



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119950539 A

(43) 申请公布日 2025.05.09

(21) 申请号 202510128139.2

A61K 9/00 (2006.01)

(22) 申请日 2015.03.06

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 13/10 (2006.01)

61/949215 2014.03.06 US

A61M 31/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580011259.9 2015.03.06

(71) 申请人 塔里斯生物医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 丹尼斯·吉辛 李喜真

卡伦·丹尼尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理人 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/7068 (2006.01)

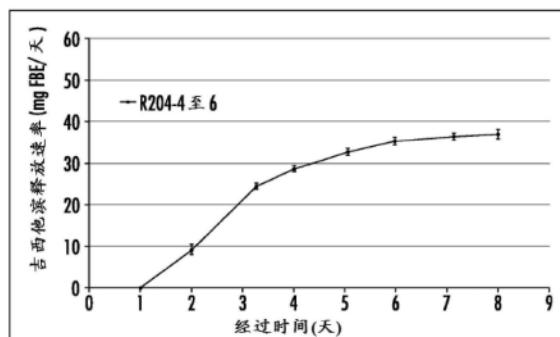
权利要求书2页 说明书12页 附图14页

(54) 发明名称

用吉西他滨来治疗膀胱癌的药物递送系统
和方法

(57) 摘要

本申请涉及用吉西他滨来治疗膀胱癌的药物递送系统和方法。提供了用于向需要治疗膀胱癌的患者施用吉西他滨的药物递送装置和方法，所述药物递送装置和方法通过以膀胱内方式向所述患者的膀胱中施用吉西他滨以在所述膀胱中的尿液中达到所述吉西他滨的持续浓度，所述吉西他滨的所述持续浓度足以在所述膀胱的组织中产生所述吉西他滨的治疗有效浓度。在实施方案中，向所述患者膀胱中的所述局部施用处于1mg/天至约300mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。



1. 一种包含吉西他滨的药剂, 其用于通过向患者膀胱中局部施用所述吉西他滨以在所述膀胱中的尿液中达到所述吉西他滨的持续浓度来治疗膀胱癌, 所述吉西他滨的所述持续浓度足以在所述膀胱组织中产生所述吉西他滨的治疗浓度,

其中向所述患者膀胱中的所述局部施用处于1mg/天至约300mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。

2. 如权利要求1所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用处于1mg/天至200mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。

3. 如权利要求1所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用处于5mg/天至100mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。

4. 如权利要求1所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用处于10mg/天至50mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。

5. 如权利要求1所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用处于15mg/天至25mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。

6. 如权利要求1所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用处于约20mg/天的所述吉西他滨(FBE)的中值平均量。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至30天时期内是连续的。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至30天时期内是间歇的。

9. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至14天时期内是间歇的或连续的。

10. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂, 其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至7天时期内是连续的。

11. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂, 其中所述吉西他滨从膀胱内药物递送装置递送到所述膀胱中, 所述膀胱内药物递送装置在持续时期内将所述吉西他滨连续地释放到所述膀胱中的所述尿液中。

12. 如权利要求11所述的药剂, 其中所述膀胱内药物递送装置在1天至14天的时期内将所述吉西他滨连续地释放到所述膀胱中的所述尿液中。

13. 如权利要求12所述的药剂, 其中所述膀胱内药物递送装置包括壳体, 所述壳体含有所述吉西他滨并可控地释放所述吉西他滨, 并且可在保持形状与部署形状之间弹性变形, 所述保持形状被配置成使所述装置保持在患者膀胱中, 所述部署形状用于使所述装置穿过所述患者的尿道。

14. 如权利要求13所述的药剂, 其中所述壳体中含有的所述吉西他滨为非液体形式。

15. 如权利要求14所述的药剂, 其中所述非液体形式选自由以下组成的组: 片剂、颗粒剂、半固体、胶囊剂及其组合。

16. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂, 其中所述吉西他滨从施加至所述膀胱的包衣物质递送到所述膀胱中, 所述包衣物质在持续时期内将所述吉西他滨释放到所述膀胱中的所述尿液中。

17. 如权利要求16所述的药剂, 其中所述包衣物质包含粘膜粘着制剂。

18. 如权利要求17所述的药剂,其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至14天时期内是连续的。

19. 如权利要求17所述的药剂,其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至7天时期内是连续的。

20. 如权利要求1至6中任一项所述的药剂,其中所述局部施用包括通过部署到所述膀胱中的尿道导管或耻骨上导管将液体形式的所述吉西他滨泵送到所述膀胱中。

21. 如权利要求20所述的药剂,其中向所述患者膀胱中的所述局部施用在1天至7天时期内是连续的或间歇的。

22. 一种药物递送装置,其包括根据前述权利要求中任一项所述的药剂,所述药物递送装置被配置成在所述药物递送装置插入所述膀胱中时释放所述吉西他滨。

23. 一种向需要治疗膀胱癌的患者施用药物的方法,所述方法包括:

以膀胱内方式向所述患者的膀胱中施用吉西他滨以在所述膀胱中的尿液中达到所述吉西他滨的持续浓度,所述吉西他滨的所述持续浓度足以在所述膀胱的组织中产生所述吉西他滨的治疗有效浓度。

24. 如权利要求23所述的方法,其还包括向所述患者施用至少第二治疗剂。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述第二治疗剂以膀胱内方式施用。

26. 如权利要求23所述的方法,其还包括以有效增强或以其他方式改变所述吉西他滨的溶解的量向所述膀胱中施用尿素或另一种溶解度改变剂。

27. 如权利要求26所述的方法,其中尿素或其他溶解度改变剂从释放所述吉西他滨的膀胱内装置中释放。

28. 一种药物递送装置,其包括:

壳体,其被配置用于膀胱内插入;以及

包含吉西他滨的剂型,

其中所述壳体保持所述剂型,并且被配置成将所述吉西他滨以对于治疗所述膀胱在治疗上有效的量来释放到所述膀胱中,

其中所述装置被配置成将吉西他滨以1mg/天至约300mg/天的所述吉西他滨的中值平均量来释放到所述膀胱中。

29. 如权利要求28所述的装置,其中所述壳体通过扩散穿过药物可渗透性聚合物壁来释放所述吉西他滨。

30. 如权利要求28所述的装置,其中所述壳体在没有预限定释放孔的情况下释放所述吉西他滨。

31. 如权利要求28所述的装置,其中所述壳体包括与药物贮器连通的释放孔口,所述吉西他滨连同以下药剂包含在所述药物贮器中:(i)粘度增强剂,(ii)渗透剂,或(iii)粘度增强剂与渗透剂的组合。

32. 如权利要求31所述的装置,其中所述吉西他滨被提供于包含一种或多种片剂的第一区中,并且所述渗透剂和/或粘度增强剂被提供于包含一种或多种片剂的第二区中,其中所述第一和第二区是所述药物贮器内的分立空间。

用吉西他滨来治疗膀胱癌的药物递送系统和方法

[0001] 申请是与母案发明名称相同的分案申请,母案的中国申请号是201580011259.9,国际申请号是PCT/US2015/019262,申请日是2015年3月6日。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年3月6日提交的美国临时专利申请号61/949,215的权益,所述申请以引用的方式并入本文。

发明领域

[0004] 本发明整体涉及癌症的治疗,更具体地说,涉及用于治疗泌尿膀胱癌的组合物、装置和方法。

背景

[0006] 膀胱癌是重大的医学问题,并且因为一些原因,当前可用的治疗选择不尽人意。

[0007] 一般而言,膀胱癌被分类为肌层浸润性膀胱癌(MIBC)或非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。膀胱癌的病理分型和分期如下:pTa(尿道上皮参与);pTis(高风险尿道上皮限制性);pT1(固有层浸润);pT2(肌层浸润);pT3(膀胱周脂肪浸润);以及pT4(盆骨器官蔓延)。膀胱癌还可按级别来分类为:1/3级(分化良好);2/3级(中度分化);3/3级(分化不良)。此外,膀胱癌可按阶段分类为阶段0-IV。大多数膀胱癌为上皮起源的移行细胞癌,并且被分类为局限于膀胱内衬的非肌层浸润性癌(NMIBC)。在最初出现时,大多数膀胱癌为浅表性NMIBC,并且包括阶段pTa、pTis和pT1疾病。MIBC包括阶段pT2、pT3和pT4。

[0008] 早期膀胱癌的典型临床方案为膀胱镜检查可视化,随后进行肿瘤的手术切除,被称为经尿道切除术(TUR)。然而,在术后存在高复发率,并且癌症可进展成肌层浸润性疾病。因此,手术经常与化疗剂或免疫治疗剂的辅助性囊内装置(通过导管向膀胱中直接施用化疗剂)组合以帮助预防或延迟复发的发生率和严重性。卡介苗(BCG)是这种免疫治疗剂,并且通常在术后滴注到膀胱中。然而,许多患者对BCG不应答,并且BCG治疗还可诱导一系列导致治疗中止的不利影响。化疗剂通常为BCG疗法失败的患者而保留。化学疗法通常以膀胱内方式应用以使化疗剂在肿瘤位置处浓缩并消除切除后的任何残余瘤,同时避免药物的全身性暴露。

[0009] 在用于治疗膀胱癌的临床试验中使用的一种所述化疗剂为吉西他滨。吉西他滨(2',2'--二氟脱氧胞苷)是具有抗转移性膀胱癌活性的嘧啶类似物。吉西他滨还可用于临床试验以通过用各种周进度表在膀胱中滴注来治疗浅表性膀胱癌和NMIBC。吉西他滨通常以范围通常为溶于多达100ml盐水中的500mg至2000mg的剂量,一周用1至2小时滴注一次或两次,持续数周。

[0010] 已知所述制剂在达到全部功效前从膀胱中排出。1至2小时的较短驻留时间限制了治疗益处。此外,在达到治疗性组织水平的尝试中使用高浓度(40mg/ml)和高剂量(每滴注多达2克),以便努力克服驻留时间限制。然而,膀胱内高剂量吉西他滨的施用可导致显著的全身吸收并且引起胃肠、膀胱和骨髓毒性,进一步限制除局部耐受性问题之外的临床效用。

[0011] 文献还报告了比起静脉内输注(例如,用90分钟),通过推注(bolus injection)进行吉西他滨的静脉内全身施用(例如,用1至2分钟)被患者更好地耐受。这表明吉西他滨的延长暴露增加了毒性,并且应被避免。

[0012] 因此,仍然需要用于治疗膀胱癌的改进的药物递送方法和系统。例如,仍然需要在持续时期内向患者施用治疗水平的吉西他滨,同时避免或减轻已被观察到限制吉西他滨临床效用的毒性和耐受性问题。

简述

[0014] 在一方面,提供一种包含吉西他滨的药剂,所述药剂用于通过向患者膀胱中局部施用吉西他滨以在膀胱中的尿液中达到吉西他滨的持续浓度来治疗膀胱癌,所述吉西他滨的持续浓度足以在膀胱组织中产生吉西他滨的治疗浓度,其中向所述患者膀胱中的局部施用处于1mg/天至约300mg/天的吉西他滨游离碱当量(FBE)的中值平均量。在实施方案中,向所述患者膀胱中的局部施用处于1mg/天至200mg/天的吉西他滨(FBE)、5mg/天至100mg/天的吉西他滨(FBE)、10mg/天至50mg/天的吉西他滨(FBE)或15mg/天至25mg/天的吉西他滨(FBE)的中值平均量。在一种情况下,向所述患者膀胱中的局部施用处于约20mg/天的吉西他滨(FBE)的中值平均量。向所述患者膀胱中的局部施用可为连续的或间歇的。在实施方案中,连续的或间歇的施用是在1天至30天、1天至14天或1天至7天时期内。

[0015] 在优选的实施方案中,吉西他滨从膀胱内药物递送装置递送到膀胱中,所述膀胱内药物递送装置在持续时期内将吉西他滨连续地释放到膀胱中的尿液中。在另一个实施方案中,吉西他滨从施加至膀胱的包衣物质递送到膀胱中,所述包衣物质(例如,粘膜粘着制剂)在持续时期内将吉西他滨释放到膀胱中的尿液中。在又一个实施方案中,通过部署到膀胱中的尿道导管或耻骨上导管来在持续时期内将液体形式的吉西他滨泵送到膀胱中。

