



(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)



1-0038900

(51)⁷ A61M 31/00; A61K 9/00; A61L 27/00

(13) B

(21) 1-2015-03402

(22) 17/03/2014

(86) PCT/US2014/030437 17/03/2014

(87) WO2014/145638 18/09/2014

(30) 61/799,733 15/03/2013 US

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/07/2016 340A

(73) TARIS BIOMEDICAL LLC (US)

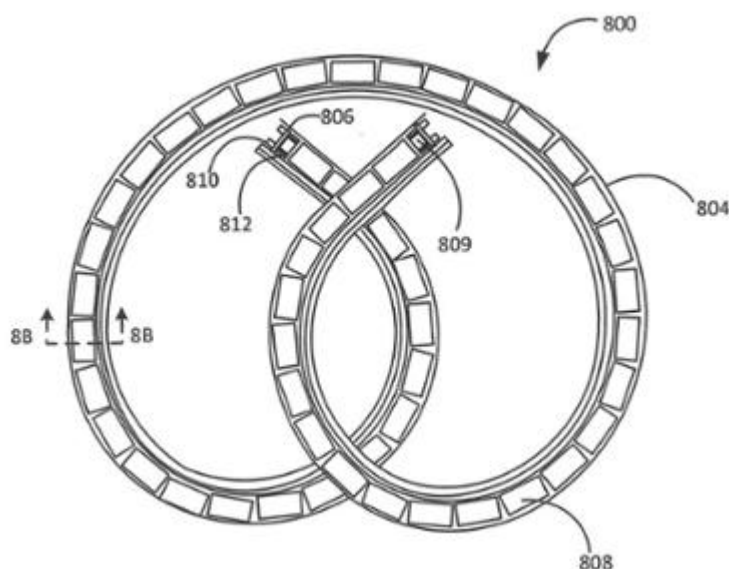
99 Hayden Avenue, Suite 100, Lexington, Massachusetts 02421, United States of America

(72) LEE, Heejin (KR); DANIEL, Karen (US); SANSONE, Matthew (US).

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

(54) THIẾT BỊ PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT CÓ KHẢ NĂNG CÂY VÀO MÔ

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô bao gồm phần vỏ có ống chứa dược chất được bịt kín được gắn với vách thứ nhất và vách thứ hai ưa nước, và dược chất được chứa trong ống chứa dược chất, trong đó vách thứ nhất không có khả năng thấm dược chất và vách thứ hai có khả năng thấm dược chất.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị y tế có khả năng cấy vào mô, và cụ thể hơn đề cập đến thiết bị phân phối dược chất với thành phần có khả năng thẩm dược chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thiết bị y tế có khả năng cấy vào mô và phương pháp đã biết để dùng cho việc phân phối dược chất được nhắm đích, ví dụ, phân phối khu trú hoặc theo khu vực, nhằm tránh các vấn đề liên quan tới phân phối dược chất toàn thân. Tuy nhiên, việc phân phối khu trú dược chất tới một số vị trí mô, vẫn còn nhược điểm, cụ thể là đối với sự phân phối dược chất kéo dài bằng thiết bị xâm nhập tối thiểu và phương pháp này gây bất tiện tối thiểu cho bệnh nhân do sự có mặt của chính thiết bị này. Vấn đề này đặc biệt cấp bách cho một số dược chất nhất định, ví dụ, các dược chất có độ hòa tan trong nước tương đối thấp, và/hoặc đối với một số liệu pháp nhất định trong đó dược chất cần được giải phóng một cách có kiểm soát ở mức độ trị liệu trong thời gian dài trong một vài ngày hoặc vài tuần, trong khi giữ thiết bị đủ nhỏ để tránh sự bất tiện và đau không cần thiết trong khi và sau khi sử dụng thiết bị cho bệnh nhân.

Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2012/0203203 (TB 121), số 2012/0089122 (TB 117), số 2011/0060309 (TB 108), số 2011/0152839 (TB 112), và số 2010/0331770 (TB 101) bởi TARIS Biomedical Inc. mô tả các thiết bị phân phối dược chất khác nhau đề cập đến việc giải phóng dược chất có kiểm soát từ phần vỏ. Thiết bị có thể được trôi nổi tự do trong bàng quang của bệnh nhân, được giữ ở mức độ vừa phải và toàn bộ trong bàng quang của bệnh nhân trong khi giải phóng dược chất khu trú trong thời gian dài. Tuy nhiên, điều mong muốn là có thể cung cấp thiết kế mới của thiết bị phân phối dược chất trong bàng quang, và thiết bị có khả năng cấy vào mô khác có khả năng phân phối dược chất ở tốc độ giải phóng hiệu quả cho một loạt các dược chất khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô, bao gồm phần vỏ có ống chứa dược chất được bịt kín được gắn với vách thứ nhất và vách thứ hai ưa nước, và dược chất được chứa trong ống chứa dược chất, trong đó vách thứ nhất không có khả năng thấm dược chất, và vách thứ hai có khả năng thấm dược chất. Theo một phương án, vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách đầu được bố trí ở ít nhất một đầu của ống hình trụ. Theo một phương án khác, vách thứ nhất và vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp cung cấp dược chất được giải phóng có kiểm soát cho bệnh nhân, bao gồm (i) sử dụng thiết bị phân phối dược chất ở bệnh nhân, thiết bị bao gồm ống chứa dược chất được bịt kín được gắn với vách thứ nhất và vách thứ hai ưa nước, và (ii) giải phóng dược chất từ ống chứa dược chất bởi sự khuếch tán qua vách thứ hai, trong đó vách thứ nhất không có khả năng thấm dược chất, và vách thứ hai có khả năng thấm dược chất. Theo một phương án, vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách đầu được bố trí ở ít nhất một đầu của ống hình trụ. Theo một phương án khác, vách thứ nhất và vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là hình chiếu bằng của mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 2 là hình chiếu bằng của mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 3 là hình chiếu bằng của mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 4A là phối cảnh của các phần tách rời theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 4B là phối cảnh của một phần của thiết bị của FIG. 4A.

FIG. 4C là phối cảnh của mặt cắt ngang của một phần của thiết bị của FIG. 4B.

FIG. 4D là hình chiếu mặt cắt ngang của một phần của thiết bị của FIG. 4B.

FIG. 5 là một phần hình chiếu bằng của mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 6 là một phần hình chiếu bằng của mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 7 là một phần hình chiếu bằng của mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 8A là hình chiếu bằng theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ hai là vách đầu.

FIG. 8B là hình chiếu mặt cắt ngang của thiết bị của FIG. 8A.

FIG. 9 là hình chiếu mặt cắt ngang theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ nhất và thứ hai cùng với nhau tạo thành ống hình trụ.

FIG. 10A là phối cảnh tách rời theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ nhất và thứ hai cùng với nhau tạo thành ống hình trụ.

FIG. 10B là phối cảnh của thiết bị của FIG. 10A.

FIG. 10C là một phần phối cảnh của mặt cắt ngang của thiết bị của FIG. 10B.

FIG. 11A là phối cảnh tách rời theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ nhất và thứ hai cùng với nhau tạo thành ống hình trụ.

FIG. 11B là hình chiếu bằng của mặt cắt ngang của thiết bị của FIG. 11A.

FIG. 12A là phối cảnh tách rời theo một phương án của thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô trong đó vách thứ nhất và thứ hai cùng với nhau tạo thành ống hình trụ.

FIG. 12B là phối cảnh của thiết bị của FIG. 12A.

FIG. 12C là hình chiếu mặt cắt ngang của thiết bị của FIG. 12B.

FIG. 13 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-93A-100 theo thời gian.

FIG. 14 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gemcitabin bazơ được giải phóng từ túi HP-93A-100 theo thời gian.

FIG. 15 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gamma được phóng xạ gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-93A-100 theo thời gian.

FIG. 16 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-60D-60 theo thời gian.

FIG. 17 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gemcitabin bazơ được giải phóng từ túi HP-60D-60 theo thời gian.

FIG. 18 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gamma được phóng xạ gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-60D-60 theo thời gian.

FIG. 19 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-93A-100 theo thời gian.

FIG. 20 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gemcitabin bazơ được giải phóng từ túi HP-93A-100 theo thời gian.

FIG. 21 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gamma được phóng xạ gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-93A-100 theo thời gian.

FIG. 22 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-60D-60 theo thời gian.

FIG. 23 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gemcitabin bazơ được giải phóng từ túi HP-60D-60 theo thời gian.

FIG. 24 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gamma được phóng xạ gemcitabin HCl được giải phóng từ túi HP-60D-60 theo thời gian.

FIG. 25 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng của gemcitabin từ thiết bị có các đĩa vách đầu có khả năng thấm được chất với kích thước khác nhau, theo thời gian.

FIG. 26 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng gemcitabin từ thiết bị đứng yên và quay có các đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất, theo thời gian.

FIG. 27 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng gemcitabin từ thiết bị có đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất ở một đầu, theo thời gian.

FIG. 28 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng gemcitabin từ thiết bị đứng yên và quay có các đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất, theo thời gian.

FIG. 29 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gemcitabin được giải phóng từ thiết bị đứng yên và quay có các đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất, theo thời gian.

FIG. 30 là biểu đồ thể hiện phần trăm lượng của gemcitabin được giải phóng từ thiết bị đứng yên và quay có các đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất, theo thời gian.

FIG. 31 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng gemcitabin từ thiết bị đứng yên và quay có các đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất, theo thời gian.

FIG. 32 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của gemcitabin được giải phóng từ bốn thiết bị mô đun có các đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất, theo thời gian.

FIG. 33 là biểu đồ thể hiện hàm lượng urin *in vitro* của 2',2'-difluoro-2'-deoxyuridin (dFdU) ở các lần khác nhau.

FIG. 34 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của tropsium clorua được giải phóng từ thiết bị mô đun đơn có đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất ở một đầu, theo thời gian.

FIG. 35 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của tropsium clorua được giải phóng từ thiết bị mô đun đơn có đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất ở một đầu, theo thời gian.

FIG. 36 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của lidocain HCl được giải phóng từ thiết bị mô đun đơn có đĩa có vách đầu có khả năng thấm được chất ở một đầu, theo thời gian.

FIG. 37 là biểu đồ thể hiện lượng tích lũy của lidocain HCl được giải phóng từ thiết bị có vách thứ nhất và thứ hai liền kề với nhau và tạo thành ống hình trụ, theo thời gian.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô được cải tiến. Theo một phương án cụ thể, thiết bị được thiết kế để chèn trong bàng

quang và duy trì phân phối được chất, tốt hơn là cung cấp tốc độ giải phóng bậc không của lượng được chất có tác dụng trị liệu.

Đã được khám phá ra rằng có thể là khó khăn để đạt được tốc độ giải phóng bậc không xa hơn ba tới bốn ngày với cơ chế phân phối áp lực thẩm thấu cho được chất nhất định. Trong các thí nghiệm, sau ba tới bốn ngày, tốc độ giải phóng được chất giảm nhanh, có thể làm cho hàm lượng urin được chất trong bàng quang giảm dưới hàm lượng có tác dụng tối thiểu trước khi kết thúc thời gian điều trị. Không phải luôn luôn khả thi khi kéo dài thời gian giải phóng bậc không đơn giản bằng cách cung cấp nhiều hơn, hoặc nhân tố thẩm thấu với được chất, được đóng gói đặc hơn ví dụ do hạn chế kích thích hệ thống cây tổng thể. Không phải luôn luôn khả thi khi thay thế cung cấp tổng thể giải phóng được chất bậc một trong toàn bộ thời gian điều trị, vì nó có thể không an toàn để có tốc độ giải phóng được chất cao nhất ban đầu là đủ cao thậm chí với sự phân rã của tốc độ giải phóng được chất hướng tới kết thúc thời gian điều trị, tốc độ giải phóng vẫn cao hơn hàm lượng được chất có tác dụng tối thiểu.

Đồng thời, thiết bị cụ thể được mô tả ở đây đã được phát triển, trong đó thay vì cơ chế giải phóng được chất thẩm thấu, sự giải phóng được chất được kiểm soát bởi sự khuếch tán được chất qua polyme có khả năng thấm được chất hoặc thành phần chất nền xác định một phần của phần vỏ thiết bị. Theo một phương án, thiết bị bao gồm thành phần polyme có khả năng thấm được chất.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô bao gồm phần vỏ có ống chứa được chất được bịt kín được gắn với vách thứ nhất và vách thứ hai ưa nước; và được chất chứa trong ống chứa được chất, trong đó vách thứ nhất có khả năng thấm hoặc không có khả năng thấm nước và không có khả năng thấm được chất, và vách thứ hai có khả năng thấm được chất. Vách gắn và xác định bình chứa được chất của thiết bị được tạo ra từ vật liệu thứ nhất đóng vai trò như vách thứ nhất và vật liệu thứ hai đóng vai trò như vách thứ hai, do đó giải phóng được chất xảy ra chủ yếu chỉ qua vật liệu thứ hai. Theo một

phương án, thiết bị không bao gồm khẩu độ; giải phóng được chất chỉ bởi sự khuếch tán qua vách thứ hai. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không có khả năng thấm được chất” và “không có khả năng thấm nước” chỉ vách gần như không có khả năng thấm được chất hoặc nước, do đó chủ yếu không có được chất hoặc nước được giải phóng qua vách trong giai đoạn giải phóng trị liệu.

Đối với sử dụng trong bàng quang, quan trọng rằng thiết bị là đàn hồi (nghĩa là, dễ uốn cong, cảm giác mềm) trong quá trình co cơ thành bàng quang nhằm tránh hoặc di chuyển bất tiện và kích thích cho bệnh nhân. Do đó, cần chú ý rằng máy đo độ cứng của các vật liệu thứ nhất và thứ hai của cấu trúc là quan trọng, và tỉ lệ của máy đo độ cứng vật liệu cao có thể bị hạn chế trong việc tạo phần vỏ của thiết bị với kích thước cho trước trong khi giữ nó co giãn phù hợp trong bàng quang. Ví dụ, polyuretan dẻo nhiệt Tecophilic™ (Lubrizol Corp.) có thể có độ cứng Shore cao hơn 70A, như từ 80A đến 65D, trong khi ống silicon có thể có độ cứng Shore từ 50A đến 70A. Đồng thời, có thể là ưu điểm khi sử dụng sự kết hợp hai vật liệu polymer khác nhau này, hơn là tạo ra thiết bị mà toàn bộ là vật liệu thứ hai có khả năng thấm được chất, ưa nước – căng nước.

Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị là biến dạng một cách đàn hồi ở giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp để chèn qua niệu đạo bệnh nhân và vào bàng quang của bệnh nhân và hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong bàng quang. Theo một phương án, thiết bị còn bao gồm ống của khung cố định và khung cố định được đặt trong ống của khung cố định. Theo các phương án, khung cố định có thể bao gồm hai hoặc nhiều hơn bộ vỏ.

Vách thứ nhất có thể được tạo thành từ silicon. Ví dụ, phần vỏ có thể bao gồm ống silicon, vách của ống silicon đóng vai trò như vách thứ nhất. Theo các phương án khác, vách thứ nhất có thể được tạo thành từ các vật liệu có khả năng thấm nước khác. Theo một phương án được ưu tiên, được chất là ở dạng rắn (ví dụ, viên hoặc chủ yếu là viên) và vách thứ nhất có khả năng thấm nước để cho phép hòa tan được

chất *in vivo* trong khi ở trong ống chứa dược chất. Ví dụ, vách thứ nhất có thể được tạo thành từ silicon có giá trị đo độ cứng Shore từ khoảng 50A tới khoảng 70A.

Vách thứ hai là polyme ưa nước, được thiết kế để hấp thu nước. Ví dụ, vách thứ hai có thể là vật liệu đàn hồi ưa nước, là ít nhất một phần được tạo ra từ polyuretan ưa nước, polyeste ưa nước, polyamit ưa nước. Theo một phương án được ưu tiên, vách thứ hai bao gồm polyuretan dẻo nhiệt, như polyuretan dẻo nhiệt Tecophilic™, polyuretan dẻo nhiệt HydroThane™ (AdvanSource Biomaterial Corp.), polyuretan dẻo nhiệt Quadraphilic™ (Biomerics, LLC) (loại ALC là aliphatic gốc polycarbonat và loại ALE là polyuretan ưa nước aliphatic polyete gốc), HydroMed™ (AdvanSource Biomaterial Corp.), hoặc Dryflex® (HEXPOL TPE). Một polyme ưa nước khác là polyete khối amit Pebax® MV 1074 SA 01 MED (Arkema), là polyme đàn hồi dẻo nhiệt được tạo ra từ polyete ưa nước và linh hoạt và polyamit cứng. Ví dụ, vật liệu ưa nước của vách thứ hai có thể có giá trị đo độ cứng Shore từ khoảng 70A tới khoảng 65D. Vật liệu cụ thể và độ dày của nó và vùng vách có thể là được chọn để đạt được profin giải phóng dược chất cụ thể, nghĩa là, tốc độ thấm nước và dược chất.

Sự sắp xếp của vách thứ nhất và thứ hai có thể có hàng loạt dạng. Các ví dụ không giới hạn được thể hiện trong FIG. 1-12C. Theo các phương án nhất định, vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách đầu được đặt ít nhất một đầu của ống hình trụ, hoặc vách thứ nhất và vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ. Điều này, giải phóng dược chất được kiểm soát bởi dược chất sự khuếch tán qua thành phần có khả năng thấm dược chất xác định một phần của vỏ thiết bị kín. Vách có khả năng thấm dược chất có thể được đặt, kích thước, và có các đặc tính vật liệu để cung cấp tỉ lệ mong muốn của sự khuếch tán dược chất từ thiết bị được kiểm soát.

Theo một phương án, như được thể hiện trong FIG. 1-8B, vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách đầu được đặt ít nhất một đầu của ống hình trụ. Theo các phương án nhất định, vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách

đầu được đặt ít nhất một đầu của ống hình trụ và vách thứ hai ở dạng đĩa được cố định trong phần ống của ống hình trụ. Như được thể hiện, vách thứ nhất có thể ở dạng ống hình trụ và vách thứ hai có thể ở dạng đĩa ở một hoặc cả hai đầu. Đĩa có thể được cố định trong phần ống của ống hình trụ sử dụng hàng loạt phương pháp cơ học hoặc dính kết. Ví dụ, đĩa có thể được cố định trong phần ống của ống hình trụ qua liên hợp ma sát giữa đĩa và ống, các bậc trong vách bên trong của ống, chất dính thích hợp, hoặc một hoặc nhiều bộ phận rửa hoặc các thành viên làm cố định cấu trúc khác. Theo các phương án nhất định, vách thứ nhất, một hoặc nhiều bộ phận rửa hoặc thành viên làm cố định, và/hoặc chất dính được tạo ra từ silicon.

FIG. 1-3 thể hiện thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô 100 bao gồm phần vỏ 102 có ống chứa được chất được bịt kín được gắn với vách thứ nhất 104 và vách thứ hai ra nước 106, và được chất 108, ở dạng chủ yếu là viên được chất, chứa trong ống chứa được chất, trong đó vách thứ nhất 104 không có khả năng thấm được chất, và vách thứ hai 106 có khả năng thấm được chất. Vách thứ hai 106 là vách đầu được bố trí ở ít nhất một đầu của vách thứ nhất 104, là ống hình trụ. Vách thứ hai 106 ở dạng đĩa mà được cố định trong phần ống của ống hình trụ 104. Như được thể hiện trong FIG. 1, đĩa 106 có thể được khớp ma sát hoặc được dính với phần ống của ống hình trụ 104. Như được thể hiện trong FIG. 2, bộ phận rửa bên ngoài 110 là liền kề với đĩa 106 và cố định nó bên trong phần ống của ống hình trụ 104. Như được thể hiện trong FIG. 3, bộ phận rửa bên ngoài 110 và bộ phận rửa bên trong 112 có thể kẹp đĩa 106 và cố định nó bên trong phần ống của ống hình trụ 104. Như được thể hiện trong FIG. 3, viên được chất 109 liền kề với bộ phận rửa bên trong 112 có thể có đường kính viên giảm tương đối với viên được chất khác 108, miễn là khớp bên trong đường kính ngoài của bộ phận rửa bên trong 112. Viên được chất 109 có thể được bỏ qua và trong trường hợp này, sẽ có khoảng không gian trong bộ phận rửa bên trong 112, mà có thể tạo ra sự kích thích hoặc thời gian nghỉ trước khi giải phóng được chất bắt đầu. Phụ thuộc vào khoảng không gian trong bộ phận rửa bên trong 112, thời gian nghỉ có thể là khác nhau hoặc được kiểm soát.

Thành phần bộ phận rửa cố định đĩa có thể có hàng loạt dạng. Các ví dụ không giới hạn được thể hiện trong FIG. 4A-7. Như được thể hiện trong FIG. 4A-4D, bộ phận rửa bên trong và bên ngoài 412, 410 có thể kẹp đĩa 406. Viên được chất 409 liền kề với bộ phận rửa bên trong 412 có thể có đường kính viên giảm tương đối với viên được chất khác 408, miễn là khớp bên trong đường kính ngoài của bộ phận rửa bên trong 412. Bộ phận rửa 410, 412, đĩa 406, và viên được chất 408, 409 có thể sau đó được đặt bên trong ống hình trụ (nghĩa là, vách thứ nhất). Ví dụ, bộ phận rửa bên trong và bên ngoài có thể được tạo ra từ silicon, và đĩa ưa nước có thể là Tecophilic™. Theo một phương án, bộ phận rửa có đường kính trong 2,16 mm và đường kính ngoài 2,77 mm, và viên được chất có đường kính 2,16 mm và 2,64 mm. Theo các phương án nhất định, như được thể hiện trong FIG. 4A-4C, bộ phận rửa 410, 412 bao gồm một hoặc nhiều rãnh 413 để nhận chất dính (ví dụ, silicon lưu hóa ở nhiệt độ phòng (RTV)). Theo một phương án, rãnh có đường kính 0,3 mm. Ví dụ, chất dính có thể được áp dụng ở một hoặc cả hai bộ phận rửa bên trong và bên ngoài. Giao diện bên trong bộ phận rửa bên ngoài 410 có thể được phủ với vật liệu ưa nước hỗ trợ sự làm ướt ban đầu của bề mặt đó một khi tiếp xúc với nước hoặc chất lỏng của cơ thể. Ví dụ, giao diện bên trong của bộ phận rửa bên ngoài có thể được phủ với tá được hòa tan trong nước, như natri clorua, ure, polyvinylpyrrolidon (PVP), hoặc polyetylen glycol (PEG), hoặc ở dạng bột hoặc dạng viên, có thể khớp với khoảng không gian bộ phận rửa bên ngoài. Hơn nữa, giao diện bên trong của bộ phận rửa bên ngoài có thể được bọc với polyme ưa nước được sử dụng để xây dựng vách thứ hai. Phương pháp bọc ưa nước thích hợp khác nhau phụ thuộc vào tình trạng cơ chất của giao diện bên trong của bộ phận rửa bên ngoài.

Như được thể hiện trong FIG. 5, theo một phương án, vách thứ nhất 504 là ống hình trụ có đường kính trong ở đầu của ống mà nhỏ hơn đường kính trong của phần còn lại của ống. Như được thể hiện trong FIG. 5, đường kính trong của đầu của ống hình trụ 504 có thể nhỏ hơn đường kính của đĩa 506, do đó đầu của ống hình trụ 504 cố định đĩa 506 ở một bên. Bộ phận rửa bên trong 512 có thể được sử dụng để cố định đĩa 506 ở bên kia.

Như được thể hiện trong FIG. 6, theo một phương án, vách thứ nhất là ống hình trụ 604 có phần vỏ chèn thêm 620. Phần vỏ chèn thêm 620 được cố định trong ống hình trụ 604 để cố định đĩa 606 từ một bên. Như được thể hiện trong FIG. 6, phần vỏ chèn thêm 620 có thể là hình trụ về hình dạng và có đường kính ngoài do đó phần thêm 620 có thể được gắn bên trong ống hình trụ 604. Đường kính trong đầu của phần thêm của vỏ hình trụ 620 có thể nhỏ hơn đường kính của đĩa 606, do đó đầu của phần thêm 620 cố định đĩa 606 ở một bên. Bộ phận rửa bên ngoài 610 có thể được đặt bên trong phần vỏ chèn thêm 620 để cố định đĩa 606 ở bên kia. Viên được chất 608 có thể được cung cấp trong phần ống của ống hình trụ 604.

FIG. 7 minh họa một phương án khác của thiết bị có phần vỏ chèn thêm 720. Phần vỏ chèn thêm 720 được cố định trong ống hình trụ 704 để cố định đĩa 706 từ một bên. Bộ phận rửa bên trong 712 cố định đĩa 706 từ bên kia. Viên được chất 708 được cung cấp trong phần ống của ống hình trụ 704 và chèn vào 720.

FIG. 8 minh họa một phương án của thiết bị phân phối được chất 800 có bộ phận rửa được cố định đĩa 806 ở mỗi đầu của thiết bị. Các đĩa 806 được cố định giữa bộ phận rửa bên trong 812 và bộ phận rửa bên ngoài 810. Viên được chất được cung cấp bên trong phần ống của ống hình trụ 804, với viên được chất 809 liên kết với các đĩa 806 có đường kính nhỏ hơn viên nén 808.

Do đó, sự lắp ráp thiết bị trong đó phần vỏ được bịt kín được tạo thành bởi vách thứ nhất của ống hình trụ và vách thứ hai của vách đầu, có thể có nhiều dạng. Được phẩm cụ thể đã cho, các thông số sau có thể là phù hợp để ảnh hưởng đến profin giải phóng được chất: vật liệu đĩa, độ dày, và đường kính; đường kính ngoài, đường kính ngoài, và chiều dài của bộ phận rửa bên trong; đường kính trong, đường kính ngoài, và chiều dài của bộ phận rửa bên ngoài; khoảng không gian ban đầu trong bộ phận rửa bên trong (ví dụ, khoảng trống lớn hơn có thể dẫn đến thời gian nghỉ giải phóng dài hơn). Ví dụ, bộ phận rửa bên trong và bộ phận rửa bên ngoài có thể được cố định trong ống silicon để đĩa được cố định trong cả hai hướng chiều dọc. Theo một phương án, bộ phận rửa được tạo ra từ silicon độ cứng cao (ví dụ, MED-

4780 từ Nusil Technology LLC) và chất dính silicon (ví dụ, MED3-4213 by Nusil Technology LLC) được áp dụng ở giao diện giữa bộ phận rửa và ống.

Vách polyme ưa nước có xu hướng hấp thu nước và căng lên, và mức độ căng phụ thuộc vào hoạt động hấp thu nước của polyme. Do đó, độ dày đĩa của vách có thể được chọn dựa trên kiểu polyme ưa nước được sử dụng và mức độ hấp thu nước của nó, để đạt được tốc độ giải phóng dược chất mong muốn. Khoảng không gian ban đầu trong bộ phận rửa bên trong có thể còn được sử dụng để lập trình thời gian nghỉ trong profin giải phóng dược chất. Tóm lại, để giảm tốc độ giải phóng dược chất qua đĩa, đường kính đĩa, đường kính trong của bộ phận rửa bên trong, và đường kính trong của bộ phận rửa bên ngoài có thể giảm, và chiều dài của bộ phận rửa bên ngoài và/hoặc bên trong, và độ dày đĩa có thể tăng.

Theo các phương án khác, như được thể hiện trong FIG. 9-12C, vách thứ nhất và vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ. Ví dụ, thiết bị này có thể được tạo thành trong quá trình đồng ép đùn. Theo một phương án, vách thứ nhất và thứ hai được đồng ép đùn là polyme dẻo nhiệt có các đặc tính mong muốn.

Như được thể hiện trong FIG. 9, vách thứ nhất 904 và vách thứ hai 906 cùng với nhau tạo thành ống hình trụ có khoang trong đó chứa dược phẩm 908. Vách thứ hai 906 ở dạng dải kéo dài dọc ít nhất một phần chiều dài của vách thứ nhất 904 và có khả năng thấm dược chất, trong khi vách thứ nhất 904 không có khả năng thấm dược chất. Theo các phương án nhất định, nhiều dải hoặc vùng ưa nước có thể được sử dụng trong thiết bị đơn.

