

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293352 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(51) Int. Cl. A61M 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.08

(54) ТАБЛЕТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 62/757,798

(32) 2018.11.09

(33) US

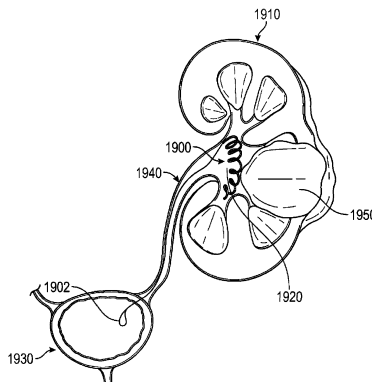
(62) 202191310; 2019.11.08

(71) Заявитель:
ТЭРИС БАЙОМЕДИКАЛ ЭЛЭЛСИ
(US)

(72) Изобретатель:
Эббейт Эмили, Дениэл Карен,
Колкинс Джон, Хо Дук Хонг Линь,
Гринэуэй Эрик (US)

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

(57) Предлагается таблетка лекарственного средства, содержащая лекарственное средство; и один или более эксципиентов в комбинации с лекарственным средством, причем комбинация лекарственного средства и одного или более эксципиентов находятся в форме таблетки, которая имеет серповидный профиль поперечного сечения.



A1

202293352

202293352

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ТАБЛЕТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Перекрестные ссылки на смежные заявки

Данная заявка испрашивает приоритетное преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/757,798, поданной 9 ноября 2018 г., которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее описание относится по существу к устанавливаемым *in vivo* устройствам доставки лекарственных средств для контролируемой местной доставки терапевтических и профилактических средств в верхние мочевыводящие пути у нуждающихся в этом пациентов, и в частности относится к устройствам доставки лекарственных средств и способам местного введения лекарственных средств в почечную лоханку пациента в течение продолжительного времени.

Предпосылки создания изобретения

Известны имплантируемые устройства доставки лекарственных средств для адресной, например локальной или регионарной, доставки лекарственных средств, чтобы предотвратить одну или более проблем, связанных с системной доставкой лекарственных средств. Однако по-прежнему существует потребность в улучшении адресной доставки лекарственных средств в некоторые участки тканей. К таким участкам относятся почки и мочеточники.

Доступные сегодня терапии на основе устройств доставки лекарственных средств являются инвазивными и/или обеспечивают доставку лекарственных средств лишь при введении катетера для доставки извне в тело пациента. Некоторые такие системы, такие как системы почечной инфузии BENERPHIT™, доставляют терапевтический агент непосредственно в почки посредством почечных артерий с помощью системы катетеров, однако их нежелательным побочным эффектом является необходимость перфорации артерии, выполняемой в ходе интервенционного или хирургического вмешательства.

Сохраняется потребность в менее инвазивных устройствах доставки лекарственного средства и способах для обеспечения доставки лекарственных средств в верхние мочевыводящие пути, например в почечную лоханку, особенно в течение продолжительного времени, предпочтительно непрерывно и при амбулаторном лечении пациента.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предлагается таблетка лекарственного средства, содержащая: лекарственное средство; и один или более эксципиентов в комбинации с лекарственным средством, причем комбинация лекарственного средства и одного или

более эксципиентов находятся в форме таблетки, которая имеет серповидный профиль поперечного сечения.

Таблетка предпочтительно имеет плоские концевые стенки.

Лекарственное средство может составлять от 90% до 99% по массе таблетки.

В настоящем документе также описываются улучшенные устройства доставки лекарственных средств и системы, а также способы доставки лекарственных средств. Устройства доставки лекарственных средств можно устанавливать напрямую в почечную лоханку посредством естественных просветов тела пациента, т. е. через мочеточники, мочевой пузырь и уретру, и устройства доставки лекарственных средств могут полностью находиться в месте установки для доставки лекарственных средств в течение продолжительного времени, например нескольких дней или недель, и при этом на протяжении периода введения не требуется внешний источник лекарственного средства и проходящий в тело катетер. В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств выполнены с возможностью введения в почечную лоханку и продолжительной доставки в нее лекарственных средств и предпочтительно обеспечения при этом равномерного высвобождения терапевтически эффективного количества лекарственного средства.

В одном аспекте описаны устройства доставки лекарственных средств, выполненные с возможностью установки в почечную лоханку пациента. В вариантах осуществления устройство включает (i) упругий корпус вытянутой формы, причем в упругом корпусе предусмотрен просвет для проволочного направителя и отдельный просвет-резервуар для лекарственного средства; и (ii) запас лекарственного средства, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем запас лекарственного средства включает лекарственное средство, при этом устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью упругой деформации из (a) формы для расположения, выполненной с возможностью проведения устройства доставки лекарственных средств через мочеточник и в почечную лоханку пациента, и в (b) форму для удержания, выполненную с возможностью предотвращения миграции устройства из почечной лоханки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления форма для удержания является спиральной. В некоторых вариантах осуществления в упругом корпусе предусмотрена (i) внешняя трубка, содержащая удлиненную внешнюю стенку, и (ii) дугообразная удлиненная внутренняя стенка, расположенная внутри внешней трубки и неразъемно соединенная с внутренней поверхностью внешней стенки вдоль двух противоположных краев дугообразной внутренней стенки, причем внешняя и внутренняя стенки вместе определяют (a) просвет для проволочного направителя на вогнутой стороне внутренней стенки и (b) просвет-резервуар для лекарственного средства на противоположной выпуклой стороне внутренней стенки, при этом просвет-резервуар для лекарственного средства закрыт на его противоположных концах.

В другом аспекте описаны системы для местного введения лекарственного

средства в почечную лоханку пациента. В некоторых вариантах осуществления системы включают устройство доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию и систему установки с проволочным направителем для установки устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке, причем система установки с проволочным направителем включает (i) проволочный направлятель и (ii) толкающее устройство для проталкивания устройства доставки лекарственных средств по проволочному направлятелю.

В еще одном аспекте описаны способы введения лекарственного средства требующему этого пациенту. В некоторых вариантах осуществления способ включает установку устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку пациента; и непрерывное высвобождение лекарственного средства из установленного устройства доставки лекарственных средств в мочу в почечной лоханке в течение продолжительного периода лечения длительностью по меньшей мере 24 часа, причем устройство доставки лекарственных средств полностью содержится внутри почечной лоханки с необязательным исключением в виде шнура извлечения, проходящего по меньшей мере в мочеточник пациента.

Краткое описание графических материалов

Подробное описание приведено со ссылкой на прилагаемые чертежи. Использование одних и тех же номеров позиций может указывать на сходные или идентичные элементы. В различных вариантах осуществления могут быть использованы элементы и/или компоненты, отличные от показанных на чертежах, а некоторые элементы и/или компоненты могут отсутствовать в различных вариантах осуществления. Элементы и/или компоненты, показанные на чертежах, не обязательно показаны с соблюдением масштаба. В настоящем описании термины в единственном и множественном числе могут быть использованы взаимозаменяемо в зависимости от контекста.

На **ФИГ. 1А** представлен вид в перспективе одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего спиральную форму для удержания, согласно настоящему описанию.

На **ФИГ. 1В** представлен вид в перспективе устройства доставки лекарственных средств, изображенного на **ФИГ. 1А**, в выпрямленной форме для установки.

На **ФИГ. 1С** представлен вид в поперечном сечении устройства доставки лекарственных средств, изображенного на **ФИГ. 1В**, по линии С-С на **ФИГ. 1В**.

На **ФИГ. 2** представлен вид в перспективе одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего форму для удержания в виде одновитковой спирали, согласно настоящему описанию.

На **ФИГ. 3** представлен вид в поперечном сечении варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего конструкцию с тройным просветом, согласно настоящему описанию.

На **ФИГ. 4А** представлен вид сверху в поперечном сечении одного варианта

осуществления устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию, в выпрямленной конфигурации, причем плоскость поперечного сечения проходит в продольном направлении через концы устройства и просвет-резервуар для лекарственного средства.

На **ФИГ. 4В** представлен вид сверху в горизонтальной проекции устройства доставки лекарственных средств, изображенного на **ФИГ. 4А**.

На **ФИГ. 4С** представлен вид сбоку в поперечном сечении устройства доставки лекарственных средств, изображенного на **ФИГ. 4А**, причем плоскость поперечного сечения проходит в продольном направлении через концы устройства и через просвет-резервуар для лекарственного средства и просвет для проволочного направителя.

На **ФИГ. 5А** представлен вид сверху в сечении другого варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию в выпрямленной конфигурации, причем плоскость поперечного сечения проходит в продольном направлении через концы устройства и просвет-резервуар для лекарственного средства.

На **ФИГ. 5В** представлен вид сверху в горизонтальной проекции устройства доставки лекарственных средств, изображенного на **ФИГ. 5А**.

На **ФИГ. 5С** представлен вид сбоку в поперечном сечении устройства доставки лекарственных средств, изображенного на **ФИГ. 5А**, причем плоскость поперечного сечения проходит в продольном направлении через концы устройства и через просвет-резервуар для лекарственного средства и просвет для проволочного направителя.

На **ФИГ. 6** представлен вид в перспективе варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего спиральную форму для удержания и прямые концы.

На **ФИГ. 7** представлен вид в перспективе другого варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего спиральную форму для удержания и прямые концы.

На **ФИГ. 8** представлен вид в перспективе одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего спиральную форму для удержания с двумя относительно прямыми промежуточными участками.

На **ФИГ. 9** представлен вид в перспективе одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего спиральную форму для удержания с одним относительно прямым промежуточным участком.

На **ФИГ. 10А** представлен вид в перспективе, показывающий участок одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего сужающийся конец.

На **ФИГ. 10В** представлен вид сбоку в поперечном сечении другого варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего сужающийся конец, в выпрямленной конфигурации, причем плоскость поперечного сечения проходит в

продольном направлении через концы устройства и через просвет-резервуар для лекарственного средства и просвет для проволочного направителя.

На **ФИГ. 11** представлен график скоростей высвобождения лекарственных средств *in vitro* из устройств доставки лекарственных средств согласно двум различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе.

На **ФИГ. 12** представлен график скоростей высвобождения лекарственных средств *in vitro* из устройств доставки лекарственных средств согласно двум различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе.

На **ФИГ. 13** показаны вид в перспективе и вид спереди одного варианта осуществления таблетки лекарственного средства серповидной формы согласно настоящему описанию.

На **ФИГ. 14А** представлен вид в перспективе одного варианта осуществления системы установки для установки устройства доставки лекарственных средств, например, в почечную лоханку пациента согласно настоящему описанию.

На **ФИГ. 14В** представлен вид в перспективе системы установки, изображенной на **ФИГ. 14А**, после продвижения устройства доставки лекарственных средств по проволочному направителю.

На **ФИГ. 15** представлен вид сбоку в поперечном сечении одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств в выпрямленной конфигурации, причем плоскость поперечного сечения проходит в продольном направлении через концы устройства и через просвет-резервуар для лекарственного средства и просвет для проволочного направителя, на котором показан один вариант осуществления подсоединенного шнура извлечения.

На **ФИГ. 16** представлен вид сбоку в поперечном сечении одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств в выпрямленной конфигурации, причем плоскость в поперечном сечении проходит в продольном направлении через концы устройства и через просвет-резервуар для лекарственного средства и просвет для проволочного направителя, на котором показан другой вариант осуществления подсоединенного шнура извлечения.

На **ФИГ. 17** представлен вид сверху в поперечном сечении разделителя для введения в конец просвета одного варианта осуществления устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию, причем разделитель включает латеральное сквозное отверстие, через которое закрепляют шнур извлечения.

На **ФИГ. 18** представлена блок-схема варианта осуществления способа установки устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию в тело пациента, например в почечную лоханку пациента.

На **ФИГ. 19** показан вариант осуществления устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию в спиральной форме для удержания и находящийся в положении установки в почечной лоханке с прикрепленным шнуром

извлечения, проходящим от устройства доставки лекарственных средств через мочеточник и в мочевого пузырь.

Подробное описание

В настоящем документе предложены устройства доставки лекарственных средств, системы и способы, которые можно применять для лечения одного или более состояний верхних мочевыводящих путей. Одно или более состояний верхних мочевыводящих путей могут включать рак почек, рак мочеточника или иные заболевания, которые поражают почки и/или мочеточник. Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств можно устанавливать в верхние мочевыводящие пути, например в почечную лоханку. Устройства доставки лекарственных средств могут высвобождать лекарственное средство в верхние мочевыводящие пути в течение продолжительного времени.

После установки устройства можно обеспечивать местное высвобождение лекарственного средства в почечную лоханку непрерывно в течение нескольких дней или недель, при этом их преимуществом является отсутствие необходимости в применении внешнего насоса, стента в мочеточнике или трансуретрального катетера. Другими словами, весь запас лекарственного средства и средства для контролируемого высвобождения лекарственного средства преимущественно полностью содержится внутри почечной лоханки.

В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств для установки в почечную лоханку пациента включает (i) упругий корпус вытянутой формы, причем упругий корпус имеет просвет для проволочного направителя и отдельный просвет-резервуар для лекарственного средства; и (ii) запас лекарственного средства, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем запас лекарственного средства включает лекарственное средство, при этом устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью упругой деформации из (a) формы для расположения, выполненной с возможностью проведения устройства доставки лекарственных средств через мочеточник и в почечную лоханку пациента, и в (b) форму для удержания, выполненную с возможностью предотвращения миграции устройства из почечной лоханки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления форма для удержания является спиральной. В некоторых вариантах осуществления спиральная форма для удержания содержит от двух до десяти витков.

Устройство принимает форму для удержания в отсутствие проволочного направителя, введенного в просвет для проволочного направителя, за счет термообработки упругого корпуса (i) для придания ему памяти формы для удержания, и/или (ii) за счет дополнительного включения просвета под рамку для удержания и рамки для удержания, расположенной в просвете под рамку для удержания, причем рамка для удержания представляет собой упругую проволоку, выполненную с возможностью изменения формы устройства доставки лекарственных средств на форму для удержания.

В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств включает шнур извлечения, прикрепленный к упругому корпусу вытянутой формы, обычно в концевом участке, причем шнур извлечения имеет длину, достаточную для выхода конца шнура извлечения в мочевого пузырь пациента при установке устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке.

Запас лекарственного средства может находиться в любой приемлемой для этого форме; однако в некоторых предпочтительных вариантах осуществления запас лекарственного средства находится в форме порошка или множества таблеток. В некоторых вариантах осуществления в упругом корпусе вытянутой формы предусмотрена водопроницаемая стенка, выполненная с возможностью обеспечения диффузии мочи в просвете-резервуаре для лекарственного средства для вхождения в контакт с запасом лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления упругий корпус вытянутой формы включает проницаемую для лекарственного средства стенку, смежную с просветом-резервуаром для лекарственного средства, причем проницаемая для лекарственного средства стенка выполнена с возможностью обеспечения диффузии находящегося в растворе лекарственного средства за пределы устройства. Упругий корпус вытянутой формы может дополнительно включать непроницаемую для лекарственного средства стенку, смежную с просветом-резервуаром для лекарственного средства, например, для ограничения площади, доступной для чресстеночной диффузии лекарственного средства и замедления/увеличения тем самым продолжительности высвобождения лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления упругий корпус сформирован из одного или более термопластичных полиуретанов, например алифатических полиэфиров. Например, в некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства стенка содержит полиуретан Tecophilic™, а непроницаемая для лекарственного средства стенка содержит полиуретан Tecoflex™. Проницаемая для лекарственного средства стенка может иметь форму проницаемой для лекарственного средства полоски, проходящей по длине упругого корпуса.

Обычно каждый противоположный конец просвета-резервуара для лекарственного средства герметично закрыт концевым разделителем, тогда как просвет для проволочного направлятеля остается открытым с концов и обеспечивает проход проволочного направлятеля через него.

Устройство доставки лекарственных средств может дополнительно включать один или более средних разделителей, расположенных в просвете-резервуаре для лекарственного средства, например в положении приблизительно посередине между противоположными концами упругого корпуса вытянутой формы. Упругий корпус, концевые разделители и/или средние разделители могут включать рентгеноконтрастный материал-наполнитель для обеспечения визуализации устройства *in vivo*, например для облегчения размещения в почечной лоханке.

В некоторых вариантах осуществления просвет-резервуар для лекарственного

средства имеет серповидную форму в сечении, а запас лекарственного средства содержит порошок или множество таблеток серповидной формы.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус устройства доставки лекарственных средств включает (i) внешнюю трубку, в которой предусмотрена удлиненная внешняя стенка, и (ii) удлиненную дугообразную внутреннюю стенку, расположенную внутри внешней трубки и неразъемно соединенную с внутренней поверхностью внешней стенки вдоль двух противоположных краев дугообразной внутренней стенки, причем внешняя и внутренняя стенки вместе определяют (a) просвет для проволочного направителя на вогнутой стороне внутренней стенки и (b) просвет-резервуар для лекарственного средства на противоположной выпуклой стороне внутренней стенки, при этом просвет-резервуар для лекарственного средства закрыт на его противоположных концах.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус устройства доставки лекарственных средств имеет по меньшей мере один прямой концевой участок. В некоторых вариантах осуществления каждый из двух противоположных концевых участков представляет собой прямой концевой участок. В некоторых вариантах осуществления упругий корпус включает один или более прямых промежуточных участков и/или один или более спиральных участков, причем прямые или спиральные участки расположены между противоположными концевыми участками упругого корпуса.

В некоторых вариантах осуществления внешняя трубка устройств доставки лекарственных средств включает два разных структурных материала, причем первый материал проницаем для воды, но непроницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в форме раствора, а второй материал проницаем для воды и проницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в форме раствора. Второй материал может находиться рядом с запасом лекарственного средства. При применении в настоящем документе термин «непроницаемый для лекарственного средства» относится к материалам, которые по существу непроницаемы для лекарственного средства так, что высвобождение лекарственного средства посредством материала в течение терапевтического периода высвобождения по существу отсутствует. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью обеспечения *in vivo* диффузии воды через первый материал и второй материал в просвет-резервуар для лекарственного средства, и для перевода запаса лекарственного средства в растворенную форму и контролируемого высвобождения солубилизованного лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств через второй материал. В одном примере второй материал представляет собой проницаемую для лекарственного средства стенку, сформированную из полиуретана Tecophilic™, а первый материал представляет собой непроницаемую для лекарственного средства стенку, сформированную из полиуретана Tecoflex™. В некоторых вариантах осуществления данные стенки латерально соединяются друг с

другом так, что каждая из них непосредственно связывается, и вместе определяют емкость с лекарственным средством в устройстве. В некоторых случаях это означает, что стенки вместе создают кольцевое тело.

В некоторых альтернативных вариантах осуществления первый материал непроницаем и для воды, и для лекарственного средства, а второй материал проницаем и для воды, и для лекарственного средства.

Один вариант осуществления описанных в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств изображен на **ФИГ. 1А-1С**. На **ФИГ. 1А** показано устройство **100** доставки лекарственных средств, которое включает упругий корпус **102** вытянутой формы и шнур **180** извлечения, прикрепленный к одному концу упругого корпуса **102** вытянутой формы. На **ФИГ. 1А** устройство **100** показано в спиральной форме для удержания. На **ФИГ. 1В** устройство **100** показано в выпрямленной форме для установки. Как изображено на **ФИГ. 1В-1С**, упругий корпус **102** включает проходящий через него просвет **112** для проволочного направителя и отдельный просвет для емкости **114** с лекарственным средством, проходящий внутри упругого корпуса **102**. Запас **116** лекарственного средства расположен в имеющем серповидную форму просвете для емкости **114** с лекарственным средством. В этом варианте осуществления запас **116** лекарственного средства находится в форме множества таблеток серповидной формы. Упругий корпус **102** включает внешнюю трубку **104**, в которой предусмотрена удлиненная внешняя стенка **106** и удлиненная дугообразная внутренняя стенка **108**, расположенная внутри внешней трубки, и которая неразъемно соединена с поверхностью внешней стенки вдоль противоположных краев дугообразной внутренней стенки **108**. Просвет-резервуар **114** для лекарственного средства создан в продольном направлении на выпуклой стороне внутренней стенки **108**, а просвет **112** для проволочного направителя создан в продольном направлении на противоположной вогнутой стороне внутренней стенки **108**. Каждый из противоположных концов просвета-резервуара **114** для лекарственного средства герметично закрыт концевым разделителем **120**.

