



(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) 
1-0022041

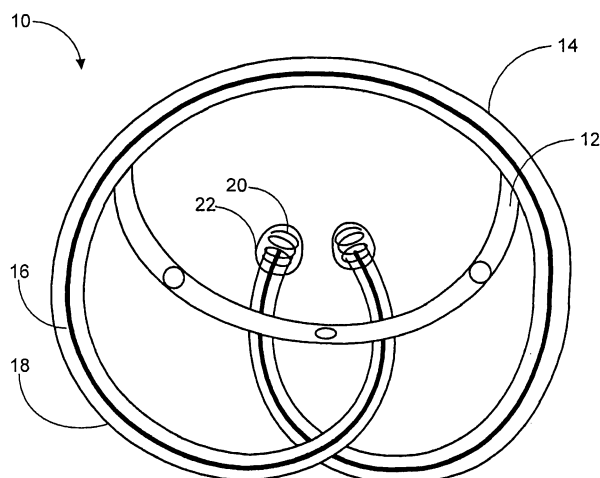
(51)⁷ **A61M 31/00**

(13) **B**

- (21) 1-2010-01760 (22) 11.12.2008
(86) PCT/US2008/086467 11.12.2008 (87) WO2009/076547A2 18.06.2009
(30) 61/007,177 11.12.2007 US
61/084,927 30.07.2008 US
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.03.2011 276
(73) MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (US)
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, United States of America
(72) CIMA, Michael, J. (US), LEE, Heejin (KR)
(74) Công ty TNHH Sở hữu công nghiệp Sao Bắc Đẩu (SAO BAC DAU IP CO.,LTD)

(54) **THIẾT BỊ Y TẾ CÓ THỂ CẤY ĐỂ PHÂN PHỐI THUỐC CÓ KIỂM SOÁT**

(57) Sáng chế đề xuất thiết bị y tế có thể cấy để phân phối thuốc có kiểm soát bên trong bàng quang, hoặc túi khác của cơ thể. Thiết bị này có thể bao gồm ít nhất một bộ phận chứa thuốc dùng để chứa thuốc; và khung giữ trong bàng quang chứa một dây đàn hồi có đầu thứ nhất, đầu thứ hai đối diện, và vùng giữa hai đầu này, trong đó bộ phận chứa thuốc được gắn với vùng giữa của khung giữ trong bàng quang. Khung giữ này ngăn không cho thiết bị này bị đào thải một cách ngẫu nhiên ra khỏi bàng quang, và tốt hơn nếu nó có hàng số đàn hồi được lựa chọn để thiết bị này lưu lại trong bàng quang một cách hữu hiệu khi tiểu tiện trong khi làm giảm mức độ kích thích bàng quang đến mức tối thiểu.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế thuộc lĩnh vực thiết bị có thể cấy để phân phối thuốc, và cụ thể hơn là thuộc lĩnh vực thiết bị để giải phóng thuốc có kiểm soát ra khỏi một thiết bị có thể cấy trong bàng quang hoặc ống hoặc khoang khác trong cơ thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phân phối thuốc là một khía cạnh quan trọng trong điều trị y tế. Hiệu lực của nhiều thuốc có liên quan trực tiếp đến cách mà chúng được sử dụng. Các phương pháp phân phối thuốc khác nhau đến toàn thân bao gồm phân phối qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong cơ, và qua da. Các phương pháp phân phối thuốc đến toàn thân này có thể tạo ra các tác dụng phụ không mong muốn và có thể gây chuyển hoá thuốc thông qua các quá trình sinh lý, cuối cùng là làm giảm lượng thuốc đi đến được vị trí mong muốn. Do đó, nhiều thiết bị và phương pháp khác nhau đã được phát triển để phân phối thuốc theo cách hướng đích nhiều hơn. Ví dụ, các thiết bị và phương pháp có thể phân phối thuốc khu trú có thể giải quyết nhiều vấn đề liên quan đến việc phân phối thuốc đến toàn thân.

Trong những năm gần đây, việc phát triển các thiết bị có kích cỡ nhỏ để phân phối thuốc khu trú là một lĩnh vực có sự tăng trưởng đều đặn. Việc kích hoạt quá trình giải phóng thuốc có thể được kiểm soát một cách thụ động hoặc chủ động. Các ví dụ về thiết bị phân phối thuốc có kiểm soát được mô tả trong các patent Mỹ số 5,797,898, 6,730,072, 6,808,522, và 6,875,208.

Nói chung, các thiết bị có kích cỡ nhỏ này có thể được chia thành hai loại: thiết bị trên cơ sở polyme dễ tiêu huỷ và thiết bị không tiêu huỷ. Thiết bị polyme có khả năng thoái biến sinh học, nhờ đó tránh phải lấy ra sau khi cấy. Các thiết bị như vậy thường được thiết kế để giải phóng thuốc có kiểm soát in vivo bằng cách khuếch

tán được chất ra khỏi polyme và/hoặc bằng cách làm thoái biến polyme trong một khoảng thời gian định trước sau khi sử dụng cho bệnh nhân.

Bệnh viêm bàng quang kẽ (interstitial cystitis – IC) và hội chứng viêm tuyến tiền liệt mạn tính/đau vùng chậu mạn tính (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome – CP/CPPS) là các rối loạn đau mạn tính ảnh hưởng đến khoảng 67 trong số 100.000 nữ giới (Curhan et al., J. Urol. 161(2): 549-52 (1999)) và 7 trong số 100.000 nam giới (Collins et al., J. Urol. 159(4): 1224-28 (1998)) ở Mỹ. Cả hai bệnh này đều đặc trưng bởi tình trạng đau vùng chậu mạn tính, tiểu tiện mau và gấp, và loạn chức năng tình dục ở các mức độ khác nhau. Hiện nay, pentosan polysulfat natri (pentosan polysulfate sodium – PPS) thường được sử dụng để điều trị bệnh này. Tuy nhiên, các phương pháp và thiết bị thông thường để phân phối thuốc này có những nhược điểm đáng kể. Ví dụ, dược phẩm phân phối qua đường miệng (ELMIRON™, Ortho-McNeil) có độ sinh khả dụng thấp chỉ ở mức 3 % do hiệu ứng vượt qua lần đầu cao (Parsons et al., J. Urol. 153(1): 139-42 (1990)), và gây ra một số tác dụng phụ nhẹ như đau đầu chẳng hạn. PPS được phân phối qua đường trong bàng quang bằng cách sử dụng liệu pháp soi bàng quang (với ống thông qua niệu đạo) có thể tạo ra tác dụng điều trị được cải thiện trong khi làm giảm các tác dụng phụ của thuốc (Bade et al., Br. J. Urol. 79(2): 168-71 (1997)). Tuy nhiên, thủ thuật truyền nhỏ giọt thường gây đau đớn và đòi hỏi phải lặp lại thủ thuật này hai lần mỗi tuần trong thời gian ba tháng. Ngoài ra, tính chất lặp lại của thủ thuật này còn làm nảy sinh nguy cơ cao đối với bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết. Do đó, tồn tại nhu cầu rõ rệt đối với thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có khả năng làm giảm đáng kể số thủ thuật soi bàng quang cần tiến hành để phân phối PPS hoặc các thuốc khác với lượng hữu hiệu cần thiết để phân phối khu trú trong một khoảng thời gian kéo dài.

Một liệu pháp để điều trị hội chứng viêm bàng quang kẽ/đau bàng quang (interstitial cystitis/painful bladder syndrome – IC/PBS) đòi hỏi phải phân phối dung

dịch lidocaine đến bàng quang bằng thủ thuật truyền nhỏ giọt (R. Henry, et al., “Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia”, J Urol, 165:1900-03, 2001; C.L. Parsons, “Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis”, Urology, 65:45-48, 2005). Màng bàng quang có hàng rào niêm mạc vững chắc khiến lidocaine thông thường khó đi qua nó. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng nếu chất gây tê này được kiềm hoá bằng một lượng chính xác natri bicacbonat, thì sẽ cải thiện được khả năng đi qua niêm mạc để đến và làm dịu các dây thần kinh bị kích thích và các mô bên dưới của chất gây tê này. Trong thủ thuật thông thường, việc truyền nhỏ giọt sẽ phân phối lidocaine (hoặc marcaine) với liều lớn, heparin, và natri bicacbonat tới bàng quang. Trong một khoảng thời gian tương đối ngắn khi dung dịch này có mặt trong bàng quang, mô bàng quang sẽ hấp thu lidocaine để lập tức làm giảm đau và giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh lý cho bệnh nhân. Thêm vào đó, lidocaine đã hấp thu còn tạo ra tác dụng làm giảm đau liên tục khi lidocaine thoái biến từ mô bàng quang. Tuy nhiên, lidocaine có thời gian bán huỷ tương đối ngắn, do đó có thể cần sử dụng lidocaine với nồng độ ban đầu tương đối cao để tạo ra tác dụng làm giảm đau liên tục và thời gian làm giảm đau bị hạn chế. Để thu được tác dụng làm giảm đau kéo dài, có thể cần đến các lần truyền nhỏ giọt tiếp theo, như truyền nhỏ giọt ba lần mỗi tuần trong thời gian hai tuần. Việc phải truyền nhỏ giọt thường xuyên như vậy có thể là điều không được mong muốn, do mỗi lần truyền nhỏ giọt đều có thể gây bất tiện, khó chịu cho bệnh nhân, và làm nảy sinh nguy cơ nhiễm khuẩn liên quan đến việc đặt ống thông tiết niệu. Thời gian làm giảm đau có thể được gia tăng bằng cách tăng nồng độ lidocaine ban đầu được hấp thu vào bàng quang, chẳng hạn bằng cách tăng nồng độ trong dung dịch. Tuy nhiên, có thể xuất hiện các tác dụng không mong muốn trên toàn thân nếu nồng độ lidocaine ban đầu quá cao.

Các liệu pháp khác cũng có thể được hưởng lợi từ việc sử dụng thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang được cải tiến, cụ thể là liệu pháp mà việc phân phối thuốc khu trú đến bàng quang là được ưu tiên hoặc cần thiết – chẳng hạn khi các tác dụng phụ liên quan đến việc phân phối thuốc trên toàn thân là không thể chịu đựng được và/hoặc khi độ sinh khả dụng của việc dùng thuốc qua đường miệng là quá thấp. Ví dụ, oxybutynin được sử dụng để điều trị hội chứng bàng quang tăng hoạt. Hiện nay, oxybutynin được phân phối qua đường miệng hoặc qua da. Tuy nhiên, điều không may là có khoảng 61% bệnh nhân sử dụng thuốc bị các tác dụng phụ và trên thực tế có khoảng từ 7 đến 11% bệnh nhân phải ngừng điều trị do các tác dụng diễn ra ở mức nghiêm trọng.

Situs Corporation đã phát triển hệ phân phối thuốc trong bàng quang (thiết bị tiêm truyền UROS) để phân phối dược phẩm dạng dung dịch chứa dược chất, như oxybutynin (để điều trị hội chứng bàng quang tăng hoạt) và mitomycin C (để điều trị bệnh ung thư bàng quang) chẳng hạn. Thiết bị tiêm truyền UROS, phương pháp sản xuất và cấy thiết bị này được mô tả trong các patent Mỹ số 6,171,298, 6,183,461, và 6,139,535. Thiết bị tiêm truyền UROS có một đường ống ngoài làm bằng elastome và có dây không kéo dài được nối hai đầu bên trong. Thiết bị này có dạng thẳng khi được lồng vào thiết bị soi bàng quang, biến đổi thành dạng lưới liềm sau khi cấy và nạp dung dịch dược phẩm vào thiết bị, và trở lại dạng thẳng sau khi giải phóng toàn bộ dung dịch dược phẩm. Quá trình giải phóng dung dịch dược phẩm trong thời gian kéo dài được kiểm soát bởi van đáp ứng với áp suất và/hoặc chi tiết cản dòng bên trong đường ống. Kích thước của thiết bị tiêm truyền UROS tùy thuộc vào kích thước của từng chi tiết bên trong, và một phần đáng kể của thể tích bên trong được sử dụng để chứa các chi tiết cơ khí, mà không phải là dung dịch dược phẩm. Với chiều dài khoảng 10cm và đường kính ngoài khoảng 0,6cm, kích thước lớn của thiết bị tiêm truyền UROS có thể gây ra tình trạng khó chịu và đau đáng kể cho bệnh nhân, đặc biệt là trong quá trình khai triển và thu hồi thiết bị trong khoa tiết niệu.

Thiết bị tiêm truyền UROS cũng cần thêm một thủ thuật phẫu thuật bổ sung để nạp dung dịch dược phẩm vào thiết bị sau khi cấy. Do đó, cần có thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có kích thước nhỏ hơn để tránh gây đau đớn và gây khó chịu không cần thiết bệnh nhân. Thêm vào đó, cần tạo ra thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có thể làm giảm số thủ thuật phẫu thuật cần thiết để cấy và phân phối thuốc trong thời gian điều trị đến mức tối thiểu.

Ngoài ra, cũng cần tạo ra khả năng phân phối thuốc trong một khoảng thời gian kéo dài, và thực hiện được điều này trong bàng quang, tốt hơn nếu thiết bị này có thể được giữ trong bàng quang và không bị đào thải trước khi ít nhất một lượng đáng kể dược chất chứa trong đó được giải phóng, ngay cả khi lượng dược chất chứa trong đó cần được phân phối trong thời gian vài ngày hoặc vài tuần. Nói chung, cần có các thiết bị tốt hơn để phân phối thuốc có kiểm soát đến bàng quang. Tốt hơn nếu thiết bị dùng có thể cấy này phải dễ đưa vào (và nếu cần thì dễ lấy khỏi) bàng quang mà chỉ gây đau hoặc gây khó chịu cho bệnh nhân ở mức tối thiểu.

Công bố đơn quốc tế số WO 2007/115259 A2 đã mô tả mảnh cấy dạng điểm gồm nhân dược chất và phần thân dạng vỏ phủ lên nhân dược chất. Mảnh cấy này có thể có bộ phận chứa để chứa nhân dược chất và phần thân dạng vỏ gắn mảnh cấy dạng điểm, và tùy ý bao gồm chi tiết làm bằng hợp kim nhớ hình dạng có thể nong ra theo cách đàn hồi.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2006/0122689 A1 đã mô tả mảnh cấy dạng stent có rãnh được bố trí dọc theo chu vi của stent, trong đó vách bên có nhiều thanh giằng. Ngoài ra, một stent khác có khả năng phân phối thuốc đã được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 01/67991 A1.

Công bố đơn quốc tế số WO 2006/092015 A1 đã mô tả mảnh cấy vào đĩa đệm gian đốt sống bao gồm phần vỏ làm bằng vật liệu elastome có khả năng biến dạng kéo căng và đàn hồi và chất độn được chứa trong phần vỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đáp ứng nhu cầu nêu trên, sáng chế đề xuất thiết bị y tế có thể cấy để phân phối thuốc có kiểm soát bao gồm:

ít nhất một bộ phận chứa thuốc có một ống làm bằng elastome và dược phẩm được bố trí bên trong ống này, dược phẩm này chứa dược chất; và

khung giữ trong bàng quang chứa một dây đàn hồi có đầu thứ nhất, đầu thứ hai đối diện, và vùng giữa hai đầu này, khác biệt ở chỗ,

bộ phận chứa thuốc được gắn với vùng giữa của khung giữ trong bàng quang và trong đó bộ phận chứa thuốc và khung giữ trong bàng quang có thể được làm biến dạng đàn hồi cùng nhau giữa dạng thẳng thích hợp để đưa vào cơ thể bệnh nhân và dạng cuộn thích hợp để giữ thiết bị này bên trong khoang của cơ thể bệnh nhân.

Theo một ví dụ, sáng chế đề xuất thiết bị y tế có thể cấy để phân phối thuốc có kiểm soát trong bàng quang, hoặc túi khác của cơ thể. Thiết bị này bao gồm ít nhất một bộ phận chứa thuốc dùng để chứa thuốc; và một khung giữ trong bàng quang chứa một dây đàn hồi có đầu thứ nhất, và đầu thứ hai đối diện, và vùng giữa hai đầu này, trong đó bộ phận chứa thuốc được gắn với vùng giữa của khung giữ trong bàng quang. Khung giữ được xác định là có vai trò quan trọng để ngăn không cho thiết bị này bị đào thải một cách ngẫu nhiên ra khỏi bàng quang. Tốt hơn nếu nó hàng số đàn hồi được lựa chọn để thiết bị này có thể lưu lại trong bàng quang một cách hữu hiệu khi tiểu tiện trong khi làm giảm mức độ kích thích bàng quang đến mức tối thiểu.

Theo một phương án, dây đàn hồi có thể chứa hoặc bao gồm elastome có mô đun thấp, như silicon, polyuretan, elastome styren dẻo nhiệt, poly(glyxerol-sebacat), hoặc tổ hợp của chúng. Theo một phương án khác, dây đàn hồi có thể chứa hoặc bao gồm hợp kim siêu đàn hồi hoặc vật liệu nhớ hình dạng khác. Ví dụ, hợp kim siêu đàn hồi có thể bao gồm hợp kim niken-titan tương hợp sinh học (ví dụ

Nitinol) hoặc hợp kim titan-molybden (ví dụ Flexium). Theo một phương án, dây đàn hồi có thể có lớp phủ polyme tương hợp sinh học, như silicon, polyuretan, elastome styren dẻo nhiệt, Silitek, Tecoflex, C-flex, và Percuflex.

Theo một phương án, ở trạng thái không được nén của nó, dây đàn hồi có thể ở dạng cuộn, ví dụ ở dạng hai hoặc nhiều vòng, đường xoắn ốc, hoặc cuộn. Đầu thứ nhất và thứ hai của dây đàn hồi có thể nằm trong giới hạn bên trong một hoặc nhiều vòng này. Tốt hơn nếu đầu thứ nhất và thứ hai của dây đàn hồi có cấu tạo mềm và tù. Ở trạng thái không được nén của nó, dây đàn hồi có thể được cuộn dưới dạng hai hoặc nhiều vòng sao cho dây này có thể được duỗi thành dạng gần như thẳng để cho phép thiết bị này đi qua lòng ống thông được định cỡ để đưa qua niệu đạo của bệnh nhân.

Bộ phận chứa thuốc bao gồm ít nhất một ống làm bằng elastome hình thuôn dài có phần đầu thứ nhất và phần đầu thứ hai đối diện và chứa được phẩm trong đó, ống này có thể hoạt động để phân phối thuốc in vivo với tốc độ có kiểm soát. Theo một phương án, ống này được chế tạo bằng vật liệu thấm nước, như silicon chẳng hạn. Theo một phương án, ống này có thể được chế tạo bằng vật liệu dễ tiêu hủy. Theo phương án được ưu tiên, ống này được chế tạo bằng vật liệu chứa hoặc bao gồm elastome có môđun thấp tương hợp sinh học.

Dược phẩm có thể được bố trí dưới dạng lõi bên trong ống này. Thuốc có thể được phân phối từ thiết bị này, tức là được giải phóng ra khỏi ống in vivo (ví dụ bên trong bàng quang) với tốc độ có kiểm soát bằng cách thẩm thấu và/hoặc bằng cách khuếch tán. Theo một phương án, ống này có thể không có lỗ, và tùy thuộc vào kích thước phân tử và/hoặc cấu trúc của nó, thuốc có thể khuếch tán qua ống. Theo một phương án, ống này có thể có một hoặc nhiều lỗ, và thuốc có thể được giải phóng với tốc độ có kiểm soát bằng cách thẩm thấu. Theo một phương án, thuốc được phân phối với tốc độ có kiểm soát ít nhất một phần bằng cách khuếch tán và/hoặc tiêu hủy hoặc hoà tan chất nền, chẳng hạn trong trường hợp ống này chứa composit như

composit polyme/thuốc chẳng hạn. Tốt hơn nếu được phẩm ở dạng rắn hoặc bán rắn. Điều này có thể tạo thuận lợi cho việc nạp thuốc với liều cần thiết trong một thể tích tương đối nhỏ để làm giảm sự kích thích và khó chịu quá mức cho bệnh nhân trong khi cấy và sau khi cấy thiết bị đến mức tối thiểu.

Thiết bị này có thể chứa ít nhất một bộ phận có từ tính để tạo thuận lợi cho việc lấy thiết bị ra khỏi bàn quang trong thủ thuật soi bàn quang, chẳng hạn sau khi việc phân phối thuốc kết thúc. Theo một số phương án nhất định, bộ phận có từ tính có thể được bố trí ở đầu thứ nhất, đầu thứ hai, cả đầu thứ nhất và đầu thứ hai của khung giữ trong bàn quang. Lớp phủ làm bằng polyme mềm có thể được tạo ra trên các bộ phận có từ tính.

Theo một phương án khác, thiết bị này có thể được chế tạo bằng vật liệu dễ tiêu huỷ sao cho việc thu hồi thiết bị là không cần thiết, theo đó thiết bị này sẽ bị thoái biến hoàn toàn hoặc ít nhất là ở mức đủ để đào thải được phần còn lại của thiết bị.

Theo ít nhất một phương án được ưu tiên, (các) lỗ để giải phóng thuốc có kích thước nằm trong một khoảng nhất định, trong đó quá trình giải phóng thuốc được kiểm soát về mặt thẩm thấu. Theo một phương án, lỗ này có hình tròn và có đường kính nằm trong khoảng từ 25 μ m đến 500 μ m. Quá trình giải phóng thuốc có thể diễn ra quá nhanh nếu lỗ này quá rộng, và đã phát hiện ra rằng áp suất thuỷ lực có thể làm biến dạng đường ống chứa thuốc và có thể làm biến đổi lỗ nếu kích thước của lỗ này là quá nhỏ.

Ngoài ra, thiết bị này cũng có thể có thể đặc tính nổi nhờ việc sử dụng vật liệu có tỷ trọng thấp và/hoặc việc nạp không khí hoặc khí khác vào một phần nhất định của thiết bị. Đặc tính nổi này có thể làm giảm mức độ kích thích có thể có đối với tam giác bàn quang đến mức tối thiểu. Thiết bị này cũng có thể chứa vật liệu chắn bức xạ, chẳng hạn được gắn vào, để có thể theo dõi thiết bị bằng tia X.

Kích thước lòng đường ống của bộ phận chứa thuốc sẽ xác định lượng thuốc có thể được nạp vào. Theo một phương án, ống rỗng của bộ phận chứa thuốc có thể có đường kính trong nằm trong khoảng từ 0,3mm đến 2mm và đường kính ngoài nằm trong khoảng từ 0,6mm đến 3mm. (Các) chiều dài của đường ống giữa các đầu bịt kín có thể thay đổi khi số đoạn của đường ống được gắn vào một khung giữ bất kỳ thay đổi.

Theo một phương án cụ thể, thiết bị y tế có thể cấy để phân phối thuốc có kiểm soát có thể có ít nhất một bộ phận chứa thuốc bao gồm một ống làm bằng elastome thấm nước dạng thun dài có đầu thứ nhất và đầu thứ hai đối diện, lõi được phẩm dạng rắn hoặc bán rắn bên trong ống, trong đó ống này có một hoặc nhiều lỗ để phân phối thuốc với tốc độ có kiểm soát; và khung giữ trong bồng quang chứa một dây đàn hồi có đầu thứ nhất, đầu thứ hai đối diện, và vùng giữa hai đầu này, trong đó dây đàn hồi chứa hợp kim siêu đàn hồi hoặc vật liệu nhớ hình dạng khác, hoặc elastome có mô đun thấp, và ống làm bằng elastome trong bộ phận chứa thuốc được gắn với khung giữ trong bồng quang quanh vùng giữa. Theo phương án được ưu tiên, ống làm bằng elastome được làm bằng silicon.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả ở đây phương pháp sử dụng thuốc cho vị trí mô khu trú bên trong/gần kề với một ống trong cơ thể bệnh nhân, ví dụ cho bồng quang của bệnh nhân. Trong một trường hợp, phương pháp này có thể bao gồm bước chế tạo thiết bị dạng ống, như ống thông niệu đạo hoặc thiết bị soi bồng quang, có một đầu xa, một đầu gần đối diện, và một ống mở kéo dài giữa hai đầu này; đưa đầu xa của ống thông niệu đạo vào bồng quang của bệnh nhân cần điều trị, trong đó đầu gần của ống thông niệu đạo vẫn nằm bên ngoài bệnh nhân; làm biến dạng (ví dụ duỗi thẳng) thiết bị có thể cấy để phân phối thuốc và đưa nó vào đầu gần của ống thông niệu đạo; đưa thiết bị đã được làm biến dạng qua lòng ống và ra khỏi lòng ống, sau đó thiết bị này trở lại hình dạng chưa được làm biến dạng của nó để giữ trong bồng quang; và lấy ống thông niệu đạo ra khỏi bệnh nhân. Tiếp đó, thuốc được giải phóng

có kiểm soát từ bộ phận chứa thuốc trong thiết bị. Theo một số phương án nhất định của phương pháp này, bệnh nhân có thể cần phải điều trị bệnh viêm bàng quang kẽ, hội chứng bàng quang tăng hoạt, hoặc bệnh ung thư bàng quang.

Theo một ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bàng quang ở bệnh nhân. Theo một ví dụ, phương pháp này bao gồm bước cấy toàn bộ thiết bị giải phóng thuốc bên trong bàng quang của bệnh nhân; và giải phóng có kiểm soát chất gây tê tại chỗ từ thiết bị phân phối thuốc theo cách tạo ra nồng độ chất gây tê có tác dụng điều trị kéo dài trong niệu mạc của bàng quang, trong khi tránh được nồng độ đỉnh ở mức cao của chất gây tê trong huyết tương. Chất gây tê này có thể là lidocaine. Theo một phương án, nồng độ chất gây tê trong niệu mạc cao hơn ít nhất 1000 lần so với nồng độ chất gây tê trong huyết tương. Theo một ví dụ, nồng độ có tác dụng điều trị của chất gây tê trong niệu mạc được duy trì trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 30 ngày.

Theo một ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bàng quang ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước cấy toàn bộ thiết bị giải phóng thuốc bên trong bàng quang của bệnh nhân; và giải phóng thuốc có kiểm soát từ thiết bị phân phối thuốc theo cách tạo ra nồng độ được chất có tác dụng có tác dụng điều trị kéo dài trong niệu mạc của bàng quang, trong khi không tạo ra nồng độ đỉnh ở mức cao của chất gây tê trong huyết tương, trong đó được chất này có thời gian bán hủy tương đương hoặc trong khoảng 25% thời gian bán hủy của lidocaine.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là hình chiếu bằng của thiết bị phân phối thuốc theo một phương án của sáng chế ở dạng mở rộng tương đối.

FIG.2 là hình chiếu bằng của thiết bị phân phối thuốc theo một phương án của sáng chế được thể hiện trên FIG.1, trong đó minh họa thiết bị phân phối thuốc ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối bên trong ống thông.

FIG.3 minh hoạ bộ phận chứa thuốc trong thiết bị phân phối thuốc theo một phương án của sáng chế, trong đó FIG.3A là hình chiếu cạnh, FIG.3B là hình vẽ mặt cắt dọc, và FIG.3C là hình vẽ mặt cắt ngang.

FIG.4 là hình vẽ mặt cắt dọc của bộ phận chứa thuốc bao gồm nhiều khoang chứa được phân tách bằng các kết cấu ngăn theo một phương án của sáng chế.

FIG.5 là hình vẽ mặt cắt dọc của bộ phận chứa thuốc có kết cấu miệng ở một đầu và một lỗ được tạo ra qua kết cấu miệng này theo một phương án của sáng chế.

FIG.6 minh hoạ các ví dụ về hình dạng của bộ phận khung giữ trong bảng quang của thiết bị phân phối thuốc, các hình dạng này bao gồm một hoặc nhiều vòng, cuộn, hoặc vòng thứ cấp.

FIG.7 minh hoạ các ví dụ về hình dạng của khung bao gồm một hoặc nhiều vòng hình tròn hoặc hình ovan được bố trí theo cấu hình hai chiều hoặc ba chiều.

FIG.8 minh hoạ các ví dụ về khung giữ dạng bánh quy xoắn có một hoặc nhiều khoang chứa thuốc được gắn vào ở vùng giữa của khung giữ theo các phương án của sáng chế.

FIG.9 thể hiện khung giữ có một số bộ phận chứa thuốc được gắn vào ở vùng giữa của khung giữ theo một phương án khác của sáng chế, trong đó FIG.9A minh hoạ thiết bị được thể hiện ở dạng mở rộng tương đối và FIG.9B minh hoạ thiết bị ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối bên trong ống thông.

FIG.10 minh hoạ mặt cắt ngang của thiết bị phân phối thuốc có bộ phận chứa thuốc được bố trí hầu như thẳng hàng với khung giữ theo các phương án được dùng làm ví dụ của sáng chế.

FIG.11 minh hoạ mặt cắt ngang của thiết bị phân phối thuốc có một số bộ phận chứa thuốc được bố trí hầu như thẳng hàng với khung giữ theo các phương án được dùng làm ví dụ của sáng chế.

FIG.12 minh hoạ thiết bị phân phối thuốc theo một phương án của sáng chế, trong đó bộ phận khung giữ kéo dài qua một phần của bộ phận chứa thuốc để gắn hai bộ phận này với nhau.

FIG.13 là hình chiếu cạnh của thiết bị phân phối thuốc theo một phương án của sáng chế, trong đó minh hoạ các lớp phủ hoặc vách kiểm soát tốc độ được bố trí gần lỗ giải phóng, với các bộ phận bên trong thiết bị được minh hoạ bằng đường gạch chéo.

FIG.14 là sơ đồ khối minh hoạ phương pháp chế tạo thiết bị có thể cấy để phân phối thuốc theo một phương án của sáng chế.

FIG.15 minh hoạ phương pháp cấy thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang.

FIG.16 là sơ đồ khối minh hoạ phương pháp phân phối lidocaine đến bàng quang.

FIG.17 thể hiện hình vẽ mặt cắt dọc của thiết bị phân phối thuốc theo ba phương án khác nhau của sáng chế.

FIG.18 là đồ thị minh hoạ các profin giải phóng thuốc in vitro của thiết bị phân phối thuốc theo ba phương án được thể hiện trên FIG.17.

