



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 31/00 (2019.02)

(21) (22) Заявка: 2016108968, 19.08.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.08.2014Дата регистрации:
15.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.08.2013 US 61/867,245;
13.09.2013 US 61/877,610

(43) Дата публикации заявки: 26.09.2017 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 15.05.2019 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.03.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/051672 (19.08.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/026813 (26.02.2015)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", К.В. Осипов

(72) Автор(ы):

ЛИ Хэцзинь (US),
ДЕНИЭЛ Карен (US),
СЭНСОУН Мэттью (US)

(73) Патентообладатель(и):

ТАРИС БИОМЕДИКАЛ ЛЛК (US)

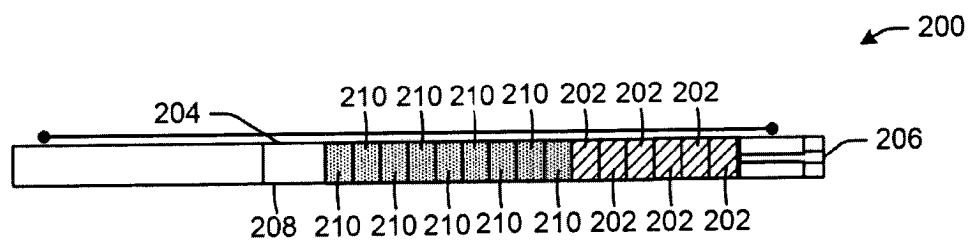
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 4210139 A, 01.07.1980. US
2012089122 A1, 12.04.2012. US 6283953 B1,
04.09.2001. US 2007161967 A1, 12.07.2007. US
4111203 A, 05.09.1978. US 5324280 A,
28.06.1994.

(54) МНОГООБЛОЧНЫЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к устройствам для доставки лекарственного средства. Устройство содержит: корпус, образующий резервуар, первый блок, расположенный в резервуаре в первом положении и содержащий лекарственное средство, и второй блок, расположенный в резервуаре во втором положении, отличном от первого положения, причем первый и второй блоки сообщаются друг с другом посредством текущей среды. При этом

второй блок содержит функциональный агент, который облегчает выпуск лекарственного средства из корпуса in vivo. При этом устройство выполнено с возможностью упругой деформации между относительно прямой формой, подходящей для введения через уретру в мочевой пузырь пациента, и формой для удержания, подходящей для удержания указанного устройства внутри мочевого пузыря. 2 н. и 40 з.п. ф-лы, 21 ил.



ФИГ. 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(19) **RU** (11) **2 687 596**⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.
A61M 31/00 (2006.01)

(52) CPC
A61M 31/00 (2019.02)

(21) (22) Application: **2016108968, 19.08.2014**

(24) Effective date for property rights:
19.08.2014

Registration date:
15.05.2019

Priority:

(30) Convention priority:
19.08.2013 US 61/867,245;
13.09.2013 US 61/877,610

(43) Application published: **26.09.2017 Bull. № 27**

(45) Date of publication: **15.05.2019 Bull. № 14**

(85) Commencement of national phase: **21.03.2016**

(86) PCT application:
US 2014/051672 (19.08.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/026813 (26.02.2015)

Mail address:
**197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-
PATENT", K.V. Osipov**

(72) Inventor(s):

**LI Khetszin (US),
DENIEL Karen (US),
SENSOUN Mettyu (US)**

(73) Proprietor(s):

TARIS BIOMEDICAL LLC (US)

(54) **MULTIDUCLE DEVICES FOR PERFORMANCE DELIVERY AND METHODS FOR DRUG DELIVERY**

(57) Abstract:

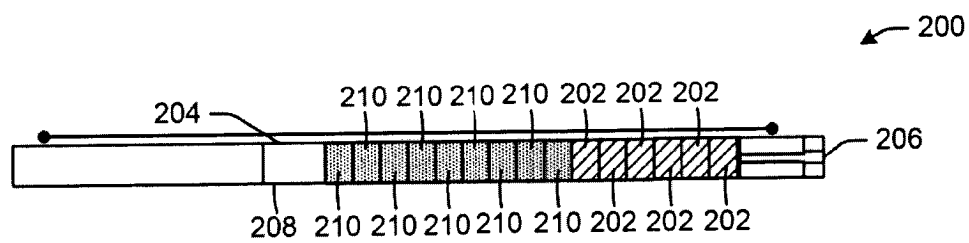
FIELD: medical equipment.

SUBSTANCE: invention refers to medical equipment, namely to devices for drug delivery. Device comprises: housing forming reservoir, first unit located in reservoir in first position and containing medicinal agent, and second unit located in reservoir in second position, different from first position, wherein first and second units are interconnected by means of fluid

medium. Second unit comprises a functional agent which facilitates drug release from the body in vivo.

EFFECT: wherein the device is configured to elastically deform between a relatively straight form suitable for insertion through the urethra into the patient's bladder, and a retention shape suitable for holding the above device inside the bladder.

42 cl, 21 dwg



ФИГ. 2

RU 2687596 C2

RU 2687596 C2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данное изобретение в целом относится к управляемой доставке лекарственного средства пациентам, в частности, к медицинским устройствам для управляемого выпуска лекарственного средства, включая, без ограничения, устройства, выполненные с

5 возможностью их развертывания в мочевом пузыре для выпуска в него лекарственного средства.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] В уровне техники известны различные устройства для доставки лекарственных средств, выполненные с возможностью их имплантации. Например, в публикации

10 патентной заявки США №2007/0202151 (Ли и другие) и в публикации патентной заявки США №2009/0149833 (Сайма и другие) описаны устройства для доставки лекарственных средств, предназначенные для малоинвазивного развертывания и удержания в полости тела пациента, такой как мочевой пузырь. Эти устройства препятствуют выделению, например, в ответ на усилия, связанные с мочеиспусканием. Например, устройства

15 могут содержать удерживающий каркас, который может быть выполнен с образованием относительно малого профиля для развертывания в теле, а после имплантации указанные устройства могут принимать относительно расширенный профиль для облегчения удержания. Эти устройства могут обеспечивать управляемый выпуск лекарственного средства предварительно заданным образом за продолжительный период времени. В

20 некоторых вариантах реализации устройства содержат водонепроницаемую трубку, которая образует резервуар для лекарственного средства, предназначенный для размещения в нем лекарственного средства и, по меньшей мере, одно отверстие для выпуска этого лекарственного средства. Осмотическая перекачка или диффузия может представлять собой основной механизм, посредством которого лекарственное средство

25 может быть выпущено из резервуара. Лекарственные средства с высокой растворимостью в воде, такие как лидокаин гидрохлорида, могут быть выпущены посредством осмотического давления с полезными для лечения скоростями в течение продолжительного периода времени. В других вариантах реализации устройство может быть выполнено с возможностью выпуска лекарственных средств с более низкой

30 растворимостью или прочих лекарственных средств в основном или только посредством диффузии.

[0003] Однако может быть необходимо обеспечить улучшенные устройства и системы для доставки лекарственных средств. Например, может быть необходимо обеспечить устройства, системы и способы, в которых лекарственные средства со сравнительно

35 более низкой растворимостью могут быть выпущены с полезными для лечения скоростями с помощью средств осмотического давления в течение продолжительного периода времени. Может быть также необходимо обеспечить имплантируемые устройства и системы для доставки лекарственных средств, выполненные с возможностью доставки множества различных активных агентов при выбранном

40 кинетическом профиле выпуска, и обеспечить дополнительные технологии, структуры и/или составы для улучшения управления выпуском лекарственного средства в естественных условиях (in vivo), например, из устройства, развернутого в мочевом пузыре.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте предложено имплантируемое устройство для доставки лекарственного средства, содержащее корпус, образующий резервуар, первый блок, расположенный в резервуаре, и второй блок, расположенный в положении, отличном от положения первого блока. Первый блок содержит лекарственное средство, а второй

блок содержит функциональный агент, который в естественных условиях (in vivo) облегчает выпуск лекарственного средства из корпуса.

[0005] В другом аспекте предложено устройство для внутривезикулярной доставки лекарственного средства, содержащее первую часть корпуса, загруженную составом с лекарственным средством, который содержит лекарственное средство, и вторую часть корпуса, загруженную наполнителем. Устройство выполнено с возможностью выпуска лекарственного средства в соответствии с первым профилем выпуска и с возможностью выпуска наполнителя в соответствии со вторым профилем выпуска, отличным от первого профиля выпуска.

[0006] Еще в одном аспекте предложен способ введения лекарственного средства пациенту, включающий введение пациенту устройства для доставки лекарственного средства, которое раскрыто в настоящей заявке, и выпуск лекарственного средства из введенного устройства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0007] На фиг. 1 показан вид в разрезе варианта реализации известного устройства для доставки лекарственного средства.

[0008] На фиг. 2 показан вид в разрезе одного варианта реализации многоблочного устройства для доставки лекарственного средства.

[0009] На фиг. 3 показан вид в разрезе другого варианта реализации многоблочного устройства для доставки лекарственного средства.

[00010] На фиг. 4 показан вид в разрезе другого варианта реализации многоблочного устройства для доставки лекарственного средства.

[00011] На фиг. 5 показан вид в разрезе одного варианта реализации многоблочного устройства для доставки лекарственного средства.

[00012] На фиг. 6 показан перспективный вид части многоблочного устройства для доставки лекарственного средства по фиг. 5.

[00013] На фиг. 7 показан пример конфигурации устройства для доставки лекарственного средства, имеющего одну и более частей корпуса для лекарственного средства.

[00014] На фиг. 8 показан вид сверху варианта реализации устройства для доставки лекарственного средства, имеющего более одной части корпуса для лекарственных средств.

[00015] На фиг. 9 показан график, иллюстрирующий процент выпуска лекарственного средства с течением времени из устройства для одиночной таблетки, предназначенного для доставки лекарственного средства, а также из устройства для двух таблеток, предназначенного для доставки лекарственного средства.

[00016] На фиг. 10 показан график, иллюстрирующий скорость выпуска лекарственного средства с течением времени из устройства для одиночной таблетки для доставки лекарственных средств, а также из устройства для двух таблеток для доставки лекарственных средств.

[00017] На фиг. 11 показан график, иллюстрирующий процент выпуска лекарственного средства с течением времени из устройства для доставки лекарственного средства, имеющего сформированное лазером отверстие, и устройства для доставки лекарственного средства, имеющего разделительное отверстие.

[00018] На фиг. 12 показан график, иллюстрирующий скорость выпуска лекарственного средства из устройства для доставки лекарственного средства с течением времени, имеющее сформированное лазером отверстие, и устройство для доставки лекарственного средства, имеющее разделительное отверстие.

[00019] На фиг. 13 показан график, иллюстрирующий процент выпуска лекарственного средства с течением времени из устройства для доставки лекарственного средства, содержащего порошковое лекарственное средство и таблетку с осмотическим агентом, и из устройства для доставки лекарственного средства, содержащего таблетку с лекарственным средством и таблетку с осмотическим агентом.

[00020] На фиг. 14 показан график, иллюстрирующий скорость выпуска лекарственного средства из устройства для доставки лекарственного средства с течением времени, содержащего порошковое лекарственное средство и таблетку с осмотическим агентом, и из устройства для доставки лекарственного средства, содержащего таблетку с лекарственным средством и таблетку с осмотическим агентом.

[00021] На фиг. 15А-15В показаны перспективный вид и вид в разрезе, соответственно, одного варианта реализации корпуса устройства для доставки лекарственного средства.

[00022] На фиг. 16 показан вид в разрезе одного варианта реализации устройства для доставки лекарственного средства, в котором резервуар содержит канал для модулятора потока.

[00023] На фиг. 17 показан вид в разрезе одного варианта реализации многоблочного устройства для доставки лекарственного средства.

[00024] На фиг. 18 показан вид в разрезе одного варианта реализации многоблочного устройства для доставки лекарственного средства.

[00025] На фиг. 19 показан график, иллюстрирующий количество лекарственного средства, с течением времени выпущенного из устройства для доставки лекарственного средства, имеющего разные толщину и твердость стенки корпуса.

[00026] На фиг. 20 показан график, иллюстрирующий количество лекарственного средства, выпущенного с течением времени из устройства для доставки лекарственного средства, имеющего разные толщину и твердость стенки корпуса.

[00027] На фиг. 21 показан график, иллюстрирующий количество лекарственного средства, с течением времени выпущенного из устройства для доставки лекарственных средств, имеющего покрытие корпуса разной длины.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00028] Устройства выполнены с возможностью их введения в полость тела пациента с целью доставки лекарственного средства локально или зонально вокруг места имплантации. В одном варианте реализации устройства содержат блоки для лекарственного средства и отдельные блоки для второго агента, который ускоряет выпуск лекарственного средства. Примеры в лабораторных условиях (*in vitro*) показывают улучшения короткосрочного и долгосрочного профилей выпуска лекарственного средства в сравнении с сопоставимыми одноблочными устройствами. Кроме того, эти устройства преимущественно обеспечивает возможность доставки пациентам лекарственных средств с низкой растворимостью посредством устройств для осмотического выпуска. Это в особенности полезно для лекарственных средств, которые трудно преобразовать в формы с более высокой растворимостью. Кроме того, осмотический выпуск в целом более предпочтителен по сравнению с выпуском на основе диффузии, когда растворимость лекарственного средства существенно зависит от pH среды выпуска, и необходимо уменьшить зависимость выпуска лекарственного средства от pH.

[00029] Для целей настоящего изобретения термин «место имплантации» в целом относится к месту, расположенному внутри тела пациента, являющегося человеком, или другого живого организма. Местом имплантации может быть любой мочеполовой участок, такой как мочевой пузырь, уретра, мочеточники, почки, простата, семенные

пузырьки, семяизвергательный канал, семявыводящий проток, вагина, матка, фаллопиевы трубы, яичники или любое другое место среди прочих мест внутри урологической или репродуктивной системы тела. В конкретных вариантах реализации местом имплантации является мочевого пузырь.

5 [00030] В конкретных вариантах реализации устройства выполнены с возможностью их развертывания через естественные отверстия и полости тела в малоинвазивных процедурах развертывания. Например, устройства могут иметь форму развертывания, подходящую для развертывания через естественную полость тела. Устройства также выполнены с возможностью их удержания внутри тела после имплантации, например, 10 путем достижения удерживающей формы после имплантации или путем их закрепления внутри тела. В конкретных вариантах реализации устройства могут быть развернуты через уретру в мочевого пузырь и после имплантации могут преодолевать усилия мочеиспускания для удержания в мочевом пузыре.

[00031] После имплантации устройства могут выпускать одно или более 15 лекарственных средств в течение продолжительного периода времени. Лекарственное средство может быть выпущено через отверстие в устройстве путем осмотической перекачки, диффундирования через поверхность устройства, диффундирования из отверстия в устройстве или путем их сочетания. Выпуск лекарственного средства может быть продолжительным и в соответствии с заранее определенным профилем выпуска.

20 [00032] В конкретных вариантах реализации устройства загружены одним или более блоками с лекарственным средством и с функциональным агентом. Как использовано в настоящей заявке, термин «функциональный агент» относится к агентам или наполнителям, которые в естественных условиях (*in vivo*) облегчают управляемый выпуск лекарственного средства из устройства. Например, функциональные агенты 25 могут содержать осмотические агенты, растворяющие лекарственное средство агенты, стабилизирующие лекарственное средство агенты, повышающие проницаемость агенты или их сочетание. Функциональный агент может быть выбран, исходя из лекарственного средства или лекарственных средств, которое должно быть доставлено или которые должны быть доставлены из устройства. Например, лекарственное средство, которое 30 должно быть доставлено, может быть лекарственным средством с низкой растворимостью, а функциональный агент может содержать осмотический агент для облегчения в естественных условиях (*in vivo*) осмотического выпуска лекарственного средства.

