

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037691**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.04

(51) Int. Cl. *A61F 6/00* (2006.01)
A61F 6/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791230

(22) Дата подачи заявки
2014.12.11

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ РАСПОЛОЖЕНИЯ В ПОЛОСТИ МАТКИ

(43) 2017.10.31

(86) PCT/IL2014/051086

(87) WO 2016/092531 2016.06.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОКОН МЕДИКАЛ ЛТД. (IL)

(56) US-A1-20140048074

US-B2-7763033

US-A1-20110271963

Applicant Admitted Prior Art
PCT/IL14/051086, page 6, lines 10-20

(72) Изобретатель:
Бар-Ам Илан, Вайнштейн Ариэль (IL)

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Дементьев
В.Н., Карпенко О.Ю., Клюкин В.А.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(57) Изобретение описывает внутриматочное устройство, способ его доставки и применение. Внутриматочное устройство включает проволоку, имеющую часть, способную образовывать трехмерную (3D) структуру. Трехмерная структура может упруго деформироваться до частично сжатой формы за счет сжимающей силы, превышающей силу, прилагаемую к ней полостью расслабленной матки. Трехмерная структура также способна упруго сжиматься и разжиматься в ответ на сжатие и расширение полости матки.

B1

037691

037691

B1

Уровень техники

Настоящее изобретение относится к устройству для расположения в полости матки и, более конкретно, к внутриматочному устройству, предназначенному для предотвращения беременности или лечения связанных с маткой расстройств, таких как меноррагия.

Внутриматочное устройство (ВМУ) представляет собой маленькое устройство, которое имплантируют в полость матки и которое может применяться для контроля над рождаемостью. Существует два основных типа противозачаточных ВМУ: ВМУ на основе меди и гормональные ВМУ.

ВМУ на основе меди (например, Paragard) являются наиболее широко используемыми ВМУ. ВМУ на основе меди заставляют матку и фаллопиевы трубы продуцировать жидкость, которая содержит белые кровяные клетки, ионы меди, ферменты и простагландины, которые являются токсичными для спермы.

Гормональные ВМУ (например, Minera или Skyla) высвобождают одну из форм гормона прогестина. Гормональные ВМУ предотвращают оплодотворение путем повреждения или уничтожения спермы, предотвращая продвижение спермы в матку (за счет того, что слизистая становится вязкой и липкой), а также путем предотвращения прикрепления и роста оплодотворенной яйцеклетки (за счет предотвращения утолщения эндометрия). Гормональные ВМУ также могут снижать кровотечение и спазмы при менструации.

Как ВМУ на основе меди, так и гормональные ВМУ являются эффективными в плане предотвращения беременности (гормональные ВМУ могут быть немного более эффективными, чем ВМУ на основе меди), однако им обоим присущи несколько ограничений. ВМУ на основе меди могут усиливать кровотечение или спазмы при менструации, в то время как гормональные ВМУ могут приводить к побочным эффектам, аналогичным вызываемым оральными контрацептивами, таким как болезненность в области груди, перепады настроения, головные боли и акне. Гормональные ВМУ также могут увеличивать риск возникновения кист яичников.

Помимо вышеуказанного оба типа ВМУ также могут вызывать перфорацию стенки матки, а также подвержены выпадению. У примерно 1 из 1000 женщин ВМУ застревает или способствует перфорации стенки матки обычно при введении. Примерно 2-10 из 100 ВМУ выпадают из матки во влагалище в течение первого года. Выпадение более вероятно при установке ВМУ сразу после рождения ребенка или у женщин, которые не были беременны или имеют возраст 20 лет или менее.

Другое ограничение применяемых в настоящее время ВМУ связано с неправильным расположением при установке. ВМУ, которое не было правильно расположено или сместилось относительно своего оптимального положения при применении, может являться менее эффективным в плане предотвращения беременности. При наступлении беременности наличие ВМУ повышает риск выкидыша, в частности в течение второго триместра. Удаление ВМУ в начале беременности также связано с риском преждевременных родов.

Таким образом, является крайне желательной разработка внутриматочного устройства, которое может применяться для предотвращения беременности или лечения связанных с маткой расстройств и в то же время не является связанным с описанными выше ограничениями.

