



(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)



1-0039245

(51)⁷ A61K 31/7068; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2016-03679

(22) 06/03/2015

(86) PCT/US2015/019262 06/03/2015

(87) WO 2015/134911 11/09/2015

(30) 61/949,215 06/03/2014 US

(45) 25/03/2024 432

(43) 27/02/2017 347A

(73) TARIS BIOMEDICAL LLC (US)

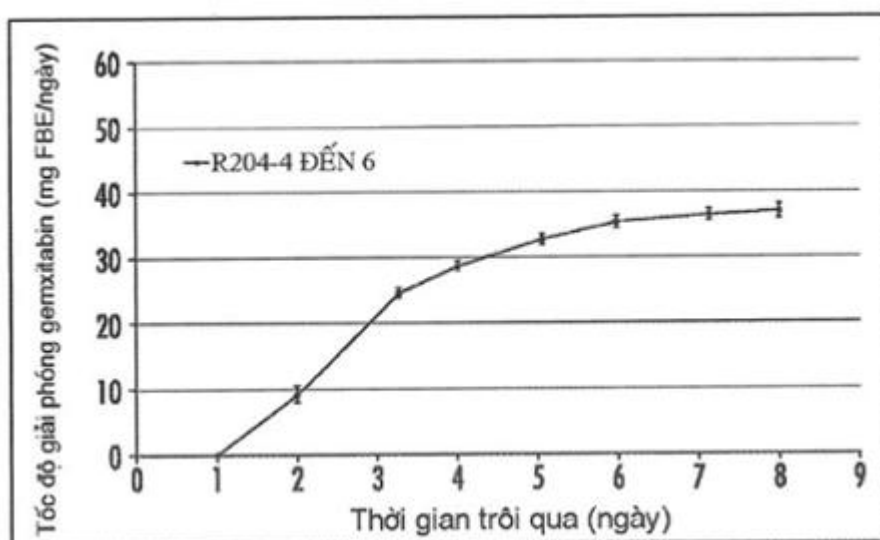
99 Hayden Avenue, Suite 100, Lexington, Massachusetts 02421, United States of America

(72) GIESING, Dennis (US); LEE, Heejin (KR); DANIEL, Karen (US).

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

(54) CƠ CẤU PHÂN PHỐI THUỐC CHỨA GEMXITABIN ĐỂ SỬ DỤNG TRONG VIỆC ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ BÀNG QUANG

(57) Sáng chế đề xuất cơ cấu phân phối chứa gemxitabin để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư bàng quang trong đó gemxitabin được dùng nội bàng quang vào trong bàng quang của bệnh nhân để đạt được nồng độ gemxitabin ổn định ở nước tiểu trong bàng quang đủ để tạo ra nồng độ gemxitabin hữu hiệu để điều trị ở mô của bàng quang. Theo các phương án, gemxitabin (FBE) được dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân với lượng trung bình nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 300mg/ngày.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến cơ cấu phân phối thuốc chứa gemxitabin để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư bàng quang.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư bàng quang là vấn đề y học quan trọng, và các phương án điều trị hiện có không thỏa mãn vì nhiều lý do.

Nói chung, bệnh ung thư bàng quang được phân loại là bệnh ung thư bàng quang xâm lấn cơ (muscle invasive bladder cancer - MIBC) hoặc bệnh ung thư bàng quang không xâm lấn cơ (non-muscle invasive bladder cancer - NMIBC). Phân loại bệnh lý và phân giai đoạn bệnh ung thư bàng quang là như sau: pTa (liên quan đến niệu mạc); pTis (nguy cơ cao giới hạn ở niệu mạc); pT1 (xâm lấn lớp đệm niêm mạc); pT2 (xâm lấn lớp cơ); pT3 (xâm lấn mỡ quanh bàng quang); và pT4 (mở rộng cơ quan ở vùng xương chậu). Bệnh ung thư bàng quang còn có thể được phân loại theo cấp độ như Cấp độ 1/3 (biệt hóa tốt); Cấp độ 2/3 (biệt hóa trung bình); Cấp độ 3/3 (biệt hóa kém). Ngoài ra, bệnh ung thư bàng quang có thể được phân loại theo giai đoạn như các giai đoạn 0 đến IV. Hầu hết bệnh ung thư bàng quang là bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp có nguồn gốc biểu mô và được phân loại là bệnh ung thư không xâm lấn cơ (NMIBC) giới hạn ở lớp lót bên trong bàng quang. Ở biểu hiện ban đầu, hầu hết bệnh ung thư bàng quang là NMIBC bề mặt và bao gồm các giai đoạn bệnh pTa, pTis và pT1. MIBC bao gồm các giai đoạn pT2, pT3 và pT4.

Quy trình lâm sàng điển hình đối với bệnh ung thư bàng quang giai đoạn sớm là hiện hình soi bóng đài, tiếp theo là việc loại bỏ khối u bằng cách phẫu thuật, được gọi là cắt bỏ liên niệu đạo (transurethral resection - TUR). Tuy nhiên, điều trị theo quy trình này có tỷ lệ tái phát cao sau khi phẫu thuật và bệnh ung thư có thể tiến triển thành bệnh xâm lấn cơ. Do đó, phẫu thuật thường được kết hợp với cấy phụ trợ nội bàng quang (dùng trực tiếp tác nhân hóa trị liệu vào trong bàng quang thông qua ống thông) tác nhân hóa trị liệu hoặc tác nhân trị liệu miễn dịch để giúp phòng ngừa hoặc trì hoãn mắc mới và tái phát nghiêm trọng. Bacille Calmette-Guerin (BCG) là liệu pháp miễn dịch như vậy và thường được cho nhỏ vào trong bàng quang sau khi phẫu thuật. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân không đáp ứng đối với BCG, và việc điều trị bằng BCG cũng có thể gây ra một số tác dụng phụ dẫn đến việc dừng việc điều trị. Các tác nhân hóa trị liệu thường được dùng cho các bệnh nhân mà thất bại

trong việc điều trị bằng BCG. Phương pháp hóa trị liệu thường được áp dụng nội bàng quang để tập trung tác nhân hóa trị liệu tại vị trí khối u và loại bỏ phần u còn lại sau khi cắt mà vẫn tránh được việc tiếp cận thuốc toàn thân.

Một tác nhân hóa trị liệu như vậy được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị bệnh ung thư bàng quang là gemxitabin. Gemxitabin (2',2'-diflodeoxytydin) là chất tương tự pyrimidin có hoạt tính đối với bệnh ung thư bàng quang di căn. Gemxitabin cũng đã được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị bệnh ung thư bàng quang bề mặt và NMIBC bằng cách nhỏ trong bàng quang theo cách lịch trình hằng tuần khác nhau. Gemxitabin thường được cho nhỏ trong khoảng thời gian 1 giờ đến 2 giờ một lần hoặc hai lần mỗi tuần trong vài tuần ở các liều lượng thường nằm trong khoảng từ 500mg đến 2000mg trong nước muối đến 100ml.

Đã biết rằng các chế phẩm này được bài tiết ra khỏi bàng quang trước khi đạt được hiệu quả đầy đủ. Khoảng thời gian lưu giữ ngắn 1 giờ đến 2 giờ hạn chế tác dụng điều trị bệnh. Ngoài ra, nồng độ cao (40mg/ml) và liều lượng cao (đến 2 gam mỗi lần nhỏ) được dùng nhằm để đạt được nồng độ điều trị trong mô để vượt qua giới hạn về thời gian lưu giữ. Tuy nhiên, việc dùng gemxitabin trong bàng quang với liều lượng cao có thể dẫn tới mức độ hấp thụ toàn thân đáng kể và gây độc đối với dạ dày-ruột, bàng quang và tủy xương hạn chế hơn nữa ứng dụng lâm sàng bên cạnh vấn đề về dung nạp tại chỗ.

Y văn cũng đã thông báo rằng cách dùng gemxitabin toàn thân qua đường tĩnh mạch bằng cách tiêm liều cao, ví dụ, trong thời gian 1 phút đến 2 phút, được dung nạp ở các bệnh nhân tốt hơn cách truyền chậm qua đường tĩnh mạch, ví dụ, trong thời gian 90 phút. Điều này gợi ý rằng sự tiếp xúc kéo dài với gemxitabin làm tăng độc tính và nên tránh.

Do đó, vẫn cần có phương pháp và hệ thống phân phối thuốc tốt hơn để điều trị bệnh ung thư bàng quang. Ví dụ, vẫn cần dùng gemxitabin với lượng có tác dụng điều trị cho bệnh nhân trong giai đoạn duy trì trong khi tránh được hoặc di trú được độc tính và các vấn đề về tính dung nạp mà đã thấy là hạn chế ứng dụng lâm sàng của gemxitabin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất thuốc chứa gemxitabin để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư bàng quang bằng cách dùng tại chỗ gemxitabin vào trong bàng quang của bệnh nhân để đạt được nồng độ gemxitabin ổn định trong nước tiểu trong bàng quang đủ để tạo ra nồng độ gemxitabin điều trị ở các mô bàng quang, trong đó việc dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân được thực hiện với lượng gemxitabin ở dạng tương đương bazơ tự do (FBE) trung bình nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 300mg/ngày. Theo

các phương án, việc dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân được thực hiện với lượng gemxitabin (FBE) trung bình nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 200mg/ngày, lượng gemxitabin (FBE) trung bình nằm trong khoảng từ 5mg/ngày đến 100mg/ngày, lượng gemxitabin (FBE) trung bình nằm trong khoảng từ 10mg/ngày đến 50mg/ngày, hoặc lượng gemxitabin (FBE) trung bình nằm trong khoảng từ 15mg/ngày đến 25mg/ngày. Trong một trường hợp, việc dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân là dùng lượng gemxitabin (FBE) trung bình khoảng 20mg/ngày. Việc dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân có thể là dùng liên tục hoặc theo đợt. Theo các phương án, việc dùng liên tục hoặc theo đợt được thực hiện trong khoảng thời gian từ 1 ngày đến 30 ngày, từ 1 ngày đến 14 ngày, hoặc từ 1 ngày đến 7 ngày.

Theo phương án được ưu tiên, gemxitabin được phân phối vào trong bàng quang từ cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang mà giải phóng gemxitabin một cách liên tục vào trong nước tiểu trong bàng quang trong khoảng thời gian duy trì. Theo phương án khác, gemxitabin được phân phối vào trong bàng quang từ chất bao được phủ lên bàng quang, mà chất bao này (ví dụ, chế phẩm kết dính sinh học) giải phóng gemxitabin vào trong nước tiểu trong bàng quang trong khoảng thời gian duy trì. Theo phương án khác nữa, gemxitabin ở dạng lỏng được bơm vào trong bàng quang trong khoảng thời gian duy trì thông qua ống thông niệu đạo hoặc trên khớp mu mà được triển khai vào trong bàng quang.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất cơ cấu phân phối thuốc để dùng gemxitabin cho bệnh nhân cần điều trị bệnh ung thư bàng quang bằng cách dùng gemxitabin nội bàng quang vào trong bàng quang của bệnh nhân để đạt được nồng độ gemxitabin ổn định trong nước tiểu trong bàng quang đủ để tạo ra nồng độ gemxitabin hữu hiệu để điều trị bệnh ở mô bàng quang. Theo phương án cụ thể, cơ cấu phân phối thuốc có vỏ được tạo cấu hình để luồn vào trong bàng quang, và dạng liều chứa gemxitabin, trong đó phần vỏ giữ dạng liều và được tạo cấu hình để giải phóng gemxitabin vào trong bàng quang với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh dùng để điều trị bệnh ở tuyến tiền liệt, trong đó cơ cấu này được cấu tạo để giải phóng gemxitabin vào trong bàng quang với lượng gemxitabin trung bình nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 300mg/ngày. Theo phương án được ưu tiên, phần vỏ giải phóng gemxitabin mà không cần có lỗ giải phóng được định trước. Theo ví dụ cụ thể của phương án thực hiện được ưu tiên này, phần vỏ giải phóng gemxitabin bằng cách khuếch tán qua thành polyme thấm thuốc. Phần vỏ mà chứa và giải phóng gemxitabin một cách có kiểm soát có thể biến dạng đàn hồi được giữ dạng lưu lại có cấu tạo để lưu cơ cấu lại ở bàng quang của bệnh nhân và dạng khai triển để đưa cơ cấu này đi qua niệu đạo của bệnh nhân.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất gemxitabin để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư bàng quang được dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân để đạt được nồng độ gemxitabin ổn định trong nước tiểu trong bàng quang đủ để tạo ra nồng độ gemxitabin để điều trị ở các mô bàng quang. Theo các phương án, gemxitabin (FBE) được dùng tại chỗ vào trong bàng quang của bệnh nhân với lượng trung bình nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 300mg/ngày. Theo một phương án, ít nhất một tác nhân điều trị bệnh thứ hai được dùng cho bệnh nhân. Tác nhân điều trị bệnh thứ hai có thể được dùng nội bàng quang. Theo phương án khác, ure hoặc tác nhân khác làm thay đổi độ hòa tan còn được dùng vào trong bàng quang với lượng hữu hiệu để nâng cao hoặc làm thay đổi theo cách khác độ hòa tan của gemxitabin. Theo các phương án, tác nhân điều trị bệnh thứ hai và/hoặc tác nhân làm thay đổi độ hòa tan được giải phóng ra khỏi cơ cấu nội bàng quang mà giải phóng gemxitabin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ từ Hình 1A đến Hình 1B thể hiện một phương án thực hiện của cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang mà có thể được sử dụng để dùng gemxitabin như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hình vẽ từ Hình 2A đến Hình 2B thể hiện phương án thực hiện khác của cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang mà có thể được sử dụng để dùng gemxitabin như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hình vẽ từ Hình 3A đến Hình 3C thể hiện phương án thực hiện khác nữa của cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang mà có thể được sử dụng để dùng gemxitabin như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hình vẽ từ Hình 4A đến Hình 4B thể hiện phương pháp luồn cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang vào trong bàng quang của bệnh nhân để dùng gemxitabin tại chỗ như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Hình 5A minh họa nguyên liệu được phủ lên bề mặt bên trong của vách của bàng quang để dùng gemxitabin tại chỗ như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Hình 5B minh họa phương pháp phủ chất bao lên trên bề mặt bên trong của vách của bàng quang để dùng gemxitabin tại chỗ như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Hình 6 minh họa phương pháp dùng thuốc dạng lỏng hoặc được phẩm vào trong bàng quang.

Hình 7 là đồ thị minh họa nồng độ của gemxitabin ở tuyến tiền liệt sau khi truyền vào bàng quang và dùng qua đường tĩnh mạch.

Hình 8 là đồ thị minh họa nồng độ gemxitabin trong huyết tương sau khi truyền vào bàng quang và dùng qua đường tĩnh mạch.

Hình 9 là đồ thị minh họa nồng độ ^{14}C gemxitabin trong bàng quang sau khi truyền vào bàng quang và dùng qua đường tĩnh mạch.