[00033] Как использовано в настоящей заявке, термин «низкая растворимость» 35 относится к лекарственному средству, имеющему растворимость от приблизительно 0,001 мг/мл до 10 мг/мл при температуре воды 37°C. Как использовано в настоящей заявке, термин «высокая растворимость» относится к лекарственному средству, имеющему растворимость выше приблизительно 10 мг/мл воды с температурой 37°C. Растворимость лекарственного средства может зависеть по меньшей мере частично от 40 его формы. Например, лекарственное средство в форме растворимой в воде соли может иметь высокую растворимость, в то время как такое же лекарственное средство в форме основания может иметь низкую растворимость.

[00034] В обычных устройствах для доставки лекарственного средства, лекарственные средства с высокой растворимостью в целом могут быть выполнены подходящими для 45 выпуска в соответствии с вызванным градиентом осмотического давления, в то время как лекарственные средства с низкой растворимостью могут быть выполнены подходящими для выпуска путем диффузии через стенку или проход в корпусе для лекарственного средства. Устройства, раскрытые в настоящей заявке, выполнены с

возможностью доставки множества различных лекарственных средств посредством различных моделей выпуска и профилей кинетики выпуска, и с возможностью обеспечения дополнительных техник, структур и/или составов для улучшения управления выпуском лекарственного средства в естественных условиях (in vivo).

5 [00035] Независимо от того, имеет выбранное лекарственное средство высокую или низкую растворимость, оно должно быть доставлено (т.е. выпущено из устройства для доставки) на эффективной для лечения скорости, для чего может потребоваться добавление одного или более функциональных агентов (например, осмотического агента для усиления потока воды, растворяющего или повышающего растворимость
10 агента, регулирующего pH агента или агента для улучшения стабильности). В целом сочетание растворимости выбранного лекарственного средства в присутствии или отсутствии функциональных агентов, при их наличии, и осмотического потока воды будет определять скорость и длительность выпуска, и такое сочетание может быть выполнено для скорости и длительности, находящихся в диапазоне эффективных для
15 лечения значений.

[00036] Устройства и способы, раскрытые в настоящей заявке, основаны на устройствах и способах, описанных в публикациях патентных заявок США №2010/0331770 (Ли и другие), №2011/0152839 (Сайма и другие) и №2012/0203203 (Ли и другие), которые включены в состав настоящей заявки посредством ссылки.

20 [00037] I. Имплантируемые устройства для доставки лекарственного средства

[00038] Варианты реализации имплантируемых устройств для доставки лекарственного средства, раскрытых в настоящей заявке, в целом содержат корпус, образующий резервуар, первый и второй блоки, содержащиеся внутри резервуара. Например, корпус может быть выполнен удлиненным, кольцевая трубка и резервуар
25 могут быть полостью кольцевой трубки.

[00039] Первый блок или первые блоки содержит или содержат лекарственное средство или активный фармацевтический ингредиент, которое должно быть доставлено пациенту, а второй блок или вторые блоки содержит или содержат функциональный агент, который в естественных условиях (in vivo) облегчает выпуск лекарственного
30 средства из корпуса. Первый и второй блоки расположены в различных положениях внутри резервуара. То есть, первый и второй блоки выполнены различными и отделены друг от друга. Например, первый и второй блоки могут представлять собой твердые таблетки, которые смежно расположены в резервуаре.

[00040] Согласно фиг. 1 обычное устройство 100 для доставки лекарственного
35 средства содержит многочисленные одинаковые таблетки 102, расположенные в резервуаре 104 (для ясности и простоты сравнения с другими показанными вариантами реализации, устройство 100 показано в линейной форме, что может быть полезным в течение процесса введения устройства пациенту). Таблетки 102 содержат лекарственное средство, которое должно быть доставлено, и, при необходимости, один или более
40 наполнителей. После имплантации устройство 100 выпускает лекарственное средство через отверстие 106 в устройстве 100 путем осмотической перекачки. Однако режим выпуска и кинетика лекарственного средства ограничены составом таблетки, а также характеристиками материалов конструкции корпуса.

[00041] Один вариант реализации настоящего изобретения показан на фиг. 2.
45 Имплантируемое устройство 200 для доставки лекарственного средства содержит корпус 208, который образует резервуар 204. В отличие от устройства 100, устройство 200 содержит множество первых блоков 202, которые содержат лекарственное средство, и множество вторых блоков 210, которые содержат функциональный агент, причем

указанные первые блоки и указанные вторые блоки расположены в резервуаре 204. Первый блок 202 и второй блок 210 расположены в различных положениях внутри резервуара 204. Данная конструкция, в частности, может являться предпочтительной, как подробно описано далее.

5 [00042] Структура устройства в сочетании с составами лекарственного средства и функционального агента может быть выполнена с возможностью выпуска лекарственного средства и функционального агента посредством осмоса и/или путем диффузии.

10 [00043] На фиг. 2 показано устройство 200, которое выполнено с возможностью работы в качестве осмотического насоса. Корпус 208 устройства содержит стенку, которая выполнена легко проницаемой для воды, но непроницаемой для лекарственного средства, которое должно быть доставлено, а также лекарственное средство, которое не может легко диффундировать через стенку корпуса 208. То есть, водопроницаемая часть может быть выполнена по существу непроницаемой для лекарственного средства 15 в водном растворе. Водопроницаемая часть стенки может образовывать по меньшей мере часть резервуара 204. После развертывания устройства у пациента вода (или урина при ее наличии в мочевом пузыре) проникает через стенку, поступает в резервуар 204 и растворяет первый блок 202 и/или второй блок 210. В альтернативном варианте в сочетании с водопроницаемой частью стенки корпус может содержать по меньшей 20 мере одно отверстие, выполненное с возможностью впускания текучей среды в резервуар в естественных условиях (in vivo). Например, корпус и/или любые проницаемые для воды части стенки могут быть выполнены из силикона, термополиуретана, этиленвинилацетата (EVA) или из их сочетания.

[00044] Введение некоторой части растворяющей текучей среды в резервуар перед 25 имплантацией может при необходимости ускорить процесс гидратации таблеток или содержащихся в них составов. В варианте реализации устройство выполнено с возможностью получения по меньшей мере части текучей среды на водной основе, необходимой для растворения функционального агента или лекарственного средства перед имплантацией. Например, текучая среда может быть доставлена в резервуар 30 устройства посредством иглы и шприца. В одном варианте реализации часть корпуса содержит материал с низкой твердостью, подходящий для проникновения иглы или другого инструмента. Например, корпус может содержать осевой разделитель, имеющий часть из материала с низкой твердостью, окруженную частью из материала с высокой твердостью. В другом примере корпус может содержать однонаправленный герметичный 35 уплотняющий элемент.

[00045] После имплантации градиент осмотического давления между внутренней и внешней частями корпуса устройства увеличивается, а после достижения достаточного давления растворенное лекарственное средство выпускают из резервуара 204 по меньшей 40 мере через одно выпускное отверстие 206 для лекарственного средства, которое сообщается с резервуаром 204 посредством текучей среды с управляемой скоростью, задаваемой осмотическим давлением в резервуаре 204. Такой режим выпуска может называться в настоящей заявке «осмотическим выпуском» или «осмотической перекачкой».

[00046] Согласно фиг. 2 выпускное отверстие 206 для лекарственного средства может 45 быть выполнено в концевой заглушке, расположенной на конце пустотелого корпуса 208. Такие концевые заглушки также относят к «разделительным отверстиям», описанным более подробно в международной заявке № PCT/US14/20703, которая подана 5 марта 2014 года и которая включена в состав настоящей заявки посредством

ссылки. На фиг. 3 показан другой вариант реализации осмотического устройства 300, которое содержит выпускное отверстие для лекарственного средства 306 в боковой стенке корпуса 308, причем указанное отверстие выполнено для прохождения через него растворенного лекарственного средства.

- 5 [00047] Согласно фиг. 17 устройство 1700 для доставки лекарственного средства может содержать сдерживающую заглушку 1707 на конце пустотелого корпуса 1708. В этом варианте реализации сдерживающая заглушка 1707 управляет выпуском лекарственного средства посредством промежуточного вещества одного или более микроканалов между эластичной частью корпуса 1708 и сдерживающей заглушкой.
- 10 Например, осмотические таблетки 1710 таблетки 1702 с лекарственным средством могут содержаться в резервуаре 1704, который ограничен уплотненным концом 1713 и сдерживающей заглушкой 1707, которая может быть удержана на месте посредством адгезива 1709, который скрепляет одну часть сдерживающей заглушки с корпусом без создания препятствия для промежуточного вещества микроканалов, находящегося
- 15 между другой частью сдерживающей заглушки и корпусом (например, в области, удаленной от адгезива). Такая сдерживающая заглушка/микроканалы описаны более подробно в международной заявке № PCT/US14/28317, которая подана 14 марта 2014 года и включена в состав настоящей заявки посредством ссылки.

- [00048] В конкретных вариантах реализации первый блок, т.е. блок для
- 20 лекарственного средства, расположен ближе второго блока, т.е. блока с функциональным агентом, к отверстию выпуска лекарственного средства, проницаемой для лекарственного средства части стенки или к сдерживающей заглушке. Данная конструкция была показана, в частности, как предпочтительная в терминах достижения эффективной для лечения скорости выпуска лекарственного средства для конкретных
- 25 лекарственных средств, таких как лекарственные средства с низкой растворимостью.

- [00049] Когда осмотический выпуск представляет собой необходимый режим выпуска лекарственного средства, функциональный агент во втором блоке может содержать осмотический агент, который облегчает осмотический выпуск лекарственного средства. Например, осмотический агент может иметь более высокую растворимость, чем
- 30 лекарственное средство, так что осмотический агент ускоряет растворение и/или последующий выпуск лекарственного средства. Это преимущественно обеспечивает возможность доставки лекарственных средств с низкой растворимостью или прочих лекарственных средств, обычно доставляемых из устройств на основе осмотической доставки только путем диффузии.

- 35 [00050] Устройство 200 может демонстрировать период введения, в течение которого достаточный объем функционального агента и/или лекарственного средства растворяют для достижения градиента осмотического давления. Следовательно, устройство 200 может демонстрировать скорость выпуска нулевого порядка в течение длительного периода времени, с последующим уменьшением скорости выпуска ненулевого порядка
- 40 в течение периода распада. Желаемая скорость доставки может быть достигнута путем управления различными параметрами устройства или их выбора, включая, но не ограничиваясь площадью поверхности и толщиной проницаемой для воды стенки, водопроницаемостью материала, использованного для образования стенки, формой, размером, числом и расположением отверстий 206, профилями растворения
- 45 лекарственного средства и функционального агента.

[00051] Устройства, описанные в настоящей заявке, могут быть также выполнены с возможностью выпуска лекарственного средства путем только диффузии или в сочетании с осмотическим выпуском. Устройство может быть выполнено с возможностью

прохождения растворенного лекарственного средства через часть его корпуса или через одно или более отверстий, расположенных в нем.

[00052] В конкретных вариантах реализации водопроницаемая часть стенки корпуса также проницаема для лекарственного средства в водном растворе, так что растворенное лекарственное средство выпускают через часть стенки, что в настоящей заявке называется «диффузией через стенку». После имплантации устройства вода или моча проникает через стенку, поступает в резервуар и растворяет функциональный агент и/или лекарственное средство. Затем лекарственное средство диффундирует непосредственно через стенку с управляемой скоростью за счет градиента концентрации лекарственного средства между внутренней и внешней частями устройства. Например, корпус и/или любые проницаемые для воды или лекарственного средства части стенки могут быть выполнены из силикона, термополиуретана, этиленвинилацетат (EVA) или из их сочетания.

[00053] В конкретных вариантах реализации корпус не имеет выпускного отверстия и выполнен с возможностью выпуска лекарственного средства через по меньшей мере одну проницаемую для лекарственного средства стенку, ограничивающую резервуар. Например, проницаемая для лекарственного средства стенка может содержать диск, зафиксированный в полости трубки на конце трубки или рядом с ним, при необходимости размещенный между внутренним промывателем и внешним промывателем. Проницаемые для лекарственного средства стенки более подробно описаны в патентной заявке США №14/216,112, поданной 17 марта 2014 г., которая включена в настоящую заявку посредством ссылки. В других вариантах реализации проницаемая для лекарственного средства стенка представляет собой часть боковой стенки пустотелого корпуса или часть концевой заглушки, расположенной на конце пустотелого корпуса.

[00054] В альтернативном варианте, в котором в сочетании с водопроницаемой частью стенки корпус может содержать по меньшей мере одно отверстие, выполненное с возможностью впускания текучей среды через него в резервуар в естественных условиях (*in vivo*). Корпус может также содержать одно или более отверстий или пропускающие поры, выполненные с возможностью пропускания через них растворенного лекарственного средства.

[00055] Согласно вышеприведенному описанию устройство может быть также выполнено с возможностью получения по меньшей мере части воды или текучей среды, необходимой для растворения функционального агента или лекарственного средства перед имплантацией, например, посредством иглы и шприца.

[00056] Устройство может демонстрировать скорость выпуска нулевого порядка в течение длительного периода времени с последующим снижением скорости выпуска ненулевого порядка в течение периода распада. Выпуск нулевого порядка может начаться относительно быстро, поскольку незамедлительно может быть обеспечена возможность диффузии лекарственного средства через стенку корпуса после ее растворения. Скорость доставки зависит от площади поверхности и толщины стенки, проницаемости для воды и лекарственного средства материала, использованного для образования стенки, заряда или размера частиц лекарственного средства, профиля растворения лекарственного средства и среди прочих факторов от функционального агента. В вариантах реализации, в которых лекарственное средство выпускают через одно или более отверстий или через пропускающие поры, может быть использовано множество отверстий или пропускающих пор или их сочетаний, которые могут также повлиять на общую скорость выпуска, приписываемую диффузии.

[00057] В конкретных вариантах реализации первый и/или второй блок выполнен в виде твердой таблетки. Например, согласно фиг. 4 первый блок 402 выполнен в порошкообразном виде, в то время как второй блок 410 выполнен в виде твердых таблеток. В других вариантах реализации, как показано на фиг. 2 и 3, первый и второй
 5 блоки выполнены в виде твердых таблеток. В конкретных вариантах реализации твердые таблетки выполнены в виде «минитаблеток», что описано в патенте США №8,343,516 (Дениэл и другие). В вариантах реализации согласно фиг. 5 устройство 500 содержит множество первых блоков 502 в виде твердой таблетки и множество вторых блоков 510 в виде твердой таблетки.

10 [00058] В конкретных вариантах реализации каждая таблетка блока для лекарственного средства содержит относительно высокую массовую долю лекарственного средства и относительно низкую массовую долю наполнителя. Например, каждая таблетка с лекарственным средством может содержать более 50% лекарственного средства по весу, что обеспечивает возможность загрузки относительно
 15 небольшого устройства эффективным для лечения количеством лекарственного средства. Скоростью выпуска лекарственного средства из устройства можно управлять преимущественно путем сочетания свойств функционального агента и корпуса для лекарственного средства и изменять ее путем регулировки характеристик корпуса, таких как его толщина и проницаемость, а также состав с функциональным агентом.

