

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045084**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.27**

**(21)** Номер заявки  
**202091143**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.11.07**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61M 31/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕМЦИТАБИНА**

---

**(31)** 62/583,394

**(32)** 2017.11.08

**(33)** US

**(43)** 2020.07.30

**(86)** PCT/US2018/059698

**(87)** WO 2019/094517 2019.05.16

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ТЭРИС БАЙОМЕДИКАЛ ЭЛЭЛСИ**  
**(US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Гизинг Деннис, Кьюти Кристофер**  
**(US)**

**(74)** Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,**  
**Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов**  
**А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,**  
**Соколов Р.А. (RU)**

**(56)** SHELLEY, M.D., et al., "Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review", BJU International, 2012, vol. 109, pages 496-505 Whole document, in particular, Abstract; Tables 1, 3-5  
US-AI-20150250717

DANESHMAND, S., et al., "Effect of GemRIS (gemcitabine-releasing intravesical system, TAR-200) on antitumor activity in muscle-invasive bladder cancer (MIBC)", Journal of Clinical Oncology, 2017, vol. 35(15), suppl. e16000 (Epub 30 May 2017). Whole document, in particular, Background; Results; Conclusions

"A Phase 1b, Multicenter, Open Label Study Evaluating Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of GemRIS 225 mg in Subjects With Muscle-Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder", NCT02722538 (ClinicalTrials Identifier). Updated 02 May 2016. Retrieved on 07 June 2017 from [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02722538/2016\\_05\\_02](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02722538/2016_05_02) Whole document, in particular, sections: Title; Arm/Group; Intervention

"A Phase 1b, Multicenter, Open Label Study Evaluating Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of GemRIS 225 mg in Subjects With Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder", NCT02720367 (ClinicalTrials Identifier). Updated 24 March 2016. Retrieved on 07 June 2017 from [https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02720367/2016\\_03\\_24](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02720367/2016_03_24) Whole document, in particular, sections: Title; Arm/Group; Intervention

"Safety and Tolerability of TAR-200 in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are Unfit for Radical Cystectomy", NCT03404791 (ClinicalTrials Identifier). Updated 4 April 2018 (First posted 19 January 2018). Retrieved on 17 January 2019 from [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03404791?V\\_1=View](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03404791?V_1=View) Whole document, in particular, sections: Title; Arm/Group; Intervention

---

**(57)** Предлагаются способы лечения уротелиальных карцином нижних мочевыводящих путей, включающие введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта во время индукционной терапии и/или поддерживающей терапии.

---

**B1**

**045084**

**045084**

**B1**

### Смежные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритетное преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/583394, поданной 8 ноября 2017 г., которая полностью и для всех целей включена в настоящий документ путем ссылки.

### Предпосылки создания изобретения

Рак мочевого пузыря представляет собой существенную медицинскую проблему, а имеющиеся в настоящее время варианты лечения являются неудовлетворительными по ряду причин. В целом, раковые заболевания мочевого пузыря классифицируются как мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) или немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП). Классификация патологий и стадирование рака мочевого пузыря осуществляется следующим образом: pTa (поражение уротелия); pTis (уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности); pT1 (поражение собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря); pT2 (поражение мышечного слоя); pT3 (поражение перивезикального жира); и pT4 (распространение в органы малого таза). Раковые заболевания мочевого пузыря также могут классифицироваться по степеням, таким как Grade 1/3 (с высокой степенью дифференцировки); Grade 2/3 (с умеренной степенью дифференцировки); Grade 3/3 (с низкой степенью дифференцировки). Кроме того, раковые заболевания мочевого пузыря могут классифицироваться по стадиям, таким как Стадии 0-IV (с указанием степени, в которой рак проникает в стенку мочевого пузыря, причем стадия 0 ограничена уротелием, а стадия IV описывает рак, который проник на всю толщину стенки мочевого пузыря, поражая прилегающие органы или ткани). Большинство раковых заболеваний мочевого пузыря представляют собой переходно-клеточные карциномы эпителиального происхождения и классифицируются как немышечно-инвазивный рак (НМИРМП), ограниченный внутренней оболочкой мочевого пузыря. При начальном проявлении большинство раковых заболеваний мочевого пузыря представляют собой поверхностные НМИРМП и включают в себя стадии заболевания pTa, pTis и pT1. МИРМП включает в себя стадии pT2, pT3 и pT4.

Для пациентов с местно-распространенным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) радикальная цистэктомия представляет собой стандартное лечение, а химиотерапия применяется либо перед хирургическим вмешательством, либо после операции (American Cancer Society, 2016b). Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) и Европейская ассоциация урологов (EAU) также рекомендовали РЦ (радикальную цистэктомию) наряду с радиотерапией и химиотерапией (при возможности применения) в качестве потенциальных излечивающих, первичных видов лечения пациентов с МИРМП (NCCN, 2017; Gakis, 2013). Для пациентов, которые не являются кандидатами на потенциально терапевтическое лечение, рекомендуется только паллиативная радиотерапия или трансуретральная резекция только опухолей мочевого пузыря (ТУР опухолей мочевого пузыря).

Пациенты, не пригодные для основного эффективного метода лечения с целью излечения, подвергаются повторному или циторедуктивному, паллиативному ТУР опухолей мочевого пузыря, чтобы попытаться ограничить местное распространение нелеченного и недостаточно леченного заболевания. Эти не излечивающие стратегии также используются для того, чтобы попытаться смягчить ухудшение болезненных симптомов, вызываемых инвазивными опухолями, которые часто включают в себя кровотечение, обструкцию и боль, часто приводящие к повторной неотложной терапии.

Опубликованные заявки US2012/0203203, US2013/0158675, US2015/0360012, US2015/0165177, US2015/0165178, US2016/0199544, WO2014/145638, WO2015/200752, WO2011/031855 полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Все другие ссылки, раскрытые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

### Краткое изложение сущности изобретения

В некоторых вариантах осуществления, приведенных в настоящем документе, предложен способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта один, два или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю, причем существует период отдыха между каждым периодом доставки, составляющий по меньшей мере одну неделю (например, по меньшей мере один месяц), и причем у субъекта имеется уротелиальная карцинома нижних мочевыводящих путей.

В некоторых вариантах осуществления, приведенных в настоящем документе, предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий этапы, на которых: а) субъекту непрерывно вводится эффективное количество гемцитабина в течение индукционной фазы; и б) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, и причем индукционная фаза длится приблизительно 12 недель.

В настоящем документе также предложен способ сохранения мочевого пузыря у субъекта, включающий этапы, на которых: а) субъекту непрерывно вводится эффективное количество гемцитабина в

течение индукционной фазы; и б) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, причем индукционная фаза длится приблизительно 12 недель, и причем у субъекта имеется уротелиальная карцинома нижних мочевыводящих путей.

В некоторых вариантах осуществления гемцитабин доставляется в мочевой пузырь при помощи внутривезикулярного устройства. В некоторых вариантах осуществления внутривезикулярное устройство содержит приблизительно 225 мг гемцитабина.

В некоторых вариантах осуществления периодами доставки являются каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 0-3 месяцев (например, 3 месяца).

В некоторых вариантах осуществления гемцитабин доставляется в дозе от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 300 мг/день в течение периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче находится в диапазоне от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл в течение периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет приблизительно 5-20 мкг/мл в течение периодов доставки.

В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее.

В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления период отдыха между индукционной фазой и поддерживающей фазой составляет приблизительно 1-3 месяца.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза включает в себя два или более периодов доставки гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления каждый из периодов доставки гемцитабина во время поддерживающей фазы (также называемые "периодами доставки гемцитабина в поддерживающей фазе") разделены периодом отдыха приблизительно 1-3 месяца.

В некоторых вариантах осуществления периодами доставки гемцитабина в поддерживающей фазе являются каждые 1-3 недели.

#### **Краткое описание графических материалов**

На чертеже представлен протокол исследования, описанного в примере 1.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем документе предложены способы лечения уротелиальных карцином нижних мочевыводящих путей, включающие в себя введение гемцитабина местно в мочевой пузырь в течение поддерживающей терапии. Также в настоящем документе предложены способы лечения уротелиальных карцином нижних мочевыводящих путей, включающие в себя введение местно в мочевой пузырь эффективного количества гемцитабина в течение индукционной фазы и/или эффективного количества гемцитабина в течение поддерживающей фазы. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя более одного периода доставки, например, приблизительно два, три, четыре, пять или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления периоды доставки в течение индукционной фазы являются последовательными. В некоторых вариантах осуществления между последовательными периодами доставки в течение индукционной фазы период отдыха отсутствует или является минимальным (например, период отдыха менее недели). В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя приблизительно четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза включает в себя один или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в течение поддерживающего периода составляет приблизительно три недели (например, приблизительно 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между периодами доставки в течение поддерживающей фазы и составляет приблизительно два месяца (например, приблизительно 65-75 дней). В некоторых вариантах осуществления уротелиальная карцинома представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (например, МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой рак мочевого пузыря T2 или T3. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой приблизительно рак мочевого пузыря T2 или T3 M0 (например, МИРМП T2 или T3 M0 N0).

В то время как радикальная цистэктомия (РЦ) остается стандартным методом лечения МИРМП (та-

кого как локализованный в рамках одного органа (ЛРОО) МИРМП), естественная динамика пациентов, которые не могут получить направленную на излечение терапию (НИТ), не вполне понятна. Неспособность получить НИТ, как правило, связана с первопричинными сопутствующими патологиями, немощностью и/или возрастом пациента. Хотя значительная часть этих пациентов диагностирована с клиническими стадиями T2-T3 M0 (ЛРОО) заболеваниями, они не получают НИТ и, в конечном счете, умирают от своего заболевания. При анализе пациентов, у которых были диагностированы МИРМП T2-T4 в период между 1997 и 2014 годами в Швеции, и которые не получали направленную на излечение терапию (например, радикальную цистэктомию), было обнаружено, что у этой популяции пациентов наблюдаются существенные осложнения, специфичные для заболевания, они требуют частой госпитализации в течение последнего года жизни и умирают, главным образом, от прогрессирования рака мочевого пузыря. В настоящей заявке предложены способы лечения уротелиальных карцином нижних мочевыводящих путей (таких как рак мочевого пузыря, таких как МИРМП, например, локализованный в рамках одного органа МИРМП), которые оказывают благоприятное воздействие на пациентов, особенно на популяцию пациентов, которые не подходят для направленной на излечение терапии, такой как радикальная цистэктомиа, не имеют права на нее или не желают ее получать. Например, настоящая заявка демонстрирует, что ослабленные пациенты, такие как пожилые пациенты, которые не подходят для радикальной цистэктомии, не имеют права на нее или не желают ее получать, могут хорошо переносить индукционную терапию, которая включает в себя четыре последовательных периода доставки гемцитабина, причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). Настоящая заявка показывает, что эти пациенты достигли 50% полного ответа и частоты объективной реакции 80% для каждого протокола. Также продемонстрировано, что предложенные способы могут эффективно улучшать симптомы, связанные с раком мочевого пузыря и/или предыдущим или нынешним лечением рака мочевого пузыря, такие как снижение частоты гематурии, ослабление боли и т.д. Наиболее поразительно, что предложенные способы демонстрируют продолжительный эффект в течение по меньшей мере приблизительно 100 дней после индукционной терапии, таким образом обеспечивая основу для эффективной поддерживающей терапии, как описано в настоящем документе.

#### I. Способы настоящего изобретения.

В настоящем документе предложены способы лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей путем многократного введения гемцитабина местно в мочевой пузырь в течение периода продолжительностью несколько месяцев. Такие способы можно использовать в качестве поддерживающей терапии, например для предотвращения рецидива, и в протоколах, сохраняющих мочевой пузырь.

В настоящем документе термин "непрерывный" или "непрерывно" относится к длительному введению гемцитабина в течение некоторого периода времени.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к млекопитающему, включая человека. Термин "субъект" включает в себя, без ограничений, человека, корову, лошадь, животных из семейства кошачьих, собачьих, грызунов или приматов. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Указание "приблизительно" со значением или параметром в настоящем документе включает в себя (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. Например, "приблизительно 21 день" включает в себя 21 день.

Термин "приблизительно X-Y", используемый в настоящем документе, имеет то же значение, что и "от приблизительно X до приблизительно Y".

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству соединения или композиции, достаточной для лечения указанного расстройства, состояния или заболевания, например, для ослабления, временного облегчения, облегчения и/или задержки одного или более симптомов. В отношении раковых заболеваний или другой нежелательной пролиферации клеток эффективное количество включает в себя количество, достаточное для уменьшения опухоли и/или для снижения скорости роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для предотвращения или замедления другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для замедления развития. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержку возникновения и/или рецидива. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений, в случае рака эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшать количество раковых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, тормозить, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или замедлять возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) в некоторой степени ослабляет один или более симптомов, связанных с раком.

В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, применимы для улучшения качества жизни пациента. Например, способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для обеспечения длительного лечения пациентов, которые не могут подвергаться

цистэктомии. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, можно использовать в качестве паллиативного лечения. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ облегчения боли у субъекта, страдающего раком.

Схемы приема.