FIG.19 minh hoạ khung giữ dạng bánh quy xoắn theo một phương án của sáng chế tại ba thời điểm khác nhau trong thử nghiệm nén, trong đó lực nén được tác động lên khung này.

FIG.20 là đồ thị minh hoạ dữ liệu về lực và sự dịch chuyển thu được trong thử nghiệm nén được tiến hành đối với thiết bị được thể hiện trên FIG.19.

FIG.21 là đồ thị minh hoạ mức độ giải phóng lidocaine in vitro theo thời gian thu được với các thiết bị có thể cấy để phân phối thuốc khác nhau.

FIG.22 là đồ thị minh hoạ nồng độ lidocaine trong huyết tương theo thời gian thu được với các thiết bị truyền nhỏ giọt và thiết bị cấy khác nhau in vivo trong bàng quang thỏ.

FIG.23 là đồ thị minh hoạ nồng độ lidocaine trong huyết tương theo thời gian thu được với các thiết bị truyền nhỏ giọt và thiết bị cấy khác nhau in vivo trong bàng quang thỏ với trực y được biến đổi.

FIG.24 là đồ thị minh hoạ nồng độ lidocaine trong mô theo thời gian thu được với các thiết bị cấy khác nhau in vivo trong bàng quang thỏ.

FIG.25 là đồ thị minh hoạ mối tương quan giữa nồng độ lidocaine trong mô và nồng độ lidocaine trong huyết tương thu được với các thiết bị truyền nhỏ giọt và thiết bị cấy khác nhau in vivo trong bàng quang thỏ.

FIG.26 là đồ thị minh hoạ nồng độ lidocaine trong mô và nước tiểu thu được với các thiết bị được cấy in vivo trong bàng quang thỏ trong thời gian ba ngày và trong thời gian sáu ngày.

FIG.27 là đồ thị minh hoạ tác dụng của độ pH đối với quá trình hấp thu lidocaine thu được trong các nghiên cứu được tiến hành in vitro trên bàng quang chuột lần lượt trong thời gian một giờ và trong thời gian một ngày.

FIG.28 là đồ thị minh hoạ nồng độ lidocaine trong mô theo thời gian thu được trong các nghiên cứu được tiến hành in vitro trên bàng quang chuột với các dung dịch lidocaine 10⁻⁵% và 1% có độ pH thay đổi.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất thiết bị phân phối thuốc cải tiến để cấy và giữ trong bàng quang hoặc túi hoặc ống khác trong cơ thể. Thiết bị này có thể được chế tạo để giải phóng một hoặc nhiều thuốc trong một khoảng thời gian kéo dài theo cách định

trước để dùng cho các liệu pháp cần phải phân phối thuốc với liều lớn (trong một lần), phân phối thuốc theo xung, hoặc ổn định.

Điều quan trọng là thiết bị có thể cấy được chế tạo để lưu lại bên trong cơ thể như bên trong bàng quang chẳng hạn. Điều đó có nghĩa là thiết bị này được chế tạo để kháng lại được quá trình đào thải, như quá trình đào thải để đáp ứng với các lực liên quan đến hoạt động tiêu tiện. Thiết bị này bao gồm khung giữ. Khung giữ được định dạng thành dạng có tiết diện tương đối nhỏ để đưa vào cơ thể, và khi đã được cấy, nó trở lại tiết diện giãn rộng tương đối để tạo thuận lợi cho việc giữ. Thiết bị này có tính mềm dẻo cao, do đó có thể dễ dàng làm biến dạng thiết bị đã được nạp thuốc, chẳng hạn từ dạng cuộn thành dạng thẳng, để cho phép đưa qua lòng ống thông vào bàng quang.

Thiết bị này có thể được cấy vào cơ thể mà không cần phẫu thuật, chẳng hạn đưa qua thiết bị soi bàng quang, và thiết bị này có thể tiếp tục việc phân phối thuốc trong một thời gian dài sau khi lấy thiết bị soi bàng quang ra. Trái với ống thông ở trong bàng quang, có thể đóng vai trò là đường dẫn cho vi khuẩn thâm nhập vào bàng quang, thiết bị cấy này có ưu điểm là có thể nằm hoàn toàn bên trong bàng quang. Do đó, khả năng nhiễm khuẩn được làm giảm đáng kể khi sử dụng thiết bị theo sáng chế.

Đặc biệt, đối với bàng quang, thiết bị này còn có ưu điểm là khắc phục được nhiều khiếm khuyết của các phương pháp điều trị thông thường hiện có như phân phối thuốc bằng cách truyền nhỏ giọt, phân phối thuốc đến toàn thân, và phân phối thuốc qua các thiết bị được cấy trong bàng quang bằng phương pháp soi bàng quang. Thiết bị theo sáng chế có thể được cấy một lần và có thể giải phóng thuốc trong một khoảng thời gian kéo dài mà không cần phẫu thuật hoặc can thiệp thường xuyên (như nạp lại thuốc vào khoang chứa thuốc của thiết bị thông thường). Nhờ việc hạn chế số thủ thuật cần tiến hành đối với bệnh nhân trong quá trình điều trị, hệ phân phối thuốc khu trú theo sáng chế có thể giúp cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân trong quá

trình điều trị. Thiết bị phân phối thuốc này cũng có thể giúp tránh được các tác dụng phụ tiềm tàng liên quan đến việc sử dụng thuốc trên toàn thân trong khi làm tăng lượng thuốc được phân phối khu trú đến bàng quang.

Theo một phương án, thiết bị phân phối thuốc theo sáng chế có thể cho phép phân phối khu trú lidocaine (hoặc một chất tương tự cocain khác) đến bàng quang trong một khoảng thời gian tương đối dài. Do đó, thiết bị này có thể tạo ra một phương pháp thay thế hữu ích cho phương pháp truyền nhỏ giọt thường xuyên dung dịch lidocaine trong bàng quang để điều trị hội chứng IC/PBS. Thiết bị này có thể là thiết bị thụ động, không tiêu huỷ, có thể được đưa vào và lấy ra bằng phương pháp đặt ống thông thông thường, một thủ thuật phi phẫu thuật đơn giản và bệnh nhân có thể được điều trị ngoại trú. Không giống như phương pháp truyền nhỏ giọt trong bàng quang yêu cầu phải nạp lidocaine với nồng độ tương đối cao vào bàng quang trong khoảng thời gian tương đối ngắn, thiết bị theo sáng chế có thể cho phép giải phóng liên tục một nồng độ lidocaine tương đối thấp hơn trong một khoảng thời gian tương đối dài hơn. Do đó, bệnh nhân có thể được làm giảm các triệu chứng của hội chứng IC/PBS trong thời gian kéo dài mà không phải sử dụng lidocaine với nồng độ ban đầu cao và không phải trải qua tình trạng khó chịu và bất tiện do phải truyền nhỏ giọt trong bàng quang lặp đi lặp lại. Ngoài ra, không cần phải phân phối lidocaine trong dung dịch kiềm để thu được nồng độ hữu hiệu trong mô bàng quang.

I. Thiết bị có thể cấy để phân phối thuốc

Theo một số phương án, thiết bị phân phối thuốc theo sáng chế bao gồm hai bộ phận hoặc phần chính: bộ phận chứa thuốc và bộ phận khung giữ trong bàng quang. Ở đây, bộ phận chứa thuốc có thể được gọi là “thân thiết bị” và chứa thuốc để phân phối vào cơ thể. Bộ phận khung giữ được liên kết với bộ phận chứa thuốc và tạo thuận lợi cho việc giữ thiết bị trong cơ thể. FIG.1 minh họa một ví dụ về thiết bị 10 theo một phương án của sáng chế, thiết bị này có cả bộ phận chứa thuốc 12 và bộ phận khung giữ 14. Theo các phương án trong đó thiết bị này được chế tạo để cấy

trong bồng quang, bộ phận khung giữ có thể ngăn không cho thiết bị này, và theo đó là bộ phận chứa thuốc, bị đào thải một cách ngẫu nhiên ra khỏi bồng quang.

Cụ thể hơn, thiết bị phân phối thuốc theo sáng chế biến dạng một cách đàn hồi giữa dạng mở rộng tương đối và dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối. Dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối là thích hợp để đưa thiết bị phân phối thuốc vào cơ thể. Ví dụ, dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối có thể là thích hợp để đưa thiết bị phân phối thuốc qua ống thông vào khoang của cơ thể, như qua ống thông niệu đạo vào bồng quang chẳng hạn. Một ví dụ được thể hiện trên FIG.2, trong đó minh họa thiết bị 10 được thể hiện trên FIG.1 trong rãnh 20, như rãnh thao tác của thiết bị soi bồng quang hoặc ống thông khác. Theo các phương án này, dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối có thể là dạng ống, dạng thuôn dài, hoặc dạng thẳng tương đối, như dạng được thể hiện trên FIG.2, nhờ đó thiết bị này có thể đi qua ống thông. Sau khi đi vào cơ thể, thiết bị này trở lại dạng mở rộng tương đối, như dạng được thể hiện trên FIG.1, điều này tạo thuận lợi cho việc giữ thiết bị phân phối thuốc trong khoang của cơ thể.

Thiết bị phân phối thuốc này trở lại dạng mở rộng tương đối một cách tự nhiên. Thiết bị này biến dạng đàn hồi thành dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối để đưa vào cơ thể, và thiết bị này tự hoặc tự nhiên trở lại dạng mở rộng tương đối ban đầu khi đã được cấy vào để giữ bên trong cơ thể.

Khung giữ có thể có một giới hạn đàn hồi và môđun đàn hồi nhất định để cho phép đưa thiết bị này vào cơ thể ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối song sau đó lại cho phép thiết bị này trở lại dạng mở rộng tương đối khi đã ở bên trong cơ thể. Thiết bị này cũng có thể có môđun đàn hồi đủ để ngăn không cho thiết bị này trở lại dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối khi đã được cấy để hạn chế hoặc ngăn không cho thiết bị này bị đào thải một cách ngẫu nhiên ra khỏi cơ thể dưới tác dụng của các lực đã biết. Ví dụ, các đặc tính của khung giữ có thể được lựa chọn để tạo thuận lợi cho việc giữ thiết bị ở dạng mở rộng tương đối bất chấp tác động của các lực đã biết

trong bàng quang, như lực thủy động liên quan đến hoạt động tiểu tiện hoặc co cơ bức niệu. Do đó, quá trình đào thải ra khỏi bàng quang sẽ bị cản trở hoặc ngăn chặn.

Theo các phương án trong đó thiết bị phân phối thuốc được chế tạo để cấy trong bàng quang, thiết bị phân phối thuốc này có thể được chế tạo để đưa vào và lấy ra khỏi bàng quang qua niệu đạo bằng phương pháp soi bàng quang. Theo đó, thiết bị này có thể có kích thước và hình dạng thích hợp để đút vừa qua đường ống hẹp của thiết bị soi bàng quang. Thông thường, thiết bị soi bàng quang dùng cho người lớn có đường kính ngoài khoảng 5mm và rãnh thao tác có đường kính khoảng 2,4mm. Theo đó, thiết bị này có thể có kích thước tương đối nhỏ. Ví dụ, nếu thiết bị này được làm biến dạng đàn hồi thành dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối, thì thiết bị này có thể có tổng đường kính ngoài nhỏ hơn khoảng 2,4mm, như nằm trong khoảng từ 2,0mm đến 2,3mm chẳng hạn.

Ngoài việc cho phép đưa thiết bị vào cơ thể, kích thước tương đối nhỏ của thiết bị cũng có thể làm giảm mức độ gây khó chịu và chấn thương bàng quang ở bệnh nhân. Ví dụ, kích thước tương đối nhỏ của thiết bị có thể làm giảm mức độ kích thích tam giác bàng quang, đây là nguyên nhân gây ra cảm giác mót tiểu gấp. Thiết bị này cũng có thể có tỷ trọng nhỏ hơn tỷ trọng của nước tiểu hoặc nước, do đó thiết bị này có thể nổi bên trong bàng quang. Mặc dù không nhất thiết song việc nổi như vậy có thể có thể ngăn không cho thiết bị chạm vào vùng tam giác bàng quang nhạy cảm gần cổ bàng quang. Ví dụ, thiết bị này có thể được chế tạo bằng vật liệu kết cấu có tỷ trọng tương đối thấp, hoặc có thể nạp không khí hoặc khí khác vào thiết bị. Ngoài ra, bề mặt ngoài của thiết bị có thể mềm và trơn, không có các mép hoặc mũi sắc.

Kết cấu và hình dạng chính xác của thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có thể được lựa chọn tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm vị trí cấy cụ thể, đường cấy, thuốc, chế độ liều, và ứng dụng điều trị của thiết bị. Tốt hơn nếu thiết bị này có kết cấu giúp làm giảm mức độ gây đau và khó chịu đối với bệnh nhân đến

mức tối thiểu, trong khi có khả năng phân phối thuốc khu trú với liều có tác dụng điều trị đến bệnh nhân.

Thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang này có thể được chế tạo để tiêu huỷ hoàn toàn hoặc một phần sao cho không cần cấy chuyển thiết bị sau khi giải phóng dược phẩm. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiêu huỷ” nghĩa là thiết bị này, hoặc một phần của nó, bị thoái biến *in vivo* nhờ quá trình hoà tan, thuỷ phân nhờ enzym, ăn mòn, hoặc tổ hợp của chúng. Quá trình thoái biến này diễn ra tại thời điểm không cản trở các đặc tính động học mong muốn của quá trình giải phóng thuốc từ thiết bị. Ví dụ, quá trình tiêu huỷ đáng kể của thiết bị không thể diễn ra cho đến sau khi dược phẩm được giải phóng với lượng đáng kể hoặc hoàn toàn. Theo cách khác, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có thể không tiêu huỷ ít nhất một phần, do đó thiết bị này có thể được lấy ra sau khi giải phóng dược phẩm. Theo phương án này, thiết bị có thể không bị tiêu huỷ hoàn toàn; ví dụ, thiết bị này có thể bị tiêu huỷ một phần sao cho khi bị tiêu huỷ một phần, thiết bị này bị vỡ thành các mảnh không tiêu huỷ đủ nhỏ để đào thải được ra khỏi bàng quang. Đã biết các vật liệu kết cấu dễ tiêu huỷ và không tiêu huỷ tương hợp sinh học hữu ích trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, thiết bị này có thể được chế tạo bằng các vật liệu thích hợp để sử dụng trong khoa tiết niệu như silicon loại y tế, latec tự nhiên, PTFE, ePTFE, thép không gỉ, nitinol, elgiloy (hợp kim kim loại từ tính không chứa sắt), polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polyeste, nylon, hoặc tổ hợp của chúng.

Bộ phận chứa thuốc

Bộ phận chứa thuốc trong thiết bị này bao gồm một ống dạng thôn dài. Ống này có đầu thứ nhất và đầu thứ hai đối diện. Phần bên trong ống định ra một khoang chứa, và lõi chứa dược phẩm có thể được đặt trong khoang chứa này. Dược phẩm về cơ bản có thể ở dạng rắn, như dược phẩm dạng thanh, mặc dù dược phẩm có hình dạng khác cũng có thể được sử dụng. Ống nêu trên có thể có một hoặc nhiều lỗ để phân phối thuốc bằng nhiều phương pháp khác nhau, ví dụ phân phối thuốc nhờ quá

trình thẩm thấu, khuếch tán, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, tốc độ giải phóng thuốc từ bộ phận chứa thuốc có thể được kiểm soát. Ví dụ, có thể bố trí màng dễ thoái biến trên hoặc trong một hoặc nhiều lỗ để kiểm soát sự khởi đầu của quá trình giải phóng dược phẩm từ khoang chứa. Trong một ví dụ khác, có thể bố trí một vách trên một phần của ống để làm giảm tốc độ giải phóng, chẳng hạn bằng cách làm giảm diện tích bề mặt thẩm thấu của ống hoặc làm giảm mức độ khuếch tán qua thành ống. Ngoài ra, bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo bằng vật liệu composit polyme chứa thuốc được chế tạo để giải phóng thuốc với tốc độ đã biết.

Một ví dụ về bộ phận chứa thuốc như vậy được thể hiện trên các hình vẽ từ FIG.3A đến FIG.3C. Như được thể hiện, bộ phận chứa thuốc thường bao gồm phần thân làm từ ống làm bằng elastome 30. Ống 30 định ra khoang chứa 32 chứa được phẩm dạng thanh 34. Các đầu của ống 30 có thể được đóng kín bằng kết cấu đóng kín 35 như được mô tả thêm dưới đây. Một dây lỗ 36 có thể được bố trí trong ống 30 được đóng kín bằng các màng định thời dễ thoái biến 38.

Theo phương án được ưu tiên, bộ phận chứa thuốc có khả năng hoạt động như một bơm thẩm thấu. Theo các phương án như vậy, ống này có thể được chế tạo bằng vật liệu thấm nước như silicon chẳng hạn. Sau khi cấy, nước hoặc nước tiểu sẽ thấm qua thành ống để đi vào khoang chứa, và được hấp thụ vào dược phẩm. Thuốc đã hoà tan được phân phối với tốc độ có kiểm soát ra khỏi khoang chứa qua một hoặc nhiều lỗ dưới tác động của áp suất thẩm thấu trong khoang chứa. Tốc độ phân phối bị tác động bởi diện tích bề mặt ống, độ dày thành ống, độ thấm chất lỏng của vật liệu được sử dụng để chế tạo ống, và hình dạng, kích thước, số lỗ và vị trí các lỗ, và các yếu tố khác nữa. Có thể dự đoán tốc độ phân phối trên cơ sở các thông số hoá lý xác định hệ phân phối thuốc cụ thể này theo các nguyên tắc đã được biết rõ được mô tả trong tài liệu: Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12):1987-91 (1975) chẳng hạn. Các ví dụ về kết cấu của bơm thẩm thấu, và phương trình được áp dụng để lựa chọn kết cấu này được mô tả dưới đây trong các ví dụ từ Ví dụ 1 đến Ví dụ 3.

Theo một phương án khác, thiết bị này chủ yếu hoạt động nhờ quá trình khuếch tán thuốc từ ống qua một hoặc nhiều lỗ, qua thành ống, hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án khác nữa, thiết bị này có thể hoạt động nhờ sự kết hợp của quá trình thẩm thấu và khuếch tán.

Bộ phận chứa thuốc được chế tạo bằng vật liệu elastome, nhờ đó cho phép làm biến dạng thiết bị một cách đàn hồi để đưa vào cơ thể. Ví dụ, ống này có thể được làm biến dạng đàn hồi cùng với khung giữ trong bàng quang để cấy trong bàng quang như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Theo một số phương án, bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo bằng vật liệu thấm nước tương hợp sinh học đã biết trong lĩnh vực này, nhờ đó có thể cho phép giải phóng thuốc từ khoang chứa bằng cách thẩm thấu. Theo cách khác, bộ phận chứa thuốc có thể hầu như không thấm nước.

Theo một số phương án, bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo bằng vật liệu elastome và có tính thấm nước. Một ví dụ về vật liệu này là silicon, vật liệu này vừa elastome vừa có tính thấm nước, mặc dù các vật liệu tương hợp sinh học khác có thể được sử dụng.

Chiều dài, đường kính, và chiều dày của ống có thể được lựa chọn dựa trên thể tích của dược phẩm chứa trong đó, tốc độ phân phối thuốc mong muốn từ ống, vị trí dự kiến để cấy thiết bị bên trong cơ thể, tính nguyên khối về mặt cơ khí được mong muốn đối với thiết bị, tốc độ giải phóng thuốc mong muốn hoặc tính thấm nước và nước tiểu, và phương pháp hoặc đường đưa thiết bị vào cơ thể, và các yếu tố khác. Theo một số phương án, bộ phận chứa thuốc có chiều dài nằm trong khoảng từ 1cm đến 10cm, đường kính trong nằm trong khoảng từ 0,3mm đến 2mm, và đường kính ngoài nằm trong khoảng từ 0,6mm đến 3mm.

Theo một phương án, phần thân của thiết bị này không bị tiêu hủy. Nó có thể được chế tạo bằng đường ống silicon loại y tế như đã biết trong lĩnh vực này. Các ví

dụ khác về vật liệu không tiêu huỷ thích hợp bao gồm polyme tổng hợp được chọn từ poly(ete), poly(acrylat), poly(metacrylat), poly(vinyl pyrolidon), poly(vinyl axetat), poly(uretan), xenluloza, xenluloza axetat, poly(siloxan), poly(etylen), poly(tetrafloetylen) và các polyme flo hoá khác, poly(siloxan), các copolyme của chúng, và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án khác, phần thân của thiết bị này bị tiêu huỷ. Theo một phương án của thiết bị dễ tiêu huỷ này, ống trong phần thân thiết bị được chế tạo bằng polyme dễ thoái biến sinh học hoặc dễ ăn mòn sinh học. Các ví dụ về vật liệu dễ tiêu huỷ thích hợp bao gồm polyme tổng hợp được chọn từ poly(amit), poly(este), poly(este amit), poly(anhydrit), poly(orthoeste), polyphosphazen, pseudo poly(axit amin), poly(glyxerol-sebacat), copolyme của chúng, và tổ hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên, polyme tổng hợp dễ tiêu huỷ được chọn từ poly(axit lactic), poly(axit glycolic), poly(axit lactic-co-glycolic), poly(caprolacton), và tổ hợp của chúng. Các elastome dễ tiêu huỷ sinh học chế hoá khác bao gồm dẫn xuất poly(caprolacton) (PC), poly(este amit) (PEA) trên cơ sở rượu amino và poly(octan-diol xitrat) (POC). Đối với các polyme trên cơ sở PC, có thể phải sử dụng các chất liên kết ngang bổ sung như lysin diisoxyanat hoặc 2,2-bis(_-caprolacton-4-yl)propan để thu được đặc tính elastome.

Bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2007/0202151 của Lee và các đồng tác giả.

Như đã mô tả trên đây, ống có thể có kết cấu rỗng sao cho khoang chứa thuốc được định ra trong đó. Ví dụ, ống này có thể ở dạng gần như thẳng, chẳng hạn dạng gần như hình trụ. Theo đó, ống này có thể có tiết diện tròn; tuy nhiên, các dạng tiết diện khác của ống cũng được tính đến, như hình vuông, hình tam giác, hình lục giác, và các đa giác khác, và các dạng khác nữa. Các đầu của ống này có thể được đóng kín để hạn chế sự rò rỉ của thuốc. Ví dụ, mỗi đầu của ống có thể được đóng kín bằng cách sử dụng kết cấu đóng kín, keo silicon loại y tế, các phương tiện đóng kín khác

đã biết trong lĩnh vực này, hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án trong đó ống này được đóng kín bằng kết cấu đóng kín, kết cấu đóng kín có thể là bi, đĩa, hoặc kết cấu có hình dạng bất kỳ khác để nút và đóng kín đầu ống. Một phương án của kết cấu đóng kín dạng bi 35 được thể hiện trên FIG.3B. Kết cấu đóng kín như vậy có thể được chế tạo bằng vật liệu kim loại tương hợp sinh học như thép không gỉ hoặc vật liệu polyme tương hợp sinh học như polyme dễ thoái biến sinh học hoặc ăn mòn sinh học, mặc dù các vật liệu khác có thể được sử dụng. Kết cấu đóng kín có thể có đường kính lớn hơn tương đối so với đường kính trong của ống sao cho ống này căng ra để gắn khít quanh kết cấu đóng kín.

Theo một phương án, ống này có nhiều khoang chứa thuốc. Nhiều lỗ có thể có chung một khoang chứa thuốc hoặc có các khoang chứa thuốc riêng rẽ. Thiết bị có nhiều khoang chứa thuốc như vậy là hữu ích trong ít nhất hai phương án cụ thể của thiết bị: (1) khi hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ cần được phân phối từ một thiết bị duy nhất, hoặc (2) khi một thuốc duy nhất được phân phối với hai tốc độ khác nhau hoặc tại các thời điểm khác nhau sau khi cấy, như trong trường hợp liều thuốc thứ nhất được lập trình trước để giải phóng tại thời điểm thứ nhất và liều thuốc thứ hai được lập trình trước để giải phóng tại thời điểm thứ hai sau đó. Việc lập trình trước khác nhau này có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các màng định thời khác nhau cho các khoang chứa khác nhau, ví dụ với hai hoặc nhiều khoang chứa, các khoang chứa được xác định bởi mặt trong của ống và ít nhất một kết cấu ngăn. Kết cấu ngăn trong ống có thể ở dạng vật hình cầu, như hạt làm bằng gốm hoặc vi cầu khác. Kết cấu ngăn này cũng có thể ở dạng đĩa hoặc trụ. Ngoài ra, các cấu hình khác cũng có thể được sử dụng. Kết cấu ngăn có thể không tiêu hủy hoặc bị tiêu hủy. Theo một phương án, kết cấu ngăn có thể được chế tạo bằng vật liệu polyme tương hợp sinh học như polyme thoái biến sinh học hoặc ăn mòn sinh học.

Một phương án của bộ phận chứa thuốc như vậy được thể hiện trên FIG.4. Bộ phận chứa thuốc này có phần thân bao gồm một ống thẳng 40. Khoảng trống trong

ống 40 được chia thành ba khoang 42a, 42b, 42c, mỗi khoang trong số này có một lỗ tương ứng duy nhất 44a, 44b, 44c. Các khoang 42 được xác định bởi mặt trong của ống 40, nghĩa là thành bên của ống, và bởi các kết cấu ngăn hình cầu 46a, 46b, 46c và 46d được bố trí cách đều nhau trong khoảng trống bên trong của ống. Như có thể thấy, các kết cấu ngăn được cố định tại chỗ bên trong ống 40 nhờ có đường kính lớn hơn đường kính trong của ống làm bằng elastome khi chưa được làm căng ra, điều đó khiến cho ống bị căng ra và gấn khít quanh các kết cấu ngăn để đóng kín từng khoang.

Theo một số phương án, các khoang chứa đã phân chia có thể tránh được tình trạng chỉ có một lỗ có màng thoái biến sinh học nhanh hơn giải phóng dược chất đã được nạp vào, trong khi có thể chỉ giải phóng một lượng thuốc nhỏ hoặc không giải phóng thuốc từ các lỗ có màng thoái biến sau đó. Việc tạo ra một khoang chứa riêng rẽ cho mỗi lỗ giải phóng có thể làm tăng tác dụng của nhiều màng định thời để thoái biến sinh học.

Theo phương án được ưu tiên, tổng thể tích của khoang chứa (hoặc các khoang chứa kết hợp) phải đủ để chứa toàn bộ lượng thuốc cần thiết để phân phối khu trú trong một đợt điều trị. Cụ thể, tốt hơn nếu bộ phận chứa thuốc chứa được tất cả các liều thuốc theo dự tính sao cho không cần tiến hành thủ thuật soi bàng quang nhiều lần, hoặc giảm được số lần/tần suất phải tiến hành thủ thuật soi bàng quang để hoàn tất quá trình điều trị được chỉ định cho bệnh hoặc tình trạng nhất định.

Lỗ

Theo một phương án, phần thân của thiết bị bao gồm một hoặc nhiều lỗ hoặc miệng qua thành bên hoặc đầu ống. Một hoặc nhiều lỗ này sẽ tạo thành đường dẫn để giải phóng dược phẩm từ thiết bị phân phối thuốc. Theo một phương án, thiết bị này bao gồm một dãy gồm hai hoặc nhiều lỗ riêng rẽ nằm ở các vị trí cách đều nhau trong ống. Hai hoặc nhiều lỗ này có thể được nối thông chất lỏng với một khoang

chứa duy nhất hoặc với nhiều khoang chứa. Cần tránh bố trí các lỗ gần với phần ống sẽ được gập vào trong quá trình đưa ống vào trong thủ thuật soi bàng quang để ngăn ngừa khả năng làm rách màng polyme để thoát biến sinh học trên các lỗ. Các phương án của lỗ 36 trên ống 30 của bộ phận chứa thuốc được thể hiện trên FIG.3A.

Kích thước của lỗ có thể được lựa chọn để tạo ra quá trình giải phóng thuốc có kiểm soát. Theo các phương án trong đó thiết bị này được chế tạo để hoạt động chủ yếu dưới dạng bơm thẩm thấu, kích thước của lỗ có thể được lựa chọn sao cho lỗ phải đủ nhỏ để làm giảm đến mức tối thiểu hoặc theo cách khác là làm giảm mức độ khuếch tán thuốc qua lỗ. Lỗ này cũng có thể có cấu hình sao cho ngăn cản được việc tích tụ áp suất thủy tĩnh quá mức trong ống, tình trạng này có thể làm tăng thể tích chất lỏng trong khoang và gây phình ống. Ví dụ, tình trạng tăng áp suất thủy tĩnh bên trong khoang có thể được ngăn ngừa bằng cách bảo đảm kích thước của lỗ đủ rộng và/hoặc bằng cách bố trí nhiều lỗ cách đều nhau dọc theo chiều dài của ống. Trong khoảng giới hạn này về kích thước và số lượng lỗ, người ta có thể thay đổi kích thước và số lượng các lỗ như vậy được sử dụng trong một thiết bị (hoặc trong một khoang chứa) để tạo ra tổng tốc độ giải phóng thuốc cần thiết. Theo các phương án được dùng làm ví dụ, đường kính lỗ nằm trong khoảng từ 20 μ m đến 300 μ m (ví dụ từ 20 đến 100 μ m, từ 25 đến 75 μ m, v.v.). Theo một ví dụ, lỗ này có hình tròn và có đường kính nằm trong khoảng từ 25 μ m đến 500 μ m. Theo một ví dụ khác, lỗ này có hình tròn và có đường kính nằm trong khoảng từ 20 μ m đến 75 μ m. Theo một ví dụ cụ thể, lỗ này có đường kính khoảng 50 μ m. Theo các phương án trong đó thiết bị này hoạt động chủ yếu bằng cách khuếch tán, lỗ có thể có kích thước nằm trong khoảng nêu trên hoặc rộng hơn.

Một thiết bị có thể có các lỗ với hai hoặc nhiều kích thước khác nhau. Lỗ này thường có hình tròn, mặc dù các hình dạng khác cũng có thể được sử dụng và tính đến, và hình dạng này thường phụ thuộc vào các yếu tố cần xem xét trong quá trình sản xuất.