20 [00059] Имплантируемое устройство может быть выполнено с возможностью развертывания и удержания в части тела, такой как мочевого пузыря. Устройство может быть выполнено гибким, так что устройство может быть деформировано для его введения, а после имплантации устройство может противодействовать выделению в ответ на усилия мочеиспускания или другие усилия. В одном варианте реализации
 25 загруженное лекарственным средством устройство выполнено гибким или деформируемым независимо от того, что в него загружен блок для твердого лекарственного средства и/или таблетки блока для функционального агента, поскольку каждый блок для лекарственного средства выполнен с возможностью его перемещения по отношению к смежным блокам для лекарственного средства. В частности,
 30 промежутки или разрывы между отдельными блоками для лекарственного средства могут формировать возвышения, которые обеспечивают возможность деформации устройства с одновременным обеспечением возможности сохранения отдельными блоками своей твердой формы, как это описано в публикации патентной заявки США №2010/0331770 (Ли и другие)

35 [00060] Полезные массы некоторого твердого лекарственного средства и/или функционального агента выполнены в целом гибкими, включая порошковые блоки 402, как показано на фиг. 4, или полезные массы, образованные из отдельных твердых таблеток 602, 610, которые могут перемещаться относительно друг друга, как показано на фиг. 6.

40 [00061] Согласно вышеприведенному описанию корпус устройства может быть сформирован по меньшей мере из частично проницаемого для воды материала. Например, корпус может быть сформирован из проницаемого для воды материала, который обеспечивает возможность воде диффундировать внутрь корпуса для лекарственного средства вдоль всей его длины, его части или на одном или обоих
 45 концах устройства.

[00062] В конкретном варианте реализации корпус выполнен в виде одной или более удлиненных кольцевых трубок, содержащих две части стенки, одна из которых выполнена проницаемой для воды, а другая - непроницаемой для воды. На фиг. 15A-B

показан один вариант реализации кольцевой трубки. В настоящем изобретении кольцевая трубка 1500 содержит непроницаемую для воды часть 1510 стенки и проницаемую для воды часть 1520 стенки. После введения пациенту вода проникает в полость 1530 через часть 1520 стенки, где она будет контактировать с твердым лекарственным средством и/или полезными массами функционального агента, расположенными в полости, и повышать растворимость твердого лекарственного средства и/или полезных масс функционального агента (не показано). Эта конструкция может быть сформирована путем, например, созкструзии. Относительные пропорции двух частей стенки могут быть выбраны, исходя, например, из необходимой скорости (и, таким образом, площади поверхности, доступной для) проникания воды и из механических свойств, например, для обеспечения наличия у устройства значений эластичности или твердости, необходимых для трансуретрального введения, удержания и стойкости мочевого пузыря, согласно описанию, приведенному, например, в публикации патентной заявки США №2011/0152839 (Сайма и другие).

[00063] Согласно фиг. 18 устройство 1800 для доставки лекарственных средств может содержать область непроницаемого для воды покрытия 1809, расположенного по меньшей мере вдоль части пустотелого корпуса 1808. То есть, непроницаемая для воды часть стенки может быть сформирована путем покрытия корпуса водонепроницаемым материалом. Например, осмотические таблетки 1810 и таблетки 1802 с лекарственным средством могут содержаться в резервуаре 1804, который ограничен уплотненным концом 1813 и заглушкой 1806 выпускного отверстия. После введения пациенту вода проникает в резервуар 1804 через проницаемый для воды корпус 1808 (но не через непроницаемую для воды область 1809), где она контактирует с полезными массами таблетки с функциональным агентом или лекарственным средством, расположенных в корпусе, и повышает их растворимость. Непроницаемая для воды область обеспечивает управляемое растворение и выпуск лекарственного средства. В частности, покрытие корпуса может быть полезным в устройствах для осмотического выпуска, в которых материал корпуса выполнен проницаемым для лекарственного средства.

[00064] Например, область водонепроницаемого покрытия может проходить вдоль корпуса на длину от 4 см до 11 см, например, на длину 6,5 см. В конкретных вариантах реализации пустотелый корпус имеет внутренний диаметр в 2,64 мм и содержит от 6 до 11 см таблеток с функциональным агентом и от 2 до 4,5 см таблеток с лекарственным средством, а также содержит область непроницаемого покрытия, проходящую вдоль корпуса на длину от 4 см до 11 см. Например, непроницаемым для воды париленовым покрытием может быть снабжен силиконовый или другой корпус.

[00065] Согласно вышеописанному стенка корпуса устройства может иметь один или более проходов через свою поверхность, что обеспечивает путь для потока воды и/или лекарственного средства из резервуара. В некоторых вариантах реализации стенка может быть выполнена пористой, что означает, что стенка может иметь одну или более сформированных в ней пропускающих пор. В других вариантах реализации стенка может иметь определенное отверстие, полностью сформированное в этой стенке, например, путем сверления, перфорации или формования. Отверстие может иметь круглую или другую форму. Отверстие может иметь прямую или суженную боковую стенку, проходящую через вышеописанную стенку.

[00066] В некоторых вариантах реализации стенка выполнена из эластичного, биосовместимого полимерного материала. Материал может быть выполнен нерассасываемым или рассасываемым. Иллюстративные нерассасываемые материалы содержат синтетические полимеры, выбранные из поли(эфиров), поли(акрилатов), поли

(метакрилатов), поли(винилпирролидонов), поли(винилацетатов), поли(уретанов), целлюлозы, ацетатов целлюлозы, поли(силоксанов), поли(этилена), поли(тетрафторэтилена) и из других фторсодержащих полимеров и поли(силоксанов).

Иллюстративные рассасываемые материалы, в особенности, биологически разлагаемые или биологически разрушаемые полимеры содержат синтетические полимеры, выбранные из поли(амидов), поли(эфиров), поли(амидных эфиров), поли(ангидридов), поли(ортоэфиров), полифосфазенов, псевдополи(аминокислот), поли(глицерол-себагината), поли(молочных кислот), поли(гликолевых кислот), поли(молочно-гликолевых кислот), поли(капролактонов), производных поли(капролактона) (РС), поли(амидных эфиров) (РЕА) и поли(октан-диол цитрата) (РОС) на основе аминспирта и из других выполненных с возможностью отверждения саморассасывающихся эластомеров. Для полимеров на основе поликапролактона (РС) могут потребоваться дополнительные сшивающие агенты, такие как лизина диизоцианат или 2,2-бис(ε-капролактон-4-ил)пропан для приобретения ими эластомерных характеристик. Также могут быть использованы сополимеры, смеси и сочетание вышеприведенных материалов.

[00067] В конкретных вариантах реализации корпус может быть сформирован из проницаемого для воды и эластичного материала. Силикон представляет собой один иллюстративный полимерный материал, который эластичен и может послужить проницаемой для воды мембраной, когда сформирован в виде тонкой стенки, с проницаемостью, определенной по меньшей мере частично толщиной стенки. Например, тонкая стенка силикона может иметь толщину в диапазоне от приблизительно 100 мкм до приблизительно 1000 мкм, однако может быть использована другая толщина стенки. Кроме того, тонкая стенка силикона может быть проницаемой для некоторых лекарственных средств в зависимости, например, от пористости стенки, размера молекулы лекарственного средства, его молекулярного веса или его заряда.

[00068] Размер корпуса, включая толщину стенки, может быть выбран, исходя из объема составов с лекарственным средством и функциональным агентом, которые должны в нем содержаться, желаемой скорости доставки лекарственного средства от трубки, предполагаемого участка имплантации устройства внутри тела, необходимой механической целостности устройства, необходимой скорости выпуска или проницаемости для воды и мочи, необходимого времени введения до наступления первоначального выпуска и, среди прочего, исходя из необходимого способа или пути введения в тело. Толщина стенки трубки может быть определена, исходя из механических свойств и проницаемого для воды материала трубки, поскольку слишком тонкая стенка трубки может и не иметь достаточной механической целостности, в то время как слишком толстая стенка трубки может привести к нежелательно долгому времени введения для первоначального выпуска лекарственного средства из устройства и/или может и не иметь эластичности, достаточной для обеспечения возможности доставки через уретру или через другую узкую полость тела.

[00069] Например, корпус может быть выполнен удлиненным, с кольцевой трубкой, имеющей внутренний диаметр от 2 мм до 5 мм. Первый и второй блоки могут быть твердыми таблетками, имеющими диаметр по существу такой же, как и внутренний диаметр удлиненной кольцевой трубки. Одна или более таблеток левого блока могут заполнить длину полости трубки на 1 см - 3 см, и одна или более таблеток второго блока могут заполнить длину полости трубки на 10 см - 15 см. В одном варианте реализации соотношение объемов первого блока или первых блоков и второго блока или вторых блоков составляет от приблизительно 0,05 до 0,5. Возможны и другие длины и соотношения полезной массы таблетки.

[00070] Например, корпус может представлять собой удлиненную кольцевую трубку, имеющую толщину стенки от 0,1 мм до 0,4 мм, например толщину стенки в 0,2 мм. Материал корпуса может быть выбран таким образом, что корпус имеет твердость от 25 единиц по шкале А до 80 единиц по шкале А, например 25 единиц по шкале А, 50 единиц по шкале А, 65 единиц по шкале А, 70 единиц по шкале А или 80 единиц по шкале А.

[00071] В конкретных вариантах реализации устройство выполнено с возможностью упругой деформации между относительно прямой формой, подходящей для введения через уретру в мочевой пузырь пациента, и формой для удержания, подходящей для удержания устройства внутри мочевого пузыря. Например, устройство может содержать полость для удерживающего каркаса, в которой расположен удерживающий каркас. Удерживающий каркас может быть выполнен из суперэластичного сплава или другого эластичного провода, что описано в публикации патентной заявки США №2010/0331770 (Ли и другие), которая включена в состав настоящей заявки посредством ссылки.

[00072] На фиг. 5 показан иллюстративный вариант реализации, по которому устройство 500 содержит корпус 508, который размещает первый блок 502 и второй блок 510, а также удерживающий каркас 512. Корпус 508 для лекарственного средства выровнен по оси с удерживающим каркасом 512 и выполнен из гибкого материала, который обеспечивает возможность перемещения устройства 500 между формой для удержания, показанной на фиг. 5, и выпрямленной формой для развертывания, например, как показано на фиг. 3. «Форма для удержания» в целом означает любую форму, выполненную подходящей для удержания устройства в предполагаемом месте имплантации, включая, но не ограничиваясь кренделеобразной формой, показанной на фиг. 5, то есть выполненную подходящей для удержания устройства в мочевом пузыре, в то время как «форма для развертывания» в целом означает любую форму, подходящую для развертывания в теле устройства для доставки лекарственного средства, имеющего линейную или удлиненную форму, показанную на фиг. 3, то есть выполненную подходящей для развертывания устройства через рабочий канал инструмента для развертывания, размещенного в уретре или в другой естественной полости. В одном варианте реализации устройство выполнено с возможностью спонтанного принятия им формы, имеющей соединенные между собой и перекрывающиеся пары колец, при отсутствии сжимающей нагрузки, принимаемой, например, во время продвижения устройства через форму для развертывания и/или через инструмент для развертывания.

[00073] Согласно фиг. 16 в конкретных вариантах реализации резервуар 1604 устройства 1600 содержит канал 1642 для модулятора потока, расположенный между первым блоком 1602 и вторым блоком 1610. Например, канал для модулятора потока может быть проходом, имеющим диаметр меньший, чем диаметр резервуара. Канал для модулятора потока может послужить для ограничения потока между каналами (т.е. участками резервуара) и, таким образом, замедлить выпуск лекарственного средства из корпуса путем ограничения его способности контактировать с лекарственным средством. В конкретных вариантах реализации устройство может содержать более одного канала для модулятора потока для последующего управления скоростью выпуска лекарственного средства из устройства.

[00074] В конкретных вариантах реализации устройство для доставки лекарственного средства содержит первую часть корпуса, загруженную составом с лекарственным средством, и вторую часть корпуса, загруженную наполнителем, а также выполнен с возможностью выпуска лекарственного средства в соответствии с первым профилем

выпуска и выполнен с возможностью выпуска наполнителя в соответствии со вторым профилем выпуска, отличным от первого профиля выпуска. Части корпуса могут достигать различных скоростей выпуска при наличии у них разных конфигураций за счет вмещения различных составов или, среди прочего, путем использования разных механизмов выпуска или путем их сочетания. Части корпуса выполнены с возможностью их сочетания для достижения необходимого профиля выпуска лекарственного средства. Например, наполнитель может представлять собой функциональный агент, который выполнен с возможностью облегчения выпуска и/или доставки лекарственного средства, такого как растворяющий лекарственное средство агент, стабилизирующий лекарственное средство агент или повышающий проницаемость агент. Состав с лекарственным средством и/или наполнителем может быть выполнен в виде одной или более таблеток.

[00075] Например, устройство может содержать части корпуса, которые демонстрируют разное время введения или время задержки перед наступлением первоначального выпуска, и которые выпускают лекарственное средство и наполнитель с разными скоростями или в соответствии с разными кривыми выпуска после наступления выпуска, или которые выпускают лекарственное средство и наполнитель в течение разных периодов времени до того, как по существу израсходованы полезные массы, среди прочих или сочетание вышеперечисленного. Различные части корпуса выполнены с возможностью их сочетания как целое для достижения желаемого профиля выпуска из устройства для доставки лекарственного средства, например, профиль выпуска, который показывает относительно короткое первоначальное время задержки, а после этого показывает непрерывный выпуск с относительно постоянной скоростью в течение продолжительного периода времени.

[00076] Например, лекарственное средство и наполнитель могут быть выпущены путем осмотической перекачки или диффузии, как это описано выше, или путем их сочетания. В конкретных вариантах реализации лекарственное средство выпускают из первой части корпуса, через отверстие в первой части корпуса, преимущественно посредством осмотического давления, и наполнитель выпускают из второй части корпуса посредством диффузии. В другом варианте реализации лекарственное средство выпускают из первой части корпуса посредством диффузии через проницаемую для лекарственного средства стенку в первой части корпуса, и наполнитель выпускают из второй части корпуса, через отверстие во второй части корпуса, преимущественно посредством осмотического давления.

[00077] В конкретных вариантах реализации устройство для доставки лекарственных средств содержит по меньшей мере две отдельные или отдельные части корпуса, связанные с одиночной удерживающей частью. Части корпуса могут быть выполнены в виде отдельных корпусов резервуара, каждый из которых связан с удерживающей частью, или в виде отдельных областей, расположенных внутри одиночного корпуса, то есть связанных с удерживающей частью. На фиг. 7 показаны иллюстративные части корпуса с отдельными корпусами резервуара из примеров А-С. На фиг. 7 также показаны иллюстративные части корпуса, которые представляют собой отдельные области внутри одиночного корпуса из примеров D-F. На фиг. 7 также показаны части корпуса из примеров G-I, которые могут иметь конфигурацию, зависящую от материалов и конструкции.

