



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61M 31/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2019126979, 01.02.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.02.2018

Дата регистрации:
18.11.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.02.2017 US 62/453,333;
03.04.2017 US 62/480,744

(43) Дата публикации заявки: 02.03.2021 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 18.11.2021 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.09.2019

(86) Заявка РСТ:
US 2018/016463 (01.02.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/144738 (09.08.2018)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛИ, Хэцзинь (US),
ЭББЕЙТ, Эмили (US),
ХОКИНГ, Сара (US),
ГИЗИНГ, Деннис (US)

(73) Патентообладатель(и):

ТАРИС БИОМЕДИКАЛ ЛЛК (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2010003297 A1, 07.01.2010. US
2004111080 A1, 10.06.2004. WO 2015069723 A1,
14.05.2015.

(54) УСТРОЙСТВА И СПОСОБЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА IN VIVO

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к устройствам для доставки лекарственного средства и способам приема лекарственных средств пациентами. Устройство (50) включает в себя резервуар (60), в котором содержится лекарственное средство (58). Резервуар (60) ограничивается стенкой (64), в которой имеется водопроницаемая секция, вследствие чего эта водопроницаемая секция позволяет воде проникать в устройство (50) и контактировать с лекарственным средством (58).

Ограничивающая пробка (56) закрывает отверстие устройства (50), вследствие чего переходные микроканалы (62) образуются между упругой секцией (54) устройства (50) и ограничивающей пробкой (56) и обеспечивают высвобождение лекарственного средства (58) из устройства (50) после создания внутри резервуара (60) давления, достаточного для того, чтобы обеспечивать такое высвобождение. Кроме того, предлагаются способы лечения пациентов с нейрогенной сверхактивностью детрузора,

возникшей вследствие повреждения спинного
мозга, и/или способы лечения идеопатической

гиперактивности мочевого пузыря и недержания
мочи. 2 н. и 40 з.п. ф-лы, 24 ил., 4 табл.

R U 2 7 5 9 8 6 8 C 2

R U 2 7 5 9 8 6 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61M 31/00 (2021.08)

(21)(22) Application: **2019126979, 01.02.2018**

(24) Effective date for property rights:
01.02.2018

Registration date:
18.11.2021

Priority:

(30) Convention priority:
01.02.2017 US 62/453,333;
03.04.2017 US 62/480,744

(43) Application published: **02.03.2021 Bull. № 7**

(45) Date of publication: **18.11.2021 Bull. № 32**

(85) Commencement of national phase: **02.09.2019**

(86) PCT application:
US 2018/016463 (01.02.2018)

(87) PCT publication:
WO 2018/144738 (09.08.2018)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

LI, Khetszin (US),
EBBEJT, Emili (US),
KHOKING, Sara (US),
GIZING, Dennis (US)

(73) Proprietor(s):

TARIS BIOMEDIKAL LLK (US)

(54) **DEVICES AND METHODS FOR DRUG DELIVERY IN VIVO**

(57) Abstract:

FIELD: medical equipment.

SUBSTANCE: invention relates to medical equipment, namely to devices for drug delivery and methods for drug intake by patients. Device (50) includes tank (60), in which drug (58) is contained. Tank (60) is limited with wall (64), in which there is a water-permeable section, due to which this water-permeable section allows water to penetrate device (50) and contact with drug (58). Limiting plug (56) closes a hole of device (50), due to which transition micro-channels (62) are formed between elastic section (54)

of device (50) and limiting plug (56), and they provide release of drug (58) from device (50) after creation pressure inside tank (60), sufficient for providing such a release. Besides, methods for the treatment of patients with neurogenic detrusor overactivity resulting from spinal cord injury, and/or methods for the treatment of idiopathic hyperactivity of the bladder and urinary incontinence are proposed.

EFFECT: obtaining devices and methods for the drug delivery.

42 cl, 24 dwg, 4 tbl

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно Предварительным заявкам на патенты США №62/453333, поданной 1 февраля 2017 г., а также №62/480744, поданной 3 апреля 2017 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку

посредством ссылки.

Уровень техники

[2] Данное описание изобретения относится в целом к медицинским устройствам, которые используются *in vivo* для контролируемой доставки лекарственного средства, а также, в частности, к таким устройствам, которые имеют в своем составе секцию с водопроницаемой стенкой, а также один или более механизмов для обеспечения

контролируемой скорости высвобождения лекарственных средств из такого устройства. [3] Многие имеющиеся в настоящее время устройства для доставки лекарственного средства работают на основе одной или более диафрагм в боковой стенке или в торце такого устройства, которые обеспечивают высвобождение из него лекарственного средства. Однако, такого рода диафрагмы, особенно расположенные в боковой стенке устройства, могут быть подвержены образованию наслоений и закупориванию после введения устройства для доставки лекарственного средства в тело пациента. Наличие закупоренной диафрагмы является нежелательным, поскольку это часто приводит к высвобождению лекарственного средства с менее воспроизводимыми характеристиками или же это явление может вообще препятствовать высвобождению лекарственного средства. Кроме того, диафрагмы, расположенные в торцах устройства обеспечивают высвобождение лекарственного средства только через оконечную секцию устройства, что может оказаться нежелательным для всех конфигураций этого устройства и лекарственных форм.

[4] В других случаях, устройство для доставки лекарственного средства может не иметь специальной диафрагмы для высвобождения лекарственных средств и их высвобождение регулируется путем диффузии из того или иного матричного материала (вязущего вещества) и/или через стенку, ограничивающую резервуар с лекарственным средством. Однако, подобные конфигурации, которые опираются на диффузию, могут ограничивать кинетику высвобождения лекарственного средства, которая может быть достигнута, и/или могут ограничивать ассортимент материалов, пригодных для создания таких устройств, материалами, которые не имеют желаемых параметров биологической совместимости, стабильности, стерилизуемости и механических свойств, в том числе, производственной технологичности, созданию желательной толщины стенок, гибкости и т.д.

[5] Таким образом, существует потребность в создании устройства, предназначенного для доставки лекарственного средства, которое не будет иметь одного или более указанных недостатков. Кроме того, существует потребность в разработке более совершенных способов и систем доставки лекарственного средства для лечения пациентов с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря и с недержанием мочи, а также пациентов с нейрогенной сверхактивностью мышцы-сжимателя (детрузора) вследствие повреждения спинного мозга.

Раскрытие изобретения

[6] В одном аспекте, предлагается устройство для доставки лекарственного средства, включающее в себя корпус, который имеет стенку, ограничивающую резервуар, который расположен внутри корпуса, причем эта стенка имеет по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие, а также водопроницаемую секцию, при этом корпус, включает в себя упругую секцию; лекарственную форму, которая включает в себя

лекарственное средство и расположена внутри резервуара; а также по меньшей мере одну ограничивающую пробку, которая перекрывает отверстие корпуса и контактирует с упругой секцией корпуса, причем это отверстие обеспечивает жидкостный канал связи с резервуаром, в котором водопроницаемая секция стенки имеет конфигурацию, обеспечивающую поступление воды в устройство для доставки лекарственного средства и контакт с лекарственной формой, находящейся в резервуаре, в котором выпуск лекарственного средства из этого устройства регулируется (i) выпуском лекарственного средства через по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие в стенке, а также (ii) выпуском лекарственного средства через переходную систему, которая состоит из одного или более микроканалов между упругой секцией корпуса и по меньшей мере одной ограничивающей пробкой, перекрывающей это отверстие до момента достижения в резервуаре гидростатического давления, достаточного для образования одного или более микроканалов.

[7] В другом аспекте предлагается устройство для доставки лекарственного средства, в том числе, в виде корпуса трубчатой формы, который имеет стенку, ограничивающую резервуар, который расположен внутри корпуса, стенку, имеющую водопроницаемую секцию, а также упругую секцию, имеющую по меньшей мере один заранее выполненный канал высвобождения лекарственного средства, расположенный внутри этой секции; лекарственную форму, которая включает в себя лекарственное средство, лекарственную форму, которая расположена внутри этого резервуара, в пределах которого водопроницаемая секция стенки позволяет воде проходить в устройство для доставки лекарственного средства и контактировать с лекарственной формой, находящейся в резервуаре; а также по меньшей мере одну ограничивающую пробку, закрепленную внутри резервуара в контакте с упругой секцией корпуса и вблизи от по меньшей мере одного заранее выполненного канала высвобождения лекарственного средства, такого что по меньшей мере одна ограничивающая пробка регулирует высвобождение лекарственного средства из такого устройства через по меньшей мере один заранее выполненный канал высвобождения лекарственного средства переходной системой, состоящей из одного или более микроканалов между упругой секцией корпуса и по меньшей мере одной ограничивающей пробкой, входящей в по меньшей мере один заранее выполненный канал высвобождения лекарственного средства, до момента достижения в резервуаре гидростатического давления, достаточного для образования одного или более микроканалов.

[8] В еще одном аспекте, предлагаются способы введения лекарственного средства пациенту с помощью одного из вышеописанных устройств, в том числе, путем введения устройства для доставки лекарственного средства в проходной канал или полость тела пациента; а также путем создания условий для притока воды в резервуар с целью подъема в резервуаре давления до значения, достаточного для того, чтобы вызвать вытекание лекарственного средства из резервуара и из устройства и его введение в проходной канал или полость тела пациента.

[9] В еще одном аспекте, предлагается способ лечения пациента, который нуждается в излечении от нейрогенной сверхактивности детрузора (НСД), возникшей вследствие повреждения спинного мозга (ПСМ), в том числе, путем локального введения эффективного количества троспия в мочевого пузырь пациента непрерывно на протяжении периода лечения (продолжительностью от 30 до 60 дней).

[10] В еще одном аспекте, предлагается способ лечения пациента, который нуждается в излечении от идеопатической гиперактивности мочевого пузыря (иГМП) и недержания мочи, в том числе, путем локального введения эффективного количества троспия в

мочевой пузырь пациента непрерывно на протяжении периода лечения (продолжительностью от 30 до 60 дней).

Краткое описание графических материалов

[11] Теперь обратимся к графическим материалам, которые следует воспринимать как иллюстративные, не имеющие ограничительного характера, и в которых одни и те же компоненты имеют одну и ту же нумерацию. Далее приводится подробное описание вместе со ссылками на иллюстративные примеры прилагаемых графических материалов, в которых использование одних и тех же позиционных обозначений указывает на подобные или идентичные компоненты. Некоторые варианты воплощения данного изобретения могут включать в себя элементы, компоненты и/или конфигурации, отличающиеся от тех, которые показаны на графических материалах, причем некоторые из тех элементов, компонентов и/или конфигураций, которые показаны на графических материалах, в некоторых вариантах воплощения изобретения могут отсутствовать.

[12] ФИГ. 1А является поперечным сечением вида сбоку одного из вариантов воплощения упругой секции устройства, содержащего ограничивающую торцевую пробку.

[13] ФИГ. 1В является поперечным сечением вида с торца варианта воплощения устройства в соответствии с ФИГ. 1А.

[14] ФИГ. 1С является поперечным сечением вида сбоку устройства в соответствии с ФИГ. 1А, в котором резервуар не находится под осмотическим давлением.

[15] ФИГ. 1D является поперечным сечением вида сбоку устройства в соответствии с ФИГ. 1А, в котором резервуар находится под осмотическим давлением.

[16] ФИГ. 2 является поперечным сечением вида сбоку одного из вариантов воплощения устройства, имеющего заранее выполненную диафрагму в боковой стенке и две ограничивающие торцевые пробки.

[17] ФИГ. 3А является видом сверху одного из вариантов воплощения устройства, имеющего заранее выполненную диафрагму в боковой стенке и две ограничивающие торцевые пробки.

[18] ФИГ. 3В является поперечным сечением в увеличенном масштабе вида одной из торцевых пробок в соответствии с ФИГ. 3А.

[19] ФИГ. 3С является развернутым видом в перспективе торцевой пробки в соответствии с ФИГ. 3В.

[20] ФИГ. 4 является поперечным сечением вида с торца одного из вариантов воплощения устройства для доставки лекарственного средства.

[21] ФИГ. 5 иллюстрирует различные варианты воплощения ограничивающих пробок в соответствии сданным описанием изобретения.

[22] ФИГ. 6 является поперечным сечением вида, иллюстрирующего ограничивающие пробки в соответствии с ФИГ. 5 в случае их использования в качестве торцевых пробок устройства для доставки лекарственного средства.

[23] ФИГ. 7 иллюстрирует порядок применения устройства для доставки лекарственного средства из специального приспособления для развертывания устройства.

[24] ФИГ. 8 иллюстрирует порядок применения устройства для доставки лекарственного средства в тело пациента.

[25] ФИГ. 9А является видом сверху одного из вариантов воплощения устройства, которое предназначено для доставки лекарственного средства, имеющего ограничивающие пробки и заранее выполненный канал высвобождения лекарственного средства.

[26] ФИГ. 9В является увеличенным видом в поперечном разрезе устройства в соответствии с ФИГ. 9А.

[27] ФИГ. 10А является видом сверху одного из вариантов воплощения устройства, которое предназначено для доставки лекарственного средства, имеющего ограничивающие пробки и заранее выполненный канал высвобождения лекарственного средства.

[28] ФИГ. 10В является увеличенным видом в поперечном разрезе устройства в соответствии с ФИГ. 10А.

[29] ФИГ. 11 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из устройства, предназначенного для доставки лекарственного средства, которое было испытано в Примерах, описание которых приведено далее.

[30] ФИГ. 12 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из устройства, предназначенного для доставки лекарственного средства, которое было испытано в Примерах.

[31] ФИГ. 13 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из устройства, предназначенного для доставки лекарственного средства, которое было испытано в Примерах.

[32] ФИГ. 14 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[33] ФИГ. 15 является графиком, показывающим совокупную скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[34] ФИГ. 16 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[35] ФИГ. 17 является графиком, показывающим совокупную скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[36] ФИГ. 18 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[37] ФИГ. 19 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[38] ФИГ. 20 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[39] ФИГ. 21 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[40] ФИГ. 22 является графиком, показывающим совокупную скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[41] ФИГ. 23 является графиком, показывающим относительную скорость высвобождения лекарственного средства в процентах из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

[42] ФИГ. 24 является графиком, показывающим скорость высвобождения лекарственного средства из различных устройств, предназначенных для доставки лекарственных средств, которые были испытаны в Примерах.

Подробное описание изобретения

5 [43] В данном описании изобретения предлагаются устройства для доставки лекарственного средства 50, имеющие секцию с водопроницаемой стенкой 64, ограничивающую резервуар 60 (который в этом документе также упоминается как "канал резервуара" или как "канал резервуара с лекарственным средством"), содержащий полезную нагрузку 58, например лекарственную форму, а также способы доставки этой
10 полезной нагрузки 58 из устройства 50. Как показано на ФИГ. 2, секция с водопроницаемой стенкой 64 может в общем случае иметь такую конфигурацию, которая будет обеспечивать прохождение воды в устройство и ее контакт с лекарственной формой (то есть, с полезной нагрузкой) 58, находящейся в резервуаре 60, для того, чтобы способствовать высвобождению лекарственного средства 58 из устройства.
15 Например, приток воды в резервуар 60 под воздействием осмотического давления может создавать давление внутри резервуара 60, которое обеспечивает высвобождение лекарственного средства 58 из резервуара 60 через один или более механизмов. Например, в тех вариантах воплощения изобретения, которые описаны в этом разделе, высвобождение лекарственного средства 58 из устройства может происходить через
20 одну или более диафрагм 66, заранее выполненных в боковой стенке (см. ФИГ. 2), и/или через переходную систему, которая состоит из одного или более микроканалов 62, приводящих в заранее выполненный канал 68 высвобождения лекарственного средства или в иное отверстие (см. ФИГ. 9). В некоторых вариантах воплощения изобретения, которые здесь описаны, применяются различные комбинации этих механизмов
25 высвобождения для обеспечения желаемых параметров процесса высвобождения лекарственного средства, а также для преодоления тех недостатков, которые были обнаружены в тех устройствах, которые обеспечивают высвобождение лекарственного средства исключительно с помощью одной или более заранее выполненных диафрагм.

[44] В частности, было установлено, что имплантируемые внутрипузырные устройства
30 для доставки лекарственного средства, в которых заранее выполнены диафрагмы в боковых или торцевых стенках устройства, использующиеся для высвобождения лекарственных средств из устройства, подвержены образованию наслоений и закупориванию диафрагм после внутрипузырного применения или имплантации. Вследствие этого в некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано
35 на ФИГ. 2, устройства для доставки лекарственного средства 50 по данному изобретению включают в себя одну или более заранее выполненных диафрагм 66 в боковой стенке или в торце устройства в сочетании с конструкцией одноходового клапана, включающей в себя переходную систему, состоящую из одного или более микроканалов 62, которые соединяются с заранее выполненным каналом высвобождения
40 лекарственного средства или с иным отверстием вплоть до достижения гидростатического давления, достаточного для образования одного или более микроканалов в резервуаре 60. Например, создание гидростатического давления в резервуаре 60, которое превышает критическое давление для переходной системы микроканалов 62, может происходить, когда заранее выполненная(ые) диафрагма(ы)
45 66 частично или полностью закупорена(ы) или когда высвобождение через диафрагму (ы) 66 не происходит достаточно быстро для того, чтобы сбрасывать гидростатическое давление внутри резервуара 60. В некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 9 и 10, предлагается заранее выполненный канал 68

высвобождения лекарственного средства в боковой стенке или в торце устройства в сочетании с ограничивающей пробкой 56, которая блокирует доступ в канал 68 высвобождения лекарственного средства, препятствуя таким образом созданию гидростатического давления в резервуаре, достаточного для образования одного или более микроканалов 62, которые соединяются с каналом 68 высвобождения лекарственного средства.

[45] Было установлено, что контролируемое высвобождение лекарственных средств может быть достигнуто с помощью устройств, имеющих усовершенствованные одноходовые клапанные механизмы высвобождения, которые используются самостоятельно или в сочетании с другими механизмами высвобождения. Например, контролируемое высвобождение лекарственных средств может быть достигнуто с помощью переходной системы микроканалов, через которые жидкое лекарственное средство может быть выведено из устройства для доставки лекарственного средства. Микроканалы образуются в зоне контакта компонентов устройства в связи с повышением гидростатического давления, которое создается в резервуаре с лекарственным средством. Были разработаны устройства для доставки лекарственного средства, конфигурация которых обеспечивает формирование и использование таких микроканалов (то есть, каналов, отличающихся от заранее выполненных в стенках диафрагм), которые предотвращают или смягчают возможные проблемы, связанные с обычными механизмами для высвобождения лекарственного средства, в том числе, с прецизионными миниатюрными диафрагмами, которые могут повышать стоимость компонента и риск его закупоривания (или с обычными механизмами, параметры которых ограничиваются в случае диффузии через другой материал или из другого материала).

[46] В вариантах воплощения изобретения, устройство для доставки лекарственного средства 50 включает в себя корпус устройства 52, который имеет по меньшей мере одну секцию с водопроницаемой стенкой 64, ограничивающую резервуар 60 с лекарственным средством, который расположен внутри корпуса 52. Лекарственная форма 58, которая включает в себя лекарственное средство, загружается в резервуар 60 с лекарственным средством. Корпус 52 включает в себя упругую секцию 54, которая связана каналом для перемещения жидкости с резервуаром 60 с лекарственным средством. Устройство 50 дополнительно включает в себя ограничивающую пробку 56, которая контактирует с упругой секцией 54 корпуса 52 и контролирует высвобождение лекарственного средства 58 из устройства 50 с помощью переходной системы, состоящей из одного или более микроканалов 62 между упругой секцией 54 корпуса 52 и по меньшей мере одной ограничивающей пробкой 56.

[47] Термин "микроканалы", который используется в данном описании, относится к тому или иному проходному каналу или к системе проходных каналов, через которые лекарственные средства могут выходить из устройства, которые здесь описаны. В вариантах воплощения изобретения микроканалы образуются в результате повышения гидростатического давления в водопроницаемом корпусе вследствие притока воды под воздействием осмотического давления; причем в том случае, когда гидростатическое давление начинает превышать определенное критическое значение, образуются микроканалы, обеспечивая таким образом принудительный вывод из устройства по меньшей мере части лекарственного средства и сбрасывая накопившееся гидростатическое давление в резервуар с лекарственным средством. По мере сброса гидростатического давления микроканал может сжиматься по меньшей мере частично. Этот процесс повторяется до тех пор, пока все лекарственное средство или его

значительная часть не будут высвобождены из устройства, или пока приток воды под воздействием осмотического давления окажется недостаточным для продолжения этого процесса.

[48] Микроканалы могут образовываться в любых местах на внутренней поверхности упругой секции водопроницаемого корпуса, вследствие чего значительно снижается вероятность полного закупоривания (даже в тех случаях, когда в лекарственной форме присутствуют нерастворимые эксципиенты). При этом обеспечивается преимущество, состоящее в том, что микроканалы (в отличие от диафрагмы) могут снижать или полностью исключать возможный риск внезапного вытекания лекарственного средства в случае сжатия или деформации устройства. Например, в тех случаях, когда устройства для доставки лекарственного средства окружены биологической жидкостью организма и располагаются в среде, которая подвергает устройства воздействию умеренного внешнего механического напряжения (например, в процессе мочеиспускания, когда такое устройство используется как устройство для доставки лекарственного средства в мочевой пузырь), лекарственные средства будут выделяться через микроканалы с намного меньшей вероятностью.

[49] ФИГ. 1А-1D показывают один из вариантов воплощения микроканалов в устройстве для доставки лекарственного средства. Устройство 50 включает в себя корпус или внешнюю оболочку 52, имеющую упругую секцию 54 с ограничивающей пробкой 56, вставленной в отверстие в корпусе 52 таким образом, что упругая секция 54 располагается напротив (вокруг) внешней поверхности ограничивающей пробки 56. Как показывают стрелки со штрих-пунктирными линиями, вода диффундирует через водопроницаемую стенку 64 корпуса 52 и входит в резервуар 60 с лекарственным средством, образуя жидкое лекарственное средство 58, которым, например, может быть водный раствор, содержащий лекарственное средство 58, которое изначально было загружено в резервуар 60. Гидростатическое давление в резервуаре 60 обеспечивает принудительное выталкивание жидкого лекарственного средства 58 из резервуара 60 между упругой секцией 54 и ограничивающей пробкой 56 через микроканалы 62, которые образовались между ними, например, вследствие упругой деформации одной из сопрягаемых поверхностей или обеих этих поверхностей. ФИГ. 1С показывает такое устройство в состоянии, при котором гидростатическое давление в резервуаре не достигло критического значения, вследствие чего никакие микроканалы не образуются между упругой секцией 54 и ограничивающей пробкой 56. В том варианте воплощения изобретения, который показан на ФИГ. 1А, 1В и 1D, показан микроканал 62, который образуется между резервуаром 60 и оконечным (заранее выполненным) отверстием 72 устройства 50; однако, как описано ниже, в некоторых вариантах воплощения изобретения устройство 50 имеет такую конфигурацию, что микроканал 62 образуется между резервуаром 60 и каналом 68 высвобождения лекарственного средства в боковой стенке или в закрытой торцевой стенке устройства.

[50] Устройства, системы и способы которые здесь описываются, основаны на некоторых отличительных признаках и вариантах тех устройств, систем и способов, которые описаны в нижеперечисленных опубликованных патентных заявках: США 2016/0199544 (авторы: Ли и др. / Lee et al.); США 2012/0089122 (авторы: Ли и др. / Lee et al.); США 2012/0089121 (авторы: Ли и др. / Lee et al.); США 2011/0152839 (авторы: Сима и др. / Cima et al.); США 2010/0331770 (авторы: Ли и др. / Lee et al.); США 2010/0330149 (авторы: Дэниел и др. / Daniel et al.); США 2009/0149833 (авторы: Сима и др. / Cima et al.); и США 2007/0202151 (авторы: Ли и др. / Lee et al.), которые в соответствующих случаях включены в данный документ посредством ссылок.

[51] Устройство для доставки лекарственного средства

[52] Вариант воплощения устройства для доставки лекарственного средства показан на ФИГ. 3 и 4. Устройство включает в себя водонепроницаемый корпус 52, имеющий секцию 78 с резервуаром лекарственного средства, а также секцию 76 с удерживающей рамой. В контексте данного документа термин "секция с резервуаром лекарственного средства" относится к той секции устройства, которая ограничивает "резервуар с лекарственным средством" или "канал резервуара с лекарственным средством". Эти термины используются со ссылками на одинаковые или подобные и частично совпадающие отличительные признаки устройств. На ФИГ. 3А устройство 50 показано в относительно развернутой форме, которая пригодна для удержания в теле пациента, например, в мочевом пузыре. Как показано на ФИГ. 7, устройство 700 может также иметь форму с относительно более низким профилем для применения через канал специального приспособления 702, например, цистоскоп или другой катетер. После ввода в тело устройство может принимать относительно развернутую форму для того, чтобы удерживать устройство для доставки лекарственного средства в мочевом пузыре или в иной полости или проходном канале тела.

