкающий уплотняющий эле-

мент вступает в непосредственный контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом. Это может привести к смещению прокалывающего элемента вперед, что является проблемой безопасности. В настоящем изобретении раскрыты различные предохранительные элементы, которые позволяют гарантировать, чтобы после остановки прокалывающего элемента, как описано выше, он оставался в этом положении, даже когда толкающий уплотняющий элемент вступает в контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом.

В некоторых вариантах осуществления первая область может соответствовать ткани пациента, а вторая область может соответствовать некоторому пространству или потенциальному пространству в ткани или рядом с тканью. Другими словами, инъекционную систему 100 согласно настоящему изобретению можно использовать для продвижения прокалывающего элемента 116 через ткань пациента (например, склеру глаза) и для введения инъекционного агента в пространство или потенциальное пространство, примыкающее к ткани (например, супрахориоидальное пространство или внутрикамеральное пространство). Термин "пространство" относится к фактическому пространству или полости, либо потенциальному пространству в ткани. Потенциальное пространство относится к пространству, которое сжато в типичных физиологических условиях (например, множество тканей, соприкасающихся друг с другом), но может расширяться при принудительном открытии (например, в качестве реакции на введение текучей среды). Например, супрахориоидальное пространство (suprachoroidal space, SCS) представляет собой потенциальное пространство между склерой и сосудистой оболочкой, которое проходит по окружности заднего сегмента глаза. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению способна доставлять лекарственные и генные терапевтические средства, которые предпочтительно локализовать в супрахориоидальном пространстве, включая средства, предназначенные для лечения заболеваний и расстройств сосудистой оболочки и сетчатки. В настоящем документе раскрыты различные варианты осуществления, которые повышают способность инъекционной системы к нацеливанию на супрахориоидальное пространство и доставке целевого инъекционного агента в ткани заднего сегмента глаза (например, сетчатку, пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха, хориоид). Успешные инъекции, которые точно и последовательно воздействуют на супрахориоидальное пространство при проникновении через склеру, могут обеспечивать доставку терапевтических веществ различных классов в сосудистую оболочку. Между супрахориоидальным пространством и пигментным эпителием сетчатки располагается мембрана Бруха, которая служит диффузионным барьером для инъекционных агентов, доставляемых через супрахориоидальное пространство, достигающих сетчатки. По сообщению Мура (Moore) и др. (2001) проницаемость мембран Бруха, выделенных из донорских человеческих глаз *ex vivo*, снижается с возрастом. В то время как мембраны Бруха молодых доноров показали проницаемость для белков свыше 200 кДа, у пожилых доноров проницаемость была снижена. Мембраны Бруха пожилых доноров демонстрировали проницаемость для белков более 100 кДа. Однако следует отметить, что хотя в настоящем изобретении инъекционная система описана в связи с доставкой лекарства в полость супрахориоидального пространства, раскрытые в настоящее время системы и способы могут быть использованы для доставки инъекционных агентов в другие полости или пустоты тела человека, или для выполнения других задач вне человеческого тела. Например, инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть использована для выполнения инъекции в перикардальную мембрану, плевральную полость (потенциальное пространство между двумя плеврой (висцерально-париетальными) легких), синовиальную полость между суставами, пространство между рубцовой тканью и имплантатом (например, рубцовой тканью вокруг грудного имплантата для лечения капсулярной контрактуры), обеспечения доступа к дыхательным путям, доступа к сосудам и аналогичным биологическим пространствам или потенциальным пространствам.

В некоторых вариантах осуществления может быть предпочтительно предотвратить перемещение в проксимальном направлении самоустанавливающегося уплотняющего элемента в ходе первоначального введения прокалывающего элемента в ткань. В частности, цилиндр шприца, толкающий уплотняющий элемент, и самоустанавливающийся уплотняющий элемент инъекционной системы могут быть выполнены, по отдельности или в комбинации, с возможностью предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента назад (в проксимальном направлении) мимо предварительно выбранного местоположения. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть использована для доставки дорогостоящих инъекционных агентов, которые необходимо вводить точными дозами. В некоторых вариантах осуществления эта доза может находиться в пределах 10% от указанного на этикетке объема. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления инъекционная система может включать в себя один или более элементов, обеспечивающих введение пациенту всего или по существу всего объема инъекционного агента. В некоторых вариантах осуществления указанные две функции объединены. В некоторых вариантах осуществления цилиндр шприца, толкающий уплотняющий элемент, и самоустанавливающийся уплотняющий элемент инъекционной системы могут быть выполнены, по отдельности или в комбинации, с возможностью предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента назад (в проксимальном направлении) мимо предварительно выбранного местоположения, в то же время толкающий уплотняющий элемент может быть приведен в контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом для миними-

зации или устранения мертвого пространства между указанными уплотняющими элементами. В некоторых вариантах осуществления применение такой конструкции позволяет гарантировать, что вся или по существу вся терапевтическая полезная нагрузка будет доставлена пациенту.

Как показано на фиг. 3, в некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению может включать в себя односторонний стопор 210, выполненный с возможностью предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента назад, например, в ходе предварительного введения прокалывающего элемента в ткань. В некоторых вариантах осуществления односторонний стопор 210 расположен и выполнен таким образом, что предварительное введение прокалывающего элемента достигается без перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента назад и потери более 10% введенного объема терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления указанный односторонний стопор может препятствовать продвижению толкающего уплотняющего элемента мимо этого стопора. В некоторых вариантах осуществления односторонний стопор также может быть выполнен таким образом, чтобы он не препятствовал прохождению толкающего уплотняющего элемента. Таким образом, в конце процесса введения зазор между толкающим уплотняющим элементом и самоустанавливающимся уплотняющим элементом может быть уменьшен или устранен для обеспечения возможности введения в полость всей полезной нагрузки в виде терапевтической текучей среды, а также для уменьшения или устранения мертвого пространства. В некоторых вариантах осуществления дистальная сторона толкающего уплотняющего элемента выполнена с возможностью по существу приведения в контакт или соприкосновения с проксимальной стороной самоустанавливающегося уплотняющего элемента таким образом, чтобы между уплотняющими элементами существовало минимальное мертвое пространство. В некоторых вариантах осуществления рядом с толкающим уплотняющим элементом также может быть предусмотрен еще один односторонний стопор для предотвращения перемещения в проксимальном направлении толкающего уплотнителя мимо требуемой точки.

В некоторых вариантах осуществления односторонний стопор 210 может быть расположен непосредственно рядом с самоустанавливающимся уплотняющим элементом (то есть за ним). Таким образом, после первоначальной установки предотвращается возможность перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента в проксимальном направлении мимо одностороннего стопора. В некоторых вариантах осуществления при первоначальной установке кончик прокалывающего элемента выступает в достаточной степени для возможности блокирования просвета, когда прокалывающий элемент предварительно вводят в ткань, что зависит от угла скоса. В зависимости от размера прокалывающего элемента и угла скоса эта длина может меняться. В некоторых вариантах осуществления при первоначальной установке кончик прокалывающего элемента выступает на 0,2-2 мм. В некоторых вариантах осуществления, когда самоустанавливающийся уплотняющий элемент находится в исходном положении, выступает приблизительно 0,5 мм прокалывающего элемента. В некоторых вариантах осуществления кончик прокалывающего элемента может выступать на большее расстояние, чем длина склеры, и, таким образом, прокалывающий элемент может быть введен в склеру под углом, а не перпендикулярно поверхности.

Работа инъекционной системы с односторонним стопором показана на фиг. 4. Инъекционная система согласно настоящему изобретению с односторонним стопором 210 работает по существу так же, как описано со ссылкой на фиг. 2. Односторонний стопор 210 не допускает сдвигания самоустанавливающегося уплотняющего элемента 110 назад при первом введении прокалывающего элемента в ткань. С другой стороны, односторонний стопор 210 выполнен таким образом, что толкающий уплотняющий элемент 112 может проходить через односторонний стопор, вступая в контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом в конце введения. Таким образом, весь или по существу весь инъекционный агент может быть доставлен в целевое пространство.

Как показано на фиг. 5А и 5В, в некоторых вариантах осуществления в инъекционной системе 100 согласно настоящему изобретению диаметр цилиндра шприца уменьшен 310 в одном или более местоположениях. В некоторых вариантах осуществления уменьшение 310 может быть обеспечено в проксимальном направлении по отношению к самоустанавливаемомуся уплотняющему элементу 110 в качестве одностороннего стопора. В некоторых вариантах осуществления внутренний диаметр цилиндра шприца может быть уменьшен для создания одностороннего стопора в предварительно выбранном положении между толкающим уплотняющим элементом и самоустанавливающимся уплотняющим элементом. В некоторых вариантах осуществления указанное уменьшение диаметра обеспечивает достаточное сопротивление обратному давлению при предварительном введении прокалывающего элемента в выпускное отверстие для предотвращения обратного перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента. Но все же уменьшенный внутренний диаметр является достаточно большим и/или толкающий уплотняющий элемент выполнен таким образом, что может проходить за пределы этой области с относительной легкостью до контакта с самоустанавливающимся уплотняющим элементом, что позволяет пользователю полностью выдавать терапевтическую текучую среду, в результате чего как уменьшается мертвое пространство, так и изменчивость вводимого объема. Например, толкающий уплотняющий элемент может быть изготовлен из более мягкого материала, чем самоустанавливающийся уплотняющий элемент, чтобы обеспечить возможность сжатия толкающего уплотняющего элемента за счет уменьше-

ния диаметра цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления, дополнительно или альтернативно, диаметр цилиндра шприца может быть уменьшен вблизи толкающего уплотняющего элемента.

В некоторых вариантах осуществления диаметр цилиндра шприца может быть уменьшен путем обжатия или сдавливания цилиндра шприца, например, в требуемом местоположении в проксимальном направлении по отношению к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу. В некоторых вариантах осуществления шприц может быть сформован таким образом, чтобы он содержал механический стопор внутри просвета цилиндра шприца для уменьшения диаметра в этом местоположении. В некоторых вариантах осуществления внутренний диаметр цилиндра шприца может быть уменьшен путем изменения внутренней поверхности цилиндра шприца, например, путем включения одного или более выступов, ребер или фланцев на внутренней поверхности цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления цилиндр шприца может иметь переменный диаметр вдоль его длины, а именно больший диаметр в дистальной части для размещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента и меньший диаметр в проксимальном направлении по отношению к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу для предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента слишком далеко назад.

Как показано на фиг. 6А и 6В, в некоторых вариантах осуществления в инъекционной системе согласно настоящему изобретению односторонний стопор может быть обеспечен путем изменения самоустанавливающегося уплотняющего элемента 110 таким образом, чтобы он имел форму, которая обуславливает возникновение асимметричных усилий скольжения, действующих на самоустанавливающийся уплотняющий элемент 110 во время его перемещения. Например, вследствие таких изменений формы самоустанавливающийся уплотняющий элемент может быть подвержен гораздо большему трению при перемещении в проксимальном направлении, чем при перемещении в дистальном направлении. Таким образом, самоустанавливающийся уплотняющий элемент может легко перемещаться в дистальном направлении от своего исходного положения, но может быть предотвращено его перемещение в проксимальное положение. С другой стороны, толкающий уплотняющий элемент выполнен с возможностью свободного перемещения по направлению к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу и вверх по направлению к нему без каких-либо преград или препятствий. В некоторых вариантах осуществления конструкция самоустанавливающегося уплотняющего элемента уникальна тем, что допускается только однонаправленное перемещение по сравнению с двунаправленным перемещением обычных поршней шприцев. В некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 6А, самоустанавливающийся уплотняющий элемент имеет множество специальных ребер, которые имеют более крутые углы, обращенные к задней части самоустанавливающегося уплотняющего элемента, чем углы, обращенные к передней части толкающего уплотняющего элемента. Например, самоустанавливающийся уплотняющий элемент может содержать одну или более конических усеченных или зазубренных граней, обращенных в дистальном направлении. Такие конструкции могут способствовать перемещению самоустанавливающегося уплотняющего элемента вперед по сравнению с перемещением назад. В некоторых вариантах осуществления внутренняя часть цилиндра шприца содержит зазубрины, расположенные под углом в проксимальном направлении. В некоторых вариантах осуществления внутренняя часть цилиндра шприца может содержать ребра, гребни, тороидальные формы или аналогичные формы, расположенные под углом или спрямленные в проксимальном направлении. В некоторых вариантах осуществления аналогичные изменения могут быть выполнены в толкающем уплотняющем элементе и/или в цилиндре шприца в проксимальном направлении по отношению к толкающему самоустанавливающемуся элементу.

В некоторых вариантах осуществления усилия трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и внутренней поверхностью цилиндра шприца можно регулировать (увеличивать или уменьшать) путем выбора материалов (например, политетрафторэтилена, полиэтиленов, полипропиленов, термопластичных эластомеров, фторэластомера - все из которых могут быть силиконизированными или несиликонизированными), количества направленных под углом ребер или толщины ребер для обеспечения соответствия вязкости композиции. В некоторых вариантах осуществления усилие трения на самоустанавливающемуся уплотняющем элементе может быть уменьшено за счет использования поверхности из политетрафторэтилена.

Как показано на фиг. 7А, 7В и 7С, в некоторых вариантах осуществления односторонний стопор может представлять собой складной односторонний стопор 410, расположенный внутри цилиндра 102 шприца. Подобно односторонним стопорам, описанным выше, при размещении складных стопоров на внутренней поверхности цилиндра шприца образуется односторонний стопор, не позволяющий самоустанавливающемуся уплотняющему элементу перемещаться назад во время предварительного введения и в то же время позволяющий толкающему уплотняющему элементу продвигаться вперед за пределы складного стопора за счет складывания складного стопора вниз во время выдачи инъекционного агента. В некоторых вариантах осуществления складной односторонний стопор может быть выполнен в виде вставки для цилиндра шприца. Как показано на фиг. 7D и 7E, такой складной стопор 410 может включать в себя корпус 412 с одним или более складными задерживающими элементами 414, которые могут складываться только при приложении усилия в дистальном направлении. В некоторых вариантах осуществления самоустанавливающийся уплотняющий элемент может быть размещен напротив складного стопора. При введении прокалывающего элемента самоустанавливающийся уплотняющий элемент может

сдвигаться назад в проксимальном направлении, но он будет удерживаться на месте складным стопором. В некоторых вариантах осуществления самоустанавливающийся уплотняющий элемент жестко соединен со складным стопором, так что когда самоустанавливающийся уплотняющий элемент сдвигается назад под действием усилий вставки, податливость является минимальной. Однако во время введения инъекционного агента, когда толкающий уплотняющий элемент достигает складного стопора, толкающий уплотняющий элемент прикладывает усилие к задерживающим элементам в дистальном направлении, таким образом, вызывая складывание задерживающих элементов, в результате чего толкающий уплотняющий элемент проходит через складной стопор по направлению к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу. В некоторых вариантах осуществления в цилиндр шприца может быть установлена вставка со складным стопором.

Фиг. 8A-8D иллюстрируют пример процесса изготовления шприца, включающего в себя односторонний складной стопор. Например, на фиг. 8A показана полая трубка, имеющая такой размер, при котором она может быть плотно вставлена вовнутрь требуемого шприца. Ключевые непериферийные надрезы выполняются для создания складных задерживающих элементов, как показано на фиг. 8B. Затем этим створкам придают требуемую форму, как показано для примера на фиг. 8C. Затем эту конструкцию можно вставить в цилиндр шприца, как показано на фиг. 8D. Эта конструкция при необходимости может быть приклеена, приварена, механически прикреплена к цилиндру шприца.

Дополнительно или в качестве альтернативы применению одностороннего стопора и/или изменению усилия трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца в некоторых вариантах осуществления содержимое цилиндра шприца (например, инъекционный агент в инъекционной камере) может находиться под давлением перед предварительным введением прокалывающего элемента в ткань для предотвращения перемещения в проксимальном направлении самоустанавливающегося уплотняющего элемента во время осуществления этапа предварительного введения. В некоторых вариантах осуществления пользователь может прикладывать давление к толкающему уплотняющему элементу, но предпочтительно не настолько сильно, чтобы перемещать самоустанавливающийся уплотняющий элемент. В некоторых вариантах осуществления толкатель может быть кратковременно зафиксирован в определенном положении (например, с помощью линейного исполнительного механизма) для фиксации положения толкающего уплотняющего элемента с целью предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента во время этапа предварительного введения. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может быть оснащен заглушкой для предотвращения утечки из него, когда цилиндр шприца находится под давлением. Такая заглушка может позволить перемещать прокалывающий элемент по мере проталкивания толкающего уплотняющего элемента до тех пор, пока заглушка не войдет в контакт с тканью. В некоторых вариантах осуществления заглушка может быть выполнена с возможностью прохождения прокалывающего элемента через заглушку для его предварительного введения в ткань, в то время как заглушка контактирует с тканью с усилием, достаточным для образования непроницаемого для жидкости уплотнения с тканью. В некоторых вариантах осуществления заглушка изготовлена из материала, который может быть проколот прокалывающим элементом с созданием при этом уплотнения с тканью вокруг места предварительного введения.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению выполнена таким образом, что сопротивление/усилие трения между цилиндром шприца и толкающим уплотняющим элементом, самоустанавливающимся уплотняющим элементом или с ними обоими может быть большим, чем усилие введения, требуемое для проникновения в склеру. В некоторых вариантах осуществления сопротивление трения может быть увеличено за счет изменения внутренней поверхности цилиндра шприца, либо изменения размера или формы уплотняющих элементов, или использования материалов с более сильным трением, как описано в другом месте настоящего изобретения, например, в отношении вариантов осуществления инъекционных агентов с более высокой вязкостью, показанных на фиг. 14. Таким образом, прокалывающий элемент может быть предварительно введен в ткань (склеру) без перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента назад. В некоторых вариантах осуществления сопротивление трения самоустанавливающегося уплотняющего элемента может превышать усилие, необходимое для введения в полость при конкретной вязкости композиции, внутреннем диаметре цилиндра шприца и внутреннем диаметре прокалывающего элемента, так что когда самоустанавливающийся уплотняющий элемент автоматически останавливается в полости, нажатие на толкающий уплотняющий элемент для подачи инъекционного агента в кончик шприца не приводит к дальнейшему продвижению прокалывающего элемента. Другими словами, сопротивление трению самоустанавливающегося уплотняющего элемента также может превышать усилие, прилагаемое к толкающему уплотняющему элементу при введении в полость для конкретной вязкости композиции, внутреннего диаметра цилиндра шприца и внутреннего диаметра прокалывающего элемента. Таким образом, самоустанавливающийся уплотняющий элемент выполнен с возможностью автоматической остановки в полости и нажатие на толкающий уплотняющий элемент для подачи инъекционного агента в кончик шприца не вызовет дальнейшего продвижения прокалывающего элемента.