[00078] На фиг. 8 показан вид сверху другого варианта реализации устройства 800 для доставки лекарственных средств, корпус которого разделен на несколько отдельных частей. Показаны три части 802, 804 и 806 корпуса, причем, могут быть использованы

любые другие цифры. Каждая часть корпуса образована частью стенки корпуса и по меньшей мере одной разделительной структурой 808, которая отделяет часть корпуса от смежной части корпуса. Разделительная структура 808 может быть заглушкой, вставленной в корпус, такой как цилиндр, сфера или диск, среди прочего, причем

5 указанную заглушку удерживают на месте посредством ее размера или посредством адгезива. Разделительная структура 808 также может быть частью корпуса, сформированной непосредственно в этом корпусе, например, путем формования. Например, решетки, показанные в примерах D-E фиг. 7, представляют собой разделительные структуры, которые отделяют части корпуса на длине устройства.

10 [00079] Устройство по меньшей мере с двумя отдельными частями корпуса может быть выполнено с возможностью управления выпуском полезной массы по меньшей мере одного лекарственного средства, наполнителя или функционального агента из соответствующего числа резервуаров. Две различные части могут иметь одинаковые или разные конфигурации, например, одну из конфигураций, описанных выше в

15 соответствии с фиг. 1-6, или их сочетание. Конфигурации устройств для доставки лекарственного средства, имеющих две различные части для лекарственного средства дополнительно описаны в публикации патентной заявки США №2011/0060309 (Ли и другие).

[00080] П. Использование и области применения имплантируемых устройств для

20 доставки лекарственных средств

[00081] Имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы во множестве различных медицинских областях, в частности в терапевтическом и профилактическом лечении пациентов. В

25 конкретных вариантах реализации устройство выполнено с возможностью доставки лекарственного средства, такого как лидокаин, гемцитабин, доцетаксел, карбоплатин, цисплатин, оксиплатин, тропий, толтеродин или митомицин С.

[00082] В некоторых вариантах реализации устройства обеспечивают пациенту облегчение боли. Может быть использовано множество различных анестезирующих агентов, анальгетических агентов и их сочетания. В вариантах реализации устройство

30 доставляет одно или более локальных анестезирующих агентов. Локальный анестезирующий агент может быть аналогом кокаина. В конкретных вариантах реализации локальный анестезирующий агент представляет собой аминокамид, аминокэфир или их сочетания. Иллюстративные примеры аминокамидов или анестезирующих средств амидного класса содержат артикаин, бупивакаин, сартикаин,

35 цинхокаин, местный анестетик, левобупивакаин, лидокаин, мепивакаин, прилокаин, ропивакаин и тримекаин. Иллюстративные примеры аминокэфиров или анестезирующих средств класса сложных эфиров содержат амлокаин, бензокаин, бутакаин, хлорпрокаин, кокаин, циклометикон, димекаин, гексилкаин, ларокаин, меприлкаин, метабутоксикаин, ортокаин, пиперокаин, прокаин, пропаракаин, пропоксикаин,

40 проксиметацин, ризокаин и тетракаин. Эти локальные анестезирующие средства, как правило, представляют собой слабые основания и могут быть преобразованы в соль, такую как хлористоводородная соль, для их растворения в воде, хотя могут быть использованы анестезирующие средства в щелочной или гидратной форме. Также могут быть использованы другие анестезирующие средства, такие как лонтокаин.

45 Лекарственное средство также может представлять собой антимулоскаринное соединение, такое как оксипутинин или пропиверин, которое проявляет анестезирующий эффект. Лекарственное средство также может содержать другие лекарственные средства, описанные в настоящей заявке, само по себе или в сочетании с локальным

анастезирующим агентом.

[00083] В конкретных вариантах реализации анальгетический агент содержит опиоид. Иллюстративные примеры опиоидных агонистов содержат альфентанил, аллипродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диапромид, диаморфон, диgidрокодеин, диgidроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетила бутерат, дипипанон, эптазоцин, эптогептазин, этилметилтиамбутен, этилфорфин, фентанил этонитазена, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенаилморфан, лофентанил, мепередин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирофин, налбуфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, норморфин, норпибанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфон, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, прогептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропоксифен, суфентанил, тилидин, трамадол, фармацевтически приемлемые соли и смеси из них. Рассмотрены другие опиоидные лекарственные средства, такие как мю, каппа, дельта и агонисты ноцицептивного опиоидного рецептора.

[00084] Иллюстративные примеры других подходящих облегчающих боль агентов содержат такие агенты, как салициловый спирт, гидрохлорид феназопиридина, ацитаминофен, ацетилсалициловая кислота, флюфенисал, ибупрофен, индопрофен, индометацин и напроксен.

[00085] В вариантах реализации устройство для доставки лекарственного средства используют для лечения воспалительных состояний, таких как интерстициальный цистит, химический цистит, лучевой цистит, геморрагический цистит, вызванные радиацией и химиотерапией, кетамин-индуцированный цистит (или синдром кетаминового мочевого пузыря), синдром раздраженного мочевого пузыря, простатит, уретрит, послеоперационная боль и почечные камни. Неограничивающие примеры конкретных лекарственных средств для таких состояний содержат лидокаин, иммунодепрессивные агенты (например, такролимус, липосомный такролимус), гликозаминогликаны (например, хондроитинсульфат, сулодексид), пентосан полисульфат натрия (PPS), диметилсульфоксид (DMSO), оксипутирин, митомицин С, гепарин, флавоксат, кеторолак или их сочетание. Для почечных камней может быть выбрано лекарственное средство (лекарственные средства) для лечения боли и/или для ускорения разложения камней.

[00086] В некоторых вариантах реализации устройство для доставки лекарственных средств используют в сочетании с установкой уретрального стента, например для лечения боли, неотложного позыва к мочеиспусканию или частого мочеиспускания, вызываемых установкой уретрального стента. Неограничивающие примеры конкретных лекарственных средств для такого лечения содержат антимускариновые средства, α -блокаторы, наркотические средства и, среди прочих, феназопиридин.

[00087] Устройство для доставки лекарственного средства может быть использовано, например, для лечения недержания мочи, частого мочеиспускания или неотложного позыва к мочеиспусканию, включая неотложное недержание мочи и нейрогенное недержание, а также тригонит. Лекарственные средства, которые могут быть использованы, содержат антихолинергические агенты, антиспазматические агенты, антимускариновые агенты, β -2 агонисты, альфа адренергетики, противосудорожные средства, захватывающие норэпинефрин ингибиторы, захватывающие серотонин ингибиторы, блокаторы кальциевых каналов, разрыхлитель калиевого канала и мышечные релаксанты. Иллюстративные примеры подходящих лекарственных средств

для лечения недержания содержат оксibuтинин, оксibuтинин S, эмепрониум, верапамил, имипрамин, флавоксат, атропин, пропантелин, толтеродин, роциверин, кленбутерол, дарифенацин, теродилин, троспий, гиосциамин, пропиверин, десмопрессин, вамикамид, клидний бромид, соляная кислота дицикломина, гликопирролат аминспиртового эфира, ипратропия бромид, мепензолата бромид, метоскополамин бромид, скополамин гидробромид, иотропиума бромид, фезотеродина фумаровая кислота, YM-46303 (компания «Yamanouchi Co.», Япония), ланперизон (компания «Nippon Kayaku Co.», Япония), иналперизон, NS-21 (компания «Nippon Shinyaku Опоп», Форменти, Япония/Италия), NC-1800 (компания «Nippon Chemiphar Co.», Япония), ZD-6169 (компания «Zeneca Co.», Великобритания) и стилония йодид.

[00088] В других вариантах реализации устройство для доставки лекарственного средства используют для лечения рака мочевых путей, такого как рак мочевого пузыря или рак предстательной железы. Лекарственные средства, которые могут быть использованы, содержат антипролиферативные агенты, цитотоксические агенты, химиотерапевтические агенты или их сочетание. Иллюстративные примеры лекарственных средств, которые могут подходить для лечения рака мочевых путей, содержат вакцину от бациллы Кальметта-Герена (BCG), доцетаксел, оксиплатин, карбоплатин, цисплатин, доксорубицин, валрубицин, гемцитабин, комплекс ДНК стенки микобактериальной клетки (MCC), метотрексат, винбластин, тиотепа, митомицин, флуороурацил, лейпролид, диэтилstilбестрол, эстрамустин, мегестрол ацетат, ципротерон, флутамид, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (т.е. селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM), такой как тамоксифен), бутолотоксины, ингибиторы гистондеацетилазы (например, субероиланилид гидроксамовой кислоты) и циклофосфамид. Лекарственное средство может быть биопрепаратом и может содержать моноклональное антитело, ингибитор тринитрофлуоренона (TNF), анти-лейкин или им подобные. Лекарственное средство также может быть иммуномодулятором, таким как агонист TLR, содержащий имиквимод, или другой агонист TLR7. Лекарственное средство также может представлять собой ингибитор киназы, такой как рецептор 3 фактора роста фибробластов (FGFR3)-селективный ингибитор тирозинкиназы, ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) или ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) среди прочих или их сочетания. Лечение лекарственным средством можно сочетать с обычным облучением или хирургическим лечением, направленными на раковые ткани.

[00089] Еще в одних вариантах реализации устройство используют для лечения инфекций мочевого пузыря, простаты и уретры. Антибиотики, антибактериальные, противогрибковые, антипротозойные, антисептические, противовирусные и другие противоинфекционные агенты могут быть введены для лечения таких инфекций. Иллюстративные примеры лекарственных средств для лечения инфекций содержат митомицин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, метанамин, нитрофурантоин, ампициллин, амоксициллин, нафциллин, триметоприм, триметоприм-сульфаметоксазол сульфонамиды, эритромицин, доксиклин, метронидазол, тетрациклин, канамицин, пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды.

[00090] В других вариантах реализации устройство используют для лечения фиброза мочевого участка, такого как мочевой пузырь или матка. Иллюстративные примеры лекарственных средств для лечения фибром содержат пентоксифиллин (аналог ксантина), антиингибитор тринитрофлуоренона (TNF), агенты для устранения трансформирующего фактора роста (TGF), аналоги гонадотропин-высвобождающего

гормона (GnRH), экзогенные прогестины, антипрогестины, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, даназол и нестероидные противовоспалительные средства (NSAID).

[00091] Устройство для доставки лекарственного средства также может быть использовано для лечения нейрогенного мочевого пузыря. Иллюстративные примеры лекарственных средств для лечения нейрогенного мочевого пузыря содержат анальгетики или анестезирующие, такие как лидокаин, бупивакаин, мепивакаин, прилокаин, артикаин и ропивакаин; антихолинергические средства; антимускариновые средства, такие как оксибутирин или пропиверин; ваниллоид, такой как капсаицин или ресинифератоксин; антимускариновые средства такие как средства, которые воздействуют на мускариновый ацетилхолиновый рецептор (mAChRs); антиспазматические средства, содержащие агонисты ГАМК-В рецепторов (GABA_B), такие как баклофен; бутолотоксины; капсаицины; антагонисты альфа-адренергетика; противосудорожные средства; ингибитор обратного захвата серотонина, такие как амитриптилин; и антагонисты фактора роста нервов. В различных вариантах реализации лекарственное средство может представлять собой средство, которое воздействует на афферентные раздражители мочевого пузыря, или средство, которое воздействует на эфферентную холинергическую передачу, как это описано в статье Ритца и других, журнал «Spinal Cord» 42: 267-72 (2004).

[00092] Лекарственные средства для лечения нейрогенного мочевого пузыря могут быть классифицированы по одному из двух общих видов: для лечения спстического нейрогенного мочевого пузыря и для лечения гипотонического нейрогенного мочевого пузыря. В вариантах реализации лекарственное средство выбрано из лекарственных средств, которые известны для лечения недержания, вызванного неврологической гиперактивностью детрузора и/или детрузором с низкой совместимостью. Примеры включают лекарственные средства для релаксации мочевого пузыря (например, оксибутирин (антимускариновый агент с заметным расслабляющим мышцы действием и локальным анестезирующим действием), пропиверин, ипратропий, тиотропий, троспий, теродилин, толтеродин, пропантелин, оксифенциклимин, флавоксат и трициклические антидепрессанты; лекарственные средства для блокировки нервного возбуждения мочевого пузыря и уретры (например, ваниллоиды (капсаицин, ресинифератоксин), бутолотоксин А); или лекарственные средства, которые модулируют силу сжатия детрузора, рефлекс мочеиспускания, детрузорно-сфинктерную диссинергию (например, агонисты ГАМК-В рецепторов (GABA_B) (баклофен), бензодиазепины). В других вариантах реализации лекарственное средство выбрано из лекарственных средств, которые являются известными для лечения недержания вследствие неврологической сфинктерной диссинергии. Примеры включают агонисты альфа-адренергетика, эстрогены, агонисты бета-адренергетика, трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин). Еще в одних вариантах реализации лекарственное средство выбрано из лекарственных средств, которые являются известными для облегчения опорожнения мочевого пузыря (например, антагонисты альфа-адренергетика (фентоламин) или холинергики). Еще в одних вариантах реализации лекарственное средство выбрано среди антихолинергических лекарственных средств (например, диклоимин), блокаторов кальциевых каналов (например, верапамил), тропановых алкалоидов (например, атропин, скополамин), ноцицептина/орфанина FQ и бетанехола (например, мускариновый агонист m3, холиновый эфир).

[00093] В конкретных вариантах реализации функциональные агенты или наполнители содержат осмотические агенты, агенты для растворения лекарственного средства,

агенты для стабилизации лекарственного средства, агенты для повышения проницаемости или их сочетания. В частности, функциональные агенты или наполнители могут подходить для облегчения выпуска в естественных условиях (*in vivo*) или для доставки лекарственного средства в место имплантации. Например, лекарственное средство может быть лекарственным средством с низкой растворимостью, а функциональный агент может быть осмотическим агентом, таким как мочеви́на. После растворения осмотический агент может облегчать выпуск лекарственного средства из корпуса посредством потока текучей среды, вызванного осмотическим давлением. Другие примеры функциональных агентов или наполнителей, которые могут быть использованы, содержат циклодекстрины, глицерол, полиэтилен гликоль, цитраты, ацетаты, фосфаты, аскорбиновую кислоту и сульфит натрия.

[00094] В вариантах реализации первый блок или первые блоки соответственно содержит или содержат высокую массовую долю лекарственного средства, а второй блок или вторые блоки соответственно содержит или содержат высокую массовую долю функционального агента или наполнителя. Например, первый блок может содержать по меньшей мере 50% лекарственного средства по массе, по меньшей мере 60% лекарственного средства по массе, по меньшей мере 75% лекарственного средства по массе, от приблизительно 60 до приблизительно 99% лекарственного средства по массе или от приблизительно 75 до приблизительно 95% лекарственного средства по массе. Второй блок может содержать по меньшей мере 80% функционального агента по массе, по меньшей мере 85% функционального агента по массе, по меньшей мере 90% функционального агента по массе, от приблизительно 80 до приблизительно 99% функционального агента по массе или от приблизительно 85 до приблизительно 95% функционального агента по массе. Оставшиеся блоки могут содержать наполнители, такие как фармацевтические лубриканты, стабилизирующие агенты или связующие агенты, например, лубриканты на основе масла, полиэтиленгликоль (PEG) или поливинилпирролидон (PVP). Наполнители могут также содержать агент для задержки выпуска. Например, агент для задержки выпуска может быть обеспечен в части блока для лекарственных средств, в части блока для функциональных агентов или в них обоих для дополнительного управления выпуском лекарственного средства.