Theo một phương án, lỗ được khoan bằng phương pháp cắt laze qua thành ống, như ống làm bằng silicon chẳng hạn. Ví dụ, lỗ này có thể được tạo ra bằng cách sử dụng hệ vi gia công laze excimer tử ngoại. Theo các phương án này, lỗ có thể được gia công thành dạng hơi côn từ bên ngoài ống đến bên trong ống. Ví dụ, lỗ có thể có đường kính khoảng $55\mu\text{m}$ theo bề mặt ngoài của của thành ống, và lỗ này có thể có đường kính khoảng $45\mu\text{m}$ theo bề mặt trong của thành ống, mặc dù cấu hình bất kỳ khác cũng có thể được sử dụng. Tiếp đó, có thể phủ màng định thời để thoái biến sinh học lên các lỗ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể sử dụng phương pháp cắt laze để khoan trong polyme loại y tế bằng cách khoan qua lỗ hoặc khoan có kiểm soát độ sâu để tạo ra lỗ có cấu hình định trước với đường kính bằng $0,050\text{mm}$. Theo đó, lỗ có thể được tạo ra trước hoặc sau khi nạp thuốc vào ống.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều lỗ có thể được tạo ra trong kết cấu miệng được bố trí ở một đầu của ống. Phương án này được thể hiện trên FIG.5. Bộ phận chứa thuốc có thể có phần thân dạng ống làm bằng silicon 50 với kết cấu miệng chính xác 52 nút vào một đầu lỗ khoan giữa của phần thân. Kết cấu miệng 52 có thể bao gồm lỗ 54. Kết cấu đóng kín, như vi hạt 56, có thể được nút vào đầu đối diện của ống, và dược phẩm 58 có thể được bố trí trong khoang chứa được định ra giữa kết cấu miệng 52 và vi hạt 56. Kết cấu miệng có thể là miệng chính xác đã biết trong lĩnh vực này (chẳng hạn được mua từ Bird Precision Orifices, Swiss Jewel Company). Miệng này có thể được lồng vào bên trong và/hoặc được gắn với đường ống làm bằng silicon bằng keo silicon. Theo một ví dụ, thiết bị này có thể bao gồm đường ống làm bằng silicon có đường kính trong bằng $305\mu\text{m}$ và đường kính ngoài bằng $635\mu\text{m}$, với kết cấu miệng chính xác được làm bằng hồng ngọc hoặc ngọc bích và có đường kính ngoài khoảng $1,5\text{mm}$ hoặc nhỏ hơn.

Màng dễ thoái biến

Theo một phương án, mỗi lỗ trong số một hoặc nhiều lỗ có màng dễ thoái biến được bố trí trên hoặc trong mỗi lỗ trong số các lỗ (ví dụ cân xứng với lỗ) để

kiểm soát thời điểm mà tại đó quá trình giải phóng được phẩm bắt đầu. Theo một phương án, màng dễ thoái biến ở dạng lớp phủ đồng đều phủ lên mặt ngoài của ống làm phần thân của thiết bị. Theo một phương án khác, các màng dễ thoái biến riêng rẽ có thể được tạo ra gần như bên trong lỗ. Tổ hợp của hai hoặc nhiều màng dễ thoái biến có thể được sử dụng để kiểm soát quá trình giải phóng từ một lỗ.

Độ dày của màng dễ thoái biến trong một hệ cụ thể tùy thuộc vào các đặc tính hoá học và cơ học của vật liệu kết cấu được lựa chọn cho màng dễ thoái biến (chủ yếu để kiểm soát tốc độ thoái biến) cũng như thời gian chậm giải phóng thuốc mong muốn đối với một thiết bị phân phối thuốc cụ thể chẳng hạn. Ví dụ, xem tài liệu: Richards Grayson, et al., "Molecular release from a polymeric microreservoir device: Influence of chemistry, polyme swelling, and loading on device performance" Wiley InterScience (06/04/2004); Grayson, et al., "Multi-pulse drug delivery form a resorbable polymeric microchip device" Nature Materials, Advance Online Publication (19/10/2003); patent Mỹ số 6,808,522. Theo một phương án, màng dễ thoái biến có độ dày nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 200 μ m, như từ 145 μ m đến 160 μ m.

Màng này có thể được chế tạo bằng vật liệu tương hợp sinh học. Theo một phương án, màng này được chế tạo bằng polyme tổng hợp dễ tiêu huỷ như polyeste, poly(anhydrit), hoặc polycaprolacton. Theo một phương án khác, màng này được chế tạo bằng vật liệu sinh học dễ tiêu huỷ như cholesterol, các lipit và chất béo khác.

Đối với các phương án của thiết bị này, trong đó cần giải phóng thuốc trong một khoảng thời gian ngắn, màng dễ thoái biến có thể được chế tạo bằng vật liệu phân rã nhanh bao gồm copolyme poly(lactit-co-glycolit) chứa glycolit với hàm lượng cao, copolyme của poly(lacton) có thời gian thoái biến nhanh, một số poly(anhydrit) nhất định, hydrogel, oligosacarit, và polysacarit chẳng hạn. Đối với các ứng dụng trong đó thời gian giải phóng lâu hơn hoặc chậm là cần thiết, thì màng dễ thoái biến có thể được chế tạo bằng vật liệu có thời gian phân rã lâu hơn, ví dụ

các vật liệu sinh học dễ tiêu huỷ như cholesterol, các lipit và chất béo khác, và các lớp lipit kép, polyme như poly(caprolacton) hoặc một số poly(anhydrit) nhất định, và copolyme PLGA có hàm lượng axit lactic cao

Theo một số phương án nhất định, màng dễ thoái biến cho phép tạo ra profin giải phóng phức hợp từ một thiết bị phân phối thuốc duy nhất. Theo một phương án, điều này có thể được thực hiện bằng cách bố trí các màng khác nhau trên các lỗ khác nhau, cho cùng một khoang chứa hoặc cho các khoang chứa khác nhau. Trong một trường hợp, một trong số các màng được chế tạo bằng vật liệu thứ nhất và một màng khác trong số các màng được chế tạo bằng vật liệu thứ hai, trong đó vật liệu thứ nhất có tốc độ thoái biến in vivo khác với vật liệu thứ hai. Trong một trường hợp khác, một trong số các màng có độ dày thứ nhất và màng khác trong số các màng có độ dày thứ hai lớn hơn. Các phương pháp này có thể được phối hợp và gắn khớp với nhau để tạo ra một profin giải phóng cụ thể, riêng rẽ hoặc phối hợp với các phương pháp biến đổi đặc tính động học dựa trên việc bào chế thuốc với tá dược có khả năng kiểm soát quá trình giải phóng thuốc, hoặc phủ một phần bộ phận chứa thuốc bằng vách có khả năng làm biến đổi quá trình giải phóng thuốc như được mô tả dưới đây.

Dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế về cơ bản có thể bao gồm tác nhân điều trị, phòng ngừa, hoặc chẩn đoán bất kỳ hữu ích để phân phối khu trú đến một khoang của cơ thể. Dược phẩm này có thể chỉ chứa thuốc, hoặc có thể chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm này ở dạng rắn hoặc bán rắn để làm giảm tổng thể tích của dược phẩm và nhờ đó làm giảm kích thước của thiết bị để làm tăng mức độ dễ cấy của thiết bị. Dạng bán rắn có thể là nhũ tương hoặc hỗn dịch; gel hoặc bột nhão chẳng hạn. Theo một ví dụ, dược phẩm này ở dạng thanh rắn. Các phương án của dược phẩm dạng thanh, và phương pháp bào chế các dược phẩm dạng

thanh như vậy được mô tả trong đơn đăng ký sáng chế Mỹ số 11/463,956. Dược phẩm dạng thanh có thể được bào chế bằng cách biến đổi các kỹ thuật ép đùn hoặc đúc khuôn khác đã biết trong lĩnh vực này theo cách thích hợp. Ví dụ, dược phẩm dạng thanh chứa chondroitin 6-sulfat hoặc chondroitin sulfat C có thể được bào chế bằng cách nạp dung dịch CSC trong nước vào ống rồi để dung dịch bay hơi. Theo một ví dụ khác, dược phẩm dạng thanh chứa lidocaine có thể được bào chế bằng cách nạp dung dịch chứa lidocaine trong nước vào ống, để dung dịch bay hơi, rồi kết tinh gel thu được. Theo một số phương án, tốt hơn nếu dược phẩm không chứa hoặc chứa tá dược với lượng tối thiểu vì lý do làm giảm thể tích/kích thước đến mức tối thiểu như đã nêu.

Theo các phương án khác, dược phẩm này có thể ở dạng lỏng, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, hỗn dịch dạng keo, hỗn dịch đặc, hỗn hợp gel như hydrogel, hoặc tổ hợp của chúng. Dược phẩm này có thể ở dạng bột hoặc dạng vi hạt, chẳng hạn dưới dạng chất rắn dễ hydrat hoá hoặc tan trong nước.

Các tá dược được dụng là đã biết trong lĩnh vực này và có thể bao gồm chất thay đổi độ nhớt, chất độn, chất hoạt động bề mặt, chất gây phân tán, chất gây thẩm thấu, chất pha loãng, và các thành phần không có hoạt tính khác trong dược phẩm để tạo điều kiện thuận lợi cho việc xử lý, độ ổn định, độ phân tán, độ thấm ướt, và/hoặc các đặc tính động học của quá trình giải phóng thuốc (tức là dược chất hoặc chất chẩn đoán).

Theo một ví dụ cụ thể, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang được sử dụng để làm giảm đau cho bệnh nhân. Nhiều chất gây tê, chất làm giảm đau khác nhau và tổ hợp của chúng có thể được sử dụng. Ví dụ đại diện về các chất thích hợp như vậy bao gồm lidocaine hydroclorua, procaine hydroclorua, rượu salixylic, tetracaine hydroclorua, phenazopyridine hydroclorua, acetaminophen, axit axetylsalixylic, flufenisal, ibuprofen, indoprofen, indomethacin, naproxen, codeine, oxycodone, và fentanyl xitrat. Theo ví dụ được ưu tiên, thiết bị này được sử dụng để

phân phối một hoặc nhiều chất gây tê tại chỗ. Chất gây tê tại chỗ có thể là chất tương tự cocaine. Theo một ví dụ cụ thể của thiết bị này, chất gây tê tại chỗ là aminoamit, aminoeste, hoặc tổ hợp của chúng. Ngoài ra, tổ hợp của các aminoamit khác nhau hoặc tổ hợp của các aminoeste khác nhau cũng được tính đến. Ví dụ đại diện về các aminoamit có thể được sử dụng bao gồm lidocaine, prilocaine, mepivacaine, và ropivacaine. Ví dụ đại diện về các aminoeste có thể được sử dụng bao gồm benzocaine, procaine, proparacaine, và tetracaine. Các chất gây tê tại chỗ này thường là bazơ yếu và thường được bào chế dưới dạng muối, như muối hydroclorua, để chúng dễ tan trong nước.

Theo ví dụ được ưu tiên, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang theo sáng chế được sử dụng để điều trị các bệnh viêm như bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh viêm bàng quang do bức xạ, hội chứng đau bàng quang, viêm tuyến tiền liệt, và viêm niệu đạo. Các ví dụ không mang tính giới hạn về thuốc cụ thể để điều trị các bệnh này bao gồm lidocaine hydroclorua, glycosaminoglycan (ví dụ chondroitin sulfat, sulodexide), pentosan polysulfat natri (PPS), dimetyl sulfoxit (DMSO), oxybutynin, mitomycin C, heparin, flavoxate, hoặc tổ hợp của chúng.

Thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh mất tự chủ tiểu tiện, kể cả bệnh mất tự chủ tiểu tiện gấp và mất tự chủ tiểu tiện gấp do nguyên nhân thần kinh. Các thuốc có thể được sử dụng bao gồm chất kháng cholinergic, chất chống co thắt, chất kháng muscarinic, chất chủ vận β -2, chất ức chế hấp thu norepinephrine, chất ức chế hấp thu serotonin, chất chặn kênh canxi, chất mở kênh kali, và chất giãn cơ. Ví dụ đại diện về các thuốc thích hợp để điều trị bệnh mất tự chủ tiểu tiện bao gồm oxybutynin, S-oxybutynin, emepronium, verapamil, imipramine, flavoxate, atropine, propantheline, tolterodine, rociverine, clenbuterol, darifenacin, terodiline, trospium, hyosxyamin, propiverine, desmopressin, vamicamide, YM-46303 (Yamanouchi Co., Nhật Bản), lanperisone (Nippon Kayaku Co., Nhật Bản), inaperisone, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion,

Formenti, Nhật Bản/Italy), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Nhật Bản), ZD-6169 (Zeneca Co., United Kingdom), và stilonium iodua.

Theo một ví dụ khác, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang theo sáng chế được sử dụng để điều trị ung thư đường tiết niệu, như ung thư bàng quang và ung thư tuyến tiền liệt. Các thuốc có thể được sử dụng bao gồm chất chống tăng sinh, chất gây độc tế bào, chất hoá trị liệu, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ đại diện về các thuốc thích hợp để điều trị ung thư đường tiết niệu bao gồm vacxin Bacillus Calmette Guerin (BCG), cisplatin, doxorubicin, methotrexate, vinblastine, thiotepa, mitomycin, fluorouracil, leuprolide, flutamide, diethylstilbestrol, estramustine, megestrol axetat, cyproterone, flutamide, và cyclophosphamide. Việc điều trị bằng thuốc có thể được phối hợp với liệu pháp sử dụng phóng xạ hoặc phẫu thuật thông thường nhằm đến các mô bị ung thư.

Theo một ví dụ khác nữa, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang theo sáng chế được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm liên quan đến bàng quang, tuyến tiền liệt, và niệu đạo. Các thuốc kháng sinh, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng động vật đơn bào, kháng virus và các thuốc trị bệnh nhiễm khác có thể được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm này. Ví dụ đại diện về các thuốc thích hợp để điều trị bệnh nhiễm bao gồm mitomycin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, methanamine, nitrofurantoin, ampicillin, amoxicillin, nafcillin, trimethoprim, sulfa, trimethoprim sulfamethoxazole, erythromycin, doxycycline, metronidazole, tetracycline, kanamycin, các penicillin, các cephalosporin, và các aminoglycoside.

Các thuốc và tá dược khác có thể được sử dụng cho các liệu pháp khác và ở các vị trí khoang khác trong cơ thể mà không phải là bàng quang. Tổ hợp của hai hoặc nhiều thuốc được giữ trong (và được giải phóng từ) cùng một khoang hoặc từ các khoang riêng rẽ trong thiết bị cũng được tính đến.

Tá dược trong dược phẩm có thể là chất nền được lựa chọn để điều biến hoặc kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc từ khoang chứa. Theo một phương án, chất nền có thể là polyme dễ tiêu huỷ hoặc không tiêu huỷ như được mô tả trên đây. Theo một phương án khác, tá dược chứa hợp chất kỵ nước hoặc hợp chất amphiphil như lipit (chẳng hạn được chọn từ các axit béo và dẫn xuất, các mono-, di- và triglyxerit, phospholipit, sphingolipit, cholesterol và dẫn xuất steroid, dầu, vitamin và terpen),

Dược phẩm này có thể tạo ra profin giải phóng thuốc được điều biến về thời gian hoặc profin giải phóng thuốc liên tục hoặc đồng đều hơn. Có thể thu được quá trình giải phóng thuốc theo xung từ nhiều khoang chứa. Ví dụ, màng dễ thoái biến khác nhau có thể được sử dụng để tạo ra sự so le về mặt thời gian trong quá trình giải phóng thuốc từ mỗi khoang trong số các khoang chứa thuốc.

Khung giữ trong bàng quang

Như đã mô tả trên đây, thiết bị phân phối thuốc bao gồm bộ phận khung giữ trong bàng quang. Bộ phận khung giữ được liên kết với bộ phận chứa thuốc và cho phép giữ bộ phận chứa thuốc trong cơ thể như trong bàng quang chẳng hạn. Khung giữ biến dạng đàn hồi giữa dạng mở rộng tương đối và dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối. Ví dụ, khung giữ có thể tự nhiên trở lại dạng mở rộng tương đối, có thể được nắn thành dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối để đưa vào cơ thể, và tự trở lại dạng mở rộng tương đối khi được đưa vào cơ thể.

Khung giữ ở dạng mở rộng tương đối được tạo hình để lưu lại được trong một khoang của cơ thể, và khung giữ ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối có thể được tạo hình để đưa vào cơ thể qua lòng ống thông. Ví dụ, khung giữ có thể biến dạng đàn hồi giữa dạng thích hợp để đưa vào cơ thể qua rãnh thao tác của thiết bị soi bàng quang, và dạng thích hợp để giữ trong bàng quang ngay cả khi phải chịu tác động của các lực liên quan đến hoạt động tiểu tiện hoặc co cơ bức niệu. Một ví dụ về phương án này được thể hiện trên FIG.1 và FIG.2, trong đó khung giữ trở lại dạng

bánh quy xoắn khi ở vị trí mở rộng, và khung giữ trở lại dạng tương đối thẳng và thuần dài khi ở vị trí có tiết diện nhỏ hơn.

Để thu được kết quả này, khung giữ có thể có giới hạn đàn hồi, môđun đàn hồi, và/hoặc hằng số đàn hồi được lựa chọn để ngăn không cho thiết bị trở lại dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối khi đã được cấy. Hình dạng như vậy có thể giúp hạn chế hoặc ngăn không cho thiết bị bị đào thải một cách ngẫu nhiên ra khỏi cơ thể dưới tác động của các lực đã biết. Ví dụ, thiết bị này có thể được lưu lại trong bàng quang khi tiểu tiện hoặc co cơ bức niệu.

Khung giữ bao gồm một dây đàn hồi. Theo một phương án, dây đàn hồi này có thể chứa hợp kim siêu đàn hồi hoặc vật liệu nhớ hình dạng khác đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, hợp kim siêu đàn hồi có thể bao gồm hợp kim niken-titan tương hợp sinh học (ví dụ Nitinol) hoặc hợp kim titan-molypden (ví dụ Flexium). Các polyme nhớ hình dạng dễ thoái biến sinh học và tương hợp sinh học đã được mô tả trong patent Mỹ số 6,160,084 cấp cho Langer và các đồng tác giả. Theo một phương án khác, dây đàn hồi là hoặc chứa elastome có môđun tương đối thấp. Elastome có môđun thấp có thể ít có khả năng gây kích thích bàng quang hoặc gây loét khi được cấy. Ngoài ra, một số elastome có môđun thấp có thể thoái biến sinh học một cách hoàn toàn, điều đó có thể cho phép chế tạo thiết bị mà không cần lấy ra sau khi cấy và phân phối thuốc. Các ví dụ về elastome có môđun thấp bao gồm polyuretan, silicon, elastome styren dẻo nhiệt, và poly(glyxerol-sebacat) (PGS). Dây đàn hồi có thể được phủ bằng polyme tương hợp sinh học như chất phủ được tạo bởi một hoặc nhiều chất liệu trong số silicon, polyuretan, elastome styren dẻo nhiệt, Silitek, Tecoflex, C-flex, và Percuflex.

Như được thể hiện trên FIG.1 và FIG.2, khung giữ 14 bao gồm dây đàn hồi 16 được chế tạo bằng hợp kim siêu đàn hồi và được phủ trong lớp phủ polyme 18. Dây đàn hồi 16 có thể là dây làm bằng nitinol chẳng hạn. Lớp phủ polyme 18 có thể là tấm silicon chẳng hạn. Ở dạng mở rộng tương đối hoặc dạng bánh quy xoắn được thể

hiện FIG.1, thiết bị 10 chiếm diện tích có kích thước thích hợp để ngăn không cho thiết bị bị đào thải ra khỏi bàng quang. Ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối được thể hiện trên FIG.2, thiết bị 10 chiếm diện tích thích hợp để đưa vào cơ thể. Theo đó, thiết bị 10 có thể được đút vừa trong ống thông 20, như rãnh thao tác của thiết bị soi bàng quang, khi ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối. Do đặc tính của dây đàn hồi, thiết bị này có thể đóng vai trò như một vật đàn hồi. Do đó, thiết bị này có thể biến dạng để đáp ứng với tải trọng nén song tự trở lại hình dạng ban đầu của nó khi tải trọng được loại bỏ. Lớp phủ polyme có thể làm cho bề mặt ngoài của thiết bị tương đối trơn và mềm, do đó tránh được việc kích thích bàng quang.

Theo một số phương án, khung giữ cũng có thể chứa vật liệu chấn bức xạ, điều này có thể làm tăng độ nét của thiết bị với tia X hoặc các kỹ thuật tạo ảnh khác. Theo phương án được thể hiện trên FIG.1 và FIG.2, vật liệu chấn bức xạ là dây làm bằng platin 20 được quấn quanh các đầu của dây đàn hồi 16 chẳng hạn, mặc dù dây làm bằng platin 20 có thể được quấn quanh các phần khác của dây đàn hồi 16. Ngoài ra, cũng có thể phủ vật liệu làm trơn lên các đầu của dây đàn hồi để làm giảm khả năng làm cùn các đầu. Theo phương án được thể hiện trên FIG.1 và FIG.2, vật liệu làm trơn 22 là epoxy chế hoá bằng tia tử ngoại được phủ lên các đầu chẳng hạn. Epoxy xử lý bằng tia tử ngoại cũng có thể hỗ trợ việc giữ dây platin 20 tại chỗ.

Theo các phương án trong đó khung giữ trở lại dạng bánh quy xoắn, khung giữ này có thể có khả năng kháng lại một cách tương đối với các lực nén. Dạng bánh quy xoắn chủ yếu bao gồm hai vòng thứ cấp, mỗi vòng thứ cấp có vòng cung nhỏ hơn của chính nó và các vòng thứ cấp có chung một vòng cung lớn hơn. Khi hai vòng thứ cấp được ép lại với nhau lần thứ nhất, vòng cung lớn nhất sẽ thu nhận phần lớn lực nén và bắt đầu biến dạng. Khi tiếp tục tác động lực nén, các vòng cung nhỏ hơn của hai vòng thứ cấp sẽ chồng lên nhau. Tiếp đó, tất cả ba vòng cung sẽ kháng lại lực nén. Mức độ kháng lại lực nén của toàn bộ thiết bị sẽ gia tăng khi hai vòng thứ cấp chồng lên nhau. Cấu hình như vậy có thể ngăn không cho thiết bị bị méo mó

khi bằng quang co khi tiểu tiện, nhờ đó ngăn không cho thiết bị bị đào thải một cách ngẫu nhiên ra khỏi bàng quang. Ví dụ 4 sẽ giải thích kết quả này một cách chi tiết hơn.

Theo các phương án trong đó khung giữ chứa vật liệu nhớ hình dạng, vật liệu được sử dụng để chế tạo khung có thể “nhớ” dạng mở rộng tương đối và có thể tự trở lại dạng mở rộng tương đối khi tác động nhiệt đến thiết bị. Ví dụ, khung giữ có thể được chế tạo để trở lại dạng mở rộng tương đối khi tiếp xúc với nhiệt độ cơ thể, do đó thiết bị này có thể mở rộng ra khi đi vào bàng quang.

Khung giữ có thể ở dạng có hằng số đàn hồi đủ lớn để giữ thiết bị bên trong khoang của cơ thể như bàng quang chẳng hạn. Điều này có thể được thực hiện bằng cách chế tạo khung giữ bằng vật liệu có môđun cao hoặc vật liệu có môđun thấp. Cụ thể, theo các phương án trong đó khung giữ được chế tạo bằng vật liệu có môđun tương đối thấp, khung giữ có thể được chế tạo thành kết cấu có đường kính và/hoặc hình dạng sao cho tạo ra hằng số đàn hồi thích hợp. Trong một trường hợp, dây đàn hồi có thể chứa elastome có môđun thấp ở dạng có hằng số đàn hồi mà nếu không có hằng số đàn hồi này thì dây đàn hồi sẽ bị biến dạng đáng kể theo cách khác khi bị tác động bởi các lực liên quan đến hoạt động tiểu tiện. Dây đàn hồi của khung giữ bao gồm một hoặc nhiều cuộn, vòng xoắn, đường xoắn ốc, hoặc tổ hợp của chúng, điều này có thể làm giảm xu hướng biến dạng khi tiểu tiện của dây đàn hồi. Nói cách khác, dây đàn hồi có thể có tác dụng như một lò xo nhờ các cuộn, vòng xoắn, và/hoặc đường xoắn ốc, ngay cả trong trường hợp trong đó dây đàn hồi được chế tạo bằng elastome có môđun thấp, như polyuretan hoặc silicon chẳng hạn.

Các cuộn, vòng xoắn, hoặc đường xoắn ốc có thể được chế tạo đặc biệt để tạo ra hằng số đàn hồi mong muốn. Theo các phương án khác nhau, hằng số đàn hồi có thể nằm trong khoảng từ 3 N/m đến 60 N/m. Ví dụ, hằng số đàn hồi có thể nằm trong khoảng từ 3,6 N/m đến 3,8 N/m. Hằng số đàn hồi như vậy có thể được tạo ra bằng một hoặc nhiều kỹ thuật sau: tăng đường kính của dây đàn hồi được sử dụng để chế

tạo khung, tăng độ cong của một hoặc nhiều cuộn trong dây đàn hồi, và thêm các cuộn bổ sung cho dây đàn hồi. Các ví dụ về hằng số đàn hồi đối với một số dây có môđun thấp được đưa ra trong Ví dụ 5 dưới đây.

Các cuộn, vòng xoắn, hoặc đường xoắn ốc trong khung có thể có một số cấu hình nhất định. Ví dụ, khung có thể có cấu hình xoắn như trong cấu hình chứa một hoặc nhiều vòng, cuộn hoặc vòng thứ cấp. FIG.6 minh họa các ví dụ về hình dạng của khung bao gồm một hoặc nhiều vòng, cuộn, hoặc vòng thứ cấp. Các cuộn này có thể được nối liền với nhau theo kiểu thẳng, như được thể hiện trong Ví dụ B, Ví dụ C, Ví dụ D, và Ví dụ E, hoặc theo kiểu toả tròn như được thể hiện trong Ví dụ F và Ví dụ G. Các cuộn này có thể cuộn cùng một hướng, như được thể hiện trong Ví dụ B và Ví dụ E, hoặc theo các hướng khác nhau như được thể hiện trong Ví dụ C và Ví dụ D. Các cuộn này cũng có thể chồng lên nhau, như được thể hiện trong Ví dụ A, Ví dụ B, và Ví dụ E. Các đầu đối diện của dây đàn hồi có thể được chế tạo thích hợp để tránh gây kích ứng mô và để lại sẹo. Ví dụ, các đầu này có thể có kết cấu mềm, tù, hướng vào trong, được nối với nhau, hoặc tổ hợp của chúng. Khung này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều vòng hình tròn hoặc hình ovan được bố trí theo cấu hình hai chiều hoặc ba chiều. FIG.7 minh họa các ví dụ về hình dạng của khung bao gồm một hoặc nhiều vòng hình tròn hoặc hình ovan được bố trí theo cấu hình hai chiều hoặc ba chiều. Khung này có thể bao gồm nhiều vòng tròn đồng tâm như được thể hiện trong Ví dụ A, hoặc nhiều vòng hình ovan đồng tâm như được thể hiện trong Ví dụ B và Ví dụ C. Mỗi vòng trong số vòng hình tròn hoặc hình ovan có thể là vòng đóng, và vòng hình tròn hoặc hình ovan có thể được nối tại một điểm nối chung. Theo cách khác, một hoặc nhiều vòng hình tròn hoặc hình ovan có thể là vòng mở. Các vòng hình tròn và hình ovan cũng có thể được nối tại nhiều điểm nối. Khung này cũng có thể bao gồm nhiều vòng hình tròn hoặc hình ovan chồng lên nhau. Mỗi vòng trong số vòng hình tròn hoặc hình ovan chồng lên nhau này có thể có kích thước gần như giống nhau như được thể hiện trong Ví dụ D, hoặc vòng hình tròn hoặc hình ovan có

thể có kích thước khác nhau như được thể hiện trong Ví dụ E và Ví dụ F. Vòng hình tròn cũng có thể được kết hợp với vòng hình ovan, tùy thuộc vào phương án cụ thể. Ngoài ra, khung này cũng có thể là đường xoắn ốc có đầu mở như được thể hiện trong Ví dụ G, hoặc khung này cũng có thể là đường xoắn ốc có các đầu đóng.

Liên kết các bộ phận

Khung giữ trong bảng quang được liên kết với bộ phận chứa thuốc để tạo ra thiết bị phân phối thuốc. Nhiều liên kết khác nhau được tính đến. Bộ phận chứa thuốc được gắn với vùng giữa của khung giữ trong bảng quang. Cụ thể hơn, khung giữ trong bảng quang có đầu thứ nhất, đầu thứ hai đối diện, và vùng giữa hai đầu này, và bộ phận chứa thuốc có thể có phần đầu thứ nhất và phần đầu thứ hai được gắn với vùng giữa của khung giữ trong bảng quang. Các phần đầu của khoang chứa thuốc có thể kết thúc ở khung giữ trong bảng quang, các phần đầu này có thể chồng lên khung giữ trong bảng quang, hoặc tổ hợp của chúng. Bộ phận chứa thuốc có thể được định hướng với khung giữ sao cho bộ phận chứa thuốc nằm bên trong chu vi của khung giữ, nằm bên ngoài chu vi của khung giữ, hoặc tổ hợp của chúng. Ngoài ra, một số bộ phận chứa thuốc có thể được liên kết với một khung giữ duy nhất, tùy thuộc vào cấu hình của thiết bị.

FIG.8 minh họa các phương án được dùng làm ví dụ của khung giữ dạng bánh quy xoắn 80 có một hoặc nhiều khoang chứa thuốc 82 được gắn vào ở vùng giữa của khung giữ 80. Cụ thể, Ví dụ A minh họa phương án có một khoang chứa thuốc, trong đó khoang chứa thuốc nằm bên trong chu vi của khung giữ và có các phần đầu được gắn với vùng giữa của khung giữ kết thúc ở khung giữ. Ví dụ B minh họa phương án có một khoang chứa thuốc, trong đó khoang chứa thuốc nằm bên ngoài chu vi của khung giữ và có các phần đầu được gắn với vùng giữa của khung giữ hơi chồng lên khung giữ. Ví dụ C minh họa phương án có một số bộ phận chứa thuốc, mỗi bộ phận chứa thuốc nằm bên trong chu vi của khung giữ, và Ví dụ D minh họa phương án có

một số bộ phận chứa thuốc, trong đó một số bộ phận chứa thuốc nằm bên trong chu vi của khung giữ và một số bộ phận chứa thuốc nằm bên ngoài chu vi của khung giữ.

