

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090594 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.06

(51) Int. Cl. A61N 5/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.04

(54) СПОСОБЫ, СИСТЕМЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДРЕНАЖНЫХ ПОДУШЕК, СВЯЗАННЫХ С ИНОРОДНЫМИ
ТЕЛАМИ

(31) 1714392.6

(32) 2017.09.07

(33) GB

(86) PCT/US2018/049400

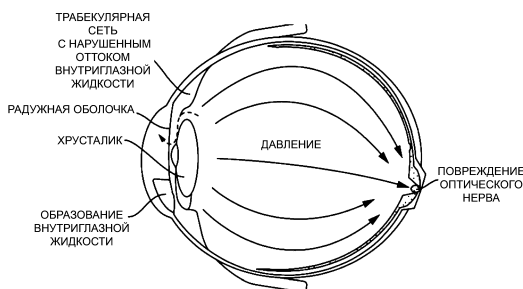
(87) WO 2019/050863 2019.03.14

(71) Заявитель:
РЕЙДИАНС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Марстеллер Лоренс Дж. (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Способы, системы и композиции для поддержания функционирования дренажных фильтрационных подушек для снижения внутриглазного давления (ВГД) глаза, подвергаемого лечению от глаукомы. Способы, системы и композиции характеризуются сочетанием имплантата или процедуры минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) и применением бета-излучения к фильтрационной подушке. Бета-излучение может ингибировать или уменьшать воспаление и/или фиброгенез, которые обычно имеют место после введения имплантата MIGS, и приводят к ненадлежащему функционированию фильтрационной подушки. В результате уменьшения воспаления и/или фиброгенеза имплантат MIGS и фильтрационные подушки могут продолжать функционировать надлежащим образом.



A1

202090594

202090594

A1

СПОСОБЫ, СИСТЕМЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДРЕНАЖНЫХ ФИЛЬТРАЦИОННЫХ ПОДУШЕК, СВЯЗАННЫХ С ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ

Перекрестные ссылки

Эта заявка претендует на все преимущества заявки на патент Великобритании № 1714392.6, зарегистрированной 7 сентября 2017, описание которой включено в настоящий документ во всей своей полноте путем отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам, системам и композициям для обработки связанных с лечением глаукомы дренажных фильтрационных подушек, таких как те, которые связаны с инородными телами, с помощью бета-излучения для поддержания функционирования фильтрационных подушек. Настоящее изобретение также относится к применению имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) для лечения глаукомы.

Уровень техники

Глаукома

Глаукома представляет собой основную причину необратимой слепоты, и относится к семейству заболеваний с характерной оптической невропатией (см. фиг. 1). Терапия для этой группы заболеваний в основном направлена на снижение внутриглазного давления (ВГД) жидкости внутри глаза (внутриглазной жидкости), что, таким образом, позволяет предотвратить происходящее повреждение зрительного нерва. Две трети случаев классифицируют как первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ). ПОУГ развивается медленно и обычно без каких-либо симптомов. Первоначально глаукома влияет на периферическое или боковое зрение, но может привести к потере центрального зрения. При отсутствии лечения глаукома приводит к значительной необратимой потере зрения на оба глаза и слепоте.

На глаукому воздействуют, пытаясь снизить внутриглазное давление (ВГД). В США, Европе и некоторых других промышленно развитых странах терапия первой линии обычно представляет собой лекарство, доставляемое глазными каплями. Такие лекарства включают бета-блокаторы, простигландины, альфа-адренергические агонисты и ингибиторы карбоангидразы. Для пациентов, которые не принимают лекарства, и в других частях мира, где существуют экономические и распределительные барьеры для практического применения ежедневного приема лекарств и частого наблюдения, режим

лечения представляет собой, прежде всего, хирургическое вмешательство.

Наиболее распространенная хирургическая процедура для лечения глаукомы называется трабекулэктомия (см. фиг. 2). Эта процедура позволяет осуществлять дренаж внутриглазной жидкости изнутри глаза через защищенный люк в небольшой резервуар или канал (называемый «фильтрационная подушка») над склерой и под конъюнктивой или в конъюнктиве, где жидкость абсорбируется.

Применение имплантатов минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) представляет собой последнюю разработку в практике лечения глаукомы. Большинство имплантатов MIGS представляет собой устройства *ab interno*, то есть устройствами, которые имплантируют изнутри глаза. Большинство этих устройств направляют внутриглазную жидкость в канал Шлемма или в супрацилиальное пространство. Связанные с конъюнктивой класс шунтов MIGS, которые проникают через склеру в дренажную фильтрационную подушку, представляет собой подгруппу устройств MIGS. Эти имплантаты заменяют проведение трабекулэктомии, отнимающее много времени и требующее навыков, с помощью устройств с контролем оттока, которые легче размещать для соединения передней камеры с фильтрационной подушкой в субконъюнктивальном пространстве. Эти имплантаты MIGS могут заменить трабекулэктомию в качестве ведущего хирургического лечения глаукомы. Селективную лазерную трабекулопластику можно применять отдельно или в качестве дополнения к различным способам лечения, таким как и микрошунты *ab-interno* к каналу Шлемма или надглазничному пространству.

Несмотря на неоспоримые терапевтические преимущества по сравнению с нехирургическим лечением, применение дренажной хирургии и дренажных устройств клинически ограничено из-за послеоперационного рубцевания. Например, одно из основных осложнений имплантатов MIGS – это разрушение фильтрационных подушек вследствие образования рубцов или реверсии ран, что приводит к плохому дренажу и, следовательно, к снижению терапевтического эффекта имплантата MIGS. Попытки решить эту проблему включают применение антиметаболитов, таких как митомицин С (MMC) и 5-фторурацил (5FU) (см. фиг. 5B). Эти антиметаболиты применяют в жидкой форме и доставляют либо с помощью инъекции, либо путем помещения микрохирургических губок, пропитанных лекарством, непосредственно на операционный участок под конъюнктивой.

Одна из проблем, связанных с антиметаболитами (например, MMC и 5FU), заключается в том, что они плохо сохраняют фильтрационные подушки, связанные с MIGS. По некоторым данным, частота отказов в течение трех-пяти лет приближается к 50%. Настоящее изобретение обеспечивает уникальную техническую характеристику

применения бета-излучения вместо антиметаболитов в сочетании с MIGS. Неожиданно оказалось, что бета-излучение сохраняет фильтрационные подушки лучше, чем антиметаболиты, что по причинам, указанным в настоящем документе, не очевидно.

Радиационная физика

Радиоактивный изотоп, известный как радионуклид или радиоизотоп, представляет собой элемент, который имеет нестабильное ядро и во время его распада в стабильную форму испускает излучение. Распад от радиоактивного к стабильному ядру может происходить через несколько стадий. Существует четыре типа радиоактивного распада: альфа, бета-отрицательный, бета-положительный и захват электронов. При переходе из возбуждённого в невозбуждённое состояние после процесса распада дочернее ядро может испускать гамма-лучи. Эти излучения считаются ионизирующими излучениями, потому что они достаточно мощны, чтобы высвободить электрон из другого атома.

Терапевтические радионуклиды могут возникать в природе или их можно искусственно получить, например, с помощью ядерных реакторов или ускорителей частиц. Генераторы радионуклидов применяют для отделения дочерних изотопов от родительских изотопов после естественного распада.

В настоящем документе приведены неограничивающие примеры радиоактивных изотопов, следующих за одним из четырех процессов распада: (1) альфа-распад: радий 226, америций 241; (2) бета-минус: иридий 192, цезий 137, фосфор 32 (P-32), стронций 90 (Sr-90), иттрий 90 (Y-90), рутений 106, родий-106; (3) бета-положительный: фтор 18; (4) захват электронов: йод 125, палладий 106. Примеры гамма-излучения включают иридий 192 и цезий 137.

Период полураспада определяют как время, необходимое для распада половины атомов радиоактивного материала. Периоды полураспада для различных радиоизотопов могут варьировать от нескольких микросекунд до миллиардов лет.

Термин активность в процессах радиоактивного распада относится к числу распадов в секунду. Кюри (Ci) и беккерель (Bq) представляют собой единицы измерения активности в данном источнике. Один (1) беккерель (Bq) – это один распад в секунду. Кюри (Ci) представляет собой старую единицу измерения, где один (1) Ci равен $3,7 \times 10^{10}$ Bq.

Брахитерапия

Согласно Американской ассоциации физиков, работающих в области медицины (AAPM), брахитерапия – это «клиническое применение небольших инкапсулированных радиоактивных источников на небольшом расстоянии от целевого объема для облучения злокачественных опухолей или незлокачественных поражений». В соответствии с

Федеральным сводом постановлений США, источник радионуклидной брахитерапии (RBS) представляет собой «устройство, которое состоит из радионуклида, который может быть заключен в герметичный контейнер из золота, титана, нержавеющей стали или платины, и предназначено для медицинских целей для помещения на поверхность тела или в полость, или ткань тела в качестве источника ядерного излучения для терапии». Также на практике применяют и другие формы источников брахитерапии. Например, коммерчески доступный конформный источник представляет собой гибкую тонкую пленку, изготовленную из полимера, химически связанного с фосфором-32 (P-32). Другой продукт – это TheraSphere[®], радиотерапевтическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), состоящее из миллионов микроскопических радиоактивных стеклянных микросфер (диаметром 20–30 микрометров), содержащих иттрий-90. В других формах брахитерапии вместо радиоизотопов в качестве источников применяют генераторы рентгеновских лучей.

Как правило, в медицинской практике, брахитерапию можно отнести к категории брахитерапии местного или бляшечного типа, внутрисполостной и интерстициальной.

В некоторых осуществлениях брахитерапии применяют постоянно имплантированные RBS. Например, в брахитерапии с низкой дозой (LDR) для лечения рака предстательной железы, стандартного лечения, радиоактивные RBS йода-125 помещают непосредственно в простату, где они остаются неопределенно долго.

В другом осуществлении, брахитерапию TheraSphere с высокой мощностью дозы (HDR) вводят путем инфузии в артерии, которые питают опухоли печени. Затем эти микросферы эмболизируют, оседая в капиллярах печени и купируя злокачественную опухоль при высоком уровне излучения иттрия-90. В обоих этих осуществлениях общая доза дается путем потребления всего радиоизотопа.

В некоторых других реализациях брахитерапии применяют временное размещение RBS. Например, после загрузки брахитерапии с высокой мощностью дозы (HDR) в предстательную железу помещают очень маленькие пластиковые катетеры, и через эти катетеры проводят серию радиационных процедур. Управляемый компьютером аппарат проталкивает в катетеры один за другим одиночные высокорadioактивные RBS с иридий-192 в течение определенного времени облучения в местах по всему облучаемому объему. Затем катетеры легко вынимают, и в предстательной железе не остается радиоактивного материала.

Еще один пример временного размещения RBS включает профилактическую терапию для рестеноза коронарных артерий после имплантации стента. Это незлокачественное состояние, которое успешно лечат путем помещения катетера в

коронарную артерию с последующим введением радиоактивного источника HDR в катетер и удержания его там в течение заранее определенного времени, для того чтобы доставить достаточную дозу к стенке сосуда.

Настоящее изобретение предлагает способы лечения, которые характеризуются применением бета-излучения в сочетании с имплантатами (или им подобными устройствами) для минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS), чтобы эффективно поддерживать функционирующие дренажные фильтрационные подушки, например, фильтрационные подушки, связанные с инородными телами, чтобы помочь избежать образования рубцов или реверсии раны, ингибировать или уменьшить фиброгенез и/или воспаление в фильтрационных подушках и т.д. Как подробно обсуждается ниже, в то время как применение бета-излучения в лечении глаукомы по типу трабекулэктомии давно не поощряется экспертами в данной области техники, было обнаружено, что оно оказалось неожиданно эффективным для предотвращения разрушения фильтрационной подушки в сочетании с применением имплантатов MIGS.

Раскрытие изобретения

Неожиданно было обнаружено, что специфические способы лечения и системы, которые объединяют имплантаты минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) или им подобные, и применение бета-излучения эффективны для поддержания функционирования дренажных фильтрационных подушек, например, путем уменьшения или ингибирования образования рубцов или ревизии ран, вызванных инородным телом, путем ингибирования или уменьшения фиброгенеза и/или воспаления в области фильтрационной подушки и т.д. В отличие от трабекулэктомии (которая представляет собой хирургическую технику без имплантатов), при процедурах MIGS инородное тело имплантируют в глаз, поэтому нельзя ожидать, что влияние бета-излучения на реакцию рубцевания будет одинаковым при имплантации MIGS и операциях трабекулэктомии. Кроме того, специалисты в этой области техники давно не рекомендуют применять бета-излучение при лечении глаукомы по типу трабекулэктомии. Однако было обнаружено, что бета-излучение неожиданно эффективно предотвращает разрушение фильтрационных подушек в сочетании с применением имплантатов MIGS.

Непредсказуемость эффектов бета-излучения на образование рубцов, вызванных имплантированным инородным телом MIGS

Не было доказательств того, что реакции рубцевания, вызываемые хирургией при трабекулэктомии и имплантацией MIGS, одинаковы. На самом деле, существует веское мнение, что реакции могут значительно различаться. Следовательно, специалист с обычной квалификацией в данной области техники не сможет предсказать, как бета-

излучение повлияет на реакцию рубцевания, вызванную имплантатом MIGS.

Поскольку имплантат MIGS представляет собой инородное тело, имплантированное в глаз, то возникает вопрос о том, как биосовместимость имплантата влияет на реакцию рубцевания. Как указано в исследовании, в котором сравнивали различные биоматериалы для устройств дренажа глаукомы, «воспалительная реакция после имплантации различных биоматериалов в субконъюнктивальное пространство может варьировать и может способствовать успеху или неудаче операции» (Ayyala et al., Arch Ophthalmol. 1999; 117: 233-236). Исследование биосовместимости имплантата InnFocus MicroShunt® показало: «Считается, что фиброзные и воспалительные реакции, вызванные биоматериалами, представляют собой основной фактор успеха. Другие факторы, такие как форма, гибкость, модуль упругости и текстура, также могут быть связаны с эрозией, экстррузией, воспалением и рубцеванием» (Acosta et. Al., Arch Ophthalmol. 2006; 124; 1742-1749).

Дополнительный пример хорошо документированной проблемы состояний реакции инородного тела: «[Глаукомная фильтрационная хирургия] часто терпит неудачу из-за рубцевания. Различные конъюнктивальные имплантаты были разработаны для минимизации образования рубцов, но они могут вызывать реакцию инородного тела и образование капсул, что приводит к снижению эффективности и неоптимальной фармакокинетики» (Khaw et. Al., 2015, ARVO Poster Abstract). Ввиду того, что в отрасли ожидают, что реакции рубцевания в ответ на хирургию трабекулэктомии (при которых инородное тело не имплантируют) и хирургию MIGS (при которых инородное тело имплантируют) не будут одинаковыми, невозможно предсказать, как бета-излучение повлияет на образование рубцов вследствие имплантации устройства MIGS.

Сведения, свидетельствующие о нецелесообразности применения бета-излучения для лечения глаукомы

1. Отраслевая оценка более высокой эффективности митомицина С (MMC) по сравнению с бета-излучением:

Специалист в данной области техники был бы удивлен, если бы бета-излучению было отдано предпочтение по сравнению с жидкими антиметаболитами, поскольку в предшествующем уровне техники было указано, что бета-излучение представляет собой менее эффективный антиметаболит, чем митомицин С (MMC), и оно просто сходно в эффективности с 5-фторурацилом (5FU). Вкратце, сообщали, что бета-излучение приблизительно эквивалентно 5FU в качестве антиметаболитов при операции по дренированию глаукомы, а MMC считается превосходящим 5FU при использовании по одному и тому же назначению. Следовательно, MMC указывается как более эффективный

в качестве антиметаболита при операции по дренированию глаукомы, чем бета-излучение. Более конкретно, в исследовании 2016 года, включающем глаукомную хирургию по типу трабекулэктомии (Dhalla et al., 2016, PLoS ONE 11 (9): e0161674), пришли к выводу, что: «Во-первых, нет никаких доказательств различия между применением 5FU и бета-излучения в качестве антиметаболита при хирургическом вмешательстве факотрабекулэктомии». Кроме того, в 2015 году Cabourne et al. опубликовали данные в Кокрановском обзоре (Cochrane review) (Cabourne et al., 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 11. Art. No.: CD006259), где сравнивали действие MMC и 5FU на заживление ран при глаукомной хирургии по типу трабекулэктомии: «Наш обзор показал, что риск неудачи трабекулэктомии через год после операции у тех, кто принимал MMC, был меньше, чем у тех, кто получал 5FU». Таким образом, поскольку было показано, что эффективность бета-излучения в процедурах трабекулэктомии аналогична эффективности 5FU, а эффективность 5FU ниже, чем у MMC, то в литературе указывают, что MMC представляет собой более эффективный антиметаболит, чем бета-излучение.

Кроме того, прямое сравнительное исследование интраоперационного применения митомидина С (MMC) и бета-излучения при хирургической операции на птеригиуме показало, что «интраоперационный митомидин С более эффективен, чем β -облучение, в качестве дополнительного лечения при хирургической операции на птеригиуме с применением скользящего конъюнктивального лоскута». (Amano et al., 2000, British Journal of Ophthalmology 84: 618-621). Таким образом, в предшествующем уровне техники отсутствуют сведения о применении бета-излучения, а вместо этого декларируют, что MMC представляет собой более эффективный антиметаболит.

2. Отраслевая оценка того, что митомидин С (MMC) обеспечивает более полное проникновение, чем бета-излучение:

Во-вторых, удивительно применять бета-излучение вместо жидких антиметаболитов, потому что из предшествующего уровня техники известно, что жидкие антиметаболиты лучше подходят для диспергирования вдоль широкой области обработки. Важность этой широкой области обработки подчеркивают в Мурфилдской системе безопасной хирургии (Moorfields Safe Surgery System), которая была разработана сэром Пэнг Кхоу (Khaw et al., 2005, Glaucoma Today, March/April, 22-29). В публикации, в которой система была представлена, отмечают, что предыдущее очаговое лечение MMC привело к «тонкой кистозной фильтрационной подушке». Обработка «как можно большей площади» с помощью MMC представляет собой один из ключевых компонентов улучшенной системы. Важно отметить, что в публикации указывают, что: «Увеличение площади поверхности лечения [с помощью MMC] клинически приводит к более

диффузной, не кистозной области. Это увеличение также предотвращает развитие твердого кольца, которое в противном случае ограничивало бы отток жидкости и способствовало бы развитию поднятой, кистозной, бессосудистой фильтрационной подушки».

В отличие от свободно текучих и широко диспергированных жидких антиметаболитов, применение бета-излучения для офтальмологических применений традиционно было чрезвычайно сфокусированным. Поскольку воспроизводимая дозировка требует, чтобы аппликатор удерживался на месте в течение определенного периода времени, площадь лечения определяется размером головки аппликатора. Типичный диаметр головки офтальмологического аппликатора составляет всего лишь порядка 10-14 мм, и только часть головки включает активный диаметр (в диапазоне от 4,3 до 8,9 мм) (Soares, 1995, Med. Phys. 22 (9), September, 1487-93). Даже в пределах активного диаметра интенсивность дозы быстро падает с увеличением расстояния от центра дозы.

Кроме того, бета-излучение не способно эффективно проникать в ткани и ограничивается обработкой поверхностных областей, близких к центру аппликатора. Это происходит потому, что интенсивность дозы очень быстро падает с увеличением расстояния от аппликатора. Например: «[Бета-излучение] применяют во время операции с помощью радиоактивного аппликатора, который испускает бета-лучи, которые имеют очень локальное проникновение на глубину менее одного миллиметра» (Kirwan et al, 2012, Cochrane Database of Systematic Reviews Art. No.: CD003433).

При испытании офтальмологических аппликаторов в работе Soares et al. показали нерегулярные дозировки и большие различия даже между одной и той же моделью аппликатора. Многие из аппликаторов даже не имели активной части, выровненной по центру аппликатора. Кроме того, проблемы безопасности привели к сужению терапевтической области в офтальмологических аппликаторах, применяемых для лечения птеригиума, путем прикрепления формирующих поле масок по Кастровьехо (Castroviejo). Эффект этих масок состоит в том, чтобы обеспечить суженное фокусное применение, что подобно указанию, не пользоваться Мурфилдской системой безопасной хирургии. Мурфилдская система безопасной хирургии считается стандартом медицинской помощи.

Таким образом, в то время как антиметаболиты, такие как ММС, представляют собой свободно текучие жидкие растворы, которые могут быть диспергированы по широкой области, лечение бета-излучением было намного более ограничено фокально. В настоящее время доктрина состоит в том, что широкая дисперсия может быть важна для формирования здоровой диффузной фильтрационной подушки. Бета-излучение не обладает способностью плавно рассеиваться по ткани таким же образом, как ММС. Это

ограничение не позволило бы специалисту, обладающему обычными навыками в данной области техники, предусмотреть бета-излучение в качестве возможного способа эффективной обработки обширной области, которую в настоящее время обрабатывают путем пропитывания жидкими антиметаболитами. Таким образом, в предшествующем уровне техники отсутствуют сведения о применении бета-излучения, а вместо этого постулируют, что жидкие антиметаболиты обеспечивают более широкое и желательное лечение. Удивительно применять терапевтический подход, который долгое время ассоциировался с очаговым применением, вместо легко диспергируемой жидкости.