В такой конструкции для пользователя может быть обеспечена тактильная обратная связь, когда

самоустанавливающийся уплотняющий элемент автоматически останавливается, а инъекционный агент находится в кончике прокалывающего элемента в полости. В некоторых вариантах осуществления тактильная обратная связь основана на ощущении потери сопротивления толкающего уплотняющего элемента. В некоторых вариантах осуществления тактильная обратная связь может использоваться в сочетании с визуальной обратной связью останавливающегося самоустанавливающегося уплотняющего элемента для определения момента начала подачи терапевтической текучей среды. В некоторых вариантах осуществления, что касается визуальной обратной связи, например, если толкающий уплотняющий элемент продолжает перемещаться, в то время как самоустанавливающийся уплотняющий элемент не перемещается и не наблюдается видимой утечки на поверхности ткани, это является убедительным признаком того, что прокалывающий элемент доставляет инъекционный агент в требуемое местоположение.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению миниатюризирована для доставки объемов приблизительно от 100 до 250 микролитров с точностью $\pm 10\%$ с помощью длинного малокалиберного прокалывающего элемента, который проникает в жесткие склеральные ткани. В некоторых вариантах осуществления точность может быть повышена до $\pm 5\%$. Объем шприца может составлять от 10 мкл до 50 мл.

Фиг. 9А и 9В иллюстрируют вариант осуществления дистального конца 106 инъекционной системы. В некоторых вариантах осуществления опора 500 прокалывающего элемента может быть обеспечена на дистальном конце цилиндра шприца для поддержки прокалывающего элемента. Такая скользящая опора может быть неподвижной или выполненной с возможностью скольжения относительно цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления скользящая опора 500 может содержать опорные фланцы 510, 512, которые могут быть расположены вблизи дистального конца цилиндра шприца. Опорные фланцы 510, 512 расположены на расстоянии друг от друга и образуют отверстие 514, через которое прокалывающий элемент 116 скользит между опорными фланцами. В то же время опорные фланцы 510, 512 выполнены с возможностью обеспечения поддержания прокалывающего элемента вблизи кончика, чтобы уменьшить перемещение прокалывающего элемента, вызванное изгибанием прокалывающего элемента при проникновении в склеру и изменением усилий, действующих на самоустанавливающийся уплотняющий элемент. В некоторых вариантах осуществления фланцы 510, 512 могут быть выполнены за одно целое с цилиндром шприца.

В некоторых вариантах осуществления опора прокалывающего элемента контактирует со склерой. В некоторых вариантах осуществления опора прокалывающего элемента может быть скошенной для возможности выполнения инъекции под углом к поверхности склеры. В некоторых вариантах осуществления угол предварительного введения составляет 45 градусов или более относительно перпендикулярной плоскости. В некоторых вариантах осуществления поверхность опоры прокалывающего элемента, контактирующая со склерой, может быть зазубренной для обеспечения возможности ее частичного проникновения в склеру. Таким образом, опора прокалывающего элемента выполнена с возможностью надежного захвата склеры для предотвращения любого нежелательного перемещения склеры. Размер отверстия скользящего прокалывающего элемента может соответствовать размеру и форме используемого прокалывающего элемента.

В некоторых вариантах осуществления инъекционной системы прокалывающий элемент выходит только на небольшое расстояние (от 100 мкм до 5 мм) таким образом, что прокалывающий элемент не прокалывает склеру полностью, но может проходить дальше при осуществлении доставки в супрахориоидальное пространство с одновременной активацией самоустанавливающегося уплотняющего элемента. В некоторых вариантах осуществления опора прокалывающего элемента может контактировать с поверхностью склеры раньше прокалывающего элемента, одновременно с прокалывающим элементом и немного позже прокалывающего элемента.

Как показано на фиг. 10А и 10В, опора прокалывающего элемента может быть установлена в цилиндре шприца с возможностью скольжения для обеспечения возможности регулировки длины выдвигания прокалывающего элемента перед выполнением доставки в супрахориоидальное пространство. В некоторых вариантах осуществления дистальная поверхность опоры прокалывающего элемента может быть ортогональной центральной оси цилиндра шприца или может быть расположена под углом. В некоторых вариантах осуществления перед предварительным введением может быть отрегулирована длина предварительного выдвигания прокалывающего элемента, которая может не зависеть от самоустанавливающегося уплотняющего элемента. Например, как показано на фиг. 10В, опора прокалывающего элемента может быть перемещена в проксимальном направлении для увеличения длины выдвигания прокалывающего элемента по сравнению с ситуацией, когда опора прокалывающего элемента установлена дальше в дистальном направлении в цилиндре шприца, как показано на фиг. 10А. Однако, поскольку прокалывающий элемент предварительно вставлен в глаз пациента, длину проникновения прокалывающего элемента все же можно регулировать путем перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента. Оператор может почувствовать разницу в усилие, которое необходимо приложить к толкающему уплотняющему элементу, если толкающий уплотняющий элемент проталкивают вручную. Прокалывающий элемент останавливается и немедленно начинается подача полезной нагрузки в виде инъек-

ционного агента, при этом пользователю/врачу не нужно выполнять какие-либо другие действия (например, он продолжает нажимать на толкающий уплотняющий элемент).

На фиг. 11A-11C показаны различные варианты осуществления защитного колпачка 118. Защитный колпачок может защитить прокалывающий элемент от механических повреждений перед использованием. В некоторых вариантах осуществления защитный колпачок также может быть выполнен с возможностью герметизации прокалываемого элемента, что позволяет гарантировать, что инъекционный агент не вытечет или не будет выдан из инъекционной камеры во время хранения. Крышка может быть выполнена с возможностью закрепления на шприце с помощью силы трения, фиксатора или резьбы.

Как показано на фигурах по 12A-12E, в некоторых вариантах осуществления инъекционный агент может быть обеспечен в виде множества компонентов, которые можно хранить по отдельности внутри инъекционной камеры и которые можно смешивать непосредственно перед использованием инъекционной системы для доставки инъекционного агента к целевому участку. В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент может храниться внутри инъекционной камеры отдельно от его разбавителя. При приложении давления разбавитель смешивается с терапевтическим средством с созданием раствора или суспензии, которые затем можно ввести в супрахоориоидальное пространство. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство может представлять собой лиофилизированное терапевтическое средство.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система может иметь множество камер, изолированных друг от друга. В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент может включать сухой компонент, хранящийся в одной камере, и разбавитель, хранящийся в другой камере. При использовании разбавитель может быть вытеснен из своей камеры в камеру с сухим компонентом для обеспечения восстановления *in situ* двух компонентов композиции для введения.

Как показано на фиг. 12A, в некоторых вариантах осуществления две камеры 610, 612 первоначально разделены каучуковым (или из другого материала) уплотнением 614, установленным на самоустанавливаемом уплотняющем элементе. Камера 610 может быть образована уплотнением 614 и самоустанавливаемым уплотняющим элементом 110, тогда как камера 612 может быть образована уплотнением 614 и задним уплотнением 616 толкающего уплотняющего элемента 112. В некоторых вариантах осуществления на внутренней стенке цилиндра шприца могут быть образованы канавки, которые соединяют две камеры при перемещении уплотнения в одном направлении. В некоторых вариантах осуществления камера 610 содержит лиофилизированное активное вещество терапевтического средства, тогда как камера 612 содержит инъекционный агент-носитель, который может быть использован для восстановления указанного активного вещества. Односторонний стопор 618 может быть расположен проксимально по отношению к заднему уплотнению 616 толкающего уплотняющего элемента, так что заднее уплотнение 616 может перемещаться вперед, но не может перемещаться назад. Когда уплотнение 614 перемещается назад, возрастает давление текучей среды внутри камеры 612. В то же время перемещение уплотнения 614 приводит к соединению этих двух камер, как показано на фиг. 12B. Затем текучая среда под давлением из камеры 612 поступает в камеру 610 и смешивается с содержимым камеры 610. Уплотнение 614 можно перемещать вперед и назад для обеспечения эффективного смешивания двух компонентов. Когда уплотнение полностью сдвинуто назад, оно взаимодействует с задним уплотнением толкающего уплотняющего элемента, так что теперь оба уплотнения перемещаются вместе, как показано на фиг. 12C. В некоторых вариантах осуществления уплотнения могут иметь соответствующие анkers и порты анкерров. После этого можно приложить усилие к толкающему уплотняющему элементу, чтобы привести в действие систему введения. Затем можно перевести инъекционную систему в рабочее состояние, как показано на фиг. 12D, чтобы она была готова к использованию, как показано на фиг. 12E.

Механизм, взаимодействующий с уплотнением 614 и задним уплотнением 616, может быть механическим, адгезионным или магнитным. В некоторых вариантах осуществления он показан как механический анкер. В некоторых вариантах осуществления систему предварительно заполняют терапевтическим раствором или суспензией для выполнения инъекции. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство хранится либо в виде готового к применению раствора, либо в виде лиофилизированного порошка, требующего восстановления, в одном или более флаконах, входящих в набор. В этих вариантах осуществления терапевтическое средство, готовое к применению или восстановленное, загружают в систему для доставки, а затем вводят в супрахоориоидальное пространство.

В некоторых вариантах осуществления, как отмечено выше, инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть использована для доставки инъекционных агентов с высокой вязкостью, превышающей 10 сантипуаз (сП). В некоторых вариантах осуществления возможность доставки терапевтических средств с высокой вязкостью может зависеть от множества параметров, таких как, например, длина прокалываемого элемента, диаметр просвета и площадь поперечного сечения прокалываемого элемента, плотность текучей среды, размер шприца, усилие трения и скольжения между самоустанавливаемым уплотняющим элементом и цилиндром шприца, а также минимальная скорость потока. Например, на фиг. 13 на графике 1 дана комбинация стандартного пластмассового 1 мл шприца и уплотняющего элемента с минимальной скоростью потока 100 мкл/мин представлена максимальной вязкостью в зависимости от калибра прокалываемого элемента. В некоторых вариантах осуществления за

счет увеличения усилия трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца можно увеличить максимальную вязкость текучей среды для прокалывающего элемента заданного размера, которая может быть введена, как показано на графике 2. Например, для получения данных для графика 1 усилие трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца было удвоено. В некоторых вариантах осуществления в текучую среду-носитель для терапевтического раствора или суспензии может быть добавлен агент, изменяющий вязкость, чтобы увеличить тактильную обратную связь для пользователя на толкающем уплотняющем элементе для лучшего контроля процесса введения.

Как показано на фиг. 14, инъекционная система согласно настоящему изобретению включает в себя цилиндр шприца, внутренний диаметр которого меньше диаметра самоустанавливающегося уплотняющего элемента, что обуславливает увеличение усилия трения на самоустанавливаемом уплотняющем элементе. Как правило, усилие трения зависит как от относительного размера (например, диаметров и/или длины) самоустанавливающегося уплотняющего элемента и внутренней поверхности цилиндра шприца, так и от свойств материалов (модулей упругости и изгиба) как самоустанавливающегося уплотняющего элемента, так и цилиндра шприца. В качестве не предполагающего ограничения примера измеренное усилие трения для шприца объемом 1 мл составило ~ 1 Н. Максимально допустимая вязкость и усилие трения прямо пропорциональны. Следовательно, чтобы увеличить допустимый предел вязкости в 10 раз, необходимо увеличить усилие трения в 10 раз. Даже небольшие изменения относительных размеров самоустанавливающегося уплотняющего элемента и цилиндра шприца могут привести к изменению нормального усилия на самоустанавливаемом уплотняющем элементе, что позволит вводить инъекционные агенты с высокой вязкостью. В некоторых вариантах осуществления, когда на самоустанавливающийся уплотняющий элемент не действуют никакие внешние силы, т. е. он находится в ненапряженном состоянии, первый уплотняющий элемент может иметь размер, который в 1,01-2 раза превышает размер просвета цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент имеет размер, который в 1,01-1,10 раза превышает размер просвета цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент может иметь размер, который в 1,01-1,4 раза превышает размер просвета цилиндра шприца. В некоторых вариантах осуществления диаметр просвета цилиндра шприца может быть уменьшен для увеличения усилий трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца.

В некоторых вариантах осуществления такое усилие трения на самоустанавливаемом уплотняющем элементе может быть достаточным для предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента в проксимальном направлении во время осуществления этапа предварительного введения прокалывающего элемента. Другими словами, увеличение усилия трения на самоустанавливаемом уплотняющем элементе может иметь 2 преимущества: 1) оно обеспечивает удержание самоустанавливающегося уплотняющего элемента на месте во время предварительного введения и 2) позволяет пользователю доставлять терапевтическое средство с более высокой вязкостью. В некоторых вариантах осуществления усилие трения или скольжения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца может быть увеличено таким образом, чтобы оно превышало усилие предварительного введения, чтобы самоустанавливающийся уплотняющий элемент оставался на месте во время предварительного введения. Усилие предварительного введения может зависеть от геометрической формы прокалывающего элемента. В некоторых вариантах осуществления к инъекционному агенту добавляют агент, изменяющий вязкость, чтобы увеличить усилие трения или скольжения на самоустанавливаемом уплотняющем элементе, в то время как функциональные возможности в отношении автоматической остановки остаются неизменными. В некоторых вариантах осуществления увеличение или уменьшение шероховатости поверхности цилиндра шприца может позволить регулировать, увеличивать или уменьшать, усилие трения между самоустанавливающимся уплотняющим элементом и цилиндром шприца для определенной вязкости инъекционного агента.

В некоторых вариантах осуществления соотношение между размерами самоустанавливающихся уплотняющих элементов и цилиндра шприца можно регулировать путем увеличения диаметра самоустанавливающегося уплотняющего элемента при одном и том же внутреннем диаметре цилиндра шприца, уменьшения внутреннего диаметра цилиндра шприца при одном и том же диаметре самоустанавливающегося уплотняющего элемента или с использованием сочетания указанных 2 вариантов. В обоих случаях в некоторых вариантах осуществления толкающий уплотняющий элемент выполнен с возможностью прохождения через цилиндр шприца для контакта с самоустанавливающимся уплотняющим элементом для устранения мертвого пространства между уплотняющими элементами, как обсуждалось выше. В некоторых вариантах осуществления толкающий уплотняющий элемент может быть изготовлен из более мягкого материала и/или материала, в случае применения которого может быть уменьшено трение между толкающим уплотняющим элементом и цилиндром шприца. Дополнительно или в качестве альтернативы размер жесткой части толкающего уплотняющего элемента может быть меньшим по отношению к упругой части в сравнении с самоустанавливающимся уплотняющим элементом для обеспечения возможности легкого продвижения толкающего уплотняющего элемента к самоустанавливаемому уп-

лотняющему элементу. В некоторых вариантах осуществления, дополнительно или альтернативно, диаметр или форма прокальвающего элемента могут быть изменены, чтобы обеспечить возможность доставки инъекционных агентов высокой вязкости с использованием инъекционной системы согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению оснащена одним или более предохранительными элементами для ограничения или контроля глубины, на которую прокальвающий элемент может проникать в глаз пациента. В некоторых вариантах осуществления такие элементы выполнены с возможностью ограничения расстояния, на которое самоустанавливающийся уплотняющий элемент может перемещаться в дистальном направлении, чтобы прокальвающий элемент не мог выходить за пределы супрахориоидального пространства. В некоторых вариантах осуществления, поскольку длина, на которую должен проходить прокальвающий элемент, чтобы достичь границы полости, будет различаться для разных пациентов, такие предохранительные элементы должны быть достаточно гибкими или регулируемые, поэтому максимальное расстояние введения прокальвающего элемента может быть установлено индивидуально для каждой процедуры.

Как показано на фиг. 15A, в некоторых вариантах осуществления такой предохранительный элемент может содержать фиксатор для выборочной фиксации и отмены фиксации самоустанавливающегося уплотняющего элемента 110 на месте. В некоторых вариантах осуществления фиксатор 700 содержит герметичный отсек в дистальной области цилиндра шприца, расположенной дистально относительно самоустанавливающегося уплотняющего элемента. Отсек 700 может быть оснащен клапаном 712 (например, шаровым клапаном, двухстворчатым клапаном, пережимным клапаном, регулирующим клапаном, запорным клапаном, проходным клапаном или клапаном прокальвающего элемента), что позволяет впускать в отсек 710 или выпускать из него несжимаемое вещество, такое как, например, стерильная текучая среда, жидкость (например, стерильный физиологический раствор) или газ. Поскольку вещество в этом отсеке является несжимаемым, самоустанавливающийся уплотняющий элемент не может перемещаться в дистальном направлении, когда клапан закрыт. Клапан может представлять собой двойной клапан или регулируемый клапан. Открытие клапана приводит к высвобождению несжимаемого вещества из отсека, при этом самоустанавливающийся уплотняющий элемент может перемещаться в дистальном направлении. Чтобы снова зафиксировать самоустанавливающийся уплотняющий элемент, клапан закрывают.

Работа дистального предохранительного фиксатора показана на фиг. 15B-15E. Перед использованием инъекционной системы самоустанавливающийся уплотняющий элемент устанавливают в требуемое начальное положение, герметичный отсек 710 может быть заполнен несжимаемым веществом, а клапан 712 закрывают для фиксации самоустанавливающегося уплотняющего элемента в его начальном положении, как показано на фиг. 15B. Клапан остается закрытым во время наполнения шприца и предварительного введения прокальвающего элемента для удержания самоустанавливающегося уплотняющего элемента на месте. Как показано на фиг. 15C, когда прокальвающий элемент будет предварительно введен в ткань, клапан 712 может быть открыт для высвобождения части несжимаемого вещества из герметизированного отсека для обеспечения возможности перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента в дистальном направлении с целью продвижения прокальвающего элемента к границе супрахориоидального пространства. В некоторых вариантах осуществления может быть обеспечен сборный резервуар для сбора текучей среды, выпущенной из отсека. Как показано на фиг. 15D, когда прокальвающий элемент расположен так, как требуется для введения инъекционного агента в супрахориоидальное пространство (например, на границе склеры и супрахориоидального пространства), клапан закрыт, чтобы зафиксировать самоустанавливающийся уплотняющий элемент на месте, благодаря чему прокальвающий элемент также остается в требуемом положении. Поскольку оставшаяся текучая среда в отсеке является несжимаемой, самоустанавливающийся уплотняющий элемент не может перемещаться в дистальном направлении, когда клапан закрыт. Фиксатор для текучей среды также может предотвращать выдвигание прокальвающего элемента при закрытии клапана после того, как прокальвающий элемент достигнет супрахориоидального пространства. Например, как показано на фиг. 15E, конструкция фиксатора для текучей среды неподвижно удерживает самоустанавливающийся уплотняющий элемент, даже когда толкающий уплотняющий элемент вступает в контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом, в результате чего самоустанавливающийся уплотняющий элемент может подталкиваться вперед, или когда пользователь ненамеренно продолжает нажимать на толкающий уплотняющий элемент.

