



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

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

(11)



1-0025771

(51)⁷ A61M 31/00; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2016-00612

(22) 19/08/2014

(86) PCT/US2014/051672 19/08/2014

(87) WO 2015/026813 26/02/2015

(30) 61/867,245 19/08/2013 US; 61/877,610 13/09/2013 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/07/2016 340A

(73) TARIS BIOMEDICAL LLC (US)

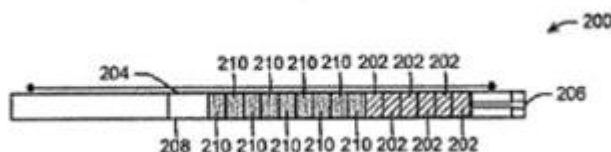
99 Hayden Avenue, Suite 100, Lexington, Massachusetts 02421, United States of America

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

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

(54) DỤNG CỤ PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT CHỨA NHIỀU ĐƠN VỊ LIỀU

(57) Sáng chế đề cập đến dụng cụ phân phối dược chất có thể cấy vào cơ thể bao gồm thân vỏ tạo ra khoang chứa, đơn vị thứ nhất trong khoang chứa này, và đơn vị thứ hai trong khoang chứa này. Đơn vị thứ nhất chứa dược chất và đơn vị thứ hai chứa chất chức năng mà tạo điều kiện cho việc giải phóng dược chất. Dụng cụ phân phối dược chất trong bằng quang bao gồm phần thân vỏ chứa chế phẩm chứa dược chất và phần thân vỏ chứa tá dược, và được thiết kế để giải phóng dược chất theo profin giải phóng thứ nhất và tá dược theo profin giải phóng thứ hai. Sáng chế cũng đề cập đến dụng cụ có thể được cấu tạo để đưa vào trong bệnh nhân và giải phóng dược chất từ dụng cụ này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến việc phân phối dược chất có kiểm soát đến bệnh nhân, và cụ thể hơn sáng chế đề cập đến các dụng cụ y tế để giải phóng dược chất có kiểm soát, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, dụng cụ có thể sử dụng được trong bóng đai để giải phóng dược chất vào trong bàng quang.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dụng cụ phân phối dược chất có thể cấy vào cơ thể khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, công bố đơn sáng chế Mỹ số 2007/0202151 của Lee và các đồng tác giả và công bố đơn sáng chế Mỹ số 2009/0149833 của Cima và các đồng tác giả mô tả các dụng cụ phân phối dược chất để sử dụng xâm lấn tối thiểu và duy trì trong khoang hoặc khoảng trong cơ quan hình ống ở bệnh nhân, như bàng quang. Các dụng cụ này chịu được quá trình bài tiết, chẳng hạn như để đáp ứng với các lực đi kèm với quá trình tiểu tiện. Ví dụ, các dụng cụ này có thể bao gồm khung giữ, mà có thể được thiết kế ở profin thấp tương đối để sử dụng bên trong cơ thể, và khi được cấy có thể có được profin trải ra tương đối để tạo điều kiện cho quá trình giữ. Các dụng cụ này có thể có quá trình giải phóng dược chất có kiểm soát trong khoảng thời gian kéo dài theo cách định được trước. Theo một số phương án nhất định, các dụng cụ này bao gồm ống nước thấm qua được mà tạo ra khoang chứa dược chất để bọc dược chất và ít nhất một lỗ để giải phóng dược chất. Bơm thẩm thấu hoặc quá trình khuếch tán có thể là cơ chế chi phối nhờ đó mà dược chất được giải phóng ra khỏi khoang chứa. Các dược chất tan trong nước tốt, như lidocain hydroclorua, có thể được giải phóng qua áp suất thẩm thấu ở tốc độ hữu dụng điều trị bệnh trong khoảng thời gian kéo dài. Theo phương án khác, dụng cụ này có thể được thiết kế để giải phóng dược chất có độ tan thấp hơn hoặc dược chất khác chủ yếu hoặc dành riêng qua quá trình khuếch tán.

Tuy nhiên, mong muốn là sẽ tạo ra được các hệ và dụng cụ phân phối dược chất cải thiện. Ví dụ, mong muốn là tạo ra được các dụng cụ, hệ thống và phương pháp trong đó các dược chất có độ tan thấp hơn tương đối có thể được giải phóng ở các tốc độ hữu dụng về mặt điều trị bệnh bằng áp suất thẩm thấu trong khoảng thời gian kéo dài. Cũng mong muốn là tạo ra dụng cụ và hệ thống phân phối dược chất có thể cấy vào cơ thể có thể phân phối nhiều hoạt chất khác nhau ở profin động học giải phóng chọn lọc và tạo ra

kỹ thuật, cấu trúc, và/hoặc chế phẩm bổ sung để tăng cường kiểm soát quá trình giải phóng dược chất *in vivo*, ví dụ từ dụng cụ được sử dụng trong bàng quang.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dụng cụ phân phối dược chất khác biệt ở chỗ nó bao gồm: thân vỏ tạo ra khoang chứa; đơn vị thứ nhất được chứa trong khoang chứa, đơn vị thứ nhất này chứa dược chất; và đơn vị thứ hai được chứa trong khoang chứa ở vị trí tách biệt với đơn vị thứ nhất, các đơn vị thứ nhất và thứ hai nối thông chất lưu với nhau, trong đó đơn vị thứ hai chứa chất chức năng mà tạo điều kiện cho việc giải phóng dược chất *in vivo* ra khỏi thân vỏ, và trong đó dụng cụ này có thể làm biến dạng được theo cách đàn hồi giữa hình dạng kéo thẳng tương đối thích hợp để đưa vào bàng quang của bệnh nhân qua niệu đạo của bệnh nhân và hình dạng duy trì thích hợp để giữ dụng cụ này lại trong bàng quang.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dụng cụ phân phối dược chất trong bàng quang khác biệt ở chỗ nó bao gồm: thân vỏ chứa ống đàn hồi cho phép nước thấm qua được, trong đó bao gồm (i) khoảng trống tạo ra khoang chứa, và (ii) lỗ giải phóng dược chất nối thông với khoang chứa; nhiều viên nén thứ nhất chứa dược chất, viên nén thứ nhất này được chứa trong khoang chứa ở một hoặc nhiều vị trí; và nhiều viên nén thứ hai chứa chất thẩm thấu, viên nén thứ hai này được chứa trong khoang chứa ở một hoặc nhiều vị trí khác biệt và nối thông chất lỏng với một hoặc nhiều vị trí thứ nhất, trong đó dụng cụ này có thể làm biến dạng được theo cách đàn hồi giữa hình dạng kéo thẳng tương đối thích hợp để đưa vào bàng quang của bệnh nhân qua niệu đạo của bệnh nhân và hình dạng duy trì thích hợp để giữ dụng cụ này lại trong bàng quang, và trong đó dụng cụ này được thiết kế, sau khi đưa vào trong bàng quang, để cho phép các viên nén thứ nhất và thứ hai được hòa tan bằng nước tiểu khuếch tán vào khoang chứa và giải phóng dược chất đã hòa tan qua lỗ giải phóng dược chất bằng áp suất thẩm thấu được tạo ra trong khoang chứa.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất dụng cụ phân phối dược chất trong bàng quang khác biệt ở chỗ nó bao gồm: thân vỏ chứa ống silicon cho phép nước thấm qua được, trong đó bao gồm (i) khoảng trống tạo ra khoang chứa hình trụ, và (ii) lỗ giải phóng dược chất ở thành bên của ống silicon, lỗ giải phóng dược chất này nối thông với khoang chứa hình trụ; nhiều viên nén dược chất chứa ít nhất 75% theo trọng lượng gemcitabin; và nhiều viên nén chất thẩm thấu chứa ít nhất 85% theo trọng lượng ure, trong đó viên nén chất thẩm thấu này được bố trí trong vùng đầu ngược của khoang chứa hình trụ và viên

nén được chất được bố trí trong vùng giữa trong khoang chứa hình trụ giữa các viên nén chất thẩm thấu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình chiếu cắt ngang theo một phương án của dụng cụ phân phối được chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Fig.2 là hình chiếu cắt ngang theo một phương án của dụng cụ phân phối được chất nhiều đơn vị.

Fig.3 là hình chiếu cắt ngang theo phương án khác của dụng cụ phân phối được chất nhiều đơn vị.

Fig.4 là hình chiếu cắt ngang theo phương án khác của dụng cụ phân phối được chất nhiều đơn vị.

Fig.5 là hình chiếu cắt ngang theo một phương án của dụng cụ phân phối được chất nhiều đơn vị.

Fig.6 là hình chiếu phối cảnh của một phần của dụng cụ phân phối được chất nhiều đơn vị trên Fig.5.

Fig.7 minh họa các cấu hình được lấy làm ví dụ đối với các dụng cụ phân phối được chất có nhiều hơn một vị trí chứa được chất.

Fig.8 là hình chiếu bằng theo một phương án của dụng cụ phân phối được chất có nhiều hơn một vị trí chứa được chất.

Fig.9 là đồ thị thể hiện phần trăm giải phóng được chất theo thời gian của dụng cụ phân phối được chất chứa một viên nén và dụng cụ phân phối được chất chứa hai viên nén.

Fig.10 là đồ thị thể hiện tỷ lệ giải phóng được chất theo thời gian của dụng cụ phân phối được chất chứa một viên nén và dụng cụ phân phối được chất chứa hai viên nén.

Fig.11 là đồ thị thể hiện phần trăm giải phóng được chất theo thời gian của dụng cụ phân phối được chất có lỗ giải phóng được khoan bằng kỹ thuật laze và dụng cụ phân phối được chất có lỗ đệm giải phóng.

Fig.12 là đồ thị thể hiện tỷ lệ giải phóng được chất theo thời gian của dụng cụ phân phối được chất có lỗ giải phóng được khoan bằng kỹ thuật laze và dụng cụ phân phối được chất có lỗ đệm giải phóng.

Fig.13 là đồ thị thể hiện phần trăm giải phóng được chất theo thời gian của dụng cụ phân phối được chất chứa được chất dạng bột và viên nén chứa chất thẩm thấu, và dụng cụ phân phối được chất chứa viên nén chứa được chất và viên nén chứa chất thẩm thấu.

Fig.14 là đồ thị thể hiện tỷ lệ giải phóng dược chất theo thời gian của dụng cụ phân phối dược chất chứa dược chất dạng bột và viên nén chứa chất thẩm thấu, và dụng cụ phân phối dược chất chứa viên nén chứa dược chất và viên nén chứa chất thẩm thấu.

Fig.15A-15B là các hình chiếu phối cảnh và cắt ngang, tương ứng, theo một phương án của thân vỏ đối với dụng cụ phân phối dược chất.

Fig.16 là hình chiếu cắt ngang theo một phương án của dụng cụ phân phối dược chất trong đó khoang chứa bao gồm kênh điều tiết dòng chảy.

Fig.17 là hình chiếu cắt ngang theo một phương án của dụng cụ phân phối dược chất nhiều đơn vị.

Fig.18 là hình chiếu cắt ngang theo một phương án của dụng cụ phân phối dược chất nhiều đơn vị.

Fig.19 là đồ thị thể hiện lượng dược chất được giải phóng theo thời gian từ các dụng cụ phân phối dược chất có độ cứng và độ dày thành thân vỏ khác nhau.

Fig.20 là đồ thị thể hiện lượng dược chất được giải phóng theo thời gian từ các dụng cụ phân phối dược chất có độ cứng và độ dày thành thân vỏ khác nhau.

Fig.21 là đồ thị thể hiện lượng dược chất được giải phóng theo thời gian từ các dụng cụ phân phối dược chất có lớp phủ thân vỏ với các chiều dài khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các dụng cụ được đề xuất là có thể đưa vào trong khoang hoặc khoảng trong cơ thể của bệnh nhân nhằm mục đích phân phối dược chất cục bộ hoặc theo vùng xung quanh vị trí cấy dụng cụ. Theo một phương án, các dụng cụ này chứa các đơn vị dược chất và các đơn vị riêng biệt của chất thứ hai mà thúc đẩy quá trình giải phóng dược chất. Các ví dụ *in vitro* thể hiện sự cải thiện đối với cả profin giải phóng dược chất trong thời gian ngắn và thời gian dài so với các dụng cụ chứa một đơn vị đối chứng. Ngoài ra, các dụng cụ này cho phép phân phối có lợi các dược chất có độ tan thấp đến bệnh nhân thông qua các dụng cụ giải phóng thẩm thấu. Điều này là đặc biệt hữu dụng đối với các dược chất mà khó bào chế lại ở dạng có độ tan cao hơn. Ngoài ra, quá trình giải phóng thẩm thấu thường tốt hơn so với quá trình giải phóng trên cơ sở quá trình khuếch tán khi độ tan của dược chất phụ thuộc đáng kể vào pH của môi trường giải phóng và mong muốn là làm giảm sự lệ thuộc pH của quá trình giải phóng dược chất.

Đối với mục đích của bản mô tả này, thuật ngữ “vị trí cấy dụng cụ” thường chỉ vị trí trong cơ thể của người bệnh hoặc động vật khác. Vị trí cấy dụng cụ có thể là vị trí tiết niệu sinh dục bất kỳ, như bàng quang, niệu đạo, niệu quản, thận, tuyến tiền liệt, các túi

ting, ống phóng ting, ống dẫn ting, âm đạo, tử cung, ống dẫn trứng, buồng trứng hoặc vị trí khác bất kỳ trong hệ tiết niệu hoặc sinh sản của cơ thể, ngoài các vị trí khác. Theo các phương án cụ thể, vị trí cấy dụng cụ là bàng quang.

Theo một số phương án nhất định, các dụng cụ này được thiết kế để được sử dụng qua các lỗ và khoảng trong tự nhiên trên cơ thể theo quy trình sử dụng không xâm lấn tối thiểu. Ví dụ, các dụng cụ này có thể có hình dạng sử dụng thích hợp để sử dụng qua các lỗ và khoảng trong tự nhiên trên cơ thể. Các dụng cụ này cũng được thiết kế để được giữ lại trong cơ thể khi được cấy, như bằng cách có được hình dạng duy trì khi được cấy hoặc bằng cách neo giữ trong cơ thể. Theo các phương án cụ thể, các dụng cụ này có thể được sử dụng qua niệu đạo vào trong bàng quang và có thể vượt qua các lực trong quá trình tiểu tiện để lưu lại trong bàng quang.

Khi được cấy, các dụng cụ này có thể giải phóng một hoặc nhiều dược chất trong khoảng thời gian kéo dài. Dược chất có thể được giải phóng bằng bơm thẩm thấu qua lỗ trên dụng cụ này, bằng cách khuếch tán qua bề mặt của dụng cụ này, hoặc bằng tổ hợp của các cách này. Quá trình giải phóng dược chất có thể là liên tục và theo profin giải phóng được định trước.

Theo một số phương án nhất định, các dụng cụ này được nạp một hoặc nhiều đơn vị dược chất và một hoặc nhiều đơn vị chất chức năng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất chức năng” chỉ các chất hoặc tá dược mà tạo điều kiện cho quá trình giải phóng có kiểm soát *in vivo* của dược chất từ dụng cụ. Ví dụ, các chất chức năng có thể bao gồm các chất thẩm thấu, chất hòa tan dược chất, các chất tăng cường quá trình thẩm, hoặc tổ hợp của chúng. Chất chức năng có thể được chọn dựa trên (các) dược chất sẽ được phân phối từ dụng cụ. Ví dụ, dược chất sẽ được phân phối có thể là dược chất có độ tan thấp và chất chức năng có thể bao gồm chất thẩm thấu để tạo điều kiện cho việc giải phóng theo cách thẩm thấu *in vivo* của dược chất này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ tan thấp” chỉ dược chất có độ tan nằm trong khoảng từ 0,001mg/ml đến 10mg/ml nước ở nhiệt độ 37°C. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ tan cao” chỉ dược chất có độ tan trên khoảng 10mg/ml nước ở nhiệt độ 37°C. Độ tan của dược chất có thể bị ảnh hưởng ít nhất một phần bởi dạng tồn tại của nó. Ví dụ, dược chất ở dạng muối tan trong nước có thể có độ tan cao, trong khi dược chất này ở dạng bazơ có thể có độ tan thấp.

Với các dụng cụ phân phối dược chất thông thường, các dược chất có độ tan cao thường có thể là thích hợp để giải phóng theo gradien áp suất thẩm thấu kích ứng, trong

khi các dược chất có độ tan thấp có thể là thích hợp để giải phóng qua quá trình khuếch tán qua thành hoặc lỗ trong khoang chứa dược chất. Các dụng cụ được bộc lộ trong bản mô tả này có thể phân phối nhiều dược chất khác nhau qua các cách giải phóng khác nhau và profin động học giải phóng khác nhau, và đề xuất các kỹ thuật, cấu trúc, và/hoặc chế phẩm bổ sung để tăng cường kiểm soát quá trình giải phóng dược chất *in vivo*.

Bất kể dược chất được chọn có độ tan cao hay thấp, nó sẽ được phân phối (tức là, được giải phóng từ dụng cụ phân phối) ở tốc độ có tác dụng điều trị bệnh, mà có thể cần sự bổ sung một hoặc nhiều chất chức năng (ví dụ, chất thẩm thấu để tăng thông lượng nước, chất tăng cường hòa tan hoặc độ tan, chất điều chỉnh pH, hoặc chất tăng cường độ ổn định). Thông thường, tổ hợp của độ tan của dược chất được chọn với sự có mặt hoặc không có mặt của các chất chức năng, nếu có, và thông lượng nước thẩm thấu sẽ xác định khoảng thời gian và tốc độ giải phóng, và tổ hợp này có thể được thiết kế để khoảng thời gian và tốc độ giải phóng sẽ nằm trong khoảng có tác dụng điều trị bệnh.