Сущность изобретения

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено внутриматочное устройство, включающее проволоку, включающую часть, образующую трехмерную структуру, являющуюся упруго деформируемой до частично сжатой формы за счет сжимающей силы, превышающей силу, прилагаемую к ней полостью расслабленной матки, при этом данная трехмерная структура способна упруго сжиматься и разжиматься в ответ на сжатие и расширение полости матки.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных ниже предпочтительных вариантов осуществления изобретения сила сжатия составляет по меньшей мере 15 г/см^2 и не более чем 60 г/см^2 . Предпочтительно внутриматочное устройство изготовлено таким образом, что сила сжатия около 15 г/см^2 обеспечивает частичное сжатие являющейся приблизительно сферической трехмерной структуры, в то время как любая дополнительная сила сжатия обеспечивает сжатие устройства до практически плоской формы при общей силе сжатия около $50\text{-}60 \text{ г/см}^2$.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения трехмерная структура имеет диаметр 12-20 см, предпочтительно 13 мм.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения проволока трехмерной структуры является упруго выпрямляемой при приложении силы натяжения $100\text{-}150 \text{ г/см}^2$ к свободному концу проволоки.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения трехмерная структура образована по меньшей мере двумя петлеобразными структурами, расположенными под углом относительно друг друга.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения проволока имеет диаметр 0,4-0,6 мм.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения проволока изготовлена из нитинола.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения указаны по меньшей мере две петлеобразные структуры, расположенные под углом 80-100° относительно друг друга.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения каждая из указанных по меньшей мере двух петлеобразных структур имеет диаметр 12-14 мм.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения угол между указанными по меньшей мере двумя петлеобразными структурами уменьшается при упругом сжатии трехмерной структуры.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения по меньшей мере одна из указанных по меньшей мере двух петлеобразных структур упруго принимает овальную форму при упругом сжатии трехмерной структуры.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения устройство также включает сферы, присоединенные к проволоке.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения сферы имеют диаметр 1,5-6,0 мм.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения сферы расположены по отдельности вдоль проволоки, образуя трехмерную структуру.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения часть сфер свободно скользит по проволоке.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения сферы изготовлены из меди.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения сферы включают активный агент.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения активный агент выбран из группы, состоящей из гормона, агента для абляции тканей, химического агента и фармацевтического агента.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения проволока покрыта материалом, способным высвобождать активный агент в полость матки.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения активный агент выбран из группы, состоящей из гормона, агента для абляции тканей, химического агента и фармацевтического агента.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрена система для лечения полости матки, включающая:

а) проволоку, включающую часть, образующую трехмерную структуру, являющуюся упруго деформируемой до частично сжатой формы за счет сжимающей силы, превышающей силу, прилагаемую к ней полостью расслабленной матки, при этом данная трехмерная структура способна упруго сжиматься и разжиматься в ответ на сжатие и расширение полости матки; и

б) устройство для доставки и для продвижения проволоки в полость матки.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения устройство для доставки обеспечивает поддержание прямой формы проволоки таким образом, что при продвижении по устройству для доставки часть проволоки образует трехмерную структуру. В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения трехмерная форма образуется за счет последовательного образования петель проволокой при выходе части проволоки из устройства для доставки.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения система также включает устройство для визуализации или освещения, присоединяемое к устройству для доставки.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения полости матки, включающий доставку внутриматочного устройства в полость матки, при этом устройство включает проволоку, имеющую часть, образующую трехмерную структуру, являющуюся упруго деформируемой до частично сжатой формы за счет сжимающей силы, превышающей силу, прилагаемую к ней полостью расслабленной матки, при этом данная трехмерная структура способна упруго сжиматься и разжиматься в ответ на сжатие и расширение полости матки.

В соответствии с другими признаками в рамках описанных предпочтительных вариантов осуществления изобретения проволока включает активный агент, выбранный из группы, состоящей из контрацептива, лекарства, агента для абляции тканей, химического агента и фармацевтического агента.

Настоящее изобретение успешно устраняет недостатки известных в настоящее время устройств за счет внутриматочного устройства, обеспечивающего максимальную стабильность в полости матки и минимальное раздражение стенки матки (максимальную гибкость), и исключает дискомфорт для пользова-

теля.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют те же значения, какие обычно понимаются средним специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Несмотря на то, что при практической реализации или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, являющиеся аналогичными или эквивалентными описанным здесь, подходящие способы и материалы описаны ниже. В случае противоречия приоритетом обладает данное описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры приведены в качестве иллюстрирующих и не должны рассматриваться в качестве ограничивающих.

Описание фигур

Изобретение описано здесь исключительно в рамках примера со ссылкой на прилагаемые фигуры. Одновременно со ссылкой на детализированные фигуры следует отметить, что конкретные изображенные особенности приведены в качестве примера и исключительно в целях иллюстрированного описания предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, а также представлены для того, что, как предполагается, является наиболее полезным и легко понимаемым описанием принципов и концептуальных аспектов изобретения. В этом плане авторы не пытаются показать структурные подробности изобретения более конкретно, чем это необходимо для фундаментального понимания изобретения, при этом приведенное описание, рассматриваемое совместно с фигурами, обеспечивает понимание специалистами в данной области практической реализации нескольких форм изобретения.

На фигурах:

фиг. 1a-b - показана полость матки в расслабленном состоянии (фиг. 1a) и Т-образное ВМУ из уровня техники, расположенное в полости расслабленной матки (фиг. 1b);

фиг. 2 - показано настоящее устройство в его трехмерной форме;

фиг. 3 - показано устройство с фиг. 2, являющееся частично сжатым за счет стенок расслабленной матки;

фиг. 4 - показан вид устройства с фиг. 2, которое включает сферы, высвобождающие ионы меди, расположенные на проволоке;

фиг. 5 - показано устройство для доставки, применяемое для доставки настоящего устройства в полость матки;

фиг. 6a-c - показано поэтапное образование трехмерной структуры настоящего устройства при его проталкивании из устройства для доставки в полость матки.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение представляет собой имплантируемое устройство, которое может применяться для предотвращения беременности или лечения связанных с маткой расстройств. В частности, настоящее изобретение относится к внутриматочному устройству, способному высвобождать активный агент, являющийся подходящим для предотвращения беременности, высвобождать гормоны для лечения менопаузы, лечения внутриматочных инфекций или лечения внутриматочных расстройств и миометриальных расстройств.

Принципы и реализация настоящего изобретения могут быть лучше поняты благодаря ссылкам на фигуры и прилагаемое описание.