В варианте осуществления, изображенном на **ФИГ. 1А-1С**, упругий корпус сформирован из двух структурных материалов, причем один материал формирует непроницаемую для лекарственного средства стенку **122**, и при этом другой материал формирует проницаемую для лекарственного средства стенку **124**. Проницаемая для лекарственного средства стенка **124** определяет по меньшей мере участок просвета-резервуара для лекарственного средства **114**, и поэтому расположена смежно с запасом **116** лекарственного средства, который расположен в просвете-резервуаре **114** для лекарственного средства. Материал, формирующий непроницаемую для лекарственного средства стенку **122**, может также формировать дугообразную внутреннюю стенку **108** и остальную часть внешней трубки **104**, т. е. все за исключением полосы из проницаемого для лекарственного средства материала, выступающей в качестве проницаемой для лекарственного средства стенки **124**, как показано на рисунке. В этом варианте

осуществления концы **190** упругого корпуса имеют тупоконечную форму, т. е. не сужаются, а концевые участки упругого корпуса имеют вид спирали при нахождении в спиральной форме для удержания, как показано на **ФИГ. 1А**.

Проницаемая для лекарственного средства стенка (полоска) **124** проходит по всей длине устройства **100** доставки лекарственных средств и обеспечивает путь для высвобождения лекарственного средства. Ширину проницаемой для лекарственного средства полоски можно выбирать для корректировки эффективной скорости осуществляемой через нее чресстеночной диффузии лекарственного средства. Поскольку внешняя трубка **104** имеет круговое поперечное сечение, ширину проницаемой для лекарственного средства полоски можно характеризовать угловым размером дуги полоски. В варианте осуществления, изображенном на **ФИГ. 1С**, угловой размер дуги α составляет около 60° . Однако угловой размер, и/или длину, и/или форму проницаемой для лекарственного средства полоски можно варьировать для изменения скорости высвобождения лекарственного средства.

На **ФИГ. 2** изображен другой вариант осуществления устройства доставки лекарственных средств. В данном случае устройство **200** доставки лекарственных средств включает упругий корпус **202** и шнура **280** извлечения. Его конструкция аналогична конструкции устройства **100** доставки лекарственных средств, но его форма для удержания представляет собой один виток с перекрывающимися концевыми участками.

На **ФИГ. 3** изображен другой вариант осуществления устройства доставки лекарственных средств. В данном случае устройство **300** доставки лекарственных средств включает упругий корпус **302**. Аналогично конструкции устройства **100** доставки лекарственных средств оно включает проходящий через него просвет **312** для проволочного направителя и отдельный просвет **314** серповидной формы-резервуар для лекарственного средства, расположенный по всей длине внутри упругого корпуса **302** и содержащий запас **316** лекарственного средства, расположенный в просвете **314**-резервуар для лекарственного средства. Упругий корпус **302** дополнительно включает третий просвет, который представляет собой просвет **330** под рамку для удержания, в котором расположена рамка **332** для удержания. В данном показанном варианте осуществления просвет **330** под рамку для удержания определяют вблизи пересечения концевой края дугообразной внутренней стенки **308** и внешней стенки **306**. Аналогично конструкции устройства **100** доставки лекарственных средств внешняя стенка **306** может быть сформирована посредством экструзии из полиуретанового материала двух типов, а просвет-резервуар для лекарственного средства определяют по меньшей мере частично полоской второго полиуретанового материала, который проницаем для воды и лекарственного средства. В некоторых случаях большую часть трубки изготавливают из водопроницаемого полиуретана. Устройство **300** доставки лекарственных средств может иметь спиральную форму для удержания, как показано на **ФИГ. 1А**.

На **ФИГ. 6** изображен вариант осуществления устройства **600** доставки

лекарственных средств, причем упругий корпус имеет центральный спиральный участок **674** и противоположные прямые концевые участки **672**. Прямые концевые участки **672** включают сужающиеся концы **676**. Прямые концевые участки **672** проходят в приблизительно перпендикулярном направлении к плоскостям витков центрального спирального участка **674**, т. е. они проходят в продольном направлении устройства. Прямые концевые участки **672** могут быть термически обработаны для придания им памяти формы. Должно быть понятно, что, хотя данные концевые участки называются «прямыми», они не должны в буквальном смысле идти по единой прямой линии. Как видно из **ФИГ. 6**, прямые концевые участки **672** имеют небольшую кривизну, но относительно прямые по сравнению со спиральным участком **674** и отличаются от спиральных концевых участков устройства **100** на **ФИГ. 1А**. Прямые концевые участки **672** выходят с противоположных сторон спирального участка **674** так, что когда устройство находится в форме для удержания, один прямой концевой участок **672** (например, передний конец) по существу совмещен (диагонально через устройство) с другим прямым концевым участком **672** (например, задний конец). Преимуществом такой конфигурации является (i) облегчение насадки устройства доставки лекарственных средств на проволочный направитель для установки, (ii) возможность улучшения удержания внутри почечной лоханки и (iii) облегчение точной установки устройства внутри почечной лоханки, поскольку передний прямой концевой участок по существу сохраняет свое положение (поскольку он не сворачивается в спираль) при смещении с проволочного направителя.

Другой пример такого варианта осуществления показан на **ФИГ. 7**. Устройство **700** доставки лекарственных средств аналогичным образом включает центральный спиральный участок **774** и прямые концевые участки **772**. Однако прямые концевые участки уже не совмещаются диагонально через устройство доставки лекарственных средств, но вместо этого по существу расположены на одной стороне спирального участка **774** и совмещены вдоль линии, приблизительно параллельной продольной оси устройства **700** доставки лекарственных средств. Прямые концевые участки **772** включают сужающиеся концы **776**.

В некоторых других вариантах осуществления удлиненный корпус устройства доставки лекарственных средств имеет один или более промежуточных прямых участков, расположенных между витками или между спиралями. Не имеющие ограничительного характера примеры таких вариантов осуществления изображены на **ФИГ. 8-9**. Такие конфигурации могут быть особенно удобны для применения у пациентов с определенными анатомическими структурами и/или размерами почечной лоханки. Например, промежуточные прямые участки можно надлежащим образом располагать в областях сужения почечной лоханки почек малого размера и при этом обеспечивать удержание без излишнего давления на ткани в узких местах. Как и с прямыми концевыми участками, промежуточные прямые участки могут иметь небольшую кривизну, но при

этом они явным образом прямее витков и спиралей в описанных выше спиральных участках.

На **ФИГ. 8** показан вариант осуществления устройства **800** доставки лекарственных средств, в котором удлиненный корпус включает три петли **874**, разделенные двумя промежуточными прямыми участками **878**. Устройство включает сужающиеся концы **876**. На **ФИГ. 9** показан вариант осуществления устройства **900** доставки лекарственных средств, в котором удлиненный корпус включает три петли **974**, разделенные одним промежуточным прямым участком **978**. Устройство включает сужающиеся концы **976**.

Размер, количество и расположение промежуточных прямых участков и кольцевых участков можно выбирать с учетом как различных требуемых объемов запаса лекарственного средства, так и анатомических особенностей почечной лоханки у разных пациентов. Общий размер устройства и возможность его установки также могут влиять на выбор конкретной конструкции устройства доставки лекарственных средств. Например, устройство доставки лекарственных средств может иметь меньшую длину в развернутом состоянии при применении меньшего числа витков в спиральном участке. В альтернативном варианте осуществления можно уменьшить внешний диаметр витков и получить в результате более компактные витки. Размер устройства доставки лекарственных средств с внешним диаметром витков приблизительно 8 мм или даже вплоть до 7 мм может быть эффективным при удержании для почек малого размера, тогда как для более крупных почек эффективным размером для удержания может оказаться устройство доставки лекарственных средств с внешним диаметром витков приблизительно 12 мм или более. Внешний диаметр витков можно уменьшать до 7 мм или менее; однако это может усложнить насадку устройства на проволочный направитель и его установку.

Упругий корпус

Упругий корпус выполняет функцию оболочки для запаса лекарственного средства и контролируемого высвобождения лекарственного средства посредством чресстеночной диффузии и/или осмотического давления. В некоторых вариантах осуществления упругий корпус включает стенки, которые определяют просвет-резервуар для лекарственного средства, просвет для проволочного направителя и необязательно просвет под рамку для удержания. Стенки, формирующие упругий корпус описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств, можно формировать процессом экструзии (или совместной экструзии) так, что внешняя трубка и внутренние стенки оказываются неразъемно соединены. В некоторых вариантах осуществления упругий корпус проходит термообработку для придания ему памяти формы для удержания.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус имеет внешнюю форму, которая по существу представляет собой длинную тонкую трубку, которая в форме для удержания сворачивается, например, в спиральную форму. Просвет, проходящий через

всю длину упругого корпуса, может иметь по существу любой размер или форму, которые обеспечивают загрузку достаточного запаса лекарственного средства и допускают применение проволочного направителя достаточного диаметра для осуществления установки устройства в почечной полости. Ограничивающие/образующие просвет стенки должны иметь такую толщину, чтобы устройство было гибким, но при этом достаточно механически устойчивым во время установки, применения и извлечения, и при этом достаточно небольшим для помещения внутри почечной лоханки, причем толщина и площадь стенок должны быть выбраны для достижения требуемой проницаемости для воды и кинетики высвобождения лекарственного препарата.

Упругий корпус можно формировать из одного или более материалов, имеющих достаточную гибкость для обеспечения описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств, выполненных с возможностью деформирования и тем самым выполненных с возможностью принятия формы для установки и формы для удержания. В частности, такой материал может представлять собой биосовместимый эластомер, такой как термопластичный эластомер, известный специалистам в данной области. Устройство обычно принимает форму для удержания так, что в отсутствие приложенного усилия (например, усилия, достаточного для упругой деформации в распрямленную форму или форму для установки) устройство имеет форму для удержания. Приложенное усилие может быть создано на счет присутствия проволочного направителя, проходящего через просвет для проволочного направителя в упругом корпусе.

В некоторых вариантах осуществления внешняя трубка устройств доставки лекарственных средств включает два разных структурных материала, причем первый материал непроницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в форме раствора, а второй материал проницаем для воды и проницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в форме раствора. Второй материал может находиться рядом с запасом лекарственного средства. Иными словами, второй материал расположен таким образом, что по меньшей мере участок находящегося в устройстве доставки лекарственных средств лекарственного средства может контактировать с по меньшей мере участком второго материала перед растворением лекарственного средства, в процессе и/или после него.

В некоторых вариантах осуществления описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств включают проницаемую для лекарственного средства полосу из второго материала. В некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства полоска имеет протяженность от около 50% до 100%, от около 80% до 100%, от около 90% до 100%, или 100% продольной длины внешней трубки. В некоторых вариантах осуществления описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств включают внешнюю трубку, имеющую два или более отдельных участка, сформированных из второго материала. Один или более отдельных участков могут иметь любые приемлемые размеры.

Когда описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств включают проницаемую для лекарственного средства полосу из второго материала, проницаемая для лекарственного средства полоска может иметь угловой размер дуги от около 30° до около 120°, от около 40° до около 120°, от около 45° до около 120°, от около 55° до около 120°, от около 60° до около 120°, от около 60° до около 110°, от около 60° до около 100°, от около 60° до около 90° или около 60° окружности внешней трубки в поперечном сечении. Другими словами, «угловой размер дуги» проницаемой для лекарственного средства полоски представляет собой угол, образованный между первой линией и второй линией, которые проходят из центра внешней трубки к первой стороне и второй стороне проницаемой для лекарственного средства полоски.

В некоторых вариантах осуществления внутренний диаметр внешней трубки составляет от около 1,0 мм до около 2,3 мм. В некоторых вариантах осуществления внешний диаметр внешней трубки составляет от около 2,2 мм до около 2,4 мм. В некоторых вариантах осуществления толщина стенок (т. е. разность между внешним диаметром и внутренним диаметром) внешней трубки, первой внутренней трубки и/или второй внутренней трубки составляет от около 0,1 мм до около 1,4 мм, или от около 0,15 мм до около 0,25 мм. В некоторых вариантах осуществления толщина внешней трубки отличается от толщины первой внутренней трубки, второй внутренней трубки или их комбинации.

По существу упругий корпус описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств может быть изготовлен из одного или более материалов, благодаря которым устройства доставки лекарственных средств приобретают достаточную гибкость для обеспечения деформируемости устройств доставки лекарственных средств между формой для удержания и формой для установки. Когда упругий корпус включает первый материал и второй материал согласно настоящему описанию, первый материал по существу может включать любой гибкий материал, например эластомер, который по существу непроницаем для лекарственного средства, находящегося внутри устройства доставки лекарственных средств. В некоторых случаях такой эластомер является водонепроницаемым. Второй материал по существу может включать любой гибкий материал, например эластомер, который проницаем для воды и для лекарственного средства, находящегося внутри устройства доставки лекарственных средств.

Первый материал и второй материал могут быть выбраны из множества приемлемых материалов, например силикона, полиуретана, этиленвинилацетата (EVA), термопластичного полиэфирсиликонового полиуретана, алифатического термопластичного полиэфирсиликонового полиуретана, сегментированного полиэфирполиуретана, термопластичного полиэфирполиуретана, термопластичного поликарбонатполиуретана, BIONATE™ PCU, BIOSPAN™ SPU, CARBOSIL™

TSPCU, ELASTHANE™ TPU, PURSIL™ TSPU (DSM), других термопластичных

полиуретанов (TPU), включая алифатические и ароматические термопластичные полиуретаны на поликарбонатной основе, такие как CARBOTHANE™ TPU, TECOFLEX™ TPU, TECOTHANE™ TPU, PELLETHANE™ TPU и TECOPHILIC™ TPU, а также их комбинации или смеси.

В некоторых вариантах осуществления второй материал выбран из термопластичного полиуретана TECOPHILIC™, термопластичного полиуретана HYDROTHANE™ (AdvanSource Biomaterials Corp.), термопластичного полиуретана QUADRAPHILIC™ (Biomerics, LLC) (типы ALC представляют собой гидрофильные полиуретаны на основе алифатических поликарбонатов, а типы ALE - гидрофильные полиуретаны на основе алифатических полиэфиров), материалов HYDROMED™ (AdvanSource Biomaterials Corp.) или DRYFLEX™ (HEXPOL TPE). Другим гидрофильным полимером, который может быть выбран для второго материала, является полиэфир-блок-амид PEBAX® MV 1074 SA 01 MED (Arkema), который представляет собой термопластичный эластомер, изготовленный из гибкого и гидрофильного полиэфира и жесткого полиамида.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус включает один, два или более водопроницаемых термопластичных полиуретанов. Например, упругий корпус может быть сформирован в процессе экструзии с формированием удлиненного корпуса, который включает два параллельных просвета и который состоит из (i) более 50% масс. первого водопроницаемого термопластичного полиуретана и (ii) менее 50% масс. второго водопроницаемого термопластичного полиуретана. В некоторых таких случаях первый водопроницаемый термопластичный полиуретан непроницаем для лекарственного средства, а второй водопроницаемый термопластичный полиуретан проницаем для лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус включает первый материал и второй материал, причем первый материал включает полиуретан Tecoflex, а второй материал включает полиуретан Tecophilic. В некоторых вариантах осуществления полиуретан Tecoflex включает полиуретан TECOFLEX™ EG-80A-B20, имеющий 20% сульфата бария в качестве наполнителя (Lubrizol Life Sciences, USA). В некоторых вариантах осуществления полиуретан Tecoflex включает полиуретан TECOFLEX™ EG-100A-B20, имеющий 20% сульфата бария в качестве наполнителя (Lubrizol Life Sciences, США). В некоторых вариантах осуществления полиуретан Tecophilic включает полиуретан TECOPHILIC™ HP-60D-35 TPU (термопластичный полиуретан) (Lubrizol Life Sciences, США). В некоторых вариантах осуществления для определенных лекарственных средств полиуретан Tecoflex является непроницаемым для лекарственных средств материалом с сульфатом бария в качестве наполнителя, благодаря чему возможна визуализация в процессе введения или извлечения устройства. В некоторых вариантах осуществления для определенных лекарственных средств полиуретан TECOPHILIC™ TPU является водопроницаемым и проницаемым для лекарственных средств материалом,

обеспечивающим доступ воды в устройство доставки лекарственных средств, и позволяющим солюбилизированному или жидкому лекарственному средству проходить через второй материал и выходить в пространство, окружающее устройство доставки лекарственных средств.

Для применения в почечной лоханке установленное устройство должно быть податливым (т. е. легко изгибаемым и мягким), чтобы предотвратить или уменьшить дискомфорт и раздражение для пациента, но не настолько эластичным, чтобы оно могло легко и непреднамеренно мигрировать из почечной лоханки в почечную чашки или мочеточник, например его может переносить в мочеточник поток мочи. Таким образом, твердость первого и второго структурных материалов могут оказаться важными параметрами, а количественное соотношение материала высокой твердости может быть ограничено при разработке упругого корпуса заданного размера и при этом сохранении его приемлемой эластичности в почечной лоханке. Например, термопластичный полиуретан TECORHILIC™ (Lubrizol Corp.) может иметь твердость по Шору более 70А, например от 80А до 65D, тогда как другие непроницаемые для лекарственного средства термопластичные полиуретаны могут иметь твердость по Шору, меньшую или большую, чем у материала TECORHILIC™, например менее 90А. Соответственно, при получении требуемых механических свойств устройства преимущество может заключаться в использовании комбинации двух разных полимерных материалов, а не в изготовлении устройства полностью из разбухающего в воде гидрофильного проницаемого для лекарственного средства второго материала.

В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств могут иметь сужающиеся, а не притупленные концы так, что ширина концевых участков упругого корпуса вытянутой формы меньше, чем ширина центральных участков упругого корпуса вытянутой формы. На **ФИГ. 10А** показан один вариант осуществления устройства доставки лекарственных средств, в котором упругий корпус **1002** включает сужающийся концевой участок **1060**. Преимуществом сужающегося конца может быть большая легкость, с которой устройство доставки лекарственных средств можно вводить в мочеточник пациента для достижения почечной лоханки, поскольку сужение уменьшает зацепление за ткани на концах устройства. Аналогичным образом сужающийся конец может также облегчить извлечение устройства из почечной лоханки за счет более простого вхождения в мочеточник и в некоторых случаях вхождение в уретру в процессе извлечения. Соответственно, один из или оба из переднего и заднего концов устройства могут быть сужены. Сужающийся конец может быть частью прямого концевой участка или свернутого концевой участка.

На **ФИГ. 10В** показано поперечное сечение одного варианта осуществления устройства **1000** доставки лекарственных средств, которое имеет сужающийся концевой участок **1060**. Удлиненный упругий корпус включает внешнюю стенку **1006** с проницаемой для лекарственного средства полоской **1024**. Просвет-резервуар для

лекарственного средства закрывают разделителями **1020**, которые могут быть установлены в просвет перед формированием концевой участка в сужающийся концевой участок. Как показано на рисунке, внешняя стенка **1006**, проницаемая для лекарственного средства полоска **1024**, внутренняя стенка **1008** и разделитель **1020** могут быть пластично деформированы (например, могут быть тоньше, круглее) в процессе формирования сужения к концу устройства доставки лекарственных средств; однако в процессе формирования сужающегося концевой участка совсем не должно происходить сужение или закрытие просвета **1012** для проволочного направителя, или по меньшей мере не до такой степени, чтобы затруднить прохождение через него проволочного направителя. Это может привести к асимметрии сужающегося концевой участка относительно центральной продольной оси устройства, как показано на **ФИГ. 10В**.