Các dụng cụ và phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này dựa trên các dụng cụ và phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2010/0331770 của Lee và các đồng tác giả, công bố đơn sáng chế Mỹ số 2011/0152839 của Cima và các đồng tác giả, và công bố đơn sáng chế Mỹ số 2012/0203203 của Lee và các đồng tác giả, mà được kết hợp vào đây nhằm mục đích tham khảo.

I. Dụng cụ phân phối dược chất có thể cấy vào cơ thể

Các phương án của dụng cụ phân phối dược chất có thể cấy vào cơ thể được bộc lộ trong bản mô tả này thường bao gồm thân vỏ tạo ra khoang chứa, và các đơn vị thứ nhất và thứ hai được chứa trong khoang chứa này. Ví dụ, thân vỏ có thể là ống hình khuyên thon dài và khoang chứa có thể là khoảng trong của ống hình khuyên này.

(Các) đơn vị thứ nhất chứa dược chất hoặc thành phần hoạt tính làm dược phẩm sẽ được phân phối đến bệnh nhân, và (các) đơn vị thứ hai bao gồm chất chức năng mà tạo điều kiện cho quá trình giải phóng *in vivo* của dược chất từ ra khỏi. Các đơn vị thứ nhất và thứ hai được đặt ở các vị trí tách biệt trong khoang chứa. Tức là, các đơn vị thứ nhất và thứ hai là tách biệt và riêng biệt với nhau. Ví dụ, các đơn vị thứ nhất và thứ hai có thể là các viên nén rắn mà được đặt liền kề trong khoang chứa.

Như được thể hiện trên Fig.1, dụng cụ phân phối dược chất thông thường 100 bao gồm nhiều viên nén giống hệt nhau 102 được đặt trong khoang chứa 104. (Nhằm mục đích làm rõ ràng và dễ dàng cho việc so sánh với các phương án được minh họa khác, dụng cụ 100 được thể hiện ở hình dạng thẳng, mà có thể là hữu dụng trong suốt quá trình đưa dụng

cụ vào bệnh nhân). Các viên nén 102 chứa dược chất sẽ được phân phối và, tùy ý, một hoặc nhiều tá dược. Khi được cấy, dụng cụ 100 giải phóng dược chất bằng bơm thẩm thấu thông qua lỗ 106 trong dụng cụ 100. Tuy nhiên, các động lực và cách thức giải phóng của dược chất được giới hạn bởi chế phẩm dạng viên nén, cũng như bởi các đặc tính của chất liệu làm thân vỏ.

Một phương án của sáng chế là được thể hiện trên Fig.2. Dụng cụ phân phối dược chất có thể cấy được 200 bao gồm thân vỏ 208, mà tạo ra khoang chứa 204. Trái với dụng cụ 100, dụng cụ 200 có nhiều đơn vị thứ nhất 202, mà chứa dược chất, và nhiều đơn vị thứ hai 210, mà bao gồm chất chức năng, mà được chứa trong khoang chứa 204. Các đơn vị thứ nhất và thứ hai 202, 210 được đặt ở các vị trí tách biệt trong khoang chứa 204. Sự sắp xếp là có thể là đặc biệt có lợi, như được thể hiện chi tiết dưới đây.

Cấu trúc của dụng cụ, với sự kết hợp với dược chất và các chế chất chức năng, có thể được thiết kế để giải phóng dược chất và chất chức năng qua quá trình khuếch tán và/hoặc thẩm thấu.

Fig.2 minh họa dụng cụ 200 mà được thiết kế để hoạt động như bơm thẩm thấu. Thân vỏ dụng cụ 208 bao gồm thành mà dễ dàng thấm qua được đối với nước nhưng không thấm qua được đối với dược chất sẽ được phân phối, và dược chất không dễ dàng khuếch tán qua thành của thân vỏ 208 này. Tức là, phần cho phép nước thấm qua được có thể về cơ bản không thấm qua được đối với dược chất trong dung dịch chứa nước. Phần thành nước thấm qua được có thể tạo ra ít nhất một phần khoang chứa 204. Sau khi dụng cụ được sử dụng trong bệnh nhân, nước (hoặc nước tiểu nếu ở trong bàng quang) đi qua thành này, đi vào khoang chứa 204, và hòa tan các đơn vị thứ nhất và/hoặc thứ hai 202, 210. Theo cách khác, hoặc kết hợp với phần thành nước thấm qua được, thân vỏ có thể bao gồm ít nhất một lỗ được thiết kế để cho phép chất lưu đi vào khoang chứa *in vivo*. Ví dụ, thân vỏ và/hoặc các phần thành nước thấm qua được bất kỳ có thể là silicon, polyuretan dẻo nhiệt, etylen-co-vinyl axetat (EVA), hoặc tổ hợp của chúng.

Việc bơm một số phần của chất lưu hòa tan vào khoang chứa trước khi cấy có thể xúc tiến quá trình thủy phân của các viên nén hoặc chế phẩm trong đó nếu cần. Theo một phương án, dụng cụ được thiết kế để nhận ít nhất phần chất lưu chứa nước cần để hòa tan chất chức năng và dược chất trước khi cấy. Ví dụ, chất lưu có thể được phân phối vào trong khoang chứa của dụng cụ bằng kim tiêm hoặc xi lanh. Theo một phương án, phần thân vỏ bao gồm chất liệu có độ cứng thấp thích hợp để thấm vào bằng kim tiêm hoặc dụng cụ khác. Ví dụ, thân vỏ có thể bao gồm miếng đệm đồng trục có phần chất liệu có độ

cứng thấp được bao quanh bởi phần chất liệu có độ cứng cao. Theo ví dụ khác, thân vỏ có thể bao gồm chi tiết bịt kín đồng hướng.

Sau quá trình cấy, gradien áp suất thẩm thấu tăng lên giữa phía bên trong và phía bên ngoài của thân vỏ dụng cụ 208, và khi áp suất đạt được đủ, dược chất đã hòa tan được giải phóng ra khỏi khoang chứa 204 qua ít nhất một lỗ giải phóng dược chất 206, mà là lỗ nối thông chất lưu với khoang chứa 204, ở tốc độ được kiểm soát, được điều khiển bởi áp suất thẩm thấu trong khoang chứa 204. Cách thức giải phóng như vậy có thể được gọi trong bản mô tả này là “sự giải phóng nhờ thẩm thấu” hoặc “bơm thẩm thấu”.

Như được thể hiện trên Fig.2, lỗ giải phóng dược chất 206 có thể được tạo ra ở đầu ống nằm ở một đầu của thân vỏ hình ống 208. Các đầu ống này, cũng được gọi là “các lỗ đệm”, được mô tả chi tiết hơn trong đơn PCT số PCT/US14/20703, nộp ngày 5 tháng 3 năm 2014, mà được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo. Fig.3 minh họa phương án khác của dụng cụ thẩm thấu 300, mà bao gồm lỗ giải phóng dược chất 306 ở thành bên của thân vỏ 308, lỗ này được thiết kế để cho phép dược chất đã hòa tan đi qua đó.

Như được thể hiện trên Fig.17, dụng cụ phân phối dược chất 1700 có thể có đầu bịt 1707 ở một đầu của thân vỏ hình ống 1708. Theo phương án này, đầu bịt 1707 kiểm soát quá trình giải phóng dược chất bằng cách hình thành tạm thời một hoặc nhiều vi kênh giữa phần đàn hồi của thân vỏ 1708 và đầu bịt. Ví dụ, các viên nén thẩm thấu 1710 và các viên nén chứa dược chất 1702 có thể được chứa trong khoang chứa 1704, mà được giới hạn bằng đầu được bịt kín 1713 và đầu bịt 1707, mà có thể được giữ tại chỗ bằng keo dính 1709, mà giữ chặt một phần của đầu bịt vào thân vỏ theo cách không làm trở ngại việc hình thành tạm thời các vi kênh giữa phần khác của đầu bịt và thân vỏ (ví dụ, ở vùng xa keo dính). Đầu bịt/vi kênh được mô tả chi tiết hơn trong đơn PCT số PCT/US14/28317, được nộp ngày 14 tháng 3 năm 2014, mà được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo.

Theo một số phương án nhất định, đơn vị thứ nhất, tức là, đơn vị dược chất, được đặt gần hơn so với đơn vị thứ hai, tức là, đơn vị chất chức năng, đối với lỗ giải phóng dược chất, phần thành dược chất thẩm qua được, hoặc đầu bịt. Sự sắp xếp này đã thể hiện là đặc biệt có lợi về mặt đạt được các tốc độ có tác dụng điều trị bệnh của quá trình giải phóng dược chất đối với một số dược chất nhất định, chẳng hạn các dược chất có độ tan thấp.

Khi quá trình giải phóng nhờ thẩm thấu là cách thức giải phóng dược chất được mong muốn, chất chức năng ở các đơn vị thứ hai có thể bao gồm chất thẩm thấu mà tạo điều kiện cho sự giải phóng nhờ thẩm thấu của dược chất. Ví dụ, chất thẩm thấu có thể có

độ tan cao hơn so với được chất, để mà chất thẩm thấu xúc tiến quá trình hòa tan và/hoặc quá trình giải phóng tiếp đó của được chất. Điều này có lợi là cho phép phân phối được chất có độ tan thấp hoặc được chất khác thường chỉ được phân phối qua quá trình khuếch tán, từ các dụng cụ trên cơ sở phân phối nhờ thẩm thấu.

Dụng cụ 200 có thể có khoảng thời gian kích ứng trong khi thể tích đủ của chất chức năng và/hoặc được chất được hòa tan để đạt được gradien áp suất thẩm thấu. Sau đó, dụng cụ 200 có thể có tốc độ giải phóng bậc không trong khoảng thời gian kéo dài, tiếp sau tốc độ giải phóng không phải bậc không giảm trong khoảng thời gian cuối. Tốc độ phân phối được mong muốn có để đạt được bằng cách kiểm soát/chọn lọc các thông số khác nhau của dụng cụ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở diện tích bề mặt và độ dày của thành nước thẩm qua được; độ thẩm đối với nước của chất liệu được sử dụng để tạo ra thành; hình dạng, kích cỡ, số lượng và vị trí của các lỗ 206; và profin quá trình hòa tan của được chất và chất chức năng.

Các dụng cụ được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được thiết kế để giải phóng được chất thông qua quá trình khuếch tán, riêng lẻ hoặc kết hợp với quá trình giải phóng nhờ thẩm thấu. Dụng cụ có thể được thiết kế để cho phép được chất đã hòa tan để đi qua một phần thân vỏ hoặc một hoặc nhiều lỗ trên đó.

Theo một số phương án nhất định, phần thành nước thẩm qua được của thân vỏ cũng có thể thẩm qua được đối với được chất trong dung dịch nước, để mà được chất đã hòa tan được giải phóng qua phần thành này, cũng được gọi trong bản mô tả này là “quá trình khuếch tán xuyên thành”. Sau khi dụng cụ được cấy, nước hoặc nước tiểu thẩm qua thành, đi vào khoang chứa, và hòa tan chất chức năng và/hoặc được chất. Tiếp đó, được chất khuếch tán trực tiếp qua thành ở tốc độ được kiểm soát, do gradient nồng độ được chất giữa phía bên trong và phía bên ngoài của dụng cụ. Ví dụ, thân vỏ và/hoặc phần thành được chất thẩm qua được hoặc nước thẩm qua được bất kỳ có thể làm bằng silicon, polyuretan dẻo nhiệt, etylen-co-axetat (EVA), hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định, thân vỏ không có lỗ giải phóng và được thiết kế để giải phóng được chất qua ít nhất một thành được chất thẩm qua được giáp với khoang chứa. Ví dụ, thành được chất có thể thẩm qua được có thể bao gồm đĩa được cố định trong khoảng trong của ống ở hoặc gần đầu ống, tùy ý được kẹp giữa vòng đệm bên trong và vòng đệm bên ngoài. Các thành được chất thẩm qua được được mô tả chi tiết hơn trong đơn sáng chế Mỹ số 14/216,112, nộp ngày 17 tháng 3 năm 2014, mà được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo. Theo các phương án khác, thành được chất thẩm qua được là

một phần của thành bên của thân vỏ hình ống, hoặc một phần của đầu ống nằm ở đầu của thân vỏ hình ống này.

Theo cách khác, hoặc kết hợp với phần thành nước thấm qua được, thân vỏ có thể bao gồm ít nhất một lỗ được thiết kế để cho phép chất lưu đi vào khoang chứa *in vivo*. Thân vỏ này cũng có thể có một hoặc nhiều lỗ hoặc lỗ xóp thông được thiết kế để cho phép được chất đã hòa tan đi qua đó.

Như được mô tả ở trên, dụng cụ cũng có thể được thiết kế để nhận ít nhất một phần nước hoặc chất lưu cần thiết để hòa tan chất chức năng và được chất trước khi cấy, ví dụ bằng kim tiêm hoặc xi lanh.

Dụng cụ có thể có tốc độ giải phóng bậc không trong khoảng thời gian kéo dài, tiếp đó là tốc độ giải phóng không phải bậc không giảm bớt trong khoảng thời gian phân rã. Quá trình giải phóng bậc không có thể bắt đầu tương đối nhanh, khi được chất có thể ngay lập tức sẵn sàng để khuếch tán qua thành thân vỏ khi được hòa tan. Tốc độ phân phối bị ảnh hưởng bởi diện tích bề mặt và độ dày của thành; độ thấm qua được đối với nước và được chất của chất liệu được sử dụng để tạo ra thành; điện tích hoặc cỡ hạt của được chất; và profin quá trình hòa tan của được chất và chất chức năng, ngoài các yếu tố khác. Theo các phương án trong đó được chất được giải phóng qua một hoặc nhiều lỗ hoặc lỗ xóp thông, số lượng hoặc tổ hợp các khe hoặc lỗ xóp thông có thể được sử dụng mà cũng có thể ảnh hưởng đến tổng tốc độ giải phóng có thể quy cho quá trình khuếch tán.

Theo một số phương án nhất định, đơn vị thứ nhất và/hoặc đơn vị thứ hai là ở dạng viên nén rắn. Ví dụ, như được thể hiện trên Fig.4, đơn vị thứ nhất 402 là ở dạng bột, trong khi các đơn vị thứ hai 410 là ở dạng các viên nén rắn. Theo các phương án khác, như được thể hiện trên Fig.2 và 3, cả các đơn vị thứ nhất và thứ hai là ở dạng các viên nén rắn. Theo một số phương án nhất định, các viên nén rắn được thiết kế ở dạng “các viên nén nhỏ” như được mô tả trong patent Mỹ số 8,343,516 cấp cho Daniel và các đồng tác giả. Theo các phương án, như được thể hiện trên Fig.5, dụng cụ 500 chứa nhiều đơn vị thứ nhất 502 ở dạng viên nén và nhiều đơn vị thứ hai 510 ở dạng viên nén.

Theo một số phương án nhất định, mỗi viên nén chứa liều đơn vị được chất bao gồm phần trọng lượng tương đối cao được chất và phần trọng lượng tương đối thấp tá được. Ví dụ, mỗi viên nén chứa được chất có thể bao gồm nhiều hơn 50% được chất theo trọng lượng, mà cho phép nạp dụng cụ tương đối nhỏ với lượng có tác dụng điều trị bệnh của được chất. Tốc độ giải phóng của được chất từ dụng cụ có thể được kiểm soát chủ yếu bằng các đặc tính kết hợp của chất chức năng và thân thân vỏ chứa được chất và có thể

thay đổi bằng cách hiệu chỉnh các đặc tính của thân vỏ, như độ dày và độ thấm qua của nó, cũng như chế phẩm chất chức năng.

Dụng cụ cấy được có thể được thiết kế để sử dụng bên trong và duy trì trong phần cơ thể, như bàng quang chẳng hạn. Dụng cụ có thể là mềm dẻo để mà dụng cụ này có thể được làm biến dạng để cấy vào, khi được cấy dụng cụ này có thể kháng lại sự đào thải để đáp ứng lại các lực trong quá trình tiểu tiện hoặc các lực khác. Theo một phương án, dụng cụ đã nạp được chất là linh động hoặc có thể làm biến dạng được mặc dù đã được nạp đơn vị được chất rắn và/hoặc các viên nén liều đơn vị chất chức năng, khi mà mỗi liều đơn vị được chất có thể được phép di chuyển liên quan đến các liều đơn vị được chất liền kề. Cụ thể, các kẽ hở hoặc đoạn ngắt giữa các liều đơn vị được chất riêng rẽ có thể tạo ra các khoảng hở mà cho phép sự việc làm biến dạng dụng cụ, trong khi cho phép các liều đơn vị riêng rẽ giữ nguyên dạng rắn của chúng, như được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2010/0331770 của Lee và các đồng tác giả

Một số tải lượng được chất rắn và/hoặc tải lượng chất chức năng nói chung là linh hoạt, bao gồm các liều đơn vị dạng bột 402, như được thể hiện trên Fig.4, hoặc các tải lượng được tạo ra từ các viên nén rắn riêng rẽ 602, 610 mà có thể di chuyển liên quan đến nhau, như được thể hiện trên Fig.6.

Như được mô tả ở trên, thân vỏ dụng cụ có thể được tạo ra ít nhất một phần của chất liệu nước thấm qua được. Ví dụ, thân vỏ có thể được tạo ra từ chất liệu nước thấm qua được mà cho phép nước khuếch tán vào trong thân vỏ chứa được chất dọc theo toàn bộ chiều dài của nó, một phần của nó, hoặc một hoặc cả hai đầu của dụng cụ.