Перед подробным пояснением по меньшей мере одного варианта осуществления изобретения следует понимать, что изобретение не ограничено в плане его реализации особенностями, указанными далее в описании или приведенными в качестве примеров в разделе "Примеры". Изобретение может быть практически реализовано в рамках иных вариантов осуществления или осуществлено на практике в рамках иных подходов. Кроме того, следует понимать, что применяемая здесь фразеология и терминология приведены с целью описания и не должны рассматриваться в качестве ограничивающих.

В расслабленном состоянии полость матки представляет собой небольшую щель, по существу, не имеющую внутреннего объема (фиг. 1a). При сокращении матки стенки матки расслабляются и сжимаются относительно друг друга. При расслаблении стенки матки создают направленное внутрь давление, составляющее 10 мм рт.ст. (около 13,5 г/см²), однако при сокращении направленное внутрь давление стенок матки может достигать 50-60 мм рт.ст. (около 67-82 г/см²) и более (Gestel et al. Human Reproduction Update, т. 9, №. 2, стр. 131-138, 2003).

Общее устройство применяемых в настоящее время ВМУ не изменилось за десятилетия, поскольку оно обусловлено ограничениями анатомического пространства расслабленной матки. Таким образом, большая часть широко используемых ВМУ имеет вид плоских Т-образных устройств (фиг. 1b), которые обеспечивают минимизацию сильного контакта между ВМУ и стенками расслабленной матки, однако их три заостренных острых края могут впиваться и раздражать сокращающиеся стенки. Несмотря на то, что подобная форма является эффективной в плане предотвращения беременности, она может приводить к перфорации, смещению или выпадению, поскольку любые стабилизирующее устройство силы, обеспечиваемые стенками расслабленной матки, значительно уменьшаются при сокращениях матки.

Кроме того, вследствие их плоской Т-образной формы, используемые в настоящее время ВМУ являются сложными в плане введения и могут вызывать перфорации тканей при введении из-за их прямо-направленного движения подобно стреле при выходе из устройства для доставки.

Для устранения данных недостатков, присущих плоским ВМУ, авторы настоящего изобретения описали в предыдущей заявке (заявка на патент США 20110271963) трехмерное ВМУ, которое образуется из одиночной проволоки при введении в полость матки и способно сжиматься и расширяться, соответствуя движению стенки матки, имея при этом, по существу, плоскую форму, когда матка находится в расслабленном состоянии.

Эксперименты, проведенные с использованием указанной новой формы, показали пониженную частотность возникновения смещения и высокий уровень комфорта среди тестируемых субъектов. Несмотря на то, что было показано, что данная форма является менее подверженной смещению, чем плоские ВМУ, авторы стремились улучшить устройство для повышения стабильности устройства в матке, особенно в расслабленном состоянии.

При практической реализации настоящего изобретения авторы неожиданно обнаружили, что устройство, которое не является полностью плоским за счет стенок расслабленной матки, но скорее прилагает небольшую противодействующую силу к стенкам матки, является менее подверженным смещению, неправильному расположению и выпадению из матки. Без связи с какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что полностью плоское устройство, состоящее из отдельной (образующей множество петель) проволоки, подвержено "подвижности" вследствие движения стенок расслабленной матки.

Для устранения данного недостатка авторы настоящего изобретения разработали трехмерное устройство, которое характеризуется определенной силой сжатия и диапазоном диаметра, которые предотвращают принятие полностью плоской формы устройством под действием силы, обеспечиваемой стенками расслабленной матки, в то же время позволяя устройству сокращаться и расширяться одновременно с маткой.

Как описано далее в разделе "Примеры", данные характеристики обеспечивают значительные преимущества настоящего внутриматочного устройства по сравнению с устройством, описанным в заявке на патент США 20110271963, особенно в плане стабильности устройства.

Таким образом, в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено внутриматочное устройство. В соответствии с используемым здесь значением, термин "внутриматочное устройство" означает любое устройство, имплантируемое в полость матки, предпочтительно путем доставки через вагинальную полость и шейку матки. Как описано далее, подобное устройство предпочтительно разработано для высвобождения активного агента, способного предотвращать беременность (контрацептива или ВМУ для контроля рождаемости), или обеспечивать лечение расстройства матки, такого как мероррагия, или для медицинской или хирургической терапии эндометрия или миометрия в течение любой продолжительности времени, включая минуты, часы, дни, недели, месяцы или годы.

Настоящее устройство включает проволоку, имеющую часть, способную образовывать упруго деформируемую трехмерную структуру.

Проволока может состоять из упругого материала, выбранного на основе его способности подвергаться предварительному приданию формы трехмерной структуры и приданию прямой формы за счет силы натяжения, прилагаемой к концам проволоки. Подобный переход между трехмерной и прямой формой может осуществляться несколько раз благодаря упругости материала и его способности сохранять трехмерную форму при отсутствии какой-либо силы натяжения, прилагаемой к концам проволоки (например, благодаря запоминанию формы).

Примеры материалов, подходящих для данных целей, включают сплавы, такие как нержавеющая сталь, никель-титан, медь-алюминий-никель и другие содержащие медь сплавы, или полимеры, такие как полиуретаны, полиолы, полиэтилентерефталаты и акрилаты.

Проволока может иметь длину 50-100 мм, при этом часть, образующая трехмерную структуру, может составлять 50-100% общей длины (10-100 мм).

