



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034486

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 31/167

(13) B

(21) 1-2015-03405

(22) 14/03/2014

(86) PCT/US2014/028317 14/03/2014

(87) WO2014/144066 18/09/2014

(30) 61/794,677 15/03/2013 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/03/2016 336A

(73) TARIS BIOMEDICAL LLC (US)

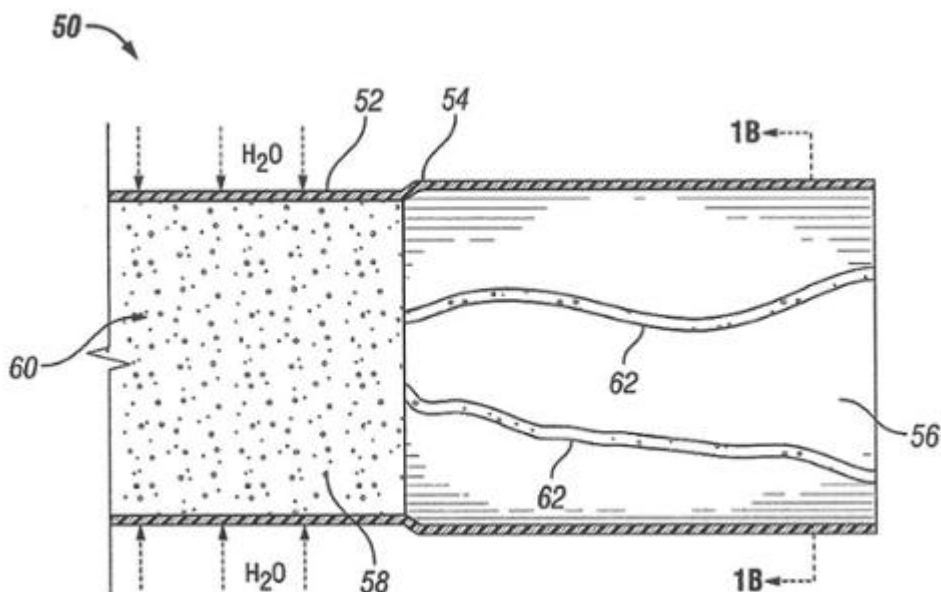
99 Hayden Avenue, Suite 100, Lexington, Massachusetts 02421, United States of America

(72) LEE, Heejin (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) THIẾT BỊ PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược chất không có lỗ phun. Theo một phương án, thiết bị theo sáng chế bao gồm thân có ít nhất một vách có khả năng thấm nước gắn với bình chứa được tạo ra bên trong thân. Dược phẩm được lưu giữ bên trong bình chứa. Thân có phần đàn hồi và ít nhất một nút hãm để đóng lỗ mở của thân. Lỗ mở của thân nối thông lưu với bình chứa, và nút hãm tiếp xúc phần đàn hồi của thân và kiểm soát sự giải phóng dược chất từ thiết bị bằng cách tạo ra một hoặc nhiều vi kênh chuyển tiếp giữa phần đàn hồi của thân và ít nhất một nút hãm. Phần đàn hồi có thể tạo ra lỗ mở có đường kính trong lớn hơn đường kính ngoài của nút hãm ít nhất 3%.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị có khả năng cấy vào mô để phân phối dược chất có kiểm soát mà không có lỗ phun được xác định trước.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thiết bị phân phối dược chất hiện nay dựa trên ít nhất một lỗ phun để cho phép giải phóng dược chất từ các thiết bị này. Mặc dù lỗ phun có thể cho phép kiểm soát ở mức độ nhất định trong quá trình giải phóng dược chất, nhưng thiết bị có lỗ phun có thể có khả năng loại bỏ lượng dược chất không mong muốn khi được nén sau khi sử dụng. Ví dụ, thiết bị có lỗ phun được sử dụng trong túi có thể bị nén trong quá trình co lại của túi, do đó đẩy lượng dược chất không mong muốn ra khỏi lỗ phun. Sự nén của thiết bị có lỗ phun có thể giải phóng lượng chất độc của dược chất, đặc biệt khi dược chất có hoạt lực, như dược chất chống ung thư.

Vấn đề này có thể được giảm bớt, ở một số mức độ nhất định, bằng cách làm giảm kích thước của lỗ phun của thiết bị cụ thể. Tuy nhiên, vì kích thước của lỗ phun giảm, nên khả năng lỗ phun sẽ bị tắc nghẽn sau sử dụng tăng lên. Lỗ phun bị tắc nghẽn là điều không mong muốn vì nó thường dẫn đến giải phóng dược chất có khả năng tái sản xuất ít hơn, hoặc nó có thể ngăn ngừa sự giải phóng toàn bộ dược chất.

Bên cạnh các khó khăn về mặt cơ học có thể xảy ra, việc thêm lỗ phun vào thiết bị làm tăng tính linh hoạt của thiết bị và chi phí của các thành phần và/hoặc sản xuất. Điều này là đặc biệt đúng khi lỗ phun có đường kính nhỏ và chính xác, như đường kính nằm trong khoảng từ 75 tới 300 micron, là cần thiết để đảm bảo rằng thiết bị có khả năng giải phóng dược chất với tốc độ mong muốn.

Trong các trường hợp khác, thiết bị phân phối dược chất có thể không có lỗ phun giải phóng và việc giải phóng dược chất có kiểm soát bởi sự khuếch tán từ vật liệu nền và/hoặc qua vách. Tuy nhiên, cấu trúc như vậy dựa vào sự khuếch tán, có

thể hạn chế sự vận động giải phóng dược chất mà có thể đạt được và/hoặc có thể hạn chế phạm vi của vật liệu cấu thành thích hợp cho các thiết bị mà thiếu hụt tính tương thích sinh học, tính ổn định, tính vô trùng, và các đặc tính cơ học mong muốn, bao gồm khả năng sản xuất, độ dày của vách, tính linh hoạt, v.v..

Do vậy cần có thiết bị phân phối dược chất khắc phục một hoặc nhiều nhược điểm này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược chất không có lỗ phun. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược chất bao gồm: thân có ít nhất một vách có khả năng thấm nước gắn với bình chứa dược chất bố trí bên trong thân, trong đó thân bao gồm một phần có tính đàn hồi; dược phẩm chứa dược chất, dược phẩm được lưu giữ bên trong bình chứa; và ít nhất một nút hãm để đóng lỗ mở của thân, lỗ mở nối thông lưu với bình chứa, trong đó ít nhất một nút hãm tiếp xúc với phần đàn hồi của thân và kiểm soát sự giải phóng dược chất từ thiết bị bằng cách tạo thành tạm thời một hoặc nhiều vi kênh giữa phần đàn hồi của thân và ít nhất một nút hãm. Theo một phương án, thiết bị bao gồm nút hãm có đường kính ngoài, và phần đàn hồi của thân tạo ra lỗ mở có đường kính trong, trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 3%, ví dụ, từ 5% tới 25%.

Theo một phương án, thiết bị có khả năng biến dạng một cách đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp cho chèn qua ống vào khoang cơ thể bệnh nhân và hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong khoang cơ thể. Theo một phương án được ưu tiên, ống có thể là niệu đạo và khoang cơ thể có thể là bàng quang.

Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp sử dụng dược chất cho bệnh nhân. Theo một phương án, phương pháp bao gồm chèn thiết bị phân phối dược chất theo điểm 1 vào ống hoặc khoang cơ thể của bệnh nhân; và cho phép nước chảy vào bình chứa để phát triển áp lực thủy tĩnh trong bình chứa có tác dụng hình thành một hoặc

nhiều vi kênh giữa phần đàn hồi của thân và ít nhất một nút hãm, do đó làm cho dược chất chảy từ bình chứa, qua các vi kênh, và ra khỏi thiết bị và chảy vào ống hoặc khoang cơ thể của bệnh nhân. Theo một phương án, dược chất ban đầu ở dạng rắn, và sau khi chèn vào thân, nước sẽ đi vào bình chứa của thiết bị, tiếp xúc và hòa tan dược chất, và sau đó dược chất được hòa tan rồi thiết bị qua các vi kênh. Ví dụ, dược chất có thể được hòa tan ngay sau khi tiếp xúc với urin khi thiết bị được sử dụng trong bàng quang.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1A-1B theo thứ tự là hình chiếu bằng và hình chiếu mặt cắt ngang, thể hiện một phần của thiết bị phân phối dược chất trong đó các vi kênh, được tạo thành cho phép giải phóng dược chất.

FIG. 2 là hình chiếu bằng theo một phương án minh họa thiết bị phân phối dược chất.

FIG. 3 mô tả theo một phương án một phần của thiết bị phân phối dược chất với hình dạng tương đối thẳng bên trong dụng cụ chèn.

FIG. 4 là hình chiếu mặt cắt ngang minh họa thiết bị phân phối dược chất được mô tả trong FIG. 1 dọc dòng 4-4.

FIG. 5A-5C thể hiện một phương án khác của thiết bị phân phối dược chất, với FIG. 5A là hình phối cảnh các chi tiết rời, FIG. 5B là hình phối cảnh thiết bị được lắp ghép, và FIG. 5C là hình chiếu mặt cắt ngang của thiết bị được lắp ghép.

FIG. 6 là hình phối cảnh minh họa năm hình dạng khác nhau của nút hãm.

FIG. 7 là hình chiếu mặt cắt ngang của nút hãm của FIG. 6 như được chèn vào phần đàn hồi của thân của thiết bị phân phối dược chất. Chỉ một phần của thân được thể hiện.

FIG. 8 mô tả một phương án của thiết bị phân phối được chất giả định hình dạng cố định khi thiết bị ra khỏi dụng cụ sử dụng.

FIG. 9 là hình chiếu mặt cắt ngang mô tả việc sử dụng thiết bị phân phối được chất vào bàng quang của bệnh nhân.

FIG. 10A-10C là hình chiếu mặt cắt ngang mô tả ba kiểu thiết bị phân phối được chất được đưa ra thử nghiệm, bao gồm một phương án của thiết bị phân phối được chất được mô tả ở đây.

FIG. 11 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng *in vitro* theo thời gian bởi ba thiết bị trong quá trình thử nghiệm.

FIG. 12 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ phần trăm nước bị mất trong quá trình thử nghiệm thay thế nước.

FIG. 13 là biểu đồ thể hiện lượng nước ban đầu trong thiết bị trước khi thử nghiệm thay thế nước.

FIG. 14 là biểu đồ thể hiện lượng nước bị mất trong thử nghiệm thay thế nước.

FIG. 15 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ phần trăm nước bị mất trong thử nghiệm thay thế nước.

FIG. 16 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng *in vitro* bởi thiết bị bao gồm một nút hãm hình trụ quá cỡ 5%, theo một phương án.

FIG. 17 là biểu đồ thể hiện tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng *in vitro* bởi thiết bị bao gồm hai nút hãm hình trụ quá cỡ 5%, theo một phương án.

FIG. 18 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng lidocain *in vitro* cho thiết bị có nút hãm silicon quá cỡ 5%, theo một phương án.

FIG. 19 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng lidocain *in vitro* cho thiết bị có nút hãm etylen vinyl axetat quá cỡ 5%, theo một phương án.

FIG. 20A là phối cảnh của một phương án khác về nút hãm. FIG. 20B là hình chiếu mặt cắt ngang của nút hãm của FIG. 20A như được chèn vào phần đàn hồi của thân theo một phương án của thiết bị phân phối được chất. Chỉ một phần của thân được thể hiện.

FIG. 21 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng lidocain *in vitro* từ cấu trúc khác nhau của thiết bị phân phối được chất, theo các phương án được mô tả ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Giải phóng được chất có kiểm soát được khám phá ra rằng có thể đạt được với sự tạo thành tạm thời các vi kênh, qua đó được chất lỏng hóa có thể được phân phối từ thiết bị phân phối. Các vi kênh, tạo thành ở giao diện của các thành phần của thiết bị đáp ứng áp lực thủy tĩnh được phát triển trong bình chứa được chất. Thiết bị phân phối được chất được tạo kết cấu để kích thích và sử dụng các vi kênh, này đã được phát triển, mà tránh được các vấn đề tiềm tàng liên quan tới thiết bị thông thường mà cần lỗ phun được tạo thành sẵn, bao gồm lỗ phun thu nhỏ chính xác mà có thể làm tăng chi phí của thành phần và nguy cơ tắc nghẽn, hoặc bị hạn chế bởi sự khuếch tán qua hoặc từ vật liệu khác.

Theo các phương án, thiết bị phân phối được chất bao gồm thân của thiết bị có ít nhất một vách có khả năng thấm nước gắn với bình chứa được chất được tạo ra bên trong thân. Được phẩm chứa được chất được nạp vào bình chứa được chất được xác định. Thân bao gồm phần đàn hồi và có lỗ mở nối thông lưu với bình chứa được chất. Thiết bị còn bao gồm nút hãm để đóng lỗ mở, do vậy nút hãm tiếp xúc phần đàn hồi của thân và kiểm soát sự giải phóng được chất từ thiết bị bằng cách tạo thành tạm thời một hoặc nhiều các vi kênh, giữa phần đàn hồi của thân và ít nhất một nút hãm.

Thuật ngữ “các vi kênh,” như được sử dụng ở đây, chỉ đường ống dẫn hoặc hệ thống các đường ống dẫn mà được chất có thể đi qua ra khỏi thiết bị được mô tả ở đây. Theo các phương án, các vi kênh, tạo thành để đáp ứng áp lực thủy tĩnh tích lũy trong thân có khả năng thấm nước do dòng nước chảy thẩm thấu; khi áp lực thủy tĩnh tăng cao hơn ngưỡng nhất định, các vi kênh, tạo thành, từ đó đẩy ít nhất một phần được chất ra khỏi thiết bị và làm giảm sự tích lũy của áp lực thủy tĩnh trong bình chứa được chất. Vi kênh có thể vỡ ít nhất một phần vì áp lực thủy tĩnh bị giảm. Quy trình này tự lặp lại tới khi tất cả hoặc một phần đáng kể được chất được giải phóng, hoặc dòng nước chảy thẩm thấu là không đủ để tiếp tục quy trình.

Các vi kênh, có thể tạo thành bất kỳ đâu dọc bề mặt trong của phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước, từ đó làm giảm một cách đáng kể và có lợi khả năng tắc nghẽn hoàn toàn – thậm chí khi tá được không hòa tan được sử dụng trong được phẩm.

Ưu điểm là, các vi kênh, không như lỗ phun, có thể làm giảm hoặc loại bỏ nguy cơ tiềm tàng của sự chảy ra của được chất một cách bất ngờ khi thiết bị được nén hoặc bị biến dạng. Ví dụ, khi thiết bị phân phối được chất được bao quanh bởi chất lỏng của cơ thể và được đặt trong môi trường làm bộc lộ thiết bị với áp lực cơ học bên ngoài vừa phải, được chất ít có khả năng chảy qua các vi kênh.

FIG. 1A và 1B thể hiện một phương án của các vi kênh, trong thiết bị phân phối được chất. Thiết bị 50 bao gồm thân, hoặc phần vỏ, 52 có phần đàn hồi 54 với nút hãm 56 được chèn vào lỗ mở ở thân 52 để phần đàn hồi 54 được đặt đối lại (bao quanh) bề mặt ngoài của nút hãm 56. Như được thể hiện, nước khuếch tán qua vách có khả năng thấm nước của thân 52 và đi vào bình chứa được chất 60, tạo thành được chất lỏng hóa 58, ví dụ có thể là dung dịch nước chứa được chất được nạp ban đầu vào bình chứa 60. Áp lực thủy tĩnh trong bình chứa 60 làm cho được chất lỏng hóa được đẩy ra khỏi bình chứa ở giữa phần đàn hồi và nút hãm, qua các vi kênh, 62 được tạo thành ở đó, ví dụ bằng cách làm biến dạng đàn hồi một hoặc cả hai bề mặt giao diện.

Các thiết bị, các hệ thống, và các phương pháp được bộc lộ ở đây, được xây dựng dựa trên một số đặc tính và khía cạnh của các thiết bị, các hệ thống và các phương pháp được mô tả trong các công bố sáng chế sau: US 2012/0203203 (Lee et al.); US 2012/0089122 (Lee et al.); US 2012/0089121 (Lee et al.); US 2011/0218488 (Boyko et al.); US 2011/0202036 (Boyko et al.); US 2011/0152839 (Cima et al.); US 2011/0060309 (Lee et al.); US 2010/0331770 (Lee et al.); US 2010/0330149 (Daniel et al.); US 2010/0003297 (Tobias et al.); US 2009/0149833 (Cima et al.); và US 2007/0202151 (Lee et al.), mà phần có liên quan được đưa vào bằng cách viện dẫn ở đây.

I. Thiết bị phân phối dược chất

Một phương án của thiết bị phân phối dược chất 100 được mô tả trong FIG. 2. Thiết bị 100 bao gồm thân có khả năng thấm nước có phần bình chứa dược chất 102 và phần khung cố định 104. Trong FIG. 2, thiết bị 100 được thể hiện ở dạng tương đối được kéo dài thích hợp cho sự cố định trong thân, và trong FIG. 3 thiết bị 100 được thể hiện ở dạng profin tương đối thấp hơn để sử dụng qua kênh 200 của dụng cụ sử dụng, như ống soi bàng quang hoặc ống thông đường tiểu khác. Sau khi được sử dụng trong cơ thể, thiết bị 100 có thể mô phỏng dạng tương đối được kéo dài để giữ thiết bị phân phối dược chất trong khoang cơ thể hoặc ống.

Cho các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ như “dạng tương đối được kéo dài”, “dạng profin tương đối cao hơn”, hoặc “dạng cố định” thường chỉ hình dạng bất kỳ thích hợp để giữ thiết bị ở vị trí sử dụng dự kiến, bao gồm nhưng không giới hạn ở dạng vận thường được thể hiện trong FIG. 2 thích hợp để giữ thiết bị trong bàng quang. Tương tự, thuật ngữ như “dạng profin tương đối thấp hơn” hoặc “dạng sử dụng” thường chỉ hình dạng bất kỳ thích hợp để sử dụng thiết bị phân phối dược chất trong cơ thể, bao gồm dạng thẳng hoặc được kéo dài được thể hiện trong FIG. 3 thích hợp để sử dụng thiết bị qua kênh hoạt động của ống thông đường tiểu, ống soi bàng quang, hoặc dụng cụ sử dụng khác được đặt trong phần ống của cơ thể, như niệu đạo. Theo các phương án, thiết bị phân phối dược chất có thể mô phỏng một cách tự nhiên

dạng tương đối được kéo dài và có thể bị biến dạng, hoặc một cách thủ công hoặc với sự hỗ trợ của thiết bị từ bên ngoài, thành dạng profin tương đối thấp hơn để chèn vào cơ thể. Một khi thiết bị đã được sử dụng có thể trở về trạng thái ban đầu, dạng tương đối được kéo dài, một cách tự động hoặc tự nhiên, để giữ trong cơ thể.

Theo phương án được mô tả, bình chứa được chất và phần khung cố định 102, 104 của thiết bị phân phối được chất 100 được xếp theo chiều dọc thẳng hàng và được kết hợp với nhau dọc theo chiều dài của chúng, mặc dù cấu hình khác là có thể xảy ra. Ví dụ, phần bình chứa được chất 102 có thể được gắn vào phần khung cố định 104 ở các điểm gián đoạn nhưng ngược lại có thể để riêng biệt hoặc tách rời từ phần khung cố định 104.

Thiết bị phân phối được chất 100 bao gồm thân đàn hồi hoặc linh hoạt của thiết bị 106 mà xác định ống của bình chứa được chất 108 và ống của khung cố định 110. Ống của bình chứa được chất 108 được thiết kế để giữ được phẩm, như số lượng các viên được chất dạng rắn 112, để tạo thành phần bình chứa được chất 102. Ống của khung cố định 110 được thiết kế để giữ khung cố định 114 để tạo thành phần khung cố định 104. Các ống được mô tả 108, 110 là không liền nhau, mặc dù cấu hình khác là có thể xảy ra.

Như được thể hiện trên hình chiếu mặt cắt ngang của FIG. 4, thân của thiết bị 106 bao gồm ống hoặc vách 122 xác định ống của bình chứa được chất 108 và ống hoặc vách 124 xác định ống của khung cố định 110. Các ống 122, 124 và khoang 108, 110 có thể gần như là hình trụ, với ống của bình chứa được chất 108 có đường kính tương đối lớn hơn ống của khung cố định 110, mặc dù cấu hình khác có thể được chọn dựa trên, ví dụ, lượng được chất được phân phối, đường kính của khung cố định, và các xem xét về sử dụng như đường kính ngoài của dụng cụ sử dụng. Thân của thiết bị 106 có thể được tạo thành trọn vẹn, như bằng cách đúc hoặc ép đùn, mặc dù cấu trúc riêng biệt và lắp ráp các ống 122, 124 là có thể xảy ra. Phần vách 124 xác định ống của khung cố định 110 có thể kéo dài dọc theo toàn bộ chiều dài của vách 122 xác định ống của bình chứa được chất 108, để ống của khung cố định 110 có

cùng chiều dài với ống của bình chứa được chất 108 như được thể hiện, mặc dù một vách có thể ngắn hơn vách kia theo các phương án khác. Hơn nữa, hai vách 122, 124 được gắn dọc toàn bộ chiều dài của thiết bị theo phương án được mô tả, mặc dù sự gắn kết không liên tục có thể được áp dụng. Trong một ví dụ, vách 122 của ống của bình chứa được chất 108 có đường kính trong khoảng 1,5 mm và đường kính ngoài khoảng 1,9 mm, Trong khi vách 124 của ống của khung cố định 110 có đường kính trong khoảng 0,5 mm và đường kính ngoài khoảng 0,9 mm. Trong một ví dụ khác, vách 122 của ống của bình chứa được chất 108 có đường kính trong khoảng 2,16 mm và đường kính ngoài khoảng 2,56 mm. Tuy nhiên, đường kính trong và ngoài của vách 122 của ống của bình chứa được chất 108 và vách 124 của ống của khung cố định 110 có thể có đường kính thích hợp bất kỳ. Vùng mặt cắt ngang của toàn bộ thân của thiết bị 106 có thể là khoảng 0,035 cm² hoặc ít hơn. Tuy nhiên, vùng mặt cắt ngang của toàn bộ thân của thiết bị 106 có thể có kích thước thích hợp bất kỳ.