[53] В некоторых вариантах воплощения изобретения внутрипузырное устройство включает форму для развертывания устройства и форму для его удержания. Например, как это показано на ФИГ. 7, устройство 700 может быть упруго деформировано, начиная с относительно прямолинейной или нескрученной формы, которая предназначена для введения через проходной канал в мочевой пузырь пациента (форма для развертывания), и заканчивая формой для его удержания, которая предназначена для удержания устройства внутри мочевого пузыря. В контексте данного описания изобретения термин "форма для удержания" в общем случае обозначает любую форму, которая предназначена для удержания устройства в мочевом пузыре, в том числе (но не только), этот термин относится к форме, скрученной в кольцо, или к форме "завитушка". Форма "завитушка" показана на ФИГ. 3А. Форма для удержания дает возможность устройству оказывать сопротивление увлечению потоком мочи и его выведению из организма в тех случаях, когда пациент опорожняет мочевой пузырь. Термины "относительно развернутая форма" и "относительно высокая форма" можно использовать как взаимозаменяемые термины с термином "форма для удержания". Подобным же образом термин "форма с относительно более низким профилем" можно использовать как взаимозаменяемый с термином "форма для развертывания устройства", и в общем случае эти термины обозначают любую форму, которая предназначена для размещения устройства для доставки лекарственного средства в теле пациента, в том числе, линейную или удлиненную форму, показанную на ФИГ. 7, то есть, форму, которая предназначена для размещения устройства в теле через рабочий канал катетера, цистоскоп или иное приспособление для развертывания устройства, которое располагается в том или ином проходном канале в теле пациента, например, в мочеиспускательном канале. В других вариантах воплощения изобретения устройство для доставки лекарственного средства может естественным образом принимать относительно развернутую форму и может быть упруго деформировано (вручную либо с помощью какого-либо внешнего устройства) в форму с относительно более низким профилем для введения в тело. После развертывания в рабочую форму устройство может спонтанно или естественным образом (например, упруго) возвратиться к исходной форме, к относительно развернутой форме для удержания устройства в теле. В некоторых вариантах воплощения изобретения устройство ведет себя как пружина, которая была деформирована в результате приложения сжимающей нагрузки (например,

в результате деформации устройства с целью его приведения в форму для развертывания), но которая спонтанно возвращается в форму для удержания устройства после снятия нагрузки. В некоторых вариантах воплощения изобретения предлагается, чтобы эта форма могла изменять функциональные возможности внутрипузырного устройства, в том числе, путем его использования в форме удерживающей рамы (то есть, просто "удерживающей рамы") в устройстве, как это описано ниже.

[54] В варианте воплощения изобретения, который показан на ФИГ. 4, секция 78 резервуара с лекарственным средством и секция 76 удерживающая раму устройства для доставки лекарственного средства сориентированы в продольном направлении и соединены друг с другом (или выполнены вместе как единое целое) по всей их длине, хотя возможны и другие конфигурации. Например, секция 78 с резервуаром лекарственного средства может быть прикреплена к секции 76 удерживающей раму в отдельных точках, но в других вариантах воплощения изобретения секция с резервуаром может быть отделена от секции 76 удерживающей раму или расположена от нее на определенном расстоянии.

[55] Как показано на ФИГ. 4, устройство для доставки лекарственного средства включает в себя упругий или гибкий корпус устройства 52, который в результате образует канал резервуара 60 с лекарственным средством и проходной канал 80 удерживающий раму. Канал резервуара 60 с лекарственным средством предназначен для размещения лекарственной формы, например, количества твердых таблеток лекарственного средства 158, а также для создания секции 78 с резервуаром лекарственного средства. Проходной канал 80, удерживающий раму предназначен для размещения удерживающей рамы 74 и для создания секции 76 удерживающей раму. Показанные на соответствующих фигурах проходные отверстия секций 78, 76 отделены друг от друга, хотя возможны и другие конфигурации.

[56] Как показано на виде в поперечном разрезе на ФИГ. 4, корпус устройства 52 включает в себя трубку или стенку 82, которая образует канал резервуара 60 с лекарственным средством, а также трубку или стенку 84, которая образует проходной канал 80, удерживающий раму. Трубки 82, 84 и проходные каналы 60, 80 могут иметь практически цилиндрическую форму, которая сопрягается с каналом резервуара 60 с лекарственным средством, причем эти трубки и отверстия имеют относительно больший диаметр по сравнению с проходным каналом 80, удерживающим раму, хотя могут быть выбраны и другие конфигурации на основании, например, того количества лекарственного средства, которое должно быть доставлено, диаметра удерживающей рамы, а также на основании условий практического применения, например, внутреннего диаметра приспособления для развертывания устройства. Корпус устройства 52 может быть конструктивно выполнен как единое целое, например, путем прессования или выдавливания, хотя возможна и раздельная конструкция трубок 82, 84 и их раздельный монтаж. Стенка 84, которая образует проходной канал 80, удерживающий раму, может простирается по всей длине стенки 82, которая образует канал резервуара 60 с лекарственным средством таким образом, что проходной канал 80, удерживающий раму будет иметь такую же длину, как и канал резервуара 60 с лекарственным средством, как это показано на соответствующих фигурах, хотя в других вариантах воплощения изобретения одна стенка может быть короче другой стенки. Кроме того, две стенки 82, 84 фиксируются по всей длине устройства, как это показано в том варианте воплощения изобретения, который представлен на этой фигуре, хотя может быть применено прерывистое крепление. В одном из вариантов воплощения изобретения стенка 82 канала резервуара 60 с лекарственным средством имеет внутренний диаметр на уровне

приблизительно 1,5 мм и внешний диаметр на уровне приблизительно 1,9 мм, а стенка 84 проходного канала 80, удерживающего раму имеет внутренний диаметр приблизительно 0,5 мм и внешний диаметр приблизительно 0,9 мм. В другом варианте воплощения изобретения стенка 82 канала резервуара 60 с лекарственным средством имеет внутренний диаметр приблизительно 2,16 мм и внешний диаметр приблизительно 2,56 мм. Однако, внутренний и внешний диаметры стенки 82 канала 60 резервуара с лекарственным средством и стенки 84 проходного канала 80, удерживающего раму могут иметь любые пригодные для соответствующей конфигурации значения. Площадь поперечного сечения всего корпуса устройства 52 может составлять приблизительно 0,035 см² или менее. Однако, площадь поперечного сечения всего корпуса устройства 52 может иметь любые пригодные значения.

[57] Как показано на ФИГ. 3А, канал резервуара с лекарственным средством может быть заполнен некоторым количеством отдельных фрагментов лекарственного средства 158 в последовательном расположении. Фрагменты лекарственного средства могут быть выполнены в виде таблеток, например, в виде мини-таблеток. Например, возможна загрузка приблизительно от 10 до приблизительно 100 фрагментов лекарственного средства, например, приблизительно от 30 до приблизительно 70 фрагментов лекарственного средства, или, более конкретно, приблизительно от 50 до 60 фрагментов лекарственного средства. Однако, можно использовать практически любые количества отдельных фрагментов лекарственного средства в зависимости от размеров резервуара и размера фрагментов лекарственного средства. Канал резервуара с лекарственным средством включает в себя отверстия, которые могут быть относительно круглыми отверстиями на противоположных концах канала резервуара с лекарственным средством. Эти отверстия обеспечивают доступ для тех фрагментов лекарственного средства, которые должны быть размещены в канале резервуара с лекарственным средством в процессе загрузки и сборки устройства.

[58] Ограничивающие пробки, как это определено в данном описании, могут устанавливаться в резервуар через оконечные отверстия устройства. Ограничивающая пробка и упругая секция могут устанавливаться в любое соответствующее положение по всей длине устройства для доставки лекарственного средства. В некоторых вариантах воплощения изобретения, как это определено в данном описании, ограничивающая пробка может располагаться на торце устройства или вблизи от него. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающая пробка может располагаться в центральной секции устройства или вблизи от нее. В одном из вариантов воплощения изобретения одно из оконечных отверстий устройства имеет ограничивающую пробку, а противоположное отверстие уплотнено с помощью заглушки или другого материала, который не допускает образования микроканалов.

[59] В некоторых примерах, как это показано на ФИГ. 1С и 1D, каждая из ограничивающих пробок 56 может, как это определено в данном описании, иметь внешний диаметр, который превышает внутренний диаметр канала резервуара 60 с лекарственным средством. В некоторых вариантах воплощения изобретения как это показано на ФИГ. 9А и 10А, ограничивающие пробки 56 могут быть закреплены внутри канала резервуара 60 с лекарственным средством на торцах устройства 50 таким образом, что торцы или отверстия устройства 50 будут уплотнены, например, с помощью клеящего вещества 70 или другого соответствующего приспособления для крепления. В других вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 1С-1D, ограничивающие пробки 56 могут быть закреплены внутри канала резервуара 60 с лекарственным средством с помощью клея 70, но при этом не обеспечивать уплотнения

проходного отверстия. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки могут быть закреплены внутри канала резервуара с лекарственным средством с помощью какого-либо внешнего зажимного устройства, расположенного вблизи от канала резервуара с лекарственным средством. Ограничивающие пробки могут быть
 5 закреплены внутри канала резервуара с лекарственным средством с помощью любых приспособлений, которые здесь описываются, или с помощью комбинации таких приспособлений, при условии, что они обеспечивают желаемое образование микроканалов.

[60] В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая из ограничивающих
 10 пробок может включать в себя полость для установки в нее торцевой части удерживающей рамы. В других случаях количество ограничивающих пробок может быть установлено в отверстия или в иные позиции по длине устройства. Ограничивающие пробки могут быть выполнены в виде силиконовых пробок, этиленвинилацетатных пробок или в виде комбинации таких приспособлений. В тех вариантах воплощения
 15 изобретения, в которых одна из ограничивающих пробок отсутствует, отверстие без ограничивающей пробки закрывается с помощью любого другого соответствующего биологически совместимого материала. В одном из вариантов воплощения изобретения таким материалом является клеящее вещество, которое размещается в канале резервуара с лекарственным средством в применимом для работы виде и которое в нем затвердевает.
 20 В некоторых вариантах воплощения изобретения ограничивающая пробка вставляется в отверстие канала резервуара с лекарственным средством, а второе отверстие канала резервуара с лекарственным средством уплотняется с помощью клея. В других вариантах воплощения изобретения могут быть уплотнены оба торца резервуара с лекарственным средством, и одна или более ограничивающих пробок могут устанавливаться внутри
 25 устройства вблизи от уплотненных концов или вдали от них.

[61] Как показано на ФИГ. 4, проходной канал 80, удерживающий раму заполняется материалом с помощью удерживающей рамы 74, которая может быть выполнена в виде упругой проволоки. Удерживающая рама 74 может иметь такую конфигурацию, которая обеспечивает спонтанный возврат в исходную форму для удержания устройства,
 30 например, в показанную на соответствующих фигурах в качестве примера форму "завитушка" или в любую другую закрученную форму, например, в те формы, которые описаны в указанных выше опубликованных патентных заявках и которые включены в данный документ посредством ссылок. В частности, удерживающая рама 74 может удерживать устройство в теле, например, в мочевом пузыре. Например, удерживающая
 35 рама 74 может иметь предел упругости и модуль упругости, которые обеспечивают введение устройства 50 в тело в форме с относительно более низким профилем, позволяют устройству возвращаться в относительно развернутую форму после его введения в тело, а также препятствуют принятию устройством относительно более низкой формы внутри тела в ответ на предполагаемое воздействие различных усилий,
 40 например, гидродинамических усилий, связанных с сокращением детрузора и с мочеиспусканием. Вследствие этого после развертывания устройства его можно удерживать в теле, ограничивая или препятствуя возможностям его случайного выдавливания из тела.

[62] Тот материал, который используется для создания корпуса устройства 52, может
 45 быть упругим или гибким материалом (по меньшей мере, частично), который обеспечивает трансформацию устройства из формы для развертывания устройства в форму для удержания устройства в теле. Когда устройство находится в форме для удержания, секция 76 удерживающая раму может иметь тенденцию к тому, чтобы

укладываться на внутреннюю сторону секции 78 с резервуаром лекарственного средства, хотя в других случаях секция 76 удерживающая раму может устанавливаться внутри, снаружи, выше или ниже секции 78 с резервуаром лекарственного средства. Кроме того, по меньшей мере, часть того материала, который используется для создания корпуса устройства 52, является водопроницаемым материалом, вследствие чего солюбилизирующая жидкость (например, моча или иная физиологическая жидкость, содержащаяся в теле) может проникать в резервуар 60 с лекарственным средством для того, чтобы растворять фрагменты лекарственного средства 158 после разворачивания устройства. Например, для создания корпуса устройства можно использовать силиконовые и этиленвинилацетатные (ЭВА) материалы, термопластические полиуретаны или иной биологически совместимый эластомерный материал.

[63] В одном из вариантов воплощения изобретения, при котором устройство для доставки лекарственного средства предназначается для введения в мочевого пузырь, причем такое устройство проектируется таким образом, чтобы его можно было вводить в мочевого пузырь (а также в случае необходимости извлекать из него) через мочеиспускательный канал цистоскопически. Вследствие этого устройство может иметь такие размеры и такую форму, чтобы оно могло проходить через узкий трубчатый канал какого-либо специального приспособления для разворачивания, например, через катетер или цистоскоп.

[64] Точная конфигурация и форма устройства для доставки лекарственного средства может выбираться в зависимости от целого ряда факторов, в том числе, от конкретной точки разворачивания и применения устройства, от маршрута введения устройства, от лекарственного средства, от режима его дозирования, а также от применения устройства в терапевтических целях. Конструкция устройства может сводить к минимуму болевые ощущения и дискомфорт пациента, поскольку обеспечивает точную локальную доставку терапевтически эффективной дозы лекарственного средства в ту или иную точку в тканях (например, в уротелиальных тканях) в теле пациента.

[65] Корпус устройства / секция резервуара с лекарственным средством

[66] Как показано на ФИГ. 1-3, 9, и 10, устройство для доставки лекарственного средства 50 имеет корпус 52, например, внешнюю оболочку, которая содержит в себе резервуар 60 с лекарственным средством, имеющий водопроницаемую стенку 64, а также которая включает в себя упругую секцию 54 для установки одной или более ограничивающих пробок 56. Резервуар 60 с лекарственным средством по меньшей мере частично ограничивается водопроницаемой стенкой 64. То есть, такое устройство включает в себя "водопроницаемый корпус", который (как это словосочетание иногда используется в данном описании) включает в себя любую конструкцию, по меньшей мере часть которой является водопроницаемой. В других вариантах воплощения изобретения водопроницаемый корпус полностью выполнен из водопроницаемого материала. В других вариантах воплощения изобретения водопроницаемый корпус выполнен из водопроницаемого материала, а также из водонепроницаемого материала. В других вариантах воплощения изобретения водопроницаемый корпус выполнен из материала, который имеет по меньшей мере одну водопроницаемую секцию, а также по меньшей мере одну водонепроницаемую секцию. В контексте данного документа стенка или материал является "водопроницаемым", когда они обеспечивают возможность проникновения жидкости в устройство для доставки лекарственного средства, например, путем диффузии через стенку и ее последующего контакта с лекарственной формой, которая расположена в резервуаре внутри корпуса устройства.

[67] Кроме того, корпус 52 устройства 50 для доставки лекарственного средства,

который здесь описан, включает в себя по меньшей мере одну упругую секцию 54. Упругая секция 54 корпуса устройства 52 может быть такой же самой, как и водопроницаемая секция 64 корпуса устройства 52, которая описана в предыдущем параграфе, или же она может отличаться от нее. В некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 1А, ограничивающие пробки 56 входят в контакт с по меньшей мере одной упругой секцией 54 корпуса устройства 52 для того, чтобы плотно закрывать отверстие корпуса, причем это отверстие образует канал для перемещения жидкости в резервуар 60 с лекарственным средством внутри устройства, закрывая таким образом лекарственное средство 58 внутри резервуара 60 с лекарственным средством.

[68] В некоторых вариантах воплощения изобретения все упругие секции корпуса устройства находятся в контакте с ограничивающими пробками, которые обеспечивают высвобождение лекарственного средства таким образом, как это определено в данном описании. В других вариантах воплощения изобретения одна или более упругих секций корпуса устройства находятся в контакте с ограничивающими пробками, которые обеспечивают высвобождение лекарственного средства таким образом, как это определено в данном описании, а остальные упругие секции корпуса уплотняются с помощью других соответствующих приспособлений, например, с помощью колпачка, клея, теплоизоляционной ленты, припаивания, сварки растворителем или с помощью комбинации таких приспособлений или способов.

[69] В большинстве случаев длина упругой секции должна быть равна или превышать длину секции ограничивающей пробки, которая контактирует с упругой секцией корпуса устройства, вследствие чего образование / использование микроканалов не предотвращается, например, неупругой секцией корпуса устройства.

[70] В других вариантах воплощения изобретения упругая секция 54 корпуса 52 создается из материала, который обеспечивает образование микроканалов 62 или микропроходов между внутренней поверхностью упругой секции 54 и ограничивающей пробкой 56 в тех случаях, когда в резервуаре 60 с лекарственным средством возрастает гидростатическое давление. В соответствии с приведенным здесь подробным описанием микропроходы могут простираются вдоль поверхности ограничивающей пробки / упругой секции от резервуара с лекарственным средством до неуплотненного дистального отверстия корпуса устройства, как это показано на ФИГ. 1-3, или до заранее выполненного канала высвобождения лекарственного средства вблизи от ограничивающей пробки, как это показано на ФИГ. 9-10. Упругая секция может включать в себя материалы, которые являются водопроницаемыми, водонепроницаемыми или которые являются комбинацией таких материалов.

[71] В первом варианте воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 1А-1D, устройства для доставки лекарственного средства 50, которые здесь описаны, включают в себя одну или более ограничивающих пробок 56 в контакте с упругой(ими) секцией(ями) 54 корпуса устройства 52 для того, чтобы обеспечивать высвобождение лекарственного средства через дистальное(ые) отверстие(я) корпуса устройства, как это описано в опубликованной патентной заявке США №2016/0008271 (автор: Ли (Lee)), которая включена в данный документ посредством ссылок в соответствующих вариантах. Однако, в некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 2 и 3А, в отличие от той ситуации, когда диафрагма не используется (то есть, в отличие от той ситуации, когда предусмотрена заранее выполненная система различных апертур) в соответствии с опубликованной патентной заявкой США 2016/0008271 (автор: Ли (Lee)), соответствующие устройства включают в себя по меньшей

мере одно заранее выполненное сквозное отверстие (то есть, диафрагму) 66, которое расположено в стенке корпуса устройства 52.

[72] Вследствие этого в некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 1-4, устройство для доставки лекарственного средства 50 включает в себя корпус 52, который имеет стенку, ограничивающую резервуар 60, расположенный внутри корпуса 52, стенку, имеющую по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие 66 (которое расположено в этой стенке) и включающую в себя водопроницаемую секцию 64, корпуса 52, который включает в себя упругую секцию 54; лекарственную форму 58, которая содержит в себе лекарственное средство, причем эта лекарственная форма 58 находится внутри резервуара 60; а также по меньшей мере одну ограничивающую пробку 56, которая плотно закрывает отверстие корпуса 52, а также находящуюся в контакте с ней упругую секцию 54 корпуса 52, причем это отверстие является каналом для перемещения жидкости в резервуар 60.

Водопроницаемая секция 64 стенки имеет такую конфигурацию, которая будет обеспечивать прохождение воды в устройство для доставки лекарственного средства 50, а также ее контакт с лекарственной формой 58, находящейся в резервуаре 60, причем высвобождение лекарственного средства 58 из устройства 50 регулируется с помощью по меньшей мере одного из (i) приспособлений для высвобождения лекарственного средства 58 через по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие 66 (то есть, через апертуру или диафрагму) в стенке, а также (ii) приспособлений для высвобождения лекарственного средства через переходную систему, которая состоит из одного или более микроканалов 62 между упругой секцией 54 корпуса 52 и по меньшей мере одной ограничивающей пробкой 56, простирающейся до этого отверстия, вплоть до достижения гидростатического давления, достаточного для образования одного или более микроканалов 62. В этих вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки 56 могут быть частично или полностью неуплотненными на дистальных торцевых отверстиях устройства 50. Было установлено, что такие системы обеспечивают соответствующие и воспроизводимые параметры высвобождения лекарственного средства, а также обеспечивают срабатывание клапана сброса давления, что обеспечивает предпочтительный вариант высвобождения лекарственного средства в тех случаях, когда сквозное отверстие частично или полностью закупорено. Вследствие этого устройство может функционировать для того, чтобы обеспечивать высвобождение лекарственного средства через заранее выполненную диафрагму до тех пор, пока гидростатическое давление внутри резервуара с лекарственным средством не достигнет критического давления ограничивающей(их) пробки (пробок), при котором начинается высвобождение через ограничивающие пробки. Например, высвобождение лекарственного средства через по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие может осуществляться под воздействием осмотического давления.

[73] Предпочтительный вариант воплощения изобретения заключается в том, что такая конструкция устройства обеспечивает высвобождение лекарственного средства с боковых сторон и/или с центральной части устройства, что обеспечивает повышение эксплуатационной гибкости устройства, а также делает возможными усовершенствования производственной технологичности по сравнению с теми устройствами, в которых высвобождение лекарственного средства происходит только через дистальные отверстия устройства.

[74] Во втором варианте воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 9-10, устройства для доставки лекарственного средства 50, которые здесь описаны, включают в себя уплотненные дистальные концы (которые показаны уплотненными с помощью

клеящего вещества 70) с одной ограничивающей пробкой или с большим количеством пробок 56, которые находятся в контакте с упругой(ими) секцией(ями) 54 корпуса устройства 52, для того, чтобы обеспечивать высвобождение лекарственного средства через заранее выполненный(е) канал(ы) 68 высвобождения лекарственного средства в

5 корпусе устройства 52 (например, в боковых стенках) вблизи от ограничивающей пробки 56. Упругие секции 54 могут находиться на концах устройства 50 или вблизи от них, как это показано на ФИГ. 9-10, или они могут быть расположены по длине устройства, например, в центральной части устройства или вблизи от нее. Ограничивающая(ие) пробка(и) 56 может (могут) быть расположена(ы) вблизи от

10 одного или более из заранее выполненных каналов 68 для высвобождения лекарственного средства в корпусе 52 устройства, вследствие чего ограничивающая (ие) пробка(и) 56 покрывает(ют) и эффективно закрывает(ют) заранее выполненный(е) канал(ы) 68 высвобождения лекарственного средства в тех случаях, когда критическое гидростатическое давление внутри резервуара 60 с лекарственным средством не

15 достигается. В таких вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки 56 и упругие секции 54 устройства мог быть подобны тем, которые описаны выше, а также тем пробкам и секциям, которые описаны в опубликованной патентной заявке США 2016/0008271 (автор: Ли (Lee)), за исключением тех ситуаций, когда в одном или в большем количестве микроканалов 62, которые случайно образовались в резервуаре

20 60 с лекарственным средством, будет достигнуто критическое гидростатическое давление, и они протянутся от резервуара 60 с лекарственным средством до заранее выполненного(ых) канала(ов) 68 высвобождения лекарственного средства.