Трехмерная структура настоящего устройства образована двумя или большим количеством смежных петель проволоки, которые расположены под углом относительно друг друга. Петли могут иметь диаметр 12-18 мм и расположены таким образом (в рамках конфигурации с двумя петлями), что одна петля расположена в плоскости второй петли и повернута на 60-120°, предпочтительно 80-100° относительно нее (угол измеряют в области части проволоки, соединяющей петли). Таким образом, петли образуют структуру типа петля-в-петле, которая охватывает имеющий приблизительно сферическую форму объем в размере 0,9-3,0 см³ (предпочтительно 1-1,5 см³) с площадью поверхности 4,5-10,1 см² (предпочтительно 6-8 см²). Далее приведено описание трехмерной структуры и образования петель из прямой/выпрямленной проволоки.

Как описано выше, настоящее устройство было разработано в целях повышения стабильности предыдущей конструкции. При работе над повышением требуемой стабильности авторы настоящего изобретения обнаружили, что диаметр проволоки 0,3-1,0 мм и общий диаметр устройства, составляющий 12-20 мм, приводит к упругому сопротивлению давлению стенки расслабленной матки и небольшому изменению формы устройства под действием данных сил, в то же время обеспечивая возможность сжатия и расширения устройства вместе с маткой (а также достижение почти полностью плоской формы при сильных сокращениях). Несмотря на то, что настоящее устройство прилагает противодействующую силу

к стенке расслабленной матки, подобная противодействующая сила не приводит к раздражению тканей и не вызывает какого-либо дискомфорта.

Как указано выше, настоящее устройство может применяться в качестве устройства для контроля над рождаемостью или в качестве устройства, подходящего для лечения расстройства матки, такого как меноррагия, или иных эндометриальных или миометриальных расстройств.

Таким образом, настоящее устройство может быть предназначено для высвобождения ионов металлов или гормона (например, гормонов прогестерона, эстрогена, менотропина, ЛГ (лютеинизирующего гормона) и/или ФСГ (фолликулостимулирующего гормона)), антибиотиков, противовоспалительных средств, нитрата серебра и/или других веществ, подходящих для предотвращения беременности или для лечения связанных с маткой расстройств и заболеваний.

Активный агент может высвобождаться из проволоки, расположенного на ней покрытия или из структур, таких как сферы, расположенные на проволоке.

Например, в случае меди настоящее изобретение может включать медные сферы диаметром 1,5-6,0 мм, расположенные на проволоке. Сферы могут состоять из чистой меди, золота или серебра или любого другого металла, имеющего контрацептивную активность.

Сферы могут быть закреплены на проволоке или свободно двигаться по ней, в случае чего сферы включают в себя центральное сквозное отверстие (диаметром 0,4-1,1 мм), и/или они могут быть прикреплены к проволоке с помощью адгезива или обжата. Один из вариантов настоящего устройства, который включает закрепленные и свободно движущиеся сферы, приведен на фиг. 4 и более подробно описан ниже.

Ионы меди также могут высвобождаться из содержащего медь покрытия, которое связано или образовано на поверхности проволоки с помощью, например, печати, осаждения паром, покрытия распылением и им подобных способов.

Гормоны, такие как эстроген, прогестерон, менотопины и другие, могут высвобождаться из содержащих гормоны сфер или покрытий, изготовленных из гормонсодержащих полимеров, таких как силиконы или поливиниловые спирты (ПВС).

Абляционные агенты, такие как трихлоруксусная кислота, нитрат серебра, кантаридин, производные витамины А или другие химически разрушающие ткани агенты, могут высвобождаться из абляционных агентсодержащих сфер или покрытий. Сферы или покрытия могут включать агент и необязательно материал-носитель. Сферы могут быть жестко прикреплены к проволоке или свободно двигаться по ней.

На фиг. 2 изображен один вариант осуществления настоящего устройства, который обозначен здесь как устройство 10.

Устройство 10 включает проволоку 12, образующую трехмерную структуру 14 от первой петли 16, находящейся рядом со второй петлей 18. Концы проволоки 12 (обозначены как Е) повернуты внутрь в направлении объема, создаваемого петлями 16 и 18 устройства 10. Любой из концов Е может быть соединен с нитью 57 (фиг. 3 и 5) для помещения устройства 10 в устройство для доставки и для удаления устройства 10 из тела. Подобная нить может быть изготовлена из нейлона, полипропилена или полиэтилена и присоединена к проволоке 12 путем приклеивания, обжима и так далее. Функция нити 57 описана ниже.

Петли 16 и 18 соединены через смежный сегмент 20, который образует угол "А" между петлями 16 и 18; угол "А" может составлять 80-100°.

Общий диаметр устройства 10 (D) может составлять 12-15 мм, предпочтительно 13 мм. Петли 16 и 18 имеют, по существу, равный диаметр (d) 12-18 мм, предпочтительно 13 мм. Диаметр проволоки 12 (wd) может составлять 0,4-1,0 мм, предпочтительно 0,6 мм.

Как указано выше, устройство 10 сконструировано таким образом, чтобы частично сжиматься под действием сил, прилагаемых стенками полости расслабленной матки.