FIG. 10A-10C minh họa một phương án khác của thiết bị trong đó vách thứ nhất 1004 tạo thành ống hình trụ kín với vách thứ hai 1006. Trong FIG. 10A-10C, vách thứ nhất 1004 ở dạng ống có khẩu độ trong vách bên của chúng. Băng ưa nước 1006 được chọn kích thước và hình dạng để khớp vào phần che bên trong 1005, có kích thước khẩu độ tương tự với vách thứ nhất 1004. Băng ưa nước 1006 được đặt quanh ống 1004 do đó vật liệu ưa nước phủ khẩu độ trong ống 1004, từ đó tạo thành

ống hình trụ kín ở đó. Phần che 1005 có thể được đặt trên băng 1006 để cố định băng 1006, trong khi làm lộ băng 1006 bằng cách xếp thẳng hàng khẩu độ của phần che 1005 với khẩu độ của vách thứ nhất 1004 để cho phép giải phóng được chất. Ví dụ, chất dính có thể được áp dụng cho hốc của phần che để dính phần che và băng lắp ráp với vách thứ nhất. Như được thể hiện trong FIG. 10C, đường kính trong của băng vách thứ hai ưa nước 1006 có thể nhô ra với đường kính trong của phần che 1005, có bậc trong đó để chứa băng 1006. Theo các phương án nhất định, ống vách thứ nhất, phần che, và/hoặc chất dính được tạo ra từ silicon, trong khi băng ưa nước được tạo ra từ polyuretan dẻo nhiệt, như Tecophilic™.

FIG. 11A-11B minh họa một phương án khác của thiết bị trong đó vách thứ nhất 1104 tạo thành ống hình trụ kín với vách thứ hai 1106. Vách thứ nhất 1104 ở dạng ống có ba khẩu độ trong vách bên của nó. Vách thứ hai ưa nước 1106 ở dạng ống chứa viên được chất 1108. Ống ưa nước 1106 được chọn kích thước và hình dạng để khớp vào ống bên trong vách thứ nhất 1104, do đó vật liệu ưa nước của ống 1106 được đặt ở mỗi khẩu độ của vách thứ nhất 1104, từ đó tạo thành ống hình trụ kín ở đó. Ví dụ, ống vách thứ nhất có thể có một hoặc nhiều khẩu độ trong đó. Theo các phương án nhất định, vách thứ nhất có một, hai, ba, hoặc nhiều khẩu độ trong đó.

FIG. 12A-12C minh họa một phương án khác của thiết bị trong đó vách thứ nhất 1204 tạo thành ống hình trụ kín với vách thứ hai ưa nước 1206. Vách thứ nhất 1204 ở dạng ống có ba khẩu độ trong vách bên của chúng. Vách thứ hai ưa nước 1206 là hình bán trụ chèn vào được chọn kích thước và hình dạng để khớp vào bên trong ống 1204, do đó vách thứ hai ưa nước 1206 được đặt ở mỗi khẩu độ của ống 1204, từ đó tạo thành ống hình trụ kín ở đó. Vách thứ hai ưa nước có thể có dạng dải mảnh được chọn kích thước chỉ để kéo dài dọc theo chu vi của khẩu độ chứa trong ống. Nói cách khác, vách thứ hai ưa nước có thể kéo dài từ khoảng 50 % tới khoảng 100 % của chu vi của khẩu độ chứa trong ống. Theo các phương án nhất định, ống là silicon trong khi cấu trúc chèn ưa nước là polyuretan dẻo nhiệt, như Tecophilic™.

Do đó, các đặc tính kích thước, hình dạng, độ dày, và vật liệu vách thứ hai có thể được chọn để đạt được tốc độ giải phóng dược chất mong muốn. Hơn nữa, theo các phương án sử dụng vách thứ hai bọc lộ khẩu độ, kích thước và số lượng khẩu độ có thể còn được chọn để đạt được tốc độ giải phóng dược chất mong muốn.

Theo các phương án trong đó vách thứ nhất và thứ hai cùng với nhau tạo thành ống hình trụ, đầu nút thích hợp bất kỳ hoặc nút kín có thể được sử dụng để bịt kín đầu ống sau khi được chất được nạp. Các đầu nút/nút kín này đảm bảo rằng phần polyme ưa nước được bọc lộ ở bề mặt ngoài của ống (ví dụ, bằng cách tạo thành phần của ống bên ngoài hoặc được bọc lộ qua khẩu độ trong ống ngoài) là đường duy nhất để giải phóng dược chất. Theo các phương án trong đó vách thứ hai tạo thành một vách đầu của ống, không có đầu nút hoặc nút kín ở (các) đầu bao gồm vách thứ hai. Mà, theo các phương án trong đó vách thứ hai tạo thành một đầu của thiết bị, không có đầu nắp hoặc nút kín được sử dụng, để vách thứ hai không bị cản trở để cung cấp đường cho giải phóng dược chất.

Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị được thiết kế để giải phóng một lượng dược chất có tác dụng trị liệu, tốc độ giải phóng dược chất từ thiết bị phân phối dược chất là bậc không trong ít nhất 36 giờ. Theo một phương án, tốc độ giải phóng dược chất từ thiết bị phân phối dược chất gần như là bậc không trong ít nhất 7 ngày. Theo các phương án nhất định, thiết bị được thiết kế để bắt đầu giải phóng dược chất sau thời gian nghỉ, ví dụ do khoảng không gian trong bộ phận rửa bên trong. Theo các phương án nhất định, thời gian nghỉ có thể ít nhất khoảng 30 phút, từ khoảng 12 giờ tới khoảng 24 giờ, hoặc tới khoảng 2 ngày.

Theo các phương án được ưu tiên, dược chất là gemcitabin hydroclorua và trospium clorua. Theo một phương án, ít nhất 25 mg/ngày gemcitabin được giải phóng trong 7 ngày. Theo một phương án khác, ít nhất 1 mg/ngày trospium clorua được giải phóng trong 7 ngày tới 3 tháng. Theo các phương án khác, dược chất khác có thể được phân phối với thiết bị được mô tả ở đây.

Khía cạnh khác của thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô

Thiết bị và các phương pháp được bộc lộ ở đây dựa trên các phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ 8,182, 464 và Patent Mỹ 8,343,516, cũng như trong Công bố Đơn Mỹ số 2009/0149833 (MIT 12988); Công bố Đơn Mỹ số 2010/0331770 (TB 101); Công bố Đơn Mỹ số 2010/0060309 (TB 108); Công bố Đơn Mỹ số 2011/0202036 (TB 107); Công bố Đơn Mỹ số 2011/0152839 (TB 112); PCT/US11/46843, nộp 5 tháng 8, 2011 (TB 113); Công bố Đơn Mỹ số 13/267,560, nộp 6 tháng 10, 2011 (TB 116); Đơn Mỹ số 13/267,469, nộp 6 tháng 10, 2011 (TB 117); và Công bố Đơn Mỹ số 13/347,513, nộp 10 tháng 1, 2012 (TB 120), mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án nhất định, thiết bị được thiết kế để chèn trong bàng quang và giữ lại ở bệnh nhân. Ví dụ, thiết bị có thể bị biến dạng đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp để chèn qua ống vào khoang của cơ thể của bệnh nhân và hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong phần khoang của cơ thể, như được thể hiện trong FIG. 8A. Khi ở dạng cố định sau khi sử dụng trong bàng quang, ví dụ, thiết bị có thể chống lại sự bài tiết đáp ứng lực đẩy khi tiểu tiện hoặc các lực khác. Vì thiết bị được thiết kế để được giữ bên trong ống hoặc khoang của cơ thể, chúng có khả năng khắc phục một số khuyết điểm điều trị thông thường, như các khuyết điểm liên quan tới bàng quang. Thiết bị được mô tả ở đây có thể được chèn vào một lần và giải phóng được chất trong thời gian mong muốn không có phẫu thuật hoặc can thiệp thường xuyên. Kết quả là, thiết bị có thể làm giảm khả năng nhiễm trùng và tác dụng phụ, tăng lượng dược chất được phân phối khu trú hoặc theo khu vực tới bàng quang, hoặc tăng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Sau khi giải phóng được chất, thiết bị có thể bị loại bỏ, ví dụ bằng ống soi bàng quang và kẹp, hoặc có khả năng bị ăn mòn sinh học, ít nhất một phần, để tránh quá trình truy xuất.

Thiết bị có thể được nạp với ít nhất một dược chất ở dạng một hoặc nhiều đơn vị dược chất dạng rắn, như viên nén, viên nang, hoặc viên nhỏ. Cung cấp một hoặc nhiều dược chất ở dạng rắn cho bệnh nhân là ưu điểm. Dược chất dạng rắn có thể cung cấp thể tích trọng tải dược chất tương đối lớn tới thể tích thiết bị tổng thể và

tăng cường khả năng ổn định của dược chất trong quá trình vận chuyển, lưu trữ, trước khi sử dụng, hoặc trước khi giải phóng dược chất. Dược chất dạng rắn, tuy nhiên, nên được hòa tan *in vivo* nhằm khuếch tán qua thành phần có khả năng thấm dược chất và vào các mô xung quanh của bệnh nhân với lượng có tác dụng trị liệu.

Mỗi ống chứa dược chất có thể giữ một hoặc một vài viên dược chất hoặc đơn vị dược chất dạng rắn khác. Theo một phương án, thiết bị giữ từ khoảng 10 tới 100 viên dược chất hình trụ, như viên nén nhỏ, giữa số lượng các ống chứa dược chất gián đoạn. Theo các phương án nhất định, mỗi viên nén nhỏ có thể có đường kính khoảng 1,0 tới khoảng 3,3 mm, như khoảng 1,5 tới khoảng 3,1 mm, và chiều dài khoảng 1,5 tới khoảng 4,7 mm, như khoảng 2,0 tới khoảng 4,5 mm.

Thiết bị có thể được chèn vào bệnh nhân sử dụng ống soi bàng quang hoặc ống thông đường tiểu. Thông thường, ống soi bàng quang cho người trưởng thành có đường kính ngoài khoảng 5 mm và kênh hoạt động có đường kính trong khoảng 2,4 mm tới khoảng 2,6 mm. Theo các phương án, ống soi bàng quang có thể có kênh hoạt động với đường kính trong lớn hơn, như đường kính trong 4 mm hoặc lớn hơn. Do đó, thiết bị có thể là tương đối nhỏ về kích thước. Ví dụ, khi thiết bị biến dạng đàn hồi thành hình dạng tương đối thẳng, thiết bị cho bệnh nhân trưởng thành có thể có đường kính ngoài tổng ít hơn khoảng 2,6 mm, như ở giữa khoảng 2,0 mm và khoảng 2,4 mm. Đối với bệnh nhi, kích thước của thiết bị được dự đoán là nhỏ hơn, ví dụ, tỉ lệ ví dụ dựa trên sự khác biệt kích thước giải phẫu và/hoặc sự khác biệt liều lượng dược chất giữa bệnh nhân trưởng thành và bệnh nhi. Hơn nữa để cho phép chèn thiết bị vào, kích thước tương đối nhỏ của thiết bị có thể còn làm giảm bất tiện cho bệnh nhân và giảm tổn thương cho bàng quang.

Theo một phương án, cấu hình tổng thể của thiết bị tăng tính chịu đựng *in vivo* cho hầu hết bệnh nhân. Theo một phương án cụ thể, thiết bị được thiết kế để tính chịu đựng dựa trên đặc tính bàng quang và thông số thiết kế được mô tả trong Công bố Đơn Mỹ số 2011/0152839 (TB 112), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Bên trong không gian ba chiều bị chiếm bởi thiết bị ở dạng cố định, kích thước tối đa của thiết bị ở hướng bất kỳ tốt hơn là ít hơn 10 cm, gần bằng đường kính của bàng quang khi được làm đầy. Theo một số phương án, kích thước tối đa của thiết bị ở hướng bất kỳ có thể ít hơn khoảng 9 cm, như khoảng 8 cm, 7 cm, 6 cm, 5 cm, 4,5 cm, 4 cm, 3,5 cm, 3 cm, 2,5 hoặc nhỏ hơn. Các phương án cụ thể, kích thước tối đa của thiết bị ở hướng bất kỳ là ít hơn khoảng 7 cm, như khoảng 6 cm, 5 cm, 4,5 cm, 4 cm, 3,5 cm, 3 cm, 2,5 cm hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án được ưu tiên, kích thước tối đa của thiết bị ở hướng bất kỳ là ít hơn khoảng 6 cm, như khoảng 5 cm, 4,5 cm, 4 cm, 3,5 cm, 3 cm, 2,5 cm hoặc nhỏ hơn. Cụ thể hơn, không gian ba chiều bị chiếm bởi thiết bị được xác định bằng ba hướng vuông góc. Dọc một hướng trong các hướng này, thiết bị có kích thước tối đa của nó, và dọc hai hướng khác thiết bị có thể có kích thước nhỏ hơn. Ví dụ, kích thước nhỏ hơn trong hai hướng khác có thể là ít hơn khoảng 4 cm, như khoảng 3,5 cm, 3 cm, 2,5 cm hoặc ít hơn. Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị có kích thước ít hơn 3 cm trong ít nhất một hướng trong các hướng đó.

Theo một số phương án, thiết bị có thể có kích thước khác nhau trong ít nhất hai trong ba hướng, và trong một số trường hợp trong mỗi hướng trong ba hướng, để thiết bị là không thống nhất về hình dạng. Do hình dạng không thống nhất, thiết bị có thể có khả năng đạt được hướng làm giảm sự nén trong bàng quang rộng, cũng là không thống nhất về hình dạng. Nói cách khác, hướng cụ thể của thiết bị trong bàng quang rộng có thể cho phép thiết bị cố gắng tiếp xúc ít hơn với áp lực chống lại vách bàng quang, làm cho thiết bị kháng đối với bệnh nhân.

Hình dạng tổng thể của thiết bị có thể cho phép thiết bị định hướng lại chính nó bên trong bàng quang để làm giảm sự liên hợp hoặc tiếp xúc của nó với vách bàng quang. Ví dụ, hình dạng tổng thể bên ngoài của thiết bị có thể bị bẻ cong, và tất cả hoặc phần lớn bề mặt bên ngoài hoặc được bộc lộ của thiết bị có thể là gần như tròn. Thiết bị còn có thể là gần như không có góc sắc, và là bề mặt bên ngoài có thể được tạo thành từ vật liệu đã trải qua làm giảm liên hợp ma sát với vách bàng quang. Cấu hình này có thể cho phép thiết bị bố trí chính nó bên trong bàng quang

rỗng để thiết bị áp dụng áp lực tiếp xúc thấp hơn với vách bằng quang. Nói cách khác, thiết bị có thể trượt hoặc lăn trên vách bằng quang tới vị trí năng lượng thấp hơn, nghĩa là vị trí trong đó thiết bị trải qua sự nén ít hơn.

Theo một phương án, thiết bị thường là hình dạng phẳng mặc dù thậm chí thiết bị chiếm phần không gian ba chiều. Thiết bị này có thể xác định trực phụ, về thiết bị gần như đối xứng, và trục chính gần như vuông góc với trục phụ. Thiết bị có thể có kích thước tối đa theo hướng trục chính mà không vượt quá khoảng 6 cm, và cụ thể là các phương án là ít hơn 5 cm, như khoảng 4,5 cm, khoảng 4 cm, khoảng 3,5 cm, khoảng 3 cm, hoặc nhỏ hơn. Thiết bị có thể có kích thước tối đa theo hướng trục phụ mà không vượt quá khoảng 4,5 cm, và cụ thể là các phương án là ít hơn 4 cm, như khoảng 3,5 cm, khoảng 3 cm, hoặc nhỏ hơn. Thiết bị bị bẻ cong khoảng gần như toàn bộ chu vi bên ngoài của nó trong cả mặt phẳng mặt cắt ngang chính và mặt phẳng mặt cắt ngang phụ. Nói cách khác, hình dạng bên ngoài tổng thể của thiết bị bị bẻ cong và hình dạng mặt cắt ngang của thiết bị là tròn. Do đó, thiết bị gần như không có góc cạnh, trừ góc cạnh ở hai đầu bằng, được bảo vệ hoàn toàn bên trong phần bên trong của thiết bị khi thiết bị nằm trong mặt phẳng. Các đặc tính này cho phép thiết bị định hướng lại chính nó vào vị trí làm giảm sự nén khi trong bằng quang rỗng.

Thiết bị còn có thể là đủ nhỏ ở dạng cố định để cho phép di chuyển trong bằng quang. Cụ thể là, thiết bị khi được sử dụng có thể đủ nhỏ để di chuyển bên trong bằng quang, như để di chuyển tự do hoặc không bị cản trở trong toàn bộ bằng quang ở hầu hết các tình trạng đầy của bằng quang, tạo điều kiện cho thiết bị chịu đựng bên trong bệnh nhân. Sự di chuyển tự do của thiết bị còn tạo điều kiện phân phối được chất đồng nhất trong toàn bộ bằng quang.

Thiết bị còn có thể được thiết kế để tạo điều kiện nổi, như với việc sử dụng các vật liệu kết cấu mật độ thấp cho các thành phần của phần vỏ và/hoặc bằng cách đưa phần vỏ các vật liệu khí hoặc tạo khí, như được mô tả ví dụ trong Công bố Đơn Mỹ số 2012/0089121 (TB 116), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Nói chung,

thiết bị ở dạng khô và trạng thái được nạp được chất có thể có mật độ nằm trong khoảng của khoảng 0,5 g/mL tới khoảng 1,5 g/mL, như ở giữa khoảng 0,7 g/mL tới khoảng 1,3 g/mL. Theo một số phương án, thiết bị ở dạng khô và trạng thái được nạp được chất có mật độ là ít hơn 1 g/mL.

Thiết bị phân phối được chất có khả năng cấy vào mô có thể có khả năng bị ăn mòn sinh học hoàn toàn hoặc một phần sao cho không lí do, hoặc truy xuất, của thiết bị được cần thiết sau khi giải phóng được phẩm. Theo một số phương án, thiết bị có khả năng bị ăn mòn sinh học một phần sao cho thiết bị, sau khi ăn mòn một phần, phá hủy thành các mảnh không bị ăn mòn đủ nhỏ để được bài tiết từ bàng quang. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “có khả năng bị ăn mòn sinh học” nghĩa là thiết bị, hoặc một phần của nó, phân hủy *in vivo* bằng cách hòa tan, thủy phân bằng enzym, bài tiết, hấp thu lại, hoặc sự kết hợp của chúng. Theo một phương án, sự phân hủy này xảy ra tại thời điểm không can thiệp với động học được dự định của giải phóng được chất từ thiết bị. Ví dụ, bài tiết ổn định của thiết bị có thể không xảy ra sau khi được phẩm gần như hoặc hoàn toàn được giải phóng. Theo một phương án khác, thiết bị là có thể bị ăn mòn và giải phóng được phẩm được kiểm soát ít nhất một phần bởi đặc tính phân hủy hoặc bài tiết của phần thân có thể bị ăn mòn của thiết bị. Thiết bị được mô tả ở đây có thể được thiết kế để thống nhất với đặc tính của các thiết bị được mô tả in Công bố Đơn Mỹ số 2012/0089122 (TB 117), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các vật liệu kết cấu có thể bị ăn mòn tương thích sinh học hữu dụng đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ về các vật liệu thích hợp này bao gồm polyme tổng hợp được chọn từ poly(amit), poly(este), poly(este amit), poly(anhydrit), poly(orthoeste), polyphosphazen, poly(axit amin) giả, poly(glyxerol-sebacat)(PGS), copolyme của chúng, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, polyme tổng hợp có khả năng hấp thụ lại được chọn từ poly(axit lactic), poly(axit glycolic), poly(axit lactic-co-glycolic), poly(caprolacton), và hỗn hợp của chúng. Polyme đàn hồi có khả năng hấp thụ lại sinh học có thể bẻ cong khác bao gồm dẫn xuất của poly(caprolacton) (PC), poly(este amit) gốc rượu amin (PEA) và poly (octan-diol xitrat) (POC).

Polyme gốc PC có thể cần các nhân tố liên kết ngang bổ sung như lysin diisocyanat hoặc 2,2-bis(ϵ -caprolacton-4-yl)propan để thu được đặc tính đàn hồi.

Nói cách khác, thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô có thể là ít nhất một phần không có khả năng bị ăn mòn sinh học. Nó có thể được tạo thành từ ống silicon phân hủy y tế, như đã biết trong lĩnh vực. Các ví dụ khác về các vật liệu thích hợp không có khả năng hấp thụ lại bao gồm polyme tổng hợp được chọn từ etylen vinyl axetat (EVA), poly(ete), poly(acrylat), poly(methacrylat), poly(vinyl pyrrolidon), poly(vinyl axetat), poly(uretan), cellulosa, cellulosa axetat, poly(siloxan), poly(etylen), poly(tetrafluoroetylen), polyamit và polyme fluorinat hóa khác, poly(siloxan), copolyme của chúng, và sự kết hợp của chúng. Sau giải phóng dược phẩm, thiết bị và/hoặc khung cố định có thể được loại bỏ gần như nguyên vẹn hoặc với các mảnh khác nhau.

Thiết bị phân phối dược chất có thể là vô trùng trước khi được chèn vào bệnh nhân. Theo một phương án, thiết bị là vô trùng sử dụng quá trình thích hợp như phóng xạ gamma hoặc khử trùng etylen oxit, mặc dù các quá trình khử trùng khác có thể được sử dụng.

Sự giữ lại của thiết bị trong khoang của cơ thể

Thiết bị được mô tả ở đây có thể bị biến dạng đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp để chèn qua ống vào bàng quang (hoặc khoang khác của cơ thể) của bệnh nhân và hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong bàng quang (hoặc khoang khác của cơ thể). Theo các phương án nhất định, thiết bị phân phối dược chất có thể mô phỏng một cách tự nhiên dạng cố định và có thể biến dạng, hoặc thủ công hoặc với hỗ trợ của dụng cụ bên ngoài, thành hình dạng tương đối thẳng để chèn vào phần thân. Một khi đã được sử dụng, thiết bị có thể trở về dạng cố định ban đầu một cách tự động hoặc tự nhiên để giữ lại trong phần thân.

Cho các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “dạng cố định” thường chỉ hình dạng bất kỳ thích hợp để giữ thiết bị ở vị trí cấy được dự định, bao gồm, nhưng

không giới hạn ở, hình dạng cuộn hoặc “xoắn”, như được thể hiện trong FIG. 8A, thích hợp để giữ thiết bị trong bàng quang. Tương tự, thuật ngữ “hình dạng tương đối thẳng” thường chỉ hình dạng bất kỳ thích hợp để sử dụng thiết bị phân phối được chắt vào cơ thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hình dạng thẳng hoặc kéo dài, thích hợp để sử dụng thiết bị qua kênh hoạt động của ống thông đường tiêu, ống soi bàng quang, hoặc dụng cụ sử dụng khác được đặt trong ống của cơ thể, như niệu đạo.

Theo một số phương án, thiết bị phân phối được chắt không cần khung cố định để có thể bị biến dạng đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng và hình dạng cố định. Theo các phương án này, phần vỏ được tạo thành từ vật liệu làm cho thiết bị có khả năng biến dạng đàn hồi giữa hai hình dạng.

Theo các phương án khác, thiết bị phân phối được chắt bao gồm khung cố định liên kết với phần vỏ. Đặc tính của khung cố định làm cho thiết bị hoạt động như lò xo, biến dạng đáp ứng sự nạp nén nhưng trở về một cách tự động hình dạng ban đầu của nó sau khi phần nạp được loại bỏ.

Như được thể hiện trong FIG. 8A-8B, 9, 11A-11B, và 12A-12C, phần vỏ có thể bao gồm một hoặc nhiều ống của khung cố định 822, 922, 1122, và 1222, theo thứ tự, qua ít nhất một phần của khung cố định 824, 924, 1124, 1224, theo thứ tự, có ren. Theo một số phương án, phần vỏ không bao gồm ống riêng biệt của khung cố định, và khung cố định được gắn vào phần vỏ với các cách khác nhau, như chất dính, hoặc khung cố định và được chắt chiếm cùng một khoang.

Theo các phương án nhất định, khung cố định, như chính thiết bị, có thể mô phỏng một cách tự nhiên dạng cố định, có thể biến dạng thành hình dạng tương đối thẳng, và có thể trở về tự động dạng cố định sau khi chèn vào cơ thể. Khung cố định ở dạng cố định có thể được tạo hình dạng để giữ lại trong khoang của cơ thể, và khung cố định ở hình dạng tương đối thẳng có thể được tạo hình dạng để chèn vào phần thân qua kênh hoạt động của dụng cụ sử dụng như ống thông đường tiêu hoặc ống soi bàng quang. Để đạt được kết quả này, khung cố định có thể có hạn chế đàn

hồi, hệ số tuyệt đối, và/hoặc hệ số đàn hồi được chọn để cản trở thiết bị mô phỏng dạng profin tương đối thấp hơn sau khi được cấy. Cấu hình này có thể hạn chế hoặc ngăn ngừa sự loại bỏ không mong đợi của thiết bị từ cơ thể với lực đẩy không mong đợi. Ví dụ, thiết bị có thể được giữ trong bàng quang trong khi tiểu tiện hoặc cơ cơ thành bàng quang.

Theo một phương án được ưu tiên, thiết bị là biến dạng một cách đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp để chèn qua ống thông đường tiểu hoặc ống soi bàng quang kéo dài qua đường niệu đạo của bệnh nhân và bị bẻ cong hoặc hình dạng cuộn lại thích hợp để giữ thiết bị bên trong bàng quang (nghĩa là, để ngăn ngừa sự bài tiết của nó từ bàng quang trong khi tiểu tiện) sau khi giải phóng thiết bị từ đầu ống thông đường tiểu hoặc ống soi bàng quang. Trong cấu hình cụ thể của phương án này, thiết bị có dây đàn hồi hoặc dải đóng vai trò như khung cố định, và dây đàn hồi hoặc dải đóng vai trò lò xo để duy trì thiết bị ở dạng bị bẻ cong hoặc cuộn lại khi không có mặt lượng nạp nén ở thiết bị và khi thiết bị là ở sự nén từ vách bàng quang trong khi tiểu tiện hoặc sự co cơ thành bàng quang khác của bệnh nhân.

Theo các phương án nhất định, khung cố định bao gồm hoặc chứa dây đàn hồi hoặc dải đàn hồi. Theo một phương án, dây đàn hồi có thể bao gồm vật liệu ghi nhớ hình dạng tương thích sinh học hoặc polyme ghi nhớ hình dạng có khả năng bị phân hủy sinh học như đã biết trong lĩnh vực. Dây đàn hồi còn có thể bao gồm chất đàn hồi có hằng số tuyệt đối tương đối thấp, có thể tương đối ít có khả năng kích thích hoặc gây loét bên trong bàng quang hoặc vị trí cấy khác và có thể có khả năng bị phân hủy sinh học để thiết bị không cần bị loại bỏ. Ví dụ polyme đàn hồi có hệ số tuyệt đối thấp bao gồm polyuretan, silicon, polyme đàn hồi dẻo nhiệt styrenic, và poly(glyxerol-sebacat) (PGS). Dây đàn hồi có thể được bọc với polyme tương thích sinh học, như vỏ bọc được tạo thành từ một hoặc nhiều silicon, polyuretan, polyme đàn hồi dẻo nhiệt styrenic, Silitek, Tecoflex, C-flex, và Percuflex.

Theo một số phương án, ống của khung cố định có thể bao gồm khung cố định và vật liệu làm đầy, như 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 là tùy chọn và có thể bị bỏ qua; tuy nhiên, thành phần của nó có thể làm đầy khoảng trống trong ống của khung cố định về khung cố định và có thể làm giảm xu hướng của ống chứa được chất để kéo dài dọc, hoặc xoắn hoặc quay xung quanh, khung cố định, trong khi duy trì ống chứa được chất trong hướng được chọn với việc dẫn tới khung cố định.

Khung cố định mô phỏng hình dạng vận thường có thể tương đối kháng lực nén. Hình dạng vận thường gần như bao gồm hai vòng phụ, mỗi vòng có vòm nhỏ hơn của chính nó và chia sẻ vòm chung lớn hơn. Khi hình dạng vận thường đầu tiên được nén, vòm lớn hơn hấp thụ phần lớn lực nén và bắt đầu biến dạng, nhưng với sự chồng chéo của vòm nhỏ hơn nén liên tiếp, và sau đó, cả ba vòm chống lại lực nén. Sự chống lực nén của thiết bị toàn bộ được làm tăng khi hai vòng phụ chồng lên nhau, cản trở và tránh sự biến dạng thiết bị khi bằng quang co trong khi tiêu tiện.