[0016] 在另一个实施方案中,提供了用于向需要治疗膀胱癌的患者施用吉西他滨的药物递送装置,所述药物递送装置通过以膀胱内方式向所述患者的膀胱中施用吉西他滨以在膀胱中的尿液中达到吉西他滨的持续浓度,所述吉西他滨的持续浓度足以在膀胱的组织中产生吉西他滨的治疗有效浓度。在具体实施方案中,药物递送装置包括被配置用于膀胱内插入的壳体和包含吉西他滨的剂型,其中所述壳体保持所述剂型并且被配置成将吉西他滨以对于治疗前列腺在治疗上有效的量来释放到膀胱中,其中所述装置被配置成以1mg/天至约300mg/天的吉西他滨的中值平均量来将吉西他滨释放到膀胱中。在优选的实施方案中,所述壳体在没有预限定释放孔的情况下释放吉西他滨。在这个优选实施方案的具体版本中,所述壳体通过扩散穿过药物可渗透性聚合物壁来释放吉西他滨。含有吉西他滨并可控制地释放吉西他滨的壳体可在保持形状与部署形状之间弹性变形,所述保持形状被配置成使所述装置保持在患者的膀胱中,所述部署形状用于使所述装置穿过患者的尿道。

[0017] 在又一个实施方案中,提供了治疗膀胱癌的方法,所述方法通过向患者膀胱中局部施用吉西他滨以在膀胱中的尿液中达到吉西他滨的持续浓度,所述吉西他滨的持续浓度足以在膀胱组织中产生吉西他滨的治疗浓度。在实施方案中,向所述患者膀胱中的局部施用处于1mg/天至约300mg/天的吉西他滨(FBE)的中值平均量。在一个实施方案中,所述方法还包括向患者施用至少第二治疗剂。所述第二治疗剂可以膀胱内方式施用。在另一个实施方案中,所述方法还包括以有效增强或以其他方式改变吉西他滨的溶解的量向膀胱中施用

尿素或另一种溶解度改变剂。在实施方案中,第二治疗剂和/或溶解度改变剂从释放吉西他滨的膀胱内装置中释放。

附图简述

- [0019] 图1A-1B示出如本文所述的可用于施用吉西他滨的膀胱内药物递送装置的一个实施方案。
- [0020] 图2A-2B示出如本文所述的可用于施用吉西他滨的膀胱内药物递送装置的另一个实施方案。
- [0021] 图3A-3C示出如本文所述的可用于施用吉西他滨的膀胱内药物递送装置的又一个实施方案。
- [0022] 图4A-4B示出如本文所述的将膀胱内药物递送装置插入患者的膀胱中以局部施用吉西他滨的方法。
- [0023] 图5A示出如本文所述的施加至膀胱壁的内表面以局部施用吉西他滨的材料。
- [0024] 图5B示出如本文所述的将包衣材料应用于膀胱壁的内表面上以局部施用吉西他滨的方法。
- [0025] 图6示出将液体药物或药物制剂施加到膀胱中的方法。
- [0026] 图7示出在膀胱灌注和静脉内施用后前列腺中吉西他滨的浓度。
- [0027] 图8示出在膀胱灌注和静脉内施用后吉西他滨的血浆水平。
- [0028] 图9示出在膀胱灌注和静脉内施用后膀胱中的¹⁴C吉西他滨浓度。
- [0029] 图10A-C示出用于通过渗透盘 (permeation disk) 来释放吉西他滨的膀胱内药物递送装置的一个实施方案。图10A是装置的平面图。图10B是图10A中示出的装置的四个药物贮器模块之一的剖视图,示出各模块的药物片剂和渗透盘。图10C是图10A中示出的装置的部分壳体/主体部分在与所述装置的其他部件组装前的透视图。
- [0030] 图11-12是示出在体外从图10A-C示出的装置中释放的吉西他滨的积累量的图。
- [0031] 图13-14是示出来自动物研究的吉西他滨、dFdU及其组合各自的尿液浓度的图。

详述

- [0033] 已发现通过膀胱内施用进行吉西他滨的连续递送产生了穿过膀胱壁的意外药物分布,并且在所有膀胱层中均达到了处于或高于预计治疗阈值的药物水平一而没有显著的血浆/全身性暴露。因此,本文描述的组合物、系统和方法可用来在有需要的膀胱组织中达到吉西他滨的治疗有效量,同时还被正常膀胱组织良好耐受并且使全身性暴露最小化。
- [0034] 如本文所用,术语“吉西他滨”包括化合物吉西他滨,以及其药学上可接受的盐、酯、酰胺、溶剂合物和前药。具体而言,包括吉西他滨的盐酸盐。吉西他滨可用一种或多种适合的药学上可接受的赋形剂来配制。
- [0035] 在某些实施方案中,可使受控量的吉西他滨以足以在膀胱组织中产生和维持药物的治疗浓度的浓度和时间期限来溶解于患者膀胱中的尿液中。然而,由于膀胱限制了尿液成分吸收到体循环中,所以有利地使药物的全身全身性暴露最小化。
- [0036] 多种方法可用于达到吉西他滨的所需尿液浓度。在一个实施方案中,可通过将简单溶液直接滴注到膀胱中来提供所述药物。例如,在治疗期间,可通过尿道导管或耻骨上导

管将所述药物的溶液以连续或脉动方式泵送到膀胱中。在另一个实施方案中，将所述药物从部署在膀胱中的装置或组合物中释放，其中所述装置或组合物在指定治疗期间以有效产生尿液中所需药物浓度的速率来释放所述药物(连续地或间歇地)。例如，药物可从插入膀胱内的装置中释放到膀胱中，然后所述药物扩散到膀胱中。在治疗期结束时，可从膀胱中收回所述装置，或可通过再吸收、溶解、排泄或其组合而除去所述装置。

[0037] 在优选实施方案中，从膀胱内装置中向膀胱施用吉西他滨。以下美国专利申请公布中描述了可被调节以实现本文描述的剂量方案的膀胱内药物递送装置的实例，以及将那些装置部署到膀胱中的方法：US2012/0203203(Lee等)；US2012/0089122(Lee等)；US 2012/0089121(Lee等)；US2011/0218488(Boyko等)；US2011/0202036(Boyko等)；US2011/0152839(Cima等)；US2011/0060309(Lee等)；US2010/0331770(Lee等)；US2010/0330149(Daniel等)；US 2010/0003297(Tobias等)；US2009/0149833(Cima等)；US 2007/0202151(Lee等)；WO 2014/144066(Lee等)；U.S.2014/0276636(Lee等)；以及WO 2015/026813(Lee等)。

[0038] 在从膀胱内药物递送装置递送吉西他滨的实施方案中，所述药物可以不同形式封装在所述装置中，这可取决于所述装置将所述药物可控地释放到膀胱中的流体(例如，尿液)中所使用的具体机构。在一些实施方案中，以固体、半固体或其他非液体形式提供所述药物，这可有利地促进在使用所述装置之前所述药物的稳定储存，并且可有利地使得能够以比以液体溶液的形式封装所述药物时可能的体积更小的体积来储存所述装置的药物有效载荷。在一个实施方案中，非液体形式选自片剂、颗粒剂、半固体(例如，软膏剂、霜剂、糊剂或凝胶剂)、胶囊剂及其组合。在一个实施方案中，所述药物是呈多种片剂的形式，诸如美国专利号8,343,516中描述的微型片剂。在其他实施方案中，所述药物可以液体形式(诸如，具有一种或多种药学上可接受的赋形剂的溶液)封装。

[0039] 图1A中示出药物递送装置100的实施方案。装置100包括具有药物贮器部分102和保持架部分104的装置本体。在图1中，装置100是以适于保持在体内的相对扩张形状示出的。在部署到体内后，装置100可呈现相对扩张的形状以使药物递送装置保持在体腔或管腔中。

[0040] 出于本公开的目的，术语诸如“相对扩张形状”、“相对较高轮廓形状”或“保持形状”一般表示适于使所述装置保持在预期植入位置中的任何形状，包括但不限于图1所示的适于使所述装置保持在膀胱中的双圈饼干形状。类似地，术语诸如“相对较低轮廓形状”或“部署形状”一般表示适于使药物递送装置部署到体内的任何形状，包括适于通过导管、膀胱镜或定位在尿道中的其他部署器械的工作通道部署所述装置的线性或细长形状。在实施方案中，药物递送装置可自然地呈现相对扩张的形状，并且可以用手或借助于外部设备使其变形成相对较低轮廓的形状以便插入体内。一旦已部署，装置即可自发地或自然地恢复成初始的相对扩张的形状以便保持在体内。

[0041] 在所示出的实施方案中，药物递送装置100的药物贮器部分102和保持框架部分104纵向对准并且沿它们的长度彼此连接，尽管其他配置也是可能的。药物递送装置100包括限定药物贮器管腔108(即，药物壳体)和保持架管腔110的弹性或柔性装置本体106。药物贮器管腔108被设计成封装包含所述药物的药物制剂。在所示实施方案中，包含吉西他滨的药物制剂为许多固体药物单元112的形式，其可为片剂。保持框架管腔110被设计成来装有保持框架114以形成保持框架部分104。所示出的管腔108、110是彼此分立的，尽管其他配置

也是可能的。

[0042] 如图1B的剖视图中所示,装置主体106包括限定药物贮器管腔108的管或壁122和限定保持框架管腔110的管或壁124。管122、124以及管腔108、110可为大致圆柱形,其中药物贮器管腔108具有比保持框架管腔110相对更大的直径,尽管可基于以下各项来选择其他配置:例如,待递送的药物量、保持框架的直径以及部署考虑因素,诸如部署器械的内径。限定保持框架管腔110的壁124可沿限定药物贮器管腔108的壁122的整个长度延伸,使得保持框架管腔110具有与药物贮器管腔108相同的长度,如图所示,尽管在其他实施方案中一个壁可比另一个壁短。在所示实施方案中,两个壁122、124沿所述装置的整个长度附接,尽管可使用间歇性附接。

[0043] 如图1A中所示,药物贮器管腔108以串联布置加载有许多药物单元112(包含吉西他滨)。实际上,可使用例如任何数量的药物单元,这取决于贮器和药物单元的大小。药物贮器管腔108包括第一端开口130和相对的第二端开口132。一旦药物单元112被装载,就将抑制插塞120设置在开口130和132中。在这个实施方案中,约束插塞120是固定到开口130、132中的圆柱形插塞。在其他实施方案中,利用其他结构或材料使开口130和132关闭,取决于具体实施方案,所述其他结构或材料可包括便于水或药物在使用期间进入或外出的孔或水可渗透或药物可渗透的壁。

[0044] 在其他实施方案中,药物贮器管腔可加载有除了作为固体药物单元之外的吉西他滨形式。例如,吉西他滨可采用诸如在油性或水性媒剂中的混悬剂、溶液剂或乳剂的形式,并且可含有制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以呈通过灭菌固体的无菌分离或通过冻干溶液获得的粉末形式,在使用前用合适的媒介物(例如,无菌、无热原的水)复原。

[0045] 在一个实施方案中,吉西他滨用包括粘度增强剂的一种或多种赋形剂来配制以控制溶解的吉西他滨从装置壳体中的释放孔中释放。在另一个实施方案中,装置贮器包括吉西他滨和粘度增强剂,但是他们不是共配制的并且反而被提供于贮器内的分立区中(例如,作为单独的片剂)。包括但不限于聚环氧乙烷(PEO)的适合的粘度增强剂在制药领域中是已知的。在实施方案的一些变型中,粘度增强剂可与尿素或另一种渗透剂一起提供(例如,配制)。

[0046] 在一个实施方案中,吉西他滨与溶解度增强剂一起向患者施用。在一个实施方案中,溶解度增强剂是尿素。在一个实施方案中,将尿素提供于片剂或其他固体形式中,并且与吉西他滨一起加载于膀胱内药物递送装置的药物贮器中。取决于装置,尿素还可作为渗透剂而发挥作用以促进在药物贮器中产生渗透压。在具体实施方案中,吉西他滨和渗透剂被配置为定位于如PCT WO 2015/026813(Lee等)中所述的药物贮器的不同区中的单独的片剂(或其他固体形式),所述申请以引用方式并入本文。

[0047] 保持框架管腔110加载有保持框架114,所述保持框架114可为弹性线,例如,超弹性合金诸如镍钛诺。保持框架110可被配置来自发地恢复成保持形状,诸如所示出的示例性“卷饼”形状或另一种螺旋形状,诸如先前并入的申请中所公开的那些形状。具体而言,保持框架114可使装置100保持在体内,诸如膀胱中。例如,保持框架114所具有的弹性限度和模量可以允许装置100以相对较低轮廓的形状引入到体内,允许装置100一旦进入体内就恢复成相对扩张的形状,并且阻止所述装置响应于预期的力(诸如与逼尿肌收缩和排尿相关联

的水动力)而在体内呈现相对较低轮廓的形状。因此,装置100一旦被植入,就可保持在体内,从而限制或防止意外排出。

[0048] 用于形成装置主体106的材料至少部分地可为弹性或柔性的,以允许装置100在部署形状与保持形状之间移动。当装置处于保持形状时,保持框架部分104可倾向于位于药物贮器部分102内部,如图所示,尽管在其他情况下,保持框架部分104可定位在药物贮器部分102内部、外部、上方或下方。