Như được thể hiện trên FIG. 2, ống của bình chứa được chất 108 được nạp với một lượng đơn vị được chất 112 trong hàng loạt các sắp xếp. Ví dụ, giữa khoảng 10 và khoảng 100 đơn vị được chất 112 có thể được nạp, như giữa khoảng 30 và khoảng 70 đơn vị được chất 112, hoặc nhiều hơn cụ thể là giữa khoảng 50 và 60 đơn vị được chất 112. Tuy nhiên, lượng bất kỳ chủ yếu của đơn vị được chất có thể được sử dụng, phụ thuộc vào kích thước của bình chứa và đơn vị được chất. Ống của bình chứa được chất 108 bao gồm các lỗ mở 130 và 132, được thể hiện trong phương án cụ thể này như các lỗ mở tương đối tròn ở đầu đối diện của ống của bình chứa được chất 108. Các lỗ mở này cung cấp đường vào cho đơn vị được chất 112 được đặt vào ống của bình chứa được chất 108 trong quá trình thiết bị nạp và lắp ghép.

Một khi đơn vị được chất 112 được nạp, nút hãm 120, như được mô tả ở đây, được đặt trong các lỗ mở 130 và 132. Theo một phương án, chỉ một trong các lỗ mở có nút hãm, và lỗ mở đối diện được bịt kín với nút hoặc vật liệu khác không cho phép tạo thành các vi kênh. Nút hãm 120, trong phương án này, là các nút gần như là hình trụ được chèn vào các lỗ mở 130 và 132. Trong một số trường hợp, mỗi nút hãm 120 có thể, như được mô tả ở đây, có đường kính ngoài lớn hơn đường kính trong của

ống của bình chứa được chất 108. Theo các phương án khác, nút hãm 120 có thể được gắn chắc vào bên trong ống của bình chứa được chất 108 bằng cách dính, nhưng không phải bịt kín ống. Theo các phương án khác nữa, nút hãm 120 có thể được gắn chắc vào bên trong ống của bình chứa được chất 108 bởi cái kẹp bên ngoài được đặt trong khoảng ống của bình chứa được chất 108. Nút hãm 120 có thể được gắn chắc vào bên trong ống của bình chứa được chất 108 bằng các phương pháp bất kỳ được bộc lộ ở đây hoặc sự kết hợp của chúng, miễn là nó cho phép việc tạo thành của các vi kênh.

Theo một số phương án nhất định, mỗi nút hãm 120 có thể bao gồm khoang để nhận phần đầu tận của khung cố định 114. Trong một số trường hợp, số lượng các nút hãm 120 có thể được đặt trong các lỗ mở 130 và 132. Nút hãm 120 có thể là các nút silicon, các nút etylen vinyl axetat, hoặc sự kết hợp của chúng. Theo các phương án mà một trong các nút hãm 120 bị bỏ qua, lỗ mở 130 hoặc 132 không có nút hãm 120 gắn với vật liệu tương thích sinh học thích hợp bất kỳ khác. Trong một ví dụ, vật liệu là chất dính được đặt trong ống của bình chứa được chất 108 ở dạng có thể điều khiển được và chứa trong đó. Theo một số phương án, nút hãm được chèn vào lỗ mở 130 của ống của bình chứa được chất, và lỗ mở khác 132 của ống của bình chứa được chất được bịt kín với chất dính.

Ống của khung cố định 110 được nạp với khung cố định 114, có thể là dây đàn hồi. Khung cố định 110 có thể được tạo kết cấu để trở về hình dạng cố định một cách tự động, như dạng “vặn thùng” ví dụ được thể hiện hoặc một dạng cuộn khác, như các dạng được bộc lộ trong các ứng dụng được đưa vào trước đây. Cụ thể là, khung cố định 114 có thể giữ thiết bị 100 trong thân, như trong bảng quang. Ví dụ, khung cố định 114 có thể có hạn chế đàn hồi và nhân tố cố định cho phép thiết bị 100 được đưa vào thân ở dạng profin tương đối thấp hơn, cho phép thiết bị 100 trở về dạng tương đối được kéo dài một khi đã bên trong thân, và cản trở thiết bị mô phỏng dạng profin tương đối thấp hơn bên trong thân để đáp ứng các lực được mong đợi, như the thủy động lực liên quan tới sự co của cơ thành bàng quang và sự tiểu tiện.

Do đó, thiết bị 100 có thể được giữ trong thân một khi đã được sử dụng, hạn chế hoặc ngăn ngừa sự loại ra bất ngờ.

Vật liệu được sử dụng để tạo thân của thiết bị 106, ít nhất một phần, có thể là đàn hồi hoặc linh hoạt để cho phép di chuyển thiết bị 100 giữa dạng sử dụng và dạng cố định. Khi thiết bị ở dạng cố định, phần khung cố định 104 có thể có xu hướng nằm bên trong phần bình chứa được chất 102 như được thể hiện, mặc dù phần khung cố định 104 có thể là được đặt bên trong, bên ngoài, phía trên, hoặc phía dưới phần bình chứa được chất 102 trong các trường hợp khác. Ít nhất một phần vật liệu được sử dụng để tạo thành thân của thiết bị 106 còn có khả năng thấm nước vào chất lỏng hòa tan (ví dụ, urin hoặc chất lỏng của cơ thể khác) có thể đi vào phần bình chứa được chất 102 để hòa tan đơn vị được chất 112 một khi thiết bị được sử dụng. Ví dụ, silicon, etylen vinyl axetat (EVA), polyuretan dẻo nhiệt, hoặc vật liệu nhựa đàn hồi có tính tương thích sinh học khác có thể được sử dụng.

Theo một phương án, trong đó thiết bị phân phối được chất 100 được thiết kế để được chèn vào bàng quang, thiết bị phân phối được chất 100 được thiết kế để được chèn vào (và được truy xuất tùy ý từ) bàng quang qua niệu đạo bằng ống soi niệu đạo. Do đó, thiết bị có thể được tạo kích thước và tạo hình để phù hợp qua đường ống hẹp của dụng cụ sử dụng, như ống thông đường tiểu hoặc ống soi bàng quang.

Cấu hình và hình dạng chính xác của thiết bị phân phối được chất có thể được chọn phụ thuộc vào một loạt các nhân tố bao gồm vị trí cụ thể sử dụng, đường chèn vào, được chất, phác đồ liều lượng, và ứng dụng trị liệu của thiết bị. Thiết kế của thiết bị có thể làm tối thiểu sự đau đớn và không thoải mái của bệnh nhân. Trong khi phân phối khu trú liều hiệu quả trị liệu của được chất tới vị trí mô (ví dụ, mô các tế bào biểu mô chuyển tiếp) ở bệnh nhân.

Thân của thiết bị/Phần bình chứa được chất

Thiết bị phân phối được chất có thân, ví dụ, phần vỏ, có bình chứa được chất, bao gồm vách có khả năng thấm nước, và bao gồm phần đàn hồi để nối với một hoặc

hiều nút hãm. Bình chứa được chất ít nhất một phần được xác định bởi vách có khả năng thấm nước, thiết bị bao gồm “thân có khả năng thấm nước,” mà, vì cụm từ thỉnh thoảng được sử dụng ở đây, bao gồm cấu trúc bất kỳ có ít nhất một phần có khả năng thấm nước. Theo các phương án, thân có khả năng thấm nước được tạo hoàn toàn từ vật liệu có khả năng thấm nước. Theo các phương án khác, thân có khả năng thấm nước được tạo từ vật liệu có khả năng thấm nước và vật liệu không có khả năng thấm nước. Theo các phương án hơn nữa, thân có khả năng thấm nước được tạo từ vật liệu có ít nhất một phần có khả năng thấm nước và ít nhất một phần không có khả năng thấm nước. Như được sử dụng ở đây, vách hoặc vật liệu “có khả năng thấm nước” khi nó cho phép chất lỏng đi vào thiết bị phân phối được chất và tiếp xúc với được phẩm được đặt trong bình chứa bên trong thân của thiết bị.

Thân của thiết bị phân phối được chất được mô tả ở đây còn bao gồm ít nhất một phần đàn hồi. Phần đàn hồi của thân của thiết bị có thể giống với hoặc khác biệt với phần có khả năng thấm nước của thân của thiết bị được mô tả trong các đoạn trước. Nút hãm tiếp xúc với ít nhất một phần đàn hồi của thân của thiết bị để đóng lỗ mở ở thân, mà lỗ mở là nối thông lưu với bình chứa được chất bên trong thiết bị, từ đó giữ được chất bên trong bình chứa được chất.

Theo một số phương án, tất cả phần đàn hồi của thân của thiết bị được tiếp xúc với nút hãm cho phép giải phóng được chất như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều phần đàn hồi của thân của thiết bị được tiếp xúc với nút hãm cho phép giải phóng được chất như được mô tả ở đây và phần còn lại của phần đàn hồi của thân được bịt kín bởi các phương pháp thích hợp khác, như nắp đây, chất dính, bịt kín bằng nhiệt, hàn, hàn dung môi, hoặc sự kết hợp của chúng.

Thông thường, chiều dài của phần đàn hồi nên bằng với hoặc nhiều hơn chiều dài của phần nút hãm tiếp xúc với phần đàn hồi của thân của thiết bị, để tạo thành/sử dụng các vi kênh, không bị ngăn cản, ví dụ bởi phần không đàn hồi của thân của thiết bị.

Theo các phương án, phần đàn hồi của thân được tạo thành từ vật liệu cho phép tạo thành các vi kênh, hoặc các con đường siêu nhỏ, giữa giao diện bên trong của phần đàn hồi và nút hãm khi áp lực thủy tĩnh được tạo thành trong bình chứa được chất. Phần đàn hồi có thể bao gồm các vật liệu có khả năng thấm nước, không thấm nước, hoặc sự kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, nhân tố làm tăng áp lực thẩm thấu có thể được đặt trong thân có khả năng thấm nước hoặc chứa trong được phẩm hoặc, theo một số phương án, bản thân được chất có thể là chất thẩm thấu. Ví dụ, được chất và chất thẩm thấu có thể được trộn một cách đồng nhất hoặc được nén thành thuốc viên. Như một ví dụ khác, viên được chất có thể được đặt gần nút hãm, và chất thẩm thấu có thể được sắp xếp bên cạnh viên được chất. Các ví dụ không giới hạn về các chất thẩm thấu bao gồm ure, axit xitric, axit L-tartaric, lactoza-fructoza, dextroza-fructoza, sucroza-fructoza, manitol-fructoza, natri clorua, fructoza, lactoza-sucroza, kali clorua, lactoza-dextroza, manitol-dextroza, dextroza-sucroza, manitol-sucroza, sucroza, manitol-lactoza, dextroza, kali sulfat, manitol, natri phosphat tribaza.12 H₂O, natri phosphat hai bazơ.7 H₂O, natri phosphat hai bazơ khan, và natri phosphat một bazơ.H₂O.

Để tạo điều kiện tạo thành các vi kênh, phần đàn hồi của thân của thiết bị và nút hãm có thể được tạo thành từ các vật liệu có tính đàn hồi nhất định hoặc độ cứng. Theo các phương án, máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân là thấp hơn máy đo độ cứng Shore của nút hãm. Theo một phương án, máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân nằm trong khoảng từ 40A đến 60A, và máy đo độ cứng Shore của nút hãm nằm trong khoảng từ 70A đến 100A. Theo một phương án khác, máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân nằm trong khoảng từ 45A đến 55A, và máy đo độ cứng Shore của nút hãm nằm trong khoảng từ 75A đến 85A. Theo một phương án hơn nữa, máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân là khoảng 50A, và máy đo độ cứng Shore của nút hãm là khoảng 80A. Theo một phương án khác nữa, máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân nằm trong khoảng từ 40A đến 60A, và máy đo độ cứng Shore của nút hãm là khoảng 97A.

Theo các phương án, thân của thiết bị có thể chứa hai hoặc nhiều hơn phần đàn hồi có tính đàn hồi khác nhau tiếp xúc hai hoặc nhiều hơn nút hãm có tính đàn hồi khác nhau. Cấu hình này có thể là hữu dụng để kiểm soát sự giải phóng được chất từ hai hoặc nhiều bình chứa khác nhau có được chất có tính hòa tan khác nhau, tốc độ giải phóng mong muốn, v.v.. Ví dụ, thân có khả năng thấm nước có thể có phần đàn hồi thứ nhất và thứ hai được tạo ra từ hai vật liệu khác nhau có máy đo độ cứng Shore 45A và 55A, theo thứ tự. Và được chèn vào phần đàn hồi thứ nhất và thứ hai có thể là nút hãm thứ nhất và thứ hai được tạo ra từ hai vật liệu khác nhau có máy đo độ cứng Shore của 75A và 85A, theo thứ tự.

Theo một phương án, thân của thiết bị được tạo ra toàn bộ từ vật liệu đàn hồi. Theo các phương án khác, thân được tạo ra từ ít nhất một vật liệu đàn hồi và ít nhất một vật liệu không đàn hồi. Theo các phương án hơn nữa, thân được tạo ra từ vật liệu có ít nhất một phần đàn hồi và ít nhất một phần không đàn hồi.

Phần đàn hồi của thân của thiết bị có thể là hình dạng bất kỳ cho phép sự chèn của nút hãm và sự tạo ra của sự làm phù hợp can thiệp giữa phần đàn hồi và nút. Khi được nhìn ở mặt cắt ngang, ống của phần đàn hồi có thể không phải là đa giác. Ví dụ, mặt cắt ngang có thể là tròn, gần như là tròn, hoặc là hình bầu dục. Theo một số phương án, hình dạng của ống của phần đàn hồi gần như phù hợp với hình dạng của nút hãm.

Thân của thiết bị thường có thể được tạo ra từ vật liệu tương thích sinh học bất kỳ, miễn là ít nhất một phần của thân là có khả năng thấm nước. Phần đàn hồi của thân tiếp xúc với nút hãm có thể được tạo ra từ vật liệu tương thích sinh học bất kỳ cho phép tạo thành của một hoặc nhiều các vi kênh, qua đó được chất có thể rời thiết bị.

Theo một phương án, thân của thiết bị bao gồm ống được kéo dài. Phần trong của ống có thể xác định một hoặc nhiều bình chứa được chất, và được phẩm có thể được giữ trong (các) bình chứa được chất. Theo các phương án khác, phần bình chứa được chất ở dạng khác với ống. Tốc độ giải phóng được chất từ phần bình chứa được

chất thường được kiểm soát bởi thiết kế của sự kết hợp của các thành phần của thiết bị, bao gồm nhưng không giới hạn ở các vật liệu, kích thước, vùng bề mặt, và nút hãm, cũng như được phẩm cụ thể và tổng khối lượng nạp được chất, trong số các loại khác.

Ví dụ về phần bình chứa được chất, nghĩa là, thân của thiết bị, được thể hiện trong FIG. 2-4. Như được thể hiện, phần bình chứa được chất 102 có thể bao gồm thân được tạo thành từ ống đàn hồi 122. Ống 122 xác định bình chứa 108 chứa số lượng các đơn vị được chất 112. Nút hãm 120 được chèn vào lỗ mở trong đáy ống 122.

Theo một phương án, phần bình chứa được chất thường ở dạng đĩa. Một phương án của phần bình chứa được chất dạng đĩa được thể hiện trong FIG. 5A-5C. Thiết bị phân phối được chất 400 có phần bình chứa được chất dạng đĩa 401 có phần cổ 402. Theo một số phương án, phần cổ 402 có thể không nhô ra, và thay vào đó được gắn vào phần bình chứa được chất dạng đĩa 401 để thiết bị tổng thể là dạng đĩa. Phần cổ 402 được tạo ra từ vật liệu đàn hồi và phần bình chứa được chất dạng đĩa 401 được tạo ra từ vật liệu có khả năng thấm nước có thể là đàn hồi hoặc không đàn hồi. Nút hãm 403 được chèn vào lỗ mở của phần cổ 402 để đính kèm được phẩm 404 trong phần bình chứa được chất dạng đĩa 401, như được thể hiện trên FIG. 5B và 5C. Ở đây, được phẩm 404 ở dạng chủ yếu là viên được chất được tạo kích thước để phù hợp đi qua phần cổ 402. Theo các biến thể khác của phương án này, được phẩm có thể được cung cấp như thuốc viên đơn lẻ (mà có thể sử dụng toàn bộ hoặc một phần đáng kể thể tích của bình chứa được chất), hoặc nó có thể được cung cấp ở dạng bột hoặc dạng rắn khác hoặc ở dạng lỏng, bán rắn, hoặc dạng gel.

Theo các phương án, phần bình chứa được chất hoạt động như một bơm thẩm thấu. Theo các phương án như vậy, phần bình chứa được chất được tạo thành, ít nhất một phần, từ vật liệu có khả năng thấm nước. Theo một phương án được ưu tiên, vật liệu có khả năng thấm nước là silicon. Sau khi chèn/cấy vào cơ thể bệnh nhân, nước hoặc urin thấm qua vách của bình chứa được chất. Nước đi vào bình chứa, tiếp xúc

được phẩm, tạo thành được chất lỏng hóa (ví dụ, dung dịch được chất) mà có thể sau đó được phân phát ở tốc độ được kiểm soát ra khỏi bình chứa qua các vi kênh, tạo thành giữa nút hãm và phần đàn hồi của phần bình chứa được chất. Tốc độ phân phối và hiệu suất tổng thể của bơm thẩm thấu bị ảnh hưởng bởi các thông số của thiết bị, như vùng bề mặt của phần bình chứa được chất; tính thấm với chất lỏng của vật liệu được sử dụng để tạo thành phần bình chứa được chất; kích thước tương đối, hình dạng, và tính đàn hồi hoặc độ cứng của nút hãm và phần đàn hồi của ống của bình chứa được chất; và profin hòa tan của được phẩm, giữa các nhân tố khác. Theo một số phương án, thiết bị có thể thể hiện ban đầu tốc độ giải phóng thứ tự-0 và sau đó có thể thể hiện tốc độ giải phóng không phải thứ tự-0, bị giảm, trong đó trường hợp profin giải phóng được chất tổng thể có thể được xác định bởi đầu tốc độ giải phóng thứ tự-0 ban đầu và tổng trọng tải. Ví dụ đại diện về thiết kế của bơm thẩm thấu, và sự cân bằng để chọn thiết kế đó, được mô tả trong Công bố sáng chế Mỹ số 2009/0149833.

Phần bình chứa được chất có thể được tạo thành, ít nhất một phần, từ vật liệu đàn hồi, mà có thể cho phép thiết bị biến dạng một cách đàn hồi để chèn nó vào bệnh nhân, ví dụ, trong quá trình sử dụng nó qua dụng cụ sử dụng như ống soi bàng quang hoặc ống thông đường tiểu. Ví dụ, ống có thể biến dạng đàn hồi dọc với khung cố định để chèn trong bàng quang, như được mô tả chi tiết hơn bên dưới.

Theo một phương án, phần bình chứa được chất được tạo thành từ vật liệu mà là cả đàn hồi và có khả năng thấm nước. Một vật liệu mà là cả đàn hồi và có khả năng thấm nước là silicon, mặc dù các vật liệu tương thích sinh học khác, bao gồm các vật liệu tương thích sinh học không đàn hồi, có thể được sử dụng.

Chiều dài, đường kính, và độ dày của phần bình chứa được chất có thể được chọn dựa trên thể tích của được phẩm được chứa, tỉ lệ được chất được phân phối mong muốn, vị trí dự kiến sử dụng của thiết bị bên trong thân, tính toàn vẹn cơ học mong muốn của thiết bị, tốc độ giải phóng mong muốn hoặc tính thấm vào nước và urin, thời gian kích thích mong muốn trước khi khởi phát lần giải phóng đầu tiên, và

phương pháp hoặc đường chèn vào cơ thể mong muốn, và các nhân tố khác. Độ dày vách của ống có thể được xác định dựa trên các đặc tính cơ học và nước tính thấm của vật liệu của ống, vì vách của ống quá mỏng có thể không có đủ tính toàn vẹn cơ học trong khi vách của ống quá dày có thể trải qua thời gian kích thích dài một cách không mong muốn với lần giải phóng được chất đầu tiên từ thiết bị.