Các hình vẽ từ Hình 10A đến Hình 10C thể hiện một phương án thực hiện của thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang để giải phóng gemxitabin thông qua các đĩa thấm. Hình 10A là hình chiếu bằng thể hiện cơ cấu. Hình 10B là hình vẽ mặt cắt ngang của một trong số bốn môđun chứa thuốc của cơ cấu được thể hiện trên Hình 10A, thể hiện thuốc ở dạng viên nén và đĩa thấm của từng môđun. Hình 10C là hình vẽ phối cảnh thể hiện phần vỏ/thân của cơ cấu được thể hiện trên Hình 10A trước khi lắp với các bộ phận khác của cơ cấu.

Hình 11 và Hình 12 là đồ thị thể hiện lượng cộng dồn của gemxitabin được giải phóng *in vitro* ra khỏi cơ cấu được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 10A đến Hình 10C.

Hình 13 và Hình 14 là đồ thị lần lượt thể hiện nồng độ gemxitabin, dFdU, và kết hợp chúng, trong nước tiểu, từ nghiên cứu động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đã phát hiện ra rằng việc phân phối gemxitabin liên tục bằng cách dùng nội bàng quang tạo ra sự phân phối thuốc không mong muốn qua vách của bàng quang và đạt đến nồng độ thuốc bằng hoặc cao hơn ngưỡng điều trị hướng đến ở tất cả các lớp của bàng quang—mà không tiếp xúc với huyết tương/toàn thân ở mức độ đáng kể. Do đó, các dược phẩm, các hệ thống, và các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng để đạt được lượng gemxitabin hữu hiệu để điều trị bệnh ở mô của bàng quang khi cần, trong khi vẫn được dung nạp tốt bởi mô bàng quang thông thường và giảm mức độ tiếp xúc toàn thân đến mức tối thiểu.

Thuật ngữ “gemxitabin” được dùng trong bản mô tả này bao gồm hợp chất gemxitabin cũng như các muối, các este, các amit, các solvat và các tiền dược chất được dụng của nó. Cụ thể, muối clorua của gemxitabin được bao gồm trong thuật ngữ này. Gemxitabin có thể được bào chế với một hoặc nhiều tá dược được dụng thích hợp.

Theo các phương án nhất định, lượng gemxitabin có kiểm soát được hòa tan trong nước tiểu ở bàng quang của bệnh nhân ở nồng độ và trong khoảng thời gian đủ để tạo ra và duy trì nồng độ điều trị của thuốc ở các mô của bàng quang. Tuy nhiên, vì bàng quang hạn chế mức độ hấp thụ các thành phần nước tiểu vào trong tuần hoàn chung, mức độ tiếp xúc toàn thân với thuốc được giảm đến mức thấp nhất theo cách có lợi.

Nhiều phương pháp có thể được áp dụng để đạt được nồng độ gemxitabin cần thiết trong nước tiểu. Theo một phương án, thuốc có thể được cung cấp bằng cách nhỏ giọt trực tiếp dung dịch đơn giản vào trong bàng quang. Ví dụ, dung dịch chứa thuốc có thể được bơm vào trong bàng quang thông qua ống thông niệu đạo hoặc ống thông trên khớp mu theo cách liên tục hoặc theo xung trong khoảng thời gian điều trị. Theo phương án khác, thuốc được giải phóng ra khỏi dụng cụ hoặc được phẩm được khai triển trong bàng quang, trong đó cơ cấu hoặc được phẩm giải phóng thuốc (liên tục hoặc theo từng đợt) ở tốc độ hữu hiệu để tạo ra nồng độ thuốc mong muốn trong nước tiểu trong khoảng thời gian điều trị được chỉ định. Ví dụ, thuốc có thể được giải phóng vào trong bàng quang từ cơ cấu được luân trong bàng quang và sau đó thuốc khuếch tán vào trong bàng quang. Khi kết thúc khoảng thời gian điều trị, cơ cấu có thể được lấy ra khỏi bàng quang, hoặc cơ cấu này có thể được loại bỏ bằng cách tái hấp thu, hòa tan, bài tiết, hoặc kết hợp các cách này.

Theo phương án được ưu tiên, gemxitabin được dùng cho bàng quang từ cơ cấu nội bàng quang. Các ví dụ về cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang, mà có thể được biến đổi để đạt được các phác đồ liều lượng được bộc lộ trong bản mô tả này, và các phương pháp để khai triển các cơ cấu này vào trong bàng quang được bộc lộ trong các công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ dưới đây: US 2012/0203203 (Lee và các đồng tác giả); US 2012/0089122 (Lee và các đồng tác giả); US 2012/0089121 (Lee và các đồng tác giả); US 2011/0218488 (Boyko và các đồng tác giả); US 2011/0202036 (Boyko và các đồng tác giả); US 2011/0152839 (Cima và các đồng tác giả); US 2011/0060309 (Lee và các đồng tác giả); US 2010/0331770 (Lee và các đồng tác giả); US 2010/0330149 (Daniel và các đồng tác giả); US 2010/0003297 (Tobias và các đồng tác giả); US 2009/0149833 (Cima và các đồng tác giả); US 2007/0202151 (Lee và các đồng tác giả); WO 2014/144066 (Lee và các đồng tác giả); U.S. 2014/0276636 (Lee và các đồng tác giả); và WO 2015/026813 (Lee và các đồng tác giả).

Theo các phương án thực hiện sáng chế, trong đó gemxitabin được phân phối từ cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang, thuốc có thể được chứa trong cơ cấu ở các dạng khác nhau, mà có thể phụ thuộc vào cơ chế cụ thể mà theo đó cơ cấu giải phóng thuốc một cách có kiểm soát vào trong chất lưu (ví dụ, nước tiểu) trong bàng quang. Theo một số phương án, thuốc được tạo ra ở dạng rắn, bán rắn, hoặc dạng không lỏng khác, mà có thể tạo điều kiện thuận lợi theo cách có lợi cho việc lưu giữ thuốc ổn định trước khi cơ cấu được sử dụng và theo cách có lợi có thể cho phép thuốc tải vào cơ cấu cần được lưu giữ ở thể tích ít hơn so với thể tích có thể nếu thuốc được chứa ở dạng dung dịch lỏng. Theo một phương án, dạng không lỏng được chọn từ viên nén, hạt, bán rắn (ví dụ, dầu bôi, kem bôi, bột nhão,

hoặc gel), viên nang, và kết hợp chúng. Theo một phương án, thuốc ở dạng nhiều viên nén, như viên nén nhỏ đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,343,516. Theo các phương án khác, thuốc có thể được chứa ở dạng lỏng, như trong dung dịch với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Cơ cấu phân phối thuốc 100 theo một phương án thực hiện sáng chế được minh họa trên Hình 1A. Cơ cấu 100 bao gồm thân cơ cấu có phần chứa thuốc 102 và phần khung giữ 104. Trên Hình 1, cơ cấu 100 được thể hiện ở dạng đã giãn nở tương đối mà thích hợp để lưu lại trong cơ thể. Tiếp theo việc khai triển vào trong cơ thể, cơ cấu 100 có thể có dạng được giãn nở tương đối để lưu giữ cơ cấu phân phối thuốc trong khoang hoặc lumen của cơ thể.

Nhằm mục đích mô tả sáng chế, các thuật ngữ như “dạng giãn nở tương đối”, “dạng biên dạng tương đối cao hơn”, hoặc “dạng lưu lại” nói chung biểu thị dạng bất kỳ thích hợp để lưu cơ cấu lại ở vị trí cấy dưới da đã được dự tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng bánh quy cây được thể hiện trên Hình 1 mà phù hợp để lưu cơ cấu lại trong bàng quang. Tương tự, các thuật ngữ như “dạng biên dạng tương đối thấp hơn” hoặc “dạng khai triển” nói chung biểu thị dạng bất kỳ thích hợp để khai triển cơ cấu phân phối thuốc vào trong cơ thể, bao gồm dạng thẳng hoặc dạng kéo dài mà phù hợp để khai triển cơ cấu thông qua kênh làm việc của ống thông, ống soi bóng đái, hoặc dụng cụ khai triển khác đặt trong niệu đạo. Theo các phương án, cơ cấu phân phối thuốc về mặt bản chất có thể có dạng được giãn nở tương đối và có thể biến dạng được, một cách thủ công hoặc với sự trợ giúp của các thiết bị bên ngoài, thành dạng biên dạng tương đối thấp hơn để luồn vào trong cơ thể. Một khi đã được khai triển, cơ cấu có thể trở lại dạng giãn nở tương đối ban đầu một cách tự phát hoặc một cách tự nhiên để lưu lại trong cơ thể.

Theo phương án thực hiện sáng chế được thể hiện, phần khung lưu lại 102 và phần chứa thuốc 104 của cơ cấu phân phối thuốc 100 được xếp thẳng hàng theo chiều dọc và nối với nhau theo chiều dài của chúng, mặc dù các cấu hình khác là khả thi. Cơ cấu phân phối thuốc 100 bao gồm thân cơ cấu 106 mềm dẻo hoặc đàn hồi mà tạo ra lumen chứa thuốc 108 (tức là vỏ chứa thuốc) và lumen khung lưu lại 110. Lumen chứa thuốc 108 được thiết kế để chứa dược phẩm mà bao gồm thuốc. Theo phương án thực hiện sáng chế được thể hiện, dược phẩm chứa gemxitabin là ở dạng nhiều đơn vị thuốc rắn 112, mà có thể là viên nén. Lumen khung lưu lại 110 được thiết kế để chứa khung lưu lại 114 để tạo ra phần khung giữ 104. Các lumen 108, 110 được thể hiện là tách rời nhau, mặc dù các cấu hình khác là khả thi.

Như được thể hiện trên hình vẽ mặt cắt ngang trên Hình 1B, thân cơ cấu 106 bao gồm ống hoặc thành 122 mà tạo ra lumen chứa thuốc 108 và ống hoặc thành 124 mà tạo ra lumen khung lưu lại 110. Các ống 122, 124 và các lumen 108, 110 về cơ bản có thể có dạng hình trụ, với lumen chứa thuốc 108 có đường kính tương đối lớn hơn so với đường kính của lumen khung lưu lại 110, mặc dù các cấu hình khác có thể được chọn dựa trên, ví dụ, lượng thuốc cần được phân phối, đường kính của khung lưu lại, và các yếu tố khai triển như đường kính bên trong của dụng cụ khai triển. Thành 124 mà tạo ra lumen khung lưu lại 110 có thể kéo dài theo toàn bộ chiều dài của thành 122 mà tạo ra lumen chứa thuốc 108, sao cho lumen khung lưu lại 110 có cùng chiều dài như lumen chứa thuốc 108 như được thể hiện, mặc dù một thành có thể ngắn hơn so với thành khác theo các phương án khác. Hai thành 122, 124 được lắp dọc theo toàn bộ chiều dài của cơ cấu trong phương án thực hiện sáng chế được thể hiện, mặc dù việc lắp theo đợt có thể được sử dụng.

Như được thể hiện trên Hình 1A, lumen chứa thuốc 108 được nạp nhiều đơn vị thuốc 112 (chứa gemxitabin) theo kiểu nối tiếp. Về cơ bản, số lượng bất kỳ đơn vị thuốc có thể được sử dụng, ví dụ, tùy theo cỡ của phần chứa và đơn vị thuốc. Lumen chứa thuốc 108 bao gồm miệng đầu thứ nhất 130 và miệng đầu thứ hai 132 đối diện. Một khi các đơn vị thuốc 112 được nạp, các chốt hãm 120 được bố trí trong các miệng 130 và 132. Theo phương án thực hiện này, các chốt hãm 120 là các chốt hình trụ được lắp chặt vào trong các miệng 130, 132. Theo các phương án khác, các miệng 130 và 132 được đóng kín bằng các cấu trúc hoặc nguyên liệu khác, mà có thể, tùy theo các phương án cụ thể, có lỗ hoặc vách thấm thuốc hoặc thấm nước để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thấm vào hoặc thấm ra của nước hoặc thuốc trong quá trình sử dụng.

Theo các phương án khác, lumen chứa thuốc có thể được nạp gemxitabin ở dạng khác đơn vị thuốc rắn. Ví dụ, gemxitabin, có thể ở dạng như huyền phù, dung dịch, hoặc nhũ tương trong chất dẫn dầu hoặc chất dẫn nước, và có thể chứa các tác nhân bào chế như tác nhân tạo huyền phù, tác nhân làm ổn định và/hoặc tác nhân phân tán. Theo cách khác, các hoạt chất có thể ở dạng bột, thu được bằng cách tách vô khuẩn đối với chất rắn vô trùng hoặc bằng cách làm đông khô nhanh từ dung dịch, để kết cấu với chất dẫn thích hợp, ví dụ, nước vô trùng, không có chất gây sốt, trước khi dùng.

Theo một phương án, gemxitabin được bào chế với một hoặc nhiều tá dược mà có tác nhân tăng cường độ nhớt để kiểm soát việc giải phóng gemxitabin hòa tan ra khỏi lỗ giải phóng trong vỏ cơ cấu. Theo phương án khác, phần chứa của cơ cấu bao gồm cả gemxitabin và tác nhân tăng cường độ nhớt, song chúng không được bào chế đồng thời và thay vào đó chúng được cung cấp ở các vùng riêng biệt bên trong phần chứa, ví dụ, như ở dạng các viên

nén riêng rẽ. Các tác nhân tăng cường độ nhót thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen oxit (PEO), đã được biết trong các lĩnh vực được. Theo một số biến thể của phương án này, tác nhân tăng cường độ nhót có thể được cung cấp, ví dụ, được bào chế, với ure hoặc tác nhân thẩm thấu khác.

Theo một phương án, gemxitabin được cho bệnh nhân dùng với tác nhân làm tăng độ hòa tan. Theo một phương án, tác nhân làm tăng độ hòa tan là ure. Theo một phương án, ure được cung cấp ở dạng viên nén hoặc dạng rắn khác và nạp với gemxitabin trong phần chứa thuốc của cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang. Ure còn có thể có chức năng, tùy theo cơ cấu, làm tác nhân thẩm thấu để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra áp suất thẩm thấu trong phần chứa thuốc. Theo phương án cụ thể, gemxitabin và tác nhân thẩm thấu được cấu tạo thành các viên nén (hoặc các dạng rắn khác) riêng rẽ đặt bên trong các vùng khác nhau của phần chứa thuốc như đã được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2015/026813 (Lee và các đồng tác giả) mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Lumen khung lưu lại 110 được nạp vào khung lưu lại 114, mà có thể là dây đàn hồi, ví dụ, hợp kim siêu đàn hồi như nitinol. Khung lưu lại 110 có thể được cấu tạo để trở về dạng lưu lại một cách tự phát, như dạng “bánh quy cây” được lấy làm ví dụ minh họa hoặc dạng xoắn khác, như các dạng đã bộc lộ trong các ứng dụng được kết hợp trước đây. Cụ thể, khung lưu lại 114 có thể giữ cơ cấu 100 trong cơ thể, như trong bàng quang. Ví dụ, khung lưu lại 114 có thể có các môđun và giới hạn đàn hồi mà cho phép cơ cấu 100 cần được đưa vào trong cơ thể ở dạng biên dạng thấp hơn tương đối, cho phép cơ cấu 100 được trở về lại dạng được giãn nở tương đối một khi đã ở bên trong cơ thể, và ngăn không cho cơ cấu này có được dạng biên dạng tương đối thấp hơn trong cơ thể đáp lại các lực được mong đợi, như các lực thủy động lực học liên quan đến việc co lại của cơ tổng ra và việc tiểu tiện. Do đó, cơ cấu 100 có thể được giữ trong cơ thể sau khi đã được cấy dưới da, hạn chế hoặc ngăn cản sự trục xuất đột ngột.