Theo phương án cụ thể, thân vỏ là ở dạng một hoặc nhiều ống hình khuyên thon dài, trong đó ống hình khuyên này bao gồm hai phần thành, một phần là nước có thể thấm qua được và phần còn lại là nước không thấm qua được. Một phương án của ống hình khuyên này được thể hiện trong các Fig.15A-B. Ở đây, ống hình khuyên 1500 này bao gồm phần thành nước không thấm qua được 1510 và phần thành nước thấm qua được 1520. Khi đưa vào trong bệnh nhân, nước thấm vào trong khoảng trong 1530 qua phần thành 1520, trong đó nó sẽ tiếp xúc và hòa tan được chất dạng rắn và/hoặc tải lượng chất chức năng trong đó (không được thể hiện). Cấu trúc này có thể được tạo ra bằng cách ép đùn đồng thời chẳng hạn. Tỷ lệ tương đối của hai phần thành có thể được lựa chọn, ví dụ, phụ thuộc vào tốc độ của (và do theo đó diện tích bề mặt sẵn có đối với) quá trình thấm qua của nước và các đặc tính cơ học cần thiết, ví dụ, để có được dụng cụ có các trị số độ mềm dẻo/độ cứng cần thiết để đưa vào qua đường niệu đạo và duy trì trong bàng quang và

độ dung nạp, như được mô tả để làm ví dụ trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2011/0152839 của Cima và các đồng tác giả.

Như được thể hiện trên Fig.18, dụng cụ phân phối được chất 1800 có thể bao gồm vùng lớp bao nước không thấm qua được 1809 dọc theo ít nhất một phần của thân vỏ hình ống 1808. Tức là, phần thành nước không thấm qua được có thể được tạo ra bằng cách bao thân vỏ bằng chất liệu nước không thấm qua được. Ví dụ, các viên nén thẩm thấu 1810 và các viên nén chứa được chất 1802 có thể được chứa trong khoang chứa 1804, mà được giới hạn bằng đầu được bịt kín 1813 và nút có lỗ giải phóng 1806. Khi được đưa vào trong bệnh nhân, nước thấm vào trong khoang chứa 1804 qua thân vỏ nước có thể thấm qua được 1808 (như không qua vùng nước không thấm qua được 1809), ở đó nó tiếp xúc và hòa tan chất chức năng và các tải lượng ở dạng viên nén chứa được chất trong đó. Vùng nước không thấm qua được cho phép quá trình hòa tan và giải phóng có kiểm soát được chất. Cụ thể, lớp bao thân vỏ có thể là hữu dụng đối với các dụng cụ giải phóng nhờ thẩm thấu trong đó chất liệu thân vỏ cho phép được chất thấm qua được.

Ví dụ, vùng lớp bao nước không thấm qua được có thể được kéo dài dọc từ 4cm đến 11cm theo chiều dài thân vỏ, chẳng hạn 6,5cm dọc chiều dài thân vỏ. Theo một số phương án nhất định, thân vỏ hình ống có đường kính bên trong là 2,64mm, và chứa nằm trong khoảng từ 6 đến 11cm là các viên nén chứa chất chức năng và nằm trong khoảng 2 đến 4,5cm là các viên nén chứa được chất, trong khi có vùng lớp bao không thấm qua được kéo dài nằm trong khoảng 4cm đến 11cm của chiều dài thân vỏ. Ví dụ, lớp bao parylen chống thấm có thể được tạo ra trên thân vỏ làm silicon hoặc thân vỏ làm bằng chất liệu khác.

Như được nêu trên, thành của thân vỏ dụng cụ có thể có một hoặc nhiều lỗ rãnh thông qua bề mặt của nó, tạo ra các đường để nước chảy vào trong và/hoặc được chất đi ra từ khoang chứa. Theo một số phương án, thành có thể là xốp, tức là thành này sẽ có thể có một hoặc nhiều lỗ thông được tạo ra trên đó. Theo các phương án khác, thành có thể ở dạng lỗ khe được tạo ra được tạo hoàn toàn qua thành, như bằng cách khoan, chọc hoặc đục. Các khe lỗ có thể có dạng hình tròn hoặc hình dạng khác. Khe lỗ này có thể có thành bên thẳng hoặc hình nón kéo xuyên qua thành.

Theo một số phương án, thành được làm bằng chất liệu polyme tương hợp sinh học, đàn hồi. Chất liệu này có thể là không tái hấp thu được hoặc tái hấp thu được. Các chất liệu không tái hấp thu được được lấy làm ví dụ bao gồm các polyme tổng hợp được chọn từ poly(ete), poly(acrylat), poly(metacrylat), poly(vinyl pyrrolidon), poly(vinyl

axetat), poly(uretan), xenluloza, xenluloza axetat, poly(siloxan), poly(etylen), poly(tetrafloetylen) và các polyme được flo hóa khác, và poly(siloxan). Các chất liệu tái hấp thu được lấy làm ví dụ, cụ thể là các polyme phân hủy sinh học hoặc ăn mòn sinh học, bao gồm các 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), poly(axit lactic), poly(axit glycolic), poly(axit lactic-co-glycolic), poly(caprolacton), các dẫn xuất poly(caprolacton) (PC), poly(este amit) trên cơ sở rượu amin (PEA) và poly(octan-diol xitrat) (POC), và các chất đàn hồi có khả năng tái hấp thu sinh học chữa bệnh được khác. Các polyme trên cơ sở PC có thể đòi hỏi các chất tạo liên kết ngang bổ sung như lysin diisoxyanat hoặc 2,2-bis(ϵ -caprolacton-4-yl)propan để có được các đặc tính đàn hồi. Các copolyme, hỗn hợp, và tổ hợp của các chất liệu nêu trên có thể được sử dụng.

Theo một số phương án nhất định, thân vỏ có thể được tạo ra từ chất liệu mà vừa nước thấm qua được vừa mềm dẻo. Silicon là một chất liệu polyme được lấy làm ví dụ mà là mềm dẻo và hoạt động như màng nước thấm qua được khi được tạo ra ở dạng thành mỏng, với khả năng thấm qua được xác định ít nhất một phần bởi độ dày của thành. Ví dụ, thành mỏng làm bằng silicon có thể có độ dày nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 1000 μ m, mặc dù độ dày thành khác có thể được sử dụng. Hơn nữa, thành mỏng làm bằng silicon có thể thấm qua được đối với một số được chất, phụ thuộc vào, ví dụ, độ xốp của thành, cỡ phân tử được chất, trọng lượng phân tử của nó, hoặc điện tích của nó.

Kích cỡ của thân vỏ, bao gồm độ dày của thành, có thể được lựa chọn dựa trên thể tích của các chế phẩm chứa được chất và chế phẩm chứa chất chức năng sẽ được chứa, tốc độ phân phối được chất mong muốn từ ống, vị trí dự định cấy dụng cụ trong cơ thể, tính nguyên vẹn cơ học mong muốn đối với dụng cụ, tốc độ giải phóng được mong muốn hoặc khả năng thấm qua đối với nước và nước tiểu, thời gian kích ứng mong muốn trước khi khởi đầu quá trình giải phóng đầu tiên, và phương pháp hoặc đường mong muốn đưa vào trong cơ thể, ngoài các yếu tố khác. Độ dày thành ống có thể được xác định dựa trên các đặc tính cơ học và khả năng nước thấm qua được của chất liệu làm ống, khi thành ống mà quá mỏng có thể không có đủ tính nguyên vẹn cơ học trong khi thành ống mà quá dày có thể có thời gian kích ứng dài không mong muốn đối với quá trình giải phóng được chất lúc đầu từ dụng cụ và/hoặc có thể không có đủ độ dẻo để cho phép phân phối được chất qua niệu đạo hoặc khoảng trong cơ thể hẹp khác.

Ví dụ, thân vỏ có thể là ống hình khuyên thon dài có đường kính bên trong nằm trong khoảng từ 2mm đến 5mm. Các đơn vị thứ nhất và thứ hai có thể là các viên nén dạng rắn có đường kính về cơ bản bằng với đường kính bên trong của ống hình khuyên thon dài. Một hoặc nhiều của các viên nén đơn vị thứ nhất có thể nạp chiều dài nằm trong khoảng từ 1cm đến 3cm khoảng trong của ống này, và một hoặc nhiều viên nén chứa đơn vị thứ hai có thể nạp chiều dài nằm trong khoảng từ 10cm đến khoảng 15cm khoảng trong của ống này. Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của (các) đơn vị thứ nhất so với thể tích của (các) đơn vị thứ hai là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5. Các chiều dài và tỷ lệ khác của các tải nạp viên nén được xem xét.

Ví dụ, thân vỏ có thể là ống hình khuyên thon dài có độ dày thành nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,4mm, chẳng hạn độ dày thành là 0,2mm. Chất liệu làm thân vỏ có thể được chọn sao cho thân vỏ có độ cứng nằm trong khoảng 25A đến 80A, chẳng hạn 25A, 50A, 65A, 70A, hoặc 80A.

Theo một số phương án nhất định, dụng cụ là có thể làm biến dạng được theo cách đàn hồi giữa hình dạng thẳng tương đối thích hợp để đưa vào qua niệu quản của bệnh nhân và vào bên trong bàng quang của bệnh nhân và hình dạng duy trì thích hợp để giữ dụng cụ bên trong bàng quang. Ví dụ, dụng cụ có thể bao gồm khoảng trong khung duy trì có khung duy trì được đặt trong đó. Khung duy trì có thể được làm bằng hợp kim siêu đàn hồi hoặc dây đàn hồi khác, như được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2010/0331770 của Lee và các đồng tác giả, mà được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo.

Phương án được lấy làm ví dụ được thể hiện trên Fig.5, trong đó dụng cụ 500 bao gồm thân vỏ 508 mà chứa các đơn vị thứ nhất và thứ hai 502, 510, và khung duy trì 512. Thân vỏ chứa được chất 508 được sắp xếp thẳng trục với khung duy trì 512, và được tạo ra từ chất liệu mềm dẻo, mà cho phép việc di chuyển dụng cụ 500 giữa hình dạng duy trì được thể hiện trên Fig.5, và hình dạng thẳng khi triển khai, chẳng hạn được thể hiện trên Fig.3. “Hình dạng duy trì” thường có hình dạng bất kỳ thích hợp để giữ dụng cụ trong vị trí cấy dự định, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở hình dạng như bánh quy que được thể hiện trên Fig.5 mà thích hợp để giữ dụng cụ trong bàng quang, trong khi “hình dạng triển khai” thường có hình dạng bất kỳ thích hợp để trải dụng cụ phân phối được chất vào trong cơ thể, bao gồm hình dạng thon dài hoặc thẳng được thể hiện trên Fig.3 mà thích hợp để triển khai dụng cụ qua kênh vận hành của dụng cụ triển khai được bố trí trong niệu đạo hoặc khoảng trong tự nhiên khác. Theo một phương án, dụng cụ được thiết kế để tự

động có được hình dạng có đôi ống cuộn liên kết với nhau và chồng khớp nhau, khi không có tải nén, chẳng hạn được gây ra bởi việc bị ép trở thành hình dạng triển khai và/hoặc thông qua dụng cụ triển khai.

Theo một số phương án nhất định, như được thể hiện trên Fig.16, khoang chứa 1604 của dụng cụ 1600 bao gồm kênh điều tiết dòng chảy 1642 được bố trí giữa các đơn vị thứ nhất và thứ hai 1602, 1610. Ví dụ, kênh điều tiết dòng chảy có thể là lối có đường kính nhỏ hơn đường kính của khoang chứa này. Kênh điều tiết dòng chảy có thể dùng để giới hạn dòng chảy giữa các kênh (tức là các đoạn khoang chứa), và do đó làm chậm lại quá trình giải phóng dược chất từ thân vỏ bằng cách hạn chế khả năng chất chức năng tiếp xúc với dược chất. Theo một số phương án nhất định, dụng cụ có thể bao gồm nhiều hơn một kênh điều tiết dòng chảy để kiểm soát tốc độ của quá trình giải phóng dược chất từ dụng cụ.

Theo một số phương án nhất định, dụng cụ phân phối dược chất bao gồm phần thân vỏ thứ nhất được nạp chế phẩm thuốc, và phần thân vỏ thứ hai được nạp tá dược, và được thiết kế để giải phóng dược chất theo profin giải phóng thứ nhất và được thiết kế để giải phóng tá dược theo profin giải phóng thứ hai mà khác với profin giải phóng thứ nhất. Các phần thân vỏ có thể có được các tốc độ giải phóng khác nhau bằng việc có các cấu hình khác nhau, bằng cách chứa các chế phẩm khác nhau, hoặc bằng cách sử dụng các cơ chế giải phóng khác nhau, ngoài các yếu tố khác, hoặc tổ hợp của chúng. Các phần thân vỏ có thể được kết hợp để đạt được profin giải phóng dược chất mong muốn. Ví dụ, tá dược có thể là chất chức năng được thiết kế để tạo điều kiện cho quá trình giải phóng và/hoặc phân phối dược chất, như chất hòa tan dược chất, chất làm ổn định dược chất, hoặc chất tăng cường quá trình thẩm thấu. Chế phẩm chứa dược chất và/hoặc tá dược có thể ở dạng một hoặc nhiều viên nén.

Ví dụ, dụng cụ có thể bao gồm các phần thân vỏ mà có thời gian cảm ứng hoặc thời gian trễ khác biệt trước quá trình khởi phát sự giải phóng đầu tiên, mà quá trình giải phóng dược chất và tá dược ở tốc độ khác biệt hoặc theo các đường cong giải phóng khác biệt sau sự khởi phát quá trình giải phóng, hoặc mà quá trình giải phóng dược chất và tá dược trong các khoảng thời gian khác biệt trước các tải nạp về cơ bản được xả hết, ngoài các yếu tố khác hoặc tổ hợp của chúng. Các phần thân vỏ khác hẳn nhau có thể được tổ hợp để đạt được profin giải phóng mong muốn từ dụng cụ phân phối dược chất để làm profin giải phóng toàn bộ, như profin giải phóng mà chúng tỏ thời gian trễ ban đầu tương

đổi ngắn và sau đó chứng tỏ quá trình giải phóng tiếp diễn ở tốc độ không thay đổi tương đối trong khoảng thời gian kéo dài.

Ví dụ, được chất và tá được có thể được giải phóng bởi bơm thẩm thấu hoặc quá trình khuếch tán, như được mô tả ở trên, hoặc một số tổ hợp của chúng. Theo một số phương án nhất định, được chất được giải phóng từ phần thân vỏ thứ nhất, qua lỗ khe trên phần thân vỏ thứ nhất, chủ yếu thông qua áp suất thẩm thấu, và tá được được giải phóng từ phần thân vỏ thứ hai bởi quá trình khuếch tán. Theo phương án khác, được chất được giải phóng từ phần thân vỏ thứ nhất bởi quá trình khuếch tán qua thành được chất thẩm qua được trong phần thân vỏ thứ nhất, và tá được được giải phóng từ phần thân vỏ thứ hai, qua lỗ khe trên phần thân vỏ thứ hai, chủ yếu thông qua áp suất thẩm thấu.

Theo các phương án cụ thể, dụng cụ phân phối được chất bao gồm ít nhất hai phần thân vỏ riêng biệt hoặc cách ly với nhau đi kèm với phần duy trì riêng rẽ. Các phần thân vỏ có thể là các thân vỏ khoang chứa tách biệt và mỗi khoang đi kèm với phần duy trì, hoặc các phần thân vỏ có thể là các vùng riêng biệt trong thân vỏ đơn nhất mà được đi kèm với phần duy trì. Fig.7 minh họa ví dụ các phần thân vỏ với các thân vỏ chứa khoang chứa tách biệt trong các ví dụ từ A đến C. Fig.7 cũng minh họa ví dụ các phần thân vỏ mà các vùng được cách ly trong thân vỏ đơn nhất trong các ví dụ từ D đến F. Fig.7 cũng minh họa các phần thân vỏ trong các ví dụ G đến I mà có thể có cấu hình phụ thuộc vào các chất liệu và cấu trúc.

Fig.8 là hình chiếu phẳng của phương án khác của dụng cụ phân phối được chất 800 có thân vỏ mà được chia thành nhiều phần thân vỏ cách biệt nhau. Ba phần thân vỏ 802, 804, và 806 được thể hiện, mặc dù số lượng bất kỳ có thể được sử dụng. Mỗi phần thân vỏ được xác định bởi phần thành của thân vỏ và ít nhất một cấu trúc chia cắt 808, mà tách biệt phần thân vỏ với phần thân vỏ liền kề. Cấu trúc chia cắt 808 có thể là nút được chèn vào trong thân vỏ, chẳng hạn hình trụ, hình cầu hoặc đĩa, ngoài các hình dạng khác, mà được gắn tại chỗ do kích cỡ của nó hoặc bằng chất keo dính. Cấu trúc chia cắt 808 cũng có thể là một phần của thân vỏ được tạo ra trực tiếp trong đó, chẳng hạn bằng cách đúc. Ví dụ, các màng được thể hiện trong ví dụ D đến E của Fig.7 là các cấu trúc phân cắt mà tách biệt các phần thân vỏ dọc theo chiều dài của dụng cụ.

Dụng cụ có ít nhất hai phần thân vỏ riêng biệt có thể thích hợp để giải phóng có kiểm soát ít nhất một tải nạp được chất và ít nhất một tải nạp tá được hoặc tải nạp chất chức năng từ số lượng khoang chứa tương ứng. Hai phần riêng biệt này có thể có cùng cấu hình hoặc cấu hình khác nhau, một phần như vậy hoặc tổ hợp của các cấu hình được mô tả

ở trên liên quan đến các hình vẽ từ Fig.1 đến 6. Các cấu hình của dụng cụ phân phối được chất có hai phần chứa được chất tách biệt cũng được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2011/0060309 của Lee và các đồng tác giả.

II. Sử dụng và ứng dụng của dụng cụ phân phối được chất có thể cấy vào cơ thể

Dụng cụ phân phối được chất có thể cấy vào cơ thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong nhiều ứng dụng y tế khác nhau, đặc biệt là trong quá trình điều trị bệnh hoặc điều trị dự phòng cho bệnh nhân. Theo một số phương án nhất định, dụng cụ được thiết kế để phân phối được chất như lidocain, gemcitabin, docetaxel, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, trospium, tolterodin, hoặc mitomycin C.