Длину упругого корпуса описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств можно выбирать в зависимости от множества факторов, включая объем запаса лекарственного средства, требуемого для введения в ходе лечения, в рамках которого производится установка устройства, кинетику высвобождения конкретного лекарственного средства, и общие форму и размер, необходимые для удержания устройства в почечной лоханке.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус имеет длину от около 5 см до около 15 см, от около 5 см до около 12 см, от около 6 см до около 12 см, от около 7 см до около 12 см, от около 8 см до около 12 см, от около 10 см до около 12 см, около 10 см или около 12 см при нахождении в относительно выпрямленной форме для установки.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств можно создавать полностью или частично биоразлагаемым так, что извлечения устройства доставки лекарственных средств после высвобождения лекарственного средства не требуется. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств является частично биоразлагаемым так, что устройство доставки лекарственных средств после частичного разложения распадается на неразлагаемые фрагменты, достаточно малые для естественного выведения из верхних мочевыводящих путей. При применении в настоящем документе термин «биоразлагаемый» означает, что устройство доставки лекарственных средств или его часть разлагается *in vivo* путем растворения, ферментативного гидролиза, эрозии, всасывания или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления такое разложение происходит, когда оно уже не влияет на требуемую кинетику высвобождения лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств. Например, существенное разложение устройства доставки лекарственных средств может не начинаться вплоть до существенного или полного высвобождения лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств является разлагаемым, и высвобождение лекарственного средства контролируется по меньшей мере частично за счет

характеристик разложения или деградации корпуса разлагаемого устройства доставки лекарственных средств.

Просвет-резервуар для лекарственного средства

Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств включают просвет-резервуар для лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления просвет-резервуар для лекарственного средства создан и образован между (i) по меньшей мере частью удлиненной внешней стенки упругого корпуса и (ii) по меньшей мере частью дугообразной удлиненной внутренней стенки упругого корпуса. Внешняя и внутренняя стенки могут представлять собой монолитную структуру, например эластомерную структуру, сформированную, например, в процессе экструзии. В некоторых вариантах осуществления удлиненный просвет-резервуар для лекарственного средства закрыт на его противоположных концах.

Просветы-резервуар для лекарственного средства описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств по существу могут иметь любую форму в сечении. В некоторых вариантах осуществления просветы-резервуары для лекарственного средства имеют серповидную форму в сечении. Пример просвета-резервуара для лекарственного средства, имеющего серповидную форму в сечении, представлен на **ФИГ. 1В** и **ФИГ. 1С**. Настоящим документом предусматриваются и иные формы поперечного сечения в зависимости, например, от общей формы внешней стенки трубки, формы внутренней стенки, а также наличия, формы и положения просвета для проволоочного направителя и просвета под рамку для удержания, при их наличии.

Каждый конец просвета-резервуара для лекарственного средства описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств обычно герметично закрыт для удержания запаса лекарственного средства внутри просвета-резервуара для лекарственного средства. Просвет-резервуар для лекарственного средства можно герметично закрывать термически и/или с помощью адгезива (такого как адгезив TECOFLEX® 1-MP TPU, Lubrizol, США). Просветы-резервуары для лекарственного средства могут иметь первый конец и второй конец, и в некоторых вариантах осуществления в первом конце и втором конце просвета-резервуара для лекарственного средства расположены первый разделитель и второй разделитель. Разделители могут быть сформированы из любого биосовместимого материала. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления разделители термически устанавливают (расплавляют/формуют) в фиксированное герметизирующее положение в просвете-резервуаре для лекарственного средства. В некоторых других вариантах осуществления разделители можно удерживать в просвете-резервуаре для лекарственного средства за счет трения, адгезива, механического элемента (такого как язычок или иной фиксирующий элемент) или их комбинации. Например, разделители могут иметь размеры, которые превышают размеры сечения просвета-резервуара для лекарственного средства так, чтобы удерживать разделители за счет трения.

В некоторых вариантах осуществления разделители включают рентгеноконтрастный материал-наполнитель. В некоторых вариантах осуществления применяемый для формирования разделителей материал представляет собой материал с барьером в качестве наполнителя, в результате чего могут быть обеспечены разделители в качестве точек визуализации внутри устройства доставки лекарственных средств в процессе и/или после установки, извлечения или их комбинации.

Просвет для проволочного направителя

Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств могут включать просвет для проволочного направителя. В некоторых вариантах осуществления просвет для проволочного направителя создан и образован между (i) по меньшей мере частью удлиненной внешней стенки упругого корпуса и (ii) по меньшей мере частью дугообразной удлиненной внутренней стенки упругого корпуса. Просвет для проволочного направителя и просвет-резервуар для лекарственного средства находятся с противоположных сторон внутренней стенки. Внешняя и внутренняя стенки могут представлять собой монолитную структуру, например эластомерную структуру, сформированную, например, в процессе экструзии. Удлиненный просвет для проволочного направителя имеет открытые концы для пропуска проволочного направителя, проходящего через просвет для проволочного направителя.

Просвет для проволочного направителя может по существу иметь в поперечном сечении любые размер и форму, тем самым обеспечивая возможность перемещения устройства доставки лекарственных средств по проволочному направителю, предназначенному для установки устройства в почечную лоханку. В некоторых вариантах осуществления просвет для проволочного направителя имеет по существу круглую форму в сечении. Однако настоящим документом предусматриваются и иные формы сечения, включая, без ограничений, формы сечения, являющиеся многоугольными, например шестиугольными, восьмиугольными и т. д., или не являющиеся многоугольными, например эллиптическими, овальными и т. д.

Формы для удержания и установки

Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств выполнены с возможностью упругой деформации между относительно распрямленной формой, предназначенной для введения через просвет в почечную лоханку пациента, и формой для удержания, предназначенной для удержания устройства в почечной лоханке. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств может самопроизвольно принимать форму для удержания и может быть деформировано вручную или с помощью внешнего устройства в относительно распрямленную форму для введения в тело. После установки устройство может спонтанно или самопроизвольно возвращаться в исходную форму для удержания в теле, например после снятия распрямляющего усилия, создаваемого проволочным направителем, проходящим через просвет для проволочного направителя в корпусе устройства.

При применении в настоящем документе термин «форма для удержания» по существу обозначает любую форму, предназначенную для удержания описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств в почечной лоханке.

Аналогичным образом термин «форма для установки» по существу обозначает любую форму, предназначенную для установки описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств в почечной лоханке через уретру, мочевого пузыря и мочеточник пациента.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус сам выполнен с возможностью обеспечения функции придания формы для удержания для устройства доставки лекарственных средств. Другими словами, упругий корпус может быть сформирован из соответствующих материалов (например, силикона высокой твердости) и иметь такие размеры, чтобы придавать устройству доставки лекарственных средств требуемую эластичность и константу упругости. В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств включают рамку для удержания для обеспечения функции придания формы для удержания для устройства доставки лекарственных средств.

Упругий корпус в форме для удержания может иметь по существу любые форму и размер, благодаря чему помещается внутрь почечной лоханки и контактирует со стенками почечной лоханки с более или менее сторон, т. е. во множестве направлений, и тем самым предотвращает миграцию и облегчает удержание устройства. Кроме того, за счет данной формы можно легче доставить лекарственное средство в несколько различных тканевых поверхностей внутри почки, и преимущество этого при лечении опухолей может заключаться в амбивалентной доставке лекарственного средства в место опухоли. Примеры таких форм включают одновитковые и многовитковые спирали и другие конфигурации, в которых удлиненная узкая трубка может сворачиваться вперед и назад, вокруг себя и т. п., и формировать общую трехмерную форму с по существу круглыми элементами, например сферическими, цилиндрическими. В этих вариантах осуществления устройство может быть упруго деформировано в по существу линейную форму для установки по проволочному направлятелю/через проволочный направлятель или иной инструмент для установки.

Внешние размеры трубки следует выбирать для предотвращения перегибов при термоформовании трубки. Критический радиус кривизны изгиба (R^*) упругих трубок в условиях чистого изгиба можно приблизительно определить из следующего выражения:

$$R^* \approx \frac{3}{\sqrt{2}} \left(\frac{r^2 \sqrt{(1 - \nu^2)}}{w} \right)$$

где ν - коэффициент Пуассона, r - средний радиус (т. е. (внутр. диам. + внешн. диам.) / 4), а w - толщина стенки трубки (*Guarracino, F. 2003. On the analysis of cylindrical tubes under flexure: theoretical formulations, experimental data and finite element analyses. Thin Wall Struct; 41:127-147*).

В некоторых вариантах осуществления форма для удержания включает одновитковую спираль. При применении в настоящем документе термин «одновитковая спираль» по существу относится к одиночной петле, сформированной упругим корпусом устройства доставки лекарственных средств. Вариант осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющего форму для удержания в виде одновитковой спирали, представлен на **ФИГ. 2**.

В некоторых вариантах осуществления форма для удержания включает многовитковую спираль. При применении в настоящем документе термин «многовитковая спираль», или просто «спираль», по существу относится к упругому корпусу, который формирует один или более витков, имеющих одинаковые или разные диаметры, причем по меньшей мере участок упругого корпуса напоминает по форме штопор или спиральную пружину. В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств, имеющие многовитковую спиральную форму для удержания, включают 2 витка, 3 витка, 4 витка, 5 витков, 6 витков, 7 витков, 8 витков, 9 витков или 10 витков. Каждый поворот (виток) устройства доставки лекарственных средств может касаться или не касаться соседнего витка. Каждый виток устройства доставки лекарственных средств может образовывать формы, которые одинаковы или различны.

Когда описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств находятся в форме для удержания, устройства доставки лекарственных средств для взрослого пациента могут иметь размеры, выбранные для удержания устройства доставки лекарственных средств внутри почечной лоханки. Например, когда устройство доставки лекарственных средств имеет спиральную форму для удержания, устройство доставки лекарственных средств может иметь длину от около 8 см до около 15 см, от около 8 см до около 12 см или от около 10 см до около 12 см при нахождении в относительно распрямленной форме для установки. При нахождении в спиральной форме для удержания описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств могут иметь длину от около 0,8 см до около 2 см, от около 0,8 см до около 1,8 см, от около 0,8 см до около 1,5 см, от около 0,8 см до около 1,4 см, от около 0,8 см до около 1,2 см или около 1 см. При нахождении в спиральной форме для удержания «длину» устройства доставки лекарственных средств измеряют вдоль оси, на которую навито два или более витка. При нахождении в спиральной форме для удержания описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств могут иметь наибольшую ширину от около 0,5 см до около 1,4 см, или от около 0,5 см до около 1 см. Когда два или более витка являются по существу круговыми и имеют по существу одинаковые диаметры витков, ширина устройства доставки лекарственных средств может быть по существу одинаковой независимо от оси, вдоль которой измеряют ширину (причем ось, соответствующая ширине, перпендикулярна оси, вдоль которой измеряют длину). Когда два или более витков являются не круговыми и/или имеют разные диаметры витков, ширина может варьироваться в зависимости от оси, вдоль которой ее

измеряют. Поэтому приведенные выше диапазоны дают «наибольшую ширину» для некоторых вариантов осуществления описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств.

В качестве дополнительного примера, когда устройство доставки лекарственных средств имеет форму для удержания в виде одновитковой спирали, длина устройства доставки лекарственных средств может иметь длину от около 4 см до около 8 см, или от около 4 см до около 6 см при нахождении в относительно выпрямленной форме для установки. Устройства доставки лекарственных средств, имеющие форму для удержания в виде одновитковой спирали, могут иметь наибольшую ширину от около 1 см до около 3 см, или от около 1,5 см до около 3 см при нахождении в форме для удержания. Более того, упругий корпус может формировать петлю, которая не является по существу круговой, когда устройство доставки лекарственных средств имеет одновитковую форму для удержания; поэтому приведенными выше диапазонами обозначают «наибольшую ширину».

Для педиатрических пациентов размеры устройств доставки лекарственных средств могут быть меньше, например, пропорционально, например, исходя из различий в анатомических размерах и/или различий в дозировках лекарственных средств между взрослыми и педиатрическими пациентами. Помимо обеспечения возможности введения благодаря относительно небольшому размеру устройств доставки лекарственных средств может также уменьшаться дискомфорт для пациента и травмирование верхних мочевыводящих путей, включая почечную лоханку. Устройства доставки лекарственных средств также могут быть достаточно малыми в форме для удержания, чтобы обеспечивать небольшую подвижность внутри почечной лоханки; однако предпочтительно сводить к минимуму такую подвижность (при наличии), чтобы предотвращать захват конца устройства потоком мочи и его вынос в мочеточник. Перемещение устройств доставки лекарственных средств может обеспечивать равномерную доставку лекарственных средств по всей почечной лоханке.

Рамка для удержания

В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств могут включать дополнительный удлиненный просвет, отдельный от просвета для проволочного направителя и просвета-резервуара для лекарственного средства. Такой дополнительный просвет может представлять собой просвет под рамку для удержания, в котором располагают рамку для удержания. Просвет под рамку для удержания может быть закрыт на концах.

Просвет под рамку для удержания включает располагаемую в нем упруго деформируемую рамку для удержания. Рамку для удержания используют для изменения формы упругого корпуса устройства доставки лекарственных средств на форму для удержания. Рамка для удержания может представлять собой упругую проволоку. Она может быть сформирована из упругого материала, способного эффективно придать

приемлемый модуль упругости или константу упругости упругому корпусу и, таким образом, устройству доставки лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления рамка для удержания представляет собой проволоку, сформированную из сверхэластичного сплава, такого как нитинол или иной сверхэластичный сплав. Например, упругая проволока может быть термически обработана для придания ей памяти формы для удержания в виде одновитковой или многовитковой спирали.

Устройства доставки лекарственных средств и системы установки

В одном аспекте описана система (или набор) доставки лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления система доставки лекарственных средств включает описываемое в настоящем документе устройство доставки лекарственных средств и систему установки для установки устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку пациента.

В некоторых вариантах осуществления система установки представляет собой систему установки с проволочным направителем, которая включает (i) проволочный направлятель и (ii) толкающее устройство для проталкивания устройства доставки лекарственных средств по проволочному направлятелю. Проволочный направлятель может иметь поперечное сечение, которое имеет соответствующие размер и форму для прохождения через просвет для проволочного направлятеля устройства доставки лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления толкающее устройство включает плунжер, рукоятку, оболочку, проходящую между плунжером и рукояткой, причем оболочка передает плунжеру проталкивающее усилие, прикладываемое к рукоятке, и внутренний канал для помещения в него проволочного направлятеля так, что толкающее устройство может проходить по проволочному направлятелю.

В некоторых вариантах осуществления устройство **100** доставки лекарственных средств по **ФИГ. 1А-1С** можно устанавливать в почечную лоханку с применением специализированной системы установки с проволочным направителем. На **ФИГ. 14А-14В** представлен вариант осуществления такой системы **1400** установки с проволочным направителем для установки устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку. Система **1400** установки с проволочным направителем по существу включает проволочный направлятель **1402** и толкающее устройство **1404**. Длина проволочного направлятеля **1402** больше расстояния от почечной лоханки до конца уретры так, что при помещении проволочного направлятеля **1402** в мочеточнике его проксимальный конец выходит из уретры, когда его дистальный конец находится в почечной лоханке. Проволочный направлятель **1402** имеет размер и форму, соответствующие для прохождения через просвет для проволочного направлятеля устройства **100** доставки лекарственных средств. Например, проволочный направлятель **1402** может иметь площадь или диаметр сечения менее площади или диаметра сечения просвета для проволочного направлятеля.

Толкающее устройство **1404** включает плунжер **1406**, функционально связанный с рукояткой **1408** посредством оболочки **1410**. Оболочка **1410** имеет достаточную жесткость для передачи проталкивающего усилия от рукоятки **1408** к плунжеру **1406**. Плунжер **1406** и оболочка **1410** имеют внутренний канал, предназначенный для пропускания проволочного направителя **1402** через толкающее устройство **1404**. После такого нанизывания толкающего устройства **1404** рукоятку **1408** закрепляют на проксимальном конце проволочного направителя **1402**, плунжер **1406** устанавливают на проволочном направителе **1402** и смещают назад относительно его дистального конца, а жесткая оболочка **1410** проходит от рукоятки **1408** к плунжеру **1406** таким образом, что можно передавать проталкивающее усилие, прикладываемое к рукоятке **1408**, плунжеру **1406**.

При применении проволочный направитель **1402** можно расположить в мочеточнике так, что его дистальный конец находится в почечной лоханке, а его проксимальный конец выходит наружу из тела пациента. Устройства **100** доставки лекарственных средств можно надевать на проволочный направитель **1402**, при этом проволочный направитель **1402** проходит через просвет для проволочного направителя **112**, как показано на **ФИГ. 1А** и **ФИГ. 1В**. Толкающее устройство **1404** можно надевать на проволочный направитель **1402** и продвигать вперед его рукоятку **1408** так, что жесткая оболочка **1410** перемещается по проволочному направителю **1402** для перемещения вперед плунжера **1406**, пока устройство **100** доставки лекарственных средств не сойдет с проволочного направителя **1402**. Проволочный направитель **1402** впоследствии можно извлекать из мочеточника, мочевого пузыря и уретры и при этом оставлять устройство доставки лекарственных средств в почечной лоханке, как показано на **ФИГ. 19**.

В некоторых вариантах осуществления толкающее устройство **1404** дополнительно включает ограничитель **1412**. Ограничитель **1412** располагают в соответствующем месте на толкающем устройстве **1404** таким образом, что ограничитель **1412** упирается в тело пациента при отделении устройства **100** доставки лекарственных средств от проволочного направителя **1402**. Таким образом, пользователя извещают об установке устройства **100** доставки лекарственных средств *in vivo* так, что пользователь может прекратить продвижение вперед рукоятки **1408**. В некоторых вариантах осуществления ограничитель **1412** может быть регулируемым для учета различий в анатомических размерах. Пользователь может устанавливать требуемое положение ограничителя **1412** до продвижения вперед толкающего устройства **1404**.

Проволочный направитель **1402** может облегчать выпрямление устройства **100** доставки лекарственных средств из формы для удержания, которая предназначена для удержания устройства **100** доставки лекарственных средств в почечной лоханке, в форму для установки, которая предназначена для проведения устройства **100** доставки лекарственных средств через уретру и мочеточник. В некоторых вариантах осуществления проволочный направитель **1402** можно применять в сочетании с отдельным установочным катетером. В таких вариантах осуществления проволочный направитель **1402** можно

пропускать через установочный катетер, хотя возможны и другие конфигурации. Проволочный направитель **1402** может также иметь J-образную форму или изогнутую форму, предназначенную для установки устройства доставки лекарственных средств через уретру мужчины. Систему **1400** установки с проволочным направителем и устройство **100** доставки лекарственных средств также можно поставлять вместе в одной упаковке.