3. В отрасли опасаются, что бета-излучение связано с возникновением катаракты:

В-третьих, удивительно применять бета-излучение вместо жидких антиметаболитов из-за долгой истории сообщений о корреляции между бета-излучением и катарактой. В лечении глаукомы избегали бета-излучения из-за широко распространенного мнения ведущих офтальмологов, что бета-излучение может вызвать катаракту. Например, в Кохрановском обзоре 2012 года (Kirwan et al, 2012, Cochrane Database of Systematic Reviews Art. No.: CD003433) по четырем исследованиям, в которых был рандомизирован 551 человек под названием «Бета-излучение для глаукомной хирургии», пришли к выводу, что «люди, подвергавшиеся облучению бета-частицами, имели повышенный риск катаракты после операции». В качестве дополнительного примера: в работе Merriam и et al. пришли к выводу, что минимальная катарактогенная доза для однократного лечения составляла 200 сГр для эпителия хрусталика, при этом вероятность катаракты приближается к единице для дозы 750 сГр (см. Merriam GR, 1965, Trans Am Ophthalmol Soc. 54: 611-653, обобщено Kirwan et al., Eye (2003) 17, 207-215. Doi: 10.1038/sj.eye.6700306). В литературе четко указано, что медицинское сообщество учит избегать лечения глаукомы бета-излучением.

В том же обзоре 2003 года по бета-излучению, Kirwan также описал некоторые негативные отчеты об исследованиях, касающихся применения бета-излучения в офтальмологии. В обзоре подчеркивалось, что: «Побочные эффекты от бета-излучения для птеригиума широко освещены. Более ранние сообщения были посвящены непрозрачности хрусталика, конъюнктивальной телангэктазии и другим побочным эффектам доз, значительно превышающих дозы, применяемые клинически после операции на птеригиуме», и что «применение бета-излучения для птеригиума уменьшили, поскольку в настоящее время широко применяют аутотрансплантацию конъюнктивы и местный митомицин С». Кроме того, в дополнение к побочным эффектам, отмеченным

другими, Kirwan также позже сообщил о побочных эффектах в своем собственном исследовании применения бета-излучения для лечения пациентов с трабекулэктомией.

Мощное, контролируемое и рандомизированное исследование влияния бета-излучения на успех операции по поводу глаукомы по типу трабекулэктомии было опубликовано Kirwan в 2006 году. В особенности, исследование показало, что «существует повышенный риск в необходимости операции по удалению катаракты (известное осложнение трабекулэктомия) в группе, получавших бета-излучение, в течение двух лет после операции». Через два года после исследования риск развития катаракты, требующей удаления, составил 16,7% в группе облучения и только 3,2% в группе плацебо. Kirwan отметил: «Если бета-излучение увеличивает потребность в дальнейшей операции, то преимущества однократной терапии с трабекулэктомией значительно уменьшаются».

Ранее подтвержденный риск и последующие наблюдаемые появления катаракты после применения бета-излучения было сильным препятствием для применения бета-излучения в лечении глаукомы. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования выявили заметное увеличение частоты катаракты, связанной с бета-терапией; и соавторы из работ Kirwan призвали к «срочному изучению... комбинированной хирургии (трабекулэктомия с бета-излучением плюс удаление катаракты)».

Исследования, связанные с этикой, требуют приверженности универсальным этическим нормам, таким как те, которые изложены в Хельсинской декларации и в докладе Белмонта. Всемирная организация здравоохранения (Research ethics committees: basic concepts for capacity-building. World Health Organization 2009) отмечает, что комитеты по этике в научных исследованиях рассматривают предложенные исследования с участием людей, чтобы убедиться, что они соответствуют принятым на международном и местном уровне этическим принципам. Проверка комитетом по этике в научных исследованиях необходима согласно международным этическим стандартам, регулирующим исследования, в которых участвуют люди, а также местным законодательствам во многих юрисдикциях. В свете своей роли в выявлении и оценке рисков и выгод от исследований в состав комитетов по этике в научных исследованиях должны входить лица, обладающие научными и медицинскими знаниями. В исследованиях, связанных с медицинским вмешательством, комитеты по этике в научных исследованиях должны установить, что участникам будет предоставлен адекватный уход и лечение.

«Исследования, финансируемые правительством Соединенных Штатов Америки (США), независимо от условий, в которых они проводятся, должны соответствовать

«Общему правилу» (45 CFR 46), которое определяет и регулирует объем и анализ финансируемых государством исследований на людях» (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491753/0>). «Международный совет по гармонизации (ICH) определяет институциональную наблюдательную комиссию (IRB) как группу, официально назначенную для защиты прав, безопасности и благополучия людей, участвующих в клиническом испытании, путем рассмотрения всех аспектов испытания и утверждения его запуска. IRB также можно назвать независимыми этическими комитетами (IEC). IRB/IEC рассматривает уместность протокола клинического испытания, а также риски и выгоды для участников исследования. Члены RB/IEC должны обладать коллективной квалификацией для рассмотрения научных, медицинских и этических аспектов испытания. В IRB/IEC должно быть... как минимум пять членов... Компетентные члены, которые могут анализировать и оценивать научные, медицинские аспекты и этику предлагаемого испытания» (<http://www.ppd.com/Participate-In-Clinical-Trials/Become-an-Investigator/Institutional-Review-Board>). В *US 21 CFR Part 56 (22)(c)* определено, что «Институциональная наблюдательная комиссия (IRB) означает любой совет, комитет или другую группу, официально назначенную учреждением для проверки, одобрения инициирования и проведения периодического обзора биомедицинских исследований с участием человека. Основная цель такого обзора – это обеспечение защиты прав и благосостояния людей». Как в международных нормах, так и в США *US 21 CFR Part 56 Sec. 56,107* предписывают, что «каждый IRB должен иметь не менее пяти членов... обладающих профессиональной компетенцией, необходимой для анализа конкретной исследовательской деятельности, IRB должен быть в состоянии удостовериться в приемлемости предлагаемых исследований с точки зрения институциональных обязательств и норм, применимого законодательства и стандартов профессионального поведения и практики». «В деле *Grimes v. Kennedy Krieger Institute, Inc.*, суд штата Мэриленд, хотя его критикуют за это, признал Нюрнбергский кодекс как «наиболее полное и авторитетное изложение закона информированного согласия на эксперименты на людях» (выделение добавлено). Также суд продолжает ссылаться на нескольких авторов, чтобы поддержать то, что представляется его общей предпосылкой, что Нюрнбергский кодекс должен быть включен в юриспруденцию общего права США, чтобы установить четкий набор обязанностей в отношении защиты, предлагаемой субъектам экспериментов на людях». (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1069025>)

Следуя результатам исследования Kirwan об увеличении катаракты в группе пациентов, получавших бета-терапию, Dhalla изучил сопутствующий режим лечения бета-

терапией с фактоэмульсификацией. В ходе клинического исследования на людях Dhalla хирургическим путем удалил естественные линзы пациентов во время приложения бета-излучения. Авторы исследования утверждают, что этот протокол представляет собой соответствующий этическим нормам протокол даже для тех пациентов, у которых «если [ранее существовавшая] катаракта не вызывает значительной потери трудоспособности, то она обычно не требует хирургического вмешательства». Другими словами, в нормальных условиях этим пациентам не будет предложена операция по удалению катаракты, поскольку согласно местному стандарту медицинской помощи хирургическое вмешательство не требуется. Протокол терапии бета-излучением Dhalla включал дополнительное хирургическое вмешательство по удалению естественного хрусталика пациентов, поскольку в исследовании, проведенном Kirwan, увеличилась частота возникновения катаракты с применением только бета-излучения.

При утверждении экспериментального исследования Dhalla как этического, решение Независимого комитета по этике в научных исследованиях на людях обеспечивает прямой авторитетный отказ от применения терапии бета-излучением в качестве самостоятельного дополнения к хирургической фильтрации глаукомы.

Следует отметить, что результаты экспериментального исследования на людях Dhalla были отрицательными. «[Расчет] размера выборки исследования основывался на выявлении превосходства бета-излучения над 5FU [5-фторурацилом], применение которого представляет собой стандартное лечение... Мы не обнаружили существенной разницы между 5-фторурацилом и бета-излучением». Неутешительные результаты исследования Dhalla сообщил медицинскому сообществу, что бета-излучение не превосходит антиметаболит 5FU.

Ожидание в отрасли, что такие антиметаболиты, как 5FU и MMC, будут более эффективны, чем бета-излучение, в сочетании с ожиданием, что 5FU и MMC обеспечивают более полное проникновение, чем бета-излучение, и опасением, что бета-излучение связано с катарактой, настоятельно учит не применять бета-излучение. Таким образом, для специалиста в данной области было бы удивительно применять бета-излучение с имплантатами MIGS для поддержания функционирующих дренажных фильтрационных подушек для лечения глаукомы.

Краткое описание конкретных воплощений

В соответствии с настоящим документом термин «источник бета излучения» можно отнести к термину «радиоизотоп». В любом из описанных в настоящем документе способов или композиций радиоизотоп или источник бета-излучения может включать стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их

комбинацию.

Настоящее изобретение относится к радиоизотопу, который испускает бета-излучение, фармацевтической композиции, включающей источник бета-излучения, радиоактивной композиции, включающей источник бета-излучения, радиоактивной композиции, которая испускает бета-излучение, и радиоактивному источнику, который испускает бета-излучение, который может быть применен в способе лечения глаукомы. Настоящее изобретение включает радиоизотоп, который испускает бета-излучение, фармацевтическую композицию, содержащую источник бета-излучения, радиоактивную композицию, содержащую источник бета-излучения, радиоактивную композицию, которая испускает бета-излучение, и радиоактивный источник, который испускает бета-излучение, которые могут быть применены в способе уменьшения или предотвращения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в человеческом глазу, подвергаемому лечению от глаукомы с помощью имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS).

Настоящее изобретение также относится к радиоизотопу, который испускает бета-излучение, фармацевтической композиции, включающей источник бета-излучения, радиоактивной композиции, включающей источник бета-излучения, радиоактивной композиции, которая испускает бета-излучение, и радиоактивному источнику, который испускает бета-излучение, которые могут быть применены в способе уменьшения или предотвращения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке, связанной с инородным телом в человеческом глазу.

В некоторых воплощениях способ включает имплантацию имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) в глаз пациента, которого лечат от глаукомы. Имплантат имплантируют трансклерально, формируя фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве или между конъюнктивой и капсулой Тенона. Способ дополнительно включает применение бета-излучения от радиоизотопа или источника бета-излучения (или радиоактивной композиции, фармацевтической композиции и т.д.) на целевой области глаза, где целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть эффективны для поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки.

Настоящее изобретение также относится к радиоизотопу, который испускает бета-излучение для применения в целях предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в человеческом глазу, получающем или получавшем курс лечения от глаукомы с помощью имплантата с минимально инвазивной

глаукомной хирургии (MIGS). Радиоизотоп отличается тем, что радиоизотоп вводят в глаз так, что бета-излучение радиоизотопа применяют к целевой области глаза, где целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки. Настоящее изобретение также относится к радиоизотопу, который испускает бета-излучение для применения в целях предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке, связанной с инородным телом, причем радиоизотоп характеризуется тем, что радиоизотоп вводят в глаз так, что бета-излучение от радиоизотопа применяют к целевой области глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

Настоящее изобретение также относится к композиции, включающей источник бета-излучения, для применения в способе предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в глазу человека, получающего или получавшего курс лечения от глаукомы с помощью имплантата с минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS). Композиция характеризуется тем, что композицию вводят в глаз так, что бета-излучение от источника бета-излучения применяют к целевой области глаза, где целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

Настоящее изобретение также относится к композиции, включающей источник бета-излучения, для применения в способе лечения глаукомы в глазу, в котором имплантат минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) имплантируют трансклерально, чтобы сформировать фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве или между конъюнктивой и капсулой Тенона. Композиция характеризуется тем, что композицию наносят на глаз так, что бета-излучение от источника бета-излучения наносят на целевую область глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

Настоящее изобретение также относится к радиоактивной композиции, включающей источник бета-излучения, для применения в способе лечения глаукомы. В некоторых воплощениях способ включает имплантацию имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) в глаз пациента, которого лечат от глаукомы, при этом имплантат имплантируют трансклерально, чтобы сформировать фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве или между конъюнктивой и капсулой Тенона; и применяют бета-излучение от источника бета-излучения к целевой области глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть эффективными для поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки. Радиоактивная композиция (например, бета-излучение) расходуется во время

лечения.

Настоящее изобретение также относится к радиоактивной композиции, включающей источник бета-излучения, для применения в способе, предотвращающем или уменьшающем образование рубцов в дренирующей фильтрационной подушке, связанной с инородным телом в глазу человека. В некоторых воплощениях способ включает имплантацию инородного тела в глаз пациента, причем инородное тело формирует фильтрационную подушку (например, фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве или между конъюнктивой и капсулой Тенона); и применение бета-излучения от источника бета-излучения к целевой области глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть эффективными для поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки. Радиоактивная композиция (например, бета-излучение) расходуется во время лечения.

Со ссылкой на способы и композиции, описанные в настоящем документе, в некоторых воплощениях имплантат предназначен для введения между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона.

Со ссылкой на способы и композиции, представленные в настоящем документе, в определенных воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп обеспечивает дозу бета-излучения для мишени, причем доза в любой точке на мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени. В некоторых воплощениях, радиоизотоп или источник бета-излучения составляет от 4 до 15 мм в диаметре.

В некоторых воплощениях, имплантат MIGS представляет собой дренажное устройство с контролируемым оттоком. В некоторых воплощениях, имплантат MIGS представляет собой имплантат в глазу, который создает фильтрационную подушку.

В некоторых воплощениях, радиоизотоп или источник бета-излучения присоединен к аппликатору (например, см. фиг. 3, см. фиг. 5A). Радиоизотоп или источник бета-излучения может быть съемно прикреплен к аппликатору. Радиоизотоп или источник бета-излучения может быть прочно прикреплен к аппликатору. В определенных воплощениях, аппликатор включает ручку и дистальную часть, и полость или место прикрепления для источника бета-излучения или радиоизотопа. В некоторых воплощениях, аппликатор дополнительно включает съемный колпачок для временного экранирования источника бета-излучения или радиоизотопа. Колпачок может быть одноразовой. В некоторых воплощениях, колпачок можно применять многократно.

Со ссылкой на способы и композиции в данном документе, в некоторых

воплощениях, мишень представляет собой целую фильтрационную подушку. В некоторых воплощениях часть фильтрационной подушки, которая представляет собой мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях часть фильтрационной подушки, которая представляет собой мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки и часть фильтрационной подушки между центром и периметром. В некоторых воплощениях целевая область окружает конец имплантата MIGS.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования или уменьшения фиброгенеза и воспаления в фильтрационной подушке глаза, который лечат от глаукомы. Настоящее изобретение также относится к способу поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки в глазу пациента, которого лечат от глаукомы. Настоящее изобретение также относится к способу усиления функции имплантата MIGS. В настоящем изобретении также предлагают способ лечения глаукомы. В настоящем изобретении также предлагают способ снижения внутриглазного давления (ВГД) в глазу.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования или уменьшения фиброгенеза и воспаления в фильтрационной подушке, связанной с инородным телом в глазу.

Со ссылкой на описанные выше способы, в некоторых воплощениях способ включает применение радиоизотопа, который испускает бета-излучение, на мишень в глазу, причем мишень представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона, сформированном имплантатом MIGS. В некоторых воплощениях способ включает в себя применение источника бета-излучения к мишени в глазу, причем мишень представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона, образованной имплантатом MIGS. В некоторых воплощениях способ включает имплантацию имплантата MIGS в глаз, где имплантат вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона; и применение радиоизотопа, который испускает бета-излучение на мишень в глазу, причем мишень составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях способ включает имплантацию имплантата MIGS в глаз, где имплантат вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона; и приложение источника бета-излучения к мишени в

глазу, причем мишень составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

Со ссылкой на описанные выше способы, в некоторых воплощениях, бета-излучение вызывает остановку клеточного цикла в фибробластах на капсуле Тенона, ингибируя или уменьшая фиброзный процесс и воспаление, которые приводят к ненадлежащему функционированию фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях бета-излучение уменьшает или ингибирует фиброзный процесс и воспаление, которые вызывают нарушение в функционировании фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях способ эффективен для поддержания дренажной функции фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях бета-излучение эффективно для поддержания функции фильтрационной подушки, позволяющей имплантату MIGS отводить внутриглазную жидкость из передней камеры глаза. В некоторых воплощениях способ эффективен для снижения внутриглазного давления (ВГД).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения глаукомы, при котором имплантат MIGS вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона. Настоящее изобретение также относится к способу снижения внутриглазного давления (IOP), при котором имплантат MIGS вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона. Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования или уменьшения фиброгенеза и воспаления в фильтрационной подушке глаза, подвергаемого лечению от глаукомы, где имплантат MIGS вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона. Настоящее изобретение также относится к способу поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки в глазу пациента, подвергаемого лечению от глаукомы, в котором имплантат MIGS вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона. Настоящее изобретение также относится к способу усиления функции имплантата MIGS, в котором имплантат MIGS вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона.

Со ссылкой на описанные выше способы, в некоторых воплощениях способ включает применение радиоизотопа, который испускает бета-излучение, на целевую

область глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях способ включает применение источника бета-излучения к целевой области глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

Со ссылкой на описанные выше способы, в некоторых воплощениях, бета-излучение вызывает остановку клеточного цикла в фибробластах на капсуле Тенона, ингибируя или уменьшая фиброзный процесс и воспаление, которые приводят к ненадлежащему функционированию фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях бета-излучение уменьшает или ингибирует фиброзный процесс и воспаление, которые вызывают нарушение в функционировании фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях способ эффективен для поддержания дренажной функции фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях бета-излучение эффективно для поддержания функции фильтрационной подушки, позволяющей имплантату MIGS отводить внутриглазную жидкость из передней камеры глаза. В некоторых воплощениях способ эффективен для снижения внутриглазного давления (ВГД).

Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения воспаления в глазу с инородным телом, в котором инородное тело представляет собой имплантат минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS), вставленный между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или между передней камерой глаза и пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона, при этом имплантат вызывает формирование фильтрационной подушки для дренирования внутриглазной жидкости. В некоторых воплощениях способ включает применение бета-излучения (например, применение источника бета-излучения, применение радиоизотопа, который испускает бета-излучение) к целевой области глаза, где целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки; причем бета-излучение эффективно для уменьшения воспаления, вызванного присутствием инородного тела.

Настоящее изобретение также относится к способу изготовления аппликатора для излучения бета-излучения. В некоторых воплощениях способ включает введение радиоизотопа, который испускает бета-излучение (или источник бета-излучения и т.д.) в полость аппликатора, при этом аппликатор включает ручку и дистальную часть с полостью, причем радиоизотоп (или источник бета-излучения и т.д.) предназначен для обеспечения дозы облучения для мишени, причем доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени.

Со ссылкой на вышеупомянутые способы, в определенных воплощениях, дозу бета-

излучения доставляют к мишени, причем доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени. В некоторых воплощениях источник бета-излучения, радиоизотоп, который испускает бета-излучение, или источник бета-излучения включает стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их комбинации. В некоторых воплощениях бета-излучение исходит от источника бета-излучения или радиоизотопа, где диаметр бета-излучения или радиоизотопа составляет от 4 до 15 мм в диаметре. В некоторых воплощениях имплантат MIGS представляет собой дренажное устройство с контролируемым потоком. В некоторых воплощениях имплантат MIGS представляет собой имплантат в глазу, который формирует фильтрационную подушку. В некоторых воплощениях бета-излучение происходит от источника бета-излучения или радиоизотопа, а бета-излучение применяют к мишени с помощью аппликатора. В некоторых воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп съемно прикреплен к аппликатору. В некоторых воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп жестко прикреплен к аппликатору. В некоторых воплощениях аппликатор включает ручку и дистальную часть, и полость или место прикрепления для источника бета-излучения или радиоизотопа. В некоторых воплощениях аппликатор дополнительно включает съемный колпачок для временного экранирования источника бета-излучения или радиоизотопа. В некоторых воплощениях колпачок одноразовый. В некоторых воплощениях мишень представляет собой целую фильтрационную подушку. В некоторых воплощениях часть фильтрационной подушки, которая представляет собой мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях часть фильтрационной подушки, которая представляет собой мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки и часть фильтрационной подушки между центром и периметром.

Настоящее изобретение также относится к набору для предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в глазу человека, которого лечат от глаукомы. Настоящее изобретение также относится к набору для ингибирования или уменьшения фиброгенеза или воспаления в фильтрационной подушке глаза, подвергаемого лечению от глаукомы. В некоторых воплощениях набор содержит источник бета-излучения (или радиоизотоп, который испускает бета-излучение) для облучения целевой области глаза, причем целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки, и имплантат для трансклеральной вставки, в котором указанный имплантат формирует фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве глаза или пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона.

Настоящее изобретение также относится к системе предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в глазу человека, которого лечат от глаукомы. Настоящее изобретение также относится к системе для ингибирования или уменьшения фиброгенеза или воспаления в фильтрационной подушке глаза, который лечат от глаукомы. В некоторых воплощениях, система содержит источник бета-излучения (или радиоизотоп, который испускает бета-излучение) для облучения целевой области глаза, причем целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки; и имплантат для трансклеральной вставки, в котором указанный имплантат формирует фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве глаза или пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона.