Theo một số phương án, các dụng cụ này cung ứng sự giảm đau đối với bệnh nhân. Nhiều loại chất gây tê, chất giảm đau khác nhau, và tổ hợp của chúng có thể được sử dụng. Theo các phương án, dụng cụ phân phối một hoặc nhiều chất gây tê cục bộ. Chất gây tê cục bộ có thể là chất tương tự cocain. Theo các phương án cụ thể, chất gây tê cục bộ là aminoamit, aminoeste, hoặc tổ hợp của chúng. Các ví dụ đại diện của các aminoamit hoặc các chất gây tê loại amit bao gồm articain, bupivacain, carticain, cinchocain, etidocain, levobupivacain, lidocain, mepivacain, prilocain, ropivacain, và trimecain. Các ví dụ đại diện của các aminoeste hoặc các chất gây tê loại este bao gồm amylocain, benzocain, butacain, cloprocain, cocain, xyclomethycain, dimethocain, hexylcain, larocain, meprylcain, metabutoxycain, orthocain, piperocain, procain, proparacain, propoxycain, proxymetacain, risocain, và tetracain. Các chất gây tê cục bộ này thường là các bazo yếu và có thể được bào chế ở dạng muối, chẳng hạn muối hydroclorua, để cho chúng tan trong nước, mặc dù các chất gây tê này cũng có thể được sử dụng ở dạng bazo tự do hoặc dạng hydrat. Các chất gây tê khác, như lontocain, cũng có thể được sử dụng. Dược chất cũng có thể là hợp chất đối kháng thụ thể muscarinic mà có tác dụng gây tê, như oxybutynin hoặc propiverin. Dược chất cũng có thể bao gồm các dược chất khác được mô tả trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với chất gây tê cục bộ.

Theo một số phương án nhất định, chất giảm đau bao gồm opioit. Các ví dụ đại diện của các chất chủ vận opioit bao gồm alfentanil, alylprodin, alphaprodin, anileridin, benzylmorphin, bezitramit, buprenorphin, butorphanol, clonitazen, codein, desomorphin, dextromoramit, dezocin, diampromit, diamorphon, dihydrocodein, dihydromorphin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetyl butyrat, dipipanon, eptazocin, ethoheptazin, etylmethylthiambuten, etylmorphin, etonitazen fentanyl, heroin, hydrocodon, hydromorphon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levorphanol,

levophenacymorphan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, methadon, metopon, morphin, myrophin, nalbuphin, narcein, nicomorphin, norlevorphanol, normethadon, nalorphin, normorphin, norpipanon, opium, oxycodon, oxymorphon, papaveretum, pentazocin, phenadoxon, phenomorphan, phenazocin, phenoperidin, piminodin, piritramit, proheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyphen, sufentanil, tilidin, tramadol, muối được dùng của chúng, hỗn hợp của chúng. Các dược chất loại opioit khác, như các chất chủ vận thụ thể opioit mu, kappa, delta, và cảm thụ đau, được dự tính.

Các ví dụ đại diện của các chất làm giảm cơn đau thích hợp khác bao gồm các chất như rượu salixylic, phenazopyridin hydroclorua, axetaminophen, axit axetylsalixylic, flufenisal, ibuprofen, indoprofen, indomethacin, và naproxen.

Theo các phương án, dụng cụ phân phối dược chất được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh viêm như bệnh viêm bàng đái mô kẽ, bệnh viêm bàng đái do hóa chất, bệnh viêm bàng đái do phóng xạ, bệnh viêm bàng đái xuất huyết gây ra bởi phóng xạ và hóa trị liệu, bệnh viêm bàng đái do ketamin (hoặc hội chứng bàng quang do ketamin), hội chứng đau bàng quang, bệnh viêm tiền liệt tuyến, bệnh viêm niệu đạo, đau sau phẫu thuật, và sỏi thận. Các ví dụ không giới hạn phạm vi về các dược chất cụ thể đối với các tình trạng bệnh lý này bao gồm lidocain, các chất ức chế miễn dịch (ví dụ, tacrolimus, tacrolimus bào chế dạng liposom), glycosaminoglycan (ví dụ, chondroitin sulfat, sulodexit), natri pentosan polysulfat (PPS), dimetyl sulfoxit (DMSO), oxybutynin, mitomycin C, heparin, flavoxat, ketorolac, hoặc tổ hợp của chúng. Đối với bệnh sỏi thận, (các) dược chất có thể được chọn để điều trị chứng đau và/hoặc thúc đẩy quá trình làm tan sỏi.

Theo một số phương án, dụng cụ phân phối dược chất được sử dụng kết hợp với việc đặt stent niệu quản, chẳng hạn để điều trị tình trạng đau, tiểu gấp hoặc tiểu dắt do việc đặt sten niệu quản. Các ví dụ không giới hạn phạm vi về các dược chất cụ thể đối với việc điều trị này bao gồm các chất đối kháng thụ thể muscarinic, chất phong bế α , chất làm ảnh hưởng đến tinh thần, và phenazopyridin, ngoài các chất khác.

Dụng cụ phân phối dược chất có thể được sử dụng, ví dụ, để điều trị mất chủ động tiểu tiện, tiểu dắt, hoặc tiểu gấp, bao gồm són tiểu cấp kỳ và mất chủ động tiểu tiện do thần kinh, cũng như bệnh viêm tam giác bàng quang. Các dược chất mà có thể được sử dụng bao gồm các chất chống tiết cholin, chất chống co thắt, chất đối kháng thụ thể muscarinic, chất chủ vận β -2, chất gây tiết adrenalin alpha, chất chống co giật, chất ức chế hấp thu norepinephrin, chất ức chế hấp thu serotonin, chất phong bế kênh canxi, chất mở kênh kali, và chất làm giãn cơ. Các ví dụ đại diện của các dược chất thích hợp để điều trị

mất tự chủ tiểu tiện bao gồm oxybutynin, S-oxybutytin, emepronium, verapamil, imipramin, flavoxat, atropin, propanthelin, tolterodin, rociverin, clenbuterol, darifenacin, terodilin, trospium, hyoscyamin, propiverin, desmopressin, vamicamit, clidini bromua, dicyclomin HCl, este của glycopyrolat với rượu amin, ipratropi bromua, mepenzolat bromua, methscopolamin bromua, scopolamin hydrobromua, iotropi bromua, fesoterodin fumarat, YM-46303 (Yamanouchi Co., Japan), lanperison (Nippon Kayaku Co., Japan), inaperison, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japan/Italy), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japan), ZD-6169 (Zeneca Co., United Kingdom), và stiloni iodua.

Theo các phương án khác, dụng cụ phân phối dược chất được sử dụng để điều trị bệnh ung thư đường tiết niệu, chẳng hạn bệnh ung thư bàng quang, hoặc bệnh ung thư tiền liệt tuyến. Các dược chất mà có thể được sử dụng bao gồm các chất chống tăng sinh, chất gây độc tế bào, các chất hóa trị liệu, hoặc tổ hợp của chúng. Các ví dụ đại diện của dược chất mà có thể thích hợp đối với việc điều trị bệnh ung thư đường tiết niệu bao gồm vắc xin Bacillus Calmette Guerin (BCG), docetaxel, oxaliplatin, carboplatin, cisplatin, doxorubicin, valrubicin, gemcitabin, phức AND - thành tế bào vi khuẩn myo (MCC), methotrexat, vinblastin, thiotepa, mitomycin, fluorouracil, leuprolid, diethylstilbestrol, estramustin, megestrol axetat, cyproteron, flutamit, các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (tức là SERM, như tamoxifen), các botulinum toxin, các chất ức chế histon deacetylaza (ví dụ, axit suberoylanilic hydroxamic) và xyclophosphamit. Dược chất có thể có nguồn gốc sinh vật, và nó có thể bao gồm các kháng thể đơn dòng, chất ức chế TNF, chất kháng leukin, hoặc các chất tương tự. Dược chất cũng có thể là chất điều biến miễn dịch, như chất chủ vận TLR, bao gồm imiquimod hoặc chất chủ vận TLR7 khác. Dược chất cũng có thể là chất ức chế kinaza, như yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 3 (FGFR3) – chất ức chế tyrosin kinaza chọn lọc, chất ức chế phosphatidylinositol 3 kinaza (PI3K), hoặc chất ức chế protein kinaza được hoạt hóa bằng chất gây giãn phân (MAPK), ngoài các yếu tố khác hoặc tổ hợp của chúng. Quá trình điều trị bằng dược chất có thể được kết hợp với liệu pháp phóng xạ hoặc phẫu thuật thông thường được hướng đích tới mô ung thư.

Theo các phương án khác nữa, dụng cụ được sử dụng để điều trị sự nhiễm trùng bao gồm bàng quang, tiền liệt tuyến, và niệu đạo. Các chất kháng sinh, chất kháng khuẩn, kháng nấm, kháng sinh vật đơn bào, khử trùng, kháng virus và các chất chống lây nhiễm khác có thể được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng này. Các ví dụ đại diện của các dược chất để điều trị các bệnh nhiễm trùng bao gồm mitomycin, ciprofloxacin,

norfloxacin, ofloxacin, metanamin, nitrofurantoin, ampixilin, amoxicilin, nafxilin, trimetoprim, sulfonamit trimetoprimsulfametoxazol erytromyxin, doxyxycilin, metronidazol, tetraxycilin, kanamyxin, penixilin, các cephalosporin, và các aminoglycosit.

Theo các phương án khác, dụng cụ được sử dụng để điều trị chứng xơ hóa vị trí tiết niệu sinh dục, như bàng quang hoặc tử cung chẳng hạn. Các ví dụ đại diện của các dược chất để điều trị chứng xơ hóa bao gồm pentoxphyllin (chất tương tự xanthin), chất kháng TNF, kháng TGF, các chất tương tự GnRH, progestin ngoại sinh, chất kháng progestin, các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc, danazol và các chất NSAID.

Dụng cụ phân phối dược chất cũng có thể được sử dụng để điều trị rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh. Các ví dụ đại diện của các dược chất để điều trị rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh bao gồm các chất giảm đau hoặc chất gây tê, như lidocain, bupivacain, mepivacain, prilocain, articain, và ropivacain; các chất chống tiết cholin; các chất đối kháng thụ thể muscarinic như oxybutynin hoặc propiverin; vaniloit, như capsaicin hoặc resiniferatoxin; các chất đối kháng thụ thể muscarinic như các chất mà tác động lên thụ thể axetylcholin muscarinic M3 (mAChR); các chất chống co thắt bao gồm chất chủ vận GABA_B như baclofen; botulinum toxin; capsaicin; các chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin alpha; các chất chống co giật; các chất ức chế tái hấp thu serotonin như amitriptylin; và các chất đối kháng yếu tố sinh trưởng thần kinh. Theo các phương án khác nhau, dược chất này có thể là dược chất mà tác động hướng tâm bàng quang hoặc dược chất mà tác động quá trình chuyển tiếp gây tiết cholin ly tâm, như được mô tả trong Reitz et al., *Spinal Cord* 42:267-72 (2004).

Các dược chất để điều trị rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh có thể được phân loại vào một trong hai loại phổ biến: dược chất để điều trị rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh co cứng và dược chất để điều trị rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh mềm. Theo các phương án, dược chất được chọn từ dược chất đã biết để điều trị mất tự chủ tiểu tiện do hoạt động cơ detrusor quá mức thần kinh và/hoặc cơ detrusor hoạt động thấp. Các ví dụ bao gồm các dược chất làm giãn cơ bàng quang (ví dụ, oxybutynin (chất đối kháng thụ thể muscarinic có tác động làm giãn cơ đã được thấy rõ và tác dụng gây tê cục bộ), propiverin, imipratri, tiotropi, trospi, terodilin, tolterodin, propanthelin, oxyphencyclimin, flavoxat, và các chất chống suy nhược ba vòng; các dược chất để chặn sự phân bố các dây thần kinh bàng quang và niệu đạo (ví dụ, các vaniloit (capsaicin, resiniferatoxin), botulinum-A toxin); hoặc các dược chất mà điều biến sức bền co cơ detrusor, phản xạ đi giải, loạn phối hợp cơ thắt detrusor (ví dụ, các chất chủ vận GABA_B

(baclofen), các benzodiazapin). Theo các phương án khác, dược chất được chọn từ dược chất đã biết để điều trị mất tự chủ tiểu tiện do thiếu cơ thắt thần kinh. Các ví dụ bao gồm các chất chủ vận gây tiết adrenalin alpha, estrogen, các chất chủ vận gây tiết adrenalin beta, các chất chống suy nhược ba vòng (imipramin, amitriptylin). Theo các phương án khác nữa, dược chất được chọn từ dược chất đã biết để tạo điều kiện cho việc làm rộng bàng quang (ví dụ, chất chủ vận gây tiết adrenalin alpha (phentolamin) hoặc các chất gây tiết cholin). Theo các phương án khác nữa, dược chất được chọn trong số các dược chất chống tiết cholin (ví dụ, dixyclomin), các chất phong bế kênh canxi (ví dụ, verapamil) các tropan alkaloit (ví dụ, atropin, scopolamin), nociceptin/orphanin FQ, và betanechol (ví dụ, chất chủ vận thụ thể muscarinic m3, cholin este).

Theo một số phương án nhất định, các chất chức năng hoặc tá dược bao gồm các chất thẩm thấu, chất hòa tan dược chất, chất làm ổn định dược chất, chất tăng cường quá trình thẩm thấu, hoặc tổ hợp của chúng. Cụ thể, các chất chức năng hoặc tá dược có thể thích hợp để tạo điều kiện cho quá trình giải phóng hoặc phân phối dược chất *in vivo* đến vị trí cấy dụng cụ. Ví dụ, dược chất có thể là dược chất có độ tan thấp và chất chức năng có thể là chất thẩm thấu, như ure chẳng hạn. Khi hòa tan, chất thẩm thấu có thể tạo điều kiện cho quá trình giải phóng dược chất từ thân vỏ bằng cách tạo ra dòng chất lưu bởi áp suất thẩm thấu. Các ví dụ khác của các chất chức năng và tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm các chất cyclodextrin, glyxerol, polyetylen glycol, xitrat, axetat, phosphat, axit ascorbic, và natri sulfit.

Theo các phương án, (các) đơn vị thứ nhất chứa tỷ lệ phần trăm trọng lượng dược chất cao, và (các) đơn vị thứ hai chứa tỷ lệ phần trăm trọng lượng chất chức năng hoặc tá dược cao. Ví dụ, đơn vị thứ nhất có thể chứa ít nhất 50 phần trăm trọng lượng dược chất, ít nhất 60 phần trăm trọng lượng dược chất, ít nhất 75 phần trăm trọng lượng dược chất, nằm trong khoảng từ 60 đến 99 phần trăm trọng lượng dược chất, hoặc hoặc nằm trong khoảng từ 75 đến 95 phần trăm trọng lượng dược chất. Đơn vị thứ hai có thể chứa ít nhất 80 phần trăm trọng lượng chất chức năng, ít nhất 85 phần trăm trọng lượng chất chức năng, ít nhất 90 phần trăm trọng lượng chất chức năng, nằm trong khoảng từ 80 đến 99 phần trăm trọng lượng chất chức năng, hoặc nằm trong khoảng từ 85 đến 95 phần trăm trọng lượng chất chức năng. Phần còn lại của các đơn vị này có thể bao gồm các tá dược như các chất làm trơn dược dụng, các chất làm ổn định, hoặc các chất gắn kết, ví dụ các chất làm trơn trên cơ sở dầu, PEG, hoặc PVP. Các tá dược cũng có thể bao gồm chất trì hoãn quá trình giải phóng. Ví dụ, chất trì hoãn quá trình giải phóng có thể được cung cấp

là một phần của đơn vị dược chất, một phần của đơn vị chất chức năng, hoặc một phần của cả hai để kiểm soát thêm quá trình giải phóng dược chất.

Theo phương án cụ thể, đơn vị thứ nhất chứa ít nhất 75 phần trăm theo trọng lượng gemcitabin HCl, và đơn vị thứ hai chứa ít nhất 85 phần trăm theo trọng lượng ure. Ví dụ, đơn vị thứ nhất có thể chứa khoảng 80 phần trăm theo trọng lượng gemcitabin HCl, và đơn vị thứ hai có thể chứa khoảng 90 phần trăm theo trọng lượng ure.

Theo một phương án, thân vỏ cho phép nước thấm qua được, đơn vị thứ nhất bao gồm viên nén thứ nhất mà chứa dược chất có độ tan thấp, và đơn vị thứ hai bao gồm viên nén thứ hai mà chứa chất thẩm thấu mà tạo điều kiện cho quá trình giải phóng dược chất từ thân vỏ bằng áp suất thẩm thấu. Theo một phương án, dược chất là gemcitabin và chất thẩm thấu là ure.

Dụng cụ có thể được đưa vào khoang hoặc khoảng trong cơ thể của bệnh nhân. Khi được cấy, dụng cụ có thể giải phóng một hoặc nhiều dược chất để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý, hoặc cục bộ đối với một hoặc nhiều mô ở vị trí triển khai, hoặc theo vùng đối với các mô khác xa vị trí triển khai, hoặc cả hai. Quá trình giải phóng có thể được kiểm soát trong khoảng thời gian kéo dài. Sau đó, dụng cụ có thể được lấy ra, hấp thu lại, hoặc đào thải, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định, dụng cụ được đưa vào trong bệnh nhân bằng cách cho dụng cụ này qua dụng cụ triển khai và giải phóng dụng cụ này từ dụng cụ triển khai vào trong cơ thể. Dụng cụ triển khai có thể là dụng cụ tạo khoảng trong thích hợp bất kỳ, như ống thông đường tiêu, ống thông niệu đạo, ống soi bàng đái, hoặc tổ hợp của chúng, bất kể được bán trên thị trường hoặc được làm thích ứng đặc biệt để triển khai dụng cụ này. Theo các phương án cụ thể, dụng cụ được cấy vào bàng quang. Tiếp đó, dụng cụ được giữ trong bàng quang nhờ chi tiết duy trì, chẳng hạn bằng cách lấy hình dạng duy trì hoặc neo giữ trong bàng quang.