В некоторых вариантах осуществления любой из инструментов для установки, описываемых в настоящем документе со ссылкой на **ФИГ. 14А-14В**, можно поставлять как часть набора. Такой набор может включать упаковку, в которой находится один из инструментов и одно из устройств доставки лекарственных средств, описываемых в настоящем документе. Например, набор может включать проволочный направитель, установочный катетер, толкающее устройство и устройство доставки лекарственных средств, выполненное с возможностью установки и удержания внутри почечной лоханки. Упаковка может защищать находящиеся в упаковке компоненты до процедуры установки. Например, компоненты можно стерилизовать вместе, а также транспортировать и хранить вместе в упаковке до необходимого применения. В таких вариантах осуществления описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств могут быть заранее установлены в или на инструмент для установки перед помещением инструмента для установки в упаковку, благодаря чему не нужно устанавливать устройство доставки лекарственных средств в инструмент в ходе процедуры установки устройства, уменьшается количество стадий в процедуре установки и снижается риск случайного падения или повреждения устройства доставки лекарственных средств в процессе установки в инструмент. Однако устройство доставки лекарственных средств не обязательно должно быть заранее установлено в инструмент. Вместо этого устройство доставки лекарственных средств можно поставлять совместно с инструментом для установки или можно помещать в отдельную упаковку. Кроме того, стилет может быть упакован вместе с инструментом для установки, упакован отдельно или полностью отсутствовать. Независимо от того, какие компоненты помещают в одну упаковку, упаковка может быть стерилизована, например, с применением стерилизации гамма-излучением или окисью этилена.

На **ФИГ. 19** представлен вариант осуществления устройства **1900** доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию в спиральной форме для удержания и находящийся в установленном положении в почечной лоханке **1920** почки **1910** с прикрепленным шнуром **1902** извлечения, проходящим от устройства **1940** доставки лекарственных средств через мочеточник и в мочевой пузырь **1930**. В таком варианте осуществления устройство **1900** доставки лекарственных средств обеспечивает местную доставку лекарственного средства в опухоль **1950**, например почечно-клеточную карциному. Однако в других случаях устройство доставки лекарственных средств можно применять для лечения других заболеваний и расстройств почек, помимо рака.

Запас лекарственного средства и лекарственное средство

Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств по существу включают запас лекарственного средства, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства. Запас лекарственного средства включает по меньшей мере одно лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления запас лекарственного средства находится в твердой или полутвердой форме. Например, запас лекарственного средства может находиться в форме твердых частиц (например, порошка, гранул), в форме одной или более твердой единичной лекарственной формы (например, шариков, таблеток, капсул) или их комбинаций. Твердые единицы дозирования обычно формируют за пределами упругого корпуса для получения избирательно придаваемых однородных формы и размера, а впоследствии твердые единицы дозирования загружают в просвет-резервуар для лекарственного средства. В конкретных вариантах осуществления единицы дозирования должны иметь самое длинное измерение, выполненное с возможностью сохранения ориентации твердых единиц дозирования (в загруженном состоянии) внутри просвета-резервуара для лекарственного средства и сохранения при этом этого достаточно короткого размера для обеспечения достаточного пространства (между соседними единицами дозирования) для возможности упругой деформации загруженного устройства вдоль его длины. В некоторых вариантах осуществления запас лекарственного средства включает множество твердых таблеток, совмещенных концами в просвете-резервуаре для лекарственного средства.

Твердые единицы дозирования можно получать в процессе прямого прессования из порошка или таблетирования, процессе литья или иных процессах, известных специалистам в области фармакологии. В некоторых вариантах осуществления таблетки серповидной формы можно получать модифицированным процессом таблетирования, в котором порошковую смесь загружают в форму специальной формы и впоследствии спрессовывают для связывания порошка в таблетку. В некоторых других вариантах осуществления запас лекарственного средства может быть загружен в устройство доставки лекарственных средств в допускающей дальнейшую обработку форме и впоследствии полимеризован/отвержден внутри устройства.

Запас лекарственного средства может включать лекарственную форму, которая включает по меньшей мере одно лекарственное средство и по меньшей мере один эксципиент. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство включает один или более активных фармацевтических компонентов (АФИ), а эксципиент включает одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Лекарственное средство может включать по сути любой терапевтический, профилактический или диагностический агент, например используемый для доставки местно в почечную лоханку. Запас лекарственного средства может состоять только из АФИ или может дополнительно включать один или более эксципиентов. В настоящем документе термин «лекарственное средство» применительно к любому конкретному лекарственному средству, описанному в настоящем документе, включает его альтернативные формы, такие как солевые формы,

формы свободных кислот, формы свободных оснований и гидраты. Термин «эксципиент» известен специалистам в данной области, и представительные примеры эксципиентов, используемых в лекарственных формах настоящего изобретения могут включать такие эксципиенты, как связующие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, разрыхлители, красители, наполнители, разбавители, покрытия или консерванты, а также другие неактивные компоненты для улучшения технологичности производства, стабильности, диспергируемости, смачиваемости и/или кинетики высвобождения лекарственного средства или введения лекарственной формы. Лекарственное средство может представлять собой малую молекулу, макромолекулу, биологическое вещество, антиметаболит или метаболит, среди прочих форм/типов активных компонентов. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство представляет аналог нуклеозида.

Чтобы получить максимальное количество лекарственного средства, которое может быть запасено в заданном устройстве доставки лекарственных средств выбранного (малого) размера и высвобождено из него, запас лекарственного средства предпочтительно включает большую массовую долю активных компонентов или АФИ с уменьшенной или низкой массовой долей эксципиентов, которые необходимы для производства твердой единичной лекарственной формы и сборки устройства доставки лекарственных средств и соображений применения. Для целей настоящего описания такие термины, как «массовая доля», «массовая часть» и «весовые проценты» в отношении лекарственного средства или АФИ относятся к лекарственному средству или АФИ, такой как солевая форма, форма свободной кислоты, форма свободного основания или гидратная форма. Например, твердая единичная лекарственная форма, которая содержит 90% по массе лекарственного средства в форме соли может включать менее 90% по массе данного лекарственного средства в форме свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления запас лекарственного средства содержит более 50% по массе лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления 75% масс. или более запаса лекарственного средства составляет само лекарственное средство, причем остаток по весу включает эксципиенты, такие как смазывающие вещества и связующие вещества, которые облегчают получение твердой единичной лекарственной формы. Для целей настоящего описания термин «высокая массовая доля» в отношении лекарственного средства или АФИ означает, что эксципиенты составляют менее 25% масс., предпочтительно менее 20% масс., более предпочтительно менее 15% масс. и еще более предпочтительно менее 10% масс. запаса лекарственного средства. В некоторых случаях содержимое включает около 75% или более массы запаса лекарственного средства. Более конкретно, лекарственное средство может включать около 80% или более массы запаса лекарственного средства. Например, лекарственное средство может включать от около 85% и до около 99,9% массы твердой единичной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления содержание эксципиента может быть

полностью опущено.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство и эксципиент (-ы) выбраны так, что твердая единичная лекарственная форма является водорастворимой, чтобы твердую единичную лекарственную форму можно было солюбилизовать, когда устройство доставки лекарственных средств находится в почечной лоханке, для высвобождения солюбилизованного лекарственного средства.

Индивидуальные твердые единичные лекарственные формы могут иметь по существу любую выбранную форму и размеры, совместимые с просветом-резервуаром для лекарственного средства описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления твердая единичная лекарственная форма имеют такие форму и размеры, что просвет-резервуар для лекарственного средства по существу заполняется выбранным числом твердых единичных лекарственных форм. Каждая твердая единичная лекарственная форма может иметь в поперечном сечении форму, которая по существу соответствует форме сечения просвета-резервуара для лекарственного средства конкретного корпуса. Например, единицы дозирования лекарственных средств могут иметь экструдированную серповидную форму для их расположения в просвете-резервуаре для лекарственного средства, имеющем серповидную форму в сечении. После загрузки в устройство твердые единичные лекарственные формы могут в некоторых вариантах осуществления по существу заполнять просветы-резервуары для лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления твердые единичные лекарственные формы имеют такую форму, чтобы совмещаться внутри просвета-резервуара для лекарственного средства устройства. Например, каждая твердая единичная лекарственная форма может иметь в сечении форму, которая соответствует форме сечения просвета-резервуара для лекарственного средства, и каждая твердая единичная лекарственная форма может иметь формы концевых поверхностей, которые соответствуют концевым поверхностям смежных твердых единичных лекарственных форм. Промежутки или разрывы между твердыми единичными лекарственными формами могут обеспечивать возможность деформации или перемещения устройства доставки лекарственных средств, например во время установки, и обеспечения при этом сохранения твердой формы отдельных твердых единичных лекарственных форм. Таким образом, устройства доставки лекарственных средств могут быть относительно гибкими или деформируемыми, несмотря на их загрузку твердым лекарственным средством, поскольку может быть обеспечена возможность перемещения каждой единицы дозирования лекарственных средств относительно смежных единиц дозирования лекарственных средств.

В некоторых других вариантах осуществления запас лекарственного средства включает лекарственное средство, которая представляет собой полутвердую форму, такую как эмульсия или суспензия, гель или паста. Например, лекарственное средство может представлять собой очень вязкую эмульсию или суспензию. В некоторых вариантах

осуществления лекарственное средство находится в жидкой форме.

Просвет-резервуар для лекарственного средства может вмещать некоторое количество таблеток лекарственного средства или иных твердых единичных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления устройство вмещает от 4 до 400 таблеток лекарственного средства, например от 10 до 100 таблеток лекарственного средства, от 5 до 50 таблеток или от 10 до 40 таблеток.

В некоторых вариантах осуществления таблетки лекарственного средства имеют поперечное сечение серповидной формы. Другими словами, поперечное сечение таблетки может иметь выпуклую сторону и противоположную ей вогнутую сторону, которые соединены на концах/краях более короткими округлыми сторонами. В других вариантах осуществления, не показанных на рисунках, выпуклая и вогнутая стороны могут встречаться в точке и образовывать серповидную форму сечения. Для удобства такие области сечения таблетки в виде почки и в виде серпа в дальнейшем будут называться «серповидной» формой. При серповидной форме таблетка лекарственного средства может приблизительно принимать форму имеющего серповидное сечение просвета-резервуара для лекарственного средства, вписываясь в него и заполняя существенный участок площади сечения просвета-резервуара для лекарственного средства, например от 80% до 99% этой площади. Имеющие серповидную форму таблетки могут иметь плоские концы.

Один пример имеющей серповидную форму таблетки показан на **ФИГ. 13**. Таблетка **1300** имеет серповидную форму в сечении, которая включает большую изогнутую поверхность **1342** и малую изогнутую поверхность **1340**. Хотя большая изогнутая поверхность **1342** и малая изогнутая поверхность **1340** являются округлыми кривыми, в настоящем документе предусматривается, что такие поверхности могут быть плоскими поверхностями или могут включать плоскую поверхность (например, большая или малая кривая могут в сечении напоминать три стороны пятиугольника, три стороны шестиугольника и т. д.). Большая кривая и малая кривая могут сходиться в точке с одной или обеих сторон таблетки в виде на ее поперечное сечение, например как две перекрывающиеся окружности образуют серповидную форму; или большая кривая и малая кривая могут соединяться с одной или обеих сторон таблицы округлого участка таблицы, как показано в варианте осуществления, изображенном на **ФИГ. 13**. Таблетка серповидной формы может иметь структуру, в которой расстояние между большой кривой и малой кривой постепенно уменьшается, остается по существу постоянным, или их комбинация. Таблетка считается имеющей серповидную форму в сечении, если наибольшее расстояние между ее большой кривой и малой кривой не превышает 95% высоты таблетки.

Лекарственное средство может представлять собой лекарственное средство с низкой растворимостью. При применении в настоящем документе термин «низкая растворимость» относится к лекарственному средству, имеющему растворимость от около 0,01 мг/мл до около 10 мг/мл в воде при 37 °C. В некоторых других вариантах

осуществления лекарственное средство представляет собой лекарственное средство с высокой растворимостью. При применении в настоящем документе термин «высокая растворимость» относится к лекарственному средству, имеющему растворимость более около 10 мг/мл в воде при 37 °С. Например, приблизительные растворимости определенных лекарственных средств составляют: хлорид тропия: 500 мг/мл; лидокаин HCl: 680 мг/мл; лидокаин (основание): 8 мг/мл, гемцитабин HCl: 80 мг/мл; гемцитабин (основание): 15 мг/мл; оксibuтинин HCl: 50 мг/мл; оксibuтинин (основание): 0,012 мг/мл; и толтеродин тартрат: 12 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств применяют для лечения заболеваний верхних мочевыводящих путей, включая рак верхних мочевыводящих путей, такой как уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей. Пригодные для применения лекарственные средства включают антипролиферативные агенты, цитотоксические агенты, химиотерапевтические препараты или их комбинации. Типичные примеры лекарственных средств, которые могут быть приемлемыми для лечения рака верхних мочевыводящих путей, включают вакцину Бацилла Кальметта - Герена (БЦЖ), доцетаксел, цисплатин, доксорубицин, валрубицин, гемцитабин, комплекс микобактериальной клеточной стенки с ДНК (MCC), метотрексат, винбластин, тиотепа, митомицин (например, митомицин C), фторурацил, леупролид, диэтилstilбестрол, эстрамустин, ацетат мегестрола, ципротерон, флутамид, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (т. е., SERM, такие как тамоксифен), ботулиновые токсины и циклофосфамид. Лекарственное средство может включать моноклональное антитело, ингибитор TNF, антилейкин или т. п. Лекарственное средство может также представлять собой иммуномодулятор, такой как агонист TLR, включая имиквимод или другой агонист TLR7. Лекарственное средство может также представлять собой, среди прочего, ингибитор киназы, такой как ингибитор селективной тирозинкиназы рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3), ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), или ингибитор активируемой митогеном протеинкиназы (MAPK), или их комбинации. Другие примеры включают целекоксиб, эролотиниб, гефитиниб, паклитаксел, полифенон Е, валрубицин, неокарциностин, апазиквон, белинонат, ингенол мебутат, уроцидин (MCC), проксиниум (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), гемоцианин лимфы улитки, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), урокановую кислоту, OGX 427 (OncoGenex) и SCH 721015 (Schering-Plough). Лекарственную терапию можно сочетать с традиционной радиационной или хирургической терапией, нацеленной на раковую ткань.

В некоторых других вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств можно применять для лечения болевого синдрома, а запас лекарственного средства содержит анестезирующий агент, анальгетик или их комбинацию. Например, анестезирующий агент может представлять собой аминоксид (например, лидокаин), сложный аминоксид (например, бензокаин) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления анальгетик включает опиоидный агонист.

В некоторых других вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств можно применять для лечения воспалительных состояний, таких как интерстициальный цистит, лучевой цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, простатит, уретрит, послеоперационный болевой синдром и камни в почках. Не имеющие ограничительного характера примеры конкретных лекарственных средств для данных состояний включают лидокаин, гликозаминогликаны (например, хондроитинсульфат, сулодексид), пентозан полисульфат натрия (PPS), диметилсульфоксид (DMSO), оксибутирин, митомицин С, гепарин, флавоксат, кеторолак, циклоспорин или их комбинация. При наличии камней в почках можно выбирать лекарственное (-ые) средство (-а) для лечения боли и/или стимулирования растворения почечных камней.

В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств можно применять для лечения недержания мочи, частого или императивного, включая императивное недержание мочи и нейрогенное недержание, а также тригонит. Лекарственные средства, которые можно применять, включают антихолинергические агенты, противоспазматические агенты, антимускариновые агенты, агонисты β -2, альфа-адренергические агенты, противосудорожные агенты, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов, агенты, открывающие калиевые каналы и миорелаксанты.

В некоторых вариантах осуществления устройства доставки лекарственных средств можно применять для лечения инфекций, затрагивающих почки, мочеточники, мочевой пузырь и уретру. Для лечения таких инфекций можно вводить антибиотики, антибактериальные, противогрибковые, противопротозойные, антисептические, противовирусные и другие противоинфекционные агенты.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство выбрано из лидокаина, гемцитабина, доцетаксела, карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, троспия, толтероидина, оксибутирина и митомицина С.

Другие элементы устройств доставки лекарственных средств

Элементы для визуализации

Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств могут включать рентгеноконтрастный участок или структуру для облегчения детектирования устройства доставки лекарственных средств или наблюдения за ним (например, с применением рентгеновской томографии или флюороскопии) медработником в рамках процедуры установки и/или процедуры извлечения устройства.

В некоторых вариантах осуществления упругий корпус конструируют из материала, который включает элемент для визуализации. Элемент для визуализации может включать рентгеноконтрастный материал-наполнитель, такой как сульфат бария или иной рентгеноконтрастный материал, известный специалистам в данной области. Элемент для визуализации может включать одну или более рентгеноконтрастных полос-меток, закрепленных на упругом корпусе устройства. Некоторые упругие корпуса можно

сделать рентгеноконтрастными путем примешивания рентгеноконтрастных наполнителей, таких как сульфат бария или иной приемлемый материал, во время подготовки материала, из которого формируют упругий корпус. В некоторых вариантах осуществления первый материал, из которого формируют упругий корпус, представляет собой наполненный сульфатом бария материал, т. е. материал, который включает сульфат бария. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разделитель устройства доставки лекарственных средств включает материал для визуализации, включая, без ограничений, рентгеноконтрастный материал-наполнитель, такой как сульфат бария. В предпочтительном варианте осуществления устройство доставки лекарственных средств включает два концевых разделителя и по меньшей мере один промежуточный разделитель, каждый из которых расположен в просвете-резервуаре для лекарственного средства. Для визуализации устройства доставки лекарственных средств *in vivo* можно применять ультразвуковую визуализацию или флюороскопию. Для улучшения видимости устройства доставки лекарственных средств в процессе введения или при других процедурах можно увеличивать концентрацию сульфата бария в материале упругого корпуса (например, в первом материале, во втором материале или в их комбинации), одного или более разделителей или их комбинации.

Шнур извлечения

Описываемые в настоящем документе устройства доставки лекарственных средств могут дополнительно включать элемент для извлечения устройства, такой как шнур извлечения, петлю, язычок или иную структуру, которая облегчает извлечение устройства доставки лекарственных средств из почечной лоханки. В некоторых вариантах осуществления элемент для извлечения представляет собой шнур извлечения, имеющий дистальный конец, закрепленный на конце устройства доставки лекарственных средств, и проксимальный конец, который выполнен с возможностью прохождения через мочеточник и в мочевой пузырь после установки устройства. Впоследствии устройство может быть извлечено из почечной лоханки путем захватывания и вытягивания проксимального конца шнура извлечения, например, по истечении периода лечения (например, после высвобождения части или всего запаса лекарственного средства в почечную лоханку).

В некоторых вариантах осуществления установленное устройство доставки лекарственных средств может быть извлечено из почечной лоханки за счет использования шнура извлечения для протягивания устройства доставки лекарственных средств через мочеточник, мочевой пузырь и уретру. Устройство доставки лекарственных средств может быть выполнено с возможностью принятия относительно узкой или линейной формы при вытягивании устройства доставки лекарственных средств за элемент извлечения в мочеточник и впоследствии в уретру. Шнур извлечения имеет первый концевой участок, прикрепленный к устройству доставки лекарственных средств, и противоположный ей второй концевой участок, захватываемый для протягивания

устройства доставки лекарственных средств через мочеточник, мочевого пузыря и уретру. Длины шнура извлечения может быть достаточно для расположения второго конца шнура извлечения в мочевом пузыре, когда устройство доставки лекарственных средств установлено в почечной лоханке, как показано на **ФИГ. 19**. Шнур извлечения по существу формируют из биосовместимого тканого или нетканого материала. Шнур извлечения в некоторых вариантах осуществления производят из шовного материала, известного специалистам в данной области, например шелка, нейлона, полиэфира, PVDF и полипропилена. Шнур извлечения может быть прикреплен к любому участку устройства доставки лекарственных средств, включая концевой участок или удлиненный средний участок корпуса устройства доставки лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств два или более шнуров извлечения.