Nguyên liệu được dùng để tạo ra thân cơ cấu 106, ít nhất một phần, có thể là nguyên liệu đàn hồi hoặc mềm dẻo để cho phép biến đổi cơ cấu 100 giữa dạng khai triển và dạng lưu lại. Khi cơ cấu là ở dạng lưu lại, phần khung giữ 104 có thể có xu hướng nằm trong phần chứa thuốc 102 như được thể hiện, mặc dù phần khung giữ 104 có thể nằm bên trong, bên ngoài, bên trên hoặc bên dưới phần chứa thuốc 102 trong các trường hợp khác.

Nguyên liệu được dùng để tạo ra thân cơ cấu 106 có thể là nguyên liệu thấm nước sao cho chất lỏng hoà tan được (ví dụ, nước tiểu) có thể đi vào phần chứa thuốc 102 để hòa tan các đơn vị thuốc 112 một khi cơ cấu này được cấy dưới da. Ví dụ, nguyên liệu silicon

hoặc elastome tương thích về mặt sinh học khác có thể được sử dụng. Theo các phương án khác, thân cơ cấu có thể được tạo ra, ít nhất một phần, bằng nguyên liệu thấm nước.

Hình 2A minh họa phương án thực hiện khác của cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang 200, mà bao gồm phần chứa thuốc 202 được nạp thuốc 212 và cấu trúc lưu lại bao gồm hai sợi 220, 222 kết hợp với móc hãm 230. Như được thể hiện, phần chứa thuốc 202 là ống thôn dài mà có thể biến dạng được giữa dạng khai triển tương đối thẳng, như dạng được thể hiện trên Hình 2A, và dạng lưu lại tương đối tròn, như dạng được thể hiện trên Hình 2B. Thuốc 212 có thể được nạp trong ống ở dạng linh hoạt, sao cho phần chứa thuốc 202 có thể biến đổi được giữa hai dạng này. Ví dụ, thuốc 212 có thể là nhiều viên nén thuốc rắn, chất lỏng, hoặc gel. Các sợi 220, 222 có thể được gắn vào các đầu đối diện của phần chứa thuốc 202 và liên kết lại nhờ móc hãm 230. Móc hãm 230 có thể được điều chỉnh để điều chỉnh vị trí của một sợi 220 so với sợi kia 222, nhờ đó điều chỉnh vị trí của một đầu của phần chứa thuốc 202 so với đầu kia. Cơ cấu 200 có thể có dạng lưu lại bằng cách điều chỉnh các sợi 220, 222 để kéo các đầu của phần chứa thuốc 202 gần nhau hơn, và sau đó cơ cấu 200 có thể được giữ ở dạng lưu lại bằng cách dùng móc hãm 230 để ngăn chặn sự điều chỉnh các sợi 220, 222. Theo phương án thực hiện này, cơ cấu 200 có thể được điều chỉnh thủ công thành dạng lưu lại điều chỉnh thủ công các sợi 220, 222 sau khi cơ cấu 200 được luồn vào bàng quang.

Theo phương án thực hiện sáng chế được thể hiện, móc hãm 230 là đai nịt mà cho phép rút ngắn phần của các sợi 220, 222 giữa các đầu của phần chứa thuốc và đai nịt, song vẫn ngăn không cho kéo dài phần này của các sợi 220, 222. Do đó, các đầu của phần chứa thuốc 202 có thể được kéo lại gần nhau hơn bằng cách kéo một hoặc cả hai sợi 220, 222 thông qua đai nịt, khiến cho cơ cấu 200 có được dạng lưu lại. Một khi các sợi 220, 222 đã được điều chỉnh như vậy, đai nịt ngăn không cho kéo dài các sợi 220, 222 giữ cơ cấu ở dạng lưu lại. Do đó, việc điều chỉnh thủ công cơ cấu 200 thành dạng lưu lại một khi được cấy dưới da chỉ cần kéo một hoặc cả hai sợi 220, 222, mặc dù các móc hãm khác 230 mà đòi hỏi việc lắp riêng biệt có thể được sử dụng. Các loại móc hãm khác còn có thể được sử dụng.

Phương án thực hiện khác của cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang được minh họa trên các Hình vẽ từ Hình 3A đến Hình 3C. Theo phương án này, cơ cấu bao gồm vỏ 300 có một cấu trúc liền với nhiều lumen chứa thuốc 320 riêng rẽ và tùy ý có ít nhất một lumen khung lưu lại 330 mà khung lưu lại 360 được đặt trong đó. Mỗi lumen chứa thuốc 320 được tạo hai miệng, như được thể hiện trên hình vẽ mặt cắt ngang trên Hình 3B, và được định kích thước để giữ ít nhất một đơn vị thuốc rắn 340. Ví dụ, đơn vị thuốc rắn 340 có thể là thuốc ở dạng viên nén hoặc viên nang. Theo phương án khác, không được thể hiện

trên các hình vẽ, mỗi lumen chứa thuốc có một miệng được tạo ra. Phần vỏ có thể được làm bằng polyme mềm dẻo, như silicon. Hình 3B là hình vẽ mặt cắt ngang của mặt phẳng mà chia đôi một trong số các lumen chứa thuốc 320 của phần vỏ được thể hiện trên Hình 3A theo đường 3B-3B. Như được thể hiện trên Hình 3B, vỏ đơn khối 300 có hai miệng được tạo (350a, 350b) trong lumen chứa thuốc 320 của vỏ này mà để lộ cả hai đầu của đơn vị thuốc rắn 340. Lumen khung lưu lại 330, trong phương án thực hiện này, được xếp thẳng hàng song song với trục thẳng đứng của phần vỏ và vuông góc với lumen chứa thuốc 320. Hình 3C là hình vẽ phối cảnh thể hiện một phần của cơ cấu 300 theo phương án thực hiện được thể hiện trên Hình 3A khi cơ cấu ở dạng lưu lại của nó, mà có được khi khung lưu lại 360 được để trong lumen khung lưu lại 330. Các lumen chứa thuốc 320 và khung lưu lại 360 trong phần vỏ theo phương án thực hiện này được định hướng sao cho các lumen chứa thuốc 320 nằm bên ngoài cung tròn của khung lưu lại 360. Theo cách khác, phần vỏ trên Hình 3C có thể quay 180 độ quanh khung lưu lại 360 để tạo ra cấu hình trong đó các lumen chứa thuốc 320 được bố trí bên trong cung tròn của khung lưu lại 360. Theo phương án thực hiện này, các cơ cấu tạo ra sự tiếp xúc trực tiếp thích hợp giữa các đơn vị thuốc rắn và nước tiểu xung quanh cơ cấu khi cơ cấu này được khai triển và được giữ trong bàng quang. Theo các phương án, việc giải phóng thuốc ra khỏi cơ cấu này được kiểm soát bởi sự mài mòn của phần bề mặt tiếp xúc của đơn vị thuốc rắn, sao cho tốc độ giải phóng được chất từ cơ cấu phân phối thuốc có thể tỷ lệ thuận với và được giới hạn bởi tổng diện tích bề mặt tiếp xúc của các đơn vị thuốc rắn.

Việc giải phóng gemxitabin ra khỏi các cơ cấu nội bàng quang được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dẫn và được kiểm soát theo các cơ chế hoạt động khác nhau. Theo các phương án khác nhau, thuốc có thể được giải phóng ra khỏi cơ cấu phân phối thuốc nội bàng quang cơ cấu phân phối thuốc bằng cách khuếch tán để thông qua thành của vỏ chứa thuốc, bằng cách khuếch tán để thông qua một hoặc nhiều lỗ được tạo ra trong thành của vỏ chứa thuốc, nhờ áp suất thẩm thấu thông qua lỗ trong vỏ chứa thuốc, nhờ áp suất thẩm thấu thông qua một hoặc nhiều vi rãnh được tạo ra tạm thời, nhờ sự mài mòn của được phẩm khi tiếp xúc với nước tiểu trong bàng quang, hoặc kết hợp chúng. Theo phương án được ưu tiên, việc giải phóng thuốc được kiểm soát bởi sự khuếch tán thuốc qua polyme thẩm thấu thuốc hoặc phân tạo ra thành phần mạng của vỏ cơ cấu. Theo một phương án, cơ cấu này bao gồm thành phần polyme thẩm thấu thuốc.

Theo một phương án cụ thể, cơ cấu phân phối thuốc bao gồm vỏ có lumen chứa thuốc đóng kín được bao quanh bởi cấu trúc thành thứ nhất và cấu trúc thành thứ hai ưa nước; và được phẩm chứa gemxitabin chứa trong lumen chứa thuốc, trong đó cấu trúc thành

thứ nhất là thấm nước hoặc không thấm nước và không thấm thuốc, và cấu trúc thành thứ hai có thể thấm gemxitabin. Các thành này bao quanh và tạo ra phần chứa thuốc của cơ cấu được làm bằng nguyên liệu thứ nhất mà có tác dụng làm cấu trúc thành thứ nhất và nguyên liệu thứ hai có tác dụng làm cấu trúc thành thứ hai, sao cho sự giải phóng thuốc xảy ra về cơ bản chỉ thông qua nguyên liệu thứ hai. Theo một phương án, cơ cấu không có lỗ; sự giải phóng thuốc chỉ bằng cách khuếch tán qua cấu trúc thành thứ hai. Thuật ngữ “không thấm đối với thuốc” và “không thấm đối với nước” được dùng trong bản mô tả này để chỉ cấu trúc thành mà hầu như không thấm thuốc hoặc nước, sao cho về cơ bản không có thuốc hoặc nước được giải phóng thông qua cấu trúc thành này trong suốt giai đoạn giải phóng thuốc để điều trị. Để dùng trong bảng quang, mong muốn rằng cơ cấu là phù hợp (tức là dễ uốn, cảm giác mềm) trong khi cơ tổng ra co lại để tránh hoặc giảm khó chịu và kích ứng cho bệnh nhân. Do đó, độ cứng của nguyên liệu cấu thành thứ nhất và thứ hai là yếu tố được xem xét khi thiết kế, và tỷ phần của nguyên liệu có dụng cụ đo độ cứng cao có thể có thể bị giới hạn khi tạo vỏ dụng cụ có cỡ đã định trong khi giữ nó phù hợp trong bảng quang. Ví dụ, polyuretan dẻo nhiệt Tecophilic™ (do Lubrizol Corp. cung cấp) có thể có độ cứng Shore lớn hơn 70A, như nằm trong khoảng từ 80A đến 65D, trong khi ống silicon có thể có độ cứng Shore nằm trong khoảng từ 50A đến 70A. Do đó, có thể có lợi nếu sử dụng kết hợp hai nguyên liệu polyme khác nhau này, hơn là chế tạo cơ cấu hoàn toàn bằng nguyên liệu thứ hai thấm thuốc, ưa nước trương nở trong nước.

Tiếp tục với phương án thực hiện cụ thể này, cấu trúc thành thứ nhất có thể được làm bằng silicon. Ví dụ, phần vỏ có thể bao gồm ống silicon, thành của ống silicon có tác dụng như cấu trúc thành thứ nhất. Theo các phương án khác, cấu trúc thành thứ nhất có thể được làm bằng các nguyên liệu thấm nước khác. Tốt hơn, nếu thuốc ở dạng rắn (ví dụ, viên nén hoặc nhiều viên nén) và cấu trúc thành thứ nhất là nguyên liệu thấm nước để cho phép hòa tan thuốc *in vivo* trong khi ở trong lumen chứa thuốc. Ví dụ, cấu trúc thành thứ nhất có thể được làm bằng silicon có trị số độ cứng Shore nằm trong khoảng từ 50A đến 70A. Cấu trúc thành thứ hai có thể là polyme ưa nước, mà được thiết kế để hấp thụ nước. Ví dụ, cấu trúc thành thứ hai có thể là nguyên liệu elastome ưa nước, mà ít nhất một phần được làm bằng polyuretan ưa nước, polyeste ưa nước, hoặc polyamit ưa nước. Theo phương án được ưu tiên, cấu trúc thành thứ hai bao gồm polyuretan dẻo nhiệt, như polyuretan dẻo nhiệt Tecophilic™, polyuretan dẻo nhiệt HydroThane™ (do AdvanSource Biomaterials Corp. cung cấp), polyuretan dẻo nhiệt Quadrphilic™ (do Biomerics, LLC cung cấp) (hạng ALC là các polyuretan ưa nước trên cơ sở polycacbonat béo và hạng ALE là các polyuretan ưa nước trên cơ sở polyete béo), HydroMed™ (do AdvanSource Biomaterials Corp. cung cấp), hoặc

Dryflex® (HEXPOL TPE). Polyme ưa nước khác là amit khối polyete Pebax® MV 1074 SA 01 MED (Arkema), mà là thể đàn hồi dẻo nhiệt được làm bằng polyete mềm dẻo và ưa nước và polyamit cứng. Ví dụ, nguyên liệu ưa nước của cấu trúc thành thứ hai có thể có trị số độ cứng Shore nằm trong khoảng từ 70A đến 65D. Nguyên liệu cụ thể và diện tích thành và độ dày của nó có thể được chọn để kiểm soát các tốc độ thấm của nước và thuốc và bằng cách đó đạt được biên dạng giải phóng gemxitabin cụ thể.

Cách bố trí của tất cả các cấu trúc thành thứ nhất và thứ hai có thể có nhiều dạng. Theo các phương án nhất định, cấu trúc thành thứ nhất là ống hình trụ và cấu trúc thành thứ hai là thành đầu hồi nằm ở ít nhất một đầu của ống hình trụ, hoặc cấu trúc thành thứ nhất và cấu trúc thành thứ hai nằm liền kề nhau và cùng nhau tạo ra ống hình trụ. Tức là việc giải phóng thuốc được kiểm soát bằng cách khuếch tán thuốc qua thành phần thấm thuốc tạo ra phần của vỏ cơ cấu kín. Cấu trúc thành thấm thuốc có thể được định vị, định kích thước, và có các đặc tính nguyên liệu để tạo ra tốc độ mong muốn của sự khuếch tán thuốc có kiểm soát ra khỏi cơ cấu này. Theo một phương án, như được mô tả trong Ví dụ 4 dưới đây, cấu trúc thành thứ nhất là ống hình trụ và cấu trúc thành thứ hai là thành đầu hồi nằm ở ít nhất một đầu của ống hình trụ.