Theo một phương án, thân của thiết bị không có khả năng hấp thụ lại. Nó có thể được tạo thành bởi ống silicon loại y tế, như đã biết trong lĩnh vực. Các vật liệu không có khả năng hấp thụ lại thích hợp khác có thể được sử dụng. Theo các phương án khác, thân của thiết bị ít nhất một phần có khả năng bị ăn mòn sinh học. Theo một phương án của thiết bị có khả năng bị ăn mòn sinh học, phần bình chứa được chất được tạo thành từ polyme có khả năng bị phân hủy sinh học hoặc có khả năng hấp thụ lại sinh học. Polyme thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng.

Theo các phương án trong đó phần bình chứa được chất ở dạng ống, phần bình chứa được chất ống có thể là gần như thẳng và trong một số trường hợp có thể là gần như hình trụ với mặt cắt ngang tròn hoặc bầu dục, mặc dù hình dạng mặt cắt ngang là hình vuông, hình tam giác, hình lục giác, và hình đa giác khác có thể được sử dụng, trong số các dạng này.

Theo một phương án, phần bình chứa được chất có nhiều bình chứa. Mỗi bình chứa có thể được xác định bởi một phần bề mặt trong của bình chứa được chất và ít nhất một vách ngăn. Theo các phương án trong đó phần bình chứa được chất là dạng ống, vách ngăn có thể là cấu trúc vách ngăn hoặc nút được chèn vào ống, như hình trụ, cầu, hoặc đĩa, trong các dạng đó, trong đó trường hợp cấu trúc vách ngăn có thể có mặt cắt ngang lớn hơn ống, gắn cấu trúc vách ngăn tại chỗ và cách ly liền kề bình chứa. Vách ngăn có thể là không có lỗ hoặc nửa có lỗ, không có khả năng hấp thụ lại hoặc có khả năng hấp thụ lại và có thể được tạo thành từ vật liệu được mô tả ở đây với tham chiếu tới nút hãm. Vách ngăn còn có thể được tạo thành trong ống, như bằng cách đục. Ví dụ, một hoặc nhiều lưới có thể kéo dài qua ống dọc chiều dài của

nó để ngăn cách trực bình chứa kéo dài dọc chiều dài của ống. Vách ngăn còn có thể là cấu trúc mà có ở hai ống khác nhau đóng vai trò phân tách bình chứa.

Nhiều bình chứa cho phép ngăn cách hai hoặc nhiều dược phẩm khác nhau trong bình chứa khác nhau, phân phối dược chất đơn từ bình chứa khác nhau ở tốc độ hoặc số lần khác nhau theo cách sử dụng, hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ, hai bình chứa khác nhau có thể nối thông với hai nút hãm khác nhau có cấu hình khác nhau, như được mô tả ở đây, cho phép dược chất trong hai bình chứa khác nhau được giải phóng ở tốc độ khác nhau. Hai bình chứa khác nhau còn có thể giữ cùng một hoặc các dược phẩm khác nhau ở dạng giống hoặc khác nhau (như lỏng, bán rắn, và rắn), hoặc sự kết hợp của chúng. Phần phủ hoặc vỏ còn có thể được cung cấp dọc các phần khác nhau của một bình chứa dược chất đơn hoặc dọc bình chứa dược chất khác nhau giữ các dược phẩm giống nhau hoặc khác nhau. Phần phủ hoặc vỏ có thể được sử dụng để thay đổi tính thấm nước của thân có khả năng thấm nước. Các phương án này có thể được kết hợp và thay đổi để đạt được profin giải phóng mong muốn của dược chất mong muốn.

Ví dụ, sự khởi phát giải phóng của hai liều trong bình chứa khác nhau có thể được xác định giai đoạn bởi cấu hình của thiết bị đồng thời, như bằng cách sử dụng các vật liệu khác nhau (*ví dụ*, các vật liệu với tính thấm nước khác nhau) cho các phần của ống xác định bình chứa khác nhau, bằng cách đặt dược chất với độ hòa tan khác nhau trong bình chứa, hoặc bằng cách đặt dược chất với dạng khác nhau trong bình chứa, như dạng lỏng cho giải phóng ngay và dạng rắn để được hòa tan trước khi giải phóng. Do đó, thiết bị có thể giải phóng một số dược chất tương đối nhanh sau khi sử dụng trong khi dược chất khác có thể trải qua thời gian kích thích trước khi bắt đầu giải phóng.

Thuật ngữ “dược chất” như được sử dụng ở đây bao hàm thành phần hoạt chất dược thích hợp bất kỳ. Dược chất có thể là phân tử nhỏ, phân tử lớn, sinh học, hoặc chất chuyển hóa, giữa các dạng/kiểu của thành phần hoạt chất. Dược chất được mô tả ở đây bao gồm dạng thay thế của nó, như dạng muối, dạng axit tự do, dạng bazo

tự do, và hydrat. Dược chất có thể được bào chế với một hoặc nhiều tá dược được dụng đã biết trong lĩnh vực. Các ví dụ không giới hạn về dược chất bao gồm gemcitabin, oxaliplatin, và/hoặc một nhân tố hóa trị liệu khác; trospium và/hoặc một chất kháng muscarin khác; và/hoặc lidoxain và/hoặc một chất gây mê khác. Theo một phương án, ngăn đầu tiên có thể được nạp với hai hoặc nhiều kiểu viên dược chất (ví dụ, dược chất khác nhau), để sự kết hợp dược chất có thể được phân phối.

Theo các phương án, dược chất là dược chất được sử dụng để trị đau. Hàng loạt các chất gây mê, các chất giảm đau, và sự kết hợp của chúng có thể được sử dụng. Theo một phương án, dược chất là chất gây mê. Chất gây mê có thể là chất đồng dạng của cocain. Chất gây mê có thể là amino amit, an aminoeste, hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ đại diện cho amino amit hoặc thuốc mê nhóm amit bao gồm articain, bupivacain, carticain, cinchocain, etidocain, levobupivacain, lidocain, mepivacain, prilocaln, ropivacain, và trimecain. Ví dụ đại diện của aminoeste hoặc thuốc mê nhóm este bao gồm amylocaln, benzocain, butacain, cloroprocain, cocain, cyclomethycain, dimethocain, hexylcain, larocain, meprylcain, metabutoxycain, orthocain, piperocain, procain, proparacain, propoxycain, proxymetacain, risocain, và tetracain. Dược chất còn có thể là hợp chất kháng muscarin thể hiện tác dụng gây mê, như oxybutynin hoặc propiverin. Theo các phương án, chất giảm đau bao gồm opioit. Ví dụ đại diện của opioit chất kích thích bao gồm alfentanil, allylprodin, alphaprodin, anileridin, benzyl morphin, bezitramit, buprenorphin, butorphanol, clonitazen, codein, desomorphin, dextromoramit, dezoxin, diampromit, diamorphon, dihydrocodein, dihydromorphin, dimenoxadol, dimepheptanol, di metylthiambuten, dioxaphetyl butyrat, dipipanon, eptazoxin, ethoheptazin, etylmetylthiambuten, etylmorphin, etonitazen fentanyl, heroin, hydrocodon, hydromorphon, hydroxypetidin, isomethadon, ketobemidon, levorphanol, levophenacylmorphan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazoxin, methadon, metopon, morphin, myrophin, nalbuphin, narxein, nicomorphin, norlevorphanol, normethadon, nalorphan, normorphin, norpipanon, opium, oxycodon, oxymorphon, papavereturn, pentazoxin, phenadoxon, phenomorphan, phenazoxin, phenoperidin, piminodin, piritramit, proheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyphene, sufentanil,

tilidin, tramadol, các muối được dụng của chúng, và hỗn hợp của chúng. Các dược chất opioit khác, như mu, kappa, delta, và chất kích thích thụ thể opioit cảm nhận đau, được hướng đến một cách cụ thể. Ví dụ đại diện của các chất giảm đau thích hợp khác bao gồm các chất như rượu salicylic, phenazopyridin hydroclorua, acetaminophen, axit axetylsalicylic, flufenisal, ibuprofen, indoprofen; indometacin, naproxen.

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị tình trạng viêm như viêm bàng quang khe, viêm bàng quang phóng xạ, hội chứng đau bàng quang, viêm tiền liệt tuyến, viêm niệu đạo, đau sau phẫu thuật, và sỏi thận. Các ví dụ không giới hạn về dược chất cho các tình trạng này bao gồm lidocain, glycosaminoglycan (ví dụ, chondroitin sulfat, sulodexit), natri polysulfat pentosan (PPS), dimetyl sulfoxit (DMSO), oxybutynin, mitomycin C, heparin, flavoxat, ketorolac, hoặc sự kết hợp của chúng. Các ví dụ không giới hạn khác về dược chất có thể được sử dụng trong điều trị IC bao gồm kháng thể đơn dòng nhân tố sinh trưởng thần kinh (MAB) antchất đối kháng, như Tanezumab, và tác nhân điều biến alpha-2-delta kênh canxi, như PD-299685 hoặc gabepentin.

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị tiểu tiện không tự chủ, thường xuyên, hoặc khẩn cấp, bao gồm tiểu tiện són và tiểu tiện không tự chủ do thần kinh, cũng như viêm tam giác bàng quang. Dược chất có thể được sử dụng bao gồm các chất chống tiết colin, các thuốc chống co thắt, các chất kháng muscarin, chất kích thích β -2, chất gây giải phóng adrenali alpha, chất chống co giật, chất ức chế sự hấp thu norepinephrin, chất ức chế sự hấp thu serotonin, chất phong bế kênh canxi, chất mở kênh kali, và chất giãn cơ. Ví dụ đại diện về dược chất thích hợp để điều trị sự không tự chủ được bao gồm oxybutynin, S-oxybutylin, emepronium, verapamil, imipramin, flavoxat, atropin, propantelin, tolterodin, rociverin, clenbuterol, darifenacin, terodilin, trospium, hyoscyamin, propiverin, desmopresin, vamicamit, clidinium bromit, dicyclomin HCl, rượu amino este glycopyrrolat, ipratropium bromit, mepenzolat bromit, methscopolamin bromit, scopolamin hydrobromit, iotropium bromit, fesoterodin fumarat, YM-46303

(Yamanouchi Co., Japan), lanperison (Nippon Kayaku Co., Japan), inaperison, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japan/Italy), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japan), Z D-6169 (Zeneca Co., United Kingdom), và stiloni iot.

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị bệnh ung thư đường tiết niệu, như bệnh ung thư bàng quang và bệnh ung thư tiền liệt tuyến. Dược chất có thể được sử dụng bao gồm các nhân tố chống tăng sinh, các nhân tố gây độc tế bào, các nhân tố hóa trị liệu, hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ đại diện về dược chất có thể thích hợp cho điều trị bệnh ung thư đường tiết niệu bao gồm vacxin *Bacillus Calmette Guerin* (BCG), cisplatin, doxorubicin, valrubicin, gemcitabin, phức hợp AND vách tế bào *mycobacterium* (MCC), methotrexat, vinblastin, thiotepa, mitomycin, fluorouracil, leuprolide, diethylstilbestrol, estramustin, megestrol axetat, cyproteron, flutamat, a selective tác nhân điều biến thụ thể của estrogen chọn lọc (nghĩa là SERM, như tamoxifen), chất độc botulinum, và cyclophosphamid. Dược chất có thể là sinh học, và nó có thể chứa a kháng thể đơn dòng, chất ức chế TNF, kháng leukin, hoặc tương tự. Dược chất còn có thể là chất điều biến miễn dịch, như chất kích thích TLR, bao gồm imiquimod hoặc chất kích thích TLR7 khác. Dược chất còn có thể là chất ức chế kinaza, như chất ức chế kinaza tyrosin chọn lọc (FGFR3) thụ thể-3 nhân tố sinh trưởng nguyên bào sợi, chất ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza (PI3K), hoặc chất ức chế mitogen được hoạt hóa protein kinaza (MAPK), giữa các chất này hoặc sự kết hợp của chúng. Các ví dụ khác bao gồm celecoxib, erlotinib, gefitinib, paclitaxel, polyphenon E, valrubicin, neocarzinostatin, apaziquon, Belinostat, Ingenol mebutat, Urocidin (MCC), Proxinium (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), Keyhole limpet haemocyanin, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), axit urocanic, OGX 427 (OncoGenex), và SCH 721015 (Schering-Plough). Các phương pháp điều trị bệnh ung thư trong bàng quang bao gồm phân tử nhỏ, như Apaziquon, adriamycin, AD-32, doxorubicin, doxetaxel, epirubicin, gemcitabin, HTI-286 (chất đồng dạng của hemiasterlin), idarubicin, axit γ -linolenic, mitozantron, meglumin, và tiotepa; phân tử lớn, như Hoạt hóa đại thực bào, các tế bào T hoạt hóa, EGF-dextran, HPC-doxorubicin, IL-12, IFN- α 2b, IFN- γ , α -lactalbumin, p53 adenovector, TNF α ; sự kết

hợp, như Epirubicin+BCG, IFN+farमारubicin, Doxorubicin+5-FU (đường miệng), BCG+IFN, và Pertussis chất độc+cystectomy; các tế bào hoạt hóa, như đại thực bào và các tế bào T; truyền trong bằng quang như IL-2 và Doxorubicin; chất làm tăng tính nhạy cảm hóa trị liệu, như BCG+chất chống phân hủy fibrin (axit paramethylbenzoic hoặc axit aminocaproic) và Doxorubicin+verapimil; các nhân tố chẩn đoán/hình ảnh, như Hexylaminolevulinat, axit 5-aminolevulinic, Iododexyuridin, HMFG1 Mab+Tc99m; và các nhân tố để điều khiển gây độc tế bào khu trú, như Formalin (viêm bàng quang xuất huyết).

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị nhiễm trùng liên quan tới bàng quang, tuyến tiền liệt, và niệu đạo. Kháng sinh, kháng vi khuẩn, kháng nấm, chống nguyên sinh động vật, chất khử trùng, chống virus và các nhân tố chống nhiễm trùng khác có thể được sử dụng để điều trị các nhiễm trùng này. Ví dụ đại diện về dược chất để điều trị nhiễm trùng bao gồm mitomycin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, metanamin, nitrofurantoin, ampicillin, amoxicillin, nafcillin, trimethoprim, sulfonamid trimethoprim-sulfamethoxazol, erythromycin, doxycycline, metronidazole, tetracycline, kanamycin, penicillin, cephalosporin, và aminoglycosit.

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị xơ của vị trí sinh dục, như bàng quang hoặc tử cung. Ví dụ đại diện của dược chất để điều trị xơ bao gồm pentoxifyllin (đồng dạng của xanthin), các nhân tố chống TNF, chống TGF, đồng dạng của GnRH, progestin ngoại sinh, kháng progestin, tác nhân điều biến thụ thể của estrogen chọn lọc, danazol và NSAID.

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị bệnh bàng quang do thần kinh. Ví dụ đại diện của dược chất đó bao gồm chất giảm đau hoặc chất gây mê, như lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, prilocalin, articaine, và ropivacaine; chống tác động kiểu colin; kháng muscarin như oxybutynin hoặc propiverin; vanilloid, như capsaicin hoặc chất độc resinifera; kháng muscarin như các chất hoạt động trên M3 thụ thể axetylcholin muscarinic (mAChR); chống co cứng bao

gồm GABA_B chất kích thích như baclofen; chất độc botulinum; capsaicin; chất đối kháng giải phóng α -adrenalin ; chất chống co giật; chất ức chế sự hấp thu lại serotonin như amitriptylin; và chất đối kháng nhân tố sinh trưởng thần kinh. Theo các phương án khác nhau, dược chất có thể là dược chất hoạt động trên hướng tâm bàng quang hoặc dược chất hoạt động trên sự truyền tác động kiểu colin hướng tâm, như được mô tả trong Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004).

Theo một số phương án nhất định, dược chất là dược chất được sử dụng để điều trị sự không tự chủ do hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh và/hoặc cơ thành bàng quang giãn nở yếu. Ví dụ về các kiểu này của dược chất bao gồm dược chất gây giãn bàng quang (ví dụ, oxybutynin (chất kháng muscarin với hoạt tính giãn cơ rõ ràng và hoạt tính gây mê khu trú), propiverin, imipratrium, tiotropium, trospium, terodilin, tolterodin, propantelin, oxyphencyclimin, flavoxat, và thuốc chống trầm cảm trixyclic; dược chất phong bế phân bố các dây thần kinh bàng quang và niệu đạo (ví dụ, vanilloit (capsaicin, chất độc resinifera), chất độc botulinum-A); hoặc dược chất điều biến độ mạnh của cơ cơ thành bàng quang, phản xạ tiểu tiện, chứng rối loạn đồng vận cơ vòng của cơ thành bàng quang (ví dụ, chất kích thích GABA_B (baclofen), benzodiazapin). Theo một phương án khác, dược chất được chọn từ các dược chất đã biết để điều trị sự không tự chủ do suy giảm cơ vòng do thần kinh. Ví dụ của các dược chất này bao gồm chất kích thích giải phóng α -adrenalin, estrogen, chất kích thích giải phóng β -adrenalin, thuốc chống trầm cảm trixyclic (imipramin, amitriptylin). Theo một phương án khác nữa, dược chất được chọn từ các dược chất đã biết để tạo điều kiện làm rỗng bàng quang (ví dụ, chất đối kháng giải phóng α -adrenalin (phentolamiti) hoặc tác động kiểu colin). Theo một phương án khác nữa, dược chất được chọn từ các dược chất chống tiết colin (ví dụ, dicyclomin), chất phong bế kênh canxi (ví dụ, verapamil) tropan alkaloit (ví dụ, atropin, scopolamin), nociceptin/orphanin FQ, và bethanechol (ví dụ, chất kích thích muscarinic M3, colin este).

Nút hãm

Nút hãm có thể có hình dạng bất kỳ thích hợp để đặt trong một hoặc nhiều phần đàn hồi của thân cho phép tạo thành các vi kênh, như được mô tả ở đây. Theo các phương án, nút hãm là hình trụ hoặc gần như là hình trụ. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “gần như là hình trụ” chỉ hình dạng bất kỳ mà không phải đa giác khi được nhìn ở mặt cắt ngang. Theo các phương án khác, nút hãm là một phần hình trụ hoặc gần như là hình trụ, và có ít nhất một phần là hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn.

FIG. 6 mô tả một loạt các nút hãm 502, 503, 504, 505, và 506 có hình dạng khác nhau. FIG. 7 mô tả nút hãm 502, 503, 504, 505, và 506 được chèn vào phần đàn hồi dạng ống 501 của thân của thiết bị. Khi nút hãm có bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn, các bề mặt này có thể cho phép các vi kênh, được mô tả ở đây được tạo thành dễ dàng hơn. Không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể, bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn được tin rằng có thể cung cấp đường ưu tiên cho dòng thấm thấu dọc hoặc gần bề mặt đó. Kết quả là, áp lực thủy tĩnh ít hơn có thể cần để tạo ra một hoặc nhiều vi kênh, ở giữa nút hãm và phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước. Thường, nút hãm có thể có một hoặc nhiều bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn trên một mặt hoặc cả hai mặt của trục dọc của nút hãm. Theo các phương án, góc ở giữa bề mặt chiều dọc của nút hãm và bề mặt của phần hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn có thể là từ khoảng 30° tới khoảng 60° .

Như được thể hiện trên FIG. 7, bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn của nút hãm 502, 503, 504, 505, 506 có thể là được chèn vào đầu tận của phần đàn hồi của dạng ống 501 để bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn của nút hãm là nối thông với phần bên trong (bình chứa được chất) của thiết bị phân phối được chất. Trong FIG. 7, đáy đối diện của nút hãm hướng ra ngoài, như bề mặt bên ngoài của thiết bị phân phối được chất. Theo cách khác, theo các phương án khác, vị trí có thể được đặt trước, để bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn của nút hãm hướng ra ngoài, như bề mặt bên ngoài của thiết bị phân phối được chất, trong khi đáy

của nút hãm nối thông với phần bên trong (bình chứa dược chất) của thiết bị phân phối dược chất. Ở vị trí này, bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn của nút hãm có thể tạo ra không gian trống ở hoặc gần đầu tận của phần đàn hồi. Không gian trống hoặc một phần của chúng có thể chứa chất dính, cái kẹp, nút, hoặc các phương án đã biết khác để gắn chặt nút hãm, như được mô tả trong FIG. 20B.

Nút hãm nên tiếp xúc với phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước bằng cách hạn chế nút hãm bị loại ra từ phần đàn hồi khi thiết bị được nén trong cơ thể sau khi sử dụng và/hoặc khi lực thủy tĩnh tác dụng trên nút hãm. Theo các phương án, có sự can thiệp, sự cọ xát, hoặc sự lắp ghép ở giữa nút hãm và phần đàn hồi. Ở nơi có thể áp dụng, nút hãm còn nên giữ lại trong phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước khi thiết bị là biến dạng đàn hồi giữa dạng cố định và dạng tương đối thẳng của nó.

Theo một phương án được ưu tiên, nút hãm không di chuyển bên trong phần đàn hồi của thân của thiết bị sau khi sử dụng và trong giải phóng dược chất. Theo các phương án khác, nút hãm di chuyển bên trong phần đàn hồi thân có khả năng thấm nước sau khi sử dụng và trong quá trình giải phóng dược chất. Sự di chuyển của nút hãm có thể chấp nhận được miễn là sự giải phóng dược chất không bị ảnh hưởng không mong muốn.