В следующем разделе описаны различные аспекты (варианты осуществления) дозирования и областей лечения, любой и все из которых применимы к способам, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ поддерживающей терапии, следующей по меньшей мере за одной предшествующей терапией для субъекта, включающий в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение периода доставки. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем каждый период доставки отделяется периодом отдыха приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1-12 месяцев, например, по меньшей мере приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев или приблизительно один год. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 65-75 дней, например, от 68 до 72 дней. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ поддерживающей терапии, следующей по меньшей мере за одной предшествующей терапией для субъекта, включающий в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта два или более раз в течение двух или более последовательных периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 0-12 месяцев после двух или более последовательных периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 0-12 месяцев после двух или более последовательных периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию, причем по меньшей мере одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно (например, в мочевой пузырь субъекта) в организм субъекта. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между предшествующей терапией и поддерживающей терапией. В некоторых вариантах осуществления период отдыха между предшествующей и поддерживающей терапией составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1-12 месяцев, например, по меньшей мере приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев или приблизительно один год. В некоторых вариантах осуществления период отдыха между предыдущей терапией и поддерживающей терапией составляет приблизительно по меньшей мере 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект выбирают для поддерживающей терапии, когда субъект имеет полный ответ на по меньшей мере одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления предшествующий ответ включает в себя по меньшей мере одну терапию индукционной фазы, включающую в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере недели (например, 12 недель).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем каждый период доставки отделяется периодом отдыха по меньшей мере 1 месяц, и причем каждый период доставки составляет по меньшей мере 1 неделю. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки составляет приблизительно 1 неделю, 2 недели или 3 недели. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное

течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию, причем по меньшей мере одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект выбирают для поддерживающей терапии, когда субъект имеет полный ответ на по меньшей мере одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия включает в себя по меньшей мере одну терапию индукционной фазы, включающую в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере недели (например, 12 недель).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем каждый период доставки отделяется периодом отдыха по меньшей мере 1 месяц, и причем каждый период доставки составляет по меньшей мере 1 неделю, и причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь при помощи внутривезикулярного устройства. В некоторых вариантах осуществления устройство содержит приблизительно 225 мг гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления периоды доставки разделяют периодом отдыха, составляющим приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев или приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию, причем по меньшей мере одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект выбирают для поддерживающей терапии, когда субъект имеет полный ответ на по меньшей мере одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия включает в себя по меньшей мере одну терапию индукционной фазы, включающую в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере недели (например, 12 недель).

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина дважды приблизительно каждые 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина приблизительно каждые 3 месяца 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз или в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну предшествующую терапию, причем одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта).

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина в организм субъекта приблизительно каждые 2 месяца в течение приблизительно 1 года, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в организм субъекта приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в организм субъекта приблизительно каждые 4 месяца в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в организм субъекта приблизительно каждые 5 месяца в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в организм субъекта каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых ва-

риантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как нематастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну предшествующую терапию, причем одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта).

В некоторых вариантах осуществления высвобождающее гемцитабин устройство, содержащее приблизительно 225 мг гемцитабина, помещается в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере 1 недели приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления высвобождающее гемцитабин устройство, содержащее приблизительно 225 мг гемцитабина, помещается в мочевой пузырь субъекта в течение 2 недель приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления высвобождающее гемцитабин устройство, содержащее приблизительно 225 мг гемцитабина, помещается в мочевой пузырь субъекта в течение 3 недель приблизительно каждые 3 месяца в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как нематастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну предшествующую терапию, причем одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта).

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя: (i) помещение первого высвобождающего гемцитабин внутрипузырного (интравезикального) устройства в мочевой пузырь субъекта, причем первое высвобождающее гемцитабин внутрипузырное (интравезикальное) устройство остается в мочевом пузыре, причем первое высвобождающее гемцитабин внутрипузырное (интравезикальное) устройство содержит приблизительно 225 мг гемцитабина, (ii) извлечение первого высвобождающего гемцитабин внутрипузырного (интравезикального) устройства после приблизительно 3 недель (например, 18-24 дней), (iii) помещение второго высвобождающего гемцитабин устройства в мочевой пузырь субъекта приблизительно по истечении 3 месяцев после помещения в мочевой пузырь первого высвобождающего гемцитабин внутрипузырного (интравезикального) устройства, причем второе высвобождающее гемцитабин внутрипузырное (интравезикальное) устройство остается в мочевом пузыре в течение 3 недель, причем второе высвобождающее гемцитабин внутрипузырное (интравезикальное) устройство содержит приблизительно 225 мг гемцитабина, (iv) извлечение второго высвобождающего гемцитабин устройства. В некоторых вариантах осуществления этапы i-iv повторяют приблизительно каждые 3 месяцев в течение приблизительно 1 года, 2 лет, 3 лет или в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как нематастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну предшествующую терапию, причем одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю, и причем гемцитабин доставляется в дозе от приблизительно 15 мг/день до приблизительно 100 мг/день в течение периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления гемцитабин доставляется в дозе от приблизительно 5 мг/день до приблизительно 250 мг/день, от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 200 мг/день, от приблизительно 15 мг/день до прибли-

зительно 100 мг/день или от приблизительно 15 мг/день до приблизительно 50 мг/день. В некоторых вариантах осуществления гемцитабин доставляется в дозе приблизительно 1 мг/день, приблизительно 5 мг/день, приблизительно 10 мг/день, приблизительно 15 мг/день, приблизительно 20 мг/день, приблизительно 23 мг/день, приблизительно 25 мг/день, приблизительно 30 мг/день, приблизительно 35 мг/день, приблизительно 40 мг/день, приблизительно 45 мг/день, приблизительно 50 мг/день, приблизительно 55 мг/день, приблизительно 60 мг/день, приблизительно 75 мг/день, приблизительно 100 мг/день, приблизительно 125 мг/день, приблизительно 150 мг/день, приблизительно 200 мг/день, приблизительно 250 мг/день или приблизительно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию, причем по меньшей мере одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект выбирают для поддерживающей терапии, когда субъект имеет полный ответ на по меньшей мере одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия включает в себя по меньшей мере одну терапию индукционной фазы, включающую в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере недели (например, 12 недель).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю, и причем концентрация гемцитабина в моче субъекта находится в диапазоне от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл в течение периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче во время периодов доставки составляет от приблизительно 1,0 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, от приблизительно 5,0 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл, от приблизительно 10 мкг/мл до приблизительно 80 мкг/мл или от приблизительно 20 мкг/мл до приблизительно 70 мкг/мл или от приблизительно 30 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче составляет приблизительно 1,0 мкг/мл, приблизительно 5 мкг/мл, приблизительно 10 мкг/мл, приблизительно 15 мкг/мл, приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 25 мкг/мл, приблизительно 30 мкг/мл, приблизительно 40 мкг/мл, приблизительно 50 мкг/мл, приблизительно 60 мкг/мл, приблизительно 70 мкг/мл, приблизительно 80 мкг/мл, приблизительно 90 мкг/мл, приблизительно 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъекта у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2 или сT3 (например, МИРМП сT2 или сT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т. е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП сT2 или сT3 M0 (например, МИРМП сT2 или сT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию, причем по меньшей мере одна предшествующая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в организм субъекта (например, в мочевой пузырь субъекта). В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект выбирают для поддерживающей терапии, когда субъект имеет полный ответ на по меньшей мере одну предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия включает в себя по меньшей мере одну терапию индукционной фазы, включающую в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере недели (например, 12 недель).

В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия, как описано в настоящем документе, включает в себя терапию индукционной фазы, включающую в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до

двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия включает в себя две или более терапии индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления две или более терапии индукционной фазы являются последовательными (т.е. отсутствует период отдыха между двумя или более терапиями индукционной фазы). В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между двумя или более терапиями индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно от одного месяца до года. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у субъекта, который не подходит для цистэктомии или не имеет права на нее (например, радикальную цистэктомию), включающий в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП cT2 или cT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя поддерживающую терапию, которая следует за доставкой гемцитабина в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у субъекта, который не подходит для цистэктомии или не имеет права на нее (например, радикальную цистэктомию), включающий в себя по меньшей мере две или более терапии индукционной фазы, причем каждая терапия индукционной фазы включает в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует на первую терапию индукционной фазы, например, имеет полный ответ, частичный ответ или стабильное течение заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет частичный ответ или стабильное течение заболевания в течение или после первой или предшествующей терапии индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления субъект выбирают для второй терапии индукционной фазы, когда у субъекта имеется частичный ответ или стабильное течение заболевания на первую или предшествующую терапию индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП cT2 или cT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя

концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя поддерживающую терапию, которая следует за доставкой гемцитабина в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у субъекта (например, субъекта, который не подходит для цистэктомии или не имеет права на нее (например, радикальную цистэктомию)), включающий в себя по меньшей мере две или более терапии индукционной фазы и по меньшей мере одну поддерживающую терапию, причем каждая терапия индукционной фазы включает в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления две или более терапии индукционной фазы отделяются поддерживающей терапией. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у субъекта (например, субъекта, который не подходит для цистэктомии или не имеет права на нее (например, радикальную цистэктомию)), включающий в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно 12 недель (например, доставка включает в себя четыре последовательных периода доставки и каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели), причем субъект ранее получил терапию индукционной фазы и поддерживающую терапию (например, любую поддерживающую терапию, описанную в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления терапия индукционной фазы включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха (например, по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 12 месяцев) между двумя или более периодами доставки. В некоторых вариантах осуществления период доставки в по меньшей мере одной поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ сохранения мочевого пузыря у субъекта, включающий в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП cT2 или cT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период дос-

тавки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя поддерживающую терапию, которая следует за доставкой гемцитабина в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузырь субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ облегчения симптома рака мочевого пузыря у субъекта, включающий в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления облегчение симптома включает в себя снижение числа случаев возникновения обструкции. В некоторых вариантах осуществления облегчение симптома включает в себя снижение частоты и/или степени гематурии или кровотечения в моче. В некоторых вариантах осуществления облегчение симптома включает в себя уменьшения частоты или распространения боли. В некоторых вариантах осуществления симптом облегчается в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно в течение 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней или 200 дней после начала доставки гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП cT2 или cT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя поддерживающую терапию, которая следует за доставкой гемцитабина в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузырь субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ улучшения качества жизни субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, включающий в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления

улучшение качества жизни включает в себя облегчение симптома, связанного с раком мочевого пузыря, такое как снижение числа случаев возникновения обструкции, снижение частоты и/или степени гематурии, уменьшения частоты или распространения боли и/или уменьшение числа случаев, требующих неотложной терапии. В некоторых вариантах осуществления симптом облегчается в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно в течение 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней или 200 дней после начала доставки гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП сT2 или сT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя поддерживающую терапию, которая следует за доставкой гемцитабина в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, имеющего в анамнезе гематурию, который включает в себя доставку гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления гематурия включает в себя хроническую гематурию, явную гематурию, эпизодическую гематурию и/или рецидивирующую макроскопическую гематурию. В некоторых вариантах осуществления после доставки гемцитабина у субъекта имеется облегченный симптом гематурии (такой как уменьшенная частота и/или степень гематурии). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется облегченный симптом гематурии (такой как сниженная частота и/или степень гематурии) после доставки гемцитабина в течение по меньшей мере приблизительно 3 недель, 6 недель, 9 недель, 12 недель, 120 дней, 150 дней, 180 дней или 200 дней. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП сT2 или сT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления доставка включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя поддерживающую терапию, которая следует за доставкой гемцитабина в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя вве-



осуществления существует период отдыха между доставкой гемцитабина и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления предлагается способ поддерживающей терапии, следующей по меньшей мере за одной предшествующей терапией, для субъекта, имеющего уротелиальную карциному нижних мочевыводящих путей, включающий в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта один, два или более раз (например, два и более) в течение одного, двух или более (например, двух или более) периодов доставки, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю и существует период отдыха между каждым периодом доставки, составляющий по меньшей мере один месяц. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП сT2 или сT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна предшествующая терапия включает в себя доставку гемцитабина местно и непрерывно в мочевой пузырь субъекта, включающую в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки предшествующей терапии в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления существует период отдыха между предшествующей терапией и поддерживающей терапией в течение приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение индукционной фазы, составляющей приблизительно 12 недель; и б) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение поддерживающей фазы, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП сT2 или сT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя доставку гемцитабина местно и непрерывно в мочевой пузырь субъекта, включающую в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки индукционной фазы в те-

чение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления предлагается способ сохранения мочевого пузыря у субъекта, имеющего уротелиальную карциному нижних мочевыводящих путей, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение индукционной фазы, составляющей приблизительно 12 недель; и б) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение поддерживающей фазы, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП сT2 или сT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя доставку гемцитабина местно и непрерывно в мочевого пузыря субъекта, включающую в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки индукционной фазы в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет по меньшей мере приблизительно один, два или три месяца. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно одного, двух или более раз в течение одного, двух или более периодов доставки. В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно или по меньшей мере приблизительно одну, две или три недели. В некоторых вариантах осуществления период доставки в поддерживающей фазе составляет приблизительно три недели, а концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трех недель. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки в течение поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей (такой как рак мочевого пузыря, например, МИРМП) у субъекта, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение индукционной фазы, включающей в себя четыре последовательных периода доставки, причем каждый период доставки составляет приблизительно три недели; и б) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузыря субъекта в течение поддерживающей фазы, включающей в себя по меньшей мере два или более периодов доставки, причем каждый период доставки составляет приблизительно три недели, и причем существует период отдыха по меньшей мере приблизительно два месяца между двумя или более периодами доставки в поддерживающей фазе; и причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха по меньшей мере приблизительно три месяца. В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей (такой как рак мочевого пузыря, например, МИРМП) у субъекта, включающий в себя этапы, на которых: а) субъект-

ту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение индукционной фазы, включающей в себя четыре последовательных периода доставки, причем каждый период доставки составляет приблизительно три недели; и b) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение поддерживающей фазы, включающей в себя две или более периода доставки, причем каждый период доставки составляет приблизительно три недели, и причем существует период отдыха приблизительно два месяца между двумя или более периодами доставки в поддерживающей фазе; и причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха приблизительно три месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст по меньшей мере приблизительно 70 лет (например, по меньшей мере приблизительно 70, 75, 80, 85 или 90 лет). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется локализованный в рамках одного органа МИРМП сT2 или сT3 (например, МИРМП N0 M0). В некоторых вариантах осуществления концентрация гемцитабина в моче субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/мл (например, от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл) в течение периодов доставки индукционной фазы и/или поддерживающей фазы в течение по меньшей мере приблизительно от одной до двух недель из трехнедельного периода доставки. В некоторых вариантах осуществления средняя концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 5 до 20 мкг/мл в течение по меньшей мере от приблизительно одной до двух недель из трехнедельного периода в течение индукционной фазы и/или поддерживающей терапии. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки во время индукционной фазы и/или поддерживающей терапии.