[00095] В конкретном варианте реализации первый блок содержит по меньшей мере 75% гемцитабина HCl по весу, а второй блок содержит по меньшей мере 85% мочевины по весу. Например, первый блок может содержать около 80% гемцитабина HCl по весу, а второй блок может содержать около 90% мочевины по весу.

[00096] В одном варианте реализации корпус выполнен водонепроницаемым, первый блок содержит первую таблетку, которая содержит лекарственное средство с низкой растворимостью, а второй блок содержит вторую таблетку, которая содержит осмотический агент, который облегчает выпуск лекарственного средства из корпуса за счет осмотического давления. В одном варианте реализации лекарственное средство представляет собой гемцитабин, а осмотический агент представляет собой мочеви́ну.

[00097] Устройство может быть введено в полость тела или в полость пациента. После имплантации устройство может выпускать одно или более лекарственных средств для лечения одного или более состояний, локально одну или более тканей в месте развертывания или зонально другие ткани, отдаленные от участка развертывания, или обе. Выпуском можно управлять в течение продолжительного периода времени. После этого устройство может быть удалено, рассосано, экскретировано или их сочетание.

[00098] В конкретных вариантах реализации устройство вводят пациенту путем прохождения устройства через инструмент для развертывания и выпуска этого

устройства из инструмента для развертывания в теле. Инструментом для развертывания может быть любое подходящее для полости устройство, такое как катетер, уретральный катетер, цистоскоп или их комбинация, которые доступны на рынке или специально приспособлены для развертывания настоящего устройства. В конкретных вариантах реализации устройство имплантируют в мочевой пузырь. Устройство затем удерживают в мочевом пузыре вследствие наличия удерживающей особенности, например путем принятия формы для удержания или закрепления в мочевом пузыре.

[00099] Устройство может быть развернуто во время независимой процедуры или в сочетании с другой урологической или иной процедурой или операцией перед, во время или после другой процедуры. Устройство может выпускать одно или более лекарственных средств, которые доставляют к локальным и/или местным тканям для лечения или для предоперационной и/или послеоперационной профилактики.

[000100] После развертывания в естественных условиях (in vivo) устройство выпускает лекарственное средство. Выпуск может произойти, согласно вышеприведенному описанию, за счет градиента осмотического давления между внешней и внутренней частями устройства, причем лекарственное средство проходит через одно или более отверстий или через пропускающие поры в устройстве под воздействием осмотического давления. Выпуск может также произойти путем диффузии, при этом лекарственное средство проходит через одно или более отверстий или через пропускающие поры в устройстве и/или через проницаемую для лекарственного средства стенку за счет градиента концентрации лекарственного средства между внешней и внутренней частями устройства. Возможно сочетание этих моделей выпуска внутри одиночного устройства, а в некоторых вариантах реализации оно предпочтительно для того, чтобы достичь профиля полного выпуска лекарственного средства, который трудно достичь посредством любого из режимов в отдельности.

[000101] После введения устройства пациенту вода или водянистая биологическая жидкость из места имплантации могут попасть в устройство, например через водопроницаемую стенку или проход в стенке устройства, для растворения функционального агента или наполнителя и лекарственного средства. Например, функциональный агент или лекарственное средство могут быть растворены после контакта с мочой в случаях, в которых устройство имплантируют в мочевой пузырь. Функциональным агентом может быть растворяющий агент, способствующий растворению лекарственного средства.

[000102] В конкретных вариантах реализации выпуск по меньшей мере двух полезных масс (т.е. одной полезной массы лекарственного средства и одной полезной массы наполнителя и/или функционального агента) может произойти в соответствии с разными профилями выпусков, включая профили, которые демонстрируют различные начальные наступления выпуска, такие как незамедлительный и отложенный выпуск; профили, которые демонстрируют разные длительности выпуска, такие как быстрый и расширенный выпуск; и профили, которые демонстрируют разные скорости выпуска, например скорость выпуска нулевого порядка или другую скорость. Продолжительный и расширенный выпуск, таким образом, может быть облегчен в соответствии с необходимым профилем. Например, устройство может относительно быстро выпускать полезную массу функционального агента, и устройство может более непрерывно выпускать полезную массу лекарственного средства.

[000103] Устройство может обеспечить удлиненный, непрерывный, интермиттирующий или периодический выпуск необходимого количества лекарственного средства в течение необходимого заранее определенного периода

времени. В различных вариантах реализации устройство может доставлять необходимую дозу лекарственного средства в течение продолжительного периода времени, такого как 12 часов, 24 часов, 5 дней, 7 дней, 10 дней, 14 дней или 20 дней, 25 дней, 30 дней, 45 дней, 60 дней или 90 дней или более. Скорость доставки и дозировка лекарственного средства могут быть выбраны в зависимости от лекарственного средства, которое должно быть доставлено, а также от заболевания и состояния здоровья, которые должны быть вылечены. В вариантах реализации устройство выполнено с возможностью выпуска эффективного для лечения количества лекарственного средства в течение периода времени от 1 дня до 30 дней, например от 2 дней до 30 дней, от 1 дня до 21 дня, от 1 дня до 14 дней, от 2 дней до 14 дней или от 5 дней до 7 дней и т.п. В конкретных вариантах реализации лекарственное средство представляет собой лекарственное средство, выпущенное из устройства со скоростью нулевого порядка в течение периода времени от 1 дня до 30 дней, например от 2 дней до 14 дней или от 3 дней до 7 дней.

[000104] Следовательно, устройство может быть извлечено из тела, например в случаях, в которых это устройство выполнено нерассасываемым, или его необходимо удалить другим способом. Удерживающие устройства для этой цели известны в области техники или могут быть изготовлены специально. Устройство также может быть выполнено полностью или частично саморассасывающимся, так что отсутствует необходимость его извлечения, поскольку все устройство целиком рассасывается или существенно разрушается при выталкивании из мочевого пузыря во время мочеиспускания, как это описано, например, в публикации патентной заявки США №2012/0089122 (Ли и другие), которая включена в настоящую заявку посредством ссылки. Устройство не может быть извлечено или ресорбировано до тех пор, пока некоторая часть лекарственного средства или большая часть лекарственного средства, или все лекарственное средство не будет выпущено. При необходимости новое заполненное лекарственным средством устройство может быть впоследствии имплантировано во время такой же процедуры, как извлечение, или после нее.

[000105] В одном варианте реализации имплантируемое устройство с независимой полезной массой лекарственного средства полностью разворачивают в мочевом пузыре для обеспечения локальной продолжительной доставки по меньшей мере одного лекарственного средства в эффективном количестве в определенное место в мочевом пузыре. После разворачивания устройства в естественных условиях (*in vivo*), по меньшей мере часть полезной массы лекарственного средства по существу непрерывно выпускают из указанного устройства на уротелий и по возможности на близлежащие ткани в течение продолжительного периода времени в количестве, эффективном для лечения пациента или для улучшения функции его мочевого пузыря. В предпочтительном варианте реализации устройство постоянно находится в мочевом пузыре, выпуская лекарственное средство в течение заданного периода времени, такого как две недели, три недели, четыре недели, месяц или более. В таких случаях устройство может быть использовано для лечения интерстициального цистита, химического цистита, лучевого цистита, геморрагического цистита, вызванного радиацией и химиотерапией, кетамин-индуцированного цистита (или синдрома кетаминowego мочевого пузыря), тазовой боли, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, рака мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, нейрогенной дисфункции сфинктера мочевого пузыря или дисфункции сфинктера мочевого пузыря отличной не нейрогенной природы, инфекции, послеоперационной боли или других заболеваний, нарушений и состояний, которые лечат лекарственными средствами, доставляемыми в мочевой пузырь. Устройство может доставлять лекарственные средства, которые улучшают функцию мочевого

пузыря, такую как емкость мочевого пузыря, его растяжимость и/или частоту несдерживаемых сокращений, что приводит к уменьшению боли и дискомфорта в мочевом пузыре или в других близлежащих областях, или которые имеют другие эффекты или их сочетание.

5 [000106] В некоторых вариантах реализации устройство для доставки лекарственных средств разворачивают в мочевом пузыре пациента для зональной доставки лекарственных средств к одному или более близлежащим мочеполовым участкам. Устройство может локально выпускать лекарственное средство в мочевой пузырь и зонально в другие участки, расположенные рядом с мочевым пузырем. Развертываемое
10 в мочевом пузыре устройство может также доставлять эффективное для лечения количество одного или более лекарственных средств в другие мочеполовые участки внутри тела, таким как другие места внутри урологической или репродуктивной системы тела, содержащей одну или обе почки, уретру, один или оба мочеточника, половой член, яички, один или оба семенных пузырька, один или оба семявыводящих протоков,
15 один или оба семяизвергательных каналов, простату, вагину, матку, один или оба яичника, одну или обе фаллопиевые трубы среди прочих или их сочетание. Например, устройство для внутрипузырной доставки лекарственных средств может быть использовано при лечении почечных камней или фиброза почек, эректильной дисфункции среди прочих заболеваний, нарушений и состояний. Такая доставка может обеспечить
20 альтернативу систематическому управлению, которое может повлечь нежелательные побочные эффекты или привести к недостаточной биодоступности лекарственного средства.

[000107] Настоящее изобретение может быть в дальнейшем понятно со ссылкой на приведенные далее неограничивающие примеры. Если не указано иного, все процентные
25 соотношения представляют собой весовые процентные соотношения.

[000108] Пример 1: Одноблочное устройство в сравнении с многоблочным устройством

[000109] Модели устройства для доставки лекарственных средств были выполнены с использованием силиконовых трубок, имеющих внутренний диаметр в 2,64 мм.

30 [000110] Одноблочное устройство выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 1. Трубка была загружена множеством таблеток, содержащих 17,7% гидрохлорид гемцитабина (164 мг эквивалента в чистом основании (FBE)), 73,6% мочевины, 7,8% фармацевтического лубриканта на основе масла ЛУБРИТАБА® (продаются рынке компанией JRS PHARMA, Розенберг, Германия) и
35 0,9% поливинилпирролидона (PVP) K29-32 (доступен на рынке под торговой маркой PLASDONE® компании international Specialty Products)), Нью-Джерси). Таблетки были выполнены с диаметром по существу таким же, что и внутренний диаметр трубки, и были загружены в трубку с образованием последовательной структуры. Таблетки заполнили длину в 15,2 см. Устройство содержало выпускное отверстие разделительного
40 типа с длиной в 5 мм.

[000111] Многоблочное устройство также выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 2. Трубка была загружена множеством таблеток с лекарственным средством, содержащих 80,0% гемцитабина HCl, 13,3% мочевины, 4,2% поливинилпирролидон (PVP) K29-32 и 2,5% полиэтиленгликоля (PEG)
45 8000. Таблетки с лекарственным средством заполнили длину в 2,8 см и были последовательно расположены вплотную к выпускному отверстию разделительного типа с длиной в 5 мм. Трубка была также загружена множеством таблеток с функциональным агентом, содержащих 90,0% мочевины и 10,0% лубритаба. Таблетки

с функциональным агентом заполнили длину трубки в 12,0 см.

[000112] Общий состав многоблочного устройства составлял 18,9% гемцитабина HCl, 71,8% мочевины, 7,7% лубритаба, 1,0% поливинилпирролидона (PVP) K29-32 и 0,6% полиэтиленгликоля (PEG) 8000, что было сравнимо с общим составом

5 одноблочного устройства. В частности, одноблочное устройство содержало 164,0 мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE), а многоблочное устройство содержало 163,8 мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE).

[000113] Профили выпуска лекарственного средства в лабораторных условиях (in vitro) были измерены для одноблочного и многоблочного устройств в воде. На фиг. 9

10 и 10 показан процент выпуска лекарственного средства и скорость выпуска (измеряемая в мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE) в день) в зависимости соответственно от времени. В целом многоблочное устройство функционировало лучше, чем одноблочное устройство, выпуская больший процент лекарственного средства и поддерживая более высокую скорость выпуска лекарственного средства в течение

15 более длительного периода времени. Согласно фиг. 9, многоблочное устройство выпустило более 90% своей полезной массы лекарственного средства в семидневный период времени, а одноблочное устройство выпустило менее 80% своей полезной массы лекарственного средства за такой же период времени. Согласно фиг. 10 многоблочное устройство также имело «более плоский» профиль выпуска, в котором скорость выпуска

20 лекарственного средства оставалась между 2 и 4 днями. Плоский профиль необходим для длительного выпуска лекарственного средства. Например, многоблочное устройство показывает лучшие характеристики, чем одноблочное устройство при непрерывном длительном выпуске лекарственного средства в течение периода времени от 5 до 7 дней.

[000114] Пример 2: Сформированное лазером выпускное отверстие в сравнении с

25 выпускным отверстием разделительного типа в многоблочных устройствах

[000115] Многоблочное устройство, имеющее выпускное отверстие разделительного типа выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 2. Выпускное отверстие имело длину в 5 мм и внутренний диаметр в 0,3 мм. Разделительное отверстие было расположено на одном конце трубки.

30 [000116] Многоблочное устройство, имеющее сформированное лазером выпускное отверстие, выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 3. Выпускное отверстие имело внутренний диаметр в 0,150 мм и было расположено на стенке корпуса устройства.

[000117] Каждая трубка была заполнена множеством таблеток с лекарственным

35 средством и множеством таблеток с функциональным агентом. Таблетки с функциональным агентом содержали 90,0% мочевины и 10,0% лубритаба и заполняли длину трубки в 6,0 см. Таблетки с лекарственным средством содержали 80,0% гемцитабина HCl, 13,3% мочевины, 4,2% поливинилпирролидона (PVP) K29-32 и 2,5% полиэтиленгликоля (PEG) 8000 и заполняли длину трубки в 2,5 см. Устройство со

40 сформированным лазером отверстием содержало 141,6 мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE), а устройство с разделительным отверстием содержало 140,5 мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE)).

[000118] Согласно фиг. 3, в устройстве 300 со сформированным лазером отверстием 3 см таблеток с функциональным агентом 310 были расположены на каждой стороне

45 2,5 см таблеток 302 с лекарственным средством таким образом, что эти таблетки 302 с лекарственным средством были центрированы вокруг сформированного лазером отверстия 306. Согласно фиг. 2, в устройстве 200 с разделительным отверстием 2,5 см таблеток 202 с лекарственным средством были расположены смежно с разделительным

отверстием 206, а 6,0 см таблеток с функциональным агентом 210 были расположены смежно с таблетками 202 с лекарственным средством.

5 [000119] Профили выпуска лекарственного средства в лабораторных условиях (in vitro) были измерены для устройства со сформированным лазером отверстием и устройства с разделительным отверстием в воде. На фиг. 11 и 12 показан процент выпуска лекарственного средства и скорость выпуска (измеряемая в мг эквивалента в чистом основании (FBE) гемцитабин в день) в зависимости соответственно от времени. В целом оба устройства показали сходные профили выпуска, выпуская примерно до 70% полезной массой лекарственного средства за 7 дней при скорости по существу нулевого порядка. Профили скорости выпуска устройств также схожи, при наличии плоского участка при приблизительно 20 мг эквивалента в чистом основании (FBE) выпуска в день между 1-4 днями.