Một phương án luân cơ cấu nội bàng quang 400 để sau đó giải phóng có kiểm soát thuốc vào trong bàng quang được thể hiện trên Hình 4A và Hình 4B. Theo phương án thực hiện này, cơ cấu 400 được thể hiện có dạng lưu lại khi cơ cấu này ra khỏi dụng cụ khai triển 402. Dụng cụ khai triển 402 có thể là cơ cấu thích hợp bất kỳ. Cơ cấu này có thể là cơ cấu lumen, như ống thông, ống thông niệu đạo, hoặc ống soi bàng đái. Dụng cụ khai triển 402 có thể là cơ cấu có bán trên thị trường hoặc dụng cụ đặc thù đã được làm thích ứng với các cơ cấu phân phối thuốc này. Hình 4B minh họa việc luân cơ cấu 400 vào trong bàng quang, trong đó giải phẫu học của đàn ông trưởng thành được thể hiện làm Ví dụ. Dụng cụ khai triển 402 được luân qua niệu đạo đến bàng quang, và cơ cấu 400 có thể được đi từ/quá dụng cụ khai triển 402, được dẫn bởi thông tiểu hoặc dòng chất làm trơn hoặc kết hợp chúng cho đến khi cơ cấu 400 đi vào trong bàng quang, và như được thể hiện ở dạng lưu lại.

Từ các nghiên cứu đã được bộc lộ trong các ví dụ dưới đây, ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng cơ cấu theo các phương án thực hiện sáng chế có lỗ hoặc miệng giải phóng cực nhỏ được ưu tiên, và cơ cấu theo các phương án mà giải phóng thuốc không có lỗ được định trước được ưu tiên hơn. Sở dĩ như vậy là do quan sát thấy rằng các phương án này có thể là hữu hiệu để loại bỏ, hoặc ít nhất về cơ bản giảm tác động của các tổn thương niệu mạc, so với cơ cấu theo các phương án sử dụng lỗ giải phóng tương rộng lớn hơn. Không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết nào, tin rằng các cơ cấu có lỗ rộng hơn cho phép tạo ra nồng

độ thuốc gemxitabin tại chỗ cao ở bề mặt mô niệu mạc ở vùng cạnh lỗ giải phóng của cơ cấu này, và rằng hệ quả là các vùng mô tại chỗ này có thể bị phá hủy. Trái lại, nồng độ thuốc tại chỗ cao này ít có thể có với các hệ thống cơ cấu sử dụng các cơ chế giải phóng không có lỗ định trước hoặc có lỗ giải phóng rất nhỏ. Các ví dụ về hệ thống giải phóng “không lỗ” thích hợp này được bộc lộ trong công bố đơn PCT số WO 2014/144066 (TB 130) và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2014/0276636 (TB 134), mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án trong đó cơ cấu chứa thuốc ở dạng rắn, việc rửa giải thuốc ra khỏi cơ cấu này xảy ra sau khi hòa tan thuốc bên trong cơ cấu. Dịch thể đi vào cơ cấu, tiếp xúc với thuốc và hoàn tan thuốc, và sau đó thuốc đã được hòa tan khuếch tán ra khỏi cơ cấu này hoặc chảy ra khỏi cơ cấu này dưới tác dụng của áp suất thẩm thấu hoặc thông qua khuếch tán. Ví dụ, thuốc có thể được làm hòa tan khi tiếp xúc với nước tiểu trong các trường hợp trong đó cơ cấu được cấy vào trong bàng quang.

Theo các phương án khác nhau, cơ cấu nội bàng quang có thể giải phóng thuốc một cách liên tục hoặc theo từng đợt để đạt được nồng độ thuốc trong bàng quang mà tạo ra nồng độ thuốc hữu hiệu để điều trị bệnh ổn định trong tuyến tiền liệt trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 1 tháng, ví dụ, trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 2 tuần, từ 6 giờ đến 1 tuần, từ 24 giờ đến 72 giờ, v.v.. Theo các phương án nhất định, cơ cấu nội bàng quang có thể giải phóng gemxitabin với lượng nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 1000mg/ngày, ví dụ, từ 20mg/ngày đến 300mg/ngày hoặc từ 25mg/ngày đến 300mg/ngày. Theo các phương án nhất định, các tốc độ giải phóng này được tạo ra trong giai đoạn điều trị từ 14 ngày đến 21 ngày.

Theo phương án khác, chất bao có thể được phủ trong bàng quang lên vách của bàng quang (ví dụ, vào diện tích mặt trong niệu mạc của bàng quang), trong đó chất bao bao gồm gemxitabin hoặc thuốc khác và một hoặc nhiều nguyên liệu tá dược mà thúc đẩy sự bám dính của chất bao vào vách của bàng quang và gây giải phóng liên tục có kiểm soát thuốc trong khoảng thời gian điều trị. Chất bao có thể là chế phẩm kết dính sinh học, như gel, dầu bôi, kem bôi, bột nhão, màng, gel nhũ tương, viên nén, polyme, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm polyme kết dính sinh học có thể chứa hydrogel hoặc polyme ưa nước, polycarbophil (tức là Carbopols, v.v.), chitosan, polyvinylpyrrolidon (PVP), lectin, các polyme đã được polyetylen glycolat hóa, xenluloza, hoặc hỗn hợp của chúng. Các xenluloza thích hợp bao gồm metyl xenluloza (MC), carboxymetyl xenluloza (CMC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hoặc hỗn hợp của chúng. Chất bao có thể bao gồm chất tăng cường thấm. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất tăng cường thấm bao gồm dimetyl sulfoxit (DMSO), natri carboxymetyl xenluloza (NaCMC), lipit, các chất hoạt động bề mặt,

hoặc hỗn hợp của chúng. Như được thể hiện trên Hình 5A, chất bao 500 có thể được khai triển trong bàng quang 550 sao cho chất bao 500 bám vào vách của bàng quang 552.

Chất bao có thể được khai triển trong bàng quang bằng cách sử dụng dụng cụ khai triển. Hình 5B là hình vẽ mặt cắt dọc của hệ sinh dục-niệu ở nam giới, minh họa chất bao 500 đang được khai triển thông qua dụng cụ khai triển 502 vào vị trí cấy dưới da. Ví dụ, trên hình vẽ này thể hiện giải phẫu học nam giới và nơi cấy dưới da được thể hiện là bàng quang 550. Chất bao 500 có thể là phương án thực hiện của một trong số các chất bao được bộc lộ trong bản mô tả này. Dụng cụ khai triển 502 có thể là dụng cụ bất kỳ được thiết kế để đi qua các lumen tự nhiên của cơ thể để đến được nơi cấy dưới da dự định. Để triển khai trong bàng quang 550, dụng cụ khai triển 502 được định cỡ và định dạng để đi qua niệu đạo 560 của bệnh nhân vào bàng quang 550 như được thể hiện trên hình vẽ. Dụng cụ khai triển 502 có thể là cơ cấu đã biết, như ống thông hoặc ống soi bóng đái, hoặc cơ cấu được thiết kế đặc thù. Dụng cụ khai triển 502 được sử dụng để khai triển chất bao 500 vào trong cơ thể và sau đó được lấy ra khỏi cơ thể, để lại chất bao 500 được cấy toàn bộ dưới da trong cơ thể. Một khi đã được cấy dưới da như vậy, chất bao 500 có thể giải phóng thuốc vào trong cơ thể trong khoảng thời gian kéo dài. Quy trình so sánh có thể được áp dụng để khai triển thiết bị hoặc thuốc bất kỳ trong số các thiết bị hoặc các thuốc được bộc lộ trong bản mô tả này vào các bộ phận của cơ thể thông qua các lumen tự nhiên khác. Ví dụ, như được thể hiện trên Hình 6, dụng cụ khai triển 602 có thể được sử dụng để khai triển thuốc hoặc dược phẩm lỏng 600 vào trong bàng quang 650 bằng cách cho qua dụng cụ khai triển 602 thông qua niệu đạo 660.

Theo một phương án, tác nhân điều trị bệnh thứ hai được dùng cho bệnh nhân. Tác nhân thứ hai có thể được dùng đồng thời, liên tục, hoặc theo cách chồng lấn, với việc dùng gemxitabin. Tác nhân điều trị bệnh thứ hai có thể được dùng nội bàng quang. Các phương pháp và các hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng để dùng tác nhân điều trị bệnh thứ hai nội bàng quang. Tác nhân điều trị bệnh thứ hai có thể bao gồm tác nhân độc đối với tế bào, tác nhân giảm đau, tác nhân kháng viêm, hoặc hỗn hợp của chúng. Tác nhân thứ hai có thể thực hiện chức năng theo cơ chế hoạt động khác gemxitabin, và/hoặc có thể thực hiện chức năng hiệp đồng với gemxitabin. Theo một phương án, tác nhân điều trị bệnh thứ hai ngăn chặn, điều trị, hoặc làm giảm bệnh viêm bàng quang của bàng quang. Theo phương án khác nữa, gemxitabin được dùng trước hết làm liệu pháp hóa miễn dịch (ví dụ, trong tuần thứ nhất sau TURBT) trong khi bacillus Calmette-Guérin (BCG) đang được dùng một cách định kỳ trong khoảng thời gian tiếp nối sau đó. Ví dụ, xem tài liệu: Cho et al., *J. Int'l Med. Res.* 37:1823-30 (2009).

Theo các phương án khác nhau, việc dùng gemxitabin nội bàng quang cho bệnh nhân có thể được thực hiện trước TURBT, sau TURBT, cả trước và sau TURBT, hoặc không TURBT.

Theo một phương án, gemxitabin nội bàng quang được dùng trong việc điều trị bệnh ung thư bàng quang không xâm lấn cơ (NMIBC). Theo phương án khác gemxitabin nội bàng quang được dùng trong NMIBC khó điều trị bằng BCG. Theo phương án khác nữa, nó được dùng theo kiểu liều lặp lại với khoảng thời gian cảm ứng tiếp theo là một loạt liều duy trì, ví dụ, điều trị một tuần mỗi tháng một lần trong ba tháng, tiếp theo liều duy trì một tuần ba tháng một lần khi thích hợp.

Các thuật ngữ “bệnh nhân” hoặc “đối tượng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ người hoặc các động vật có vú khác, như trong thú y, vật nuôi, và các ứng dụng nghiên cứu lâm sàng. Theo phương án cụ thể, bệnh nhân hoặc đối tượng là người lớn. Theo các phương án khác, bệnh nhân hoặc đối tượng bao gồm bò cái, chó, mèo, dê, cừu, và lợn.

Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn dựa vào các ví dụ dưới đây không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Hấp thu gemxitabin ở tuyến tiền liệt từ bàng quang

Thử nghiệm được thực hiện trên con chuột đực Sprague Dawley dùng ^{14}C gemxitabin nhờ ống thông bàng quang nội tiểu, truyền liên tục trong khoảng thời gian 24 giờ hoặc 6 giờ, hoặc truyền tĩnh mạch (IV) liều cao. Việc truyền liên tục trong khoảng thời gian 6 giờ và 24 giờ lần lượt truyền 6,9mg và 26,6mg gemxitabin vào trong bàng quang. Một lần truyền IV liều cao là 5,0mg gemxitabin.

Các mẫu máu (hình 8), nước tiểu, và mô (ví dụ, bàng quang, tuyến tiền liệt) (xem Hình 7 và Hình 9) được gom và phân tích lượng gemxitabin. Các kết quả được minh họa trên các hình vẽ từ Hình 7 đến Hình 9. Các kết quả cho thấy rằng nồng độ gemxitabin trong nước tiểu ổn định đã được thấy tạo ra nồng độ gemxitabin đáng kể ở mô bàng quang, mà bàng hoặc vượt quá nồng độ điều trị trên cơ sở các thử nghiệm tế bào ung thư bàng quang *in vitro*. Nồng độ gemxitabin ở bàng quang được thể hiện trên Hình 9, mà còn thể hiện nồng độ gemxitabin thấp hơn đáng kể ở bàng quang 24 giờ sau liều cỡ IV có liên quan về mặt lâm sàng. Nồng độ gemxitabin quan sát được đối với mỗi biểu mô bàng quang, lớp đệm niêm mạc, lớp cơ, và lớp ngoài được thể hiện trên Hình 14, mà còn minh họa khoảng hiệu quả đích đối với nồng độ gemxitabin ở mô.

Ví dụ 2: Nghiên cứu gemxitabin ở chó lai Breed Hounds lớn

Hai hệ giải phóng gemxitabin (các cơ cấu như được thể hiện trên các hình vẽ từ Hình 1A đến Hình 1B) được thiết kế để giải phóng các nồng độ để điều trị bệnh (4mg/ngày và 40mg/ngày) vào trong nước tiểu được sàng lọc. Các thiết bị sử dụng các lỗ khoan bằng laze hoặc các lỗ đục để giải phóng gemxitabin. Các hệ này được thử được so sánh với việc nhỏ giọt trong bàng quang mà được thiết kế để mô phỏng các liều nội bàng quang tiêu chuẩn được sử dụng trong lâm sàng. Động vật thử nghiệm là chó lai breed hound lớn, với N=3 cho mỗi nhóm.

Mỗi hệ *in vitro* thể hiện các tốc độ giải phóng gemxitabin khác nhau. Hệ *in vivo*, một hệ tạo ra nồng độ ở mô và nước tiểu rất thấp song được dung nạp tốt bởi động vật thử nghiệm. Hệ khác tạo ra mức nồng độ đích ở nước tiểu song được dung nạp kém bởi động vật thử nghiệm. Biên dạng nước tiểu cũng biến thiên và khoảng thời gian giải phóng thuốc ngắn không thể chấp nhận được. Quan sát thấy rằng việc dùng nội bàng quang tạo ra các thương tổn niệu mạc đáng kể phù hợp với các triệu chứng được thông báo trong y thư.

Tóm lại, thử nghiệm này thể hiện rằng thiết kế cơ cấu/ chế phẩm viên nén ảnh hưởng đến cả nồng độ gemxitabin ở nước tiểu sau một khoảng thời gian và mức độ dung nạp ở bàng quang.

Ví dụ 3: Nghiên cứu truyền gemxitabin trong bàng quang ở lợn con

Nồng độ gemxitabin thay đổi được truyền vào trong các con lợn trong 7 ngày, N=5 (2 đực và 3 cái đối với mỗi nhóm điều trị). Động vật truyền được định liều ở nồng độ được chọn để phân cách các liều đích đối với bệnh ung thư bàng quang ở người. Để so sánh, cơ cấu giải phóng gemxitabin (như được thể hiện trên Hình 1A và Hình 1B) có mũ chụp đầu có lỗ rộng (các chốt hãm có lỗ rộng để giải phóng thuốc qua đó) với tốc độ giải phóng *in vitro* trung bình được khai triển ở một nhóm động vật riêng. Tất cả các nhóm truyền đều dung nạp gemxitabin tốt, kể cả liều truyền cao nhất. Trái lại, các cơ cấu giải phóng gemxitabin tạo ra nồng độ nước tiểu trung bình song dung nạp không tốt.