Что касается вышеприведенных наборов и систем, то в некоторых воплощениях имплантат предназначен для введения между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона. В некоторых воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп обеспечивает дозу бета-излучения для мишени, причем доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени. В некоторых воплощениях источник бета-излучения (источника бета-излучения) или радиоизотопа, который испускает бета-излучение, включает стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их комбинации. В некоторых воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп имеет диаметр от 4 до 15 мм. В некоторых воплощениях имплантат представляет собой имплантат с минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS). В некоторых воплощениях имплантат MIGS представляет собой дренажное устройство с контролируемым потоком. В некоторых воплощениях имплантат MIGS представляет собой имплантат в глазу, который создает фильтрационную подушку. В некоторых воплощениях набор или система дополнительно содержит аппликатор для нанесения источника бета-излучения или радиоизотопа на целевую область глаза. В некоторых воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп съемно прикреплен к аппликатору. В некоторых воплощениях источник бета-излучения или радиоизотоп жестко прикреплен к аппликатору. В некоторых воплощениях аппликатор включает ручку и дистальную часть, и полость или место прикрепления для источника бета-излучения или радиоизотопа. В некоторых воплощениях аппликатор дополнительно включает съемный колпачок для временного экранирования источника бета-излучения или радиоизотопа. В некоторых воплощениях колпачок одноразовый. В некоторых воплощениях мишень представляет собой целую фильтрационную подушку. В некоторых воплощениях часть фильтрационной подушки,

которая представляет собой мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях часть фильтрационной подушки, которая представляет собой мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки и частью фильтрационной подушки между центром и периметром.

Настоящее изобретение также относится к радиоизотопу, который испускает бета-излучение (или к источнику бета-излучения) для применения в способе разрушения рубцовой ткани в глазу пациента. Настоящее изобретение также относится к способу разрушения рубцовой ткани в глазу пациента. Настоящее изобретение также относится к способу удаления кистозных структур. Настоящее изобретение также относится к способу рассечения при помощи иглы. Что касается приведенных в настоящем документе композиций и способов, то в некоторых воплощениях в глазу находится инородное тело, например, имплантат MIGS, а рубцовая ткань представляет собой результат присутствия инородного тела. В некоторых воплощениях рубцовая ткань представляет собой результатом трабекулэктомии. В некоторых воплощениях рубцовая ткань представляет собой результат травмы глаза. В некоторых воплощениях этот способ включает в себя рассечение при помощи иглы рубцовой ткани и применение бета-излучения от радиоизотопа, который испускает бета-излучение, (или от источника бета-излучения) на рубцовую ткань. Способ может быть эффективным для предотвращения дальнейшего накопления рубцовой ткани. Применение бета-излучения можно осуществлять перед или после рассечения при помощи иглы. В некоторых воплощениях способ дополнительно включает нанесение антиметаболита на рубцовую ткань.

Настоящее изобретение также предлагает радиоизотоп, который испускает бета-излучение (или источник бета-излучения) для применения в способе модификации процесса заживления ран в глазу, например, для уменьшения или подавления воспаления, для уменьшения или ингибирования образования рубцовой ткани, для уменьшения или ингибирования фиброгенеза и т.д. Настоящее изобретение также относится к способу модификации процесса заживления ран в глазу. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя применение бета-излучения от радиоизотопа, который испускает бета-излучение, (или от источника бета-излучения), к целевой области глаза, где целевая область представляет собой рану. В некоторых вариантах осуществления способ включает применение бета-излучения от радиоизотопа, который испускает бета-излучение, (или от источника бета-излучения), к целевой области глаза, где целевая область представляет собой рубцовую ткань. Способ может быть эффективен для модификации клеточных сигнальных процессов, которые регулируют заживление ран для снижения воспаления и снижения скопления рубцовой ткани. Способ может быть эффективным для

предотвращения дальнейшего накопления рубцовой ткани.

Со ссылкой на вышеописанные способы и композиции, в некоторых воплощениях способы дополнительно включают введение лекарственного средства в глаз. В качестве неограничивающего примера, способы могут дополнительно включать введение фармацевтических глазных капель или жидкого антиметаболитов. В различных воплощениях лекарственное средство можно вводить до, во время или после хирургической имплантации.

Любой признак или комбинация признаков, описанные в данном документе, включены в объем настоящего изобретения при условии, что признаки, включенные в любую такую комбинацию, не являются взаимно несовместимыми, что будет очевидно из контекста, данного описания и знаний специалиста в данной области техники. Дополнительные преимущества и аспекты настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из рассмотрения следующего подробного описания, представленного в связи с прилагаемыми чертежами, на которых:

Фиг. 1 показывает иллюстрацию глаза с глаукомой.

Фиг. 2 показывает схематический чертеж завершенной трабекулэктомии с расщепленным склеральным лоскутом, небольшим отверстием в склере и частичной иридэктомией.

Фиг. 3 показывает иллюстрацию офтальмологического аппликатора бета-излучения Sr-90 с плексигласовым экраном.

Фиг. 4 показана схематическая иллюстрация радиоактивного распада стронция-90 и полученного в результате бета-излучения.

Фиг. 5А показывает чертеж, иллюстрирующий расположение аппликатора бета-излучения на глазу.

На фиг. 5В показан чертеж, иллюстрирующий на глазу расположение губок, пропитанных ММС.

Фиг. 6 показывает схематический чертеж имплантата InnFocus MicroShunt® MIGS и его размещение в глазу.

Фиг. 7 показывает схематический чертеж имплантата EX-PRESS® MIGS внутри глаза.

Фиг. 8 показывает схематичный чертеж имплантата EX-PRESS® MIGS.

Фиг. 9А показывает схематичный чертеж первой стадии в процессе имплантации

имплантата XEN® MIGS в глаз.

Фиг. 9B показывает схематичный чертеж второй стадии в процессе имплантации имплантата XEN® MIGS в глаз.

Фиг. 9C показывает схематичный чертеж третьей стадии в процессе имплантации имплантата XEN® MIGS в глаз.

Фиг. 9D показывает схематичный чертеж итоговой стадии в процессе имплантации имплантата XEN® MIGS в глаз.

Фиг. 10 показывает схематический вид планируемого объема обработки фильтрационной подушки, в котором терапевтическую дозу применяют по всей ширине и глубине мишени.

Фиг. 11 показывает серию кривых изодозы аппликатора бета-излучения Sr-90 и глубины проникновения излучения в ткань.

Фиг. 12 показывает схематический вид примера предыдущих аппликаторов излучения, с помощью которых обрабатывают только центральную часть мишени, тем самым доставляя недостаточную дозу к периферической области и/или избыточную дозу к центру.

Фиг. 13 показывает схематический вид примера оптимизированной доставки дозы, применяемой в настоящем изобретении, где доза, наносимая по мишени, представляет собой более равномерно распределенную дозу по сравнению с дозой, показанной на фиг. 12. Итеративное компьютерное моделирование выходной дозиметрии может дать информацию об оптимизированной конструкции устройства.

Фиг. 14 показывает схему, иллюстрирующую развитие радиобиологического повреждения.

Фиг. 15 показывает схему индукции остановки клеточного цикла после облучения. Гидроксильный радикал представляет собой наиболее важный водный радикал, индуцируемый ионизирующим излучением (обозначается извилистой стрелкой и трилистником), влияющим на целостность ДНК (параллельные линии) путем индукции двойных разрывов цепи (DSB, разрыв в ДНК). Впоследствии киназа АТМ (мутантная при атаксии-телеангиэктазии) активируется путем фосфорилирования (обведённый кружком Р) и, в свою очередь, фосфорилирует р53. АТР (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок) активируется одноцепочечной ДНК и останавливается в результате репликации, возникающей в процессе репарации. Активированный р53 действует как фактор транскрипции и вызывает экспрессию ингибитора циклинзависимой киназы (CDK) р21, который вызывает остановку клеточного цикла во время фаз G1 и G2. С другой стороны, активация CHK1 и CHK2 (киназа-1 и киназа-2 контрольной точки

клеточного цикла) приводит к фосфорилированию трех изоформ CDC25 (цикл деления клеток 25), что приводит к его деградации. Как следствие, CDC25 больше не активирует CDK2 или CDK1 (циклин-зависимую киназу), и, таким образом, клеточный цикл останавливается в фазе G1 или G2, соответственно. Стрелки символизируют активацию; штриховые линии символизируют торможение. Смотри, Maier, 2016, Int. J. Mol. Sci. 17, 102; doi:10.3390/ijms17010102

Фиг. 16 показывает схематический вид двойного действия излучения: (1) оно вызывает ионизацию непосредственно на клеточных молекулах и вызывает повреждение; и (2) оно может действовать косвенно, производя свободные радикалы, которые образуются в результате ионизации или возбуждения воды в клетках.

Фиг. 17 показывает схему радиолитического распада внутриклеточной воды.

Осуществление изобретения

Настоящее изобретение предлагает способы и системы для поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки, при этом способы и системы включают имплантат с минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) и применение бета-излучения к дренажной фильтрационной подушке.

Один из уникальных и инновационных технических признаков настоящего изобретения – это применение способов лечения глаукомы, которые сочетают в себе имплантаты MIGS и применение бета-излучения. Без ограничения изобретения какой-либо теорией или механизмом, предполагается, что технический признак настоящего изобретения преимущественно обеспечивает уменьшение ВГД и образование здоровой фильтрационной подушки. Ни одна из известных в настоящее время предшествующих ссылок или работ не обладает уникальным инновационным техническим признаком настоящего изобретения.

Как применен в настоящем документе, термин «функционирующая дренажная фильтрационная подушка» относится к фильтрационной подушке, которая эффективна для дренирования внутриглазной жидкости из глаза для уменьшения ВГД глаза до соответствующего уровня. Например, функционирующая дренажная фильтрационная подушка может иметь отношение к нормальному ВГД.

Системы ранней классификации фильтрационных подушек включали системы, предложенные Kronfeld (1969), Migdal и Hitchings (1983) и Picht и Grehn (1998). Последующие системы классификации фильтрационных подушек идентифицировали и включали в себя поэтапную оценку различных параметров фильтрационных подушек, таких как васкуляризация, высота, ширина, микрокистозные изменения, инцистирование и диффузные/разграниченные зоны.

Существуют две недавно описанные системы оценки для клинической оценки фильтрационных подушек для фильтрующей хирургии: Мурфилдская классификационная система фильтрационных подушек (Moorfields Bleb Grading System (MBGS)) и оценочная шкала внешнего вида фильтрационных подушек университета Индианы (Indiana Bleb Appearance Grading Scale (IBAGS)). MBGS основывается на системе, применяемой для этого исследования в области телемедицины, и расширяет ее, путем включения в нее оценку васкуляризации вдали от центра фильтрационной подушки и способ представления фильтрационных подушек смешанной морфологии. В этой схеме оценивали центральную область (1-5), максимальную площадь (1-5), высоту фильтрационной подушки (1-4) и субконъюнктивальную кровь (0-1). Кроме того, три области фильтрационной подушки оценивали отдельно для сосудистой системы, включая конъюнктиву центра фильтрационной подушки, периферическую конъюнктиву и конъюнктиву вне фильтрационной подушки. Васкуляризации в каждой области была присвоена оценка от 1 до 5. Исследование показало хорошую согласованность заключений различных исследователей и клиническую воспроизводимость в IBAGS и MBGS (Wells AP, Ashraff NN, Hall RC, et al. Comparison of two clinical bleb grading systems. *Ophthalmology* 2006; 113:77-83.)

Мурфилдская система классификации фильтрационных подушек была разработана, поскольку была осознана важность внешнего вида фильтрационной подушки для конечного результата. Фильтрационные подушки, в которых развиваются тонкие бессосудистые зоны, подвержены повышенному риску утечки и поздней гипотонии, а также угрозе для зрения от инфекций, связанных с фильтрационной подушкой.

Оценочная шкала внешнего вида фильтрационных подушек университета Индианы – это система классификации морфологических проявлений, наблюдаемых с помощью щелевых ламп, у фильтрационных подушек. Шкала оценки внешнего вида фильтрационных подушек университета Индианы содержит набор фотографических стандартов, иллюстрирующих диапазон морфологии фильтрационных подушек, отобранных из библиотеки слайдов Службы глаукомы факультета офтальмологии Университета Индианы. Эти стандарты состоят из полученных с помощью щелевой лампы изображений для оценки фильтрационной подушки по высоте, протяженности, васкуляризации и возможности утечек с помощью теста Зейделя. Для получения оценки, морфологический вид фильтрационной подушки оценивали относительно стандартных изображений для 4 параметров и присваивали соответствующие баллы.

Например, у неудавшейся или у утрачивающей функции фильтрационной подушки может быть «ограниченный задний отток с так называемым «твердым кольцом»,

например, кольцом рубцовой ткани или фиброза, прикрепляющих конъюнктиву к склере на периферии фильтрационной подушки, которое ограничивает отток внутриглазной жидкости (смотри Dhingra S, Khaw PT. The Moorfields Safer Surgery System. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2009;16(3):112-115). Другие признаки неудавшихся или утративших функции фильтрационных подушек могут включать кистозный внешний вид и/или изменения в васкуляризации и/или рубцовую ткань и/или истончение конъюнктивы, перекрывающей фильтрационную подушку и/или напряженную фильтрационную подушку, и/или другие наблюдаемые или измеримые изменения, которые могут быть включены либо в шкалу оценки внешнего вида фильтрационных подушек университета Индианы, либо в Мурфилдскую систему классификации фильтрационных подушек. Другие функциональные признаки неудавшихся или утративших функции фильтрационных подушек или операций по глаукоме могут включать увеличение ВГД или ВГД, которое не уменьшилось в достаточной степени.

В соответствии с настоящим документом термин «дренажное устройство» относится к любому общему и специфическому подходу для дренирования внутриглазной жидкости или к их комбинации, например, к терапевтическим средствам и устройствам, описанным в данном документе, включая устройства для минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) и хирургию, которую применяют для уменьшения внутриглазного давления с помощью хирургического вмешательства с помощью устройства.

Дренажные процедуры и устройства при глаукоме

Ниже описаны различные дренажные процедуры и устройства для лечения глаукомы, включая трабекулэктомию, дренажные трубки и устройства, применяемые для минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS).

MIGS представляет собой недавнюю инновацию в хирургическом лечении глаукомы, разработанную для минимизации осложнений от трубок и трабекулэктомии. MIGS – это термин, применяемый к расширяющемуся диапазону имплантатов, устройств и способов, которые стремятся снизить внутриглазное давление с меньшим хирургическим риском, чем более устоявшиеся процедуры. В большинстве случаев для устройств с привлечением конъюнктивы требуется субконъюнктивальная фильтрационная подушка для приема жидкости и ее экстраокулярной резорбции. Устройства с контролируемым потоком с привлечением конъюнктивы обычно пытаются контролировать отток и снижать ВГД до нормального давления, а также минимизируют гипотонию (слишком низкое давление в глазу) по закону Пуазейля о ламинарном потоке для создания достаточно длинной и узкой трубки для ограничения и контроля оттока.

Неограничивающие примеры дренажных процедур и устройств для лечения глаукомы описаны ниже. Обратите внимание, что фильтрационные подушки, образованные с помощью процедур трабекулэктомии, могут отличаться от фильтрационных подушек, образованных имплантатами MIGS, например, фильтрационные подушки могут располагаться в разных местах и т.д. Обратите внимание, что операции по дренированию глаукомы и фильтрационные подушки, которые имели шрамы или не функционирующие надлежащим образом или не сформировавшиеся, могут отличаться от фильтрационных подушек, сформированных во время исходной операции по дренированию глаукомы.

Трабекулэктомия

Трабекулэктомия представляет собой процедуру, при которой в склере делают небольшое отверстие, которое закрывают тонким люком. Внутриглазная жидкость стекает через люк в фильтрационную подушку. В некоторых процедурах трабекулэктомии под конъюнктивой и капсулой Тенона создают исходный карман, а ложе раны обрабатывают смоченными митомицином С губками с применением конъюнктивального разреза, «вырезанного основанием к своду» в корнеосклеральном соединении. После прижигания области лоскута создают расщепленный склеральный лоскут с его основанием на корнеосклеральном соединении. Кроме того, смотровое окошечко создают под лоскутом с помощью щипцов Келли (Kelly-punch) или щипцов для десцеметовой мембраны Хау (Khaw Descemet Membrane Punch), для удаления части склеры, канала Шлемма и трабекулярной сети для входа в переднюю камеру. Во многих случаях для предотвращения закупорки склеростомии в будущем проводили иридэктомию. Затем склеральный лоскут свободно ушивали на место несколькими швами. Конъюнктиву закрывали водонепроницаемым способом в конце процедуры.

Транссклеральные дренажные устройства

Транссклеральные дренажные устройства шунтируют внутриглазную жидкость из передней камеры в субконъюнктивальный резервуар. Например, устройство для фильтрации глаукомы EX-PRESS® направляет внутриглазную жидкость через безопасный просвет (например, 50 мкм или 200 мкм) к расщепленному склеральному лоскуту, создавая субконъюнктивальную фильтрационную подушку (см. фиг. 7, фиг. 8). Просвет устройства обеспечивает стандартизированное отверстие для оттока внутриглазной жидкости, а также обеспечивает некоторое сопротивление, которое, по-видимому, добавляет дополнительную стабильность передней камере во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Более конкретно, хирургическая техника включает имплантацию шунта под склеральный лоскут для отвода жидкости из передней камеры во внутрисклеральное

пространство. После правильного позиционирования глаза и анестезии перитомию конъюнктивы формируют сверху и рассекают назад. Склеральное ложе прижигают для гемостаза с последующим созданием треугольного склерального лоскута с основанием шириной около 3 мм.

Далее склеральный лоскут переносят в чистую роговицу. Применяя офтальмологическую губку Weck-Cel® (Beaver Visitec International), помещают митомицин-С на склеральное ложе приблизительно на три минуты, удаляют, затем орошают сбалансированным солевым раствором (BSS). Для создания туннельного склерального разреза в передней камере параллельно плоскости радужной оболочки применяют иглу 25-го калибра.

Затем шунт EX-PRESS® вставляют и закрепляют в этом отверстии, заподлицо со склерой. Поток жидкости проверяют на адекватность, затем лоскут опускают и закрывают с помощью трех прерывистых швов, которые завязывают и заглубляют. BSS вводят по капле в переднюю камеру для оценки потенциала оттока через лоскут. Наконец, конъюнктиву выдвигают вперед и перитомию закрывают сверху.

Стенты с контролируемым потоком

Некоторые связанные с MIGS устройства управляют потоком внутриглазной жидкости. Например, гель-стент XEN® («Allergan») представляет собой трубку из желатина и глутарового альдегида, которую предварительно загружают в одноразовый инжектор и имплантируют с применением способа *ab interno*. Например, хирург вводит инжектор через четкий разрез роговицы и туннелирует через склеру в канал Шлемма или перед ним для того, чтобы развернуть дистальную часть стента в субконъюнктивальном пространстве. Это создает путь для вытекания жидкости из передней камеры в субконъюнктивальное пространство с формированием фильтрационной подушки.

InnFocus MicroShunt® (InnFocus, Santen) представляет собой еще один стент с контролируемым потоком (см. фиг. 6). InnFocus MicroShunt® представляет собой имплантат длиной 8,5 мм, изготовленный из сополимера поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол). Хирург вставляет это устройство в переднюю камеру, применяя подход *ab externo* и создавая фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве.

Дополнительные устройства, связанные с MIGS

Другие устройства MIGS включают микрошунты к каналу Шлемма, супрахориоидальные устройства и устройства для устройств для трабекулотомии.

Примеры микрошунтов в канал Шлемма включают iStent® (Glaukos®) и Hydrus™ (Ivantis). iStent® представляет собой L-образный микрошунт, вставляемый с применением подхода *ab interno* в просвет в канале Шлемма. Шейка проходит в переднюю камеру,

создавая прямую связь между передней камерой и каналом Шлемма. Стент сконструирован так, что увеличивает отток воды, благодаря возможности обходить трабекулярную сеть (ТМ). Hydrus™ представляет собой 8-миллиметровое устройство, применяемое для улучшения оттока воды путем обеспечения прямого соединения между передней камерой и каналом Шлемма. Оно создает поддержку канала в течение трех часов, а три окошка на передней поверхности устройства растягивают ТМ и увеличивают отток жидкости.

Примеры супрахориоидальных устройств включают CyPass® («Alcon»), золотой шунт Solx® («Solx») и iStent Supra® («Glaukos»). CyPass® представляет собой *ab interno* супрахориоидальный шунт из коричневого полиимидного материала. Он имеет люмен 0,3 мм и поставляется с предустановленной изогнутой вставкой. Хирург вводит устройство через временный четкий разрез роговицы в носовой угол позади склеральной шпоры, с дистальной частью устройства, встроенной в супрахориоидальное пространство. Шунт отводит воду из передней камеры в супрахориоидальное пространство с помощью увеосклеральной системы оттока. Жидкость течет не только через просвет стента, но и через отверстия в дистальной части устройства. Золотой шунт Solx® сделан из 24-каратного золота. Этот плоский стент вводят с помощью приема *ab externo* через склеральный разрез в любом квадранте глаза. Переднюю часть стента помещают на 1 мм в переднюю камеру с задним концом стента в супрахориоидальном пространстве. iStent Supra® представляет собой супрахориоидальный шунт, состоящий из полиэфирсульфона и титана. Расположение и механизм действия идентичны стенту CyPass®.