В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2. В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь в течение четырех периодов доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2. В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь в течение четырех периодов доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), причем приблизительно 225 мг гемцитабина вводится в течение каждого периода доставки, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как нематастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП сT2 или сT3 M0 (например, МИРМП сT2 или сT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления два следующих друг за другом периода доставки отделяются периодом отдыха. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет менее или не более приблизительно 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта в течение приблизительно 12 недель, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2. В некоторых вариантах осуществления способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта включает введение субъекту эффективного количества гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь в течение четырех последовательных периодов доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2. В некоторых вариантах осуществления способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь в течение четырех периодов доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), причем приблизительно 225 мг гемцитабина вводится в течение каждого периода доставки, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря сT2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как нематастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП сT2 или сT3 M0 (например, МИРМП сT2 или сT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления два следующих друг за другом периода доставки отделяются периодом отдыха. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет менее или не более приблизительно 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня.

В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, можно использовать в качестве способа сохранения мочевого пузыря у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение индукционной фазы и введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха, и причем индукционная фаза длится приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергается радикальной цистэктомии. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев или приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя введение субъекту приблизительно 900 мг гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя установку высвобождающего гемцитабин устройства каждые 3 недели в течение всего 12 недель, причем каждое устройство высвобождает 225 мг гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 2-3 месяца, например, приблизительно 65-75 дней, например, 68-72 дней. Поддерживающая фаза включает в себя помещение высвобождающего гемцитабин устройства в мочевой пузырь субъекта, содержащего 225 мг гемцитабина, каждые 3 месяца в течение 1 года. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение индукционной фазы и введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, причем индукционная фаза и поддерживающая фаза отделяются периодом отдыха, и причем индукционная фаза длится приблизительно 12 недель, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2. В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение индукционной фазы и введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, причем индукционная фаза включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), причем поддерживающая фаза включает в себя введение гемцитабина субъекту приблизительно каждые 3 месяца, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2. В некоторых вариантах осуществления способ сохранения мочевого пузыря у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение индукционной фазы и введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, причем индукционная фаза включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), причем приблизительно 225 мг гемцитабина вводится в течение каждого периода доставки, причем поддерживающая фаза содержит период доставки (т.е. период доставки поддерживающей фазы) 3 недели каждые 3 месяца, причем приблизительно 225 мг гемцитабина вводится в течение каждого периода доставки поддерживающей фазы, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, и причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза составляет приблизительно 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет, 10 лет в течение жизни субъекта или до тех пор, пока не будет прогрессирования заболевания или токсичности. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 2-3 месяца, например, приблизительно 65-75 дней, например, 68-72 дня. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0).

Также в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних моче-



пор, пока не будет прогрессирования заболевания или токсичности. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 2-3 месяца, например, приблизительно 65-75 дней, например, 68-72 дня. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта включает в себя введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение индукционной фазы и введение субъекту эффективного количества гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, причем индукционная фаза длится 12 недель и период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя введение субъекту приблизительно 900 мг гемцитабина в течение 12 недель. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя введение гемцитабина субъекту в течение 12 недель с последующим периодом отдыха приблизительно 2-3 месяца, с последующей поддерживающей фазой, причем поддерживающая фаза включает в себя введение гемцитабина субъекту приблизительно каждые 3 месяца в течение по меньшей мере одного года, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя введение гемцитабина субъекту в течение 12 недель с последующим периодом отдыха 2-3 месяца, с последующей поддерживающей фазой, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, причем поддерживающая фаза включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина субъекту в течение приблизительно 3 месяцев в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза составляет приблизительно 1 год, приблизительно 2 года, приблизительно 3 года, 5 лет, 10 лет или в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза включает в себя доставку гемцитабина приблизительно каждые 3 месяца 2 раза, 3 раза, 4 раз, 5 раз, 6 раз или в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления каждый из периодов доставки поддерживающей фазы составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления каждый период доставки поддерживающей фазы составляет приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели или приблизительно 3 недели. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на 12-недельное введение гемцитабина.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий в себя индукционную фазу и поддерживающую фазу, причем индукционная фаза включает в себя введение приблизительно 900 мг гемцитабина субъекту в течение 12 недель, причем поддерживающая фаза включает в себя введение субъекту приблизительно 225 мг гемцитабина в течение приблизительно 3 месяцев в течение по меньшей мере одного года, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, и причем индук-

ционная фаза и поддерживающая фаза разделены периодом отдыха приблизительно 2-3 месяца. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 M0. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий в себя индукционную фазу и поддерживающую фазу, причем индукционная фаза включает в себя введение приблизительно 900 мг гемцитабина субъекту в течение 12 недель, причем поддерживающая фаза включает в себя введение субъекту приблизительно 225 мг гемцитабина в течение приблизительно каждые 3 месяцев в течение по меньшей мере одного года, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, и причем индукционная фаза и поддерживающая фаза разделены периодом отдыха приблизительно 2-3 месяца, причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 M0. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий в себя индукционную фазу и поддерживающую фазу, причем индукционная фаза включает в себя введение приблизительно 900 мг гемцитабина субъекту в течение 12 недель, причем поддерживающая фаза включает в себя введение субъекту приблизительно 225 мг гемцитабина в течение приблизительно каждые 3 месяцев в течение по меньшей мере одного года, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь, и причем индукционная фаза и поддерживающая фаза разделены периодом отдыха приблизительно 2-3 месяца, причем у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT3. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления индукционная фаза включает в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), причем каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), причем приблизительно 225 мг гемцитабина вводят в течение каждого периода доставки. В некоторых вариантах осуществления внутрипузырное устройство, содержащее приблизительно 225 мг гемцитабина, вводится в мочевой пузырь каждые 3 недели в течение 12 недель во время индукционной фазы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей субъекта, включающий в себя индукционную фазу, включающую в себя четыре периода доставки (например, четыре последовательных периода доставки), и каждый период доставки составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня), период отдыха и поддерживающий период, включающий в себя 2 или более периодов доставки гемцитабина, разделенных приблизительно 3 месяцами, причем в течение каждого периода доставки вводятся каждые приблизительно 225 мг гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3 (например, МИРМП cT2 или cT3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 или cT3 M0 (например, МИРМП cT2 или cT3 N0 M0). В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или ста-

бильное течение заболевания) на одну терапию индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза представляет собой фазу лечения, которая следует за по меньшей мере одной первичной терапией. В некоторых вариантах осуществления первичная терапия представляет собой индукционную терапию, включающую в себя введение гемцитабина. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия включает в себя два или более периодов доставки гемцитабина, отделенных периодом по меньшей мере 1 месяц, причем периоды доставки включают в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления периоды доставки поддерживающей фазы разделены приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5 или приблизительно 6 месяцами. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза включает в себя два или более периодов доставки, разделенных периодом приблизительно 3 месяца, причем каждый период доставки включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина субъекту, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая фаза включает в себя помещение высвобождающего гемцитабин устройства в мочевой пузырь субъекта, содержащего приблизительно 225 мг гемцитабина, приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 1 года. В некоторых вариантах осуществления каждый из периодов доставки поддерживающей фазы составляет приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели или приблизительно 3 недели. В некоторых вариантах осуществления каждый из периодов доставки поддерживающей фазы составляет приблизительно 3 недели (например, 18-24 дня). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления субъект реагирует (например, имеет полный ответ, частичный ответ и/или стабильное течение заболевания) по меньшей мере на одну первичную терапию.

Популяции пациентов.

Способы, предложенные в настоящем документе, применимы для лечения целого ряда субъектов, имеющих уротелиальные карциномы. Например, в некоторых вариантах осуществления уротелиальная карцинома представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой местно-распространенный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой метастатический рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой БЦЖ (Bacillus Calmette Guerin) рефрактерный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой папиллярный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой степень 1/3, 2/3 или 3/3. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой рак мочевого пузыря на стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой инвазивную папиллярную уротелиальную карциному высокой степени. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному высокой степени. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой мультифокальную инвазивную папиллярную уротелиальную карциному высокой степени. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой cT2 или cT3. В некоторых вариантах осуществления мочевой пузырь представляет собой cT2 с карциномой *in situ*.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который не имеет права на неoadъювантную терапию на основе цисплатина, включающий в себя введение гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который отказывается от неoadъювантной терапии на основе цисплатина, включающий в себя введение гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, страдающего заболеванием cT2, при отсутствии признаков повышенного риска, таких как лимфососудистая инвазия (ЛСИ), гидронефроз и сопутствующая карцинома *in situ* (CIS), включающий в себя введение гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который будет проходить радикальную цистэктомию, но не имеет права на неoadъювантную терапию на основе цисплатина, включающий в себя введение гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых из этих вариантов осуществления у субъекта имеется рак cT2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пу-

зыря, локализованный в рамках одного органа (такой как неметастатический МИРМП (т.е. МИРМП M0), такой как МИРМП M0 N0). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2 M0 N0.

В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на терапию на основе цисплатина на основании сопутствующих заболеваний, включая плохое общее состояние, плохую почечную функцию, потерю слуха, периферическую нейропатию и сердечное заболевание. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на терапию на основе цисплатина на основании отсутствия одного или более признаков повышенного риска, таких как лимфососудистая инвазия (ЛСИ), гидронефроз и сопутствующая карцинома *in situ* (CIS).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, который не имеет права на терапию на основе цисплатина, включающий введение гемцитабина субъекту приблизительно каждые 3 месяца, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере 1 недели. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводится приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 1 года, приблизительно 2 лет, приблизительно 4 лет или в течение жизни пациента. В некоторых вариантах осуществления гемцитабин доставляется в течение периодов доставки непрерывно в течение приблизительно 1 недели, приблизительно 2 недель или приблизительно 3 недель.

В некоторых из этих вариантов осуществления способ включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина субъекту в течение 3 недель приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 2 лет. В некоторых из этих вариантов осуществления способ включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина субъекту в течение 3 недель приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 3 лет. В некоторых из этих вариантов осуществления способ включает в себя введение приблизительно 225 мг гемцитабина субъекту в течение 3 недель приблизительно каждые 3 месяца в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя 12-недельную индукционную фазу с последующей поддерживающей фазой.

До настоящего времени неoadъювантная терапия с последующей радикальной цистэктомией или удалением мочевого пузыря была стандартной терапией для лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Субъекты, не пригодные для радикальной цистэктомии, подвергаются паллиативной трансуретральной резекции опухолей мочевого пузыря (ТУР опухолей мочевого пузыря), чтобы попытаться ограничить местное распространение нелеченного и недолеченного заболевания. Такие способы лечения могут временно управлять местными симптомами гематурии, болью и срочностью, но не используются с целью излечения. Таким образом, в одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который не подходит или не имеет права на цистэктомию, путем введения гемцитабина местно в мочевой пузырь.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) нижних мочевыводящих путей у субъекта, который не подходит для цистэктомии, включающий в себя доставку гемцитабина в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который не имеет права на цистэктомию, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который является ослабленным, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) нижних мочевыводящих путей у субъекта, который не может переносить радикальную цистэктомию, включающий в себя доставку гемцитабина в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта без удаления мочевого пузыря субъекта, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, причем субъект не подходит или не имеет права на цистэктомию, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, причем рак мочевого пузыря представляет собой метастатический рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, причем у субъекта имеется заболевание cT2-cT3 (например, заболевание cT2-cT3 M0), включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у субъекта, который не подходит для цистэктомии или не имеет права на нее, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь субъекта в течение по меньшей мере 1 недели каждые три месяца. В некоторых из этих вариантов осуществления гемцитабин может непрерывно доставляться в мочевой пузырь длительно или в течение срока жизни субъекта для

улучшения качества жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 225 мг гемцитабина вводится приблизительно каждые 3 месяца в течение приблизительно 1 года, приблизительно 2 лет, приблизительно 4 лет или в течение жизни пациента. В некоторых вариантах осуществления гемцитабин доставляется в течение периодов доставки непрерывно в течение приблизительно 1 недели, приблизительно 2 недель или приблизительно 3 недель.

В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее. В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее.

В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет права на радикальную цистэктомию в соответствии с рекомендациями Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN). Например, индивидуум может оказаться непригодным для лечебной терапии вследствие немощности. Перед настоящими способами такие субъекты, как правило, получали паллиативное облучение без химиотерапии (лечение 3,5 Гр/фракция - 10 сеансов лечения; или 7 Гр/фракция - 7 сеансов лечения; ТУР мочевого пузыря; или лечение отсутствовало). В некоторых вариантах осуществления субъект не подходит для химиотерапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления для субъекта не рекомендуется химиотерапия перед лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергается лечебной терапии или системной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется заболевание сT2-сT3 (например, заболевание сT2-сT3 M0).

В некоторых вариантах осуществления субъект не может переносить радикальную цистэктомию на основании рекомендаций Американского общества анестезиологов (ASA). Например, субъект, который не может переносить радикальную цистэктомию, может считаться с медицинской точки зрения непригодным для хирургического вмешательства, требующего общей или эпидуральной анестезии.