В некоторых вариантах осуществления вязкость несжимаемого вещества, используемого в герметичном отсеке, может быть выбрана таким образом, чтобы уравновесить вязкость инъекционного агента. За счет увеличения вязкости жидкости в отсеке увеличивается усилие, требуемое для вытеснения вязкой текучей среды через клапан. Это приводит к возникновению дополнительного сопротивления перемещению самоустанавливающегося уплотняющего элемента в проксимальном направлении, в результате чего увеличивается усилие скольжения самоустанавливающегося уплотняющего элемента.

Как показано на фиг. 16, в некоторых вариантах осуществления проем или клапан 712 в дистальной области шприца также можно использовать для стерилизации секции шприца между самоустанавли-

вающимся уплотняющим элементом и дистальным концом шприца. В частности, создание порта доступа в такой части цилиндра шприца, как клапан или отверстие, перед самоустанавливающимся уплотняющим элементом обеспечивает удобный доступ для стерилизующего газа или пара в эту часть шприца. В некоторых вариантах осуществления такой порт доступа может быть обеспечен, даже если фиксация не используется.

Как показано на фиг. 17А и 17В, в некоторых вариантах осуществления предохранительный элемент для фиксации самоустанавливающегося уплотняющего элемента содержит нажимной триггерный фиксатор 800, расположенный между самоустанавливающимся уплотняющим элементом 110 и толкающим уплотняющим элементом 112. Подобно фиксатору 700, рассмотренному выше, нажимной триггерный фиксатор 800 может быть выполнен с возможностью предотвращения перемещения самоустанавливающегося уплотняющего элемента при подаче инъекционного агента и, в частности, в конце цикла подачи, когда толкающий уплотняющий элемент непосредственно контактирует с самоустанавливающимся уплотняющим элементом, который может толкать самоустанавливающийся уплотняющий элемент вперед. В некоторых вариантах осуществления нажимной триггерный фиксатор представляет собой нагруженный пружинной аппарат, который прогибается наружу во внутренней части цилиндра шприца, когда толкающий уплотняющий элемент контактирует с самоустанавливающимся уплотняющим элементом, усиливая трение между одним или обоими уплотняющими элементами и цилиндром шприца. Таким образом, нажимной триггерный фиксатор может выполнять функцию анкера для самоустанавливающегося уплотняющего элемента, толкающего уплотняющего элемента или обоих, который выполнен с возможностью предотвращения их дальнейшего перемещения после отпущения нажимного триггерного фиксатора. В некоторых вариантах осуществления нажимной триггерный фиксатор 800 содержит упорный элемент 810 и триггер 812, который высвобождает упорный элемент 810. Нажимной триггерный механизм может быть расположен на самоустанавливаемом уплотняющем элементе, на толкающем уплотняющем элементе, либо на них обоих. Во время работы упорный элемент изначально скрыт в нажимном триггерном механизме, что позволяет уплотняющим элементам свободно перемещаться внутри цилиндра шприца. Когда уплотняющие элементы вступают в контакт с друг с другом, срабатывает триггер 812, высвобождая упорный элемент 810 из нажимного триггерного механизма, в результате чего значительно возрастают усилия трения между цилиндром шприца и уплотняющим элементом с нажимным триггерным механизмом, что приводит к прекращению продвижения уплотняющего элемента в дистальном направлении. По существу, упорный элемент действует как тормоз, фиксирующий уплотняющий элемент на месте. В некоторых вариантах осуществления упорный механизм может содержать круглую пружину. В начальной конфигурации эта пружина может быть сжата внутри нажимного триггерного механизма. При срабатывании триггера круглая пружина высвобождается из нажимного триггерного механизма. Пружина разворачивается, вступая в контакт с цилиндром шприца и значительно увеличивая трение между одним или обоими уплотняющими элементами и цилиндром шприца, что приводит к фиксации одного или обоих уплотняющих элементов на месте.

В некоторых вариантах осуществления, дополнительно или альтернативно, может быть применена отдельная (-ые) механическая (-ие) конструкция (-и), препятствующая продвижению прокальвающего элемента (например, еще один механический стопор, который предотвращает перемещение толкающего уплотняющего элемента дальше предварительно заданной точки). Во время работы, когда продвижение толкающего уплотняющего элемента заблокировано, на самоустанавливающийся уплотняющий элемент не действует давление и, следовательно, он не может продвигаться дальше.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть предварительно заполнена инъекционным агентом во время изготовления, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть заполнена инъекционным агентом непосредственно перед введением инъекционного агента пациенту. В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент может поставляться в флаконе для хранения и может быть перенесен пользователем в систему супрахориоидального пространства только после обеспечения готовности введения инъекционного агента пациенту.

Как показано на фиг. 18, в некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению имеет порт 900 для быстрого заполнения, позволяющий загружать инъекционный агент в инъекционную камеру из флакона 902. В некоторых вариантах осуществления порт 900 для быстрого заполнения включает в себя приемник 904, выполненный с возможностью приема флакона 902 с обеспечением соединения по текучей среде флакона с инъекционной камерой. В некоторых вариантах осуществления в стенке цилиндра шприца проксимально по отношению к самоустанавливаемому уплотняющему элементу 110 образуют отверстие или проход (например, путем формования, механической обработки и т.д.) и размещают приемник 904 над этим отверстием или проходом. В некоторых вариантах осуществления, когда самоустанавливающийся уплотняющий элемент установлен в начальное положение, а толкающий уплотняющий элемент приводят в контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом, обеспечивается соединение по текучей среде порта для быстрого заполнения с цилиндром шприца в месте между уплотняющими элементами. К проходу, частично или полностью расположенному в нем, подсоединена боковая игла 906 для заполнения через порт (предпочтительно большего размера

по сравнению с инъекционным прокалывающим элементом, таким как прокалывающий элемент 18 калибра). Такая игла для заполнения может иметь скос для прокалывания эластомерного колпачка 903 флакона 902, содержащего терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент для заполнения порта для быстрого заполнения может иметь проем со стороны прокалывающего элемента для заполнения, а не на кончике. Этот боковой порт может быть закрыт кожухом или самогерметизирующейся прокалываемой мембраной 908, которая блокирует поток жидкости в закрытом положении. Кожух 908 может быть расположен внутри приемника и может поджиматься пружиной 910 для закрытия порта иглы для заполнения, когда флакон отсутствует в приемнике. В некоторых вариантах осуществления защитный колпачок 118 может быть выполнен с возможностью обеспечения воздухонепроницаемого уплотнения при его присоединении к инъекционной системе.

Во время работы, как показано на фиг. 19А, флакон 902 защелкивается в приемнике 904 порта 900 для быстрого заполнения, что приводит к отталкиванию скользящего кожуха прокалывающего элемента для заполнения от бокового порта прокалывающего элемента для заполнения. Затем прокалывающий элемент для заполнения порта для быстрого заполнения проникает через пробку флакона для обеспечения соединения по текучей среде внутреннего объема флакона с цилиндром шприца через боковой порт прокалывающего элемента для заполнения. Как показано на фиг. 19В, инъекционный агент вытекает из флакона 902 в инъекционную камеру по мере отвода толкающего уплотняющего элемента 112. В некоторых вариантах осуществления на прокалывающем элементе инъекционной системы имеется защитный колпачок для герметизации прокалывающего элемента от текучей среды, так что при отводе толкающего уплотняющего элемента пузырьки не втягиваются в цилиндр шприца.

Как показано на фиг. 19С, когда инъекционная система будет заполнена требуемым количеством инъекционного агента, флакон может быть снят с приемника порта для быстрого заполнения, в результате чего скользящий кожух прокалывающего элемента для заполнения поднимается вверх, герметизируя боковой порт прокалывающего элемента для заполнения, который также герметизирует цилиндр шприца. Защитный колпачок можно снять, чтобы текучая среда могла течь через инъекционный прокалывающий элемент. Как показано на фиг. 19D, теперь на толкающий уплотняющий элемент можно нажимать до тех пор, пока инъекционная текучая среда не появится на кончике инъекционного прокалывающего элемента, указывая на то, что из инъекционного прокалывающего элемента удален воздух. В некоторых вариантах осуществления для облегчения удаления воздуха из прокалывающего элемента инъекционная система может быть приподнята. Теперь инъекционная система готова к использованию. Такая конструкция порта для быстрого заполнения позволяет заполнять инъекционную систему инъекционным агентом в месте оказания медицинской помощи, обеспечивая при этом стерильность за пределами стерильного помещения.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система согласно настоящему изобретению может быть заполнена инъекционным агентом. Это может быть выполнено во время первоначального изготовления шприца или в кабинете врача непосредственно перед использованием.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 20А, толкающий уплотняющий элемент может быть извлечен, так что инъекционный агент может быть добавлен в цилиндр шприца через заднюю часть цилиндра шприца, как показано на фиг. 20В. Затем, как показано на фиг. 20С, можно вставить толкающий уплотняющий элемент и протолкнуть его по направлению к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу для удаления воздуха перед инъекционным прокалывающим элементом и подготовки инъекционной системы к использованию.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 21А, порт 930 для заполнения может быть обеспечен в проксимальной области цилиндра 102 шприца, дальше в дистальном направлении относительно толкающего уплотняющего элемента 112. Инъекционный агент 114 может быть добавлен в инъекционную систему через этот порт 930 для заполнения, а затем толкающий уплотняющий элемент 112 может быть продвинут мимо порта 930 для заполнения таким образом, чтобы толкающий уплотняющий элемент изолировал инъекционную текучую среду относительно порта для заполнения, как показано на фиг. 21В. В частности, инъекционный агент может быть добавлен в инъекционную систему через порт для заполнения с использованием еще одного стерильного шприца/прокалывающего элемента, при этом прокалывающий элемент удерживают боковой стороной вниз (кончик прокалывающего элемента заблокирован). В некоторых вариантах осуществления общий объем инъекционного агента может составлять приблизительно 80% объема между уплотняющими элементами. Затем толкающий уплотняющий элемент может быть продвинут по направлению к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу для удаления воздуха через порт для заполнения. После прохождения мимо порта для заполнения толкающего уплотняющего элемента, который блокирует порт для заполнения, шприц можно перевернуть, чтобы поднять прокалывающий элемент боковой стороной вверх. Затем толкающий уплотняющий элемент продвигают дальше в дистальном направлении, чтобы выпустить оставшийся воздух из цилиндра шприца и инъекционного прокалывающего элемента.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 22А-22С, порт 930 для заполнения (показанный на фиг. 21А-21В) может быть герметизирован с помощью самогерметизирующегося уплотнения 932 (например, из силиконового каучука, политетрафторэтилена или аналогичного полимера). Та-

ким образом, в порт для заполнения может быть вставлена отдельная загрузочная игла 934 большего диаметра стандартного шприца, в то время как цилиндр шприца инъекционной системы может оставаться герметичным на протяжении всего процесса. Когда загрузочный прокалывающий элемент извлекают из порта для заполнения, порт для заполнения самогерметизируется в достаточной степени для предотвращения утечки под давлением, оказываемым толкающим уплотняющим элементом во время использования.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 23A-23D, порт 950 для заполнения может быть обеспечен в дистальной части цилиндра 102 шприца, дальше в дистальном направлении относительно самоустанавливающегося уплотняющего элемента 110. Это может позволить пользователю получить доступ к самоустанавливающемуся уплотняющему элементу с помощью толкающего инструмента 952 (например, длинного, тонкого, жесткого предмета, который может быть вставлен в это отверстие и имеет достаточную длину для достижения требуемого места), чтобы установить самоустанавливающийся уплотняющий элемент в требуемое положение с дистального конца цилиндра шприца. Например, при использовании порта 900 для быстрого заполнения инъекционный элемент может быть выдвинут наружу, чтобы его можно было протолкнуть через эластомерный стопор флакона, после чего инъекционный агент можно было втянуть в шприц путем отвода толкающего уплотняющего элемента. Затем толкающий уплотняющий элемент может быть отведен дальше в проксимальном направлении, чтобы самоустанавливающийся уплотняющий элемент можно было отвести обратно в положение предварительного введения внутри цилиндра шприца.

В некоторых вариантах осуществления объем инъекционной камеры составляет от 20 до 200 микролитров. Для усиления тактильных ощущений в некоторых вариантах осуществления длина хода толкающего уплотняющего элемента для доставки терапевтической текучей среды или суспензии составляет по меньшей мере 1 сантиметр в длину. Для некоторых вариантов осуществления скорость потока при осуществлении инъекции должна составлять в среднем от 0,2 до 20 микролитров в секунду. В некоторых вариантах осуществления цилиндр шприца покрывают силиконовым каучуком, стеклом, политетрафторэтиленом или полипропиленом для минимизации адсорбции терапевтического средства на внутренней поверхности цилиндра шприца.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 24A-24E, инъекционная система согласно настоящему изобретению выполнена с возможностью безопасной утилизации. В некоторых вариантах осуществления в конце цикла выполнения инъекции, как показано на фиг. 24A и 24B, толкающий уплотняющий элемент 112 может вступать в контакт с самоустанавливающимся уплотняющим элементом 110, как показано на фиг. 24C. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система выполнена таким образом, что толкающий плунжер может затем соединиться непосредственно или опосредованно, как показано на фиг. 24D, с самоустанавливающимся уплотняющим элементом. Когда уплотняющие элементы будут соединены, толкающий уплотняющий элемент может быть отведен, что также приведет к отводу самоустанавливающегося уплотняющего элемента и прокалывающего элемента в цилиндр шприца, как показано на фиг. 24D. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент выполнен таким образом, что он может отклоняться внутри цилиндра шприца таким образом, чтобы он больше не выступал за пределы цилиндра шприца, как показано на фиг. 24E.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему согласно настоящему изобретению используют для доставки вектора или векторов доставки вирусного гена, включая, помимо прочего, аденоассоциированный вирус (adeno-associated virus, AAV), его вариант или серотип, включая, помимо прочего, серотипы AAV 1-11, в частности, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 и AAV11, и рекомбинантные серотипы, такие как Rec2 и Rec3, для лечения наследственного заболевания сетчатки или сосудистой оболочки. AAV1, AAV2, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 и AAV9 могут проявлять тропизм в отношении ткани сетчатки, включая пигментный эпителий сетчатки и фоторецепторы, как описано в документе <https://www.retinalphysician.com/issues/2020/special-edition-2020/vector-considerations-for-ocular-gene-therapy>, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки. В качестве примера заболевания могут включать, помимо прочих, влажную возрастную макулярную дегенерацию, сухую возрастную макулярную дегенерацию (dry age-related macular degeneration, AMD), глаукому, хороидеремию и другие наследственные заболевания и расстройства зрения. В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки вектора или векторов доставки вируса, включая, помимо прочего, аденоассоциированный вирус или его вариант, для трансфицирования клеток сетчатки и/или хориоидальных клеток, включая, помимо прочего, фоторецепторы, пигментированные клетки, биполярные клетки, ганглионарные клетки, горизонтальные клетки и амакринные клетки, сосудистых эндотелиальных клеток, сосудистых гладкомышечных клеток, несосудистых гладкомышечных клеток, меланоцитов, фибробластов, резидентных иммунокомпетентных клеток с ингибитором фактора роста эндотелия сосудов (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) и геном рецептора ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (anti-vascular endothelial growth factor receptor, anti-VEGFR), который при считывании продуцирует белок или белки anti-VEGF для лечения влажной возрастной макулярной дегенерации (AMD). В некоторых вариантах осуществления композиции для генной терапии также могут включать промотор для целевого гена.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки генных терапевтических средств, включая, помимо прочего, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (small interfering ribonucleic acid, siRNA), короткошпилечные рибонуклеиновые кислоты (short hairpin ribonucleic acid, shRNA), микрорибонуклеиновые кислоты (micro-ribonucleic acid, microRNA), дезоксирибонуклеиновые кислоты с закрытыми концами (closed end-deoxyribonucleic acid, ceDNA), конъюгаты полимер-ДНК или кластеризованные регулярные промежуточные короткие палиндромные повторы (clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR) и системы CRISPR-ассоциированного белка 9 (CRISPR-associated protein 9, Cas9) и их варианты, нуклеазы на основе эффектора, подобного активатору транскрипции (transcription activator-like effector nuclease, TALEN) и их варианты, цинк-пальцевые нуклеазы (zinc finger nuclease, ZFN) и их варианты, а также доставки генов на основе транспозонов, таких как "Спящая красавица" (Sleeping Beauty, SB), piggyBac (PB), Tol2 или их вариантов. Эти генные терапевтические средства могут быть упакованы в вирусные векторы, невирусные векторы или наночастицы.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки вектора или векторов доставки вирусного гена, систем доставки невирусного гена или других генных терапевтических средств, обеспечивающих эффективность трансфекции клеток сетчатки и/или хориоидальных клеток менее 0,001, 0,01, 0,1, 1, 3, 5, 10, 25, 50, 75 или 90%.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки низкомолекулярных или макромолекулярных терапевтических средств, направленных против VEGF или VEGFR, таких как, среди прочих, зив-афлиберцепт, пазопаниб, бевацизумаб, кабозантиниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб и бевацизумаб.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки генных терапевтических средств, которые нацелены на один или более из нижеследующих генов, а также заменяют, ингибируют или активируют их для обеспечения терапевтического эффекта при наследственном глазном заболевании или расстройстве, включая, среди прочих, MTP, HGD, SLC16A2, POLG, ALMS1, FGFR2, PRPS1, APTX, ATM, DNMT1, TGFBI, ACTB, FGFR2, BEST1, CYP4V2, NOD2, FOXL2, ABCC9, ERCC6, CYP27A1, CHS1, SH3BP2, HDAC6, CHM, SLC9A6, NSDHL, OPN1MW, OPN1LW, OPN1SW, KERA, IGBP1, OPA3, UGT1A1, FGFR2, FGFR3, ATP6V0A2, CTNS, EFEMP1, SALL4, ADAMTSL4, FBN1, ADAMTSL4, NR2E3, TGFBI, GLA, IKBKAP, LCAT, GALK1, GALT, GBA, GLB1, PORCN, TGFBI, OAT, ENG, CBS, MBTPS2, IKBKG, CNM4, ATRX, GALC, TGFBI, HADHA, OCRL1, PLP1, B3GALT, PAH, ARX, LOXL1, TGFBI, PQBP1, RBI, IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, FGFR3, LMX1B, NHS, STAC3, NF1, NF2, NF1, MT-ATP6, NDP, RP1L1, GPR143, PABN1, HEXB, UBIAD1, AGK, RAIL HBB, TIMP3, ATP2B3, ABCA4, ELOVL4, PROM1, GNAQ, SUOX, NAA10, BCOR, SOX2, OTX2, BMP4, HCCS, STRA6, VAX1, RARB, HMGB3, MAB21L2, RBM10, HEXA, TGFBI, SHOX, TAT, PTEN, VHL, VCAN, NF1, ZC4H2, ATP7B, CNGA3, CNGB3, JAG1, NOTCH2, PAX6, ELP4, FOXE3, PITX3, PITX2, FOXC1, CHD7, SEMA3E, ERCC6, ERCC8, CYP1B1, MYOC, MYOC, CYP1B1, FGFR1, FGFR2, FGFR1, FGFR2, NDN, SNRNP, PHYH, PEX7, CREBBP, EP300, OPA1, OPTN, SAG, GRK1, TWIST1, FGFR2, GPC3, OFD1, TSC1, TSC2, PRPH2, BEST1, WFS1, CISD2, COL4A5, COL4A4, COL4A3, UBE3A, CDKLS, MECP2, PTCH1, PTCH2, SUFU, NSD1, H19, KCNQ10T1, CDKN1C, OPN1LW, OPN1MW, EYA1, SIX1, SIX5, KIF21A, PHOX2A, ARIX, TUBB3, SMC1A, HDAC8, COL5A1, COL5A2, COL3A1, TNXB, OPTN, ASB10, WDR36, MTND1, MTND4, MTNDS, MTND6, PAX6, PITX2, CYP1B1, FOXC1, DMPK, ZNF9, CNBP, NPC1, NPC2, SMPD1, TYR, OCA2, TYRP1 или SLC45A2, MC1R, COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, NPHP1, NPHP4 SDCCAG8, WDR19, CEP290, IQCB1, HESX1, OTX2, SOX2, COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2, MYO7A, USH2A, EDN3, EDNRB, MITF, PAX3, SNAI2, SOX10, ADAMTS10, FBN1, LTBP2, XPA, XPC, ERCC2, ERCC3 и POLH.