[75] Вследствие этого в некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 9-10, устройство 50 для доставки лекарственного средства включает

25 в себя корпус трубчатой формы 52, который включает стенку, ограничивающую резервуар 60, расположенный внутри корпуса, стенку, имеющую водопроницаемую секцию 64, а также упругую секцию 54, которая имеет по меньшей мере один заранее выполненный канал 68 высвобождения (например, сквозное отверстие, апертуру, диафрагму, щель), расположенный внутри нее; лекарственную форму 58, которая

30 содержит в себе лекарственное средство, причем лекарственная форма 58 находится внутри резервуара 60, в пределах которого водопроницаемая секция 64 стенки позволяет воде проходить в устройство для доставки лекарственного средства и обеспечивает ее контакт с лекарственной формой 58, находящейся в резервуаре 60; а также по меньшей мере одну ограничивающую пробку 56, закрепленную внутри резервуара 60, который

35 находится в контакте с упругой секцией 54 корпуса 52 и вблизи от по меньшей мере одного заранее выполненного канала высвобождения 68, вследствие чего по меньшей мере одна ограничивающая пробка 56 контролирует высвобождение лекарственного средства из устройства через по меньшей мере один заранее выполненный канал высвобождения 68 с помощью переходной системы, состоящей из одного или более

40 микроканалов 62 между упругой секцией 54 корпуса и по меньшей мере одной ограничивающей пробкой 56, входящей в по меньшей мере один заранее выполненный канал высвобождения 68, вплоть до достижения гидростатического давления внутри резервуара 60, достаточного для образования одного или более микроканалов 62. В некоторых такого рода вариантах воплощения изобретения по меньшей мере один

45 заранее выполненный канал высвобождения 68 является сквозным отверстием или щелью, расположенной в стенке корпуса 52.

[76] Для достижения желаемых параметров высвобождения лекарственного средства можно использовать любое соответствующее количество ограничивающих пробок 56

и любые места их расположения, а также заранее выполненные каналы высвобождения 68. Например, как это показано на ФИГ. 9В, устройство 50 может включать в себя два заранее выполненных канала 68, которые здесь показаны как апертуры, находящиеся прямо напротив друг друга (180 градусов) в трубчатом корпусе устройства 52, вследствие чего единственная ограничивающая пробка 56 располагается вблизи от обеих апертур. Как показано на ФИГ. 9В, можно предложить две апертуры 68 и соответствующую ограничивающую пробку 56 на каждом дистальном конце устройства или вблизи от них. Например, как это показано на ФИГ. 10В, единственный заранее выполненный порт 68, который здесь показан как щель, может быть расположен вблизи от каждой ограничивающей пробки 56. Как показано на ФИГ. 10В, можно предложить расположение заранее выполненного порта 68 и соответствующей ограничивающей пробки 56 на каждом дистальном конце устройства или вблизи от них.

[77] В таких вариантах воплощения изобретения для уплотнения концов корпуса устройства можно использовать соответствующий клей 70 или иные средства для уплотнения, которые здесь описаны. В некоторых вариантах воплощения изобретения ограничивающая пробка 56 уплотняется прямо по месту с помощью клея 70 или другого средства, которое обеспечивает уплотнение конца (концов) корпуса устройства, или с помощью другого клеящего средства. Такого рода конструкции устройства могут снижать сложности в процессе изготовления и монтажа пробки с коническим концом, которая используется в тех случаях, когда высвобождение осуществляется из по меньшей мере частично неуплотненного торцевого отверстия устройства. Вследствие этого такие каналы высвобождения обеспечивают расположение стопорных клапанов на боковой стороне и/или в середине устройства, что делает возможным высвобождение лекарственного средства из любой точки по длине устройства, что снижает конструктивные ограничения. Кроме того, размещение точки высвобождения лекарственного средства вдали от концов устройства является более предпочтительным и позволяет использовать устройство с закругленным торцом (то есть, не с обрезным скошенным торцом), например, конструкцию со сферическим или шарообразным торцом, что уменьшает количество отклонений по конфигурации, которые могут становиться центрами для образования наслоений. Кроме того, такого рода конструкции устройства обеспечивают преимущество, состоящее в повышении общей гибкости и степени сгибаемости торцов устройства.

[78] В некоторых вариантах воплощения изобретения устройство также включает в себя по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие, расположенное в стенке корпуса, как это описано выше, в сочетании с заранее выполненным каналом высвобождения вблизи от ограничивающей пробки, вследствие чего высвобождение лекарственного средства из устройства дополнительно регулируется путем высвобождения лекарственного средства через по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие в стенке.

[79] В тех вариантах воплощения изобретения, когда лекарственная форма является твердым или полутвердым веществом, как это подробно описано ниже, устройство может иметь такую конфигурацию, которая позволяет *in vivo* диффузию воды через водопроницаемую секцию стенки и ее поступление в резервуар для растворения лекарственной формы.

[80] Те устройства, которые здесь описаны, были разработаны для того, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение лекарственных средств через эти усовершенствованные односторонние клапанные механизмы высвобождения, которые используются самостоятельно или в сочетании с другими механизмами высвобождения,

например, с заранее выполненными диафрагмами в боковых стенках, которые подвержены закупориванию. Вследствие этого те устройства, которые здесь описаны, обеспечивают более продолжительную и надежную процедуру доставки лекарственного средства по сравнению с теми устройствами, в которых используются только диафрагмы на боковых стенках, поскольку они подвержены образованию наслоений.

[81] Говоря более конкретно, контролируемое высвобождение лекарственных средств может быть достигнуто с помощью переходной системы микроканалов, через которые жидкое лекарственное средство может быть выведено из устройства для доставки лекарственного средства (либо через дистальное торцевое отверстие устройства, либо через один или более заранее выполненных каналов высвобождения вблизи от ограничивающей пробки). Микроканалы образуются в зоне контакта компонентов устройства в ответ на повышение гидростатического давления, которое создается в резервуаре с лекарственным средством, вследствие чего параметры устройства можно настраивать таким образом, чтобы обеспечивать высвобождение лекарственного средства только в тех случаях, когда внутри резервуара с лекарственным средством достигается определенное критическое значение гидростатического давления.

[82] Для того, чтобы содействовать образованию микроканалов, упругую секцию 54 корпуса устройства 52 и ограничивающие пробки 56 можно изготавливать из материалов, которые имеют определенную упругость или твердость. В некоторых вариантах воплощения изобретения твердость упругой секции корпуса по Шору ниже твердости ограничивающей пробки по Шору. В одном из вариантов воплощения изобретения твердость упругой секции корпуса по Шору составляет приблизительно от 40А до приблизительно 60А, а твердость ограничивающей пробки по Шору составляет приблизительно от 70А до приблизительно 100А. В другом варианте воплощения изобретения твердость упругой секции корпуса по Шору составляет приблизительно от 45А до приблизительно 55А, а твердость ограничивающей пробки по Шору составляет приблизительно от 75А до приблизительно 85А. Еще в одном варианте воплощения изобретения твердость упругой секции корпуса по Шору составляет приблизительно 50А, а твердость ограничивающей пробки составляет приблизительно 80А. Еще в одном другом варианте воплощения изобретения твердость упругой секции корпуса по Шору составляет приблизительно от 40А до приблизительно 60А, а твердость ограничивающей пробки по Шору составляет приблизительно 97А. В некоторых вариантах воплощения изобретения, когда ограничивающая пробка находится на торцах устройства или вблизи от них, а заранее выполненный канал высвобождения лекарственного средства в корпусе устройства находится вблизи от ограничивающей пробки, твердость ограничивающей пробки может быть еще более низкой для того, чтобы снизить жесткость торца устройства.

[83] В других вариантах воплощения изобретения корпус устройства 52 может включать в себя две или более упругих секций 54й с различными значениями упругости, которые находятся в контакте с двумя (или более) ограничивающими пробками 56 с различными значениями упругости. Такая конфигурация может быть полезной для того, чтобы регулировать высвобождение лекарственного средства из двух (или более) разных резервуаров с лекарственными средствами разной растворимости, с различной желаемой интенсивностью высвобождения и т.д. Например, водонепроницаемый корпус может иметь первую и вторую упругую секцию, которые изготовлены из двух разных материалов, имеющих значения твердости по Шору 45А и 55А, соответственно, причем в первую и вторую упругую секцию могут быть вставлены первая и вторая ограничивающие пробки, которые изготовлены из двух разных материалов, имеющих

значения твердости по Шору 75А и 85А, соответственно.

[84] В одном из вариантов воплощения изобретения корпус устройства полностью выполнен из упругого материала. В других вариантах воплощения изобретения корпус выполнен из по меньшей мере одного упругого материала и по меньшей мере одного неупругого материала. В других вариантах воплощения изобретения корпус выполнен из материала, который имеет по меньшей мере одну упругую секцию и по меньшей мере одну неупругую секцию.

[85] Упругая секция 54 корпуса устройства 52 может иметь любую форму, которая обеспечивает установку ограничивающей пробки 56 и создание посадки с натягом между упругой секцией 54 и заглушкой 56. Если проанализировать поперечное сечение, то понятно, что проходной канал упругой секции может быть немногугольным. Например, поперечное сечение может быть круглым, почти круглым или овальным. В некоторых вариантах воплощения изобретения форма проходного отверстия упругой секции в значительной степени соответствует форме ограничивающей пробки.

[86] Корпус устройства 52 в общем случае может быть изготовлен из любого биологически совместимого материала, поскольку по меньшей мере часть корпуса 64 является водопроницаемым материалом. Упругая секция 54 корпуса 52, который находится в контакте с ограничивающей пробкой 56, может быть изготовлена из любого биологически совместимого материала, который обеспечивает образование одного или более микроканалов 62, через который(ые) лекарственное средство может выходить из устройства 50.

[87] В одном из вариантов воплощения изобретения корпус устройства 52 является удлиненной трубкой. Внутри этой трубки может находиться один или более резервуаров 60 с лекарственным средством, а лекарственная форма 58 может быть размещена в таком(их) резервуаре(ах) 60. Например, такая удлиненная трубка может быть кольцеобразной по форме и иметь кольцеобразный зазор, то есть, проходной канал трубки, которое используется как резервуар с лекарственным средством. В других вариантах воплощения изобретения секция с резервуаром лекарственного средства не имеет трубчатую форму. Скорость высвобождения лекарственного средства из секции с резервуаром лекарственного средства в общем случае регулируется определенным сочетанием конструктивных параметров устройства, в том числе (но не только), характеристиками материалов, размерами различных компонентов, площадью рабочей поверхности, заранее выполненными каналами / сквозными отверстиями для высвобождения, ограничивающими пробками, а также конкретной лекарственной формой и (в том числе) общей массой загруженного лекарственного средства.

[88] На ФИГ. 4 показан пример секции 78 с резервуаром лекарственного средства, то есть, корпус устройства. Как показано, секция 78 с резервуаром лекарственного средства может включать в себя корпус в виде эластомерной трубки 82. Трубка 82 образует резервуар 60, который содержит в себе количество отдельных фрагментов лекарственного средства 158. В отверстия на концах трубки 82 вставляются ограничивающие пробки.

[89] В других вариантах воплощения изобретения секция 78 с резервуаром лекарственного средства и резервуар 60 с лекарственным средством функционируют вместе в качестве осмотического насоса. В таких вариантах воплощения изобретения секция с резервуаром лекарственного средства создается (по меньшей мере, частично) из водопроницаемого материала. В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения в качестве водопроницаемого материала применяется силикон. После введения / имплантации устройства в тело пациента вода или моча просачивается через

стенку секции с резервуаром лекарственного средства. Вода проникает в резервуар, вступает в контакт с лекарственной формой и образует жидкое лекарственное средство (например, раствор лекарственного средства) которое затем может выводиться с регулируемой скоростью из резервуара через микроканалы, которые образуются между

ограничивающими пробками и упругой секцией резервуара лекарственного средства. На скорость доставки и общие характеристики такого осмотического насоса оказывают влияние параметры устройства, например, площадь поверхности резервуара лекарственного средства; коэффициент фильтрации в жидкость того материала, который используется для создания секции с резервуаром лекарственного средства;

относительные размеры, формы, и места расположения заранее выполненных каналов / сквозных отверстий для высвобождения в корпусе устройства; относительные размеры, формы, упругость или твердость ограничивающих пробок и упругой секции канала резервуара с лекарственным средством; а также (среди прочих иных факторов) характеристики растворимости лекарственной формы. В некоторых вариантах воплощения изобретения устройство может изначально демонстрировать скорость высвобождения нулевого порядка, а впоследствии может демонстрировать пониженную скорость высвобождения ненулевого порядка, и в этом случае общие характеристики высвобождения лекарственного средства можно определять по исходной скорости высвобождения нулевого порядка, а также по общей полезной нагрузке. Характерные примеры конструкций осмотических насосов, а также уравнения для выбора таких конструкций описаны в опубликованной патентной заявке США 2009/0149833 (авторы: Сима и др. (Cima et al.)).

[90] Секцию с резервуаром лекарственного средства можно изготавливать по меньшей мере частично из какого-либо эластомерного материала, который может обеспечивать упругую деформацию устройства в процессе его введения в тело пациента, например, в процессе его развертывания с помощью специального приспособления для развертывания, например, с помощью цистоскопа или катетера. Например, трубка может быть упруго деформирована вместе с удерживающей рамой в процессе введения устройства внутрь мочевого пузыря, как это подробно описано ниже.

[91] В одном из вариантов воплощения изобретения секция с резервуаром лекарственного средства создается из материала, который является эластомерным и водопроницаемым материалом одновременно. В качестве примера материалов, которые одновременно являются эластомерными и водопроницаемыми, можно привести силиконы и термопластические полиуретаны, которые известны на сегодняшнем уровне техники. Также можно использовать и другие подходящие и биологически совместимые материалы, в том числе, неупругие биологически совместимые материалы.

[92] Длину, диаметр и толщину секции с резервуаром лекарственного средства можно выбирать на основании объема той лекарственной формы, которая должна содержаться в резервуаре, желаемой скорости доставки лекарственного средства, намеченной точки развертывания устройства внутри тела, желаемой структурной целостности устройства, желаемой скорости высвобождения или коэффициента фильтрации в воду и мочу, желаемого промежутка времени до наступления первоначального высвобождения лекарственного средства из устройства, а также (в том числе) желаемого способа или маршрута введения устройства в тело. Толщину стенки трубки можно определять на основании механических свойств и водопроницаемости материала трубки, поскольку стенка трубки, которая будет слишком тонкой, может не иметь достаточной структурной целостности, а стенка трубки, которая будет слишком толстой, может быть причиной нежелательно продолжительного промежутка времени до наступления первоначального

высвобождения лекарственного средства из устройства.

[93] В одном из вариантов воплощения изобретения корпус устройства выполняется из материала, который неспособен к полному рассасыванию в теле человека. Такой корпус можно изготовить в виде трубки из силикона, предназначенного для использования в медицине, который известен на сегодняшнем уровне техники. Можно использовать и другие подходящие материалы, которые неспособны к полному рассасыванию в теле человека. В других вариантах воплощения изобретения корпус устройства изготавливается по меньшей мере частично из биоразлагаемого материала. В одном из вариантов воплощения биоразлагаемого устройства секция с резервуаром лекарственного средства создается из материала, который подвержен микробиологическому разрушению или из биоресорбируемого полимера. Можно использовать любые подходящие и биологически совместимые полимеры.

[94] В тех вариантах воплощения изобретения, когда секция с резервуаром лекарственного средства имеет форму трубки, эта трубка может быть в значительной степени линейной, а в некоторых случаях она может быть в значительной степени цилиндрической с круглым или овальным поперечным сечением, хотя можно, помимо прочего, использовать трубки с квадратным, треугольным, шестиугольным и другими многоугольными поперечными сечениями.

[95] В одном из вариантов воплощения изобретения секция 78 с резервуаром лекарственного средства имеет много резервуаров. Каждый резервуар может быть ограничен частью внутренней поверхности резервуара с лекарственным средством и по меньшей мере одной перегородкой. В тех вариантах воплощения изобретения, когда секция с резервуаром лекарственного средства имеет форму трубки, такая перегородка может быть выполнена (в том числе) как разделительная структура или как заглушка, вставленная в трубку (например, в виде цилиндра, сферы или диска), причем в этом случае такая разделительная структура может иметь большее поперечное сечение, чем трубка, которая фиксирует разделительную структуру прямо по месту и отделяет соседние резервуары. Такая перегородка может быть непористой или наполовину пористой, неспособной к полному рассасыванию в теле человека или способной к полному рассасыванию в теле человека и ее можно изготавливать из тех материалов, которые здесь описаны и которые снабжены ссылками на ограничивающие пробки. Такую перегородку также можно изготовить в трубе, например, с помощью прессования. Например, одна или более перемычек могут проходить по длине трубки для разделения осевых резервуаров, которые проходят по длине трубки. Такая перегородка также может быть выполнена в виде конструкции, которая соединяет две разные трубки, которые используются как отдельные резервуары.

[96] Большое количество резервуаров делает возможным распределение двух или более разных лекарственных форм в разные резервуары, доставку одного лекарственного средства из разных резервуаров с разными скоростями или в разные моменты времени после развертывания устройства (или же возможны различные комбинации вышеперечисленных ситуаций). Например, два разных резервуара могут быть соединены с помощью двух разных ограничивающих пробок, имеющих разные конфигурации (как это охарактеризовано в данном описании), которые обеспечивают подачу лекарственных средств в два разных резервуара, из которых они должны высвободиться с разными скоростями. Кроме того, эти два разных резервуара могут вмещать в себя одну и ту же лекарственную форму или разные лекарственные формы в таком же состоянии или в разных состояниях, например, в жидком, полутвердом или твердом состоянии (или же возможны различные комбинации вышеперечисленных

ситуаций). При этом также можно предложить применение различных покрытий или оболочек на разных секциях единственного резервуара с лекарственным средством или на разных резервуарах с лекарственными средствами, которые вмещают в себя ту же лекарственную форму или разные лекарственные формы. Такие покрытия или оболочки можно использовать для того, чтобы видоизменять коэффициент фильтрации водопроницаемого корпуса. Для достижения желаемых параметров высвобождения желаемого лекарственного средства различные варианты воплощения изобретения могут объединяться вместе и видоизменяться.

[97] Например, путем определения соответствующей конфигурации устройства имеется возможность разнесения во времени моментов начала высвобождения двух доз лекарства в разных резервуарах, например, путем использования разных материалов (например, материалов с разными коэффициентами фильтрации) для тех секций трубки, которые ограничивают разные резервуары, путем размещения в резервуарах лекарственных средств с различными коэффициентами растворимости или путем размещения в резервуарах лекарственных средств в различных физических состояниях, например, в жидком состоянии для немедленного высвобождения и лекарственное средство в твердом состоянии, которое сначала необходимо растворить *in vivo* для того, чтобы обеспечить его высвобождение из устройства. Вследствие этого устройство может высвобождать лекарственное средство относительно быстро после разворачивания устройства, а другое лекарственное средство будет высвобождаться по истечении времени индукции.

[98] Заранее подготовленные апертуры/порты

[99] В некоторых вариантах воплощения изобретения устройство включает в себя один или более каналов (например, апертуры, диафрагмы, щели и тому подобные устройства) для высвобождения лекарственного средства из устройства, например, путем создания осмотического давления внутри резервуара с лекарственным средством, как это охарактеризовано в данном описании. Такого рода апертуры могут располагаться по длине трубки и создавать таким образом канал для высвобождения лекарственного средства. Такого рода апертуры или диафрагмы могут располагаться на боковой стенке трубки. Апертуры могут быть соединены каналом для перемещения жидкости с одним резервуаром или с большим количеством резервуаров (как это показано с помощью диафрагмы 66 на ФИГ. 2 и 3А) или же они могут располагаться вблизи от ограничивающей пробки (как это показано с помощью каналов 68 на ФИГ. 9 и 10, а также как это охарактеризовано в данном описании).

[100] Вариант воплощения апертуры 66 показан на примере секции 78 с резервуаром лекарственного средства на ФИГ. 3А. Апертура 66 может быть расположена приблизительно в середине секции 78 с резервуаром лекарственного средства или вблизи от торца резервуара 60 с лекарственным средством, что может влиять на легкость загрузки твердых фрагментов лекарственного средства 158 в секцию 78 с резервуаром лекарственного средства, как это описано ниже. Такого рода апертуры могут располагаться вдали от той секции трубки, которая будет сгибаться в процессе введения в тело, для того, чтобы ограничивать изнашивание биологически разрушаемых мембран на апертурах.

[101] Для обеспечения контролируемой скорости высвобождения лекарственного средства можно выбирать размеры апертур, их количество и точки расположения. Устройство, которое функционирует, главным образом, как осмотический насос, может иметь одну или более апертур, размеры которых будут достаточно малы для того, чтобы снижать диффузию лекарственного средства через такую(ие) апертуру(ы), но

при этом будут достаточно большими для того, чтобы снижать нарастание гидростатического давления в трубе (при условии, что эти апертуры будут соответствующим образом разнесены по длине трубки). Для достижения выбранной скорости высвобождения лекарственного средства можно видоизменять размеры и количество апертур для единого устройства (или резервуара) в соответствии с указанными выше ограничениями. В приведенных в качестве примера вариантах воплощения изобретения диаметр апертуры составляет приблизительно от 20 мкм до приблизительно 500 мкм, например, приблизительно от 25 мкм до приблизительно 300 мкм, и, более конкретно, приблизительно от 30 мкм до приблизительно 200 мкм. В одном из конкретных примеров апертура имеет диаметр приблизительно от 100 мкм до приблизительно 200 мкм, например, приблизительно 150 мкм. В другом конкретном примере апертура имеет диаметр приблизительно от 25 мкм до приблизительно 100 мкм, например, приблизительно 75 мкм. Одно единое устройство может иметь апертуры двух или более разных размеров. Апертура может быть круглой, хотя возможны и конструктивно предусматриваются апертуры с другими формами, которые обычно зависят от условий изготовления. Примеры производственных процессов для создания апертур включают в себя механическую пробивку, лазерное сверление, лазерная абляция, а также прессование. Апертура может слегка суживаться в направлении от внешней поверхности к внутренней поверхности трубки, причем апертура может создаваться до или после загрузки лекарственного средства в трубку.

[102] В некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 10, заранее выполненный канал высвобождения 68 является щелью в корпусе устройства 52, конфигурация которой обеспечивает канал для выпуска лекарственного средства 58 после создания давления, достаточного для того, чтобы развернуть упругую секцию 54 корпуса 52, в котором создается порт 68 для того, чтобы открыть щель и таким образом создать сквозное отверстие для прохождения раствора лекарственного средства. Эта щель может иметь такую конфигурацию, которая будет обеспечивать ее функционирование в качестве одностороннего клапана, позволяющего высвобождение лекарства из устройства в тех случаях, когда она будет открываться под воздействием внутреннего давления, а в иных случаях она будет оставаться закрытой, вследствие чего внешние жидкости не будут проникать в устройство.

[103] Ограничивающие пробки

[104] Ограничивающие пробки 56 могут иметь любую форму, которая пригодна для их расположения в одной упругой секции или в большем количестве упругих секций 54 корпуса 52, которые обеспечивает образование микроканалов 62, как это определено в данном описании. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки 56 имеют цилиндрическую или в значительной степени цилиндрическую форму. В контексте данного документа термин "в значительной степени цилиндрическая форма" относится к любой форме, которая не является многоугольной формой в поперечном сечении. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки являются частично цилиндрическими или в значительной степени цилиндрическими и имеют по меньшей мере одну секцию, которая имеет клинообразную, суженную, углообразную или закругленную форму. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки выполняются сплошными и не имеющими внутренних полостей.

[105] На ФИГ. 6 показаны несколько ограничивающих пробок 502, 503, 504, 505 и 506, которые имеют разные формы. На ФИГ. 7 показаны ограничивающие пробки 502, 503, 504, 505 и 506, которые вставлены в трубообразную упругую секцию 501 корпуса устройства. Если ограничивающая пробка имеет клинообразную, суженную,

углообразную или закругленную поверхность, то такие поверхности облегчают образование микроканалов, которые здесь описаны. Авторы не имеют желания ограничивать себя конкретной теорией, но у них есть основания полагать, что клинообразная, суженная, углообразная или закругленная поверхности могут обеспечивать образование более предпочтительного пути для осмотического потока вдоль таких поверхностей или вблизи от них. Вследствие этого для создания одного или более микроканалов между ограничивающей пробкой и упругой секцией водопроницаемого корпуса может потребоваться не очень высокое гидростатическое давление. В большинстве случаев ограничивающие пробки могут иметь одну или более клинообразных, суженных, углообразных или закругленных поверхностей на одной или на обеих сторонах по отношению к продольной оси ограничивающих пробок. В других вариантах воплощения изобретения угол между продольной поверхностью ограничивающей пробки и поверхностью клинообразной, суженной, углообразной или закругленной секции может составлять приблизительно от 30° до приблизительно 60°.