Theo các phương án trong đó khung cố định (hoặc chính phần vỏ theo các phương án không có 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 cố định sau khi áp dụng nhiệt lên thiết bị, như khi được tiếp xúc nhiệt độ cơ thể sau khi vào bằng quang. Sự cuộn, uốn cong, hoặc xoắn của khung có thể có hàng loạt các cấu hình. Ví dụ, te khung có thể ở cấu hình xoắn bao gồm một hoặc nhiều vòng, phần xoắn hoặc vòng phụ. Đầu dây đàn hồi có thể được thiết kế để tránh sự kích thích và tạo sẹo mô, như bằng cách làm mềm, bằng, hướng tâm, nối với nhau, hoặc sự kết hợp của chúng.

Khung cố định có thể có cấu trúc hai chiều bị hạn chế trong mặt phẳng, cấu trúc ba chiều, như cấu trúc chiếm phần trong của phần giống hình cầu, hoặc một số kết hợp của chúng. Khung có thể bao gồm một hoặc nhiều vòng, phần xoắn, hoặc vòng phụ, được kết nối với hoặc thẳng hoặc xuyên tâm, quay cùng hoặc khác hướng, và chồng chéo hoặc không chồng chéo. Khung có thể bao gồm một hoặc nhiều vòng tròn hoặc hình bầu dục được sắp xếp ở cấu hình hai chiều hoặc ba chiều, vòng tròn

hoặc hình bầu dục có thể hoặc kín hoặc hở, có kích thước giống hoặc khác nhau, chồng chéo hoặc không chồng chéo, và kết nối với nhau ở một hoặc nhiều điểm kết nối. Phần khung cố định còn có thể là cấu trúc ba chiều mà được chọn hình dạng để chiếm hoặc gần như cuốn không gian hình cầu, như không gian hình cầu, không gian có hình dạng cầu theo tỉ lệ, hoặc không gian có hình dạng cầu khối. Phần khung cố định có thể được tạo hình dạng để chiếm hoặc cuốn không gian hình cầu. Phần khung cố định có thể thường có hình dạng hai vòng tròn giao nhau nằm ở hai mặt phẳng khác nhau, hai vòng tròn giao nhau nằm ở hai mặt phẳng khác nhau với đầu xoắn hướng tâm, ba vòng tròn giao nhau nằm ở các mặt phẳng khác nhau, hoặc xoắn ốc hình cầu. Trong mỗi ví dụ trong các các ví dụ này, phần khung cố định có thể được kéo dài để thành hình dạng thẳng để sử dụng qua dụng cụ sử dụng. Phần khung cố định có thể cuộn xung quanh hoặc qua không gian hình cầu, hoặc không gian hình dạng cầu khác, theo hàng loạt các cách khác. Một hoặc cả hai của khung cố định và ống của khung cố định có thể bị bỏ qua, trong đó trường hợp chính phần vỏ có thể mô phỏng hoặc có thể bị biến dạng thành dạng cố định bất kỳ được mô tả ở đây. Ví dụ về cấu trúc khác nhau được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ được đưa vào bằng cách viện dẫn ở đây.

Dược phẩm và viên nén được chất dạng rắn

Nói chung, dược phẩm được tạo thành ở dạng đơn vị dược chất rắn mà được nạp vào vỏ thiết bị. Mỗi đơn vị dược chất rắn là chất rắn, riêng rẽ mà gần như giữ lại hình dạng được truyền chọn lọc (ở nhiệt độ và điều kiện áp suất mà thiết bị phân phối thường dùng khi ghép, bảo quản, và xử lý trước khi cấy ghép). Đơn vị dược chất có thể ở dạng viên nén, viên nang, viên tròn, hoặc hạt, mặc dù có thể có cấu hình khác.

Đơn vị dược chất rắn có thể là được tạo thành bằng cách sử dụng quy trình sản xuất không có khả năng thay đổi và có khả năng thay đổi. Cụ thể, các viên nén được chất có kích thước và hình dạng để nạp và bảo quản hiệu quả viên nén trong

vỏ thiết bị phân phối dược chất mà có thể là được sử dụng trong bàng quang hoặc khoang khác, ống, hoặc vị trí mô ở bệnh nhân theo cách xâm lấn tối thiểu.

Đơn vị dược chất rắn có thể được tạo ra bằng cách nén trực tiếp bột hoặc quy trình tạo viên nén, quy trình ép khuôn, hoặc các quy trình khác đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Các phương pháp tạo viên nén dược chất thích hợp được mô tả trong công bố đơn Mỹ số 2010/0330149 (TB 102), được kết hợp ở đây để tham khảo. Dược phẩm này còn có thể được nạp vào vỏ thiết bị ở dạng gia công được và có thể điều trị tại đó. Ví dụ, theo các phương án trong đó dược phẩm được tạo cấu trúc được làm nóng chảy và được hóa rắn, dược phẩm có thể được làm nóng chảy, được bơm vào vỏ thiết bị ở dạng nóng chảy và sau đó hóa rắn. Dược phẩm này còn có thể được ép với vỏ thiết bị, có thể xử lý bên trong vỏ, và sau đó có thể được cắt ở các vị trí cách quãng dọc theo chiều dài vỏ tạo thành các đoạn có diện tích bề mặt của dược chất được lộ sáng.

Đơn vị dược chất rắn bao gồm dược phẩm, gồm thành phần dược chất và có thể bao gồm thành phần tá dược. Theo một phương án được ưu tiên, thành phần dược chất gồm một hoặc nhiều dược chất, hoặc các thành phần có hoạt tính dược (active pharmaceutical ingredients - API), trong khi thành phần tá dược gồm một hoặc nhiều tá dược được dụng. Dược phẩm có thể bao gồm chất điều trị bệnh, chất phòng bệnh, hoặc chất chẩn đoán bệnh cần thiết bất kỳ, như chất hữu dụng để phân phối cục bộ đến khoang hoặc ống của cơ thể hoặc khoảng phần khoang hoặc ống của cơ thể theo vùng. Dược phẩm có thể chỉ bao gồm API, hoặc có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược chất” tương ứng với dược chất cụ thể bất kỳ được mô tả ở đây bao gồm các dạng thay thế của nó, như dạng muối, dạng axit tự do, dạng bazơ tự do, và hydrat. Thuật ngữ “tá dược” là đã biết trong lĩnh vực này, và ví dụ tiêu biểu về tá dược hữu dụng có trong đơn vị dược chất này có thể bao gồm các thành phần như chất gắn kết, chất làm trơn, chất gây trượt, chất gây rã, chất màu, chất độn, chất pha loãng, chất bao, hoặc chất bảo quản, cũng như các thành phần không hoạt tính khác để dễ dàng sản xuất, tính ổn định, độ phân tán, khả năng thấm ướt, và/hoặc giải phóng động học của dược chất hoặc dùng đơn vị dược chất.

Dược chất có thể là phân tử nhỏ, phân tử lớn, chất sinh học, hoặc chất chuyển hóa, trong số các dạng/loại thành phần hoạt tính khác.

Để tối đa lượng dược chất có thể được bảo quản và được giải phóng từ thiết bị phân phối dược chất có kích thước lựa chọn (nhỏ), đơn vị dược chất tốt hơn là bao gồm một phần dược chất hoặc API có trọng lượng cao, với một phần tá dược có trọng lượng giảm hoặc thấp khi cần đối với việc sản xuất đơn vị dược chất rắn và thiết bị ghép và các nghiên cứu sử dụng. Cho các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ như “phần trọng lượng,” “tỷ lệ phần trăm trọng lượng,” và “tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng” tương ứng với dược chất, hoặc API, đề cập đến dược chất hoặc API được dùng ở dạng, như dạng muối, dạng axit tự do, dạng bazơ tự do, hoặc dạng hydrat. Ví dụ, đơn vị dược chất rắn có 90% trọng lượng dược chất ở dạng muối có thể bao gồm ít hơn 90% trọng lượng của dược chất đó ở dạng bazơ tự do.

Theo một phương án, đơn vị dược chất rắn lớn hơn 50% trọng lượng dược chất. Theo một phương án khác, 75% trọng lượng đơn vị dược chất rắn hoặc nhiều hơn thế là dược chất, với trọng lượng phần còn lại bao gồm tá dược, như chất làm trơn và chất gắn kết dễ dàng tạo ra đơn vị dược chất rắn. Cho các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “phần trọng lượng cao” tương ứng với dược chất hoặc API nghĩa là tá dược cấu thành ít hơn 25% trọng lượng, tốt hơn là ít hơn 20% khối lượng, tốt hơn nữa là ít hơn 15% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 10% trọng lượng đơn vị dược chất rắn. Trong một số trường hợp, hàm lượng dược chất bao gồm khoảng 75% trọng lượng đơn vị dược chất rắn hoặc nhiều hơn thế. Tốt hơn nữa, hàm lượng dược chất có thể bao gồm khoảng 80% trọng lượng viên dược chất. Ví dụ, hàm lượng dược chất có thể bao gồm ở giữa khoảng 85% và khoảng 99,9% trọng lượng đơn vị dược chất rắn. Theo một số phương án, hàm lượng tá dược có thể được bỏ qua hoàn toàn.

Theo một phương án, dược chất và tá dược được chọn và đơn vị dược chất rắn tạo thành là hòa tan được trong nước, sao cho đơn vị dược chất rắn có thể được

hòa tan khi thiết bị được đặt bên trong bàng quang, để giải phóng dược chất được hòa tan.

Các đơn vị dược chất rắn riêng lẻ về cơ bản có thể có hình dạng và kích thước lựa chọn bất kỳ phù hợp với bên trong thiết bị được mô tả ở đây. Theo một phương án, đơn vị dược chất rắn có kích thước và hình dạng sao cho ống của bình chứa dược chất trong các vỏ gần như được lấp đầy bởi số lượng chọn lọc đơn vị dược chất rắn. Mỗi đơn vị dược chất rắn có thể có hình dạng mặt cắt ngang mà gần như tương ứng với hình dạng mặt cắt ngang của ống của bình chứa dược chất của vỏ cụ thể. Ví dụ, đơn vị dược chất có thể có dạng gần như là hình trụ để định vị trong ống của bình chứa dược chất gần như có dạng hình trụ. Khi được nạp, đơn vị dược chất rắn có thể, theo một số phương án, gần như lấp đầy ống của bình chứa dược chất, tạo thành phần vỏ dược chất.

Theo một phương án, đơn vị dược chất rắn có hình dạng sắp xếp theo hàng khi thiết bị đang ở dạng sử dụng. Ví dụ, mỗi đơn vị dược chất rắn có thể có hình dạng mặt cắt ngang tương ứng với hình dạng mặt cắt ngang của ống của bình chứa dược chất trong vỏ, và mỗi đơn vị dược chất rắn có thể có hình dạng đầu cuối tương ứng với các đầu cuối của đơn vị dược chất rắn liền kề. Lỗ hồng hoặc sự nứt vỡ ở giữa các đơn vị dược chất rắn có thể điều chỉnh sự biến dạng hoặc chuyển động của thiết bị, như trong khi sử dụng, trong khi cho phép các đơn vị dược chất riêng lẻ giữ lại dạng rắn của chúng. Do đó, thiết bị phân phối dược chất có thể được uốn hoặc làm biến dạng tương đối mặc dù được nạp với dược chất rắn, vì mỗi đơn vị dược chất có thể được di chuyển tương ứng với đơn vị dược chất liền kề.

Theo các phương án trong đó đơn vị dược chất rắn được thiết kế để cài hoặc cấy dưới da vào ống hoặc khoang trong cơ thể, như bàng quang, qua thiết bị phân phối dược chất, đơn vị dược chất có thể là “viên nén mini” có kích thước và hình dạng thích hợp để cài vào qua ống tự nhiên của cơ thể, như niệu đạo. Đối với mục đích của sáng chế này, thuật ngữ “viên nén mini” thường chỉ đơn vị dược chất rắn có hình dạng gần như là hình trụ, có các đầu cuối và và đầu bên gần như là hình trụ.

Viên nén mini có đường kính, kéo dài về phía đầu cuối, nằm trong khoảng 1,0 tới khoảng 3,2 mm, như ở giữa khoảng 1,5 và khoảng 3,1 mm. Viên nén mini có chiều dài, kéo dài về phía mặt bên, nằm trong khoảng 1,7 mm tới khoảng 4,8 mm, như ở giữa khoảng 2,0 mm và khoảng 4,5 mm. Tính dễ vụn của viên nén có thể nhỏ hơn khoảng 2%. Các phương án của đơn vị được chất rắn và các hệ thống và các phương pháp tạo đơn vị được chất rắn này còn được mô tả dưới đây liên quan đến các đơn sáng chế Mỹ được đưa vào bằng cách viện dẫn ở đây.

Theo một phương án, dược phẩm là dạng rắn. Theo một phương án khác, dược phẩm là dạng bán rắn, như nhũ tương hoặc huyền phù; gel hoặc bột nhão. Ví dụ, dược phẩm có thể là huyền phù hoặc nhũ tương có độ nhớt cao. Như được sử dụng ở đây, dạng rắn bao gồm dạng bán rắn trừ khi có quy định khác. Theo một phương án, dược phẩm là ở dạng lỏng.

Dược chất có thể là dược chất có độ hòa tan thấp. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “độ hòa tan thấp” chỉ dược chất có độ hòa tan từ khoảng 0,01 mg/mL tới khoảng 10 mg/mL nước ở 37°C. Theo các phương án khác, dược chất là dược chất có độ hòa tan tốt. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “độ hòa tan tốt” chỉ dược chất có độ hòa tan cao hơn khoảng 10 mg/mL nước ở 37°C. Ví dụ, độ hòa tan xấp xỉ của các dược phẩm nhất định là: trospium clorua: 500 mg/mL; lidocain HCl: 680 mg/mL; bazơ lidocain: 8 mg/mL, gemxitabin HCl: 80 mg/mL; bazơ gemxitabin: 15 mg/mL; oxybutynin HCl: 50 mg/mL; bazơ oxybutynin: 0,012 mg/mL; và tolterodin tartrat: 12 mg/mL.

Theo một phương án, thiết bị phân phối dược chất được sử dụng để điều trị bệnh ung thư thận hoặc ung thư đường tiết niệu, như ung thư bàng quang và bệnh ung thư tiền liệt tuyến. Dược chất mà có thể được sử dụng bao gồm các tác nhân chống tăng sinh, tác nhân gây độc tế bào, các nhân tố hóa trị liệu, hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ tiêu biểu của dược chất mà có thể là thích hợp để điều trị ung thư đường tiết niệu bao gồm vắc xin Bacillus Calmette Guerin (BCG), docetaxel, cisplatin, doxorubicin, valrubicin, gemxitabin, phức hợp vách tế bào mycobacterial-

ADN (mycobacterial cell wall-DNA complex - MCC), methotrexat, vinblastin, thiotepa, mitomycin (ví dụ, mitomycin C), fluorouraxil, leuprolit, diethylstilbestrol, estramustin, megestrol axetat, cyproteron, flutamat, tác nhân điều biến thụ thể estrogen lựa chọn (nghĩa là SERM, như tamoxifen), chất độc botulinum, và cyclophosphamid. Dược chất có thể bao gồm kháng thể đơn dòng, chất ức chế TNF, chất kháng-leukin, hoặc chất tương tự. Dược chất còn có thể là chất điều biến miễn dịch, như chất kích thích TLR, bao gồm chất kích thích imiquimod hoặc chất kích thích TLR7 khác. Dược chất còn có thể là chất ức chế kinaza, như thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 3 (Fibroblast growth factor receptor-3 - FGFR3)-chất ức chế tyrosin kinaza chọn lọc, chất ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza (PI3K), hoặc chất ức chế mitogen-hoạt hóa protein kinaza (MAPK), trong số các chất khác hoặc sự kết hợp của chúng. Các ví dụ 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 haemoxanin, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), axit urocanic, OGX 427 (OncoGenex), và SCH 721015 (Schering-Plough). Dược chất điều trị có thể được liên kết với bức xạ thông thường hoặc biện pháp điều trị phẫu thuật được nhắm đích cho mô ung thư.

Theo một phương án, thiết bị được mô tả ở đây được nạp chất gây mê, chất giảm đau, và sự kết hợp của chúng. Chất gây mê có thể là amino amit, aminoeste, hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ tiêu biểu về các thuốc mê bao nhóm amit hoặc amino amit gồm articain, bupivacain, carticain, cinchocain, etidocain, levobupivacain, lidocain, mepivacain, prilocain, ropivacain, và trimecain. Ví dụ tiêu biểu về thuốc mê nhóm este hoặc aminoeste bao gồm amylocain, benzocain, butacain, cloroprocain, cocain, xylomethycain, dimethocain, hexylcain, larocain, mepylcain, metabutoxycain, orthocain, piperocain, procain, proparacain, propoxycain, proxymetacain, risocain, và tetracain. Các thuốc mê này thường là các bazơ yếu và có thể được bào chế ở dạng muối, như muối hydroclorua, làm cho chúng tan trong nước, mặc dù thuốc mê còn có thể được sử dụng ở dạng bazơ tự do hoặc dạng hydrat. Các thuốc mê khác, như lontocain, cũng có thể được sử dụng. Dược

chất còn có thể là hợp chất kháng muscarin mà bộc lộ tác dụng gây mê, như oxybutynin hoặc propiverin. Dược chất còn có thể bao gồm các dược chất khác được mô tả ở đây, riêng hoặc kết hợp với chất gây mê cục bộ.

Theo các phương án nhất định, chất giảm đau bao gồm opioit. Ví dụ tiêu biểu về chất kích thích opioit bao gồm alfentanil, allylprodin, alphaprodin, anileridin, benzylmorphin, bezitramit, buprenorphin, butorphanol, clonitazen, codein, desomorphin, dextromoromit, dezoxin, diampromit, diamorphon, dihydrocodein, dihydromorphin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetyl butyrat, dipipanone, eptazoxin, ethoheptazin, etylmethylthiambuten, etylmorphin, etonitazen, fentanyl, heroin, hydrocodon, hydromorphon, hydroxypetidin, isomethadon, ketobemidon, levorphanol, levophenacilmorphan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazoxin, methadon, metopon, morphin, myrophin, nalbuphin, narxein, nicomorphin, norlevorphanol, normethadon, nalorphin, normorphin, norpipanone, opium, oxycodon, oxymorphon, papaveretum, pentazoxin, phenadoxon, phenomorphan, phenazoxin, phenoperidin, piminodin, piritramit, proheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyphen, sufentanil, tilidin, tramadol, các muối dược dụng của chúng, và hỗn hợp của chúng. Các dược chất opioit khác, như chất kích thích thụ thể opioit mu, kappa, delta, và nociception, được dự tính.

Ví dụ tiêu biểu về các chất giảm đau thích hợp khác bao gồm các chất như rượu salicyl, phenazopyridin hydroclorua, acetaminophen, axit axetylsalicylic, flufenisal, ibuprofen, indoprofen, indomethacin, và naproxen.

Theo các phương án nhất định, thiết bị phân phối dược chất được sử dụng để điều trị tình trạng viêm như viêm bàng quang kẽ, viêm bàng quang xạ trị, hội chứng viêm 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 cụ thể cho các tình trạng này bao gồm lidocain, glycosaminoglycan (ví dụ, chondroitin sulfat, sulodexit), pentosan polysulfat natri (PPS), dimethyl sulfoxit (DMSO), oxybutynin, mitomycin C, heparin,

flavoxat, ketorolac, xyclosporin, hoặc sự kết hợp của chúng. Đối với sỏi thận, (các) dược chất có thể được chọn để điều trị đau và/hoặc thúc đẩy tán sỏi thận.

Các ví dụ không giới hạn khác về dược chất có thể được sử dụng trong việc điều trị IC bao gồm chất đối kháng kháng thể đơn dòng yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor monoclonal antibody - MAB), như Tanezumab, và tác nhân điều biến kênh canxi alpha-2-delta, như PD-299685 hoặc gabapentin. Dấu hiệu gợi ý bằng quang biểu hiện yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor - NGF) cục bộ, vì NGF được phân phối ngoại sinh trong bằng quang gây tăng hoạt động của bằng quang và tăng tính dễ kích động của thần kinh dẫn vào bằng quang bị phân tách (*Nature Rev Neurosci* 2008; 9:453-66). Do đó, thuận lợi để phân phối cục bộ MAB hoặc chất khác kháng NGF sử dụng thiết bị phân phối được mô tả, làm giảm đáng kể tổng liều cần cho hiệu quả điều trị. Dấu hiệu cũng gợi ý sự liên kết của đơn vị alpha-2-delta của kênh canxi nhạy điện áp, như với gabapentin, có thể có hiệu quả trong việc điều trị bệnh đau thần kinh như rối loạn gây đau ở cơ và khớp và có thể là cơ chế thông thường giữa IC và các bệnh đau thần kinh (Xem *Tech Urol.* 2001 Mar, 7(1):47-49). Do đó, thuận lợi để phân phối cục bộ chất điều biến kênh canxi alpha-2-delta, như PD-299685 hoặc gabapentin, sử dụng thiết bị phân phối được mô tả, làm giảm tối thiểu độc tố toàn thân có liên quan trong việc điều trị IC.

Các biện pháp điều trị ung thư trong bằng quang khác bao gồm phân tử nhỏ, như Apaziquon, adriamycin, AD-32, doxorubicin, doxetaxel, epirubicin, gemxitabin, HTI-286 (chất tương tự hemiasterlin), idarubicin, axit γ -linolenic, mitozantron, meglumin, và thiotepa; phân tử lớn, như EGF-dextran, HPC-doxorubixin, IL-12, IFN-a2b, IFN- γ , α -lactalbumin, p53 adenovector, TNF α ; các hỗn hợp, như Epirubicin + BCG, IFN + farmarubicin, Doxorubicin + 5-FU (qua đường miệng), BCG + IFN, và độc tố Pertussis + cystectomy; hoạt hóa các tế bào, như đại thực bào và T các tế bào; tiêm 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 parametylbenzoic hoặc axit aminocaproic) và Doxorubicin + verapimil; các yếu tố chẩn đoán/hình ảnh, như Hexylaminolevulinat, axit 5-aminolevulinic, Iododexyuridin, HMFG1

Mab+Tc99m; và các nhân tố điều chỉnh độc tố cục bộ, như Formalin (xuất huyết viêm bàng quang).

Thiết bị phân phối dược chất có thể được sử dụng, ví dụ, để điều trị tiểu tiện không tự chủ, thường xuyên, hoặc khẩn cấp, bao gồm tiểu không tự chủ 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 chất 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 tiêu biểu về dược chất thích hợp để điều trị sự không tự chủ bao gồm oxybutynin, S-oxybutytin, emepronium, verapamil, imipramin, flavoxat, atropin, propantelin, tolterodin, rociverin, clenbuterol, darifenacin, terodilin, trospium, hyoscyamin, propiverin, desmopressin, vamicamit, clidinium bromit, dixyclomin HCl, glycopyrolat aminoalcohol este, 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), ZD-6169 (Zeneca Co., United Kingdom), và stilonium iot.

Theo một phương án khác nữa, thiết bị phân phối dược chất trong bàng quang này được sử dụng để điều trị nhiễm trùng liên quan đến bàng quang, tuyến tiền liệt, thận, và niệu đạo. Chất kháng sinh, chất kháng vi khuẩn, chất kháng nấm, chất chống nguyên sinh động vật, chất khử trùng, chất chống virus và các chất chống lây nhiễm khác có thể được dùng để điều trị các nhiễm trùng này. Ví dụ tiêu biểu về dược chất để điều trị sự nhiễm trùng bao gồm mitomycin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, metanamin, nitrofurantoin, ampicilin, amoxicilin, nafxilin, trimethoprim, sulfonamid trimethoprim sulfamethoxazol, erythromycin, doxycyclin, metronidazol, tetracyclin, kanamycin, penicilin, cephalosporin, và aminoglycosit.

Theo các phương án khác, thiết bị phân phối dược chất được sử dụng để điều trị chứng xơ hóa của vị trí thuộc cơ quan sinh dục niệu, như bàng quang hoặc tử cung. Ví dụ tiêu biểu về dược chất để điều trị xơ bao gồm pentoxphylin (chất tương tự xanthin), chất chống TNF, chất chống TGF, chất tương tự GnRH, progestin ngoại sinh, kháng progestin, các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc, danazol và NSAID.

Thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô còn có thể được sử dụng để điều trị bệnh bàng quang co cứng hoặc nhẽo do thần kinh. Ví dụ tiêu biểu về dược chất để điều trị bệnh bàng quang do thần kinh bao gồm các chất giảm đau hoặc chất gây mê, như lidocain, bupivacain, mepivacain, prilocain, articain, và ropivacain; chất chống gây tiết cholin; chất kháng muscarin như oxybutynin hoặc propiverin; vanilloid, như capsaicin hoặc resiniferatoxin; chất kháng muscarin như chất tác động lên thụ thể axetylcholin M3 muscarin (M3 muscarinic acetylcholine receptor - mAChRs); chất kháng co cứng bao gồm chất kích thích GABA_B như baclofen; chất độc botulinum; capsaicin; chất đối kháng giải phóng adrenali alpha; chất chống co giật; chất ức chế tái hấp thu serotonin như amitriptylin; và chất đối kháng yếu tố tăng trưởng thần kinh. Theo các phương án khác nhau, dược chất có thể là dược chất mà tác động hướng vào bàng quang hoặc dược chất tác động đến việc truyền gây tiết cholin dẫn ra, như được mô tả trong tài liệu Reitz et al., *Spinal Cord* 42:267-72 (2004).

Theo một phương án, dược chất được chọn từ các dược chất đã biết để điều trị sự không tự chủ do sự hoạt động của hệ thần kinh quá tích cực để tổng ra và/hoặc việc dễ dàng tổng ra yếu. Ví dụ về các loại dược chất này bao gồm dược chất làm thư giãn bàng quang (ví dụ, các chất chống suy nhược như oxybutynin (chất kháng muscarin có tác động làm thư giãn cơ và có tác động gây mê cục bộ), propiverin, imipratropium, tiotropium, trospium, terodilin, tolterodin, propantelin, oxyphenacyclimin, flavoxat, và trixyclic); dược chất để chặn dây thần kinh phân bố bàng quang và niệu đạo (ví dụ, vanilloids (capsaicin, resiniferatoxin), độc tố botulinum-A); hoặc dược chất điều biến mức độ co bóp tổng ra, phản xạ chứng đái

giất, chứng loạn đồng vận cơ thất tổng ra (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 sự thiếu hụt cơ thất thần kinh. Ví dụ về các dược chất này bao gồm chất kích thích giải phóng adrenali alpha, estrogen, chất kích thích giải phóng adrenali beta, chất chống suy nhược trixyclic (imipramin, amitriptylin). Theo một phương án khác nữa, dược chất được chọn từ các dược chất đã biết để dễ dàng làm trắng bằng quang (ví dụ, chất đối kháng giải phóng adrenali alpha (phentolamin) hoặc chất tiết cholin). Theo một phương án khác nữa, dược chất được chọn từ trong số các dược chất chống tiết colin (ví dụ, dixyclomin), chất phong bế kênh canxi (ví dụ, verapamil) tropan alkaloit (ví dụ, atropin, scopolamin), nociceptin/orphanin FQ, và bethanechol (ví dụ, chất kích thích m₃ muscarinc, cholin este).

Theo các phương án nhất định, dược chất là steroid, như triamcinolon, budesonit, hoặc prednisolon.

Theo các phương án nhất định, dược chất là lidocain, gemxitabin, docetaxel, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, trospium, tolterodin, oxybutynin, hoặc mitomycin C.

Đặc điểm khác của thiết bị

Thiết bị được mô tả ở đây có thể bao gồm phần mờ bức xạ hoặc cấu trúc để dễ dàng dò hoặc quan sát (ví dụ, bằng hình ảnh tia X hoặc phép huỳnh quang) thiết bị bởi chuyên gia y tế là một phần của quy trình cấy ghép hoặc thu hồi. Theo một phương án, vỏ được cấu tạo từ vật liệu that bao gồm vật liệu độn mờ bức xạ, như bari sulfat hoặc vật liệu mờ bức xạ khác đã biết trong lĩnh vực. Một số vỏ có thể tạo ra bức xạ mờ bằng cách trộn các chất độn bức xạ mờ, như bari sulfat hoặc vật liệu thích hợp khác, trong quá trình xử lý vật liệu từ vỏ được tạo thành. Vật liệu bức xạ mờ có thể được kết hợp với khung cố định theo các phương án bao gồm khung cố định. Phép huỳnh quang hoặc hình ảnh siêu âm có thể được sử dụng để tạo ảnh thiết bị *in vivo*.