Theo các phương án, hình dạng mặt cắt ngang của nút hãm gần như phù hợp với kích thước bên trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị. Theo các phương án khác, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị. Cụm từ “đường kính trong,” như được sử dụng ở đây, không được dự định để nghĩa là phần đàn hồi luôn là tròn khi được nhìn từ mặt cắt ngang; thay vào đó, thuật ngữ chỉ đường kính lớn nhất hoặc trục chính của ống của phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước. Tương tự, cụm từ “đường kính ngoài,” như được sử dụng ở đây, không được dự định để nghĩa là nút hãm, khi được nhìn từ mặt cắt ngang, luôn là tròn; thay vào đó, thuật ngữ chỉ đường kính lớn nhất hoặc trục chính của mặt cắt ngang của nút hãm hoặc đáy của nó.

Theo một phương án, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị ít nhất 3%. Theo một phương án khác, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị ít nhất 5%. Theo một phương án khác nữa, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị ít nhất 10%. Theo một phương án hơn nữa, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị ít nhất 15%. Theo một phương án khác hơn nữa, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị ít nhất 20%. Theo một phương án cụ thể, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 25%.

Theo một phương án, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị tới khoảng 5%, và đường kính trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị là 2,16 mm và đường kính ngoài của nút hãm là 2,27 mm. Nút hãm, trong phương án này, có chiều dài từ khoảng 2,5 mm tới khoảng 5 mm.

Theo một phương án khác, đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước tới khoảng 28%. Ví dụ, trong một trường hợp, đường kính trong của phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước là 2,16 mm và đường kính khác của nút hãm là 2,77 mm. Nút hãm, trong phương án này, có chiều dài từ khoảng 2,5 mm hoặc 5 mm dài.

Nút hãm có thể có chiều dài bất kỳ mà thích hợp để cho phép việc tạo thành các vi kênh, giữa nút hãm và phần đàn hồi của thân của thiết bị. Bề mặt bên ngoài của nút hãm có thể tiếp xúc giao diện bên trong của phần đàn hồi của thân của thiết bị dọc theo toàn bộ chiều dài của nút hãm hoặc chỉ cho một phần chiều dài của nút hãm. Ví dụ, bề mặt bên ngoài của nút hãm được tạo hình dạng như hình trụ có thể tiếp xúc với giao diện bên trong của lỗ mở trong phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước dọc theo toàn bộ chiều dài của nút hãm. Bề mặt bên ngoài của nút hãm có một hoặc nhiều bề mặt hình nôm, hình nón, có góc, tuy nhiên, có thể chỉ tiếp xúc

với giao diện bên trong của phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước dọc theo một phần chiều dài tổng thể của nút hãm, như được thể hiện, ví dụ, ở FIG. 7 và 20B.

Theo các phương án, chiều dài của nút hãm có thể là từ khoảng 2 mm tới khoảng 10 mm, từ khoảng 2 mm tới khoảng 8 mm, từ khoảng 2 tới khoảng 6 mm, hoặc từ khoảng 2,5 mm tới khoảng 5 mm.

Thông thường, giao diện bên trong của phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước và nút hãm có thể được tạo hình dạng để nút hãm và phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước duy trì tiếp xúc với nhau trong quá trình sử dụng. Theo một số phương án, chất dính có thể được sử dụng để gắn chặt cùng với nhau phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước và nút hãm. Một phần đơn hoặc một hoặc nhiều phần gián đoạn của chất dính có thể được sử dụng miễn là lượng và vị trí của chất dính không ảnh hưởng không mong muốn lên sự giải phóng được chất như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, nút hãm có thể được gắn chặt một cách cơ học. Ví dụ, kẹp ngoài có thể được sử dụng gắn chặt với phần đàn hồi của thân có khả năng thấm nước và nút hãm. Kẹp thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng miễn là nó không ảnh hưởng không mong muốn lên tính chịu đựng thiết bị của bệnh nhân hoặc sự giải phóng được chất như được mô tả ở đây. Khi nút hãm được gắn chặt cơ học, với chất dính, hoặc cả hai, nó có thể là cần thiết để tạo thành phần đàn hồi hoặc nút hãm hoặc cả hai với vật liệu mềm hơn để đảm bảo sự tạo thành các vi kênh.

Nút hãm có thể được tạo ra từ vật liệu tương thích sinh học bất kỳ hoặc sự kết hợp của các vật liệu tương thích sinh học cho phép giải phóng được chất từ thiết bị như được mô tả ở đây. Ví dụ, nút hãm có thể được tạo ra từ polyme, như silicon hoặc etylen vinyl axetat, gốm, chất dính, hoặc sự kết hợp của chúng. Vật liệu có thể có khả năng bị phân hủy sinh học hoặc có khả năng bị ăn mòn sinh học.

Phần khung cố định

Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị phân phối được chất bao gồm phần khung cố định. Phần khung cố định liên quan tới phần bình chứa được chất và cho

phép giữ phần bình chứa được chất trong thân, như trong bàng quang. Phần khung cố định có thể bao gồm khung cố định mà có thể bị biến dạng giữa dạng tương đối được kéo dài và dạng profin tương đối thấp hơn. Ví dụ, khung cố định có thể mô phỏng một cách tự nhiên dạng tương đối được kéo dài, có thể được điều chỉnh thành dạng profin tương đối thấp hơn để chèn vào cơ thể, và có thể trở về một cách tự động dạng tương đối được kéo dài sau khi chèn vào cơ thể. Khung cố định ở dạng tương đối được kéo dài có thể được tạo hình dạng để giữ lại trong khoang cơ thể, và khung cố định ở dạng profin tương đối thấp hơn có thể được tạo hình dạng để chèn vào cơ thể qua kênh hoạt động của dụng cụ sử dụng như ống thông đường tiểu hoặc ống soi bàng quang. Để đạt được kết quả như vậy, khung cố định có thể có hạn chế đàn hồi, hằng số tuyệt đối, và/hoặc hằng số đàn hồi được chọn để cản trở thiết bị mô phỏng dạng profin tương đối thấp hơn một khi đã được sử dụng. Cấu hình như vậy có thể hạn chế hoặc ngăn ngừa sự bị loại ra bất ngờ của thiết bị từ cơ thể dưới lực được dự đoán. Ví dụ, thiết bị có thể được giữ trong bàng quang trong lúc tiểu tiện hoặc lúc co của cơ thành bàng quang.

Theo một phương án được ưu tiên, khung cố định bao gồm hoặc chứa dây đàn hồi. Dây đàn hồi còn có thể bao gồm chất đàn hồi có hằng số tuyệt đối tương đối thấp, mà có thể tương đối là ít có khả năng để kích thích hoặc gây loét bên trong bàng quang hoặc vị trí sử dụng khác và có thể có khả năng bị phân hủy sinh học để thiết bị không cần phải lấy ra.

Ví dụ, theo phương án được thể hiện trong FIG. 2-3, khung cố định 114 là dây đàn hồi được tạo thành từ hợp kim siêu đàn hồi, như nitinol, và được bao quanh bởi vách 124 của ống của khung cố định 110, tạo thành vỏ bảo vệ khoảng khung cố định 114. Vách 124 có thể được tạo thành từ vật liệu polyme, như silicon. Theo các phương án khác, khung cố định có thể là dây đàn hồi được tạo thành từ hợp kim siêu đàn hồi, như nitinol, được bao phủ trong vỏ polyme như vỏ silicon và được gắn vào phần bình chứa được chất.

Theo một số phương án, ống của khung cố định 110 có thể bao gồm khung cố định 114 và vật liệu làm đầy, như polyme làm đầy. Ví dụ về vật liệu làm đầy là chất dính silicon, như MED3-4213 bởi Nusil Technology LLC, mặc dù các vật liệu làm đầy khác có thể được sử dụng. Vật liệu làm đầy có thể làm đầy toàn bộ hoặc một phần khoảng không của ống của khung cố định 110 khoảng khung cố định 114. Ví dụ, vật liệu làm đầy có thể được rót vào ống của khung cố định 110 khoảng khung cố định 114 và có thể lưu hóa trong đó. Vật liệu làm đầy có thể làm giảm xu hướng của ống của bình chứa được chất 108 để kéo dài dọc theo, hoặc xoắn hoặc quay khoảng, khung cố định 114, trong khi duy trì ống của bình chứa được chất 108 trong hướng được chọn với tham chiếu với khung cố định 114. Tuy nhiên, vật liệu làm đầy là không cần thiết, và có thể bị bỏ qua.

Khi khung cố định ở dạng tương đối được kéo dài, như dạng xoắn được thể hiện trong FIG. 2, thiết bị có thể chiếm không gian có kích thước thích hợp để cản trở sự loại bỏ từ bàng quang. Khi khung cố định ở dạng profin tương đối thấp hơn, như dạng được kéo dài được thể hiện trong FIG. 3, thiết bị có thể chiếm vùng thích hợp để chèn vào cơ thể, như qua kênh hoạt động của dụng cụ sử dụng. Đặc tính của dây đàn hồi khiến thiết bị hoạt động như lò xo, biến dạng để đáp ứng với lượng tải nạp nén nhưng tự động trở về hình dạng ban đầu của nó một khi lượng tải nạp bị loại bỏ.

Khung cố định mô phỏng dạng vận thường có thể tương đối kháng với lực nén. Dạng vận thường chủ yếu bao gồm hai vòng phụ, mỗi vòng có vòm nhỏ hơn của chính nó và chia sẻ vòm lớn hơn của mỗi nhà. Khi dạng vận thường được nén đầu tiên, vòm lớn hơn hấp thụ phần lớn lực nén và bắt đầu biến dạng, nhưng với sự nén liên tiếp các vòm nhỏ hơn chống chéo, và tiếp theo, tất cả ba vòm chống lại lực nén. Sự chống lại sự nén của toàn bộ thiết bị tăng lên một khi hai vòng phụ chống chéo, cản trở sự trôi qua và loại bỏ của thiết bị khi bàng quang co thắt trong khi tiểu tiện.

Theo các phương án trong đó khung cố định bao gồm vật liệu ghi nhớ hình dạng, vật liệu được sử dụng để tạo thành khung có thể “ghi nhớ” và mô phỏng tự

động dạng tương đối được kéo dài sau khi áp dụng nhiệt cho thiết bị, như khi tiếp xúc với nhiệt độ cơ thể sau khi đi vào bàng quang.

Khung cố định có thể ở dạng có hệ số đàn hồi đủ lớn để duy trì trong thiết bị bên trong khoang cơ thể, như bàng quang. Vật liệu có hệ số tuyệt đối lớn có thể được sử dụng, hoặc vật liệu có hệ số tuyệt đối thấp. Đặc biệt khi vật liệu có hệ số tuyệt đối thấp được sử dụng, khung cố định có thể có đường kính và/hoặc hình dạng mà cung cấp hệ số đàn hồi không có khung biến dạng đáng kể với lực của sự tiểu tiện. Ví dụ, khung cố định có thể bao gồm một hoặc nhiều đường uốn khúc, đường cuộn tròn, đường xoắn ốc, hoặc sự kết hợp của chúng, đặc biệt được thiết kế để đạt được hệ số đàn hồi mong muốn như được mô tả trong Công bố đơn Mỹ số 2009/0149833.

Khung cố định có thể có cấu trúc hai chiều that được giới hạn trong một mặt phẳng, cấu trúc ba chiều, như cấu trúc chiếm phần bên trong của hình giống hình cầu, hoặc một số sự kết hợp của chúng.

II. Sử dụng và ứng dụng của thiết bị

Thiết bị có thể được sử dụng trong khoang hoặc ống của cơ thể, và sau đó có thể giải phóng một hoặc nhiều dược chất để điều trị một hoặc nhiều tình trạng, điều trị khu trú tới một hoặc nhiều mô ở vị trí sử dụng và/hoặc điều trị khu vực tới các mô khác ở xa vị trí sử dụng. Sự giải phóng có thể được kiểm soát trong thời gian được kéo dài. Sau đó, thiết bị có thể được loại bỏ, hấp thụ, bài tiết, hoặc một số sự kết hợp của chúng.

Trong một ví dụ, thiết bị được chèn vào cơ thể bằng cách làm cho thiết bị phân phối dược chất đi qua dụng cụ sử dụng và giải phóng thiết bị từ dụng cụ sử dụng vào cơ thể. Trong các trường hợp trong đó thiết bị được sử dụng vào khoang cơ thể như bàng quang, thiết bị mô phỏng hình dạng cố định, như hình dạng profin được kéo dài hoặc cao hơn, một khi thiết bị đi ra từ dụng cụ sử dụng vào khoang. Ví dụ được minh họa trong FIG. 8, thể hiện thiết bị 700 mô phỏng hình dạng cố định khi thiết bị ra khỏi dụng cụ sử dụng 702. Dụng cụ sử dụng 702 có thể là thiết bị ống thích hợp bất

kỳ, như ống thông đường tiểu, ống thông đường tiểu niệu đạo, hoặc ống soi bàng quang. Dụng cụ sử dụng 702 có thể là thiết bị có sẵn trên thị trường hoặc thiết bị được thích nghi đặc biệt cho thiết bị phân phối được chất của sáng chế, ví dụ, như được mô tả in Công bố Đơn Sáng chế Mỹ số 2011/0202036.

Một khi được chèn vào cơ thể, thiết bị giải phóng được chất theo cách được kiểm soát. Thiết bị có thể cung cấp sự được kéo dài, liên tục, gián đoạn, hoặc định kỳ của lượng được chất mong muốn trong khoảng thời gian mong muốn, được xác định trước. Theo các phương án, thiết bị có thể phân phối liều được chất mong muốn trong thời gian được kéo dài, như 12 giờ, 24 giờ, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, hoặc 20, 25, 30, 45, 60, hoặc 90 ngày, hoặc nhiều hơn. Tốc độ phân phối và liều lượng được chất có thể được chọn phụ thuộc vào được chất được phân phối và bệnh hoặc tình trạng được điều trị.

Theo các phương án trong đó thiết bị bao gồm được chất ở dạng rắn, sự rửa giải được chất từ thiết bị xảy ra sau khi hòa tan được chất bên trong thiết bị. Chất lỏng của cơ thể đi vào thiết bị, tiếp xúc được chất và hòa tan được chất, và sau đó được chất được hòa tan ra khỏi thiết bị qua các vi kênh, được mô tả ở đây. Ví dụ, được chất có thể được hòa tan sau khi tiếp xúc với urin trong các trường hợp trong đó thiết bị được sử dụng trong bàng quang.

Sau đó, thiết bị có thể được truy xuất từ cơ thể, như trong các trường hợp trong đó thiết bị là không có khả năng hấp thụ lại, không đàn hồi, hoặc nếu không thì cần phải được loại bỏ.

Thiết bị còn có thể được tạo kết cấu để có khả năng hấp thụ lại sinh học toàn bộ hoặc một phần, do đó việc truy xuất là không cần thiết. Trong một trường hợp, thiết bị được hấp thụ hoặc được phân hủy đủ để nó có thể được loại ra từ bàng quang trong khi tiểu tiện. Theo các phương án cụ thể, thiết bị bao gồm các liên kết có khả năng bị phân hủy sinh học do đó thiết bị có thể biến dạng thành hình dạng mà cho phép đi qua niệu đạo trong khi tiểu tiện, như được mô tả trong Công bố Đơn Sáng chế Mỹ số 2012/0089122, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Thiết bị có thể

không được truy xuất hoặc hấp thụ tới khi một số được chất, hoặc tốt hơn là hầu hết hoặc toàn bộ được chất, được giải phóng.

FIG. 9 minh họa sự sử dụng của thiết bị 800 trong bàng quang, trong đó giải phẫu của người nam trưởng thành được thể hiện bằng ví dụ. Dụng cụ sử dụng 802 có thể được chèn vào qua niệu đạo vào bàng quang, và thiết bị 800 có thể đi qua dụng cụ sử dụng 802, được đẩy bằng một con dao nhỏ và/hoặc dòng chất bôi trơn hoặc chất lỏng khác, ví dụ, tới khi thiết bị 800 đi vào bàng quang. Do đó, thiết bị được sử dụng trong bàng quang của người bệnh nam hoặc nữ có nhu cầu điều trị.

Thiết bị có thể được sử dụng trong bàng quang của bệnh nhân theo quy trình độc lập hoặc tiếp hợp với một phần tiết niệu khác hoặc quy trình khác hoặc phẫu thuật, hoặc trước, trong, hoặc sau quy trình khác. Thiết bị có thể giải phóng một hoặc nhiều được chất được phân phối tới mô khu trú và/hoặc khu vực cho trị liệu hoặc phòng ngừa, hoặc phẫu thuật ven, hậu phẫu, hoặc cả hai.

Theo một phương án, thiết bị phân phối được chất, với trọng tải được chất khép kín, được sử dụng hoàn toàn bên trong bàng quang để cung cấp sự phân phối ổn định của ít nhất một được chất tới bàng quang với lượng có hiệu quả trị liệu cho mô đích có nhu cầu điều trị. Nó có thể là bản thân bàng quang hoặc khu vực gần bàng quang. Sự phân phối khu vực như vậy có thể cung cấp sự thay thế cho việc sử dụng toàn thân, mà có thể kéo theo tác dụng phụ không mong muốn hoặc dẫn đến tính khả dụng sinh học không đầy đủ của được chất. Sau khi sử dụng thiết bị *in vivo*, ít nhất một phần trọng tải của được chất được giải phóng từ thiết bị gần như liên tục trong thời gian được kéo dài, tới urothelium và có thể là tới các mô gần đó, với lượng có tác dụng cung cấp điều trị hoặc cải thiện chức năng bàng quang của bệnh nhân. Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị nằm trong bàng quang giải phóng được chất trong thời gian được xác định trước, như hai tuần, ba tuần, bốn tuần, một tháng, hoặc nhiều hơn.

Trong các trường hợp đó, thiết bị có thể được sử dụng để điều trị viêm bàng quang kẽ, viêm bàng quang phóng xạ, đau xương chậu, hội chứng bàng quang hoạt

động quá mức, bệnh ung thư bàng quang, bệnh bàng quang do thần kinh, rối loạn chức năng cơ vòng của bàng quang do thần kinh hoặc không do thần kinh, nhiễm trùng, đau hậu phẫu hoặc các bệnh, rối loạn, và tình trạng khác được điều trị với dược chất được phân phối tới bàng quang. Thiết bị có thể phân phối dược chất cải thiện chức năng bàng quang, như khả năng chứa của bàng quang, độ co giãn, và/hoặc tần số co không bị ức chế, mà làm giảm đau và sự bất tiện trong bàng quang hoặc các vùng gần đó khác, hoặc có các tác dụng khác, hoặc sự kết hợp của chúng. Thiết bị được sử dụng ở bàng quang còn có thể phân phối lượng có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều dược chất tới các vị trí sinh dục khác bên trong cơ thể, như các vị trí khác bên trong các hệ thống tiết niệu hoặc sinh sản của cơ thể, bao gồm một hoặc cả hai thận, niệu đạo, một hoặc cả hai niệu quản, dương vật, tinh hoàn, một hoặc cả hai túi tinh, một hoặc cả hai ống dẫn tinh, một hoặc cả hai ống dẫn xuất tinh, tuyến tiền liệt, âm đạo, tử cung, một hoặc cả hai buồng trứng, hoặc một hoặc cả hai ống dẫn trứng, trong số chúng hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ, thiết bị phân phối dược chất trong bàng quang có thể được sử dụng để điều trị sỏi hoặc u xơ thận, rối loạn cương dương, và các bệnh, rối loạn, và tình trạng.

Theo một phương án, thiết bị phân phối dược chất trong bàng quang được sử dụng cho bàng quang để phân phối khu trú lidocain hoặc chất gây mê khác để điều khiển sự đau xuất phát từ nguồn bất kỳ, như bệnh hoặc rối loạn trong mô sinh dục, hoặc đau xuất phát từ quy trình với bàng quang bất kỳ, như phẫu thuật, ống thông đường tiểu, cắt bỏ, cấy thiết bị y tế, hoặc loại bỏ sỏi hoặc vật lạ, và các quy trình khác.

Theo các phương án, thiết bị phân phối dược chất là vô trùng, như sau khi thiết bị được sản xuất/lắp ráp và trước khi thiết bị được sử dụng vào bệnh nhân. Trong một số trường hợp, thiết bị có thể là vô trùng sau khi thiết bị được đóng gói, như đưa gói tới phóng xạ gamma, phóng xạ chùm electro, hoặc khí etylen oxit. Mặc dù phóng xạ gamma có thể ảnh hưởng sự biểu hiện của thiết bị phân phối dược chất theo khía cạnh nhất định, các vật liệu và cấu trúc có thể được chọn, như được giải thích ở đây, để loại bỏ hoặc gần như trung hòa các tác dụng phụ bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu hơn nữa với viện dẫn tới các ví dụ không giới hạn sau.

Ví dụ 1 – So sánh các cấu hình hệ thống khác nhau

Ba thiết bị phân phối dược chất (FIG. 10A-FIG. 10C) với cấu hình hệ thống khác nhau được tạo ra và profin giải phóng dược chất *in vitro* của chúng được xác định. Mỗi thiết bị trong ba thiết bị có thân đàn hồi được tạo ra từ silicon với ống của bình chứa dược chất (901, 910, 920) và ống của khung cố định (903, 912, 922).