Dụng cụ có thể được triển khai theo quy trình độc lập hoặc kết hợp với quá trình tiết niệu hoặc quá trình khác hoặc quá trình phẫu thuật, hoặc trước, trong khi, hoặc sau quá trình khác. Dụng cụ có thể giải phóng một hoặc nhiều dược chất mà được phân phối đến các mô cục bộ và/hoặc theo vùng để điều trị hoặc phòng ngừa, hoặc ngay khi mổ, sau khi mổ, hoặc cả hai.

Sau quá trình triển khai *in vivo*, dụng cụ giải phóng dược chất. Quá trình giải phóng có thể xảy ra, như được mô tả ở trên, do gradien áp suất thẩm thấu giữa phía bên trong và phía bên ngoài của dụng cụ, dược chất đi qua một hoặc nhiều lỗ hoặc lỗ xốp trên

dụng cụ dưới tác dụng của áp suất thẩm thấu. Quá trình giải phóng cũng có thể xảy ra bởi quá trình khuếch tán, nhờ đó dược chất đi qua một hoặc nhiều lỗ hoặc lỗ xốp trên dụng cụ và/hoặc qua thành dụng cụ thấm qua được của dụng cụ, do gradien nồng độ dược chất giữa phía bên trong và phía bên ngoài của dụng cụ. Tổ hợp của các cách thức giải phóng này trong dụng cụ đơn nhất là có thể, và theo một số phương án được ưu tiên để đạt được profin giải phóng dược chất tổng thể không dễ dàng có thể đạt được từ cách thức riêng rẽ.

Sau quá trình đưa dụng cụ vào trong bệnh nhân, nước hoặc dịch thể chứa nước từ vị trí cấy dụng cụ có thể đi vào dụng cụ, chẳng hạn qua màng nước thấm qua được hoặc qua các đường trên thành của dụng cụ, để hòa tan chất chức năng hoặc tá dược và dược chất. Ví dụ, chất chức năng và dược chất có thể được hòa tan khi tiếp xúc với nước tiểu trong trường hợp trong đó dụng cụ được cấy vào bàng quang. Chất chức năng có thể là chất hòa tan được thiết kế để tạo điều kiện cho quá trình hòa tan dược chất.

Theo các phương án cụ thể, quá trình giải phóng của ít nhất hai tải nạp (tức là, một tải nạp dược chất và một tải nạp tá dược và/hoặc tải nạp chất chức năng) có thể xảy ra theo các profin giải phóng khác nhau, bao gồm các profin mà có các sự khởi phát ban đầu của quá trình giải phóng khác nhau, chẳng hạn quá trình giải phóng ngay lập tức và trì hoãn; các profin mà có các khoảng thời gian giải phóng khác nhau, chẳng hạn quá trình giải phóng nhanh và kéo dài; và các profin mà có các tốc độ giải phóng khác nhau, bất kể tốc độ giải phóng bậc không hoặc tốc độ giải phóng khác. Quá trình giải phóng liên tục và kéo dài do đó được tạo điều kiện theo profin mong muốn. Ví dụ, dụng cụ có thể giải phóng tải nạp chất chức năng tương đối nhanh, và dụng cụ có thể giải phóng tải nạp dược chất liên tục hơn.

Dụng cụ có thể được cung cấp quá trình giải phóng kéo dài, liên tục, không liên tục hoặc định kỳ của lượng dược chất mong muốn trong khoảng thời gian mong muốn được định trước. Theo các phương án khác nhau, dụng cụ có thể phân phối liều dược chất mong muốn trong khoảng thời gian kéo dài, chẳng hạn 12 giờ, 24 giờ, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, hoặc 20, 25, 30, 45, 60, hoặc 90 ngày, hoặc hơn. Tốc độ phân phối và liều dùng dược chất có thể được lựa chọn phụ thuộc vào dược chất được phân phối và bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị. Theo các phương án, dụng cụ được thiết kế để giải phóng lượng có tác dụng điều trị bệnh của dược chất trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 ngày đến 30 ngày, chẳng hạn nằm trong khoảng từ 2 ngày đến 30 ngày, nằm trong khoảng từ 1 ngày đến 21 ngày, nằm trong khoảng từ 1 ngày đến 14 ngày, nằm trong khoảng từ 2 ngày đến 14 ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 5 ngày đến 7 ngày, v.v. Theo

một số phương án nhất định, được chất được giải phóng từ dụng cụ ở tốc độ bậc không trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 1 ngày đến 30 ngày, chẳng hạn nằm trong khoảng từ 2 ngày đến 14 ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 3 ngày đến 7 ngày.

Sau đó, dụng cụ có thể được thu hồi từ cơ thể, chẳng hạn trong các trường hợp trong đó dụng cụ là không thể hấp thu lại hoặc các trường hợp khác cần phải được loại bỏ. Các dụng cụ thu hồi đối với mục đích này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc có thể được sản xuất đặc biệt. Dụng cụ cũng có thể là hoàn toàn hoặc một phần là có khả năng tái hấp thu sinh học, do đó việc thu hồi là không cần thiết, để dụng cụ nguyên vẹn được hấp thu lại hoặc dụng cụ phân hủy đủ để tổng ra khỏi bàng quang trong quá trình tiêu tiện, như được mô tả, ví dụ trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2012/0089122 của Lee và các đồng tác giả, mà được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo. Dụng cụ có thể không được thu hồi hoặc hấp thu lại cho đến khi một số được chất, hoặc tốt hơn là hầu hết hoặc toàn bộ được chất, đã được giải phóng. Nếu cần, dụng cụ nạp được chất mới có thể tiếp đó được cấy vào, trong suốt quy trình tương tự khi thu hồi hoặc thời gian sau đó.

Theo một phương án, dụng cụ cấy được, với tải nạp được chất tự chứa, được triển khai hoàn toàn trong bàng quang để tạo ra quá trình phân phối duy trì cục bộ của ít nhất một được chất theo cách cục bộ trong bàng quang ở lượng hữu hiệu. Sau quá trình triển khai dụng cụ *in vivo*, ít nhất một phần tải nạp được chất được giải phóng từ dụng cụ về cơ bản là liên tục trong khoảng thời gian kéo dài, vào niệu mạc và có thể là các mô gần đó, với lượng hữu hiệu để tạo ra sự điều trị hoặc cải thiện chức năng bàng quang ở bệnh nhân. Theo phương án được ưu tiên, dụng cụ lưu lại trong bàng quang giải phóng được chất trong khoảng thời gian định trước, chẳng hạn hai tuần, ba tuần, bốn tuần, một tháng, hoặc hơn. Trong các trường hợp này, dụng cụ có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm bàng đài mô kẽ, bệnh viêm bàng đài do hóa chất, bệnh viêm bàng đài do phóng xạ, bệnh viêm bàng đài xuất huyết do phóng xạ hoặc hóa trị liệu gây ra, bệnh viêm bàng đài do ketamin (hoặc hội chứng bàng quang do ketamin), đau khung xương chậu, hội chứng bàng quang hoạt động quá mức, bệnh ung thư bàng quang, rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh, loạn chức năng cơ thắt-bàng quang do thần kinh hoặc không phải do thần kinh, nhiễm trùng, đau sau phẫu thuật hoặc các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý khác được điều trị bằng được chất được phân phối đến bàng quang. Dụng cụ có thể phân phối các được chất mà cải thiện chức năng bàng quang, như khả năng chứa của bàng quang, sự chủ động và/hoặc tần suất co bóp tự do của bàng quang, mà có thể làm giảm cơn đau và sự khó chịu

trong bàng quang hoặc các vùng gần kề khác, hoặc có tác dụng khác, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, dụng cụ phân phối dược chất được triển khai trong bàng quang của bệnh nhân để phân phối dược chất theo vùng đến một hoặc nhiều vị trí tiết niệu sinh dục gần đó. Dụng cụ có thể giải phóng dược chất một cách cục bộ vào bàng quang và theo cách theo vùng vào các vị trí khác gần bàng quang. Dụng cụ triển khai trong bàng quang có thể phân phối lượng có tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều dược chất đến vị trí tiết niệu sinh dục khác trong cơ thể, mà các vị trí khác này nằm trong các hệ sinh sản hoặc tiết niệu của cơ thể, bao gồm một hoặc cả hai thận, niệu đạo, một hoặc cả hai niệu quản, dương vật, các tinh hoàn, một hoặc cả hai túi tinh, một hoặc cả hai ống dẫn tinh, một hoặc cả hai ống phóng tinh, tiền liệt tuyến, âm đạo, tử cung, một hoặc cả hai buồng trứng, một hoặc cả hai ống dẫn trứng, ngoài các yếu tố khác hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ, dụng cụ phân phối dược chất trong bàng quang có thể được sử dụng để điều trị sỏi thận hoặc chứng xơ hóa thận, loạn chức năng cương cứng, ngoài các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý khác. Quá trình phân phối như vậy có thể cung cấp phương pháp khác sử dụng toàn thân, mà có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn hoặc dẫn đến sinh khả dụng không đủ của các dược chất.

Sáng chế này có thể được hiểu thêm bằng việc xem xét các ví dụ không giới hạn phạm vi sau. Trừ phi có quy định khác, tất cả các tỷ lệ phần trăm là tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Các dụng cụ chứa một đơn vị so với các dụng cụ chứa nhiều đơn vị

Các kiểu dụng cụ phân phối dược chất được chuẩn bị bằng cách sử dụng ống silicon có đường kính bên trong là 2,64mm.

Dụng cụ chứa một đơn vị được chuẩn bị, theo phương án dụng cụ được thể hiện trên Fig.1. Ống được nạp nhiều viên nén chứa 17,7 phần trăm gemcitabin hydroclorua (164mg FBE), 73,6 phần trăm ure, 7,8 phần trăm của chất làm trơn trên cơ sở dầu LUBRITAB® (được JRS PHARMA, Rosenberg, Germany bán trên thị trường), và 0,9 phần trăm polyvinylpyrrolidon (PVP) K29-32 (được International Specialty Products, New Jersey bán trên thị trường với tên PLASDONE®). Các viên nén được bào chế để có đường kính về cơ bản bằng đường kính bên trong của ống, và được nạp vào trong ống theo kiểu sắp xếp theo chuỗi. Các viên nén này chiếm chiều dài 15,2cm. Dụng cụ bao gồm lỗ đệm giải phóng có chiều dài 5mm.

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị cũng được chuẩn bị, theo phương án dụng cụ được thể hiện trên Fig.2. Ống được nạp nhiều viên nén chứa được chất chứa 80,0 phần trăm gemcitabin HCl, 13,3 phần trăm ure, 4,2 phần trăm PVP K29-32, và 2,5 phần trăm polyetylen glycol (PEG) 8000. Các viên nén chứa được chất chiếm chiều dài là 2,8cm và được bố trí theo chuỗi liên kề lỗ đệm giải phóng có chiều dài 5mm. Ống này cũng được nạp nhiều viên nén chứa chất chức năng chứa 90,0 phần trăm ure và 10,0 phần trăm Lubritab. Các viên nén chứa chất chức năng chiếm chiều dài là 12,0cm của ống.

Chế phẩm tổng cộng của dụng cụ chứa nhiều đơn vị là 18,9 phần trăm gemcitabin HCl, 71,8 phần trăm ure, 7,7 phần trăm Lubritab, 1,0 phần trăm PVP K29-32, và 0,6 phần trăm PEG 8000, mà có thể so sánh với chế phẩm tổng cộng của dụng cụ chứa một đơn vị. Cụ thể, dụng cụ chứa một đơn vị chứa 164,0mg gemcitabin FBE, trong khi dụng cụ chứa nhiều đơn vị chứa 163,8mg gemcitabin FBE.

Các profin giải phóng được chất *in vitro* được xác định đối với cả hai dụng cụ chứa một đơn vị và dụng cụ chứa nhiều đơn vị trong nước. Fig.9 và Fig.10 thể hiện phần trăm quá trình giải phóng được chất và tốc độ giải phóng (xác định được bằng đơn vị mg gemcitabin FBE mỗi ngày) theo thời gian, tương ứng. Nói chung, dụng cụ chứa nhiều đơn vị đã thể hiện tốt hơn so với dụng cụ chứa một đơn vị, giải phóng tỷ lệ phần trăm được chất cao hơn, và duy trì tốc độ giải phóng được chất cao hơn trong khoảng thời gian dài hơn. Như được thể hiện trên Fig.9, dụng cụ chứa nhiều đơn vị giải phóng trên 90 phần trăm tải nạp được chất của nó trong khoảng thời gian 7 ngày, trong khi dụng cụ chứa một đơn vị đã giải phóng ít hơn 80 phần trăm tải nạp được chất của nó trong khoảng thời gian tương tự. Như được thể hiện trên Fig.10, dụng cụ chứa nhiều đơn vị cũng có profin giải phóng “bằng phẳng hơn” trong đó tốc độ giải phóng được chất giữ ổn định giữa các ngày 2 và 4. Profin bằng phẳng được mong muốn đối với quá trình giải phóng được chất kéo dài. Ví dụ, dụng cụ chứa nhiều đơn vị thực hiện tốt hơn nhiều so với dụng cụ chứa một đơn vị ở quá trình giải phóng được chất liên tục kéo dài trong thời gian 5 đến 7 ngày.

Ví dụ 2: Các lỗ giải phóng loại được khoan bằng laze so với các lỗ đệm giải phóng trong dụng cụ chứa nhiều đơn vị

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị có lỗ đệm giải phóng được chuẩn bị, theo phương án dụng cụ được thể hiện trên Fig.2. Lỗ giải phóng này có chiều dài 5mm và đường kính bên trong là 0,3mm. Lỗ đệm giải phóng được để ở một đầu của ống.

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị có lỗ giải phóng được khoan bằng laze được chuẩn bị, theo phương án dụng cụ được thể hiện trên Fig.3. Lỗ giải phóng này có đường kính bên trong là 0,150mm và được nằm ở thành thân vỏ của dụng cụ.

Mỗi ống được nạp nhiều viên nén chứa được chất và nhiều viên nén chứa chất chức năng. Các viên nén chứa chất chức năng chứa 90,0 phần trăm ure và 10,0 phần trăm Lubritab, và chiếm chiều dài ống là 6,0cm. Các viên nén chứa được chất chứa 80,0 phần trăm gemcitabin HCl, 13,3 phần trăm ure, 4,2 phần trăm PVP K29-32, và 2,5 phần trăm polyetylen glycol (PEG) 8000, và chiếm chiều dài ống là 2,5cm. Dụng cụ có lỗ được khoan bằng laze chứa 141,6mg gemcitabin FBE, và dụng cụ có lỗ đệm chứa 140,5mg gemcitabin FBE).

Như được thể hiện trên Fig.3, trong dụng cụ có lỗ giải phóng được khoan bằng laze 300, 3cm viên nén chứa chất chức năng 310 được nạp trên mỗi bên chứa 2,5cm viên nén chứa được chất 302, để mà các viên nén chứa được chất 302 được tập trung vào lỗ giải phóng được khoan bằng laze 306. Như được thể hiện trên Fig.2, trong dụng cụ có lỗ đệm 200, 2,5cm viên nén chứa được chất 202 được đặt liền kề lỗ đệm 206, và 6,0cm viên nén chứa chất chức năng 210 được nạp liền kề nhau các viên nén chứa được chất 202.

Các profin giải phóng được chất *in vitro* được xác định đối với cả hai dụng cụ có lỗ giải phóng được khoan bằng laze và dụng cụ có lỗ đệm trong nước. Fig.11 và Fig.12 thể hiện phần trăm sự giải phóng được chất và tốc độ giải phóng (được xác định theo mg FBE gemcitabin mỗi ngày) theo thời gian, tương ứng. Nói chung, cả hai dụng cụ đã thể hiện các profin giải phóng giống nhau, giải phóng lên đến khoảng 70 phần trăm tải nạp được chất trong thời gian 7 ngày ở tốc độ về cơ bản là bậc không. Các profin tốc độ giải phóng của các dụng cụ là giống nhau, với vùng ổn định ở khoảng 20mg FBE/ngày giải phóng giữa ngày 1 đến 4.

Ví dụ 3: Dụng cụ chứa nhiều đơn vị được chất dạng bột so với dụng cụ chứa nhiều đơn vị được chất dạng viên nén

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị có các viên nén chứa được chất và các viên nén chứa chất chức năng được chuẩn bị, theo phương án dụng cụ được thể hiện trên Fig.2. Các viên nén chứa chất chức năng chứa 90,0 phần trăm ure và 10,0 phần trăm Lubritab và chiếm chiều dài ống là 6,0cm. Các viên nén chứa được chất chứa 80,0 phần trăm gemcitabin HCl, 13,3 phần trăm ure, 4,2 phần trăm PVP K29-32, và 2,5 phần trăm polyetylen glycol (PEG) 8000, và chiếm chiều dài ống là 1,5cm. Dụng cụ chứa được chất dạng viên nén chứa 123,4mg gemcitabin FBE.

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị có các viên nén chứa chất chức năng và đơn vị được chất dạng bột được chuẩn bị, theo phương án của dụng cụ được thể hiện trên Fig.4. Các viên nén chứa chất chức năng 410 chứa 80 phần trăm ure và 20 phần trăm Lubritab, và chiếm chiều dài ống là 7,8cm. Đơn vị được chất dạng bột 402 chứa 80 phần trăm gemcitabin HCl và 20 phần trăm bột ure, và chiếm chiều dài ống là 3,4cm. Dụng cụ chứa được chất dạng bột chứa 124,4mg gemcitabin FBE.

Mỗi dụng cụ bao gồm lỗ đệm giải phóng có đường kính bên trong là 0,300mm và chiều dài là 5,0mm.