Устройство для электрокоагуляции Trabectome® (NeoMedix) представляет собой пример устройства для трабекулотомии. Хирург вводит устройство Trabectome® через временный четкий разрез роговицы и направляет его в носовую часть угла. ТМ и внутреннюю стенку канала Шлемма удаляют путем прижигания в диапазоне от 90° до 180°. Аспирационные и ирригационные порты на кончике устройства поддерживают гомеостаз во время процедуры.

Клапаны

Клапаны, такие как имплантат Baerveldt® (Pharmacia Co.), глаукомный клапан Ahmed® (New World Medical), глазной клапан Krupin-Denver для дискового имплантата (E. Benson Hood Laboratories) и дренажные устройства Molteno® и Molteno3® (Molteno® Ophthalmic Ltd.) также применяют в качестве дренажных устройств для лечения глаукомы. Вместо того чтобы применять естественную фильтрационную подушку, в этих устройствах применяют синтетический резервуар (или пластину), который имплантируют под конъюнктиву, чтобы создать условия для оттока внутриглазной жидкости.

Например, процедура установки клапана Ahmed® включает следующее: выведение лоскута на основе свода конъюнктивы и капсулы Тенона; наложение роговичного или эписклерального вытяжного шва; выполнение заднего рассечения ножницами Уэсткотта или Стивенса для создания кармана, в котором будет расположена пластина имплантата; закрепление пластины швами за лимбом; отрезание наконечника трубки под углом, чтобы защитить просвет трубки от радужной оболочки; вход в переднюю камеру с помощью игольного тракта; расположение трубки в передней камере впереди радужной оболочки и вдали от эндотелия роговицы; закрепление накладного трансплантата швами поверх открытой части трубки; ушивание конъюнктивы; и реформирование передней камеры с помощью сбалансированного солевого раствора или вискоэластика через парацентезный тракт. При применении устройства Baerveldt® хирургическая процедура требует некоторых модификаций по сравнению с процедурой для клапана Ahmed®. Например, боковые и верхние прямые мышцы изолируют мышечными крючками, а крылья пластинки размещают под каждым мышечным брюшком. Поскольку Baerveldt® представляет собой не ограничивающее устройство, то выполняют процедуры, позволяющие избежать послеоперационную гипотонию.

Успех этих устройств зависит от формирования и поддержания проницаемой капсулы вокруг эписклеральной пластинки, через которую внутриглазная жидкость проникает в окружающие ткани путем простой диффузии. Капсула вокруг шунтирующей пластины обеспечивает первичное сопротивление оттоку воды через дренажное устройство. В результате, важным фактором в определении долгосрочного контроля внутриглазного давления становится проницаемость капсулы, окружающей пластину. Обратите внимание, что прогрессирующий капсульный фиброз вокруг имплантата и относительная непроницаемость шунтирующей капсулы во многих случаях приводят к клинической неудаче, что требует дальнейшего медицинского или хирургического лечения. Гипертрофия или утолщение конъюнктивы представляют собой один из механизмов, приводящих к неудаче.

Некоторый успех применения антиметаболитов в трабекулэктомии привел к интересу к применению этих средств вместе с устройствами для дренажа глаукомы. Тем не менее, в двух ретроспективных исследованиях не сообщали о преимуществах интраоперационного применения митомицина С с имплантатами Baerveldt®. В двух проспективных рандомизированных исследованиях изучали эффективность интраоперационного применения митомицина С с имплантацией Molteno® и AGV, и ни одно из этих испытаний не продемонстрировало более высоких показателей успеха при применении интраоперационного митомицина С с точки зрения конечного ВГД, остроты

зрения и количества препаратов против глаукомы, необходимых после операции. В результате этих исследований в настоящее время не применяют антифиброзные средства вместе с устройствами для дренирования глаукомы.

Хотя ММС не смог предотвратить гипертрофию конъюнктивы, бета-излучение может быть успешным там, где ММС потерпели неудачу. Не желая ограничивать изобретение какой-либо конкретной теорией или механизмом, полагают, что применение бета-излучения может уменьшить или предотвратить гипертрофию конъюнктивы, тем самым обеспечить более высокие показатели успеха для клапанов, чем применение жидких антиметаболитов или отсутствие антифиброзного средства.

Шунт Camras

Шунт Camras представляет собой разрабатываемое в настоящее время устройство для снижения внутриглазного давления, которое включает в себя первую и вторую упругие гибкие трубки, соединенные вместе для обеспечения прохождения через них жидкости. Один из концов первой трубки вставлен в переднюю камеру глаза для обеспечения оттока жидкости из нее и проходит через отверстие в слое конъюнктивы. Вторая трубка соединена с внешним концом первой трубки и на своем свободном конце имеет работающий клапан, который открывается, когда подвергается заданному давлению жидкости, чтобы тем самым снизить внутриглазное давление глаза. Для предотвращения проникновения бактерий в переднюю камеру глаза во второй трубке установлен фильтр, фильтр можно заменять.

Пользовательское устройство от компании New World Medical

Пользовательское устройство от компании New World Medical описано в Digital Journal of Ophthalmology (Dohlman et al., 2005, Digital Journal of Ophthalmology 11 (2)). Это шунтирующее устройство клапана было имплантировано для отвода внутриглазной жидкости в нижнюю часть свода, что приводило к смачиванию глаза у пациента с тяжелой степенью сухого глаза.

Операция заключалась в имплантации шунта с клапаном, который был изготовлен на заказ компанией New World Medical, Inc. (Rancho Cucamonga, CA). Шунт состоит из проксимальной тонкой силиконовой трубки, вставляемой в переднюю камеру. Он подключается к клапану, аналогичному стандартному шунту с клапаном Ahmed S-2, рассчитанному на давление в момент открытия клапана 10–12 мм рт.ст. У пользовательского шунта не было пластины; вместо этого корпус из силиконовой резины закрывал клапан. Дистальная трубка выходит из боковой части этого корпуса для подтягивания к нижнему своду крышки.

Проксимальную трубку к передней камере вставляли под расщепленный

склеральный лоскут, входя в переднюю камеру через канал лимба, образованный с помощью иглы. Трубку протягивали в переднюю камеру и располагали впереди радужной оболочки. Корпус клапана зашивали к склере в нижнем носовом квадранте способом, аналогичным прикреплению стандартной шунтирующей пластины S-2. Дистальную трубку привязывали к шву, и иглу временно пропускали под конъюнктиву примерно до середины свода, где она выходила вверх, и трубку протягивали. Трубку обрезали так, чтобы она могла лежать ровно в своде, растянувшись примерно на один сантиметр. Были наложены два шва, чтобы временно удерживать трубку на дне свода. Сразу же можно было видеть, как из отверстия трубки вытекает жидкость.

Для целей изобретения другие хирургические инновации и/или устройства, в дополнение к описанным выше, могут быть включены в объем изобретения и описаны, и помечены как MIGS. Например, способы и устройства, которые альтернативно могут быть описаны как умеренно инвазивная глаукомная хирургия или расширенная инцизионная хирургия, также включены в настоящее изобретение.

Изотопы и радиоактивность

Комиссия по ядерному регулированию США (USNRC) (<https://www.nrc.gov/about-nrc/radiation/health-effects/measuring-radiation.html>) определяет радиоактивность как «количество ионизирующего излучения, выделяемого материалом. Испускает ли он альфа- или бета-частицы, гамма-лучи, рентгеновские лучи или нейтроны, количество радиоактивного материала выражают через его радиоактивность (или просто его активность), которая выражается в том, сколько атомов в материале распадается в данный период времени. Единицы измерения радиоактивности – это кюри (Ci) и беккерель (Bq)». Активность в процессе радиоактивного распада определяют как число распадов в секунду или число нестабильных атомных ядер, которые распадаются в секунду в данном образце. Активность выражают в Международной системе единиц через беккерель (сокращенно Bq), который в точности равен одному распаду в секунду. Еще одна единица, которая может быть применена, – это кюри, где один кюри приблизительно равен активности 1 грамма радия и равен (точно) $3,7 \times 10^{10}$ беккерелей. Специфическая активность радионуклидов актуальна, когда речь идет о выборе их для производства терапевтических фармацевтических препаратов.

По определению USNRC поглощенную дозу определяют как количество поглощенной радиации, например, количество энергии, которое радиоактивные источники откладывают в материалах, через которые они проходят, или концентрацию энергии, откладываемой в ткани в результате воздействия ионизирующей радиации. Поглощенная доза равна радиационному облучению (ионы или Ci/кг) пучка излучения,

умноженному на энергию ионизации среды, подлежащей ионизации. Как правило, единицы поглощенной дозы – это поглощенная доза (рад) и Грэй (Гр). Гр представляет собой единицу дозы ионизирующего излучения, определяемую как поглощение одного джоуля энергии излучения на килограмм вещества. Рад обычно заменяют на Гр в единицах СИ. 1 Гр соответствует 100 рад.

Генераторы радионуклидов представляют собой устройства, которые производят полезный короткоживущий медицинский радионуклид (известный как «дочерние» продукты) в результате радиоактивного преобразования долгоживущего радионуклида (называемого «родительским»). Имея под рукой в лаборатории родительский радионуклид, дочерние постоянно создают на месте. Генератор позволяет легко отделить дочерний радионуклид от родительского. Генератор технеция ^{99}Tc представляет собой один из наиболее широко применяемых генераторных устройств (часто называемых «cow»). Он позволяет извлекать метастабильный изотоп технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ из источника распадающегося молибдена-99. Период полураспада ^{99}Mo составляет 66 часов, и его можно легко транспортировать на большие расстояния в больницы, где продукт его распада технеций- $^{99\text{m}}$ (период полураспада всего 6 часов, неудобен для транспортировки) извлекают и применяют для различных процедур в радиоизотопной медицине, в которой его короткий период полураспада очень полезен.

Генераторы также могут быть сконструированы как источники других дочерних радиоизотопов. Рутений 106 (Ru-106) представляет собой коммерчески доступный радиоизотоп с периодом полураспада 668-373 дней, что делает его хорошим кандидатом на родительский изотоп в корове или генераторе. Распад Ru-106 до родия-106 (Rh-106) дает только низкоэнергетическое бета-излучение с энергией 39 кэВ, что не полезно для терапии. Однако Rh-106 обладает энергичным бета-распадом, полезным для брахитерапии: Rh-106 имеет период полураспада 30 секунд и распадается за счет бета-излучения с образованием палладия 106 (Pd-106) с максимальной энергией распада 3541 МэВ и средней энергией распада 96,9 кэВ. В качестве примера, в некоторых воплощениях настоящего изобретения предлагают устройство, загруженное из портативного источника Рутения-106, с активностью родия-106, обеспечивающее полную предписанную дозу. Устройство может быть применено к целевому объему для обеспечения полной активности его содержимого. Например, устройство может быть размещено над целевым поражением в течение 10 периодов полураспада (300 секунд), доставляя всю свою радиоактивную энергию и потребляя родий-106, истощая его с превращением в палладий.

В некоторых воплощениях, настоящее изобретение относится к применению Ru-106 радиоактивном равновесии с Rh-106 . Ru-106 разлагается с выделением бета-излучения

до Rh-106. Два изотопа находятся в радиоактивном равновесии со скоростью радиоактивного распада объединенного источника, контролируемого родительским Ru-106, но в радиоактивном равновесии с терапевтическим бета-излучением, исходящим от дочернего Rh-106.

Иттрий-90 коммерчески доступен из портативных источников стронция-90. В качестве другого примера, в некоторых воплощениях, настоящее изобретение предусматривает применение иттрия-90 с периодом полураспада 64 часа. Y-90 распадается до циркония 90 (Zr-90), стабильного изотопа, по трем различным путям через бета-излучение, при этом 99,985% времени он распадается с максимальной энергией бета-частиц 2,2801 МэВ и средней энергией бета-частиц 0,9337 МэВ, или приблизительно или $1,5 \times 10^{-13}$ джоулей. Другие второстепенные пути распада производят дополнительные низкоэнергетические гамма-лучи и электроны. По сравнению с доминирующим путем дозы облучения от этих путей клинически незначительны.

В настоящее время стронций-90 также доступен для приобретения. В качестве другого примера, в некоторых воплощениях, настоящее изобретение предлагает применение стронция 90 (Sr-90) в радиоактивном равновесии с иттрием 90 (Y-90). Стронций 90 (Sr-90) распадается под действием бета-излучения до иттрия 90 (Y-90) (см. фиг. 4). Период полураспада родительского изотопа Sr-90 составляет 28,79 года. Дочерний изотоп Y-90 имеет период полураспада 64,0 часа. Два изотопа находятся в радиоактивном равновесии со скоростью распада комбинированного источника, контролируемого родительским Sr-90, но с терапевтическими бета-излучениями, исходящими от дочернего Y-90, с максимальной энергией 2,28 МэВ и средней энергией 934 кэВ.

Планируемый целевой объем (PTV) или плановый объем обработки (PTV) представляет собой геометрическую концепцию, введенную для планирования лучевой терапии (см. также фиг. 10, фиг. 11). PTV применяют для гарантии того, что предписанная доза действительно доставляется во все части ткани-мишени. Не ограничивая изобретение какой-либо конкретной хирургической практикой, статья в медицинском журнале детализирует создание фильтрационной подушки хирургическим путем, в котором «хирург рассекает назад ножницами Уэсткотта, чтобы сделать карман примерно на 10-15 мм сзади такой, чтобы он был достаточно широким для размещения антиметаболитных губок». В этом примере хирург открывал потенциальное пространство под конъюнктивой и капсулой Тенона, создавая участок фильтрационной подушки диаметром приблизительно от 10 до 15 мм. В качестве примера, из этого следует, что целевой объем может быть определен как диск диаметром 15 мм и глубиной 0,3 мм, содержащий конъюнктиву и ткань капсулы Тенона.

Например, предписанная доза брахитерапии 10 Грей (1000 сГр) составляет 10 джоулей/кг поглощенной дозы по всему целевому объему. Измерения показали, что модель Sr-90/Y-90 RBS с активностью 1,48 ГБк дает мощность поверхностной дозы примерно 0,20 Гр в секунду. Чтобы доставить дозу 10 Гр до целевого объема, потребуется время облучения 50 секунд. Число ядер, которые распадаются во время этой 50-секундной обработки, составило бы $1,48 \times 10^9$ Бк (распад в секунду) $\times$ 50 секунд = $7,4 \times 10^{10}$.

Биологические эффекты радиации

Биологическая эффективность излучения зависит от линейного переноса энергии (LET), общей дозы, скорости фракционирования и чувствительности к воздействию ионизирующего излучения клеток-мишеней или тканей. Поскольку излучение взаимодействует с веществом, оно теряет свою энергию в результате взаимодействия с атомами на своем прямом пути. В лучевой терапии LET определяют как среднее количество энергии, потерянной на определенном расстоянии в ткани, как в энергии, депонированной в небольшом количестве клеток. LET происходит с разной скоростью в разных тканях, и количественное определение LET в клеточных системах представляет собой важный компонент определения правильной дозировки в радиологии. Излучения с низким LET – это рентгеновские лучи, гамма-лучи и бета-частицы.

Как показано на фиг. 14, фиг. 15, фиг. 16 и фиг. 17, радиационная ионизация может воздействовать непосредственно на клеточные молекулы и вызывать повреждение, например, повреждение ДНК. Радиационная ионизация также может действовать косвенно, создавая свободные радикалы, которые образуются в результате ионизации или возбуждения водного компонента клетки. Воздействие на клетки ионизирующего излучения вызывает высокоэнергетический радиолиз молекул воды H_2O до радикалов H^+ и OH^- . Эти радикалы сами по себе химически реактивны и, в свою очередь, рекомбинируют с образованием ряда высокореактивных комбинаций, таких как супероксид (O_2^-) и пероксид (H_2O_2), которые вызывают окислительное повреждение молекул, таких как ДНК, внутри клетки. Вызванные ионизирующим излучением разрывы ДНК представляют собой один из доминирующих механизмов действия бета-брахитерапии.

После воздействия ионизирующего излучения в клетке будут задействованы множество путей. В клеточном ответе на радиацию несколько сенсоров обнаруживают индуцированное повреждение ДНК и запускают пути передачи сигнала. Активация нескольких путей передачи сигнала ионизирующим излучением приводит к измененной экспрессии ряда генов-мишеней.

Промоторы или энхансеры этих генов могут содержать сайты связывания для

одного или нескольких факторов транскрипции, и специфический фактор транскрипции может влиять на транскрипцию множества генов. Факторы транскрипции p53, ядерный фактор κB (NF- κB), белки контроля специфичности ретинобластомы (RCPs), связанные с белком 1 (SP1), два p53-зависимых гена, GADD45 и CDKN1A, и гены, связанные с путем NER (например, XPC), как правило, активируются под воздействием ионизирующего излучения. Интересно, что активация NF- κB сильно зависит от LET заряженных частиц, с максимальной активацией в диапазоне LET 90–300 кэВ/мкм.

Важно отметить, что транскрибированное подмножество генов-мишеней имеет решающее значение для решения между восстановлением нормальной функции после остановки клеточного цикла и восстановлением ДНК, наступлением старения или продолжением апоптоза в случаях серьезного повреждения ДНК.

Арест клеточного цикла представляет собой важную часть реакции на повреждение ДНК, облегчая восстановление ДНК и поддержание стабильности генома. Регуляторы остановки клеточного цикла активируются путем фосфорилирования посредством мутантного при атаксии-телеангиэктазии белка (ATM) и ATR. Например, p53 имеет короткий период полураспада и стабилизируется в ответ на различные клеточные стрессы после фосфорилирования с помощью ATM. После воздействия ионизирующего излучения фосфорилирование сериновых остатков 15 и 20 на p53 с помощью киназы контрольной точки 2 (CHK2) снижает его связывание с MDM2, который в своем связанном состоянии нацелен на p53 для деградации по пути протеасомы. Таким образом, диссоциация p53 от MDM2 продлевает период полужизни p53. Другие белки, такие как Pin 1, Pacs и p300 и p300/CBP-ассоциированный фактор (PCAF) гистон ацетилтрансферазы регулируют транскрипционную активность p53. Для эффективной репарации, особенно в неделящихся клетках, клеточные уровни дезоксирибонуклеотидов увеличиваются во время восстановления повреждений ДНК посредством p53-зависимой индукции транскрипции рибонуклеотидредуктазы RRM2B (p53R2). Принято считать, что серьезность повреждения ДНК представляет собой критический фактор в направлении сигнального каскада к обратимой остановке клеточного цикла или апоптозу. Как часть сигнального каскада, обилие белка p53, специфические посттрансляционные модификации и его взаимодействие с нижестоящими эффекторами, такими как GADD45 α или p21, могут быть ответственны за направление клеточного ответа в этой точке принятия решения.

Другие пути помимо ДНК и p53 могут быть вовлечены в клеточный ответ, возникающий на воздействие ионизирующего излучения. Например, ионизирующее излучение может продуцировать активные формы кислорода (АФК) в цитоплазме.

Известно, что низкодозовая лучевая терапия (LD-RT) оказывает противовоспалительное действие. В моделях *in vitro* выявили противовоспалительное действие LD-RT в дозах от 0,1 до 1,0 Гр на иммунные клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы. Исследования также показали, что лучевая терапия в низких дозах оказывает противовоспалительное действие, включая снижение экспрессии хемокинов CCL20 и адгезию гранулоцитов/эндотелиальных клеток. Исследование *in vitro*, проведенное Khaw et al. (1991, British Journal of Ophthalmology 75: 580-583), по бета-облучению фибробластов в культуре показало, что «излучение уменьшает пролиферацию человеческих фибробластов капсулы Тенона». Дозы облучения, которые подавляли пролиферацию клеток более чем на 50% (на 7 и 14 день) и все еще не вызывали уменьшение популяции клеток, составляли 500, 750 и 1000 рад». Фибробласты вступают в период задержки роста, но не умирают.

В настоящем изобретении предлагают брахитерапию (бета-излучение), применяемую в сочетании с имплантатами MIGS, как описано в настоящем документе, при этом брахитерапия помогает предотвратить или уменьшить рубцевание или неспособность поддержания фильтрационной подушки в функциональном состоянии. Без ограничения настоящего изобретения какой-либо теорией или механизмом, предполагается, что брахитерапия в настоящем документе (например, от низкой до промежуточной дозы облучения) может ингибировать или уменьшать воспаление и/или фиброгенез путем подавления клеточной (например, фибробластной) активности без клеточной смерти.

Применение бета-излучения обеспечивает медикаментозное лечение, подобное лекарственному средству, при котором бета-излучение при потреблении клетками вызывает биологические изменения в передаче сигналов и транскрипции генов, тем самым влияя на клеточную активность и рост, например, арест клеточного цикла.

Настоящее изобретение обеспечивает композиции или продукты, которые представляют собой радиоактивные композиции (источники бета-излучения). Радиоактивная композиция оказывает терапевтическое действие посредством генерации бета-излучения, например, обсуждавшимися ранее механизмами. При генерировании бета-излучения радиоактивный состав расходуется (например, продукт постепенно расходуется), в результате чего атомы радиоизотопа источника бета-радиоизотопной брахитерапии распадаются на другие нуклиды.