Ống của khung cố định của mỗi thiết bị giữ khung cố định (904, 913, 923) được tạo ra từ dây nitinol. Dây nitinol giữ thiết bị ở dạng cố định “vận thường” được mô tả phía trên khi không bị nén. Ba thiết bị được chất trong FIG. 10A-10C được thể hiện với hình dạng tương đối thẳng.

Ống của bình chứa dược chất của mỗi thiết bị có đường kính trong 2,64 mm, và vách của ống của bình chứa dược chất dày 0,2 mm. Dược chất được giữ trong mỗi thiết bị phân phối dược chất trong ví dụ này là dạng viên lidocain hydroclorua monohydrat (LHM) (89,5% LHM, 2,5% PVP, 8% PEG 8000).

Cấu hình đầu tiên, được thể hiện trong FIG. 10A (thiết bị Kiểu A) chứa trong ống của bình chứa dược chất 901 với hai đầu tịt. Ống của bình chứa dược chất 901 chứa viên LHM (89,5% LHM, 2,5% PVP, 8% PEG 8000) 902. Trong một đầu tịt của ống của bình chứa dược chất 901 được chèn vào nút hãm 905 và chất dính silicon 906, để bịt kín đầu tịt đó của ống của bình chứa dược chất 901 để ngăn ngừa sự giải phóng dược chất từ đầu tịt đó. Nút hãm 905 được chèn vào ống của bình chứa dược chất 901 đủ xa để cho phép chất dính silicon 906 được đặt trong ống của bình chứa dược chất 901. Nút 907 được chèn vào đầu tịt kia của ống của bình chứa dược chất 901 có lỗ phun 908. Lỗ phun 908 có đường kính trong 0,3 mm, và nút 907 có đường kính ngoài 2,64 mm và chiều dài 5,0 mm. Bề mặt ngoài của lỗ phun 908 được bịt kín

với chất dính silicon. Ống của bình chứa được chất giữ trọng tải các viên 600 mg lidocain (trương đương bazơ tự do, hoặc FBE).

Cấu hình thứ hai, được thể hiện trong FIG. 10B (thiết bị Kiểu B) được chứa trong ống của bình chứa được chất 910, và nút hãm 914, 915 được chèn vào mỗi đầu tận của ống của bình chứa được chất. Nút hãm có chiều dài 5,0 mm và đường kính ngoài 2,77 mm. Do đó, trong cấu hình này, đường kính ngoài của nút hãm là lớn hơn khoảng 5% đường kính trong của ống của bình chứa được chất 910, là 2,64 mm. Ống của bình chứa được chất 910 giữ các viên 660 mg lidocain FBE 911. Không sử dụng chất dính silicon trong cấu hình này.

Cấu hình thứ ba, được thể hiện trong FIG. 10C (thiết bị Kiểu C) giống với cấu hình thứ hai trước đó, ngoại trừ việc cấu hình thứ ba chứa một đầu tận có nút hãm 925 và được bịt kín với chất dính silicon 926, từ đó ngăn ngừa sự giải phóng được chất từ đầu tận được bịt kín. Nút hãm 925 được chèn vào thiết bị đủ xa để cho phép chất dính silicon 926 được đặt trong ống của bình chứa được chất 920. Ống của bình chứa được chất 920 giữ các viên 660 mg lidocain FBE 921.

Profin giải phóng *in vitro* được xác định cho ba kiểu thiết bị. Thiết bị được đặt trong nước khử ion ở 37°C, và tỷ lệ phần trăm giải phóng được chất được xác định trong 14 ngày. Để đảm bảo sự tái sản xuất, profin giải phóng của ba thiết bị của mỗi cấu hình được xác định, *nghĩa là*, ba thiết bị Kiểu A, ba thiết bị Kiểu B, và ba thiết bị Kiểu C. Profin giải phóng trung bình cho thiết bị được thể hiện trong FIG. 11. Thanh sai số trong FIG. 11 thể hiện sai số chuẩn quanh số trung bình. Dữ liệu chỉ ra rằng thiết bị của tất cả ba cấu trúc có profin giải phóng được chất *in vitro* tương tự nhau, sự giải phóng được chất xảy ra qua các vi kênh, được mô tả ở đây.

Ví dụ 2 – Thử nghiệm thay thế nước

Sự mất khối lượng từ hàng loạt thiết bị được làm đầy với nước sau một lần nén được xác định. Trước khi nén thiết bị, mỗi thiết bị được làm đầy với nước thay

vì được phẩm. Để cho phép làm đầy và bịt kín bằng nước, mỗi thiết bị được khớp với ống công tiếp cận.

Mỗi thiết bị khô được cân trước khi được làm đầy với nước khử ion qua cổng tiếp cận sử dụng đầu phân phát. Các cổng được bịt kín với cái kẹp mặt trơn khi thiết bị được làm đầy. Thiết bị được làm đầy sau đó được cân trong khi ở vị trí không áp lực. Thiết bị không bị áp lực sau đó được đặt trên bề mặt phẳng, và được nén dọc trục dài của thiết bị tới khoảng trống được xác định trước 2 hoặc 3 cm. Nói cách khác, thiết bị không bị áp lực, được xác định khoảng 4 cm dọc trục dài của chúng, được nén thành khoảng trống hoặc không gian 2 hoặc 3 cm bởi lực nén. Lực nén được áp dụng dọc trục dài của thiết bị. Thiết bị được nén trong 15 giây. Đối với thiết bị chứa ít nhất một lỗ phun, nước có ở lỗ phun được loại bỏ với cần gạt nước đặc biệt.

Lực nén sau đó được bỏ, và thiết bị được cho phép trở về vị trí không nén của chúng. Lượng nước còn lại bất kỳ trên bề mặt của thiết bị được loại bỏ với cần gạt nước đặc biệt. Thiết bị sau đó được cân và lượng nước mất của mỗi thiết bị được tính toán.

Thiết bị của Ví dụ 1 được đưa vào thử nghiệm này, và tỷ lệ phần trăm nước mất của mỗi thiết bị ở các khoảng trống 2 cm và 3 cm được thể hiện trong FIG. 12. FIG. 12 thể hiện rằng thiết bị có nút với lỗ phun, Kiểu A, chịu sự mất nước đáng kể so với thiết bị khác có nút hãm không có lỗ phun - thiết bị Kiểu B và Kiểu C.

Lượng nước mất của số lượng thiết bị khác cũng được kiểm tra và so sánh với the lượng nước mất của thiết bị tương tự với các thiết bị trong Ví dụ 1. Mỗi thiết bị có thân đàn hồi bao gồm ống của bình chứa được chất và ống của khung cố định. Ống của khung cố định của mỗi thiết bị chứa khung cố định dây nitinol, giữ thiết bị ở dạng cố định “vận thăng” được mô tả ở trên. Các đặc tính khác của thiết bị được giải thích trong bảng 1 bên dưới. Đường kính ngoài của mỗi nút hãm là lớn hơn khoảng 5% đường kính trong (ID) của ống của bình chứa được chất.

BẢNG 1

Thiết bị số	Ống của bình chứa được chất		Đầu thứ nhất	Đầu thứ hai
	ID (mm)	Lỗ phun* (mm)		
1	2,64	N/A	Nút hãm	Nút hãm
2	2,64	N/A	Nút hãm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
3	2,64	0,050	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
4	2,64	0,075	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
5	2,64	0,125	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
6	2,64	0,150	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
7	2,64	0,150	6 Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	6 Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
8	1,52	0,150	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
9	2,16	0,150	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
10	2,64	N/A	Nút có Lỗ phun với đường kính 0,3 mm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
11	2,64	N/A	Nút có Lỗ phun với đường kính 0,3 mm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon (để khoảng một nửa của ống của bình chứa được chất được làm đầy với chất dính)
12	2,16	N/A	Nút hãm	Nút hãm

13	2,64	N/A	Nút có Lỗ phun với đường kính 0,127 mm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
14	2,64	N/A	Nút có Lỗ phun với đường kính 0,203 mm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon
15	2,64	N/A	Nút có lỗ phun với đường kính 0,127 mm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon (để khoảng một nửa của ống của bình chứa được chất được làm đầy với chất dính)
16	2,64	N/A	Nút có lỗ phun với đường kính 0,203 mm	Nút hãm + Được bịt kín với Chất dính silicon (để khoảng một nửa của ống của bình chứa được chất được làm đầy với chất dính)

* Lỗ phun được đặt ở giữa ống của bình chứa được chất.

Thiết bị 1, 2, và 12 được thiết kế theo các phương án được mô tả ở đây. Cả hai đầu tận của thiết bị 1, 2, và 12 được khớp với nút hãm. Tuy nhiên, trong thiết bị 2, chất dính silicon được áp dụng trong ống của bình chứa được chất sau khi nút hãm được chèn vào một đầu tận của thiết bị, từ đó bịt kín đầu tận của thiết bị. Nút hãm được chèn vào ống của bình chứa được chất chỉ đủ xa để cho phép chất dính silicon được áp dụng cho ống của bình chứa được chất với lượng có tác dụng để bịt kín đầu tận của thiết bị.

Cùng một kỹ thuật được sử dụng để bịt kín cả hai đầu tận của thiết bị 3-9. Nút hãm được chèn vào mỗi đầu tận của thiết bị, và trong mỗi đầu tận chất dính silicon được áp dụng để bịt kín cả hai đầu tận của thiết bị. Trong thiết bị 3-6, 8, và 9 nút hãm đơn được chèn vào mỗi đầu tận của thiết bị. Nút hãm được chèn vào đủ xa để cho phép chất dính silicon được áp dụng trong ống của bình chứa được chất với lượng có tác dụng để bịt kín cả hai đầu tận của thiết bị. Trong thiết bị 7, sáu nút hãm được chèn vào mỗi đầu tận của thiết bị, nút thứ sáu được chèn vào chỉ đủ xa để cho phép

chất dính silicon được áp dụng bên trong ống của bình chứa được chất với lượng có tác dụng để bịt kín cả hai đầu tận của thiết bị.

Thiết bị 10, 11, và 13-16 có một đầu tận trong đó chất dính silicon được áp dụng trong ống của bình chứa được chất sau khi nút hãm được chèn vào, từ đó bịt kín đầu tận đó của thiết bị. Trong thiết bị 10, 13, và 14 nút hãm được chèn vào chỉ đủ xa ống của bình chứa được chất để cho phép chất dính silicon được áp dụng sau nó. Tuy nhiên, trong thiết bị 11, 15, và 16, nút hãm được đặt gần trung tâm của thiết bị để chất dính silicon làm đầy khoảng nửa thể tích của ống của bình chứa được chất. Đầu tận kia của thiết bị 10, 11, và 13-16 được khớp với nút có lỗ phun với đường kính được nêu trong bảng trên. Bề mặt bên ngoài của nút được bịt kín với chất dính silicon. Lỗ phun có mặt ở nút cho phép các thành phần của ống của bình chứa được chất nổi thông lưu với môi trường bên ngoài.

Lượng nước ban đầu được đặt trong mỗi thiết bị được thể hiện trong FIG. 13. Lượng nước được chèn vào mỗi thiết bị phụ thuộc, ít nhất một phần, vào đường kính bên trong của ống của bình chứa được chất và thể tích của ống của bình chứa được chất được sử dụng bởi chất dính silicon (như trong thiết bị 11, 15, và 16) hoặc nút hãm (như trong thiết bị 7). Lượng nước bị mất và tỷ lệ phần trăm nước bị mất từ mỗi thiết bị như thiết bị được nén tới khoảng trống 2 cm và 3 cm được thể hiện trong FIG. 14 và 15, theo thứ tự. Các hình này thể hiện rằng thiết bị được thể hiện bởi sáng chế - thiết bị 1, 2, và 12 - thường mất nước trong quá trình nén ít hơn thiết bị khác. Do đó, thiết bị phân phối được chất không có lỗ phun ít có khả năng tiết ra lượng được chất không mong muốn trong quá trình nén.

Ví dụ 3 – Giải phóng *in vitro*

Hiệu suất giải phóng được chất *in vitro* của một số cấu hình của thiết bị phân phối được chất đã được thử nghiệm. Không có thiết bị phân phối được chất nào trong ví dụ này bao gồm các lỗ hồng.

Thiết bị phân phối được chất trong ví dụ này được tạo ra bằng cách sử dụng ống thông hai nòng silicon. Một trong các khoang là ống của khung cố định chứa khung cố định. Khung cố định là dây tạo hình đường kính 0,254 mm. Khoang khác của ống thông hai nòng silicon là ống của bình chứa được chất có đường kính trong là 2,16 mm. Các ống của bình chứa được chất của thiết bị chứa các viên LHM (89,5% lidocain hydroclorua monohydrate, 2,5% PVP, 8% PEG 8000). Khối lượng lidocain FBE là khoảng 470 mg. Thiết bị trong ví dụ này không bị phơi nhiễm với phóng xạ gamma.

Thiết bị được tạo ra và được thử nghiệm ở ví dụ này được tóm tắt trong Bảng 2, giải thích liệu các đầu tận của thiết bị bao gồm nút hãm hay phần bịt kín. Trong các bảng này, “CRP” là nút hãm hình trụ, “OD” biểu thị đường kính ngoài, và “L” là chiều dài. “Phần bịt kín RTV” là phần bịt kín lưu hóa bằng nhiệt độ phòng.

BẢNG 2

Số thiết bị	Đầu 1	Đầu 2	Chú ý
1	CRP OD 2,27 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 5%
2	CRP OD 2,64 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 22%
3	CRP OD 2,77 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 28%
4	CRP OD 2,27 mm, L 3 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 5%
5	CRP OD 2,64 mm, L 3 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 22%
6	CRP OD 2,77 mm, L 3 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 28%
7	CRP OD 2,64 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp) lỗ phun 0,3 mm trong CRP	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 22%
8	CRP OD 2,27 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Giống như đầu 1	Các CRP quá cỡ 5% lỗ phun được khoan laze 150

			µm ở giữa ống silicon
9	Phần bịt kín RTV	Phần bịt kín RTV	lỗ phun được khoan laze 150 µm ở giữa ống silicon
10	CRP OD 2,27 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	Đệm hình trụ cũng được đặt ở giữa lõi được chất.
11	CRP OD 2,27 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Giống như đầu 1	CRP quá cỡ 5%
12	CRP OD 2,24 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 4%
13	Bóng sa phía OD 2,38 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	Bóng quá cỡ 10%
14	Bóng sa phía OD 2,50 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	Bóng quá cỡ 16%
15	CRP OD 2,49 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 15%
16	CRP OD 2,24 mm, L 3 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 4%
17	Bóng sa phía OD 2,78 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	Bóng quá cỡ 29%
18	Bóng sa phía OD 3,00 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	Bóng quá cỡ 39%
19	CRP OD 2,49 mm, L 3 mm (ma sát phù hợp)	Phần bịt kín RTV	CRP quá cỡ 15%
20	CRP OD 2,64 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Giống như đầu 1	CRP quá cỡ 22% lỗ phun được khoan laze 150 µm ở giữa ống silicon
21	CRP OD 2,77 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Giống như đầu 1	CRP quá cỡ 28% lỗ phun được khoan laze 150 µm ở giữa ống silicon
22	CRP OD 2,27 mm, L 3 mm (ma sát phù hợp)	Giống như đầu 1	CRP quá cỡ 5%
23	CRP OD 2,27 mm, L 5 mm (ma sát phù hợp)	Giống như đầu 1	CRP quá cỡ 5%

24	Phần bịt kín RTV	Phần bịt kín RTV	Cả hai đầu tận được bịt kín
----	------------------	------------------	-----------------------------

Hiệu suất giải phóng được chất *in vitro* của 24 cấu hình của thiết bị phân phối được chất được đo bằng cách đặt thiết bị trong 300 mL nước được khử ion hóa ở 37°C. Sau đó thời điểm hàng ngày được tập hợp lại bằng cách lấy 1 mL mẫu nước và thay thế nó với 1 mL nước được khử ion hóa. Kích thước mẫu được thử nghiệm cho mỗi cấu hình là 3.

Quan sát thường là khi tỷ lệ phần trăm quá cỡ của nút hãm hình trụ giảm, tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng từ thiết bị tăng và trở nên nhất quán hơn. Ví dụ, các thiết bị có cấu hình 16 và 12 giải phóng được chất gần như nhất quán qua chu kỳ thử nghiệm 14 ngày, và, ở cuối chu kỳ thử nghiệm, thiết bị của cả hai cấu hình giải phóng khoảng 60% được chất. Ngược lại, thiết bị có cấu hình 6 và 3 giải phóng được chất theo cách nhiều mâu thuẫn qua chu kỳ thử nghiệm 14 ngày. Ở cuối chu kỳ thử nghiệm, thiết bị 3 của cấu hình 6 giải phóng từ khoảng 45% tới khoảng 64% được chất, và thiết bị 3 của cấu hình 3 giải phóng từ khoảng 43% tới khoảng 48% được chất. Thú vị là, nút hãm bị đẩy ra khỏi 2 trong 3 thiết bị có cấu hình 19 và 1 trong 3 thiết bị có cấu hình 15 ở ngày thứ 2 trong chu kỳ thử nghiệm 14 ngày. Cấu hình 19 và 15 bao gồm nút hãm hình trụ quá cỡ 15%, và các nút hãm này chỉ là nút hãm hình trụ bị đẩy ra khỏi các thiết bị trong các thử nghiệm của ví dụ này.

Về tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng qua chu kỳ thử nghiệm 14 ngày, quan sát thường là thiết bị có nút hãm đơn và đầu tận được bịt kín được thực hiện tương tự với các thiết bị có hai nút hãm, *nghĩa là*, một nút hãm ở mỗi đầu tận của thiết bị. Ví dụ, Fig.16 mô tả tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng bởi ba thiết bị có cấu hình 4. Ba thiết bị có cấu hình 4 một cách nhất quán giải phóng tỷ lệ phần trăm được chất gần y hệt nhau, đặc biệt từ các ngày 4 đến 14 của chu kỳ thử nghiệm. Khi chu kỳ thử nghiệm kết thúc sau 14 ngày, mỗi thiết bị trong số 3 thiết bị có cấu hình 4 giải phóng khoảng 60% được chất.

Ba thiết bị có cấu hình 22 được thực hiện tương tự với các thiết bị có cấu hình 4 (được thể hiện trong Fig.16) dù thực tế là thiết bị có cấu hình 22 bao gồm nút hãm ở cả hai đầu tận của thiết bị. Hiệu suất của ba thiết bị có cấu hình 22 được thể hiện trong Fig.17. Fig.17 thể hiện là thiết bị có cấu hình 22 được thực hiện tương tự, nhưng không phải là nhất quán như các thiết bị có cấu hình 4. Điều này được chỉ ra bởi thực tế là ba thiết bị có cấu hình 22 giải phóng từ khoảng 57% tới khoảng 61% phần trăm được chất vào lúc kết thúc chu kỳ thử nghiệm 14 ngày. Ngược lại, mỗi thiết bị có cấu hình 4 giải phóng khoảng 60% được chất vào lúc kết thúc chu kỳ thử nghiệm 14 ngày, như được thể hiện trên FIG.16.

Cũng quan sát thường là các bóng Sa phía có nhiều khả năng bị đẩy ra khỏi thiết bị mà là nút hãm hình trụ. Ví dụ, thiết bị 3 có cấu hình 13 được thử nghiệm, và các bóng Sa phía của mỗi thiết bị 3 bị đẩy ra khỏi ngày thứ 2 của chu kỳ thử nghiệm 14 ngày.

Nói chung, số liệu chỉ ra rằng các thiết bị không có lỗ phun có thể giải phóng lidocain có thể đoán trước và một cách nhất quán. Việc giải phóng lidocain có thể được thúc đẩy bằng sự phòng ống silicon do áp suất thẩm thấu. Số liệu cũng chỉ ra rằng mức độ lấp giao thoa ở giữa đệm và ống có thể ảnh hưởng sự giải phóng *in vitro*.

Ví dụ 4 – Hiệu quả của phóng xạ gamma

Hiệu quả của phóng xạ gamma (25 kGy) với việc giải phóng được chất từ thiết bị phân phối được chất được thử nghiệm.

Bốn nhóm thiết bị thử nghiệm được phát triển cho ví dụ này. Mỗi thiết bị trong ví dụ này được tạo ra từ ống thông hai nòng silicon (máy đo độ cứng silicon 50 shore A). Một trong các khoang là ống của khung cố định giữ khung cố định hình bầu dục kép, và khoang khác là ống của bình chứa được chất có đường kính trong là 2,16 mm, và độ dày của vách là 0,20 mm. Chế phẩm của các viên được chất được đặt trong ống silicon chứa 89,5% lidocain hydroclorua, 2,5% là PVP, và 8% là PEG

8000. Khối lượng viên được chất được nạp vào mỗi thiết bị là khoảng 650 mg, và chiều dài viên được chất hỗn hợp là khoảng 15,7 cm.

Một đầu tận của mỗi thiết bị được bịt kín, và nút hãm được chèn vào đầu tận khác của mỗi thiết bị. Thiết bị theo ví dụ này bao gồm nút hãm được tạo ra từ một trong hai vật liệu khác nhau: silicon và etylen vinyl axetat (ethylene vinyl acetate - EVA) copolyme. Nút hãm silicon (máy đo độ cứng silicon 80 shore A) có đường kính ngoài là 2,27 mm, và chiều dài là 5 mm. Các nút EVA có đường kính ngoài là 2,34 mm, chiều dài là 5 mm, và được tạo ra từ chuỗi hạt hỗ trợ (Elvax® 760, EVA copolyme)(FBK medical tubing, Stirling, NJ).