Vỏ thiết bị phân phối dược chất có khả năng cấy vào mô còn có thể bao gồm đặc điểm thu hồi, như sợi, vòng, hoặc cấu trúc khác để dễ dàng loại bỏ thiết bị từ phần khoang của cơ thể, ví dụ loại bỏ phần thân của thiết bị không có khả năng hấp thụ lại sau khi giải phóng dược phẩm từ đơn vị dược chất rắn. Trong trường hợp, thiết bị có thể được loại bỏ ra khỏi bàng quang bằng cách tiếp xúc với sợi để kéo thiết bị qua niệu đạo. Thiết bị có thể được tạo cấu trúc để có hình dạng thẳng hoặc tương đối nhỏ khi kéo thiết bị nhờ đặc điểm thu hồi trong ống của ống thông đường tiểu hoặc ống soi bàng quang hoặc trong niệu đạo.

Phương pháp phân phối dược chất

Thiết bị và các phương pháp được bộc lộ ở đây có thể thích hợp để sử dụng ở người, dù là nam hay nữ, già hay trẻ, hoặc để sử dụng cho động vật, như áp dụng cho thú y hoặc vật nuôi. Do đó, thuật ngữ “bệnh nhân” có thể đề cập đến đối tượng người hoặc động vật có vú khác.

Theo các phương án nhất định, phương pháp đề xuất việc giải phóng dược chất được điều tiết cho bệnh nhân bao gồm (i) sử dụng thiết bị phân phối dược chất cho bệnh nhân, thiết bị bao gồm ống kín của bình chứa dược chất được gắn với nhờ cấu trúc vách thứ nhất và cấu trúc vách thứ hai ưa nước; và (ii)

giải phóng dược chất từ ống của bình chứa dược chất nhờ sự khuếch tán qua cấu trúc vách thứ hai, trong đó cấu trúc vách thứ nhất không có khả năng thấm vào dược chất, và cấu trúc vách thứ hai có khả năng thấm vào dược chất. Theo một phương án, cấu trúc vách thứ nhất là ống hình trụ và cấu trúc vách thứ hai là vách cuối cùng được đặt ở ít nhất một đầu tận của ống hình trụ, hoặc cấu trúc vách thứ nhất và cấu trúc vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ. Ví dụ, thiết bị có thể bao gồm đặc tính bất kỳ, hoặc kết hợp nhiều đặc tính, được mô tả ở đây.

Thiết bị có thể được cấy ghép không cần phẫu thuật và có thể phân phối dược chất trong vài ngày, vài tuần, vài tháng, hoặc nhiều hơn thế sau khi hoàn thành việc cấy ghép. Theo một phương án, việc cấy ghép thiết bị phân phối dược chất vào bệnh

nhân bao gồm cài thiết bị vào khoang hoặc ống của cơ thể bệnh nhân nhờ sử dụng dụng cụ. Ví dụ, thiết bị có thể được sử dụng qua dụng cụ sử dụng, như ống thông đường tiểu hoặc ống soi bàng quang, được đặt trong ống tự nhiên của cơ thể, như niệu đạo, hoặc đặt vào khoang của cơ thể, như bàng quang. Dụng cụ sử dụng thường được loại bỏ ra khỏi ống của cơ thể trong khi thiết bị phân phối dược chất giữ lại trong bàng quang hoặc khoang khác của cơ thể trong giai đoạn điều trị quy định.

Thiết bị, theo một số phương án, có thể được sử dụng trong bàng quang của bệnh nhân trong quy trình độc lập hoặc kết hợp với hệ niệu khác hoặc quy trình hoặc ca phẫu thuật khác, hoặc trước, trong, hoặc sau quy trình khác. Thiết bị có thể giải phóng một hoặc nhiều dược chất được phân phối đến mô cục bộ và/hoặc theo vùng để điều trị hoặc phòng bệnh, hoặc trước phẫu thuật, sau phẫu thuật, hoặc cả hai.

Trong một ví dụ, thiết bị được cấy bằng cách đi qua thiết bị phân phối dược chất nhờ dụng cụ sử dụng và giải phóng thiết bị ra khỏi dụng cụ sử dụng trong cơ thể. Trong trường hợp thiết bị được sử dụng ở khoang của cơ thể như bàng quang, thiết bị có hình dạng cố định, như hình dạng profin kéo dài hoặc cao hơn, khi thiết bị nhô lên khỏi dụng cụ sử dụng trong khoang. Dụng cụ sử dụng có thể là thiết bị ống thích hợp bất kỳ, như ống thông đường tiểu, ví dụ, ống thông đường tiểu niệu đạo, hoặc ống soi bàng quang. Các thuật ngữ này được sử dụng thay thế nhau, trừ khi có quy định khác. Dụng cụ sử dụng có thể là thiết bị có bán ngoài thị trường hoặc thiết bị đặc biệt thích hợp cho thiết bị phân phối dược chất này. Theo một phương án, sử dụng thiết bị phân phối dược chất cho bệnh nhân bao gồm (i) biến dạng đàn hồi thiết bị thành hình dạng tương đối thẳng; (ii) cài thiết bị qua đường niệu đạo của bệnh nhân; và (iii) giải phóng thiết bị vào bàng quang của bệnh nhân sao cho thiết bị mô phỏng hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong bàng quang.

Thiết bị phân phối dược chất có thể đi qua nhờ dụng cụ sử dụng, được dẫn bằng kim thăm hoặc dòng chất làm trơn hoặc dịch lỏng khác, ví dụ, cho đến khi thiết bị phân phối dược chất thoát ra khoang dụng cụ ở dạng đi vào bàng quang. Do đó,

thiết bị có thể được cấy vào bàng quang của bệnh nhân nam hoặc nữ cần điều trị, hoặc già hoặc trẻ.

Khi được sử dụng *in vivo*, thiết bị sau đó có thể giải phóng một hoặc nhiều dược chất để điều trị một hoặc nhiều tình trạng, cục bộ đến một hoặc nhiều mô ở vị trí sử dụng và/hoặc theo vùng đến các mô khác ở xa vị trí sử dụng. Việc giải phóng có thể được điều chỉnh và có thể giải phóng dược chất ở lượng hiệu quả trong khoảng thời gian kéo dài. Sau đó, thiết bị có thể được loại bỏ, tái hấp thu, thải ra, hoặc một số kết hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, thiết bị ở lại bàng quang giải phóng dược chất trong khoảng thời gian được xác định trước, như hai tuần, ba tuần, bốn tuần, một tháng, hoặc nhiều hơn.

Khi cấy, thiết bị có thể giải phóng kéo dài, giải phóng liên tục, giải phóng gián đoạn, hoặc giải phóng định kỳ lượng dược chất mong muốn trong khoảng thời gian được xác định trước, mong muốn. Theo các phương án, thiết bị có thể phân phối liều dược chất mong muốn trong khoảng thời gian 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 dược chất có thể là được chọn phụ thuộc vào dược chất được phân phối và bệnh hoặc tình trạng được điều trị. Theo một phương án, tốc độ giải phóng dược chất từ thiết bị phân phối dược chất là bậc không trong ít nhất 36 giờ. Theo một phương án, tốc độ giải phóng dược chất từ thiết bị phân phối dược chất về cơ bản là bậc không trong ít nhất 7 ngày.

Theo các phương án nhất định, việc tách rửa dược chất ra khỏi thiết bị diễn ra sau khi hòa tan dược chất vào trong thiết bị. Dịch cơ thể đi vào thiết bị, tiếp xúc dược chất và hòa tan dược chất, và sau đó dược chất được hòa tan lan ra khỏi thiết bị. Ví dụ, dược chất có thể được hòa tan khi tiếp xúc với nước tiểu trong trường hợp thiết bị được cấy vào bàng quang. Theo một phương án, giải phóng dược chất từ thiết bị bao gồm hòa tan dược chất với nước được thấm qua cấu trúc vách thứ hai, hoặc cả cấu trúc vách thứ nhất và thứ hai.

Thiết bị có thể được sử dụng để điều trị viêm bàng quang kẽ, viêm bàng quang bức xạ, đau khung xương chậu, viêm bàng quang, hội chứng bàng quang hoạt động quá tích cực, bệnh ung thư bàng quang, bệnh bàng quang do thần kinh, loạn chức năng cơ thắt bàng quang do thần kinh hoặc không do thần kinh, nhiễm trùng, đau sau phẫu thuật hoặc bệnh khác, các rối loạn, và tình trạng được điều trị bằng dược chất được phân phối cho bàng quang. Thiết bị có thể giải phóng dược chất cục bộ cho bàng quang và theo vùng cho các vị trí khác gần bàng quang. Thiết bị có thể phân phối dược chất để cải thiện chức năng bàng quang, như dung tích bàng quang, sự biến dạng mềm, và/hoặc tần suất co không tự nhiên, mà làm giảm đau và sự bất tiện ở bàng quang hoặc các vùng khác gần đó, hoặc có các hiệu quả khác, hoặc sự kết hợp của chúng. Bàng quang sử dụng thiết bị cũng có thể phân phối lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều dược chất cho các vị trí thuộc cơ quan sinh dục niệu khác bên trong cơ thể, như các vị trí khác bên trong hệ niệu hoặc hệ sinh sản của cơ thể, bao gồm thận, niệu đạo, niệu quản, dương vật, tinh hoàn, túi tinh, ống dẫn tinh, ống phóng tinh, tuyến tiền liệt, âm đạo, tử cung, buồng trứng, hoặc ống dẫn trứng, trong số các bộ phận khác hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ, thiết bị phân phối dược chất có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh sỏi thận hoặc chứng xơ hóa, loạn chức năng cương cứng, và các bệnh, rối loạn, và tình trạng khác.

Theo một phương án, thiết bị có thể có hai trọng tải dược chất được giải phóng ở thời điểm khác nhau. Trọng tải thứ nhất có thể được làm thích nghi để giải phóng tương đối nhanh, Trong khi trọng tải thứ hai có thể được làm thích nghi để giải phóng liên tục hơn.

Kết quả là, thiết bị có thể được lấy ra từ cơ thể, như trong trường hợp trong đó thiết bị không thể hấp thụ lại hoặc lý do khác cần phải được loại bỏ. Thiết bị có thể lấy ra được cho mục đích này là đã biết trong lĩnh vực hoặc có thể được sản xuất đặc biệt. Thiết bị còn có thể bị ăn mòn sinh học, có khả năng hấp thụ lại, hoặc bị phân hủy sinh học một phần hoặc toàn bộ, do vậy việc lấy ra được là cần thiết, vì toàn bộ thiết bị được hấp thu hoặc thiết bị bị giảm chất lượng đủ để khai trừ, ví dụ, từ bàng quang trong khi đi tiểu. Thiết bị có thể không bị lấy ra hoặc hấp thu cho đến

khi một số dược chất, hoặc tốt hơn nếu hầu hết hoặc tất cả dược chất, được giải phóng. Nếu cần, thiết bị được nạp dược chất mới có thể được cấy vào sau đó, trong cùng quy trình với việc lấy ra hoặc ở thời điểm sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn khi tham khảo các ví dụ không giới hạn sau.

Ví dụ 1

Túi được tạo thành từ màng Tecophilic™ và được nạp với gemcitabin (GEM) được thí nghiệm *in vitro* đối với việc thẩm thấu dược chất. Hiệu quả của phóng xạ gamma trên các túi này là đã được nghiên cứu.

Các túi được tạo ra từ màng HP-93A-100 và HP-60D-60 với độ dày 0,5mm (màng được cung cấp bởi Lubrizol) (<http://www.lubrizol.com/Medical/Products/Tecophilic.html>). Các polyuretan dẻo nhiệt (TPU) này được chọn nhờ tính tương thích sinh học của chúng và khả năng hấp thụ hàm lượng nước cân bằng lên đến 100% trọng lượng nhựa khô, cũng như các tính chất khác. Các tính chất vật liệu của các vật liệu màng được sử dụng được cho trong Bảng 1 dưới đây.

	ASTM	HP-60D-60	HP-93A100
Máy đo độ cứng (độ cứng bờ)	D2240	41D	83A
Trọng lượng riêng	D792	1.15	1.13
Mô đun đàn hồi uốn (psi)	D790	4000	2900
Chịu kéo giới hạn (psi)	D412		
Khô		8300	2200
Ướt		3100	1400
Độ giãn dài giới hạn	D412		
Khô		500	1040
Ướt		300	620
Hấp thụ nước (%)		60	100

Bảng 1: Các tính chất vật liệu màng Tecophilic™ HP-93A-100 và HP-60D-60

Mỗi túi được tạo ra từ 2 màng được bịt kín bằng nhiệt ở bốn góc của mỗi túi sau khi nạp vào mỗi túi viên nén đơn gemcitabin HCl hoặc bazơ có công thức nhau sau:

(1) Gemcitabin HCl: 89% GEM HCl, 10% Isomalt, 1% Lubritab (tan trong nước), hoặc

(2) Gemcitabin Base: 90% GEM Bazơ, 5% PEG 8k, 5% PVP.

Một số túi được chiếu phóng xạ gamma (25 kGy). Sau đó các túi được cho vào 2 mL nước DI ở 37°C. Sau đó, ở mỗi thời điểm, 5x nghịch đảo, 1mL mẫu được lấy ra sau đó rót đầy 1mL nước DI.

Lượng tích lũy (theo mg FBE hoặc Free Base Equivalent) và lượng phần trăm của dược chất được giải phóng được minh họa trong FIG. 13-24. Kết quả cho thấy rằng gemcitabin, trong HCl hoặc bazơ tạo thành, thấm=0,5mm màng Tecophilic™. Giải phóng nhanh hơn được quan sát bằng HP-93A-100 (máy đo độ cứng thấp hơn) so với HP-60D-60 (máy đo độ cứng cao hơn). Gemcitabin HCl (độ hòa tan cao hơn) được giải phóng nhanh hơn gemcitabin bazơ (độ hòa tan thấp hơn). Không có tác động bất lợi từ phóng xạ gamma được quán sát thấy.

Ví dụ 1A

Các túi được thiết kế như trong Ví dụ 1 được tạo ra, ngoại trừ việc mỗi túi được nạp với 1 viên nén gemcitabin (GEM) HCl và 4 viên nén ure. Sau đó các túi được cho vào 21mL nước DI ở 37°C. Sau đó, ở mỗi thời điểm, 5x nghịch đảo, 1mL mẫu được lấy ra sau đó đổ vào 1mL nước DI.

Phần trăm lượng dược chất và ure được giải phóng từ các mẫu được minh họa trong Bảng 2-4 dưới đây. Các kết quả thể hiện rằng gemcitabin và ure thấm 0,5mm màng Tecophilic™ trong một ngày. Giải phóng nhanh hơn được quan sát với HP-93A-100 (máy đo độ cứng thấp hơn) so với HP-60D-60 (máy đo độ cứng cao hơn).

Mẫu	GEM FBE (mg)	Ure (mg)	Diện tích được bịt kín (cm x cm)
HP-60D-60 (1)	21	129	1,7 x 2,6
HP-60D-60 (2)	20	129	1,6 x 2,5
HP-93A-100 (1)	21	134	1,6 x 2,9
HP-93A-100 (2)	22	120	1,5 x 2,7

Bảng 2: Chế phẩm mẫu

Mẫu	2 giờ	1 ngày	2 ngày
HP-60D-60 (1)	0	95	96
HP-60D-60 (2)	0	92	96
HP-93A-100 (1)	1	91	92
HP-93A-100 (2)	4	93	94

Bảng 3: Phần trăm lượng gemcitabin được giải phóng (%) ở các thời gian khác nhau

Mẫu	2 giờ	1 ngày	2 ngày
HP-60D-60 (1)	13	99	100
HP-60D-60 (2)	12	99	100
HP-93A-100 (1)	61	98	99
HP-93A-100 (2)	62	99	99

Bảng 4: Phần trăm lượng ure được giải phóng (%) ở các thời gian khác nhau

Ví dụ 1B

Màng HP-93A-100 và HP-60D-60 vuông (0,5 in x 0,5 in) có độ dày 0,020" (màng được cung cấp bởi Lubrizol) được cắt và đặt vào trong 50mL nước DI ở 37°C. Khối lượng của mỗi màng được đo ở T = 0 và đo lại ở T = 1 ngày, nhằm đo hấp thụ nước của màng. Diện tích mỗi màng được đo ở T = 0 và đo lại ở T = 1 ngày, nhằm đo sự tăng ở diện tích màng do hấp thụ nước. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây HP-93A-100 (máy đo độ cứng thấp hơn) được quan sát để tăng khối lượng và độ phình nước hoặc mở rộng ở diện tích nhiều hơn HP-60D-60 (máy đo độ cứng cao hơn) làm.

Mẫu	Khối lượng khô (mg)	Khối lượng ướt (mg)	% Tăng khối lượng	Diện tích khô (cm ²)	Diện tích ướt (cm ²)	% tăng diện tích
HP-93A-100 (1)	89	162	82	1,6	2,6	64

HP-93A-100 (2)	88	160	82	1,6	2,6	64
HP-60D-60(1)	80	117	46	1,6	2,0	25
HP-60D-60(2)	91	135	49	1,6	2,0	25

Bảng 5: Đo khối lượng và diện tích của mẫu khô và ướt

Ví dụ 2

Ống silicon được tạo ra bằng MED-4750 (Nusil) có kích thước 2,64mm ID và độ dày của vách 0,20mm. Nhiều viên nén gemcitabin HCl có 2,6mm OD được nạp vào trong ống silicon có tổng trọng tải gemcitabin HCl xấp xỉ 380mg. Mỗi đầu cùng của lõi được chất viên nén có độ dày đĩa 0,5mm được tạo ra từ HP-60D-60 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt). Đường kính của các đĩa được thể hiện trong FIG. 25. Các đĩa được so sánh quá khổ với ống silicon ID, và do vậy chúng được mài cho vừa trong ống. Bố trí mỗi thiết bị trong ống silicon là: Đĩa – Viên nén – Đĩa. Ba thiết bị được thiết lập và đặt vào trong nước khử ion ở 37°C cho thí nghiệm giải phóng *in vitro*. Các kết quả được thể hiện trong FIG. 25. Trục Y chỉ ra rằng tốc độ giải phóng gemcitabin, và đơn vị là mg FBE (Free Base Equivalent, đương lượng bazơ tự do) mỗi ngày.

Ví dụ 3

Ống silicon được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) có kích thước 2,64mm ID và độ dày của vách 0,20mm. Nhiều viên nén gemcitabin HCl có 2,6mm OD được nạp vào trong ống silicon với tổng trọng tải gemcitabin HCl xấp xỉ 200mg. Mỗi thiết bị có đĩa được tạo ra bởi HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở mỗi đầu cùng của lõi được chất viên nén. Kích thước của mỗi đĩa là xấp xỉ 0,5mm độ dày và 3,0mm OD. OD (3,0mm) của các đĩa là lớn hơn ống silicon ID (2,6 mm), và do vậy các đĩa were được mài khít trong ống silicon. Ngoài ra, có bộ phận rửa silicon, được

tạo ra bởi MED-4780 (Nusil), được đặt bên cạnh mỗi đĩa với chất dính silicon (MED3-4213) được bôi quanh bộ phận rửa, để làm bền vững sự di trú da bên ngoài cầu đĩa. Bộ phận rửa silicon có kích thước là ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 2,5mm, 3,2mm và 2mm. Bố trí của mỗi thiết bị trong ống silicon là: Bộ phận rửa silicon – Đĩa – Viên nén – Đĩa – Bộ phận rửa silicon. Sáu thiết bị được thiết lập và đặt vào trong nước khử ion ở 37 °C cho thí nghiệm giải phóng in vitro. Chúng được chia thành hai nhóm. Trong một nhóm, ống giải phóng được quay trong rotator ở 4rpm (được đánh dấu ‘Bộ quay’) là trái ngược với nhóm khác (được đánh dấu là ‘Tĩnh’). Các kết quả được thể hiện trong FIG. 26. Mỗi thanh sai số được thể hiện dưới độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình (n=3 đối với mỗi nhóm). Trục Y chỉ ra tốc độ giải phóng gemcitabin và đơn vị là mg FBE (Free Base Equivalent) mỗi ngày.

Ví dụ 4

Ống silicon được tạo ra bởi MED-4750 (Nusil) có kích thước 2,64mm ID và độ dày của vách 0,20mm. Nhiều viên nén gemcitabin HCl có OD 2,6mm được nạp vào trong ống silicon có tổng trọng tải gemcitabin HCl là xấp xỉ 97mg. Thiết bị có đĩa được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở một trong các lõi được chất và đầu cùng còn lại được bịt kín bằng chất dính silicon. Kích thước của mỗi đĩa là độ dày xấp xỉ 0,5mm và OD 3,0mm. OD (3,0mm) của các đĩa là lớn hơn ống silicon ID (2,64mm), và do vậy các đĩa được mài khít trong ống silicon. Ngoài ra, bộ phận rửa polyimit được bố trí ở cả hai phía của đĩa. Kích thước của bộ phận rửa polyimit là 2,67mm ID, vách 0,064mm, và chiều dài xấp xỉ 1-2 mm. Bộ phận rửa phía trong được điền đầy viên nén để đĩa bắt đầu tiếp xúc với viên nén. Bố trí của mỗi thiết bị trong ống silicon là: Bộ phận rửa phía ngoài Polyimit – Đĩa – Bộ phận rửa phía trong Polyimit - Viên nén – Được bịt kín. Ba thiết bị được thiết lập và đặt vào trong nước khử ở 37°C cho thí nghiệm giải phóng in vitro. Các kết quả được thể hiện trong FIG. 27. Mỗi thanh sai số được thể hiện dưới độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình (n=3). Trục Y chỉ ra rằng tốc độ giải phóng gemcitabin và đơn vị là is mg FBE (Free Base Equivalent) mỗi ngày.

Ví dụ 5

Có ba nhóm thí nghiệm: 1) thiết bị một mô đun có bình giải phóng được quay trong bộ quay ở 4rpm ('Bộ quay'), 2) thiết bị một mô đun không có bình được quay ('Tĩnh'), và 3) thiết bị bốn mô đun không có bình được quay ('Tĩnh'). Mỗi mô đun được chứa trong ống silicon được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) với kích thước ID 2,64mm và độ dày của vách 0,20mm. Nhiều viên nén gemcitabin HCl có OD 2,6mm được nạp vào trong ống silicon với mỗi mô đun có tổng trọng tải gemcitabin HCl xấp xỉ 190mg. Chế phẩm dạng viên nén gồm 90% gemcitabin HCl, 5% PVP, 2,5% Neusilin, và 2,5% magie stearat. Mỗi mô đun có đĩa được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở mỗi đầu cùng của lõi được chắt viên nén. Kích thước của mỗi đĩa là xấp xỉ 0,5mm độ dày và 3,0mm OD. OD (3,0mm) của các đĩa là lớn hơn ID ống silicon (2,64mm), và vì vậy các đĩa được mài khít trong ống silicon. Mỗi mô đun có bộ phận rửa phía ngoài silicon, được tạo ra từ MED-4780 (Nusil), được đặt bên cạnh mỗi đĩa với chất dính silicon (MED3-4213) xung quanh bộ phận rửa, để làm bền vững di trú phía ngoài của đĩa. Bộ phận rửa phía ngoài silicon có kích thước ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 2,5mm, 3,2mm, và 2mm. Ngoài ra, mỗi mô đun có bộ phận rửa phía trong polyimit với 2,67mm ID, 0,064mm vách, và xấp xỉ chiều dài 4mm. Bộ phận rửa phía trong được điền vào viên nén để đĩa bắt đầu tiếp xúc với viên nén. Việc sắp xếp mỗi mô đun trong ống silicon là: Bộ phận rửa phía ngoài silicon – Đĩa – Bộ phận rửa phía trong polyimit - Viên nén - Bộ phận rửa phía trong polyimit – Đĩa – Bộ phận rửa phía ngoài silicon.

Lượng tích tụ và phần trăm lượng dược chất được giải phóng, cũng như tỷ lệ giải phóng dược chất được minh họa trong FIG. 28-31: một mô đun thiết bị (Tĩnh), một mô đun thiết bị (Bộ quay), và bốn mô đun thiết bị (Tĩnh) (n=3 cho mỗi nhóm). Trong FIG. 31, mỗi thanh sai số là độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình và trục Y chỉ ra rằng tốc độ giải phóng gemcitabin, và đơn vị là mg FBE (Free Base Equivalent) mỗi ngày. Một số thanh sai số là nhỏ hơn ký hiệu. Không có khác biệt đáng kể trong tốc độ giải phóng gemcitabin giữa nhóm không khuấy giải phóng

trung bình và nhóm có khuấy (Tĩnh vs Bộ quay). Ngoài ra, tốc độ giải phóng gemcitabin của thiết bị 4 mô-đun cao hơn xấp xỉ bốn lần so với thiết bị 1 mô-đun.

Ví dụ 6

Gemcitabin HCl được thí nghiệm trong thiết bị bốn mô-đun. Mỗi mô-đun cũng được bao gồm trong ống silicon được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) với kích thước 2,64mm ID và độ dày của vách 0,20mm. Nhiều viên nén có OD 2,6mm được nạp vào trong ống silicon. Chế phẩm viên nén gồm 90% gemcitabin HCl, 5% PVP, 2,5% Neusilin, và 2,5% magie stearat. Khối lượng thuốc viên được nạp trong thiết bị bốn mô-đun là xấp xỉ 800mg. Ống silicon có khoang bổ sung có ID 0,51mm và vách 0,20 mm như trong Fig. 5A và khung cố định nitinol được chèn vào trong khoang. Mỗi mô-đun có đĩa được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở cả hai đầu cùng của lõi được chất nén. Kích thước của mỗi đĩa là xấp xỉ 0,5mm độ dày và 3,0mm OD. OD (3,0mm) của đĩa là lớn hơn ống silicon ID (2,64mm), và do vậy đĩa được mài khít trong ống silicon.

Mỗi mô-đun có bộ phận rửa silicon phía trong và phía ngoài, được tạo ra từ MED-4780 (Nusil), và được đặt bên cạnh các đĩa với chất dính silicon bôi xung quanh bộ phận rửa để cố định nó trong ống silicon. bộ phận rửa silicon phía ngoài có kích thước ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 2,5mm, 3,2mm, và 2mm và bộ phận rửa silicon phía trong có kích thước ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 1,58mm, 2,77mm và 2mm. Việc sắp xếp mỗi mô-đun trong ống silicon là: bộ phận rửa silicon phía ngoài – đĩa – bộ phận rửa silicon phía trong - viên nén - bộ phận rửa silicon phía trong – đĩa – bộ phận rửa silicon phía ngoài.

Thí nghiệm giải phóng *in vitro* có ba đơn vị (R204-4 đến 6) được thực hiện ở 37°C. Môi trường giải phóng là nước khử ion và mẫu theo thời gian được thu thập trong 14 ngày. Lượng tích lũy của dược chất được giải phóng và nồng độ urin của mẫu được đo. Các kết quả được thể hiện trong FIG. 32. Mỗi thanh sai số là độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình (n=3). Một số thanh sai số là nhỏ hơn ký hiệu.

Thiết bị với cùng thiết kế được thí nghiệm *in vivo* với ba con lợn Göttingen. Mỗi thiết bị được chèn vào trong bàng quang của mỗi con vật qua niệu đạo một cách không phẫu thuật bằng ống soi bàng quang. Nồng độ urin của gemcitabin cộng 2',2'-difluoro-2'-deoxyuridin (dFdU), chất chuyển hóa cuối cùng của nó, được đo trong khoảng thời gian 8 ngày.

Các kết quả được thể hiện trong FIG. 33. Sau ngày nghiên cứu thứ 8, mỗi thiết bị được loại bỏ qua niệu đạo một cách không phẫu thuật bằng ống soi bàng quang và kẹp gấp.