В некоторых вариантах осуществления система доставки согласно настоящему изобретению может быть использована для доставки генных терапевтических средств для лечения возрастной макулярной дегенерации (AMD) или диабетического макулярного отека (diabetic macular edema, DME). В некоторых вариантах осуществления систему доставки согласно настоящему изобретению используют для супрачорoidal (suprachoroidal, SCS) доставки композиции, содержащей вектор аденоассоциированного вируса, включающий один или более генов, блокирующих VEGFR-2, в соответствующих случаях с промотором CAG. В некоторых вариантах осуществления другие подходящие промоторы включают, среди прочих, бестрофин человека (hVMD2), цитомегаловирус (cytomegalovirus, CMV), SV40, mGluR6, CB7, UbiC, RZ, RedO, Rho и Best1. В некоторых вариантах осуществления такая система может включать в себя прокалывающий элемент калибра 25-34 с полипропиленовым или стеклянным шприцем и фторполимерным, силиконовым или каучуковым стопором толкающего уплотняющего элемента и стопором самоустанавливающегося уплотняющего элемента. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 80-120 (например, 100) микролитров такой композиции для генной терапии может быть доставлено в течение 5-60 секунд. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может иметь длину скола менее 2 мм, менее 1 мм или менее 0,5 мм. Угол скола может составлять более 15 градусов, более 30 градусов или даже более 45 градусов. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент может иметь калибр 25 и выше, калибр 27 и выше, либо калибр 30 или выше. В некото-

рых вариантах осуществления игла имеет дополнительный скос для снижения усилия прорезания.

В некоторых вариантах осуществления систему доставки используют для доставки низкомолекулярных или макромолекулярных инъекционных агентов, таких как лекарственные средства anti-VEGF, включая, помимо прочих, бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, дезинтегрины, анти-простогландины, полипептиды, полученные из триптофанил-tPHK-синтетазы, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (Inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) и anti-PDGF для лечения возрастной макулярной дегенерации; и кортикостероиды для лечения увеита, хориоретинита или других воспалительных заболеваний глаз; ботулинический токсин для различных вариантов применения при лечении глаз; ингибиторы тирозинкиназы (такие как вандетаниб, акситиниб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб) для лечения птеригиума, синдрома сухого глаза или возрастной макулярной дегенерации; левобетаксолола или других антагонистов бета-адренорецепторов и агонистов 5-HT1A для лечения патологий сетчатки.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки низкомолекулярных ингибиторов Wnt для уменьшения ангиогенеза. Эти низкомолекулярные ингибиторы Wnt могут включать соединение индазол-3-карбоксиамида или его аналоги (WO 2013040215A1), γ -дикетоны или их соли или аналоги (WO2014130869 A1), соединение азиндазола или его аналоги (например, 3-(1h-бензо[d]имидазол-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-с]пиридин) (WO 2016040180A1), N-(5-(3-(7-(3-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2- γ 1)-1H-индазол-5-ил)пиридин-3- γ 1)-3-метилбутанамид, включая его аморфные и полиморфные формы (WO 2017210407 A1), карбоксиамиды, или соли изохинолина-3- γ 1 или аналоги, включая их аморфные и полиморфные формы (WO 2017189823 A2), карбоксиамиды, или соли диазанафталин-3-ила или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US 20190127370 A1), карбоксиамиды, или соли 6-(5-членного гетероарила)изохинолин-3- γ 1-(5-членного гетероарила) или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO 2019084496 A1), карбоксиамиды, или соли 6-(6-членный гетероарил и арил)изохинолин-3-ила или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US 20190125740 A1), 3-(3h-имидазо[4,5-b]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-b]пиридин (US 20190119303 A1), ингибиторы Wnt, содержащие ядро или соль индазола, или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO 2013151708 A1), 1h-пиразоло[3,4-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO 2013166396 A2), 2-(1h-индазол-3- γ 1)-3h-имидазо[4,5-b]пиридин, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US 20190055238A1), f3-дикетон, γ -дикетон или γ -гидроксикетон, или их соли или аналоги (WO 2012024404 A1), ингибиторы 3-(бензоимидазол-2-ил)-индазола, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US 10183929B2), 3-(1h-имидазо[4,5-с]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-b]пиридин, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US 20180325910 A1), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (CY-1119844-T1), 3-(1h-имидазо[4,5-с]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-с]пиридин, или его соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018250269-A1), N-(5-(3-(7-(3-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2- γ 1)-1H-индазол-5-ил)пиридин-3- γ 1)-3-метилбутанамид, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US 20180133199A1), индазол-3-карбоксиамиды, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018185343-A1), 3-(3h-имидазо[4,5-b]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-с]пиридин, или соль, или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018201624-A1), 2-(1h-индазол-3- γ 1)-1h-имидазо[4,5-с]пиридин, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018215753-A1), 3-(3H-имидазо[4,5-С]пиридин-2- γ 1)-1H-пиразоло[3,4-С]пиридин, или соль или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-10052331-B2), 5-замещенные индазол-3-карбоксиамиды, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018127377-A1), 3-(3H-имидазо[4,5-С]пиридин-2- γ 1)-1H-пиразоло[4,3-В]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-10188634-B2), 3-(1H-имидазо[4,5-С]пиридин-2- γ 1)-1H-пиразоло[4,3-В]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-10195185-B2), 3-(1h-пирроло[2,3-b]пиридин-2- γ 1)-1h-индазолы, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO-2017024021-A1), 3-(1h-пирроло[2,3-с]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-с]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO-2017023975-A1), 3-(1h-индо1-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018214428-A1), 3-(1h-пирроло[3,2-с]пиридин-2- γ 1)-1h-индазолы, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018221350-A1), 3-(1h-индо1-2- γ 1)-1h-индазолы, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO-2017023986-A1), 3-(1H-пирроло[2,3-В]пиридин-2- γ 1)-1H-пиразоло[4,3-В]пиридины, или соли или аналоги и включая аморфные и полиморфные формы (US-10206909-B2), 3-(1h-пирроло[3,2-с]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[4,3-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO-2017024003-A1), 3-(1h-пирроло[3,2-с]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[3,4-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018221341-A1), 3-(3h-имидазо[4,5-b]пиридин-2- γ 1)-1h-пиразоло[4,3-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (WO-2017024015-A1), 3-(1h-пирроло[2,3-

с]пиридин-2-γ1)-1h-пиразоло[3,4-b]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-2018221352-A1), 3-(1H-пирроло[3,2-C]пиридин-2-ИЛ)-1H-пиразоло[3,4-C]пиридины, или соли или аналоги, включая аморфные и полиморфные формы (US-10206908-B2). Каждый из документов, упомянутых в настоящем документе, полностью включен посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки суспензий инъекционных агентов, включая микроинкапсулированные агенты, наноинкапсулированные агенты, наночастицы чистого белка и плохо растворимые или нерастворимые в воде агенты.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент или инкапсулированный инъекционный агент доставляют с матрицей, увеличивающей время пребывания. Эта матрица может состоять из обратнo термочувствительных гидрогелей, самособирающихся гидрогелей, биоадгезивных полимерных сеток, гидрогелей, содержащих фибронектин гидрогелей, чувствительных к ферментам гидрогелей, чувствительных к ультразвуку гидрогелей, чувствительных к pH гидрогелей, углеводов, двух или более компонентных гидрогелей и многокомпонентных гидрогелей с двойной сеткой.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент доставляют с помощью инъекционной системы с последующим применением усилителя проницаемости, такого как, помимо прочего, диметилсульфоксид (dimethylsulfoxide, DMSO), коллагеназы, эластазы, протеазы, папаин, бромелаин, пептидазы, липазы, спирты, полиолы, глицериды с короткой цепью, амины, амиды, циклодекстрины, жирные кислоты, пирролидоны, циклопентадекалактон, N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат (Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate, SNAC) натрия, 8-(N-2-гидрокси-5-хлор-бензой1)-аминокаприловая (8-(N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl)-amino-caprylic, 5-CNAC) кислота, капринат натрия, каприлат натрия, омега-3 жирные кислоты, ингибиторы протеазы, алкилгликозиды, хитозан, додецил-2-N,N-диметиламинопропионат (Dodecyl-2-N,N-dimethylamino propionate, DDAIP), N-метил-2-пирролидон (N-methyl-2-pyrrolidone, NMP), азоны, сульфоксиды, поверхностно-активные вещества, хлорид бензилалколония, сапонин, соли желчных кислот, желчные кислоты, пептиды, проникающие в клетку, полиаргинин, низкомолекулярный протамин, полисерин, каприновая кислота, гелуциры, полуфторированные алканы, терпены, фосфолипиды, хелаторы, этилендиаминтетрауксусная кислота (Ethylenediamine Tetraacetic acid, EDTA), цитрат, краун-эфиры и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент, включающий в себя одну или более терапевтических композиций, доставляют с помощью инъекционной системы одновременно с введением или после введения одного или более сосудосуживающих агентов для уменьшения оттока инъекционного агента через хориоидальные кровеносные сосуды, включая, среди прочих, 25I-NBOMe, амфетамины, АМТ, антигистаминные препараты, кофеин, кокаин, дофамин, добутамин, DOM, LSA, LSD, метилфенидат, мефедрон, норэпинефрин, оксиметазолин, фенилэфрин, пропилгекседрин, псевдоэфедрин, стимуляторы, агонисты 5-гидроксиทริปтамина серотонина, триптаны и гидрохлорид тетрагидрозолина. В некоторых вариантах осуществления эти агенты можно вводить с помощью инъекционной системы согласно настоящему изобретению в супрахориоидальное пространство или путем выполнения интравитреальной инъекции с использованием стандартного шприца. Сосудосуживающие агенты могут быть доставлены до введения одной или нескольких терапевтических композиций, одновременно с ним или после него.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент, доставляемый с помощью инъекционной системы, обеспечивает покрытие супрахориоидального пространства более чем на 20, 40, 60 или 80%.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент, доставляемый с помощью инъекционной системы, с одним или более сосудосуживающими агентами или без них для уменьшения оттока инъекционного агента через хориоидальные кровеносные сосуды, обеспечивает покрытие супрахориоидального пространства менее чем за 180, 120, 60, 30 или 15 мин.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент, доставляемый с помощью инъекционной системы, имеет время удерживания в супрахориоидальном пространстве менее 180, 120, 60, 30, 15, 10 или 5 минут.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент доставляется с помощью инъекционной системы в объеме менее 500, 400, 300, 200 или 100 микролитров.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент доставляется с помощью инъекционной системы в концентрациях менее 80, 60, 40, 20, 10, 5, 2,5 или 1%.

В некоторых вариантах осуществления процентная доза инъекционного агента, доставляемого с помощью инъекционной системы в субретинальное пространство, составляет менее 80, 60, 40, 20, 10, 5, 2,5 или 1%.

В некоторых вариантах осуществления инъекционный агент, доставляемый с помощью инъекционной системы, вводят по меньшей мере один раз в 10 лет, один раз в 5 лет, один раз в 2 года, 1 раз в год, один раз в 6 месяцев, один раз в 3 месяца, один раз в месяц или один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления инъекционную систему используют для доставки одного или множества инъекционных агентов для лечения одного или более из причин или последствий нижеуказанных глазных заболеваний, включая, среди прочих, абеталипопротеинемия (синдром Бассена-Корнцвейга (Bassen-Kornzweig)), алкаптонирию, синдром Аллана-Херндона-Дадли (Allan-Herndon-

Dudley), синдром Альперса (Alpers), синдром Альстрема (Alstrom), синдром Аперта (Apert), синдром Артса (Arts) (умственная отсталость, X-сцепленный ген, синдром 18), синдром атаксии - глазодвигательные нарушения, атаксия-телеангиэктазию (синдром Луи-Бара (Louis-Bar)), аутосомно-доминантную мозжечковую атаксию, глухоту и нарколепсию (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Deafness and Narcolepsy, ADCADN), дистрофию роговицы Авеллино (Avellino) (комбинированную зернисто-решетчатую дистрофию роговицы), синдром I Барайтсера-Винтера (Baraitser-Winter), синдром Бере-Стивенсона (Beare-Stevenson), макулярную дистрофию Беста (Best), кристаллическую корнеоретинальную дистрофию Биетти (Bietti), синдром Блау (Blau), блефарофимоз, птоз и инверсию эпикантуса (Epicanthus Inversus, BPES), синдром Канту (Cantu), цереброокулофациоскелетный синдром, церебросухожильный ксантоматоз, синдром Чедиака-Хигаси (Chediak-Higashi), херувизм, хондродисплазию с платиспондилией, различимую брахидактилию, гидроцефалию и микрофтальмию, хороидеремию, синдром Кристиансона (Christianson), синдром СК, дальтонизм, дейтан, протан, тританопию, плоскую роговицу, мозолистое тело, агенезию с умственной отсталостью, глазную колобому и микрогнатию, синдром Костефа (Costeff), синдром Криглера-Найяра (Crigler-Najjar), синдром Крузона (Crouzon), синдром Крузона с папиллярно-пигментной дистрофией кожи (Синдром Крузона с черным акантозом), синдром вялой кожи, синдром вялой кожи типа Дебре (Debre), цистиноз, сотовидную дистрофию Дойна (Doyne) (Левентинскую болезнь (Malattia Leventiese)), синдром Дуэйи-лучевого луча, эктопию хрусталика и зрачков, эктопию хрусталика, семейную эктопию хрусталика, изолированный, усиленный синдром колбочки S-типа, дистрофию эпителия базальной мембраны роговицы, (дистрофию в виде карты с точечными отпечатками пальцев), болезнь Фабри (Fabry) (наследственную, нарушение липидного обмена), наследственную вегетативную дистонию, болезнь "рыбьих глаз", дефицит галактокиназы, галактоземию, болезнь Гоше (Gaucher), GM1-ганглиозидоз типа I, GM1-ганглиозидоз типа II, GM1-ганглиозидоз типа III, синдром Гольца (Goltz), зернистую дистрофию роговицы (типа I Греноу (Groenouw)), спиралевидную атрофию, наследственную геморрагическую телеангиэктазию (болезнь Ослера-Рендю-Вебера (Osler-Rendu-Weber)), гомоцистинурию, синдром IFAP с синдромом Брешека (Bresheck) или без него, недержание пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера (Bloch-Sulzberger)), синдром Джалили (Jalili), синдром Юберга-Марсиди (Juberg-Marsidi), болезнь Краббе (Krabbe), решетчатую дистрофию роговицы, дефицит LCHAD (длинноцепочечной 3-гидроксиацил-коа дегидрогеназы), синдром Лоу, Пелизеуса-Мерцбахера, Петерса-Плюса (Lowe, Pelizaeus-Merzbacher, Peters-Plus), (синдром Краузе-Кивлина (Krause-Kivlin)), фенилкетонурию, синдром Прауда (Proud), псевдоэксфолиативный синдром, дистрофию роговицы Рейса-Баклерса (Reis-Bucklers), синдром Ренпеннинга (Renpenning) (умственная отсталость, X-сцепленный ген, типа Ренпеннинга), ретинобластому, ретиношизис, ювенильный X-сцепленный ген, синдром Рассела-Сильвера (Russell-Silver), мукополисахаридоз типа IH (синдром Гурлера (Hurler)), мукополисахаридоз типа IH/S (синдром Гурлера-Шейе (Hurler-Scheie)), мукополисахаридоз типа IS (синдром Шейе (Scheie)), мукополисахаридоз типа II (синдром Хантера (Hunter)), мукополисахаридоз типа IIIA (синдром А Санфилиппо (Sanfilippo)), мукополисахаридоз типа IIIB (синдром В Санфилиппо (Sanfilippo)), мукополисахаридоз типа IIIC (синдром С Санфилиппо (Sanfilippo)), мукополисахаридоз типа IIID (синдром D Санфилиппо (Sanfilippo)), мукополисахаридоз типа IVA (синдром А Моркио (Morquio)), мукополисахаридоз типа IVB (синдром В Моркио (Morquio)), мукополисахаридоз типа VI (синдром Марото-Лами (Maroteaux-Lamy)), мукополисахаридоз типа VII (синдром Слая (Sly)), синдром Мюнке (Muenke), синдром Нэйл-Пателлы (Nail-Patella), миопатию коренных американцев - синдром Нанса-Хорана (Nance-Horan), нейрофиброматоз типа I, нейрофиброматоз типа II, нейрофиброматоз - синдром Нунана (Noonan), нейропатию, атаксию и ретинит, пигментоз (NARP), болезнь Норри (Norrie), скрытую макулярную дистонию, глазной альбинизм, окулофарингеальную мышечную дистрофию, болезнь Сандхоффа (Sandhoff) (CM2-ганглиозидоз, тип II), дистрофию роговицы Шнайдера (Snyder), синдром Сенгерса (Sengers), синдром Смита-Магениса (Smith-Magenis) (синдром делеции хромосомы 17p11.2), серповидноклеточную анемию, дистрофию глазного дна Сорсби (Sorsby), спиноцереbellарную атаксию, X-сцепленный ген 1, болезнь Штаргардта (Stargardt)/глазного дна, флавимакулатус (Flavimaculatus), синдром Стерджа-Вебера (Sturge-Weber), сульфоцистеинурию (дефицит сульфитооксидазы), синдромальную микрофтальмию 1 (синдром микрофтальмии Ленца (Lenz)), синдромальную микрофтальмию 2 (окулофациокардиодентальный синдром), синдромальную микрофтальмию 3 (микрофтальмию и синдром атрезии пищевода), синдромальную микрофтальмию 5, синдромальную микрофтальмию 6, синдромальную микрофтальмию 7 (синдром Мидаса (Midas)), синдромальную микрофтальмию 9 (синдром Мэтью-Вуда (Matthew-Wood)), синдромальную микрофтальмию 11, синдромальную микрофтальмию 12, синдромальную микрофтальмию 13, синдромальную микрофтальмию 14, синдром Тарпа (Tarp), болезнь Тей-Сакса (Tay-Sachs) (GM2-ганглиозидоз типа I), дистрофию роговицы Тиля-Бенке (Thiel-Behnke), синдром Тернера (Turner), тирозинемия типа II, ассоциацию Вактерля (Vacterl) с гидроцефалией, синдром фон Хиппеля-Линдау (Von Hippel-Lindau), синдром Вагнера (Wagner), синдром Ватсона (Watson), синдром Викера-Вольфа (Wieacker-Wolff), болезнь Вильсона (Wilson), ахроматопсию, синдром Алажиля (Alagille), аниридию, мезенхимально-дисгенезию переднего сегмента, синдром Аксенфельда-Ригера (Axenfeld-Rieger), синдром Charge, синдром Коккейна (Cockayne), глаукому, врожденную глаукому, открытоугольную болезнь с началом в несовершеннолетнем периоде, синдром Джексона-Вейсса (Jackson-Weiss), синдром Пфайф-