Ví dụ 4: Cơ cấu theo môđun giải phóng gemxitabin nhờ hệ thống thấm qua

Gemxitabin HCl được thử nghiệm trong cơ cấu kiểu bốn môđun 1000, mà được minh họa trên các hình vẽ từ Hình 10A đến Hình 10C. Hình 10A cho thấy cơ cấu 1000 bao gồm bốn môđun chứa thuốc 1010A, 1010B, 1010C, và 1010D. Để cho rõ ràng, Hình 10C chỉ thể hiện phần vỏ của cơ cấu (còn các thành phần khác được bỏ qua) và chỉ thể hiện các môđun chứa thuốc 1010A và 1010D. Hình 10C minh họa cách mà các thành bên của phần chứa thuốc 1040A và 1040D lần lượt của các môđun chứa thuốc 1010A và 1010D, được

nối liền khối nhờ đoạn thành 1012 và lumen khung lưu lại 1014. Các thành bên của phần chứa thuốc 1040A và 1040D, cũng như đoạn thành 1012, và lumen khung lưu lại 1014 được tạo ra bằng cách cắt ra một đoạn của ống silicon lumen kép. (Cơ cấu bốn môđun được tạo ra bằng cách cắt ra ba đoạn cách nhau của ống silicon lumen kép). Mỗi môđun chứa thuốc bao gồm ống silicon làm bằng MED-4750 (Nusil) có kích thước đường kính trong (ID) 2,64mm và độ dày thành 0,20mm. Ống silicon có lumen khung lưu lại có kích thước ID 0,51mm và độ dày thành 0,20mm. Khung lưu lại làm bằng nitinol được luồn vào lumen khung lưu lại 1014. Hình 10B minh họa cấu trúc của môđun chứa thuốc 1010A, bao gồm các đĩa 1060 mà thuốc được làm hòa tan được giải phóng bởi khuếch tán qua đó. (Ba môđun chứa thuốc khác có cấu trúc đồng nhất với môđun 1010A). Đĩa 1060 được ổn định bên trong lumen của các thành của ống hình trụ 1040A bằng cách kẹp đĩa 1060 giữa vòng đệm ngoài 1100 và vòng đệm trong 1120. Mỗi đĩa 1060 được làm bằng HP-93A-100 (polyuretan dẻo nhiệt Tecophilic®), và kích thước của mỗi đĩa 1060 có khoảng độ dày 0,5mm và đường kính ngoài (OD) 3,0mm. OD (3,0mm) của đĩa này là to hơn ID ống silicon (2,64mm), và do đó đĩa được lắp vừa kiểu ma sát trong ống silicon. Vòng đệm silicon trong 1120 và vòng đệm silicon ngoài 1100 được làm bằng MED-4780 (Nusil), và đặt bên cạnh các đĩa 1060 có chất kết dính silicon được phủ quanh các vòng đệm 1120, 1100 này để lắp cố định các vòng đệm trong ống silicon 1040A. Vòng đệm silicon ngoài 1100 lần lượt có kích thước ID, OD, và chiều dài khoảng 2,5mm, 3,2mm, và 2mm, và vòng đệm silicon trong 1120 lần lượt có kích thước ID, OD, và chiều dài khoảng 1,58mm, 2,77mm, và 2mm.

Thuốc ở dạng viên nén 1080 có OD 2,6mm được nạp vào ống silicon 1040A trước khi đóng kín cả hai đầu của phần chứa bằng đĩa 1060 và vòng đệm trong 1120 và vòng đệm ngoài 1100. Chế phẩm viên nén chứa 90% gemxitabin HCl, 5% PVP, 2,5% Neusilin, và 2,5% magie stearat. Tổng khối lượng của các viên nén được nạp trong mỗi cơ cấu bốn môđun là khoảng 800mg.

Thử nghiệm giải phóng *in vitro* với ba đơn vị (R204-4 đến 6) được thực hiện ở 37°C. Môi trường giải phóng là nước đã được khử ion, và các mẫu theo thời điểm được gom. Việc giải phóng gemxitabin được kiểm soát bằng khuếch tán qua các đĩa Tecophilic. lượng tích lũy và tốc độ giải phóng theo đương lượng bazơ tự do (FBE) lần lượt được thể hiện trên Hình 11 và Hình 12. Mỗi cột lỗi là độ lệch chuẩn quanh trị số trung bình (n=3). Một số cột lỗi là nhỏ hơn biểu tượng.

Các cơ cấu có cùng thiết kế được thử nghiệm *in vivo* với ba con lợn con Göttingen. Mỗi cơ cấu được luồn vào bàng quang của từng con lợn qua niệu đạo theo cách không giải phẫu bằng ống soi bọt đái. Nồng độ gemxitabin và 2',2'-diflo-2'-đeoxyuridin (dFdU) trong

nước tiểu được đo trong khoảng thời gian 8 ngày. Sau khi thử nghiệm 8 ngày, mỗi cơ cấu được loại bỏ qua niệu đạo theo cách không giải phẫu bằng ống soi bóng đài và kẹp. Nồng độ của gemxitabin và dFdU kết hợp trong nước tiểu được thể hiện trên Hình 13.

Ví dụ 5: Nghiên cứu sàng lọc thiết bị phân phối gemxitabin ở lợn con

Một loạt nghiên cứu sàng lọc mẫu được thực hiện để lọc ra thiết kế hệ phân phối thuốc trên cơ sở khả năng dung nạp gemxitabin thực chất phát hiện được trong nghiên cứu truyền cho lợn con nêu trên. Theo nghiên cứu này, ba cơ cấu mẫu được thiết kế để giải phóng lượng gemxitabin để điều trị vào trong nước tiểu. Hai cơ cấu có thiết kế trên các hình vẽ từ Hình 1A đến Hình 1B (với các mũ chụp đầu có lỗ rộng hoặc lỗ khoan bằng laze để giải phóng thuốc) và một cơ cấu có thiết kế trên được thể hiện các hình vẽ từ Hình 10A đến Hình 10C (các đĩa thấm thuốc để giải phóng thuốc). Ba thử nghiệm được hoàn thành, mỗi thử nghiệm được thử một thiết kế mẫu thử nghiệm ở ba lợn con trong đó mẫu máu và mẫu nước tiểu được gom tích cực trong khoảng thời gian 7 ngày.

Các thiết bị có thiết kế trên các hình vẽ từ Hình 1A đến Hình 1B có các mũ chụp đầu có lỗ rộng để giải phóng thuốc được thấy tạo ra một cách nhất quán tổn thương niệu mạc ở động vật. Tuy nhiên, các cơ cấu có thiết kế trên các hình vẽ từ Hình 1A đến Hình 1B có lỗ khoan bằng laze trong đó tác nhân tăng cường độ nhót được bao gồm với gemxitabin được thấy làm giảm tác động của tổn thương niệu mạc. Các cơ cấu không có lỗ của thiết kế trên các hình vẽ từ Hình 10A đến Hình 10C được thấy loại bỏ hoàn toàn tác động của tổn thương niệu mạc. Thiết kế này được tin là ngăn ngừa nồng độ gemxitabin tại chỗ cao tức thời (tại bề mặt mô liền kề lỗ giải phóng thuốc của cơ cấu) mà tin rằng góp phần vào tác động của tổn thương niệu mạc.

Ví dụ 6: Các nghiên cứu sàng lọc thiết bị phân phối gemxitabin ở lợn con

Theo thử nghiệm này, các cơ cấu mẫu kiểu thẩm thấu được thiết kế để giải phóng lượng gemxitabin để điều trị vào trong nước tiểu. Các thiết bị được cấu tạo để sử dụng viên nén chứa gemxitabin và viên nén chứa tác nhân thẩm thấu đặt ở vị trí riêng rẽ bên trong phần chứa thuốc, như đã được bộc lộ chung trong công bố đơn PCT số WO 2015/026813, mà được đưa phần thích hợp vào trong bản mô tả này. Tập hợp con thứ nhất gồm các cơ cấu, mỗi cơ cấu bao gồm ống silicon có lỗ khoan bằng laze có kích thước 75-micron trong vùng nằm ở trung tâm giữa các đầu của ống để giải phóng thuốc. Lumen của ống này được nạp viên nén chứa hỗn hợp gồm gemxitabin và ure trong vùng giữa quanh lỗ giải phóng và nạp viên nén chứa ure/Lubritab ở các vùng đầu của lumen. Tập hợp con thứ hai gồm các cơ cấu, mỗi cơ cấu bao gồm ống silicon có lỗ khoan bằng laze có kích thước 150-micron trong

vùng nằm ở trung tâm giữa các đầu của ống để giải phóng thuốc. Lumen của ống này được nạp viên nén chứa hỗn hợp gồm gemxitabin và ure ở vùng giữa quanh lỗ giải phóng và nạp viên nén chứa ure/PEO ở các vùng đầu của lumen. Các thiết bị được thử nghiệm *in vivo* ở lợn con và được thử nghiệm *in vitro*, đo lượng giải phóng gemxitabin trung bình và cộng dồn trong khoảng thời gian 7 ngày. Tốc độ giải phóng gemxitabin là khoảng 120mg trong khoảng thời gian 7 ngày từ cơ cấu có lỗ có kích thước 75 micron và khoảng 140mg trong khoảng thời gian 7 ngày từ cơ cấu có lỗ có kích thước 150 micron. Các thay đổi về nồng độ trong nước tiểu theo thời gian được quan sát thấy thấp hơn một chút khi sử dụng chế phẩm ure/PEO so với chế phẩm ure/Lubritab. Do đó, độ nhớt của dung dịch thuốc được làm hòa tan trong lumen cơ cấu có thể là một yếu tố kiểm soát việc giải phóng thuốc.

Kết luận từ các ví dụ

Các nghiên cứu theo y thư chỉ ra nồng độ đích – nồng độ *in vitro* cho các dòng tế bào u — thường có trị số IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,5µg/g đến 3,0µg/g (microgam trên gam) đối với các dòng tế bào đáp ứng (xem tài liệu: Jeon et al., *J. Urol.* 186(5):2084-93 (2011)). Y thư cũng cho rằng nồng độ cao trong nước tiểu (ví dụ, 2000mg trong thể tích đến 50ml) là cần thiết để có hiệu quả, song việc nhỏ giọt trong bàng quang để đạt được nồng độ này liên quan đến vấn đề an toàn và khả năng dung nạp, độc tính toàn thân, và các triệu chứng đường niệu dưới (LUTS) (xem tài liệu: Cattel et al., *Annals Oncol.* 17(Supp 5): v142-47 (2006)).

Tuy nhiên, từ các nghiên cứu đã được bộc lộ trong các Ví dụ trên đây, nồng độ gemxitabin ở nước tiểu cần thiết để đạt được nồng độ điều trị bệnh ở mô đã được xác định là, và được thấy là được dung nạp ở niệu mạc. Tức là nồng độ cao ở nước tiểu nội bàng quang là không cần thiết. Cụ thể, đã phát hiện thấy rằng hệ nội bàng quang phân phối 1/100 nồng độ này (ví dụ, 20mg trong thể tích đến 50ml) có thể có hiệu quả.

Ngoài ra, đã phát hiện rằng việc phân phối gemxitabin nội bàng quang kéo dài có thể được thực hiện mà không làm hại niệu mạc trái với điều mà y thư đã chỉ ra về việc truyền gemxitabin qua đường tĩnh mạch.

Các công bố đơn nêu trong bản mô tả này và các tài liệu mà được trích dẫn đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các cải biến và các thay đổi đối với các phương pháp và các cơ cấu được bộc lộ trong bản mô tả này sẽ là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả chi tiết sáng chế nêu trên. Các cải biến và các thay đổi này đều được dự định nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Tham chiếu chéo đến các đơn có liên quan

Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên của đơn tạm thời yêu cầu cấp patent Mỹ số 61/949,215, nộp ngày 6 tháng 3 năm 2014, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Cơ cấu phân phối thuốc bao gồm:

vỏ được tạo cấu hình để luồn vào trong bàng quang, vỏ này biến dạng đàn hồi được giữa dạng lưu lại được tạo cấu hình để lưu cơ cấu lại trong bàng quang của bệnh nhân và dạng khai triển để đưa cơ cấu đi qua niệu đạo của bệnh nhân; và

dạng liều chứa gemxitabin,

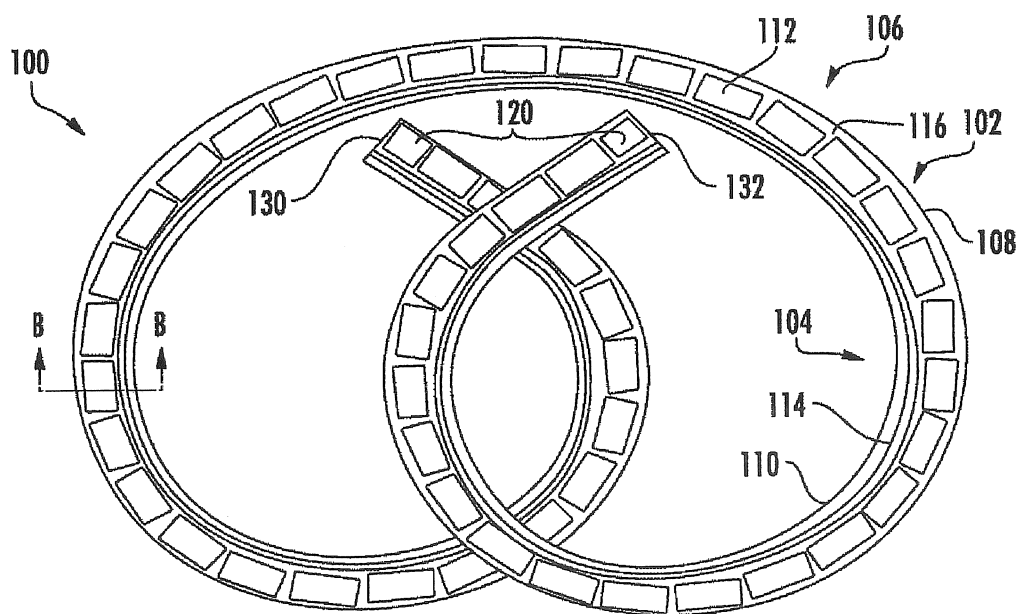
trong đó phần vỏ chứa dạng liều và được tạo cấu hình để giải phóng gemxitabin vào trong bàng quang với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh dùng để điều trị bệnh ung thư bàng quang,

trong đó phần vỏ này được tạo cấu hình để giải phóng gemxitabin bằng cách khuếch tán hoặc nhờ áp suất thẩm thấu thông qua lỗ giải phóng được định trước, và

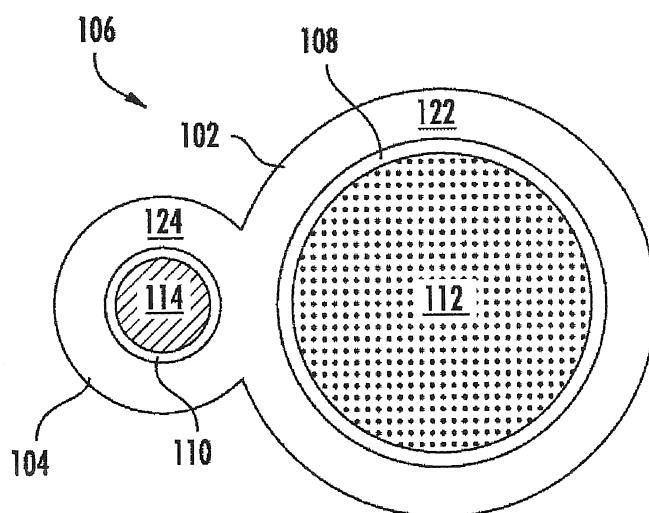
trong đó cơ cấu này được tạo cấu hình để giải phóng gemxitabin vào trong bàng quang với lượng gemxitabin ở dạng tương đương bazơ tự do (free base equivalent - FBE) trung bình nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 300mg/ngày liên tục trong khoảng thời gian từ 1 ngày đến 30 ngày.