Ví dụ 7

Trospium clorua được thí nghiệm ở thiết bị mô-đun đơn. Mô-đun được chứa trong ống silicon được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) với kích thước 2,64mm ID và 0,20mm độ dày của vách. Nhiều viên nén trospium với 2,6 mm OD được nạp vào trong ống silicon. Chế phẩm viên nén là trospium clorua không có tá dược bất kỳ nào và khối lượng thuốc viên được nạp trong mỗi mô-đun là xấp xỉ 330mg và chiều dài lõi nén dài 5cm. Ống silicon có khoang bổ sung với 0,51mm ID và 0,20mm vách và khung cố định nitinol được chèn vào trong khoang. Mỗi mô-đun có đĩa được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở một đầu cùng của lõi được chất nén. Trong khi đầu cùng khác được bịt kín bằng chất dính silicon. Kích thước của mỗi đĩa là xấp xỉ 0,5mm độ dày và 3,0mm OD. The OD (3,0mm) của đĩa là rộng hơn ID ống silicon (2,64mm) và do vậy đĩa được mài khít trong ống silicon. Mỗi mô-đun có bộ phận rửa silicon, được tạo ra từ MED-4780 (Nusil) và được đặt bên cạnh mỗi đĩa với chất dính silicon được bôi xung quanh bộ phận rửa. Bộ phận rửa silicon có kích thước ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 2,5mm, 3,2mm, và 2mm. Việc sắp xếp mỗi mô-đun trong ống silicon là: bộ phận rửa silicon — đĩa — viên nén — được bịt kín.

Thí nghiệm giải phóng *in vitro* có ba đơn vị được thực hiện ở 37°C. Môi trường giải phóng là đệm amoni axetat 150mM ở độ pH 4,5 từ ngày 0 đến ngày 14. Sau đó, từ ngày 14 đến ngày 21, mỗi đơn vị từ L104-1 đến L104-3 được di chuyển

đến một urin nhân tạo với độ pH và nồng độ osmol/kg dung dịch khác nhau theo thứ tự: độ pH 8 và 1000 mmol/kg, độ pH 4 và 450mmol/kg, và độ pH 8 và 450mmol/kg. Sau đó, từ ngày 21, môi trường giải phóng quay trở lại đệm amoni axetat 150mM ở độ pH 4,5 cho tất cả các đơn vị. Lượng tích lũy của dược chất được giải phóng được thể hiện trong FIG. 34.

Ví dụ 8

Trospium clorua được thí nghiệm trong thiết bị mô-đun đơn. Mô-đun được bao gồm trong ống silicon được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) với kích thước 2,64mm ID và độ dày của vách 0,20mm. Nhiều viên nén trospium có OD 2,6mm được nạp vào trong ống silicon. Chế phẩm nền là trospium clorua (80,75% w/w), Plasdon K-29/32 (4,25% w/w), PROSOLV SMCC 50 (14,0% w/w), và magie stearat (1% w/w) và khối lượng thuốc viên được nạp trong mỗi mô-đun là xấp xỉ 900mg và chiều dài lõi nén là 14cm. Ống silicon có khoang bổ sung có ID 0,51mm và vách 0,20mm và khung cố định nitinol được chèn vào trong khoang. Mỗi mô-đun có đĩa được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở một đầu cùng của lõi được chất nén. Trong khi đầu cùng còn lại được bịt kín bằng chất dính silicon. Kích thước của mỗi đĩa là xấp xỉ 0,5mm độ dày và 3,0mm OD. OD (3,0 mm) của đĩa là lớn hơn ID ống silicon (2,64mm) và vì vậy đĩa được mài khít trong ống silicon. Mỗi mô-đun có bộ phận rửa silicon, được tạo ra từ MED-4780 (Nusil) và được đặt bên cạnh mỗi đĩa với chất dính silicon được bôi xung quanh bộ phận rửa để cố định nó. Bộ phận rửa silicon có kích thước ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 2,5mm, 3,2mm, và 2mm. Việc sắp xếp mỗi mô-đun trong ống silicon là: bộ phận rửa silicon — đĩa — viên nén — được bịt kín.

Thí nghiệm giải phóng in vitro được thực hiện ở 37°C và môi trường giải phóng là amoni axetat 150mM ở độ pH 4,5 và thu mẫu trong khoảng 3 tháng. Môi trường giải phóng được thay đổi thành môi trường mới mỗi hai tuần. Kết quả được cho trong FIG. 35. Mỗi thanh sai số là độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình (n=3). Một số thanh sai số là nhỏ hơn ký hiệu.

Ví dụ 9

Lidocain HCl được thí nghiệm trong hệ thống mô-đun đơn. Mô-đun được bao gồm trong ống silicon được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) với kích thước 2,64mm ID và 0,20mm độ dày của vách. Nhiều viên nén lidocain HCl với 2,64mm OD được nạp vào trong ống silicon. Chế phẩm nén là lidocain hydroclorua monohydrat (89,5% w/w), Plasdon K-29/32 (2,5% w/w), và Polyglykol 8000 PF (8,0% w/w) và khối lượng thuốc viên được nạp trong mỗi mô-đun là xấp xỉ 320mg và chiều dài lõi nén là 5cm. Mỗi mô-đun có đĩa được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) ở một đầu cùng của lõi được chất nén trong khi đầu cùng còn lại được bịt kín bằng chất dính silicon. Kích thước của mỗi đĩa là xấp xỉ 0,5mm độ dày và 3,0mm OD. OD (3,0mm) của đĩa là lớn hơn ống silicon ID (2,64mm), và vì vậy đĩa được mài khít trong ống silicon. Mỗi mô-đun có bộ phận rửa silicon, được tạo ra từ MED-4780 (Nusil) và được đặt bên cạnh mỗi đĩa với chất dính silicon được bôi xung quanh bộ phận rửa để cố định nó. Bộ phận rửa silicon có kích thước ID, OD, và chiều dài theo thứ tự xấp xỉ 2,5mm, 3,2mm và 2mm. Việc sắp xếp mỗi mô-đun trong ống silicon là: bộ phận rửa silicon — đĩa — viên nén — được bịt kín.

Thí nghiệm giải phóng in vitro được thực hiện trong nước khử ion ở 37°C, và thu mẫu trong khoảng thời gian 8 ngày. Kết quả được nêu trong FIG. 36. Mỗi thanh sai số là độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình (n=2). Một số thanh sai số là nhỏ hơn ký hiệu.

Ví dụ 10

Lidocain HCl được xét nghiệm trong thiết bị có lỗ ở phía bên có sắp xếp như sau: ống silicon phía trong có hai lỗ - dải polyme ưa nước - ống nối silicon phía ngoài có hai lỗ. Ống silicon phía trong được tạo ra từ MED-4750 (Nusil) có kích thước ID 1,52mm, vách 0,2mm, và chứa viên nén lidocain. Chế phẩm nén là lidocain hydroclorua monohydrat (89,5% w/w), Plasdon K-29/32 (2,5% w/w), và Polyglykol 8000 PF (8,0% w/w). Khối lượng thuốc viên được nạp là xấp xỉ 105mg và chiều dài lõi nén là 5cm. Hai lỗ có đường kính xấp xỉ 1,2mm, và được tạo ra bằng cách đục lỗ

bằng tay trong cả hai ống nối silicon phía trong và phía ngoài. Hai lỗ đã đục được đặt đối diện lẫn nhau. Dải polyme ưa nước được tạo ra từ HP-93A-100 (Tecophilic™ Polyuretan dẻo nhiệt) với 2,64mm OD, 0,2mm vách, và 1cm chiều dài. Ống nối silicon phía ngoài có 3,05mm ID, 0,2mm vách, và 2cm chiều dài. Chất dính silicon được bôi ở giữa ống silicon phía trong và ống silicon phía ngoài. Các lỗ trong ống silicon phía trong và phía ngoài được sắp thẳng hàng.

Thí nghiệm giải phóng in vitro được thực hiện trong nước khử ion ở 37°C, và mẫu được thu trong khoảng thời gian 7 ngày. Kết quả được nêu trong FIG. 37. Mỗi thanh sai số là độ lệch chuẩn xung quanh giá trị trung bình ($n=2$). Một số thanh sai số là nhỏ hơn ký hiệu.

Các tài liệu công bố được nêu ở đây và các vật liệu mà được nêu ở đây được dùng với mục đích tham khảo. Các biến thể và biến đổi của các phương pháp và thiết bị được mô tả ở đây sẽ là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ mô tả chi tiết nêu trên. Các biến thể và biến đổi là nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị phân phối được chất trong bàng quang bao gồm:

phần vỏ có ống chứa được chất được bịt kín được gắn với vách thứ nhất có khả năng thấm nước được cấu tạo từ vật liệu thứ nhất và vách thứ hai ưa nước được cấu tạo từ vật liệu thứ hai, trong đó bình chứa được chất kín là kín sao cho không có khẩu độ kéo dài qua vỏ; và

được chất được chứa trong ống chứa được chất này,

trong đó vách thứ nhất không có khả năng thấm được chất, và vách thứ hai có khả năng thấm được chất, và

trong đó:

(i) vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách đầu được bố trí ở ít nhất một đầu của ống hình trụ, hoặc

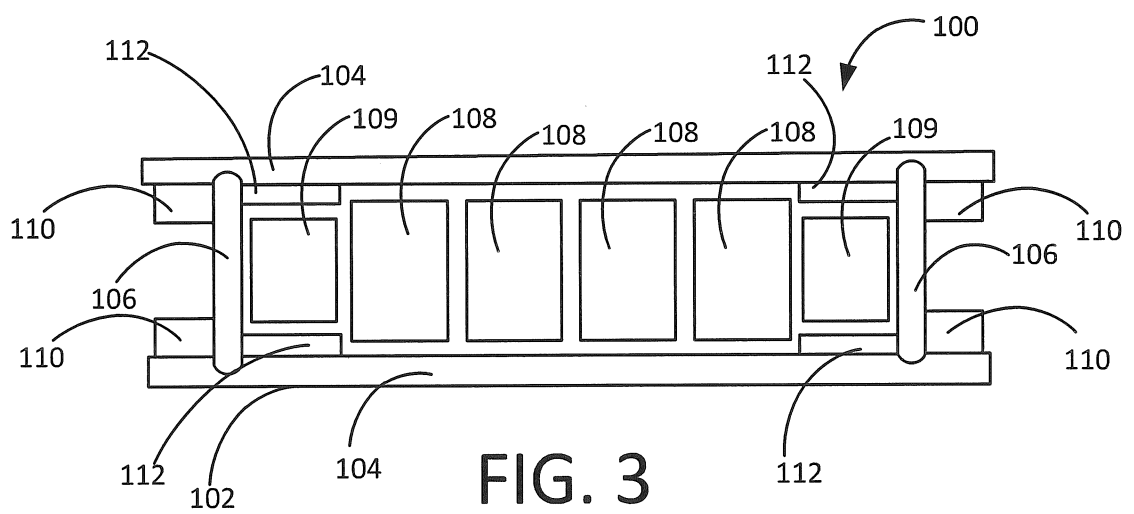
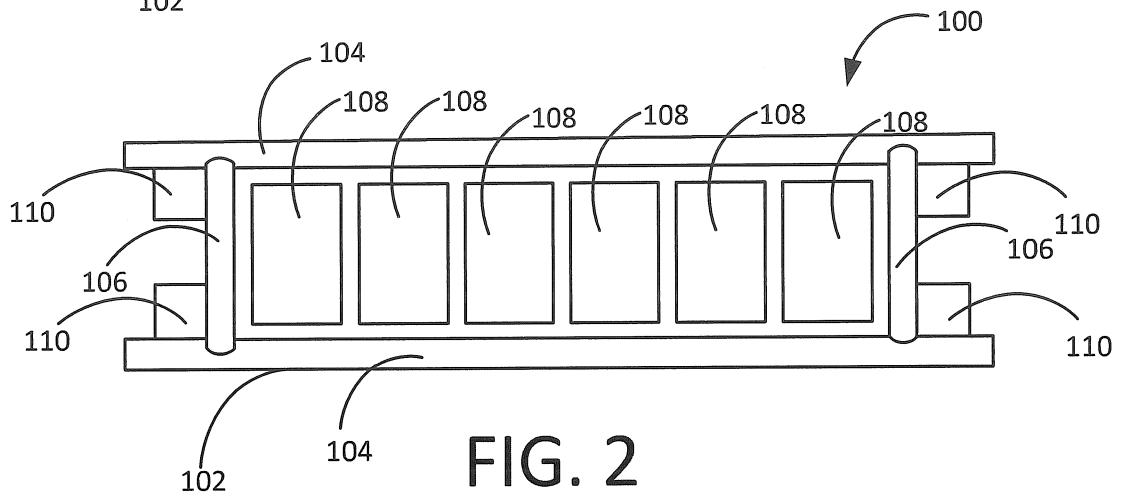
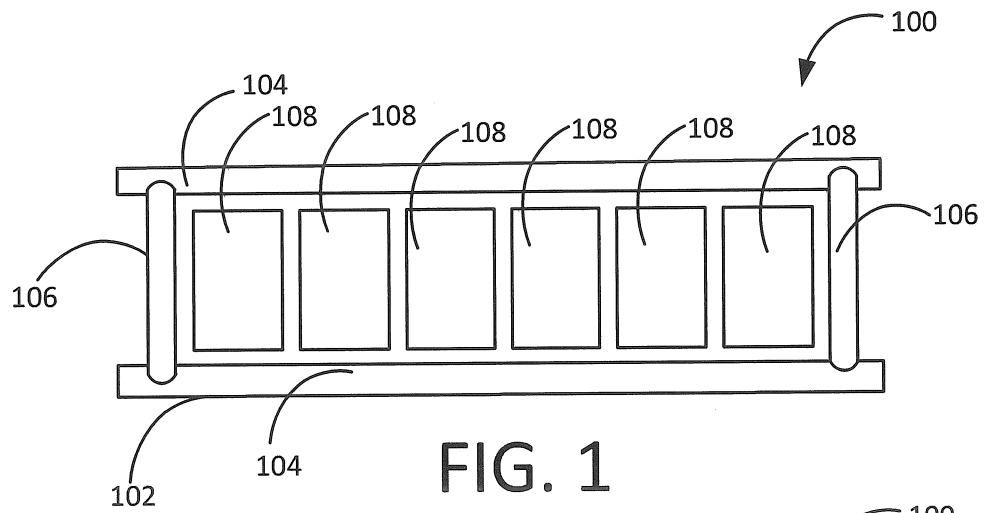
(ii) vách thứ nhất và vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ, và

các vật liệu thứ nhất và thứ hai được lựa chọn để khiến cho thiết bị co giãn trong bàng quang của bệnh nhân.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này được tạo kết cấu để được đưa vào và giữ lại trong bàng quang.
3. Thiết bị theo điểm 2, trong đó thiết bị này có thể biến dạng đàn hồi giữa hình dạng tương đối thẳng thích hợp để được đưa vào qua niệu đạo của bệnh nhân và vào bàng quang của bệnh nhân và hình dạng cố định thích hợp để giữ thiết bị bên trong bàng quang.

4. Thiết bị theo điểm 3, thiết bị này còn bao gồm ống khung cố định và khung cố định được đặt trong đó.
5. Thiết bị theo điểm 1, trong đó vách thứ nhất bao gồm silicon.
6. Thiết bị theo điểm 1, trong đó vách thứ hai bao gồm polyuretan dẻo nhiệt.
7. Thiết bị theo điểm 1, trong đó vách thứ nhất là ống hình trụ và vách thứ hai là vách đầu được bố trí ở ít nhất một đầu của ống hình trụ và vách thứ hai là ở dạng đĩa được cố định trong ống của ống hình trụ.
8. Thiết bị theo điểm 7, trong đó đĩa được kẹp giữa bộ phận rửa bên trong và bộ phận rửa bên ngoài.
9. Thiết bị theo điểm 1, trong đó vách thứ nhất và vách thứ hai là liền kề với nhau và cùng với nhau tạo thành ống hình trụ và vách thứ nhất và thứ hai được tạo thành trong quá trình đồng ép dùn.
10. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dược chất ở dạng một hoặc nhiều đơn vị được chất dạng rắn.
11. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dược chất là dược chất có độ hòa tan thấp.
12. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dược chất là dược chất có độ hòa tan cao.
13. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dược chất bao gồm lidocain, gemcitabin, docetaxel, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, trospium, tolterodin, oxybutynin, hoặc mitomycin C.
14. Thiết bị theo điểm 1, trong đó vật liệu thứ nhất chứa silicon và vật liệu thứ hai chứa polyuretan dẻo nhiệt.
15. Thiết bị theo điểm 14, trong đó silicon có độ cứng Shore từ 50A đến 70A.

16. Thiết bị theo điểm 14, trong đó polyuretan dẻo nhiệt có độ cứng Shore từ 80A đến 65D.
17. Thiết bị theo điểm 9, trong đó vách thứ hai ở dạng dải kéo dài dọc ít nhất một phần chiều dài của vách thứ nhất.