[0049] 用于形成装置本体106的材料可为透水的,以使得一旦所述装置被植入,增溶流体(例如,尿液)就可进入药物贮器部分102以使药物单元112溶解。例如,可使用硅酮或另一种生物相容性弹性材料。在其他实施方案中,所述装置本体可至少部分地由水不可渗透的材料形成。

[0050] 图2A示出膀胱内药物递送装置200的另一个实施方案,所述药物递送装置200包括装载有药物212的药物贮器202,和包括与紧固件230相关联的两根细丝220、222的保持结构。如图所示,药物贮器202是可在相对线性部署形状(诸如,图2A所示形状)与相对圆形保持形状(诸如,图2B所示形状)之间变形的细长管。可将药物212装载在呈柔性形式的管中,以使得药物贮器202可在所述两种形状之间移动。例如,药物212可为许多固体药物片剂、液体或凝胶。细丝220、222可附接至药物贮器202的相对端并且通过紧固件230结合。可调节紧固件230以调节一根细丝220相对于另一根细丝222的位置,从而调节药物贮器202的一端相对于另一端的位置。通过调节细丝220、222来将药物贮器202的两端更紧密地拉在一起,装置200可呈现保持形状,并且此后通过防止利用紧固件230来调节细丝220、222,可保持装置200处于保持形状。在这样一个实施方案中,在装置200插入膀胱中之后,通过手动地调节细丝220、222来将装置200手动地调节成保持形状。

[0051] 在所示实施方案中,紧固件230是压紧螺帽,所述压紧螺帽允许缩短细丝220、222在药物贮器两端与压紧螺帽之间的部分,但防止细丝220、222的这些部分伸长。因此,通过以压紧螺帽来拉动细丝220、222中的一根或两根,可将药物贮器202的两端更紧密地拉在一起,从而导致装置200呈现保持形状。一旦这样调节细丝220、222,压紧螺帽就会防止细丝220、222伸长,从而保持所述装置处于保持形状。因此,一旦装置200被植入,将装置200手动地调节成保持形状就只需要拉动细丝220、222中的一根或两根,尽管可使用需要单独操作的其他紧固件230。还可使用其他紧固件。

[0052] 图3A-3C中示出膀胱内药物递送装置的另一个实施方案。在这个实施方案中,所述装置包括具有单个连续结构的壳体300,所述结构具有多个分离的药物贮器管腔320并且任选地具有其中设置有保持架360的至少一个保持架管腔330。各药物贮器管腔320具有两个限定开口,如图3B所示的剖视图,并且被确定尺寸以便容纳至少一个固体药物单元340。例如,固体药物单元340可为药物片剂或胶囊剂。在另一个实施方案(未示出)中,每个药物贮器管腔具有单个限定开口。所述壳体可由柔性聚合物(诸如硅酮)形成。图3B是将图3A所示壳体的药物贮器管腔320中的一个沿线3B-3B平分的平面的剖视图。如图3B所示,单片壳体300具有在其药物贮器管腔320中的接触固体药物单元340两端的两个限定开口(350a、350b)。在这个实施方案中,保持架管腔330平行于壳体的纵轴并且垂直于药物贮器管腔320对齐。图3C是当图3A所示的装置300处于其保持形状时所述装置的实施方案的一部分的透视图,所述透视图是在保持架360被设置在保持架管腔330中时获得的。这个实施方案的壳

体中的药物贮器管腔320和保持架管腔360被定向成使得药物贮器管腔320在保持架360的弧形之外。另选地，可使图3C中的壳体围绕保持架360旋转180度，以产生其中药物贮器管腔320被布置在保持架360的弧形内的配置。通过这个实施方案，当被部署并保持在膀胱中时，所述装置在固体药物单元与所述装置周围的尿液之间提供充分的直接接触。在实施方案中，药物从所述装置的释放是由于固体药物单元表面的接触部分的腐蚀而受到控制，从而使得来自药物递送装置的药物释放速率可与固体药物单元的总接触表面积成正比，并且受其限制。

[0053] 吉西他滨从本文描述的膀胱内装置中的释放可受不同的作用机制驱动和控制。在不同实施方案中，所述药物可通过扩散穿过药物壳体壁、通过扩散穿过药物壳体壁中的一个或多个限定孔、通过穿过药物壳体中的孔的渗透压、通过穿过一个或多个瞬时形成的微通道的渗透压、通过与膀胱中尿液接触的药物制剂的腐蚀或通过其组合来从膀胱内药物递送装置中释放。在优选实施方案中，药物释放通过药物溶解穿过限定部分装置壳体的药物可渗透性聚合物或基质部件来控制。在一个实施方案中，所述装置包括药物可渗透的聚合物部件。

[0054] 在具体实施方案中，药物递送装置包括壳体，其具有由第一壁结构和亲水的第二壁结构约束的封闭式药物贮器管腔；以及包含吉西他滨的药物制剂，其包含在所述药物贮器管腔中，其中所述第一壁结构对水是可渗透的或不可渗透的并且对药物是不可渗透的，并且所述第二壁结构对吉西他滨是可渗透的。束缚并限定装置的药物贮器的所述壁由作为第一壁结构的第一材料和作为第二壁结构的第二材料制成，以便基本上仅穿过第二材料发生药物释放。在一个实施方案中，所述装置不包括孔；药物释放仅通过扩散穿过第二壁结构。如本文所用，术语“对药物不可渗透的”和“对水不可渗透的”指壁结构大致上对药物或对水是不可渗透的，以便在治疗释放期内基本上没有药物或水通过壁结构释放。对于在膀胱中的使用，希望所述装置在逼尿肌收缩期间是顺应性的(即，易折的、感觉柔软的)以便避免或缓和对患者造成的不适和刺激。因此，第一和第二构建材料的硬度是设计依据，并且在构建给定尺寸的装置壳体时可限制高硬度材料的比例，同时保持其在膀胱内是适当顺应性的。例如，TecophilicTM热塑性聚氨酯(Lubrizol公司)可具有大于70A的肖氏硬度，诸如80A至65D，而硅酮管可有50A至70A的肖氏硬度。因此，有利的是利用这两种不同的聚合物材料的组合，而不是完全由遇水膨胀的亲水的、药物可渗透的第二材料制成所述装置。

[0055] 继续此具体实施方案，第一壁结构可由硅酮形成。例如，壳体可包括硅酮管，所述硅酮管的壁作为第一壁结构。在其他的实施方案中，第一壁结构可由其他的水可渗透的材料形成。药物优选为固体形式(例如片剂或多个片剂)，并且第一壁结构是水可渗透的，以允许药物在药物贮器管腔中时的体内溶解。例如，第一壁结构可由具有约50A至约70A的肖氏硬度值的硅酮形成。第二壁结构可为亲水的聚合物，其被设计来吸收水。例如，第二壁结构可以是亲水的弹性材料，其至少部分由亲水聚氨酯、亲水聚酯或亲水聚酰胺制成。在优选的实施方案中，第二壁结构包括热塑性聚氨酯，诸如TecophilicTM热塑性聚氨酯、HydroThaneTM热塑性聚氨酯(AdvanSource Biomaterials Corp.)、QuadraphilicTM热塑性聚氨酯(Biomerics, LLC)(ALC级别是脂肪族聚碳酸酯基的亲水聚氨酯，并且ALE级别是脂肪族聚醚基的亲水聚氨酯)、HydroMedTM(AdvanSource Biomaterials Corp.)或Dryflex[®]

(HEXPOL TPE)。另一种亲水的聚合物是聚醚嵌段酰胺 Pebax[®] MV 1074 SA 01 MED (Arkema)，所述聚合物是由柔性的且亲水的聚醚和刚性的聚酰胺制成的热塑性弹性体。例如，第二壁结构的亲水材料可具有约70A至约65D的肖氏硬度值。可选择特定材料及其厚度和壁面积以控制水和药物渗透速率，并且因此实现吉西他滨的特定释放曲线。

[0056] 第一和第二壁结构的布置可采用多种形式。在某些实施方案中，第一壁结构是圆柱形管并且第二壁结构是设置在圆柱形管的至少一端的端壁，或第一壁结构和第二壁结构彼此相邻并且一起形成圆柱形管。也就是说，通过药物扩散穿过药物可渗透的部件来控制药物释放，所述部件定义封闭式装置壳体的一部分。药物可渗透的壁结构可被定位、设定尺寸并且具有材料性质，以提供药物从装置中扩散的受控速率。在一个实施方案中，如以下实施例4所述，第一壁结构是圆柱形管并且第二壁结构是设置在所述圆柱形管的至少一端的端壁。

[0057] 图4A和4B中示出插入膀胱内装置400以用于所述药物到膀胱中的随后的控释的一个实施方案。这里，当装置400离开部署器械402时，所述装置示出为呈现保持形状。部署器械402可为任何合适的装置。所述部署器械可为管腔装置，诸如导管、尿道导管或膀胱镜。部署器械402可为市售装置或特别适用于本发明的药物递送装置的装置。图4B示出装置400插入到膀胱中，其中通过实例示出成年男性解剖结构。使部署器械402通过尿道插入至膀胱，并且可使装置400经过/穿过部署器械402、由管心针或润滑剂流或其组合驱动直到装置400离开进入膀胱中，并且如图所示处于保持形状。

[0058] 从以下实施例中所述的研究中，已惊奇地发现具有极小释放孔或孔口的装置实施方案是优选的，并且在没有预限定孔口的情况下释放药物的装置实施方案是更优选的。这是因为，观察到与利用相对较大释放孔口的装置实施方案相比，这些实施方案可有效消除或至少基本上降低尿道上皮损伤的发生率。不受任何理论的约束，据信较大孔口装能够在与装置释放孔相邻的区域中的尿道上皮组织表面处形成吉西他滨的局部高药物浓度，并且这些局部组织区域可因此受损。相比之下，在装置系统利用没有预限定孔口或具有非常小的释放孔口的释放机制的情况下，所述局部高药物浓度不太可能发生。在PCT专利申请公布号W0 2014/144066 (TB 130) 和美国专利申请公布号2014/0276636 (TB 134) 中描述了此类适合的“无孔口”释放系统的实例，所述申请以引用方式并入本文。

[0059] 在所述装置包括呈固体形式的药物的一些实施方案中，在所述装置内的药物溶解后发生药物从装置洗脱。体液进入所述装置、接触药物并使药物增溶，并且此后溶解的药物在渗透压下或通过扩散从所述装置中扩散出来或从所述装置中流出。例如，在装置植入膀胱的情况下，药物可在与尿液接触时溶解。

[0060] 在不同实施方案中，膀胱内装置可连续地或间歇地释放所述药物，以便在1小时到1个月的持续时期内(例如2小时到2周、6小时到1周、24小时到72小时等)在膀胱中达到在前列腺中产生所述药物的治疗有效浓度的所述药物浓度。在某些实施方案中，膀胱内装置可以1mg/天至1000mg/天(例如，20mg/天至300mg/天或25mg/天至300mg/天)的量释放吉西他滨。在某些实施方案中，这些释放速率在14天至21天治疗期内提供。

[0061] 在另一个实施方案中，可将包衣物质以膀胱内方式施加至膀胱壁(例如，至膀胱内的尿道上皮区域)，其中所述包衣物质包含吉西他滨或其他药物以及促进包衣物质粘着到膀胱壁的一种或多种赋形剂材料，并且在治疗期间提供对药物的连续控制释放。包衣物质

可为粘膜粘着制剂,诸如凝胶剂、软膏剂、霜剂、糊剂、薄膜、乳液胶、片剂、聚合物或其组合。粘膜粘着制剂聚合物可包括水凝胶或亲水性聚合物、聚卡波非(即,卡波普等)、壳聚糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、凝集素、聚乙二醇聚合物、纤维素或其组合。合适的纤维素包括甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素(CMC)、羟丙基纤维素(HPC)或其组合。包衣物质可包括渗透增强剂。渗透增强剂的非限制性实例包括二甲基亚砜(DMSO)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)、脂质、表面活性剂或其组合。如图5A所示,可将包衣物质500部署在膀胱550中,以使得包衣物质500接合膀胱壁552。