Шнур извлечения может быть прикреплен к корпусу устройства несколькими различными способами, включая различные средства и места присоединения этих компонентов. Например, на **ФИГ. 15-16** показаны два различных варианта осуществления, в которых шнур извлечения присоединен к концу корпуса устройства доставки лекарственных средств, а на **ФИГ. 17** показан другой вариант осуществления шнура извлечения, прикрепленного к концевому разделителю, перед размещением сборки внутри просвета устройства доставки лекарственных средств (на рисунке не показано).

Один вариант осуществления показан на **ФИГ. 15**, на котором представлено устройство **1500** доставки лекарственных средств, которое имеет удлиненный трубчатый корпус, имеющий внешнюю стенку **1506** и внутреннюю стенку **1508**, ограничивающие (i) просвет -резервуар **1507** для лекарственного средства, который содержит запас **1590** лекарственного средства, и (ii) просвет **1512** для проволочного направителя. Разделители **1520** закреплены внутри и закрывают концы просвета-резервуара для лекарственного средства. Внешняя стенка **1506** включает отверстие **1586**, через которое проходит шнур **1580** извлечения. Шнур извлечения **1580** закручивается в петлю, причем первый участок шнура извлечения закреплен между разделителем **1520** и внешней стенкой **1506**, и при этом второй участок шнура извлечения проходит вдоль внешней поверхности внешней стенки, причем второй участок шнура извлечения привязан к первому участку шнура извлечения узлом **1582**. В альтернативном варианте осуществления или в дополнение к узлу шнур **1580** извлечения можно удерживать на месте или за счет трения между разделителем **1520** и внутренним участком внешней стенки **1506**, и/или за счет адгезива. В модификации (на рисунке не показано) данного варианта осуществления отверстие проходит через разделитель, а шнур извлечения проходит и через отверстие во внешней стенке, и через отверстие в разделителе так, что первый участок шнура извлечения оказывается закреплен между разделителем и внутренней стенкой, вместо внешней стенки.

Другой вариант осуществления показан на **ФИГ. 16**, на которой представлено

устройство **1600** доставки лекарственных средств, имеющее удлиненный трубчатый корпус, имеющий внешнюю стенку **1606** и внутреннюю стенку **1608**, ограничивающие (i) просвет-резервуар **1607** для лекарственного средства, который содержит запас **1690** лекарственного средства, и (ii) просвет **1612** для проволочного направителя. Разделители **1620** закреплены внутри и закрывают концы просвета-резервуара для лекарственного средства. Внешняя стенка **1606**, внутренняя стенка **1608** и один из разделителей **1620** имеют общее проходящее через них отверстие **1686**. Шнур извлечения **1580** проходит через отверстие **1686** и закручивается в петлю, причем первый участок шнура извлечения проходит вдоль внешней поверхности внешней стенки, а второй участок проходит вдоль внутренней поверхности внутри просвета для проволочного направителя, причем первый участок шнура извлечения привязан ко второму участку шнура извлечения узлом **1682**. В альтернативном варианте осуществления или в дополнение к узлу шнур извлечения **1680** можно удерживать на месте с помощью адгезива. В одной модификации (на рисунке не показано) отверстие в разделителе смещено относительно отверстий во внешней и внутренней стенках (вместо совпадения с ними, как в показанном варианте осуществления) так, что участок шнура извлечения подвергается трению между разделителем и внутренней и/или внешней стенками. В другой модификации (на рисунке не показано) отверстие может проходить в латеральном направлении через внешнюю стенку устройства в двух точках и при этом не пересекать внутреннюю стенку.

Один вариант осуществления разделителя со шнуром извлечения показан на **ФИГ. 17**. Разделитель **1720** представляет собой удлиненное цилиндрическое тело, в котором имеется отверстие **1784**, проходящее через него в направлении, нормальном к продольной оси тела. Шнур **1780** извлечения проходит через отверстие **1784**, и закручивается в петлю, и завязывается узлом **1782**. Такую сборку разделителя и шнура извлечения можно впоследствии закреплять внутри концевой участка просвета-резервуара для лекарственного средства в устройстве доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию.

В еще одном варианте осуществления шнур извлечения непосредственно встроен в разделитель. Например, шнур извлечения можно устанавливать во время формования разделителя, например можно вводить вместе с термопластичным материалом в стадии литья для изготовления разделителя. В еще одном варианте осуществления шнур извлечения непосредственно прикреплен к корпусу устройства в его части и/или месте за пределами разделителя. Например, шнур извлечения может быть привязан и/или закреплен адгезивом на боковой стенке корпуса устройства.

В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств может включать язычок извлечения. Язычок извлечения может быть частью корпуса устройства, например может быть выполнен за одно целое с ним. Устройство можно извлекать из почечной лоханки путем захвата или зацепления иным способом язычка извлечения с помощью пинцета или другого инструмента для протягивания

устройства доставки лекарственных средств через мочеточник, мочевого пузыря и уретру. Дистальный конец инструмента можно направлять в почечную лоханку через уретру, мочевого пузыря и мочеточник к устройству, например, с помощью уретроскопа. Устройство доставки лекарственных средств может быть выполнено с возможностью принятия относительно узкой или линейной формы при вытягивании устройства доставки лекарственных средств за язычок извлечения в уретру или в мочеточник.

Способы доставки лекарственных средств

Описываемые в настоящем документе устройства, системы и способы доставки лекарственных средств специально выполнены с возможностью применения для человека. Они могут также быть выполнены с возможностью применения для других млекопитающих, например, в ветеринарных или животноводческих областях применения. Соответственно, термин «пациент» может относиться к человеку или иному субъекту-млекопитающему.

В некоторых вариантах осуществления способы обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства пациенту включают (i) установку устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию в организме пациента, например в почечной лоханке; и (ii) высвобождение лекарственного средства из просвета-резервуара для лекарственного средства внутри устройства, непрерывно в течение продолжительного периода, т. е. более 24 часов, и в местную среду почечной лоханки. Например, лекарственное средство может переходить в мочу в почечной лоханке и впоследствии диффундировать в соседние ткани. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство высвобождается местно в ткани в месте установки внутри почечной лоханки. В некоторых вариантах осуществления высвобожденное лекарственное средство может распределяться в соседние ткани. В некоторых вариантах осуществления моча может уносить высвобожденное лекарственное средство из почечной лоханки для лечения мочеточника, мочевого пузыря и уретры. Полное размещение всего устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке без наличия стента в мочеточнике может давать исключительные преимущества для непрерывного лечения тканей верхних мочевыводящих путей (например, почек и мочеточника) терапевтическим агентом в течение продолжительного времени.

Высвобождение может проходить, например, посредством чресстеночной диффузии через упругий корпус устройства, или может проходить за счет осмотического давления, выдавливающего лекарственное средство через одно или более отверстий в корпусе устройства. В некоторых вариантах осуществления устройство имеет упругий корпус, который включает внешнюю трубку, которая включает (i) первый материал, непроницаемый для лекарственного средства, и (ii) второй материал, который проницаем для лекарственного средства, и лекарственное средство диффундирует (путем чресстеночной диффузии) только через второй материал. Устройство доставки лекарственных средств может включать любые конструктивные элементы или

комбинации конструктивных элементов, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления моча диффундирует в просвет-резервуар для лекарственного средства путем чресстеночной диффузии через первый материал, второй материал или их комбинацию и вступает в контакт с лекарственным средством, содержащимся в просвете-резервуаре для лекарственного средства, и тем самым образует раствор лекарственного средства, который затем диффундирует путем чресстеночной диффузии через второй материал и поступает в почечную лоханку.

В некоторых вариантах осуществления установленное устройство доставки лекарственных средств остается в почечной лоханке в течение предписанного периода лечения и контролирует высвобождение лекарственного средства в течение всего предписанного периода лечения. Устройство доставки лекарственных средств может обеспечивать доставку лекарственного средства в течение периода лечения продолжительностью несколько дней, недель, месяцев или более с момента установки.

После установки устройство доставки лекарственных средств высвобождает требуемое количество лекарственного средства в течение всего требуемого, предварительно заданного периода. В предпочтительных вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств может обеспечивать доставку требуемой дозировки лекарственного средства непрерывно в течение продолжительного периода длительностью 24 часа или более, например от 1 до 90 дней, от 2 до 60 дней, от 3 до 45 дней, от 3 до 30 дней, от 3 до 21 дней, от 3 до 14 дней, от 7 до 45 дней, от 7 до 30 дней, от 7 до 14 дней, от 7 до 10 дней, от 3 до 10 дней, от 24 до 72 часов, от 36 до 60 часов или от 48 до 90 часов. Скорость доставки и дозировку лекарственного средства можно выбирать в зависимости от доставляемого лекарственного средства и заболевания или излечиваемого состояния. В некоторых вариантах осуществления скорость высвобождения лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств остается по существу постоянной в течение по меньшей мере 36 часов. В некоторых вариантах осуществления скорость высвобождения лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств остается по существу постоянной в течение по меньшей мере 7 дней.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой гемцитабин, например гидрохлорид гемцитабина. В некоторых из таких вариантов осуществления по меньшей мере 25 мг/день гемцитабина высвобождается в течение 7 дней. В другом варианте осуществления по меньшей мере 1 мг/день гемцитабина гидрохлорида высвобождается в течение от 7 дней до 3 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления вымывание лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств происходит после растворения лекарственного средства внутри устройства доставки лекарственных средств. Например, моча попадает в устройство доставки лекарственных средств, вступает в контакт с лекарственным средством и сольбилизирует лекарственное средство, и затем

растворенное лекарственное средство высвобождается из устройства доставки лекарственных средств, например, за счет диффузии и/или осмотической перекачки. В некоторых вариантах осуществления высвобождение лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств включает солюбилизацию лекарственного средства водой, поступающей через второй материал внешней трубки, или через и первый материал, и второй материал внешней трубки.

В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств может иметь два запаса лекарственного средства, высвобождаемого в разное время. Первый запас лекарственного средства выполнен с возможностью относительно быстрого высвобождения, а второй запас лекарственного средства может быть выполнен с возможностью более продолжительного высвобождения. Лекарственные средства в двух запасах лекарственного средства могут представлять собой одно и то же лекарственное средство или разные лекарственные средства.

Способы установки и извлечения устройства

Способы по существу включают установку устройства доставки лекарственных средств согласно настоящему описанию в почечную лоханку пациента, причем устройство доставки лекарственных средств полностью находится внутри почечной лоханки, за необязательным исключением в виде шнура извлечения, выполненного с возможностью прохождения в мочевой пузырь или прохождения через мочевой пузырь и уретру пациента. Устройство доставки лекарственных средств можно извлекать из организма, например, в случаях, когда устройство доставки лекарственных средств не является рассасываемым или его нужно извлекать по другим причинам. В альтернативном варианте осуществления устройство доставки лекарственных средств является полностью или частично биоразлагаемым, рассасываемым или биораспадающимся так, что не требуется извлекать устройство, поскольку либо все устройство доставки лекарственных средств полностью рассасывается, либо устройство доставки лекарственных средств в достаточной степени разлагается на достаточно малые фрагменты для их вынесения с мочой, вытекающей из почечной лоханки. В вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств может не извлекаться или не рассасываться, пока часть лекарственного средства, или предпочтительно большая часть лекарственного средства, не будет высвобождена из устройства. При необходимости можно затем устанавливать новое устройство доставки лекарственных средств с новым запасом лекарственного средства во время той же самой процедуры, что и извлечение отработавшего устройства, или позднее.

В некоторых вариантах осуществления установка устройства доставки лекарственных средств в тело пациента включает введение устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку пациента посредством инструмента для установки. В некоторых вариантах осуществления установка устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку пациента включает упругое деформирование

устройства доставки лекарственных средств в форму для установки; введение устройства доставки лекарственных средств через уретру, мочевого пузыря и мочеточник пациента; и высвобождение устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке пациента так, что устройство доставки лекарственных средств принимает форму для удержания, предназначенную для предотвращения или устранения миграции устройства доставки лекарственных средств из почечной лоханки, например, в мочеточник или почечную чашку. В некоторых вариантах осуществления установка устройства доставки лекарственных средств в пациенте включает введение проволочного направителя через уретру, мочевого пузыря, мочеточник и в почечную лоханку пациента; продвижение устройства доставки лекарственных средств вдоль проволочного направителя, причем проволочный направитель находится в просвете для проволочного направителя, до расположения устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке; и впоследствии вытягивание проволочного направителя из пациента и из просвета для проволочного направителя. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью упругой деформации из формы для удержания в виде одновитковой или многовитковой спирали в относительно распрямленную форму для введения, и при этом в ходе стадии продвижения устройства доставки лекарственных средств вдоль проволочного направителя направитель, находящийся в просвете для проволочного направителя, прикладывает к устройству доставки лекарственных средств усилие для перевода устройства доставки лекарственных средств в относительно распрямленную форму для введения, а после стадии вытягивания проволочного направителя из просвета для проволочного направителя устройство доставки лекарственных средств упруго возвращается в одновитковую или многовитковую спиральную форму для удержания, предназначенной для удержания устройства доставки лекарственных средств внутри почечной лоханки пациента. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств включает рентгеноконтрастную метку или агент, а установка включает определение местонахождения устройства доставки лекарственных средств в теле пациента с помощью радиологии.

На **ФИГ. 18** представлена блок-схема, иллюстрирующая вариант осуществления способа **1800** применения описываемых в настоящем документе устройств доставки лекарственных средств в организме пациента, например в почечной лоханке. В блоке **1802** в тело вводят инструмент для установки, создающий проход через уретру, мочевого пузыря и один из мочеточников в почечную лоханку пациента. Введение инструмента для установки по существу включает введение инструмента для установки в уретру, мочевого пузыря и мочеточник и продвижение инструмента для установки вперед до расположения его дистального конца в почечной лоханке, при этом проксимальный конец остается снаружи тела. В вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств устанавливают в почечной лоханке пациента в ходе независимой процедуры или в

сочетании с другой урологической процедурой (например, литотрипсией) или хирургической операцией, до, во время или после другой процедуры.

В некоторых вариантах осуществления инструмент для установки вводят в организм в блоке **1802** совместно с цистоскопом или уретроскопом, что обеспечивает визуализацию процедуры установки. В некоторых вариантах осуществления введение инструмента для установки в организм в блоке **1802** также включает проверку расположения дистального конца инструмента для установки в почечной лоханке. Местоположение дистального конца можно проверять путем визуализации дистального конца инструмента для установки с помощью цистоскопа, ультразвука или рентгена. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления введение инструмента для установки в организм в блоке **1802** также включает закрепление дистального конца инструмента для установки в почечной лоханке, например, путем накачки находящегося на дистальном конце баллона.

В блоке **1804** устройство доставки лекарственных средств функционально соединяют с инструментом для установки. Тип соединения зависит от используемого инструмента для установки. При использовании инструмента просветного типа (например, цистоскопа, уретроскопа, катетера и т. п.) стадия соединения впоследствии включает введение устройства доставки лекарственных средств в просвет инструмента. Если инструмент включает проволочный направитель, стадия соединения включает введение проволочного направителя в просвет для проволочного направителя устройства доставки лекарственных средств. Можно применять и комбинации различных инструментов для установки и типов функциональных соединений. В типичных вариантах осуществления функциональное соединение включает упругое деформирование устройства доставки лекарственных средств из формы для удержания в форму для установки. Для облегчения скользящего сочленения между инструментом для установки и устройством доставки лекарственных средств в конфигурации, когда они функционально связаны друг с другом, можно применять лубрикант. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств заранее устанавливают на/в инструмент для установки перед введением инструмента для установки в организм пациента. В таких случаях порядок блоков **1802** и **1804** изменяется на обратный.

В блоке **1806** устройство доставки лекарственных средств продвигают в почечную лоханку. В вариантах осуществления эта стадия включает проталкивание устройства доставки лекарственных средств в направлении к дистальному концу инструмента для установки до отделения устройства доставки лекарственных средств от инструмента для установки (за необязательным исключением в виде шнура извлечения, дистальный конец которого может оставаться с инструментом для установки), и тем самым высвобождают устройство доставки лекарственных средств в почечной лоханке. Для инструмента для установки просветного типа устройство доставки лекарственных средств выталкивается из отверстия в дистальном концевом участке инструмента, например, с помощью стилета

и/или несжимаемой жидкости (например, воды, лубриканта), продвигаемых вперед по просвету за устройством доставки лекарственных средств. Для инструмента для установки с проволочным направителем устройство доставки лекарственных средств сталкивают с дистального конца проволочного направителя, например, с применением плунжера, который также перемещается по проволочному направителю. В некоторых вариантах осуществления после отделения устройства доставки лекарственных средств от инструмента для установки устройство доставки лекарственных средств упруго возвращается, обычно спонтанно, в форму для удержания, поскольку к устройству более не приложено распрямляющее его усилие со стороны инструмента для установки. В некоторых вариантах осуществления продвижение устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку в блоке **1806** включает наблюдение устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке, чтобы удостовериться в правильности установки устройства доставки лекарственных средств. Например, устройство доставки лекарственных средств можно наблюдать с помощью уретроскопа, ультразвука или рентгена.

В блоке **1808** инструмент для установки извлекают из организма пациента путем вытягивания инструмента из почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря и впоследствии уретры. Если инструмент для установки включает множество компонентов, компоненты можно вытягивать одновременно или последовательно, в зависимости от компонентов и способа, предпочтительного для сведения к минимуму дискомфорта и/или травмирования тканей тех просветов, через которые проходит инструмент для установки. Если устройство доставки лекарственных средств включает прикрепленный шнур извлечения, свободный, дистальный конец шнура извлечения можно вытягивать вместе с инструментом для установки и высвобождать его в требуемом месте внутри организма пациента (например, внутри мочевого пузыря).

После этого в блоке **1810** устройство доставки лекарственных средств все еще установлено в почечной лоханке на выбранный период лечения и высвобождает лекарственное средство из запаса лекарственного средства с выбранной скоростью/в выбранном количестве на протяжении периода лечения. Другими словами, после установки *in vivo* устройство доставки лекарственных средств высвобождает лекарственное средство из запаса лекарственного средства для лечения (или профилактики) одного или более заболеваний или состояний.

В блоке **1812** устройство доставки лекарственных средств извлекают из организма пациента, например, по завершении периода лечения или высвобождении всего или большей части запаса лекарственного средства. Эта стадия может включать введение в организм инструмента для извлечения, обнаружение устройства доставки лекарственных средств или его части и вытягивание устройства доставки лекарственных средств из организма с помощью инструмента для извлечения. Инструмент для извлечения может включать цистоскоп, катетер или уретроскоп и может дополнительно включать пинцет,

петлю-лассо или иной инструмент для захвата. В вариантах осуществления, в которых устройство доставки лекарственных средств включает шнур извлечения, способ извлечения устройства из организма пациента может включать захват дистального концевой участка шнура извлечения, который может находиться в мочевом пузыре пациента, и впоследствии извлечение устройства доставки лекарственных средств из организма пациента через мочеточник, мочевой пузырь и уретру путем вытягивания за шнур извлечения. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств можно вытягивать в дистальный концевой участок инструмента для удаления просветного типа и тем самым обеспечивать сложение устройства или принятие формы для установки при входе в инструмент для извлечения. В некоторых вариантах осуществления для захвата устройства доставки лекарственных средств и частичного или полного затягивания его в инструмент для извлечения перед выведением инструмента для извлечения можно применять пинцет, пропущенный через инструмент для извлечения. В некоторых вариантах осуществления инструмент для извлечения может включать магнит для магнитного связывания с частью устройства доставки лекарственных средств, которая выполнена с возможностью осуществления этой функции. Преимуществом магнитного связывания является возможность его выполнения в слепой процедуре, т. е. отпадает необходимость в визуализации устройства для его надежного захвата инструментом для извлечения. В некоторых других вариантах осуществления после надежного захвата любой части устройства доставки лекарственных средств (например, через шнур извлечения) инструмент для извлечения вытягивают из организма пациента, причем устройство доставки лекарственных средств следует за инструментом для извлечения, а не находится внутри него. В таких вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств можно вытянуть в форму для установки при входе в мочеточник и уретру, и эти тканевые структуры поддерживают устройство доставки лекарственных средств в форме для установки при прохождении через них. В различных процедурах устройство доставки лекарственных средств можно вытягивать через инструмент для извлечения, а затем инструмент для извлечения можно извлекать из организма, или в альтернативном варианте осуществления устройство доставки лекарственных средств и инструмент для извлечения можно извлекать из организма одновременно.