15 [000120] Пример 3: Многоблочные устройства для порошкового лекарственного средства в сравнении с многоблочными устройствами для лекарственного средства в виде таблеток

[000121] Многоблочное устройство, имеющее таблетки с лекарственным средством и функциональным агентом, выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 2. Таблетки с функциональным агентом содержали 90,0% мочевины и 10,0% лубритаба и заполняли длину трубки в 6,0 см. Таблетки с 20 лекарственным средством содержали 80,0% гемцитабина HCl, 13,3% мочевины, 4,2% поливинилпирролидона (PVP) K29-32 и 2,5% полиэтиленгликоля (PEG) 8000, а также заполняли длину трубки в 1,5 см. Устройство для лекарственного средства в виде таблетки содержало 123,4 мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE).

[000122] Многоблочное устройство, имеющее таблетки с функциональным агентом 25 и блок для порошкового лекарственного средства, выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 4. Таблетки 410 с функциональным агентом содержали 80% мочевины и 20% лубритаба и заполняли длину трубки в 7,8 см. Блок 402 для порошка с лекарственным средством содержал 80% гемцитабина HCl и 20% порошка мочевины и заполнял длину трубки в 3,4 см. 30 Устройство для порошкового лекарственного средства содержало 124,4 мг эквивалента гемцитабина в чистом основании (FBE).

[000123] Каждое устройство содержало выпускное отверстие разделительного типа, имеющее внутренний диаметр в 0,300 мм и длину в 5,0 мм.

35 [000124] Профили выпуска лекарственного средства в лабораторных условиях (in vitro) были измерены для устройства со сформированным лазером отверстием и устройства с разделительным отверстием в воде. На фиг. 13 и 14 показан процент выпуска лекарственного средства и скорость выпуска (измеряемая в мг эквивалента в чистом основании (FBE) гемцитабин в день) в зависимости соответственно от времени. В целом оба устройства показали сходные профили выпуска, выпуская примерно до 40 85% полезной массой лекарственного средства за 7 дней при скорости по существу нулевого порядка. Профили скорости выпуска устройств также схожи, при наличии плоского участка выше 20 мг эквивалента в чистом основании (FBE) выпуска в день между 1-4 днями.

45 [000125] Согласно вышеприведенным примерам, многоблочные устройства для доставки лекарственных средств обеспечивают улучшение короткосрочного и долгосрочного профилей выпуска лекарственного средства в сравнении со сравниваемыми одноблочными устройствами. Эти устройства преимущественно обеспечивает возможность управляемого длительного выпуска лекарственного средства,

например выпуска нулевого порядка за 5-7 дней. Кроме того, эти устройства обеспечивают средства для доставки лекарственных средств с низкой растворимостью пациенту посредством устройств для осмотического выпуска. Это в особенности полезно для лекарственных средств, которые трудно преобразовать в формы с более высокой растворимостью. Таким образом, эти устройства выполнены с возможностью доставки множества различных лекарственных средств посредством различных механизмов выпуска и профилей кинетики выпуска, и обеспечивают улучшенное управление выпуском лекарственного средства в естественных условиях (*in vivo*), например из устройства, развернутого в мочевом пузыре.

[000126] Пример 4: Влияние толщины стенки и твердости силиконового корпуса трубки на выпуск лекарственного средства из устройства

[000127] Многоблочное устройство, имеющее таблетки с лекарственным средством и функциональным агентом, было выполнено в соответствии с вариантом реализации устройства, показанном на фиг. 17. Таблетки с функциональным агентом представляли собой осмотические таблетки. Масса и длина осмотической таблетки соответственно были приблизительно равны 400 мг и 6 см, а масса и длина таблетки с лекарственным средством были приблизительно равны соответственно 150 мг и 2 см. Состав таблетки с лекарственным средством (гемцитабин) составлял 85,5% гемцитабина HCl, 5% мочевины, 4,5% поливинилпирролидона (PVP) K30, 2,5% неусилина и 2,5% стеарата магния. Состав осмотической таблетки составлял 90% мочевины и 10% лубритаба. Все таблетки были выполнены посредством способа прямого прессования порошка.

[000128] В этом примере были использованы четыре различных вида экструдированных силиконовых пустотелых корпуса: 1) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,13 мм, твердость в 65 единиц по Шору (шкала A) (MED-4765, компания «NuSil Technology LLC»); 2) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,1 мм, твердость в 80 единиц по Шору (шкала A) (MED-4780, компания «NuSil Technology LLC»); 3) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,2 мм, твердость в 50 единиц по Шору (шкала A) (MED-4750, компания «NuSil Technology LLC»); и 4) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,4 мм, твердость в 25 единиц по Шору (шкала A) (MED-4720, компания «NuSil Technology LLC»).

[000129] В каждом устройстве, показанном на фиг. 17, один конец трубки был уплотнен силиконовым адгезивом MED3-4213-1 (компания «NuSil Technology LLC»), а другой конец содержал сдерживающую заглушку, выполненную из несущей наплавки из этиленвинилацетата (EVA) (медицинская трубка FBK), содержащей Elvax 760, этиленвинилацетатный (EVA) сополимер. Этиленвинилацетатная заглушка имела ориентировочный внешний диаметр в 2,74 мм и длину в 5 мм, на одном конце заглушки был выполнен 30-60° вырез. Пустое пространство, созданное поверхностью выреза и силиконовой трубкой, было заполнено силиконовым адгезивом, как показано на фиг. 17, что служило в качестве стопорного элемента для предотвращения отделения заглушки, когда осмотическое давление было создано в силиконовой трубке. В лабораторных условиях (*in vitro*) выпуск был выполнен в дионизированной воде при температуре 37°C, а результаты показаны на фиг. 19. Размер выборки для каждой группы составил 2, а планки погрешностей указывают на стандартное отклонение (SD) вокруг среднего. Некоторые планки погрешностей не видны, если они меньше символов. Согласно тому, как это использовано в графике, «О» относится к осмотической таблетке, а «А» относится к активному фармацевтическому ингредиенту, т.е. лекарственному средству, таблетке.

[000130] В частности, на фиг. 19 показано количество лекарственного средства,

выпущенного течением времени из устройства, имеющего разные толщину стенки корпуса и твердость. Характеристики выпуска гемцитабина зависели от толщины стенки и твердости силиконового корпуса трубки. Эти выводы показывают, что размер корпуса, включая толщину стенки, прочность и эластичность материала корпуса, могут
 5 быть выбраны, исходя из объема составов с лекарственным средством и функциональным агентом, которые должны в нем содержаться, а также из желаемой скорости доставки лекарственного средства от трубки.

[000131] Пример 5. Влияние толщины стенки и твердости силиконового корпуса трубки на выпуск лекарственного средства из устройства

10 [000132] Другая серия опытов была выполнена с использованием конфигурации устройства, показанной на фиг. 17. В этом примере были использованы три различных силиконовых полых корпуса: 1) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,2 мм, твердость в 50 единиц по Шору (шкала А) (MED-4750, Компания «NuSil Technology LLC»); 2) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,2 мм, твердость в 70 единиц по Шору (шкала
 15 А) (MED-4770, Компания «NuSil Technology LLC»); и 3) внутренний диаметр в 2,64 мм, стенка в 0,4 мм, твердость в 25 единиц по Шору (шкала А) (MED-4720, Компания «NuSil Technology LLC»).

[000133] Таблетки были размещены рядом друг с другом в резервуаре, как показано на фиг. 17. Масса и длина осмотической таблетки были приблизительно равны
 20 соответственно 700 мг и 11 см, а масса и длина таблетки с лекарственным средством были приблизительно равны соответственно 300 мг и 4,5 см. Состав таблетки с лекарственным средством (гемцитабином) содержал 85,5% гемцитабина HCl, 5% мочевины, 4,5% поливинилпирролидона (PVP) K30, 2,5% неусилина и 2,5% стеарата магния. Состав осмотической таблетки содержал 90% мочевины и 10% лубритаба. Все
 25 таблетки были выполнены посредством способа прямого прессования порошка. В лабораторных условиях (in vitro) выпуск был выполнен в дионизированной воде при температуре в 37°C, а результаты показаны на фиг. 20. Объем выборки для каждой группы составил 2, а планки погрешностей указывают на стандартное отклонение (SD) вокруг среднего. Некоторые планки погрешностей не видны, если они меньше символов.
 30 Согласно тому, как это использовано в графике, «О» относится к осмотической таблетке, а «А» относится к активному фармацевтическому ингредиенту, т.е. к лекарственному средству, таблетке.

[000134] В частности, на фиг. 20 показано количество лекарственного средства, выпущенного с течением времени из устройства, имеющего разные толщину и твердость
 35 стенки корпуса. Характеристики выпуска гемцитабина зависели от толщины стенки и твердости силиконового корпуса трубки. Эти результаты указывают на то, что размер корпуса, включая толщину стенки, длину и прочность, и эластичность материала корпуса, может быть выбран на основе объема составов с лекарственным средством и функциональным агентом, которые должны в нем содержаться, а также на основе
 40 необходимой скорости доставки лекарственного средства из трубки.

[000135] Пример 6: Влияние длины области непроницаемого покрытия силиконового корпуса трубки на выпуск лекарственного средства из устройства

[000136] Многоблочное устройство, имеющее таблетки с лекарственным средством и функциональным агентом, было выполнено в соответствии с вариантом реализации
 45 устройства, показанном на фиг. 18. В отличие от прежних конфигураций, парилен С (водонепроницаемое покрытие) был частично нанесен на экструдированную силиконовую трубку, имеющую внутренний диаметр в 2,64 мм, стенку в 0,2 мм и твердость в 50 единиц по Шору (шкала А) (MED-4750, Компания «NuSil Technology

LLC»). Отверстие с диаметром в 0,3 мм было выполнено на одном конце трубки, а другой конец был употнен силиконовым адгезивом MED3-4213-1. Были испытаны три разных конфигурации силиконового корпуса трубки: 1) масса/длина осмотической таблетки: 700 мг/11 см, масса/длина таблетки с лекарственным средством: 320 мг/4,5 см, дна области, покрытой париленом: 6,5 см; 2) масса/длина осмотической таблетки: 700 мг/11 см, масса/длина таблетки с лекарственным средством: 320 мг/4,5 см, длина области, покрытой париленом: 11 см; и 3) масса/длина осмотической таблетки: 400 мг/6 см, масса/длина таблетки с лекарственным средством: 150 мг/2 см, длина области, покрытой париленом: 4 см.

[000137] В лабораторных условиях (*in vitro*) выпуск был выполнен в дионизированной воде при температуре в 37°C, а результаты показаны на фиг. 21. Объем выборки для каждой группы составил 2, а планки погрешностей указывают на стандартное отклонение (SD) вокруг среднего. Некоторые планки погрешностей не видны, если они меньше символов. Согласно тому, как это использовано в графике, «О» относится к осмотической таблетке, а «А» относится к активному фармацевтическому ингредиенту, т.е. лекарственному веществу, таблетке.

[000138] В частности, на фиг. 21 показано количество лекарственного средства, выпущенного с течением времени из устройства, имеющего водонепроницаемые области покрытия разной длины. Характеристики выпуска гемцитабина зависили от длины покрытой париленом области относительно длины областей осмотической таблетки и таблетки с лекарственным средством. Эти результаты указывают на то, что длина водонепроницаемой области может быть выбрана на основе объема составов с лекарственным средством и функциональным агентом, которые должны в нем содержаться, а также на основе необходимой скорости доставки лекарственного средства из трубки. Кроме того, покрытие корпуса может быть полезным, когда материал корпуса выполнен проницаемым для лекарственных средств и когда необходим осмотический выпуск.

[000139] Публикации, раскрытые в настоящей заявке, а также материалы, для которых они раскрыты, специально включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Модификации и изменения способов и устройств, описанных в настоящей заявке, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше подробного описания. Такие модификации и изменения находятся в пределах объема приложенной формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Устройство для доставки лекарственного средства, содержащее: корпус, образующий резервуар, первый блок, расположенный в резервуаре в первом положении и содержащий лекарственное средство, и

второй блок, расположенный в резервуаре во втором положении, отличном от первого положения, причем первый и второй блоки сообщаются друг с другом посредством текучей среды,

где второй блок содержит функциональный агент, который облегчает выпуск лекарственного средства из корпуса *in vivo*, и

где устройство выполнено с возможностью упругой деформации между относительно прямой формой, подходящей для введения через уретру в мочевой пузырь пациента, и формой для удержания, подходящей для удержания указанного устройства внутри мочевого пузыря.

2. Устройство по п. 1, согласно которому функциональный агент представляет собой осмотический агент, агент для растворения лекарственного средства или их сочетание.

3. Устройство по п. 1, в котором корпус содержит водопроницаемую часть стенки, образующую по меньшей мере часть резервуара.

5 4. Устройство по п. 3, в котором водопроницаемая часть стенки выполнена, по существу, непроницаемой для лекарственного средства в водном растворе.

5. Устройство по п. 3, в котором водопроницаемая часть стенки выполнена проницаемой для лекарственного средства в водном растворе.

10 6. Устройство по п. 1, в котором корпус содержит по меньшей мере одно отверстие, выполненное для обеспечения поступления текучей среды в резервуар *in vivo*.

7. Устройство по п. 1, в котором корпус содержит по меньшей мере одно выпускное отверстие для выпуска лекарственного средства, которое сообщается посредством текучей среды с резервуаром.

15 8. Устройство по п. 1, в котором корпус выполнен в виде удлиненной кольцевой трубки, а резервуар представляет собой кольцевое пространство этой кольцевой трубки.

9. Устройство по п. 8, в котором в концевой заглушке, расположенной на конце указанной трубки, выполнено выпускное отверстие для выпуска лекарственного средства.

20 10. Устройство по п. 8, в котором на боковой стенке указанной трубки выполнено выпускное отверстие для выпуска лекарственного средства.

11. Устройство по п. 9, в котором первый блок расположен ближе к выпускному отверстию для выпуска лекарственного средства по сравнению со вторым блоком.

25 12. Устройство по п. 8, в котором корпус не имеет выпускного отверстия и выполнен с возможностью выпуска лекарственного средства через проницаемую для лекарственного средства стенку, ограничивающую резервуар.

13. Устройство по п. 12, в котором проницаемая для лекарственного средства стенка содержит диск, зафиксированный в кольцевом пространстве указанной трубки на конце этой трубки или рядом с ним.

30 14. Устройство по п. 13, в котором диск размещен между внутренним промывателем и внешним промывателем.

15. Устройство по п. 12, в котором проницаемая для лекарственного средства стенка представляет собой боковую стенку указанной трубки.

35 16. Устройство по п. 12, в котором проницаемая для лекарственного средства стенка представляет собой часть концевой заглушки, расположенной на конце указанной трубки.

17. Устройство по любому из пп. 1-16, в котором лекарственное средство представляет собой лекарственное средство с низкой растворимостью, а функциональный агент представляет собой осмотический агент.

40 18. Устройство по любому из пп. 1-16, в котором первый блок или второй блок выполнен в виде одной или более твердых таблеток или в котором каждый из первого и второго блоков выполнен в виде одной или более твердых таблеток.

19. Устройство по п. 1, выполненное с возможностью выпуска эффективного для лечения количества лекарственного средства в течение периода времени от 2 до 30 дней.

45 20. Устройство по п. 1, в котором корпус выполнен в виде удлиненной кольцевой трубки, содержащей водопроницаемую часть стенки и водонепроницаемую часть стенки.

21. Устройство по п. 20, в котором водонепроницаемая часть стенки содержит водонепроницаемое покрытие.