Система брахитерапии

Как обсуждали ранее, настоящее изобретение предлагает систему брахитерапии для применения бета-излучения на мишень в глазу, причем мишень представляет собой

участок фильтрационной подушки в глазу, который лечат от глаукомы с помощью имплантата MIGS или процедуры MIGS. Система брахитерапии содержит радионуклидный источник брахитерапии (RBS) для подачи бета-излучения, который доставляют к цели.

RBS по настоящему изобретению сконструирован таким образом, что он соответствует Федеральному своду правил (Federal Code of Regulations), но не ограничивается условиями, упомянутыми в Своде. Например, RBS по настоящему изобретению может дополнительно включать подложку. Также, например, помимо того, что он заключен в упомянутое *«золото, титан, нержавеющую сталь или платину»*, в некоторых воплощениях радионуклид (изотоп) по настоящему изобретению может быть заключен в комбинацию из одного или нескольких из *«золота, титана, нержавеющей стали или платины»*. В некоторых воплощениях радионуклид (изотоп) по настоящему изобретению может быть заключен в один или несколько слоев инертного материала, включающего серебро, золото, титан, нержавеющую сталь, платину, олово, цинк, никель, медь, другие металлы, керамику, стекло или их комбинации.

В некоторых воплощениях RBS включает подложку, радиоактивный изотоп (например, Sr-90, Y-90, Rh-106, P-32 и т.д.) и капсулу. В некоторых воплощениях изотоп наносят на подложку, и подложку и изотоп дополнительно покрывают капсулой. В некоторых воплощениях радиоактивный изотоп встраивают в подложку. В некоторых воплощениях радиоактивный изотоп представляет собой часть матрицы подложки. В некоторых вариантах воплощения капсула может покрывать изотоп и, необязательно, часть подложки. В некоторых воплощениях капсулу наносят вокруг всей подложки и изотопа. В некоторых воплощениях капсула заключает в себе изотоп. В некоторых воплощениях капсула заключает в себе всю подложку и изотоп. В некоторых воплощениях радиоактивный изотоп представляет собой независимую часть и расположен между капсулой и подложкой.

В некоторых воплощениях, поверхность на подложке имеет форму, обеспечивающую контролируемую проекцию излучения. Подложка может быть изготовлена из различных материалов. Например, в некоторых воплощениях подложка изготовлена из материала, включающего серебро, алюминий, нержавеющую сталь, вольфрам, никель, олово, цирконий, цинк, медь, металлический материал, керамический материал, керамическую матрицу и т.п. или их комбинацию. В некоторых воплощениях подложка функционирует для экранирования части излучения, испускаемого изотопом. Капсула может быть изготовлена из множества материалов, например, из одного или нескольких слоев инертного материала, содержащего сталь, серебро, золото, титан,

платину, другой биосовместимый материал и т.п. или их комбинацию.

Источник радионуклидной брахитерапии (RBS) конструируют так, чтобы обеспечить по существу равномерную дозу облучения по всей мишени. Например, на фиг. 12 показано, что предыдущие аппликаторы облучения могли обрабатывать только центральную часть мишени или недостаточно дозировать периферическую область и/или избыточно дозировать центр. Настоящее изобретение может обеспечить более равномерную дозу в целевой области, например, как показано на фиг. 13 (большая часть целевой области, например, область в пределах 3-4 мм от центра, получает дозу, которая составляет, по меньшей мере, 80-90% от дозы в центре, и центр не подвергается избыточному дозированию). Однако настоящее изобретение не ограничивается профилем дозиметрии, показанным на фиг. 13.

В некоторых воплощениях целевая область представляет собой всю фильтрационную подушку, например, периметр фильтрационной подушки, центр фильтрационной подушки и части фильтрационной подушки между периметром и центром. В некоторых воплощениях целевая область представляет собой периметр фильтрационной подушки, например, целевую область в форме кольца. В некоторых воплощениях мишень представляет собой периметр фильтрационной подушки и часть фильтрационной подушки рядом с периметром, например, мишень может иметь форму кольца. В некоторых воплощениях мишень представляет собой часть фильтрационной подушки между центром и периметром. В некоторых воплощениях мишень представляет собой, по крайней мере, часть центра фильтрационной подушки. Настоящее изобретение не ограничено вышеупомянутыми описаниями целевых областей.

В некоторых воплощениях, RBS разработан таким образом, что доза, полученная по периметру фильтрационной подушки, выше, чем доза, полученная в центре фильтрационной подушки.

В некоторых воплощениях, RBS разработан таким образом, что доза, полученная по периметру фильтрационной подушки, аналогична дозе в центре, например, не менее 80% от дозы в центре, не менее 90% от дозы в центре и т.д. В некоторых воплощениях RBS разработан таким образом, что любая точка мишени составляет в пределах 20% от дозы любой другой точки мишени, например, изменение дозы в пределах мишени составляет не более 20%, например, в любой данный момент изменение составляет не более 20%. В некоторых воплощениях RBS разработан таким образом, что любая точка мишени находится в пределах 15% от дозы любой другой точки мишени, например, отклонение дозы в пределах мишени составляет не более 15%, например, в любой данной точке отклонение составляет не более 15%. В некоторых воплощениях RBS разработан таким

образом, что любая точка мишени находится в пределах 10% от дозы любой другой точки мишени, например, отклонение дозы в пределах мишени составляет не более 10%, например, в любой данной точке отклонение составляет не более 10%. В некоторых воплощениях RBS разработан таким образом, что любая точка мишени находится в пределах 8% от дозы любой другой точки мишени, например, отклонение дозы в пределах мишени составляет не более 8%, например, в любой данной точке отклонение составляет не более 8%. В некоторых воплощениях RBS разработан таким образом, что любая точка мишени находится в пределах 5% от дозы любой другой точки мишени, например, отклонение дозы в пределах мишени составляет не более 5%, например, в любой данной точке отклонение составляет не более 5%. В некоторых воплощениях RBS разработан таким образом, что любая точка мишени находится в пределах 3% от дозы любой другой точки мишени, например, отклонение дозы в пределах мишени составляет не более 3%, например, в любой данной точке отклонение составляет не более 3%.

Что касается вышеупомянутых профилей доз, поскольку целевая область и плановый объем обработки имеют небольшую глубину (например, 0,3 мм), то указанные дозы относятся к дозам, рядом с поверхностью устройства, например, на глубине 0,15 мм. В другом воплощении приведенные дозы могут относиться к дозам на глубине 0,05, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45 или 0,5 мм.

Итеративное компьютерное моделирование выходной дозиметрии может быть применено для определения оптимизированной конструкции устройства. Пленочная дозиметрия представляет собой способ измерения радиоактивной доставки от источника и может быть применена для измерения дозы по всей мишени. Она также может быть применена для калибровки или сравнения радиоактивных источников или для определения однородности схемы дозирования.

RBS может иметь форму диска или иметь кольцевую или округлую форму; однако настоящее изобретение не ограничивается этими формами, и любую форму, позволяющую достичь желаемого профиля дозы, охватывают настоящим документом. Форма RBS может помочь обеспечить контролируемый прогноз излучения (например, терапевтическая доза) на мишени. Форма RBS может способствовать быстрому уменьшению дозы облучения на периферии мишени (независимо от того, как определена мишень, например, целая фильтрационная подушка, часть фильтрационной подушки и т.д.) Это может помочь сохранить излучение в пределах ограниченной области/объема и может помочь предотвратить нежелательное облучение таких структур, как хрусталик глаза.

В некоторых воплощениях, RBS имеет диаметр от 4 до 20 мм. В некоторых

[illegible]

В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 3 минут до 4 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 3 минут до 5 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 3 минут до 6 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 4 минут до 5 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 4 минут до 6 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 5 минут до 6 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 6 минут до 7 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 7 минут до 8 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 8 минут до 9 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за

время от 9 минут до 10 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 10 минут до 12 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 12 минут до 15 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за время от 15 минут до 20 минут.

В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 25 секунд. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 45 секунд. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 60 секунд. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 90 секунд. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 2 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 3 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 4 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 5 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 6 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 7 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 8 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 9 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 10 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 11 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 12 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 13 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 14 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 15 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 16 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 17 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 18 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 19 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за 20 минут. В некоторых воплощениях, RBS доставляет предписанную дозу за период времени, превышающий 20 минут.

В некоторых воплощениях доза (например, предписанная доза) может быть доставлена в одном применении. В других воплощениях доза (например, предписанная доза) может быть разделена на фракции и применена в нескольких применениях. Например, в некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена курсом из 2-х применений. В некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена курсом из 3-х применений. В некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена

курсом из 4-х применений. В некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена курсом из 5-ти применений. В некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена курсом из более чем 5-ти применений. В некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена курсом из 20-ти применений. В некоторых воплощениях радиация (например, предписанная доза) может быть применена курсом из более чем 2-ти применений.

Каждое применение может доставлять одинаковые субдозы. В некоторых воплощениях одна или несколько субдоз отличаются. Например, одна или несколько субдоз могут различаться так, чтобы увеличиваться или уменьшаться с каждым дополнительным применением.

В соответствии с одним из воплощений, дозу облучения можно применять до процедуры имплантации устройства MIGS. Например, в некоторых воплощениях доза облучения может быть применена за один или несколько дней до операции имплантации MIGS (например, установка устройства MIGS). В некоторых воплощениях доза облучения может быть применена в течение 24-х часов до операции имплантации MIGS (например, установка устройства MIGS). В некоторых вариантах дозу облучения можно применять непосредственно перед операцией по имплантации MIGS (например, установка устройства MIGS), например, за 1 час до, за 30 минут до, за 15 минут до, за 5 минут, за 1 минуту и т.д. В некоторых воплощениях доза радиации может быть применена во время процедуры для имплантации устройства MIGS. В некоторых вариантах осуществления доза облучения может быть применена сразу после имплантации устройства MIGS, например, в течение 1 минуты, 2 минут, 3 минут, 5 минут, 10 минут и т.д. В некоторых воплощениях доза радиации может быть применена прежде, чем разрез сделан в конъюнктиву. В некоторых воплощениях доза радиации может быть применена после того, как разрез сделан в конъюнктиву. В других воплощениях дозу облучения можно применять после операции имплантации MIGS (например, вставки устройства MIGS). В некоторых вариантах осуществления дозу облучения можно применять в течение 24-х часов после операции по имплантации MIGS (например, после введения устройства MIGS). В некоторых воплощениях доза облучения может быть применена в течение одного-двух дней после операции по имплантации MIGS (например, установка устройства MIGS). В некоторых воплощениях доза облучения может быть применена в течение 2-х или более дней после операции по имплантации MIGS (например, установки устройства MIGS). В некоторых воплощениях доза может быть применена в любое время после операции по глаукоме. В некоторых воплощениях дозу применяют спустя месяцы или

годы после операции по глаукоме. Например, доза может быть назначена пациентам, которые не получали дозу во время операции, но у которых в будущем могут появиться рубец или может потребоваться процедура разрушения рубцовой ткани иглой.

Аппликатор для брахитерапии

Настоящее изобретение также предлагает аппликаторы для применения бета-излучения на мишени в глазу. В определенных воплощениях, аппликатор может иметь RBS, жестко прикрепленный к аппликатору. В некоторых воплощениях RBS загружают в аппликатор до его применения в хирургии. Устройства могут быть аналогичны тем, которые первоначально применяли для птеригиума или других офтальмологических применений. Например, в технической информации и инструкция по эксплуатации для пользователей модели источника терапии бета-излучением 67-850 в Руководстве компании Nuclear Associates перечислены многочисленные показания к применению офтальмологической брахитерапии, включая: опухоли, гемангиому, птеригий, васкуляризацию и болезненно чувствительный рубец. Однако настоящее изобретение не ограничивается этими ранее произведенными устройствами.

Аппликатор может быть изготовлен из любого подходящего материала, такого как биосовместимый материал или комбинация материалов. Неограничивающие примеры биосовместимых материалов включают, но не ограничиваются ими, металлы (например, нержавеющая сталь, титан, золото), керамику и полимеры.

Аппликатор может включать ручку, приспособленную для удержания RBS, например, RBS может быть расположен на дистальном конце ручки. В некоторых воплощениях, аппликатор по настоящему изобретению включает ослабляющую излучение маску для формирования излучения определенным образом. Например, маска может ограничивать количество излучения, которое достигает нецелевых тканей, таких как линза.

В некоторых воплощениях, аппликатор имеет съемный колпачок для временного экранирования RBS или для обеспечения стерильности аппликатора или RBS.

В некоторых воплощениях, один или несколько компонентов изобретения (например, аппликатор) сконструированы из материала, который может дополнительно защитить пользователя от RBS. В некоторых воплощениях для экранирования могут применять материал с низким атомным номером (Z) (например, полиметилметакрилат). В некоторых вариантах осуществления для экранирования применяют один или несколько слоев материала, причем внутренний слой включает материал с низким атомным номером (например, полиметилметакрилат), а внешний слой включает свинец.

В качестве примера, в некоторых воплощениях, настоящее изобретение

представляет собой устройство, загруженное от коровы рутения-106 с активностью родия-106, обеспечивающее предписанную дозу. Устройство может быть применено к целевому объему для обеспечения полной активности его содержимого. Например, устройство может быть размещено над целевым поражением в течение 10 периодов полураспада (300 секунд), доставляя всю свою радиоактивную энергию и потребляя родий-106, истощая его до палладия.

В качестве примера, в некоторых воплощениях, настоящее изобретение представляет собой аппликатор, содержащий радиоизотопы стронций-90/иттрий-90 в радиоактивном равновесии. В некоторых воплощениях Sr-90/Y-90 находятся в запечатанном устройстве с источником для брахитерапии, например, изготовленном из нержавеющей стали. Источник может быть сконструирован так, чтобы проецировать дозу около 1000 сГр в единицу времени в достаточную часть соседнего объема планового лечения, например, для проникновения в конъюнктивальную ткань на глубину 0,3 мм. Источник может быть прикреплен к ручке, а маска ослабления излучения (в форме веера) может быть прикреплена к источнику. Источник может быть покрыт стерильным барьером. Настоящее изобретение не ограничивается этим воплощением, и объем данной заявки также охватывает вариации и комбинации раскрытых признаков.

Способы

Как обсуждалось ранее, в настоящее изобретение обеспечивает способы применения бета-излучения на мишени в глазу, например, на участке фильтрационной подушки, образованной имплантатом или процедурой MIGS. Не желая ограничивать настоящее изобретение какой-либо теорией или механизмом, полагают, что применение бета-излучения для лечения участка фильтрационной подушки выгодно, поскольку применение бета-излучения может быть быстрым и простым, а эффекты могут быть длительными. Кроме того, бета-излучение может быть выгодным, поскольку оно не требует послеоперационного соблюдения режима терапии.

В некоторых воплощениях, описанные в настоящем документе способы ингибируют или уменьшают фиброгенез в фильтрационной подушке, связанной с имплантатом или процедурой MIGS. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы ингибируют или уменьшают воспаление в фильтрационной подушке, связанной с имплантатом или процедурой MIGS.

В некоторых воплощениях, описанные в настоящем документе способы поддерживают функцию фильтрационной подушки, связанной с имплантатом или процедурой MIGS. В некоторых воплощениях, описанные в настоящем документе способы улучшают функцию имплантата MIGS, например, путем поддержания

функциональной фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы снижают внутриглазное давление (ВГД), поддерживают здоровое ВГД, лечат глаукому и т.д.

Описанные в настоящем документе способы могут включать имплантацию имплантата минимально инвазивной глаукомы (MIGS) в глаз. Имплантаты MIGS подробно обсуждали выше. Обычно имплантат MIGS вводят трансклерально, и он вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона. Например, имплантат MIGS может быть расположен между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством. В некоторых воплощениях, имплантат MIGS расположен между передней камерой глаза и пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона.

Описанные в настоящем документе способы включают применение бета-излучения к целевой области глаза. В некоторых воплощениях целевая область представляет собой участок фильтрационной подушки или ожидаемый участок фильтрационной подушки. В некоторых воплощениях целевая область окружает конец имплантата. В некоторых воплощениях мишень составляет от 2 до 5 мм в диаметре. В некоторых воплощениях мишень составляет от 5 до 12 мм в диаметре. В некоторых воплощениях мишень имеет толщину от 0,3 мм до 0,5 мм.

В некоторых воплощениях бета-излучение применяют до введения имплантата MIGS. В некоторых воплощениях бета-излучение применяют после введения имплантата MIGS.

В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают введение лекарственного средства в участок, например, участок имплантата MIGS, участок фильтрационной подушки, другую часть глаза.

Как обсуждалось ранее, ионизирующее излучение оказывает воздействие на клетки, что может привести к остановке клеточного цикла. В некоторых воплощениях бета-излучение в соответствии с настоящим изобретением вызывает остановку клеточного цикла в фибробластах на капсуле Тенона или конъюнктиве или связанных с ними, чтобы ингибировать или уменьшить фиброзный процесс и воспаление, которое приводит к ненужному функционированию фильтрационной подушки.

Как обсуждалось ранее, бета-излучение может быть применено посредством радионуклидного источника брахитерапии (RBS). RBS может быть применен к мишени с помощью аппликатора. Как обсуждалось ранее, в некоторых воплощениях бета-излучение представляет собой стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий-90 (Y-90) или их комбинацию. Как обсуждалось ранее, в некоторых воплощениях RBS

обеспечивает дозу для мишени, равную около 750 сГр. В некоторых воплощениях RBS обеспечивает дозу для мишени, равную от 500 до 1000 сГр.

Настоящее изобретение также относится к способам изготовления аппликатора для излучения бета-излучения. В некоторых воплощениях способ включает введение источника радионуклидной брахитерапии (RBS) в полость RBS в аппликаторе. В некоторых воплощениях способ включает прикрепление RBS к аппликатору. В некоторых воплощениях аппликатор включает ручку и дистальную часть, где дистальная часть находится там, где прикреплена RBS, или представляет собой участок полости RBS. В некоторых воплощениях RBS конструируют так, чтобы излучать такую дозу излучения на расстоянии 4 мм от его центра, которая составляет, по меньшей мере, 90% от дозы, излучаемой в центре. Настоящее изобретение не ограничивается RBS, испускающим дозу излучения на расстоянии 4 мм от своего центра, которая составляет, по меньшей мере, 90% от дозы, излучаемой в центре. Альтернативные примеры распределения доз описаны в настоящем документе.

Дополнительные применения

Процедуры воздействия с помощью иглы в области фильтрационной подушки обычно выполняют для освобождения или удаления рубцовой ткани и/или кистозных структур вокруг области фильтрационной подушки и места хирургического вмешательства, которые могут позже возникнуть в результате заживления раны или образования рубцов, или воспалительных реакций на операцию по глаукоме. Процедуры воздействия с помощью иглы могут повлиять на морфологию места хирургического вмешательства, восстановить функцию хирургического вмешательства и/или снизить ВГД.

Пример хирургической процедуры для ревизии фильтрационной подушки с помощью иглы включает следующие этапы: После закапывания капель местного анестетика и антибиотика ватный наконечник, пропитанный местной анестезией, прикладывают на 2 минуты к тому месту конъюнктивы, куда войдет игла. В глаз помещают векорасширитель. Под щелевой лампой пациенту дают указание смотреть вниз, чтобы обнажилась вся фильтрационная подушка. Щелевую лампу устанавливают на минимальное увеличение. Это облегчает визуализацию фильтрационной подушки, даже если пациент двигает глазом во время процедуры. Воздействие иглой производят с помощью иглы 27-го калибра на туберкулиновом шприце. Иглу вводят в субконъюнктивальное пространство на расстоянии 1 мм от края фильтрационной подушки и продвигают в фильтрационную подушку. Субконъюнктивальный фиброз рассекают твердым движением вперед-назад. Затем иглу продвигают в той же плоскости в

другую сторону склерального лоскута, и фиброзную ткань разрезают. Затем иглу частично извлекают из фильтрационной подушки, и направление меняют на параллельное краю фильтрационной подушки; резкими движениями рассекают рубцовую ткань. Цель состоит в том, чтобы рассечь рубцовую ткань во всех направлениях вокруг склерального лоскута. Затем иглу извлекают. Антиметаболит может быть введен в фильтрационную подушку вместе с процедурой рассечения иглой.

Способы и композиции по настоящему изобретению можно применять в сочетании с процедурами воздействия с помощью иглы. Например, описанные в этом документе способы могут включать в себя применение бета-излучения от радиоизотопа к фильтрационной подушке (например, к фильтрационной подушке от устройства для лечения глаукомы или процедуры, такой как устройство MIGS, трабекулэктомии и т.д.), которую должны были подвергнуть воздействию с помощью иглы, например, от 3 до 6 недель до этого, от 1 до 3 недель до этого, от 3 до 7 дней до этого, от 24 до 72 часов до этого, от 12 до 24 часов до этого, от 6 до 12 часов до этого, от 3 до 6 часов до этого, от 2 до 3 часов до этого, от 1 до 2 часов до этого, от 30 до 60 минут до этого, от 20 до 30 минут до этого, от 10 до 20 минут до этого, от 1 до 10 минут до этого и т.д. В некоторых вариантах осуществления способы представляют собой применение бета-излучения к фильтрационной подушке (например, фильтрационной подушке от устройства для лечения глаукомы или процедуры, такой как устройство MIGS, трабекулэктомии и т.д.), которая ранее подвергалась воздействию с помощью иглы, например, от 0,5 до 10 минут после этого, от 10 до 20 минут после этого, от 20 до 30 минут после этого, от 30 до 60 минут после этого, от 1 до 2 часов после этого, от 2 до 3 часов после этого, от 3 до 6 часов после этого, от 6 до 12 часов после этого, от 12 до 24 часа после этого, от 24 до 72 часов после этого, от 3 до 7 дней после этого, от 1 до 3 недели после этого, от 3 до 6 недель после этого и т.д.