фера (Pfeiffer), синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi), болезнь Рефсума (RefSum), синдром Рубинштейна-Тайби (Rubinstein-Taybi), глаукому с нормальным давлением, болезнь Огучи (Oguchi), синдром Сетре-Чотцена (Saethre-Chotzen), синдром Симпсона-Голаби-Бемеля (Simpson-Golabi-Behmel), туберозный склероз, приобретенную желточноформную макулярную дистрофию, синдром Вольфрама (Wolfram), синдром Альпорта (Alport), синдром Ангельмана (Angelman), синдром Барде-Бидля (Bardet Biedl), синдром базально-клеточного невуса, синдром Беквита-Видеманна (Beckwith-Wiedemann), монохромасию синих колбочек, бронхоотторенальный синдром, болезнь Шарко-Мари-Тута (Charcot-Marie-Tooth), колбочково-палочковую дистрофию, врожденное нарушение гликозилирования, врожденный фиброз экстраокулярных мышц, врожденный нистагм, врожденную постоянную ночную слепоту, синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange), врожденный дискератоз, синдром Элерса-Данлоса (Ehlers-Danlos), эндотелиальную дистрофию роговицы Фука (Fuch), открытоугольную приобретенную глаукому, синдром Херманси-Пудлака (Hermansy-Pudlak), синдром Жубера (Joubert), синдром Кернса-Сейра (Kearns-Sayre), врожденный амвроз Лебера (Leber), наследственную оптическую нейропатию Лебера (Leber), синдром Лейга (Leigh), аномалию Петерса (Peters), пигментный ретинит, мышечную дистрофию - дистрогликанопатию, миотоническую дистрофию, болезнь Ниманна-Пика (Niemann-Pick), синдром Нунана (Noonan), нейрональный цероидный липофуциноз, глазокожный альбинизм, атрофию зрительного нерва, ротопальцециевой синдром, несовершенное костеобразование, синдром Сениора-Локена (Senior-Loken), септико-оптическую дисплазию (синдром де Морсье (de Morsier)), спастическую параплегию, синдром Стиклера (Stickler), синдром Тричера Коллинза (Treacher Collins), синдром Ашера (Usher), синдром Ваарденбурга (Waardenburg), синдром Вейля-Марчесани (Weill-Marchesani) и пигментную ксеродерму.

В некоторых вариантах осуществления для продолжения терапии можно многократно проводить инъекции. Введение терапевтического средства может сопровождаться введением другого агента, обеспечивающего многократную доставку. Например, доставка аденоассоциированного вируса ограничена иммунным ответом на него, который обычно ограничивает использование аденоассоциированного вируса однократным введением, причем ограничение обычно связано с интравитреальным введением, и хотя субретинальное введение является предпочтительным с точки зрения иммунитета, поврежденная и больная сетчатка не переносит многократные инъекции без травм. Другой агент (такой как ImmTOR), который подавляет этот ответ, можно вводить до, после введения аденоассоциированного вируса или одновременно с ним, чтобы смягчить иммунный ответ и обеспечить терапию аденоассоциированного вируса в течение нескольких моментов времени. Это позволяет при необходимости титровать дозу в зависимости от реакции пациента.

В некоторых вариантах осуществления способ введения представляет собой выполнение инъекции в супрахориоидальное пространство. В некоторых вариантах осуществления генетическое заболевание или нарушение диагностируют с помощью генетического секвенирования, включая, среди прочего, секвенирование по Сэнгеру (Sanger), секвенирование нового поколения, высокопроизводительный скрининг, секвенирование экзома, секвенирование Максама-Гилберта (Maxam-Gilbert), способы обрыва цепи, секвенирование способом "выстрела из дробового ружья", полимеразную цепную реакцию Бриджа (Bridge), секвенирование отдельных молекул в режиме реального времени, секвенирование ионного потока, пиросеквенирование, секвенирование путем синтеза, секвенирование путем синтеза с помощью комбинаторного зонда-якоря, секвенирование путем лигирования и нанопоровое секвенирование. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание или расстройство диагностируют путем осмотра глаз, офтальмоскопии, когерентной томографии глаза, сканирования сетчатой оболочки глаза, окрашивания флуоресцеином, окрашивания конъюнктивы, тестирования цветового зрения, визуализации диска зрительного нерва, анализа слоя нервных волокон, топографии роговицы, электродиагностического тестирования, флуоресцентной ангиографии, фотографирования глаза, подсчета клеток эндотелия роговицы, определения поля зрения, УЗИ глаза и применения комбинации указанных способов.

В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается повышенное внутриглазное давление и у него диагностируют раннюю стадию ювенильной первичной открытоугольной глаукомы до значительного повреждения зрительного нерва после осмотра с помощью офтальмоскопа. Образец крови собирают и отправляют на генетическое тестирование, в ходе которого определяют, что у пациента есть мутация в домене ольфактомедина его гена миоцилина (myocilin, MYOC), а именно мутация Y437H, которая, вероятно, обусловила возникновение заболевания, что привело к диагнозу связанной с миоцилином первичной открытоугольной глаукомы.

Затем с помощью инъекционной системы пациенту вводят дозу микроРНК, комплементарную первым 22 основаниям мРНК для гена MYOC, приготовленную в водном растворе самособирающегося гидрогеля с бета-циклодекстрином и этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве усилителей проницаемости. Перед применением раствор для инъекции хранят в виде лиофилизированного порошка во флаконах отдельно от разбавителя. После выполнения инъекции гидрогель самособирается в супрахориоидальном пространстве после доставки, обеспечивая устойчивую доставку микроРНК, которая подавляет экспрессию миоцилина, что приводит к уменьшению накопления миоцилина в трабекулярной сетке, в результате чего снижается внутриглазное давление и, таким образом, снижается вероятность повреждения зрительного нерва у пациента.

Еще в одном конкретном варианте осуществления у ребенка мужского пола наблюдается ночная слепота и при осмотре обнаруживается суженное поле зрения и некоторая дегенерация сетчатки. У него отбирают образец крови и отправляют на генетическое тестирование, в ходе которого определяют, что у пациента есть мутация в его гене СНМ, содержащая часть или всю последовательность гена СНМ, как описано, например, в документе <https://www.uniprot.org/uniprot/P24386>, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки, которая кодирует сопровождающий белок 1 RAB (RAB escort protein 1, REP1), что подтверждает диагноз о ранней стадии хороидеремии.

Затем с помощью инъекционной системы пациенту вводят дозу, в которой лиофилизированный вектор AAV2, содержащий специфический для сетчатки промотор, полученный из гена промотора родопсинкиназы (rhodopsin kinase, RK), экспрессированного в палочках и колбочках, связанного с геном СНМ человека, восстановлен с помощью его водного разбавителя перед введением. При восстановлении раствор инъекционного агента содержит приблизительно 1013 векторов аденоассоциированного вируса на миллилитр. После выполнения инъекции промотор RK и человеческий ген СНМ будут стабильно трансфицированы в фоторецепторных клетках, в которых будет происходить экспрессирование скорректированной формы REP 1, благодаря чему будет происходить лечение хороидеремии пациента.

Еще в одном конкретном варианте осуществления пожилой пациент имеет дефекты центрального зрения. При плановом осмотре сетчатки обнаруживаются друзы. С помощью флуоресцентной ангиографии обнаруживают негерметичность хориоидальной сосудистой системы, что подтверждается наличием скопления субретинальной текучей среды, наблюдаемого с помощью томографии целостности сетчатки (optical coherence tomography, OCT). У пациента диагностируют раннюю стадию неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (AMD).

Затем с помощью инъекционной системы пациенту вводят дозу, в которой короткие последовательности интерферирующей РНК (siRNA) из 21-24 нуклеотидов комплементарны участкам мРНК, для одного или более из следующих факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), по отдельности или в комбинации любого из его подтипов, включая, помимо прочего, VEGF-A, VEGF-A121, VEGF-A165, VEGF-A189, VEGF-A206, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, рецепторы VEGF (VEGF receptor, VEGFR), VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, регулируемый белок с анкириновым повтором NOTCH (NOTCH regulated ankyrin repeat protein, NRARP) и другие белки, способствующие ангиогенезу, кодирующие гены. siRNA доставляют в суспензии липосомальных носителей. После доставки siRNA подавляет экспрессию белка или белков, способствующих ангиогенезу, тем самым предотвращая дополнительный рост хориоидальных капилляров и вызывая регрессию капилляров, что приводит к уменьшению ретинальной и макулярной инвазии хориоидальных капилляров и улучшению центрального зрения. В конкретном варианте осуществления siRNA нацелена на подавление VEGFR-2, который имеет последовательность гена или его изоформы, которые описаны в документе <https://www.uniprot.org/uniprot/P35968>, полностью включенном в настоящий документ.

Еще в одном конкретном варианте осуществления пациенту с диагнозом неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация или диабетическая ретинопатия с помощью инъекционной системы вводят дозу, в которой вектор аденоассоциированного вируса или другой вектор трансфекции содержит ген, который при считывании продуцирует последовательность РНК, комплементарную по меньшей мере участку мРНК, который транслируется в VEGFR-2. При доставке этого генного терапевтического средства в супрахориоидальное пространство хориоидальные капилляры, также называемые хориокапиллярами, контактируют с доставляемым терапевтическим средством, предназначенным для трансфекции клеток, которые экспрессируют VEGFR-2. При трансфекции считываемые векторы siRNA или shRNA подавляют или прекращают продуцирование VEGFR-2, тем самым уменьшая неоваскуляризацию, для лечения возрастной макулярной дегенерации или диабетической ретинопатии.

В некоторых вариантах осуществления врачу может быть предоставлен супрахориоидальный инъекционный комплект или набор, который включает в себя (1) объем инъекционного агента, содержащий одну или более композиций терапевтического агента, т.е. композиций активного агента, например, содержащих эффективное количество агента, подходящего для лечения заболевания глаза пациента; (2) инъекционную систему, описанную выше, и (3), необязательно, инъектор для облегчения выдачи инъекционного агента на мембрану инъекционной системы и через нее.

Как было описано выше, композиция агента может включать в себя различные формы, такие как растворы и суспензии различной вязкости. Весь указанный набор стерилен, включая композицию, инъекционную систему и вспомогательный инъектор.

В некоторых вариантах осуществления общий объем композиции активного агента, подлежащей введению в супрахориоидальное пространство, предпочтительно находится в диапазоне приблизительно 0,01-0,5 мл. В некоторых вариантах осуществления активный агент может быть обеспечен в лиофилизированной форме и в сопутствующем разбавителе для создания суспензии во время выполнения инъекции. В некоторых вариантах осуществления активный агент может быть предварительно смешан. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система может быть предварительно заполнена предварительно смешанной композицией. В некоторых вариантах осуществления пользователь может заполнить инъекционную систему непосредственно перед введением терапевтической композиции пациенту.

В некоторых вариантах осуществления инъекционная система может содержать множество камер с непрочными разделителями. В некоторых вариантах осуществления прокалывающий элемент имеет начальную длину проникновения от 0,01 до 3 мм и прокалывающий элемент выдвигается дальше при выполнении инъекции. В некоторых вариантах осуществления инъекционная система и вспомогательное средство для выполнения инъекций могут быть предварительно собраны с предварительным заполнением препаратом и готовы к использованию без необходимости в какой-либо дополнительной сборке. В некоторых вариантах осуществления весь набор упакован в один пакет/лоток для сохранения стерильности. В некоторых вариантах осуществления компоненты упакованы по отдельности или в виде комбинации друг с другом. В некоторых вариантах осуществления набор стерилизуют целиком или по отдельности с применением одного из способов стерилизации, включая, помимо прочего, автоклавирующее, обработку этиленоксидом, гамма-излучением и т.д.

В некоторых вариантах компоненты находятся во вторичной упаковке. В некоторых вариантах осуществления набор хранится как совокупность компонентов при достаточно низкой температуре для продления срока действия активного фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят при низкой температуре отдельно, в то время как остальную часть набора хранят при комнатной температуре.

Многочисленные изменения и альтернативные варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники с учетом приведенного выше описания. Соответственно, настоящее описание следует рассматривать исключительно как иллюстративное и предназначенное для представления специалистам в данной области техники наилучшего способа осуществления настоящего изобретения. Детали конструкции могут существенно различаться без отступления от сущности настоящего изобретения и исключительное использование всех изменений, входящих в объем прилагаемой формулы изобретения, зарезервировано. В настоящем документе варианты осуществления были описаны таким образом, чтобы обеспечить четкое и сжатое описание, но предполагается и очевидно, что варианты осуществления могут быть различным образом объединены или разделены без отступления от настоящего изобретения. Предполагается, что настоящее изобретение ограничено только в той степени, в которой это требуется прилагаемой формулой изобретения и применимыми правовыми нормами.

Также следует понимать, что нижеследующая формула изобретения должна охватывать все общие и специфические признаки настоящего изобретения, описанные в данном документе, и все утверждения, содержащиеся в объеме настоящего изобретения, которые, с точки зрения языка, можно сказать, включены между ними.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъекционная система, содержащая:

цилиндр (102) шприца с образованным в нем просветом (108) между проксимальным концом (104) и дистальным концом (106);

первый уплотняющий элемент (110), размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета (108);

второй уплотняющий элемент (112), размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета (108) в проксимальном направлении по отношению к первому уплотняющему элементу (110), при этом первый уплотняющий элемент (110) и второй уплотняющий элемент (112) образуют уплотнение по отношению к просвету (108) и между ними образована инъекционная камера (114);

прокалывающий элемент (116), проходящий от дистального конца первого уплотняющего элемента (110), причем прокалывающий элемент (116) сообщается по текучей среде с инъекционной камерой (114) для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры (114) в пространство в ткани пациента; и

однонаправленный стопор (210), расположенный в цилиндре (102) шприца между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112), причем однонаправленный стопор (210) выполнен с возможностью предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента (110) мимо однонаправленного стопора (210), в то же время давая возможность второму уплотняющему элементу (112) проходить через однонаправленный стопор (210) до его приведения в контакт с первым уплотняющим элементом (110),

при этом один или более из цилиндра (102) шприца, первого уплотняющего элемента (110), второго уплотняющего элемента (112), и однонаправленного стопора (210) выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента (110) в проксимальном направлении мимо однонаправленного стопора (210), при этом давая возможность приведения в контакт второго уплотняющего элемента (112) с первым уплотняющим элементом (110),

причем система выполнена таким образом, что в случае приложения усилия ко второму уплотняющему элементу (112) в дистальном направлении

в ответ на первое противодействующее усилие первый уплотняющий элемент (110) перемещается в дистальном направлении, продвигая прокалывающий элемент (116) в дистальном направлении, без

транспортирования инъекционного агента через прокалывающий элемент (116), а

в ответ на второе противодействующее усилие первый уплотняющий элемент (110) остается неподвижным, а инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры (114) через прокалывающий элемент (116).

2. Система по п.1, в которой:

первое противодействующее усилие обусловлено противодавлением, оказываемым на прокалывающий элемент (116), когда прокалывающий элемент (116) продвигается через ткань; а

второе противодействующее усилие обусловлено противодавлением, оказываемым на прокалывающий элемент (116), когда прокалывающий элемент (116) открывается в пространство в ткани.

3. Система по п.1, в которой:

усилие, приложенное ко второму уплотняющему элементу (112), является достаточным для продвижения первого уплотняющего элемента (110), но недостаточным для транспортировки инъекционного агента через прокалывающий элемент (116) в ответ на первое противодействующее усилие; и

усилие, приложенное ко второму уплотняющему элементу (112), является недостаточным для продвижения первого уплотняющего элемента (110), но достаточным для транспортировки инъекционного агента через прокалывающий элемент (116) в ответ на приложение второго противодействующего усилия.

4. Система по п.1, в которой однонаправленный стопор (210) содержит:

(i) секцию цилиндра (102) шприца, имеющую уменьшенный диаметр, при этом первый уплотняющий элемент (110) имеет диаметр, значительно превышающий указанный уменьшенный диаметр, чтобы первый уплотняющий элемент (110) не мог проходить через эту секцию, в то время как второй уплотняющий элемент (112) выполнен с возможностью прохождения через эту секцию, контактируя с первым уплотняющим элементом (110); или

(ii) часть внутренней поверхности цилиндра (102) шприца, имеющую коэффициент трения, достаточный для предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента (110); или

(iii) механический стопор; или

(iv) складной стопор, расположенный между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112), при этом складной стопор выполнен с возможностью предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента (110) мимо складного стопора и выполнен с возможностью складывания при приложении усилия в дистальном направлении на складном стопоре для обеспечения возможности прохождения второго уплотняющего элемента (112) через складной стопор для его приведения в контакт с первым уплотняющим элементом (110).

5. Система по п.1, в которой первый уплотняющий элемент (110) имеет такую форму, что первое усилие трения или скольжения на первом уплотняющем элементе (110) в проксимальном направлении превышает второе усилие трения или скольжения на первом уплотняющем элементе (110) в дистальном направлении и превышает усилие введения прокалывающего элемента (116) в ткань.