22. Устройство по п. 20, в котором первый блок расположен ближе к проницаемой для лекарственного средства стенке по сравнению со вторым блоком.

23. Устройство по п. 1 или 20, в котором корпус выполнен в виде удлиненной кольцевой трубки с толщиной стенки от 0,1 до 0,4 мм.

5 24. Устройство по п. 1 или 20, в котором корпус имеет твердость от 25 единиц до 80 единиц по шкале А.

25. Устройство по п. 1 или 20, в котором корпус содержит силикон, термополиуретан, этиленвинилацетат (EVA) или их сочетание.

10 26. Устройство по любому из пп. 1-16, в котором лекарственное средство содержит лидокаин, гемцитабин, доцетаксел, карбоплатин, цисплатин, оксиплатин, тропий, толтеродин или митомицин С.

27. Устройство по п. 1, в котором лекарственное средство содержит гемцитабин, а функциональный агент содержит мочевины.

15 28. Устройство по п. 27, в котором первый блок содержит по меньшей мере 75% гемцитабина HCl по массе, а второй блок содержит по меньшей мере 85% мочевины по массе.

29. Устройство по п. 1, содержащее множество твердых первых блоков и множество твердых вторых блоков.

20 30. Устройство по п. 1, в котором:
корпус выполнен в виде водопроницаемой удлиненной кольцевой трубки, имеющей внутренний диаметр от 2 до 5 мм,

первый блок содержит одну или более твердых таблеток, каждая из которых имеет диаметр, по существу, равный внутреннему диаметру удлиненной кольцевой трубки, причем указанная одна или более твердых таблеток первого блока заполняют длину
25 кольцевого пространства указанной кольцевой трубки от приблизительно 1 см до приблизительно 3 см, а

второй блок содержит одну или более твердых таблеток, каждая из которых имеет диаметр, по существу, равный внутреннему диаметру удлиненной кольцевой трубки, причем указанная одна или более твердых таблеток второго блока заполняют длину
30 кольцевого пространства указанной кольцевой трубки от приблизительно 10 см до приблизительно 15 см.

31. Устройство по п. 1 или 30, в котором отношение объемов первого и второго блоков составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5.

32. Устройство по п. 1, в котором указанное устройство выполнено с возможностью
35 спонтанного принятия формы при отсутствии сжимающей нагрузки, причем форма указанного устройства содержит соединенные между собой и перекрывающиеся пары колец.

33. Устройство по п. 1 или 2, в котором корпус дополнительно содержит полость для удерживающего каркаса и удерживающий каркас, расположенный в этой полости
40 для удерживающего каркаса.

34. Устройство по п. 33, в котором удерживающий каркас содержит суперэластичный сплав или другой эластичный провод.

35. Устройство по п. 1, в котором резервуар содержит канал для модулятора потока, расположенный между первым и вторым блоками.

45 36. Устройство по п. 1, в котором
корпус выполнен водопроницаемым,
первый блок содержит первую таблетку, которая содержит лекарственное средство с низкой растворимостью, а

второй блок содержит вторую таблетку, которая содержит осмотический агент, который облегчает выпуск лекарственного средства из корпуса посредством осмотического давления.

37. Устройство по п. 36, в котором лекарственное средство содержит гемцитабин, а осмотический агент содержит мочевины.

38. Способ введения лекарственного средства пациенту, включающий:

введение пациенту устройства по любому из пп. 1-37 и

выпуск лекарственного средства из введенного устройства.

39. Способ по п. 38, согласно которому устройство вводят в мочевой пузырь пациента.

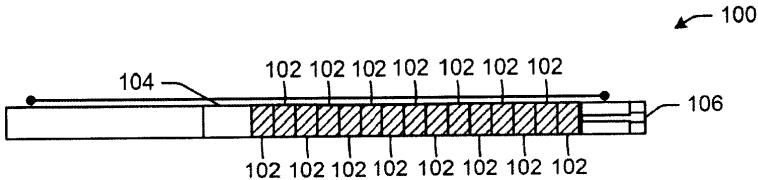
40. Способ по п. 38 или 39, согласно которому после введения устройства пациенту вода или водянистые биологические жидкости попадают в корпус и растворяют лекарственное средство и функциональный агент или наполнитель.

41. Способ по п. 40, согласно которому лекарственное средство выпускают из устройства со скоростью нулевого порядка в течение периода времени от 1 до 30 дней.

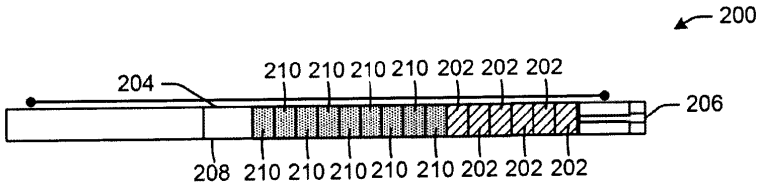
42. Способ по п. 40, согласно которому лекарственное средство выпускают из устройства со скоростью нулевого порядка в течение периода времени от 2 до 14 дней.

1

1/13



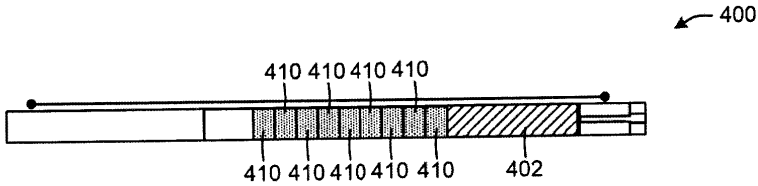
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ
ФИГ. 1