Theo một phương án, nhiều bộ phận chứa thuốc được liên kết với một khung giữ duy nhất. Ví dụ, FIG.9 thể hiện một phương án của khung giữ 90 có một số bộ phận chứa thuốc 92 được gắn vào ở vùng giữa của khung giữ 90, trong đó thiết bị này được thể hiện ở dạng mở rộng tương đối trên FIG.9A và thiết bị này được thể hiện ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối bên trong ống thông trên FIG.9B. Việc có nhiều bộ phận chứa thuốc riêng rẽ có thể tạo thuận lợi cho việc phân phối nhiều thuốc khác nhau vào cơ thể, phân phối các dạng khác nhau của các thuốc vào cơ thể, phân phối các thuốc với các tốc độ khác nhau vào cơ thể, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo các phương án khác, bộ phận chứa thuốc và bộ phận khung giữ trong bàng quang có thể được bố trí thẳng hàng ít nhất một phần. Nói cách khác, bộ phận chứa thuốc có thể kéo dài dọc theo ít nhất một phần chiều dài của bộ phận khung giữ, hầu như song song hoặc chồng khít với bộ phận khung giữ. Ví dụ, bộ phận chứa thuốc có thể kéo dài dọc theo toàn bộ chiều dài của bộ phận khung giữ. Ví dụ về các phương án như vậy được thể hiện trên FIG.10, trong đó minh họa một số phương án khác theo mặt cắt ngang. Mặc dù chỉ có một mặt cắt ngang được thể hiện, song thiết bị này có thể có mặt cắt ngang giống nhau, hoặc có hình dạng mặt cắt ngang tương tự nhau, dọc theo hầu như toàn bộ chiều dài của thiết bị hoặc dọc theo một phần đáng kể của thiết bị. Khung giữ chứa dây đàn hồi 102 được liên kết với ống 100 của bộ phận chứa thuốc, như được thể hiện trong Ví dụ A, Ví dụ B, Ví dụ C, và Ví dụ D. Dây đàn hồi 102 có thể kéo dài dọc theo bề mặt ngoài của ống 100 như được thể hiện trong Ví dụ A. Dây đàn hồi 102 cũng có thể kéo dài dọc theo mặt trong của ống 100, như được thể hiện trong Ví dụ C. Dây đàn hồi 102 cũng có thể kéo dài qua bề mặt của ống 100, như được thể hiện trong Ví dụ B. Theo một số phương án, ống 100 có thể được gia cố ở vùng gần dây đàn hồi 102 bằng vùng gia cố 104, cấu hình này có thể giúp làm giảm nguy cơ rách hoặc bong dây đàn hồi 102 qua hoặc từ ống 100.

Ví dụ, vùng gia cố 104 có thể là vùng silicon bổ sung. Dây đàn hồi 102 cũng có thể được bố trí bên trong ống 100 được đỡ bằng vách 106, như được thể hiện trong Ví dụ E, Ví dụ F, và Ví dụ G. Ngoài chức năng đỡ dây đàn hồi 102, vách 106 có thể ngăn ống 100 thành nhiều ngăn. Ví dụ, vách 106 ngăn ống 100 thành hai ngăn trong Ví dụ E, ba ngăn trong Ví dụ F, và bốn ngăn trong Ví dụ G, mặc dù các cấu hình khác cũng có thể được sử dụng. Vách 106 có thể được đục lỗ hoặc có kết cấu không liên tục sao cho các khoang nối thông với nhau. Theo cách khác, vách 106 có thể có kết cấu tương đối liên tục sao cho các khoang tách rời khỏi nhau. Theo phương án này, các khoang riêng rẽ có thể tạo thành các khoang chứa khác nhau có thể là thích hợp để chứa các dược phẩm khác nhau. Vách 106 có thể được chế tạo bằng vật liệu giống với vật liệu chế tạo ống, hoặc bằng vật liệu có độ thấm khác nhau với nước hoặc nước tiểu, tùy thuộc vào các phương án cụ thể của sáng chế.

Theo các phương án khác nữa, dây đàn hồi có thể được liên kết với nhiều ống, kéo dài dọc theo hoặc giữa các ống. Ví dụ về các phương án như vậy được thể hiện trên FIG.11, trong đó minh họa mặt cắt ngang của một số phương án khác nhau. Theo các phương án như vậy, nhiều ống riêng rẽ 110 có thể được nối với nhau nhờ vùng gia cố 114, với dây đàn hồi 112 được gắn trong vùng gia cố 114, như được thể hiện trong Ví dụ A, Ví dụ B, và Ví dụ C. Số ống 110 có thể thay đổi. Ví dụ, hai ống 110 được thể hiện trong Ví dụ A, ba ống 110 được thể hiện trong Ví dụ B, và bốn ống 110 được thể hiện trong Ví dụ C, mặc dù các ống bổ sung có thể được tạo ra trong các phương án không được thể hiện. Theo các phương án như vậy, các dược phẩm giống hoặc khác nhau có thể được nạp vào các ống riêng rẽ 110. Các ống riêng rẽ 110 cũng có thể được chế tạo bằng các vật liệu kết cấu giống hoặc khác nhau, như các vật liệu khác nhau về tính thấm với nước tiểu hoặc dịch chứa nước hoặc dịch thể khác.

Các phương án được mô tả trên đây có thể được phối hợp và thay đổi để tạo ra các thiết bị phân phối thuốc khác nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, bộ phận

chứa thuốc có thể được gắn với phần bất kỳ của khung giữ theo cách bất kỳ, thay vì vùng giữa. Ngoài ra, bộ phận chứa thuốc có thể được bọc quanh dây đàn hồi của khung giữ một hoặc một số lần bất kỳ. Cần lưu ý rằng khung giữ thường được mô tả là dây đàn hồi cho đơn giản, và dây đàn hồi có thể được bọc bằng đường ống polyme trong phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu như được mô tả trên đây đối với FIG.1. Thêm vào đó, thuật ngữ “bộ phận chứa thuốc” thường được dùng để chỉ ống riêng rẽ được liên kết với khung giữ, mặc dù ống này có thể được tách riêng hoặc được ngăn thành một số khoang chứa thuốc riêng rẽ bất kỳ, như được mô tả trên đây đối với FIG.4 và FIG.11. Việc tạo ra nhiều bộ phận chứa thuốc, ngăn một bộ phận chứa thuốc duy nhất thành nhiều khoang chứa thuốc, hoặc tổ hợp của chúng, có thể tạo thuận lợi cho việc phân phối nhiều thuốc khác nhau vào cơ thể, phân phối các dạng khác nhau của các thuốc vào cơ thể, phân phối các thuốc với tốc độ thay đổi vào cơ thể, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ, thiết bị này có thể chứa một thuốc cả ở dạng lỏng để giải phóng sớm hơn khi cấy và ở dạng rắn hoặc bán rắn để giải phóng muộn hơn sau khi thuốc được hoà tan.

Bộ phận chứa thuốc có thể được gắn với khung giữ trong bìa quang bằng cách sử dụng vật liệu hoặc kết cấu về cơ bản là tương hợp sinh học bất kỳ. Ví dụ, bộ phận chứa thuốc có thể được gắn với khung giữ bằng cách sử dụng keo silicon loại y tế.

Theo một số phương án, bộ phận chứa thuốc có thể được gắn với khung giữ trong bìa quang bằng cách gắn ít nhất một phần dây đàn hồi của khung giữ bên trong ống làm bằng elastome của bộ phận chứa thuốc. Theo phương án được minh hoạ trên FIG.12, phần dây đàn hồi dạng bánh quy xoắn 120 kéo dài qua đầu thứ nhất và đầu thứ hai của bộ phận chứa thuốc 122, mặc dù cũng có thể sử dụng các cấu hình khác. Theo phương án này, đường ống của bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo với dây trong đó, hoặc ống có thể có dây xuyên qua sau khi cả hai bộ phận được chế tạo để nối chúng với nhau.

Theo các phương án khác nữa, bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo liền khối với khung giữ. Ví dụ, phương pháp đúc khuôn có thể được sử dụng, phương pháp này có thể bao gồm công đoạn rót silicon chế hoá vào khuôn và để silicon hoá rắn. Theo một số phương án như vậy, dây đàn hồi có thể được đặt trong khuôn cùng với silicon.

Ngoài ra, trong một số ví dụ, bộ phận chứa thuốc và bộ phận khung giữ có thể cùng là một bộ phận. Trong trường hợp này, thiết bị có thể chứa một đường ống làm bằng silicon được chế tạo với cấu hình có hàng số đàn hồi đủ để giữ thiết bị trong cơ thể, như được mô tả trên đây. Trong trường hợp này, việc gắn có thể là không cần thiết.

Các đặc điểm khác của thiết bị

Tốc độ và tổng lượng thuốc được phân phối từ một thiết bị duy nhất có thể phụ thuộc vào diện tích bề mặt của bộ phận chứa thuốc, loại và tính thấm của vật liệu kết cấu của bộ phận chứa thuốc, số lỗ được tạo ra qua bộ phận chứa thuốc, và tổng khối lượng thuốc được nạp vào, và các yếu tố khác chẳng hạn. Liều điều trị cụ thể được mong muốn và kích thước chấp nhận được của vật cấy đối với một khoang cụ thể trong cơ thể và đường dùng để cấy có thể được lựa chọn cho các thuốc và liệu pháp khác nhau.

Theo một số phương án, bộ phận chứa thuốc có thể được phủ một phần hoặc toàn bộ bằng lớp phủ hoặc vách, điều này tạo thuận lợi cho việc kiểm soát tốc độ giải phóng. Lớp phủ hoặc vách có thể tương đối ít thấm nước hơn so với bộ phận chứa thuốc. Theo đó, lớp phủ hoặc vách có thể điều biến hoặc làm giảm mức độ thấm nước của bộ phận chứa thuốc để kiểm soát hoặc làm chậm tốc độ giải phóng thuốc từ thiết bị. Trong một số trường hợp, lớp phủ hoặc vách có thể thấm nước một phần, trong trường hợp này, lớp phủ hoặc vách có thể phủ toàn bộ hoặc một phần của bộ phận chứa thuốc. Ví dụ, lớp phủ hoặc vách có thể chứa mạng gồm nhiều lỗ phủ lên

hầu như toàn bộ thiết bị. Trong các trường hợp khác, lớp phủ hoặc vách có thể hầu như không thấm nước, trong trường hợp này, lớp phủ hoặc vách có thể chỉ phủ một phần của thân thiết bị. Trong trường hợp bất kỳ, lớp phủ hoặc vách có thể làm giảm hoặc làm biến đổi diện tích bề mặt thấm thấu của phần thân thiết bị. Do diện tích bề mặt thấm thấu giảm hoặc biến đổi, tốc độ giải phóng thuốc từ bộ phận chứa thuốc có thể được làm giảm hoặc biến đổi.

Do lớp phủ hoặc vách có thể cho phép kiểm soát tốc độ giải phóng, nên bộ phận chứa thuốc có thể có kích thước, hình dạng, và kết cấu thích hợp để chứa một thể tích thuốc nhất định được nạp vào, để có được một độ mềm dẻo hoặc hằng số đàn hồi nhất định, hoặc để lấy lại một hình dạng nhất định khi cấy hoặc khi đã được cấy, cũng như các yếu tố khác. Các đặc tính như vậy của bộ phận chứa thuốc có thể được lựa chọn mà không cần tính đến việc các đặc tính này sẽ tác động thế nào đến tốc độ giải phóng, do tốc độ giải phóng có thể được kiểm soát một cách độc lập bằng cách kiểm soát diện tích bề mặt thấm thấu nhờ lớp phủ hoặc vách. Theo đó, tốc độ giải phóng có thể được biến đổi mà không cần thay đổi kích thước tổng thể của phần thân thiết bị, hình dạng của phần thân thiết bị, hoặc vật liệu được sử dụng để chế tạo phần thân thiết bị.

Trong các trường hợp trong đó bộ phận chứa thuốc được chế tạo bằng đường ống làm bằng silicon, lớp phủ hoặc vách có thể được chế tạo bằng vật liệu tương đối ít thấm nước hoặc nước tiểu hơn so với silicon. Ví dụ, lớp phủ hoặc vách có thể được chế tạo bằng polyme, parylen, silicon chế hoá, hoặc vật liệu làm lớp phủ hoặc vách trong hợp sinh học khác đã biết trong lĩnh vực này. Theo một phương án, phần thân thiết bị có thể được chế tạo bằng đường ống silicon, trong khi vách có thể được chế tạo bằng polyuretan.

Lớp phủ hoặc vách có thể tương đối đồng đều dọc theo phần thân thiết bị để tạo thuận lợi cho việc giải phóng thuốc một cách tương đối đồng đều từ khoang chứa. Theo cách khác, lớp phủ hoặc vách có thể thay đổi dọc theo phần thân thiết bị,

sao cho một số phần nhất định của phần thân thiết bị có độ thấm nước cao hơn hoặc thấp hơn so với các phần khác của phần thân thiết bị. Ví dụ, một hoặc nhiều đặc tính của lớp phủ hoặc vách có thể thay đổi trên phần thân thiết bị để thu được tốc độ giải phóng mong muốn. Ví dụ, các đặc tính có thể thay đổi của của lớp phủ hoặc vách bao gồm độ dày, kích thước, hoặc hình dạng của lớp phủ hoặc vách; địa điểm, vị trí, hoặc định hướng của lớp phủ hoặc vách trên phần thân thiết bị; và vật liệu được sử dụng để chế tạo lớp phủ hoặc vách, và các yếu tố khác.

Ngoài ra, nhiều lớp phủ hoặc vách có thể được chế tạo dọc theo các phần khác nhau của thân thiết bị. Trong một số trường hợp, nhiều lớp phủ hoặc vách có thể tương ứng với nhiều khoang chứa được chế tạo trong phần thân thiết bị, mỗi khoang chứa trong số này chứa một thuốc khác nhau. Trong trường hợp này, nhiều lớp phủ hoặc vách có thể có các đặc tính giống nhau để cho phép giải phóng tương đối đồng đều các thuốc khác nhau từ các khoang chứa khác nhau. Theo cách khác, nhiều lớp phủ hoặc vách có thể có các đặc tính khác nhau để cho phép giải phóng các thuốc khác nhau với tốc độ khác nhau từ các khoang chứa khác nhau. Ví dụ, các đặc tính của lớp phủ hoặc vách có thể khác nhau để làm biến đổi tốc độ giải phóng bao gồm độ dày, kích thước, hình dạng, vị trí, và vật liệu, và các yếu tố khác, như được mô tả trên đây. Ví dụ, ống xung quanh khoang chứa thứ nhất có thể được phủ bằng lớp phủ thứ nhất làm bằng vật liệu thứ nhất và với độ dày thứ nhất, trong khi ống xung quanh khoang chứa thứ hai có thể không được phủ, được phủ bằng vật liệu phủ (khác) thứ hai, hoặc được phủ bằng vật liệu phủ thứ nhất song với độ dày (khác) thứ hai. Theo đó, tốc độ giải phóng từ khoang chứa thứ nhất có thể khác với tốc độ giải phóng từ khoang chứa thứ hai.

Theo một số phương án, việc bố trí lớp phủ hoặc vách xung quanh phần thân thiết bị có thể được lựa chọn để làm tăng hoặc theo cách khác là để kiểm soát quá trình hoà tan của thuốc dạng rắn hoặc bán rắn. Một ví dụ về phương án này được thể hiện trên FIG.13. Như được thể hiện, phần thân thiết bị 130 có thể được chế tạo bằng

ống 132, như ống làm bằng silicon chẳng hạn. Ống 132 có thể có hai đầu đối diện nhau 133. Vì cầu 134 có thể đóng mỗi đầu trong số các đầu 133, và khoang chứa 135 có thể được tạo ra giữa các đầu 133. Lỗ 136 được tạo ra qua ống 132 có thể cho phép giải phóng thuốc từ khoang chứa 135. Để kiểm soát quá trình giải phóng thuốc từ lỗ 136, ít nhất một vách 138 có thể được bố trí quanh ống 132. Ví dụ, vách 138 có thể được bố trí trên mỗi bên của ống 132 giữa lỗ 136 và đầu 133. Để thuốc không bị ứ đọng dưới vách 138, vách 138 có thể được bố trí cách về phía trong kể từ đầu 133. Như được thể hiện, vách 138 có thể được bố trí tương đối gần với lỗ 136 hơn so với đầu 133, chẳng hạn liền kề trực tiếp với lỗ 136, mặc dù các cấu hình khác cũng có thể được sử dụng. Việc bố trí vách 138 như vậy có thể tạo thuận lợi cho việc giải phóng thuốc từ lỗ 136 do việc bố trí như vậy có thể cho phép nước thấm vào ống 132 ở vùng liền kề với đầu 133. Khi nước thấm qua ống 132 ở vùng liền kề với đầu 133, thuốc có thể được dẫn qua phần ống 132 được phủ bởi vách 138 và ra khỏi lỗ 136. Do đó, có thể tránh được việc phân tách hoặc ứ đọng thuốc dưới vách 138. Ví dụ 11 và Ví dụ 12 dưới đây cung cấp dữ liệu về tốc độ giải phóng của thiết bị phân phối thuốc có vách, và cũng đưa ra ví dụ về các phương trình dùng để lựa chọn độ dài của vách nhằm thu được tốc độ giải phóng mong muốn.

Theo phương án được ưu tiên, tốt hơn nếu ống bao gồm ít nhất một phần hoặc kết cấu có khả năng chắn bức xạ để tạo thuận lợi cho việc phát hiện hoặc quan sát thiết bị như một khâu của thủ thuật cấy hoặc cấy chuyển. Theo một phương án, ống được chế tạo bằng vật liệu chứa chất độn chắn bức xạ như bari sulfat hoặc vật liệu chắn bức xạ khác đã biết trong lĩnh vực này.

Đường ống làm bằng silicon có thể được chế tạo để chắn bức xạ (để tạo ảnh tia X hoặc huỳnh quang) bằng cách trộn chất độn chắn bức xạ như bari sulfat hoặc chất thích hợp khác trong quá trình xử lý đường ống. Việc tạo ảnh siêu âm cũng có thể phát hiện silicon in vivo, song kỹ thuật này có thể gặp phải vấn đề về thiếu độ phân giải để tạo ảnh thiết bị một cách chính xác nếu thiết bị này có kích thước nhỏ.

Huỳnh quang có thể là phương pháp được ưu tiên khi khai triển/thu hồi thiết bị không tiêu huỷ nhờ việc tạo ra hình ảnh một cách chính xác theo thời gian thực của vị trí và hướng của thiết bị cho người thực hiện thủ thuật.

Theo một phương án, phần thân của thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang còn bao gồm ít nhất một chi tiết thu hồi được. Chi tiết thu hồi được có thể là kết cấu có chức năng tạo thuận lợi cho việc lấy thiết bị ra khỏi khoang của cơ thể, ví dụ để lấy phần thân thiết bị không tiêu huỷ ra sau khi giải phóng được phẩm. Các phương án về chi tiết thu hồi được được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/463,956. Theo phương án này và các phương án khác, thiết bị này có thể được thu hồi bằng cách sử dụng các dụng cụ kẹp giữ nội soi thông thường như kìm cá sấu, kẹp quang học có ba hoặc bốn ngạnh. Ví dụ, nếu thiết bị có hình chữ O hoặc có bộ phận được tạo vòng xoắn, thì việc lấy thiết bị này ra có thể được thực hiện một cách thuận tiện bằng cách sử dụng các dụng cụ kẹp giữ này.

Trong một số ví dụ, thiết bị này có thể được chế tạo để sử dụng thuốc nhằm thu được tác dụng tức thì trong giai đoạn cấp tính và thu được tác dụng kéo dài trong giai đoạn duy trì. Ví dụ, thiết bị này có thể có hai khoang chứa thuốc hoặc bộ phận chứa thuốc, một trong số này có cấu hình để giải phóng thuốc tương đối nhanh sau khi cấy và một trong số này có thời gian cảm ứng trước khi bắt đầu giải phóng. Để thu được kết quả này, hai khoang chứa thuốc hoặc bộ phận chứa thuốc có thể có cấu hình khác nhau, như có tính thấm khác nhau, hoặc hai khoang chứa thuốc hoặc bộ phận chứa thuốc có thể chứa các dạng thuốc khác nhau, như dạng thuốc lỏng để giải phóng tức thì và dạng thuốc rắn để hoà tan trước khi giải phóng. Các ví dụ này có thể được phối hợp với nhau và được thay đổi cùng với các ví dụ khác được mô tả ở đây để thu được profin giải phóng mong muốn.

II. Phương pháp chế tạo thiết bị

Trong một ví dụ khác, phương pháp chế tạo thiết bị có thể cấy để phân phối thuốc được đề xuất. FIG.14 là sơ đồ khối minh họa một ví dụ về phương pháp 140 như vậy. Trong khối 142, bộ phận chứa thuốc được chế tạo. Trong khối 144, bộ phận khung giữ trong bìa quang được chế tạo. Trong khối 146, bộ phận chứa thuốc được liên kết với bộ phận khung giữ trong bìa quang.

Trong một số ví dụ, việc chế tạo bộ phận chứa thuốc trong khối 142 có thể bao gồm một hoặc nhiều bước phụ như sau: chế tạo ống làm khoang chứa thuốc, bào chế dược phẩm dạng thanh tương đối rắn, nạp dược phẩm dạng thanh vào ống, nhồi vật liệu đóng kín vào ống ở phần giữa đầu của dược phẩm dạng thanh và đầu ống, và tạo ra một hoặc nhiều lỗ trong ống.

Ống làm khoang chứa thuốc có thể được chế tạo bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường, như đúc áp lực, đúc ép, đúc ép liên tục, đúc chuyển, đúc lồng, định hình nhiệt, đúc rót, hoặc tổ hợp của chúng. Ống rỗng có thể được chế tạo bằng vật liệu tương hợp sinh học, thấm nước, đàn hồi, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ, ống có thể chứa silicon.

Dược phẩm dạng thanh có thể được bào chế bằng cách nạp dung dịch nước chứa dược chất vào khuôn và để dung môi bay hơi khỏi dung dịch. Ví dụ, dược phẩm dạng thanh chứa lidocaine có thể được bào chế bằng cách nạp dung dịch nước chứa lidocaine vào khuôn, để ít nhất một phần dung môi bay hơi để tạo ra dung dịch chứa dược chất bão hòa hoặc quá bão hòa, rồi kết tinh gel thu được để tạo ra dược phẩm dạng thanh chứa lidocaine. Có thể thêm tinh thể mầm vào dung dịch bão hòa hoặc quá bão hòa để khơi mào cho tinh thể lớn lên, do đó làm kết tủa dược chất. Trong trường hợp này, bước làm bay hơi và kết tinh có thể được tiến hành ở một hoặc nhiều nhiệt độ có kiểm soát. Trong một ví dụ khác, có thể phối hợp lidocaine hydroclorua với chondroitin sulfat C, chẳng hạn với tỷ lệ phối hợp 70:30, để tạo ra dược phẩm dạng thanh hơi cứng để tăng cường khả năng vận hành thiết bị, mặc dù quy trình như vậy sẽ làm giảm lượng lidocaine hydroclorua được nạp vào ở một mức

nhất định. Việc làm giảm lượng lidocaine hydroclorua được nạp vào như vậy có thể chấp nhận được hay không tùy thuộc vào kết cấu của thiết bị cụ thể và ứng dụng/công dụng của nó.

Trong các ví dụ trong đó được phẩm dạng thanh được bào chế, ống của bộ phận chứa thuốc có thể có chức năng làm khuôn hoặc cũng có thể không. Trong các ví dụ trong đó ống không có chức năng làm khuôn, được phẩm dạng thanh hoàn chỉnh có thể được nạp vào ống bằng cách dùng tay đưa được phẩm dạng thanh vào ống, chẳng hạn bằng cách sử dụng dây dẫn hướng và/hoặc kẹp.

Trong các ví dụ trong đó được phẩm ở dạng lỏng, được phẩm này có thể được nạp vào bộ phận chứa thuốc qua các lỗ hoặc qua một miệng khác được đóng kín lại sau đó. Tuy nhiên, việc nạp thuốc ở dạng rắn hoặc bán rắn có thể tương đối dễ dàng hơn, và các dạng thuốc này cũng có thể giúp làm giảm kích thước của thiết bị, nhờ đó tạo thuận lợi cho việc làm giảm mức độ kích thích các mô xung quanh.

Một hoặc nhiều lỗ có thể được tạo ra trong một hoặc nhiều bộ phận sau: thành bên của ống, đầu ống, hoặc tổ hợp của chúng. Một hoặc nhiều lỗ này có thể được tạo ra bằng cách khoan laze một hoặc nhiều lỗ trong ống. Việc khoan laze có thể được tiến hành trước hoặc sau khi nạp được phẩm dạng thanh vào ống. Theo cách khác, các lỗ có thể được tạo ra đồng thời với phần thân thiết bị, chẳng hạn bằng cách đúc với đầu đâm lõm như được mô tả trong patent Mỹ số 6,808,522 cấp cho Richards và các đồng tác giả.

Trong các ví dụ, việc chế tạo bộ phận chứa thuốc trong khối 142 có thể bao gồm bước chế tạo nhiều khoang chứa thuốc khác nhau trong một bộ phận chứa thuốc duy nhất. Trong các ví dụ này, một hoặc nhiều kết cấu ngăn có thể được lồng vào và bố trí bên trong ống, chẳng hạn bằng cách sử dụng dây dẫn hướng. Trong các trường hợp trong đó nhiều khoang chứa thuốc và kết cấu ngăn được sử dụng, việc lắp các kết cấu ngăn có thể được tiến hành xen kẽ với việc nạp được phẩm. Vị trí của kết cấu

ngăn có thể được cố định bằng cách sử dụng keo hoặc gắn khớp ma sát với ống, như trong trường hợp trong đó kết cấu ngăn có đường kính ngoài lớn hơn một chút so với đường kính trong của ống.

Trong các ví dụ, việc chế tạo bộ phận chứa thuốc trong bước 142 có thể còn bao gồm việc liên kết một hoặc nhiều kết cấu kiểm soát quá trình giải phóng với bộ phận chứa thuốc. Ví dụ, vách hoặc lớp phủ có thể được phủ lên ít nhất một phần bề mặt của ống để kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc. Thêm vào đó, có thể bố trí màng dễ thoái biến trên hoặc trong một hoặc nhiều lỗ để kiểm soát thời điểm giải phóng thuốc ban đầu qua đó. Màng dễ thoái biến có thể được chế tạo bằng cách vi phun hoặc in phun chất lỏng để tạo thành màng ở một đầu của lỗ, ví dụ trong/trên miệng bề mặt ngoài trong ống. Ví dụ, chất lỏng có thể là dung dịch chứa vật liệu dễ tiêu huỷ được hoà tan trong dung môi, hỗn dịch chứa vật liệu dễ tiêu huỷ trong dung môi không hoà tan, hoặc vật liệu dễ tiêu huỷ được hoá lỏng. Ngoài ra, bộ phận chứa thuốc có thể được chế tạo bằng composit polyme chứa được chất được chế tạo để giải phóng thuốc với tốc độ đã biết.

Trong các ví dụ, bước chế tạo bộ phận khung giữ trong bồng quang có thể thay đổi tùy thuộc vào vật liệu được sử dụng để chế tạo khung. Trong các ví dụ trong đó khung giữ chứa dây đàn hồi được chế tạo bằng hợp kim siêu đàn hồi hoặc vật liệu nhớ hình dạng, bước chế tạo khung giữ trong bồng quang có thể bao gồm việc chế tạo dây đàn hồi thành dạng mở rộng tương đối và “lập trình” hình dạng này thành dây đàn hồi bằng cách xử lý nhiệt. Ví dụ, khung giữ 14 được thể hiện trên FIG.1 có thể được chế tạo bằng cách chế tạo dây đàn hồi 16 thành dạng bánh quy xoắn và xử lý nhiệt dây đàn hồi 16 ở nhiệt độ trên 500°C trong thời gian năm phút. Ngoài ra, trong các ví dụ này, bước chế tạo bộ phận khung giữ trong bồng quang có thể bao gồm một hoặc nhiều bước nhỏ sau: tạo lớp phủ hoặc vách polyme trên dây đàn hồi, làm trơn các đầu của dây đàn hồi, và phủ vật liệu chắn bức xạ lên ít nhất một phần của dây đàn hồi. Trong các ví dụ này, vách polyme, vật liệu chắn bức xạ, và vật liệu

làm trơn có thể được phủ lên dây đàn hồi theo thứ tự bất kỳ. Ví dụ, có thể cuốn dây platin xung quanh các đầu của dây đàn hồi để làm cải thiện tính chấn bức xạ của thiết bị với tia X, các đầu của dây đàn hồi có thể được làm trơn bằng epoxy chế hoá bằng tia tử ngoại, và có thể phủ vách hoặc lớp phủ polyme lên dây đàn hồi.

Trong các ví dụ trong đó khung giữ chứa elastome có môđun thấp, bước chế tạo khung giữ trong bàng quang có thể bao gồm việc chế tạo một hoặc nhiều cuộn, vòng xoắn, vòng hoặc đường xoắn ốc trong khung sao cho khung có chức năng như một vật đàn hồi. Ví dụ, khung giữ có thể được chế tạo bằng cách ép đùn, đúc áp lực lỏng, đúc chuyển, hoặc đúc lỏng, và các kỹ thuật khác.

Trong các ví dụ, trong đó bước liên kết bộ phận chứa thuốc với bộ phận khung giữ trong bàng quang có thể bao gồm việc định hướng bộ phận chứa thuốc với bộ phận khung giữ và bôi keo giữa chúng. Bộ phận chứa thuốc có thể được định hướng theo nhiều kiểu định hướng khác nhau như được mô tả trên đây. Trong các ví dụ khác, bước liên kết bộ phận chứa thuốc với bộ phận khung giữ trong bàng quang có thể bao gồm việc lồng dây đàn hồi của bộ phận khung giữ ít nhất một phần qua bộ phận chứa thuốc. Trong các ví dụ khác nữa, bước liên kết bộ phận chứa thuốc với bộ phận khung giữ trong bàng quang có thể bao gồm việc chế tạo liên khối hai bộ phận này với nhau.