2. Cơ cấu theo điểm 1, trong đó phần vỏ giải phóng gemxitabin bằng cách khuếch tán qua thành polyme thấm thuốc.
3. Cơ cấu theo điểm 1, trong đó phần vỏ giải phóng gemxitabin thông qua lỗ giải phóng được định trước.
4. Cơ cấu theo điểm 1, trong đó lỗ giải phóng được định trước nối thông với phần chứa thuốc mà gemxitabin được chứa trong đó cùng với tác nhân thẩm thấu.
5. Cơ cấu theo điểm 4, trong đó gemxitabin được cấp ở vùng thứ nhất chứa một hoặc nhiều viên nén và tác nhân thẩm thấu được cấp ở vùng thứ hai chứa một hoặc nhiều viên nén, trong đó vùng thứ nhất và vùng thứ hai là các không gian riêng rẽ trong phần chứa thuốc.

1/14

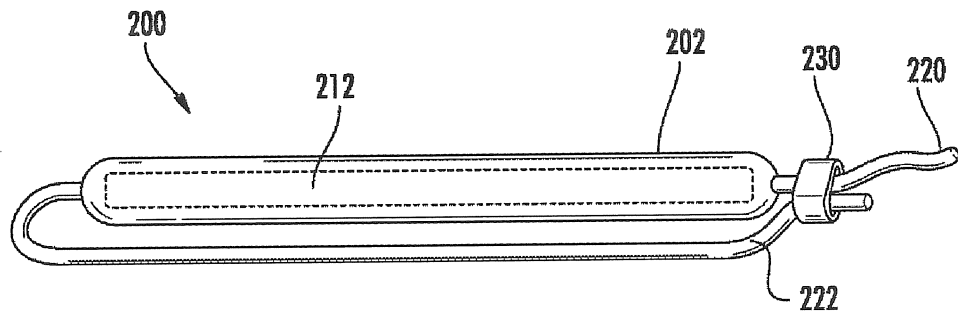


Hình 1A

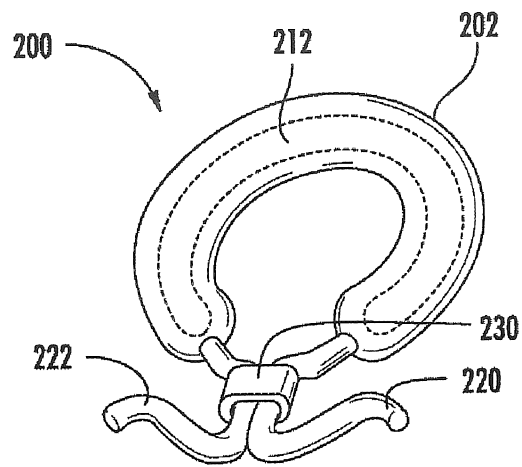


Hình 1B

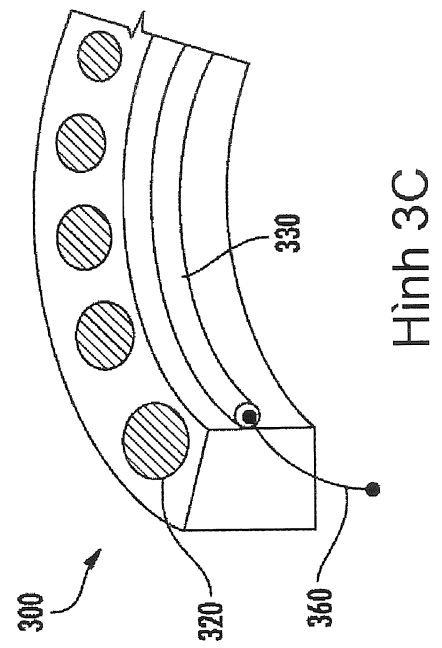
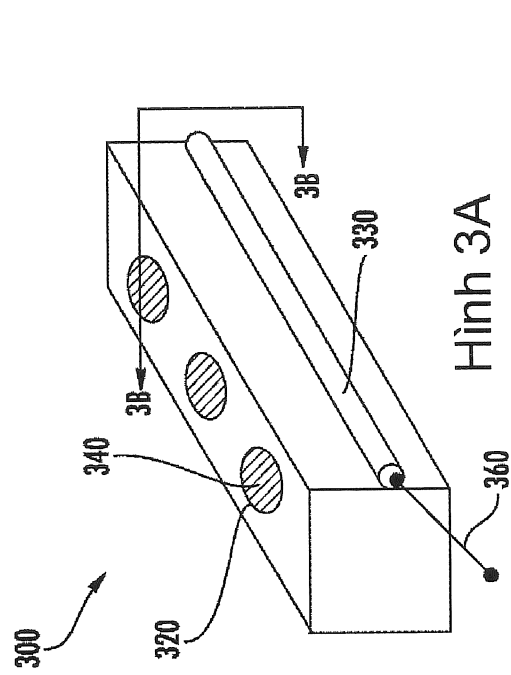
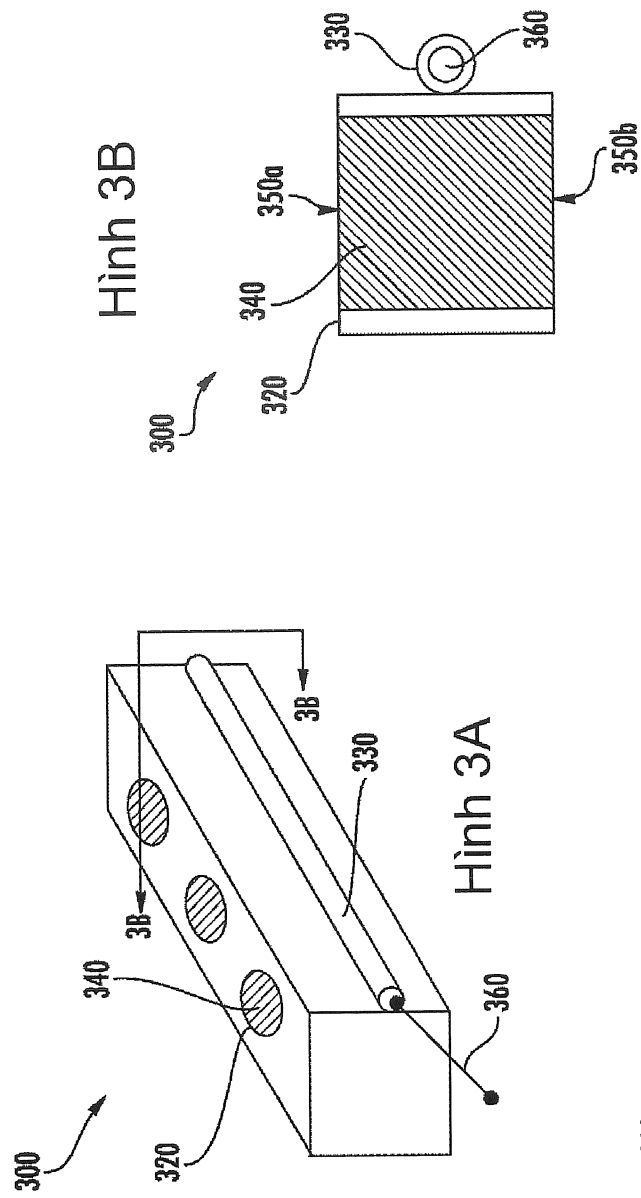
2/14



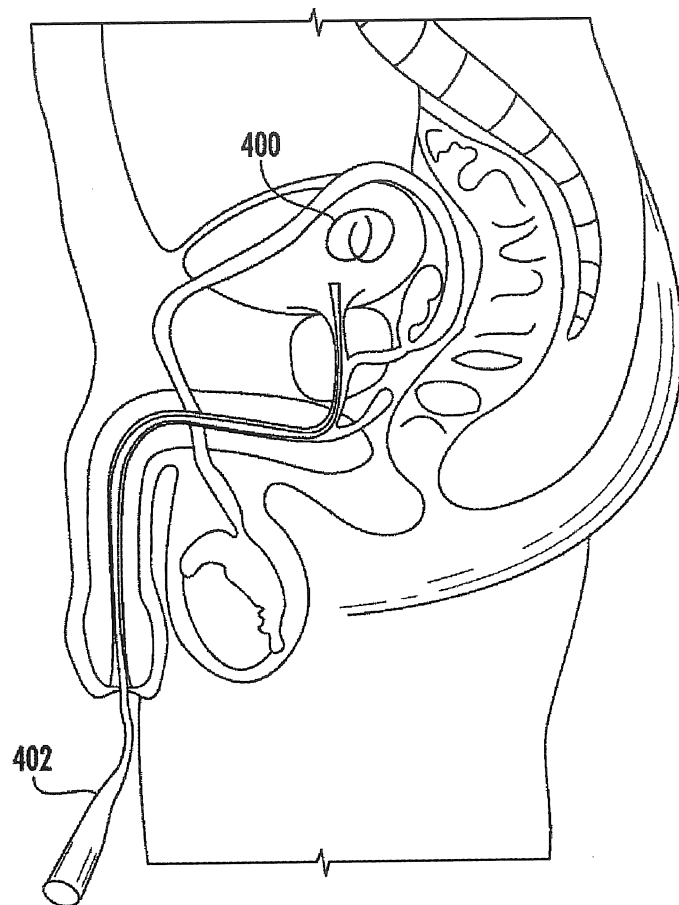
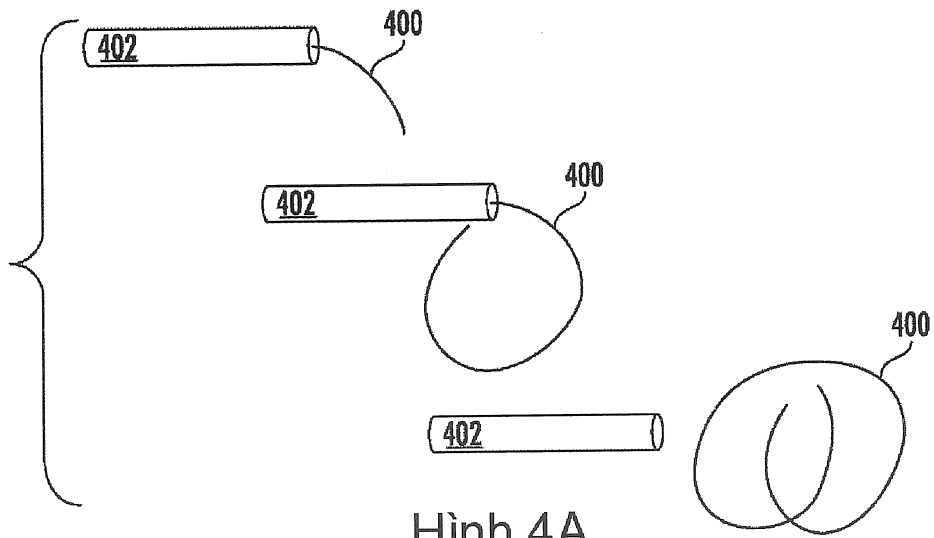
Hình 2A