Например, устройство 10, имеющее общий диаметр 13 мм, изготовленное из нитиноловой проволоки (диаметром 0,5 мм), образующей две смежные петли (диаметром 13 мм), расположенные под углом 90° относительно друг друга, будет частично сжато под действием силы 13,6 г/см² и примет приблизительно овальную форму (фиг. 3) с высотой 10 мм. При частичном сжатии устройство 10 прилагает упругую противодействующую силу к стенкам полости матки, тем самым надежно фиксируя устройство 10 в правильном положении. Для сжатия данного варианта устройства 10 с образованием практически плоской формы потребуется сила приблизительно 50-60 г/см².

Сжатие устройства 10 под действием указанных сил обеспечивается за счет двух отдельных или совмещенных механизмов: изменения угла "А" (упругий изгиб в области сегмента 20) и изменения формы (от круглой к овальной) в области каждой из петель 16 и 18 (упругий изгиб петель).

Сжатие вдоль одной оси устройства 10 в основном обеспечивается за счет сегмента 20, который может изгибаться под действием относительно малых сил (находится в напряжении за счет стенок расслабленной матки). Подобное сжатие позволяет устройству 10 принимать описанную выше овальную форму. Сжатие вдоль другой оси требует большей силы (сокращения матки), поскольку оно требует изменения формы (от круглой к овальной) в области петель 16 и 18 (а также дополнительного изгиба сег-

мента 20). Сжатие вдоль комбинации осей также возможно и будет зависеть от ориентации устройства 10 в полости матки и типа сокращений.

На фиг. 4 показан вариант устройства 10, который включает сферы 22, расположенные вдоль проволоки 12. Как указано выше, сферы 22 могут быть прикреплены и/или они могут свободно двигаться вдоль проволоки 12. В конфигурации, показанной на фиг. 4, сферы 24 и 26 прикреплены к концам проволоки 12, в то время как расположенные посередине сферы 22 свободно двигаются вдоль проволоки 12.

Жесткая фиксация сфер 24 и 26, в то время как сферы 22 (расположенные между сферами 24 и 26) свободно двигаются вдоль проволоки 12, обеспечивает несколько преимуществ. Сферы 24 и 26 защищают (и делают тупыми) концы проволоки 12, таким образом обеспечивая минимизацию вероятности перфорации ткани при доставке, а также исключают раздражение или прободение тканей в течение периода использования вследствие каких-либо острых краев.

Свободное скольжение сфер 22 (расположенных между сферами 24 и 26) по проволоке 12 оптимизирует контакт между сферами 22 и стенкой матки, таким образом обеспечивая максимизацию контакта между содержащимся в них активным агентом и тканью, а также снижение потенциального раздражения, которое может быть вызвано жестко закрепленной сферой в течение периода использования.

Кроме того, поскольку устройство 10 периодически сжимается и расширяется, закрепленные вдоль проволоки 12 сферы могут приходить в состояние зацепления друг с другом и препятствовать расширению или сжатию устройства. За счет скольжения сфер 22 по проволоке 12 вероятность зацепления сфер снижается. Это особенно важно при удалении устройства 10, поскольку выпрямление проволоки может быть затруднено вследствие зацепления сфер.

Устройство 10 может быть изготовлено путем намотки проволоки (например, изготовленной из нитинола) вокруг сердечника (например, шпинделя), способного обеспечивать получение проволоки требуемой формы. Затем сердечник и намотанная проволока подвергаются нагреву или химической обработке в течение определенного времени для закрепления приданной формы проволоки, после чего проволоку удаляют с сердечника. Затем на полученную состоящую из проволоки структуру может быть нанесено покрытие и/или на ней могут быть закреплены сферы, при этом первая и последняя сфера жестко прикрепляются к проволоке с помощью пайки. Затем удаляют любой излишек проволоки, выходящий за пределы первой или последней сферы.

Как указано выше, устройство 10 имплантируют в полость матки для высвобождения в ней активного агента.

Доставка и имплантация устройства 10 в полости матки предпочтительно осуществляется с применением специального устройства для доставки.

На фиг. 5 показан один вариант подобного устройства для доставки, которое обозначается здесь как устройство 50.

Устройство 50 включает полую трубку 52, имеющую заднее отверстие 53 и переднее отверстие 55, образующие полость. Проволоку 12 с установленными сферами 22 и присоединенной нитью 57 выпрямляют и располагают в полости трубки 52. Устройство 10 может быть размещено в полости путем протягивания нити 57 в полость и ее натягивания через нее, таким образом обеспечивая распрямление трехмерной структуры, образованной проволокой 12, при ее протягивании в полость. Обычная сила натяжения, требуемая для подобного распрямления, составляет 100-150 г/см².

Устройство 50 также включает плунжер 54, имеющий ствол 58 с ручкой 56. Ствол плунжера 58 помещают в полость трубки 52 через переднее отверстие 55. Ручку 56 используют для продвижения ствола 58 вдоль полости трубки 52, таким образом выталкивая проволоку 12 со сферами 22 из заднего отверстия 53 с постепенным образованием двупетлевой трехмерной структуры настоящего устройства.

На фиг. 6а-с показана доставка устройства 10 в полость матки с применением устройства для доставки 50.

Заднее отверстие 53 устройства 50 располагают в полости матки путем измерения глубины матки перед введением с применением гистерометра (звукового). Полученную величину глубины от дна до наружного устья шейки матки отмечают на трубке 52 в качестве величины глубины введения устройства 50.