III. Công dụng và các ứng dụng của thiết bị

Về cơ bản, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có thể được sử dụng để phân phối thuốc khu trú đến vị trí khoang bất kỳ trong cơ thể. Theo ví dụ được ưu tiên, khoang trong cơ thể có thể là bàng quang của bệnh nhân nam hoặc nữ cần điều trị. Ví dụ, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh viêm bàng quang do bức xạ, hội chứng bàng quang tăng hoạt, hoặc bệnh ung thư bàng quang, mặc dù thiết bị này cũng có thể phân phối thuốc đến bàng quang để điều trị các tình trạng bệnh lý khác. Trong các ví dụ khác,

thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang theo sáng chế có thể được sử dụng trong các khoang khác của cơ thể bệnh nhân. Ví dụ, thiết bị có kích thước nhỏ có thể được cấy trong khoảng trống âm đạo, khoang dạ dày, khoang màng bụng, hoặc khoang mắt.

Trong một ví dụ, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang được cấy vào bàng quang của bệnh nhân để phân phối khu trú chất gây tê tại chỗ để điều trị chứng đau có nguồn gốc bất kỳ. Ví dụ, chứng đau này có thể là chứng đau do bệnh hoặc rối loạn ở mô sinh dục-niệu, chứng đau có nguồn gốc từ chính thủ thuật đặt ống thông bàng quang bất kỳ, ví dụ đặt ống thông sau phẫu thuật.

Thiết bị này có thể được cấy trong bàng quang của bệnh nhân bằng thiết bị dạng ống thích hợp bất kỳ, ở đây thường được gọi là ống thông, ống thông niệu đạo, hoặc thiết bị soi bàng quang, như đã biết trong lĩnh vực này. Ở đây, các thuật ngữ này được sử dụng hoán đổi cho nhau, trừ khi có quy định riêng khác. Ống thông có thể là thiết bị mua được trên thị trường hoặc thiết bị được làm thích ứng chuyên dụng để phù hợp với một phương án cụ thể của thiết bị phân phối thuốc theo sáng chế.

Trong một ví dụ, phương pháp cấy thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang trong một khoang của cơ thể bao gồm bước đưa thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang ở dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối qua ống thông, và giải phóng thiết bị này ra khỏi ống thông vào khoang của cơ thể, thiết bị này trở lại dạng mở rộng tương đối khi thiết bị ra khỏi ống thông để giữ trong khoang của cơ thể. Trong các ví dụ, dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối có thể là dạng tương đối thẳng, gấp, duỗi, hoặc được ép. Ống thông có thể được đưa vào niệu đạo để cho phép đi vào bàng quang. FIG.15 minh họa một ví dụ của bước giải phóng thiết bị trong phương pháp này. Như được thể hiện trên FIG.15, thiết bị 152 có thể được đẩy qua ống thông 150 bằng que thông 154. Như được thể hiện, thiết bị 152 thay đổi hình dạng khi nó ra khỏi ống thông 150, trở lại dạng mở rộng tương đối để giữ trong bàng quang. Patent Mỹ số

6,139,535 cũng đã mô tả phương pháp và thiết bị để đặt thiết bị y tế trong bàng quang qua niệu đạo.

Theo một số phương án, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang chứa thuốc ở dạng tương đối rắn, như được phẩm dạng thanh hoặc dạng bột. Việc rửa giải thuốc ra khỏi thiết bị diễn ra trong quá trình hoà tan được phẩm dạng thanh. Cụ thể, khi thuốc tiếp xúc và trở nên hoà tan trong dịch thể thâm nhập vào thiết bị, thuốc đã hoà tan sẽ khuếch tán hoặc chảy ra khỏi thiết bị đã cấy dưới tác động của áp suất thẩm thấu. Ví dụ, thiết bị này có thể được đưa vào bàng quang, trong trường hợp này thuốc được hoà tan khi tiếp xúc với nước tiểu trong bàng quang.

Theo một phương án, thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang không bị tiêu huỷ hoặc nói cách khác là cần được lấy ra sau khi cấy. Trong một trường hợp như vậy, phương pháp được mô tả trong đoạn nêu trên còn bao gồm bước lấy thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang ra khỏi khoang của cơ thể sau khi giải phóng thuốc. Các thiết bị chuyên dụng để lấy ra là đã biết trong lĩnh vực này, hoặc có thể được chế tạo cho mục đích này. Ví dụ, patent Mỹ số 5,499,997 đã mô tả phương pháp và thiết bị kẹp để dùng trong thủ thuật nội soi.

Thiết bị theo sáng chế có thể được sử dụng để phân phối khu trú các thuốc đến bàng quang thay vì phân phối thuốc đến toàn thân, điều này có thể là cần thiết trong các trường hợp trong đó việc phân phối thuốc đến toàn thân có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn hoặc tạo ra độ sinh khả dụng không đủ của thuốc.

Phương pháp điều trị bằng thiết bị phân phối thuốc trong bàng quang được mô tả ở đây tạo ra sự giải phóng một lượng thuốc mong muốn trong thời gian kéo dài, liên tục, không liên tục, hoặc định kỳ trong một khoảng thời gian mong muốn (định trước). Trong một ví dụ, thiết bị này có thể phân phối thuốc với liều mong muốn trong một khoảng thời gian kéo dài, ví dụ 24 giờ, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, hoặc 20, 25, 30, 45, 60, hoặc 90 ngày, hoặc lâu hơn. Tốc độ phân phối và liều

thuốc có thể được lựa chọn tùy thuộc vào thuốc được phân phối và bệnh/tình trạng được điều trị. Việc sử dụng các tốc độ thoái biến và/hoặc nguyên liệu tá dược khác nhau, cùng với số lỗ và kích thước lỗ khác nhau trong thiết bị có thể được thực hiện để tạo ra thiết bị có các đặc tính động học giải phóng thuốc khác nhau.

Trong một ví dụ được ưu tiên, thiết bị được sử dụng cho (cụ thể là được cấy vào) bàng quang của bệnh nhân và phân phối dược phẩm theo cách có kiểm soát đến bàng quang. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm này chứa một hoặc nhiều thuốc hữu ích để điều trị hội chứng bàng quang tăng hoạt, bệnh ung thư bàng quang, bệnh viêm bàng quang kẽ, hoặc để làm giảm đau.

Ví dụ, thiết bị có thể được sử dụng để phân phối khu trú lidocaine đến bàng quang trong một khoảng thời gian kéo dài, như khoảng thời gian hơn một ngày chẳng hạn. Có lợi nếu thiết bị này cho phép phân phối lidocaine đến bàng quang để làm tăng nồng độ lidocaine tại chỗ trong mô bàng quang mà không tạo ra nồng độ cao trên toàn thân chẳng hạn.

FIG.16 là sơ đồ khối minh họa phương pháp 160 để phân phối lidocaine đến bàng quang. Trong khối 162, thiết bị đã được nạp lidocaine được đưa vào bàng quang. Trong khối 164, lidocaine được giải phóng liên tục từ thiết bị trong một khoảng thời gian kéo dài. Theo một số phương án, lượng lidocaine được nạp vào có thể nằm trong khoảng từ 50mg đến 100mg. Khoảng thời gian kéo dài có thể nằm trong khoảng từ một ngày đến mười bốn ngày chẳng hạn. Phương pháp này có thể tạo ra nồng độ lidocaine kéo dài trong niệu mạc của bàng quang.

Có lợi nếu nồng độ lidocaine kéo dài trong niệu mạc được thiết bị và phương pháp theo sáng chế tạo ra có thể lớn hơn nồng độ thường được coi là có thể dung nạp trên toàn thân. Nồng độ tại chỗ cao của thuốc được tạo ra mà không tạo ra nồng độ đáng kể trên toàn thân. Điều đó cho phép sử dụng một cách hiệu quả lượng lidocaine tương đối nhỏ được nạp vào để tạo ra nồng độ lidocaine có tác dụng điều trị trong

niệu mạc. Nồng độ lidocaine trong niệu mạc có thể lớn hơn nồng độ có thể đạt được trên toàn thân mà không gây ra các tác dụng toàn thân. Nồng độ lidocaine trong niệu mạc cũng có thể lớn hơn nồng độ có thể đạt được bằng cách truyền nhỏ giọt, và ngoài ra cũng có thể tránh được nồng độ đỉnh ban đầu cao liên quan đến việc truyền nhỏ giọt. Lượng thuốc nạp vào nhỏ có thể tạo thuận lợi cho độ an toàn của thiết bị do lượng thuốc nạp vào có thể là đủ nhỏ để tránh được các tác dụng toàn thân không mong muốn ngay cả trong trường hợp thiết bị bị hỏng. Tuy vậy, lượng thuốc nạp vào nhỏ có thể tạo ra nồng độ lidocaine hữu hiệu trong niệu mạc do tính chất phân phối khu trú. Để biết thêm thông tin chi tiết, xem Ví dụ 8 dưới đây.

Trong một số ví dụ, phương pháp này có thể phân phối lidocaine mà không ảnh hưởng đến độ pH của nước tiểu. Ví dụ, không cần sử dụng lidocaine cùng với chất đệm như natri bicacbonat. Để biết thêm thông tin chi tiết, xem Ví dụ 9 dưới đây.

Trong một số ví dụ, phương pháp này có thể phân phối lidocaine ở dạng tương đối rắn, điều đó có thể cho phép làm giảm kích thước của thiết bị để tránh kích thích bàng quang và gây khó chịu cho bệnh nhân.

Trong một số ví dụ, (1) việc đưa thiết bị đã được nạp lidocaine vào bàng quang có thể bao gồm bước đưa một thiết bị được nạp lidocaine với lượng thứ nhất và thứ hai vào bàng quang; và (2) việc giải phóng liên tục lidocaine từ thiết bị trong một khoảng thời gian kéo dài có thể bao gồm bước khởi đầu quá trình giải phóng lượng lidocaine được nạp vào thứ nhất và tiếp đó khởi đầu quá trình giải phóng lượng lidocaine được nạp vào thứ hai. Lượng nạp vào thứ nhất có thể được làm thích ứng để giải phóng tương đối nhanh, trong khi lượng nạp vào thứ hai có thể được làm thích ứng để giải phóng liên tục hơn. Ví dụ, lượng nạp vào thứ nhất có thể ở dạng lỏng trong khi lượng nạp vào thứ hai có thể ở dạng rắn. Trong một ví dụ khác, lượng nạp vào thứ nhất có thể được chứa trong bơm thẩm thấu hoạt động tương đối nhanh như ống làm bằng silicon có thành ống tương đối mỏng hơn, trong khi lượng nạp vào thứ hai có thể được chứa trong bơm thẩm thấu có thời gian trễ ban đầu hoặc thời

gian cảm ứng trước khi giải phóng, chẳng hạn như ống làm bằng silicon có thành ống tương đối dày hơn. Theo đó, phương pháp này có thể giải phóng lidocaine liên tục vào bàng quang trong giai đoạn ban đầu, giai đoạn cấp diễn và trong giai đoạn duy trì. Phương pháp như vậy có thể bù lại cho thời gian cảm ứng ban đầu của thiết bị như được mô tả dưới đây trong Ví dụ 8.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế dưới đây.

Ví dụ 1: Kết cấu của bơm thẩm thấu dạng ống

Kết cấu của bơm thẩm thấu dạng ống làm bằng silicon được mô tả dưới đây. Các ống làm bằng polyme tương hợp sinh học như polyuretan có thể được sử dụng tùy thuộc vào độ thấm nước (và thuốc) và các đặc tính cơ học. Các phương trình kết cấu đối với bơm thẩm thấu dạng ống cho phép thu được lượng thuốc nạp vào và tốc độ giải phóng mong muốn. Độ dày của ống sẽ tương quan với tính nguyên vẹn cơ học và độ thấm nước. Đường kính trong của ống và độ dày thành ống sẽ xác định lượng thuốc nạp vào và đường kính ngoài của ống. Chiều dài của ống sẽ ảnh hưởng cả đến lượng thuốc nạp vào cũng như kích thước lớn hoặc đường kính vòng của bơm thẩm thấu dạng ống. Diện tích bề mặt thẩm thấu mà qua đó nước hoặc nước tiểu có thể thấm qua ống bị ảnh hưởng bởi đường kính ngoài của ống và chiều dài ống. Các thông số này sẽ ảnh hưởng tổng hiệu suất của bơm thẩm thấu.

Bơm thẩm thấu dạng ống chứa thuốc trong một khoang bên trong, và có khả năng chuyển thuốc ra môi trường bên ngoài. Các thông số của bơm thẩm thấu dạng ống được xác định dưới đây.

C: nồng độ thuốc tức thời trong khoang của thiết bị

ρ : mật độ thuốc

S: độ tan của thuốc

d: đường kính trong của ống

h: độ dày thành ống

D: đường kính vòng lớn được tạo bởi ống

L: tổng chiều dài của ống, $L=\pi D$

L_n : chiều dài ống không có vách chống thấm

L_s : chiều dài ống có vách chống thấm, $L_s=L-L_n$

V: thể tích khoang chứa thuốc, $V = \frac{\pi d^2 L}{4}$

m: lượng thuốc tức thời còn lại trong khoang của thiết bị, $m = CV = C \frac{\pi d^2}{4} L$

m_p : tổng lượng thuốc nạp vào, $m_p = \rho V = \rho \frac{\pi d^2}{4} L$

$\Delta\Pi$: mức chênh lệch áp suất thẩm thấu giữa bên trong và bên ngoài ống

$\Delta\Pi_s$: mức chênh lệch áp suất thẩm thấu tại điểm bão hoà giữa bên trong và bên ngoài ống

k: hệ số thấm để vận chuyển dung môi

A: diện tích bề mặt thẩm thấu để thấm nước, $A=\pi(d+h)L_n$

t_z : thời gian giải phóng theo bậc không

$\frac{dm}{dt}$: tốc độ thay đổi khối lượng thuốc trong khoang, $\frac{dm}{dt} = -kA \frac{\Delta\Pi}{h} C$

$\dot{m}_z$: tốc độ giải phóng theo bậc không, $\dot{m}_z = -\left. \frac{dm}{dt} \right|_{zero} = kA \frac{\Delta\Pi_s}{h} S$

m_z : lượng được giải phóng trong quá trình giải phóng theo bậc không,

$$m_z = \dot{m}_z \cdot t_z$$

Thông số ' dm/dt ' được xác định là tốc độ giảm khối lượng thuốc trong khoang chứa của thiết bị do ' m ' thể hiện lượng thuốc tức thời còn lại trong khoang của thiết bị. Các dấu trừ trong biểu thức ' dm/dt ' phản ánh thực tế là thiết bị này sẽ bị

mất đi lượng thuốc của nó do quá trình giải phóng thẩm thấu khi thiết bị được ngâm trong nước hoặc nước tiểu. Khi áp suất thẩm thấu của môi trường xung quang là đủ nhỏ so với áp suất thẩm thấu của dược phẩm bên trong khoang chứa thuốc, định luật van't Hoff có thể được sử dụng để thu được:

$$\frac{\Delta \Pi_c}{\Delta \Pi_s} = \frac{C}{S} \quad (1.1)$$

trong đó mối tương quan theo tỷ lệ giữa áp suất thẩm thấu và nồng độ được sử dụng.

Tốc độ giải phóng thuốc từ thiết bị vẫn không đổi trong khoảng thời gian ban đầu khi nồng độ bên trong khoang chứa thuốc bằng độ tan của thuốc được nạp vào. Lượng thuốc được giải phóng trong 'khoảng thời gian giải phóng theo bậc không' ban đầu này có thể được biểu thị là:

$$m_z = \left(1 - \frac{S}{\rho}\right) m_p \quad (1.2)$$

Tốc độ giải phóng thuốc giảm xuống sau khoảng thời gian giải phóng theo bậc không khi nồng độ thuốc bên trong khoang giảm xuống. Tốc độ thay đổi khối lượng thuốc (dm/dt) trong khoang vẫn có thể được thể hiện theo tốc độ giải phóng theo bậc không ($\dot{m}_z$):

$$\frac{dm}{dt} = -kA \frac{\Delta \Pi}{h} C = \left(-kA \frac{\Delta \Pi_s}{h} S\right) \frac{C}{S} \frac{\Delta \Pi}{\Delta \Pi_s} = -\dot{m}_z \frac{C^2}{S^2} \quad (1.3)$$

Các biểu thức về lượng thuốc còn lại trong khoang chứa (m) và tốc độ thay đổi khối lượng thuốc (dm/dt) là khác nhau trong hai khoảng thời gian, khoảng thời gian giải phóng theo bậc không và khoảng thời gian giải phóng không theo bậc không. Các biểu thức cho khoảng thời gian giải phóng theo bậc không ($0 \leq t \leq t_z$) là:

$$m = m_p - \dot{m}_z t \quad (1.4)$$

$$\frac{dm}{dt} = -\dot{m}_z \quad (1.5)$$

Phương trình (1.3) có thể được tích hợp để tìm ra các biểu thức cho khoảng thời gian giải phóng không theo bậc không ($t \geq t_z$). Nồng độ thuốc (C) và khối lượng

thuốc (m) là các biến phụ thuộc vào thời gian và tương quan với nhau theo phương trình:

$$m = CV \quad (1.6)$$

Sau khi kết hợp phương trình (1.6) với phương trình (1.3), phương trình (1.3) có thể được tích hợp từ t_z đến t để thu được:

$$\int_{SV}^m m^{-2} dm = \int_{t_z}^t -\frac{\dot{m}_z}{(SV)^2} dt \quad (1.7)$$

Khối lượng thuốc còn lại bên trong khoang chứa tại thời điểm t ($\geq t_z$) có thể được biểu thị là:

$$m = \frac{S}{\rho} m_p \left[1 + \frac{\rho}{S} \frac{\dot{m}_z}{m_p} (t - t_z) \right]^{-1} \quad (1.8)$$

và

$$\frac{dm}{dt} = -\dot{m}_z \left[1 + \frac{\rho}{S} \frac{\dot{m}_z}{m_p} (t - t_z) \right]^{-2} \quad (1.9)$$

trong đó

$$t_z = \left(1 - \frac{S}{\rho} \right) \frac{m_p}{\dot{m}_z} \quad (1.10)$$

Khối lượng thuốc trong khoang của thiết bị sau t_z có thể được biểu thị là:

$$m = \alpha m_p \quad (\alpha \leq 1) \quad (1.11)$$

trong đó α là thông số tỷ lệ thể hiện khối lượng thuốc còn lại so với lượng thuốc nạp vào ban đầu (ví dụ, nếu α bằng 0,05, thì 5% tổng lượng thuốc nạp vào vẫn còn lại trong thiết bị hoặc 95% tổng lượng thuốc nạp vào đã được giải phóng ra). Thay thế phương trình (1.11) vào phương trình (1.8) để tính được thời gian t là:

$$t = t_z + \frac{m_p}{\dot{m}_z} \left(-\frac{S}{\rho} + \frac{1}{\alpha} \frac{S^2}{\rho^2} \right) = \frac{m_p}{\dot{m}_z} \left(1 - 2 \frac{S}{\rho} + \frac{1}{\alpha} \frac{S^2}{\rho^2} \right) \quad (1.12)$$

trong đó t_z được thay thế bằng phương trình (1.10). Phương trình (1.12) cho thấy rằng $\frac{m_p}{\dot{m}_z}$ là thừa số xác định thang thời gian phân phối. Kết quả này cho thấy rằng

tổng lượng thuốc nạp vào và tốc độ giải phóng theo bậc không ban đầu sẽ quyết định toàn bộ tập tính của profin giải phóng thuốc theo thời gian.

Ví dụ 2: So sánh profin giải phóng của các thiết bị khác nhau

Các ví dụ về việc áp dụng phương trình (1.12) được trình bày ở đây. FIG.17 minh hoạ ba thiết bị khác nhau A, B, và C, và FIG.18 là đồ thị minh hoạ các profin giải phóng thuốc in vitro của ba thiết bị khác nhau A, B, và C. Mỗi thiết bị là một ống có chức năng làm bơm thẩm thấu. Các ống này được chế tạo bằng silicon. Mỗi ống định ra một khoang chứa bên trong, và nạp một thể tích lidocaine vào khoang chứa. Ngoài ra, mỗi ống còn định ra một diện tích bề mặt thẩm thấu bên ngoài, và một lỗ được tạo ra trong diện tích bề mặt thẩm thấu. Lỗ này được phép giải phóng lidocaine từ khoang chứa dưới áp suất thẩm thấu.

Cụ thể hơn, thiết bị A là ống làm bằng silicon có diện tích bề mặt thẩm thấu khoảng 2cm và thể tích khoang chứa khoảng 2mg. Thiết bị B là ống làm bằng silicon có diện tích bề mặt thẩm thấu khoảng 1cm và thể tích khoang chứa khoảng 1mg. Thiết bị C là ống làm bằng silicon có diện tích bề mặt thẩm thấu khoảng 2cm, một nửa của nó được phủ bằng hai vách polyuretan gần lỗ giải phóng, và thể tích khoang chứa khoảng 2mg. Do các vách này, diện tích bề mặt thẩm thấu hữu hiệu của thiết bị C là gần giống với diện tích bề mặt thẩm thấu của thiết bị B, song thể tích khoang chứa của thiết bị C là gần giống với thể tích khoang chứa của thiết bị A. Đối với mỗi thiết bị, các đầu của ống làm bằng silicon được đóng kín bằng các vi cầu, và khoang chứa được nạp lidocaine. Trong trường hợp thiết bị C, các vách được bố trí tương đối gần với lỗ để hạn chế mức độ phân tách lidocaine trong quá trình giải phóng.

Tiếp đó, các thiết bị được thử nghiệm in vitro trong nước ở nhiệt độ 37°C, và profin giải phóng thu được được lập đồ thị như được thể hiện trên FIG.18. Lượng thuốc được nạp vào (m_p), tốc độ giải phóng thuốc theo bậc không ($\dot{m}_z$), và thang thời gian phân phối ($m_p / \dot{m}_z$) của mỗi thiết bị được thể hiện trong Bảng 1 dưới dạng

giá trị tương đối so với các giá trị của thiết bị A. Do thiết bị B có chiều dài bằng khoảng một nửa chiều dài của thiết bị A, nên cả lượng thuốc nạp vào và tốc độ giải phóng theo bậc không của thiết bị B đều bằng khoảng một nửa các giá trị của thiết bị A, do đó thu được thang thời gian phân phối giống nhau đối với thiết bị A và thiết bị B. FIG.18 cho thấy rằng toàn bộ profin giải phóng in vitro theo thời gian là tương tự đối với thiết bị A và thiết bị B. Thiết bị C có chiều dài gần giống với chiều dài của thiết bị A, song khoảng một nửa chiều dài của thiết bị C được phủ bằng các vách polyuretan để làm giảm hoặc làm giảm đến mức tối thiểu mức độ thấm nước. Theo đó, tốc độ giải phóng theo bậc không của thiết bị C bằng khoảng một nửa tốc độ giải phóng theo bậc không của thiết bị A. Vì vậy, thang thời gian phân phối của thiết bị C bằng khoảng hai lần thang thời gian phân phối của thiết bị A. FIG.18 cho thấy rằng tốc độ giải phóng thuốc của thiết bị C là chậm gấp đôi so với tốc độ giải phóng thuốc của thiết bị A.

Biến số Thiết bị	Lượng thuốc nạp vào (m_p)	Tốc độ giải phóng theo bậc không ($\dot{m}_z$)	Thang thời gian phân phối ($m_p / \dot{m}_z$)
A	1	1	1
B	1/2	1/2	1
C	1	1/2	2

Bảng 1: So sánh ba thiết bị được ký hiệu là A, B, và C được thể hiện trên FIG.17.

Ví dụ 3: Lựa chọn các đặc tính của thiết bị để thu được tốc độ giải phóng mong muốn

Các phương trình nêu dưới đây cho phép lựa chọn các đặc tính của thiết bị để thu được tốc độ giải phóng mong muốn. Cụ thể hơn, các phương trình này có thể cho phép xác định diện tích của thiết bị được phủ bằng lớp phủ hoặc vách để thu được tốc độ giải phóng nhất định cho một lượng thuốc nhất định được nạp vào. Các đặc tính của thiết bị có thể được xác định trên cơ sở một thiết bị đối chứng có kích thước đối chứng giải phóng một lượng thuốc đối chứng được nạp vào theo một profin giải

phóng đối chứng trong thử nghiệm in vitro. Khi đã biết các thông số đối chứng này, các phương trình có thể xác định được các đặc tính của thiết bị đích có tốc độ giải phóng mong muốn so với thiết bị đối chứng.

Nhằm mục đích dùng làm ví dụ, thiết bị A được thể hiện trên FIG.17 là thiết bị đối chứng. Thiết bị A có các thông số về kết cấu như sau:

Đường kính trong của ống: $d_o = 0,3048\text{mm}$

Độ dày thành ống: $h_o = 0,1651\text{mm}$

Chiều dài ống: $L_o = 2\text{cm}$

Lượng thuốc nạp vào: $m_{p,o} = 2\text{mg}$

Thời gian điều trị: khoảng 3 ngày

Tốc độ giải phóng đối chứng $m_{z,o}$ của thiết bị A được lập đồ thị trên FIG.18. Bắt đầu bằng các thông số như vậy của thiết bị đối chứng, các phương trình dưới đây cho phép xác định được các đặc tính của thiết bị đối với thiết bị đích có tốc độ phân phối thuốc mong muốn đối với một lượng thuốc nạp vào mong muốn so với thiết bị đối chứng. Cụ thể hơn, hai biến số được xác định:

a = thừa số của tốc độ phân phối theo bậc không mong muốn

b = lần lượt là các thừa số của lượng thuốc nạp vào mong muốn. Các định nghĩa nhằm xác định điều kiện đích mong muốn là như sau:

Tốc độ phân phối theo bậc không ($\dot{m}_z$): a lần tăng so với điều kiện cơ bản

Lượng thuốc nạp vào (m_p): b lần tăng so với điều kiện cơ bản

Ở đây, giả định rằng thuốc và vật liệu chế tạo ống vẫn không đổi trong cả điều kiện cơ bản lẫn điều kiện đích. Ở đây, các thông số cho điều kiện đích không có ký hiệu ở dưới. Điều kiện tốc độ phân phối theo bậc không cho:

$$\frac{d+h}{h} L_n = \left(\frac{d_o+h_o}{h_o} L_o \right) a \quad (1.13)$$

và điều kiện đối với lượng thuốc nạp vào cho:

$$d^2 L = (d_o^2 L_o) b \quad (1.14)$$

Độ dày thành ống có thể thay đổi, song ở đây được giữ cố định cho đơn giản:

$$h = h_o \quad (1.15)$$

Cần lưu ý rằng thành ống quá mỏng có thể không có tính nguyên vẹn cơ học đầy đủ trong khi thành ống quá dày có thể tạo ra thời gian cảm ứng để giải phóng thuốc lúc đầu từ thiết bị dài ở mức không mong muốn. Do đó, độ dày thành ống nằm trong một khoảng thích hợp có thể được xác định dựa trên các đặc tính cơ học và độ thấm nước của vật liệu được sử dụng để chế tạo ống polyme.

Ống làm bằng silicon với thành mỏng thích hợp có thể có tác dụng làm màng thấm nước khi nạp thuốc vào bên trong ống. Trước hết, các phương trình dưới đây xem xét trường hợp trong đó ống thấm nước không được phủ bằng vách polyme. Thiết bị A và thiết bị B trên FIG.18 thể hiện trường hợp như vậy. Nước có thể thấm vào khoang chứa thuốc qua toàn bộ chiều dài của ống, và như vậy:

$$L = L_n \quad (1.16)$$

Có thể thu được phương trình bậc hai cho đường kính trong từ phương trình (1.13) và phương trình (1.14) như sau:

$$d^2 - \frac{(b/a)d_o^2}{d_o + h_o} d - \frac{(b/a)d_o^2}{d_o + h_o} h_o = 0 \quad (1.17)$$

trong đó một nghiệm số là dương và nghiệm số còn lại là âm. Nghiệm số dương được ký hiệu là d_1 , và theo đó nghiệm số đối với chiều dài của ống là:

$$L_1 = \frac{d_o^2 L_o b}{d_1^2} = \frac{d_o + h_o}{d_1 + h_o} L_o a \quad (1.18)$$

Theo đó, đường kính trong của ống và chiều dài ống có thể được tính toán khi các thừa số đối với tốc độ phân phối và lượng thuốc nạp vào được lựa chọn. Hai ví dụ được thể hiện dưới đây trong Bảng 2. Đối với các ống được chế tạo bằng các polyme khác nhau hoặc chứa các thuốc khác nhau, các nghiên cứu về quá trình giải phóng in vitro bổ sung có thể được tiến hành để xác định được các điều kiện cơ bản đối với tổ hợp cụ thể này của ống làm bằng polyme và thuốc.