[0062] 可使用部署器械将包衣物质部署在膀胱中。图5B是男性泌尿生殖系统的矢状图,其示出正在通过部署器械502将包衣物质500部署到植入部位中。通过举例,示出男性解剖结构并且所述植入部位被示出为膀胱550。包衣物质500可为本文所述包衣物质之一的实施方案。部署器械502可为被设计成在身体的自然管腔中通行以便到达预期植入部位的任何装置。为了部署在膀胱550中,部署器械502被确定大小和形状以便穿过患者的尿道560到达膀胱550,如图所示。部署器械502可为已知装置,诸如导管或膀胱镜,或专门设计的装置。部署器械502用于将包衣物质500部署到体内并且随后从体内去除,从而将包衣物质500完全植入体内。一旦这样植入,包衣物质500就可在延长时期内将药物释放到体内。可使用类似过程通过其他自然管腔来将本文所述装置或药物中的任一个部署到身体的其他部分中。例如,如图6中所示,可使用部署器械602通过使部署器械602穿过尿道660来将液体药物或药物制剂600部署到膀胱650中。

[0063] 在一个实施方案中,向患者施用第二治疗剂。相对于吉西他滨的施用,可同时、依次或以重叠方式施用所述第二剂。所述第二治疗剂可以膀胱内方式施用。本文描述的方法和系统可用来以膀胱内方式施用第二治疗剂。第二治疗剂可包括细胞毒性试剂、镇痛剂、消炎剂或其组合。第二剂可通过与吉西他滨不同的作用机制来发挥作用,和/或可与吉西他滨一起来协同地发挥作用。在一个实施方案中,第二治疗剂预防、治疗或改善膀胱的膀胱炎。在另一个实施方案中,首先使用吉西他滨作为化学免疫治疗剂(chemoimmunotherapeutic)(例如,在TURBT之后的第一周期间),其中此后周期性地施用卡介苗(BCG)持续后继的时期。参见,例如Cho等,J. Int'l Med. Res. 37:1823-30(2009)。

[0064] 在不同实施方案中,可在TURBT之前、在TURBT之后、在TURBT之前或之后或没有TURBT的情况下进行吉西他滨至患者的膀胱内施用。

[0065] 在一个实施方案中,膀胱内吉西他滨用于非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)治疗中。在另一个实施方案中,膀胱内吉西他滨用于BCG难治性NMIBC中。在另一个实施方案中,其以重复剂量方式用诱导期来使用,随后使用一系列维持剂量,例如,一月一次的一周治疗,持续三个月,随后酌情使用每三个月一次的一周维持剂量。

[0066] 如本文所使用的术语“患者”或“受试者”是指人或其他哺乳动物,诸如在兽医、牲畜和临床研究应用中。在具体实施方案中,患者或受试者是成年人。在其他实施方案中,患者或受试者包括牛、狗、猫、山羊、绵羊和猪。

[0067] 参照以下非限制性实施例,可进一步理解本发明。

[0068] 实施例1:前列腺从膀胱中吸收吉西他滨

[0069] 对通过膀胱内插管用6小时或24小时连续灌注或通过单次IV推注来施用¹⁴C吉西他滨的雄性SpragueDawley大鼠进行研究。6小时或24小时连续灌注分别将6.9mg和26.6mg的

吉西他滨灌注到膀胱中。单次静脉内推注包括5.0mg的吉西他滨。

[0070] 将血液(图8)、尿液和组织样本(例如,膀胱、前列腺)(图7和9)收集,并且分析吉西他滨含量。结果示于图7-9中。这些结果表明,已发现,持续的吉西他滨尿液浓度在膀胱组织中产生显著的吉西他滨水平,所述吉西他滨水平达到或超过基于体外膀胱癌细胞实验的治疗浓度。图9中示出膀胱中的吉西他滨水平,其还描述了在临床相关的IV给药之后24小时膀胱中显著较低的吉西他滨浓度。图14中示出观测到的膀胱上皮、固有层、肌层和动脉外膜中的每个的吉西他滨水平,其还示出吉西他滨组织浓度的目标有效范围。

[0071] 实施例2:大型混合品种猎犬中的吉西他滨研究

[0072] 筛选被设计来将治疗水平(4mg/天和40mg/天)释放到尿液中的两种吉西他滨释放系统(如图1A-1B中所示的装置)。所述装置使用激光钻孔的孔口或穿孔的孔口以释放吉西他滨。将测试的系统与设计来模拟临床使用的标准膀胱内剂量的膀胱内滴注相比。试验动物为大型混合品种猎犬,其中各组的N=3。

[0073] 各系统在体外展示出不同的吉西他滨释放速率。在体内,一种系统产生极低的尿液和组织浓度,但被试验动物良好地耐受。另一种系统产生目标尿液浓度,但被试验动物不良地耐受。尿液曲线还是可变的,并且药物释放的持续时间不可接受地短。还观察到膀胱内施用产生了符合文献中报道的症状的显著尿道上皮损伤。

[0074] 总之,此研究表明装置/片剂制剂设计影响随时间推移的吉西他滨尿液浓度和膀胱耐受性。

[0075] 实施例3:小型猪中的吉西他滨膀胱灌注研究

[0076] 将变化浓度的吉西他滨灌注到猪中,持续7天,N=5(每治疗组2头雄性和3头雌性)。将灌注动物以选择来包括用于人中膀胱癌的目标剂量的浓度来给药。为了比较,将具有大口径端盖(具有大孔的抑制插塞,借此用于药物释放)的吉西他滨释放装置(如图1A-1B中所示)部署于单独的动物组中,所述大口径端盖具有中度体外释放速率。所有灌注组良好地耐受吉西他滨,包括最高灌注剂量。相比之下,吉西他滨释放装置产生中度尿液浓度,但不被良好地耐受。

[0077] 实施例4:通过渗透系统来释放吉西他滨的模块装置

[0078] 在四模块装置1000中测试盐酸吉西他滨,所述四模块装置1000示于图10A-C中。图10A示出了装置1000包括四个药物贮器模块1010A、1010B、1010C和1010D。为清楚起见,图10C仅示出装置的壳体部分(其中省略了其他部件),并且只针对药物贮器模块1010A和1010D。图10C示出药物贮器模块1010A和1010D的贮器侧壁1040A和1040D各自如何通过壁部分1012和保持架管腔1014来完整地连接起来的。通过割去双重管腔硅酮管来形成贮器侧壁1040A和1040D,以及壁部分1012和保持架管腔1014。(通过割去双重管腔硅酮管的三个间隔段来制成四模块装置)。各药物贮器模块包括由MED-4750(Nusil)制成的尺寸为2.64mm的ID和0.20mm的壁厚的硅酮管。硅酮管包括具有0.51mm ID和0.20mm壁厚的保持架管腔。镍钛诺保持架插入保持架管腔1014中。图10B示出药物贮器模块1010A的结构,包括盘1060,溶解的药物通过扩散来穿过盘1060释放。(其他三个药物贮器模块在构造方面与模块1010A相同。)通过将盘1060夹入外垫圈1100与内垫圈1120之间来使盘1060稳定在圆柱形管侧壁1040A的管腔内。各盘1060由HP-93A-100(Tecophilic[®]热塑性聚氨酯)制成,并且各盘1060的尺寸大约为0.5mm厚度和3.0mm OD。盘的OD(3.0mm)比硅酮管ID(2.64mm)大,因此盘摩擦地适配于

硅酮管中。内硅酮垫圈和外硅酮垫圈1120、1100由MED-4780(Nusil)制成，并且位于盘1060旁边，其中在垫圈1120、1100周围涂覆了硅酮粘合剂以将其固定在硅酮管1040A中。硅酮外垫圈1100的ID、OD和长度的尺寸分别为大约2.5mm、3.2mm和2mm，并且硅酮内垫圈1120的ID、OD和长度的尺寸分别为大约1.58mm、2.77mm和2mm。

[0079] 将具有2.6mm OD的多个药物片剂1080装载到硅酮管1040A中，之后用盘1060以及内垫圈和外垫圈1120和1100来闭合贮器的两端。片剂制剂为90%盐酸吉西他滨、5%PVP、2.5%硅酸铝镁和2.5%硬脂酸镁。加载于各四模块装置中的片剂的总质量大约为800mg。

[0080] 在37°C下用三个单元(R204-4至6)来进行体外释放实验。释放介质为去离子水，并且将时间点样品收集。吉西他滨释放受扩散穿过Tecophilic盘的控制。累积量和释放速率(以游离碱当量(FBE)计)分别示于图11和图12中。各误差条是围绕平均值的标准偏差(n=3)。一些误差条比符号小。

[0081] 用三头哥根廷小型猪来在体内测试具有相同设计的装置。将各装置通过膀胱镜以非手术方式穿过尿道来插入各动物的膀胱中。在8天的时期内测量吉西他滨和2',2'-二氟-2'-脱氧尿苷(dFdU)的尿液浓度。在8天的研究之后，将各装置通过膀胱镜和钳子以非手术方式穿过尿道来移除。组合的吉西他滨和dFdU的尿液浓度示于图13中。

[0082] 实施例5：小型猪中的吉西他滨递送装置筛选研究

[0083] 进行一系列原型筛选研究以改善基于在以上描述的小型猪灌注研究中发现的固有吉西他滨耐受性的药物递送系统设计。在此研究中，设计三种原型装置以将治疗水平的吉西他滨释放到尿液中。两种装置具有图1A-1B设计(具有用于药物释放的大口径端盖或激光钻孔的孔口)，并且一种装置具有图10A-10C设计(用于药物释放的药物可渗透性盘)。将三种研究完成，各研究在三头小型猪中测试单个原型设计，在所述研究中在7天的时期内将血液和尿液样品集中收集。

[0084] 发现具有用于药物释放的大口径端盖的图1A-1B设计的装置在动物中一致地产生了尿道上皮损伤。然而，发现具有激光钻孔的孔口的图1A-1B设计的装置减少了尿道上皮损伤的发生率，在所述装置中包含了粘度增强剂和吉西他滨。发现图10A-10C设计的无孔口装置完全消除了尿道上皮损伤的发生率。据信这种装置防止瞬时性高的局部吉西他滨浓度(在与装置的药物释放孔相邻的组织表面处)，据信所述瞬时性高的局部吉西他滨浓度促成了尿道上皮损伤的发生率。

[0085] 实施例6：小型猪中的吉西他滨递送装置筛选研究

[0086] 在此研究中，设计渗透性原型装置以将治疗水平的吉西他滨释放到尿液中。如在PCTWO 2015/026813中所总体描述的，装置被配置成使用定位于药物贮器内的单独位置的吉西他滨片剂和渗透剂片剂，所述申请并入本文相关部分中。装置的第一子集各自包括硅酮管，其在中心处于用于药物释放的管末端之间的区中具有75微米激光钻孔的孔口。管的管腔在释放孔口附近的中心区中加载有吉西他滨和尿素的混合物的片剂，并且在管腔的末端区中加载有尿素/Lubritab的片剂。装置的第二子集各自包括硅酮管，其在中心处于用于药物释放的管末端之间的区中具有150微米激光钻孔的孔口。管的管腔在释放孔口附近的中心区中加载有吉西他滨和尿素的混合物的片剂，并且在管腔的末端区中加载有尿素/PEO的片剂。在小型猪体内和体外测试所述装置，测量在7天内累积和平均释放的吉西他滨。来自75微米孔口装置的吉西他滨释放速率在7天内大约为120mg，并且来自150微米孔口装置

的吉西他滨释放速率在7天内大约为140mg。使用尿素/PEO制剂,当与尿素/Lubritab制剂相比时,观察到随着时间推移的尿液浓度变化适度较小。装置管腔中溶解的药物溶液的粘度因此可为控制药物释放方面的因素。

[0087] 来自实施例的结论

[0088] 提供目标浓度-穿过肿瘤细胞系的体外浓度的文献研究通常具有用于应答细胞系的 $0.5\mu\text{g/g}$ 与 $3.0\mu\text{g/g}$ (微克/克)之间范围的IC50值(参见,Jeon等,J.Urol.186(5):2084-93(2011))。所述文献还表明为了功效而需要高尿液浓度(例如,2000mg于多达50mL中),但是达到所述浓度的膀胱内滴注与安全和耐受性、全身毒性问题有关,并且降低泌尿道症状(LUTS)(参见,Catte1等,Annals Oncol.17(第5增刊):v142-47(2006))。

[0089] 然而,从前述实施例中描述的研究中,已测定了需要达到这些治疗性组织浓度的尿素中的吉西他滨浓度,并且发现其被尿道上皮耐受。换言之,不需要高的膀胱内尿液浓度。具体而言,已发现了递送这些水平的1/100(例如,20mg于多达50mL中)的膀胱内系统可为有效的。

[0090] 而且,已发现与关于吉西他滨的膀胱内灌注而提出的文献相对比,可进行吉西他滨的延长的膀胱内递送,而没有对尿道上皮的损害。

[0091] 本文所引用的出版物和致使它们被引用的材料以引用方式特别并入。本领域技术人员从前述的详述中将显而易知本文描述的方法和装置的修改和变更。所述修改和变更旨在处于随附权利要求书的范围内。