Cả hai đầu tận của các nút hình trụ gần như là bằng phẳng, và xem xét kích thước được mô tả trên đây, các nút silicon và các nút EVA quá cỡ tới 5% và 8%, theo thứ tự, so với đường kính trong 2,16 mm của ống silicon.

Phóng xạ gamma ở 25 kGy được thực hiện với các thiết bị ở nhóm 1 và 3 trong 4 nhóm thử nghiệm. Các hợp chất được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Nhóm thử nghiệm	Vật liệu nút hãm	Phóng xạ gamma (25 kGy) của nút hãm
1	Silicon	Có
2	Silicon	Không
3	EVA	Có
4	EVA	Không

Sự giải phóng được chất *in vitro* được thử nghiệm trong nước được khử ion hóa ở 37°C. Fig.18 mô tả tỷ lệ giải phóng lidocain hàng ngày với nhóm thử nghiệm 1 và 2, chứa nút hãm silicon quá cỡ 5%. Fig.19 mô tả tỷ lệ giải phóng lidocain hàng ngày với nhóm thử nghiệm 3 và 4, chứa nút hãm EVA quá cỡ 8%. Kích thước mẫu với mỗi nhóm ở FIG.18 và 19 là 3. Các thanh sai số trong FIG.18 và 19 biểu thị độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình.

Như được thể hiện trên FIG.18, các thiết bị có nút hãm silicon bị phơi nhiễm với phóng xạ gamma 25 kGy (nhóm thử nghiệm 1) đã hầu như không giải phóng lượng dược chất nào. Ở các thiết bị của nhóm thử nghiệm 1, một số sự gắn kết đã xảy ra ở giữa nút hãm silicon và ống silicon sau khi phơi nhiễm phóng xạ gamma 25 kGy. Sự gắn kết đã xuất hiện để duy trì gần như còn nguyên vẹn khi áp suất thẩm thấu tăng trong ống silicon.

Như được thể hiện trên FIG.19, hầu như không có sự khác biệt trong các tỷ lệ giải phóng dược chất ở nhóm thử nghiệm 3 và 4. Do vậy, sự phơi nhiễm của nút hãm EVA với phóng xạ gamma 25 kGy đã gần như không tác động đến tỷ lệ giải phóng dược chất.

Tuy nhiên, ở mỗi nhóm thử nghiệm 3 và 4, nút hãm EVA từ một thiết bị trong ba mẫu thiết bị bị đẩy ra khỏi ống silicon. Ở nhóm thử nghiệm 3, nút hãm EVA bị đẩy ra khỏi thiết bị ở ngày thứ 1 của thử nghiệm, và ở nhóm thử nghiệm 4, nút hãm EVA bị đẩy ra khỏi thiết bị ở ngày thứ 4 của thử nghiệm. Do vậy, các thiết kế của nút EVA khác bị thử nghiệm, bao gồm thiết kế theo ví dụ sau đây.

Ví dụ 5 – Thiết kế của nút EVA

Thiết bị phân phối dược chất có hai cấu hình được thử nghiệm để xác định nút hãm có các kích thước khác nhau ảnh hưởng đến sự giải phóng lidocain từ thiết bị phân phối dược chất như thế nào.

Như đã giải thích ở Ví dụ 4, phơi nhiễm nút hãm EVA với phóng xạ gamma 25 kGy không ảnh hưởng tỷ lệ giải phóng lidocain, nhưng áp suất thẩm thấu đã đẩy nút hãm EVA ra khỏi 2 trong 6 đơn vị được thử nghiệm (1 đơn vị từ nhóm thử nghiệm 3, và 1 đơn vị từ nhóm thử nghiệm 4). Do vậy, các nút hãm EVA gần như là hình trụ có các đầu tận bằng phẳng theo ví dụ trước được thay thế với các nút hãm EVA có thiết kế nút được thể hiện trên Fig.20A.

Nút hãm 1900 ở FIG. 20A là nút hãm gần như là hình trụ có phần chéo góc 1920. Sự có mặt của phần chéo góc 1920 làm nút hãm có đầu tận gần như bán nguyệt

1930 và đáy gần như tròn 1910. Đáy tròn 1910, theo ví dụ cụ thể này, được chèn vào ống silicon 1950 của thiết bị để đáy tròn 1910 nối thông với bình chứa dược chất 1960 của thiết bị phân phối dược chất, như được thể hiện trên FIG. 20B. Chất dính 1970 được đặt trong khoảng trống được tạo bởi phần chéo góc 1920 của nút hãm 1900. Tuy nhiên, theo các phương án khác, đầu tặn bán nguyệt 1930 có thể được chèn vào ống silicon của thiết bị để đầu tặn bán nguyệt 1930 nối thông với phía trong của thiết bị phân phối dược chất.

Ở mỗi thiết bị phân phối dược chất theo ví dụ này, thiết bị được tạo ra từ ống thông hai nòng silicon (máy đo độ cứng 50 Shore A). Một ống là ống của khung cố định giữ khung cố định dạng bầu dục kép, và ống kia là ống của bình chứa dược chất. Ống của bình chứa dược chất có đường kính ngoài là 2,16 mm và độ dày của vách là 0,20 mm. Mỗi thiết bị được nạp với các viên dược chất của chế phẩm sau đây: 89,5% LHM, 2,5% là PVP, và 8% là PEG 8000. Khối lượng viên dược chất được nạp vào mỗi thiết bị là khoảng 650 mg, và chiều dài viên dược chất hỗn hợp là khoảng 15,4 cm.

Theo cấu trúc thứ nhất, cả hai đầu tặn của ống của bình chứa dược chất của ống silicon được bịt kín, và ống của bình chứa dược chất của ống silicon có lỗ hồng được khoan laze có đường kính là 0,15 mm. Lỗ hồng được khoan laze gần như ở giữa thiết bị, nghĩa là, gần như cách đều ở giữa các đầu tặn.

Theo cấu trúc thứ hai, ống của bình chứa dược chất không có lỗ hồng, và chỉ một đầu tặn của ống của bình chứa dược chất được bịt kín. Đầu tặn kia của ống của bình chứa dược chất chứa nút hãm có chiều dài là khoảng 5 mm. Ba thiết bị của cấu hình thứ hai được tạo ra và được thử nghiệm.

Ba thiết bị của cấu hình thứ hai bao gồm các nút hãm có đường kính là 2,18 mm, 2,21 mm, và 2,34 mm, theo thứ tự, vì vậy nút hãm của ba thiết bị quá cỡ tới 1%, 2%, và 8%, theo thứ tự, xem xét đường kính ngoài 2,16 mm của ống của bình chứa dược chất của ống silicon.

Nút hãm được tạo ra từ chuỗi hạt hỗ trợ (FBK medical tubing, Stirling, NJ) of Elvax® 760, EVA copolyme. Nút hãm được đặt vào các đầu tận của ống của bình chứa được chất. Các đầu tận gần như tròn của nút hãm là các phần đầu tiên của nút hãm được đặt vào ống của bình chứa được chất. Kết quả là, các khoảng trống được tạo bởi bề mặt có góc của nút hãm có thể tới được từ các đầu tận của thiết bị sau khi nút hãm được chèn vào. Các khoảng trống được lấp đầy với chất dính silicon, như được thể hiện trên FIG.20B. Chất dính silicon, theo ví dụ này, đóng vai trò như nút để ngăn ngừa nút hãm bị tháo rời và tống ra khi áp suất thẩm thấu tăng trong thiết bị.

Với mỗi thiết bị, sự giải phóng được chất *in vitro* được thử nghiệm trong nước được khử ion hóa ở 37°C. Bốn cấu hình thiết bị được mô tả trước đây được thử nghiệm, và kích thước mẫu là ba với mỗi cấu trúc. Fig.21 thể hiện kết quả của các thí nghiệm giải phóng được chất, và các thanh sai số biểu thị độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình. Trong cuộc thử nghiệm 14 ngày, không có nút hãm bị tách rời hoặc bị đẩy ra khỏi thiết bị.

Trước ngày thứ 3 của thử nghiệm, như được thể hiện trên FIG.21, thiết bị phân phối được chất có lỗ hồng và thiết bị có nút hãm quá cỡ 1% giải phóng lidocain ở tỷ lệ cao hơn thiết bị có nút hãm quá cỡ 2% và 8%. Ở ngày thứ 3 hoặc gần ngày thứ 3 của thử nghiệm, tỷ lệ giải phóng được chất từ mỗi thiết bị phân phối được chất, không kể cấu trúc, trở nên gần như tương tự, và duy trì trong suốt những ngày còn lại của chu kỳ 14 ngày.

Các sửa đổi và các biến thể của các phương pháp và thiết bị được mô tả ở đây sẽ rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực từ bản mô tả chi tiết trước đây. Các sửa đổi và các biến thể này được dự tính nằm trong phạm vi của bộ yêu cầu bảo hộ đính kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị phân phối dược chất bao gồm:

thân có ít nhất một vách có khả năng thấm nước gắn với bình chứa được tạo ra bên trong thân này, trong đó thân này bao gồm phần đàn hồi;

được phẩm chứa dược chất, dược phẩm này được lưu giữ bên trong bình chứa; và

ít nhất một nút hãm để đóng lỗ mở của thân, lỗ mở này nối thông lưu với bình chứa,

trong đó ít nhất một vách có khả năng thấm nước được tạo kết cấu để cho phép nước đi vào thiết bị phân phối dược chất và tiếp xúc với dược phẩm được đặt trong bình chứa, và

trong đó ít nhất một nút hãm tiếp xúc với phần đàn hồi của thân và kiểm soát sự giải phóng dược chất từ thiết bị bằng cách tạo ra một hoặc nhiều vi kênh chuyển tiếp giữa phần đàn hồi của thân và ít nhất một nút hãm.

2. Thiết bị phân phối dược chất theo điểm 1, trong đó:

ít nhất một nút hãm có đường kính ngoài,

phần đàn hồi của thân tạo ra lỗ mở có đường kính trong, và

trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 3%.

3. Thiết bị phân phối dược chất theo điểm 2, trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 5%.

4. Thiết bị phân phối dược chất theo điểm 2, trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 10%.

5. Thiết bị phân phối dược chất theo điểm 2, trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 15%.

6. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 2, trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 20%.
7. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 2, trong đó đường kính ngoài của nút hãm lớn hơn đường kính trong của phần đàn hồi của thân ít nhất 25%.
8. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó thân còn bao gồm phần không đàn hồi.
9. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một nút hãm được gắn chặt bên trong lỗ mở ở phần đàn hồi của thân với chất dính.
10. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó được phẩm ở dạng rắn.
11. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó được chất chứa lidocain hoặc chất gây mê khác.
12. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, còn bao gồm chất thẩm thấu.
13. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 12, trong đó chất thẩm thấu là thành phần của dược phẩm.
14. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một nút hãm gần như là hình trụ.
15. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một nút hãm bao gồm bề mặt hình nêm, hình nón, có góc, hoặc tròn.
16. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân nằm trong khoảng từ 40A đến 60A, và máy đo độ cứng Shore của ít nhất một nút hãm nằm trong khoảng từ 70A đến 100A.

17. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân nằm trong khoảng từ 45A đến 55A, và máy đo độ cứng Shore của ít nhất một nút hãm nằm trong khoảng từ 75A đến 85A.

18. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó máy đo độ cứng Shore của phần đàn hồi của thân là khoảng 50A, và máy đo độ cứng Shore của ít nhất một nút hãm là khoảng 80A.

19. Thiết bị phân phối được chất theo điểm 1, trong đó thiết bị có thể biến dạng đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp để chèn qua ống vào khoang cơ thể của bệnh nhân và hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong khoang cơ thể này.

20. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó thân được tạo thành từ ống đàn hồi.

21. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó thân xác định bình chứa cho được chất được tạo thành từ vật liệu mà là cả đàn hồi và có khả năng thấm nước.

22. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó được phẩm ở dạng rắn và thiết bị được tạo kết cấu để cho phép nước khuếch tán qua ít nhất một vách có khả năng thấm nước và vào bình chứa để tiếp xúc và hòa tan được phẩm này.

23. Thiết bị phân phối được chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó ít nhất một vách có khả năng thấm nước bao gồm phần đàn hồi, và trong đó ít nhất một nút hãm tiếp xúc với phần đàn hồi của ít nhất một vách có khả năng thấm nước và kiểm soát việc giải phóng được chất từ thiết bị bằng cách tạo ra một hoặc nhiều vi kênh chuyển tiếp ở giao diện giữa phần đàn hồi của ít nhất một vách có khả năng thấm nước và ít nhất một nút hãm.