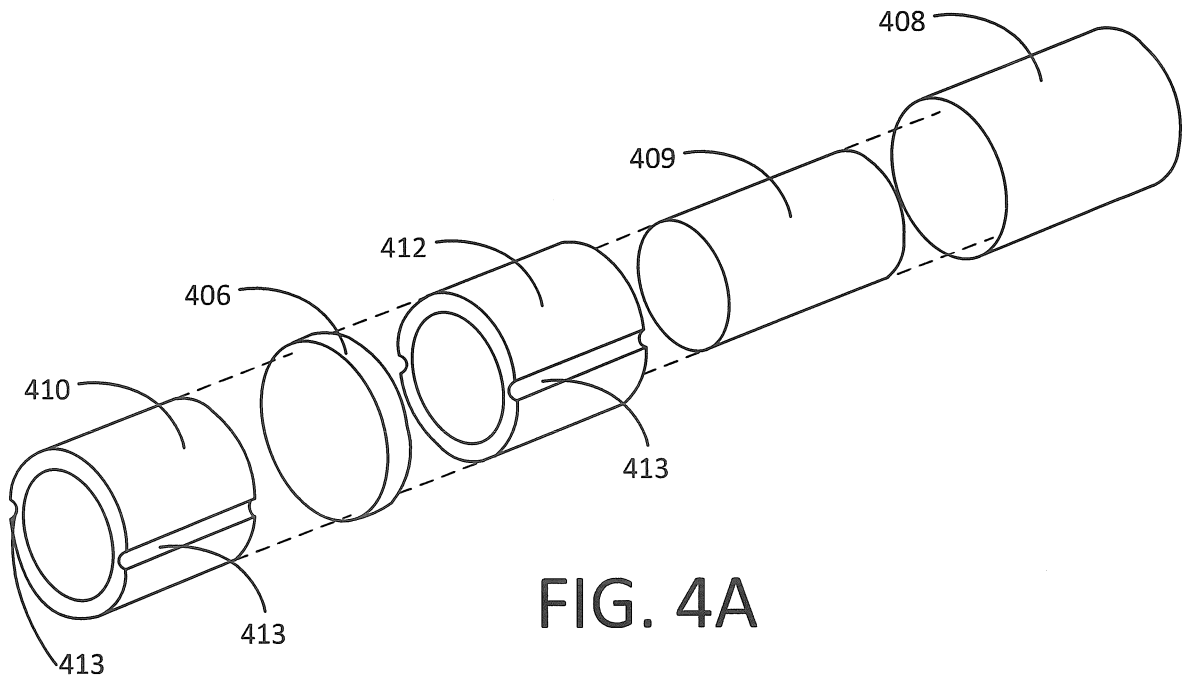


FIG. 4A

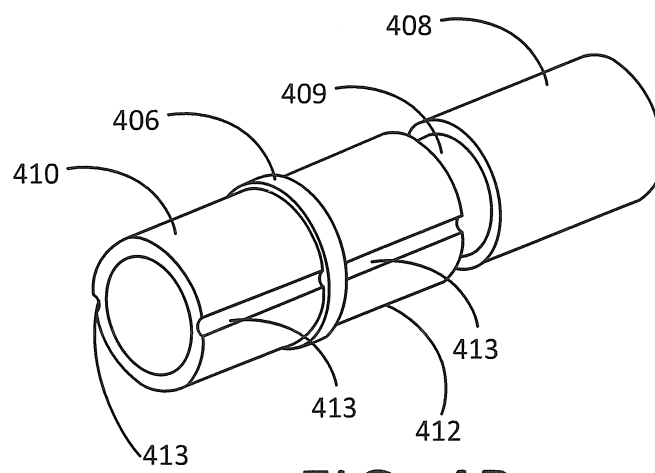


FIG. 4B

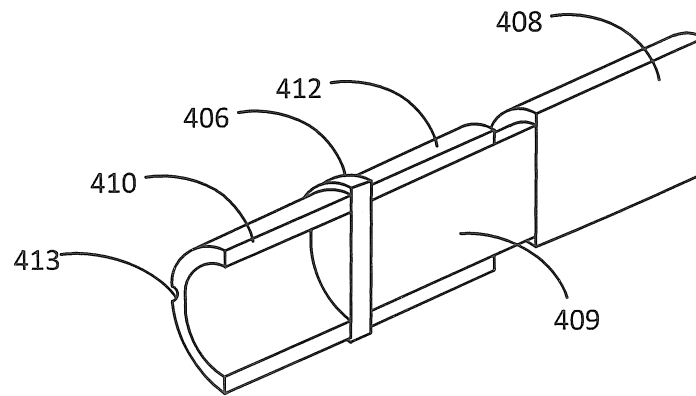


FIG. 4C

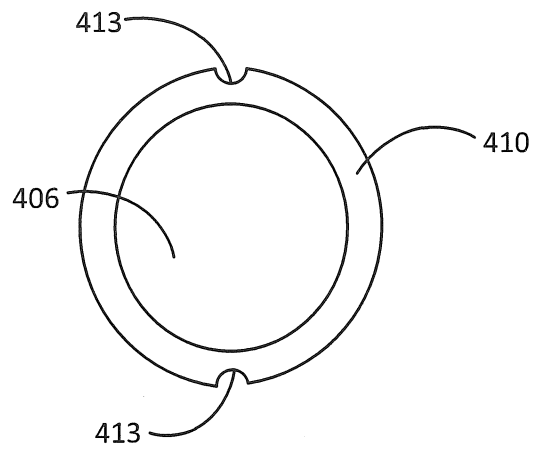


FIG. 4D

4/26

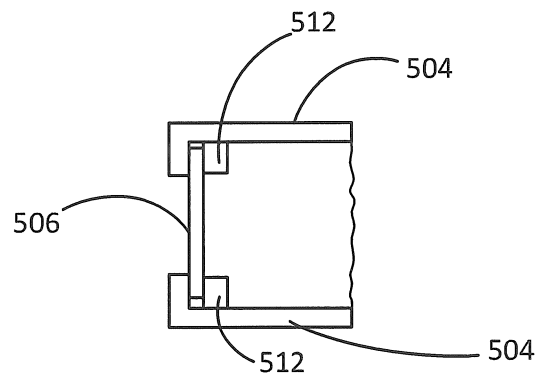


FIG. 5

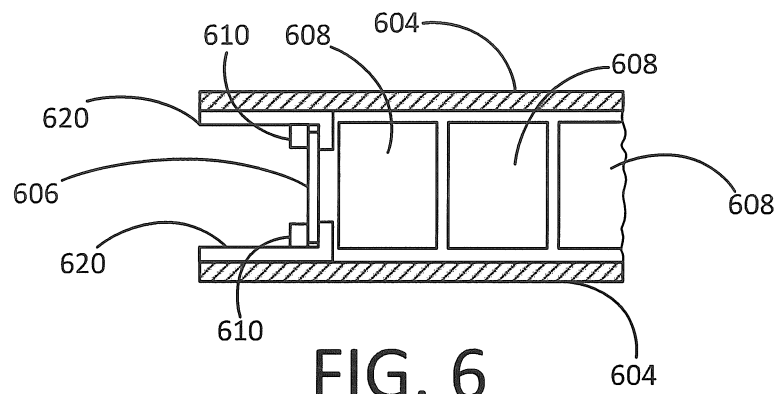


FIG. 6

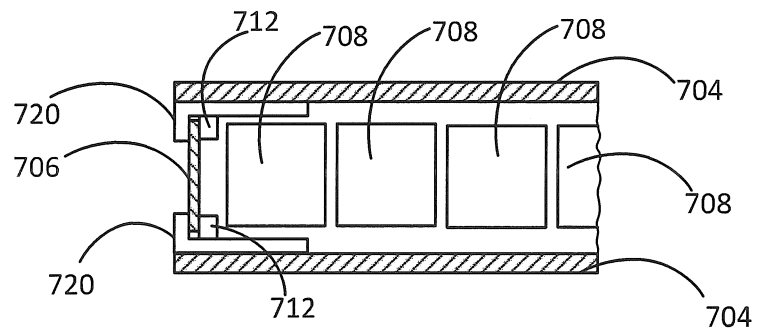


FIG. 7

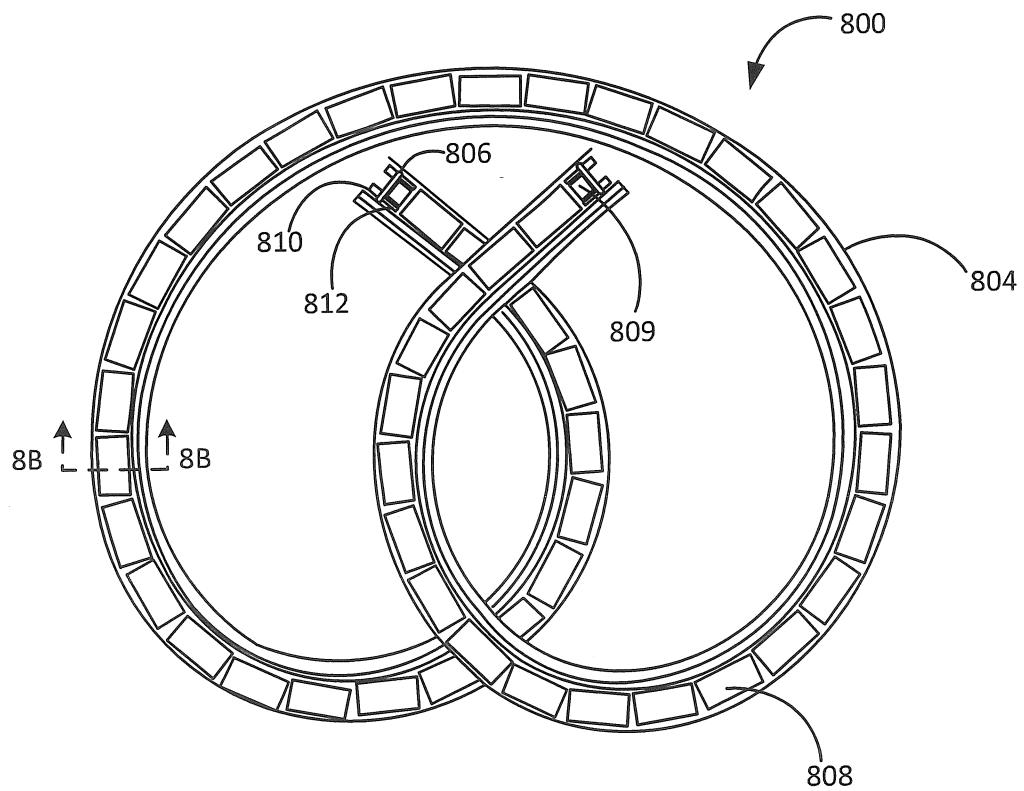


FIG. 8A

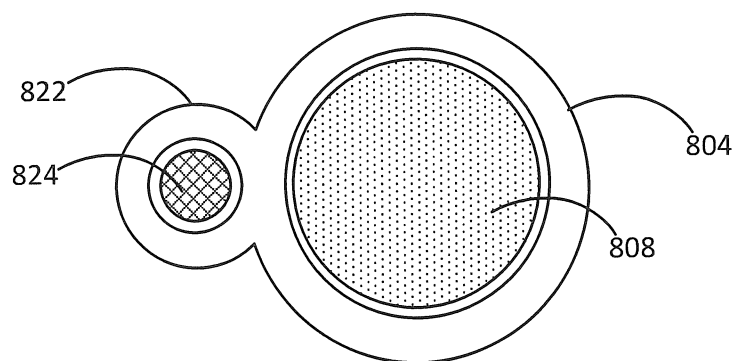


FIG. 8B

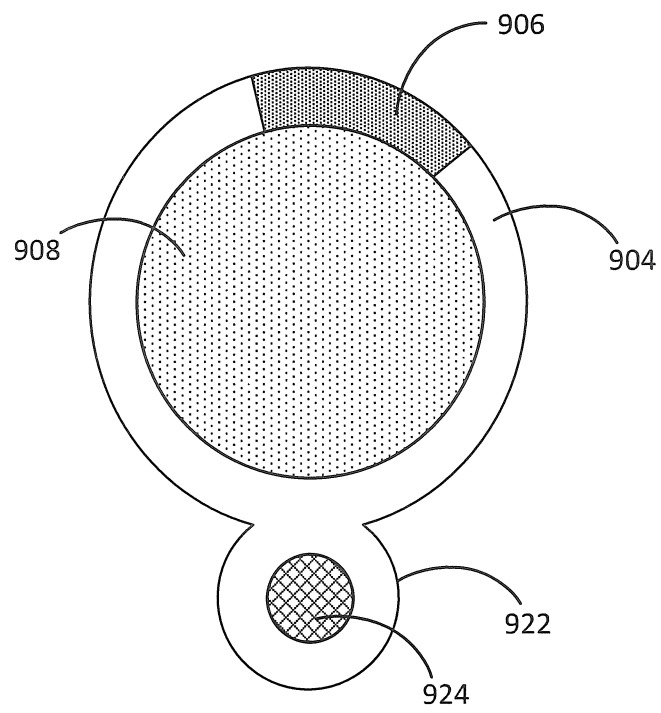


FIG. 9

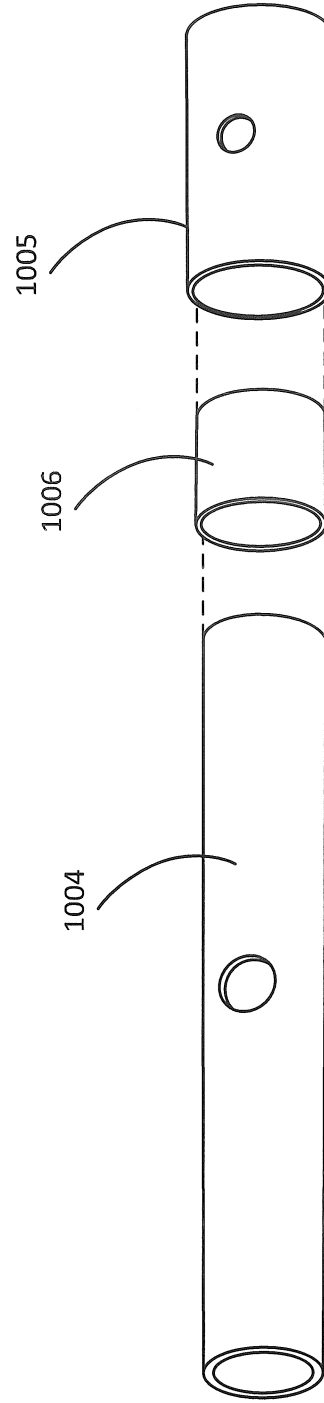


FIG. 10A

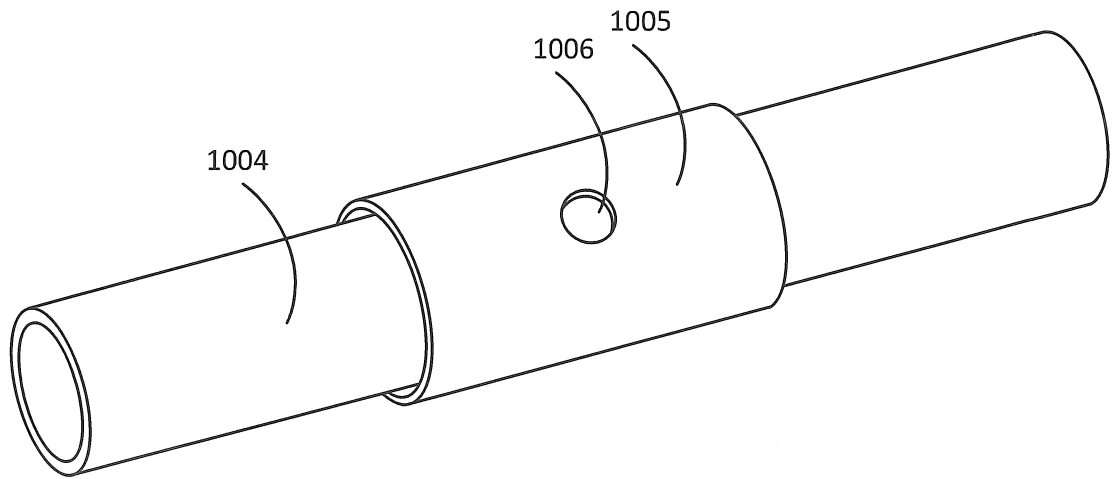


FIG. 10B

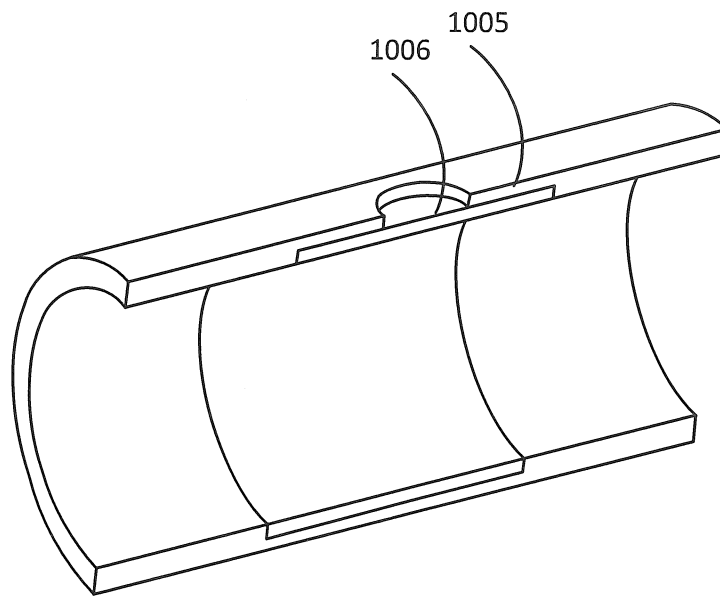
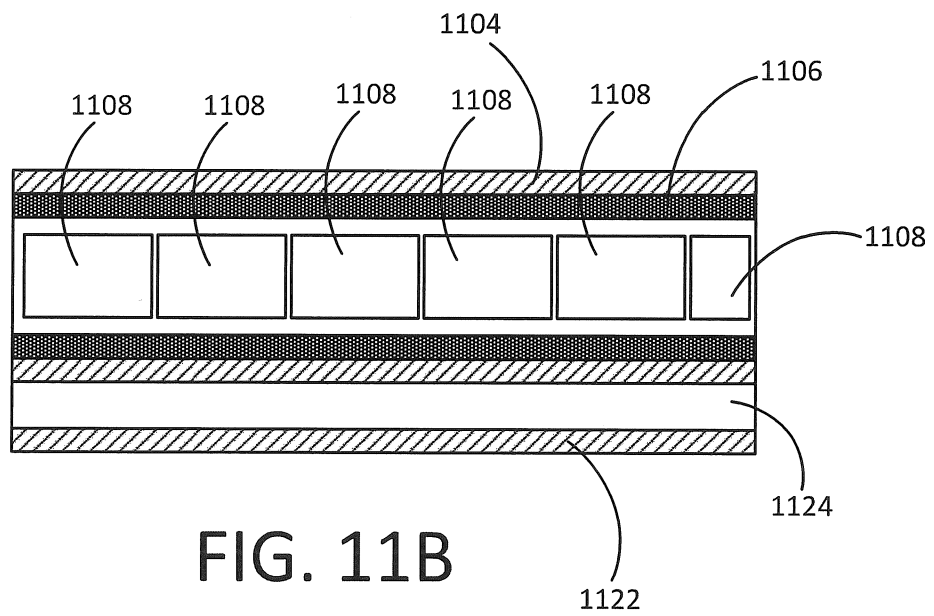
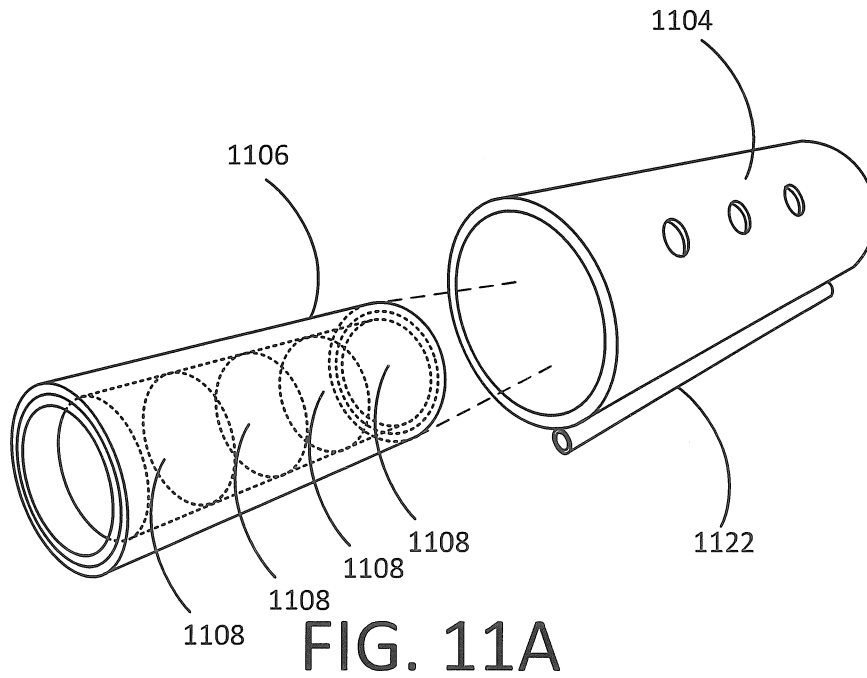