ФИГ. 2



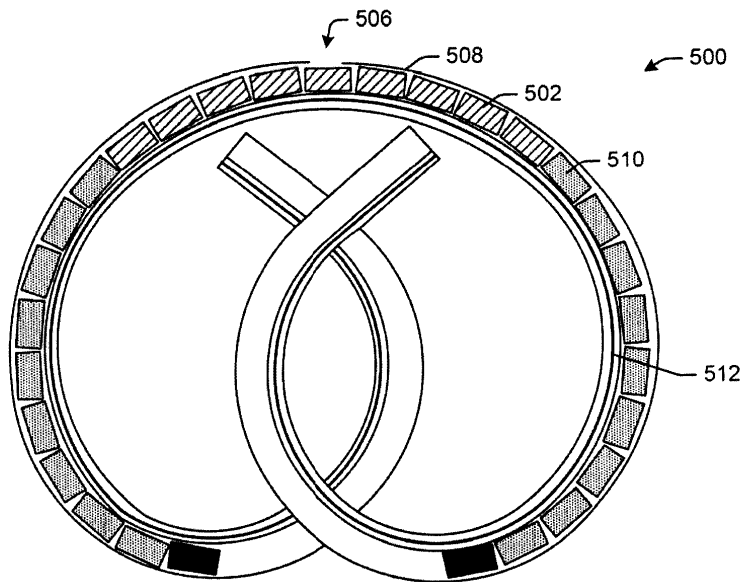
ФИГ. 3



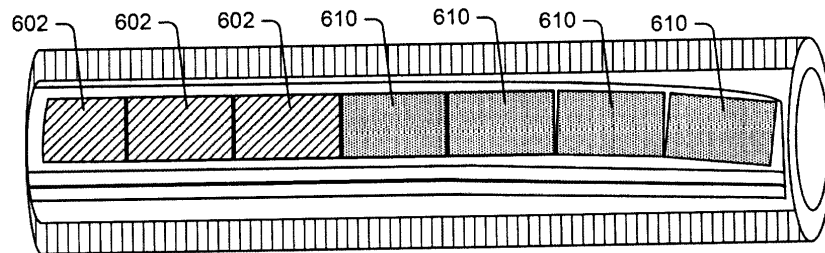
ФИГ. 4

2

2/13

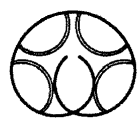


ФИГ. 5

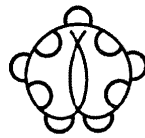


ФИГ. 6

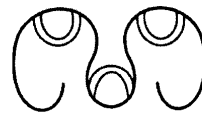
3/13



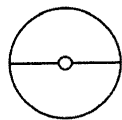
A



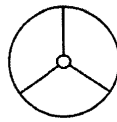
B



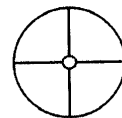
C



D



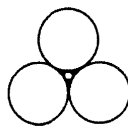
E



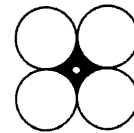
F



G



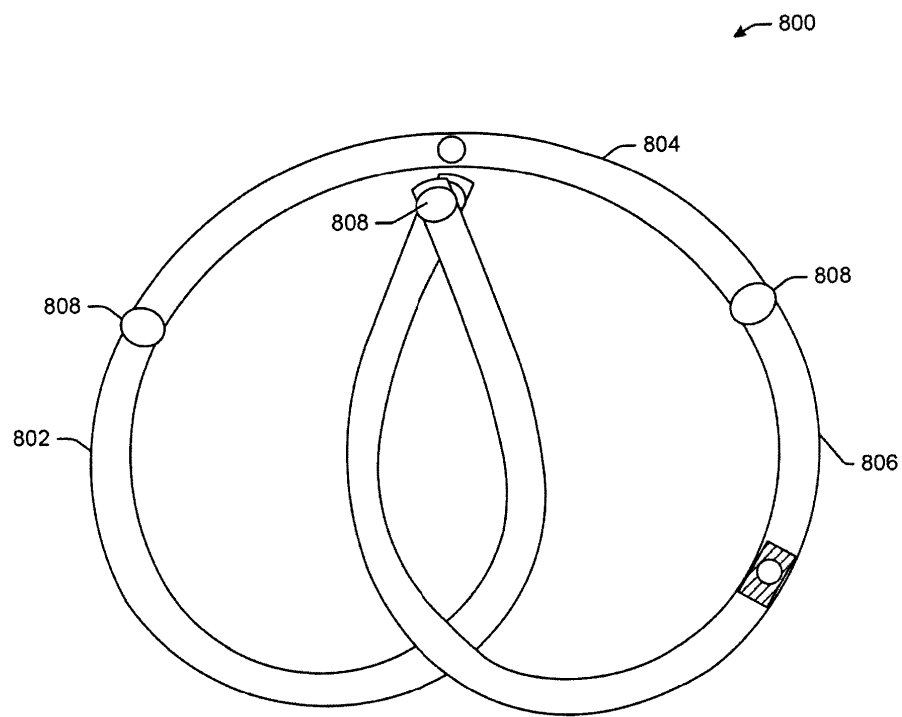
H



I

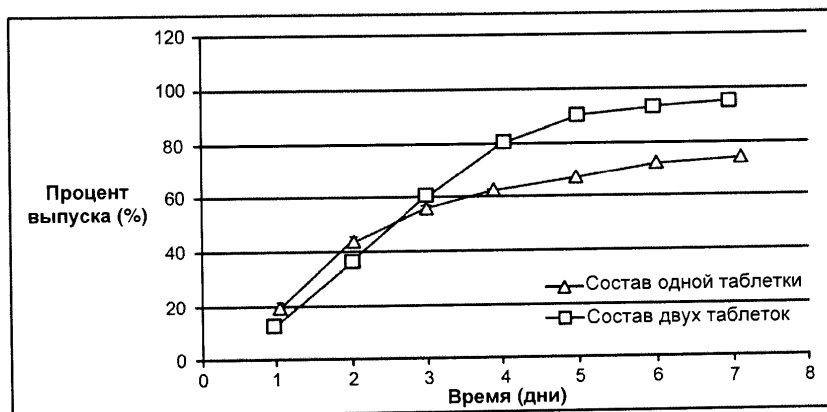
ФИГ. 7

4/13

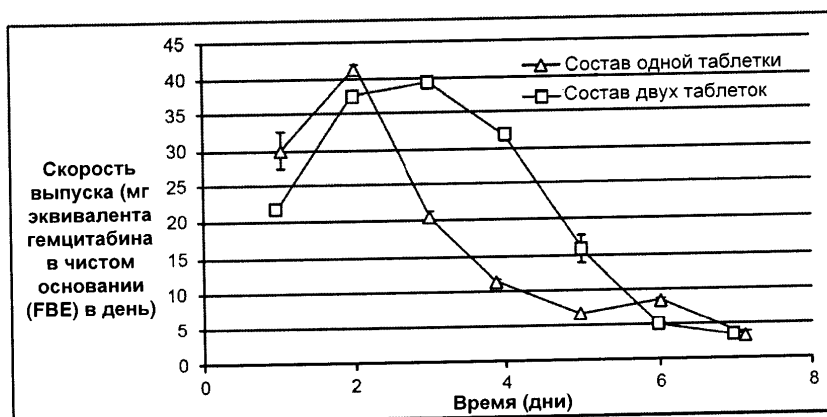


ФИГ. 8

5/13

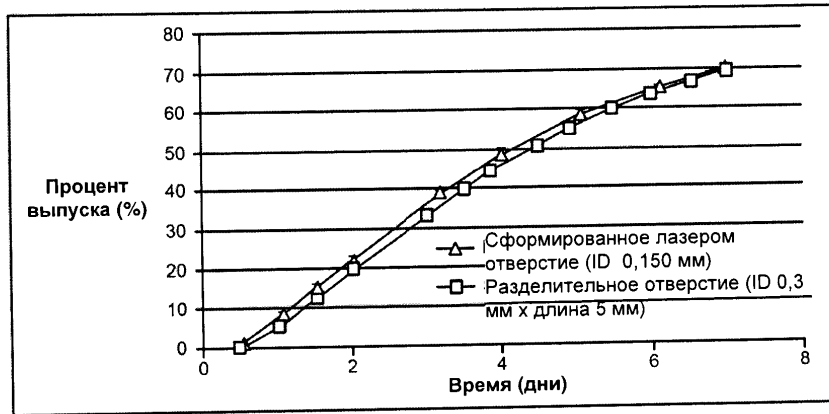


ФИГ. 9

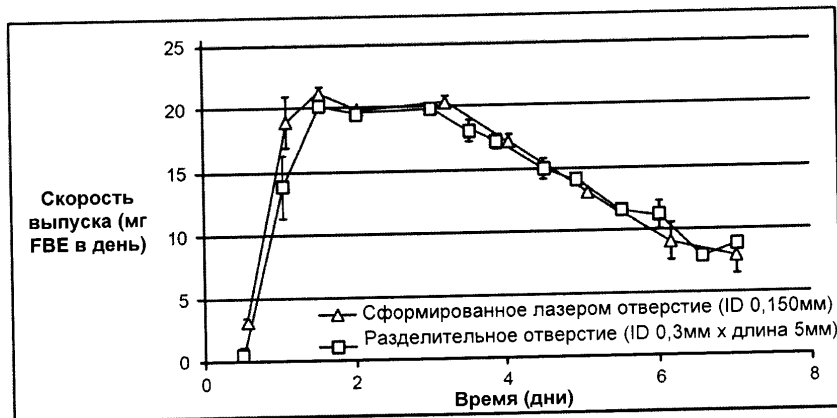


ФИГ. 10

6/13

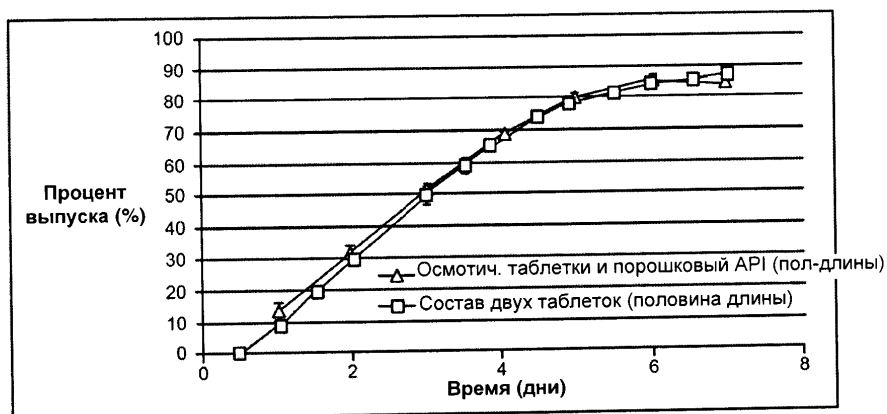


ФИГ. 11

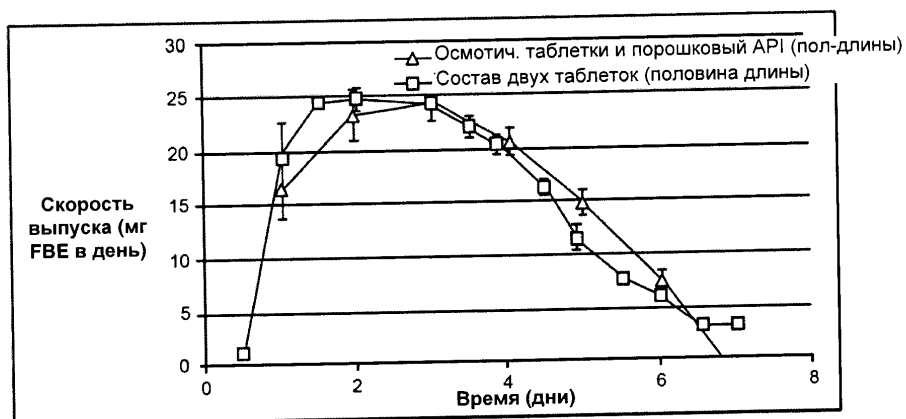


ФИГ. 12

7/13

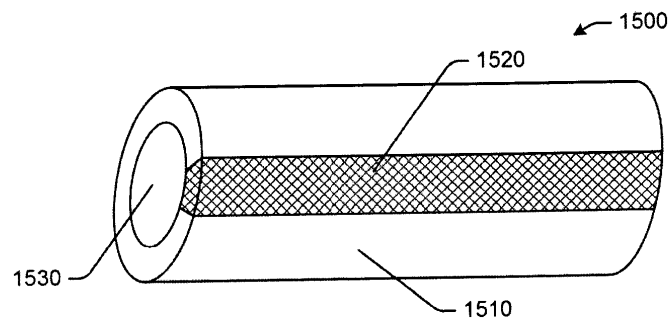


ФИГ. 13

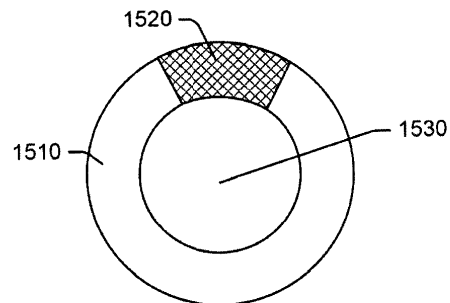


ФИГ. 14

8/13

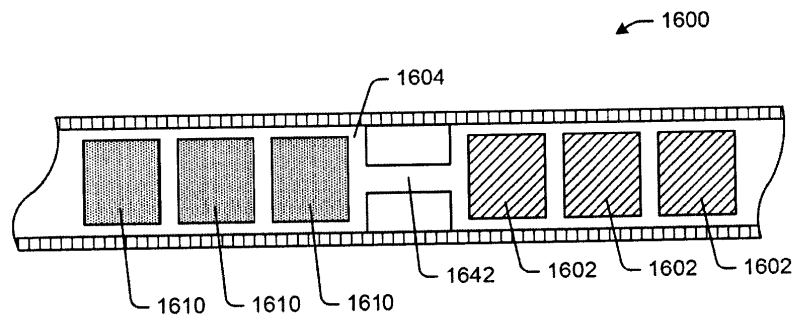


ФИГ. 15А



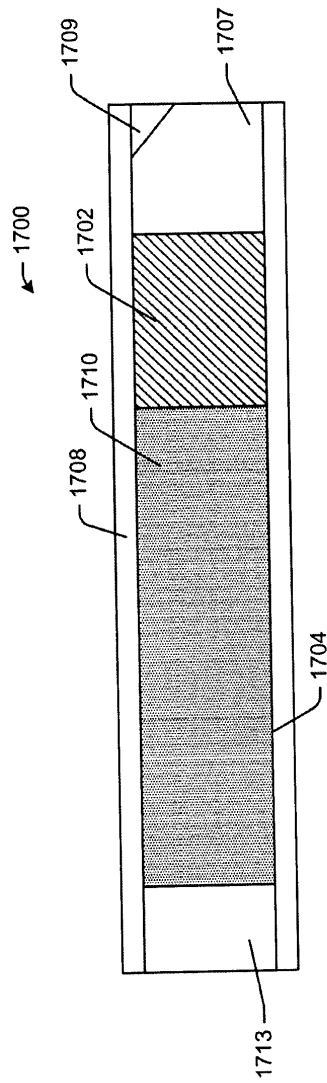
ФИГ. 15В

9/13

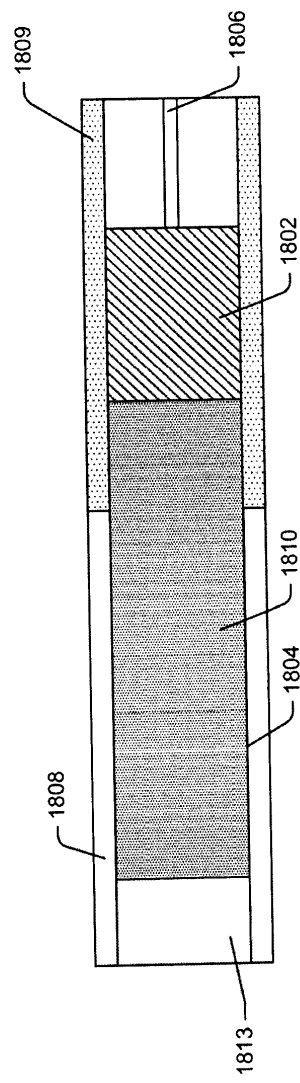


ФИГ. 16

10/13

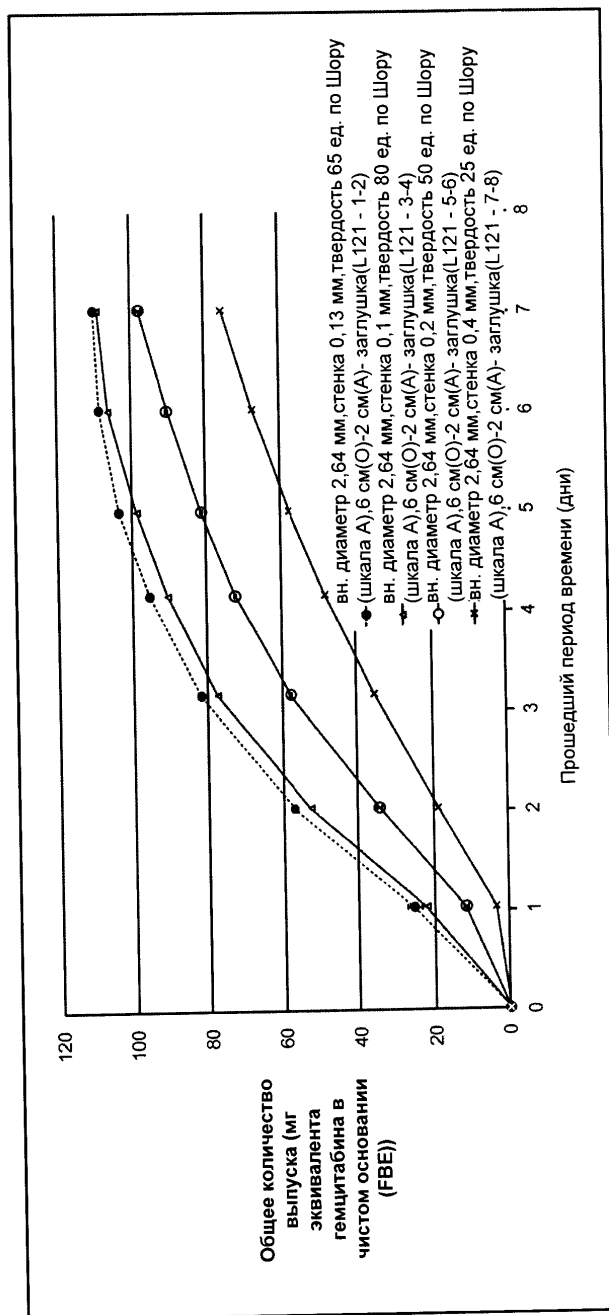


ФИГ. 17



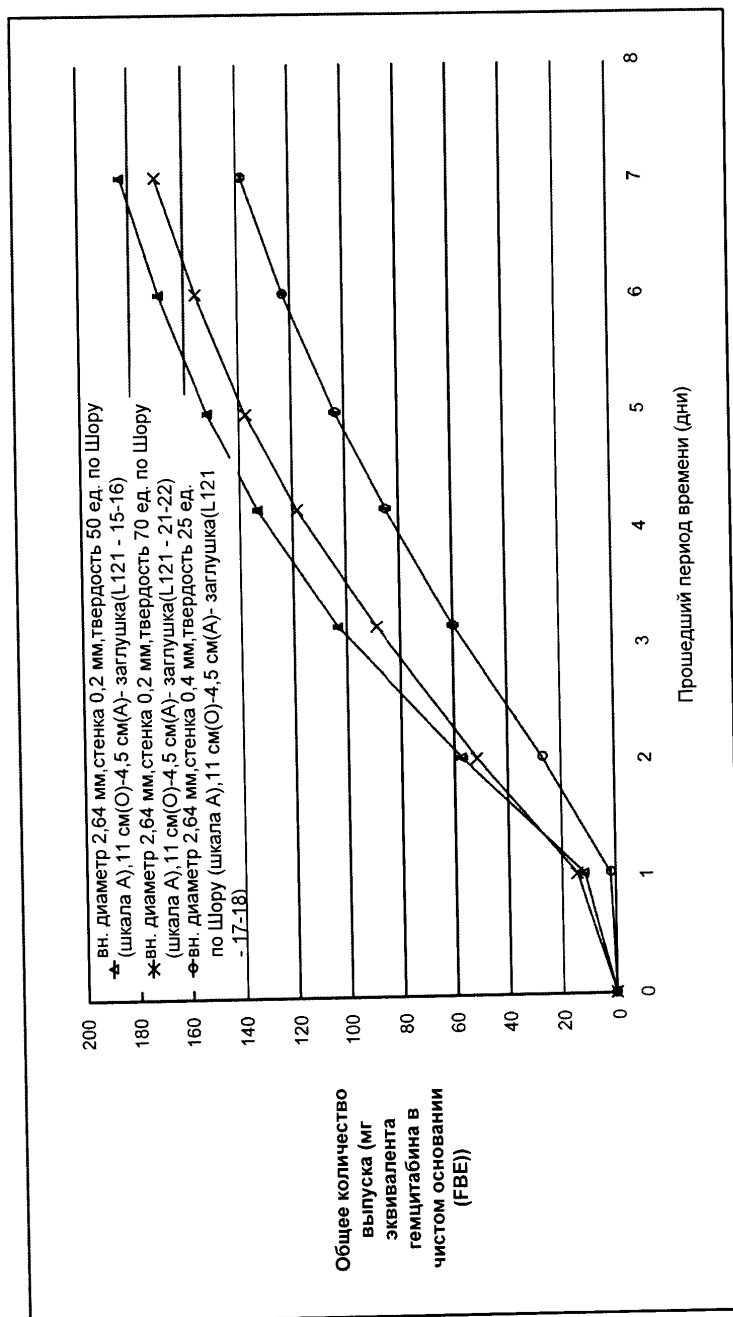
ФИГ. 18

11/13

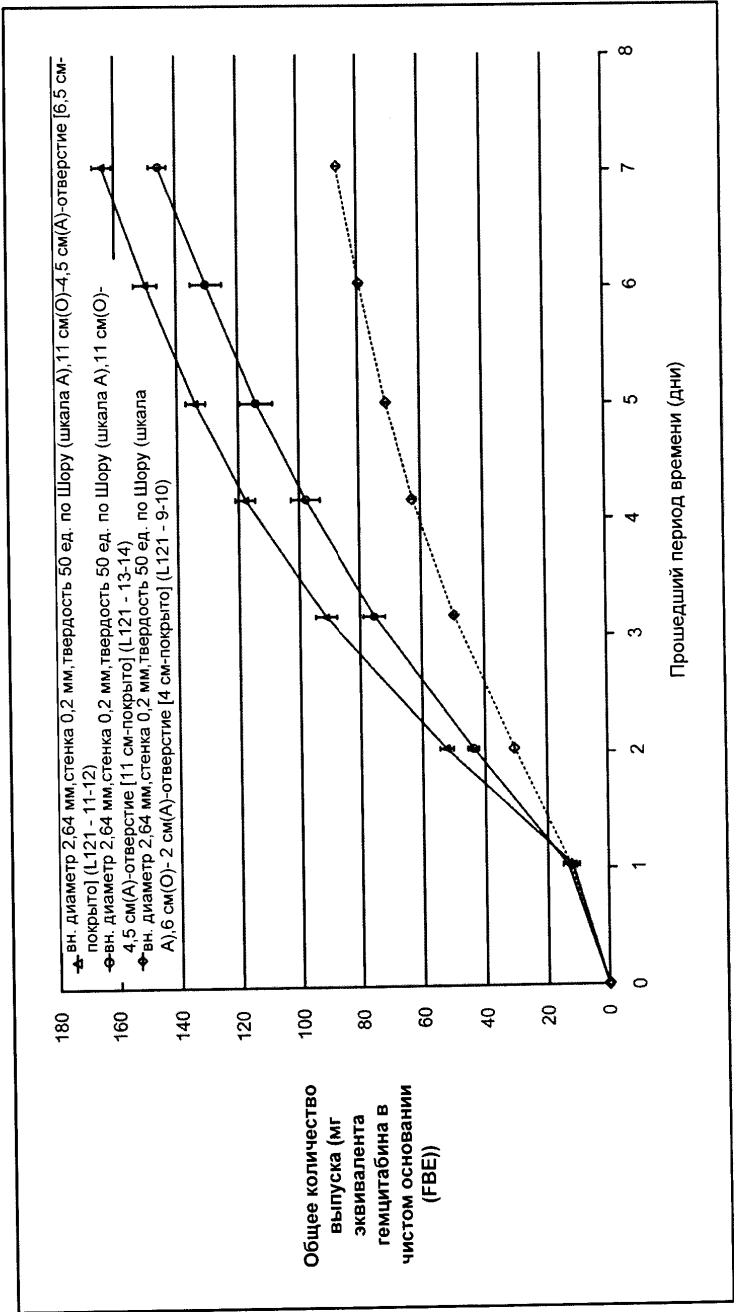


ФИГ. 19

12/13



ФИГ. 20



ФИГ. 21