6. Система по любому из пп.1-3 и 5, в которой в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент (110) имеет размер, который в 1,01-2 раза превышает размер просвета цилиндра (102) шприца, предпочтительно, в которой в ненапряженном состоянии первый уплотняющий элемент (110) имеет размер, который в 1,01-1,10 раза превышает размер просвета (108) цилиндра (102) шприца.

7. Система по любому из пп.1-3, 5 и 6, в которой внутренняя поверхность цилиндра (102) шприца изменена для усиления трения между внутренней поверхностью цилиндра (102) шприца и первым уплотняющим элементом (110).

8. Система по любому из пп.1-3, 5 и 6, дополнительно содержащая фиксатор (700), расположенный дальше в дистальном направлении относительно первого уплотняющего элемента (110) и выполненный с возможностью избирательной фиксации первого уплотняющего элемента (110) на месте.

9. Система по п.8, в которой фиксатор содержит герметичный отсек (710), образованный в просвете цилиндра (102) шприца дальше в дистальном направлении относительно первого уплотняющего элемента (110), несжимаемое вещество внутри этого отсека и клапан (712) для высвобождения несжимаемого вещества из отсека (710), так что, когда клапан (712) закрыт, предотвращается перемещение в дистальном направлении первого уплотняющего элемента (110), а когда клапан (712) открыт, перемещение в дистальном направлении первого уплотняющего элемента (110) разрешается.

10. Система по любому из пп.1-3, 5 и 6, дополнительно содержащая:

(i) между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112) нажимной триггерный механизм (800), выполненный с возможностью срабатывания, когда первый уплотняющий элемент (110) вступает в контакт со вторым уплотняющим элементом (112), для предотвращения перемещения в дистальном направлении первого уплотняющего элемента (110); или

(ii) порт (900) для заполнения, расположенный на поверхности цилиндра (102) шприца и выполненный с возможностью сообщения по текучей среде с инъекционной камерой (114).

11. Система по п.10, в которой порт (900) для заполнения согласно (ii) содержит:

приемник (904), расположенный на наружной поверхности цилиндра (102) шприца и выполненный

с возможностью приема флакона (902);

проход, соединяющий приемник (904) и инъекционную камеру (114);

самогерметизирующийся элемент (903), выполненный с возможностью герметизации указанного прохода; и

прокалывающий элемент (906), расположенный в приемнике (904), причем прокалывающий элемент (906) выполнен с возможностью прокалывания самогерметизирующегося элемента (903) с обеспечением соединения по текучей среде флакона (902), содержащего инъекционный агент и размещенного в приемнике (904), с инъекционной камерой (114).

12. Система по п.11, в которой прокалывающий элемент (906) выполнен с возможностью перемещения относительно приемника (904) таким образом, что

когда флакон (902) помещают в приемник (904), прокалывающий элемент (906) перемещается по направлению к инъекционной камере (114) для прокалывания самогерметизирующегося элемента (903) с обеспечением соединения по текучей среде флакона (902) с инъекционной камерой (114), а

когда флакон (902) извлекают из приемника (904), прокалывающий элемент (906) перемещается в направлении от инъекционной камеры (114), в результате чего самогерметизирующийся элемент (903) герметизирует указанный проход.

13. Система по любому из пп.1-3, 5 и 6, в которой опорный элемент (500) размещают вблизи дистальной части прокалывающего элемента (116), причем указанный опорный элемент выполнен с возможностью перемещения относительно прокалывающего элемента (116) и цилиндра (102) шприца.

14. Система по любому из пп.1-3, 5 и 6, в которой инъекционная камера содержит первую камеру и вторую камеру, причем:

(i) уплотняющая часть камеры второго уплотняющего элемента (112) изолирует по текучей среде первую камеру от второй камеры таким образом, что при перемещении уплотняющей части камеры происходит соединение по текучей среде первой и второй камер; или

(ii) первая камера и вторая камера изолированы по текучей среде друг от друга, когда второй уплотняющий элемент (112) находится в начальном положении, и при этом при перемещении второго уплотняющего элемента (112) происходит соединение по текучей среде первой и второй камер.

15. Система по любому из пп.1-3, 5 и 6, в которой второй уплотняющий элемент (112) выполнен с возможностью взаимодействия с первым уплотняющим элементом (110) и отвода первого уплотняющего элемента (110) и прокалывающего элемента (116) в цилиндр (102) шприца.

16. Способ лечения глазного заболевания, включающий:

предварительное введение в склеру пациента прокалывающего элемента (116) инъекционной системы, которая содержит:

цилиндр (102) шприца с образованным в нем просветом (108) между проксимальным концом (104) и дистальным концом (106);

первый уплотняющий элемент (110), размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета (108);

второй уплотняющий элемент (112), размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета (108) в проксимальном направлении по отношению к первому уплотняющему элементу (110), при этом первый уплотняющий элемент (110) и второй уплотняющий элемент (112) образуют уплотнение по отношению к просвету (108) и между ними образована инъекционная камера (114);

однонаправленный стопор (210), расположенный в цилиндре (102) шприца между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112), причем однонаправленный стопор (210) выполнен с возможностью предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента (110) мимо однонаправленного стопора (210), в то же время давая возможность второму уплотняющему элементу (112) проходить через однонаправленный стопор (210) до его приведения в контакт с первым уплотняющим элементом (110); и

причем прокалывающий элемент (116) проходит от дистального конца первого уплотняющего элемента (110), причем прокалывающий элемент (116) сообщается по текучей среде с инъекционной камерой (114) для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры (114) в пространство в ткани пациента;

при этом один или более из цилиндра (102) шприца, первого уплотняющего элемента (110), второго уплотняющего элемента (112), и однонаправленного стопора (210) выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента (110) в проксимальном направлении мимо однонаправленного стопора (210), при этом давая возможность приведения в контакт второго уплотняющего элемента (112) с первым уплотняющим элементом (110);

продвижение прокалывающего элемента (116) через склеру путем приложения усилия ко второму уплотняющему элементу (112), причем это усилие является достаточным для перемещения первого уплотняющего элемента (110) в дистальном направлении для продвижения прокалывающего элемента (116) в дистальном направлении без транспортирования инъекционного агента через прокалывающий элемент (116); и

поддержание усилия на втором уплотняющем элементе (112), когда прокалывающий элемент (116)

проходит через склеру и открывается в супрахориоидальное пространство (suprachoroidal space, SCS) таким образом, что инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры (114) через прокальвающий элемент (116) в SCS без дальнейшего перемещения первого уплотняющего элемента (110) в дистальном направлении.

17. Способ по п.16, согласно которому инъекционная система дополнительно содержит:

(i) фиксатор (700), расположенный дальше в дистальном направлении относительно первого уплотняющего элемента (110) и выполненный с возможностью избирательной фиксации первого уплотняющего элемента (110) на месте; или

(ii) между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112) нажимной триггерный механизм (800), выполненный с возможностью срабатывания, когда первый уплотняющий элемент (110) вступает в контакт со вторым уплотняющим элементом (112), для предотвращения перемещения в дистальном направлении первого уплотняющего элемента (110); или

(iii) порт для заполнения (900), расположенный на поверхности цилиндра (102) шприца и выполненный с возможностью сообщения по текучей среде с инъекционной камерой (114).

18. Способ по п.17, согласно которому порт для заполнения (900) согласно (iii) содержит:

приемник (904), расположенный на наружной поверхности цилиндра (102) шприца и выполненный с возможностью приема флакона (902);

проход, соединяющий приемник (904) и инъекционную камеру (114);

самогерметизирующийся элемент (903), выполненный с возможностью герметизации указанного прохода; и

при этом прокальвающий элемент (906) расположен в приемнике (904), причем прокальвающий элемент (906) выполнен с возможностью прокалывания самогерметизирующегося элемента (903) с обеспечением соединения по текучей среде флакона (902), размещенного в приемнике (904), с инъекционной камерой (114).

19. Способ по п.16, согласно которому инъекционная камера (114) содержит первую камеру и вторую камеру, причем:

(i) уплотняющая часть камеры второго уплотняющего элемента (112) изолирует по текучей среде первую камеру от второй камеры таким образом, что при перемещении уплотняющей части камеры происходит соединение по текучей среде первой и второй камер; или

(ii) первая камера и вторая камера изолированы по текучей среде друг от друга, когда второй уплотняющий элемент (112) находится в начальном положении, и при этом при перемещении второго уплотняющего элемента (112) происходит соединение по текучей среде первой и второй камер.

20. Набор для введения инъекционного агента в ткань, содержащий: инъекционную систему, содержащую:

цилиндр (102) шприца с образованным в нем просветом (108) между проксимальным концом (104) и дистальным концом (106);

первый уплотняющий элемент (110), размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета (108);

второй уплотняющий элемент (112), размещенный с возможностью перемещения внутри указанного просвета (108) в проксимальном направлении по отношению к первому уплотняющему элементу (110), при этом первый уплотняющий элемент (110) и второй уплотняющий элемент (112) образуют уплотнение по отношению к просвету (108) и между ними образована инъекционная камера (114);

прокальвающий элемент (116), проходящий от дистального конца первого уплотняющего элемента (110), причем прокальвающий элемент (116) сообщается по текучей среде с инъекционной камерой (114) для доставки инъекционного агента из инъекционной камеры (114) в пространство в ткани пациента;

однонаправленный стопор (210), расположенный в цилиндре (102) шприца между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112), причем однонаправленный стопор (210) выполнен с возможностью предотвращения перемещения в проксимальном направлении первого уплотняющего элемента (110) мимо однонаправленного стопора (210), в то же время давая возможность второму уплотняющему элементу (112) проходить через однонаправленный стопор (210) до его приведения в контакт с первым уплотняющим элементом (110);

при этом один или более из цилиндра (102) шприца, первого уплотняющего элемента (110), второго уплотняющего элемента (112), и однонаправленного стопора (210) выполнены с возможностью предотвращения перемещения первого уплотняющего элемента (110) в проксимальном направлении мимо однонаправленного стопора (210), при этом давая возможность приведения в контакт второго уплотняющего элемента (112) с первым уплотняющим элементом (110);

причем система выполнена таким образом, что в случае приложения усилия ко второму уплотняющему элементу (112) в дистальном направлении,

в ответ на первое противодействующее усилие первый уплотняющий элемент (110) перемещается в дистальном направлении, продвигая прокальвающий элемент (116) в дистальном направлении, без транспортирования инъекционного агента через прокальвающий элемент (116), а

в ответ на второе противодействующее усилие первый уплотняющий элемент (110) остается непод-

вижным, а инъекционный агент транспортируется из инъекционной камеры (114) через прокалывающий элемент (116); и

объем инъекционной текучей среды, содержащий одну или более композиций инъекционного агента.

21. Набор по п.20, в котором инъекционная система дополнительно содержит:

(i) фиксатор (700), расположенный дальше в дистальном направлении относительно первого уплотняющего элемента (110) и выполненный с возможностью избирательной фиксации первого уплотняющего элемента (110) на месте; или

(ii) между первым уплотняющим элементом (110) и вторым уплотняющим элементом (112) нажимной триггерный механизм (800), выполненный с возможностью срабатывания, когда первый уплотняющий элемент (110) вступает в контакт со вторым уплотняющим элементом (112), для предотвращения перемещения в дистальном направлении первого уплотняющего элемента (110); или

(iii) порт (900) для заполнения, расположенный на поверхности цилиндра (102) шприца и выполненный с возможностью сообщения по текучей среде с инъекционной камерой (114).

22. Набор по п.21, в котором порт (900) для заполнения согласно (iii) содержит:

приемник (904), расположенный на наружной поверхности цилиндра (102) шприца и выполненный с возможностью приема флакона (902);

проход, соединяющий приемник (904) и инъекционную камеру (114);

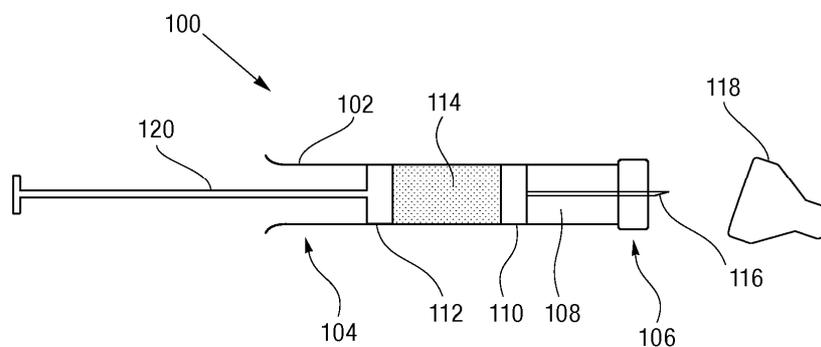
самогерметизирующийся элемент (903), выполненный с возможностью герметизации указанного прохода; и

при этом прокалывающий элемент (906) расположен в приемнике (904), причем прокалывающий элемент (906) выполнен с возможностью прокалывания самогерметизирующегося элемента (903) с обеспечением соединения по текучей среде флакона (902), размещенного в приемнике (904), с инъекционной камерой (114).

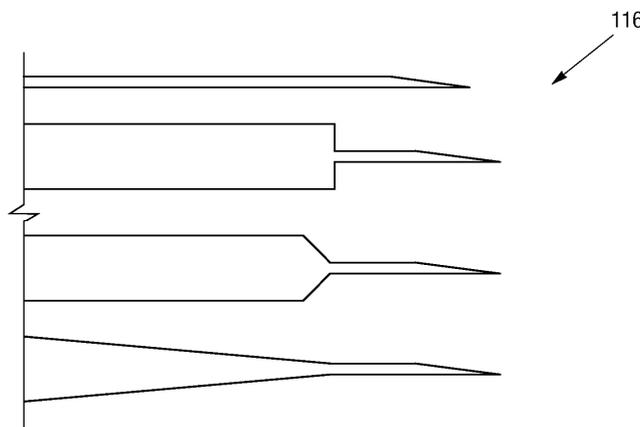
23. Набор по п.20, в котором инъекционная камера (114) содержит первую камеру и вторую камеру, причем:

(i) уплотняющая часть камеры второго уплотняющего элемента (112) изолирует по текучей среде первую камеру от второй камеры таким образом, что при перемещении уплотняющей части камеры происходит соединение по текучей среде первой и второй камер; или

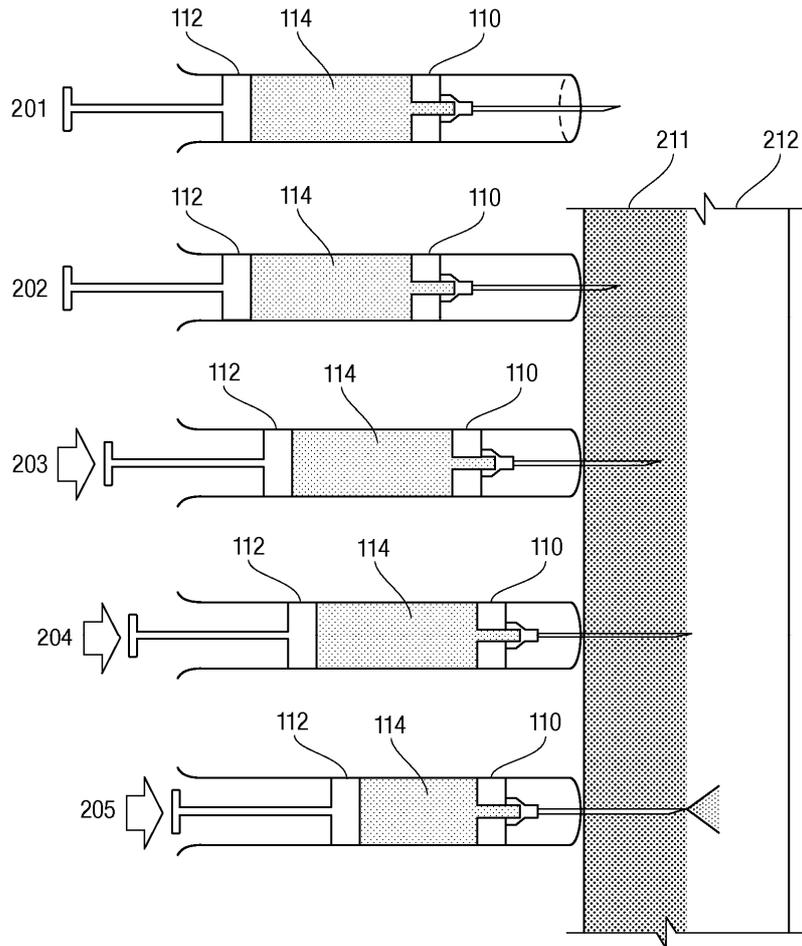
(ii) первая камера и вторая камера изолированы по текучей среде друг от друга, когда второй уплотняющий элемент (112) находится в начальном положении, и при этом при перемещении второго уплотняющего элемента (112) происходит соединение по текучей среде первой и второй камер.