[106] Как показано на ФИГ. 7, клинообразная, суженная, углообразная или закругленная поверхности ограничивающих пробок 502, 503, 504, 505, 506 могут быть вставлены в торец трубообразной упругой секции 501 таким образом, что клинообразная, суженная, углообразная или закругленная поверхности ограничивающих пробок будут находиться в контакте с внутренним объемом (резервуаром с лекарственным средством) устройства для доставки лекарственного средства. На ФИГ. 7 противоположное основание ограничивающих пробок обращено в наружную сторону от устройства, поскольку оно образует внешнюю поверхность устройства для доставки лекарственного средства. В других ситуациях и в других вариантах воплощения изобретения это положение может быть изменено на прямо противоположное, вследствие чего клинообразная, суженная, углообразная или закругленная поверхности ограничивающей пробки будут обращены в наружную сторону от устройства, поскольку они будут образовывать внешнюю поверхность устройств, которые предназначены для доставки лекарственного средства, а основание ограничивающей пробки будет находиться в контакте с внутренним объемом (резервуаром с лекарственным средством) устройства для доставки лекарственного средства. В таком положении клинообразная, суженная, углообразная или закругленная поверхности ограничивающих пробок могут создавать незаполненное пространство в торце упругой секции или вблизи от него. В этом незаполненном пространстве или в его части можно размещать клеящее вещество, устанавливать зажимное устройство, заглушку или другое известное приспособление для закрепления ограничивающей пробки на месте, как это показано на ФИГ. 3А-3С.

[107] В некоторых вариантах воплощения изобретения упругая секция корпуса и ограничивающая пробка могут располагаться не в торце, а в иной позиции в пределах устройства.

[108] Ограничивающие пробки 56 должны находиться в контакте с упругими секциями 54 водопроницаемого корпуса 52 таким образом, чтобы при этом предотвращалась возможность выталкивания ограничивающей пробки 56 из упругой секции 54 в тех случаях, когда устройство 50 после его развертывания находится в теле пациента в сжатом состоянии и/или в тех случаях, когда на ограничивающую пробку 56 воздействует гидростатическое усилие. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающая пробка 56 и упругая секция 54 фиксируются вместе путем создания посадки с натягом, например, путем создания фрикционного зацепления пробки и упругой секции, причем может создаваться только посадка с натягом или же, как вариант, такая посадка может сопровождаться добавлением клеящего вещества. Ограничивающая пробка 56 должна

оставаться в упругой секции 54 водонепроницаемого корпуса 52 в тех случаях, когда устройство 50 испытывает упругую деформацию в процессе перехода от формы для удержания устройства в теле к относительно распрямленной форме.

[109] В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения ограничивающие пробки 56 не перемещаются внутри упругих секций 54 корпуса устройства 52 после разворачивания устройства и в процессе высвобождения лекарственного средства. В других вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки 56 перемещаются внутри упругих секций 54 водонепроницаемого корпуса 52 после разворачивания устройства и в процессе высвобождения лекарственного средства. Перемещение ограничивающих пробок 56 могут быть допущено при условии, если нежелательно оказывать воздействие на процесс высвобождения лекарственного средства.

[110] В других вариантах воплощения изобретения форма поперечного сечения ограничивающих пробок 56 в значительной степени соответствует внутренним размерам упругой секции 54 корпуса устройства 52. В других вариантах воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающих пробок 56 превышает внутренний диаметр упругой секции 54 корпуса устройства 52. Словосочетание "внутренний диаметр", которое используется в данном описании, не означает, что поперечное сечение упругой секции всегда имеет круговую форму; на самом деле, этот термин имеет отношение к самому большому диаметру или к главной оси проходного отверстия упругой секции водонепроницаемого корпуса. Подобным же образом, словосочетание "внешний диаметр", которое используется в данном описании, не означает, что поперечное сечение ограничивающей пробки всегда имеет круговую форму; на самом деле, этот термин имеет отношение к самому большому диаметру или к главной оси поперечного сечения ограничивающей пробки или ее основания.

[111] В одном из вариантов воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства по меньшей мере на 3 процента. В другом варианте воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства по меньшей мере на 5 процентов. Еще в одном другом варианте воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства по меньшей мере на 10 процентов. Еще в одном варианте воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства по меньшей мере на 15 процентов. Еще в одном другом варианте воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства по меньшей мере на 20 процентов. В одном из детально проработанных вариантов воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса по меньшей мере на 25 процентов.

[112] В одном из вариантов воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства приблизительно на 5 процентов, а внутренний диаметр упругой секции корпуса устройства находится в диапазоне от 2,1 до 2,2 мм, (например, 2,16 мм), а внешний диаметр ограничивающей пробки находится в диапазоне от 2,2 до 2,3 мм (например, 2,27 мм). В этом варианте воплощения изобретения ограничивающая пробка имеет длину приблизительно от 2,5 мм до приблизительно 5 мм.

[113] В другом варианте воплощения изобретения внешний диаметр ограничивающей

пробки превышает внутренний диаметр упругой секции водопроницаемого корпуса приблизительно на 28 процентов. Например, в одном из вариантов воплощения изобретения внутренний диаметр упругой секции водопроницаемого корпуса находится в диапазоне от 2,1 и 2,2 мм (например, 2,16 мм), а внешний диаметр ограничивающей

5 пробки находится в диапазоне от 2,7 и 2,8 мм (например, 2,77 мм). В этом варианте воплощения изобретения ограничивающая пробка имеет длину приблизительно от 2,5 мм (или же, более конкретно, ее длина составляет 5 мм).

[114] Ограничивающие пробки могут иметь любую длину, которая пригодна для образования микроканалов между ограничивающей пробкой и упругой секцией корпуса

10 устройства. Внешняя поверхность ограничивающей пробки может находиться в контакте с внутренней поверхностью упругой секции корпуса устройства по всей длине ограничивающей пробки или же только с частью поверхности по длине ограничивающей пробки. Например, внешняя поверхность ограничивающей пробки, которая выполнена в виде цилиндра, может находиться в контакте с внутренней поверхностью отверстия

15 в упругой секции водопроницаемого корпуса по всей длине ограничивающей пробки. Однако, внешняя поверхность ограничивающей пробки, которая имеет только одну или более клинообразных, углообразных или суженных поверхностей, может находиться в контакте только с внутренней поверхностью упругой секции водопроницаемого корпуса вдоль части ограничивающей пробки (по общей длине), как это показано,

20 например, на ФИГ. 3 и 6.

[115] В других вариантах воплощения изобретения длина ограничивающей пробки может составлять приблизительно от 2 мм до приблизительно 10 мм, приблизительно от 2 мм до приблизительно 8 мм, приблизительно от 2 до приблизительно 6 мм или приблизительно от 2,5 мм до приблизительно 5 мм.

[116] В большинстве случаев внутренняя поверхность упругой секции водопроницаемого корпуса и ограничивающая пробка могут иметь такие формы, что ограничивающая пробка и упругая секция водопроницаемого корпуса будут оставаться в контакте друг с другом в процессе разворачивания устройства. В некоторых вариантах воплощения изобретения, как это показано на ФИГ. 3, для закрепления вместе упругой

25 секции 54 водопроницаемого корпуса 52 и ограничивающей пробки 56 можно использовать клеящее вещество 70. Можно вносить одну или более отдельных порций клеящего вещества, если только количество клеящего вещества и точки его внесения не оказывают нежелательного воздействия на процесс высвобождения лекарственного средства (как это охарактеризовано в данном описании). В других вариантах

30 воплощения изобретения ограничивающая пробка может быть закреплена механическими приспособлениями. Например, внешнее зажимное устройство можно использовать для закрепления вместе упругой секции водопроницаемого корпуса и ограничивающей пробки. Можно использовать любое пригодное зажимное устройство, если только оно не оказывает нежелательного воздействия на переносимость этого

35 устройства пациентом или на процесс высвобождения лекарственного средства (как это охарактеризовано в данном описании). Если ограничивающая пробка фиксируется механическими приспособлениями, с помощью клеящего вещества или с помощью обоих этих способов, может оказаться необходимым изготовление упругой секции или ограничивающей пробки или обоих этих компонентов из более мягкого материала для

40 того, чтобы обеспечить образование микроканалов.

[117] Ограничивающие пробки могут быть изготовлены из любого биологически совместимого материала или из комбинации биологически совместимых материалов, которые обеспечивают высвобождение лекарственных средств из устройства таким

образом, как это определено в данном описании. Например, ограничивающие пробки могут быть изготовлены из какого-либо полимерного материала (например, из силикона или этиленвинилацетата), керамического материала, клеящего вещества или с помощью комбинации этих материалов.

- 5 [118] В некоторых вариантах воплощения изобретения ограничивающие пробки имеют покрытие из какого-либо материала, который предотвращает нежелательные механические контакты между внутренней поверхностью упругой секции и ограничивающей пробкой, которые могут возникать с некоторыми полимерными материалами в тех случаях, когда все устройство в собранном виде подвергается
10 стерилизации, например, с помощью облучения гамма-лучами. Например, ограничивающие пробки могут быть изготовлены из силикона и иметь покрытие из парилена, например, из парилена С.

[119] Секция удерживающая раму

- [120] В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения (как это
15 показано на ФИГ. 3 и 4) устройство для доставки лекарственного средства 50 включает в себя секцию 76 удерживающую раму. Секция 76 удерживающая раму связана с секцией 78 с резервуаром лекарственного средства и обеспечивает удержание секции 78 с резервуаром лекарственного средства в теле пациента, например, в мочевом пузыре. Секция 76 удерживающая раму устройства может включать в себя удерживающую
20 раму 74, которая деформируется из относительно более развернутой формы в форму с относительно более низким профилем. Например, удерживающая рама 74 может естественным образом принимать относительно более развернутую форму, она может быть вручную преобразована в форму с относительно более низким профилем, которая предназначена для введения в тело, и она может спонтанно возвратиться в относительно
25 развернутую форму после введения в тело. Удерживающая рама 74 в относительно более развернутой форме может иметь форму для удержания в полости тела, а удерживающая рама 74 в форме с относительно более низким профилем может иметь форму для введения в тело через рабочий канал специального приспособления для развертывания устройства, например, катетер или цистоскоп. Для того, чтобы
30 обеспечить достижение такого результата, удерживающая рама 74 может иметь предел упругости, модуль упругости и/или коэффициент жесткости пружины, значения которых выбираются таким образом, чтобы препятствовать возвращению устройства в форму с относительно более низким профилем после его развертывания. Такая конфигурация может ограничивать или препятствовать возможностям случайного выдавливания
35 устройства из тела под воздействием предполагаемых усилий. Например, устройство можно удерживать в мочевом пузыре в процессе мочеиспускания или при сокращении детрузора.

- [121] В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения удерживающая рама 74 включает в себя упругую проволоку или состоит из упругой проволоки.
40 Например, в том варианте воплощения изобретения, который показан на ФИГ. 3 и 4, удерживающая рама 74 является упругой проволокой из какого-либо сверхупругого сплава (например, из никель-титанового сплава "нитинол"), которая окружена стенкой 84 проходного канала 80 удерживающего раму, образующей защитную оболочку вокруг удерживающей рамы 74. Стенку 84 можно изготавливать из какого-либо
45 полимерного материала, например, из силикона. В некоторых других вариантах воплощения изобретения рама удерживающая рама может быть изготовлена с помощью упругой проволоки из какого-либо сверхупругого сплава (например, из нитинола), на которую наносится полимерное покрытие (например, силиконовая оболочка) и которая

крепится к секции с резервуаром лекарственного средства. В других вариантах воплощения изобретения такая упругая проволока может быть изготовлена из какого-либо эластомерного материала с относительно низким модулем упругости.

[122] В некоторых вариантах воплощения изобретения проходной канал 80 удерживающий раму может включать в себя удерживающую раму 74, а также заполняющий материал, например, заполнитель на основе полимеров. Примером такого заполняющего материала является силиконовый клей, например, MED3-4213 производства компании с ограниченной ответственностью "Ньюсил Текнолоджи" (Nusil Technology LLC), хотя можно использовать и другие заполняющие материалы. Такой заполняющий материал может полностью или частично заполнять полость в проходном канале 80 удерживающим раму вблизи от удерживающей рамы 74. Например, заполняющий материал может быть вложен в проходной канал 80 удерживающий раму вблизи от удерживающей рамы 74 и может затвердевать в этом отверстии. Такой заполняющий материал может снижать тенденцию к тому, чтобы канал резервуара 60 с лекарственным средством разворачивался по длине, скручивался или обворачивался вокруг удерживающей рамы 74. При этом этот материал может удерживать канал резервуара 60 с лекарственным средством в выбранной ориентации по отношению к удерживающей раме 74. Однако, такой заполняющий материал не является крайне необходимым, поэтому без него можно обойтись.

[123] Когда удерживающая рама 74 находится в относительно более развернутой форме, например, в той закрученной форме, которая показана на ФИГ. 3А, устройство 50 может занять пространство, размеры которого пригодны для того, чтобы воспрепятствовать выталкиванию устройства из мочевого пузыря. Когда удерживающая рама находится в форме с относительно более низким профилем, например, в удлиненной форме, которая показана на ФИГ. 8, устройство 700 может занять пространство, пригодное для введения в тело, например, через рабочий канал специального приспособления для развертывания устройства, 702. Свойства упругой проволоки обеспечивают функционирование устройства в качестве пружины, которая была деформирована в результате приложения сжимающей нагрузки, но которая спонтанно возвращается в свою исходную форму после снятия нагрузки.

[124] Удерживающая рама, которая может принимать форму "завитушка", может быть относительно стойкой к воздействию сжимающих усилий. В сущности, форма "завитушка" включает две незавершенных окружности, каждая из которых имеет свою собственную дугу небольшого размера, а также часть общей дуги большого размера. Когда к форме "завитушка" прилагается усилие сжатия, дуга большого размера поглощает наибольшую часть сжимающего усилия и начинает деформироваться, но при дальнейшем приложении усилия сжатия наблюдается перекрытие обеих дуг небольшого размера, вследствие чего сжимающему усилию оказывают сопротивление все три дуги. Сопротивление всего устройства сжимающему усилию возрастает после перекрытия двух незавершенных окружностей, препятствуя таким образом сжиманию устройства и его освобождению от лекарственного средства при сокращении мочевого пузыря в процессе мочеиспускания.

[125] В тех вариантах воплощения изобретения, когда удерживающая рама включает материал с памятью формы, такой материал, который используется для изготовления каркаса и корпуса устройства, может "запоминать" и спонтанно принимать относительно развернутую форму в случае подведения к устройству тепловой энергии, например, в тех случаях, когда корпус подвергается воздействию температуры тела после его введения в мочевой пузырь.

[126] Удерживающая рама может быть изготовлена в такой форме, что она будет иметь высокий коэффициент жесткости пружины, который будет достаточным для того, чтобы удерживать устройство в полости тела, например, в мочевом пузыре.

Можно использовать материалы с высоким или низким модулем упругости. В частности, в тех случаях, когда используется материал с низким модулем упругости, удерживающая рама может иметь определенный диаметр и/или форму, которые будут обеспечивать надлежащий коэффициент жесткости пружины, без которого каркас может испытывать значительные деформации при усилиях мочеиспускания. Например, удерживающая рама может включать в себя одну или более намоток, змеевиков, спиралей или различные комбинации вышеперечисленных компонентов, конструктивные параметры которых специально задаются такими, чтобы обеспечивать желательный коэффициент жесткости пружины, как это описано в опубликованной патентной заявке США 2009/0149833 (авторы: Сима и др. (Cima et al.)).

[127] Удерживающая рама может иметь двумерную структуру, которая в значительной степени ограничивается плоскостью, а также пространственную конструкцию, например, конструкцию, которая занимает внутренний объем сфероида (или же рама может иметь комбинацию таких компонентов).

[128] Лекарственные формы

[129] Термин "лекарственное средство", который используется в данном описании, распространяется на любые соответствующие фармацевтически активные ингредиенты. Лекарственное средство может иметь вид малой молекулы, макромолекулы, биологического препарата или метаболита, а также прочие формы / типы активных ингредиентов. Те лекарственные средства, которые здесь описаны, включают в себя их альтернативные формы, например, соли, свободные кислоты, свободные основания и гидроокиси. Рецепт лекарственного средства может быть сформулирован в виде одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые известны на сегодняшнем уровне техники. Неограничивающие примеры лекарственного средства включают в себя: гемцитабин, оксалиплатин и/или иное химиотерапевтическое средство; тропий и/или иное антиму斯卡риновое средство; и/или лидокаин и/или иное обезболивающее средство. В одном из вариантов воплощения изобретения в первый отсек устройства можно загружать таблетки двух или более типов лекарственных средств (например, разные лекарственные средства), вследствие чего можно обеспечивать доставку некоторого сочетания лекарственных средств.

[130] В других вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для снятия боли. Можно использовать множество различных обезболивающих средств, болеутоляющих веществ, и их различные комбинации. В одном из вариантов воплощения изобретения лекарственное средство является обезболивающим средством. Таким обезболивающим средством может быть аналог кокаина. Обезболивающим средством может быть аминокамид, аминокэфир или различные комбинации этих лекарственных средств. Характерные примеры аминокамидов или анестезирующих средств класса амидов включают в себя: артикаин, бупивакаин, сартикаин, цинхокаин, этидокаин, левобупивакаин, лидокаин, мепивакаин, прилокаин, ропивакаин, а также тримекаин. Характерные примеры аминокэфиров или анестезирующих средств класса эфиров включают в себя: амилакаин, бензокаин, бутатаин, хлорпрокаин, кокаин, циклометикаин, диметоккаин, гексилкаин, ларокаин, меprinлакаин, метабутоксиин, ортокаин, пиперокаин, прокаин, пропарокаин, пропоксикаин, проксиметаккаин, ризокаин, а также тетракаин. Кроме того, в качестве лекарственного средства может применяться антиму斯卡риновое соединение, которое

оказывает анестезирующее действие, например, оксибутирин или пропиверин. В других вариантах воплощения изобретения обезболивающим средством является препарат опия. Характерные примеры опиоидных агонистов включают в себя альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, 5 буторфанол, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфин, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетила бутират, дипипанон, эптазоцин, этогептацин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, 10 левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, миротфин, налбуфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, норморфин, норпибанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиитрамид, прогептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропоксифен, суфентанил, тилидин, 15 трамадол, фармацевтически приемлемые соли указанных выше средств, а также смеси указанных выше средств. Предполагается использование других лекарственных средств на основе препаратов опия, например, ноцицептивных агонистов опиоидных рецепторов (мю, каппа, дельта). Характерные примеры других подходящих обезболивающих средств включают в себя такие средства: салициловый спирт, феназопиридина 20 гидрохлорид, ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, флуфенизал, ибупрофен, индопрофен; индометацин, напроксен.

[131] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения таких воспалительных процессов: интерстициальный цистит, лучевой цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, простатит, воспаление 25 мочеиспускательного канала, послеоперационные боли, а также мочекаменная болезнь. Неограничивающие примеры лекарственных средств лечения этих заболеваний включают в себя: лидокаин, гликозаминогликаны (например, хондроитин сульфат, сулодексид), пентозанполисульфат натрия (ППН), диметилсульфоксид (ДМСО), оксибутирин, митомицин С, гепарин, флавоксат, кеторолак или какую-либо комбинацию 30 этих средств. Прочие неограничивающие примеры лекарственных средств, которые можно использовать при лечении воспалительных процессов (ВП), включают в себя такие средства: антагонисты моноклональных антител (МАТ) нейротрофического ростового фактора, например, танезумаб, а также альфа-2 дельта-модуляторы кальциевого канала, например, PD-299685 или габапентин.

[132] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения недержания мочи (учащенное мочеиспускание или неотложные позывы к мочеиспусканию), в том числе, для лечения неотложного недержания мочи и недержания мочи нервного происхождения, а также для лечения тригонита. 35 Лекарственные средства, которые можно использовать, включают в себя антихолинэргические препараты, противоспазматические средства, 40 противомускариновые средства, альфа-2 агонисты, альфа-адренергетики, антиконвульсивные средства, ингибиторы захвата норэпинефринов, ингибиторы захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, вещества, открывающие калиевые каналы, а также мышечные релаксанты. Характерные примеры соответствующих лекарственных 45 средств для лечения недержания мочи включают в себя: оксибутирин, S-оксибутирин, эмепрониум, верапамил, имипрамин, флавоксат, атропин, пропантелин, толтеродин, роциверин, кленбутерол, дарифенацин, теродилин, тропий, гиосциамин, пропиверин, десмопрессин, вамикамид, клидиний бромид, дицикломин HCl, аминоалкогольный эфир

гликопирролата, ипратропия бромид, мепензолата бромид, метскополамина бромид, скополамина гидробромид, иотропиума бромид, фезотеродина фумарат, YM-46303 (Компания "Яманучи" (Yamanouchi Co.), Япония), ланперизон (Компания "Ниппон Каяку" (Nippon Kayaku Co.), Япония), инаперизон, NS-21 (Компания "Ниппон Шиняку Орион" (Nippon Shinyaku Orion), Компания "Форменти" (Formenti), Япония/Италия), NC-1800 (Компания "Ниппон Кемифар" (Nippon Chemiphar Co.), Япония), Z D-6169 (Компания "Зенека" (Zeneca Co.), Соединенное Королевство), а также стилония йодид.

[133] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения рака мочевыводящих путей, например, рака мочевого пузыря и рака предстательной железы. Лекарственные средства, которые можно использовать, включают в себя антипролиферативные средства, цитотоксические средства, химиотерапевтические средства или комбинации этих средств. Характерные примеры лекарственных средств, которые могут быть пригодны для лечения рака мочевыводящих путей, включают в себя такие средства: вакцина бацилл Кальметта-Герена (БЦЖ),

цисплатин, доксорубин, валрубин, гемцитабин, микобактериальный комплекс (МБК) клеточной стенки ДНК, метотрексат, винбластин, тиотепа, митомицин, флуороурацил, лейпролид, диэтилстилбестрол, эстрамустин, мегестрол ацетат, ципротерон, флутамид, селективные модуляторы рецепторов эстрогена (то есть, СМРЭ, например, тамоксифен), токсины палочки ботулизма, а также циклофосфамид.

Лекарственное средство может являться биологическим препаратом, который может включать моноклональное антитело, ингибитор фактора некроза опухолей (ФНО), антилейкин или иные подобные средства. Кроме того, лекарственное средство может представлять собой иммуномодулятор, например, агонист Toll-подобных рецепторов (TLR), в том числе, имиквимод или другой TLR7 агонист. Лекарственное средство также

может являться ингибитором киназы, например, рецептором 3 фактора роста фибробластов (ФРФР3)-селективный ингибитор тирозинкиназы, ингибитором киназы 3 фосфатидилинозитол (ИКЗФ) или ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК), в том числе, или же различными комбинациями указанных лекарственных средств. Прочие примеры включают в себя целекоксиб, эрлотиниб, gefitinib, паклитаксел, полифенон Е, валрубин, неокарциностаин, апазиквон, белиностаин, ингенол мебутат, уроцидин (тест "МСС"), проксиниум (тест "VB 4845"), тест "BC 819" (Компания "БиоКанселл Тэрэпьютикс" (BioCancell Therapeutics)), гемоцианин лимфы улитки, тест "LOR 2040" (Компания "Лорес Тэрэпьютикс" (Lorus Therapeutics)), уроганиновую кислоту, тест "OGX 427" (Компания "ОнкоДжинекс" (OncoGenex)), а

также тест "SCH 721015" (Компания "Шеринг-Плау" (Schering-Plough)). В число прочих внутрипузырных противоопухолевых препаратов входят молекулы малых размеров, например, апазиквон, адриамицин, тест "AD-32", доксорубин, доцетаксел, эпирубин, гемцитабин, тест "HTI-286" (аналог гемаистерлина), идарубин, γ -линоленовая кислота, митоксантрон, меглюмин, а также тиотепа; молекулы больших размеров, например,

активированные макрофаги, активированные Т-клетки, декстран эпидермального фактора роста (ЭФР), НРС-доксорубин, тест "IL-12", тест "интерферон-a2b", тест "интерферон- γ ", α -лактальбумин, р53 аденовектор, тест "TNF α "; комбинации этих средств, например, эпирубин + БЦЖ, интерферон + фармарубин, доксорубин + 5-фторурацил (перорально), БЦЖ + интерферон, а также коклюшный токсин +

цистэктомия; активированные клетки, например, макрофаги и Т-клетки; внутрипузырные инфузионные растворы, например, IL-2 и доксорубин; хемосенсибилизаторы, например, БЦЖ + антифибринолитические вещества (параметилбензойная кислота или аминокaproновая кислота), а также доксорубин + верапамил; диагностические /

визуализирующие средства, например, гексиламинолевулинат, 5-аминолевулиновая кислота, йоддезоксигуанидин, тест "HMFG1 Mab+Tc99m"; а также средства для сдерживания локальной токсичности, например, формалин (геморрагический цистит).