Не желая ограничивать настоящее изобретение какой-либо теорией или механизмом, полагают, что лечение образования рубцовой ткани на фильтрационной подушке, сформированной с помощью процедуры трабекулэктомии, отличается от лечения недавно созданной (и без рубцовой ткани) фильтрационной подушки во время трабекулэктомии. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение терапии бета-излучением, сопутствующей процедуре воздействия с помощью иглы, к фильтрационной подушке, образованной процедурой трабекулэктомии. В некоторых воплощениях описанные в документе способы включают также применение терапии бета-излучением к трабекулэктомической фильтрационной подушке, которая сформировала рубцовую ткань. В некоторых

воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение терапии бета-излучением к фильтрационной подушке в глазу пациента с трабекулэктомией, если внутриглазное давление (IOP) увеличилось. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение терапии бета-излучением к фильтрационной подушке, где трабекулэктомия не удается или не удалась. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение терапии бета-излучением к фильтрационной подушке при второй трабекулэктомии, если первая трабекулэктомия не удалась.

В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение терапии бета-излучением к фильтрационной подушке, сформировать которую не удастся или не удалось. В некоторых воплощениях описанные в документе способы включают также применение терапии бета-излучением к устройству MIGS, которое не работает или не заработало надлежащим образом. В некоторых воплощениях описанные в документе способы также включают применение терапии бета-излучением к фильтрационной подушке устройства MIGS, в которой образовалась рубцовая ткань. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение терапии бета-излучением к фильтрационной подушке в глазу пациента с устройством MIGS, если внутриглазное давление (IOP) увеличилось.

В некоторых воплощениях описанные в документе способы включают также применение другого лекарственного средства в дополнение к бета-излучению. В некоторых воплощениях описанные в настоящем документе способы дополнительно включают применение другого антиметаболита (например, митомицина-с или 5-фторурацила) в дополнение к бета-излучению.

Способы, системы и композиции по настоящему изобретению также могут быть применены для заживления ран, например, ран, возникших в глазу в результате введения инородного тела, травмы, глазных поверхностных ран и т.д. Одна из моделей заживления ран делит процесс на гемостаз, воспаление, размножение и ремоделирование. Первая фаза гемостаза начинается сразу после ранения, с сужением сосудов и образованием фибринового сгустка. Сгусток и ткань, окружающая рану, высвобождают провоспалительные цитокины и факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста (TGF) β , тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF) и эпидермальный фактор роста (EGF). Как только кровотечение берется под контроль, воспалительные клетки мигрируют в рану и способствуют воспалительной фазе, которая

характеризуется последовательной инфильтрацией нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов. В ранней ране макрофаги выделяют цитокины, которые способствуют воспалительному ответу, привлекая и активируя дополнительные лейкоциты. Когда макрофаги вычищают эти апоптотические клетки, они претерпевают фенотипический переход в репаративное состояние, которое стимулирует кератиноциты, фибробласты и ангиогенез, способствуя регенерации ткани. Т-лимфоциты мигрируют в раны вслед за воспалительными клетками и макрофагами и достигают пика во время поздней пролиферативной/ранней реконструкции фазы. Т-клетки регулируют многие аспекты заживления ран, включая поддержание целостности тканей, защиту от патогенов и регуляцию воспаления. Проллиферативная фаза обычно следует за воспалительной фазой и перекрывается с ней и характеризуется пролиферацией и миграцией эпителия по временному матриксу в ране (реэпителизация). В репаративной дерме фибробласты и эндотелиальные клетки представляют собой наиболее заметные типы присутствующих клеток и поддерживают рост капилляров, образование коллагена и образование грануляционной ткани в месте повреждения. Внутри слоя раны фибробласты продуцируют коллаген, а также гликозаминогликаны и протеоглики, которые представляют собой основные компоненты внеклеточного матрикса (ECM). После мощной пролиферации и синтеза ECM заживление ран вступает в заключительную фазу ремоделирования, которая может длиться годами.

Настоящее изобретение может включать применение бета-излучения к офтальмологическим ранам, таким как раны из-за присутствия инородного тела или травмы.

Примеры

Пример 1: Хирургическая процедура для имплантата XEN®

Настоящее изобретение обеспечивает пример хирургической процедуры для имплантации устройства XEN® MIGS. На фиг. 9A, фиг. 9B, фиг. 9C и фиг. 9D также показан схематический чертеж процесса имплантации имплантата XEN®. Настоящее изобретение никоим образом не ограничено конкретными этапами, способами, устройствами, системами и композициями, описанными в настоящем документе.

Во-первых, готовят хирургическое поле, и анестезируют пациента. Хирурги могут выбрать для применения регионарную блокаду, чтобы минимизировать вероятность движений пациента или глаза, которые могут привести к ятрогенной травме; альтернативно, применение только местной анестезии может быть достаточным для хирургического комфорта.

Конъюнктиву отмечают чернилами в желаемом местоположении имплантата.

Целевой участок может быть расположен на 3 мм позади лимба роговицы. Также могут быть сделаны дополнительные отметки по обе стороны от мишени.

В некоторых процедурах небольшую фильтрационную подушку формируют путем инъекции под конъюнктиву сбалансированного солевого раствора или воздуха с последующей инъекцией офтальмологического вязкоэластика.

Глазное яблоко стабилизируют с помощью зонда, помещенного против склеры. С помощью 1,1 мм парацентезного лезвия делают четкий разрез роговицы. Vera Hook помещают в разрез, чтобы стабилизировать глаз во время процедуры, обеспечивая противовытяжение.

1,8-мм кератомное лезвие применяют для входа в переднюю камеру. Разрез производят на 180° от предполагаемого места расположения стента. Разрез располагают под углом к целевому квадранту размещения стента.

Переднюю камеру стабилизируют добавлением офтальмологического вязкоэластика.

После подготовки инжектора XEN®, через основной разрез вводят наконечник, а иглу продвигают через переднюю камеру. Для направления инжектора к месту назначения под углом может быть применена визуализация с помощью гониоскопии. Кончик иглы инжектора располагают под углом к трабекулярной сетке. Иглу продвигают через склеру, и весь скос выходит в субконъюнктивальное пространство в месте назначения. Скос иглы вращают и прижимают к стенке склеры.

Продвижение поршня инжектора приводит к одновременному разворачиванию стента и удалению дистального конца иглы из ткани склеры. Затем инжектор извлекают из передней камеры.

Затем применяют визуализацию с помощью гониоскопии для того, чтобы убедиться, что около 1,0 мм имплантата выступает под углом, и он размещен непосредственно перед пигментированной трабекулярной сетью. Затем фильтрационную подушку осматривают. Конъюнктиву проверяют, чтобы убедиться, что она не повреждена. Визуализация гарантирует, что 3 мм дистального конца гель-стента XEN® лежит ровно и свободно подвижно в субконъюнктивальном пространстве.

Вязкоэластик эвакуируют из передней камеры и от него тщательно отмывают. При наличии крови полностью удаляют из передней камеры. После этого шага проводят постоянное орошение сбалансированным солевым раствором передней камеры, чтобы заполнить имплантат и вызвать образование фильтрационной подушки.

Хирург также тщательно увлажняет все разрезы, чтобы обеспечить поддержание давления и сформированной передней камеры. Прозрачный разрез роговицы может быть

закрыт жидкой гидратацией. Для протекающего разреза можно также наложить нейлоновый шов 10-0.

По завершении операции область конъюнктивы, окружающая трубку XEN®, можно подвергнуть бета-облучению с помощью устройства доставки, содержащего источник радиоактивной брахитерапии (RBS). В некоторых вариантах осуществления зонд может быть размещен над задним концом трубки XEN®, например, остановлен примерно за 1 мм от лимба.

Пример 2: Хирургическая процедура для имплантата InnFocus MicroShunt®

Настоящее изобретение обеспечивает пример хирургической процедуры для имплантации устройства InnFocus MicroShunt®MIGS. Настоящее изобретение никоим образом не ограничено конкретными этапами, способами, устройствами, системами и композициями, описанными в настоящем документе.

Сначала готовят операционное поле и анестезируют пациента, например, с применением местной анестезии.

На верхнем лимбе делают разрез по периметру конъюнктивы длиной приблизительно 5 или 6 мм (форникальный разрез). Вкладыш Тенона разрезают и отделяют на расстоянии около 2 мм от лимба. Конъюнктивальный лоскут создают, поднимая капсулу Тенона и конъюнктиву и прямо рассекая ее сзади (в некоторых воплощениях ножницами Уэсткотта).

Прижигание выполняют при помощи кончика карандаша для прижигания 23-го калибра на месте разреза лимба и эписклеральной поверхности для ограничения кровотечения и эту область орошают. Склеру очищают ножом Tookes.

Местоположение целевого имплантата отмечают стерильными чернилами. Целевой сайт находится на 3 мм кзади от переднего лимба.

Склеральный туннель длиной 2 мм, идущий от чернильной метки к лимбу, создают микроножом 1 мм с фаской 2 мм. Иглу 25-го калибра, согнутую во втулке, вводят в туннель и продвигают к склеральному отростку. При дальнейшем продвижении иглы за пределы склеральной шпоры иглу направляют вниз, чтобы войти в переднюю камеру на плоскости радужной оболочки. Иглу продвигают в переднюю камеру, а затем выводят.

InnFocus MicroShunt® продвигают в туннель в наклонном положении. Наблюдают, как кончик шунта входит в переднюю камеру. Ребра шунта затем вставляются в склеральный туннель.

Применяя тонкостенную канюлю калибра 23, вводят в шунт сбалансированный солевой раствор (BSS). В качестве альтернативы можно сделать парацентез и ввести BSS в переднюю камеру. Проходимость шунта подтверждают, наблюдая вытекание жидкости

с кончика в передней камере.

Дистальный конец шунтирующего устройства располагают под конъюнктивой и щитком капсулы Тенона.

Капсулу Тенона и конъюнктиву закрываются отдельно двумя швами с применением 9-0 викрила на тупоконечной игле-шпателе. Окончательное закрытие включает горизонтальный шовный матрац для предотвращения утечки.

Затем применяют визуализацию с помощью гониоскопии для обеспечения того, чтобы устройство было видно в передней камере на уровне шпоры, расположенной непосредственно перед радужной оболочкой.

По завершении операции конъюнктивальный участок, окружающий InnFocus MicroShunt®, может быть подвергнут бета-облучению с помощью устройства доставки, содержащего источник радиоактивной брахитерапии (RBS). В некоторых вариантах осуществления RBS размещается над задней частью трубки InnFocus MicroShunt® и передней частью трубки InnFocus MicroShunt®, например, останавливаясь на расстоянии около 1 мм от лимба.

Пример 3: Хирургическая процедура для применения бета-излучения

Настоящее изобретение обеспечивает пример процедуры применения бета-излучения к глазу. Настоящее изобретение никоим образом не ограничено конкретными этапами, способами, устройствами, системами и композициями, описанными в настоящем документе.

Подготовка и сборка

Процедура сборки устройства выполняют за экраном из плексигласа, препятствующим бета-излучению (например, большой двухугольный экран против бета-излучения, Universal Medical Inc.). Медицинский работник или медицинский физик открывает контейнер для хранения радиоизотопного источника брахитерапии (RBS). RBS извлекают из контейнера с применением методов удаленной обработки (например, длинные щипцы). RBS помещают на чистое поле.

Ручной аппликатор для брахитерапии (МВА) представляет собой одноразовое устройство в стерильной упаковке. Его упаковку проверяют на предмет отсутствия повреждений или нарушения стерильного барьера. Ничего не обнаружив, упаковку аппликатора открывают, а аппликатор в собранном виде помещают на стерильное поле.

Аппликатор в собранном виде состоит из ручки и крышки RBS. Применяя асептическую технику и методы удаленной обработки, RBS загружают в аппликатор. Ручку прикрепляют, и стерильный колпачок прикрепляют. Соблюдайте осторожность, чтобы не загрязнить наружную поверхность стерильного аппликатора чистым RBS.

Выход излучения подтверждают в соответствии со стандартами обеспечения качества в лучевой терапии (например, смотри: Palmer, Antony L., Andrew Nisbet, and David Bradley. "Verification of high dose rate brachytherapy dose distributions with EBT3 Gafchromic film quality control techniques." *Physics in medicine and biology* 58,3 (2013): 497). В одном из методов обеспечения качества аппликатор наносят на рентгенографическую пленку в стерильной упаковке на определенное время облучения (например, пленка Gafchromic®, Ashland Inc.). Внешнюю обертку удаляют. Медицинский физик проверяет область применения путем свидетельства воздействия на пленку.

Устройство помещают в стерильную коробочку из плексигласа, предназначенную для транспортировки источников бета-излучения (например, акриловый контейнер для хранения IBI Beta-Gard – Large, Universal Medical Inc.) и коробочку помещают на рабочую подставку Mayo.

Предварительно активность распада RBS рассчитывают для определения актуальной дозы в единицу времени (например, сГр/секунда). Методология расчета распада известна специалистам в области медицинской физики и также описана в руководстве NRC Information Notice 96-66: United States Nuclear Regulatory Commission, Office of Nuclear Material Safety and Safeguards, Washington D.C. 20555, December 13, 1996. Время облучения затем рассчитывают для общей предписанной дозы. Например, рецептурная доза составляет 1000 сГр до центральной точки на глубине 0,19 мм от поверхности конъюнктивы. Например, затухающая активность RBS составляет 30 сГр/с на глубине водного эквивалента 0,19 мм. В этом примере рассчитанное время облучения составляет около 33 секунд, что дает дозу, равную 990 сГр.

Хирургическое применение

Терапию с бета-излучением применяют после завершения операции по глаукоме для установки устройства MIG, например, как описано в другом месте в этой заявке. Конъюнктиву либо оставляют интактной, либо, возможно, закрывают хирургическим путем (например, с горизонтальным матрасным швом 9-0). Веки убирают с помощью векорасширителя (например, проволочного зеркала Барракера). Глаз поворачивают в положение взгляда вниз с помощью зонда, помещенного против склеры, обеспечивая вытяжение (например, дистальный конец Vera Hook, установленный против глаза). Это позволяет улучшить визуальный и хирургический доступ к верхней конъюнктиве.

Офтальмолог-хирург извлекает устройство ручной аппликатор для брахитерапии из экранированной коробки. Дистальный конец (активный конец) аппликатора располагают над склерой в положении, которое чуть выше лимба. Диаметр аппликатора охватывает фильтрационную подушку. Область применения также охватывает большую часть

дистального конца шунта или стента MIGS, таким образом, также позволяет специфически обрабатывать конъюнктиву, которая непосредственно покрывает шунт или стент. Ручной аппликатор для брахитерапии удерживают на месте в течение указанного времени облучения. В некоторых воплощениях время облучения было запрограммировано в часы обратного отсчета. По истечении указанного времени облучения ручной аппликатор для брахитерапии удаляют из операционного поля и возвращают в экранированную акриловую коробку.

По окончании операции на глаз наносят мазь с антибиотиком, а глаз закрывают пластырем.

После операции ручной аппликатор для брахитерапии разбирают за акриловым экраном, защищающем от бета-излучения. Радиоизотопный источник брахитерапии возвращают в контейнер для хранения. Одноразовые части устройства выбрасывают способом, отвечающим соответствующей утилизации биологических отходов (например, отходов «красного мешка»).

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующего описания. Такие модификации также предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, процитированная в настоящей заявке, включена в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте.

Несмотря на то, что были показаны и описаны предпочтительные воплощения настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в него могут быть внесены модификации, которые не выходят за объем прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, объем изобретения ограничивается только следующей формулой изобретения. Ссылочные номера, указанные в формуле изобретения, представляют собой примерными номера, которые приведены для удобства рассмотрения только патентным ведомством и никоим образом не для ограничения. В некоторых воплощениях фигуры, представленные в этой патентной заявке, выполнены в масштабе, включая углы, соотношения размеров и т.д. В некоторых воплощениях фигуры представляют собой только репрезентативные фигуры, и формула изобретения не ограничена размерами фигур. В некоторых воплощениях описания изобретения, описанных в настоящем документе с применением фразы «включающий», включают в себя воплощения, которые могут быть описаны как «состоящие из», и, как таковые, выполняют требование письменного описания для заявления одного или нескольких воплощений настоящего изобретения с применением фразы «состоящий из».

Ссылочные номера, указанные ниже в формуле изобретения, предназначены

исключительно для простоты рассмотрения данной патентной заявки и представляют собой примерные номера и никоим образом не предназначены для ограничения объема формулы изобретения конкретными признаками, имеющими соответствующие ссылочные номера на чертежах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Радиоизотоп, испускающий бета-излучение для применения в способе лечения глаукомы, способе, включающем:

а. имплантирование имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) в глаз пациента, получающего лечение от глаукомы, в котором имплантат имплантируют трансклерально с образованием фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве или между конъюнктивой и капсулой Тенона; и

б. применение бета-излучения от радиоизотопа к целевой области глаза, в котором целевая область составляет, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки;

в котором способ эффективен для поддержания функционирующей дренажной фильтрационной подушки.

2. Радиоизотоп, испускающий бета-излучение для применения в целях предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в человеческом глазу, который подвергается лечению или подвергают лечению от глаукомы с применением имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS), отличающийся тем, что радиоизотоп вводят в глаз так, что бета-излучение от радиоизотопа применяют к целевой области глаза, при этом область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

3. Композиция, включающая источник бета-излучения для использования в способе предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренирующей фильтрационной подушке в человеческом глазу, который подвергается лечению или подвергают лечению от глаукомы с применением имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS), отличающийся тем, что композицию вводят в глаз так, что бета-излучение от источника бета-излучения применяют к целевой области глаза, при этом область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

4. Композиция, включающая источник бета-излучения для применения в способе лечения глаукомы в глазу, в котором имплантат минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) имплантируют трансклерально с образованием фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве или между конъюнктивой и капсулой Тенона, отличающийся тем, что композицию применяют на глазу так, что бета-излучение от источника бета-излучения воздействует на целевую область глаза, при этом целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки.

5. Композиция по любому из п.п. 1-4, в которой имплантат предназначен для

введения между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона.

6. Композиция по любому из п.п. 1-2 или 5, в которой радиоизотоп обеспечивает дозу бета-излучения для мишени, в которой доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени.

7. Композиция по любому из п.п. 3-5, в которой источник бета-излучения обеспечивает дозу бета-излучения для мишени, в которой доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени.

8. Композиция по любому из п.п. 1-2 или 5-6, в которой радиоизотоп включает стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их комбинацию.

9. Композиция по любому из п.п. 3-5 или 7, в которой источник бета-излучения включает стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их комбинацию.

10. Композиция по любому из п.п. 1-9, в которой имплантат MIGS представляет собой дренажное устройство с контролируемым потоком.

11. Композиция по любому из п.п. 1-10, в которой имплантат MIGS представляет собой имплантат в глазу, который создает фильтрационную подушку.

12. Композиция по любому из п.п. 1-2, 5-6, 8 или 10-11, в которой радиоизотоп прикреплен к аппликатору.

13. Композиция по любому из п.п. 3-5, 7 или 9-11, в которой источник бета-излучения прикреплен к аппликатору.

14. Композиция по п. 12, в которой аппликатор включает ручку и дистальную часть и полость или место прикрепления для радиоизотопа.

15. Композиция по п. 13, в которой аппликатор включает ручку и дистальную часть и полость или место прикрепления для источника бета-излучения.

16. Композиция по п. 14, дополнительно включающая съемный колпачок для временного экранирования радиоизотопа.

17. Композиция по п. 15, дополнительно включающая съемный колпачок для временного экранирования источника бета-излучения.

18. Композиция по любому из п.п. 16-17, в которой колпачок представляет собой одноразовый колпачок.

19. Композиция по любому из п.п. 1-18, в которой мишень представляет собой целую фильтрационную подушку.

20. Композиция по любому из п.п. 1-18, в которой часть фильтрационной

подушки, которую рассматривают как мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки.

21. Композиция по любому из п.п. 1-18, в которой часть фильтрационной подушки, которую рассматривают как мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки и часть фильтрационной подушки между центром и периметром.

22. Композиция по любому из п.п. 1-18, в которой целевая область окружает конец имплантата MIGS.

23. Способ ингибирования или уменьшения фиброгенеза и воспаления в фильтрационной подушке глаза, подвергаемого лечению от глаукомы, в котором вводимый трансклерально имплантат минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона, указанный способ, включающий применение радиоизотопа, излучающего бета-излучение на целевую область глаза, в котором целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки; в котором бета-излучение вызывает остановку клеточного цикла в фибробластах капсулы Тенона для ингибирования или уменьшения фиброзного процесса и воспаления, которые приводят к ненадлежащему функционированию фильтрационной подушки.

24. Способ поддержания функционирования дренажного фильтрационной подушки в глазу пациента, подвергаемого лечению от глаукомы, способ, включающий:

a. имплантирование имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) в глазу, в котором вводимый трансклерально имплантат вызывает образование фильтрационной подушки в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона, функции фильтрационной подушки заключаются в дренировании внутриглазной жидкости; и

b. применение радиоизотопа, излучающего бета-излучение на целевую область глаза, в котором целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки;

в котором бета-излучение уменьшает или ингибирует фиброзный процесс и воспаление, которые вызывают ненадлежащее функционирование фильтрационной подушки, и в котором способ эффективен для поддержания дренажной функции фильтрационной подушки.