FIG. 10C



10/26

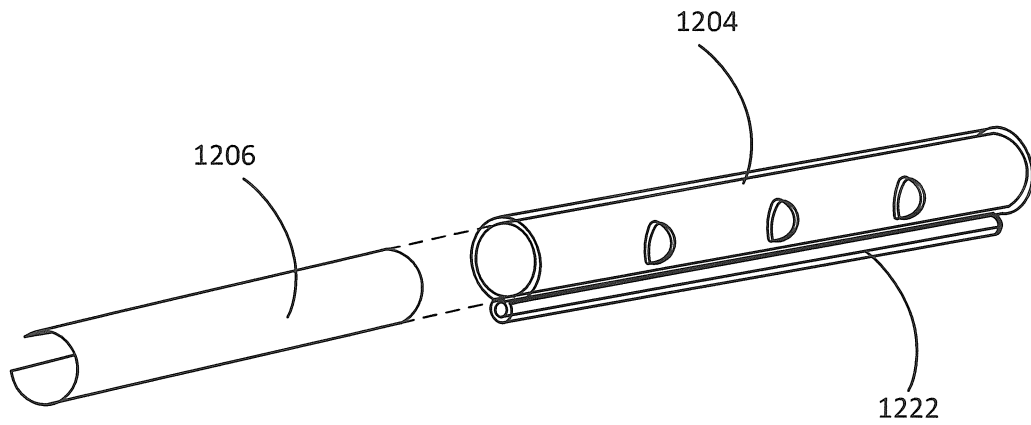


FIG. 12A

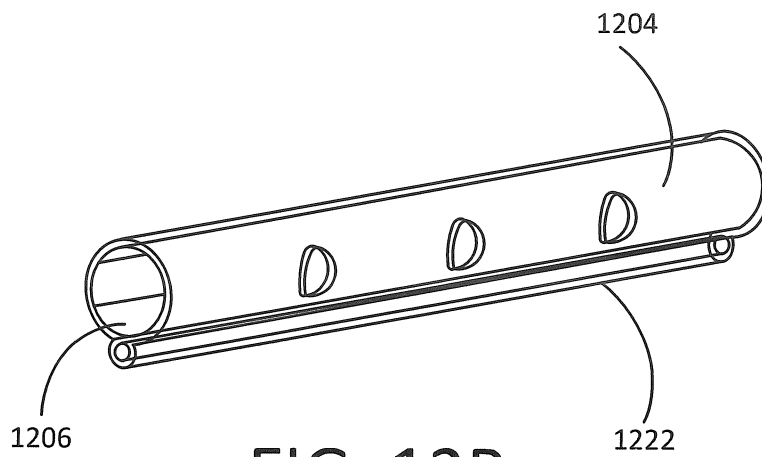


FIG. 12B

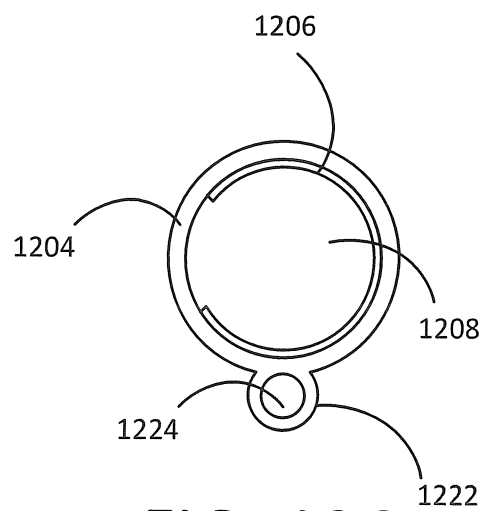


FIG. 12C

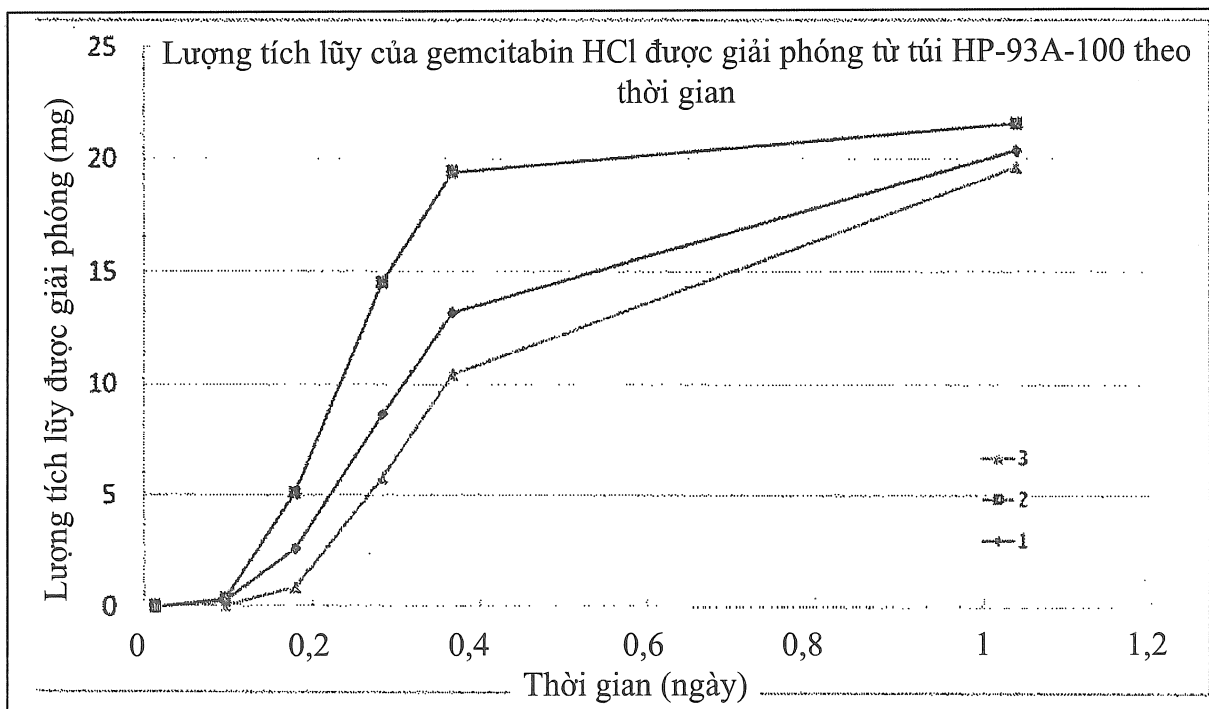


FIG. 13

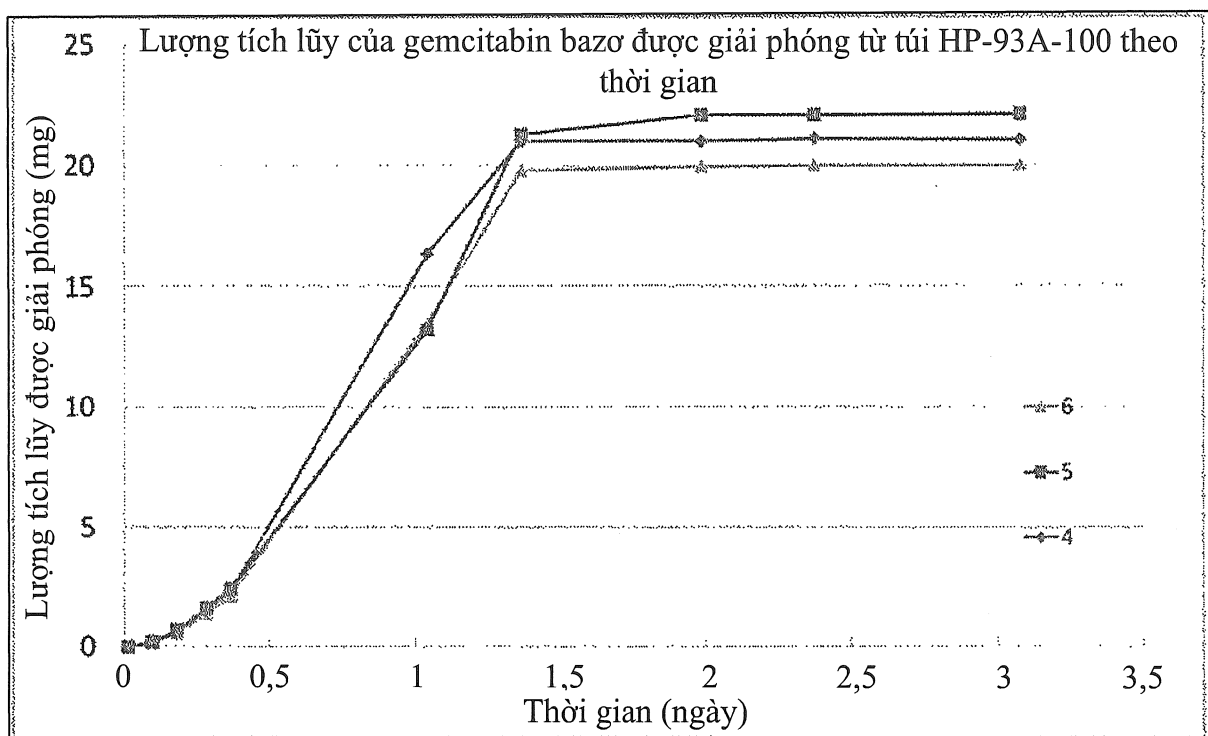


FIG. 14

12/26

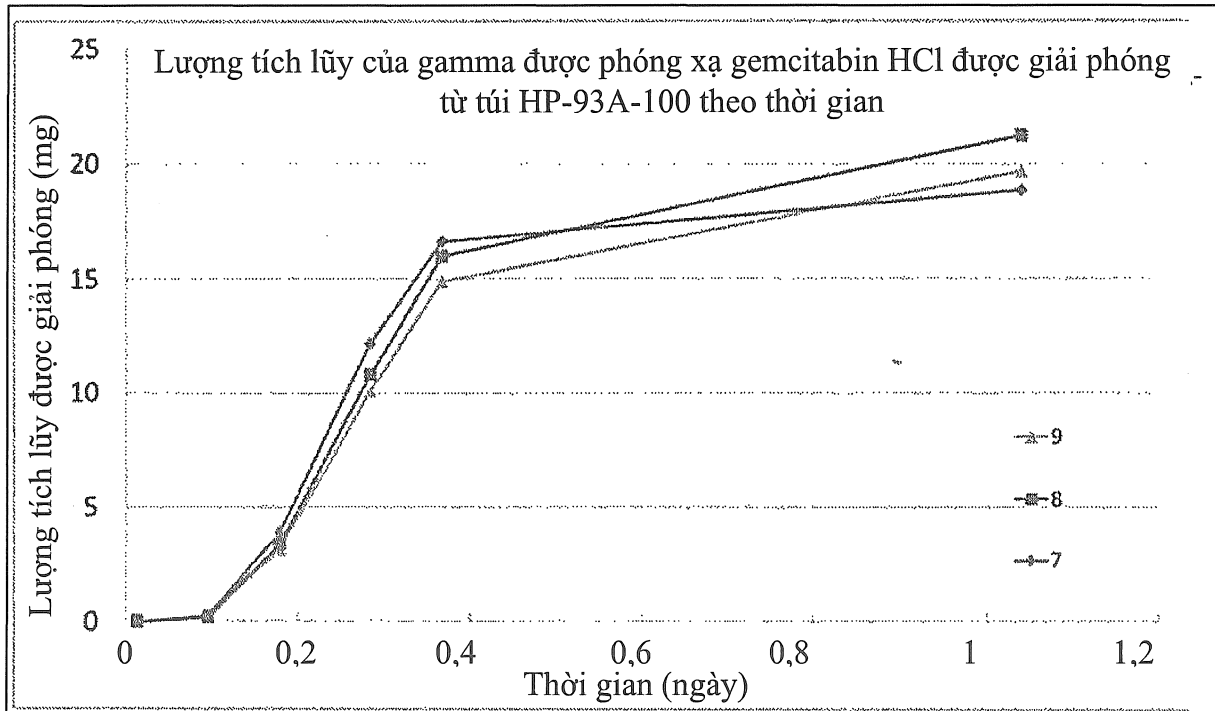


FIG. 15

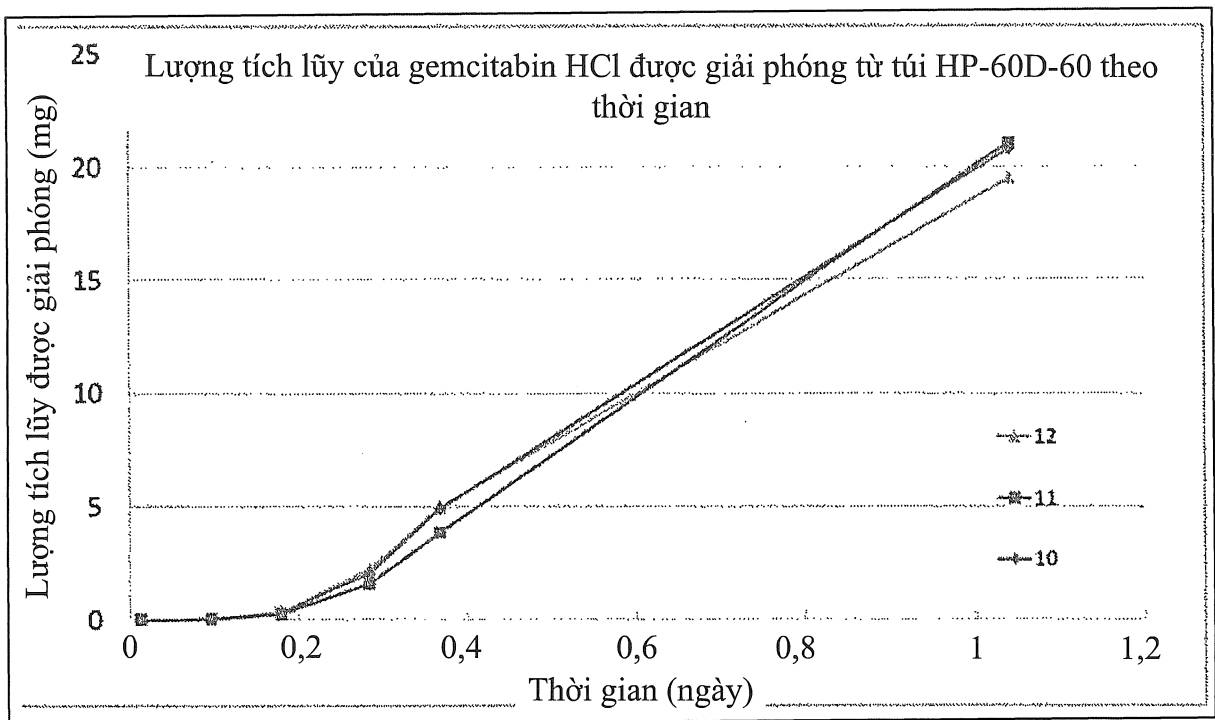


FIG. 16

13/26

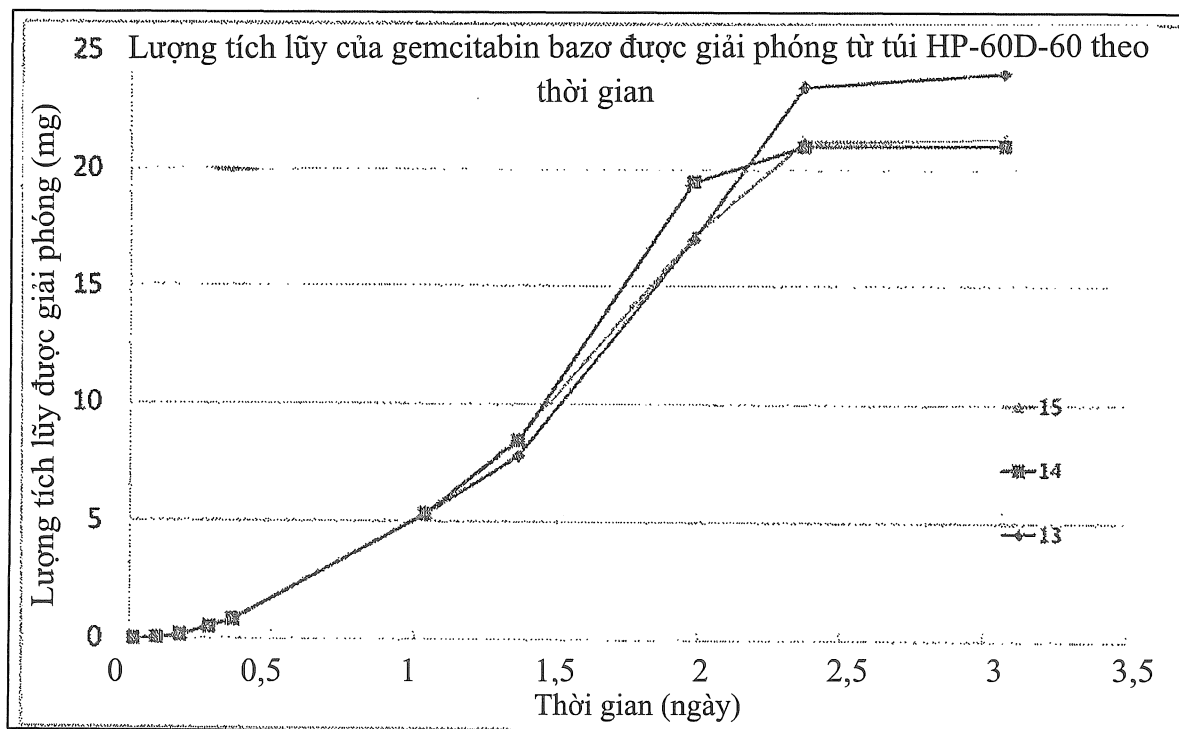


FIG. 17

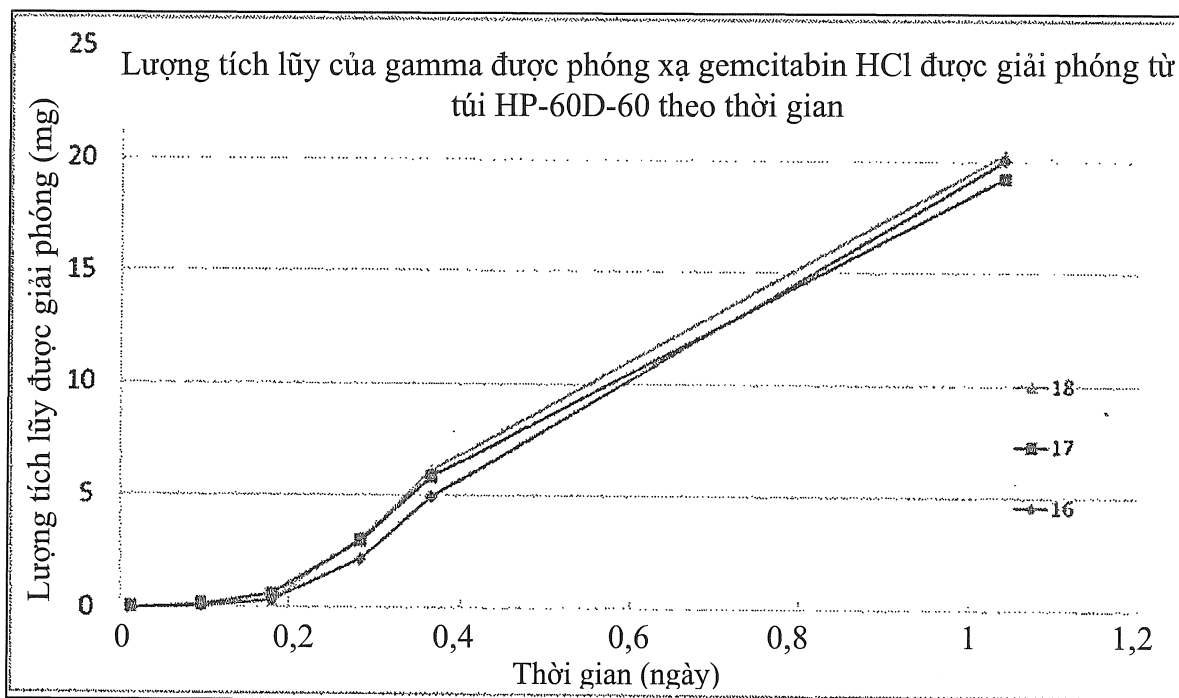


FIG. 18

14/26

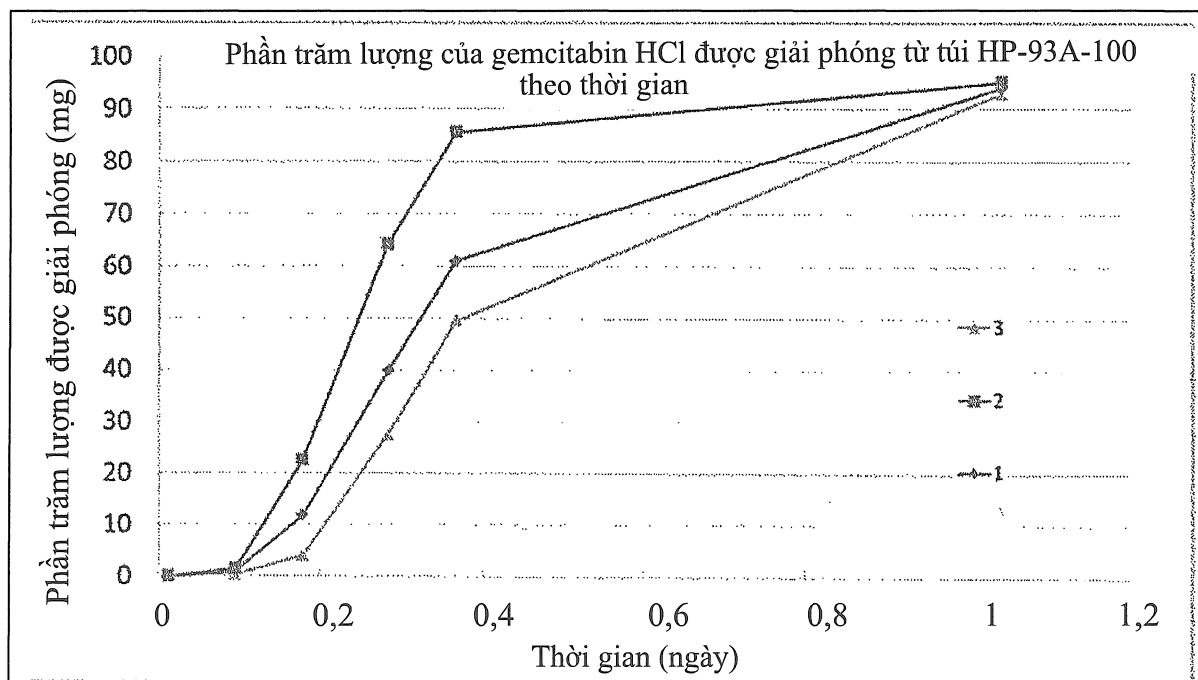


FIG. 19

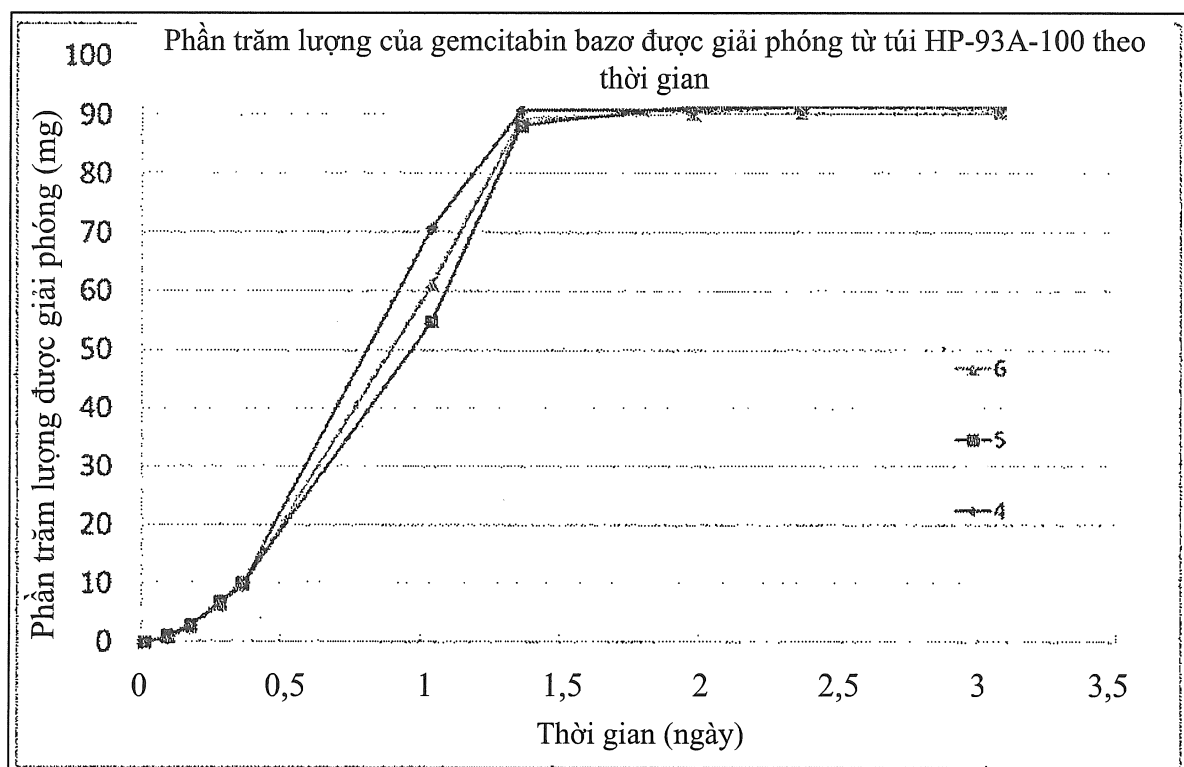


FIG. 20

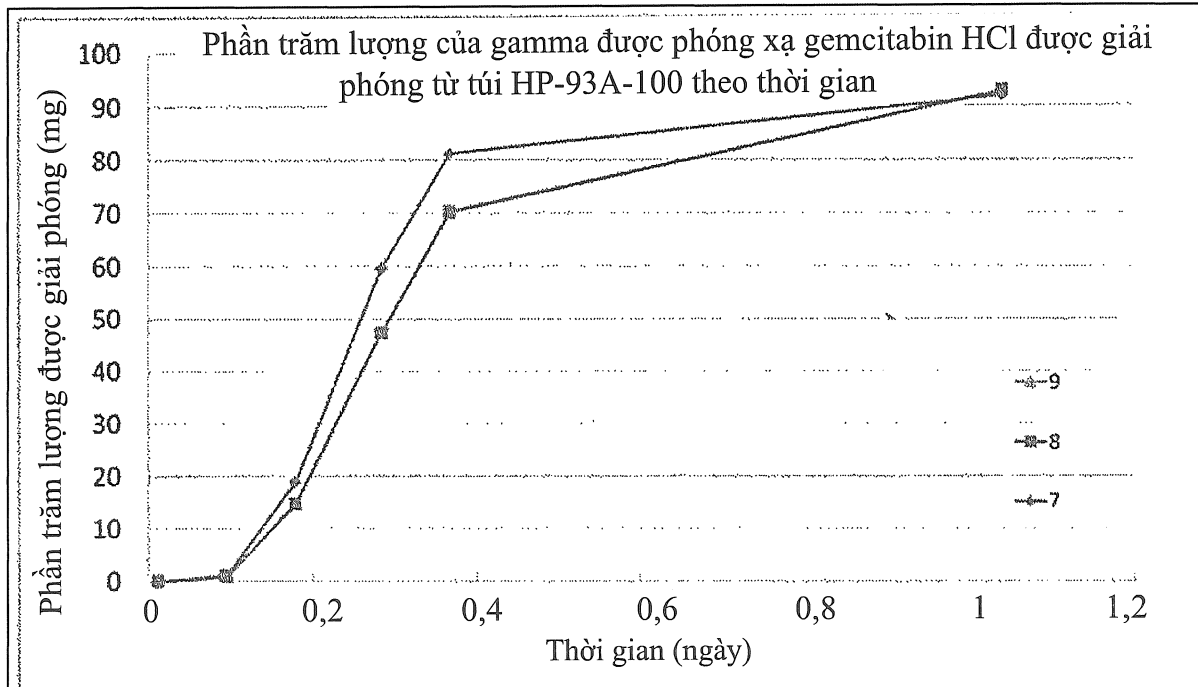


FIG. 21

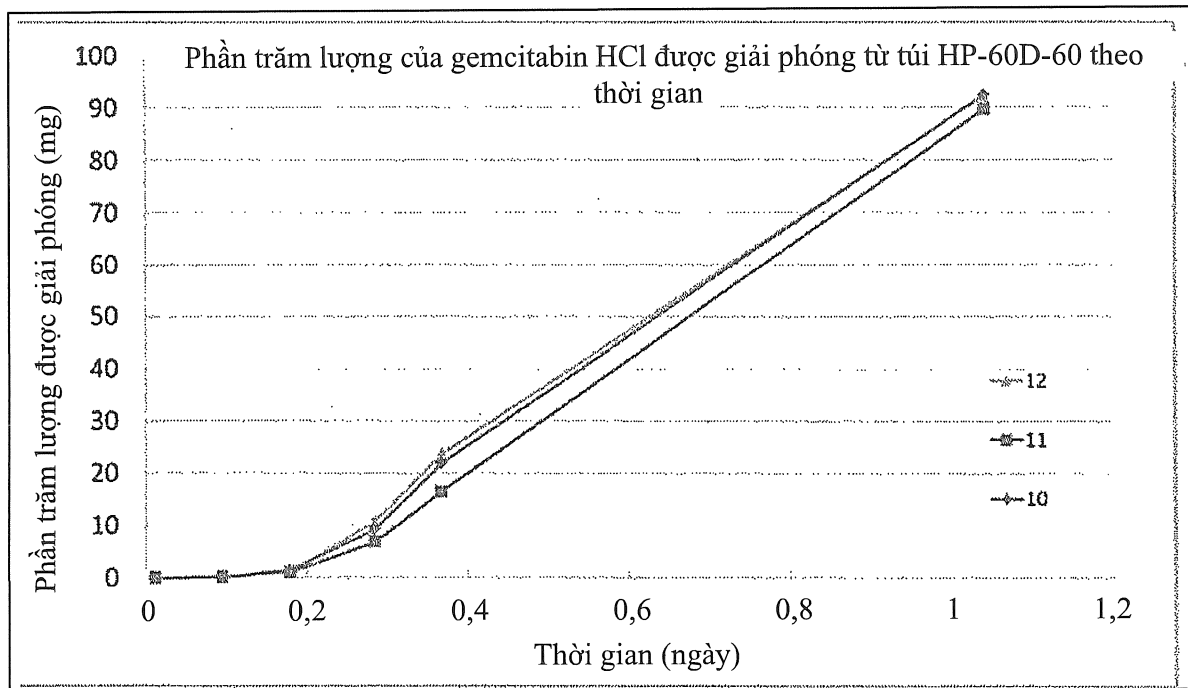


FIG. 22

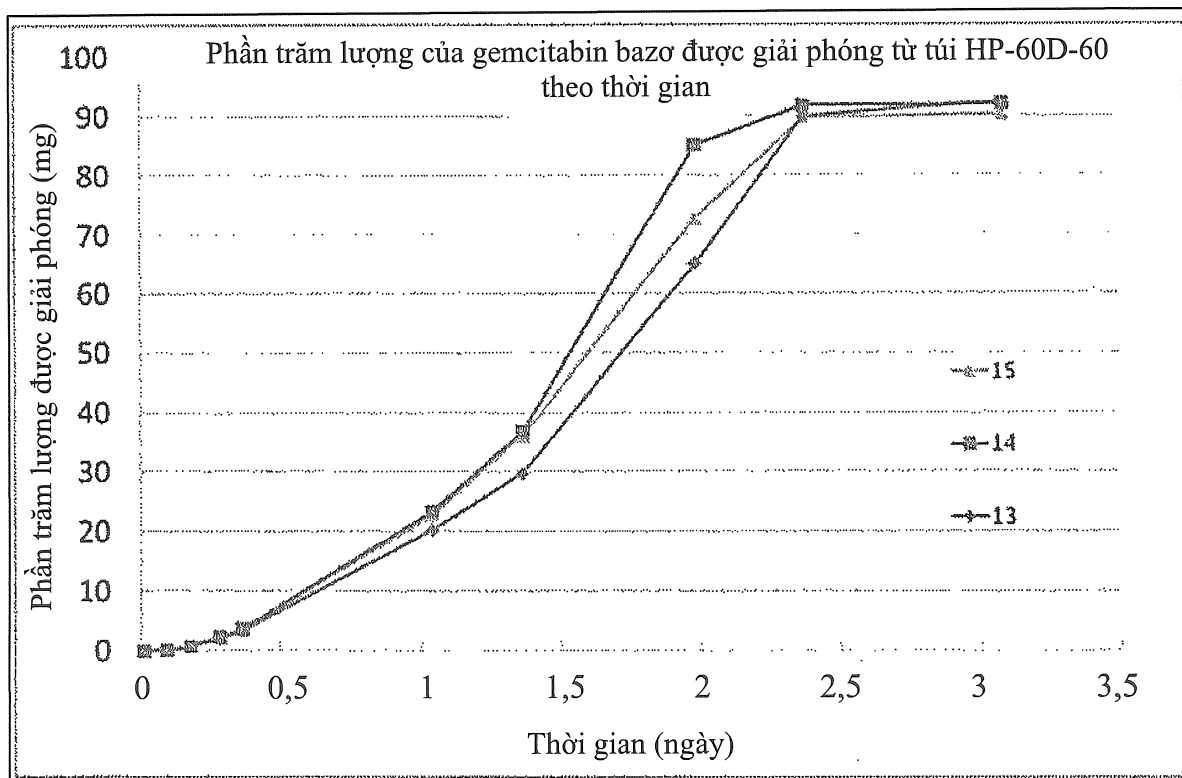