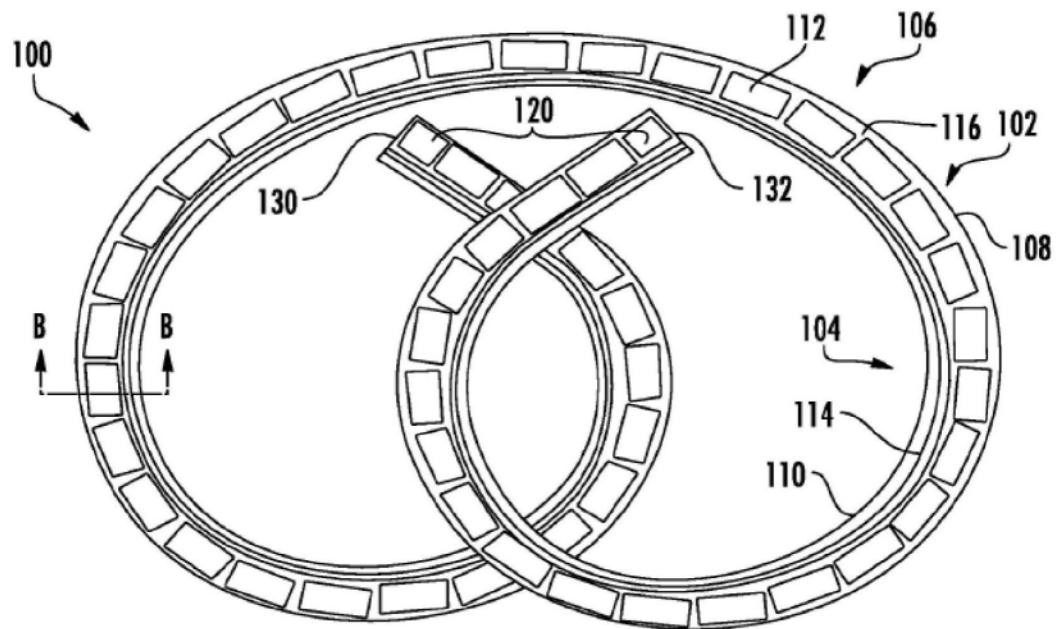


图1A

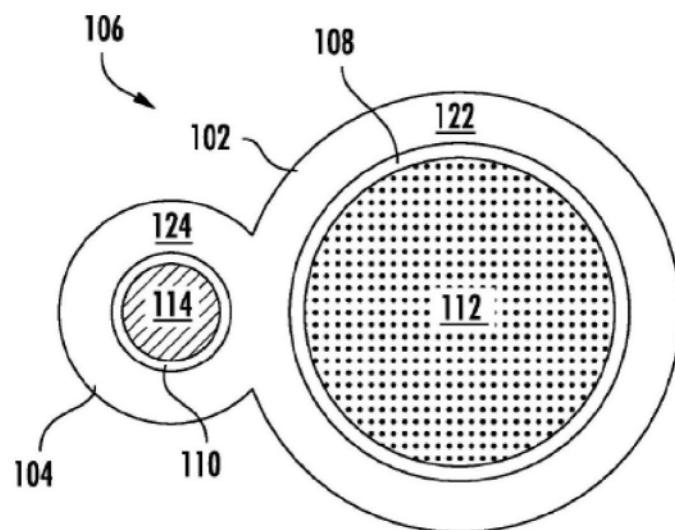


图1B

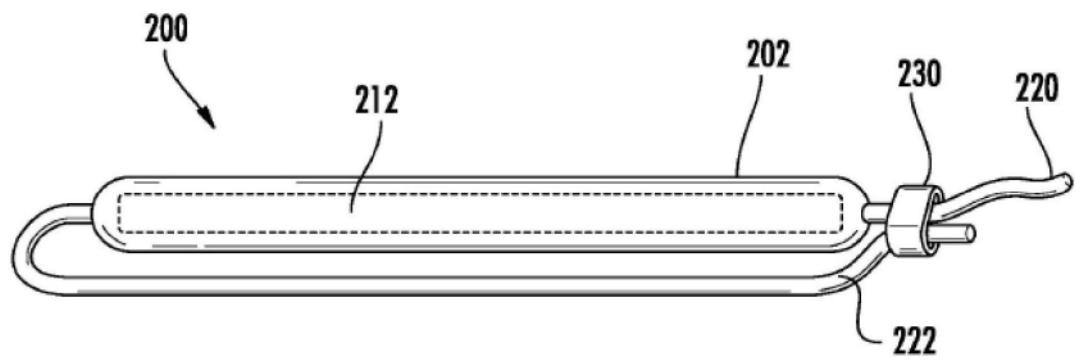


图2A

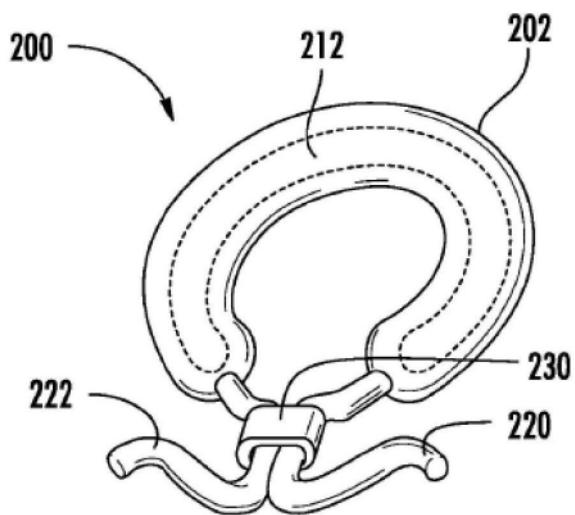


图2B

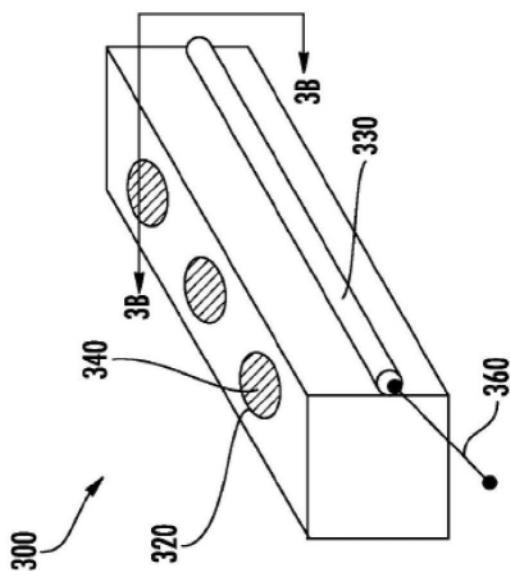


图3A

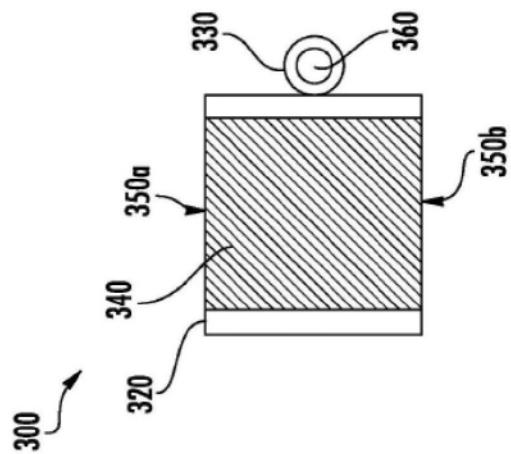