Устройство доставки лекарственных средств в способе **1800** может представлять собой любое приемлемое описываемое в настоящем документе устройство доставки лекарственных средств, включая варианты осуществления устройства доставки лекарственных средств **100**, представленные на **ФИГ. 1А-1С**, а инструмент **1400** для установки может представлять собой инструмент, представленный на **ФИГ. 14А-14В**. В одном примере устройство доставки лекарственных средств устанавливают путем направления устройства доставки лекарственных средств с помощью инструмента для установки, например мочеточникового катетера и/или системы с проволочным

направителем, и отделения устройства доставки лекарственных средств от инструмента для установки в почечную лоханку. В таких случаях устройство доставки лекарственных средств может принимать форму для удержания (например, форму в виде одновитковой или многовитковой спирали) после выхода устройства доставки лекарственных средств из инструмента для установки в почечную лоханку. Инструмент для установки может включать систему установки с проволочным направителем согласно приведенному в настоящем документе описанию. В некоторых вариантах осуществления установка устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке пациента включает (i) упругое деформирование устройства доставки лекарственных средств в форму для установки; (ii) введение устройства доставки лекарственных средств через уретру, мочевого пузыря и мочеточник пациента; и (iii) высвобождение устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке пациента так, что устройство доставки лекарственных средств принимает форму для удержания, предназначенную для предотвращения миграции устройства.

Способы лечения

Установленное устройство доставки лекарственных средств может обеспечивать местное высвобождение одного или более лекарственных средств в почечную лоханку пациента для местного или регионарного лечения или профилактики широкого спектра заболеваний или состояний. Не имеющие ограничительного характера примеры включают инфекции мочевыводящих путей, почечные инфекции (пиелонефрит), почечно-клеточную карциному, гиперфибринолиз, уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей и мочекаменные болезни, такие как камни в почках, камни в мочеточнике и камни в мочевом пузыре. Настоящим документом также предусматривается лечение иных заболеваний и состояний.

В одном варианте осуществления пациент нуждается в лечении и/или профилактике камней. Не имеющие ограничительного характера примеры лекарственного средства для доставки устройством включают противомикробные препараты, подщелачивающие агенты, подкисляющие агенты, ингибиторы уреазы, противовоспалительные средства и противофиброзные средства. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственных средств вводят в тело пациента после проведения пациенту экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) для удаления камней в почках. После процедуры ДЛТ наблюдалась миграция мелких фрагментов камней в нижнюю часть почки или в чашки нижнего полюса под действием силы тяжести и в силу анатомической конфигурации (Bourdoumis, et al., “Lower Pole Stone Management” Med Surg Urol S1:002 (2012)). Эти фрагменты камней перемещаются в нижние почечные чашки и выступают в роли зародышей для образования новых камней и тем самым приводят к литиазу чашек нижнего полюса. Соответственно, в вариантах осуществления настоящего способа из установленного устройства в почечную лоханку высвобождается лекарственное средство, которое ингибирует образование камней.

Высвобождаемое лекарственное средство может становиться более концентрированным и эффективным в этих нижних чашках под действием силы тяжести и из-за анатомической конфигурации.

В одном варианте осуществления пациент нуждается в лечении или профилактике инфекции мочевыводящих путей (ИМП) или пиелонефрита. В конкретном варианте осуществления способ лечения или профилактики включает доставку посредством устройства доставки лекарственных средств антимикробного агента. Антимикробный агент может представлять собой антибиотик, антибактериальный, противогрибковый, противовирусный, антипаразитарный, дезинфицирующий или антисептический агент, известный специалистам в данной области. В определенных вариантах осуществления противомикробный агент может представлять собой аминокликозид, пептид или миметик железа. Не имеющие ограничительного характера примеры конкретных антимикробных агентов, которые можно применять в способах лечения или профилактики ИМП или пиелонефрита, включают триметоприм/сульфаметоксазол, триметоприм, ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, гatifлоксацин, офлоксацин, нитрофурантоин, фосфомицин, пивмециллин, цефподоксимпроксетил, цефтибутен, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, гентамицин, амикацин, эртапенем, имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем, азтреонам, миметик железа на основе галлия, а также их комбинации. В другом варианте осуществления вводимое пациенту «лекарственное средство» включает ослабленные бактерии/патоген для колонизации урогенитального тракта непатогенными бактериями для предотвращения повторной инфекции мочевыводящих путей или пиелонефрита.

В другом варианте осуществления пациент нуждается в лечении почечно-клеточной карциномы. В конкретных вариантах осуществления способ лечения включает доставку посредством устройства доставки лекарственных средств антиангиогенного агента, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора mTOR или их комбинации. Не имеющие ограничительного характера примеры конкретных лекарственных средств, которые можно применять в способах лечения почечно-клеточной карциномы, включают эверолимус, альдеслейкин, бевацизумаб, акситиниб, сорафенибтозилат, пазопаниба гидрохлорид, альдеслейкин, сунитинибамалат, темзиrolimus и их комбинации. В сочетании с описываемыми в настоящем документе устройствами доставки лекарственных средств можно применять и другие способы лечения. Например, способ лечения может дополнительно включать хирургическое вмешательство, например частичную нефрэктомия; облучение; или системную химиотерапию.

В еще одном варианте осуществления пациент нуждается в лечении уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей или переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника. Не имеющие ограничительного характера примеры конкретных лекарственных средств, которые можно применять в способах лечения уротелиальной

карциномы верхних мочевыводящих путей, включают вакцину Бацилла Кальметта - Герена (БЦЖ), митомицин С, БЦЖ/интерферон, интерферон (IFN)-2а, эпирубицин, тиотепа, доксорубицин, гемцитабин и их комбинации. В сочетании с описываемыми в настоящем документе устройствами доставки лекарственных средств можно применять и другие способы лечения. Например, способ лечения может дополнительно включать хирургическое вмешательство; облучение; или системную химиотерапию.

В еще одном варианте осуществления пациент нуждается в лечении гиперфибринолиза. Не имеющие ограничительного характера примеры конкретных лекарственных средств, которые можно применять в способах лечения гиперфибринолиза, включают транексамовую кислоту, аминокaproновую кислоту и их комбинации.

В других вариантах осуществления способы лечения могут включать высвобождение противовоспалительного агента, противофиброзного агента или их комбинации из установленных устройств доставки лекарственных средств.

Публикации, цитируемые в настоящем документе, и материалы, для которых они цитируются, специально включены путем ссылки.

В приведенных в настоящем документе описаниях термины «включает в себя», «представляет собой», «включает», «имеет» и «содержит» используются в неограничивающей форме и потому должны интерпретироваться как «включающие, но не ограничивающиеся приведенным». Когда способы, системы или устройства описываются в пунктах формулы изобретения или в тексте как «включающие» различные компоненты или стадии, эти способы или системы могут также «состоять по существу из» или «состоять из» различных компонентов или стадий, если иное не оговорено особо.

В настоящем документе могут быть описаны различные диапазоны числовых значений. Если заявители описывают или включают в формулу изобретения любого рода диапазон, намерение заявителей заключается в описании или включении в формулу изобретения по отдельности каждого возможного числа, которое обоснованно может входить в такой диапазон, включая конечные точки диапазона, и любые поддиапазоны и комбинации поддиапазонов, входящих в него, если иное не оговорено особо. Кроме того, все численные значения конечных точек описываемых в настоящем документе диапазонов являются приблизительными. В качестве представительного примера в одном варианте осуществления заявители описывают, что устройство доставки лекарственных средств имеет длину от около 1,5 см до около 3 см при нахождении в форме для удержания. Этот диапазон следует интерпретировать как включающий длины от около 1,5 см до около 3 см и дополнительно включающий «приблизительно» каждое из значений 1,6 см, 1,7 см, 1,8 см, 1,9 см, 2 см, 2,1 см, 2,2 см, 2,3 см, 2,4 см, 2,5 см, 2,6 см, 2,7 см, 2,8 см и 2,9 см, включая любые диапазоны и поддиапазоны между любыми из этих значений.

Термин «около» при использовании в настоящем документе относится к значениям, которые отличаются не более чем на 5% от приведенного значения. Например, «около 2 см» охватывает диапазон от 1,9 см до 2,1 см.

Многие модификации и иные реализации представленного в настоящем документе описания станут очевидными после изучения подробного описания, приведенного в вышеизложенном обсуждении и сопровождающих его чертежах. Таким образом, следует понимать, что изобретение не должно быть ограничено конкретными описанными вариантами реализации и что модификации и другие варианты реализации должны быть включены в объем приложенных пунктов формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими не имеющими ограничительного характера примерами.

Пример 1. Устройства доставки лекарственных средств

Для тестирования *in vitro* было изготовлено устройство с высвобождением гемцитабина. Для создания систем применяли полиуретановые трубки с двойным материалом. Просвет-резервуар для лекарственного средства устройства доставки лекарственных средств по данному примеру содержал порошковую смесь гидрохлорида гемцитабина, которая включала гидрохлорид гемцитабина, поливинилпирролидон (ПВП) KOLLIDON® 30 (BASF Corp., США), и коллоидный оксид кремния CAB-O-SIL® (Cabot Corp., США).

Устройства доставки лекарственных средств имели структуру с двумя просветами, которая включала просвет для проволочного направителя по существу круглой формы и просвет-резервуар для лекарственного средства, имеющий серповидную форму в сечении, такую как просвет-резервуар для лекарственного средства, изображенный на **ФИГ. 1С**. Упругий корпус устройства был изготовлен из наполненного сульфатом бария полиуретана Tecoflex (TECOFLEX™ EG-80A-B20, 20% сульфата бария в качестве наполнителя, полиуретан Tecoflex, Lubrizol Life Sciences, США) и полиуретана TECORHILIC™ TPU (HP-60D-35, Lubrizol Life Sciences, США). Полиуретан Tecoflex выполнял роль водонепроницаемого и непроницаемого для лекарственного средства материала с сульфатом бария в качестве наполнителя, данный материал дает возможность визуализации при введении устройства. Этот материал обеспечивает возможность диффундирования воды внутрь устройства доставки лекарственных средств, вследствие чего имеющийся в устройстве запас лекарственного средства растворяется. Полиуретан TECORHILIC™ TPU применяли для формирования проницаемой для лекарственного средства полоски. Таким образом, полиуретан TECORHILIC™ TPU представляет собой водонепроницаемый и проницаемый для лекарственного средства материал, который давал воде доступ внутрь устройства доставки лекарственных средств и позволял растворенному лекарственному средству проходить через проницаемую для лекарственного средства полоску и выходить в пространство, окружающее устройство доставки лекарственных средств.

Первый конец просвета-резервуара для лекарственного средства устройства доставки лекарственных средств был термически закрыт первым разделителем.

Впоследствии в просвет-резервуар для лекарственного средства устройства доставки лекарственных средств была упакована порошковая смесь гидрохлорида гемцитабина, и второй конец просвета-резервуара для лекарственного средства был термически закрыт вторым разделителем, запечатывая/герметично закрывая просвет-резервуар для лекарственного средства.

Устройство доставки лекарственных средств этого примера показано на **ФИГ. 4А-4С**. Устройство **400** доставки лекарственных средств включало внешнюю стенку **406**, сформированную из полиуретана Tescoflex с проницаемой для лекарственного средства полоской **424** из полиуретана Tescophilic. Каждый конец просвета-резервуара **407** для лекарственного средства был термически закрыт разделителем **420**, а в просвет-резервуар для лекарственного средства был загружен запас **416** лекарственного средства, порошковая смесь гидрохлорида гемцитабина. Проницаемая для лекарственного средства полоска **424** проходила вдоль всей длины устройства доставки лекарственных средств для создания пути для высвобождения лекарственного средства путем чресстеночной диффузии, как показано стрелками, проходящими сквозь проницаемую для лекарственного средства полоску **424** на **ФИГ. 4С**. На **ФИГ. 4С** также показан просвет **412** для проволочного направителя, образованный между внешней стенкой **406** и внутренней стенкой **408**.

Кроме того, была изготовлена альтернативная конструкция устройства, которая включала наличие дополнительного разделителя в середине просвета-резервуара для лекарственного средства. Такую конструкцию, в частности, используют, когда средний разделитель и концевые разделители включают рентгеноконтрастный материал, что обеспечивает возможность трехточечной визуализации устройства при его установке *in vivo*. В таком варианте осуществления отпадает необходимость включения рентгеноконтрастного материала в материал упругого корпуса. Пример такого устройства доставки лекарственного средства показан на **ФИГ. 5А-5С**. Устройство **500** доставки лекарственных средств включало внешнюю стенку **506**, сформированную из полиуретана Tescoflex, с проницаемой для лекарственного средства полоской **524** из полиуретана Tescophilic. Каждый конец просвета-резервуара **507** для лекарственного средства был герметично закрыт разделителем **520** из полиуретана Tescoflex. Просвет-резервуар для лекарственного средства содержал запас **516** лекарственного средства (порошковая смесь гидрохлорида гемцитабина) и разделитель **550** из полиуретана Tescoflex, который был расположен приблизительно посередине между концевыми разделителями **520**. Процесс сборки включал (i) помещение около половины порошковой смеси гемцитабина в просвет-резервуар для лекарственного средства после установки первого разделителя, (ii) установку среднего разделителя в просвет-резервуар для лекарственного средства, (iii) помещение остального количества запаса лекарственного средства в просвет-резервуар для лекарственного средства и впоследствии (iv) установку второго концевого разделителя. Концы просвета-резервуара для лекарственного средства были термически

закрыты концевыми разделителями. Проницаемая для лекарственного средства полоска **524** проходила вдоль всей длины устройства доставки лекарственных средств для создания пути для высвобождения лекарственного средства путем чресстеночной диффузии, как показано стрелками, проходящими сквозь проницаемую для лекарственного средства полоску **524** на **ФИГ. 5С**. На **ФИГ. 5С** также показан просвет **512** для проволочного направителя, образованный между внешней стенкой **506** и внутренней стенкой **508**.

После сборки устройств доставки лекарственных средств им была придана форма для удержания с помощью процесса термофиксации: Устройства доставки лекарственных средств упруго деформировали в форму для удержания и впоследствии помещали в печь на 90°C в течение 10 минут. Устройства доставки лекарственных средств оставляли в форме для удержания на время их остывания до комнатной температуры, и устройства доставки лекарственных средств сохраняли форму для удержания. Были изготовлены одновитковые или многovitковые спиральные формы для удержания.

После придания устройствам доставки лекарственных средств формы для удержания к концам устройств доставки лекарственных средств были прикреплены шнуры извлечения. Шнуры извлечения представляли собой монофиламентный нейлоновый материал, их добавляли для способствования размещению устройства лекарственных средств, извлечения устройства доставки лекарственных средств, или как размещения, так и извлечения устройства доставки лекарственных средств. В альтернативном варианте осуществления в качестве шнура извлечения можно применять монофиламентный полиэтиленовый материал, благодаря его способности сохранять механические свойства *in vivo*. Шнуры извлечения выходили из просветов для проволочного направителя устройств доставки лекарственных средств и через (на расстоянии 2,5 мм от края устройств доставки лекарственных средств) [1] первые разделители в просветах-резервуарах для лекарственного средства и [2] внешнюю стенку напротив просвета-резервуара для лекарственного средства. Впоследствии шнуры извлечения протягивали, пока они не складывались вдвое, и связывали шнуры. Шнурам извлечения придавали такую длину, чтобы их конец мог находиться в мочевом пузыре испытуемого животного (описано ниже), чтобы их можно было легко захватить и извлечь в конце лечения.

Пример 2. Тестирование устройств доставки лекарственных средств In vivo

Миграцию двух устройств доставки лекарственных средств, имеющих разные формы для удержания, оценивали путем тестирования *in vivo*.

Конструкции с одновитковой спиралью (например, как показано на **ФИГ. 2**) с длиной 4 см и 6 см (при нахождении в по существу распрямленной форме для установки) устанавливали в полюсы почечной лоханки почек домашней йоркширской свиньи. При последующем вскрытии было обнаружено, что устройства доставки лекарственных средств мигрировали, и меньшие устройства доставки лекарственных средств были более

подвержены миграции, чем устройства доставки лекарственных средств большего размера. Кроме того, устройства доставки лекарственных средств в форме одновитковой спирали имели меньшую длину, чтобы поместиться в имеющееся в почечной лоханке пространство, что ограничивало запас лекарственного средства.

Устройство доставки лекарственных средств в форме одновитковой спирали помещали в верхний и в нижний полюсы четырех почек у четырех особей домашней йоркширской свиньи. Двум животным на 10 дней устанавливали два малых (т. е. 4 см) устройства доставки лекарственных средств в форме одновитковой спирали (всего четыре малых устройства доставки лекарственных средств), и одному животному на 10 дней устанавливали два больших (т. е. 6 см) устройства доставки лекарственных средств. Оставшемуся животному на 10 дней устанавливали одно большое (т. е. 6 см) устройство доставки лекарственных средств из-за малой геометрии почечной лоханки. Одно из четырех малых устройств доставки лекарственных средств мигрировало в проксимальный отдел мочеточника, два малых устройства доставки лекарственных средств мигрировали в ворота почки, а оставшееся малое устройство доставки лекарственных средств оставалось в почке на момент вскрытия. Три больших устройства доставки лекарственных средств при вскрытии были обнаружены в почках. Таким образом, малые устройства доставки лекарственных средств оказались более подвержены миграции, чем устройства доставки лекарственных средств большего размера.

Спиральные (многовитковые) устройства доставки лекарственных средств с длиной 6 см и 8 см (при нахождении в по существу распрямленной форме для установки) и внутренним диаметром витка 0,5 см, и спиральные устройства доставки лекарственных средств с длиной 10 см и 12 см и внутренним диаметром витка 1 см устанавливали в полюсы почечной лоханки почек. При вскрытии было обнаружено, что устройства доставки лекарственных средств всех размеров не продемонстрировали значимой способности к миграции, что указывает на улучшение удержания для конструкции в виде многовитковой спирали по сравнению с конструкциями с одновитковой спиралью. Кроме того, оказалось, что удержание систем большей длины после размещения было более надежным, чем системы меньшей длины. Благодаря трехмерной форме многовитковые устройства доставки лекарственных средств касались стенок почечной лоханки во всех направлениях и тем самым улучшали удерживание. Из-за относительно сложной формы эти устройства доставки лекарственных средств, как правило, меньше перемещаются обратно в мочеточник и по нему. За счет большей длины многовитковых устройств доставки лекарственных средств также можно было применять больший запас лекарственного средства.

Спиральные конструкции устанавливали на семь дней в верхний полюс восьми почек у четырех особей домашней йоркширской свиньи. В приведенной ниже таблице приведены детали установки спиральных конструкций данного примера:

Л	С	Р
	т	а
ж	о	з
и	р	м
в	о	е
о	н	р
т	а	
н		с
о		п
г		и
о		р
		а
		л
		ь
		н
		о
		й
		к
		о
		н
		с
		т
		р
		у
		к
		п
		и
		и
		(
		с
		м
		)

1	Л	1
	е	2
	в	
	а	
	я	
1	Г	8
	р	
	а	
	в	
	а	
	я	
2	Л	1
	е	0
	в	
	а	
	я	
2	Г	1
	р	2
	а	
	в	
	а	
	я	
3	Л	1
	е	0
	в	
	а	
	я	
3	Г	1
	р	2
	а	
	в	
	а	
	я	
4	Л	6

	е	
	в	
	а	
	я	
4	Г	8
	р	
	а	
	в	
	а	
	я	

После семи дней одно из восьми устройств доставки лекарственных средств спиральной конструкции мигрировало в мочеточник. Возможно, что мигрирующее устройство доставки лекарственных средств было по меньшей мере частично сдвинуто при попытке снять фиксатор шнура извлечения. Устройства доставки лекарственных средств спиральной конструкции всех размеров (длины и диаметра витка) не продемонстрировали значимой способности к миграции, что указывает на общее улучшение удержания.