FIG. 23

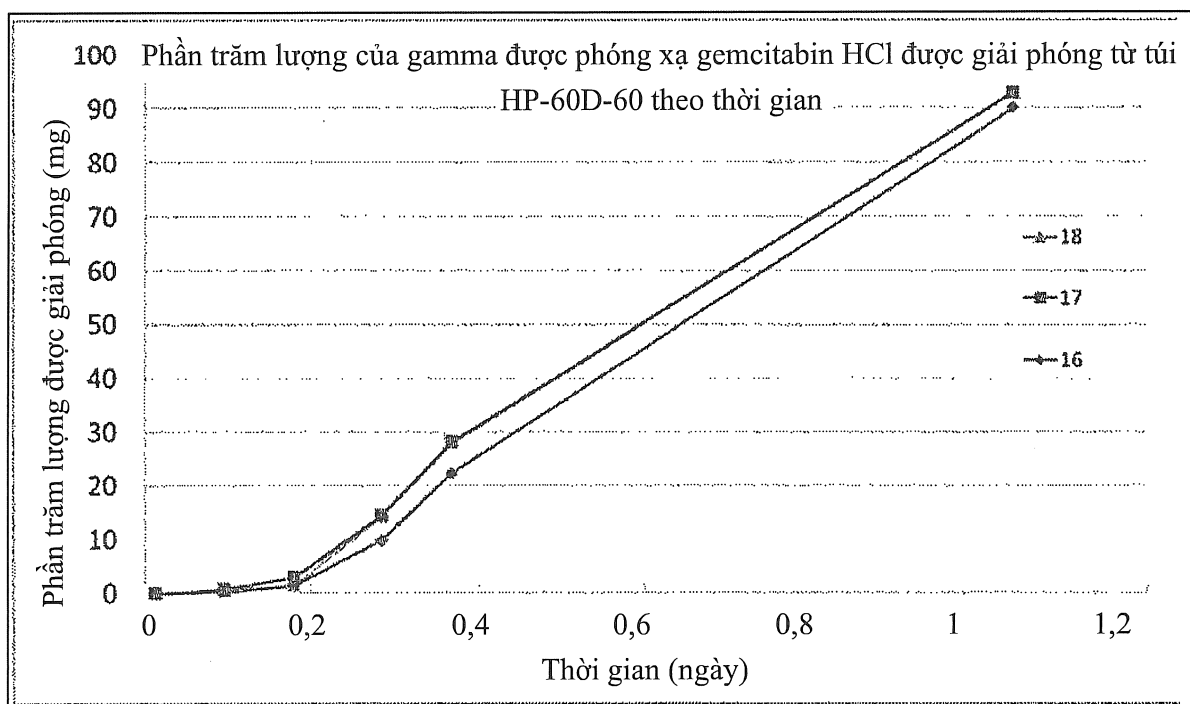


FIG. 24

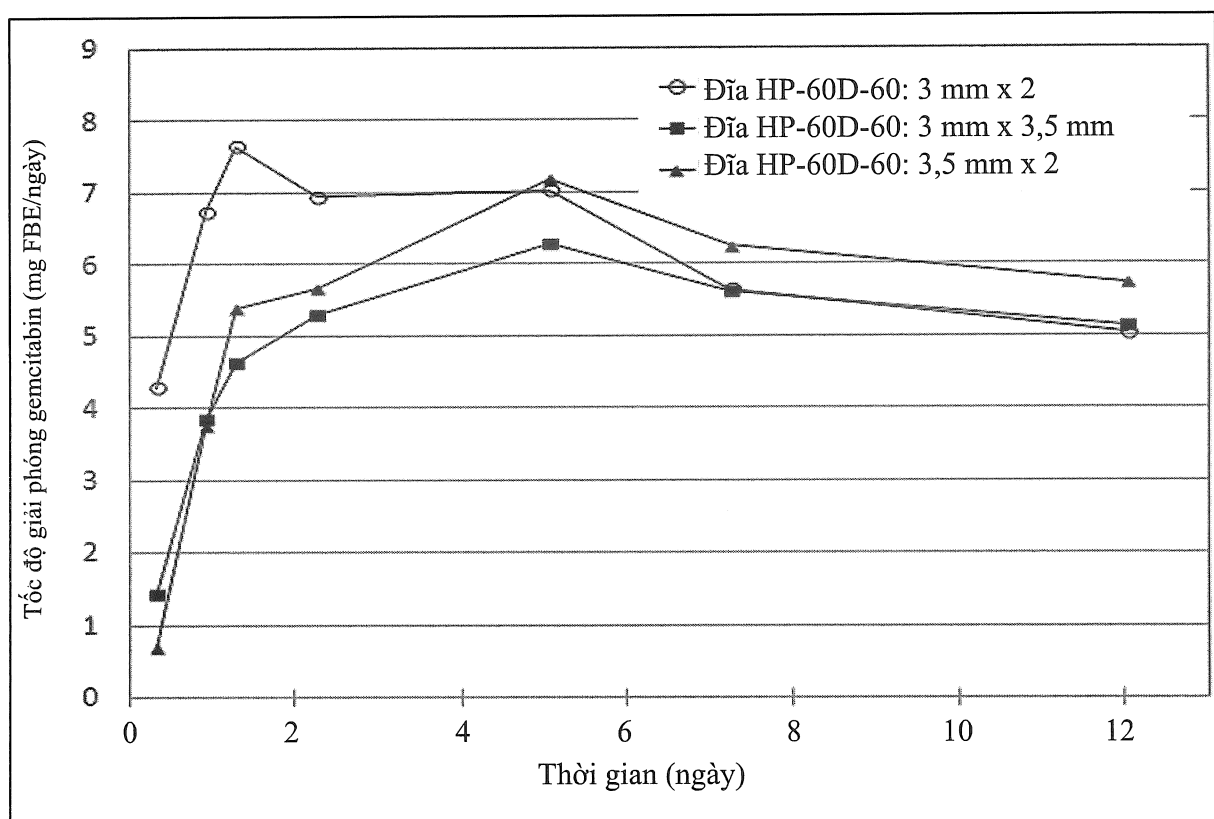


FIG. 25

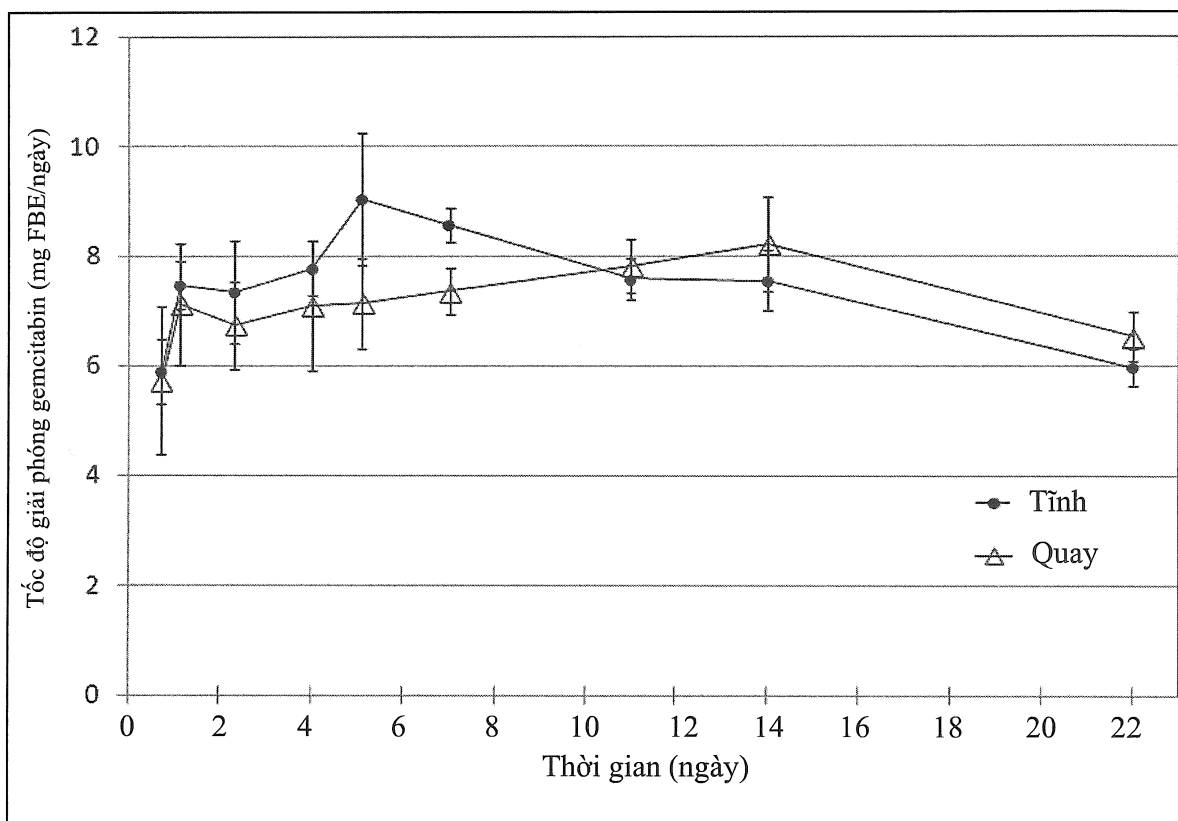


FIG. 26

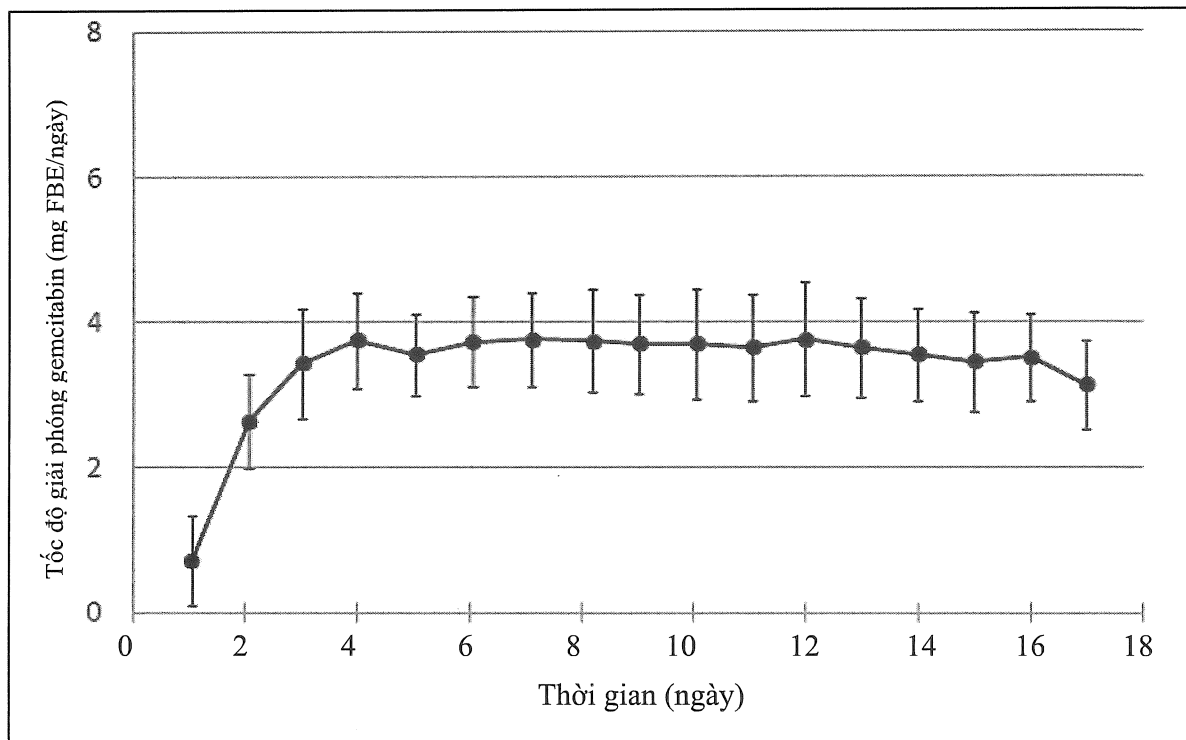


FIG. 27

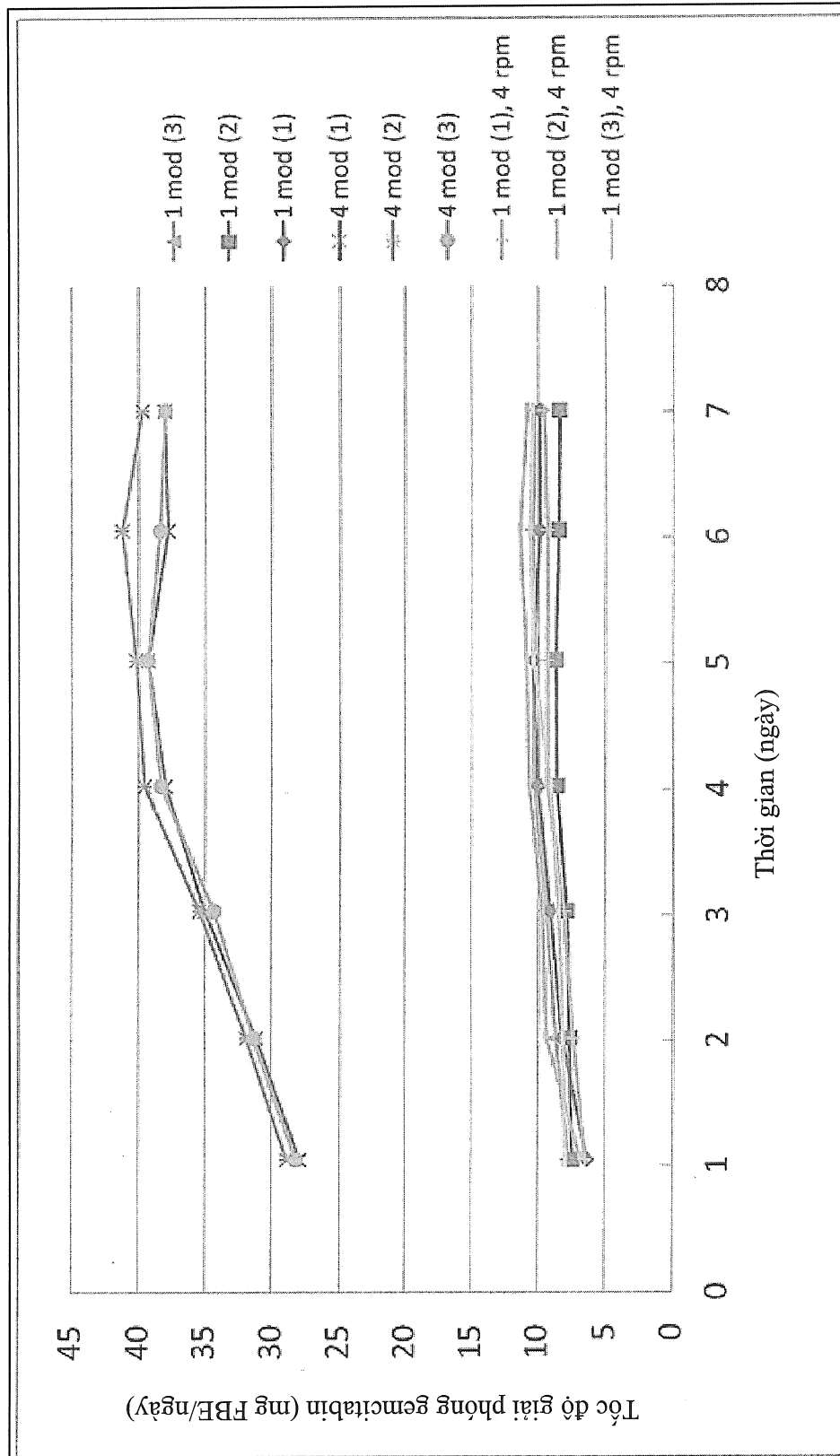


FIG. 28

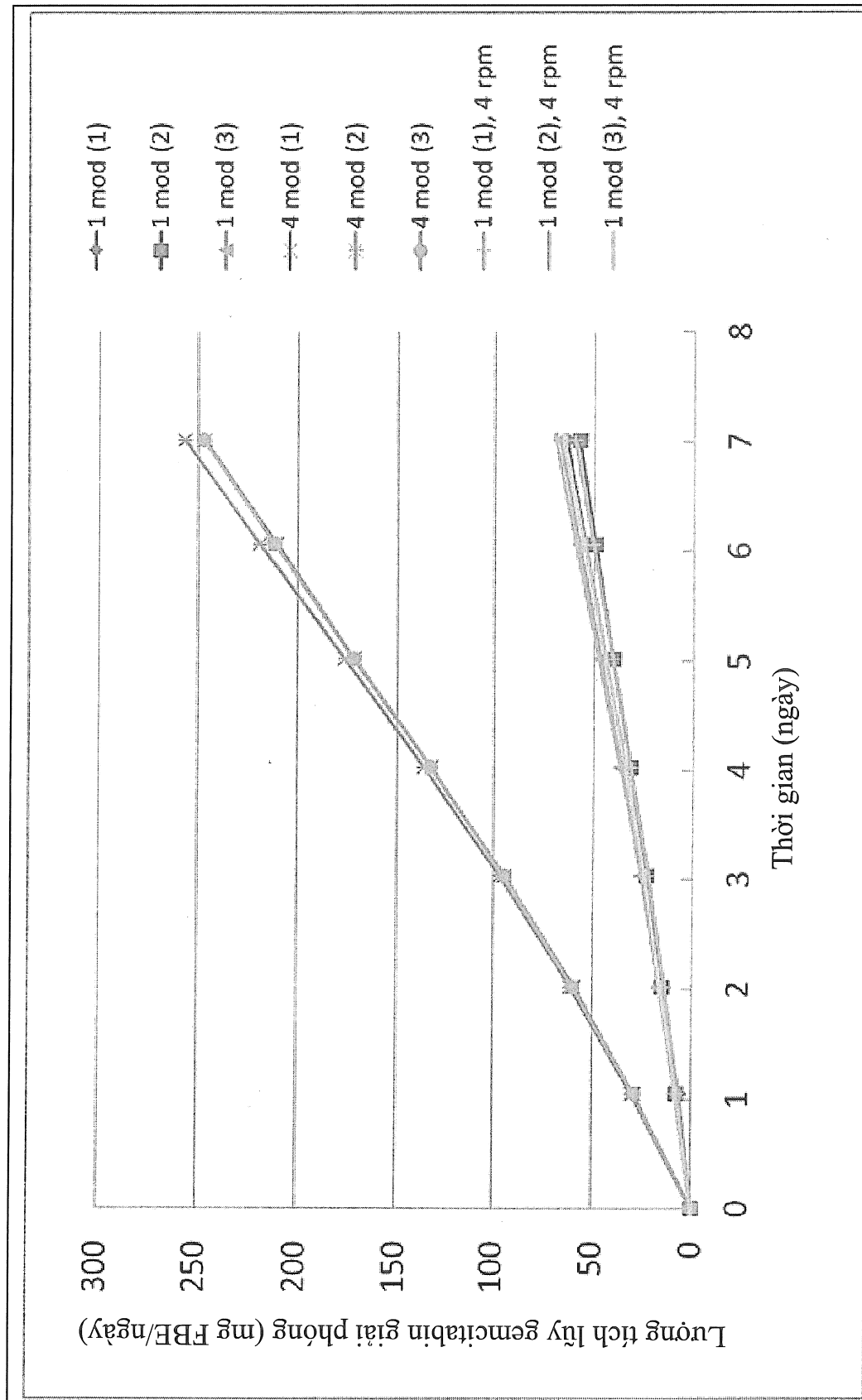


FIG. 29

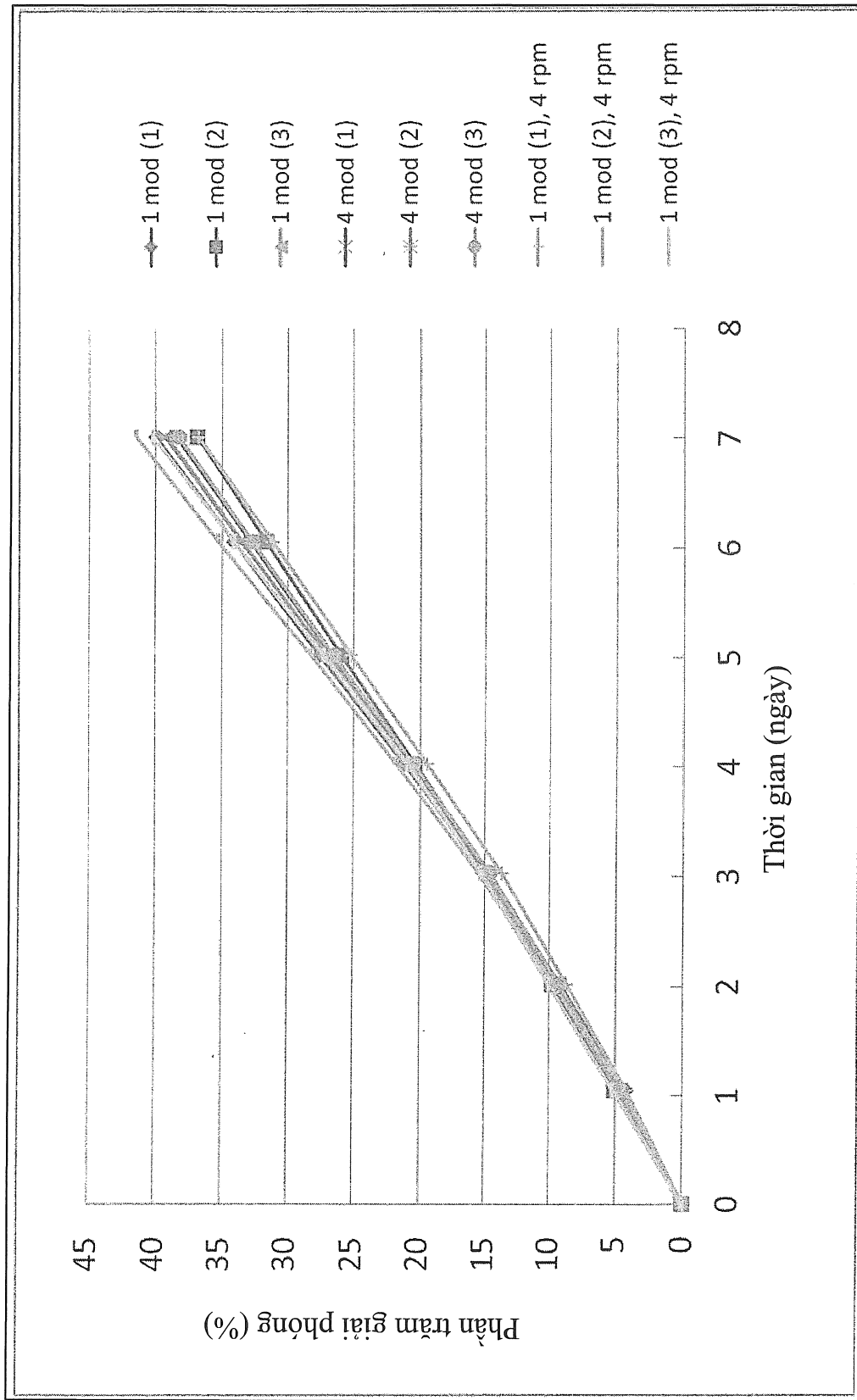


FIG. 30

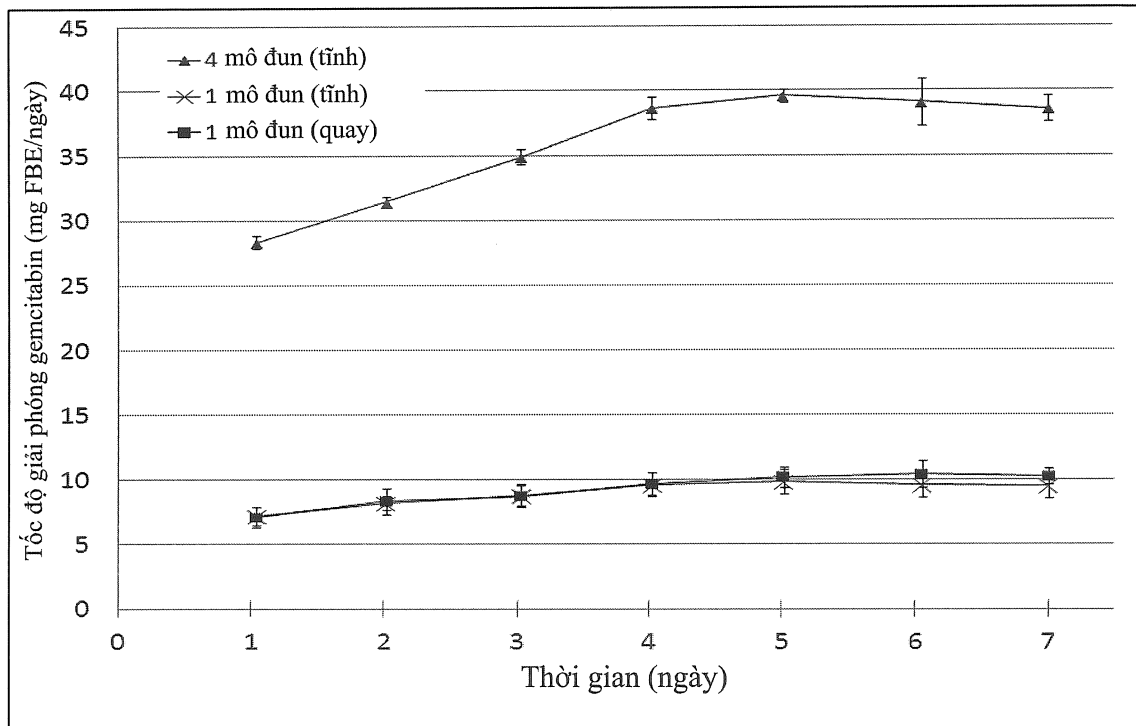


FIG. 31

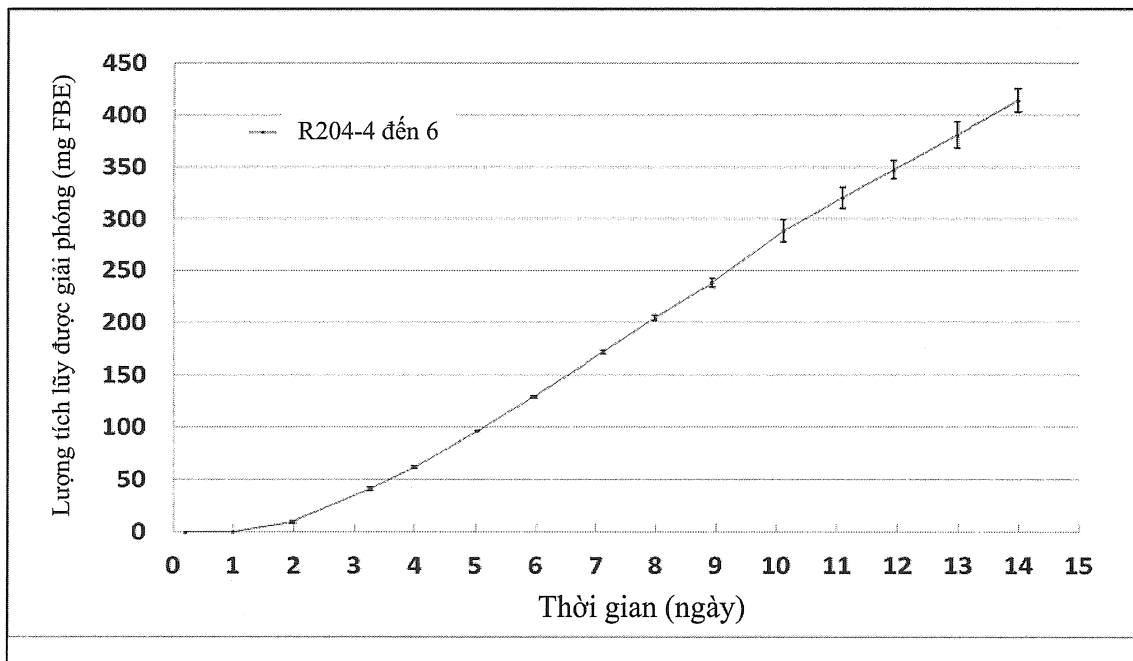


FIG. 32

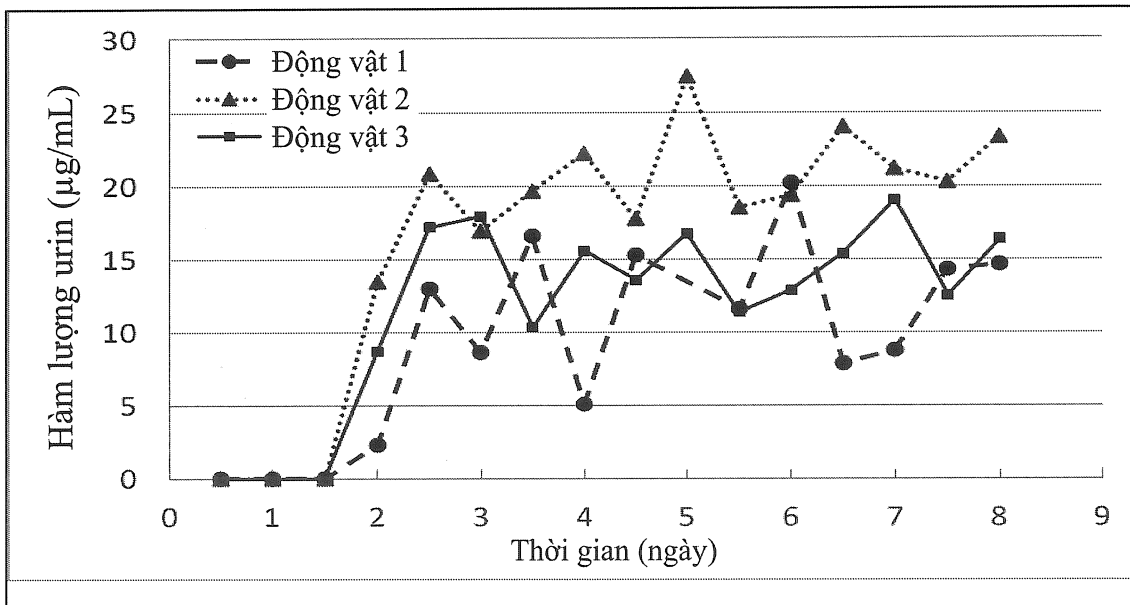


FIG. 33

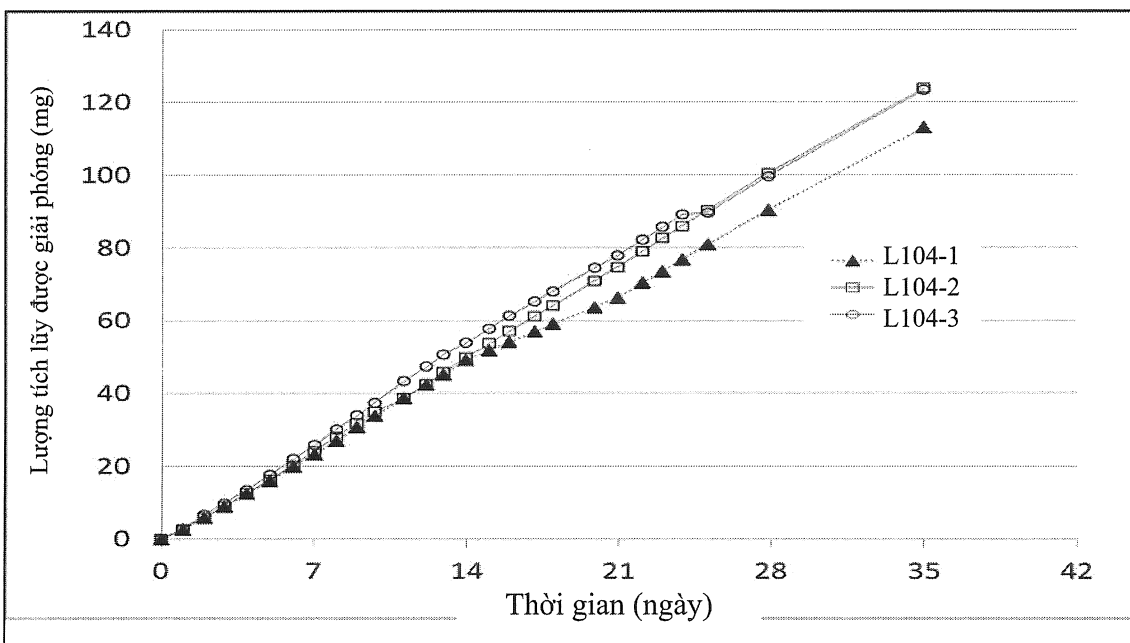


FIG. 34

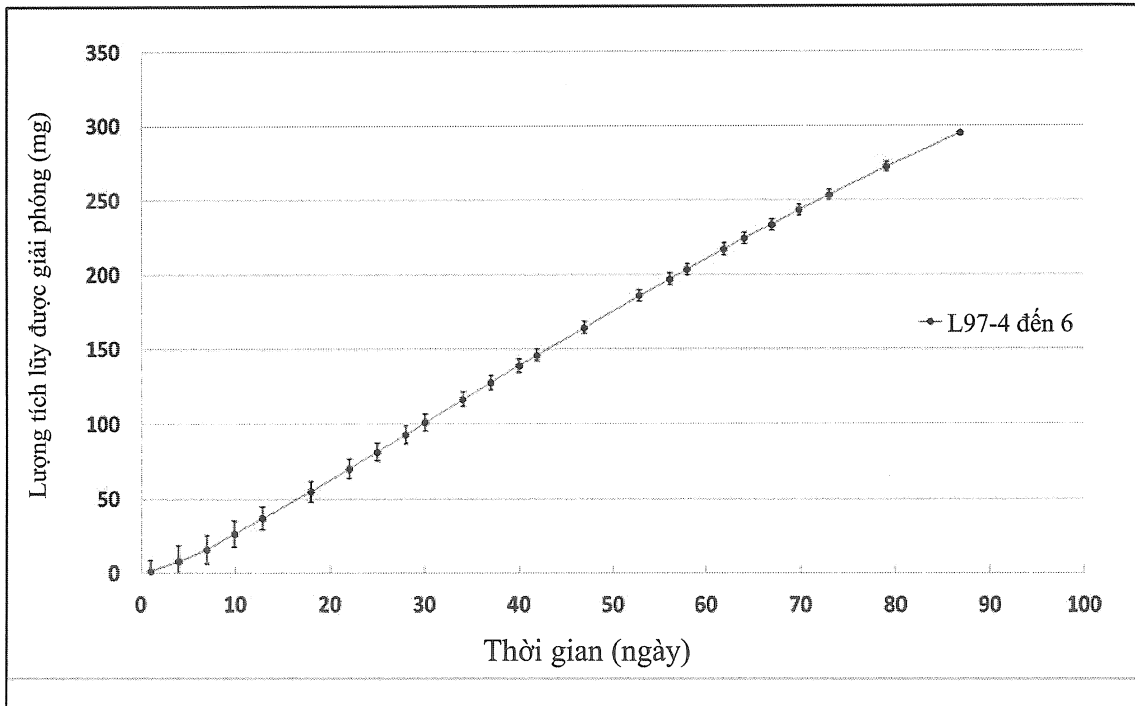


FIG. 35

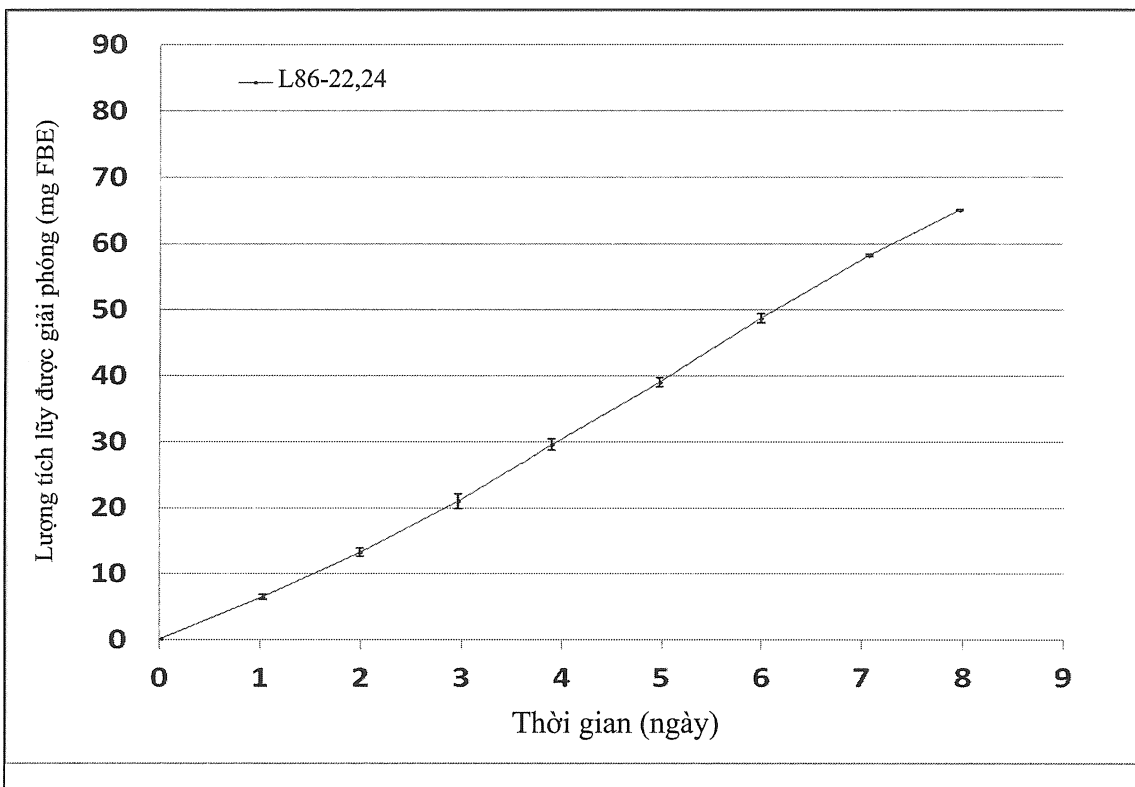


FIG. 36

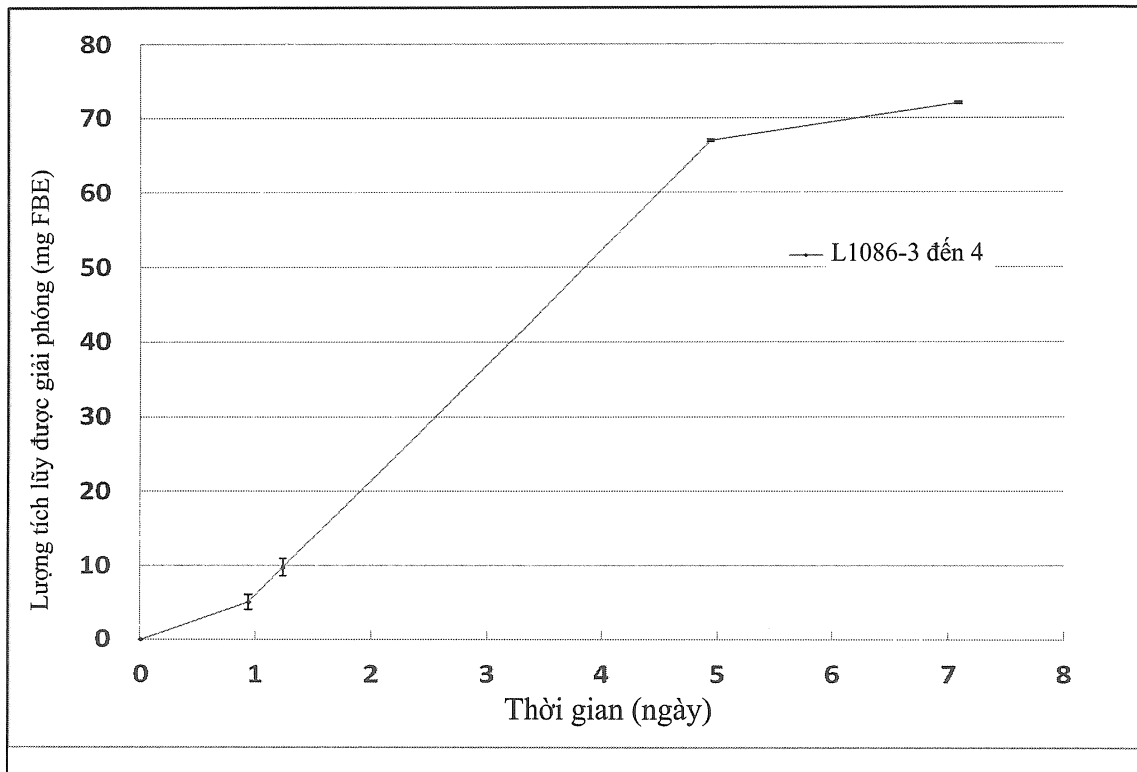


FIG. 37