Thừa số Thông số kết cấu	Đối với tốc độ phân phối (a): 10 Đối với lượng thuốc nạp vào (b): 50	Đối với tốc độ phân phối (a): 20 Đối với lượng thuốc nạp vào (b): 200
Đường kính trong của ống (d_1)	1,1326mm	2,1303mm
Chiều dài ống (L_1)	7,2418cm	8,1885cm
Đường kính vòng lớn (D_1)	2,3051cm	2,6065cm
Lượng thuốc nạp vào (m_p)	100mg	400mg
Thời gian điều trị	15 ngày	30 ngày

Bảng 2. Thông số kỹ thuật của hai ví dụ về thiết bị để sử dụng cho người

Như được đề cập đến trên đây, chiều dài được phủ bằng vách được ký hiệu là L_s . Phần vừa được mô tả trên đây tương ứng với trường hợp trong đó $L_s = 0$, đây là trường hợp thường được mong muốn để làm giảm đường kính của thiết bị. Ví dụ, việc không sử dụng vách có thể tạo thuận lợi cho việc đưa thiết bị qua rãnh thao tác của thiết bị soi bàng quang, mà có thể có đường kính khoảng 2,4mm hoặc nhỏ hơn. Tuy nhiên, phương trình tiếp theo sẽ xem xét trường hợp trong đó ống thấm nước

được phủ ít nhất một phần bằng vật liệu làm giảm độ thấm nước của ống, nghĩa là $L_s > 0$. Thiết bị C trên FIG.18 thể hiện trường hợp này. Thiết bị C có thể được phủ ít nhất một phần bằng vách hoặc lớp phủ làm bằng polyme có độ thấm nước tương đối thấp như polyuretan, điều đó có thể giúp làm giảm hoặc làm giảm đến mức tối thiểu mức độ thấm nước vào ống. Lớp phủ đặc biệt như parylen cũng có thể được sử dụng để làm giảm mức độ thấm nước. Phương trình (1.13) và phương trình (1.14) cho thấy rằng chiều dài ống (L) sẽ gia tăng nhanh hơn so với chiều dài được phủ bằng vách (L_n) khi đường kính trong của ống (d) giảm ($L \propto 1/d^2$ và $L_n \propto 1/(d+h)$). Chiều dài của phần được phủ bằng vách là:

$$L_s = L - L_n \quad (1.19)$$

Bằng cách sử dụng phương trình (1.13), (1.14), và (1.19), chiều dài được phủ bằng vách được biểu thị là:

$$L_s = \pi D - \frac{(d_o + h_o)L_o a}{d_o \sqrt{(L_o b) / (\pi D) + h_o}} \quad (1.20)$$

hoặc sử dụng phương trình (1.18), tính được giá trị sau:

$$\frac{L_s}{L_1} = \frac{D}{D_1} - \frac{d_1 + h_o}{d + h_o} \quad (1.21)$$

trong đó ký hiệu 1 phía dưới thể hiện trường hợp không sử dụng vách. Phần chiều dài ống được phủ bằng vách có thể được biểu thị theo đường kính trong của ống (d) là:

$$\frac{L_s}{L} = 1 - \frac{a(d_o + h_o)}{b d_o^2} \left(\frac{d^2}{d + h_o} \right) \quad (1.22)$$

hoặc theo đường kính vòng (D) là:

$$\frac{L_s}{L} = 1 - \frac{(d_o + h_o)L_o a}{d_o \sqrt{\pi b L_o D} + \pi h_o D} \quad (1.23)$$

Ví dụ 4: Lựa chọn các đặc tính của dây đàn hồi

Thử nghiệm ép được tiến hành đối với khung giữ dạng bánh quy xoắn được thể hiện trên FIG.19 để chứng minh các yếu tố kết cấu khác nhau ảnh hưởng thế nào

đến hằng số đàn hồi của khung giữ. Dây đàn hồi dạng bánh quy xoắn được chế tạo bằng dây nitinol siêu đàn hồi có đường kính 0,009 in_{sr} hoặc 0,2286mm. Khi thử nghiệm ép được tiến hành, dữ liệu về lực và mức độ dịch chuyển được thu thập. Dữ liệu này được lập đồ thị thành đồ thị được thể hiện trên FIG.20.

Khi tải trọng ép được tác động đến khung giữ, khung này biến dạng từ dạng được thể hiện trên hình A thành dạng được thể hiện trên hình B, và cuối cùng thành dạng được thể hiện trên hình C. Cụ thể, ba dạng A, B, và C của thiết bị được thể hiện trên FIG.19 tương ứng với ba điểm dữ liệu A, B, và C trên đồ thị được thể hiện trên FIG.20.

Như được thể hiện trên FIG.19, nói chung lực ép được hấp thụ bởi vòng cung chung lớn hơn của dây đàn hồi dạng bánh quy xoắn khi khung biến dạng từ dạng A và dạng B. Khi khung trở lại dạng B, hai nửa vòng tròn tạo thành dây đàn hồi sẽ chồng lên nhau. Đồ thị về lực/mức độ dịch chuyển thể hiện mức tăng hệ số góc (khoảng 15 lần), và tình trạng này được duy trì khi khung biến dạng từ dạng B đến dạng C.

Thử nghiệm này và các phân tích sau đó cho thấy rằng môđun Young E nhỏ của các elastome có môđun thấp có thể được bù lại bằng một hoặc nhiều cách như sau: giảm bán kính của vòng cung, tăng đường kính của dây, và có nhiều và/hoặc các vòng tròn hoặc cuộn chồng lên nhau. Ví dụ, việc giảm bán kính của vòng cung được tạo bởi khung theo hệ số (2) và tăng đường kính của dây được sử dụng để chế tạo khung theo hệ số hai (2) có thể làm tăng đáng kể hằng số đàn hồi theo hệ số 2^7 hoặc 128.

Ví dụ 5: Hằng số đàn hồi mẫu của các dây có môđun thấp nhất định

Dây nitinol có môđun Young khoảng 30 GPa, đường kính khoảng 0,2286mm, bán kính vòng cung khoảng 1,5cm, và một vòng xoắn có thể có hằng số đàn hồi khoảng 3,7 N/m. Dây polyuretan có môđun Young khoảng 25 MPa, đường kính

khoảng 1mm, bán kính vòng cung khoảng 1cm, và một vòng xoắn có thể có hằng số đàn hồi khoảng 3,8 N/m. Dây silicon có môđun Young khoảng 2,41 MPa, đường kính khoảng 1,2mm, bán kính vòng cung khoảng 0,75cm, và hai vòng xoắn có thể có hằng số đàn hồi khoảng 3,6 N/m. Dây poly(glyxerol-sebacat) (PGS) có môđun Young khoảng 1,7 MPa, đường kính khoảng 1,2mm, bán kính vòng cung khoảng 0,76cm, và ba vòng xoắn có thể có hằng số đàn hồi khoảng 3,7 N/m.

Ví dụ 6: Phân phối lidocaine in vitro từ các thiết bị khác nhau

Nghiên cứu về quá trình giải phóng lidocaine in vitro được tiến hành với năm thiết bị khác nhau. Mỗi thiết bị là ống làm bằng silicon được nạp các miếng lidocaine kết tinh. Hai kích thước khác nhau của ống làm bằng silicon được sử dụng. Thông số kỹ thuật của các thiết bị này được thể hiện trong Bảng 3. Mỗi ống được đóng kín bằng các bi nhỏ làm bằng thép không gỉ được đút vào các đầu. Ngoại trừ thiết bị đối chứng, các thiết bị còn lại được khoan một lỗ ở phần giữa các bi trong mỗi ống. Mỗi lỗ có đường kính khoảng 50 μ m. Đường kính này được lựa chọn để thu được profin giải phóng theo bậc một dựa trên kết quả thu được trong các thử nghiệm về quá trình giải phóng in vitro được tiến hành với CSC. Thiết bị được ký hiệu là Kiểu III trong bảng này có vách làm bằng polyuretan, tương tự với thiết bị được thể hiện trên FIG.13, để làm giảm mức độ thấm nước vào thiết bị. Thiết bị được ký hiệu là Đối chứng trong bảng này không có lỗ. Trong quá trình thử nghiệm, các bi nhỏ bị đẩy ra ngoài do sự tích lũy áp suất thủy tĩnh bên trong ống. Đường cong thể hiện mức độ giải phóng lidocaine in vitro của các thiết bị được thể hiện trên FIG.21.

Kiểu	Lượng thuốc nạp vào	I.D. x O.D. (inso)	Độ dày thành ống (inso)	Tổng chiều dài ống (cm)
I	2mg	0,012 x 0,025 (0,3048mm x 0,635mm)	0,0065 (0,1651mm)	2
II	1mg	0,012 x 0,025 (0,3048mm x 0,635mm)	0,0065 (0,1651mm)	1
III	2mg	0,012 x 0,025 (0,3048mm x 0,635mm)	0,0065 (0,1651mm)	2 (một nửa được phủ bằng vách)
IV	4mg	0,020 x 0,037 (0,508mm x 0,9398mm)	0,0085 (0,2159mm)	2
Đối chứng	4mg	0,020 x 0,037 (0,508mm x 0,9398mm)	0,0085 (0,2159mm)	2 (không có lỗ)

Bảng 3. Thông số kỹ thuật của các thiết bị được sử dụng trong nghiên cứu về quá trình giải phóng lidocaine in vitro

Ví dụ 7: Phân phối và giữ thiết bị in vivo trong bàng quang thỏ

Chế tạo khung giữ trong bàng quang bằng dây Nitinol (đường kính 0,009 inso (0,2286mm)) được phủ bằng đường ống silicon. Tạo vòng xoắn bằng dây platin ở đầu mút của dây Nitinol, và phủ epoxy đã xử lý bằng tia tử ngoại tương hợp sinh học và chế hoá để tạo ra đầu mút tù trên dây Nitinol. Các đầu mút phải tù và mềm để tránh có thể gây kích thích và tạo sẹo trên bề mặt mô của túi trong cơ thể, ví dụ bề mặt mô bàng quang. Thiết bị với dây đã được phủ có dạng hai vòng chồng lên nhau với các đầu được đặt bên trong chu vi ngoài giống với vòng tròn được xác định bởi các vòng này. Khung giữ trong bàng quang về cơ bản có dạng bánh quy xoắn.

Thiết bị giữ này được cấy vào bàng quang thỏ bằng ống thông tiết niệu 10-Fr. Hình dạng của thiết bị được lựa chọn để có thể chịu được lực ép gia tăng khi ép hai vòng (tức là các vòng thứ cấp) này. Đặc điểm tương tự vật đàn hồi này được tạo ra nhằm ngăn không cho kết cấu bị méo mó sao cho nó không thể đi vào niệu đạo. Thiết bị này lập tức trở lại hình dạng ban đầu của nó khi lực nén được loại bỏ do đặc tính siêu đàn hồi của Nitinol. Thay vì phải ép thiết bị vào lòng ống thông, thiết bị này có thể được duỗi ra và được đẩy qua lòng ống thông bằng cách sử dụng que thông. Thiết bị này sẽ cuộn trở lại dạng ban đầu của nó sau khi đi ra khỏi đầu xa của ống thông. Thiết bị này không bị đào thải ra khỏi bàng quang.

Ví dụ 8: Phân phối lidocaine in vivo trong bàng quang thỏ

Các nghiên cứu về mức độ tiếp xúc với thuốc được tiến hành in vivo ở thỏ để nghiên cứu mức độ hấp thu lidocaine của bàng quang. Nghiên cứu này được tiến hành với thỏ đực trắng New Zealand. Lidocaine được phân phối đến một số thỏ bằng cách sử dụng các thiết bị phân phối thuốc được cấy trong bàng quang, trong khi tiến hành truyền nhỏ giọt đối với các thỏ khác nhằm mục đích so sánh.

Đối với các thỏ được điều trị bằng cách truyền nhỏ giọt, truyền nhỏ giọt 10ml dung dịch lidocaine trong nước vào bàng quang. Dựa trên các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành trước đây, liều lidocaine là 2mg hoặc 5mg cho mỗi kg thể trọng. Dung dịch này được truyền nhỏ giọt bằng cách sử dụng ống thông Foley 10-Fr loại dùng trong nhi khoa được đút qua niệu đạo, và dung dịch được giữ trong bàng quang trong thời gian một hoặc hai giờ. Các mẫu máu được lấy tại nhiều thời điểm trước và sau khi truyền nhỏ giọt. Bàng quang được lấy từ thỏ một ngày sau khi truyền nhỏ giọt, và các mẫu nước tiểu cũng được lấy tại thời điểm này.

Thỏ được điều trị bằng vật cấy trong bàng quang được sử dụng thiết bị “ba ngày” hoặc thiết bị “sáu ngày”. Cả hai thiết bị này đều có dạng tương đương với thiết bị được thể hiện trên FIG.1, mỗi thiết bị có một khung giữ dạng bánh quy xoắn được

liên kết với bộ phận chứa thuốc làm bằng silicon. Bộ phận chứa thuốc của thiết bị ba ngày có chiều dài khoảng 0,0065 in (0,1651mm), đường kính trong khoảng 0,012 in (0,3048mm), đường kính ngoài khoảng 0,025 in (khoảng 0,635mm), và lượng thuốc nạp vào khoảng 2mg lidocaine. trong khi bộ phận chứa thuốc của thiết bị sáu ngày có chiều dài khoảng 0,0085 in (0,2159mm), đường kính trong khoảng 0,020 in (khoảng 0,508mm), đường kính ngoài khoảng 0,037 in (0,9398mm), và lượng thuốc nạp vào khoảng 2mg lidocaine. Các thuật ngữ “thiết bị ba ngày” và “thiết bị sáu ngày” được dùng để chỉ cấu hình của thiết bị mà không phải là độ dài của thời gian cấy. Đối với mỗi thỏ, thiết bị này có thể được đút qua ống thông niệu đạo 10-Fr cải biến bằng cách sử dụng thủ thuật đã được mô tả trên đây đối với FIG.16. Ống thông được lấy ra sau khi đã cấy thiết bị. Lấy các mẫu máu tại nhiều thời điểm trước và sau khi cấy thiết bị. Ngoài ra, các ảnh tia X cũng được chụp cho một thỏ ngay sau khi cấy, hai ngày sau khi cấy, và chín ngày sau khi cấy, cả ở tư thế nằm nghiêng bên phải lẫn tư thế nằm ngửa. Nhiều ảnh tia X được chụp tại các thời điểm khác nhau cho thấy rằng thiết bị này dịch chuyển tự do bên trong bàng quang hơn là nằm ở một vị trí. Thiết bị này cũng được dung nạp tốt ở các thỏ trong suốt đợt nghiên cứu in vivo mà không gây ra các vấn đề bất kỳ cho sức khỏe. Bàng quang được lấy từ thỏ tại nhiều thời điểm sau khi cấy, bao gồm một ngày, hai ngày, ba ngày, và sáu ngày. Các mẫu nước tiểu cũng được lấy tại thời điểm bàng quang được lấy ra.

Các mẫu máu, bàng quang và nước tiểu được phân tích để xác định nồng độ lidocaine trong huyết tương, mô bàng quang, và nước tiểu. FIG.22 là đồ thị minh họa nồng độ lidocaine trong huyết tương theo thời gian đối với các liệu pháp điều trị khác nhau, và FIG.23 là đồ thị tương tự với trục X được biến đổi. Trong các đồ thị này, liệu pháp điều trị bằng cách truyền nhỏ giọt được thể hiện bằng các đường nét đứt và liệu pháp điều trị bằng thiết bị được thể hiện bằng các đường nét liền. Phần chú giải thể hiện trọng lượng của mỗi thỏ cùng với kiểu điều trị. Nói chung, việc thể hiện dữ liệu trên FIG.22 cho phép so sánh các liệu pháp điều trị bằng cách truyền

nhỏ giọt khác nhau với các liệu pháp điều trị bằng vật cấy trong bàng quang khác nhau, trong khi việc thể hiện dữ liệu trên FIG.23 cho phép so sánh các liệu pháp điều trị bằng vật cấy trong bàng quang khác nhau với nhau.

Như được thể hiện trên FIG.22, việc truyền nhỏ giọt dung dịch lidocaine sẽ tạo ra một sóng nồng độ lidocaine ban đầu trong huyết tương, song không phát hiện thấy lidocaine trong huyết tương sau thời gian một ngày. Dư đó, liệu pháp điều trị bằng cách truyền nhỏ giọt cho phép làm tăng đột ngột nồng độ lidocaine trong huyết tương, song diễn ra nhanh sau tình trạng tăng này là tình trạng giảm nhanh nồng độ lidocaine trong huyết tương. Trong trường hợp thỏ được điều trị bằng cách truyền nhỏ giọt dung dịch lidocaine với liều 5 mg/kg trong thời gian hai giờ, nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ vượt quá 100 ng/ml, nồng độ nằm trong giới hạn độc tính đã biết của lidocaine nhân với hệ số mười. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh ban đầu cao như vậy có thể là cần thiết để tạo ra tác dụng làm giảm đau giữa các lần truyền nhỏ giọt lặp lại, mặc dù việc gây tác dụng toàn thân là không được mong muốn.

FIG.22 cũng cho thấy rằng nồng độ lidocaine trong huyết tương là tương đối thấp hơn ở các thỏ được điều trị bằng thiết bị cấy so với thỏ được điều trị bằng cách truyền nhỏ giọt. Tuy nhiên, thỏ được điều trị bằng thiết bị cấy duy trì được nồng độ lidocaine trong huyết tương tương đối cao hơn qua thời gian.

FIG.23 cho thấy rằng mức độ giải phóng từ thiết bị ba ngày chậm lại sau thời gian mười hai giờ, điều này là phù hợp với kết quả thu được trong nghiên cứu về quá trình giải phóng in vitro nêu trong Ví dụ 6. Thiết bị sáu ngày chứa thuốc nạp vào với lượng gấp đôi so với thiết bị ba ngày cho thấy có profin giải phóng kéo dài hơn. Tuy nhiên, thiết bị sáu ngày có thời gian cảm ứng ban đầu, điều này là phù hợp với kết quả thu được trong nghiên cứu về quá trình giải phóng in vitro nêu trong Ví dụ 6. Thời gian cảm ứng được quy cho nguyên nhân là ống có độ dày lớn hơn được sử dụng cho thiết bị sáu ngày, ống này được hydrat hoá trong thời gian cảm ứng để khởi đầu quá trình giải phóng lidocaine từ thiết bị. Trên tất cả, khi so sánh với việc phân

phối thuốc bằng cách truyền nhỏ giọt, kết quả thu được cho thấy rằng việc phân phối chậm lidocaine bằng thiết bị cấy có thể cho phép duy trì nồng độ lidocaine trong huyết tương tương đối cao hơn qua thời gian trong khi lại tránh được việc tạo ra nồng độ lidocaine đỉnh trong huyết tương ở mức cao.

Do vị trí đích của liệu pháp điều trị trong bàng quang là mô bàng quang, nên nồng độ lidocaine trong mô bàng quang là chỉ số trực tiếp hơn về hiệu lực điều trị bằng vật cấy trong bàng quang so với nồng độ trong huyết tương. FIG.24 thể hiện nồng độ lidocaine trong mô bàng quang theo thời gian đối với các liệu pháp điều trị khác nhau bằng vật cấy trong bàng quang. Nồng độ lidocaine trong mô được thể hiện đối với thiết bị ba ngày tại nhiều thời điểm sau khi cấy, bao gồm một ngày sau khi cấy, hai ngày sau khi cấy, và ba ngày sau khi cấy. Nói cách khác, thiết bị này không nhất thiết phải được giữ trong bàng quang trong thời gian ba ngày. Nồng độ lidocaine trong mô cũng được thể hiện đối với thiết bị sáu ngày tại thời điểm sáu ngày sau khi cấy. Như được thể hiện, thiết bị ba ngày có nồng độ lidocaine trong mô giảm trong thời gian ba ngày, trong khi thiết bị sáu ngày có nồng độ lidocaine trong mô sau thời gian sáu ngày là tương đương với nồng độ lidocaine trong mô được tạo bởi thiết bị ba ngày sau thời gian một ngày. Nồng độ lidocaine trong mô còn được đo tại thời điểm một ngày sau khi truyền nhỏ giọt trong bàng quang, song nồng độ lidocaine trong mô còn thấp hơn mức có thể phát hiện được. Ngoài ra, cần lưu ý rằng nồng độ lidocaine trong mô cần nằm trong khoảng microgam trong mỗi gam mô.

FIG.25 thể hiện mối tương quan giữa nồng độ lidocaine trong huyết tương và nồng độ lidocaine trong mô đối với các vật cấy trong bàng quang. Ngoài ra, các mối tương quan cũng được thể hiện cho các liệu pháp điều trị bằng cách truyền nhỏ giọt một ngày sau khi truyền nhỏ giọt, tuy nhiên nồng độ này là không đáng kể so với các liệu pháp điều trị bằng thiết bị. Như được thể hiện, nồng độ lidocaine trong huyết tương cao hơn thường kèm theo nồng độ lidocaine trong mô cao hơn. Tuy nhiên, nồng độ lidocaine trong mô cao hơn khoảng một nghìn lần so với nồng độ lidocaine

trong huyết tương. Do đó, việc phân phối chậm lidocaine bằng thiết bị cấy có thể tạo ra mức tiếp xúc với thuốc cao hơn cho mô bàng quang trong khi lại tránh được việc tạo ra nồng độ đỉnh trong huyết tương ở mức cao.

Ngoài ra, nồng độ lidocaine trong nước tiểu cũng được đo ở hai thỏ lần lượt được điều trị bằng thiết bị ba ngày và thiết bị sáu ngày. Kết quả thu được được thể hiện trên FIG.26. Các mẫu mô bàng quang và nước tiểu được lấy tại thời điểm ba ngày sau khi cấy đối với thỏ được sử dụng thiết bị ba ngày và sáu ngày sau khi cấy đối với thỏ được sử dụng thiết bị sáu ngày. Như được thể hiện, khoảng nồng độ lidocaine trong nước tiểu là tương đương với nồng độ lidocaine trong mô, điều này là phù hợp với các nghiên cứu in vitro được mô tả dưới đây trong Ví dụ 9 và FIG.27.

Ví dụ 9: Mức độ hấp thu lidocaine trong bàng quang chuột in vitro

Một nghiên cứu được tiến hành trên bàng quang chuột in vitro để nghiên cứu ảnh hưởng của độ pH và thời gian để hấp thu lidocaine vào niệu mạc của bàng quang. Một số dung dịch lidocaine khác nhau được điều chế từ nước tiểu nhân tạo và lidocaine được đánh dấu phóng xạ. Mỗi dung dịch lidocaine có nồng độ lidocaine bằng $10^{-5}\%$ (10^{-4} mg/ml) hoặc 1% (10 mg/ml), và độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,5.

Bàng quang chuột được lột ra để lộ niệu mạc hoặc lớp lót trong của bàng quang. Cho bàng quang đã lột ra vào các dung dịch lidocaine, mỗi dung dịch lidocaine có nồng độ và độ pH khác nhau. Ủ bàng quang trong các dung dịch lidocaine trong một trong số các thời lượng như sau: mười phút, một giờ, một ngày, ba ngày hoặc năm ngày. Sau khi thời gian ủ theo quy định kết thúc, lấy từng bàng quang ra khỏi dung dịch lidocaine và nồng độ lidocaine trong mô được xác định.

FIG.27 là đồ thị minh họa ảnh hưởng của độ pH đối với mức độ hấp thu dung dịch lidocaine in vitro vào mô bàng quang chuột trong khoảng thời gian một giờ và một ngày. Đồ thị này chỉ liên quan đến dung dịch lidocaine có nồng độ lidocaine 1%.

Như được thể hiện, độ pH của dung dịch lidocaine chỉ ảnh hưởng một chút đến mức độ hấp thu lidocaine vào mô bàng quang sau một giờ, song độ pH không ảnh hưởng đáng kể đến mức độ hấp thu lidocaine sau thời gian một ngày. Đối với từng bàng quang, nồng độ bình ổn trong mô (hoặc khối lượng lidocaine được hấp thu trong mỗi khối lượng mô bàng quang) bằng khoảng 10.000 mg/kg hoặc 1%, đây là nồng độ lidocaine của dung dịch lidocaine mà bàng quang được ngâm trong đó. Kết quả này cho thấy rằng quá trình hấp thu lidocaine khu trú vào bàng quang trong một khoảng thời gian kéo dài có thể diễn ra độc lập với độ pH của dung dịch lidocaine. Ngoài ra, kết quả này cũng cho thấy rằng việc đệm dung dịch lidocaine có thể là không cần thiết đối với việc hấp thu lidocaine khu trú ở niệu mạc trong quá trình tiếp xúc kéo dài in vivo trong bàng quang.

FIG.28 là đồ thị minh họa nồng độ lidocaine trong mô theo thời gian thu được trong các nghiên cứu được tiến hành trên bàng quang chuột in vitro với các dung dịch lidocaine 10⁻⁵% và 1% có độ pH biến đổi. Đồ thị này thể hiện ảnh hưởng của nồng độ lidocaine và độ pH đối với mức độ hấp thu lidocaine vào mô bàng quang chuột theo thời gian. Kết quả thu được đối với các dung dịch lidocaine có nồng độ 10⁻⁵% được lập đồ thị riêng rẽ với các dung dịch lidocaine có nồng độ 1%. Như được thể hiện, nồng độ lidocaine trong mô gia tăng nhanh chóng (trong thời gian khoảng mười phút) và đạt đến mức bình ổn đối với cả dung dịch lidocaine có nồng độ 10⁻⁵% lẫn dung dịch lidocaine có nồng độ 1%. Như được thể hiện, nồng độ lidocaine bình ổn trong mô đối với dung dịch lidocaine 10⁻⁵% là khoảng 0,1 mg/kg hoặc 10⁻⁵%, trong khi nồng độ lidocaine bình ổn trong mô đối với dung dịch lidocaine 1% là khoảng 10.000 mg/kg hoặc 1%. Kết quả này cho thấy rằng hệ số phân bố trong mô của lidocaine với dung dịch lidocaine là gần đồng nhất về mức độ hấp thu lidocaine in vitro vào niệu mạc. Nồng độ lidocaine càng cao sẽ cho mức hấp thu lidocaine vào niệu mạc càng cao.

Các phương án cải biến và biến đổi phương pháp và thiết bị được mô tả ở đây có thể bị coi là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trên cơ sở phần mô tả chi tiết sáng chế nêu trên. Các phương án cải biến và biến đổi như vậy bị coi là nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị y tế có thể cấy để phân phối thuốc có kiểm soát bao gồm:

ít nhất một bộ phận chứa thuốc (12, 82, 92, 122) có một ống làm bằng elastome (30, 100, 110) và được phẩm được bố trí bên trong ống này, được phẩm này chứa được chất; và

khung giữ trong bàng quang (14, 80, 90) chứa một dây đàn hồi (16, 102, 112, 120) có đầu thứ nhất, đầu thứ hai đối diện, và vùng giữa hai đầu này, khác biệt ở chỗ,

bộ phận chứa thuốc được gắn với vùng giữa của khung giữ trong bàng quang và trong đó bộ phận chứa thuốc và khung giữ trong bàng quang có thể được làm biến dạng đàn hồi cùng nhau giữa dạng thẳng thích hợp để đưa vào cơ thể bệnh nhân và dạng cuộn thích hợp để giữ thiết bị này bên trong khoang của cơ thể bệnh nhân.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dây đàn hồi làm cho thiết bị này có chức năng như một vật đàn hồi sao cho thiết bị này có thể biến dạng đàn hồi để đáp ứng với tải trọng nén song tự trở lại dạng cuộn khi tải trọng này được loại bỏ.

3. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc (12, 82, 92, 122) kéo dài dọc theo chiều dài của khung giữ (14, 80, 90) hầu như song song với khung giữ trong bàng quang, cả bộ phận chứa thuốc lẫn khung giữ trong bàng quang đều có thể biến dạng giữa tiết diện nhỏ hơn tương đối để đưa qua lòng ống thông hoặc thiết bị soi bàng quang và tiết diện giãn rộng tương đối để giữ lại trong bàng quang, trong đó dây đàn hồi thể có môđun đàn hồi đủ để ngăn không cho thiết bị này trở lại hình dạng có tiết diện nhỏ hơn tương đối khi đã được đưa vào bàng quang bệnh nhân.

4. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dây đàn hồi (16, 102, 112, 120) chứa elastome có môđun thấp.

5. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dây đàn hồi (16, 102, 112, 120) chứa hợp kim niken-titan tương hợp sinh học, hợp kim titan-molypden, hoặc hợp kim siêu đàn hồi hoặc vật liệu nhớ hình dạng khác.

6. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dây đàn hồi (16, 102, 112, 120) có trạng thái không được nén là trạng thái cuộn dưới dạng hai hoặc nhiều vòng.
7. Thiết bị theo điểm 6, trong đó đầu thứ nhất và đầu thứ hai của dây đàn hồi nằm trong giới hạn bên trong hai hoặc nhiều vòng.
8. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc (12, 82, 92, 122) có thể hoạt động in vivo để phân phối thuốc với tốc độ có kiểm soát.
9. Thiết bị theo điểm 8, trong đó ống làm bằng elastome (30, 100, 110) được chế tạo bằng silicon thấm nước hoặc vật liệu thấm nước khác.
10. Thiết bị theo điểm 8, trong đó ống làm bằng elastome (30, 100, 110) kiểm soát quá trình giải phóng thuốc nhờ quá trình thẩm thấu, khuếch tán, hoặc tổ hợp của chúng.
11. Thiết bị theo điểm 8, trong đó ống làm bằng elastome (30, 100, 110) kiểm soát quá trình giải phóng thuốc nhờ quá trình thẩm thấu và ống làm bằng elastome có một hoặc nhiều lỗ (36) để phân phối thuốc với tốc độ có kiểm soát.
12. Thiết bị theo điểm 8, trong đó ống làm bằng elastome (30, 100, 110) có dạng hình trụ với đường kính trong nằm trong khoảng từ 0,3mm đến 2mm và đường kính ngoài nằm trong khoảng từ 0,6mm đến 3mm.
13. Thiết bị theo điểm 8, trong đó thuốc nằm trong lõi được phủ được bố trí bên trong một rãnh trung tâm (32) trong ống làm bằng elastome.
14. Thiết bị theo điểm 1, trong đó dược phẩm ở dạng rắn hoặc bán rắn.
15. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thuốc bao gồm lidocaine, prilocaine, mepivacaine, ropivacaine, benzocaine, procaine, proparacaine, tetracaine, bupivacaine hoặc tổ hợp của chúng.
16. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này dễ bị tiêu hủy in vivo.

17. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận chứa thuốc được bố trí hầu như thẳng hàng với khung giữ dọc theo ít nhất là vùng giữa.

18. Thiết bị theo điểm 1, trong đó:

ống làm bằng elastome (30, 100, 110) là ống làm bằng silicon dạng thuôn dài, thấm nước, có đầu thứ nhất và đầu thứ hai đối diện,

được phẩm là lõi được phẩm dạng rắn hoặc bán rắn bên trong ống này, và

dây đàn hồi (16, 102, 112, 120) chứa elastome có môđun thấp hoặc hợp kim siêu đàn hồi.

19. Thiết bị theo điểm 18, trong đó thiết bị này có dạng có tiết diện lớn, trong đó dây đàn hồi được cuộn thành hai hoặc nhiều vòng không có khả năng đi qua lòng ống thông hoặc thiết bị soi bàng quang và dạng có tiết diện nhỏ, trong đó thiết bị này có khả năng đi qua lòng ống thông hoặc thiết bị soi bàng quang.

20. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 18, trong đó dây đàn hồi có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 3 N/m đến 60 N/m.

21. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 18, trong đó thuốc bao gồm chất gây tê tại chỗ, heparin, natri hyaluronat, glycosaminoglycan, dimetyl sulfoxit, oxybutynin, mitomycin C, flavoxate, pentosan polysulfat natri, hoặc tổ hợp của chúng.

22. Thiết bị theo điểm 4 hoặc 18, trong đó elastome có môđun thấp bao gồm silicon, polyuretan, elastome styren dẻo nhiệt, hoặc poly(glyxerol-sebacat).

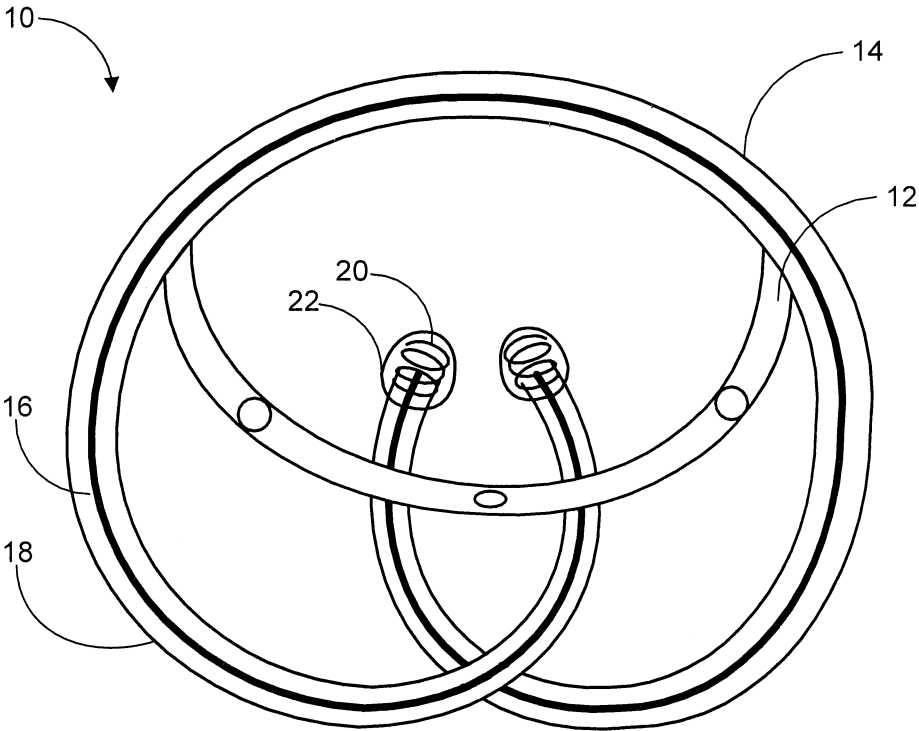


FIG. 1

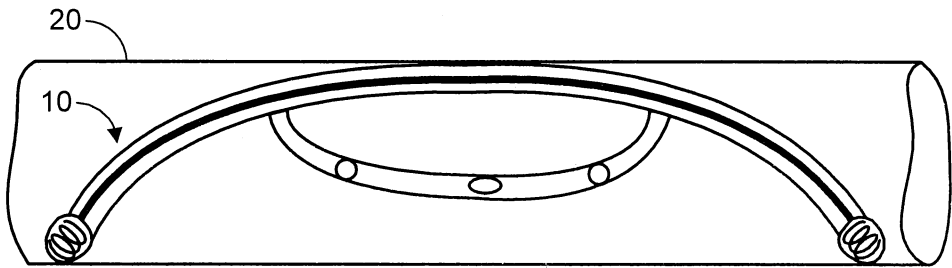


FIG. 2

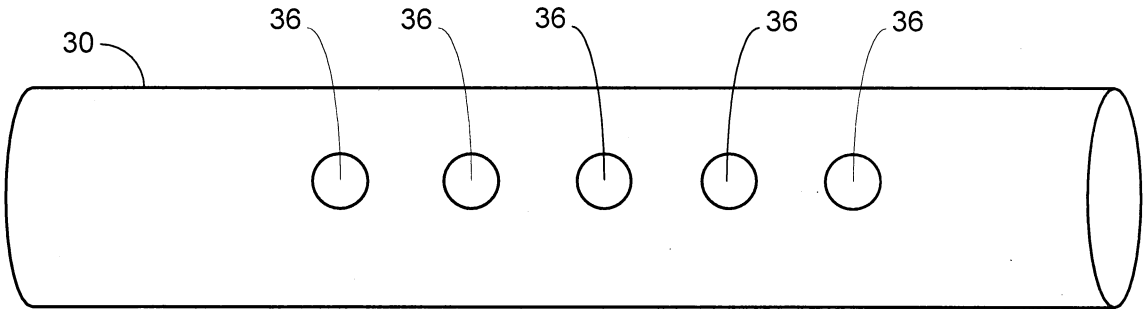


FIG. 3A

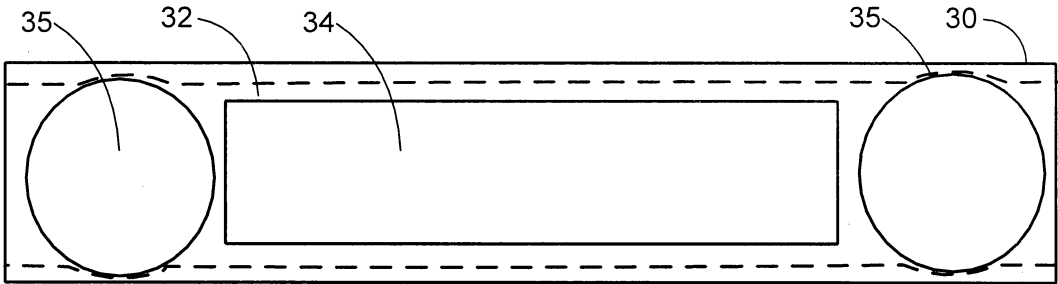


FIG. 3B

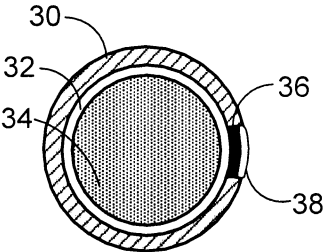
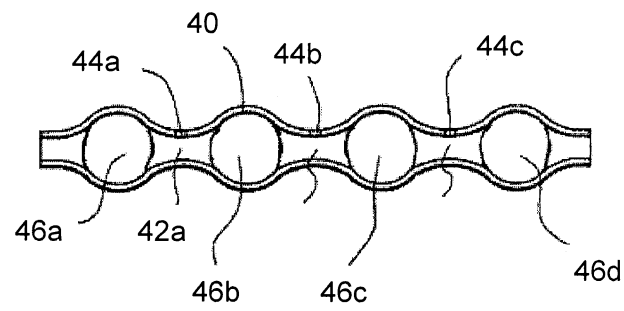
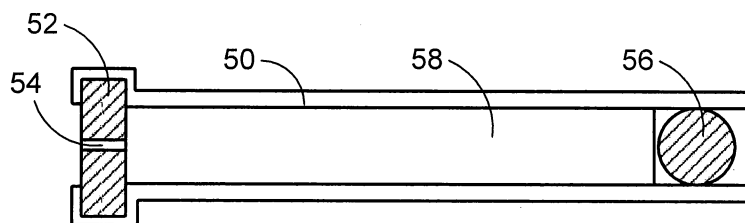
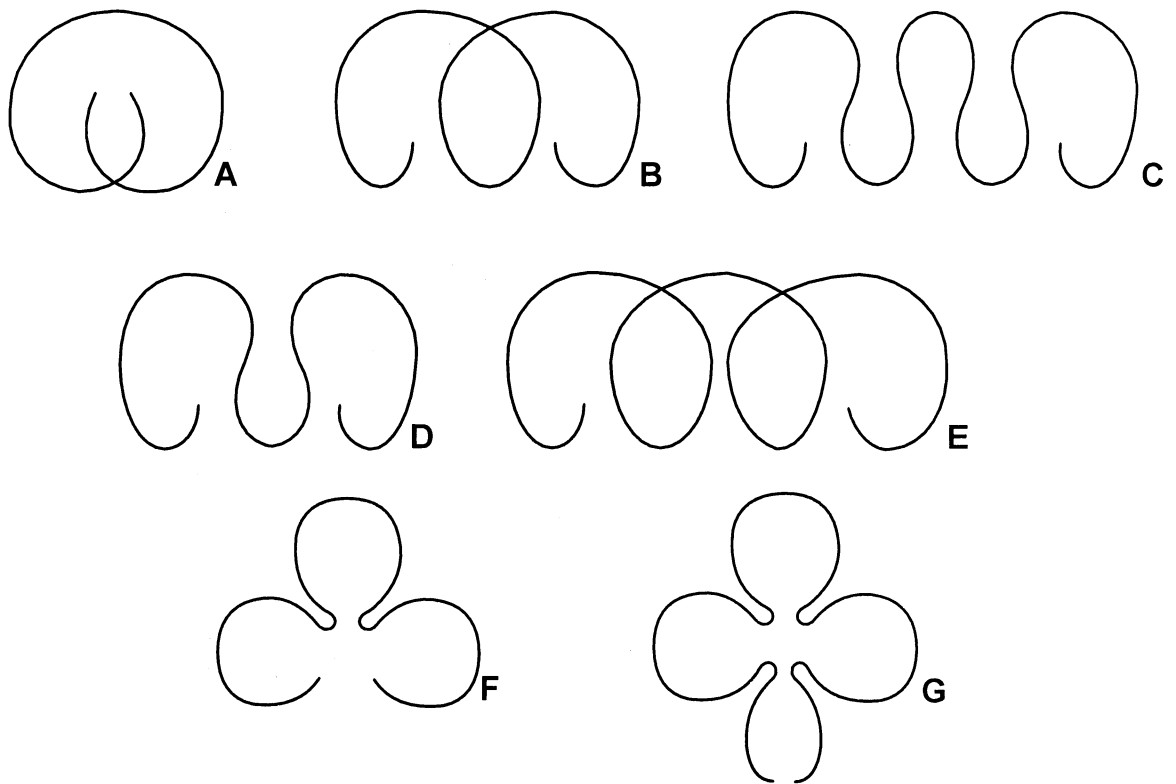
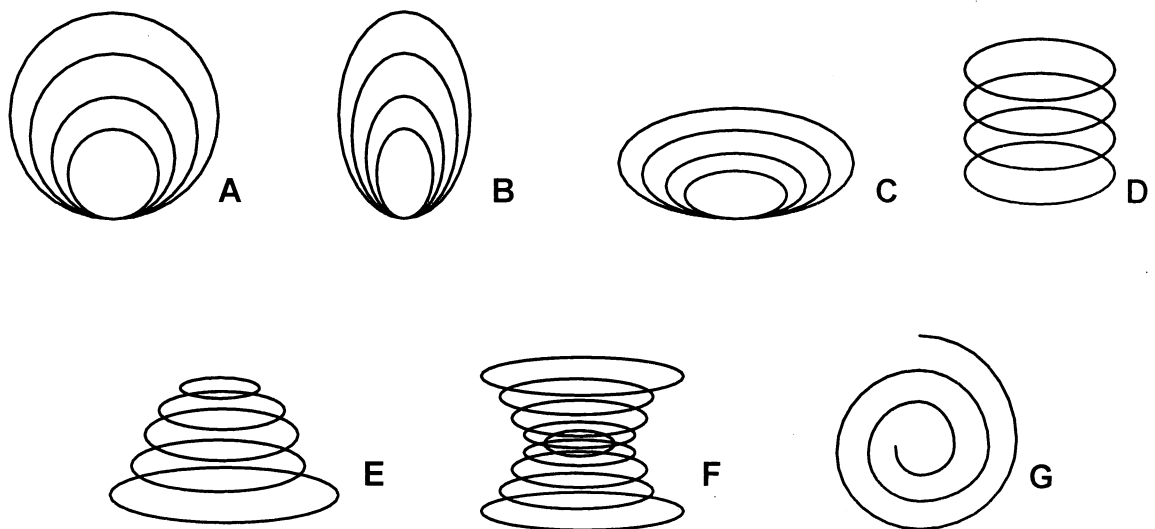


FIG. 3C

**FIG. 4****FIG. 5**

**FIG. 6****FIG. 7**

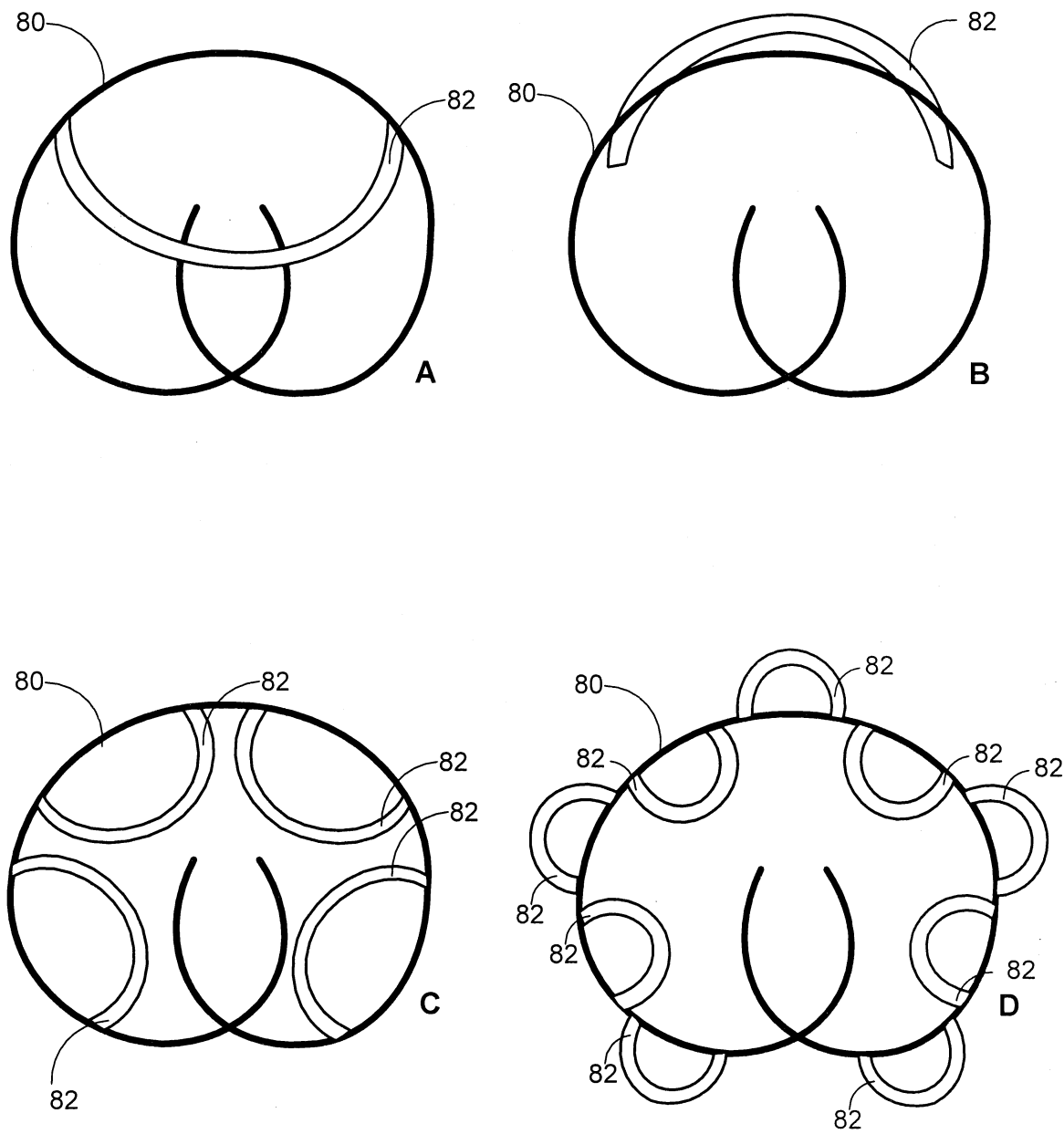
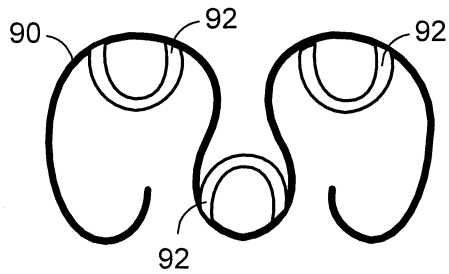
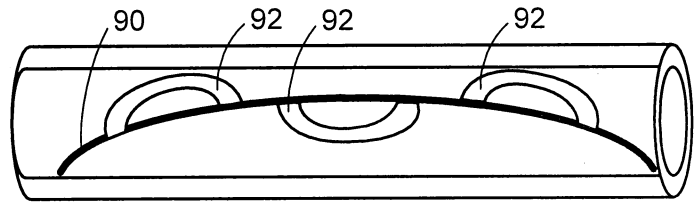
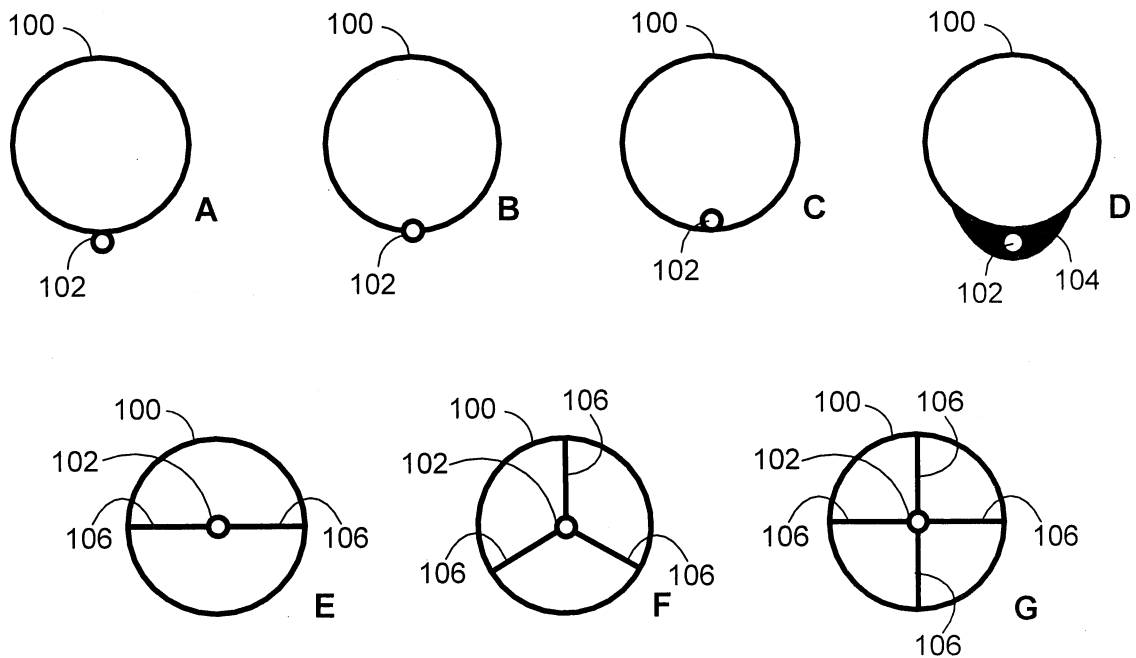


FIG. 8

**FIG. 9A****FIG. 9B****FIG. 10**

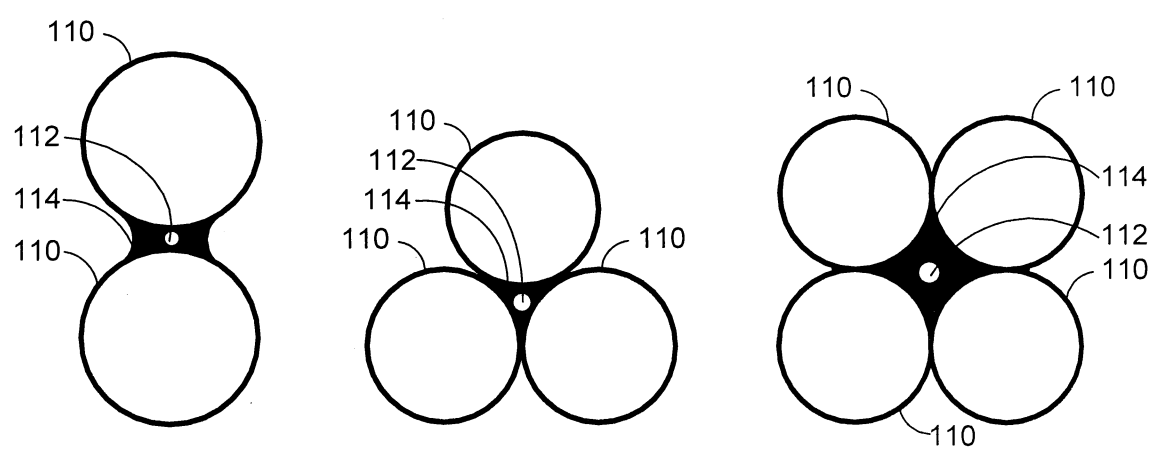


FIG. 11

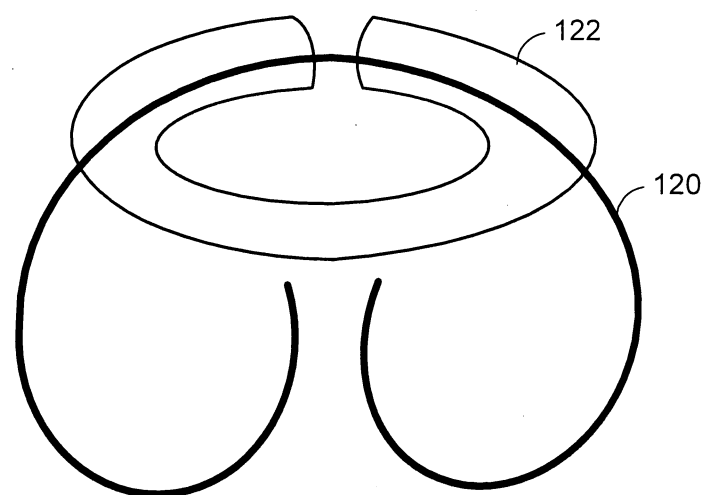
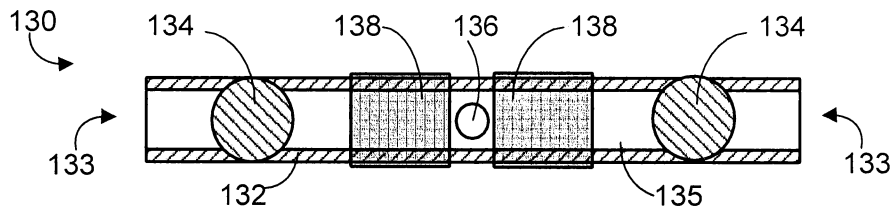
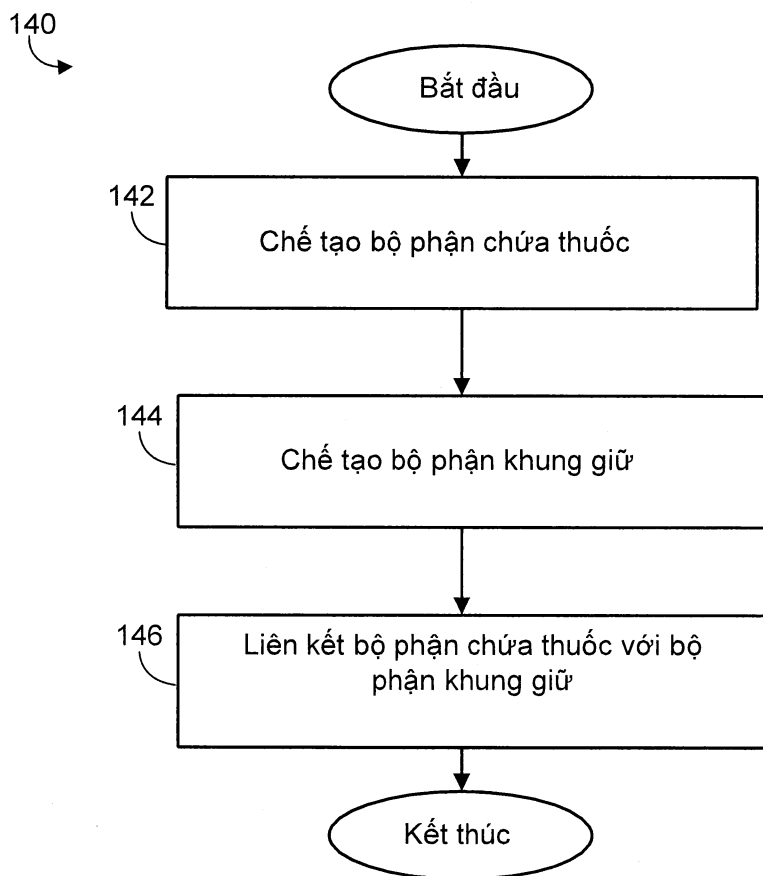
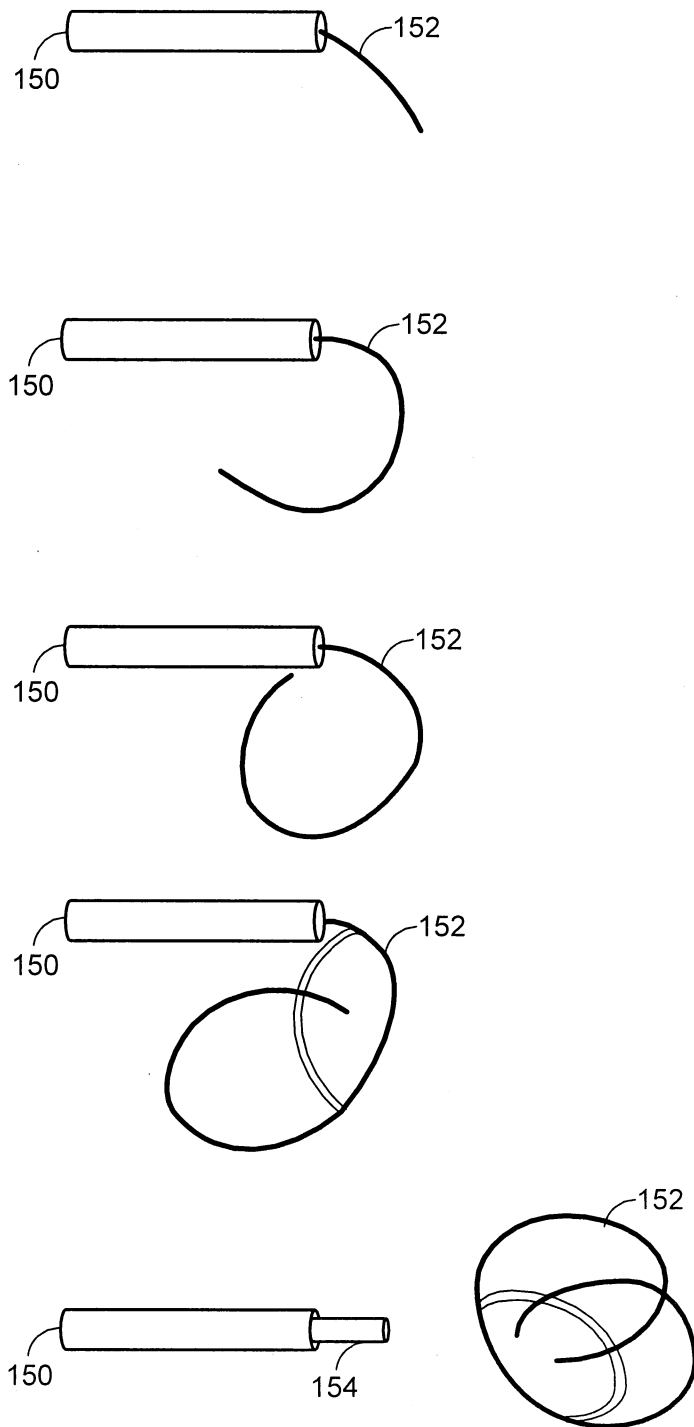
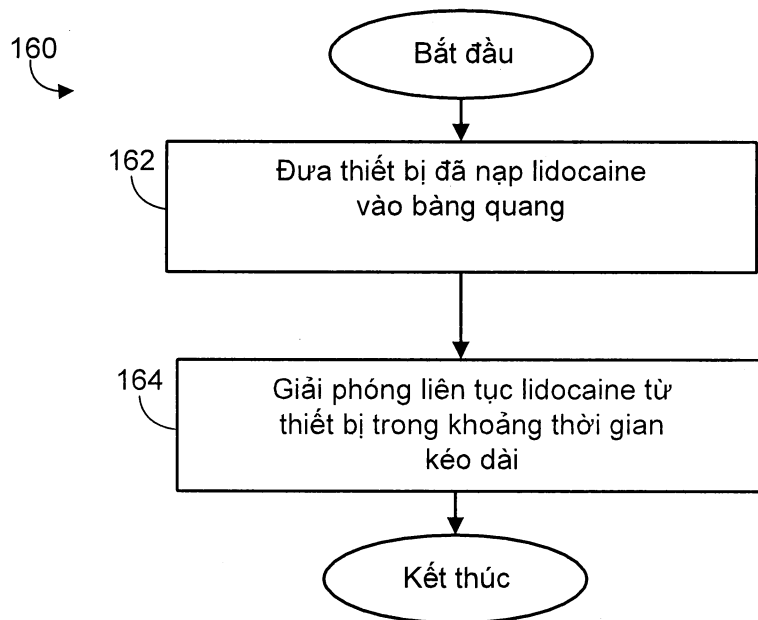
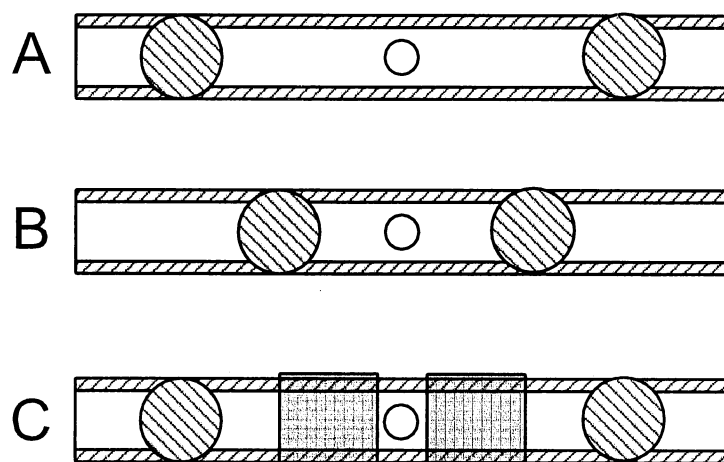
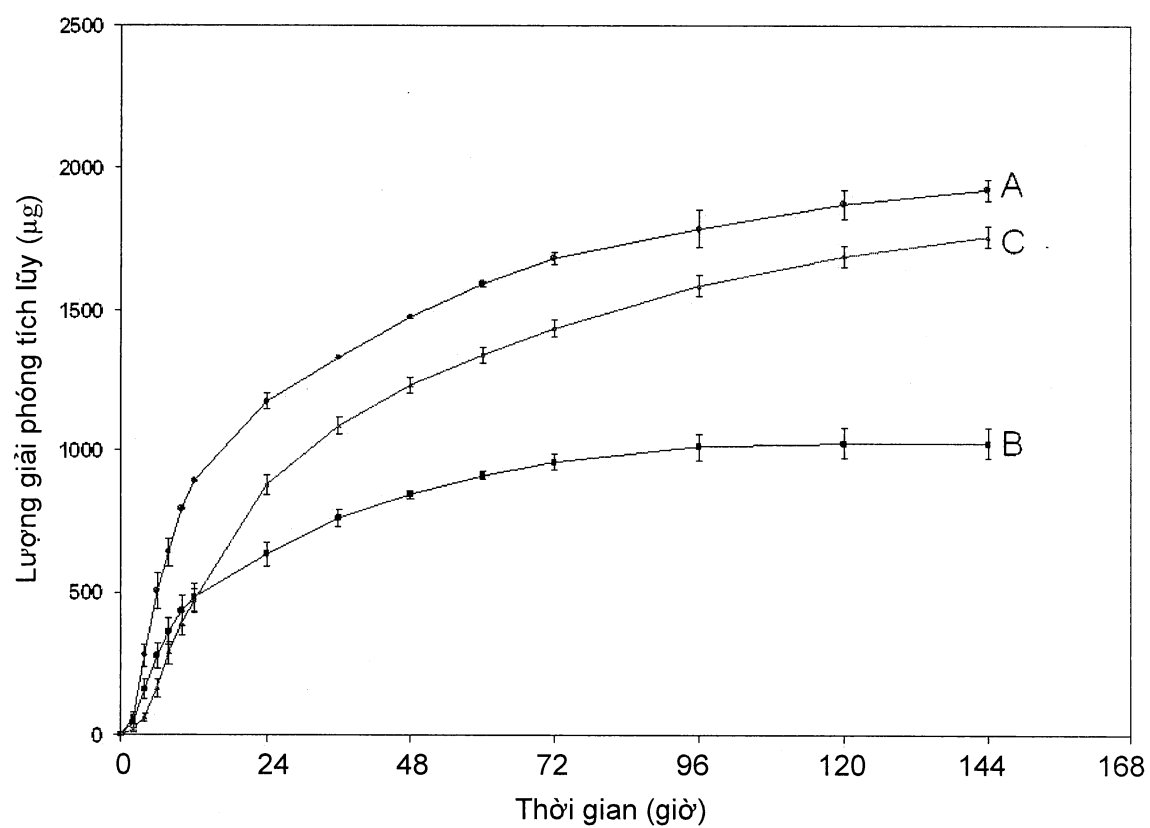