[134] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения инфекционных заболеваний, которые поражают мочевой пузырь, предстательную железу и мочеиспускательный канал. Для лечения таких инфекционных заболеваний можно применять антибиотики, антибактериальные, противогрибковые, противопротозойные, антисептические, противовирусные и другие противоинфекционные средства. Характерные примеры лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний включают в себя митомицин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, метанамин, нитрофурантоин, ампициллин, амоксициллин, нафциллин, триметоприм, сульфонамиды триметопримсульфаметоксазола, эритромицин, доксициклин, метронидазол, тетрациклин, канамицин, пенициллины, цефалоспорины, а также аминогликозиды.

[135] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения фиброза мочеполовых органов, например, мочевого пузыря или матки. Характерные примеры лекарственных средств для лечения фиброзных опухолей включают в себя: пентоксифиллин (аналог ксантина), средства против фактора некроза опухолей альфа (ФНО), средства против тромбоцитарного фактора роста (ТцФР), аналоги гонадотропин-высвобождающих гормонов (ГнВГ), экзогенные прогестины, антипрогестины, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, даназол, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

[136] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения нейрогенного мочевого пузыря. Характерные примеры таких лекарственных средств включают в себя обезболивающие или анестезирующие средства, например, лидокаин, бупивакаин, мепивакаин, прилокаин, артикаин, а также ропивакаин; антихолинэргические препараты; антиму斯卡риновые средства, например, оксibuтинин или пропиверин; ванилоидные рецепторы, например, капсаицин или ресинифератоксин; антиму斯卡риновые средства, например, те препараты, которые оказывают воздействие на ацетилхолиновый мускариновый рецептор M3 (mAChRs); противоспазматические средства, в том числе, САВА_B агонисты (агонисты ионотропных рецепторов (типа B) гамма-аминобутировой кислоты), например, баклофен; токсины палочки ботулизма; капсаицины; антагонисты α -адренергических рецепторов; антиконвульсивные средства; ингибиторы обратного захвата серотонина, например, амитриптилин; а также антагонисты нервного ростового фактора. В различных вариантах воплощения изобретения в качестве лекарственного средства может использоваться средство, которое воздействует на афференты (входящие в мочевой пузырь нервные волокна), или средство, которое воздействует на холинергическую передачу импульсов через эфференты (выходящие из мочевого пузыря нервные волокна), как это описано в литературе: Рейц и др., "Спинальный мозг" 42:267-72 (2004 г.) (Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004)).

[137] В некоторых вариантах воплощения изобретения лекарственное средство используется для лечения недержания мочи вследствие нейрогенной сверхактивности детрузора и/или низкой податливости детрузора. Примеры лекарственных средств этого типа включают в себя: слабительные средства для мочевого пузыря (например, оксibuтинин (антиму斯卡риновое средство с отчетливо выраженной активностью мышечного релаксанта и местным обезболивающим воздействием), пропиверин, ипратропий, тиотропий, троспий, теродилин, толтеродин, пропантелин,

оксифенциклимин, флавоксат, а также трициклические антидепрессанты; лекарственные средства для блокировки нервных волокон, которые раздражают мочевой пузырь и мочеиспускательный канал (например, ванилоидные рецепторы (капсаицин, ресинифератоксин), ботулинический токсин типа А); или лекарственные средства, которые регулируют интенсивность сокращения детрузора, рефлекс мочеиспускания, детрузорно-сфинктерную диссинергию (например, агонисты GABA_B (баклофен), бензодиазепины). В другом варианте воплощения изобретения лекарственное средство выбирается из числа тех средств, которые известны как средства для лечения недержания мочи вследствие нейрологической дисфункции сфинктера. Примеры этих лекарственных средств включают в себя такие средства: α-адренергические агонисты, эстрогены, β-адренергические агонисты, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин). Еще в одном варианте воплощения изобретения лекарственное средство выбирается из числа тех средств, которые известны как средства для стимулирования опорожнения мочевого пузыря (например, антагонисты α-адренергических рецепторов (фентоламин) или холинергики). Еще в одном другом варианте воплощения изобретения лекарственное средство выбирается из числа антихолинэргических лекарственных средств (например, дицикломин), блокаторов кальциевых каналов (например, верапамил) тропановых алкалоидов (например, атропин, скополамин), ноцицептин / FQ-орфанин, а также бетанехол (например, МЗ агонист мускариновых рецепторов, холиновый эфир).

[138] В некоторых вариантах воплощения изобретения средство, которое повышает осмотическое давление, может находиться в водонепроницаемом корпусе, входить в состав лекарственной формы или (в некоторых вариантах воплощения изобретения) лекарственное средство само может действовать как осмотическое средство. Например, лекарственное средство и осмотическое средство можно смешивать вместе до образования гомогенной системы или делать из них таблетки путем прессования. В другом варианте воплощения изобретения таблетка лекарственного средства может находиться вблизи от ограничивающей пробки, а осмотическое средство может располагаться вблизи от таблетки лекарственного средства. Неограничивающие примеры осмотических средств таковы: мочеви́на, лимонная кислота, L-ВИННАЯ кислота, лактоза-фруктоза, декстроза-фруктоза, сахароза-фруктоза, маннитол-фруктоза, натрия хлорид, фруктоза, лактоза-сахароза, калия хлорид, лактоза-декстроза, маннитол-декстроза, декстроза-сахароза, маннитол-сахароза, сахароза, маннитол-лактоза, декстроза, калия сульфат, маннитол, натрия фосфат трехосновный·12 H₂O, натрия фосфат двухосновный·7 H₂O, натрия фосфат двухосновный безводный, а также натрия фосфат одноосновный·H₂O.

[139] Эксплуатация и варианты практического применения устройства

[140] Это устройство можно устанавливать в ту или иную полость тела или в проходной канал, а впоследствии из него можно высвободить одно или более лекарственных средств для лечения одного или более заболеваний в пределах одной или более тканей тела локально в конкретной точке применения устройства и/или в пределах других тканей тела на более протяженных участках, которые удалены от конкретной точки применения устройства. Высвобождение лекарственного средства можно контролировать на протяжении продолжительных периодов времени. После этого устройство можно извлечь из тела, повторно заполнить лекарственным средством, ввести это средство в тело пациента или же выполнить иную комбинацию этих операций.

[141] В одном из вариантов воплощения изобретения устройство устанавливается в тело через специальное приспособление и затем разворачивается в теле из этого

специального приспособления. В тех случаях, когда устройство устанавливается в полость тела, например, в мочевой пузырь, оно принимает форму для удержания устройства в теле, например, развернутую форму или форму с более высоким профилем, после чего устройство выводится из специального приспособления и вводится в полость тела. В соответствии с примером, который показан на ФИГ. 7, устройство 700 принимает форму для удержания устройства в теле после его выведения из специального приспособления 702. Такое специальное приспособление 702 может быть конструктивно выполнено в виде любого пригодного устройства с проходным каналом, например, этим устройством может быть катетер, мочеточниковый катетер или цистоскоп. Специальное приспособление 702 может быть устройством, которое доступно для приобретения на рынке, или же это может быть устройство, которое специально адаптировано для данных устройств для доставки лекарственного средства, например, для устройств, которые описаны в опубликованной патентной заявке США 2011/0202036 (авторы: Бойко и др. (Boyko et al.)).

[142] После введения устройства в тело устройство обеспечивает высвобождение лекарственного средства контролируемым образом. Устройство может обеспечивать продолжительное, непрерывное, прерывистое или периодическое высвобождение желаемого количества лекарственных средств на протяжении желаемого и заранее определенного периода времени. В разных вариантах воплощения изобретения устройство может высвобождать желаемую дозу лекарственного средства на протяжении продолжительного периода времени, например, 12 часов, 24 часа, 5 дней, 7 дней, 10 дней, 14 дней или 20, 25, 30, 45, 60, 90 или более дней. В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения соответствующее устройство является устройством для доставки лекарственного средства в мочевой пузырь, которое обеспечивает непрерывное высвобождение количества лекарственного средства в мочу в мочевом пузыре на протяжении заранее определенного периода лечения продолжительностью от 7 дней до 60 дней, например, от 14 дней до 30 дней. Скорость доставки и дозировку лекарственного средства можно выбирать в зависимости от того, какое именно лекарственное средство следует доставлять в тело пациента, а также от конкретного заболевания или от условий его лечения.

[143] В тех вариантах воплощения изобретения, когда устройство включает лекарственное средство в твердом состоянии, высвобождение лекарственного средства из устройства происходит после его растворения внутри устройства. Телесная жидкость проникает в устройство, вступает в контакт с лекарственным средством и растворяет его, после чего растворенное лекарственное средство выходит из устройства через микроканалы, которые здесь описаны. Например, в тех случаях, когда устройство устанавливается в мочевом пузыре, лекарственное средство может растворяться до тех пор, пока оно находится в контакте с мочой.

[144] Затем устройство можно извлечь из тела, например, в тех случаях, когда устройство оказывается неспособным к полному рассасыванию в теле человека, неспособным к складыванию в исходную форму или в других случаях, когда устройство необходимо извлечь.

[145] Кроме того, устройство может иметь такую конфигурацию, которая будет обеспечивать полное или частичное биологическое разложение в теле человека, вследствие чего отпадает необходимость в его извлечении из тела. В одном случае устройство рассасывается полностью или в достаточной степени разрушается, вследствие чего оно может быть выведено из мочевого пузыря в процессе мочеиспускания. В некоторых вариантах воплощения изобретения материал устройства включает в себя

химические компоненты, которые обеспечивают его микробиологическое разрушение, вследствие чего устройство может принять такой вид, в котором оно сможет пройти через мочеиспускательный канал в процессе мочеиспускания, как это описано в Патенте США №8690840, который выдан на имя Ли и др. (Lee et al.) и который включен в данный документ посредством ссылок. Данное устройство можно не извлекать из тела пациента или можно не дожидаться его разложения в теле до тех пор, пока из него не будет высвобождена часть лекарственного средства или же (это более предпочтительный вариант) большая часть средства или все лекарственное средство полностью.

[146] На ФИГ. 8 показана процедура развертывания устройства 800 в мочевом пузыре (в качестве примера показана анатомия взрослого мужчины). Специальное приспособление 802 может быть введено в мочевой пузырь через мочеиспускательный канал, а устройство 800 может быть пропущено через специальное приспособление 802, которое приводится в движение с помощью тонкого зонда и/или потока смазывающего вещества или другой жидкости, например, до тех пор, пока устройство 800 не войдет в мочевой пузырь. Вследствие этого устройство будет введено и развернуто в мочевом пузыре мужчины или женщины, которые нуждаются в лечении.

[147] Данное устройство можно вводить и развертывать в мочевом пузыре пациента в ходе выполнения отдельной процедуры или в сочетании с другой урологической или иной процедурой или же в сочетании с хирургической операцией до, в процессе или после любой иной процедуры и операции. Устройство может высвобождать одно или более лекарственных средств, которые будут высвобождаться в конкретной точке и/или на участке тканей тела в лечебных целях или для профилактики до или после оперативного вмешательства (или же, как до, так и после такого вмешательства).

[148] В одном из вариантов воплощения изобретения устройство для доставки лекарственного средства, в котором изначально находится полезная загрузка в виде лекарственного средства, полностью развертывается внутри мочевого пузыря для обеспечения продолжительной доставки в мочевой пузырь по меньшей мере одного лекарственного средства в количестве, которое будет терапевтически эффективным для тех тканей организма, которые нуждаются в лечении (это может быть сам мочевой пузырь или другие участки тканей вблизи от мочевого пузыря). Такая доставка лекарственного средства на участки тканей может обеспечивать альтернативный вариант в противовес систематическому приему лекарств, что может повлечь за собой нежелательные побочные действия или привести к недостаточной биологической усвояемости лекарственного средства. После процедуры развертывания устройства *in vivo* по меньшей мере часть полезной загрузки в виде лекарственного средства высвобождается из устройства практически непрерывно на протяжении продолжительного периода времени в уретерий и (возможно) в близлежащие ткани тела в количестве, которое является эффективным для обеспечения лечения или для улучшения функций мочевого пузыря пациента. В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения устройство остается в мочевом пузыре, высвобождая лекарственное средство на протяжении заранее определенного периода (например, две недели, три недели, четыре недели, месяц или более продолжительного периода времени).

[149] В таких случаях устройство можно использовать для лечения таких заболеваний и расстройств: интерстициальный цистит, лучевой цистит, тазовые боли, синдром гиперактивности мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, синдром нейрогенного мочевого пузыря, нейропатическая или ненейропатическая дисфункция сфинктера мочевого пузыря, инфекционные заболевания, послеоперационные боли или другие заболевания, расстройства, а также патологические состояния, лечящиеся с помощью

тех лекарственных средств, которые высвобождаются в мочевой пузырь. Устройство может высвобождать лекарственные средства, которые улучшают функции мочевого пузыря (например, емкость и растяжимость мочевого пузыря и/или частоту неподавляемых сокращений мочевого пузыря), что снижает боли и дискомфорт в мочевом пузыре или в других органах вблизи от него, или которые оказывают иные воздействия или комбинации различных указанных выше воздействий. Кроме того, устройство, которое установлено и развернуто в мочевом пузыре, может высвобождать терапевтически эффективное количество одного или более лекарственных средств в другие мочеполовые органы внутри тела, например, в другие места внутри урологической или репродуктивной системы организма, в том числе, в одну или в обе почки, в мочеиспускательный канал, в один или в оба мочеточника, в половой член, в яички, в одну или в обе семенные железы, в один или в оба семявыводящих канала, в один или в оба семявыбрасывающих протока, в предстательную железу, во влагалище, в матку, в один или в оба яичника или же в одну или в обе фаллопиевы трубки, в том числе (или же одновременно в различные сочетания указанных выше органов мужского или женского тела). Например, устройство для доставки лекарственного средства в мочевой пузырь можно использовать при лечении мочекаменной болезни или фиброза, эректильной дисфункции, а также других заболеваний, расстройств и патологических состояний.

[150] В одном из вариантов воплощения изобретения устройство для доставки лекарственного средства в мочевой пузырь вводится в мочевой пузырь для того, чтобы высвободить лидокаин или другое обезболивающее средство локально (в конкретной точке) для сдерживания боли, возникающей в любом органе тела (например, в результате какого-либо заболевания или расстройства в тканях мочеполовой системы), или для сдерживания боли, возникающей в результате любых процедур с мочевым пузырем, например, после хирургической операции, введения катетера, абляции, имплантации медицинского устройства или (в том числе) удаления камней или инородных тел, помимо прочего.

[151] В других вариантах воплощения изобретения устройство для доставки лекарственного средства стерилизуется, например, после изготовления / монтажа устройства и перед введением устройства в тело пациента. В некоторых случаях устройство может стерилизоваться после того, как готовое устройство будет упаковано, например, в таких случаях упаковка с устройством будет подвергнута обработке с помощью облучения гамма-лучами, облучения электронным пучком или с помощью газообразной окиси этилена. Несмотря на то, что облучение гамма-лучами может повлиять определенные характеристики устройств, которые предназначены для доставки лекарственного средства, в соответствии с приведенными в этом документе разъяснениями материалы и конфигурацию устройства можно выбрать таким образом, чтобы полностью исключить или в значительной степени нейтрализовать любые неблагоприятные воздействия.

[152] В соответствии с одним из вариантов воплощения изобретения способ приема лекарственного средства пациентом предусматривает введение любых устройств, которые предназначены для доставки лекарственного средства и которые здесь описаны, в проходной канал или в полость тела пациента; а также создание условий для притока воды в резервуар с целью подъема в резервуаре давления до значения, достаточного для того, чтобы принудить лекарственное средство к вытеканию из резервуара через любые заранее выполненные сквозные отверстия в корпусе устройства, а также через один или более микроканалов, образованных между ограничивающей пробкой и

упругой секцией корпуса устройства, из (i) резервуара с лекарственным средством и по меньшей мере из одного заранее выполненного канала для высвобождения лекарственного средства или (ii) из резервуара с лекарственным средством и из отверстия в торце устройства и последующее введение лекарственного средства в проходной канал или в полость тела пациента. В некоторых вариантах воплощения изобретения такой полостью в теле является мочевого пузыря пациента.

[153] В некоторых конкретных вариантах воплощения изобретения троспий вводится в мочевого пузыря пациента локально для лечения нейрогенной сверхактивности детрузора (НСД), возникшей вследствие повреждения спинного мозга (ПСМ). В некоторых вариантах воплощения изобретения на протяжении более чем 6 месяцев осуществляется диагностика пациента с целью выявления травматического или нетравматического повреждения супрасакральных сегментов при ПСМ и с целью создания задокументированной истории болезни для лечения НСД. В этом случае также может потребоваться применение внутривезикулярного катетера (временно) для опорожнения мочевого пузыря такого пациента или пациентки. В некоторых такого рода вариантах воплощения изобретения осуществляется локальное введение троспия в мочевого пузыря пациента с помощью одной из систем доставки лекарственного средства, которые здесь описаны. В некоторых конкретных вариантах воплощения изобретения устройство (с полезной нагрузкой в виде троспия, например, в виде таблеток, содержащих троспия хлорид) размещается в мочевом пузыре с помощью специального инструмента для введения, а затем устройство извлекается по истечении периода продолжительностью от 30 до 60 дней, например, через 42 дня. Такое устройство обеспечивает постепенное и непрерывное высвобождение троспия на протяжении продолжительного периода времени. В некоторых такого рода вариантах воплощения изобретения устройство обеспечивает высвобождение троспия со средней ежедневной скоростью приблизительно от 2 мг/сут до приблизительно 30 мг/сут, например, приблизительно от 5 мг/сут до приблизительно 25 мг/сут, например, приблизительно от 5 мг/сут до приблизительно 15 мг/сут, или на уровне приблизительно 10 мг/сут на протяжении периода лечения, например, на протяжении непрерывного 42-дневного периода. В некоторых других вариантах воплощения изобретения троспий может локально вводиться в мочевого пузыря с помощью других систем доставки, которые известны на сегодняшнем уровне техники, как, например, это описано в опубликованной патентной заявке США №2015/0182516 (автор: Гизинг (Giesing)), которая включена в данный документ посредством ссылок.

[154] В некоторых конкретных вариантах воплощения изобретения троспий вводится в мочевого пузыря пациента локально для лечения идеопатической гиперактивности мочевого пузыря (иГМП) и недержания мочи. В некоторых вариантах воплощения изобретения осуществляется диагностика пациента на протяжении по меньшей мере 6 месяцев для выявления симптомов сверхактивности мочевого пузыря (СМП; частота позывов к мочеиспусканию / неотложные позывы к мочеиспусканию) в сочетании с неотложным недержанием мочи или со смешанным недержанием мочи (с преобладанием компонента неотложного недержания). В некоторых такого рода вариантах воплощения изобретения локальное введение троспия в мочевого пузыря пациента осуществляется с помощью одной из систем доставки лекарственного средства, которые здесь описаны. В некоторых конкретных вариантах воплощения изобретения устройство (с полезной нагрузкой в виде троспия, например, в виде таблеток, содержащих троспия хлорид) размещается в мочевом пузыре с помощью специального инструмента для введения, а затем устройство извлекается по истечении периода продолжительностью от 30 до

60 дней, например, через 42 дня. Устройство обеспечивает постепенное и непрерывное высвобождение троспия на протяжении продолжительного периода времени. В некоторых такого рода вариантах воплощения изобретения устройство обеспечивает высвобождение троспия со средней ежесуточной скоростью приблизительно от 2 мг/сут до приблизительно 30 мг/сут, например, приблизительно от 5 мг/сут до приблизительно 25 мг/сут, например, приблизительно от 5 мг/сут до приблизительно 15 мг/сут или на уровне приблизительно 10 мг/сут на протяжении периода лечения, например, на протяжении непрерывного 42-дневного периода. В некоторых других вариантах воплощения изобретения троспий может локально вводиться в мочевой пузырь с помощью других систем доставки, которые известны на сегодняшнем уровне техники, как, например, это описано в опубликованной патентной заявке США №2015/0182516 (автор: Гизинг (Giesing)), которая включена в данный документ посредством ссылок.

[155] После ознакомления с приведенными далее неограничивающими примерами может быть обеспечено более глубокое понимание сущности данного изобретения.

[156] Пример 1

[157] Были изготовлены прототипы устройств, в центральной части которых находится диафрагма, просверленная лучом лазера, и в эти прототипы были загружены таблетки троспия хлорида. В первом комплекте устройств имелось две диафрагмы с распорными гильзами (то есть, заглушки с просверленными в них продольными диафрагмами) на каждом торце устройства, а во втором комплекте устройств имелось две ограничивающие пробки на торцах каждого устройства. Эти прототипы показаны на ФИГ. 11 и 12. Устройство в соответствии с ФИГ. 11 имеет три апертуры для высвобождения лекарственного средства: две на противоположных торцах устройства и одну апертуру в боковой стенке. В устройстве был сделан канал резервуара с лекарственным средством с внутренним диаметром 2,64 мм и толщиной стенки 0,2 мм. Твердость стенки по Шору: 50А. Устройство в соответствии с ФИГ. 12 имеет одну апертуру для высвобождения лекарственного средства плюс две апертуры на противоположных торцах устройства, обеспечивающие высвобождение лекарственного средства после достижения осмотического давления, которое будет достаточным для создания микроканалов. В устройстве был выполнен канал резервуара с лекарственным средством с внутренним диаметром 2,64 мм и толщиной стенки 0,2 мм. Твердость стенки по Шору: 50А.

[158] Эти устройства были установлены в контейнеры с деионизированной водой, после чего производились замеры количества троспия хлорида, которое высвобождается на протяжении периода времени. Результаты испытаний *in vitro* (пять тестов для каждого прототипа конструкции) показаны на графиках на ФИГ. 11 и 12. Как можно видеть, ограничивающие пробки обеспечивают достижение соответствующих и вполне воспроизводимых параметров при высвобождении лекарственного средства по сравнению с менее воспроизводимыми параметрами высвобождения при установке в устройство диафрагмы с распорной гильзой. Наблюдавшиеся на практике различия между этими двумя системами были непредсказуемы.

[159] Пример 2

[160] Устройство, которое показано на ФИГ. 3, было изготовлено следующим образом. Устройство являлось двухпросветной силиконовой трубкой с диафрагмой, которая была сделана с помощью лазерного сверления, с заглушками из силиконового эластомера с покрытием из парилена С, которые ограничивают полость с лекарственным средством, а также образуют одноходовые клапаны на обоих торцах этой полости.

Эти заглушки фиксировались прямо по месту с помощью белого силиконового клея в большом проходном канале, а заранее сформированная проволока из сверхупругого нитинола размещалась в проходном канале, удерживающем раму, причем торцы проходного канала этой рамы были уплотнены с помощью прозрачного силиконового
 5 клея. Лекарственное средство являлось таблетками, которые включали в себя троспия хлорид (фармацевтический активный ингредиент), повидон (поливинилпирролидон (ПВП)) K29/32 (эксципиент связующего вещества), а также полиэтиленгликоль 8000 (эксципиент смазывающего вещества). В каждом устройстве находилось 850 мг троспия хлорида. Эти устройства имели небольшие размеры (менее 5 см по длинной оси), они
 10 были гибкими и имели определенные сложные формы для того, чтобы сводить к минимуму возможное раздражение и воспаление. В устройстве был выполнен канал резервуара с лекарственным средством с внутренним диаметром 2,64 мм и толщиной стенки 0,41 мм. Проволока из нитинола имела толщину 0,279 мм.

[161] Корпус устройства выполняет функции осмотического насоса и обеспечивает
 15 пассивный контроль за высвобождением лекарственного средства после его загрузки в устройство, в то время как проволока из нитинола обеспечивает удержание системы в мочевом пузыре на протяжении всего периода лечения, причем система остается в состоянии совершать свободные перемещения в мочевом пузыре. Это устройство, действующее в качестве осмотического насоса, высвобождает лекарственное средство
 20 с регулируемой скоростью с помощью осмоса. Стенка силиконовой трубки, в которой находятся мини-таблетки троспия, действует в качестве полупроницаемой мембраны, а толщина стенки может регулировать приток воды в систему, и, в конечном счете, именно она контролирует скорость высвобождения лекарственного средства. В системе имеется много каналов для высвобождения лекарственного средства: один канал
 25 находится в средней части системы, а прочие каналы находятся на торцах каждого устройства. Скорость доставки лекарственного средства регулируется коэффициентом фильтрации полупроницаемой мембраны, а также осмотическими свойствами лекарственного и осмотического средства в проходном канале. Хлорид троспия имеет высокий коэффициент фильтрации воды, и он сам по себе является осмотическим
 30 средством; поэтому никакие дополнительные осмотические средства в него включаются. Это конкретное устройство было разработано для того, чтобы высвободить троспия хлорид со скоростью на уровне приблизительно 10 мг/сут.