图3B

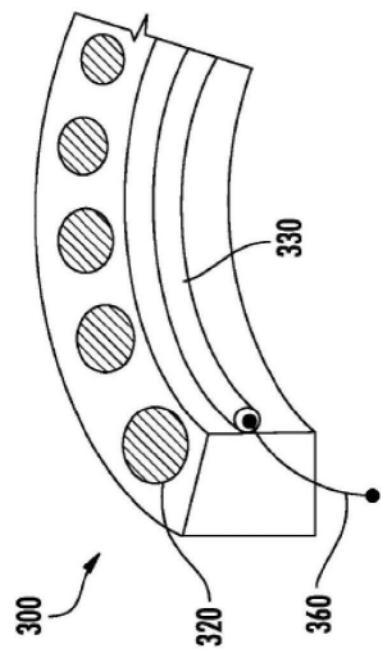


图3C

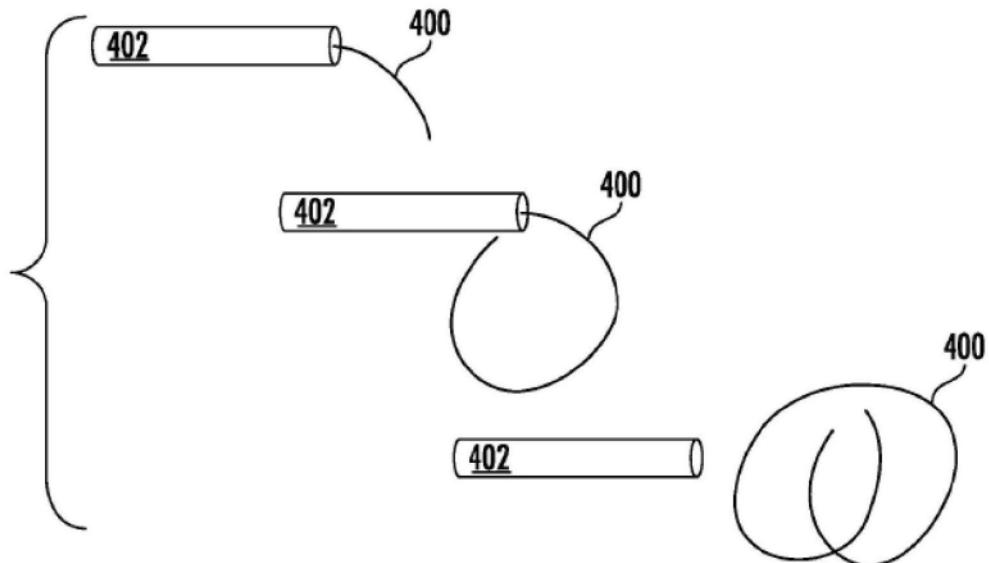


图4A

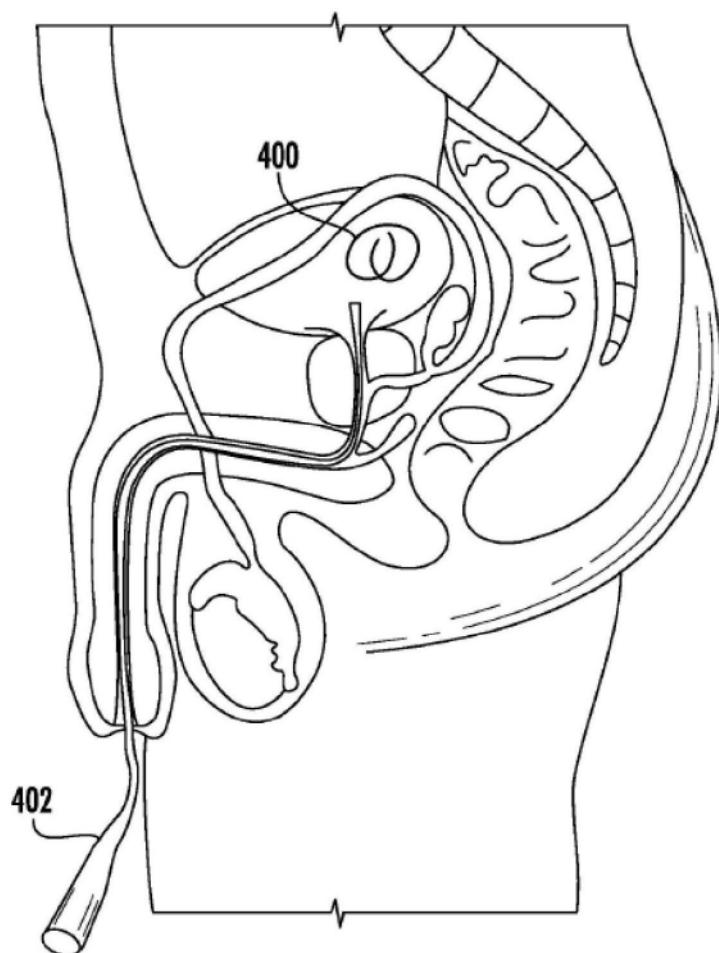


图4B

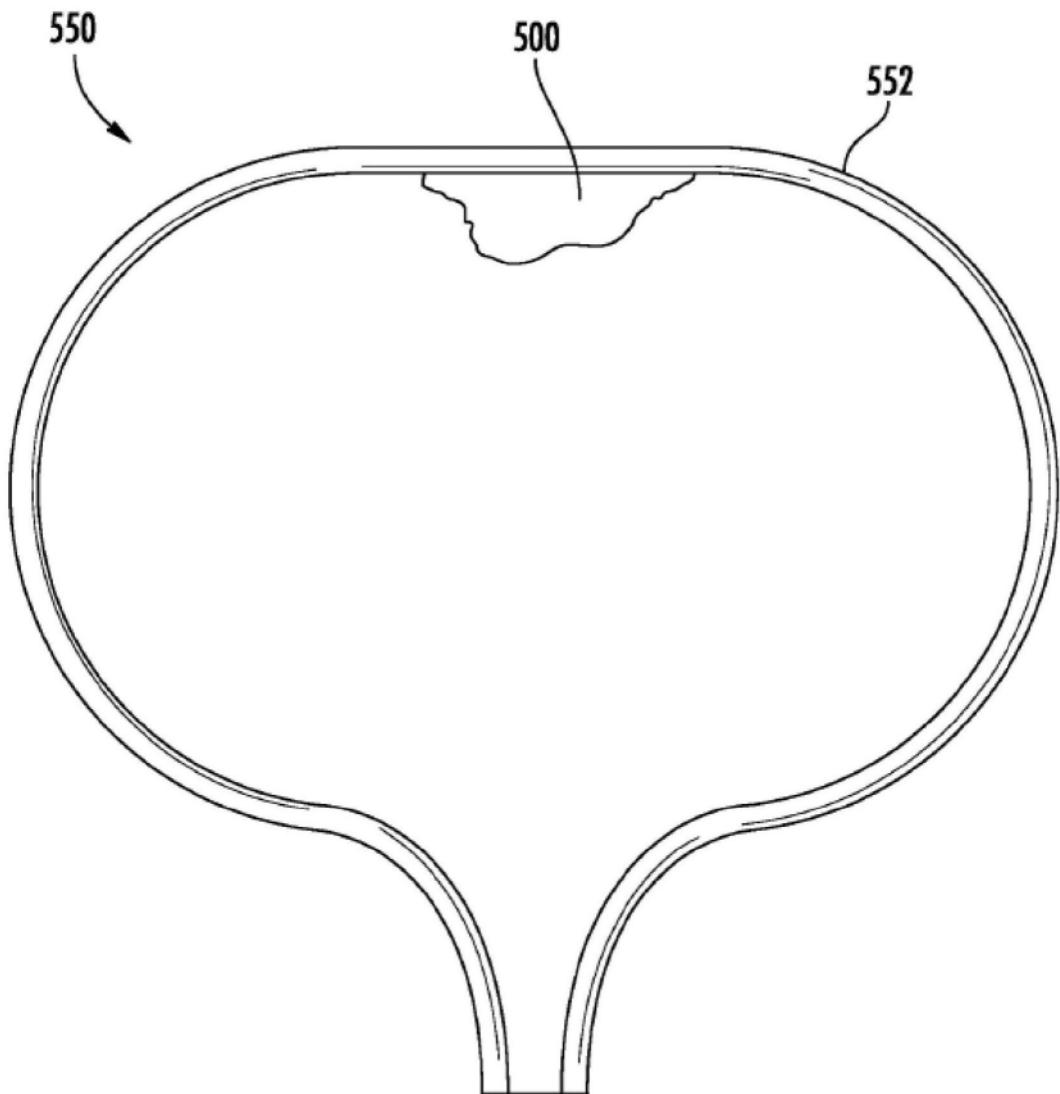


图5A

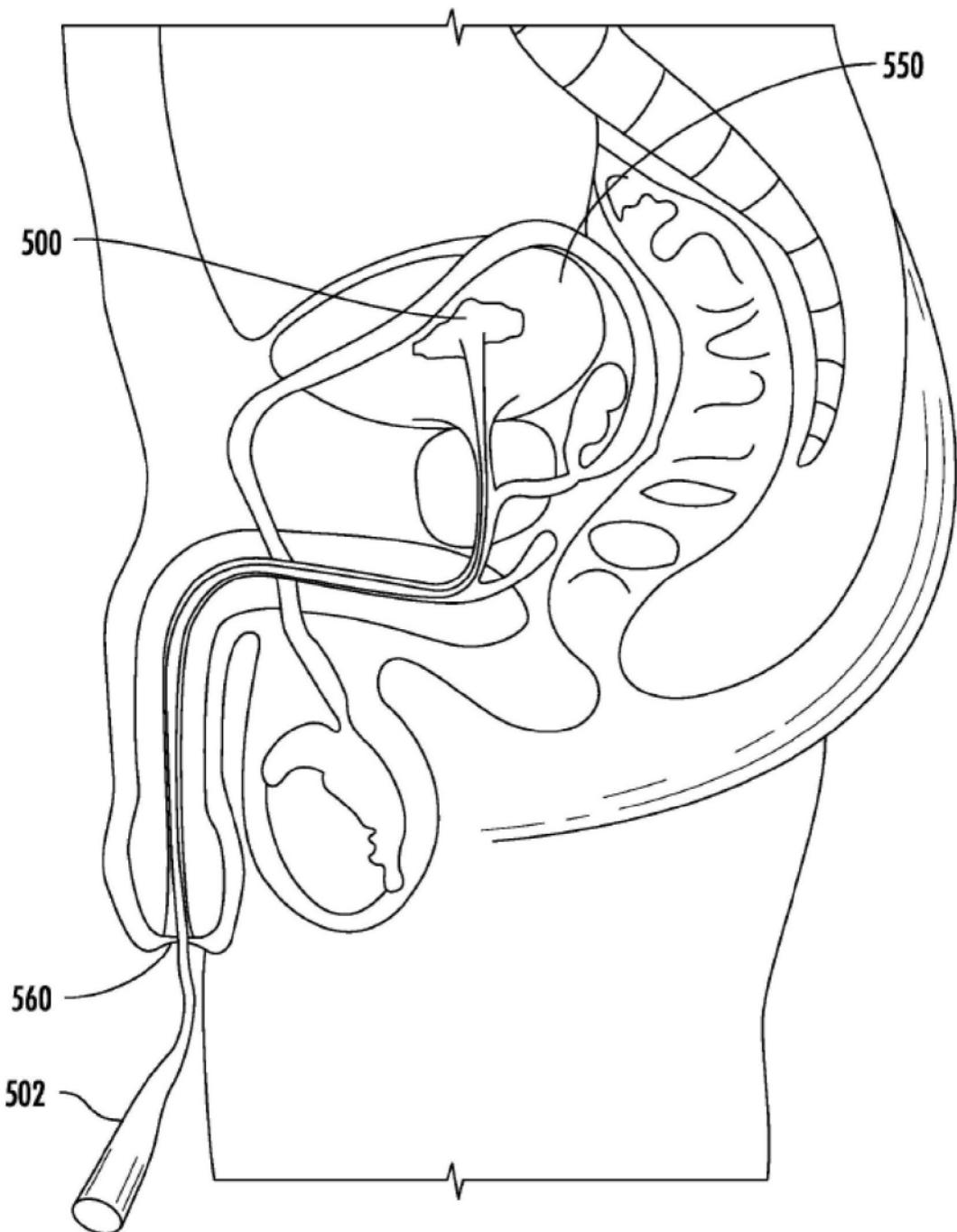


图5B