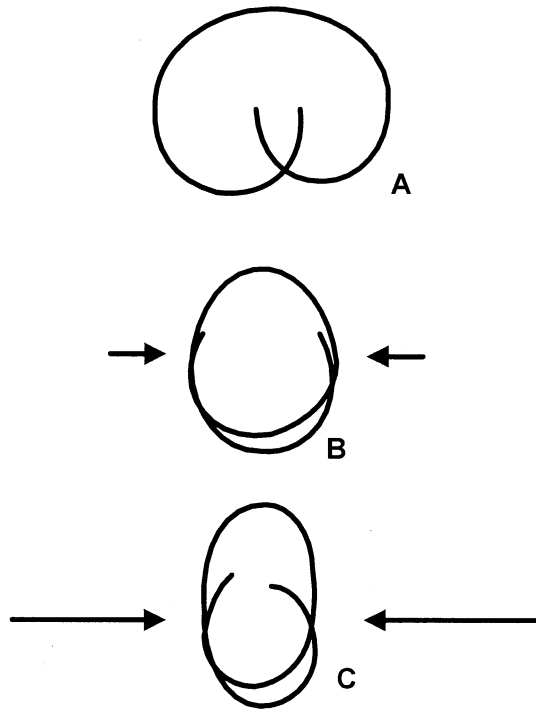
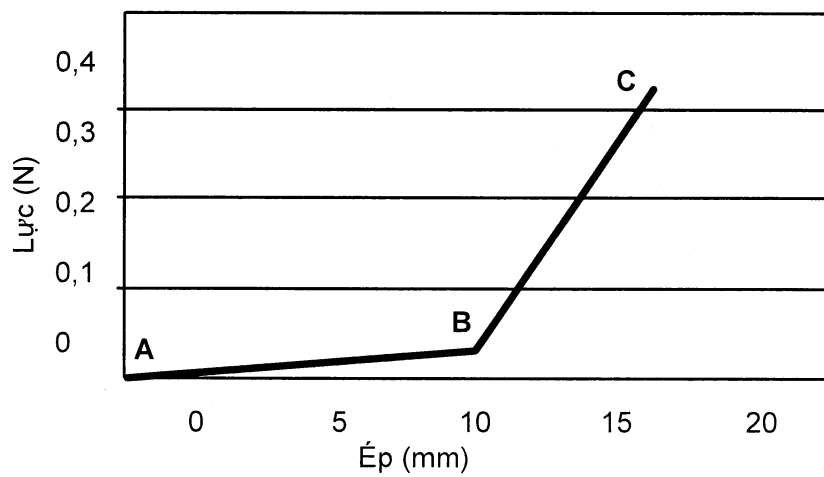
FIG. 12

**FIG. 13****FIG. 14**

**FIG. 15**

**FIG. 16**

**FIG. 17****FIG. 18**

**FIG. 19****FIG. 20**

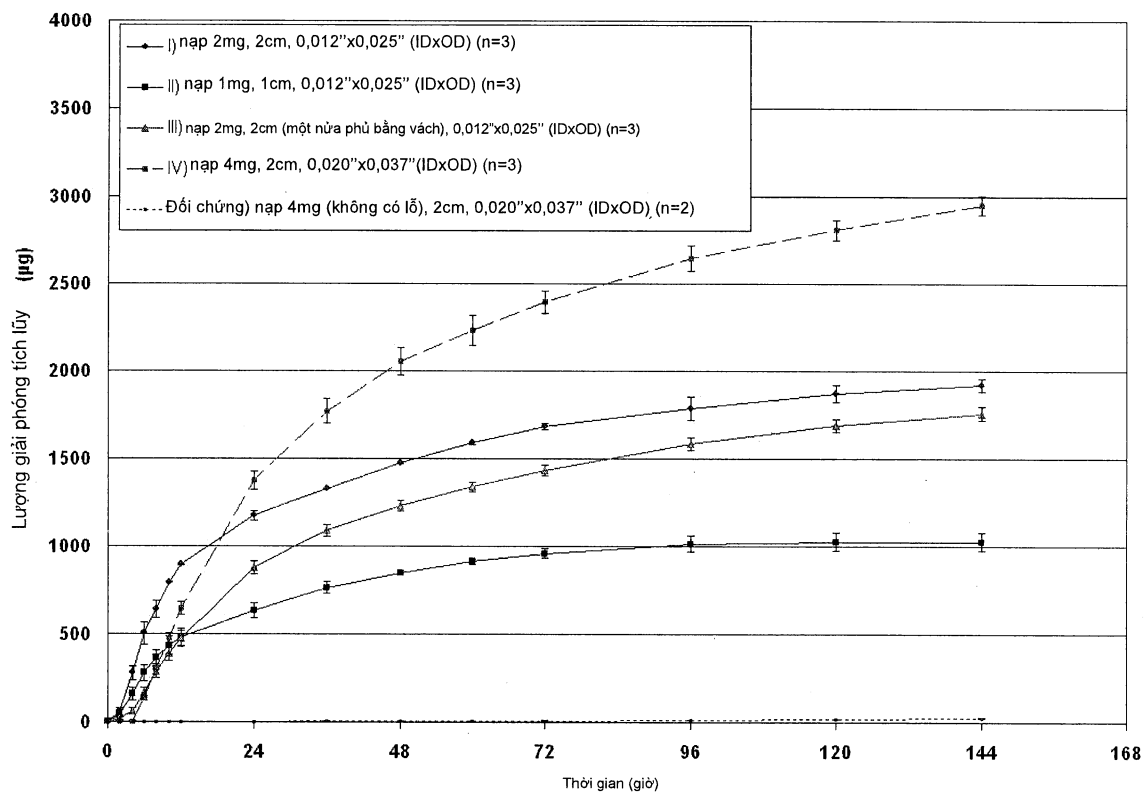


FIG. 21

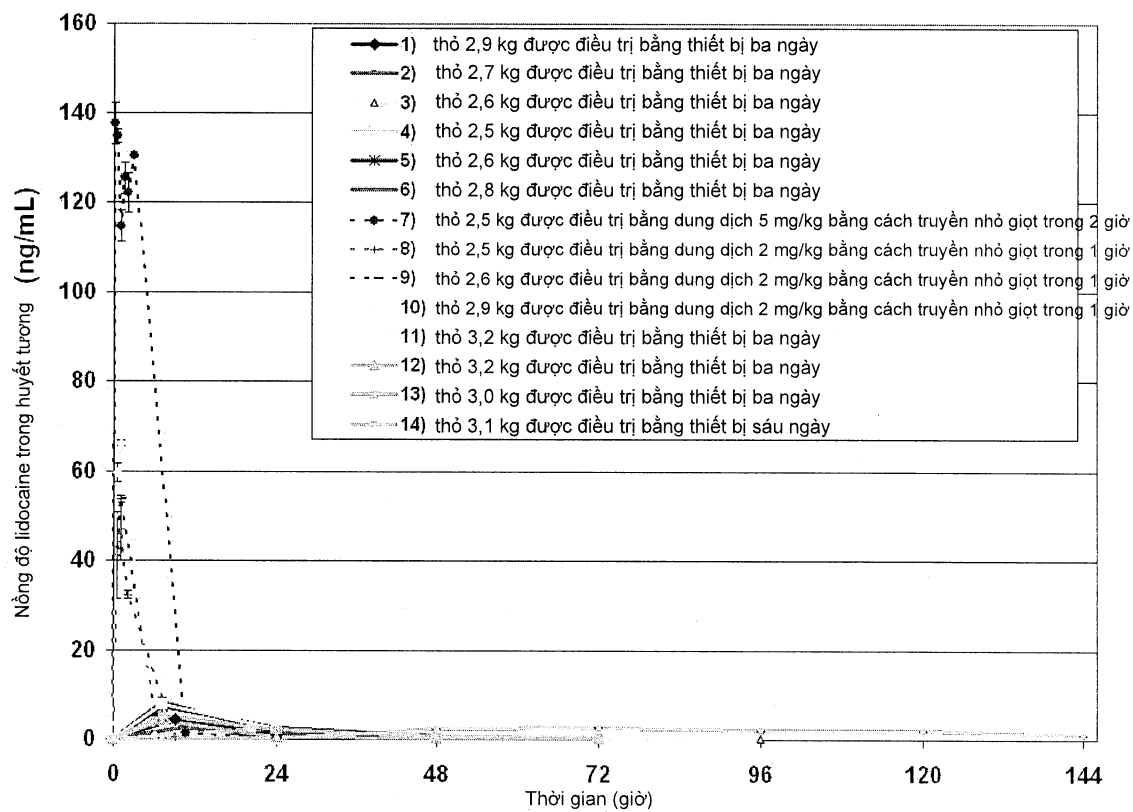


FIG. 22

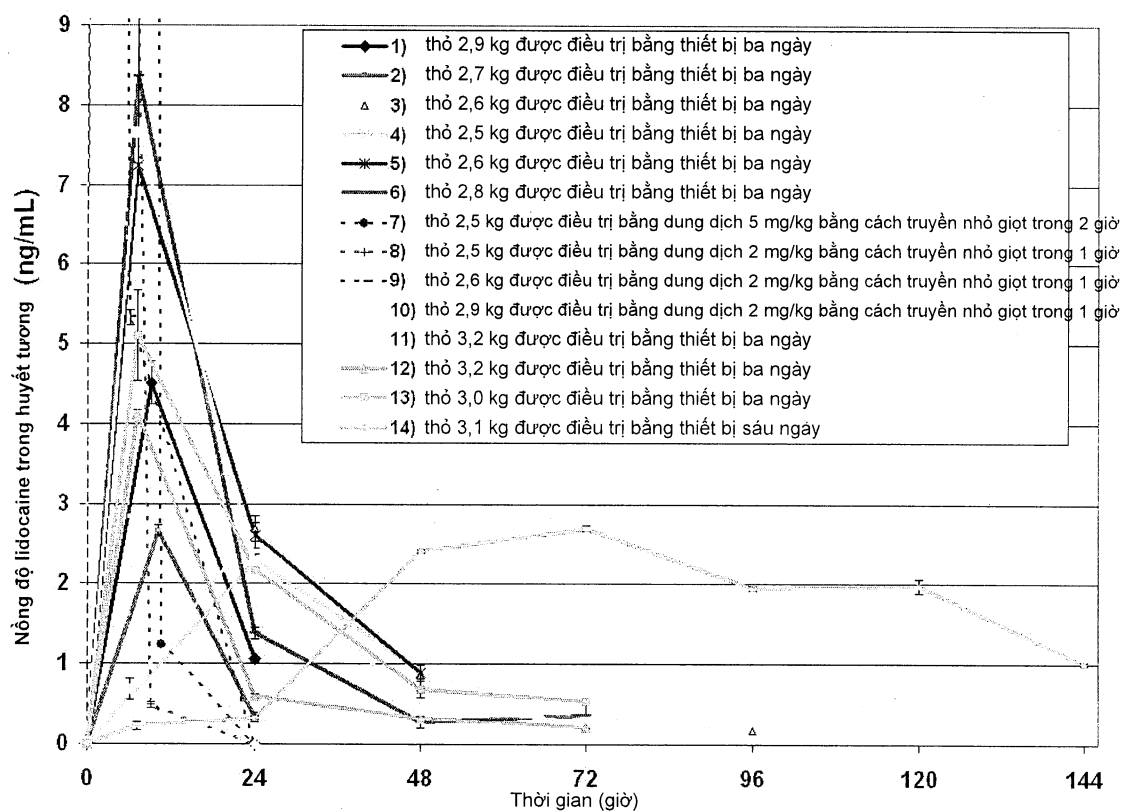
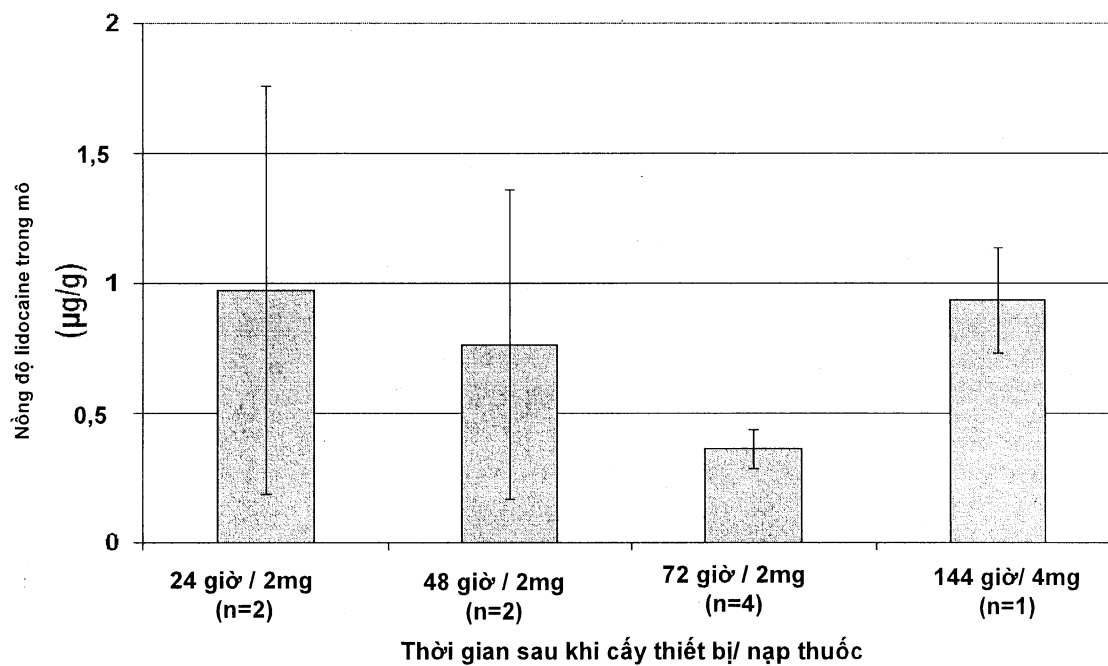


FIG. 23

**FIG. 24**

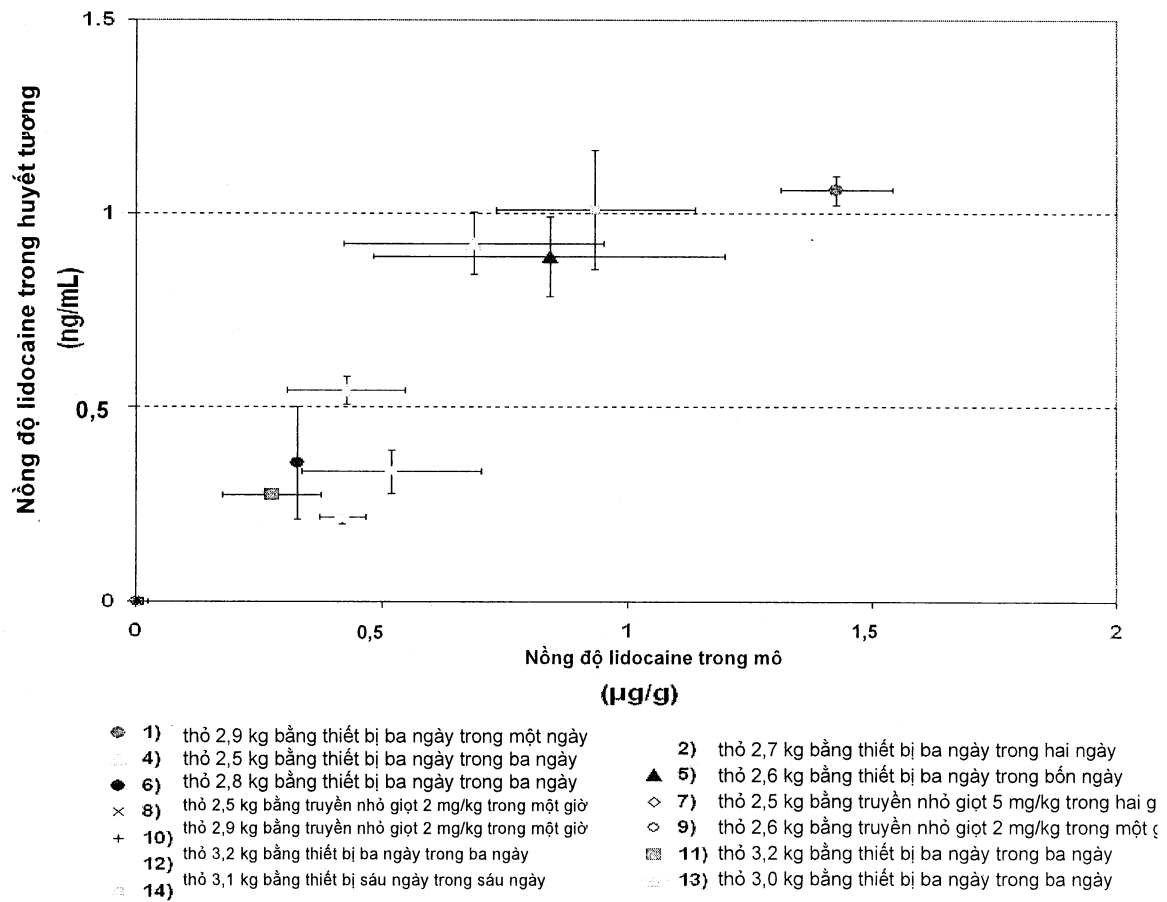
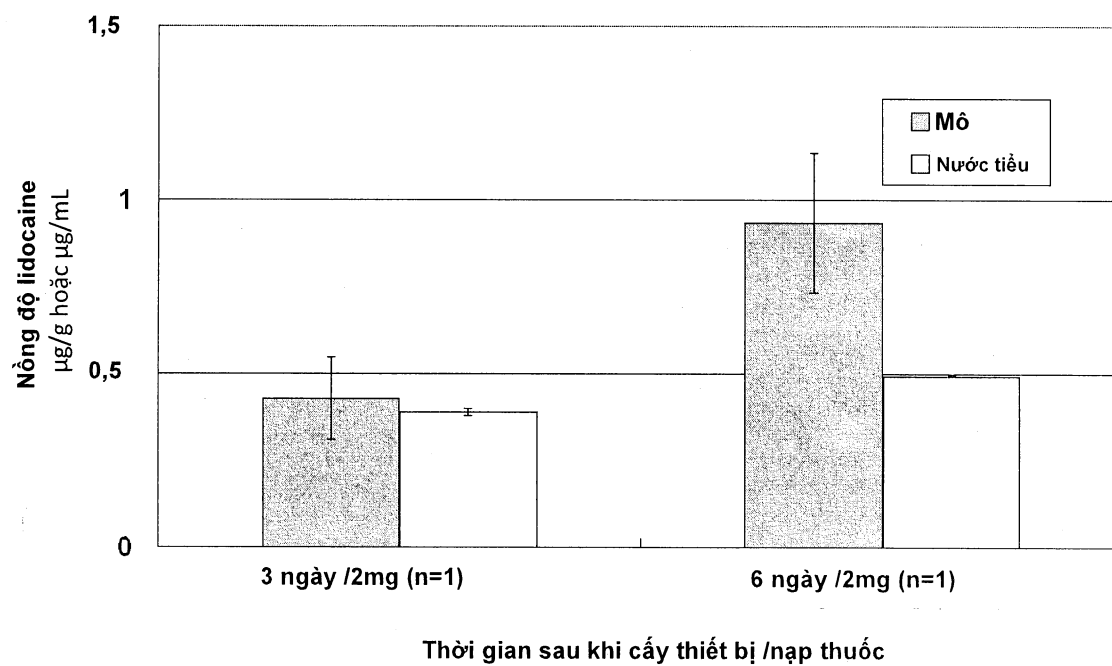


FIG. 25

**FIG. 26**

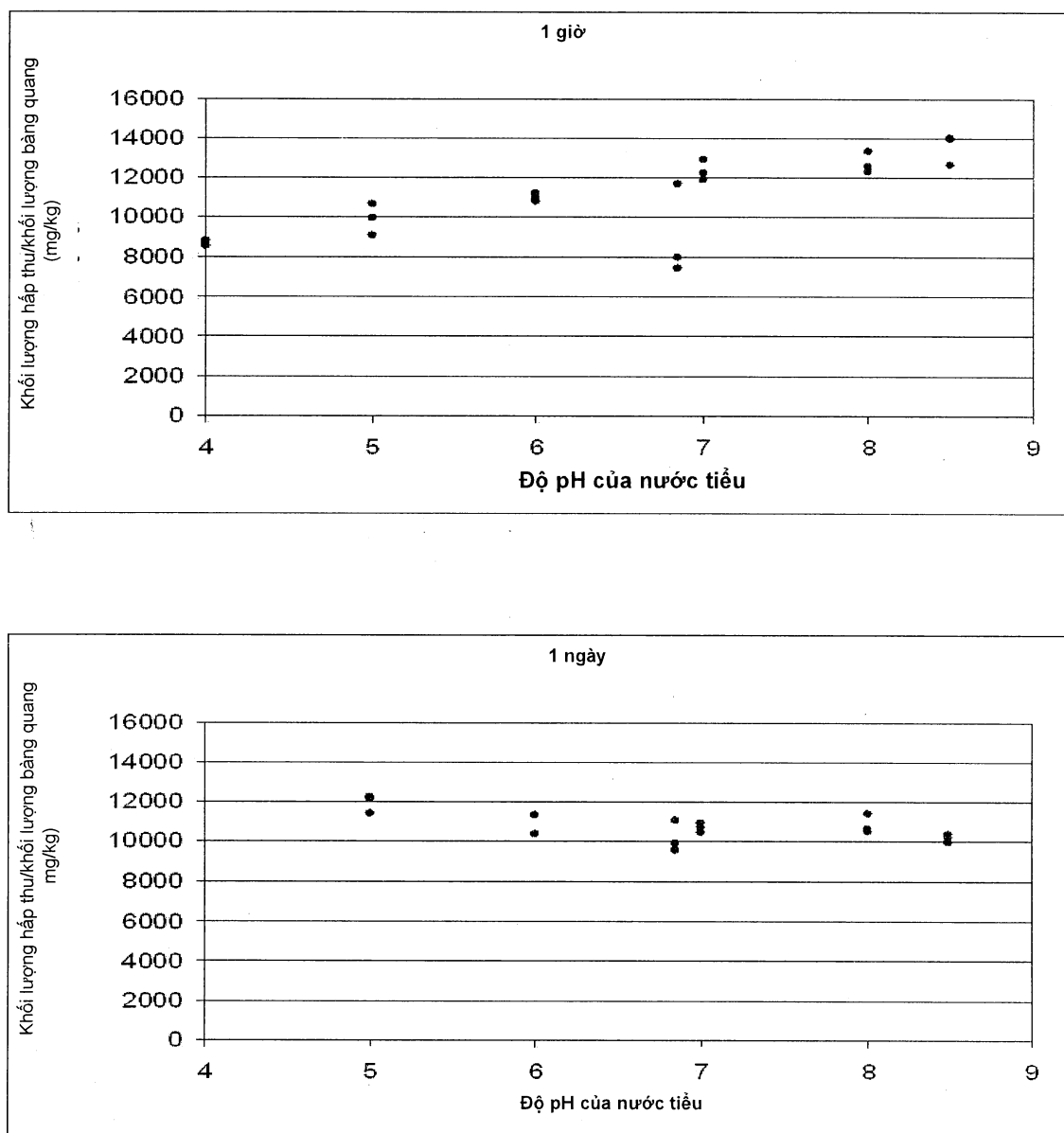


FIG. 27

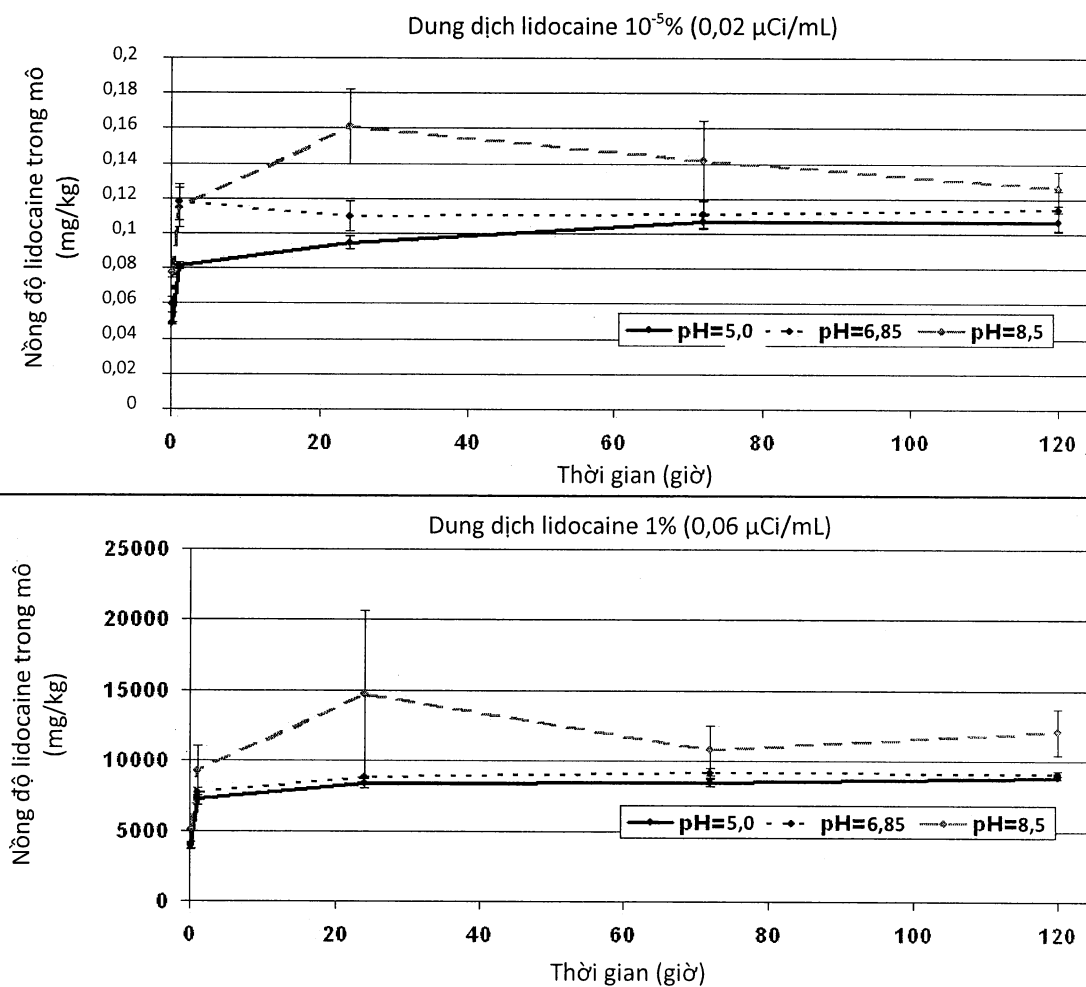


FIG. 28