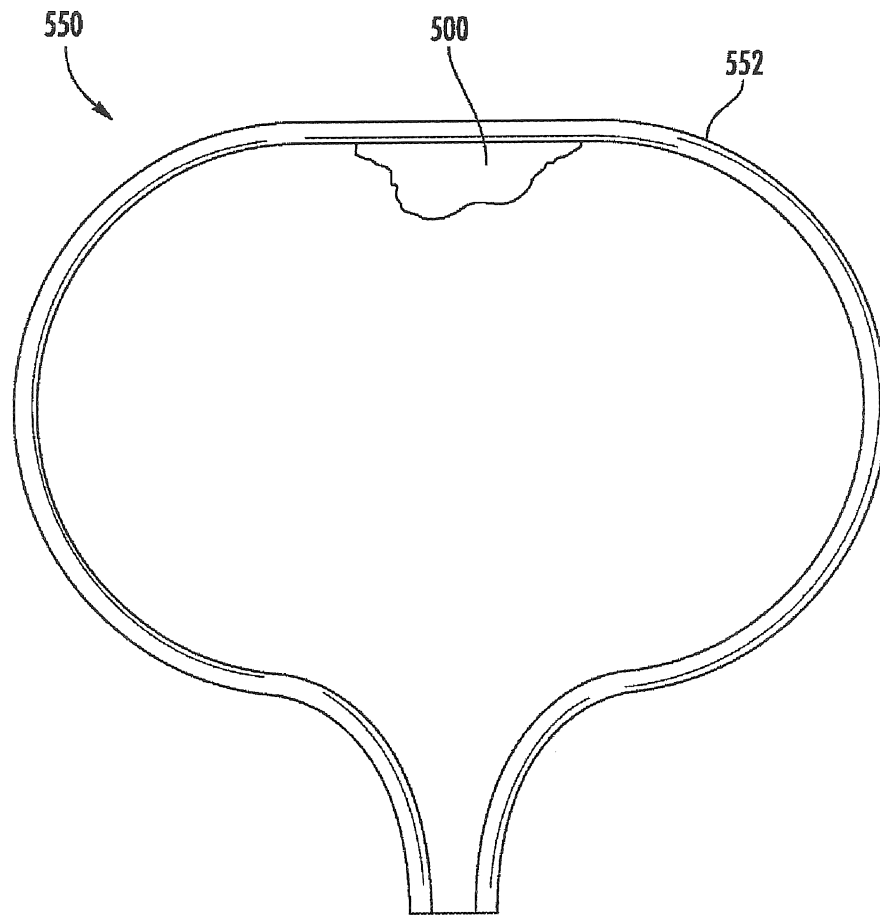
Hình 2B



4/14

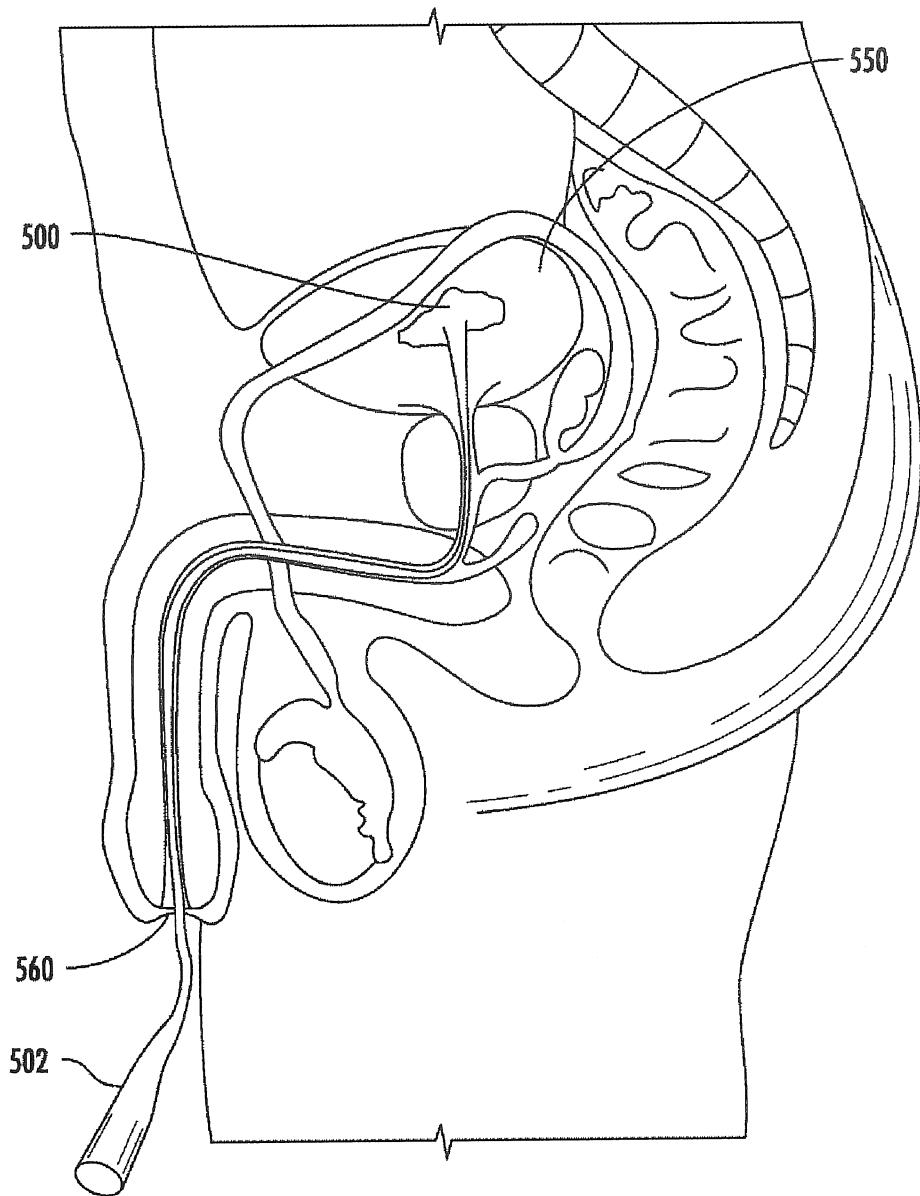


5/14

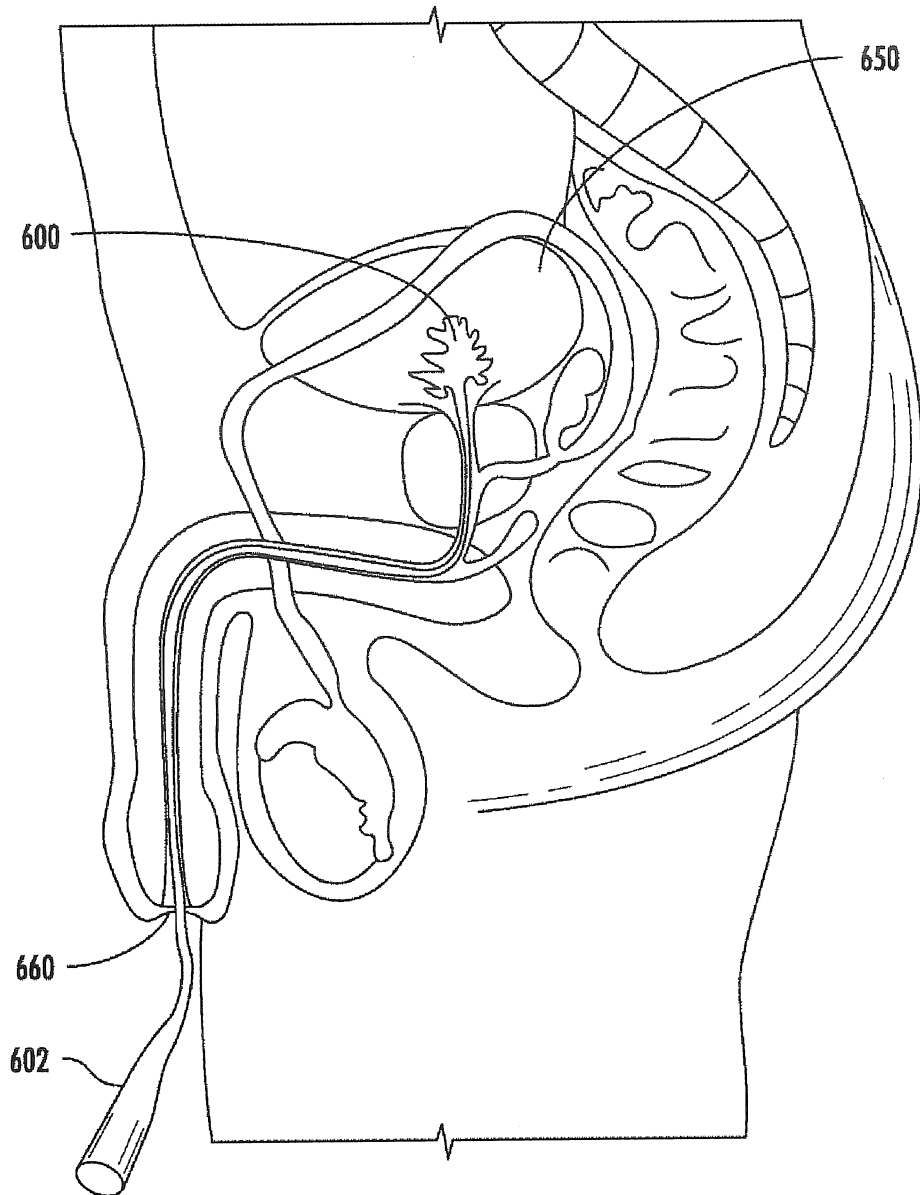


Hình 5A

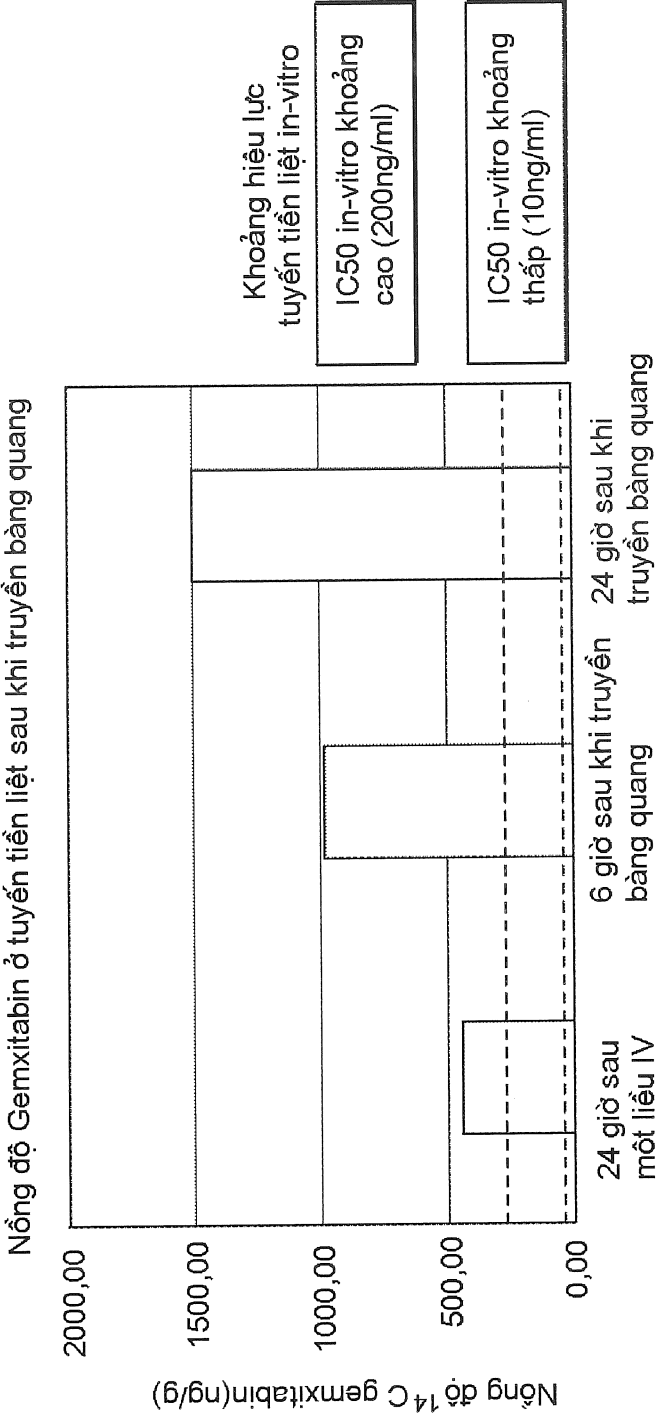
6/14



Hình 5B

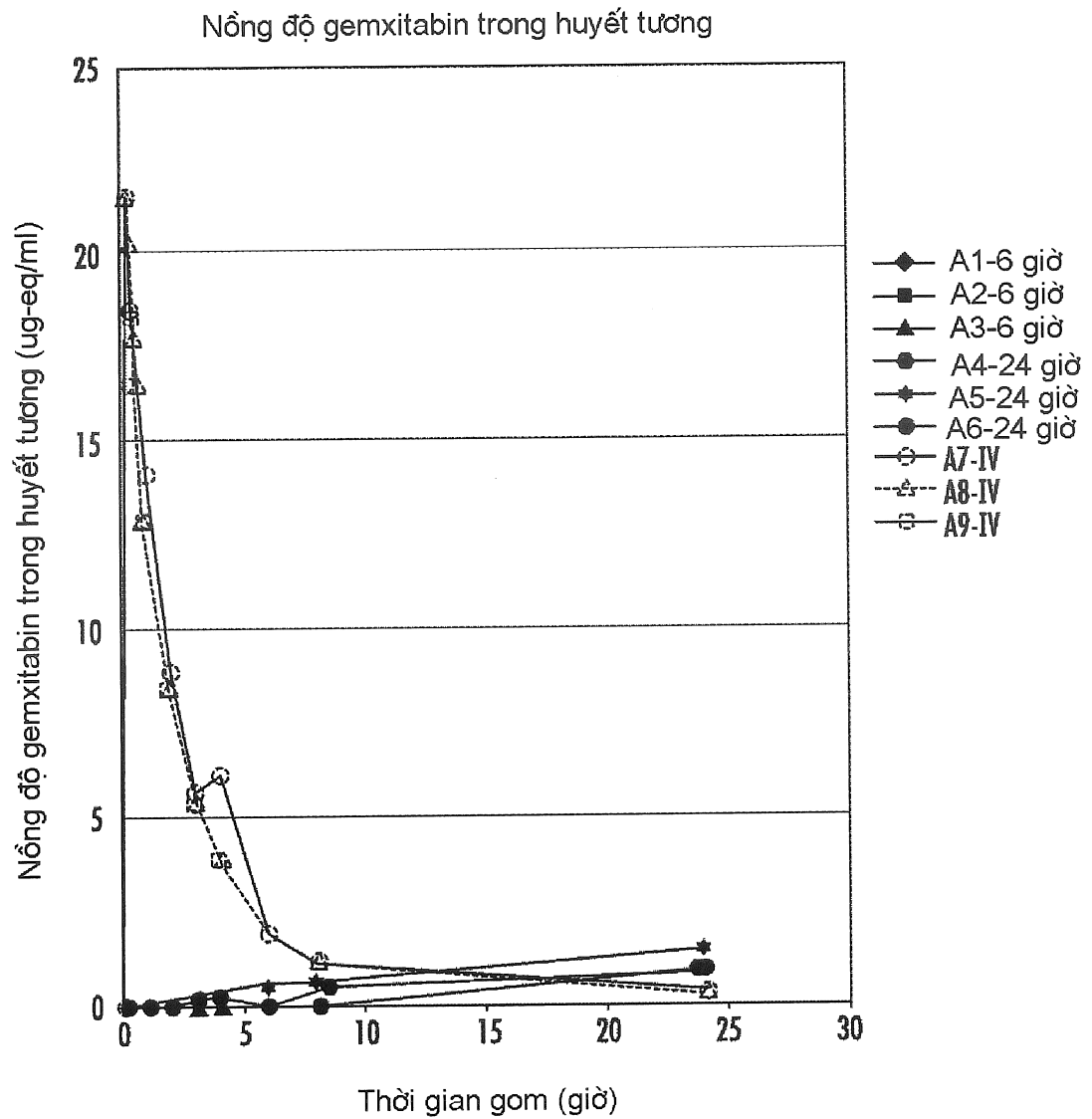


Hình 6

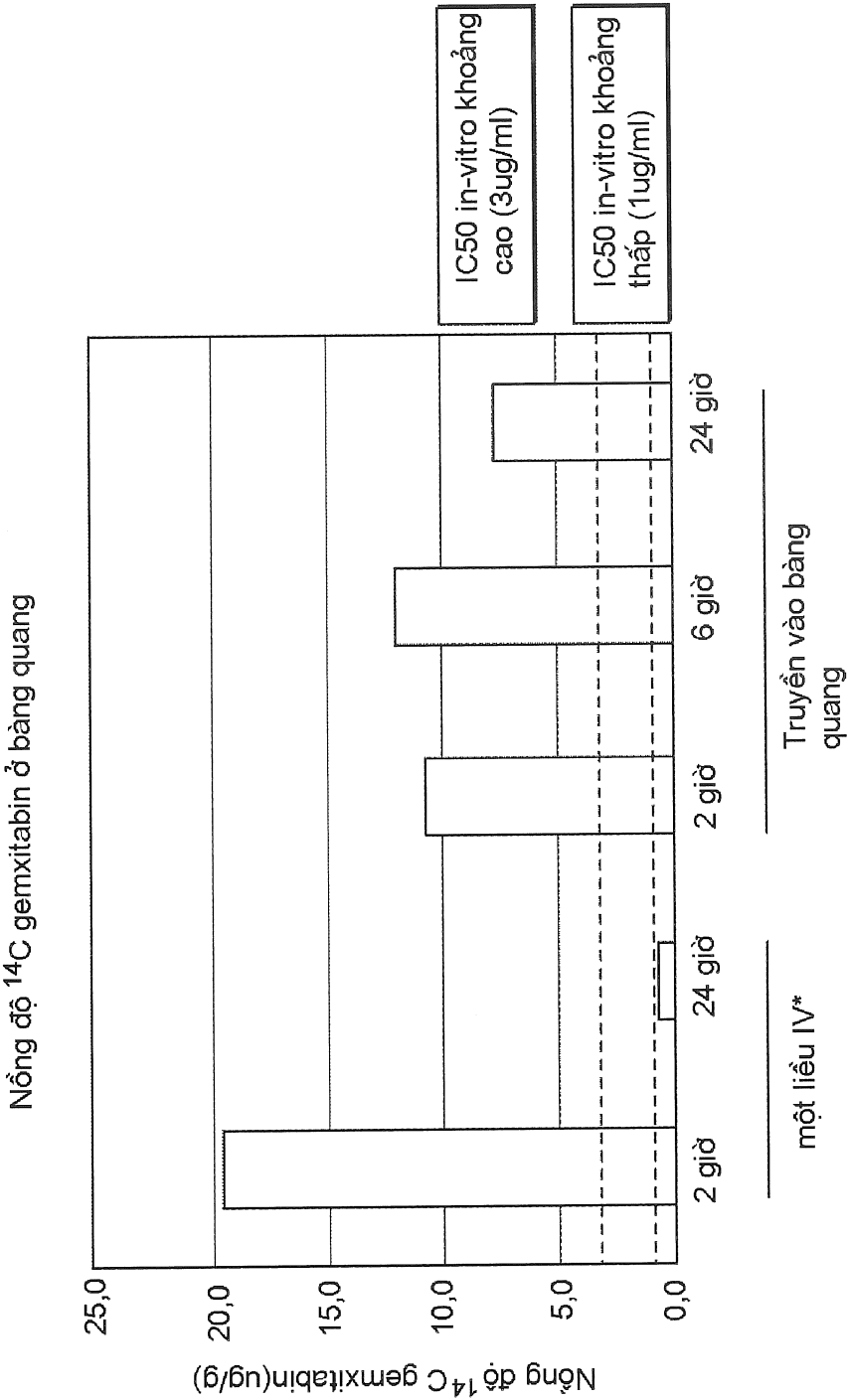


Hình 7

9/14

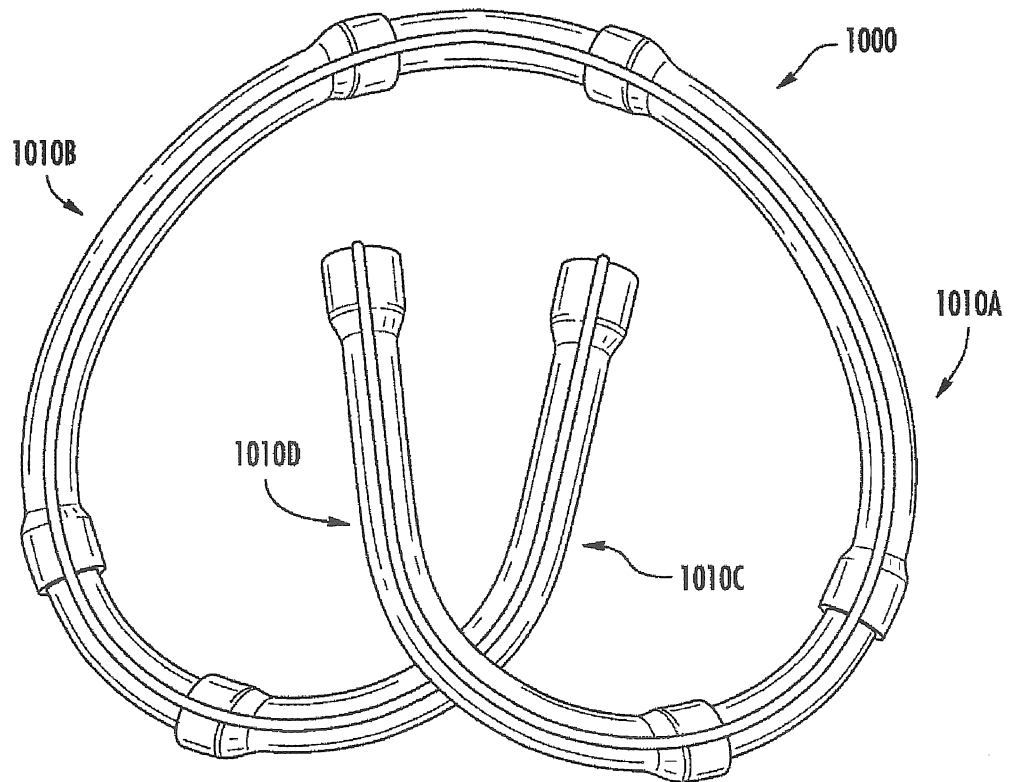


Hình 8