[162] Эта система была установлена в контейнер с деионизированной водой при температуре 37°C, после чего выполнялись замеры скорости высвобождения троспия.
 35 Результаты замеров *in vitro* (со среднеквадратичным отклонением, количество замеров - 3) показаны на ФИГ. 13. Как можно видеть, средняя ежесуточная скорость высвобождения составляла приблизительно 10 мг/мл. В результате было установлено, что данную систему можно настраивать таким образом, чтобы она обеспечивала желаемые ежесуточные параметры высвобождения троспия хлорида.

40 [163] Пример 3

[164] Были изготовлены устройства, предназначенные для введения троспия в мочевой пузырь, с целью определения параметров высвобождения *in vitro* в соответствии с параметрами Таблицы 1. Эти устройства были изготовлены с использованием одного из двух типов внешних силиконовых оболочек. Первый тип оболочек ("RW" - "обычная
 45 стенка силиконовой трубки") включал в себя кольцеобразную трубку с толщиной стенки на уровне 0,2 мм, ограничивающую канал резервуара с лекарственным средством и имеющую твердость на уровне 50A по Шору. Второй тип оболочек ("TW" - "толстая стенка силиконовой трубки") включал в себя кольцеобразную трубку с толщиной стенки

на уровне 0,4 мм, ограничивающую канал резервуара с лекарственным средством и имеющую твердость на уровне 35А по Шору. Оба типа этих силиконовых оболочек включали в себя канал резервуара с лекарственным средством с внутренним диаметром 2,64 мм. Все устройства включали в себя диафрагму диаметром 150 мкм, которая была просверлена лучом лазера и располагалась приблизительно в центральной части боковой стенки силиконовой оболочки. Эти системы монтировались с помощью заглушек разной длины. Такие системы включали в себя либо две заглушки на каждом торце, либо одну заглушку в комплекте с распорной гильзой на втором торце системы. Эти заглушки уплотняют торцы резервуара, вследствие чего на них микроканалы не могут образовываться. В канал резервуара с лекарственным средством каждой системы было загружено приблизительно 996 мг таблеток троспия хлорида. Состав таблеток: 95 процентов гранул троспия хлорид-поливинилпирролидон (ПВП) при соотношении этих компонентов 97:3 процентов по массе, а также 5 процентов полигликоля 8000 PF (ПЭГ 8k / PEG 8k) по массе. Хлорид троспия осуществлял воздействие как на активное средство, так и на осмотическое средство для того, чтобы стимулировать осмотический механизм высвобождения лекарственного средства. Для определения параметров стабильности этих систем *in vitro* всего было испытано 42 таких устройства. Все системы были подвержены облучению с целью стерилизации.

[165] Что касается систем типа RW, то кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка наблюдались после того, как на 7-ой день были достигнуты первоначальные максимальные скорости высвобождения лекарственного средства на уровне приблизительно от 18 до 24 мг/сут. Системы типа TW имели исходную максимальную скорость высвобождения в диапазоне от 10 до 15 мг/сут при постоянной скорости высвобождения от 10 до 14 мг/сут на протяжении последующих 35 дней. Системы типа RW проявляли более высокое совокупное высвобождение по сравнению с TW системами, но количество заглушек, которые присутствуют в этих системах, а также длина этих заглушек не оказывают никакого воздействия на скорости высвобождения лекарственного средства из этих систем.

Система №	Масса таблеток и (мг)*	Длина объема с лекарством (см)**	Тип силиконового оболочки	Длина пробки (мм)	Пробка №	Распорное гнездо №
1	1000,6	15,6	RW	5	1	1
2	993,5	15,6				
3	1003,3	15,5				
4	999,8	15,7			2	0
5	998,3	15,8				
6	989,9	15,5				
7	990,9	15,6		8	1	1
8	994,5	15,4				
9	995,3	15,6				
10	993,2	15,5			2	0
11	999,8	15,5				
12	992,9	15,5				
13	992,7	15,5		16	1	1
14	991,1	15,4				
15	993,9	15,6				
16	996,8	15,7			2	0
17	991,3	15,6				
18	986,6	15,7				
19	992	15,4	TW	5	1	1
20	994,5	15,3				
21	1000,6	15,4				
22	997,6	15,5			2	0
23	990,5	15,3				
24	1000,8	15,5				
25	990,9	15,4		8	1	1

5	26	1001,3	15,4			2	0			
	27	992,1	15,4							
	28	1000,9	15,6							
	29	1002,8	15,6							
	30	1002,2	15,7							
10	31	997,8	15,3		16	1	1			
	32	994,9	15,5							
	33	1000,7	15,5			2	0			
	34	996,7	15,6							
15	35	998,9	15,5							
	36	992,2	15,5							
	37	-	15							
20	38	-	15	RW	8	2	0			
	39	-	15							
	40	-	15							
25	41	-	15,1	TW						
	42	-	15,1							
	Таблица 1: Информация о параметрах устройства									
<i>*Общая линейная длина пакета таблеток составляла приблизительно 14,9 см в тех случаях, когда таблетки укладывались последовательно и вплотную</i>										
<i>**Приблизительная линейная длина между двумя поверхностями распорных гильз, которые обращены в направлении таблеток, в тех случаях, когда система находится в распрямленной форме</i>										

[166] Все компоненты оборудования, которые были стерилизованы с помощью облучения, использовались для проведения испытаний по высвобождению лекарственного средства *in vitro*. Каждый компонент устанавливался в лабораторный стеклянный стакан, в который заливалось 300,00 +/- 0,05 граммов дегазированной деионизированной воды и который помещался в камеру-имитатор эксплуатационных условий, где этот стакан выдерживался при температуре 37°C. При наступлении заранее определенных моментов времени (T=1, 2, 4, 7, 10, 14, 21, 28, 35 и 42 дня) из каждого лабораторного стакана отбирались пробы. При наступлении каждого определенного момента времени эти стаканы переворачивались вверх-вниз 15 раз подряд, отбиралась проба объемом 1 мл, вместо которой заливался 1 мл свежей среды для высвобождения. При наступлении 14 и 28 дня производилась полная замена среды для высвобождения. Отобранные в надлежащие моменты времени пробы тропия анализировались с

помощью системы жидкостной хроматографии высокого разрешения (ЖХВР), которая работала под управлением прикладной программы MassLynx.

[167] Скорость высвобождения хлорида тропия (мг/сут) в заданный момент времени T(i) оценивалась с помощью обратно-разностного метода в соответствии с Уравнением

$$1: \frac{M(i) - M(i-1)}{T(i) - T(i-1)} \text{ (Уравнение 1)}$$

где величины M(i) и M(i-1) являются совокупными объемами высвобожденной среды в текущий момент времени T(i) и в предшествующий момент времени T(i-1), соответственно. Показанные на ФИГ. 22 данные о совокупном количестве высвобожденного тропия использовались для того, чтобы обеспечивать те значения скорости высвобождения хлорида тропия, которые показаны на ФИГ. 18-21. Значение исходной загрузки лекарственного средства использовалось для того, чтобы оценить процентное количество высвобожденного тропия, которое показано на ФИГ. 23.

Усредненные значения совокупного процентного количества высвобожденного тропия для каждой конфигурации приведены ниже в Таблице 2.

Характеристики системы					Усредненные значения совокупного процентного количества (%)					
Тип трубок и	Конфигура ция пробки / распорной гильзы	Длина пробки (мм)	n	Тип лекар. форм ы	День 4		День 21		День 42	
					Средн ее значен ие	Средн е- квадр. откл. (%)	Средн ее значен ие	Средне- квадр. откл. (%)	Сред нее значе ние	Средн е- квадр. откл. (%)
RW 50A	1 заглушка и 1 распорная гильза	5	3	ДИ вода	1,64	33,45	38,76	2,81	57,19	4,88
	2 заглушки	5			2,36	8,28	38,31	2,62	57,33	2,43
	1 заглушка и 1 распорная гильза	8			0,54	124,04	37,42	3,70	56,62	2,82
	2 заглушки	8			2,41	8,68	38,56	4,83	58,31	4,76
	1 заглушка и 1 распорная гильза	16			1,29	34,07	37,29	2,76	56,17	1,44
	2 заглушки	16			1,20	55,14	37,54	1,77	55,75	0,94
	1 заглушка и 1 распорная гильза	5			0,59	38,33	23,77	5,97	45,81	2,95
TW 35 A	2 заглушки	5			1,09	15,34	24,28	1,30	46,43	0,77

5	1 заглушка и 1 распорная гильза	8			0,58	31,10	24,55	2,03	46,71	2,57
	2 заглушки	8			0,93	36,62	23,68	4,07	45,62	1,26
	1 заглушка и 1 распорная гильза	16			0,48	49,24	23,52	5,14	45,24	3,46
	2 заглушки	16			0,58	45,41	22,75	5,11	45,15	2,86
10	RW 50A	2 заглушки	8		4,92	11,95	44,77	1,32	68,10	6,76
15	TW 35A	2 заглушки	8		2,02	15,43	24,82	0,52	49,24	4,25
20	Таблица 2: Усредненные значения высвобожденного средства в 4, 21 и 42 день для каждой конфигурации устройства									

[168] RW и TW системы с двумя заглушками (см. ФИГ. 18). Кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка были зафиксированы после достижения исходной скорости высвобождения на уровне приблизительно от 18 до 20 мг/сут приблизительно на 7-ые сутки после начала эксперимента по высвобождению лекарственного средства, в ходе которого были запущены в работу RW системы с заглушками разной длины (5, 8 и 16 мм). По истечении 7 дней наблюдалось постепенное снижение скоростей высвобождения средств из системы типа RW. После завершения 42-дневного эксперимента скорость высвобождения в среднем составляла от 5 до 6 мг/сут. Было определено, что исходная скорость высвобождения средства для TW системы должна составлять приблизительно от 12 до 13 мг/сут. По истечении первых 10 дней скорости высвобождения оставались практически постоянными на уровне приблизительно от 11 до 13 мг/сут на протяжении первых 35 дней. По истечении первых 35 дней наблюдались кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка. После завершения 42-дневного эксперимента скорости высвобождения в среднем составляли от 8 до 9 мг/сут. При изменении длины заглушки не происходило никаких изменений скорости высвобождения. Все RW системы с заглушками длиной 5, 8 или 16 мм демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды, а все TW системы с заглушками длиной 5, 8 или 16 мм также демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды.

[169] Система с одной заглушкой и с одной распорной гильзой (см. ФИГ. 19). Кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка были зафиксированы после достижения исходной скорости высвобождения на уровне приблизительно от 20 до 23 мг/сут приблизительно на 7-ые сутки после начала эксперимента по высвобождению лекарственного средства, в ходе которого были запущены в работу

RW системы с заглушками разной длины (5, 8 и 16 мм). По истечении 7 дней наблюдалось постепенное снижение скорости высвобождения из системы типа RW. После завершения 42-дневного эксперимента скорость высвобождения в среднем составляла от 5 до 6 мг/сут. Было установлено, что исходная скорость высвобождения для TW систем должна составлять приблизительно от 13 до 15 мг/сут. По истечении первых 10 дней скорости высвобождения оставались практически постоянными на уровне приблизительно от 10 до 13 мг/сут на протяжении первых 35 дней. По истечении первых 35 дней наблюдались кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка. После завершения 42-дневного эксперимента скорости высвобождения в среднем составляли от 8 до 9 мг/сут. При изменении длины заглушки не наблюдалось никаких изменений в скорости высвобождения среды. Все RW системы с заглушками длиной 5, 8 или 16 мм демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды, а все TW системы с заглушками длиной 5, 8 или 16 мм также демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды.

[170] Система с одной заглушкой и с одной распорной гильзой в сравнении с системой с двумя заглушками (см. ФИГ. 20). Все RW системы с заглушками длиной 5, 8 или 16 мм демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды, а все TW системы с заглушками длиной 5, 8 или 16 мм также демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды. Кроме того, RW и TW системы не проявляли никаких изменений в скорости высвобождения при сравнении систем с одной заглушкой и систем с двумя заглушками 8 мм из партии протестированных систем с минизаглушками. Изменения длины заглушек и количества имеющихся заглушек не изменяли скорость высвобождения троспия хлорида из этих систем.

[171] Системы с 8 мм заглушками (см. ФИГ. 21). Кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка были зафиксированы после достижения исходной скорости высвобождения на уровне приблизительно от 19 до 24 мг/сут приблизительно на 7-ые сутки после начала эксперимента по высвобождению лекарственного средства, в ходе которого были запущены в работу RW системы с разными количествами заглушек длиной 8 мм. По истечении 7 дней наблюдалось постепенное снижение скоростей высвобождения из систем типа RW. После завершения 42-дневного эксперимента скорость высвобождения в среднем составляла от 5 до 6 мг/сут. Было установлено, что исходная скорость высвобождения для TW систем должна составлять приблизительно от 10 до 13 мг/сут. По истечении первых 10 дней скорости высвобождения оставались практически постоянными на уровне приблизительно от 10 до 14 мг/сут на протяжении первых 35 дней. По истечении первых 35 дней наблюдались кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка. После завершения 42-дневного эксперимента скорости высвобождения в среднем составляли от 8 до 10 мг/сут. Не наблюдалось никаких изменений скорости высвобождения при изменении количества заглушек длиной 8 мм в составе каждой из этих систем. Все RW системы с заглушками длиной 8 мм демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды в тех случаях, когда в системе присутствовали одна или две заглушки, и все TW системы с заглушками длиной 8 мм демонстрировали одинаковые параметры в процессе высвобождения среды в тех случаях, когда в системе присутствовали одна или две заглушки.

[172] В заключение необходимо отметить, что были изготовлены устройства для высвобождения осмотического троспия с толщиной стенки 0,2 мм (RW) и с толщиной стенки 0,4 мм (TW), в которые было загружено приблизительно 917 мг троспия хлорида, после чего был выполнен *in vitro* эксперимент по высвобождению среды при температуре

37°C в деионизированной воде в качестве той среды, которая высвобождается. Что касается RW систем, были зафиксированы кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка после достижения исходной скорости высвобождения на уровне приблизительно от 18 до 24 мг/сут приблизительно на 7-ые сутки после начала эксперимента по высвобождению среды. Исходная скорость высвобождения для TW систем составляла приблизительно от 10 до 15 мг/сут. Что касается TW систем, скорость высвобождения оставалась практически постоянной на уровне приблизительно от 10 до 14 мг/сут на протяжении первых 28 дней. По истечении первых 35 дней были зафиксированы кинетические параметры высвобождения троспия первого порядка. Таким образом, по окончанию этого эксперимента RW системы имели высокую исходную максимальную скорость высвобождения и более высокое совокупное высвобождение всего лекарственного средства в целом. TW системы имели более постоянную скорость высвобождения на протяжении первых 35 дней и более низкое совокупное высвобождение всего лекарственного средства в целом. Не было выявлено никаких изменений параметров скорости высвобождения при изменении количества имеющихся заглушек или длины этих заглушек. Все системы типа RW проявляли приблизительно одинаковую скорость высвобождения, совокупное высвобождение и относительное (процентное) высвобождение. Все TW системы также проявляли приблизительно одинаковую скорость высвобождения, совокупное высвобождение и относительное высвобождение.

[173] Пример 4

[174] Были изготовлены устройства для высвобождения троспия в мочевого пузыря с отверстием(ями) для высвобождения лекарственного средства с целью проведения испытаний по высвобождению лекарственного средства *in vitro*. Для изготовления таких систем использовались двухпросветные силиконовые трубки с двумя проходными каналами. В малый проходной канал была установлена проволока двуховальной формы, а в большой проходной канал были загружены мини-таблетки троспия, которые имели в своем составе (процентное содержание по массе) 92 процента троспия хлорида, 3 процента ПВП и 5 процентов ПЭГ 8К. Количество троспия хлорида, которое загружалось в каждую систему, составляло приблизительно от 910 до 920 мг.

[175] Конфигурация с четырьмя отверстиями, образованными штамповкой. На ФИГ. 9А-9В показана конфигурация с четырьмя отверстиями, образованными штамповкой: два отверстия в боковой стенке внешней оболочки вблизи каждого торца резервуара с лекарственным средством. Эти отверстия расположены над силиконовыми ограничивающими пробками с покрытием из парилена С, имеющими длину 5 мм и внешний диаметр (ВД) 2,77 мм. Силиконовый клей позади ограничивающих пробок используется для того, чтобы фиксировать ограничивающие пробки прямо по месту, и этот клей уплотняет торцы проходного канала. Проволока двуховальной формы устанавливалась в меньший проходной канал трубки, и в этот проходной канал, для фиксации проволоки по месту, вводился силиконовый клей, которому создавались условия для его затвердевания на протяжении приблизительно 24 часов, после чего концы проволоки обрезались так, чтобы они выступали на 5 мм из торцов ограничивающих пробок. Эти силиконовые ограничивающие пробки превышали номинальные размеры; внутренний диаметр силиконовой трубки был равен 2,64 мм, а внешний диаметр силиконовых ограничивающих пробок составлял 2,77 мм. Париленовое покрытие на ограничивающих пробках использовалось для того, чтобы воспрепятствовать адгезии после облучения гамма-лучами на поверхности контакта двух силиконовых компонентов после облучения гамма-лучами, которое использовалось

для стерилизации изделия. Образованные штамповкой отверстия располагались на расстоянии от 2 до 3 мм от каждого торца резервуара с лекарственным средством. Образованные штамповкой отверстия поверх ограничивающих пробок со слишком большими размерами были конструктивно предусмотрены для того, чтобы их можно было использовать в качестве выходных каналов для высвобождения лекарственного средства после нарастания осмотического давления внутри резервуара с лекарственным средством.

[176] Места расположения и количество отверстий могут быть различны в зависимости от количества и мест расположения ограничивающих пробок по длине трубки. Например, в том случае, если в средней части трубки имеется только одна ограничивающая пробка и два отверстия, образованные штамповкой, то два отверстия для высвобождения лекарственного средства будут находиться в средней части трубки.

[177] Конфигурация с двумя отверстиями в виде щелей. На ФИГ. 10А-10В показана конфигурация устройства с двумя отверстиями в виде щелей: эти щели выполнены в боковых стенках внешней оболочки вблизи от каждого торца резервуара с лекарственным средством. Силиконовые ограничивающие пробки с покрытием из парилена С (длина 5 мм и внешний диаметр 2,77 мм) устанавливаются в трубку, а затем в этих пробках создаются щели с помощью бритвенного лезвия. Бритвенное лезвие проводится через стенку трубки и частично проникает в ограничивающую пробку, вследствие чего силиконовый материал из стенки не удаляется (в отличие от штампованных отверстий, при создании которых материал стенки удаляется).

Силиконовый клей позади ограничивающих пробок используется для того, чтобы фиксировать ограничивающие пробки прямо по месту, и этот клей уплотняет торцы проходного канала. Эти щели располагаются на расстоянии от 2 до 3 мм от каждого торца резервуара с лекарственным средством. Проволока двуховальной формы устанавливалась в меньший проходной канал трубки, и в этот проходной канал, для фиксации проволоки по месту, вводился силиконовый клей, которому создавались условия для его затвердевания на протяжении приблизительно 24 часов, после чего концы проволоки обрезались так, чтобы они выступали на 5 мм из торцов ограничивающих пробок. Эти силиконовые ограничивающие пробки превышали номинальные размеры; внутренний диаметр силиконовой трубки был равен 2,64 мм, а внешний диаметр силиконовых ограничивающих пробок составлял 2,77 мм.

Париленовое покрытие на ограничивающих пробках использовалось для того, чтобы воспрепятствовать адгезии после облучения гамма-лучами на поверхности контакта двух силиконовых компонентов после облучения гамма-лучами, которое использовалось для стерилизации изделия. В каждую щель устанавливался небольшой кусочек бумаги для того, чтобы воспрепятствовать возможному прилипанию и смыканию стенок в процессе лучевой обработки, а после лучевой обработки этот кусочек бумаги извлекался. Щели поверх ограничивающих пробок со слишком большими размерами были конструктивно предусмотрены для того, чтобы их можно было использовать в качестве выходных каналов для высвобождения лекарственного средства после нарастания осмотического давления внутри резервуара с лекарственным средством.

[178] Места расположения и количество щелей могут быть различны в зависимости от количества и мест расположения ограничивающих пробок по длине трубки. Например, если только одна ограничивающая пробка присутствует в средней части трубки, то в средней части трубки может быть выполнена одна щель.

[179] Система с тремя отверстиями (одна диафрагма, просверленная лучом лазера, и две заглушки). На ФИГ. 2 и 3А показана система тремя отверстиями, в которой в

средней части трубки имеется просверленная лучом лазера апертура диаметром 150 микрон и две заглушки (см. ФИГ. 3В и 3С), которые имеют внешний диаметр 2,77 мм и длину 8 мм. Эти заглушки изготовлены из силикона и имеют покрытие из парилена С, причем каждая заглушка имеет скос на одном торце (см. ФИГ. 3А-3С). В область торца со скосом и большого проходного канала наносится силиконовый клей для того, чтобы фиксировать заглушки прямо по месту, но этот клей не обеспечивает уплотнения концов проходного канала. На ФИГ. 3В и 3С показан один торец системы с тремя отверстиями и заглушкой. ФИГ. 1С и 1D показывают схему такого одноходового клапана; каждая заглушка, превышающая по своим размерам большой проходной канал, после подъема осмотического давления в большом проходном канале, формирует одноходовой клапан.

[180] В отличие от отверстий, которые были образованы штамповкой, над ограничивающими пробками (ФИГ. 9А-9В), которые имеют слишком большие размеры, щелей над ограничивающими пробками, которые имеют слишком большие размеры, (ФИГ. 10А-10В) и заглушки (ФИГ. 1С, 1D, 3В, 3С), отверстие, просверленное лучом лазера, является апертурой, размеры которого определены заранее и которое уже имеется в конструкции вне зависимости от наличия осмотического давления в резервуаре с лекарственным средством (то есть, в большом проходном канале или в полости проходного канала, которая предназначена для лекарственного средства).

[181] Испытания по высвобождению лекарственного средства *in vitro*. Было протестировано шесть типов систем по высвобождению лекарственного средства *in vitro* в соответствии с параметрами, которые приведены в Таблице 3. Формы систем всех типов были двуховальными. Однако, количество и конфигурация отверстий для высвобождения лекарственного средства, толщина стенки силиконовой трубки (RW или TW) и твердость силиконовой трубки (50А и 35А) были различными в зависимости от типа системы. Все эти системы были облучены гамма-лучами (интенсивность: от 25 до 40 килотрей), после чего они считались надлежащим образом протестированными *in vitro* для высвобождения лекарственного средства.

Тип	Система	Силиконовая трубка
1	Система с четырьмя отверстиями, полученными штамповкой, а также RW-трубка (как это показано на ФИГ. 9А-9В)	Обычная стенка (RW) силиконовой трубки с большим проходным каналом (ВД 2,64 мм, толщина стенки 0,20 мм и твердость стенки 50А по Шору)
2	Система с двумя отверстиями с двумя щелями, а также RW-трубка (как это показано на ФИГ. 10А-10В)	
3	Система с тремя отверстиями с диафрагмой, просверленной лучом лазера, и двумя заглушками, а также RW-трубка (как это показано на ФИГ. 2-3)	
4	Система с четырьмя отверстиями, полученными штамповкой, а также TW-трубка (как это показано на ФИГ. 9А-9В)	Толстая стенка (TW) силиконовой трубки с большим проходным каналом (ВД 2,64 мм, толщина стенки 0,41 мм и твердость стенки 35А по Шору)
5	Система с двумя отверстиями с двумя щелями, а также TW-трубка (как это показано на ФИГ. 10А-10В)	
6	Система с тремя отверстиями с диафрагмой, просверленной лучом лазера, две заглушки, а также TW-трубка (как это показано на ФИГ. 2-3)	
Таблица 3: Перечень систем, протестированных in vitro для высвобождения лекарственного средства		

[182] Высвобождение лекарственного средства in vitro из трубки с толщиной стенки 0,20 мм (RW). Такие системы были установлены в стаканы с 300 граммами деионизированной воды при температуре 37°C, после чего в заранее определенные моменты времени отбирались пробы для того, чтобы построить характеристики высвобождения in vitro. ФИГ. 14 и 15 показывают скорости высвобождения троспия хлорида и совокупное количество высвобождений на протяжении периода времени для систем Типов 1, 2 и 3, которые охарактеризованы в Таблице 3. Не наблюдались никакие заметные различия в характеристиках высвобождения лекарственного средства между системами с двумя отверстиями (со щелями) и системами с четырьмя отверстиями (с отверстиями, образованными штамповкой), которые обеспечивают осмотически контролируемую скорость высвобождения лекарственных средств. Однако, система с тремя отверстиями, которая имеет просверленную лучом лазера апертуру с заранее определенными размерами и две заглушки, продемонстрировала более высокое общее совокупное количество высвобождений по сравнению с системами с двумя отверстиями и системами с четырьмя отверстиями.