Затем используют плунжер 54 (не показан на фиг. 6а-с) для продвижения проволоки 12 и присоединенных к ней сфер 22 из заднего конца 53, как показано на фиг. 6а-с, тем самым обеспечивая образование первой петли (фиг. 6b) и прилегающей к ней второй петли (фиг. 6с) трехмерной структуры устройства 10 из прямолинейной проволоки. Затем устройство для доставки 50 вынимают из тела, оставляя в матке устройство 10 и присоединенную нить 57, дальний конец которой располагают в вагинальном канале.

Средство для доставки 50 также может включать присоединенный источник света (например, светодиод или оптоволоконный источник света) для освещения полости матки белым светом или светом с определенной длиной волны (например, синим светом). Средство для доставки также может включать камеру для визуализации полости матки в трехмерном виде вместо применения гистероскопа.

В соответствии с используемым здесь значением термин "около" означает $\pm 10\%$.

Дополнительные объекты, преимущества и новые признаки настоящего изобретения будут очевид-

ны среднему специалисту в данной области после ознакомления с нижеследующими примерами, которые не следует рассматривать в качестве ограничивающих.

Примеры

Далее приведены примеры, которые совместно с вышеприведенным описанием совместно иллюстрируют изобретение неограничивающим образом.

Пример 1.

Клиническое исследование с применением ВМУ на основе заявки на патент США 20110271963 было начато в январе 2014. Исследование включало пятьдесят субъектов-женщин: 1 - после аборта, 39 - с сильной менструацией и 44 нерожавших.

Спустя три месяца получали и анализировали данные для 29 из 51 тестируемых субъектов. Сообщалось о десяти случаях выпадения. О случаях беременности, перфорации или смещения не сообщалось. Из 29 проанализированных субъектов 19/29 сообщили о том, что они "очень довольны", а 9/29 - о том, что они "в некоторой степени довольны".

Несмотря на то, что исследование не включало контрольную группу и представляет ограниченную базу для анализа, было отмечено потенциальное наличие проблемы с выпадением. В целях решения данной проблемы ВМУ модифицировали, как описано здесь, для повышения эффективности устройства *in situ*. Изменения конструкции включали увеличение диаметра каркаса на 30% с 10 до 13 мм и повышение жесткости каркаса путем увеличения диаметра проволоки на ~30% от 0,335 до 0,432 мм для дополнительного снижения гибкости, что, в свою очередь, должно обеспечить лучшее позиционирование.

Пример 2.

Многоцентровое исследование

Проводили многоцентровое исследование для анализа выпадения и частоты возникновения беременности, а также количества случаев неправильного расположения настоящего устройства. Количество пациентов варьировалось от 15 до 220 и включало женщин в возрасте от 15 до 42, которые соответствовали определенным критериям включения и исключения и нуждались в длительно действующей обратной контрацепции.

Результаты приведены в таблице ниже.

Клинические данные, полученные в рамках четырех исследований с применением настоящего устройства

Исследуемая группа	Установка	Выпадение	Частота выпадения	Беременность	Частота беременности	Неправильное расположение
A	15	0	0	0	0	0
B	50	10	20%	0	0	0
C	220	5	2,2%	1	0,45%	0
D	200	8*	5%	0	0	0
Всего	485	23	4,7%	1	0,2%	0

*Шесть из восьми случаев выпадения наблюдались у одного лечащего врача и были вызваны, вероятно, неправильной техникой установки, заключающейся в вынимании трубки за 1,5 см до требуемой глубины размещения устройства. Была проведена корректирующая тренировка.

Общие данные соответствуют или превосходят опубликованные данные по частоте встречаемости неблагоприятных результатов. Частота выпадения в исследуемой группе B связана с плохим отбором кандидатов (более чем половина страдала от меноррагии и дисменореи в начале исследования) и применением необычно агрессивной техники введения. Почти все случаи выпадения происходили у молодых нерожавших и перенесших аборт пациентов.

Параметры QOL (связанные с качеством жизни), а именно удовлетворение, отсутствие боли и кровотечений являются равными или лучшими по сравнению с ожидаемыми для всех групп, включая исследуемую группу B. Общие результаты, достигнутые с применением настоящего устройства, являются многообещающими.

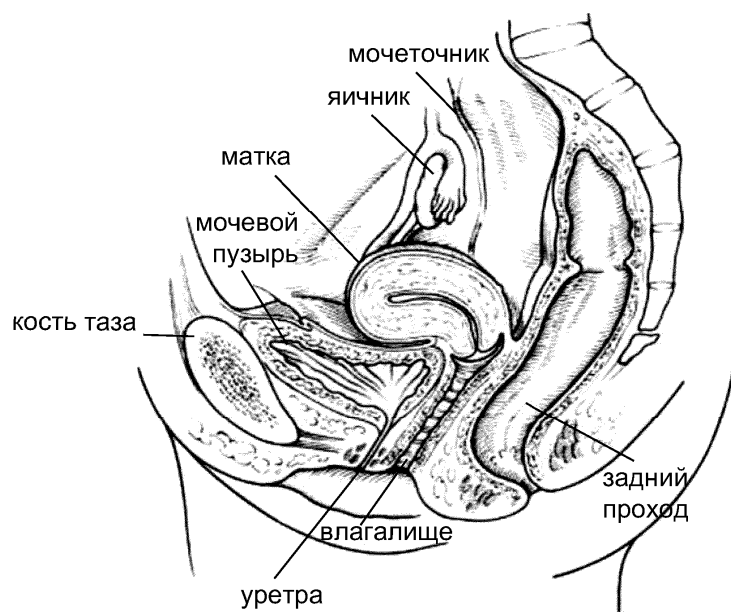
Следует отметить, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут присутствовать в виде комбинации в рамках одного варианта осуществления изобретения. Наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут присутствовать по отдельности или в виде любой подходящей комбинации.