Các profin giải phóng được chất *in vitro* được xác định đối với cả hai dụng cụ có lỗ giải phóng được khoan bằng laze và dụng cụ có lỗ đệm trong nước. Fig.13 và Fig.14 thể hiện phần trăm sự giải phóng được chất và tốc độ giải phóng (được xác định theo mg FBE gemcitabin mỗi ngày) theo thời gian, tương ứng. Nói chung, cả hai dụng cụ đã thể hiện các profin giải phóng giống nhau, giải phóng lên đến khoảng 85 phần trăm của tải nạp được chất trong thời gian 7 ngày ở tốc độ về cơ bản là bậc không. Các profin tốc độ giải phóng của các dụng cụ là giống nhau, với vùng ổn định trên 20mg FBE/ngày giải phóng giữa ngày 1 đến 4.

Như có thể thấy từ các ví dụ nêu trên, các dụng cụ phân phối được chất nhiều đơn vị tạo ra sự cải thiện đối với cả hai profin giải phóng được chất trong thời gian ngắn và trong thời gian dài khi so với các dụng cụ chứa một đơn vị. Các dụng cụ này có lợi là cho phép quá trình giải phóng được chất kéo dài và có kiểm soát, ví dụ quá trình giải phóng bậc không trong thời gian 5 đến 7 ngày. Ngoài ra, các dụng cụ này đề xuất phương pháp để phân phối các dược chất có độ tan thấp đến bệnh nhân thông qua các dụng cụ giải phóng nhờ thẩm thấu. Điều này là đặc biệt hữu dụng đối với các dược chất mà khó bào chế lại thành các dạng có thể tan tốt hơn. Do đó, các dụng cụ này có thể phân phối nhiều dược chất thông qua các cơ chế giải phóng khác nhau và profin động lực giải phóng khác nhau, và cung cấp sự kiểm soát được tăng cường đối với quá trình giải phóng được chất *in vivo*, ví dụ từ dụng cụ được triển khai trong bàng quang.

Ví dụ 4: Ảnh hưởng của độ dày thành và độ cứng của thân vỏ ống làm bằng silicon đến quá trình giải phóng giải phóng được chất từ dụng cụ

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị có các viên nén chứa dược chất và các viên nén chứa chất chức năng được chuẩn bị, theo phương án của dụng cụ được thể hiện trên Fig.17. Các viên nén chứa chất chức năng là các viên nén thẩm thấu. khối lượng và chiều dài viên nén thẩm thấu là xấp xỉ 400mg và 6cm, tương ứng, và khối lượng và chiều dài của viên nén

chứa được chất là xấp xỉ 150mg và 2cm, tương ứng. Chế phẩm viên nén chứa được chất (gemcitabin) chứa 85,5 phần trăm gemcitabin HCl, 5 phần trăm ure, 4,5 phần trăm PVP K30, 2,5 phần trăm Neusilin, và 2,5 phần trăm magiê stearat. Chế phẩm viên nén thẩm thấu chứa 90 phần trăm ure và 10 phần trăm Lubritab. Tất cả các viên nén được bào chế trực tiếp bằng phương pháp ép nén bột.

Bốn loại thân vỏ hình ống được ép đùn bằng silicon khác nhau được sử dụng trong ví dụ này: 1) đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,13mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A 65A (MED-4765, NuSil Technology LLC); 2) đường kính bên trong 2,64 mm, thành 0,1mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A 80A (MED-4780, NuSil Technology LLC); 3) đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,2 mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A 50A (MED-4750, NuSil Technology LLC); và 4) đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,4mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A 2,64mm (MED-4720, NuSil Technology LLC).

Trong mỗi dụng cụ, như trên Fig.17, một đầu của ống được bịt kín bằng keo dính silicon MED3-4213-1 (NuSil Technology LLC) và đầu còn lại bao gồm đầu bịt được làm từ việc hàn hỗ trợ EVA (tạo ống y tế FBK), chứa Elvax 760, copolyme etylen vinyl axetat (EVA). Đầu bịt EVA có đường kính bên ngoài khoảng 2,74mm và chiều dài 5mm và đường cắt 30 đến 60 được tạo ra ở một đầu của nút này. Khoảng trống được tạo ra bởi đường bề mặt đường cắt và ống silicon được gắn keo dính silicon, như được thể hiện trên Fig.17, mà hoạt động như chi tiết hãm để ngăn ngừa việc tuột nút này khi áp suất thẩm thấu được tạo ra trong ống silicon. Quá trình giải phóng *in vitro* được thực hiện trong nước không ion ở nhiệt độ 37°C và kết quả được thể hiện trên Fig.19. Cỡ mẫu đối với mỗi nhóm là 2 và các vạch lỗi chỉ ra độ lệch chuẩn (SD-standard deviation) quanh trị số trung bình. Một số vạch lỗi không thấy được nếu chúng nhỏ hơn các ký hiệu. Như được sử dụng trong chú giải, “O” chỉ viên nén thẩm thấu và “A” chỉ thành phần có hoạt tính được, tức là, viên nén chứa được chất.

Cụ thể, Fig.19 thể hiện lượng được chất được giải phóng theo thời gian từ các dụng cụ có độ cứng và độ dày thành thân vỏ khác nhau. Hiệu suất quá trình giải phóng gemcitabin bị ảnh hưởng bởi độ dày thành và độ cứng của thân vỏ ống làm bằng silicon. Các kết quả này chỉ ra rằng kích cỡ thân vỏ, bao gồm độ dày của thành, chiều dài, và độ cứng và độ mềm của chất liệu làm thân vỏ, có thể được chọn dựa trên lượng chế phẩm chứa được chất và chế phẩm chứa chất chức năng sẽ được chứa cũng như tốc độ phân phối được chất mong muốn từ ống.

Ví dụ 5: Ảnh hưởng độ dày thành và độ cứng của thân vỏ ống làm bằng silicon đến quá trình giải phóng được chất từ dụng cụ

Nhóm thử nghiệm khác được tiến hành bằng cách sử dụng cấu hình dụng cụ được thể hiện trên Fig.17. Trong ví dụ này, ba thân vỏ hình ống làm bằng silicon khác nhau được sử dụng là: 1) đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,2mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A là 50A (MED-4750, NuSil Technology LLC); 2) đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,2mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A là 70A (MED-4770, NuSil Technology LLC); và 3) đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,4mm, độ cứng đo theo phương pháp Shore A là 25A (MED-4720, NuSil Technology LLC).

Các viên nén được đặt cạnh nhau trong khoang chứa, như trên Fig.17. Khối lượng và chiều dài của viên nén thẩm thấu là khoảng 700mg và 11cm, tương ứng, và khối lượng và chiều dài của viên nén chứa được chất là khoảng 300mg và 4,5cm, tương ứng. Chế phẩm viên nén chứa được chất (gemcitabin) là 85,5 phần trăm gemcitabin HCl, 5 phần trăm ure, 4,5 phần trăm PVP K30, 2,5 phần trăm Neusilin, và 2,5 phần trăm magiê stearat. Chế phẩm viên nén thẩm thấu là 90 phần trăm ure và 10 phần trăm Lubritab. Tất cả các viên nén được bào chế bằng phương pháp nén bột trực tiếp. Quá trình giải phóng *in vitro* được thực hiện trong nước không ion ở nhiệt độ 37°C và kết quả được thể hiện trên Fig.20. Cỡ mẫu đối với mỗi nhóm là 2 và các vạch lỗi chỉ ra độ lệch chuẩn (SD-standard deviation) quanh trị số trung bình. Một số vạch lỗi không thấy được nếu chúng nhỏ hơn các ký hiệu. Như được sử dụng trong chú giải, “O” chỉ viên nén thẩm thấu và “A” chỉ thành phần có hoạt tính được, tức là, viên nén chứa được chất.

Cụ thể, Fig.20 thể hiện lượng được chất được giải phóng theo thời gian từ các dụng cụ có độ cứng và độ dày thành thân vỏ khác nhau. Hiệu suất quá trình giải phóng gemcitabin bị ảnh hưởng bởi độ dày thành và độ cứng của thân vỏ ống làm bằng silicon. Các kết quả này chỉ ra rằng kích cỡ thân vỏ, bao gồm độ dày của thành, chiều dài, và độ cứng và độ mềm của chất liệu làm thân vỏ, có thể được chọn dựa trên lượng chế phẩm chứa được chất và chế phẩm chứa chất chức năng sẽ được chứa cũng như tốc độ phân phối được chất mong muốn từ ống.

Ví dụ 6: Ảnh hưởng của chiều dài của vùng lớp bao không thấm qua được của thân vỏ ống làm bằng silicon đến quá trình giải phóng được chất từ dụng cụ

Dụng cụ chứa nhiều đơn vị có các viên nén chứa được chất và các viên nén chứa chất chức năng được chuẩn bị, theo phương án dụng cụ được thể hiện trên Fig.18. Không giống như các cấu hình trước đó, parylen C (lớp bao nước không thấm qua được) được

bao một phần lên ống silicon được ép đùn có đường kính bên trong 2,64mm, thành 0,2mm, và độ cứng đo theo phương pháp Shore A là 50A (MED-4750, NuSil Technology LLC). Lỗ có đường kính 0,3mm được đặt ở một đầu của ống trong khi đầu còn lại được gắn kín bằng keo dính silicon MED3-4213-1. Ba cấu hình khác nhau của thân vỏ ống làm bằng silicon được thử nghiệm: 1) khối lượng/chiều dài viên nén thẩm thấu: 700mg/11cm, khối lượng/chiều dài viên nén chứa được chất: 320mg/4,5cm, chiều dài vùng được bao parylen: 6,5cm; 2) khối lượng/chiều dài viên nén thẩm thấu: 700mg/11cm, khối lượng/chiều dài viên nén chứa được chất: 320mg/4,5cm, chiều dài vùng được bao parylen: 11cm; và 3) khối lượng/chiều dài viên nén thẩm thấu: 400mg/6cm, khối lượng/chiều dài viên nén chứa được chất: 150mg/2cm, chiều dài vùng được bao parylen: 4cm.

Quá trình giải phóng *in vitro* được thực hiện trong nước không ion ở nhiệt độ 37°C và kết quả được thể hiện trên Fig.21. Cỡ mẫu đối với mỗi nhóm là 2 và các vạch lỗi chỉ ra độ lệch chuẩn (SD-standard deviation) quanh trị số trung bình. Một số vạch lỗi không thấy được nếu chúng nhỏ hơn các ký hiệu. Như được sử dụng trong chú giải, “O” chỉ viên nén thẩm thấu và “A” chỉ thành phần có hoạt tính được, tức là, viên nén chứa được chất.

Cụ thể, Fig.21 thể hiện lượng được chất được giải phóng theo thời gian từ các dụng cụ có chiều dài vùng lớp bao nước không thấm qua được khác nhau. Hiệu suất của quá trình giải phóng gemcitabin bị ảnh hưởng bởi chiều dài của vùng được bao bằng parylen tương ứng với các chiều dài của các vùng viên nén chứa được chất và viên nén thẩm thấu. Kết quả này chỉ ra rằng chiều dài của vùng nước không thấm qua được, có thể được chọn dựa trên lượng chế phẩm chứa được chất và chế phẩm chứa chất chức năng sẽ được chứa cũng như tốc độ phân phối được chất mong muốn từ ống. Ngoài ra, lớp bao thân vỏ cũng có thể hữu dụng khi chất liệu làm thân vỏ là có thể cho được chất thấm qua được và quá trình giải phóng nhờ thẩm thấu là được mong muốn.

Các công bố được nhắc đến trong bản mô tả này và các chất liệu mà được nhắc đến được kết hợp một cách cụ thể nhằm mục đích tham khảo. Các cải biến và thay đổi đối với các phương pháp và dụng cụ được mô tả trong bản mô tả này sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi tham khảo phần mô tả chi tiết sáng chế. Các cải biến và thay đổi này được dự định nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dụng cụ phân phối dược chất (200, 300, 500, 600) khác biệt ở chỗ nó bao gồm:
 - thân vỏ (208, 308, 508) tạo ra khoang chứa (204);
 - đơn vị thứ nhất (202, 302, 502, 602) ở dạng viên nén rắn được chứa trong khoang chứa này, đơn vị thứ nhất này chứa dược chất; và
 - đơn vị thứ hai (210, 310, 510, 610) ở dạng viên nén rắn được chứa trong khoang chứa này ở vị trí tách biệt với đơn vị thứ nhất, các đơn vị thứ nhất và thứ hai này nối thông chất lỏng với nhau,
 - trong đó đơn vị thứ hai này chứa chất chức năng mà tạo điều kiện cho quá trình giải phóng dược chất in vivo từ thân vỏ, và
 - trong đó dụng cụ này có thể làm biến dạng được theo cách đàn hồi giữa hình dạng kéo thẳng tương đối thích hợp để đưa vào bàng quang của bệnh nhân qua niệu đạo của bệnh nhân và hình dạng duy trì thích hợp để giữ dụng cụ này lại trong bàng quang.
2. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó chất chức năng này là chất thẩm thấu, chất hòa tan dược chất, hoặc tổ hợp của chúng.
3. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó thân vỏ này có phần thành nước thấm qua được tạo ra ít nhất một phần của khoang chứa.
4. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó thân vỏ có ít nhất một lỗ giải phóng dược chất (206, 306, 506), mà nối thông chất lưu với khoang chứa.
5. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó thân vỏ là ống hình khuyên thon dài và khoang chứa là khoảng trống của ống hình khuyên này.
6. Dụng cụ theo điểm 5, trong đó lỗ giải phóng dược chất được tạo ra ở thành bên của ống.
7. Dụng cụ theo điểm 6, trong đó đơn vị thứ nhất được đặt gần lỗ giải phóng dược chất hơn so với đơn vị thứ hai.
8. Dụng cụ theo điểm 5, trong đó thân vỏ không có lỗ giải phóng và được thiết kế để giải phóng dược chất qua thành dược chất thấm qua được giáp với khoang chứa.
9. Dụng cụ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược chất là dược chất có độ tan thấp, và chất chức năng là chất thẩm thấu.
10. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó dụng cụ này được thiết kế để giải phóng lượng có tác dụng điều trị bệnh của dược chất trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 2 đến 30 ngày.
11. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó thân vỏ là ống hình khuyên thon dài có độ dày thành nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,4mm.

12. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó thân vỏ có độ cứng nằm trong khoảng từ 25A đến 80A.
13. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó thân vỏ này chứa silicon, polyuretan dẻo nhiệt, etylen-co-vinyl axetat (EVA), hoặc tổ hợp của chúng.
14. Dụng cụ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó được chất là lidocain, gemcitabin, docetaxel, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, trospium, tolterodin, hoặc mitomycin C.
15. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó được chất là gemcitabin và chất chức năng là ure.
16. Dụng cụ theo điểm 15, trong đó đơn vị thứ nhất chứa ít nhất 75 phần trăm theo trọng lượng là gemcitabin HCl và đơn vị thứ hai chứa ít nhất 85 phần trăm theo trọng lượng là ure.
17. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó dụng cụ này chứa nhiều đơn vị thứ nhất và nhiều đơn vị thứ hai.
18. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó:

thân vỏ là ống hình khuyên, kéo dài, nước thấm qua được có đường kính bên trong nằm trong khoảng từ 2 đến 5mm,

viên nén rắn của đơn vị thứ nhất bao gồm hai hoặc nhiều viên nén rắn, mỗi viên nén có đường kính về cơ bản bằng đường kính bên trong của ống hình khuyên thon dài, hai hoặc nhiều viên nén rắn của đơn vị thứ nhất chiếm chiều dài nằm trong khoảng từ 1cm đến 3cm của khoảng trong của ống hình khuyên, và

viên nén rắn của đơn vị thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều viên nén rắn, mỗi viên nén có đường kính về cơ bản bằng đường kính bên trong của ống hình khuyên thon dài, hai hoặc nhiều viên nén rắn của đơn vị thứ hai chiếm chiều dài nằm trong khoảng từ 10cm đến 15cm của khoảng trong của ống hình khuyên.
19. Dụng cụ theo điểm 1 hoặc điểm 18, trong đó tỷ lệ thể tích của đơn vị thứ nhất so với thể tích đơn vị thứ hai là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5.
20. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó dụng cụ được thiết kế để tự động có được hình dạng khi không có tải nén, mà hình dạng này bao gồm hai ống có liên kết với nhau và chồng lẫn lên nhau.
21. Dụng cụ theo điểm 1 hoặc điểm 20, trong đó thân vỏ này còn bao gồm khoảng trong chứa khung duy trì và khung duy trì được bố trí trong khoảng trong chứa khung duy trì này.
22. Dụng cụ theo điểm 21, trong đó khung duy trì này bao gồm hợp kim siêu đàn hồi hoặc dây đàn hồi khác.

23. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó khoang chứa có kênh điều biến dòng chảy giữa đơn vị thứ nhất và thứ hai.
24. Dụng cụ theo điểm 1, trong đó:
- thân vỏ cho phép nước thấm qua được,
 - đơn vị thứ nhất chứa dược chất có độ tan thấp, và
 - đơn vị thứ hai chứa chất thẩm thấu mà tạo điều kiện cho việc giải phóng dược chất từ thân vỏ bằng áp suất thẩm thấu.
25. Dụng cụ theo điểm 24, trong đó dược chất là gemcitabin và chất thẩm thấu là ure.
26. Dụng cụ phân phối dược chất trong bàng quang (200, 300, 500, 600) khác biệt ở chỗ nó bao gồm:
- thân vỏ (208, 308, 508) chứa ống đàn hồi cho phép nước thấm qua được, trong đó bao gồm (i) khoảng trống tạo ra khoang chứa (204), và (ii) lỗ giải phóng dược chất (206, 306, 506) nối thông với khoang chứa;
 - nhiều viên nén thứ nhất (202, 302, 502, 602) chứa dược chất, viên nén thứ nhất này được chứa trong khoang chứa ở một hoặc nhiều vị trí; và
 - nhiều viên nén thứ hai (210, 310, 510, 610) chứa chất thẩm thấu, viên nén thứ hai này được chứa trong khoang chứa ở một hoặc nhiều vị trí khác biệt và nối thông chất lỏng với một hoặc nhiều vị trí thứ nhất,
 - trong đó dụng cụ này có thể làm biến dạng được theo cách đàn hồi giữa hình dạng kéo thẳng tương đối thích hợp để đưa vào bàng quang của bệnh nhân qua niệu đạo của bệnh nhân và hình dạng duy trì thích hợp để giữ dụng cụ này lại trong bàng quang, và
 - trong đó dụng cụ này được thiết kế, sau khi đưa vào trong bàng quang, để cho phép các viên nén thứ nhất và thứ hai được hòa tan bằng nước tiểu khuếch tán vào khoang chứa và giải phóng dược chất đã hòa tan qua lỗ giải phóng dược chất bằng áp suất thẩm thấu được tạo ra trong khoang chứa.
27. Dụng cụ theo điểm 26, trong đó dược chất chứa gemcitabin và chất thẩm thấu chứa ure.
28. Dụng cụ theo điểm 26 hoặc điểm 27, trong đó:
- viên nén thứ hai được bố trí trong vùng đầu ngược của khoang chứa,
 - viên nén thứ nhất được bố trí trong vùng giữa của khoang chứa giữa các viên nén thứ hai, và
 - lỗ giải phóng dược chất nằm ở thành bên của ống đàn hồi liền kề với viên nén thứ nhất.

29. Dụng cụ phân phối dược chất trong bảng quang (200, 300, 500, 600) khác biệt ở chỗ nó bao gồm:

thân vỏ (208, 308, 508) chứa ống silicon cho phép nước thấm qua được, trong đó bao gồm (i) khoảng trong tạo ra khoang chứa hình trụ (204), và (ii) lỗ giải phóng dược chất (206, 306, 506) ở thành bên của ống silicon, lỗ giải phóng dược chất này nối thông với khoang chứa hình trụ;

nhiều viên nén dược chất (202, 302, 502, 602) chứa ít nhất 75% theo trọng lượng gemcitabin; và

nhiều viên nén chất thẩm thấu (210, 310, 510, 610) chứa ít nhất 85% theo trọng lượng ure,

trong đó viên nén chất thẩm thấu này được bố trí trong vùng đầu ngược của khoang chứa hình trụ và viên nén dược chất được bố trí trong vùng giữa trong khoang chứa hình trụ giữa các viên nén chất thẩm thấu.

30. Dụng cụ phân phối dược chất trong bảng quang theo điểm 29, trong đó viên nén dược chất được tập trung vào lỗ giải phóng dược chất.

31. Dụng cụ phân phối dược chất trong bảng quang theo điểm 29 hoặc 30, trong đó dụng cụ này được thiết kế, sau khi đưa vào trong bảng quang, để cho phép các viên nén thứ nhất và thứ hai được hòa tan bằng nước tiểu khuếch tán vào khoang chứa và giải phóng gemcitabin qua lỗ giải phóng dược chất bằng áp suất thẩm thấu được tạo ra trong khoang chứa