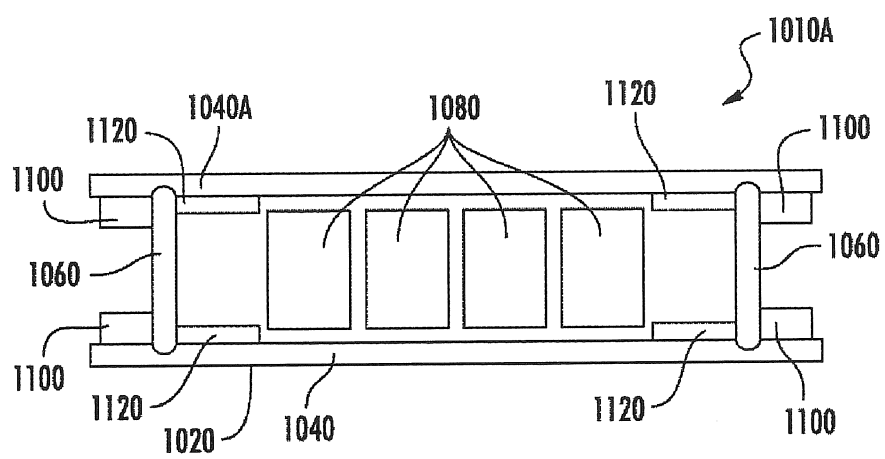


Hình 9

11/14

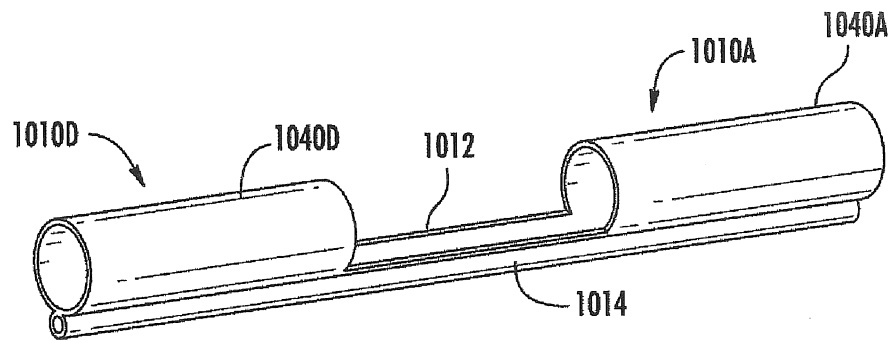


Hình 10A



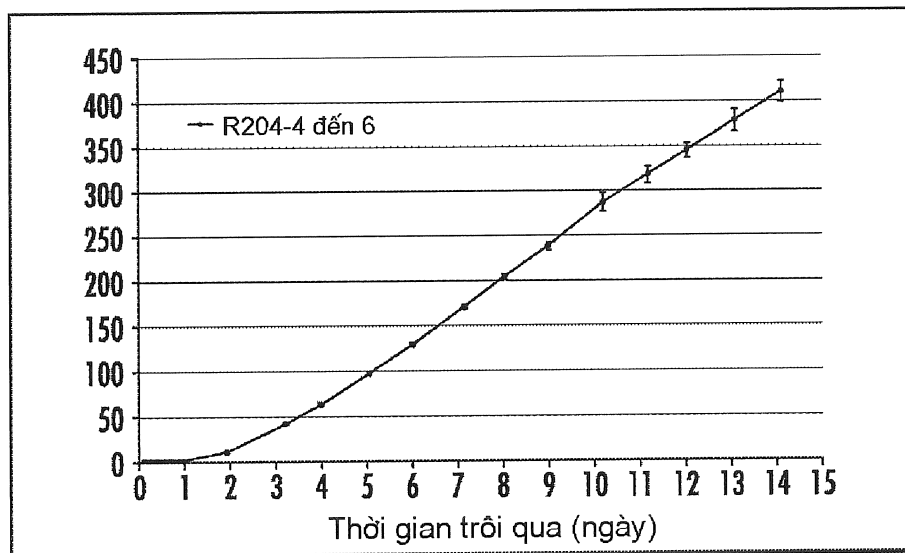
Hình 10B

12/14



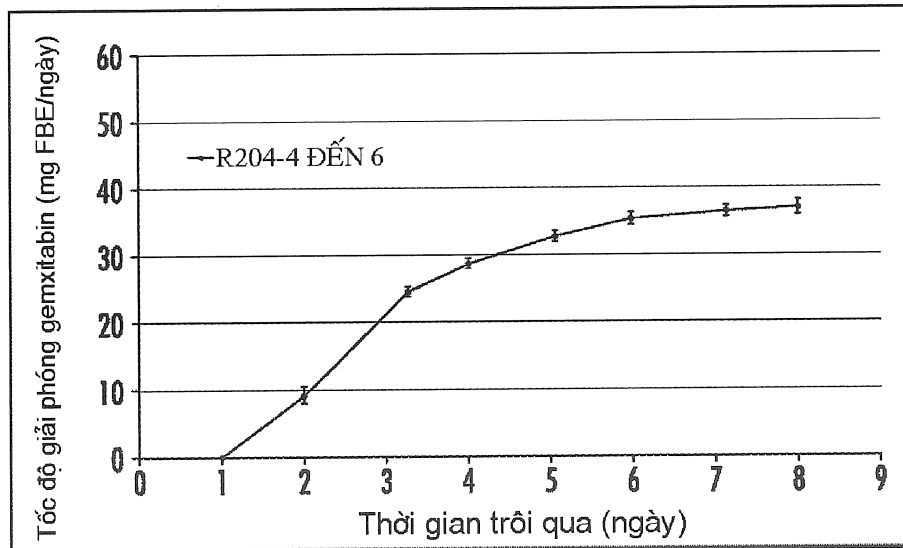
Hình 10C

Lượng được giải phóng cộng dồn (mg FBE)

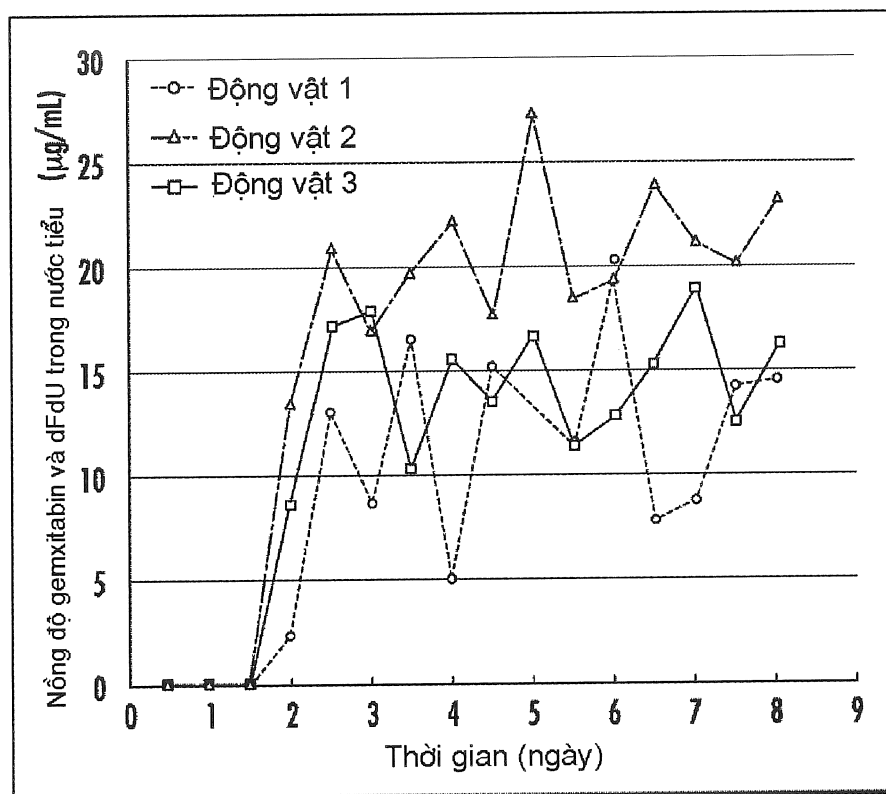


Hình 11

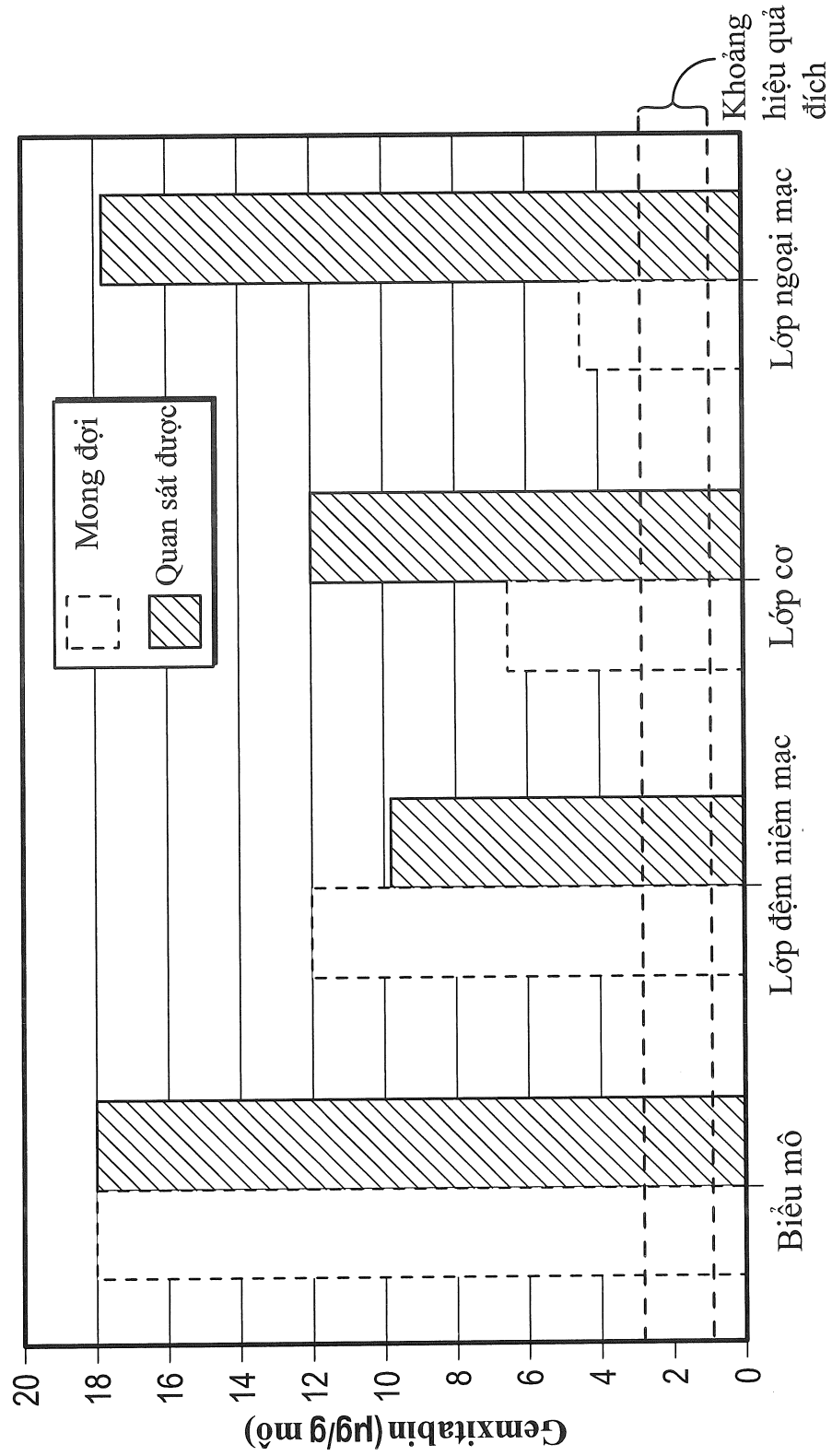
13/14



Hình 12



Hình 13



Hình 14