Несмотря на то что изобретение было описано с учетом определенных вариантов его осуществления, специалистам в данной области будут очевидны многие его альтернативы, модификации и вариации. Соответственно, изобретение охватывает все подобные альтернативы, модификации и вариации, которые соответствуют духу и широкой области, охватываемой прилагаемой формулой изобретения. Все публикации, патенты и заявки на изобретение, упомянутые в данном описании, полностью приведены здесь в качестве ссылки в том же объеме, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на изобретение была бы явно и отдельно указана для включения здесь в качестве ссылки. Кроме того, цитирование или указание какой-либо ссылки в данной заявке не должно рассматриваться в качестве

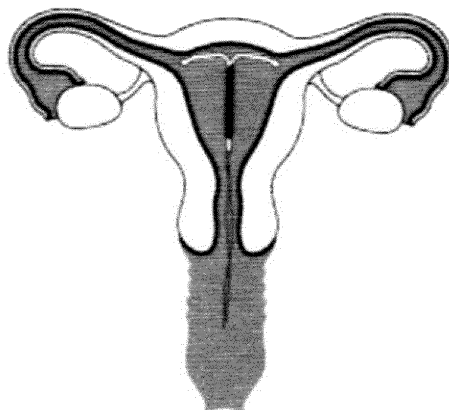
допущения того, что подобная ссылка может рассматриваться в качестве уровня техники по отношению к настоящему изобретению.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

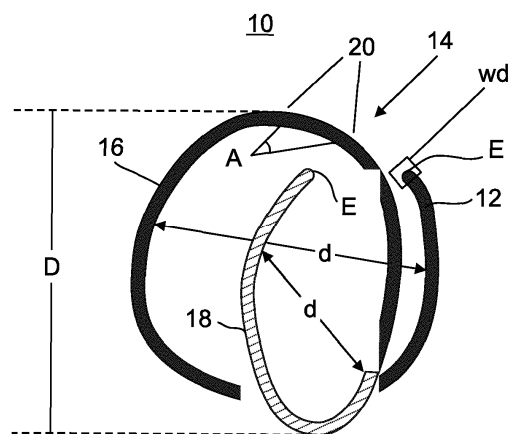
1. Внутриматочное устройство, включающее:
 - проволоку, имеющую свободные концы, проволока выполнена с возможностью доставки из устройства для доставки,
 - причем при нахождении внутри устройства для доставки проволока способна поддерживать проволоку в прямой форме,
 - причем, когда проволока выдвинута из устройства для доставки, часть проволоки выполнена с возможностью образования трехмерной структуры,
 - причем трехмерная структура:
 - а) является упруго деформируемой до частично сжатой формы;
 - б) имеет сжимающую силу, равную или превышающую 15 г/см^2 ; и
 - с) выполнена с возможностью упругого сжатия и разжимания в ответ на сжатие и расширение указанной полости матки,
 - при этом проволока включает сферы, присоединенные к проволоке;
 - где сферы:
 - а) имеют диаметр 1,5-6,0 мм;
 - б) свободно скользят по проволоке; и
 - с) включают активный агент.
2. Устройство по п.1, отличающееся тем, что указанная трехмерная структура имеет диаметр 13-20 мм.
3. Устройство по п.1, отличающееся тем, что указанная проволока указанной трехмерной структуры является упруго выпрямляемой при приложении силы натяжения $100\text{-}150 \text{ г/см}^2$ к свободному концу указанной проволоки.
4. Устройство по п.1, отличающееся тем, что указанная трехмерная структура образована по меньшей мере двумя петлеобразными структурами, расположенными под углом относительно друг друга.
5. Устройство по п.4, отличающееся тем, что каждая из указанных по меньшей мере двух петлеобразных структур имеет диаметр 12-14 мм.
6. Устройство по п.4, отличающееся тем, что угол между указанными по меньшей мере двумя петлеобразными структурами уменьшается при упругом сжатии указанной трехмерной структуры и/или по меньшей мере одна из указанных по меньшей мере двух петлеобразных структур упруго принимает овальную форму при упругом сжатии указанной трехмерной структуры.
7. Устройство по п.1, отличающееся тем, что указанные сферы расположены по отдельности вдоль указанной проволоки, образуя указанную трехмерную структуру.
8. Устройство по п.1, отличающееся тем, что указанные сферы изготовлены из меди.
9. Устройство по п.1, отличающееся тем, что активный агент выбран из группы, состоящей из гормона, агента для абляции тканей, химического агента и фармацевтического агента.
10. Устройство по п.1, отличающееся тем, что указанная проволока покрыта материалом, способным высвободить активный агент в указанную полость матки.
11. Устройство по п.10, отличающееся тем, что указанный активный агент выбран из группы, состоящей из гормона, агента для абляции тканей, химического агента и фармацевтического агента.