[183] Высвобождение лекарственного средства in vitro из трубки с толщиной стенки

0,41 мм (TW). Такие системы были установлены в стаканы с 300 граммами деионизированной воды при температуре 37°C, после чего в заранее определенные моменты времени отбирались пробы для того, чтобы построить характеристики высвобождения *in vitro*. ФИГ. 16 и 17 показывают скорости высвобождения троспия хлорида и совокупное количество высвобождений на протяжении периода времени для систем Типов 4, 5 и 6, которые охарактеризованы в Таблице 3. Не наблюдались никакие заметные различия в характеристиках высвобождения лекарственного средства между системами с двумя отверстиями (со щелями) и системами с четырьмя отверстиями (с отверстиями, полученными штамповкой), которые обеспечивают осмотически контролируемые скорости высвобождения лекарственных средств. Однако, система с тремя отверстиями, которая имеет просверленную лучом лазера апертуру с заранее определенными размерами и две заглушки, продемонстрировала более высокое общее совокупное количество высвобождений по сравнению с системами с двумя отверстиями и системами с четырьмя отверстиями.

[184] Пример 5

[185] Были изготовлены устройства для сравнения системы, в которой имеются две ограничивающие пробки на торцах устройства и отсутствует диафрагма на боковой стенке (например, как это описано в опубликованной патентной заявке США 2016/0008271 (автор: Ли (Lee)), с системой, в которой имеются заранее выполненные каналы в боковой стенке вблизи от ограничивающих пробок, и отсутствует диафрагма на боковой стенке (например, как это показано на ФИГ. 9). Параметры такого устройства приведены ниже в Таблице 4.

[186] Эти устройства были погружены в деионизированную воду, после чего, достаточно длительное время, измерялась скорость высвобождения лекарственного средства. Эти результаты показаны на ФИГ. 24, и они показывают, что система, в которой имеются отверстия, полученные штамповкой, вблизи от ограничивающих пробок для создания между ними микроканалов обеспечивает одинаковые характеристики высвобождения на протяжении 84-дневного испытания *in vitro* по сравнению с характеристиками предыдущей системы, которая имеет только заглушки. Действительно, система, в которой имеются отверстия, полученные штамповкой, и ограничивающие пробки продемонстрировала более плавные характеристики высвобождения по сравнению с системой, которая имеет только заглушки.

Образец №	Состав лекарственного средства	Состав устройства	Условия испытаний in vitro
1	Таблетки Emerson, Партия CU06-050, 95% Троспий/ПВП в гранулах (97:3 по массе), 5% полиэтиленгликоль (ПЭГ 8К), ВД 2,16 мм	ВД 2,16 мм х толщина стенки 0,4 мм, толстая стенка, твердость 35А по Шору, заглушки без диафрагмы	100,00±0,05 граммов деионизированной воды на протяжении первых 14 дней, а затем повышение до 300,00±0,05 граммов ДИ-воды на протяжении 84 дней. Выдержка при температуре 37 °С.
2		ВД 2,16 мм х толщина стенки 0,4 мм, толстая стенка, твердость 35А по Шору, 4 отверстия, полученные штамповкой, диаметр каждого 0,76 мм, без диафрагмы	300,00±0,05 граммов ДИ-воды на протяжении 84 дней. Выдержка при температуре 37°С.
Таблица 4: Параметры устройства для Примера 5			

[187] Процитированные в данном описании публикации, а также прочие материалы, к которым эти публикации относятся, в явном виде включены в данный документ посредством ссылок. Модификации и изменения тех способов и устройств, которые здесь описаны, будут очевидны для специалистов в данной области техники, которые ознакомятся с приведенным выше подробным описанием. Такие модификации и изменения предназначены для того, чтобы подпадать под определения прилагаемой

далее формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Устройство для местного применения лекарственного средства в теле пациента, содержащее:

корпус, включающий стенку, ограничивающую резервуар, расположенный внутри корпуса, стенку, имеющую по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие, расположенное в ней, и содержащий водопроницаемую секцию, а также корпус, содержащий упругую секцию;

лекарственную форму, которая включает лекарственное средство, причем эта лекарственная форма расположена внутри резервуара; а также

по меньшей мере одну ограничивающую пробку, которая выполнена с возможностью закрытия отверстия корпуса и находится в контакте с упругой секцией корпуса, причем указанное отверстие находится в жидкостном соединении с резервуаром,

при этом водопроницаемая секция стенки имеет такую конфигурацию для обеспечения прохождения воды в устройство для доставки лекарственного средства, а также расположения в контакте с лекарственной формой, находящейся в резервуаре,

при этом высвобождение лекарственного средства из устройства регулируется путем

(i) высвобождения лекарственного средства через по меньшей мере одно заранее

выполненное сквозное отверстие в стенке, а также путем (ii) высвобождения

лекарственного средства через переходную систему, которая состоит из одного или более микроканалов между упругой секцией корпуса и по меньшей мере одной пробкой, выполненной с возможностью ограничения и протяжения до этого отверстия, в результате создания внутри резервуара гидростатического давления, достаточного для образования одного или более микроканалов.

2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что одно заранее выполненное сквозное отверстие под воздействием осмотического давления выполнено с возможностью высвобождения сквозь него лекарственного средства.

3. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что:

по меньшей мере одна ограничивающая пробка имеет внешний диаметр, упругая секция корпуса выполнена с возможностью образования отверстия, имеющего внутренний диаметр, и

внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса по меньшей мере на 3 процента.

4. Устройство по п. 3, отличающееся тем, что внешний диаметр ограничивающей пробки превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса по меньшей мере на 5 процентов, по меньшей мере на 10 процентов, по меньшей мере на 15 процентов, по меньшей мере на 20 процентов или по меньшей мере на 25 процентов.

5. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что корпус дополнительно включает неупругую секцию.

6. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере одна пробка, выполненная с возможностью ограничения, зафиксирована внутри отверстия в упругой секции корпуса с помощью клеящего вещества.

7. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что лекарственная форма находится в твердом состоянии.

8. Устройство по п. 7, отличающееся тем, что конфигурация устройства выполнена с возможностью обеспечения *in vivo* диффузии воды через водопроницаемую секцию стенки в резервуар для растворения твердой лекарственной формы.

9. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что лекарственное средство включает троспий или другое антимулоскаринное средство.

10. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что дополнительно включает осмотическое средство.

5 11. Устройство по п. 10, отличающееся тем, что это осмотическое средство является компонентом этой же лекарственной формы.

12. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере одна ограничивающая пробка имеет в значительной степени цилиндрическую форму.

10 13. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере одна пробка, выполненная с возможностью ограничения, включает клинообразную, суженную, углообразную или закругленную поверхность.

14. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что твердость по Шору упругой секции корпуса составляет от 40А до 60А, а твердость по Шору по меньшей мере одной пробки, выполненной с возможностью ограничения, составляет от 70А до 100А.

15 15. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что твердость по Шору упругой секции корпуса составляет от 45А до 55А, а твердость по Шору по меньшей мере одной ограничивающей пробки составляет от 75А до 85А.

16. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что твердость по Шору упругой секции корпуса составляет 50А, а твердость по Шору по меньшей мере одной пробки, выполненной с возможностью ограничения, составляет 80А.

17. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что это устройство упруго деформируется из относительно распрямленной формы, которая пригодна для введения устройства через проходной канал в полость тела пациента, в форму, которая пригодна для удержания устройства в этой полости тела.

25 18. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что корпус создан из эластомерной трубки.

19. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что упругая секция корпуса создана из водопроницаемого материала.

20. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что один или более микроканалов не являются заранее сформированными диафрагмами.

30 21. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере одна пробка, выполненная с возможностью ограничения, имеет покрытие из парилена.

22. Устройство для местного применения лекарственного средства в теле пациента, содержащее:

корпус трубчатой формы, который включает стенку, выполненную с возможностью ограничения резервуара, расположенного внутри корпуса, стенку, включающую водопроницаемую секцию, а также упругую секцию, которая имеет по меньшей мере один заранее выполненный канал для высвобождения лекарственного средства, расположенный внутри этой секции;

40 лекарственную форму, которая включает лекарственное средство, причем эта лекарственная форма расположена внутри резервуара, в пределах которого водопроницаемая секция стенки выполнена с возможностью прохождения воды в устройство для доставки лекарственного средства и расположения в контакте с лекарственной формой, находящейся в резервуаре; а также

45 по меньшей мере одну ограничивающую пробку, закрепленную внутри этого резервуара, расположенного в контакте с такой упругой секцией корпуса, а также находится вблизи от по меньшей мере одного заранее выполненного канала высвобождения лекарственного средства, вследствие чего по меньшей мере одна пробка, выполненная с возможностью ограничения и регулирования высвобождения

лекарственного средства из устройства через по меньшей мере один заранее выполненный канал для высвобождения лекарственного средства переходной системы, состоящей из одного или более микроканалов между упругой секцией корпуса и по меньшей мере одной пробкой, выполненной с возможностью ограничения и вхождения

5 в по меньшей мере один заранее выполненный канал для высвобождения лекарственного средства, при достижении в резервуаре гидростатического давления, достаточного для образования одного или более микроканалов.

23. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере один заранее выполненный канал для высвобождения

10 лекарственного средства включает сквозное отверстие или щель, расположенную в стенке.

24. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что:

по меньшей мере одна ограничивающая пробка имеет внешний диаметр,

15 упругая секция корпуса имеет внутренний диаметр, причем внешний диаметр пробки, выполненной с возможностью ограничения, превышает внутренний диаметр упругой секции корпуса по меньшей мере на 3 процента.

25. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что внешний диаметр пробки, выполненной с возможностью ограничения, превышает

20 внутренний диаметр упругой секции корпуса по меньшей мере на 5 процентов, по меньшей мере на 10 процентов, по меньшей мере на 15 процентов, по меньшей мере на 20 процентов или по меньшей мере на 25 процентов.

26. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что корпус дополнительно включает неупругую секцию.

27. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере одна пробка, выполненная с возможностью ограничения, зафиксирована внутри упругой секции корпуса с помощью клеящего вещества.

28. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что лекарственная форма находится в твердом состоянии.

29. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 28, отличающееся тем, что конфигурация устройства выполнена с возможностью обеспечения *in vivo* диффузии воды через водопроницаемую секцию стенки в резервуар для растворения твердой лекарственной формы.

30. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что лекарственное средство включает троспий или другое антиму斯卡риновое средство.

31. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что дополнительно включает осмотическое средство.

32. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 31, отличающееся тем, что это осмотическое средство является компонентом этой же лекарственной формы.

33. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере одна пробка, выполненная с возможностью ограничения, имеет в значительной степени цилиндрическую форму.

34. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что твердость по Шору упругой секции корпуса составляет от 40А до 60А, а твердость

45 по Шору по меньшей мере одной ограничивающей пробки составляет от 70А до 100А.

35. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что твердость по Шору упругой секции корпуса составляет от 45А до 55А, а твердость по Шору по меньшей мере одной пробки, выполненной с возможностью ограничения,

составляет от 75А до 85А.

36. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что твердость по Шору упругой секции корпуса составляет 50А, а твердость по Шору по меньшей мере одной ограничивающей пробки составляет 80А.

5 37. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что это устройство выполнено с возможностью упругой деформации из относительно распрямленной формы, которая пригодна для введения устройства через проходной канал в полость тела пациента, в форму, которая пригодна для удержания устройства в этой полости тела.

10 38. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что упругая секция корпуса создана из водопроницаемого материала.

39. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что один или более микроканалов не являются заранее сформированными диафрагмами.

15 40. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере одна ограничивающая пробка имеет покрытие из парилена.

41. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 22, отличающееся тем, что дополнительно включает по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие, расположенное в стенке корпуса, при этом высвобождение лекарственного средства из устройства выполнено с возможностью дополнительного регулирования
20 путем высвобождения лекарственного средства через по меньшей мере одно заранее выполненное сквозное отверстие в стенке.

42. Устройство для доставки лекарственного средства по п. 41, отличающееся тем, что высвобождение лекарственного средства выполнено через по меньшей мере одно
25 заранее выполненное сквозное отверстие под воздействием осмотического давления.