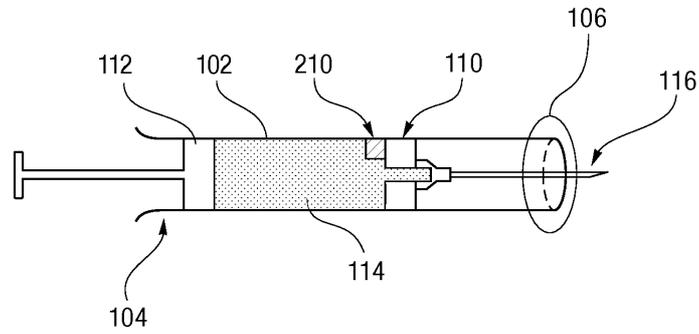
Фиг. 1А



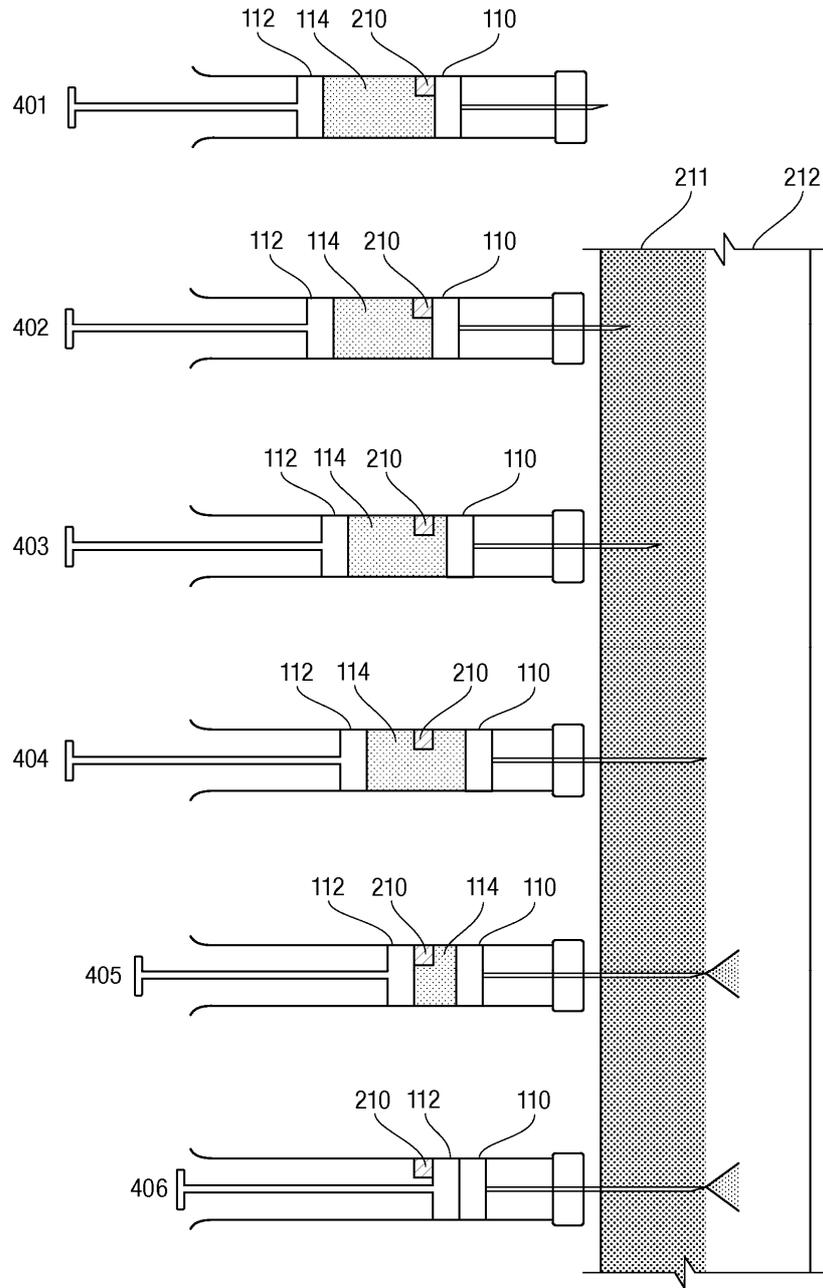
Фиг. 1В



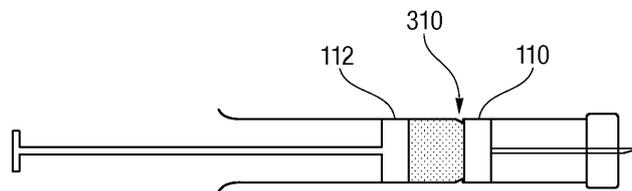
Фиг. 2



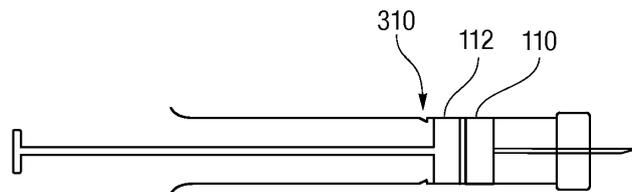
Фиг. 3



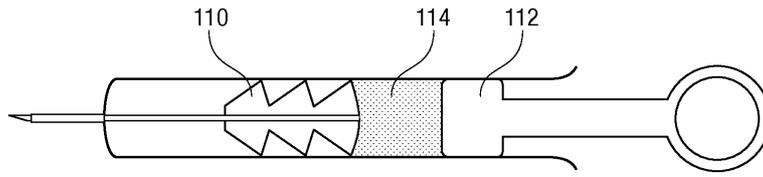
Фиг. 4



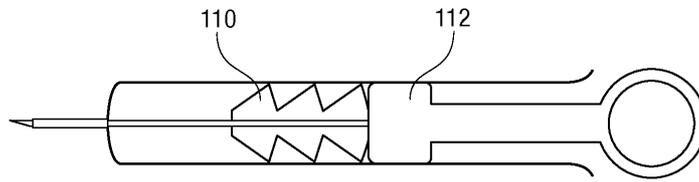
Фиг. 5А



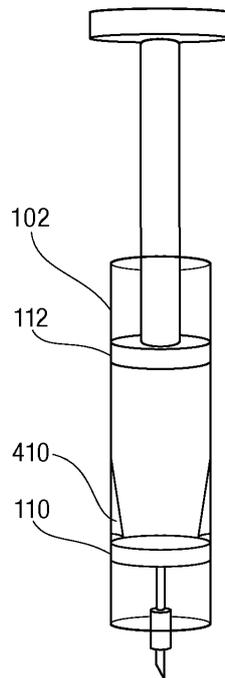
Фиг. 5В



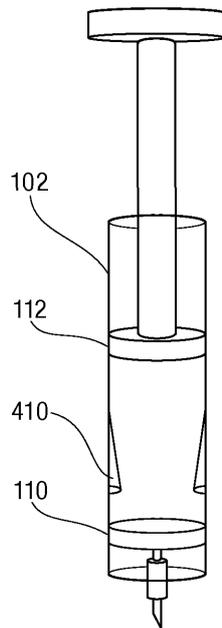
Фиг. 6А



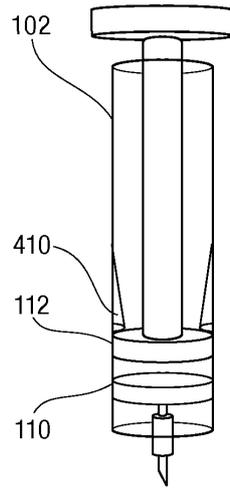
Фиг. 6В



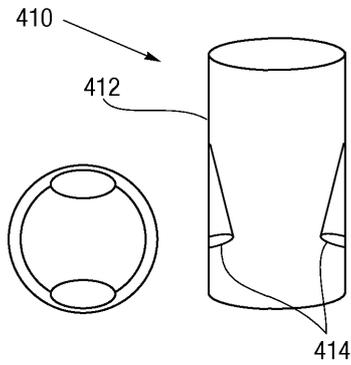
Фиг. 7А



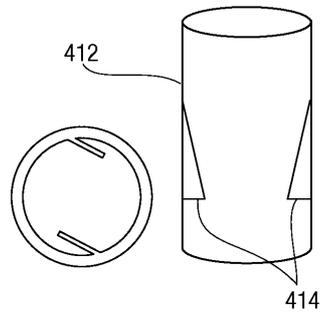
Фиг. 7В



Фиг. 7С



Фиг. 7D

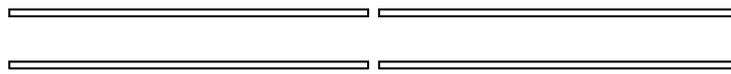


Фиг. 7E



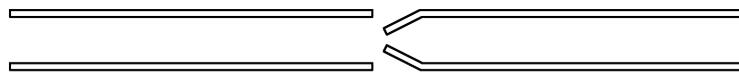
Фиг. 8A

Ключевые
надрезы (НЕ
периферийные)



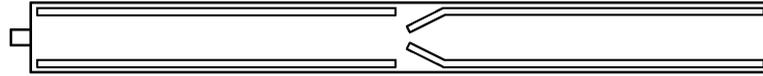
Фиг. 8B

Формование
для создания
изгиба

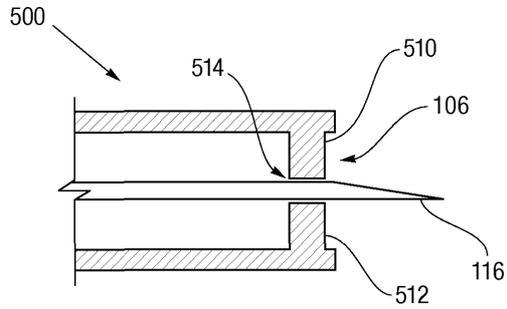


Фиг. 8C

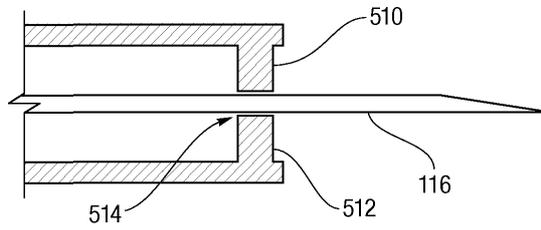
Вставка в цилиндр и прикрепление к стенкам