В других вариантах осуществления у субъекта может отсутствовать оперативная или личная инфраструктура послеоперационного ухода, как это определено в Комплексной оценке лечения пациентов, предложенной Американским обществом анестезиологов. В соответствии с настоящими рекомендациями субъект считается ослабленным, если он или она демонстрируют ненормальную независимую деятельность, связанную с повседневной жизнью, острым недоеданием, нарушением когнитивных функций или степени 3-4 кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний для гериатрии (CISR G) сопутствующих заболеваний.

Способы настоящего изобретения также обеспечивают важные и существенные преимущества при лечении, по сравнению со стандартными программами лечения, которые требуют удаления мочевого пузыря. Настоящее изобретение также имеет преимущество, заключающееся в том, что оно может быть полезным в качестве протокола, сохраняющего мочевой пузырь для субъектов, имеющих право на цистэктомию, но принявших решение не подвергаться цистэктомии. Настоящие способы приводят к значительному повышению качества жизни субъектов, которые смогут сохранить свой мочевой пузырь после наличия рака мочевого пузыря, по сравнению с доступными в настоящее время способами лечения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен сохраняющий мочевой пузырь способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, включающий доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (МИРМП) без удаления мочевого пузыря включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В настоящем документе также предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который в противном случае подвергался бы цистэктомии, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который имеет право на получение, но принимает решение не подвергаться, цистэктомии, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ сохранения мочевого пузыря в качестве альтернативы радикальной цистэктомии, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта, который выбирает не подвергаться цистэктомии, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ сохранения мочевого пузыря субъекта, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения раковых заболеваний мочевого пузыря (например, МИРМП) у субъекта без удаления мочевого пузыря, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения уротелиальной карциномы СТ2 у субъекта, который в противном случае получит цистэктомию, включающий в себя доставку гемцитабина местно в мочевой пузырь субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящие способы особенно подходят для лечения субъекта вместе с пациентами, имеющими СТ2, которые, как правило, получают радикальную резекцию с последующей неoadъювантной терапией. Настоящие способы приводят к местному/региональному (мест-

но-региональному) контролю заболевания, включая узлы, и, таким образом, могут использоваться для долгосрочного лечения в этой популяции, у которой сохраняется мочевого пузыря.

Настоящие способы также приводят к отсутствию инвазивного рецидива, хорошей долгосрочной функции мочевого пузыря и низким показателям спасительной цистэктомии, все из которых имеют важное значение для пожилых людей, относительно ослабленной популяции субъектов с раком мочевого пузыря, которые имеют средний возраст 70 лет.

В некоторых вариантах осуществления настоящие способы применимы к субъектам, которые имеют в анамнезе гематурию (например, хроническую гематурию, явную гематурию, рецидивирующую макроскопическую гематурию или рецидивирующую гематурию). Настоящие способы сокращают и/или контролируют симптом гематурии в течение приблизительно 200 дней.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого (НМИРМП) пузыря.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется неметастатический (M0) рак мочевого пузыря (например, МИРМП). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря (например, МИРМП) N0. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря (например, МИРМП) N1, N2 или N3. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется cT2 опухоль мочевого пузыря или cT3 опухоль мочевого пузыря (например, МИРМП). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря (например, МИРМП) Ta, Tis, T1, T2 (например, T2a и/или T2b), T3 (например, T3a и/или T3b), T4 (например, T4a и/или T4b). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак мочевого пузыря (например, МИРМП) N0 и M0. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT2, N0, M0. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется МИРМП cT3, N0, M0.

В некоторых вариантах осуществления субъекту по меньшей мере приблизительно 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет ослабленную иммунную систему.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

II. Внутрипузырные (интравезикальные) устройства.

Форма устройства.

В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают в себя введение гемцитабина с использованием внутрипузырного (интравезикального) устройства. В некоторых вариантах осуществления внутрипузырное (интравезикальное) устройство имеет форму для введения и форму для удержания. Например, устройство может быть упруго деформируемым между относительно выпрямленной или несвернутой формой, подходящей для введения через просвет (например, уретру) в мочевой пузырь субъекта (форма для введения), и формой для удержания, подходящей для удержания устройства внутри мочевого пузыря. В контексте настоящего описания такие термины как "относительно увеличенная в объеме форма", "относительно высокопрофильная форма" или "форма для удерживания", как правило, означают любую форму, пригодную для удерживания устройства в предполагаемом месте имплантации, включая, но, не ограничиваясь этим, форму кренделя или другую свернутую форму (например, би-овальные или перекрывающиеся спирали), которые подходят для удержания устройства в мочевом пузыре. Форма для удержания предусматривает, что устройство сопротивляется попаданию в мочу и выводится, когда субъект опорожняет мочевой пузырь. Аналогичным образом, такие термины, как "относительно низкопрофильная форма" или "форма для введения", как правило, означают любую форму, пригодную для введения устройства для доставки лекарственных средств в организм, например, мочевой пузырь, включая, но, не ограничиваясь этим, в том числе линейную или удлиненную форму, которая подходит для введения устройства через рабочий канал катетера, цистоскопа или другого инструмента для введения, расположенного в уретре. В одних вариантах осуществления изобретения устройство для доставки лекарственных средств может само собой принимать относительно увеличенную в объеме форму, а может деформироваться, либо вручную, либо с помощью внешнего устройства, в относительно низкопрофильную форму для введения в организм. Например, внешним устройством может быть инструмент для введения, выполненный с возможностью трансуретрального введения. После введения внутрипузырное (интравезикальное) устройство может самостоятельно или само собой возвращаться к исходной, относительно увеличенной в объеме форме для удерживания в организме. В некоторых вариантах осуществления устройство ведет себя подобно пружине, деформируясь в ответ на сжимающую нагрузку (например, деформируя устройство в форму для размещения), но спонтанно возвращается к форме для удержания после снятия нагрузки.

В некоторых вариантах осуществления функциональность изменения формы внутрипузырного (интравезикального) устройства, описанного в предыдущем абзаце, может быть обеспечена путем включения в устройство рамки для удерживания формы (т.е. "удерживающей рамки"), как описано в заявках на патент, указанных выше и включенных в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления устройство может содержать просвет удерживающей рамки, в котором закрепляется удерживающая рамка, которая может представлять собой упругую проволоку, например, суперупругий сплав, такой как нитинол. Удерживающая рамка может быть выполнена с возможностью самостоятельно

возвращаться к форме для удерживания, такой как форма "кренделя" или другая свернутая форма, например, к формам, описанным в ранее включенных заявках на патент. В частности, удерживающая рамка может удерживать устройство в организме, например, в мочевом пузыре. Форма для удерживания предусматривает, что устройство сопротивляется попаданию в мочу и выводится, когда субъект опорожняет мочевой пузырь. Например, удерживающая рамка может иметь предел упругости и модуль упругости, что обеспечивает возможность введения устройства в организм в относительно низкопрофильной форме, позволяет устройству возвращаться к относительно увеличенной в объеме форме после помещения внутрь организма и мешает устройству принимать относительно низкопрофильную форму в организме в ответ на ожидаемые силы, такие как гидродинамические силы, обусловленные сокращением мышц-сжимателя и мочеиспусканием. Таким образом, устройство может удерживаться в мочевом пузыре субъекта после размещения, ограничивая или предотвращая случайное удаление.

В некоторых других вариантах осуществления функциональность изменения формы внутрипузырного (интравезикального) устройства может быть обеспечена путем формирования корпуса устройства по меньшей мере частично из термоформованного упругого полимера.

Материал, применяемый для формирования тела (т.е. корпуса) устройства, по меньшей мере частично, может быть упругим или гибким для обеспечения перехода устройства между формой для введения и формой для удерживания. Когда устройство находится в форме для удерживания, область удерживающей рамки может, как правило, лежать внутри области резервуара с лекарственным средством, как показано, хотя область удерживающей рамки может быть расположена внутри, снаружи, сверху или снизу области резервуара с лекарственным средством в других случаях. Материал, используемый для формирования тела устройства, может быть водопроницаемым, чтобы растворяющая жидкость (например, моча) могла поступать в область резервуара с лекарственным средством для растворения нежидких форм гемцитабина, иммуномодулирующего агента, дополнительного терапевтического агента, функционального агента или их комбинации, содержащихся в резервуаре с лекарственным средством, после размещения устройства в мочевом пузыре. Например, может применяться силикон или другой биологически совместимый эластомерный материал. В других вариантах осуществления изобретения корпус устройства может быть выполнен по меньшей мере частично из водонепроницаемого материала.

В некоторых вариантах осуществления корпус устройства выполнен из упругого биосовместимого полимерного материала. Материал может быть нерассасывающимся или рассасывающимся. Примеры нерассасывающихся материалов включают в себя синтетические полимеры, выбранные из: поли(эфиров), поли(акрилатов), поли(метакрилатов), поли(винилпирролидонов), поли(винилацетатов), поли(уретанов), целлюлоз, ацетатов целлюлозы, поли(силоксанов), поли(этилена), политетрафторэтилена и других фторированных полимеров и поли(силоксанов). Например, рассасывающиеся материалы, в частности биоразлагаемые или биоразрушаемые полимеры, включают в себя синтетические полимеры, выбранные из: поли(амидов), поли(эфиров), поли(эфирных амидов), поли(ангидридов), поли(ортоэфиров), полифосфазенов, псевдополи(аминокислот), поли(глицерин себацата), поли(молочных кислот), поли(гликолиевых кислот), поли(молочно-гликолиевых кислот), поли(капролактонов), производных поли(капролактона) (ПК), поли(сложноэфирных амидов) (ПСЭА) на основе аминокислоты и поли(октан-диол цитрата) (ПОЦ) и других отверждаемых биорассасывающихся эластомеров. Для получения эластомерных свойств полимеры на основе ПК могут потребовать дополнительных сшивающих агентов, таких как лизин диизоцианата или 2,2-бис(ε-капролактон-4-ил) пропан. Также могут быть использованы сополимеры, смеси и комбинации вышеуказанных материалов.

В некоторых вариантах осуществления корпус устройства содержит силикон, термопластичный полиуретан, этилвинилацетат (ЭВА) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления тело устройства содержит два разных термопластичных материала, один из которых представляет собой гидрофильный термопластичный полиуретан и является проницаемым для лекарственного средства, а другой является непроницаемым для лекарственного средства. Непроницаемый для лекарственного средства материал может быть выбран из группы, состоящей из: гидрофильного полиуретана, гидрофильных полиэфиров и гидрофильных полиамидов. Корпус устройства может содержать кольцевую трубку, выполненную путем экструзии или соэкструзии, с использованием одного или более этих материалов, как описано в публикации США № 2016/0310715.

Собственно лекарственное средство.

В одних вариантах осуществления изобретения, в которых антиметаболит доставляется из внутрипузырного (интравезикального) устройства для доставки лекарственных средств, лекарственное средство может быть размещено в устройстве в различных формах, которые могут зависеть от конкретного механизма, с помощью которого устройство управляемо высвобождает лекарственное средство в жидкость (например, мочу) в мочевом пузыре. В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственное средство представлено в твердой, полутвердой или другой нежидкой форме, которая преимущественно может облегчить стабильное хранение лекарственного средства перед применением устройства и преимущественно может обеспечивать возможность полезной нагрузки устройства лекарственным средством для хранения в меньшем объеме, чем было бы возможно, если бы препарат был размещен в виде жидкого раствора. В одном варианте осуществления изобретения нежидкая лекарственная форма выбра-

на из таблеток, гранул, порошков, полутвердых (например, мазь, крем, паста или гель), капсул и их комбинаций. В одном варианте осуществления изобретения лекарственное средство находится в форме множества таблеток, таких как минитаблетки, описанные в патенте США № 8343516.

Например, антимагнетит может быть в таких формах как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных несущих средах, и может содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие вещества и/или диспергаторы. В альтернативном варианте осуществления действующие вещества могут быть в форме порошка, полученного асептическим выделением стерильного твердого вещества или посредством лиофилизации из раствора, для смешивания с подходящей несущей средой, например, стерильной, апиrogenной водой, перед применением.

В одном варианте осуществления изобретения гемцитабин смешивают с одним или более эксципиентов, которые включают агент, улучшающий вязкость, для регуляции высвобождения растворенного гемцитабина из выпускного отверстия в корпусе устройства. В другом варианте реализации изобретения резервуар устройства содержит как гемцитабин, так и агент, улучшающие вязкость, но они не скомбинированы, а наоборот расположены в отдельных областях внутри резервуара, например, в виде отдельных таблеток. В фармацевтической области известны подходящие агенты, улучшающие вязкость, включая, но, не ограничиваясь этим, полиэтиленоксид (ПЭО). В некоторых вариациях варианта реализации изобретения агент, улучшающий вязкость, может предоставляться в виде композиции, например, с мочевиной или другим осмотическим агентом.

В одном варианте осуществления гемцитабин вводят субъекту при помощи увеличивающего растворимость агента. В одном варианте осуществления увеличивающий растворимость агент представляет собой мочевину. В одном варианте осуществления изобретения мочевина предоставляется в таблетированной или другой твердой форме и вместе с гемцитабином загружается в резервуар с лекарственным средством внутрипузырного (интравезикального) устройства для доставки лекарственных средств. Мочевина может также действовать, в зависимости от устройства, в качестве осмотического средства для облегчения создания осмотического давления в резервуаре с лекарственным средством. В конкретном варианте осуществления изобретения гемцитабин и осмотическое средство выполнены в виде отдельных таблеток (или других твердых форм), расположенных внутри разных областей резервуара с лекарственным средством, как описано в РСТ WO 2015/026813 (Lee et al.), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления устройство может содержать просвет резервуара с лекарственным средством. В некоторых из этих вариантов осуществления каждый просвет резервуара с лекарственным средством может содержать одно или несколько таблетированных лекарственных средств или других твердых единиц лекарственного средства. В одном варианте осуществления устройство удерживает от приблизительно 10 до 100 цилиндрических таблетированных лекарственных средств, таких как минитаблетки, среди нескольких отдельных просветов резервуара с лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления каждая из минитаблеток может иметь диаметр от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,3 мм, например от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,1 мм, и длину от приблизительно 1,5 до приблизительно 4,7 мм, например приблизительно от 2.0 до приблизительно 4,5 мм.