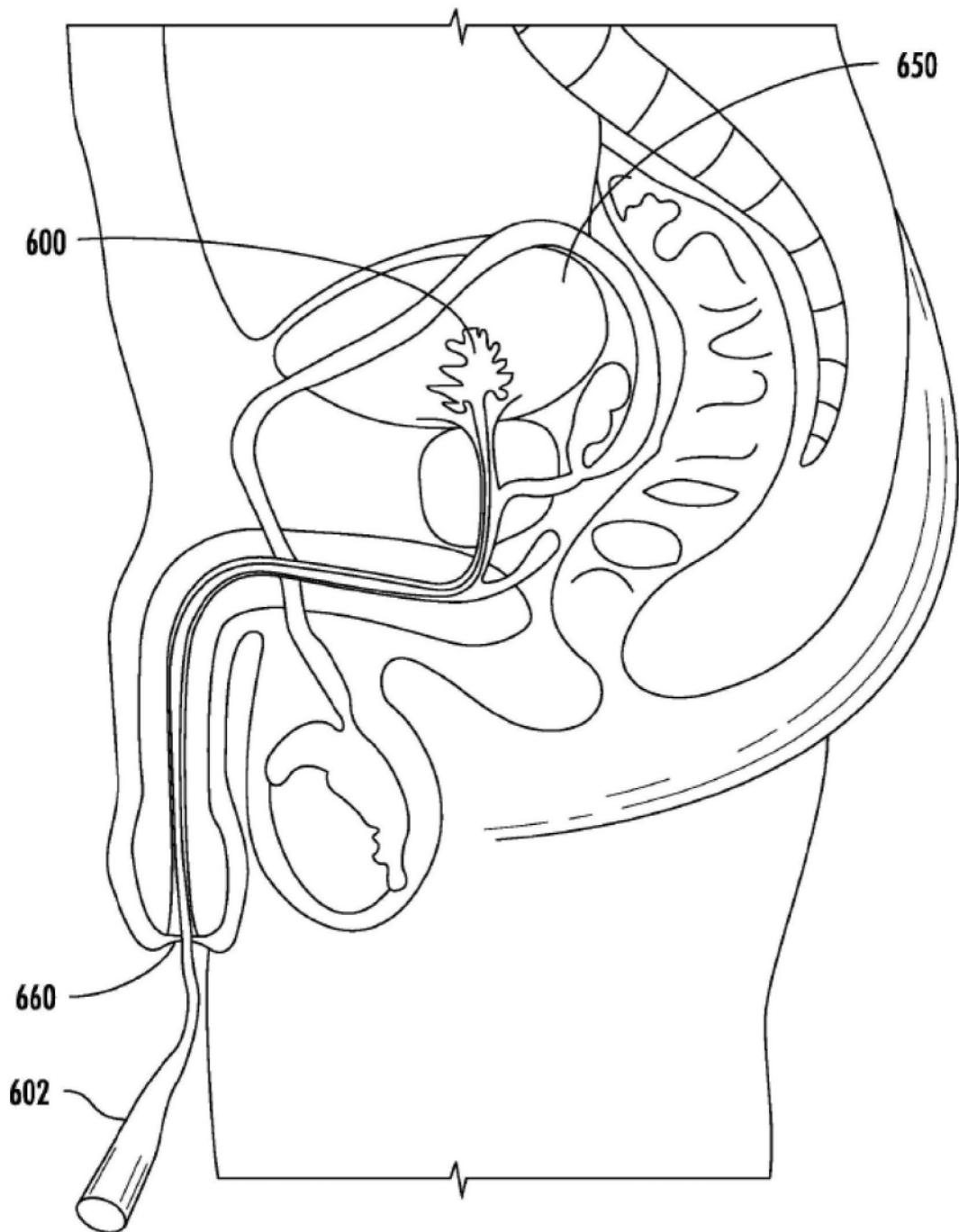


图6

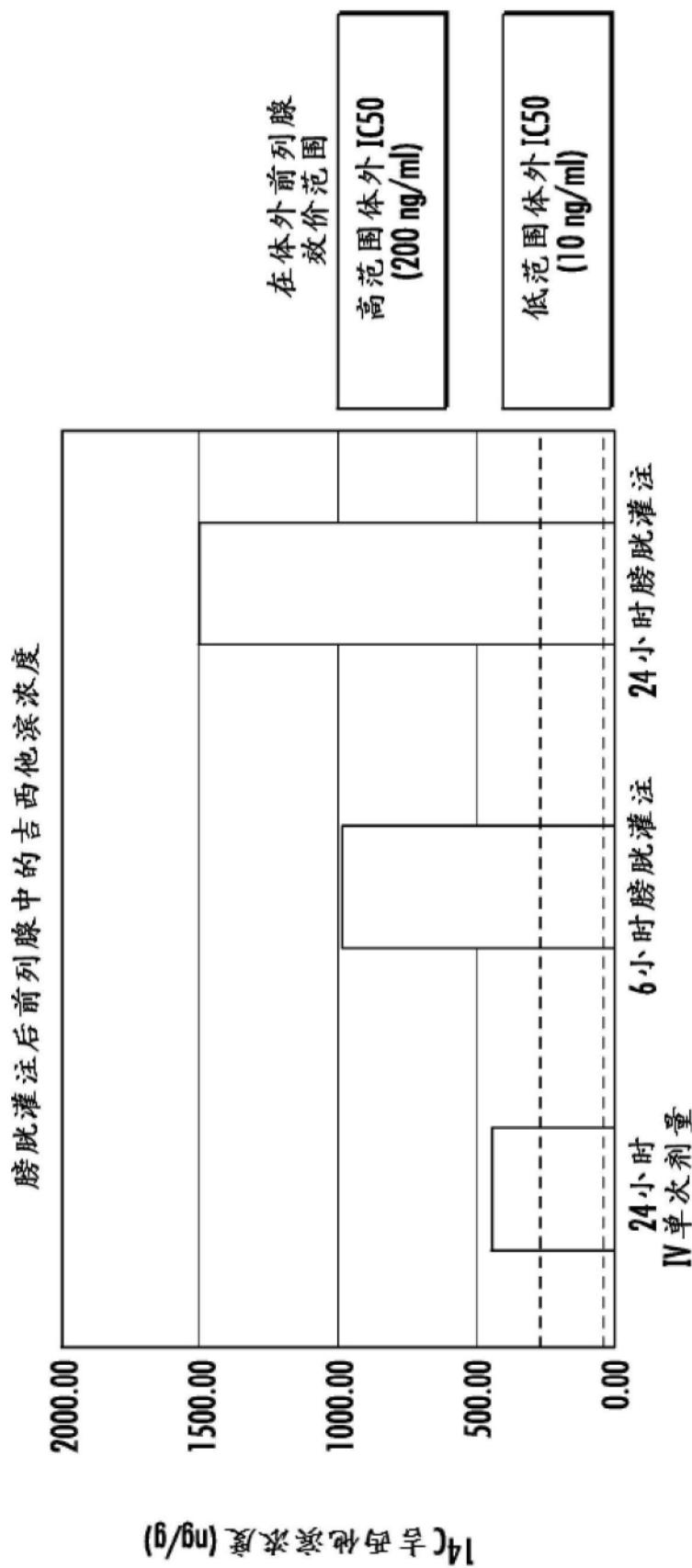


图7

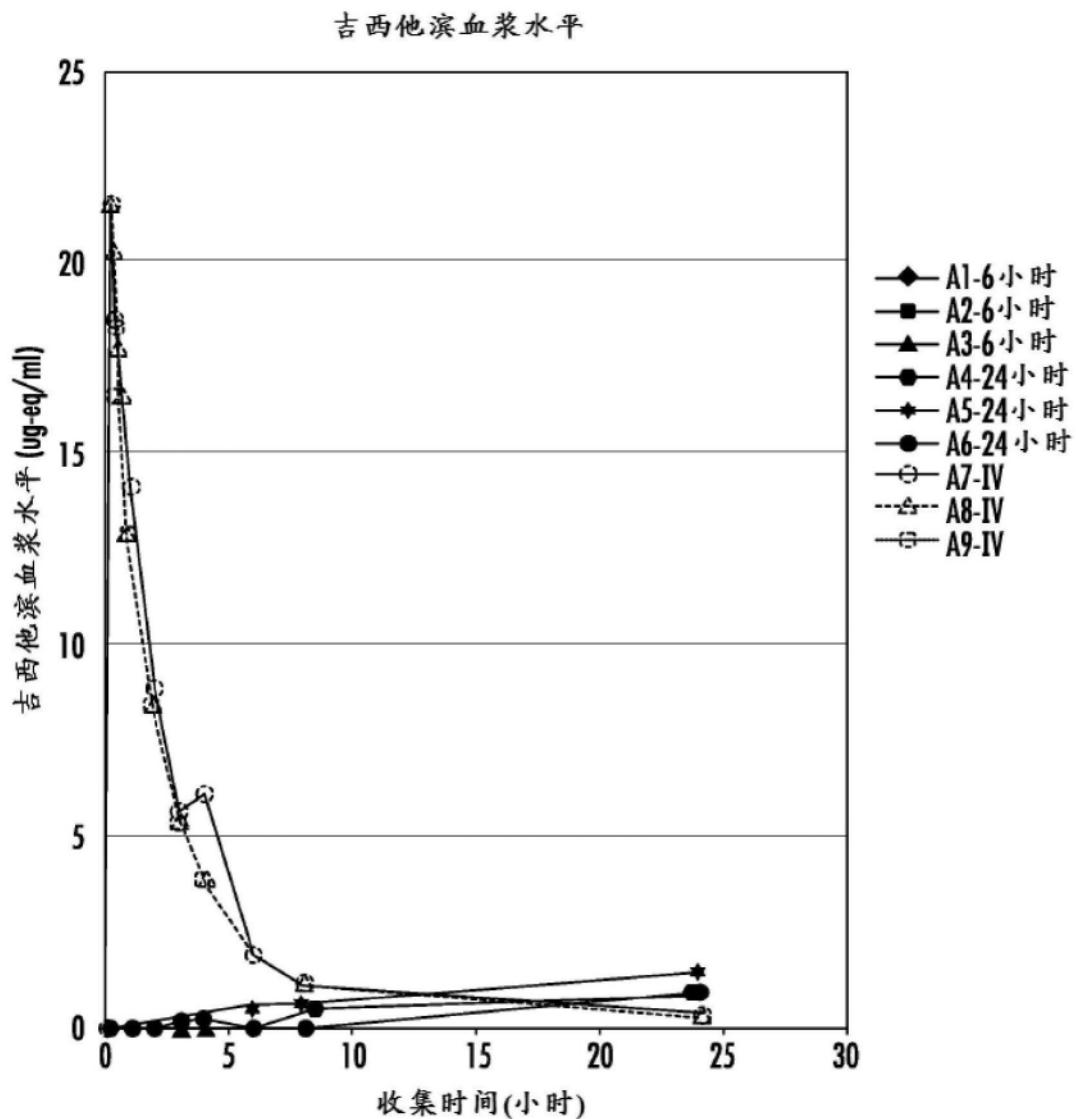


图8

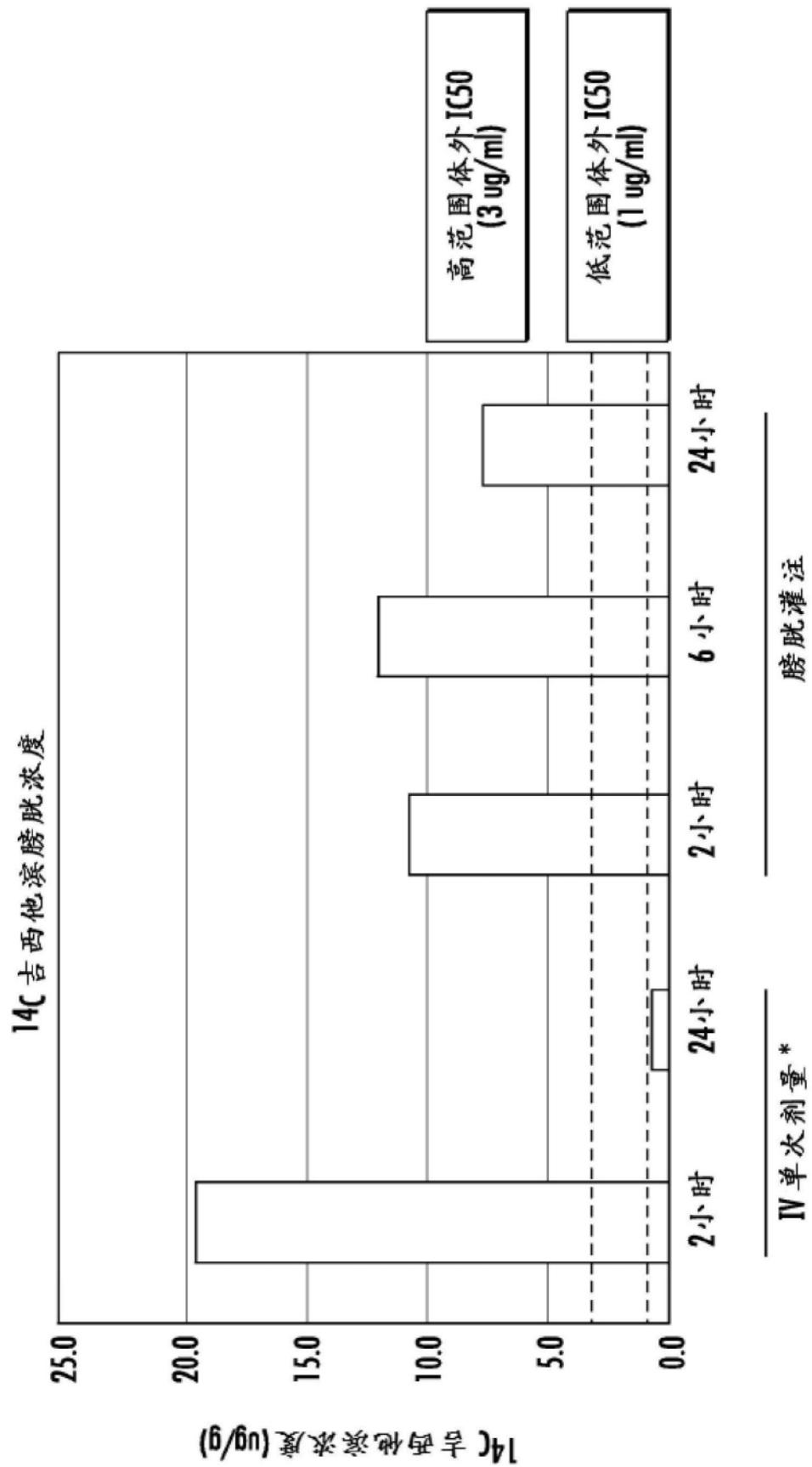


图9

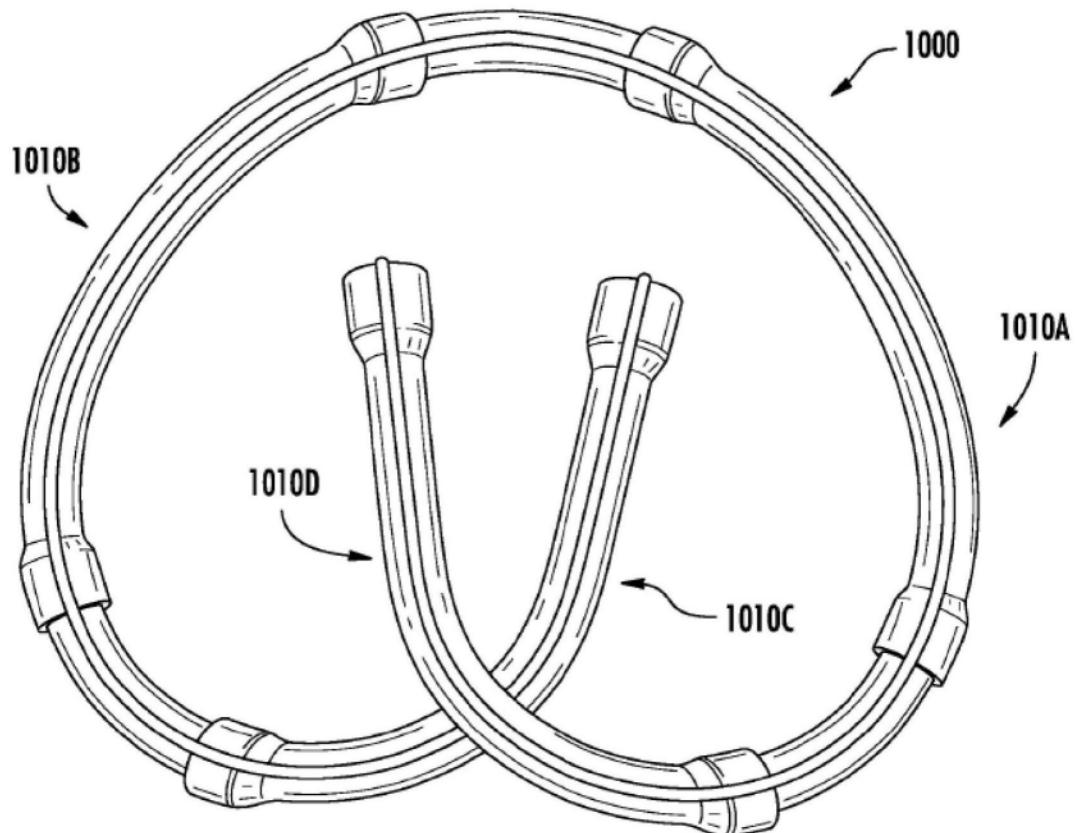


图10A

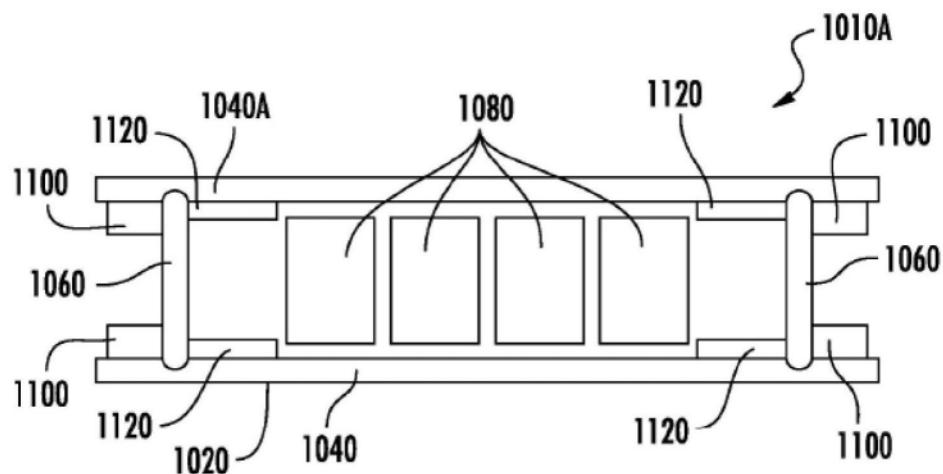