1/16

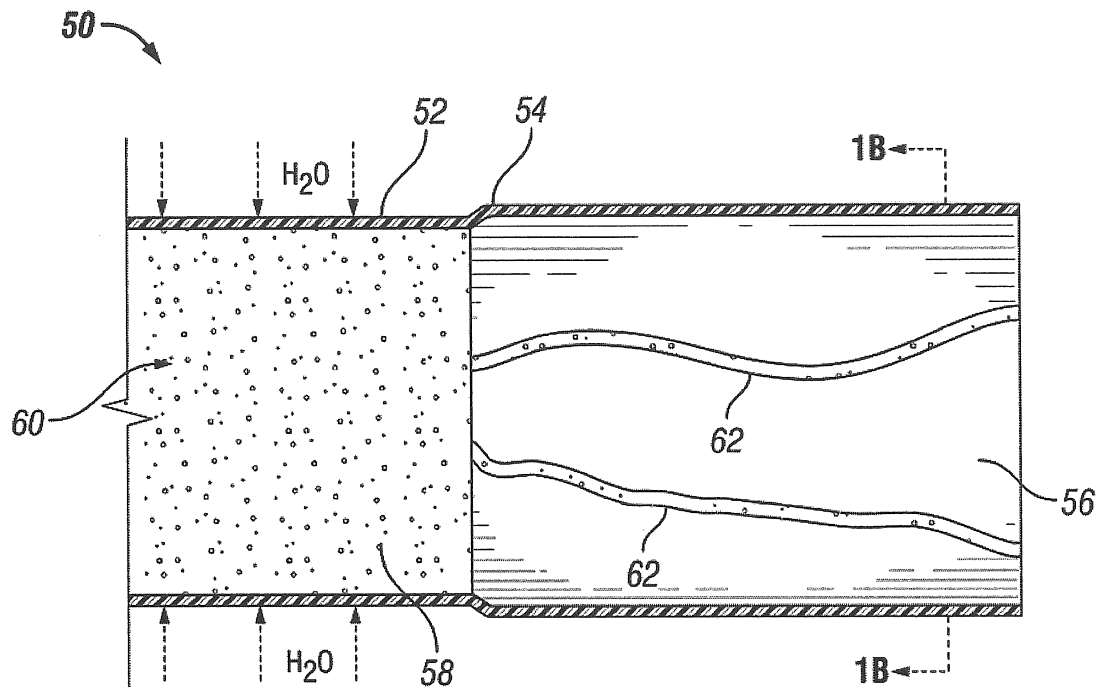


FIG. 1A

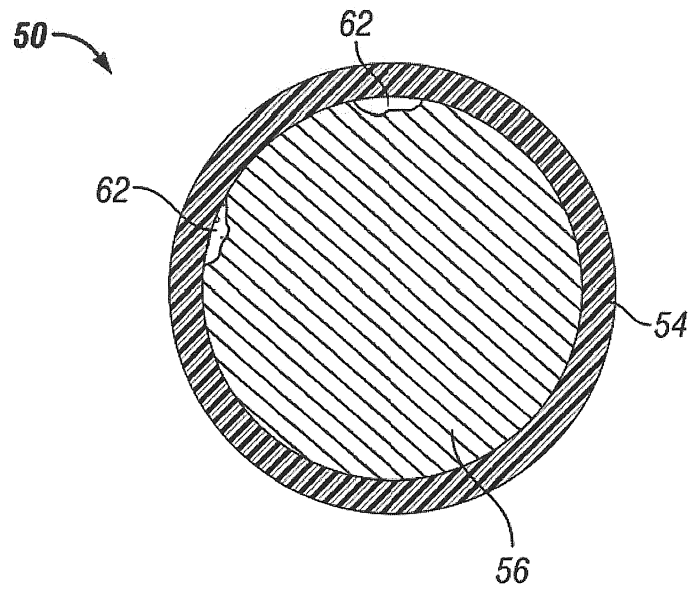


FIG. 1B

2/16

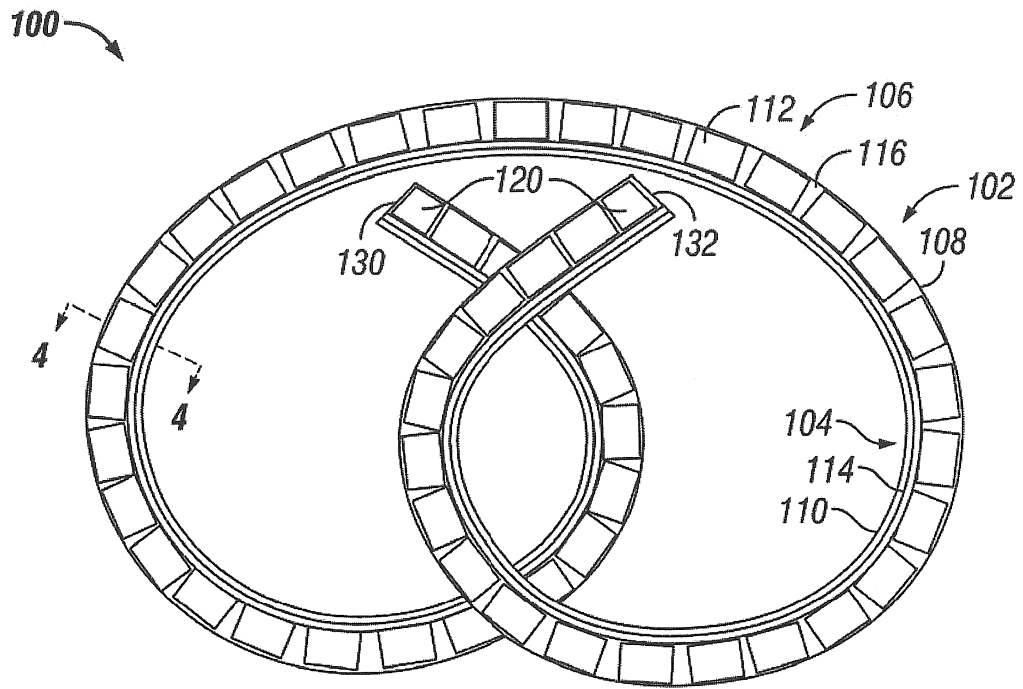


FIG. 2

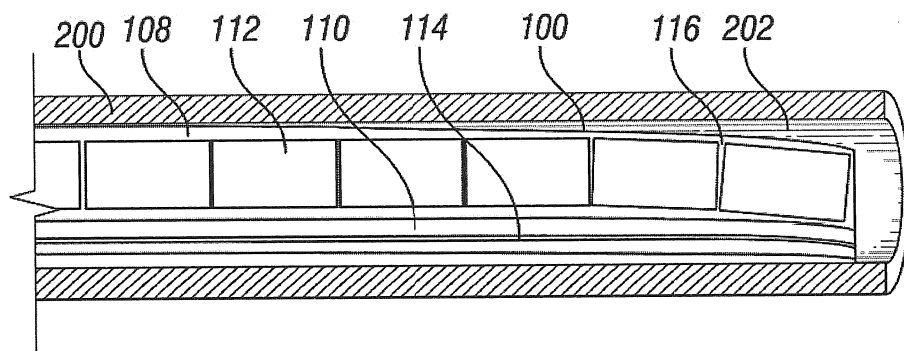


FIG. 3

3/16

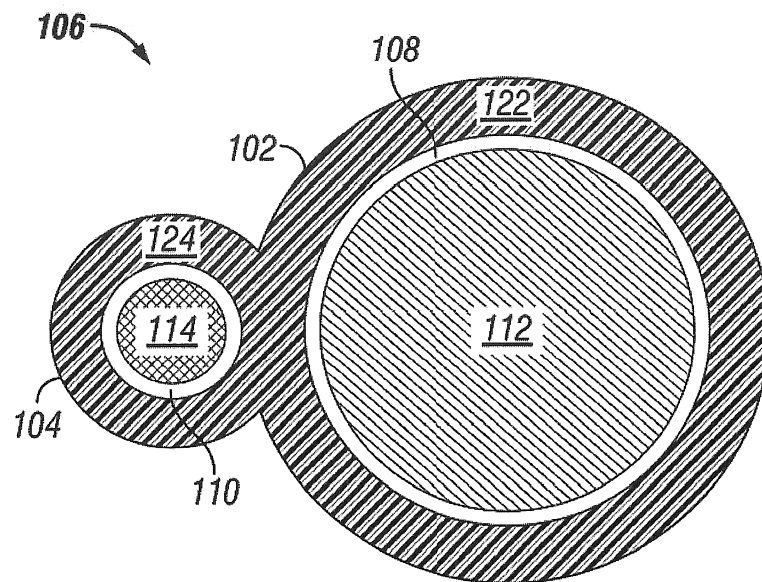
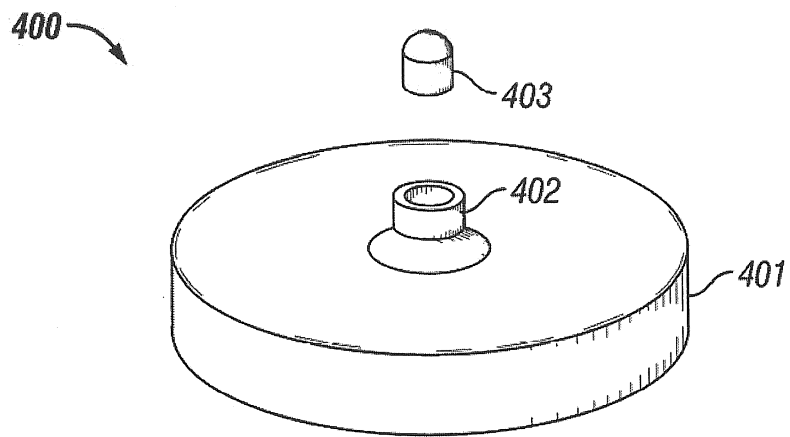
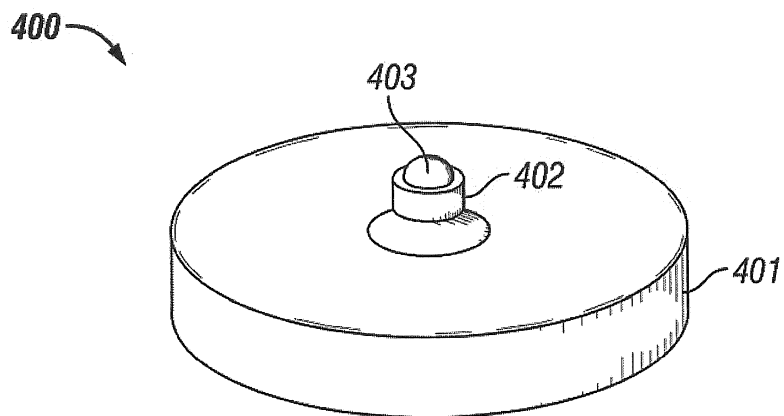
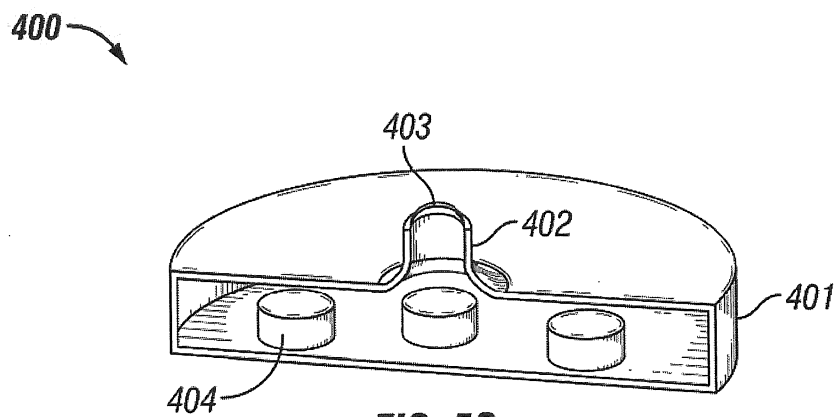


FIG. 4

4/16

**FIG. 5A****FIG. 5B****FIG. 5C**

5/16

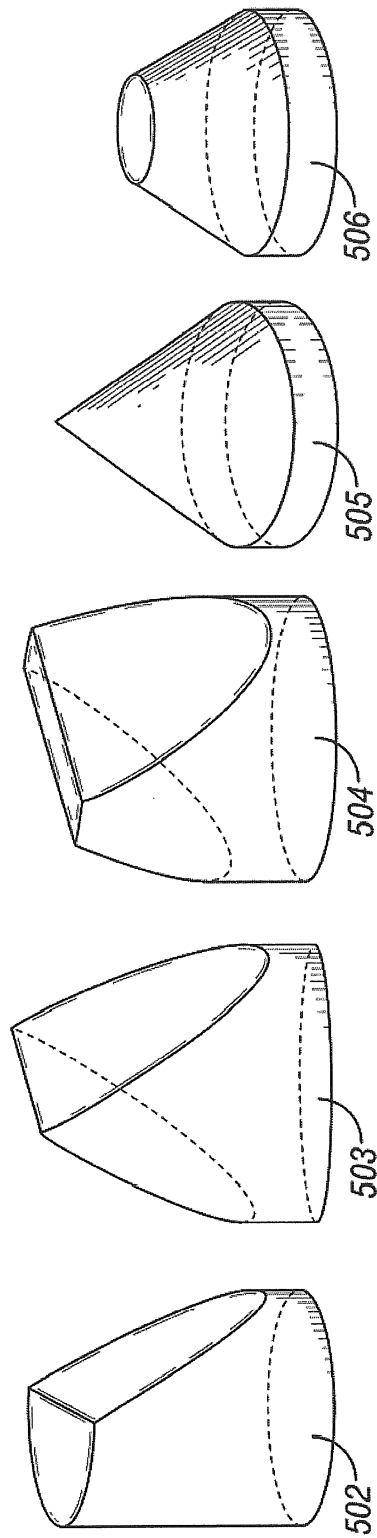


FIG. 6

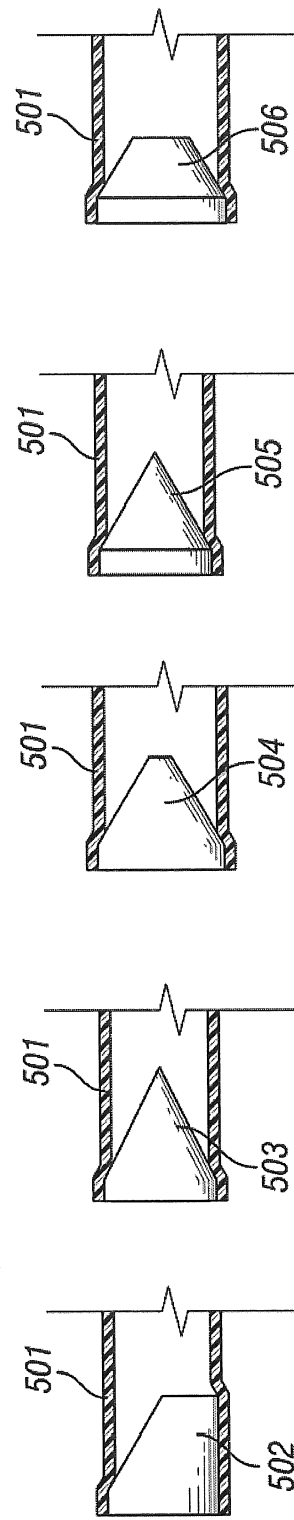


FIG. 7

6/16

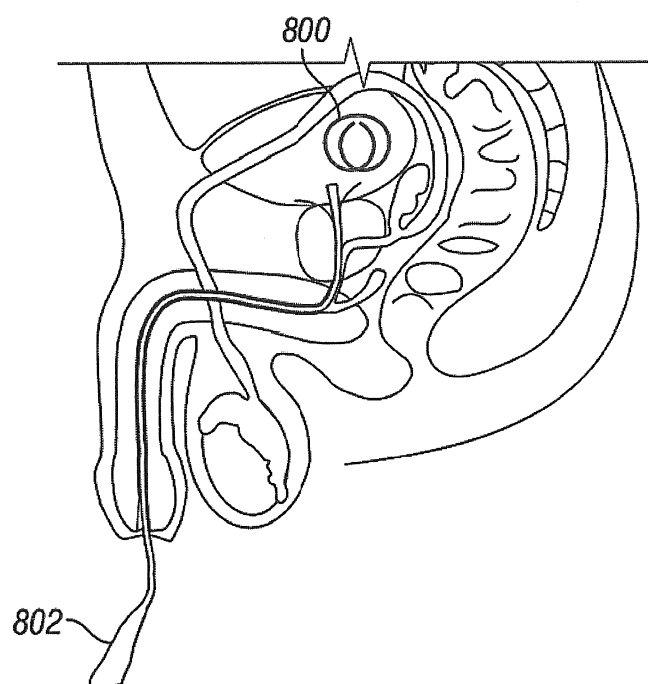
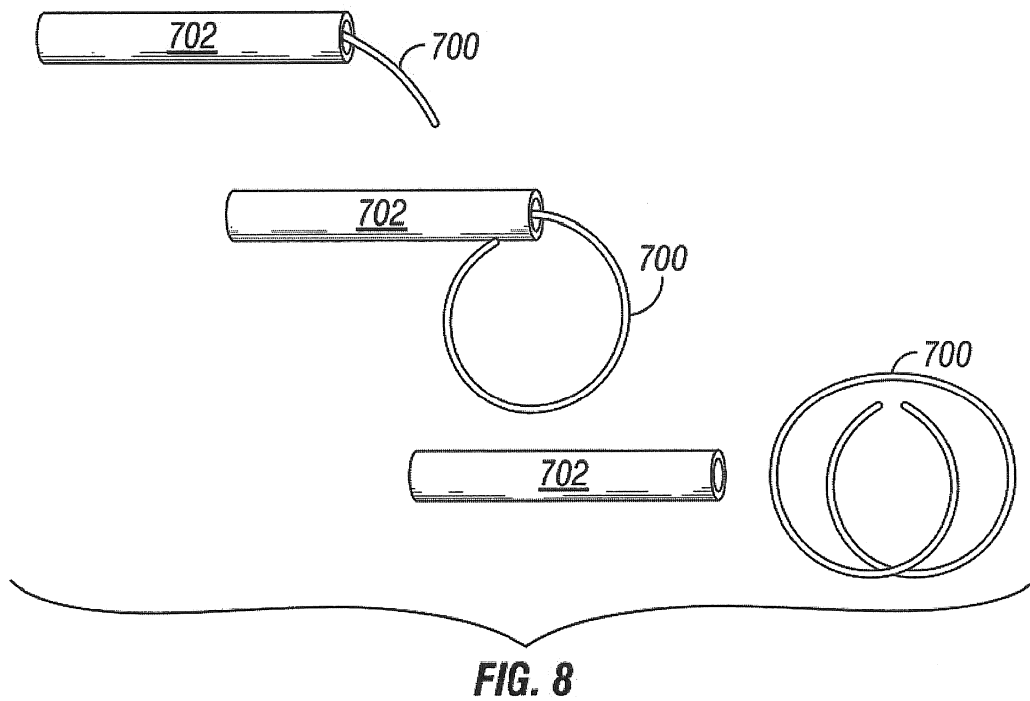
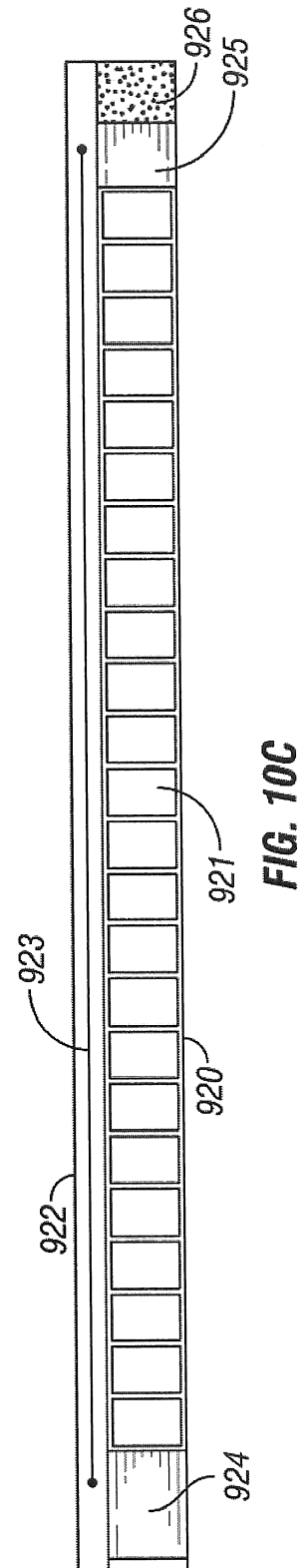
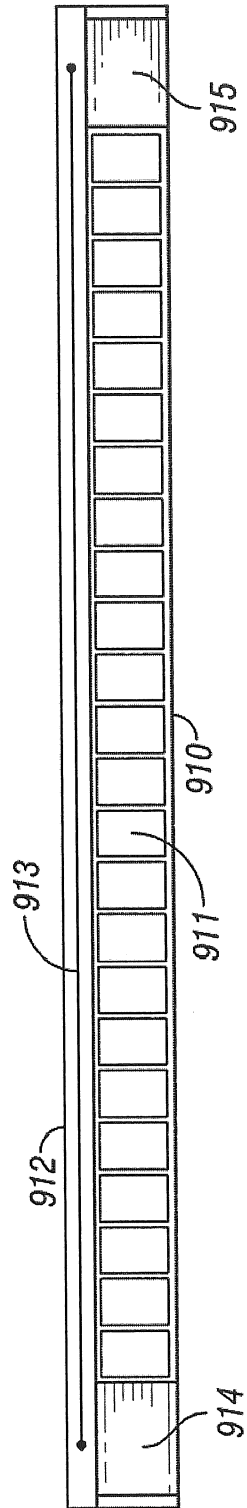
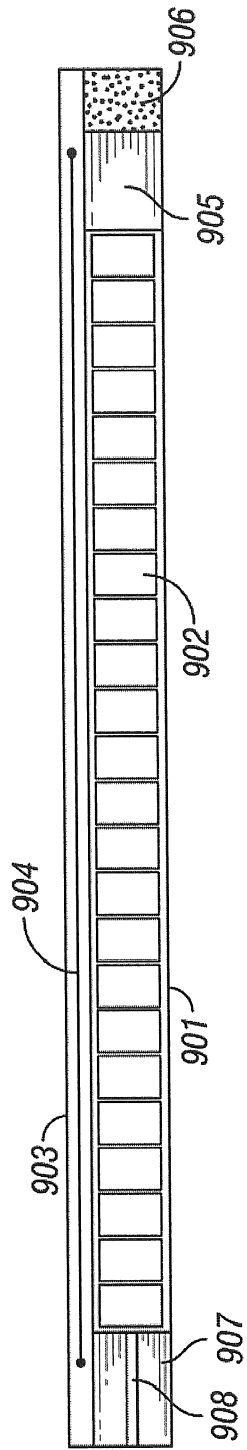
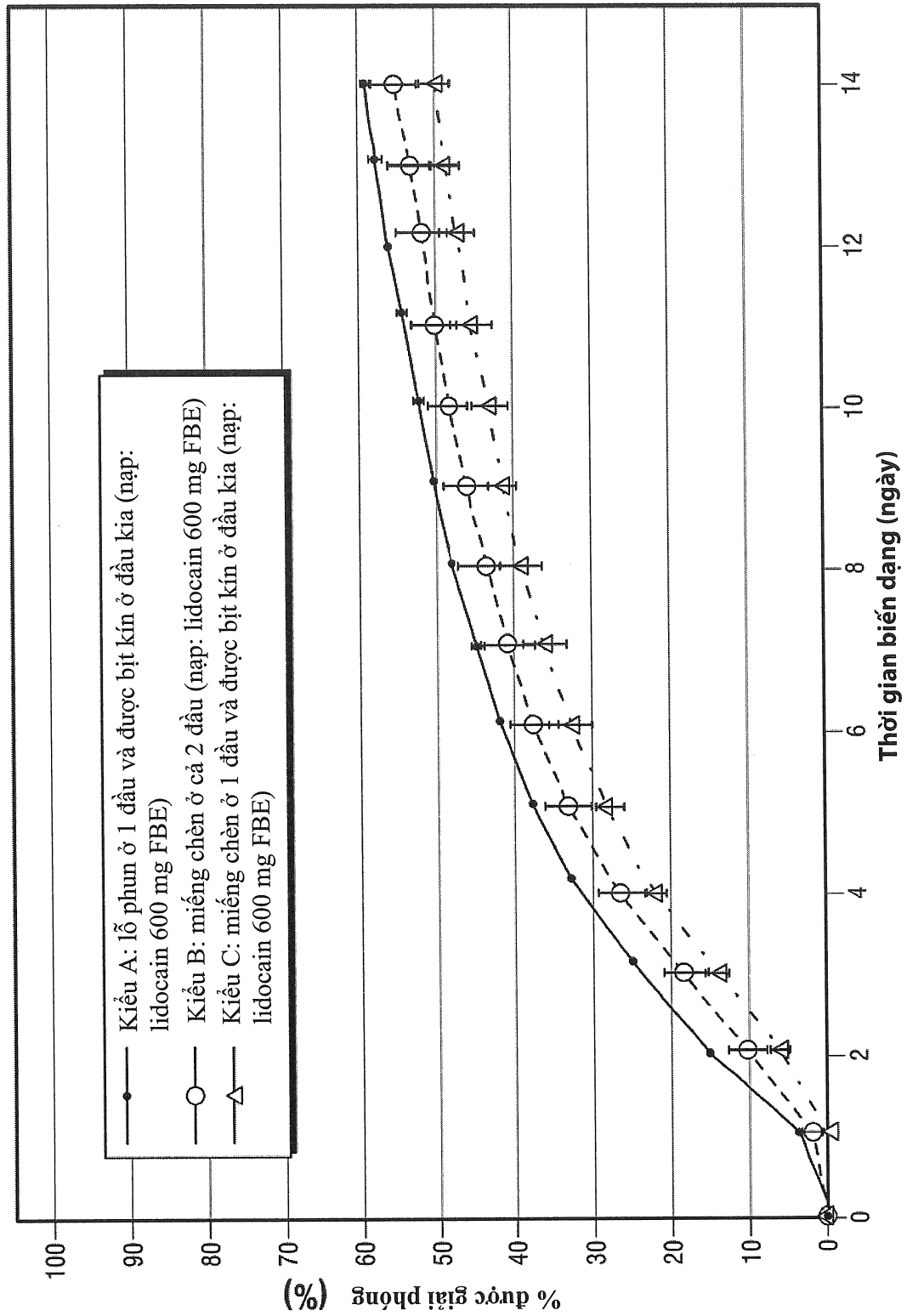