Корпус лекарственного средства.

Высвобождение гемцитабина из внутрипузырных (интравезикальных) устройств, описанных в настоящем документе, может быть обусловлено и регулироваться различными механизмами действия. В различных вариантах осуществления изобретения лекарственное средство может высвобождаться из внутрипузырного (интравезикального) устройства для доставки лекарственных средств посредством диффузии через стенку корпуса лекарственного средства, посредством диффузии через одно или более заданных отверстий в стенке корпуса лекарственного средства, посредством осмотического давления через отверстие в корпусе лекарственного средства, посредством осмотического давления через один или более временно образованных микроканалов, посредством эрозии лекарственного препарата при контакте с мочой в мочевом пузыре или посредством их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения высвобождение лекарственного средства регулируется посредством диффузии лекарственного средства через пропускающий лекарственное средство полимер или матричный элемент, определяющий область корпуса устройства. В одном варианте осуществления изобретения устройство содержит пропускающий лекарственное средство элемент.

Размер корпуса, включая толщину стенки, может выбираться, среди прочего, в зависимости от объема подлежащего размещению лекарственного (и функционального агента, если он имеется) препарата(ов), требуемой скорости доставки лекарственного средства из тела/корпуса устройства, предполагаемого места имплантации устройства в организме, требуемой механической целостности устройства, требуемой скорости высвобождения или проницаемости для воды и мочи, требуемого времени индукции перед появлением первоначального высвобождения и требуемого способа или пути введения в организм. В вариантах осуществления, в которых корпус представляет собой трубку, толщина стенки трубки может определяться на основе механических свойств и водопроницаемости трубчатого материала, поскольку слишком тонкая цилиндрическая стенка может не обладать достаточной механической целостностью, тогда как слишком толстая цилиндрическая стенка может подвергаться нежелательно длительное время

индукции для первоначального высвобождения лекарственного средства из устройства и/или может не обладать достаточной гибкостью для обеспечения доставки через уретру или другой узкий анатомический просвет.

В некоторых вариантах осуществления корпус может представлять собой удлиненную кольцевую трубку, имеющую внутренний диаметр от приблизительно 2 мм до приблизительно 5 мм. Лекарственное средство и функциональный агент, если они имеются, могут представлять собой твердые таблетки, имеющие диаметр, по существу такой же, как внутренний диаметр удлиненной кольцевой трубки. В некоторых вариантах осуществления корпус удерживает одну или более первых единиц лекарственного средства, содержащих лекарственное средство, и одну или более вторых единиц лекарственного средства, содержащих функциональный агент, облегчающий высвобождение лекарственного средства. Одна или более таблеток первой единицы могут заполнять от приблизительно 1 см до приблизительно 3 см просвета трубки, и одна или более таблеток второй единицы могут заполнять длину от приблизительно 10 см до приблизительно 15 см просвета трубки. В одном варианте осуществления отношение объема первой единицы (единиц) к объему второй единицы (единиц) составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5. Предусмотрены другие длины и соотношения полезных нагрузок таблеток.

В некоторых вариантах осуществления корпус может представлять собой удлиненную кольцевую трубку, имеющую толщину стенки от 0,1 до 0,4 мм, например, толщину стенки 0,2 мм. Материал корпуса может содержать один или более биосовместимых эластомеров. Материал корпуса может быть выбран таким образом, что корпус имеет твердость от 25A до 80A, например, 25A, 50A, 65A, 70A или 80A.

В различных вариантах осуществления внутрипузырное (интравезикальное) устройство может высвобождать лекарственное средство непрерывно или периодически для достижения концентрации лекарственного средства в мочевом пузыре, которая обеспечивает устойчивую, терапевтически эффективную концентрацию лекарственного средства в моче в мочевом пузыре, как описано в способах, предложенных в настоящем документе. Например, в течение периода времени, составляющего от 1 ч до 1 месяца, например, от 2 ч до 2 недель, от 6 ч до 1 недели, от 24 ч до 72 ч и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения внутрипузырное (интравезикальное) устройство может высвобождать гемцитабин в количестве, составляющем от 1 мг/день до 1000 мг/день, например, от 20 мг/день до 300 мг/день или от 25 мг/день до 300 мг/день. В некоторых вариантах реализации изобретения эти скорости высвобождения обеспечиваются в течение периода лечения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения эти скорости высвобождения обеспечиваются в течение периода лечения, составляющего от 14 дней до 21 дня.

Осмотические и диффузионные системы.

После размещения *in vivo* устройство высвобождает лекарственное средство. Высвобождение может происходить, как описано выше, вследствие градиента осмотического давления между внутренней и внешней поверхностями устройства, при этом лекарственное средство проходит через одно или более отверстий или через поры устройства под действием осмотического давления. Высвобождение также может происходить путем диффузии, при которой лекарственное средство проходит через одно или более отверстий или через поры в устройстве и/или через проницаемую для лекарственного средства стенку устройства вследствие градиента концентрации лекарственного средства между внутренней и внешней поверхностями устройства. Возможны комбинации этих режимов высвобождения в одном устройстве, и в некоторых вариантах осуществления они являются предпочтительными для достижения общего профиля высвобождения лекарственного средства, которого трудно достичь, используя каждый из режимов по-отдельности.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых устройство содержит лекарственное средство в твердой форме, элюирование лекарственного средства из устройства происходит после растворения лекарственного средства в устройстве. Физиологическая жидкость поступает в устройство, вступает в контакт с лекарственным средством и растворяет данное лекарственное средство, и после этого растворенное лекарственное средство диффундирует из устройства или вытекает из устройства под воздействием осмотического давления или посредством диффузии. Например, лекарственное средство может растворяться при контакте с мочой в тех случаях, когда устройство размещается в мочевом пузыре. В некоторых вариантах осуществления водонепроницаемый участок стенки корпуса является проницаемым для лекарственного средства в водном растворе, чтобы растворенное лекарственное средство высвобождалось через участок стенки, также называемая в настоящем документе "диффузией через стенку". После имплантации устройства вода или моча проникает через стенку, поступает в резервуар и растворяет функциональный агент и/или лекарственное средство. Затем лекарственный препарат диффундирует непосредственно через стенку с управляемой скоростью вследствие градиента концентрации лекарственного средства между внутренней поверхностью и внешней поверхностью устройства. Например, корпус и/или любые проницаемые для воды или лекарственного средства части стенок могут представлять собой силикон, термопластичный полиуретан, сополимер этилена и винилацетата (ЭВА) или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления внутрипузырное (интравезикальное) устройство может содержать единичную концентрацию приблизительно 225 мг гемцитабина. В некоторых из этих вариантов

осуществления устройство может быть выполнено с возможностью доставки пациенту от приблизительно 100 до приблизительно 225 мг гемцитабина (например, приблизительно 140 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 220 мг) гемцитабина в течение 3 недельного периода.

В конкретном варианте осуществления устройство для доставки лекарственных средств может включать в себя проницаемую систему, описанную в публикации WO 2014/145638 и публикации США № 2016/0310715, обе из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления устройство для доставки лекарственных средств содержит корпус, имеющий просвет с закрытым резервуаром для лекарственных средств, ограниченный первой структурой стенки и гидрофильной структурой второй стенки; и лекарственный препарат, содержащий гемцитабин, содержащийся в просвете резервуара для лекарственных средств, причем структура первой стенки является водонепроницаемой или водонепроницаемой и непроницаемой для лекарственного средства, а вторая структура стенки является проницаемой для гемцитабина.

В некоторых вариантах осуществления корпус устройства имеет стенки, ограничивающие и определяющие резервуар с лекарственным средством устройством, которые изготовлены из первого материала, который служит в качестве первой структурой стенки, и второго материала, который служит в качестве второй структуры стенки, так что высвобождение лекарственного препарата происходит, по существу, только через второй материал. В одном варианте осуществления устройство не содержит отверстия; высвобождение лекарственного средства происходит только за счет диффузии через вторую структуру стенки. При использовании в настоящем документе термины "непроницаемый для лекарственного средства" и "водонепроницаемый" относятся к структуре стенки, по существу, непроницаемой для лекарственного средства или воды, так что, по существу, ни лекарственное средство, ни вода не высвобождаются через структуру стенки в течение периода терапевтического высвобождения. Для применения в мочевом пузыре желательно, чтобы устройство было эластичным (то есть легко сгибалось, было мягким по ощущениям) во время сокращения мышцы-сжимателя, чтобы избежать или уменьшить дискомфорт и раздражение у пациента. Таким образом, твердость первого и второго материалов структуры являются конструктивным решением, а количественное соотношение материала высокой твердости может быть ограничено разработкой корпуса устройства заданного размера, соблюдая при этом надлежащую ему эластичность в мочевом пузыре. Например, термопластичный полиуретан Tecophilic™ (Lubrizol Corp.) может иметь твердость по Шору, составляющую более 70A, например, от 80A до 65D, в то время как силиконовые трубки могут иметь твердость по Шору, составляющую от 50A до 70A. Соответственно, может быть предпочтительнее использовать сочетание этих двух разных полимерных материалов, а не изготавливать устройство полностью из влагопоглощающего гидрофильного, пропускающего лекарственное средство второго материала.

Конструкция первой и второй структур стенок может принимать различные формы. В некоторых вариантах реализации изобретения первая структура стенки представляет собой цилиндрическую трубку, а вторая структура стенки представляет собой торцевую стенку, расположенную по меньшей мере на одном конце цилиндрической трубки, или первая структура стенки и вторая структура стенки прилегают друг к другу и вместе образуют цилиндрическую трубку. То есть, высвобождение лекарственного средства регулируется посредством диффузии через пропускающий лекарственное средство элемент, определяющий участок закрытого корпуса устройства. Пропускающая лекарственное средство структура стенки может быть расположена, иметь такие размеры и свойства материала, чтобы обеспечивать требуемую скорость контролируемой диффузии лекарственного средства из устройства. В одном варианте осуществления проницаемая для лекарственного средства стенка может включать в себя диск, закрепленный в просвете трубки на конце трубки или рядом с ним, необязательно размещенный между внутренней прокладкой и внешней прокладкой. В другом варианте осуществления проницаемая для лекарственного средства стенка является частью боковой стенки трубчатого корпуса или частью концевой заглушки, размещенной в конце трубчатого корпуса.

Длина и ширина, например, участок стенки, образованный из водонепроницаемого материала, выбраны так, чтобы обеспечивать требуемую скорость потока воды в резервуар, образованный корпусом устройства. В одном варианте осуществления ширина водонепроницаемого участка стенки может быть определена количественно с помощью угла дуги, определяющей стенку, если смотреть в поперечном сечении, перпендикулярном по отношению к луминальной оси. Водонепроницаемой областью(ями) корпуса устройства можно управлять для обеспечения выбранной областью, а следовательно скоростью, осмотического впитывания воды, и, вместе с тем преимущественно поддержания приемлемых общих размеров и эластичности устройства, образованного из приемлемых биосовместимых эластомеров. Преимуществом является то, что формирование корпуса устройства путем совместной экструзии приводит к созданию структурных вариаций водонепроницаемой области(ей) с помощью обычного оборудования для совместной экструзии путем выбора параметров обработки, тем самым предпочтительно обеспечивая возможность для экономически эффективного производства множества структурных конфигураций устройств. В некоторых вариантах осуществления длина водонепроницаемой области(ей) проходит вдоль только участка общей длины устройства. В таком варианте осуществления можно использовать большие

углы дуги водонепроницаемой области(ей), сохраняя при этом скорость высвобождения лекарственного средства на требуемом уровне в течение продолжительного периода времени.

В некоторых вариантах осуществления стенка может иметь различную толщину по окружности стенки, например, проницаемая для лекарственного средства часть может иметь толщину, которая меньше толщины непроницаемой для лекарственного средства участка. Более того, более тонкая проницаемая для лекарственного средства структура стенки может быть расположена в различных положениях относительно смежной, более толстой непроницаемой для лекарственного средства структуры стенки. В некоторых вариантах осуществления высвобождение лекарственного средства регулируется путем диффузии лекарственного средства через проницаемый для лекарственного средства элемент, образующий участок закрытого корпуса устройства. Пропускающая лекарственное средство структура стенки может быть расположена, иметь такие размеры и свойства материала, чтобы обеспечивать требуемую скорость контролируемой диффузии лекарственного средства из устройства.

В некоторых вариантах осуществления устройство для доставки лекарственных средств содержит корпус, содержащий первую структуру стенки и вторую структуру стенки, которые расположены смежно друг с другом и вместе образуют трубку, образующую просвет резервуара для лекарственных средств; и лекарственное средство, содержащееся в просвете резервуара для лекарственных средств, причем: (i) вторая структура стенки, или как первая структура стенки, так и вторая структура стенки являются водонепроницаемыми, (ii) первая структура стенки является непроницаемой для лекарственного средства, а вторая структура стенки является проницаемой для лекарственного средства, чтобы лекарственное средство высвобождалось *in vivo* за счет диффузии через вторую структуру стенки, (iii) вторая структура стенки включает в себя менее 90 процентов области поперечного сечения трубки, в поперечном сечении, перпендикулярном к продольной оси трубки, (iv) и первая структура стенки содержит первую полиуретановую композицию.