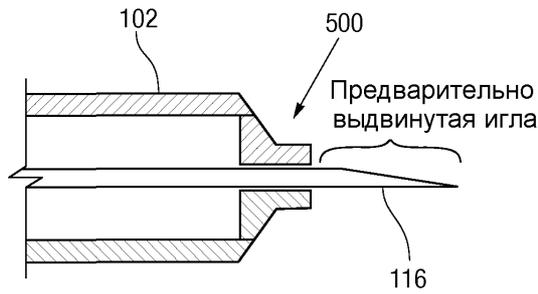
Фиг. 8D



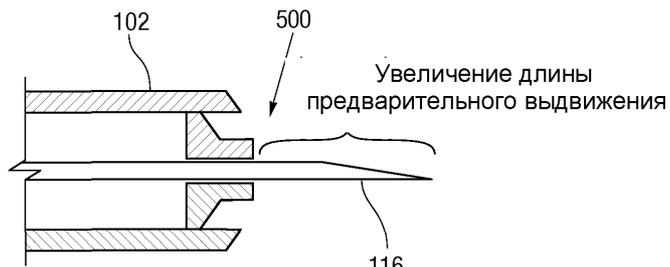
Фиг. 9А



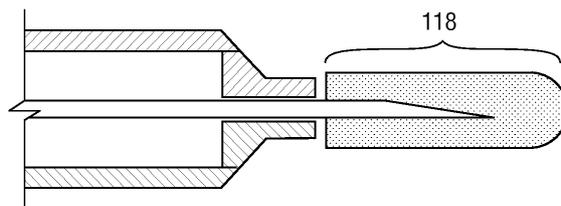
Фиг. 9В



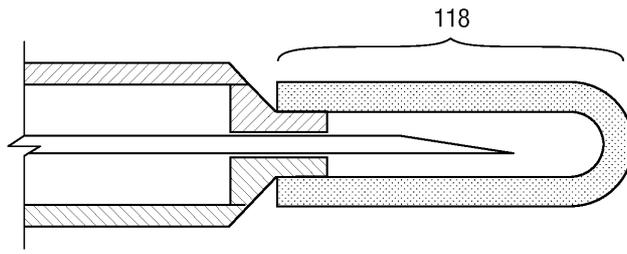
Фиг. 10А



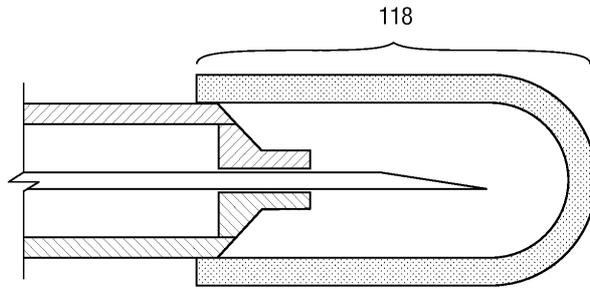
Фиг. 10В



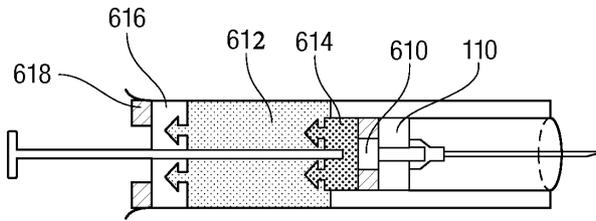
Фиг. 11А



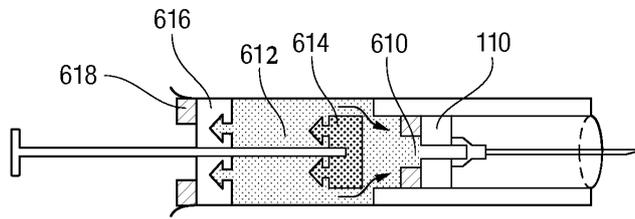
Фиг. 11В



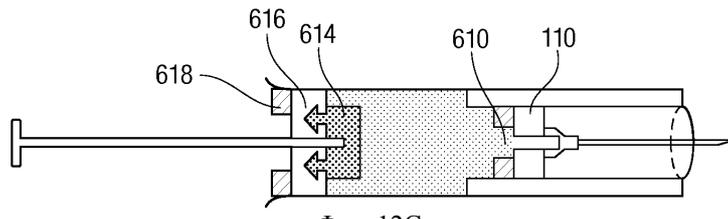
Фиг. 11С



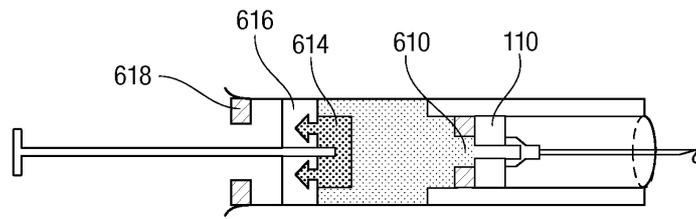
Фиг. 12А



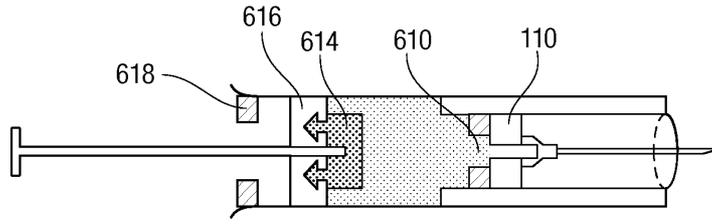
Фиг. 12В



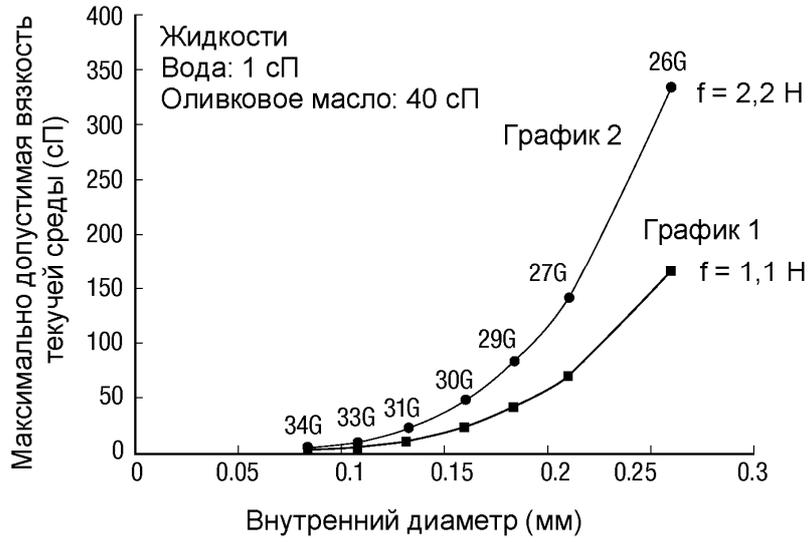
Фиг. 12С



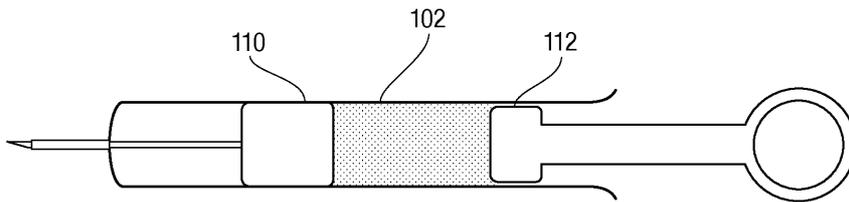
Фиг. 12D



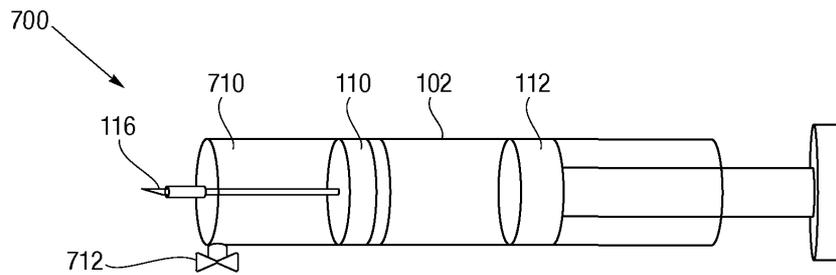
Фиг. 12Е



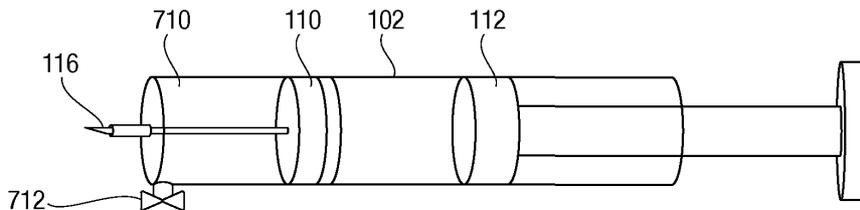
Фиг. 13



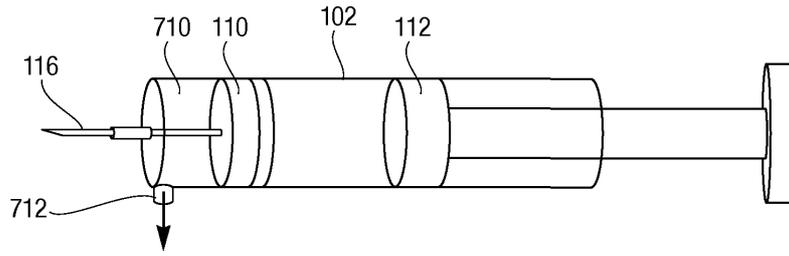
Фиг. 14



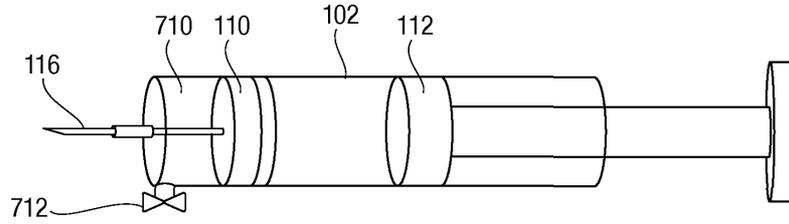
Фиг. 15А



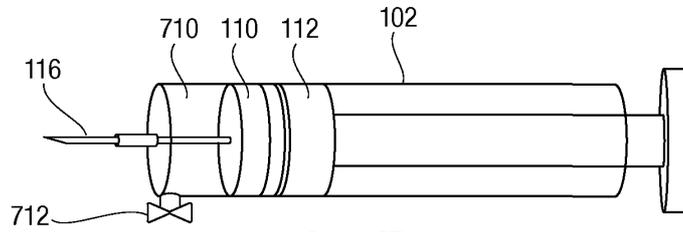
Фиг. 15В



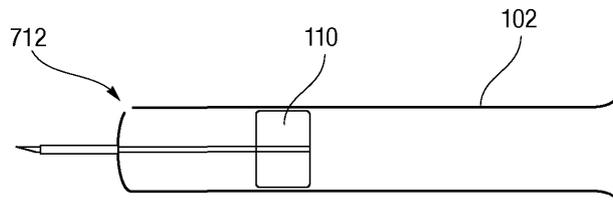
Фиг. 15С



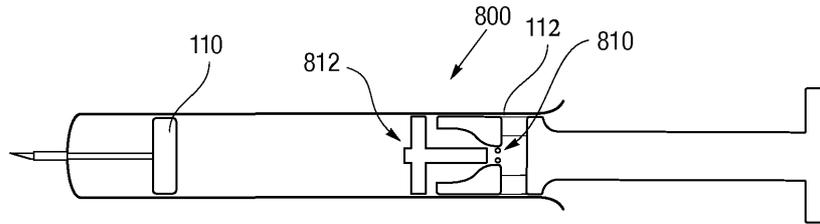
Фиг. 15D



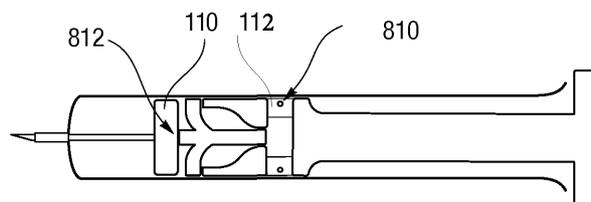
Фиг. 15E



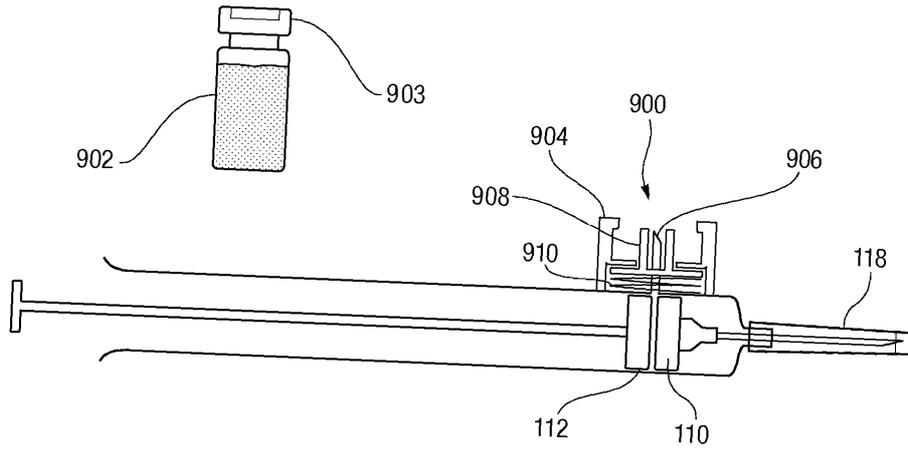
Фиг. 16



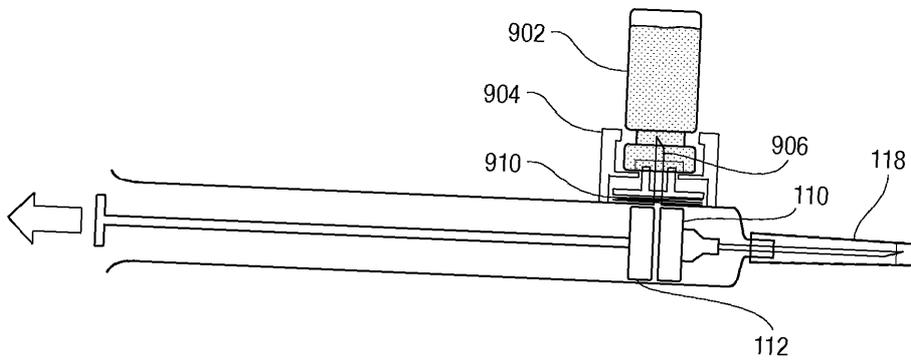
Фиг. 17А



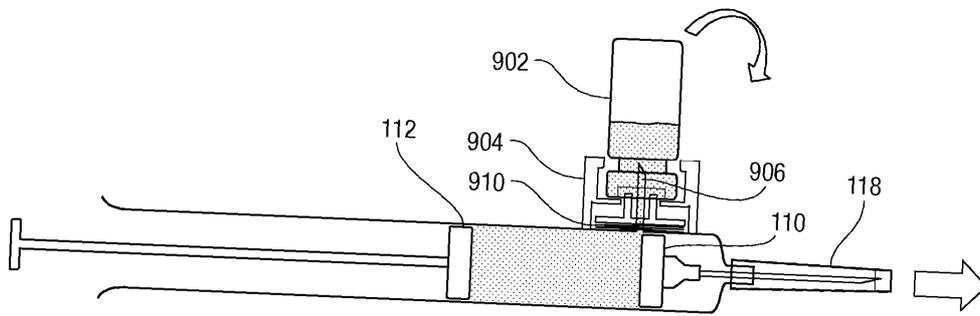
Фиг. 17В



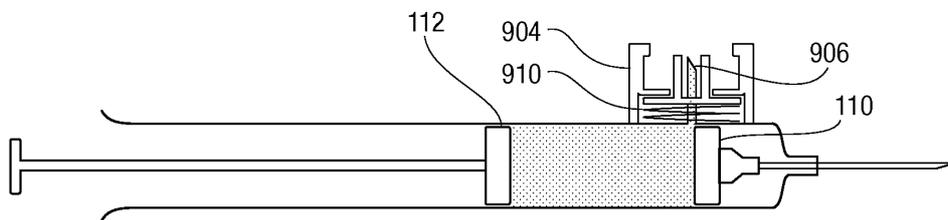
Фиг. 18



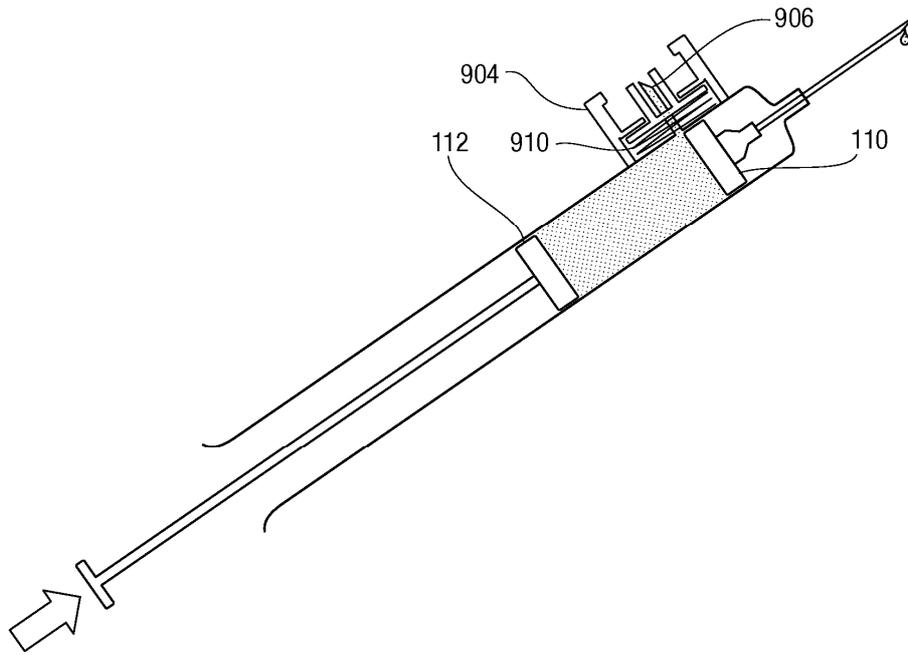
Фиг. 19А



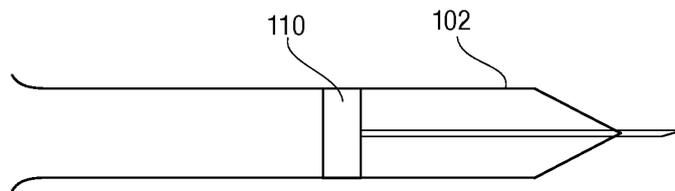
Фиг. 19В



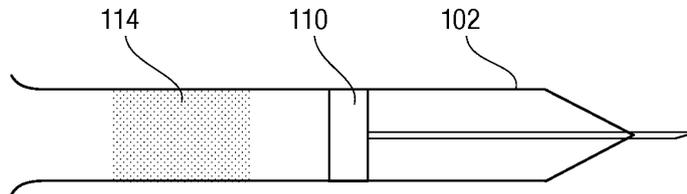
Фиг. 19С



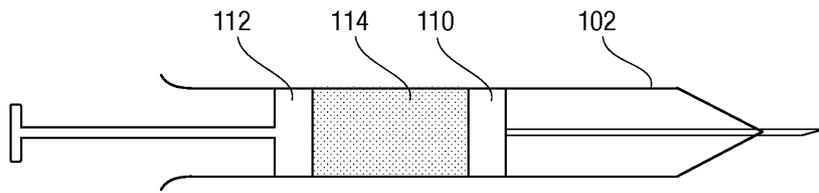
Фиг. 19D



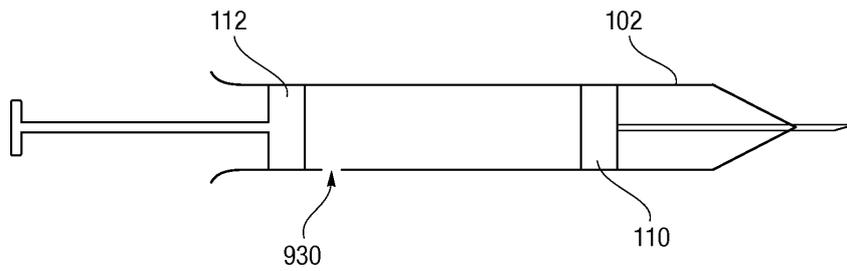
Фиг. 20А



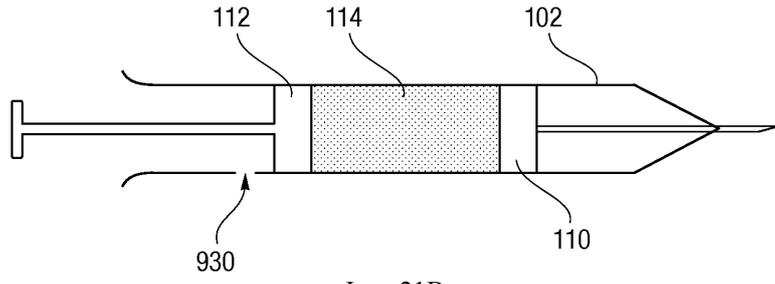
Фиг. 20В



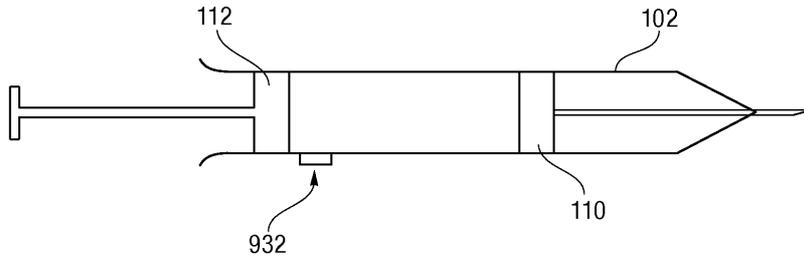
Фиг. 20С



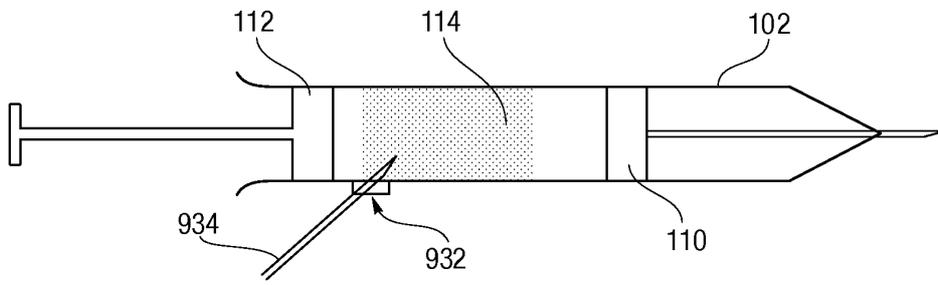
Фиг. 21А



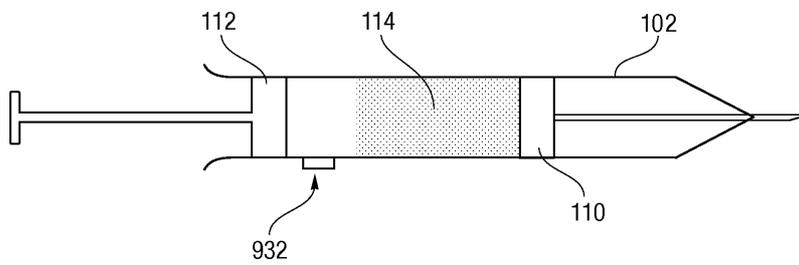
Фиг. 21В



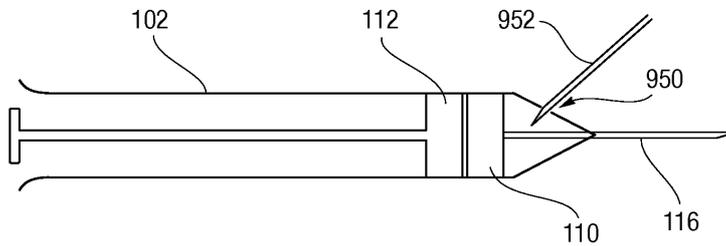
Фиг. 22А



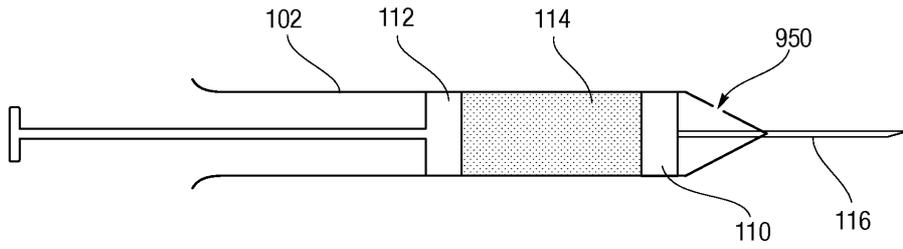
Фиг. 22В



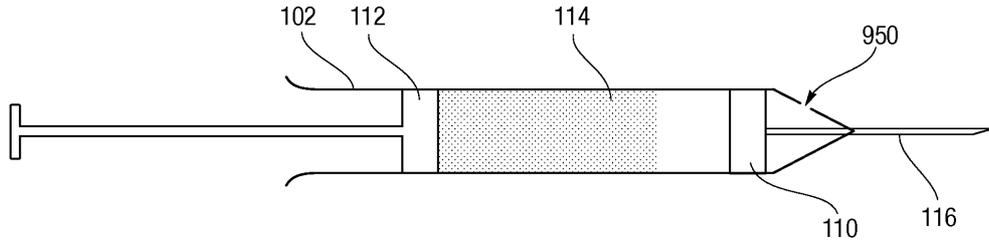
Фиг. 22С



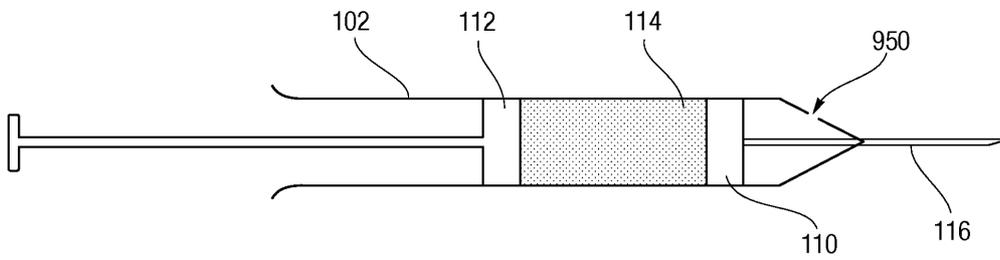
Фиг. 23А



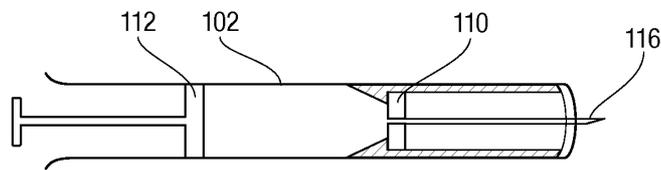
Фиг. 23В



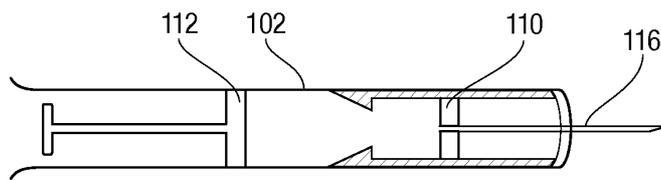
Фиг. 23С



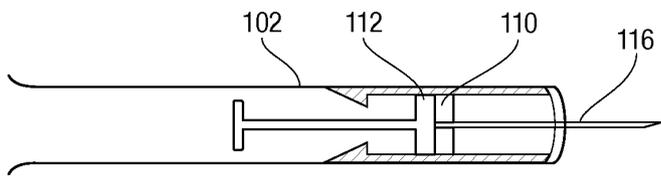
Фиг. 23D



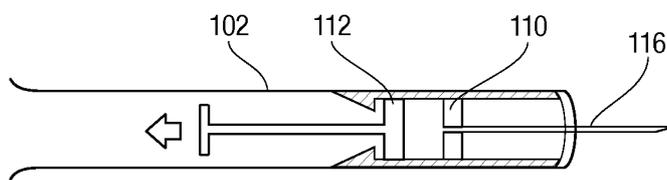
Фиг. 24А



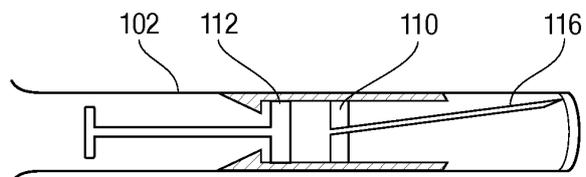
Фиг. 24В



Фиг. 24С



Фиг. 24D



Фиг. 24Е