图10B

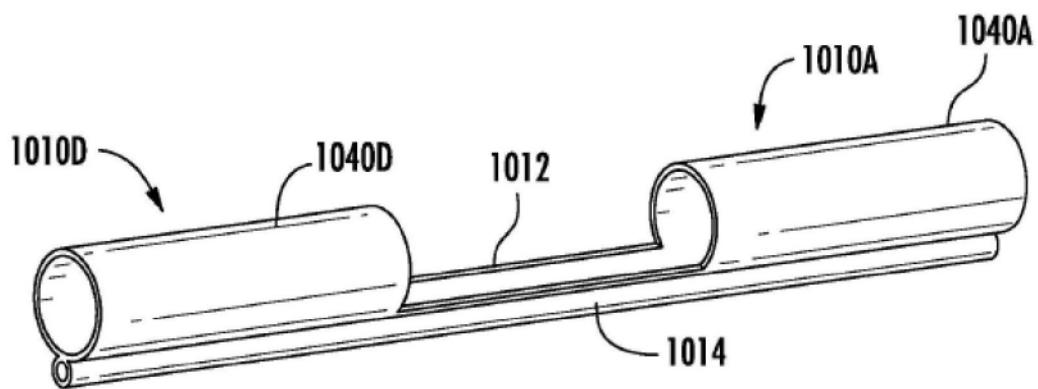


图10C

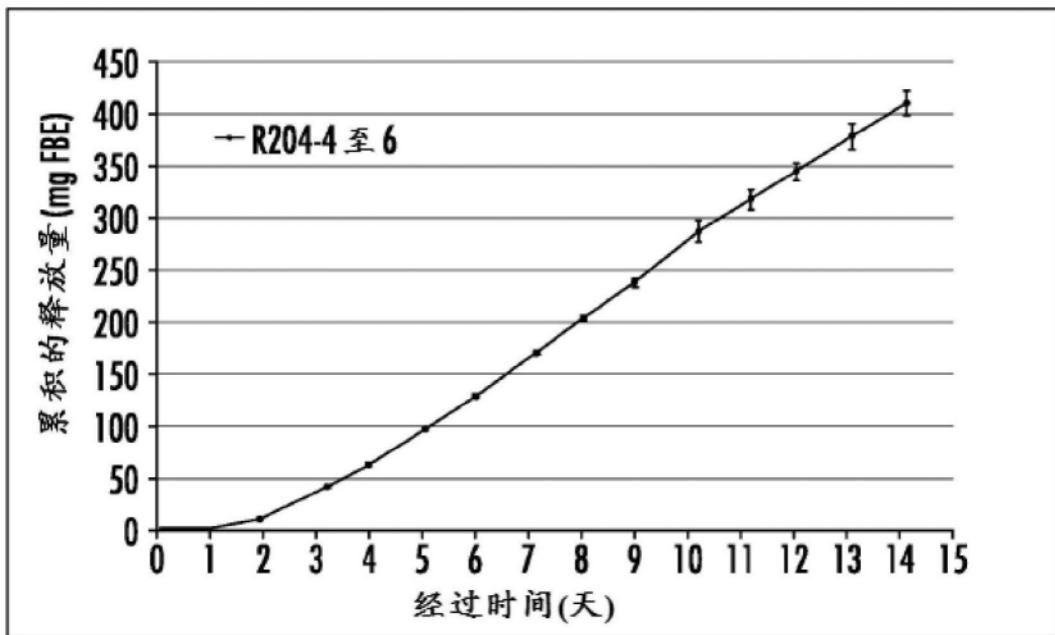


图11

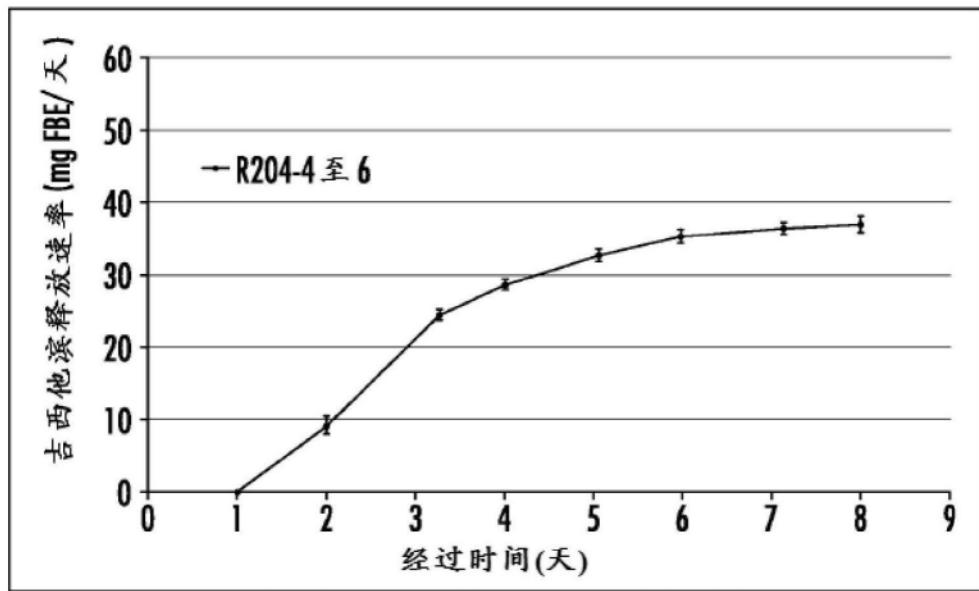


图12

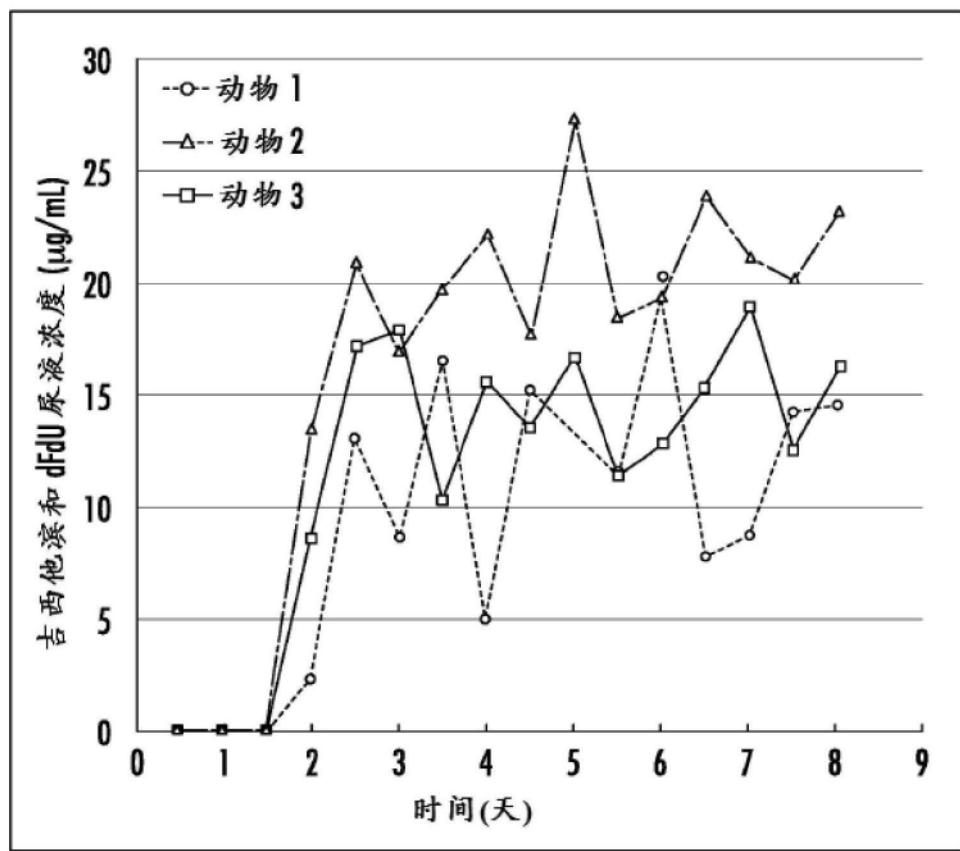


图13

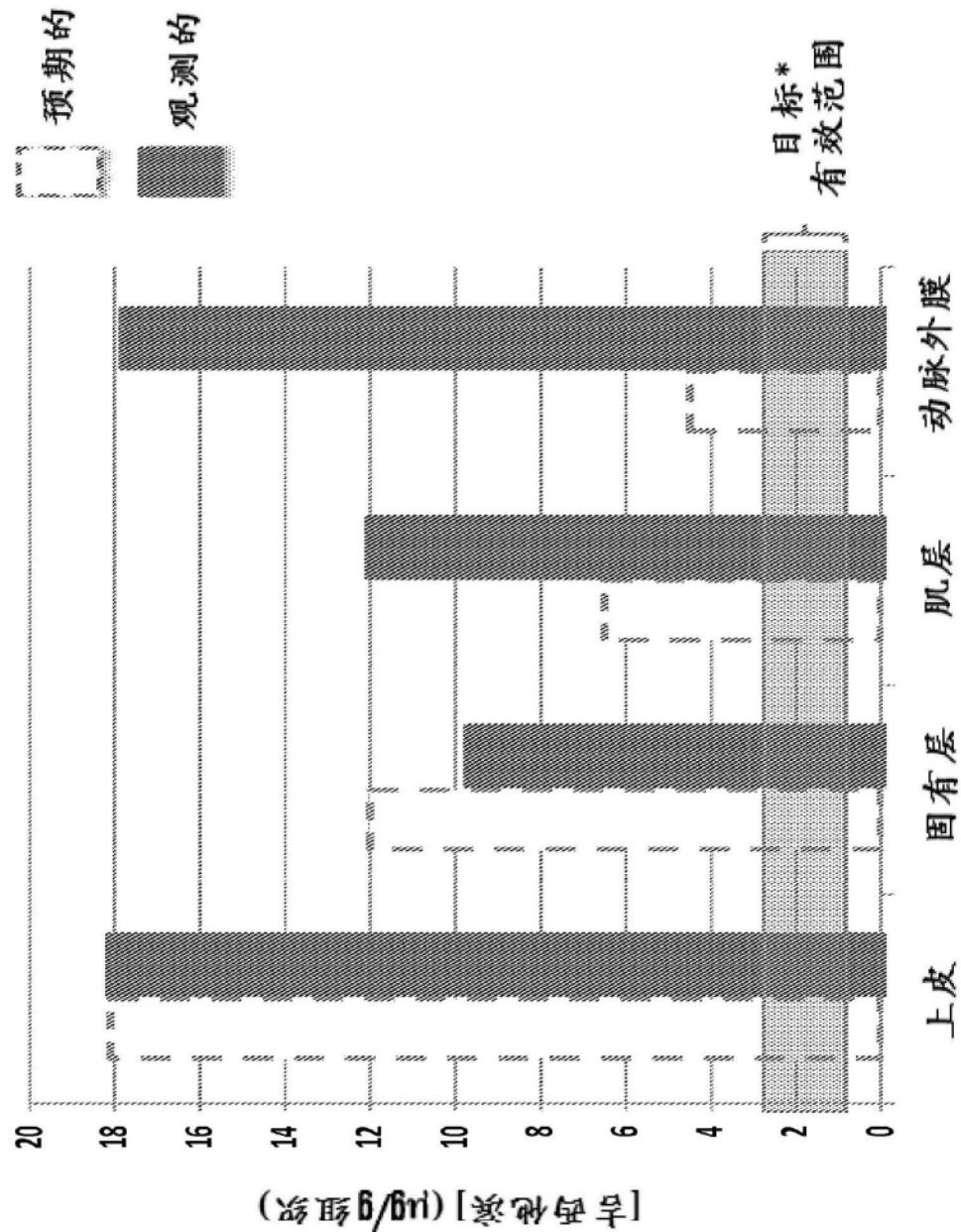


图14