В некоторых вариантах осуществления устройство содержит: удлиненный упругий корпус, имеющий просвет резервуара для лекарственных средств, проходящий между первым закрытым концом и вторым закрытым концом; и лекарственное средство, содержащееся в просвете резервуара для лекарственных средств, причем: (i) корпус содержит структуру трубчатой стенки, которая содержит: первый кольцевой сегмент, образованный полностью из первого материала, который является непроницаемым для лекарственного средства, и второй кольцевой сегмент, образованный по меньшей мере частично из второго материала, который является проницаемым для лекарственного средства и выполнен с возможностью высвобождения лекарственного средства *in vivo* за счет диффузии через второй материал во втором кольцевом сегменте, и (ii) первый кольцевой сегмент имеет первый конец, который образован как единое целое и соединен с первым концом второго кольцевого сегмента.

В некоторых вариантах осуществления стенки, которые образуют просветы резервуара для лекарственных средств, могут иметь различную толщину. Корпуса со стенками различной толщины могут улучшить гибкость, сжимаемость корпуса или и то, и другое. Различные толщины стенок также могут способствовать прикреплению твердой единицы лекарственного средства в просветах резервуара для лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления тело или корпус внутривезикулярного (интравезикулярного) устройства может содержать отверстия (например, на противоположных концах кольцевой трубки), для которых требуется герметизация после загрузки полезной нагрузки лекарственного средства в резервуар для лекарственных средств в процессе сборки. Любое из этих определенных отверстий или концов корпусов, включая монолитный корпус и модульные корпусные сборочные единицы, при необходимости, могут герметизироваться для закрытия отверстия. Такая герметизация может выполняться с помощью герметизирующего вещества или структуры. Герметизирующая структура может быть образована из биосовместимого материала, включая, среди прочего, металл, например, нержавеющая сталь, полимер, например, силикон, керамику, сапфир или адгезив или их комбинации. Герметизирующее вещество или структура могут быть биоразлагаемыми или биоразрушаемыми. В одном варианте осуществления силиконовый адгезив, предназначенный для медицинского оборудования, или другой адгезив вводят в отверстие в жидком или пригодном для использования виде, а затем отверждают внутри отверстия корпуса, чтобы герметизировать его. В некоторых вариантах осуществления корпус содержит одно или более заранее определенных отверстий для высвобождения лекарственного средства из устройства. Эти отверстия для высвобождения лекарственного средства не являются определенными отверстиями, которые герметизируются. В других вариантах осуществления корпус не содержит заранее определенных отверстий для высвобождения лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления устройство высвобождает лекарственное средство без заранее определенного отверстия для высвобождения лекарственного средства (т.е. отверстия). Высвобождение лекарственного средства из устройства без заранее определенного отверстия для высвобождения лекарственного средства может приводиться в действие посредством диффузии или осмотического давления. Примеры таких подходящих систем высвобождения "без отверстий" описаны в публикации заявки на патент РСТ № WO 2014/144066 (ТВ 130) и публикации заявки на патент США № 2014/0276636 (ТВ 134), которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

В конкретном варианте осуществления устройство для доставки лекарственных средств может включать в себя осмотическую систему, описанную в публикации США № 2016/0199544, патенте США № 8679094 и публикации США № 2016/0008271, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления устройство содержит: корпус, образующий резервуар; первую единицу, содержащуюся в резервуаре, причем первая единица содержит лекарственное средство; и вторую единицу, содержащуюся внутри резервуара в положении, отличающемся от первой единицы, причем вторая единица содержит функциональный агент, который облегчает высвобождение из корпуса лекарственного средства *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления первая единица содержит одну или более твердых таблеток, которые содержат по меньшей мере одно лекарственное средство (например, гемцитабин), а вторая единица содержит одну или более твердых таблеток (например, содержащих осмотический агент, такой как мочевины). В некоторых вариантах осуществления корпус выполнен в виде удлиненной эластомерной трубки, имеющей просвет (т.е. резервуар), в котором совмещены и содержатся все твердые таблетки первой и второй единиц. Диаметр твердых таблеток может быть по существу таким же, как диаметр просвета.

Когда осмотическое высвобождение является требуемым режимом высвобождения лекарственного средства, функциональный агент во вторых единицах может включать в себя осмотический агент, облегчающий осмотическое высвобождение лекарственного средства. Например, осмотический агент может иметь более высокую растворимость, чем лекарственное средство, чтобы осмотический агент ускорял растворение и/или последующее высвобождение лекарственного средства. Это позволяет наилучшим образом доставлять низкорастворимые или другие лекарственные средства, как правило, доставляемые посредством диффузии, из устройств, работа которых основана на осмотической доставке. Устройство может иметь индукционный период, в то время как достаточное количество функционального агента и/или лекарственного средства растворяются для достижения градиента осмотического давления.

Затем устройство может иметь нулевую скорость высвобождения в течение длительного периода времени, а затем пониженную, не нулевую, скорость высвобождения в течение периода спада. Требуемая скорость доставки может быть достигнута путем управления/выбора различных параметров устройства, включая, но, не ограничиваясь этим, площадь поверхности и толщину водопроницаемой стенки; водопроницаемость материала, используемого для формирования стенки; форма, размер, количество и расположение отверстий; и профили растворения лекарственного средства и функционального агента.

Описанные в настоящем документе устройства также могут быть выполнены с возможностью высвобождения лекарственного средства посредством диффузии, отдельно или в комбинации с осмотическим высвобождением. Устройство может быть выполнено с возможностью обеспечения прохождения растворенного лекарственного средства через участок корпуса или одно или более отверстий в нем.

Альтернативно или в комбинации с водопроницаемой частью стенки корпус может содержать по меньшей мере одно отверстие, выполненное с возможностью обеспечения входа жидкости в резервуар *in vivo*. Корпус также может содержать одно или более отверстий или проходящих пор, выполненных с возможностью прохождения через них растворенного лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления осмотической системы корпус устройства содержит первый эластомерный материал, который является водопроницаемым, и второй эластомерный материал, который является водонепроницаемым, причем оба материала выбираются так, чтобы быть непроницаемыми для лекарственного средства, содержащегося в корпусе.

Системы на основе эрозии.

В некоторых вариантах осуществления, которые можно применять с таблетками, содержащими лекарственные средства с низкой растворимостью, лекарственный препарат предоставляется в виде таблетки, закрепленной в устройстве с открытыми поверхностями таблеток, чтобы высвобождение лекарственного средства из устройства происходило посредством контролируемой эрозии/растворения, как описано в заявке на патент США № 9107816. В некоторых вариантах осуществления устройство может содержать модульные корпуса. Модульные корпуса, как правило, образованы из по меньшей мере двух отдельных корпусных сборочных единиц, причем каждое устройство вмещает по меньшей мере одну твердую единицу лекарственного средства. Материал, из которого выполнена каждая корпусная сборочная единица, образует по меньшей мере один просвет резервуара для лекарственных средств, выполненный с возможностью вмещать твердую единицу лекарственного средства. Просветы резервуара для лекарственных средств могут иметь одно или более определенных отверстий. Например, просвет резервуара для лекарственных средств может иметь два противоположных отверстия, которые открывают соответственно противоположные торцевые поверхности по меньшей мере одной содержащейся в нем твердой единицы лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две отдельных корпусных единицы в модульных корпусах непосредственно или опосредованно соединяются удерживающей рамкой. В некоторых вариантах осуществления модульные корпусные единицы могут размещаться на удерживающей рамке с образованием "браслетной" конструкции. Устройства могут иметь одну корпусную единицу или множество корпусных единиц. Количество корпусных единиц может быть ограничено только размером удерживающей рамки, с помощью которой они соединяются.

В некоторых вариантах осуществления одна или более отдельных корпусных единиц содержат просвет удерживающей рамки, через который расширяется общая удерживающая рамка. В некоторых вариантах осуществления просвет удерживающей рамки и просвет резервуара для лекарственных средств каждой корпусной единицы расположены параллельно друг другу. В конкретных вариантах осуществления просвет удерживающей рамки и просвет резервуара для лекарственных средств каждой корпусной единицы расположены перпендикулярно друг другу. В дополнительных вариантах осуществления просвет удерживающей рамки и просвет резервуара для лекарственных средств каждой корпусной единицы расположены под углом, отличным от  $0^\circ$  (параллельно) и  $90^\circ$  (перпендикулярно), например  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $60^\circ$  или  $85^\circ$ . В дополнительных вариантах осуществления устройства, описанные в настоящем документе, содержат две или более корпусных единицы с по меньшей мере двумя из следующих конфигураций: (1) просвет удерживающей рамки и просвет резервуара для лекарственных средств расположены по существу параллельно друг другу, (2) просвет удерживающей рамки и просвет резервуара для лекарственных средств расположены по существу перпендикулярно друг другу, и (3) просвет удерживающей рамки и просвет резервуара для лекарственных средств расположены под углом, отличным от  $0^\circ$  (параллельно) и  $90^\circ$  (перпендикулярно).

Интегрированные системы доставки силикон-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления устройство может содержать эластичную матрицу полимер-лекарственное средство, описанную в WO 2015/200752, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Устройства с множеством высвобождающих частей.

В конкретных вариантах осуществления устройство содержит по меньшей мере два высвобождающих лекарственный препарат участка, по меньшей мере один высвобождающий участок, высвобождающий лекарственное средство с другой скоростью, чем другой высвобождающий участок, как описано в WO 2011/031855, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Высвобождающие части могут достигать разных скоростей высвобождения благодаря наличию различных конфигураций, среди прочего, путем размещения различных составов лекарственных средств или с использованием различных механизмов высвобождения, или их комбинации. Высвобождающие части могут объединяться для получения требуемого профиля высвобождения. Например, устройство может содержать высвобождающие части, которые, среди прочего, имеют разное время индукции или запаздывания перед началом первоначального высвобождения, которые высвобождают лекарственное средство с разной скоростью или в соответствии с разными кривыми высвобождения после начала высвобождения, или которые высвобождают лекарственное средство в течение разных периодов времени, прежде чем загрузка лекарственного средства будет по существу исчерпана или их комбинации. Различные высвобождающие части можно комбинировать для получения необходимого профиля высвобождения из устройства для доставки лекарственных средств в целом, такого как профиль высвобождения, который демонстрирует относительно короткое исходное время запаздывания, и затем демонстрирует продолжительное высвобождения с относительно постоянной скоростью в течение длительного периода времени.

В некоторых вариантах осуществления устройства загружаются с помощью лекарственных средств в виде ряда твердых таблеток лекарственного средства, размер которых может быть меньше, чем у обычных таблеток лекарственного средства. Поскольку устройства контролируют высвобождение лекарственного средства в организм, само лекарственное средство может содержать незначительное количество эксципиентов или вообще не содержать эксципиентов, контролирующих высвобождение лекарственного средства. Вместо этого эксципиенты, присутствующие в таблетках лекарственного средства, могут присутствовать преимущественно или полностью для облегчения процесса таблетирования или растворения *in vivo*. Таким образом, устройства могут обеспечивать высокую полезную нагрузку лекарственного средства на уровне объема или веса, однако устройства могут быть достаточно малыми для размещения *in vivo* минимально инвазивным способом.

Корпус лекарственного средства также допускает выход лекарственного средства в жидкой или полутвердой форме, как при имплантировании, так и после растворения *in vivo*. Стенка может быть образована из проницаемого для лекарственных средств материала, который обеспечивает вытекание лекарственного средства через корпус лекарственного средства по всей его длине. Стенка также может быть выполнена из материала, который является полупроницаемым для лекарственного средства, в зависимости, по меньшей мере частично, от формы лекарственного средства. Например, стенка может быть проницаемой для лекарственного средства в одной форме, такой как заряженная форма, но не в другой форме, такой как незаряженная форма (например, форма основания по сравнению с формой соли). Стенка также может содержать одно или более отверстий или каналов, выполненных через нее полностью, которые позволяют лекарственному средству выходить из корпуса лекарственного средства.

Корпус лекарственного средства содержит лекарственное средство в виде ряда твердых таблеток лекарственного средства, которые совмещаются внутри корпуса лекарственного средства в последовательной конструкции и закрываются внутри корпуса лекарственного средства с уплотняющими структурами, такими как заглушки, которые закрывают входные отверстия на противоположных концах корпуса лекарственного средства. Промежутки или разрывы, образованные между смежными таблетками лекар-

ственного средства, позволяют таблеткам лекарственного средства перемещаться относительно друг друга, чтобы устройство было гибким, несмотря на то, что оно загружено лекарственным средством в твердой форме.

Участок лекарственного средства может иметь любую комбинацию характеристик или конфигураций, описанных в настоящем документе, что означает, что отверстие может быть обеспечено, опущено, замещено проходящей порой или дополнено дополнительными отверстиями или проходящими порами; корпус может иметь пористую стенку с открытопористой структурой или закрытопористой структурой; одна или более разлагаемых временных структур или структур, модулирующих высвобождение, могут быть связаны с корпусом или любой их комбинацией.

Таблетки лекарственного средства могут совмещаться в любой конструкции, отличной от последовательной конструкции, в зависимости от конфигурации корпуса лекарственного средства. Таблетки лекарственного средства могут заполнять любую часть корпуса лекарственного средства, кроме всего корпуса лекарственного средства, как было показано. Заполняющий материал, такой как силиконовый адгезив, может использоваться для заполнения любого участка корпуса лекарственного средства, не загруженного таблетками лекарственного средства, или может использоваться воздух, увеличивающий выталкивающую силу устройства. Композиция таблеток лекарственного средства может быть одинаковой или может варьироваться вдоль устройства. Лекарственное средство также может быть выполнено в формах, отличных от таблетки лекарственного средства, таких как другие жидкие, полутвердые или твердые формы (например, гранулы).