Фиг. 1a

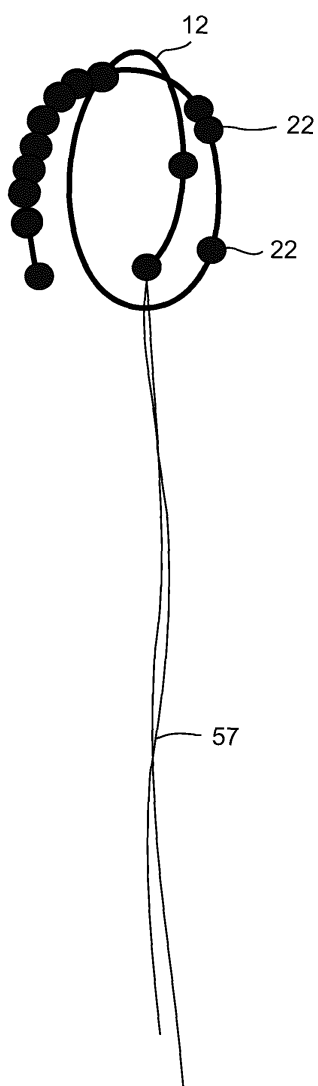


Фиг. 1b



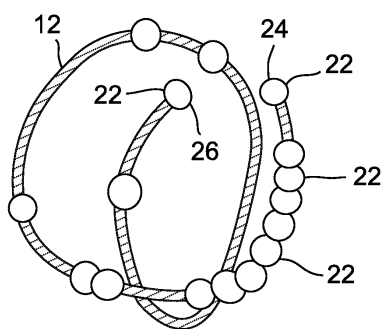
Фиг. 2

10

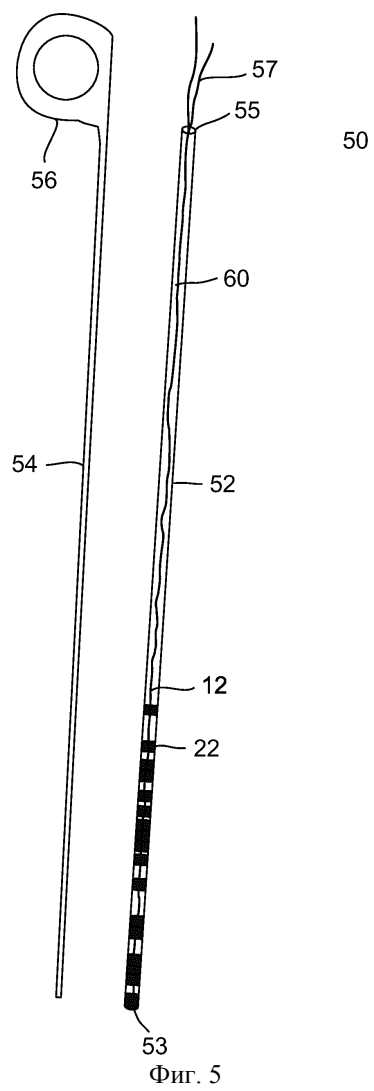


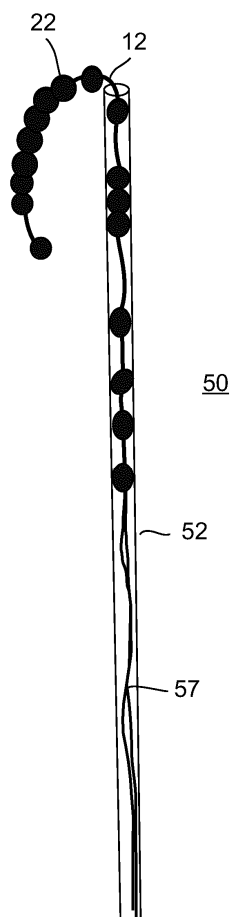
Фиг. 3

10

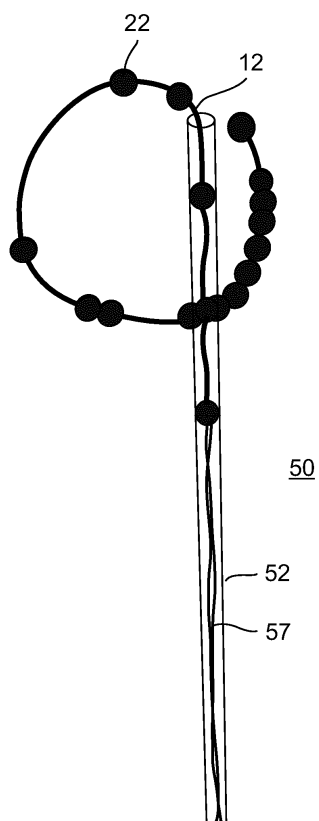


Фиг. 4

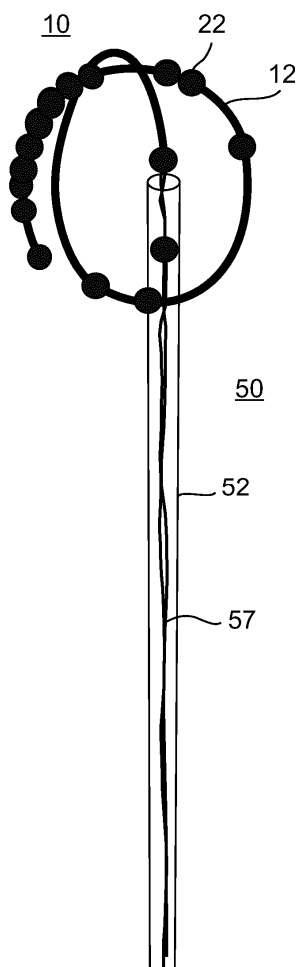




Фиг. 6a



Фиг. 6b



Фиг. 6с



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2