25. Способ лечения глаукомы, способ, включающий:

a. имплантирование имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии

(MIGS) в глаз пациента подвергаемого лечению от глаукомы, в котором имплантат вставляют между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или между передней камерой глаза и пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона, имплантат вызывает образование фильтрационной подушки для дренирования внутриглазной жидкости; и

b. применение бета-излучения от радиоизотопа, излучающего бета-излучение на целевую область глаза, в котором целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки;

в котором способ эффективен для снижения внутриглазного давления (ВГД) глаза.

26. Способ снижения внутриглазного давления (ВГД) в глазу, указанный способ включающий:

a. имплантирование имплантата минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS) в глазу пациента, проходящего лечение от глаукомы, в котором имплантат вставляют между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или между передней камерой глаза и пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона, имплантат вызывает образование фильтрационной подушки для дренирования внутриглазной жидкости; и

b. применение бета-излучение от радиоизотопа, испускающего бета-излучение на целевую область глаза, в котором целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки;

в котором бета-излучение эффективно для снижения внутриглазного давления (ВГД) глаза.

27. Способ снижения воспаления в глазу, имеющем в себе инородное тело, инородное тело, представляющее собой имплантат минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS), вставленный между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или между передней камерой глаза и пространством между конъюнктивой и капсулой Тенона, имплантат вызывает образование фильтрационной подушки для дренирования внутриглазной жидкости, указанный способ включающий: применение бета-излучение от радиоизотопа, излучающего бета-излучение на целевую область глаза, в котором целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки; в котором способ эффективен для уменьшения воспаления, вызванного присутствием инородного тела.

28. Способ подготовки аппликатора для излучения бета-излучение, указанный способ включающий: установку радиоизотопа, излучающего бета-излучение в полость в аппликаторе, аппликатор, содержащий ручку и дистальную часть с полостью, в которой

радиоизотоп, излучает бета-излучение сконструирован так, чтобы обеспечить дозу излучения для мишени, причем доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени.

29. Способ по любому из п.п. 23-27, в котором дозу бета-излучения доставляют к мишени, в котором доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени.

30. Способ по любому из п.п. 23-29, в котором радиоизотоп, который излучает бета-излучение, включает стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их комбинацию.

31. Способ по любому из п.п. 23-27 или 29-30, в котором имплантат MIGS представляет собой дренажное устройство с контролируемым потоком.

32. Способ по любому из п.п. 23-27 или 29-31, в котором радиоизотоп применяют к мишени с помощью аппликатора.

33. Способ по п. 32, в котором аппликатор включает ручку и дистальную часть, и полость или место прикрепления для радиоизотопа, который излучает бета-излучение.

34. Способ по п. 33, дополнительно включающий съемный колпачок для временного экранирования радиоизотопа, который излучает бета-излучение.

35. Способ по любому из п.п. 23-27 или 29-34, в котором мишень представляет собой целый фильтрационную подушку.

36. Способ по любому из п.п. 23-27 или 29-34, в котором часть фильтрационной подушки, которую рассматривают как мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки.

37. Способ по любому из п.п. 23-27 или 29-34, в котором часть фильтрационной подушки, которую рассматривают как мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки и часть фильтрационной подушки между центром и периметром.

38. Набор для предотвращения или уменьшения образования рубцов в дренажной фильтрационной подушке в человеческом глазу, подвергаемому лечению от глаукомы, указанное изделие, включающее:

а. источник бета-излучения для облучения целевой области глаза, в котором целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки; и

б. имплантат для трансклеральной вставки, в котором указанный имплантат формирует фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве глаза или пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона.

39. Изделие для ингибирования или уменьшения фиброгенеза или воспаления в

фильтрационной подушке глаза, подвергаемого лечению от глаукомы, указанное изделие, включающее:

- а. источник бета-излучения для облучения целевой области глаза, в которой целевая область представляет собой, по меньшей мере, часть фильтрационной подушки; и
- б. имплантат для трансклеральной вставки, в котором указанный имплантат формирует фильтрационную подушку в субконъюнктивальном пространстве глаза или в пространстве между конъюнктивой и капсулой Тенона.

40. Набор по любому из п.п. 38-39, в котором имплантат предназначен для введения между передней камерой глаза и субконъюнктивальным пространством глаза или между конъюнктивой и капсулой Тенона.

41. Набор по любому из п.п. 38-40, в котором источник бета-излучения обеспечивает дозу бета-излучения для мишени, в которой доза в любой точке мишени находится в пределах 10% от дозы в любой другой точке мишени.

42. Набор по любому из п.п. 38-41, в котором источник бета-излучения включает стронций-90 (Sr-90), фосфор-32 (P-32), рутений 106 (Ru-106), иттрий 90 (Y-90) или их комбинацию.

43. Набор по любому из п.п. 38-42, в котором имплантат представляет собой имплантат минимально инвазивной глаукомной хирургии (MIGS).

44. Набор по п. 43, в котором имплантат MIGS представляет собой дренажное устройство с контролируемым потоком.

45. Набор по п. 43, в котором имплантат MIGS представляет собой имплантат в глазу, который создает фильтрационную подушку.

46. Набор по любому из п.п. 38-45, дополнительно включающий аппликатор для применения источника бета-излучения к целевой области глаза.

47. Набор по п. 46, в котором источник бета-излучения съемно прикреплен к аппликатору.

48. Набор по п. 46, в котором источник бета-излучения жестко прикреплен к аппликатору.

49. Набор по любому из п.п. 46-48, в котором аппликатор включает ручку и дистальная часть, и полость или место прикрепления для источника бета-излучения.

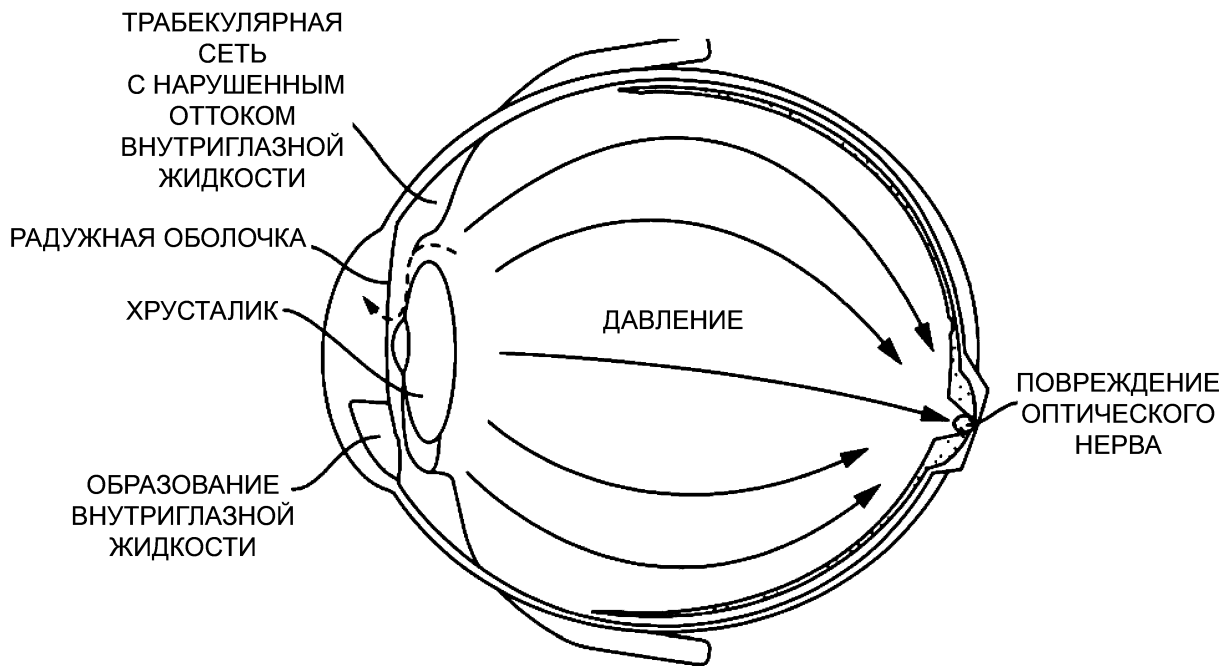
50. Набор по любому из п.п. 46-49, дополнительно включающий съемный колпачок для временного экранирования источника бета-излучения.

51. Набор по любому из п.п. 38-50, в котором мишень представляет собой целый фильтрационную подушку.

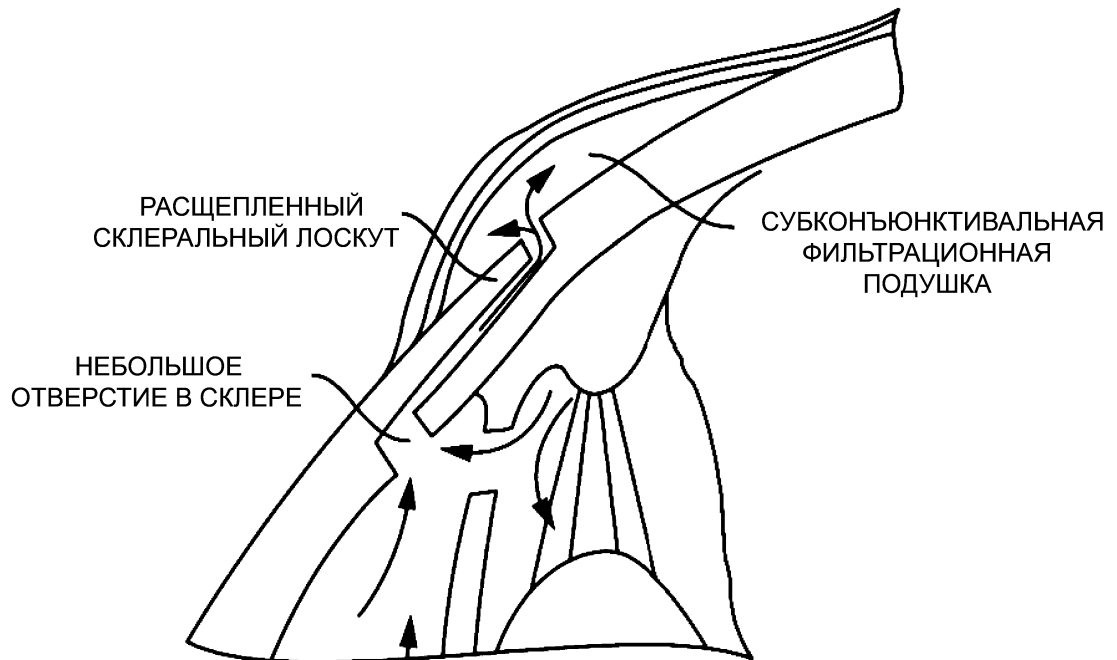
52. Набор по любому из п.п. 38-50, в котором часть фильтрационной подушки,

которую рассматривают как мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки.

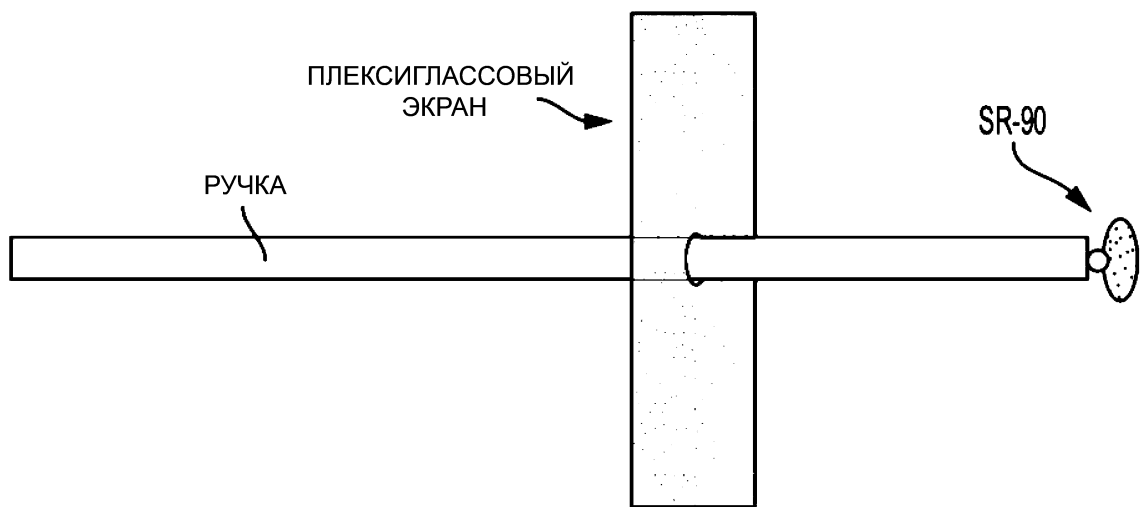
53. Набор по любому из п.п. 38-50, в котором часть фильтрационной подушки, которую рассматривают как мишень, представляет собой периметр фильтрационной подушки и часть фильтрационной подушки между центром и периметром.