В конкретных вариантах осуществления устройство для доставки лекарственных средств содержит по меньшей мере два отдельных или изолированных участка лекарственного средства, связанных с одним удерживающим участком. Участки лекарственного средства могут представлять собой отдельные корпуса лекарственных средств, каждый из которых связан с удерживающим участком, или участки лекарственного средства могут представлять собой отдельные области внутри одного корпуса лекарственного средства, связанные с удерживающим участком.

Каждый участок лекарственного средства может быть образован частью стенки корпуса лекарственного средства и по меньшей мере одной разделительной структурой, которая отделяет участок лекарственного средства от второго участка лекарственного средства. Разделительная структура может представлять собой заглушку, вставленную в корпус, такую как, среди прочего, цилиндр, сфера или диск, которая закрепляется на месте благодаря своему размеру или адгезиву. Разделительная структура также может представлять собой часть корпуса, образованную непосредственно в нем, например, путем формования.

Устройство с по меньшей мере двумя отдельными участками может подходить для контролируемого высвобождения по меньшей мере двух полезных нагрузок лекарственных средств из соответствующего числа резервуаров для лекарственных средств. Две отдельные части могут иметь одинаковые конфигурации или различные конфигурации, как описано в настоящем документе. Две полезные нагрузки лекарственных средств могут быть такими же, как другие, или они могут отличаться друг от друга в отношении, среди прочего, содержимого, например, содержимое активного ингредиента или содержащее эксципиента; формы, например форма соли или форма основания; состояния, например, жидкое, полутвердое или твердое состояние; или их комбинации. Таким образом, два отдельных участка могут высвобождать две полезные нагрузки лекарственных средств в одно и то же время или в разное время с одной и той же скоростью или с разной скоростью посредством одних и тех же механизмов высвобождения или различных механизмов высвобождения или любой их комбинации.

Например, один участок лекарственного средства может быть выполнен с возможностью относительно быстрого высвобождения его полезной нагрузки лекарственного средства после имплантации, а другой участок лекарственного средства может быть выполнен с возможностью воспринимать время индукции перед началом высвобождения, или их комбинации. Начало высвобождения двух полезных нагрузок в различных участках лекарственного средства может быть поэтапным. Примеры участков лекарственного средства с быстрым высвобождением включают в себя участок лекарственного средства, который функционирует в качестве относительно быстродействующего осмотического насоса, такого как силиконовая трубка, имеющая относительно более тонкую стенку, участок лекарственного средства, который загружен лекарственным средством в форме быстрого высвобождения, такой как жидкая форма, или специально разработанная твердая форма, участок лекарственного средства, связанный с относительно быстродействующей разлагаемой временной структурой, или их комбинации. Таким образом, устройство может высвобождать лекарственное средство в течение начальной, острой фазы и в течение поддерживающей фазы.

В качестве другого примера, один участок лекарственного средства может быть выполнен с возможностью высвобождения его полезной нагрузки лекарственного средства с относительно высокой скоростью, чем другая полезная нагрузка лекарственного средства. Например, один участок лекарственного средства может размещать полезную нагрузку лекарственного средства с низкой растворимостью в воде для диффузионного высвобождения, которая инициируется относительно вскоре после имплантации, а другой участок лекарственного средства может содержать лекарственное средство с высокой сте-

пению растворимости в воде для осмотического высвобождения после индукционного периода. В качестве другого примера, один участок лекарственного средства может иметь полезную нагрузку лекарственного средства в жидком состоянии для быстрого высвобождения через отверстие, имеющее быстродействующую разлагаемую временную мембрану, а другой участок лекарственного средства может иметь другую полезную нагрузку лекарственного средства из твердых таблеток для медленного высвобождения после растворения *in vivo*. В качестве другого примера, один участок лекарственного средства может иметь относительно твердую стенку, а другой участок лекарственного средства может иметь ряд отверстий или пор, образованных через его стенку, что может увеличивать скорость высвобождения вследствие диффузии или пористой стенки с закрытыми порами, что может увеличивать скорость высвобождения вследствие повышенной водопроницаемости или проницаемости лекарственного средства через стенку.

Высвобождающие части могут объединяться для получения требуемого профиля высвобождения. Например, устройство может содержать высвобождающие части, которые, среди прочего, имеют разное время индукции или запаздывания перед началом первоначального высвобождения, которые высвобождают лекарственное средство с разной скоростью или в соответствии с разными кривыми высвобождения после начала высвобождения, или которые высвобождают лекарственное средство в течение разных периодов времени, прежде чем загрузка лекарственного средства будет по существу исчерпана или их комбинации. Различные высвобождающие части можно комбинировать для получения необходимого профиля высвобождения из устройства для доставки лекарственных средств в целом, такого как профиль высвобождения, который демонстрирует относительно короткое исходное время запаздывания, и затем демонстрирует продолжительное высвобождение с относительно постоянной скоростью в течение длительного периода времени.

Путем комбинирования множества отдельных участков лекарственного средства в одном устройстве устройство может проявлять требуемый профиль высвобождения антимагнетита. Профиль высвобождения из устройства в целом может представлять собой сумму профилей высвобождения отдельных участков, например, с первым участком, имеющим минимальное время запаздывания перед началом высвобождения, вторым участком, имеющим короткий индукционный период по мере возрастания градиента осмотического давления, и третьим участком, имеющим более длительную задержку перед началом, по мере растворения или разложения разлагаемой структуры. После начала высвобождения из любого участка, скорость высвобождения может быть относительно нулевой в течение длительного периода, за которым следует период спада. Следует отметить, что три отдельных участка являются примерами, и что для достижения требуемого профиля высвобождения можно использовать любое количество или комбинацию отдельных участков.

Поскольку различные участки лекарственного средства являются лишь изолированными областями внутри одного трубчатого корпуса, преимуществом устройства может быть относительно простая конструкция и размещение, и вместе с тем разные участки лекарственного средства имеют разные профили высвобождения вследствие различных полезных нагрузок, расположения отверстий и разлагаемых временных структур. В других вариантах осуществления, в которых используются участки лекарственного средства, например, стенки различных материалов, толщины или структуры пористых ячеек, корпус может изменяться по всей его длине или могут использоваться отдельные корпуса лекарственных средств. Таким образом, контролируемое высвобождение может быть достигнуто различными способами.

Гели.

В другом варианте осуществления изобретения покрывающее вещество может быть внутрипузырно нанесено на стенку мочевого пузыря (например, в область уретелия внутри мочевого пузыря), при этом покрывающее вещество включает гемцитабин или другое лекарственное средство и один или более материалов эксципиента, которые способствуют прилипанию покрывающего вещества к стенке мочевого пузыря, а также обеспечивает непрерывное контролируемое высвобождение лекарственного средства в течение периода лечения. Покрывающее вещество может представлять собой мукоадгезивный препарат, такой как гели, мази, кремы, пасты, пленки, гели, гель-эмульсии, таблетки, полимеры или их комбинация. Мукоадгезивные полимеры для применения в фармации могут включать гидрогели или гидрофильные полимеры, поликарбофил (т.е. карбополы и т.д.), хитозан, поливинилпирролидон (ПВП), лектин, полиэтиленгликолизированные полимеры, целлюлозы или их комбинацию. Подходящие целлюлозы включают метилцеллюлозу (МЦ), карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ) или их комбинации. Покрывающее вещество может включать в себя усилитель проницаемости. Неограничивающие примеры усилителей проницаемости включают диметилсульфоксид (ДМСО), натрий-карбоксиметилцеллюлозу (NaCMC), липиды, поверхностно-активные вещества или их комбинации. Покрывающее вещество может быть введено в мочевой пузырь таким образом, чтобы покрывающее вещество вошло в зацепление со стенкой мочевого пузыря.

Покрывающее вещество может быть введено в мочевой пузырь с помощью инструмента для введения. Инструмент для введения может представлять собой любое устройство, выполненное с возможностью перемещения через естественные полости организма для достижения предполагаемого места имплантации. Для введения в мочевой пузырь инструмент для введения имеет такой размер и форму, чтобы

проходить через уретру канал пациента в мочевого пузыря. Инструмент для введения может представлять собой известное устройство, такое как катетер или цистоскоп, или специально сконструированное устройство. Инструмент для введения применяют для введения покрывающего вещества в организм и затем удаляют из организма, в результате чего покрывающее вещество полностью имплантируется в организм. После такой имплантации покрывающее вещество может высвобождать лекарственное средство в организм в течение длительного периода времени. Аналогичную процедуру можно использовать для введения любого из устройств или лекарственных средств, описанных в настоящем документе, в другие части организма через другие естественные полости. Например, инструмент для введения может применяться для введения жидкого лекарственного средства или лекарственного препарата в мочевого пузырь посредством пропускания инструмента для введения через уретру.

### III. Примерные варианты осуществления.

Вариант осуществления 1. Способ обеспечения поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем гемцитабин доставляется местно в мочевого пузырь субъекта, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю, причем существует период отдыха между каждым периодом доставки, составляющий по меньшей мере один месяц, и причем у субъекта имеется уротелиальная карцинома нижних мочевыводящих путей.

Вариант осуществления 2. Способ поддерживающей терапии, следующей по меньшей мере за одной предшествующей терапией, для субъекта, имеющего уротелиальную карциному нижних мочевыводящих путей, включающий в себя введение гемцитабина непрерывно и местно в мочевого пузырь субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю, причем каждый период доставки составляет по меньшей мере одну неделю и существует период отдыха между каждым периодом доставки, составляющий по меньшей мере один месяц.

Вариант осуществления 3. Вариант осуществления 1 или 2, в котором гемцитабин доставляется в мочевого пузырь при помощи внутрипузырного устройства.

Вариант осуществления 4. Вариант осуществления 3, в котором внутрипузырное устройство содержит 225 мг гемцитабина.

Вариант осуществления 5. Способ вариант осуществления любому из вариантов осуществления 1-4, в котором периодами доставки являются каждые 3 недели.

Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором период отдыха составляет приблизительно 3 месяца.

Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, в котором гемцитабин доставляется в дозе от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 300 мг/день в течение периодов доставки.

Вариант осуществления 8. Способ по любому из пп.1-7, в котором концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл в течение первого и второго периодов доставки.

Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором концентрация гемцитабина в моче составляет приблизительно 10 мкг/мл в течение периодов доставки.

Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, в котором субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее.

Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, в котором субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее.

Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, в котором у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, в котором у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, в котором период отдыха между периодами доставки составляет приблизительно 3 месяца.

Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, включающий в себя 4 периода доставки, причем период отдыха между каждым периодом доставки составляет приблизительно 3 месяца.

Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором период отдыха между каждым периодом доставки составляет приблизительно 3 месяца, и причем гемцитабин доставляется каждые 3 месяца в течение жизни субъекта.

Вариант осуществления 17. Способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту непрерывно вводится эффективное количество гемцитабина в течение индукционной фазы; и б) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевого пузырь субъекта, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом от-

дыха, и причем индукционная фаза длится приблизительно 12 недель.

Вариант осуществления 18. Способ лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение индукционной фазы, составляющей приблизительно 12 недель; и б) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение поддерживающей фазы, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха.

Вариант осуществления 19. Способ сохранения мочевого пузыря у субъекта, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту непрерывно вводится эффективное количество гемцитабина в течение индукционной фазы; и б) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, причем индукционная фаза длится приблизительно 12 недель, и причем у субъекта имеется уротелиальная карцинома нижних мочевыводящих путей.

Вариант осуществления 20. Способ сохранения мочевого пузыря у субъекта, имеющего уротелиальную карциному нижних мочевыводящих путей, включающий в себя этапы, на которых: а) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение индукционной фазы, составляющей приблизительно 12 недель; и б) субъекту вводится эффективное количество гемцитабина непрерывно и местно в мочевой пузырь субъекта в течение поддерживающей фазы, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы отделяются периодом отдыха.

Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 17-20, в котором гемцитабин доставляется при помощи внутрипузырного устройства.

Вариант осуществления 22. Вариант осуществления 21, в котором внутрипузырное устройство содержит 225 мг гемцитабина.

Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 17-22, в котором период отдыха между индукционной фазой и поддерживающей фазой составляет приблизительно 3 месяца.

Вариант осуществления 24. Способ по любому из вариантов осуществления 17-23, в котором поддерживающая фаза включает в себя два или более периода доставки гемцитабина.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, в котором каждый из периодов доставки гемцитабина поддерживающей фазы отделяются периодом отдыха приблизительно 3 месяца.

Вариант осуществления 26. Способ по любому из вариантов осуществления 17-25, в котором периодами доставки гемцитабина поддерживающей фазы являются каждые 3 недели.

Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 24-26, в котором гемцитабин доставляется в дозе от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 300 мг/день в течение периодов доставки индукционной фазы или поддерживающей фазы.

Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 24-27, в котором концентрация гемцитабина в моче составляет от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл в течение периодов доставки индукционной фазы или поддерживающей фазы.

Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 17-28, в котором субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее.

Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 17-29, в котором субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее.

Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 17-30, в котором у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 17-30, в котором у субъекта имеется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором субъект представляет собой человека.

### Примеры

#### Пример 1.

Субъекты принимали первое TAR-200 трансуретрально через инструмент для введения TARIS на 0 день исследования. На 21 ( $\pm 3$  дня) день исследования это первое TAR-200 будет удалено посредством гибкой или жесткой цистоскопии, а затем будет размещено второе TAR-200. TAR-200 представляет собой внутрипузырное устройство, содержащее 225 мг гемцитабина. Данная процедура удаления/замены повторяется в течение третьего и четвертого циклов дозирования во время индукционного периода на 42 ( $\pm 3$  дня) день исследования и 63 ( $\pm 3$  дня), соответственно. Четвертое TAR-200 будет удалено на 84 ( $\pm 3$  дня) день исследования, и будет проведена оценка 3-месячного ответа. См. чертеж.

В течение поддерживающего периода 21-дневный цикл дозирования повторяется каждый квартал (3 месяца), начиная приблизительно с 6 месяцев. Субъекты могут продолжать подвергаться ежеквартальным циклам дозирования в течение 3 циклов дозирования.