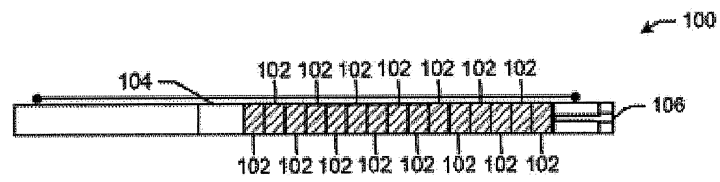


Fig. 1

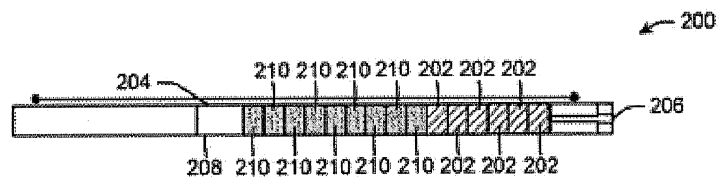


Fig. 2

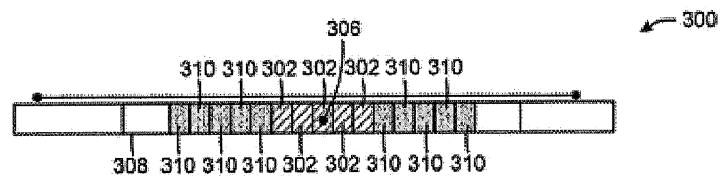


Fig. 3

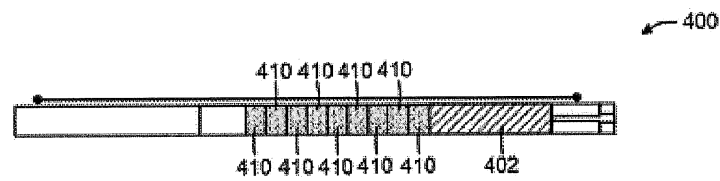


Fig. 4

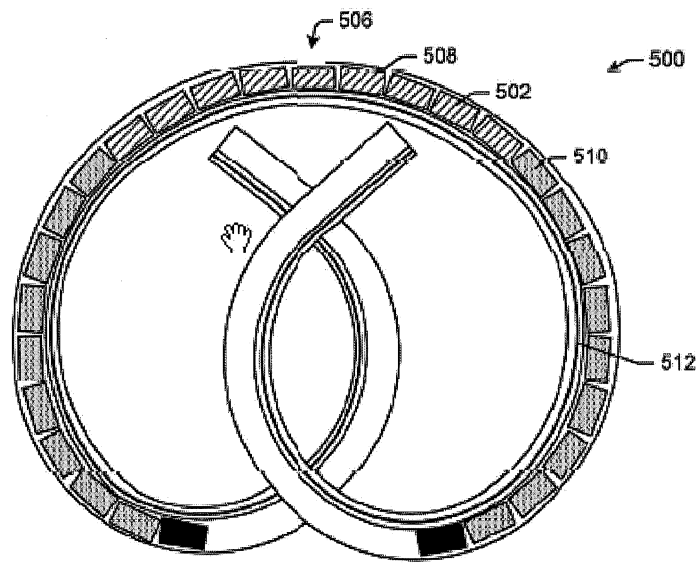


Fig. 5

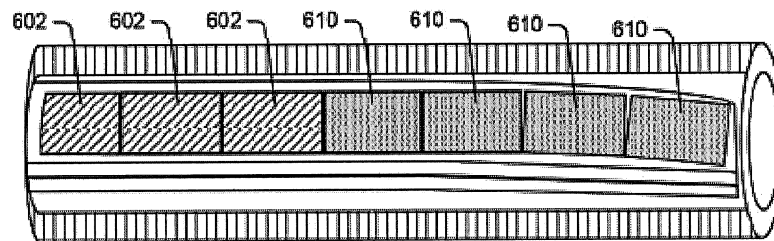


Fig. 6

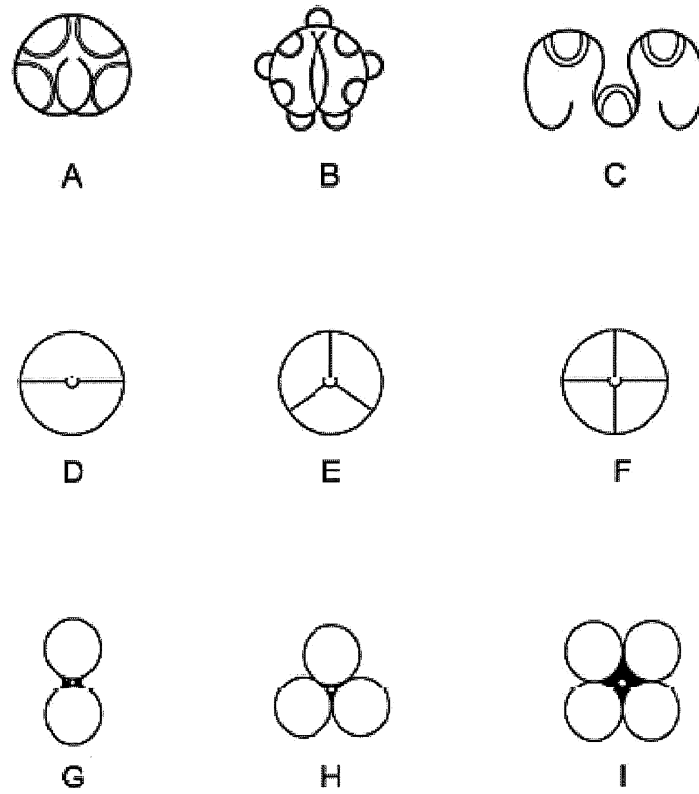


Fig.7

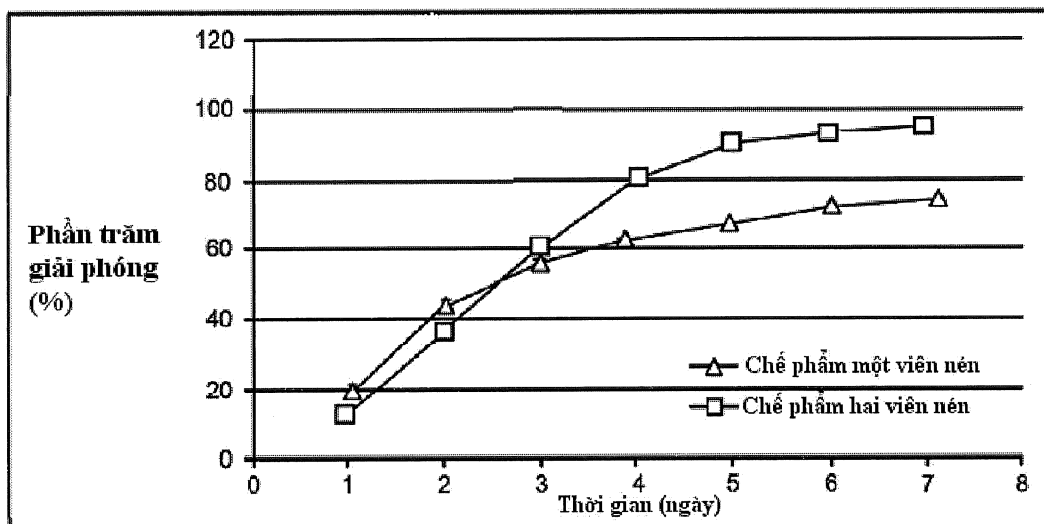


Fig.9

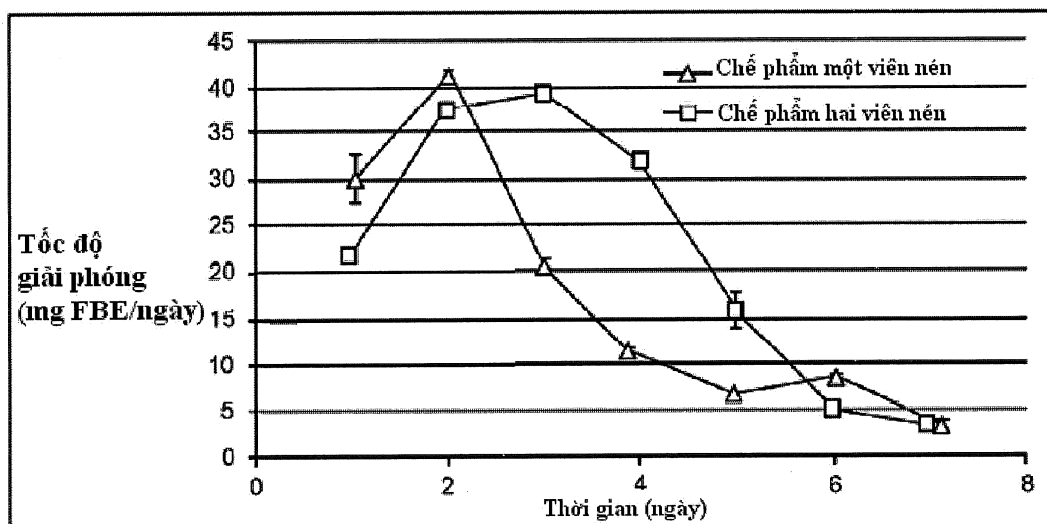


Fig.10

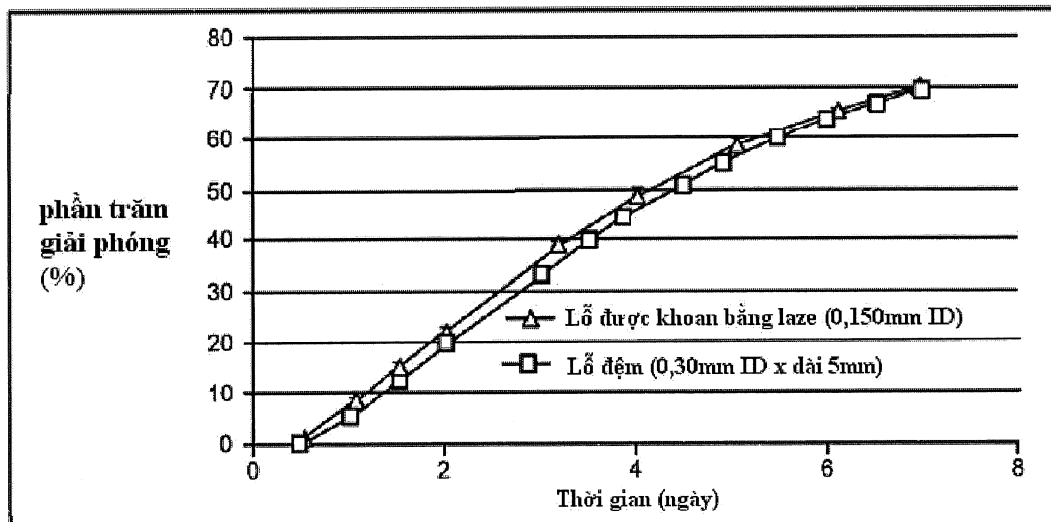


Fig.11

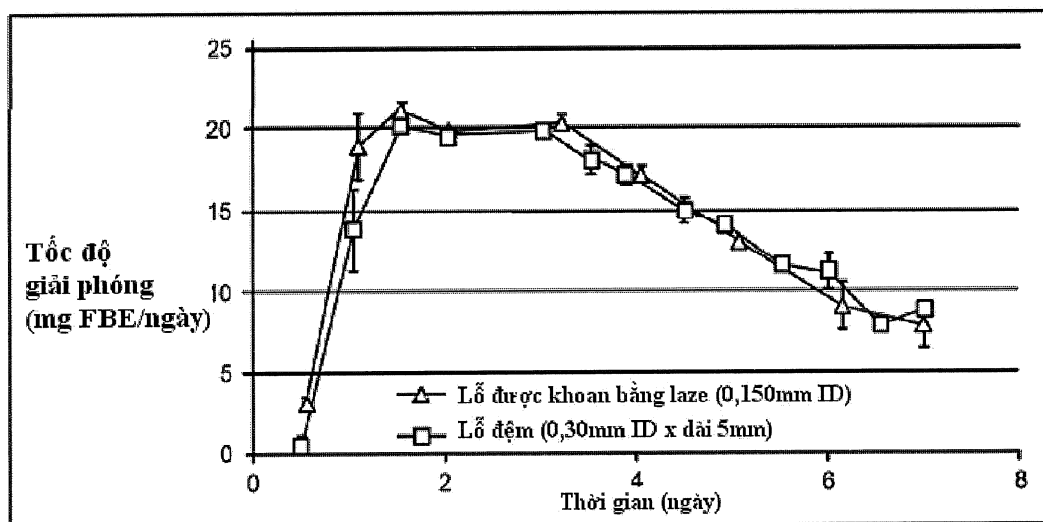


Fig.12

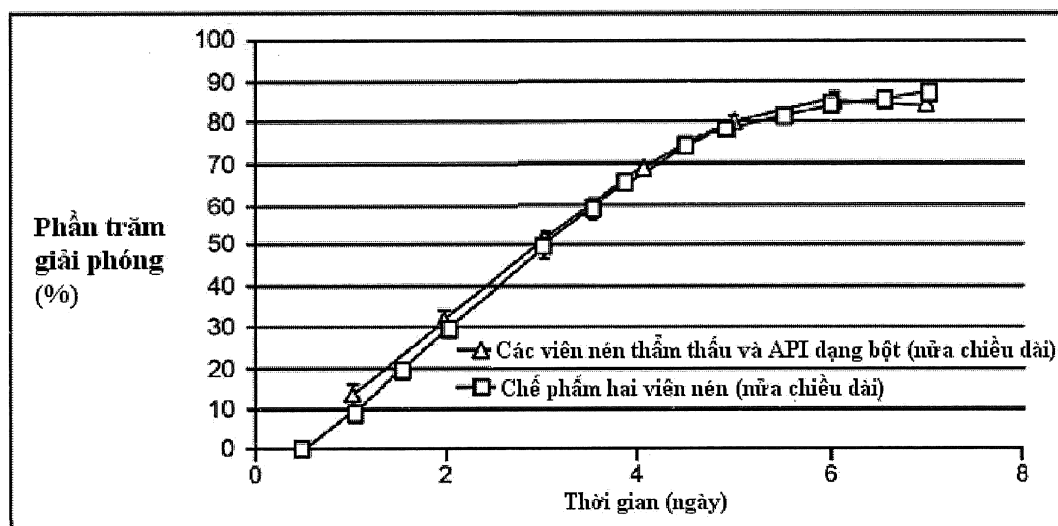


Fig.13

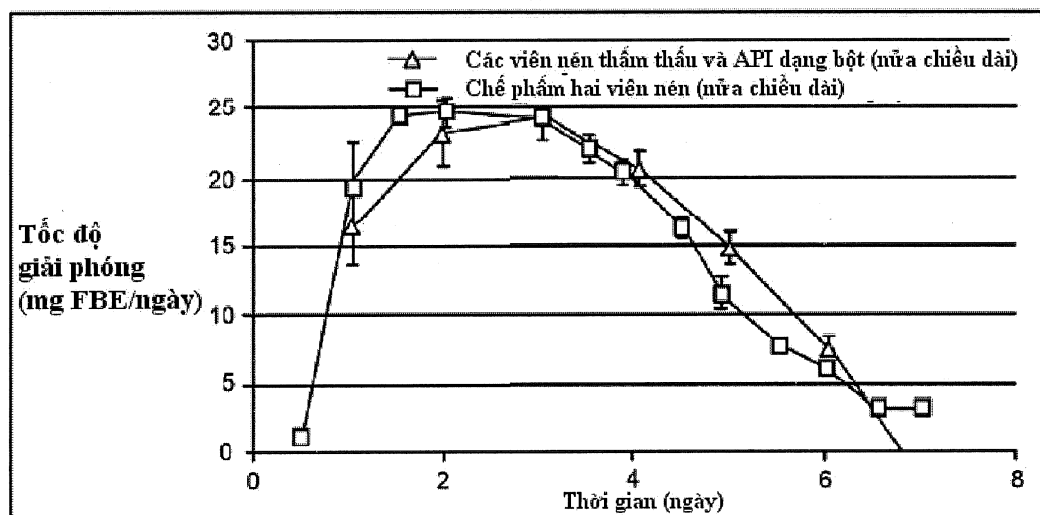


Fig.14

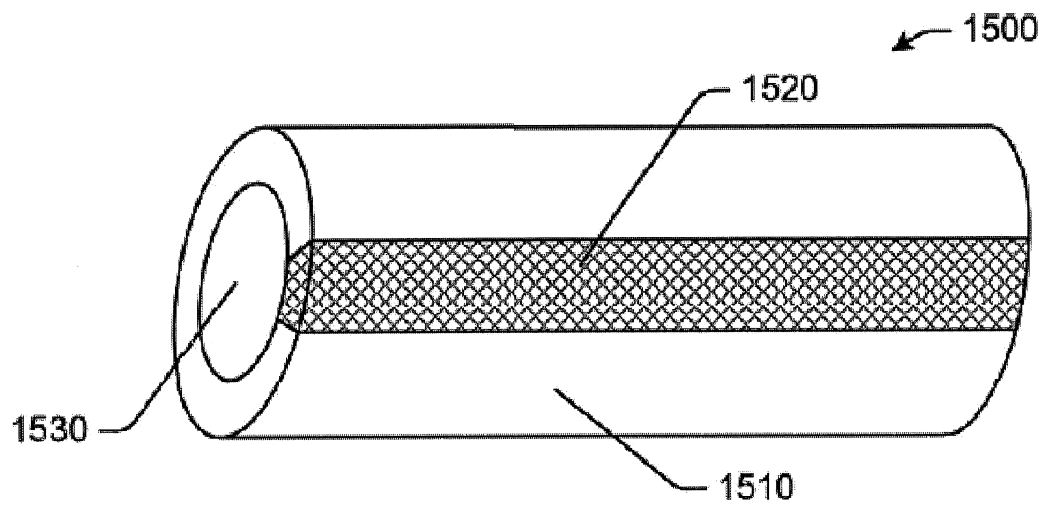


Fig.15A

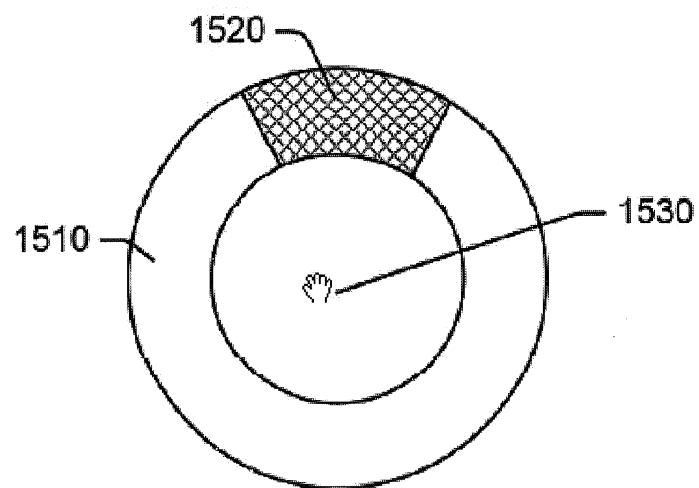


Fig.15B

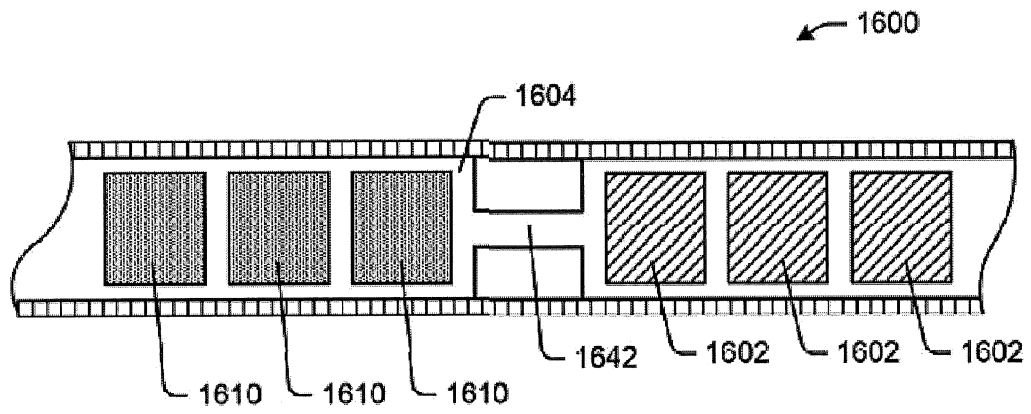


Fig.16

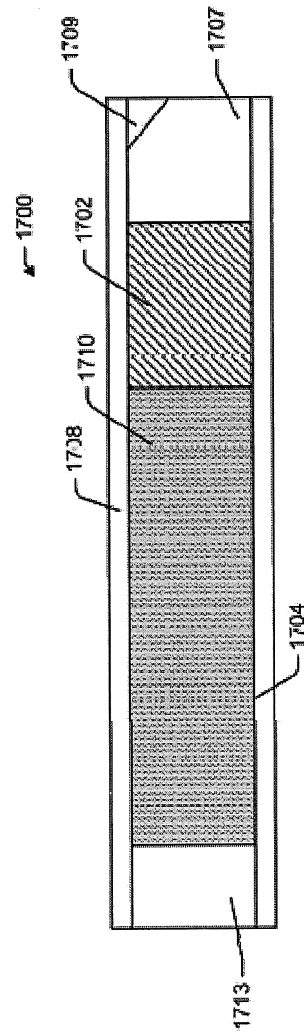


Fig.17

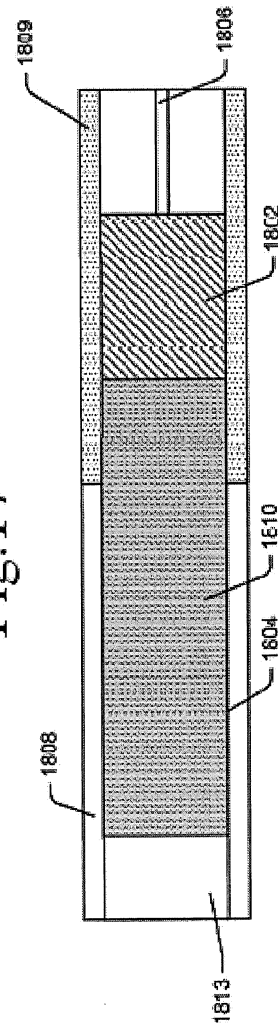


Fig.18

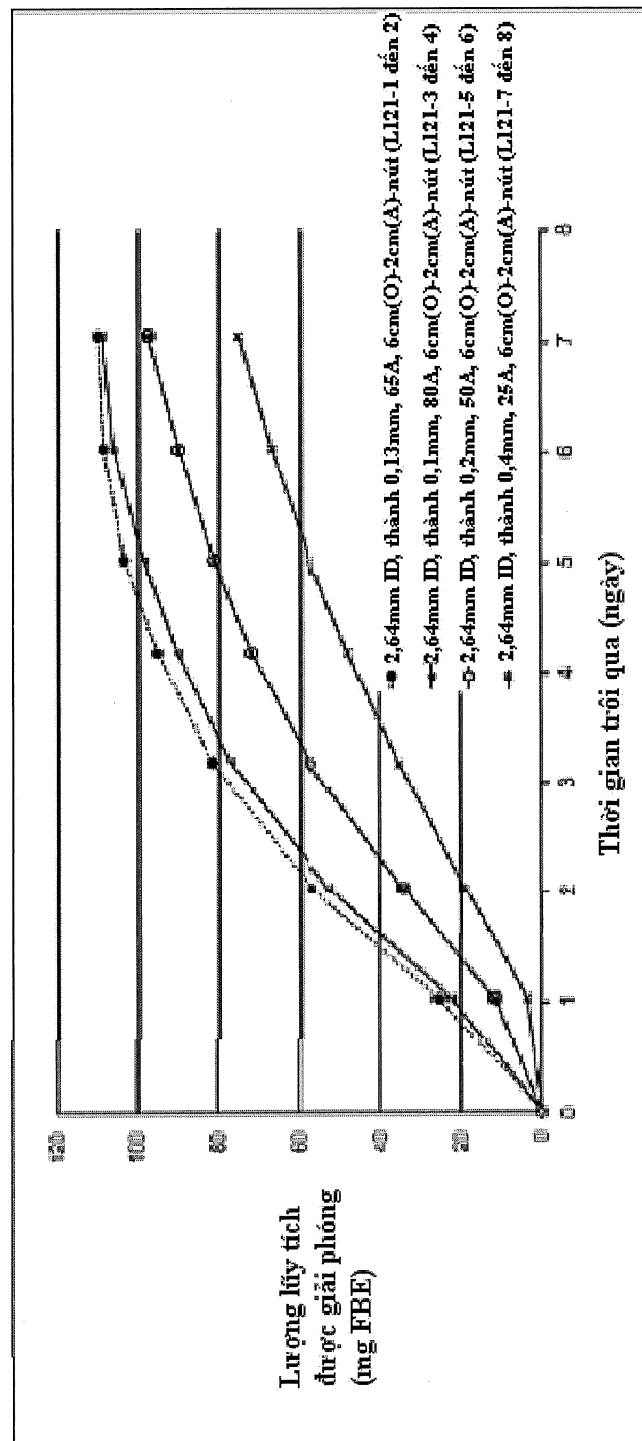


Fig.19

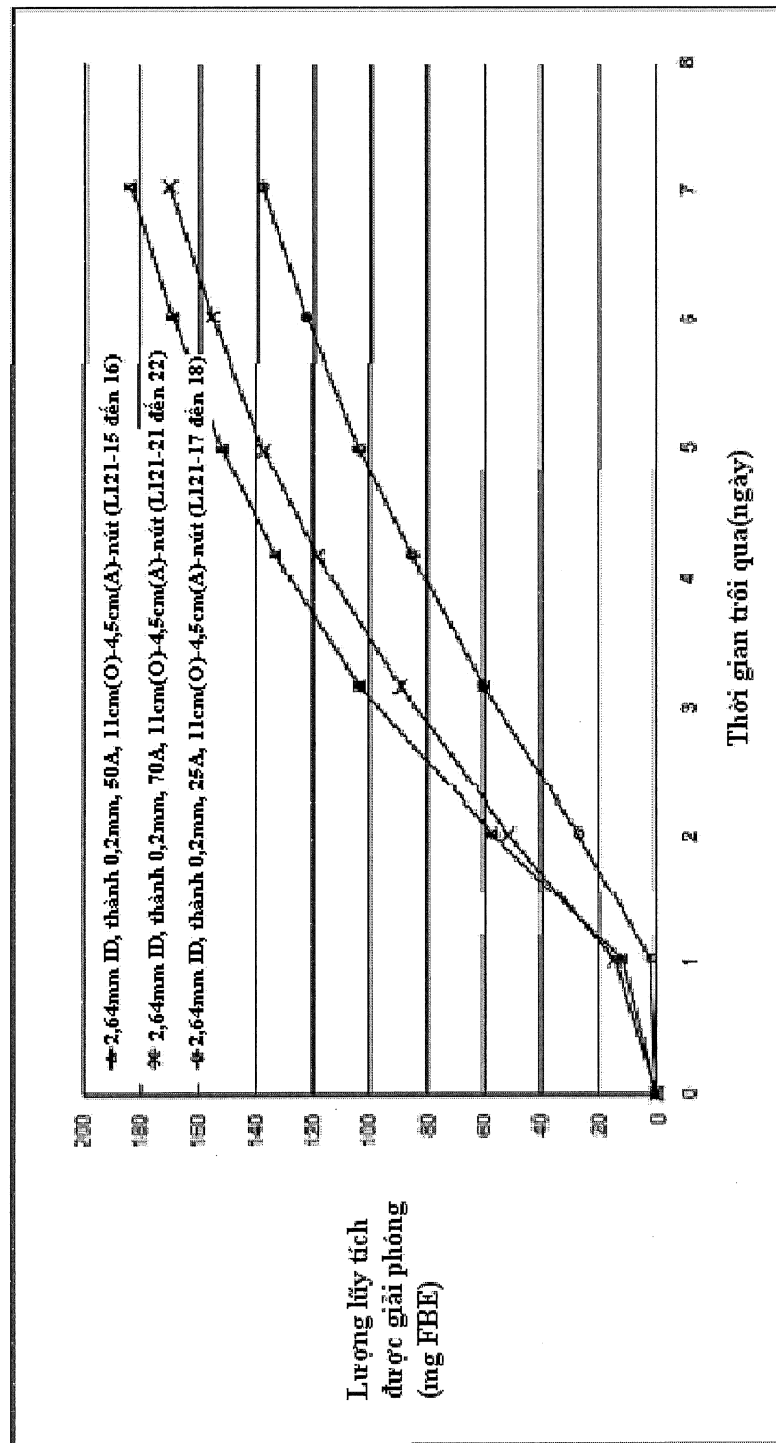


Fig.20

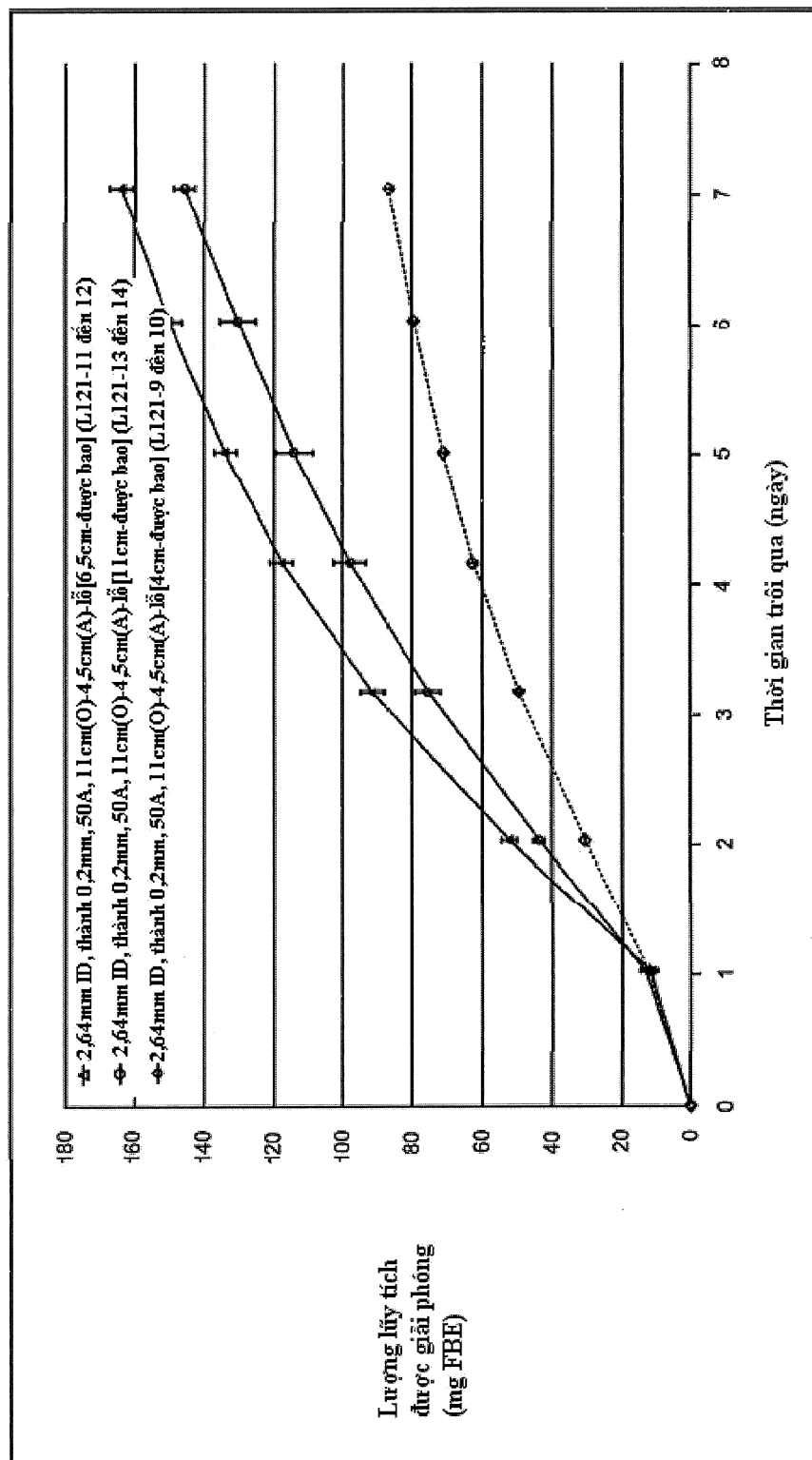


Fig.21