FIG. 9

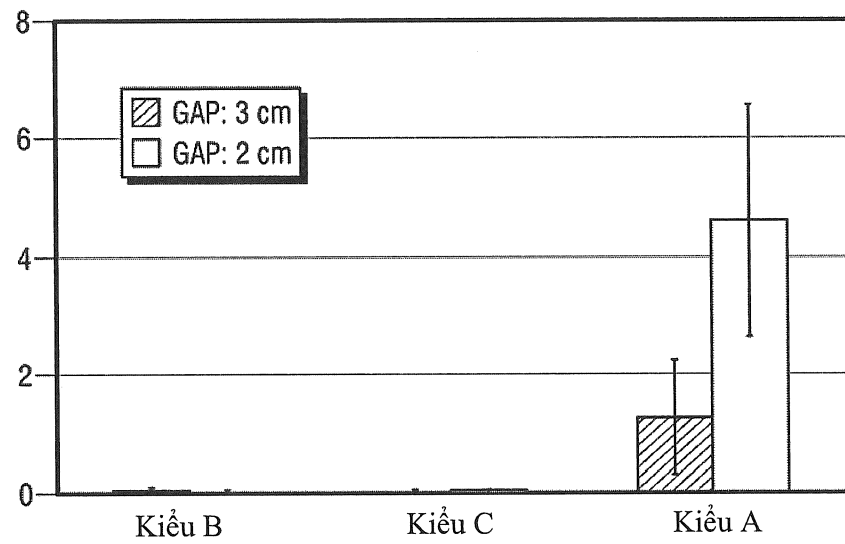
7/16



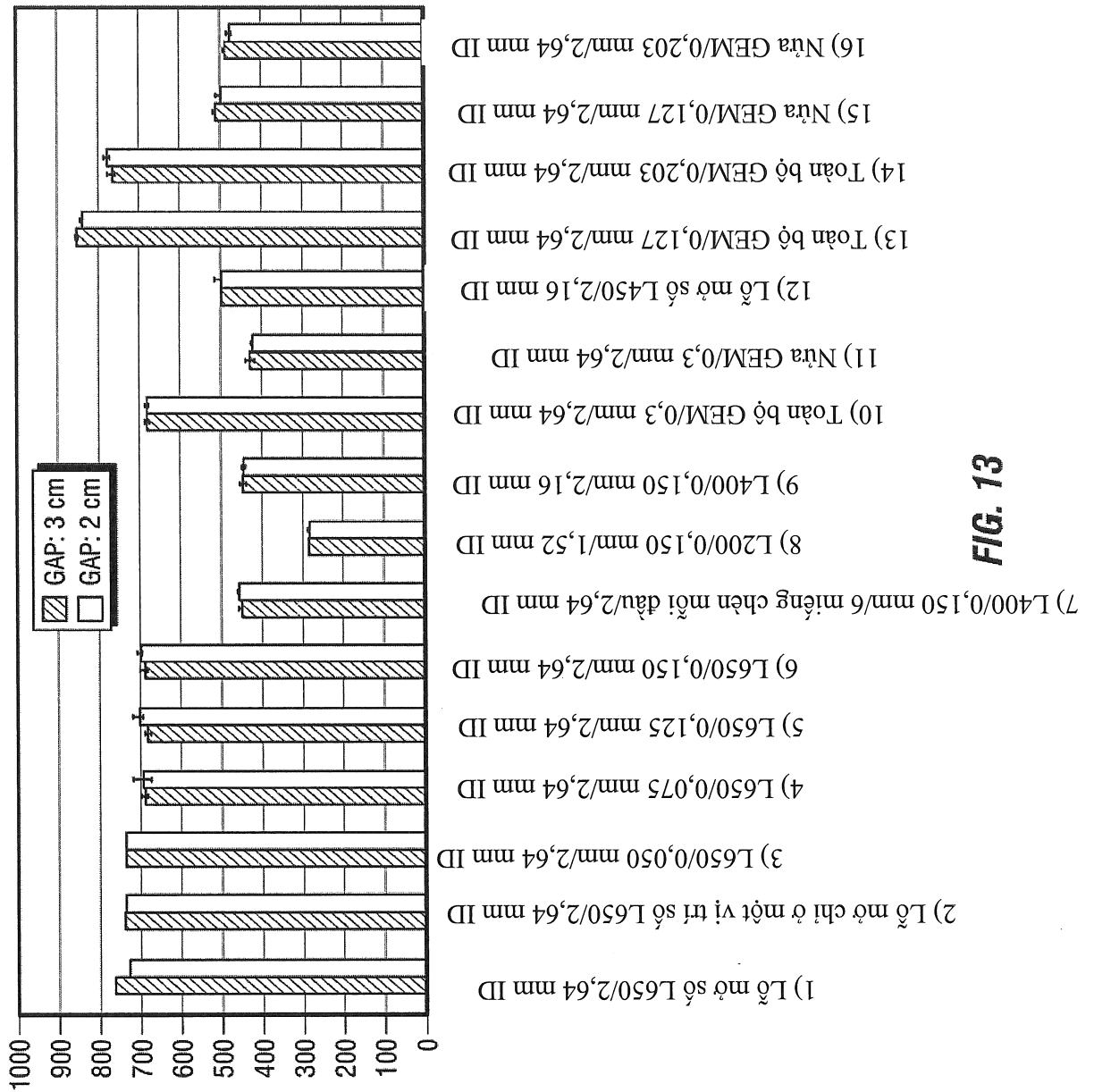
8/16



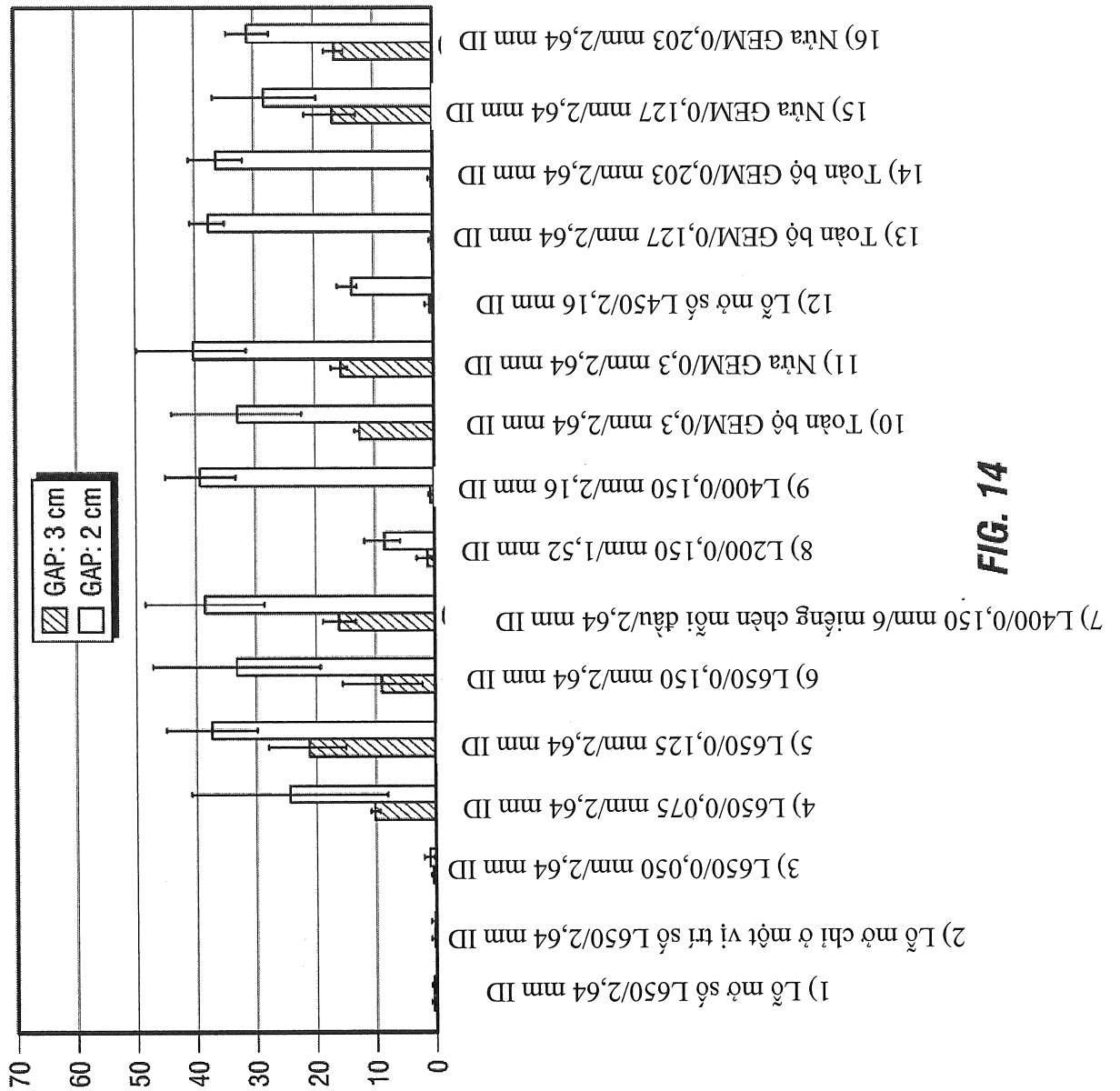
9/16

**FIG. 12**

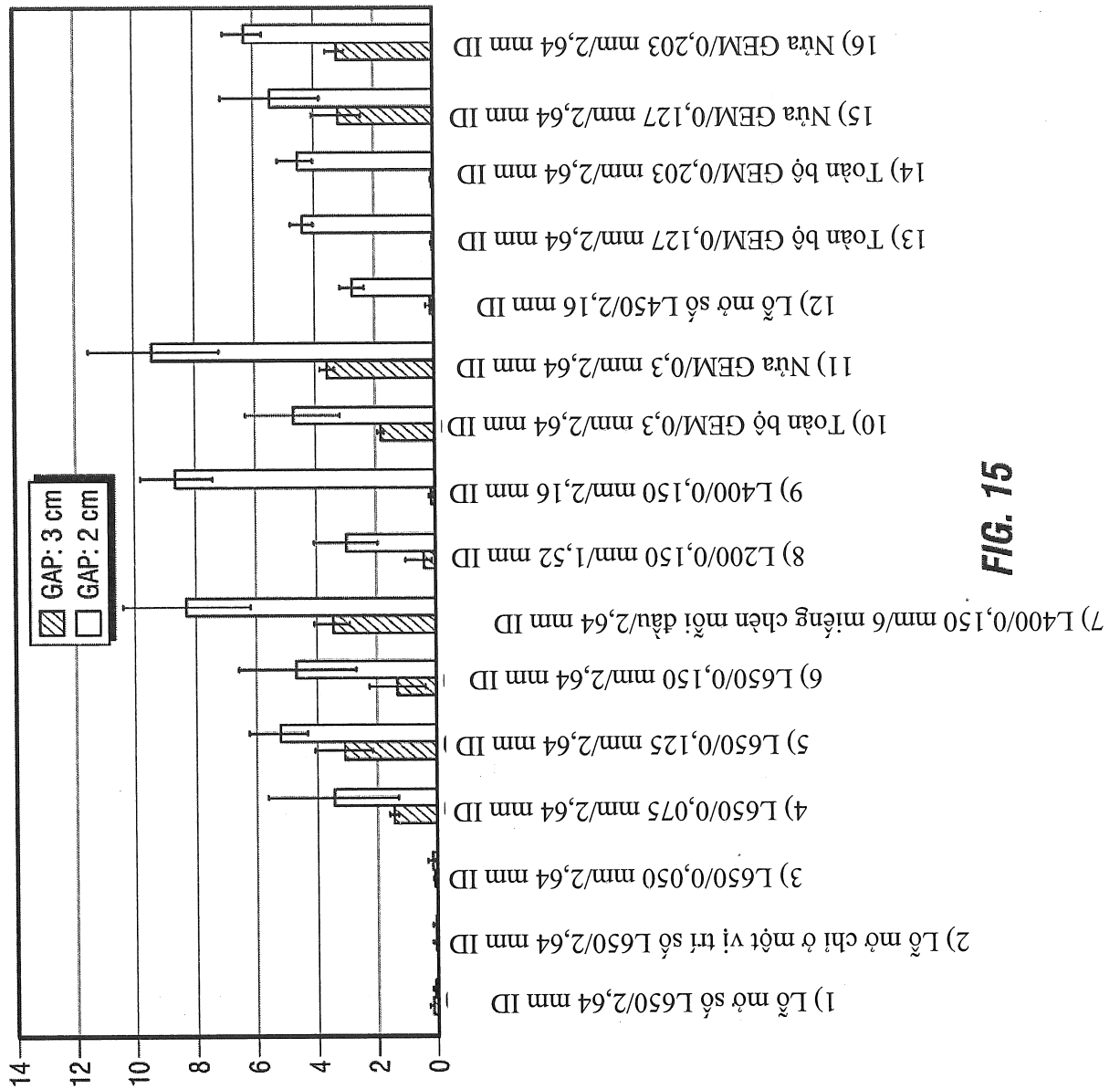
10/16



11/11



12/16



13/16

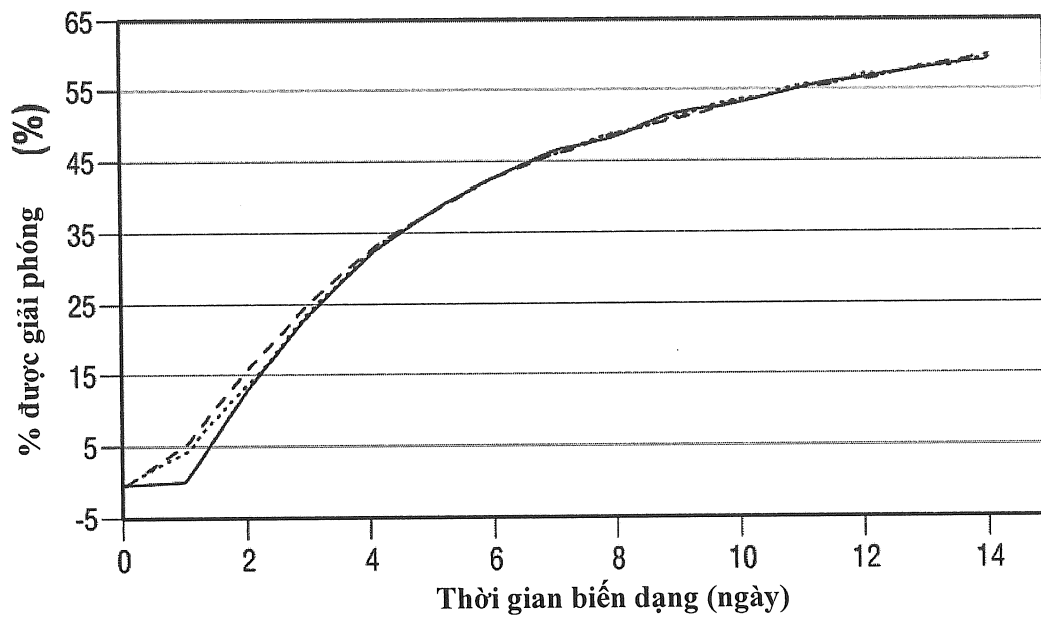


FIG. 16

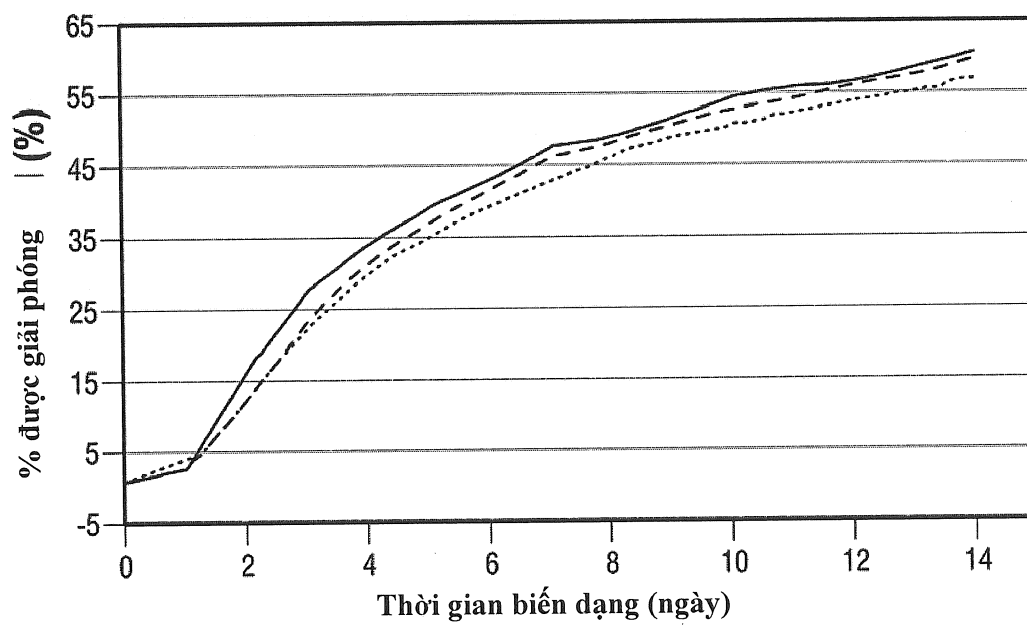


FIG. 17

14/16

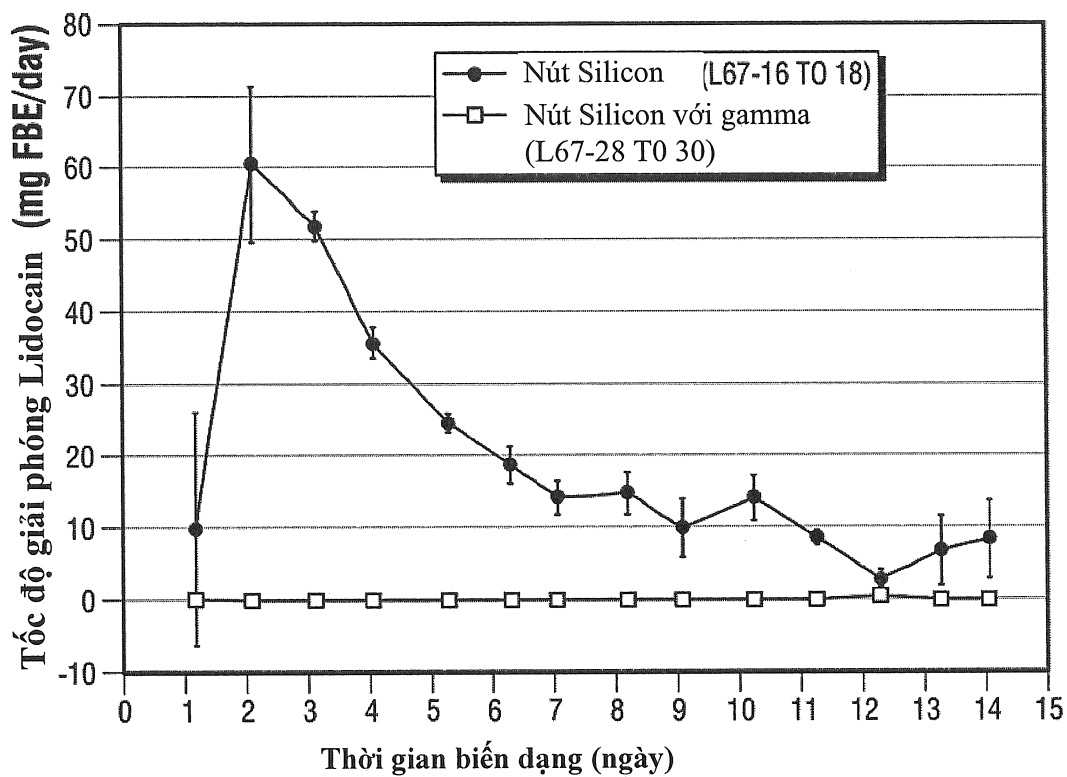


FIG. 18

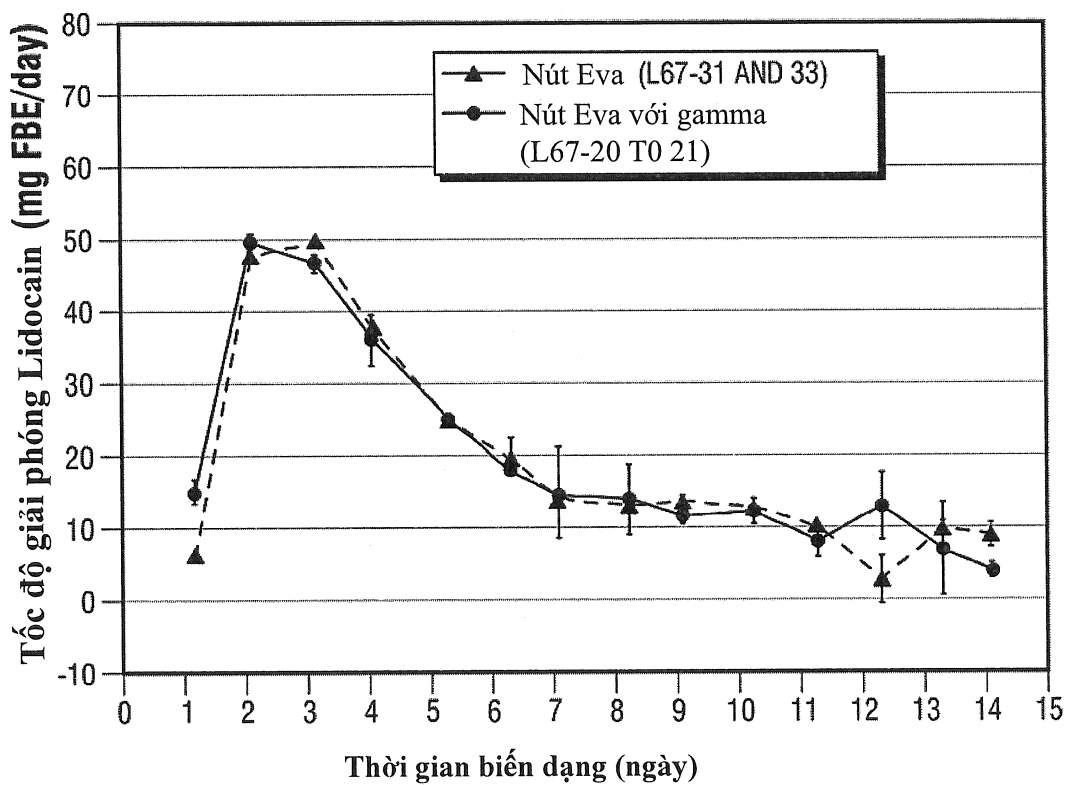


FIG. 19

15/16

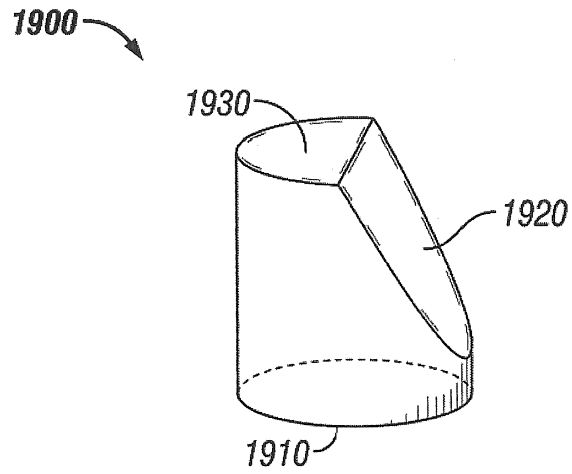


FIG. 20A

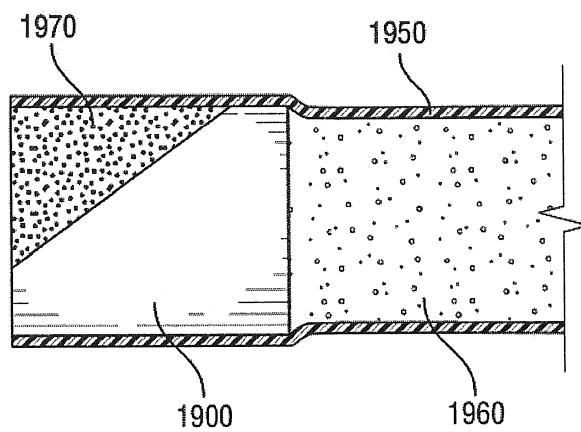


FIG. 20B

16/16