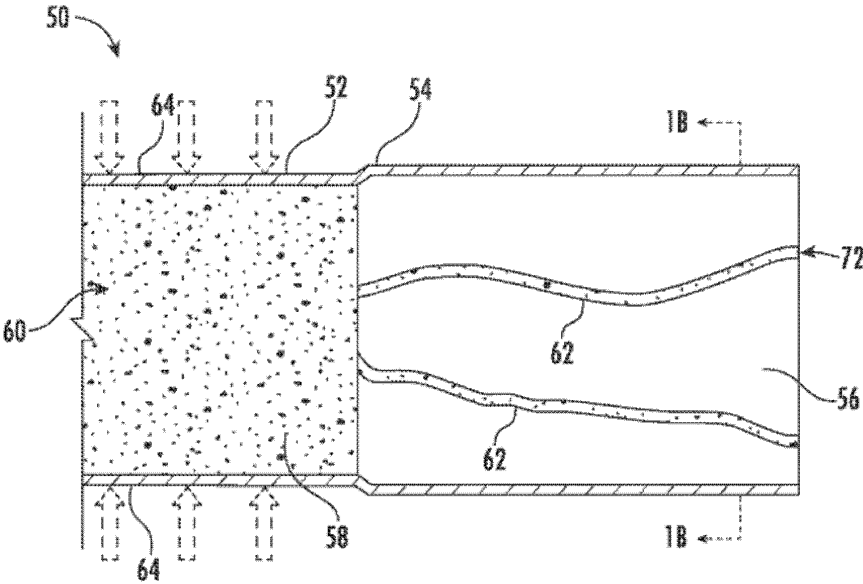
30

35

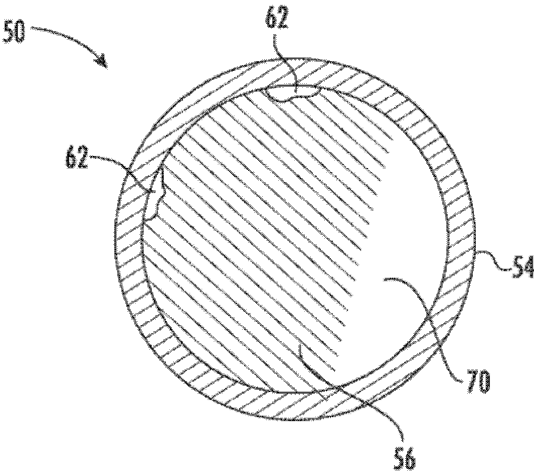
40

45

1

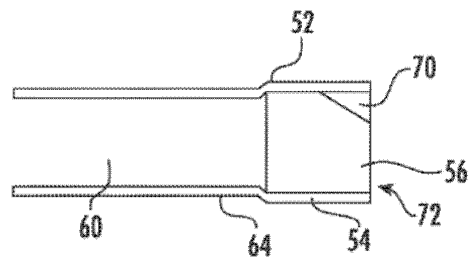


ФИГ. 1А

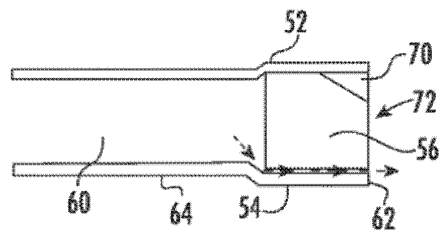


ФИГ. 1В

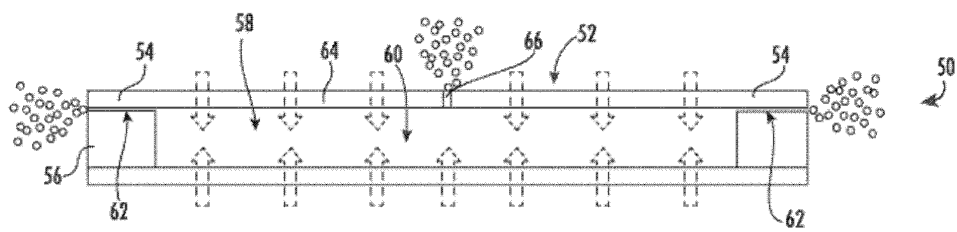
2



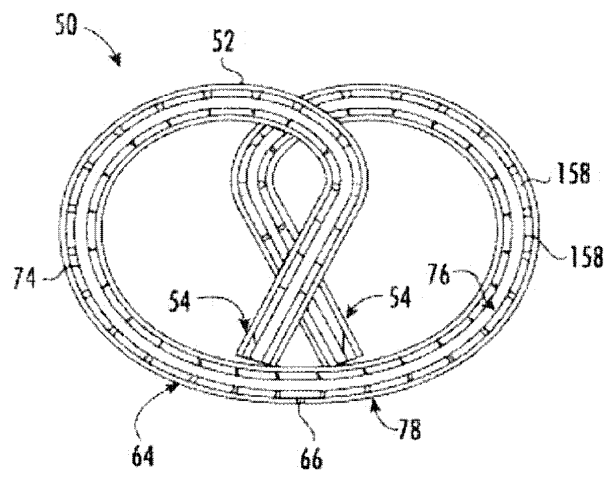
ФИГ. 1С



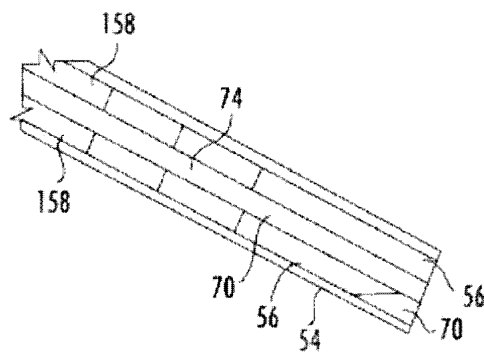
ФИГ. 1D



ФИГ. 2



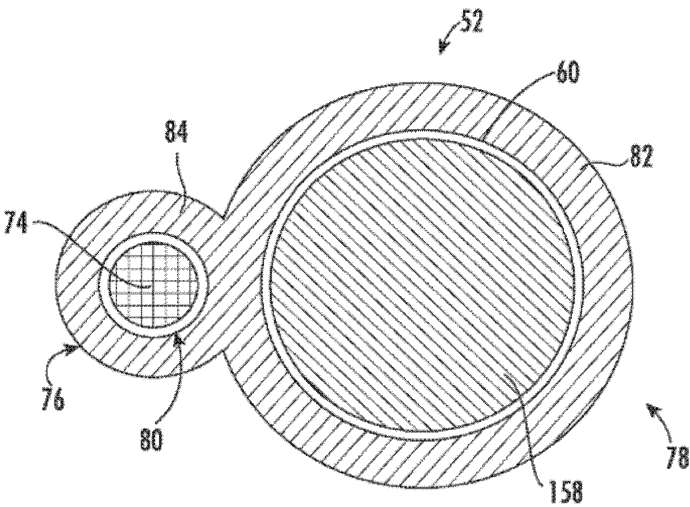
ФИГ. 3А



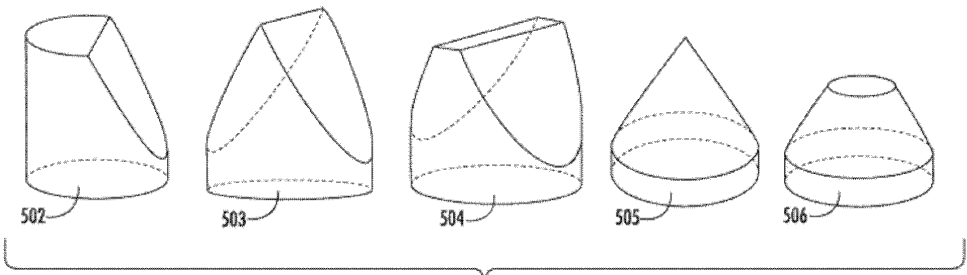
ФИГ. 3В



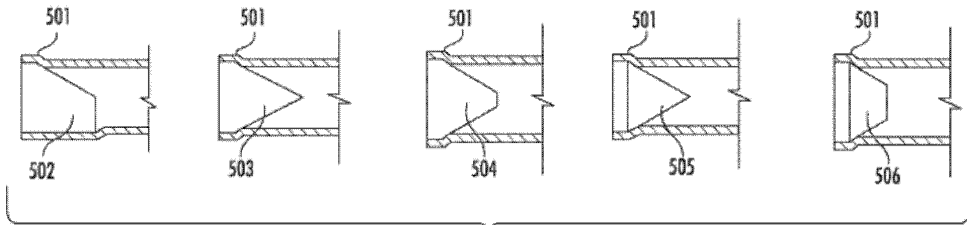
ФИГ. 3С



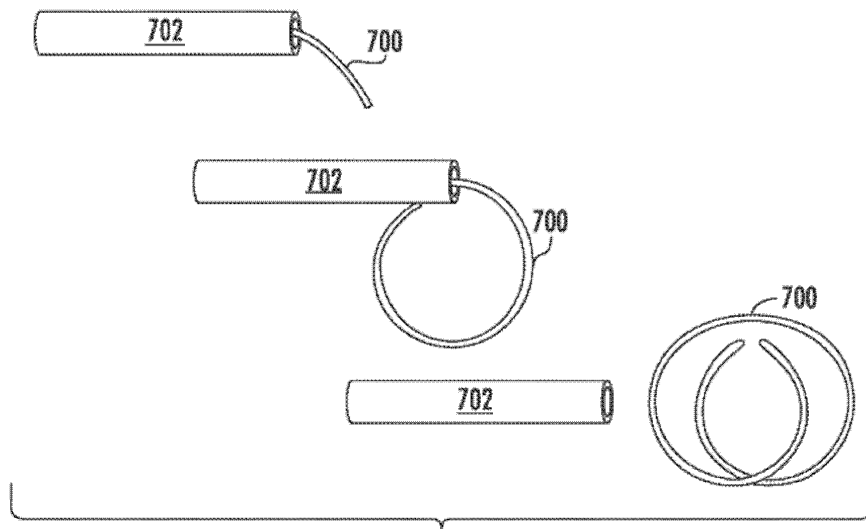
ФИГ. 4



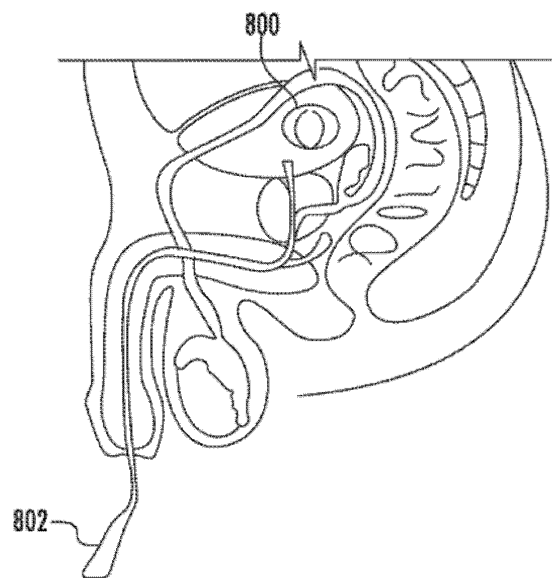
ФИГ. 5



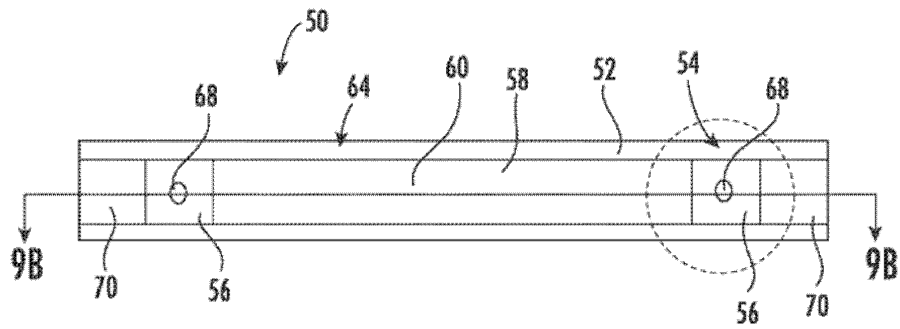
ФИГ. 6



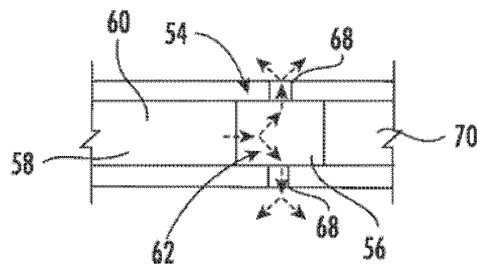
ФИГ. 7



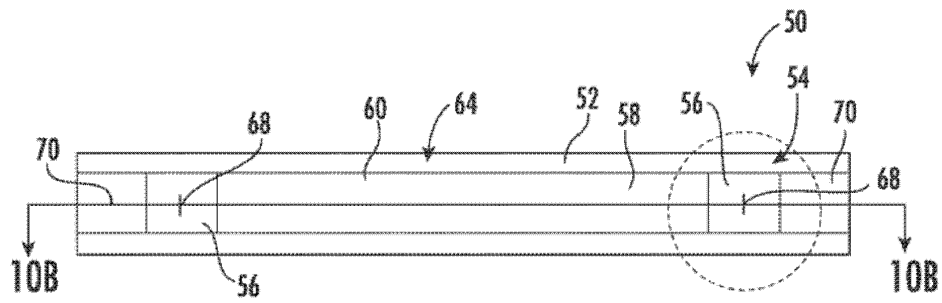
ФИГ. 8



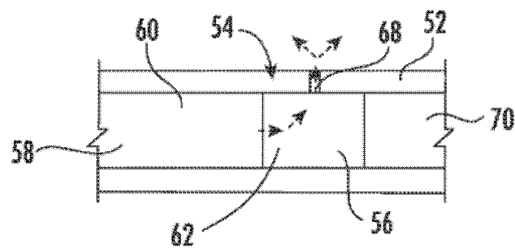
ФИГ. 9А



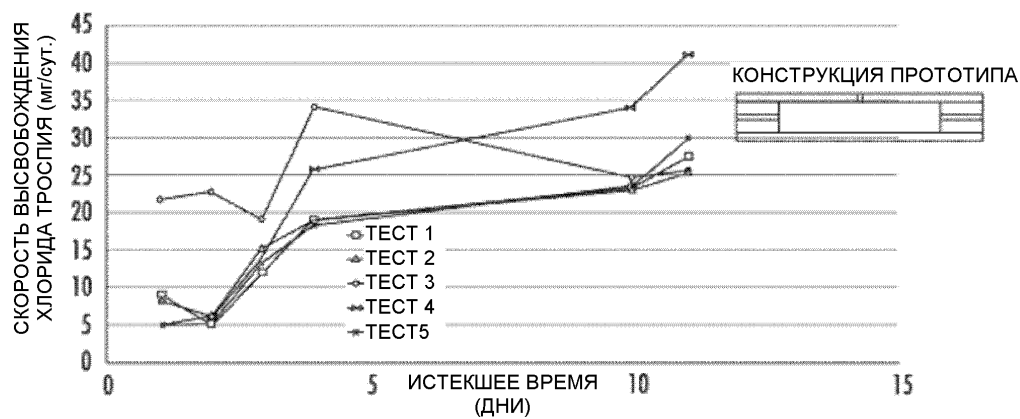
ФИГ. 9В



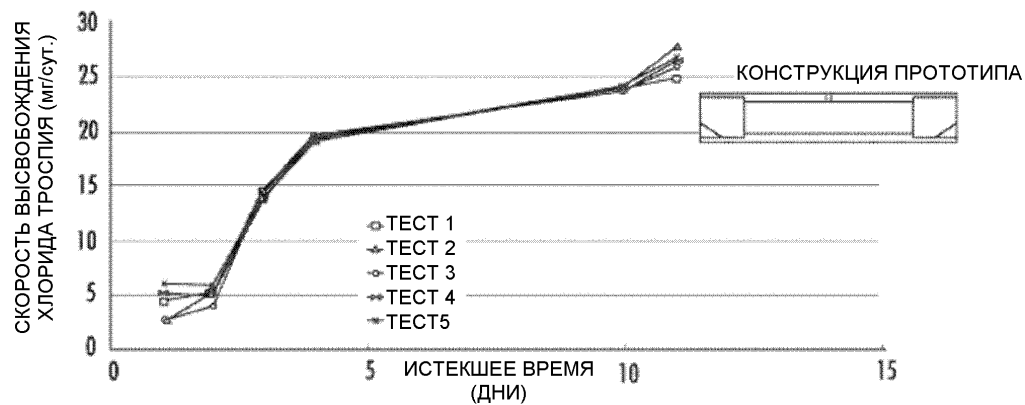
ФИГ. 10А



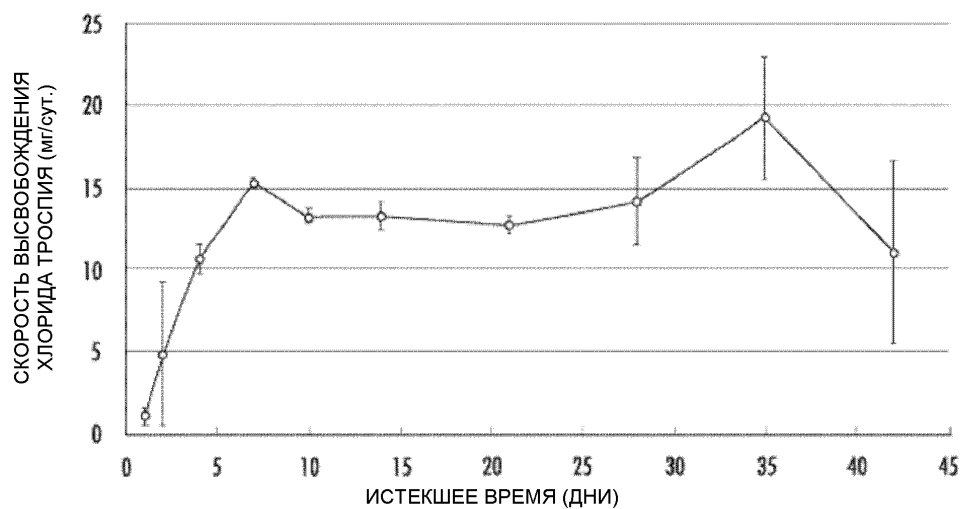
ФИГ. 10В



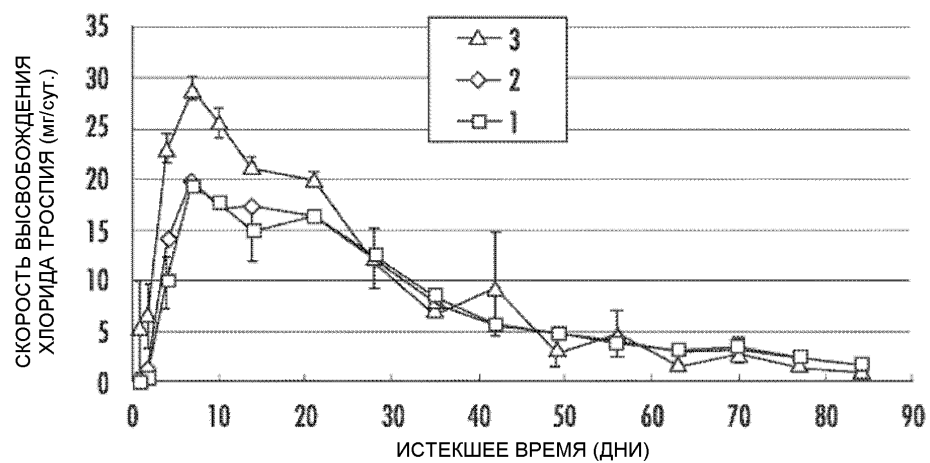
ФИГ. 11



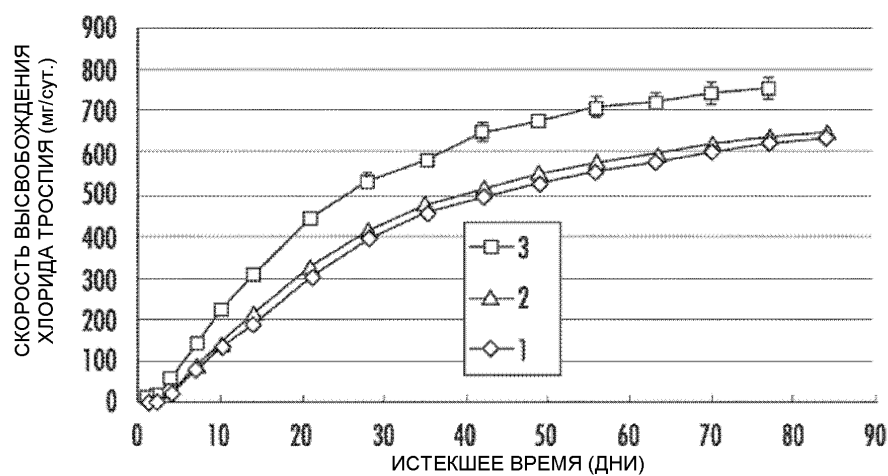
ФИГ. 12



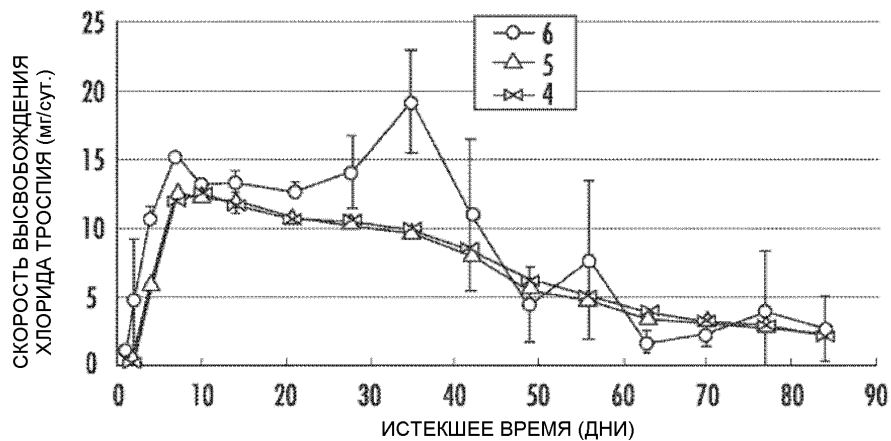
ФИГ. 13



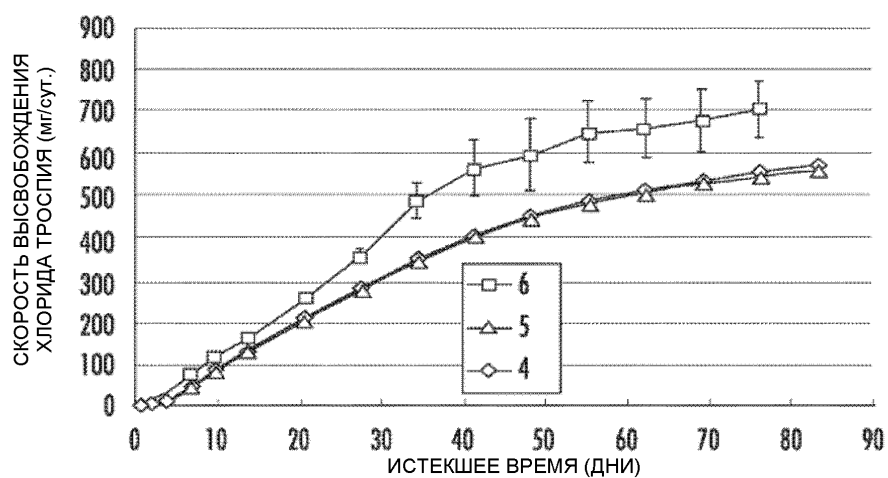
ФИГ. 14



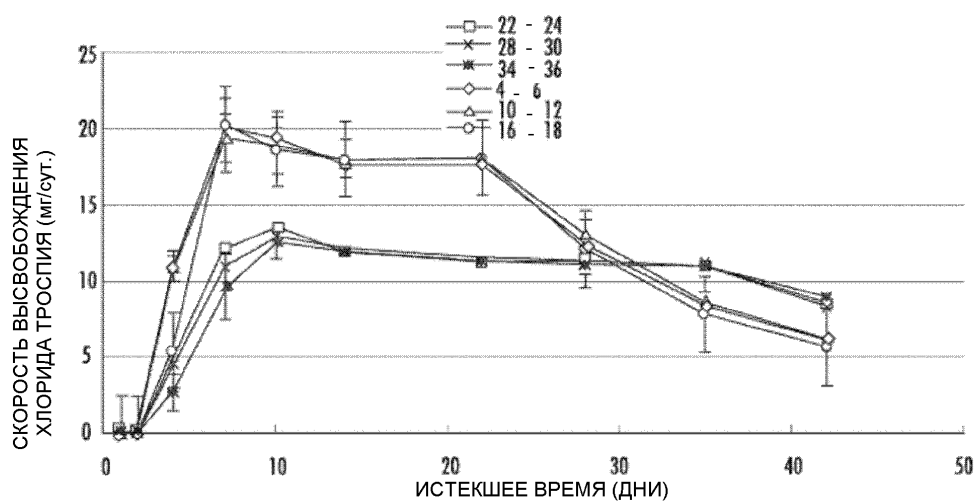
ФИГ. 15



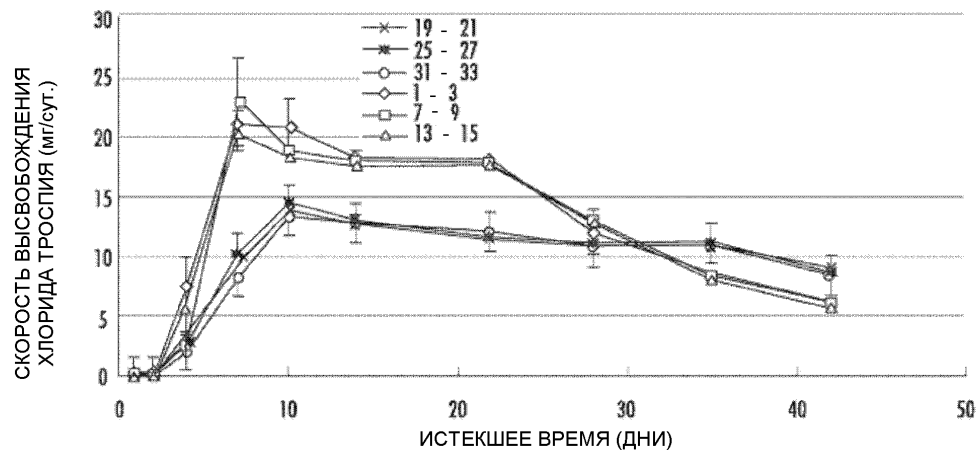
ФИГ. 16



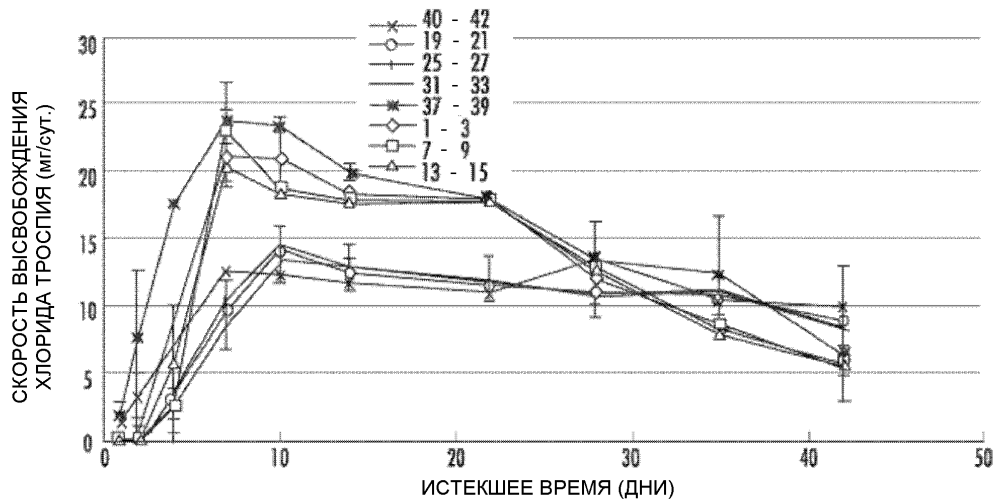
ФИГ. 17



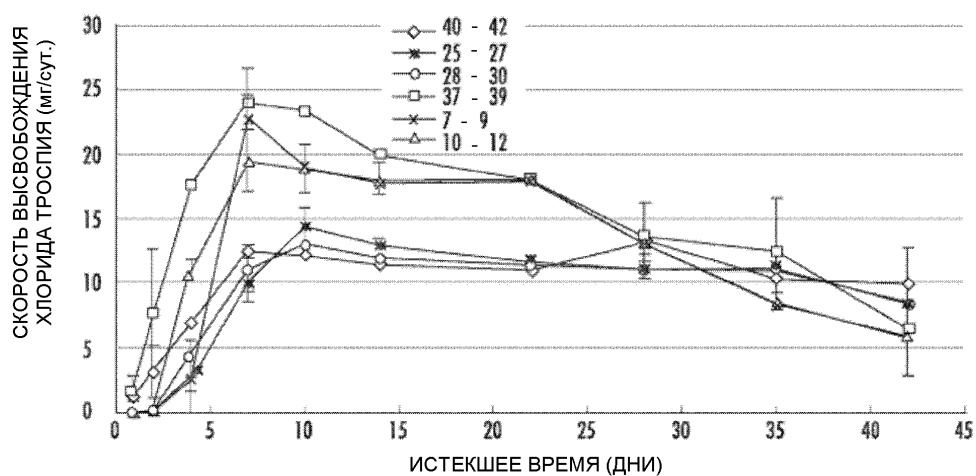
ФИГ. 18



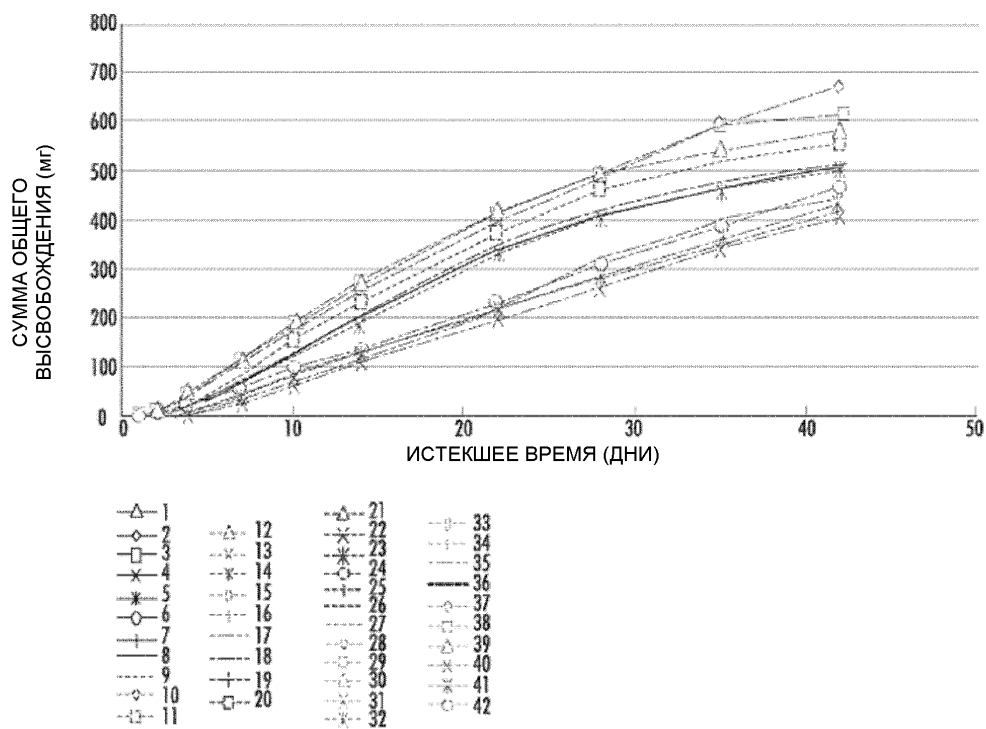
ФИГ. 19



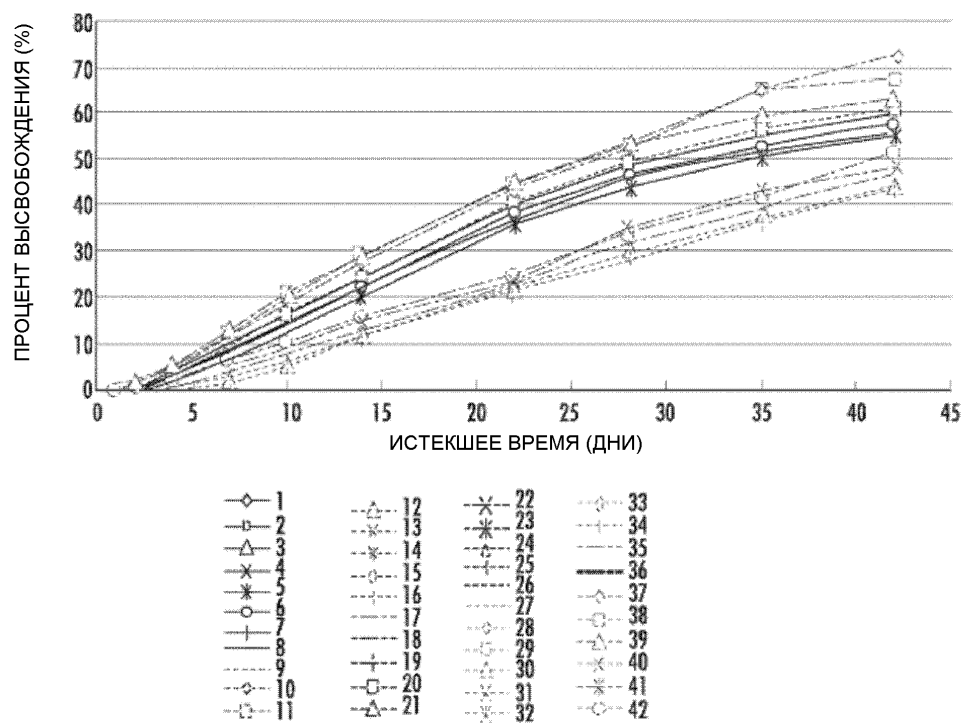
ФИГ. 20



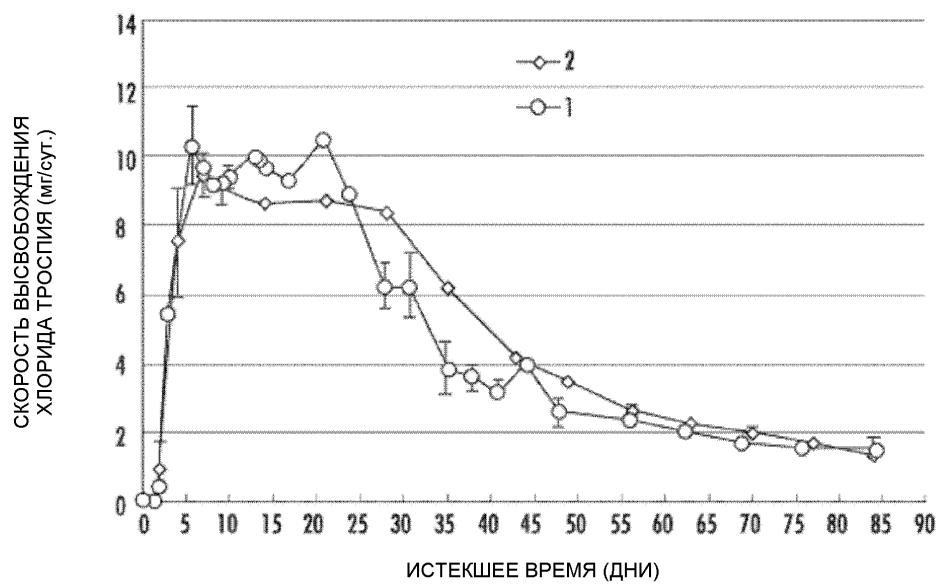
ФИГ. 21



ФИГ. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24