У всех субъектов оценивается клинический ответ каждые 3 месяца путем цистоскопии, компьютер-

ной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ)/позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) таза и биопсии (только на 12 неделе, если клинически не указано). Субъекты также оцениваются на контроль над симптомами на 3, 6, 9 и 12 неделях и приблизительно каждый месяц в течение поддерживающего периода.

Первичной конечной точкой является оценка безопасности и переносимости 4 последовательных 21-дневных циклов дозирования TAR-200.

Вторичные конечные точки представляют собой долю субъектов с клиническим полным ответом (сCR), клиническим частичным ответом (сPR), стабильным заболеванием (SD) и прогрессированием на основе визуальных поражений при цистоскопии, КТ/МРТ/ПЭТ таза и биопсии. Для целей настоящего исследования сCR означает отсутствие признаков заболевания в мочевом пузыре или заметках. сPR означает у субъекта, ранее имеющего N0, снижение стадии тяжести заболевания в опухолевой массе мочевого пузыря до <рT2 и отсутствие вовлечения лимфоузлов или у субъекта с N1-N3: снижение стадии тяжести заболевания в опухолевой массе мочевого пузыря до <рT2 и отсутствие увеличения тяжести вовлечения лимфоузлов, или отсутствие снижения стадии тяжести заболевания в опухолевой массе и уменьшение тяжести вовлечения лимфоузлов. Стабильное заболевание означает неизлечимый МИРМП без признаков метастазов. Прогрессирование означает заболевание M1 или значительное увеличение тяжести заболевания в мочевом пузыре на основе цистоскопии и КТ/МРТ/ПЭТ. Контроль над симптомами, определяемый как изменения симптомов, связанных с мочевым пузырем, для симптомов мочевого пузыря, указанных в протоколе, и оценочной шкалой токсичности. К другим вторичным конечным точкам относятся: время до вмешательства для контроля над симптомами, определенное как время от даты первого введения TAR-200 до даты вмешательства для уменьшения симптома; время до прогрессирования, определенное как время от даты первого введения TAR-200 до даты первого случая прогрессирования; доля субъектов, подвергающихся послелечебному вмешательству для лечения местных симптомов, к 3, 6, 9 и 12 месяцам; и доля субъектов, выживших в течение 12 месяцев.

Чтобы иметь право участвовать в данном исследовании, субъекты должны удовлетворять всем приведенным ниже критериям по включению на момент регистрации:

1. Гистологическое доказательство мышечно-инвазивной уротелиально-клеточной карциномы мочевого пузыря (T2-T4a). Субъекты со смешанными гистологическими характеристиками должны иметь доминантную структуру переходных клеток. Могут быть включены субъекты с проявлением вовлечения лимфоузлов ниже бифуркации аорты (cN0-cN3, M0).

2. Субъект должен быть настолько полностью резецированным, насколько это возможно в соответствии с решением врача.

3. Субъекты должны считаться непригодными для РЦ вследствие сопутствующих заболеваний с риском смертности вследствие РЦ  $\geq 5\%$  по данным калькулятора риска Американской коллегии хирургов с использованием терминологического кода текущей процедуры 51595 или 51596 для цистэктомии (<http://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>).

4. Субъекты должны отказаться от химиотерапии на основе цисплатина (и понимать риск и преимущества этого) или считаться непригодными для химиотерапии на основе цисплатина, удовлетворяя по меньшей мере один из следующих критериев: Общее состояние пациента по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Восточной объединенной онкологической группы (ВООГ)  $\geq 2$  или общее состояние пациента по критериям Карновского 60-70%, выведение креатинина (расчетное или измеренное)  $\leq 60$  мл/мин, общие терминологические критерии нежелательных явлений (СТСАЕ) v4 Grade  $\geq 2$ , аудиометрическая потеря слуха, СТСАЕ v4 Grade  $\geq 2$ , периферическая нейропатия, сердечная недостаточность по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов  $\geq$  Class III.

5. Ожидаемая продолжительность жизни по меньшей мере 4 месяцев.

6. Соответствующие требованиям костный мозг, печень и почечная функция, оцениваемые по следующим требованиям, проведенным в течение 21 дня перед введением дозы: Гемоглобин  $\geq 7,0$  г/дл, абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $\geq 1500/\text{мм}^3$ , количество тромбоцитов  $\geq 75000/\text{мм}^3$ , общее количество билирубина  $\leq 2 \times$  верхняя граница нормы (ULN), аланин-аминотрансфераза (ALT) и аспартат-аминотрансфераза (AST)  $\leq 3 \times$  ULN, уровень гломерулярной фильтрации  $\geq 30\%$  ( $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

7. Субъекты должны быть готовы пройти цистоскопию для размещения и удаления исследуемого препарата.

Пример 2.

В исследовании приняли участие двадцать три пациента, как описано в примере 1. Средний возраст для зарегистрированных пациентов составляет от 50 до 98. Средний возраст составляет 82,6 года, а медианный возраст составляет 84 года. Пациенты были подвергнуты лечению и оценке в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. У пациентов, получавших полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание после индукционной фазы, была проведена поддерживающая фаза.

Результаты.

Семь пациентов прекратили исследование в какой-то момент во время индукции по различным

причинам. Из оставшихся шестнадцати пациентов десять пациентов завершили все четыре цикла лечения в течение индукционного периода. Пять пациентов прошли оценку на 180 день. Средний возраст для шестнадцати пациентов составляет от 50 до 98. Средний возраст составляет 81, 75 года, а медианный возраст составляет 84 года.

В соответствии с оценкой, полученной в конце индукционного периода (84 день исследования), для каждого протокола был достигнута частота полного ответа 50% и частота объективного ответа (ORR) 80%. См. табл. 1. На основе анализа лечебной выборки (ITT) (включая всех 23 зарегистрированных пациентов) были достигнуты: частота полного ответа 30% и частота объективного ответа 47%. У всех десяти пациентов хорошо переносились четыре последовательных дозы, и данные свидетельствуют о контроле над симптомами и о продолжительном эффекте на 180 день. Восемь пациентов перешли к поддерживающей дозировке.

Таблица 1

Пациент №	Возраст	Стадия опухоли при диагностике	Показатели гистопатологи и (биопсии) на 84 день	Общая томография тела на 84 день	Оценка ответа на 84 день	Оценка на 180 день
1	96	cT2	Отрицательная	БПЗ	ПР	БПЗ
2	84	cT2	Отрицательная	БПЗ	ПР	Н/П
3	83	cT2	Отрицательная	БПЗ	ПР	БПЗ
4	72	cT2	Отрицательная	БПЗ	ПР	Н/П
5	77	cT2	Отрицательная	БПЗ	ПР	Н/П
6	88	cT2	Tis	БПЗ	ЧР	Н/П
7	50	cT2	T1	БПЗ	ЧР	Н/П
8	85	cT2 с гидронефрозом	Отрицательная	Стабильный левый подвздошный узел	ЧР	Узловая прогрессия
9	80	cT2 с гидронефрозом	Остаточный МИРМП	БПЗ	SD	БПЗ
10	98	cT3 с вовлечением мочепузырного	Остаточный МИРМП	БПЗ	SD	Прогрессирование/смерть в течение 6 мес
		о треугольника				

БПЗ: без признаков заболевания.

У тринадцати пациентов оценивали симптом гематурии во время лечения. У четырех пациентов, у которых в анамнезе была гематурия (включая хроническую гематурию, явную гематурию, эпизодическую гематурию или рецидивирующую макроскопическую гематурию), с 0 дня гематурии не было или была редко. У пациента № 1 (ранее с хронической гематурией), 5 (ранее с эпизодической гематурией) и 9 (ранее с рецидивирующей макроскопической гематурией) с 0 дня не было гематурии. В частности, у пациента № 1 не было гематурии в течение более 200 дней.

Таблица 2

Пациент	Возраст	Анамнез	День 0	День 21	День 42	День 63	День 84	День 120	День 150	День 180	День 201
1	96	Хроническая гематурия	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	85	Явная гематурия	0	0	0	0	1	Н/О	0	DC	DC
3	98	Нет	0	0	0	0	0	0	DC	DC	DC
4	80	Нет	0	0	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD
5	83	Эпизодическая гематурия	0	0	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD
6	84	Нет	0	1	0	1	0	TBD	TBD	TBD	TBD
7	72	Нет	1	1	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	TBD	TBD	TBD
8	50	Нет	0	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
9	84	Рецидивирующая макроскопическая гематурия	0	0	0	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
10	77	Нет	0	0		TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
11	88	Нет			0	0	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
12	84	Нет				TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
13	86	Нет	0		TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD

\*TBD: подлежит определению;

DC: было прекращено;

Н/О: не определено.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение гемцитабина для лечения уротелиальной карциномы нижних мочевыводящих путей у субъекта, причем лечение включает в себя обеспечение поддерживающей терапии для субъекта, причем поддерживающая терапия следует по меньшей мере за одной предшествующей терапией, причем поддерживающая терапия включает в себя введение гемцитабина непрерывно в организм субъекта два или более раз в течение двух или более периодов доставки поддерживающей фазы,

причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта,

причем каждый период доставки поддерживающей фазы составляет по меньшей мере одну неделю,

причем существует период отдыха между каждым периодом доставки поддерживающей фазы, составляющий по меньшей мере один месяц, и

причем уротелиальная карцинома нижних мочевыводящих путей представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

2. Применение по п.1, в котором гемцитабин доставляется в мочевой пузырь при помощи внутривезикулярного устройства.

3. Применение по п.2, в котором внутривезикулярное устройство содержит 225 мг гемцитабина.

4. Применение по любому из пп.1-3, в котором периодами доставки поддерживающей фазы являются каждые 3 недели.

5. Применение по любому из пп.1-4, в котором период отдыха составляет 3 месяца.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором гемцитабин доставляется в дозе от 1 мг/день до 300 мг/день в течение периодов доставки поддерживающей фазы.

7. Применение по любому из пп.1-6, в котором концентрация гемцитабина в моче составляет от 1 мкг/мл до 10 мкг/мл в течение периодов доставки поддерживающей фазы.

8. Применение по п.7, в котором концентрация гемцитабина в моче составляет 10 мкг/мл в течение периодов доставки поддерживающей фазы.

9. Применение по любому из пп.1-8, в котором субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее.

10. Применение по любому из пп.1-9, в котором субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее.

11. Применение по любому из пп.1-10, в котором у субъекта имеется рак мочевого пузыря T2, T3 или T4.

12. Применение по любому из пп.1-11, в котором у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3.

13. Применение по любому из пп.1-12, в котором у субъекта имеется рак мочевого пузыря M0 или N0.

14. Применение по любому из пп.1-13, в котором период отдыха между периодами доставки поддерживающей фазы составляет 3 месяца.

15. Применение по любому из пп.1-14, включающее в себя 4 периода доставки поддерживающей фазы, причем период отдыха между каждым периодом доставки поддерживающей фазы составляет 3 месяца.

16. Применение по любому из пп.1-15, в котором период отдыха между каждым периодом доставки поддерживающей фазы составляет 3 месяца, и причем гемцитабин доставляется каждые 3 месяца в течение жизни субъекта.

17. Применение гемцитабина для лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у субъекта, включающий этапы, на которых:

а) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение индукционной фазы, включающей один или более периодов доставки индукционной фазы; и

б) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение поддерживающей фазы, включающей один или более периодов доставки поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, и причем индукционная фаза длится 12 недель.

18. Применение гемцитабина в способе сохранения мочевого пузыря у субъекта, включающий этапы, на которых:

а) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение индукционной фазы, включающей один или более периодов доставки индукционной фазы; и

б) субъекту непрерывно вводят эффективное количество гемцитабина в течение поддерживающей фазы, включающей один или более периодов доставки поддерживающей фазы, причем гемцитабин доставляется местно в мочевой пузырь субъекта, причем индукционная фаза и поддерживающие фазы разделены периодом отдыха, причем индукционная фаза длится 12 недель, и причем у субъекта имеется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

19. Применение по любому из пп.17-18, в котором гемцитабин доставляется при помощи внутривезикулярного устройства.

20. Применение по п.19, в котором внутривезикулярное устройство содержит 225 мг гемцитабина.

21. Применение по любому из пп.17-20, в котором период отдыха между индукционной фазой и поддерживающей фазой составляет 3 месяца.

22. Применение по любому из пп.17-20, в котором поддерживающая фаза включает в себя два или более периодов доставки гемцитабина.

23. Применение по п.22, в котором каждый из периодов доставки поддерживающей фазы разделены периодом отдыха 3 месяца.

24. Применение по любому из пп.17-23, в котором периодами доставки поддерживающей фазы являются каждые 3 недели.

25. Применение по любому из пп.17-24, в котором гемцитабин доставляется в дозе от 1 мг/день до 300 мг/день в течение периода доставки индукционной фазы или периодов доставки поддерживающей фазы.

26. Применение по любому из пп.17-25, в котором концентрация гемцитабина в моче составляет от 1 мкг/мл до 10 мкг/мл в течение периода доставки индукционной фазы или периода доставки поддерживающей фазы.

27. Применение по любому из пп.17-26, в котором субъект не имеет права на химиотерапию на основе цисплатина или отказался от нее.

28. Применение по любому из пп.17-27, в котором субъект не подходит для радикальной цистэктомии, не имеет права на нее или отказался от нее.

29. Применение по любому из пп.17-28, в котором у субъекта имеется рак мочевого пузыря T2, T3 или T4.

30. Применение по любому из пп.17-29, в котором у субъекта имеется рак мочевого пузыря cT2 или cT3.

31. Применение по любому из пп.17-30, в котором у субъекта имеется рак мочевого пузыря M0 или N0.