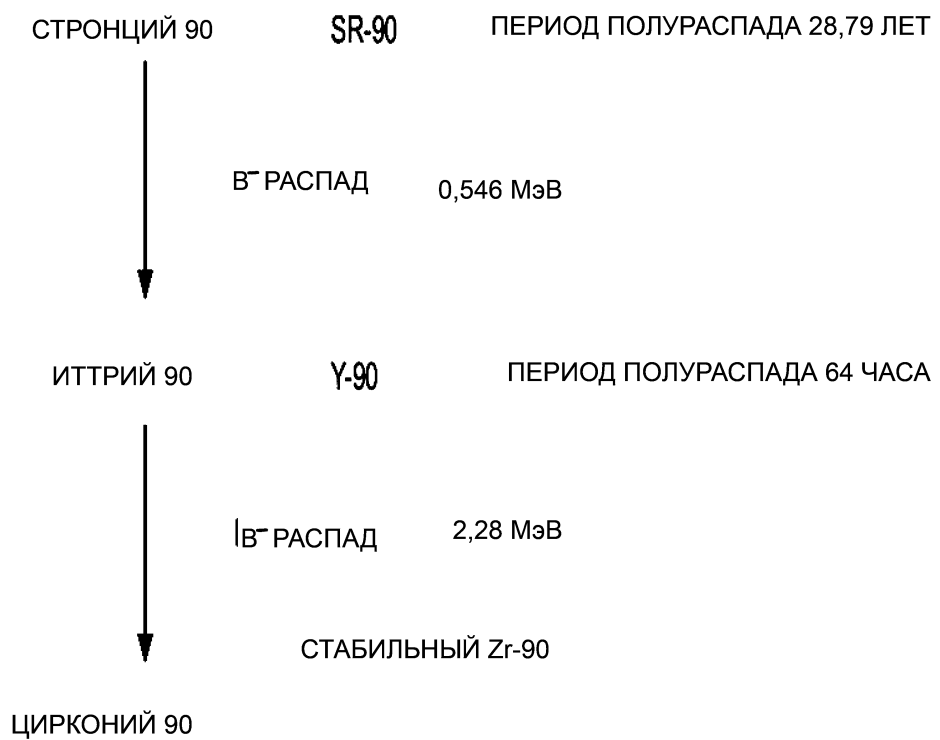
Фиг. 1



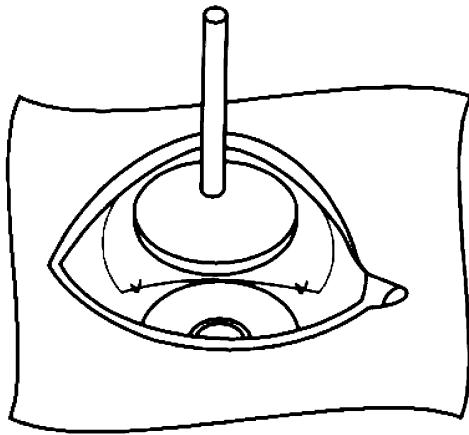
Фиг. 2



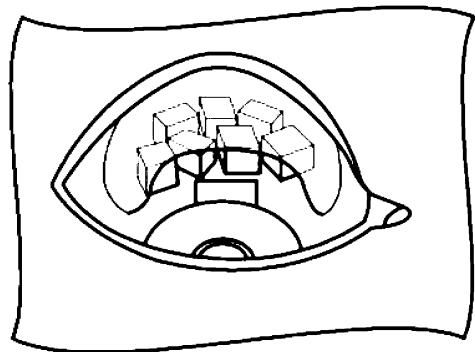
Фиг. 3



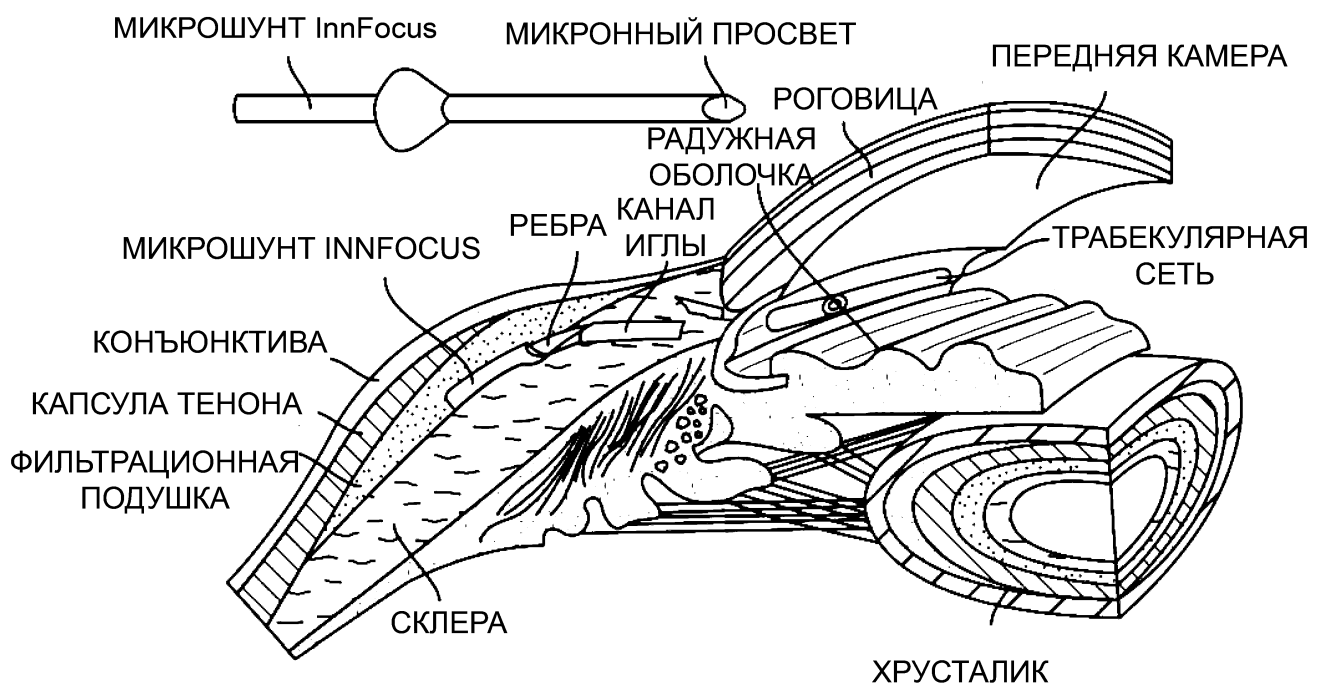
Фиг. 4



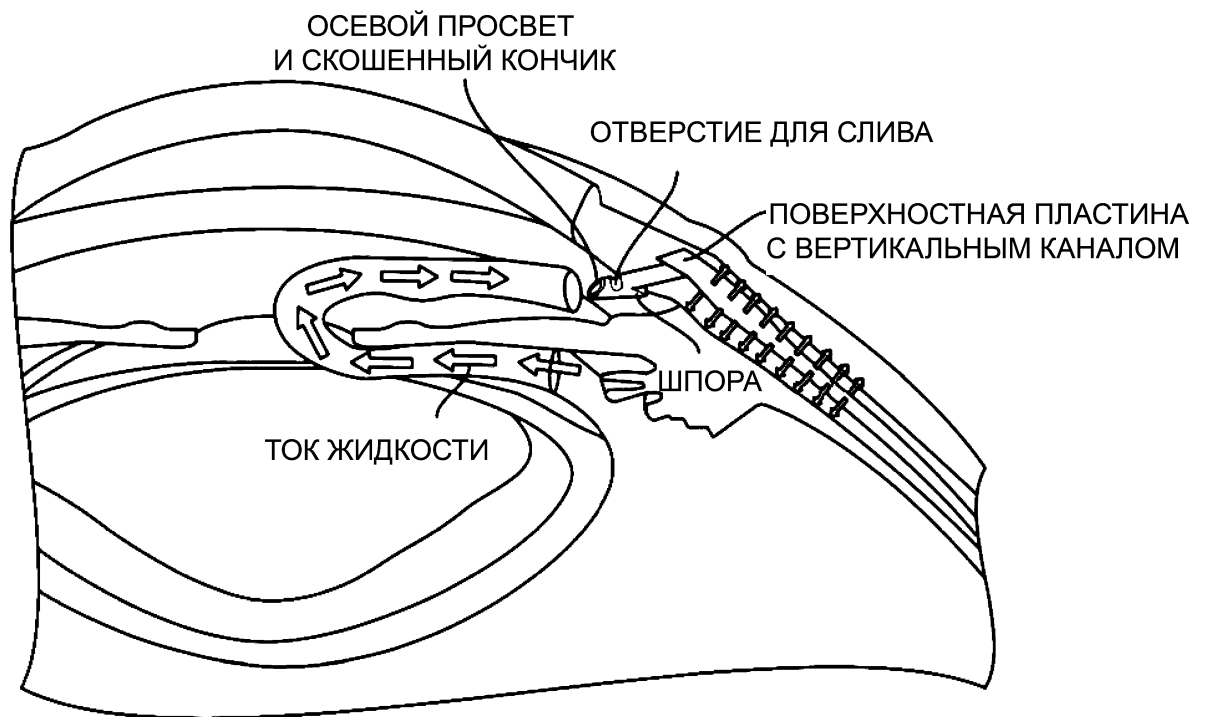
Фиг. 5А



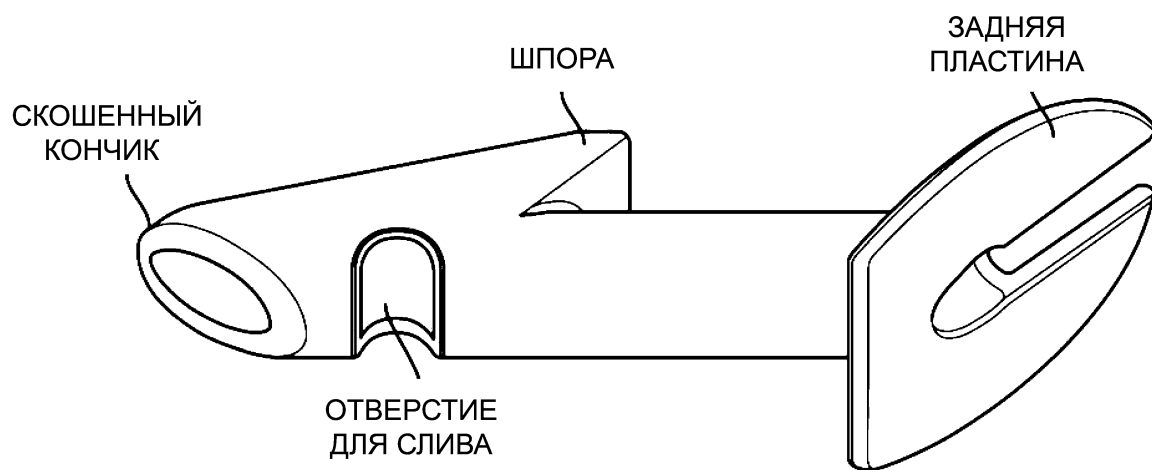
Фиг. 5В



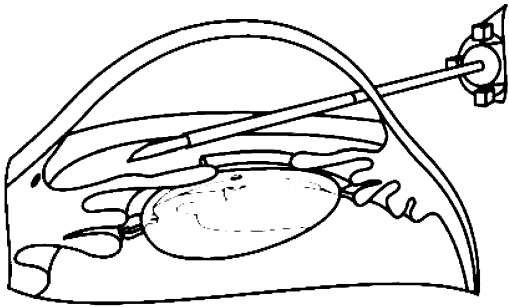
Фиг. 6



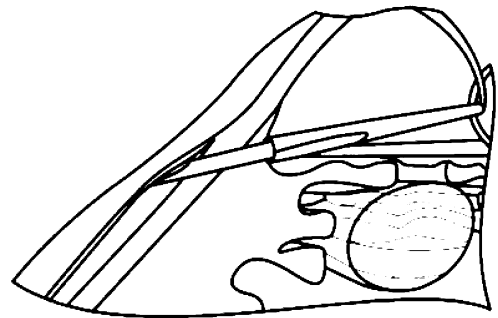
Фиг. 7



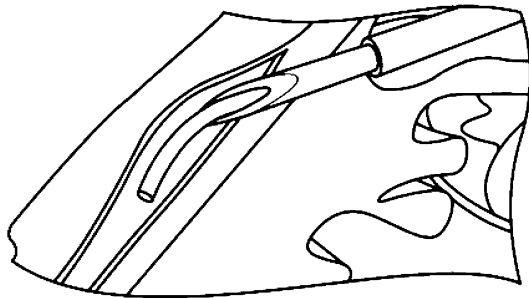
Фиг. 8



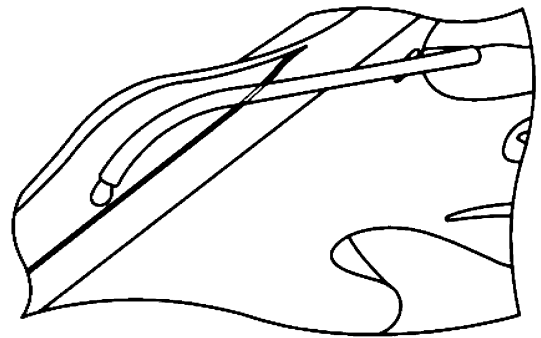
Фиг. 9А



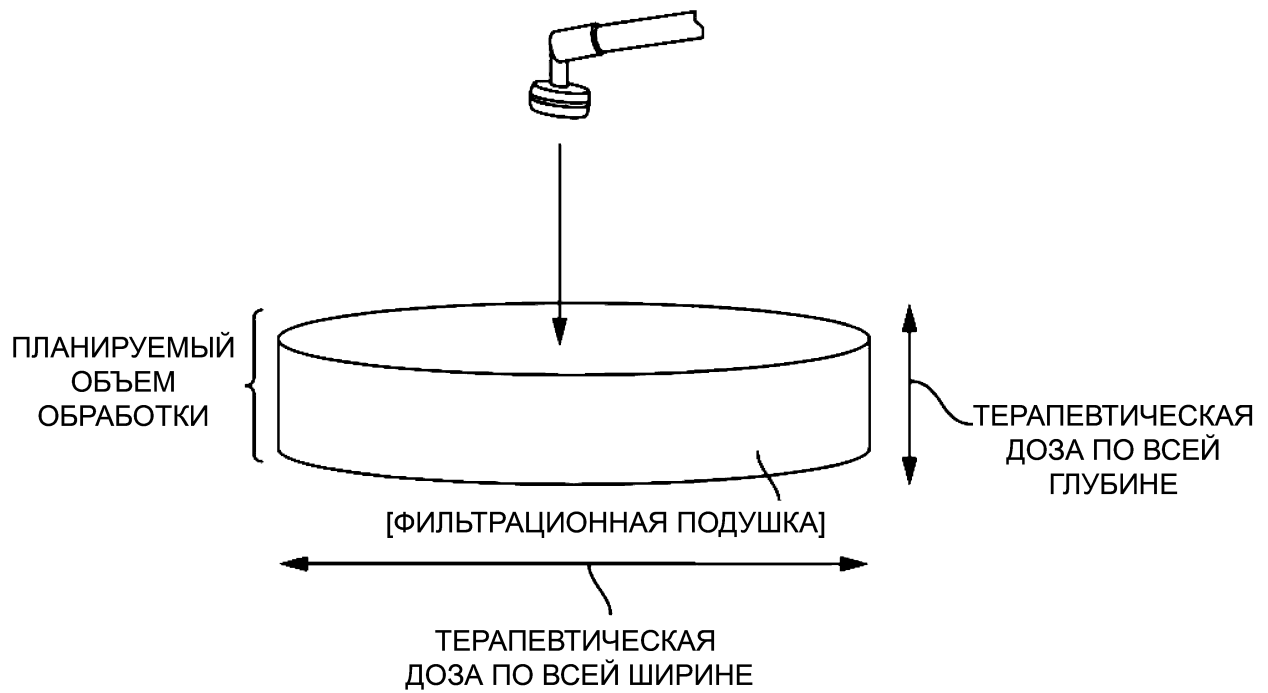
Фиг. 9В



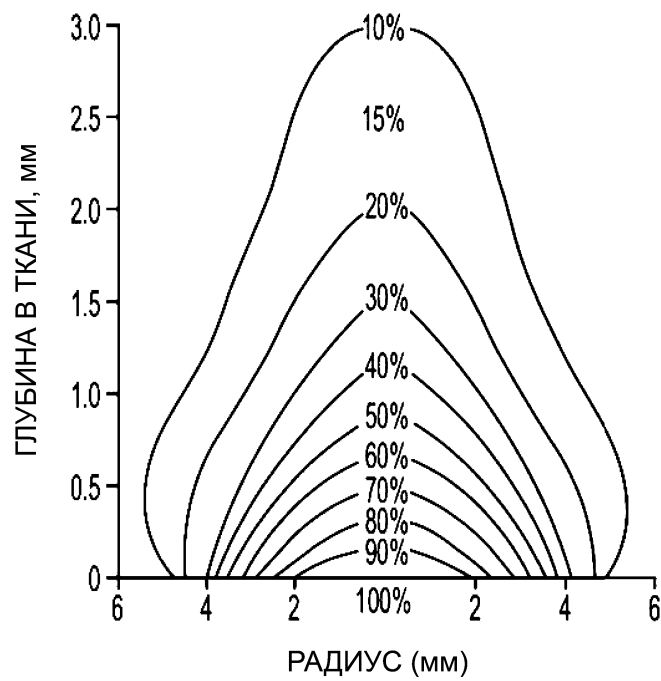
Фиг. 9С



Фиг. 9D



Фиг. 10

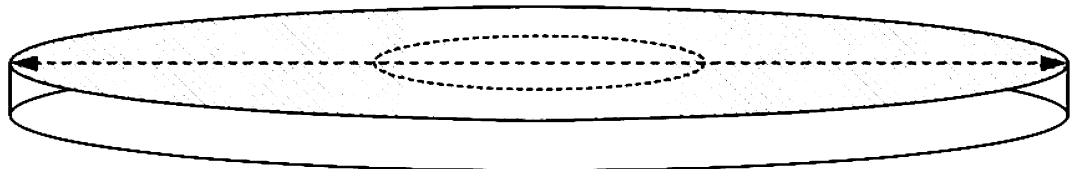
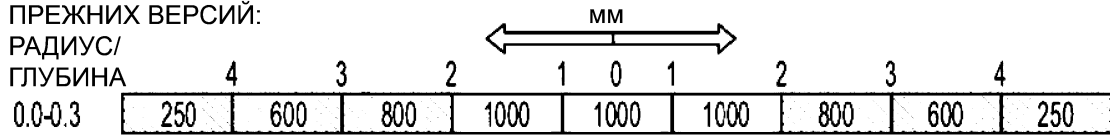


Фиг. 11

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ АППЛИКАТОР
С БЕТА-ИЗЛУЧЕНИЕМ

ПРЕЖНИХ ВЕРСИЙ:

РАДИУС/
ГЛУБИНА



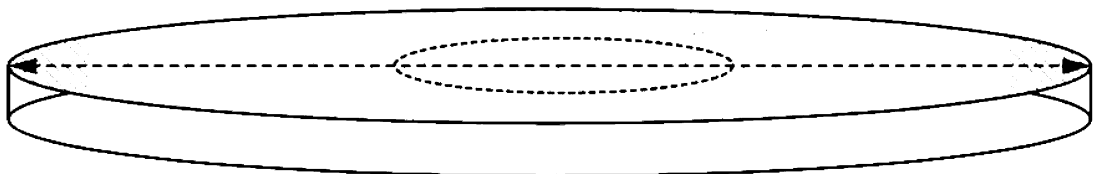
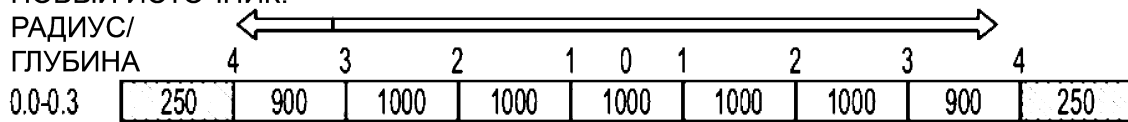
☐ ПРЕДПИСАННАЯ ДОЗА

☐ ПРЕДПИСАННАЯ СУБ-ДОЗА

Фиг. 12

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ,
НОВЫЙ ИСТОЧНИК:

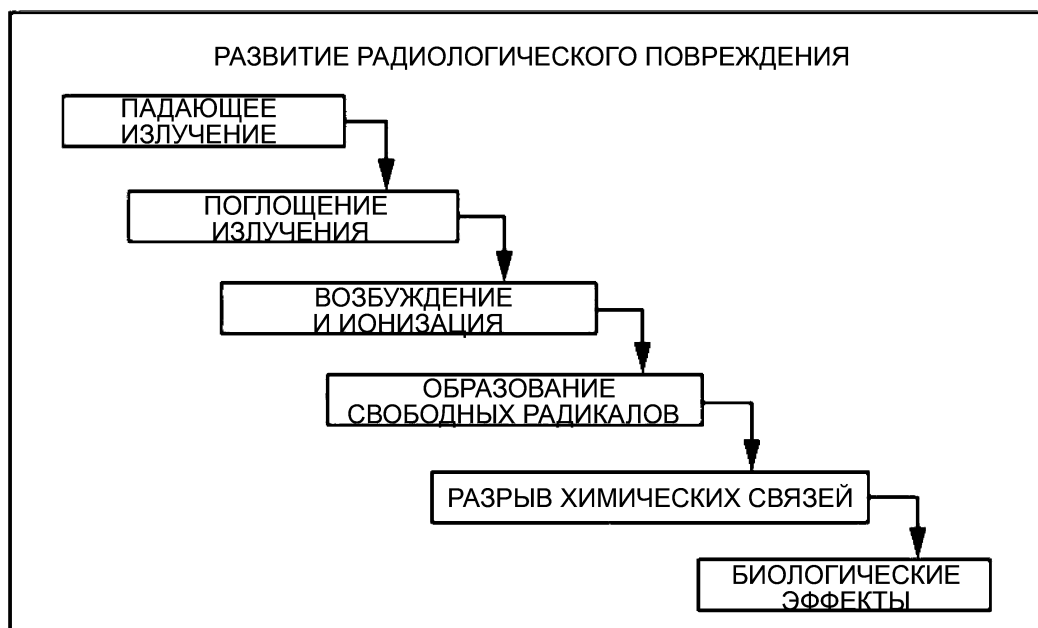
РАДИУС/
ГЛУБИНА



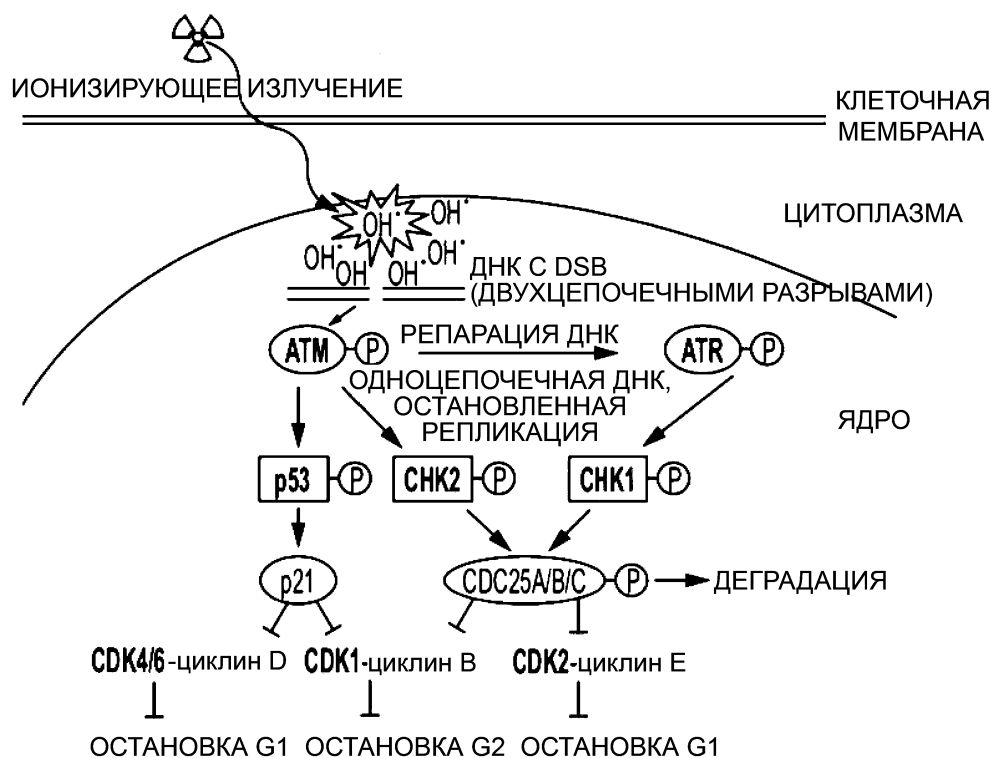
☐ ПРЕДПИСАННАЯ ДОЗА

☐ ПРЕДПИСАННАЯ СУБ-ДОЗА

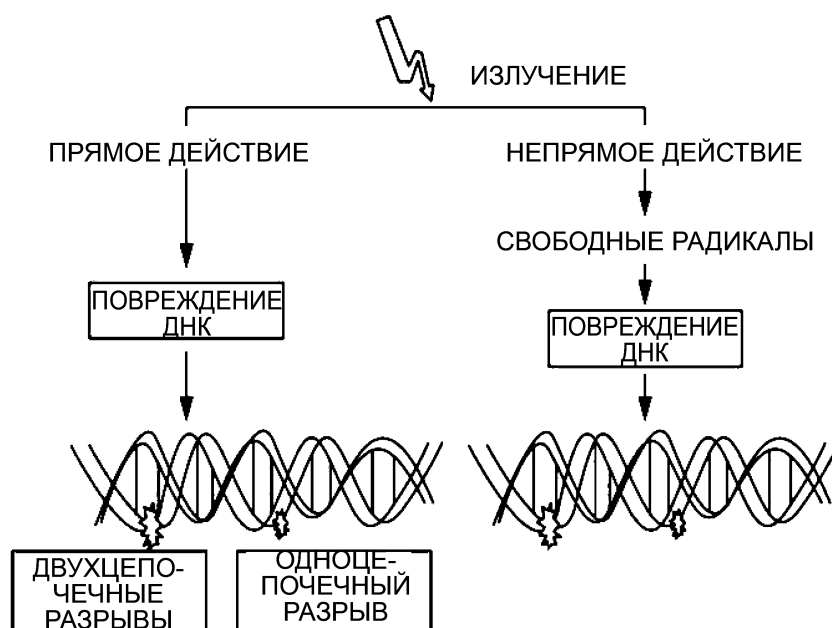
Фиг. 13



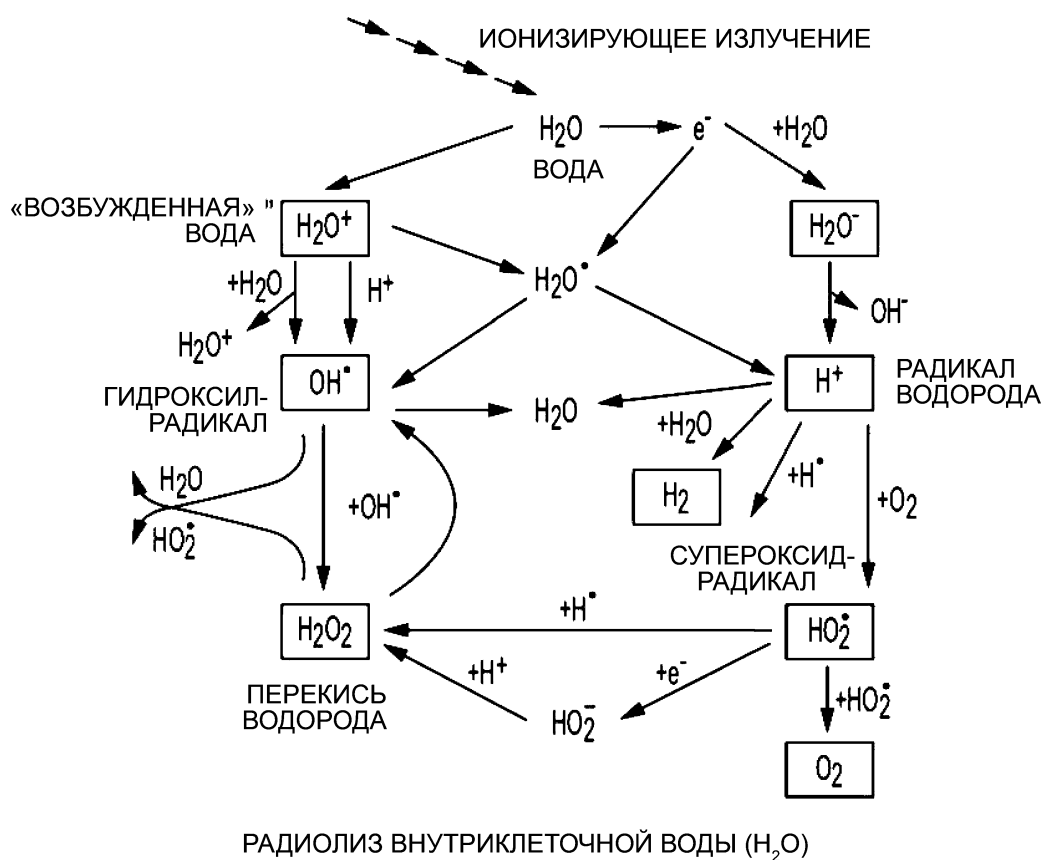
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17