Пример 3. Вариации формы устройства доставки лекарственных средств

Формировали показанное на **ФИГ. 6** устройство доставки лекарственных средств с тремя витками в спиральном участке и прямыми концами, проходящими примерно перпендикулярно спиральному участку устройства. Прямым концам придавали требуемую форму с помощью термофиксации и укладывали диагонально поперек устройства. Внешний диаметр витков составлял 12 мм.

Производили показанное на **ФИГ. 7** устройство доставки лекарственных средств с шестью витками в спиральном участке и прямыми концами, сформированными с помощью термофиксации. Внешний диаметр витков устройства составлял 8 мм. Длина устройства в развернутом виде составляла 120 мм.

Производили показанное на **ФИГ. 8** устройство доставки лекарственных средств с тремя витками, разделенными двумя промежуточными прямыми частями. Длина устройства в развернутом виде составляла 85 мм.

Получали показанное на **ФИГ. 9** устройство доставки лекарственных средств с двумя витками, разделенными одной промежуточной прямой частью. Длина устройства в развернутом виде составляла 75 мм.

Кроме того, формировали устройство доставки лекарственных средств с восемью витками и прямыми концами. Устройство имело внешний диаметр витков 7 мм.

Переднему концу каждого из этих устройств с помощью термообработки придавали сужающуюся форму, как показано на **ФИГ. 10А**.

Пример 4. Высвобождение лекарственного средства In Vitro

Несколько вариантов осуществления устройств доставки лекарственных средств по примеру 1 испытывали на высвобождение гемцитабина *in vitro*. Различные испытанные в данном примере варианты осуществления включали устройства доставки лекарственных средств, которые [1] имели различные угловые размеры дуг проницаемых для лекарственного средства полосок, [2] были изготовлены с использованием различных способов прикрепления шнура извлечения, [3] имели различные длины и [4] имели различные термофиксированные формы.

Каждое устройство доставки лекарственных средств помещали в 300 г деионизированной воды при температуре 37°C и проводили измерения по точкам в предварительно заданные моменты времени для построения профилей высвобождения *in vitro*.

а. Угловые размеры полосок

Испытывали устройства доставки лекарственных средств, имеющие два разных угловых размера дуг полосок. Угловой размер дуги полоски для первого устройства доставки лекарственных средств составлял 60°, а угловой размер дуги полоски для второго устройства доставки лекарственных средств составлял 120°.

При меньшем угловом размере дуги полоски (т. е. 60°) продолжительность высвобождения была выше. Продолжительность профиля высвобождения устройства доставки лекарственных средств, имеющего угловой размер дуги полоски 120°, составляла 4 дня, тогда как продолжительность профиля высвобождения устройства доставки лекарственных средств, имеющего угловой размер дуги полоски 60°, составляло 7 дней.

б. Крепление шнура извлечения

Способ крепления шнура извлечения, описанный в примере 1, привел к отсутствию протекания и был самым простым способом крепления из испытанных.

с. Длина устройства доставки лекарственных средств

Были испытаны устройства доставки лекарственных средств, которые имели одновитковую спиральную форму для удержания или многовитковую спиральную форму для удержания и длину 4 см (одновитковая спиральная форма для удержания), 8 см (одновитковая спиральная форма для удержания), 10 см (многовитковая спиральная форма для удержания) и 12 см (многовитковая спиральная форма для удержания) в относительно распрямленной форме для установки. Однако устройства доставки лекарственных средств с длиной 4 см и 8 см нежелательным образом мигрировали после установки. Устройства доставки лекарственных средств с длиной 10 см и 12 см не мигрировали нежелательным образом после установки, а изменение длины (с 4 см или 8 см) не повлияло на продолжительность высвобождения лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств, но такое изменение привело к увеличению пиковой скорости высвобождения.

д. Термофиксированная конфигурация

Изменения в термофиксированной конфигурации не имели заметного эффекта на профиль высвобождения для устройств доставки лекарственных средств.

На **ФИГ. 11** представлены профили высвобождения для двух различных устройств доставки лекарственных средств данного примера, причем первое устройство имело полосу с угловым размером дуги 60° , длиной 10 см при нахождении в относительно распрямленной форме для установки и термофиксированную конфигурацию в виде многовитковой спирали. Второе устройство доставки лекарственных средств было идентично первому, за исключением длины, которая составляла 12 см. На графиках на **ФИГ. 11** показано, что достигаемые двумя устройствами доставки лекарственных средств скорости высвобождения совпадали, но устройство с большей длиной (устройство 2) высвобождало большее количество лекарственного препарата в каждый из дней 1-9.

е. Угловой размер полосы

Изменения углового размера полосы не имели заметного эффекта на профиль высвобождения для испытанных устройств доставки лекарственных средств, когда устройство с меньшим угловым размером полосы имело больший запас лекарственного средства.

На **ФИГ. 12** представлены профили высвобождения для двух различных конфигураций устройств доставки лекарственных средств: первую конфигурацию устройства доставки лекарственных средств готовили с использованием в качестве базового материала EG-100A-B20, а вторую конфигурацию устройства доставки лекарственных средств - с использованием в качестве базового материала EG-80A-B20. Материал EG-100A-B20 имеет большую жесткость, и за счет него повысилась прочность на сжатие устройства доставки лекарственных средств, и тем самым было обеспечено меньшее смятие устройства доставки лекарственных средств при его проталкивании по проволочному направителю. Первая конфигурация устройства доставки лекарственных средств имела внешний диаметр 9Fr и больший потенциальный запас лекарственного средства, тогда как вторая конфигурация имела внешний диаметр 8Fr. Проницаемая для лекарственного средства полоска обоих устройств доставки лекарственных средств была изготовлена из HP-60D-35. Угловой размер полосы второй конфигурации составлял 60° . Поскольку первая конфигурация имеет больший потенциальный запас лекарственного средства, ее угловой размер полосы был уменьшен до 55° для сохранения величины пикового высвобождения на профиле лекарственного средства. Как показано на **ФИГ. 12**, несмотря на внесенные в устройство доставки лекарственных средств модификации для получения второй конфигурации, обе конфигурации имели очень сходные профили высвобождения лекарственного средства с сохранением величины пикового высвобождения.

Пример 5. Таблетки серповидной формы

Были изготовлены таблетки серповидной формы, включая таблетки, соответствующие размерам просвета-резервуара для лекарственного средства устройств

доставки лекарственных средств по примеру 1. Таблетки серповидной формы получали с применением автоматизированного однопозиционного пресса и смеси плацебо. Таблетки серповидной формы напоминали таблетку, изображенную на **ФИГ. 13**.

Примерные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Устройство доставки лекарственных средств для установки в почечную лоханку пациента, причем устройство доставки лекарственных средств содержит: упругий корпус, при этом упругий корпус содержит (i) внешнюю трубку, содержащую внешнюю стенку вытянутой формы, и (ii) дугообразную внутреннюю стенку вытянутой формы, расположенную внутри внешней трубки и неразъемно соединенную с внутренней поверхностью внешней стенки вдоль двух противоположных краев дугообразной внутренней стенки, при этом внешняя и внутренняя стенки вместе создают (a) просвет для проволочного направителя на вогнутой стороне внутренней стенки и (b) просвет-резервуар для лекарственного средства на противоположной выпуклой стороне внутренней стенки, причем просвет-резервуар для лекарственного средства закрыт на его противоположных концах; и запас лекарственного средства, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем запас лекарственного средства содержит по меньшей мере одно лекарственное средство, при этом устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью упругой деформации из формы для установки для проведения устройства доставки лекарственных средств через мочеточник и в почечную лоханку пациента в форму для удержания, выполненную с возможностью предотвращения миграции устройства из почечной лоханки.

Вариант осуществления 2. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 1, причем устройство принимает форму для удержания в отсутствие проволочного направителя, введенного в просвет для проволочного направителя.

Вариант осуществления 3. Устройство доставки лекарственных средств по вариантам осуществления 1 или 2, причем форма для удержания имеет вид многовитковой спирали.

Вариант осуществления 4. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 3, причем многовитковая спиральная форма для удержания имеет от двух до десяти витков.

Вариант осуществления 5. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-4, причем внешняя трубка содержит два разных структурных материала, причем первый материал непроницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе, а второй материал проницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе; и при этом второй материал находится рядом с запасом лекарственного средства.

Вариант осуществления 6. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 5, причем второй материал имеет форму проницаемой для лекарственного средства полоски, проходящей по длине вытянутой внешней стенки.

Вариант осуществления 7. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 6, причем внешняя стенка имеет цилиндрическую форму, а проницаемая для лекарственного средства полоска имеет угловой размер дуги от около 30° до около 120° окружности внешней трубки в поперечном сечении.

Вариант осуществления 8. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 7, причем проницаемая для лекарственного средства полоска имеет угловой размер дуги от около 60° до около 120° окружности внешней трубки в поперечном сечении.

Вариант осуществления 9. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-8, причем просвет-резервуар для лекарственного средства имеет серповидную форму в сечении.

Вариант осуществления 10. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-9, причем просвет для проволочного направителя имеет в сечении круглую форму.

Вариант осуществления 11. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-10, дополнительно содержащее просвет под рамку для удержания и рамку для удержания, расположенную в просвете под рамку для удержания, причем рамка для удержания представляет собой упругую проволоку, выполненную с возможностью перевода устройства доставки лекарственных средств на форму для удержания.

Вариант осуществления 12. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-11, причем форма для удержания представляет собой многовитковую спираль, а устройство доставки лекарственных средств имеет длину от около 5 см до около 15 см, от около 8 см до около 12 см или от около 10 см до около 12 см при нахождении в форме для установки.

Вариант осуществления 13. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 12, причем устройство доставки лекарственных средств имеет наибольшую ширину от около 0,5 см до около 1,4 см, от около 0,5 см до около 1 см или от около 0,5 см до около 1 см.

Вариант осуществления 14. Устройство доставки лекарственных средств по вариантам осуществления 12 или 13, причем устройство доставки лекарственных средств имеет длину от около 0,8 см до около 2 см, или от около 0,8 см до около 1,8 см, или от около 0,8 см до около 1,4 см при нахождении в форме для удержания.

Вариант осуществления 15. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором каждый из противоположных концов просвета-резервуара для лекарственного средства герметично закрыты разделителем.

Вариант осуществления 16. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-15, дополнительно содержащее по меньшей мере один средний разделитель, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства в положении между его противоположными концами.

Вариант осуществления 17. Устройство доставки лекарственных средств по вариантам осуществления 15 или 16, причем упругий корпус, концевые разделители и/или по меньшей мере один средний разделитель содержит рентгеноконтрастный материал-наполнитель.

Вариант осуществления 18. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-17, причем внешняя трубка содержит два разных структурных материала, причем первый материал содержит полиуретан Tescoflex, который непроницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе, а второй материал проницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе; и при этом второй материал находится рядом с запасом лекарственного средства.

Вариант осуществления 19. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 18, причем первый материал дополнительно содержит рентгеноконтрастный наполнитель.

Вариант осуществления 20. Устройство доставки лекарственных средств по вариантам осуществления 18 или 19, причем второй материал содержит полиуретан Tescophilic.

Вариант осуществления 21. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-20, дополнительно содержащее шнур извлечения, первый конец которого прикреплен к устройству доставки лекарственных средств.

Вариант осуществления 22. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 21, причем длины шнура извлечения достаточно для выхода конца шнура извлечения в мочевой пузырь пациента при установке устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку.

Вариант осуществления 23. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-22, дополнительно содержащее закрепленный на концевом участке упругого корпуса язычок, выполненный с возможностью его захвата пинцетом.

Вариант осуществления 24. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-23, причем запас лекарственного средства находится в твердой или полутвердой форме.

Вариант осуществления 25. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 24, причем запас лекарственного средства находится в форме порошка или множества таблеток.

Вариант осуществления 26. Устройство доставки лекарственных средств по

варианту осуществления 24, причем запас лекарственного средства находится в форме множества таблеток, которые имеют серповидную форму в сечении.

Вариант осуществления 27. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-26, причем внешняя трубка и внутренняя стенка образованы вместе в процессе совместной экструзии.

Вариант осуществления 28. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-27, причем упругий корпус термически обрабатывают для придания ему памяти формы для удержания.

Вариант осуществления 29. Система для введения лекарственного средства нуждающемуся в этом пациенту, причем система содержит: устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-28; и систему установки с проволочным направителем для установки устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку пациента, причем система установки с проволочным направителем включает (i) проволочный направлятель, выполненный с возможностью функционального соединения с устройством доставки лекарственных средств и имеющий дистальный концевой участок, выполненный с возможностью прохождения в почечную лоханку, при этом противоположный проксимальный концевой участок выходит из уретры пациента, и (ii) толкающее устройство для проталкивания устройства доставки лекарственных средств по проволочному направлятелю и сбрасывания его с дистального конца в почечную лоханку.

Вариант осуществления 30. Система по варианту осуществления 29, причем размеры проволочного направлятеля в сечении выбраны для прохождения через просвет для проволочного направлятеля устройства доставки лекарственных средств.

Вариант осуществления 31. Система по вариантам осуществления 29 или 30, причем толкающее устройство содержит: плунжер; рукоятку; оболочку, проходящую между плунжером и рукояткой и передающую плунжеру проталкивающее усилие, прикладываемое к рукоятке; и внутренний канал для приема проволочного направлятеля так, что толкающее устройство может перемещаться по проволочному направлятелю.

Вариант осуществления 32. Система по варианту осуществления 31, причем плунжер дополнительно содержит ограничитель, выполненный с возможностью указания на отделение устройства доставки лекарственных средств от проволочного направлятеля.

Вариант осуществления 33. Способ введения лекарственного средства нуждающемуся в этом пациенту, причем способ включает: установку устройства доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 1-28 в почечную лоханку пациента, при этом устройство доставки лекарственных средств полностью находится внутри почечной лоханки, за необязательным исключением в виде шнура извлечения, выполненного с возможностью прохождения в мочевой пузырь пациента или через мочевой пузырь и в уретру пациента или через нее; и высвобождение лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку.

Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, причем лекарственное средство высвобождают посредством чресстеночной диффузии через по меньшей мере участок внешней стенки.

Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, причем: внешняя стенка содержит два разных структурных материала, причем первый материал непроницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе, а второй материал проницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе; второй материал находится рядом с запасом лекарственного средства; а лекарственное средство высвобождают посредством чресстеночной диффузии через второй материал.

Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 33-35, причем установка устройства доставки лекарственных средств предусматривает: упругое деформирование устройства доставки лекарственных средств в форму для установки; введение устройства доставки лекарственных средств через уретру, мочевого пузыря и мочеточник пациента; и высвобождение устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке пациента так, что устройства доставки лекарственных средств упруго деформируются и принимают форму для удержания.

Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 33-36, причем установка устройства доставки лекарственных средств предусматривает: введение дистального конца проволочного направителя через уретру, мочевого пузыря, мочеточник пациента в почечную лоханку пациента; продвижение устройства доставки лекарственных средств по проволочному направителю к дистальному концу и от проксимального конца проволочного направителя, причем проволочный направитель находится в просвете для проволочного направителя, до расположения устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке; и впоследствии вытягивание проволочного направителя из просвета для проволочного направителя и из пациента.

Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, причем устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью упругой деформации из одновитковой или многовитковой спиральной формы для удержания в относительно распрямленную форму для введения, и при этом: во время стадии продвижения устройства доставки лекарственных средств вдоль проволочного направителя направитель, находящийся в просвете для проволочного направителя, прикладывает к устройству доставки лекарственных средств усилие для перевода устройства доставки лекарственных средств в относительно распрямленную форму для введения, а после стадии вытягивания проволочного направителя из просвета для проволочного направителя устройство доставки лекарственных средств упруго возвращается в форму для удержания в виде одновитковой или многовитковой спирали, предназначенной для удержания устройства доставки лекарственных средств внутри почечной лоханки пациента.

Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 33-38, причем устройство доставки лекарственных средств содержит рентгеноконтрастную метку или агент, и причем способ дополнительно включает определение местонахождения устройства доставки лекарственных средств в теле пациента с помощью радиографии.

Вариант осуществления 40. Способ по любому из вариантов осуществления 33-39, причем после установки устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку моча диффундирует в просвет-резервуар для лекарственного средства и вступает в контакт с лекарственным средством, содержащимся в просвете-резервуаре для лекарственного средства, образуя раствор лекарственного средства, который затем высвобождается в почечную лоханку.

Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 40, причем: внешняя стенка содержит два разных структурных материала, причем первый материал непроницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе, а второй материал проницаем для лекарственного средства, когда лекарственное средство находится в растворе; и после установки устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку моча диффундирует в просвет-резервуар для лекарственного средства путем чресстеночной диффузии через первый и/или второй материал, приходит в контакт с лекарственным средством, содержащимся в просвете-резервуаре для лекарственного средства, и образует раствор лекарственного средства, который затем высвобождается в почечную лоханку путем чресстеночной диффузии через второй материал.

Вариант осуществления 42. Способ по любому из вариантов осуществления 33-41, причем скорость высвобождения лекарственного средства из устройства доставки лекарственных средств остается по существу постоянной в течение периода от 36 часов до 7 дней.

Вариант осуществления 43. Способ введения лекарственного средства нуждающемуся в этом пациенту, включающий: установку устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку пациента; и непрерывное высвобождение лекарственного средства из установленного устройства доставки лекарственных средств в мочу в почечной лоханке в течение продолжительного периода лечения длительностью по меньшей мере 24 часа, причем устройство доставки лекарственных средств полностью содержится внутри почечной лоханки с необязательным исключением в виде шнура извлечения, проходящего по меньшей мере в мочеточник пациента.

Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 43, причем продолжительность периода лечения от одного дня до 90 дней.

Вариант осуществления 45. Способ по вариантам осуществления 43 или 44, причем лекарственное средство высвобождают из устройства доставки лекарственных средств путем чресстеночной диффузии или за счет осмотического давления, выдавливающего лекарственное средство через отверстие в стенке устройства доставки лекарственных

средств.

Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, причем пациент нуждается в лечении и/или профилактике инфекции мочевыводящих путей или пиелонефрита.

Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, причем лекарственное средство содержит антимикробный агент.

Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 46, причем лекарственное средство содержит аминокликозид, пептид или миметик железа.

Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 46, причем лекарственное средство содержит антибиотик, антибактериальный агент, противогрибковый агент, противовирусный агент, антипаразитарный агент, дезинфицирующий агент или антисептический агент.

Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 46, причем лекарственное средство содержит ослабленные бактерии/патоген для колонизации урогенитального тракта непатогенными бактериями и для предотвращения повторной инфекции мочевыводящих путей или пиелонефрита.

Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, причем пациент нуждается в лечении почечно-клеточной карциномы.

Вариант осуществления 52. Способ по варианту осуществления 51, причем лекарственное средство выбрано из эверолимуса, альдеслейкина, бевацизумаба, акситиниба, сорафенибтозилата, гидрохлорида пазопаниба, сунитинибамалата, темзиролимуса, гемцитабина и их комбинаций.

Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, причем пациент нуждается в лечении уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей.

Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53, причем лекарственное средство выбрано из вакцины Бацилла Кальметта - Герена (БЦЖ), митомицина С, БЦЖ/интерферона, интерферона-2а, эпирубицина, доксорубицина, тиотепы, гемцитабина и их комбинаций.

Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, причем пациент нуждается в лечении гиперфибринолиза.

Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, причем лекарственное средство выбрано из транексамовой кислоты, аминокaproновой кислоты и их комбинаций.

Вариант осуществления 57. Способ по любому из вариантов осуществления 43-45, причем пациент нуждается в лечении мочекаменной болезни.

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 57, причем установку устройства доставки лекарственных средств в почечную лоханку выполняют после проведения пациенту дистанционной ударно-волновой литотрипсии для удаления

камней в почках.

Вариант осуществления 59. Способ по вариантам осуществления 57 или 58, причем лекарственное средство выбрано из противомикробных препаратов, подщелачивающих агентов, подкисляющих агентов, ингибиторов уреазы и их комбинаций.

Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 43-59, причем устройство доставки лекарственных средств представляет собой устройство по любому из вариантов осуществления 1-28.

Вариант осуществления 61. Устройство доставки лекарственных средств для установки в почечную лоханку пациента, причем устройство доставки лекарственных средств содержит: упругий корпус вытянутой формы, причем упругий корпус содержит просвет для проволочного направителя и отдельный просвет-резервуар для лекарственного средства, и запас лекарственного средства, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем запас лекарственного средства содержит по меньшей мере одно лекарственное средство, при этом устройство доставки лекарственных средств выполнено с возможностью упругой деформации из формы для установки, выполненной с возможностью проведения устройства доставки лекарственных средств через мочеточник и в почечную лоханку пациента, и в спиральную форму для удержания, выполненную с возможностью предотвращения миграции устройства из почечной лоханки.

Вариант осуществления 62. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 61, причем многовитковая спиральная форма для удержания имеет от двух до десяти витков.

Вариант осуществления 63. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 61 или 62, причем устройство принимает форму для удержания в отсутствие проволочного направителя, введенного в просвет для проволочного направителя, и при этом упругий корпус (i) термически обрабатывают для придания ему памяти формы для удержания, и/или (ii) он дополнительно содержит просвет под рамку для удержания и рамку для удержания, расположенную в просвете под рамку для удержания, причем рамка для удержания представляет собой упругую проволоку, выполненную с возможностью изменения формы устройства доставки лекарственных средств на форму для удержания

Вариант осуществления 64. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-63, дополнительно содержащее шнур извлечения, первый конец которого прикреплен к концевому участку вытянутого упругого корпуса, причем длины шнура извлечения достаточно для выхода конца шнура извлечения в мочевой пузырь пациента при установке устройства доставки лекарственных средств в почечной лоханке.

Вариант осуществления 65. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-64, причем запас лекарственного средства

находится в форме порошка, множества таблеток или в полутвердой форме, такой как гель.

Вариант осуществления 66. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-65, причем упругий корпус вытянутой формы содержит водопроницаемую стенку, выполненную с возможностью обеспечения диффузии мочи в просвете-резервуаре для лекарственного средства для вхождения в контакт с запасом лекарственного средства.

Вариант осуществления 67. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-66, причем упругий корпус вытянутой формы содержит проницаемую для лекарственного средства стенку, смежную с просветом-резервуаром для лекарственного средства, причем проницаемая для лекарственного средства стенка выполнена с возможностью обеспечения диффузии находящегося в растворе лекарственного средства за пределы устройства.

Вариант осуществления 68. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 67, причем упругий корпус вытянутой формы дополнительно содержит непроницаемую для лекарственного средства стенку, смежную с просветом-резервуаром для лекарственного средства.

Вариант осуществления 69. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 68, причем проницаемая для лекарственного средства стенка содержит полиуретан Тесophilic, а непроницаемая для лекарственного средства стенка содержит полиуретан Тесoflex.

Вариант осуществления 70. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 68 или 69, причем проницаемая для лекарственного средства стенка имеет форму проницаемой для лекарственного средства полоски, проходящей по длине упругого корпуса.

Вариант осуществления 71. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-70, причем каждый из противоположных концов просвета-резервуара для лекарственного средства герметично закрыт концевым разделителем.

Вариант осуществления 72. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-71, дополнительно содержащее по меньшей мере один средний разделитель, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства в положении приблизительно посередине между противоположными концами упругого корпуса вытянутой формы.

Вариант осуществления 73. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 71 или 72, причем упругий корпус, концевые разделители и/или по меньшей мере один средний разделитель содержит рентгеноконтрастный наполнитель.

Вариант осуществления 74. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-73, причем просвет-резервуар для лекарственного

средства имеет серповидную форму в сечении, а запас лекарственного средства содержит порошок или множество таблеток серповидной формы.

Вариант осуществления 75. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-74, причем упругий корпус содержит один или более водопроницаемых термопластичных полиуретанов.

Вариант осуществления 76. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-75, причем форма для удержания имеет спиральный участок с одним прямым концом.

Вариант осуществления 77. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-75, причем форма для удержания имеет спиральный участок с двумя прямыми концами.

Вариант осуществления 78. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-77, причем форма для удержания имеет спиральный участок и по меньшей мере один промежуточный прямой участок.

Вариант осуществления 79. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 78, причем форма для удержания содержит два или более промежуточных прямых участка.

Вариант осуществления 80. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-79, причем в корпусе устройства предусмотрена трубка, содержащая базовый материал EG-100A-B20 и материал полосы HP-60D-35, причем угловой размер полосы составляет около 55 градусов.

Вариант осуществления 81. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-80, причем корпус устройства имеет внешний диаметр 9Ft.

Вариант осуществления 82. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-81, причем два противоположных концевых участка корпуса устройства являются прямыми и проходят в направлении, приблизительно перпендикулярном плоскости, в которой лежат витки спирального участка при нахождении устройства в форме для удержания.

Вариант осуществления 83. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-82, причем внешний диаметр витков составляет от 8 мм до 12 мм, а устройство имеет от 3 до 8 витков.

Вариант осуществления 84. Устройство доставки лекарственных средств по любому из вариантов осуществления 61-83, причем запас лекарственного средства содержит по меньшей мере 90% масс. лекарственного средства, предпочтительно по меньшей мере 95% масс. лекарственного средства, а запас лекарственного средства находится в форме упакованного порошка или множества таблеток.

Вариант осуществления 85. Устройство доставки лекарственных средств по варианту осуществления 84, причем лекарственное средство представляет собой

гидрохлорид гемцитабина.

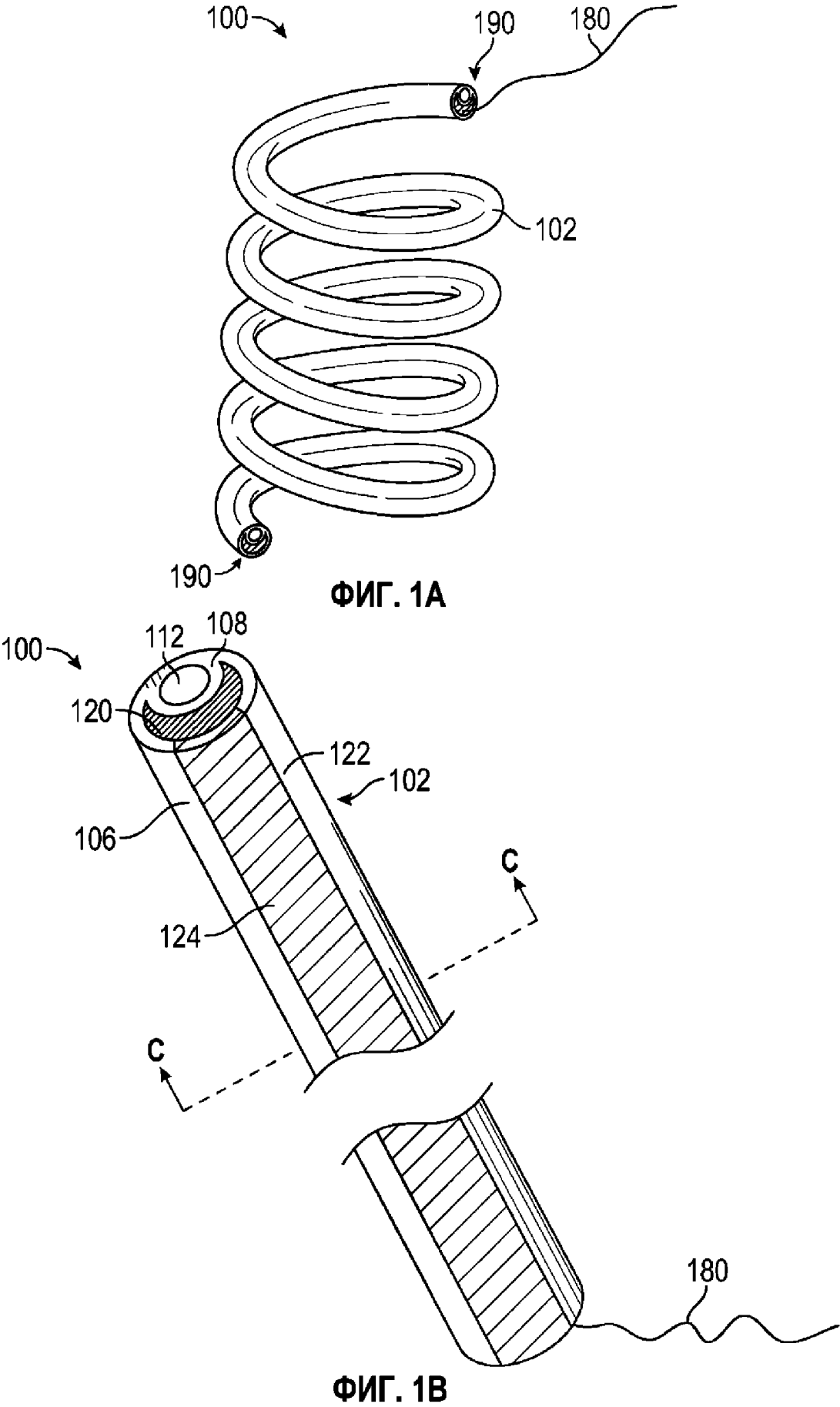
Вариант осуществления 86. Устройство, система или способ по любому из вариантов осуществления 1-85, причем устройство доставки лекарственных средств содержит суживающийся конец, выполненный с возможностью использования в качестве переднего конца, облегчающего введение устройства через уретру и мочеточник и в почечную лоханку пациента.

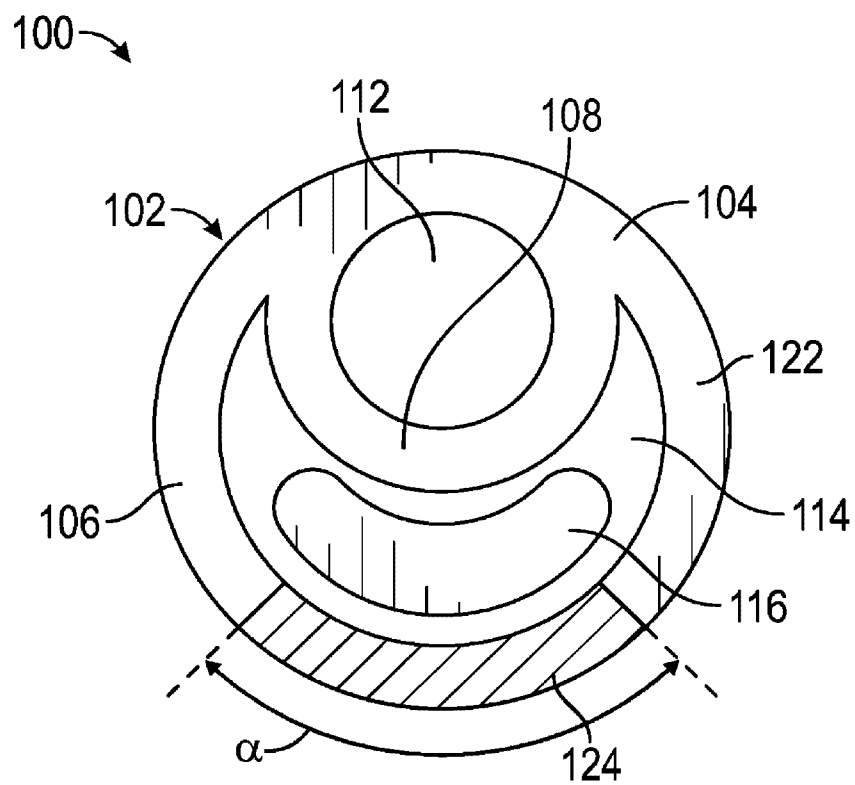
Вариант осуществления 87. Устройство, система или способ по варианту осуществления 86, причем устройство доставки лекарственных средств дополнительно содержит сужающийся конец, выполненный с возможностью использования в качестве заднего конца.

Вариант осуществления 88. Устройство, система или способ по варианту осуществления 86 или 87, причем устройство доставки лекарственных средств дополнительно содержит по меньшей мере один шнур извлечения, присоединенный к устройству.

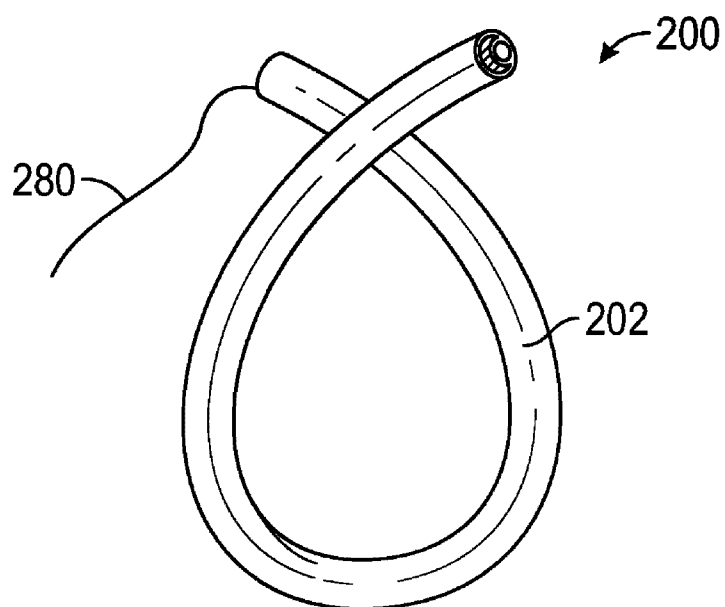
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка лекарственного средства, содержащая:
лекарственное средство; и
один или более эксципиентов в комбинации с лекарственным средством,
причем комбинация лекарственного средства и одного или более эксципиентов
находятся в форме таблетки, которая имеет серповидный профиль поперечного сечения.
2. Таблетка лекарственного средства по п. 1, причем таблетка имеет плоские
концевые стенки.
3. Таблетка лекарственного средства по п. 1 или 2, в которой лекарственное
средство составляет от 90% до 99% по массе таблетки.

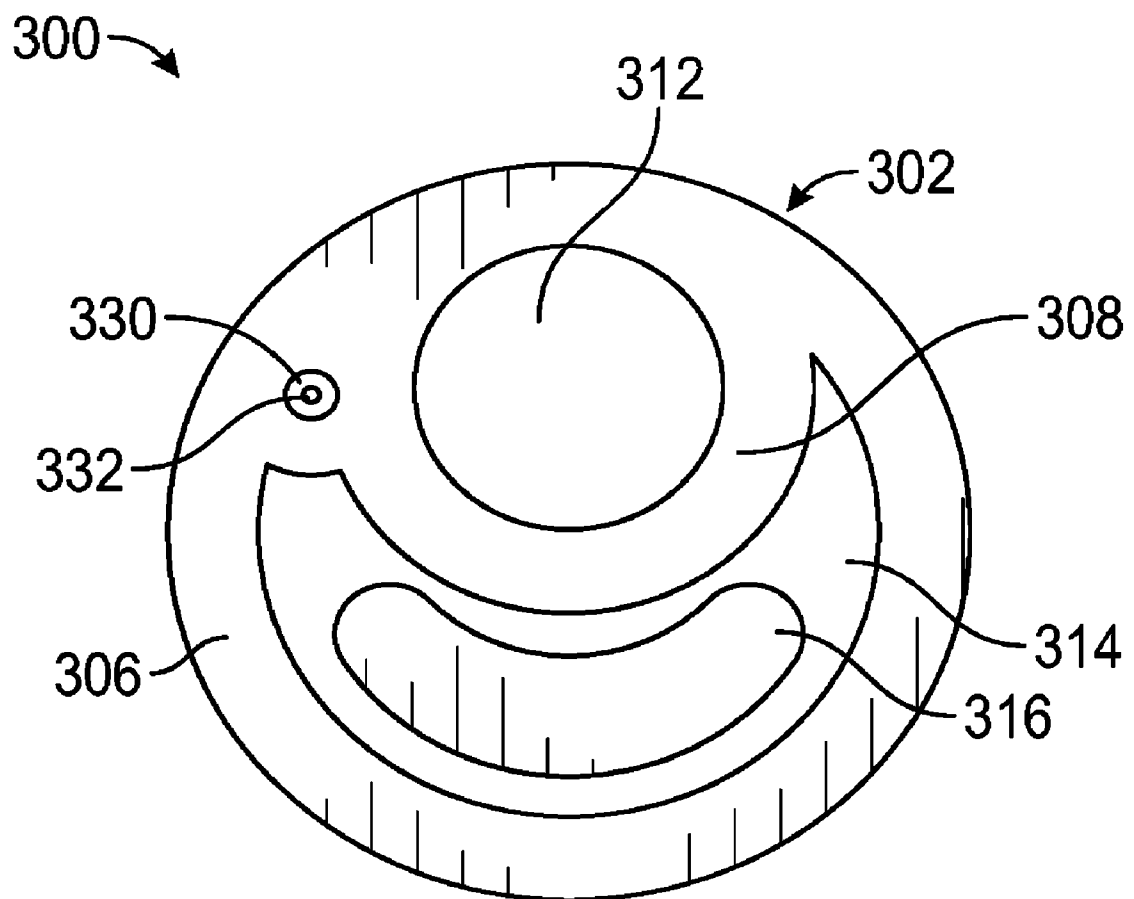




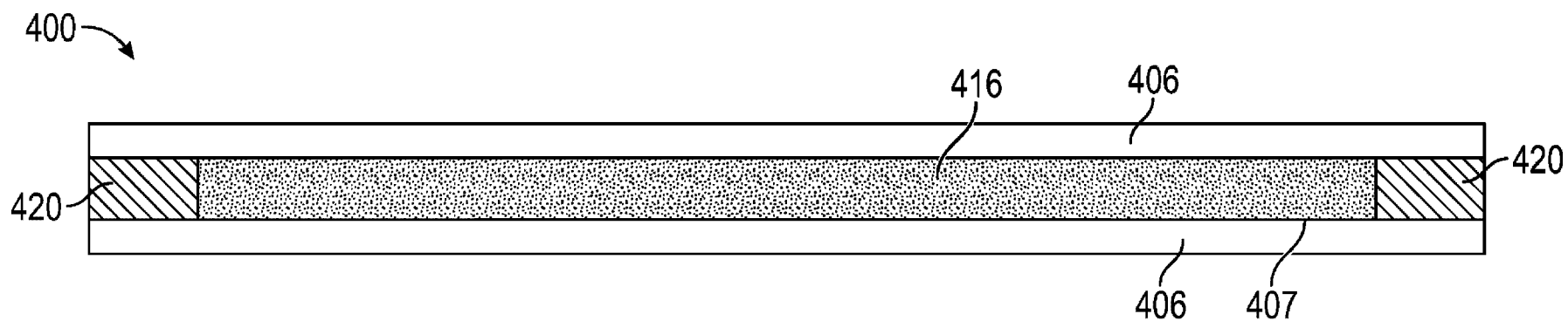
ФИГ. 1С



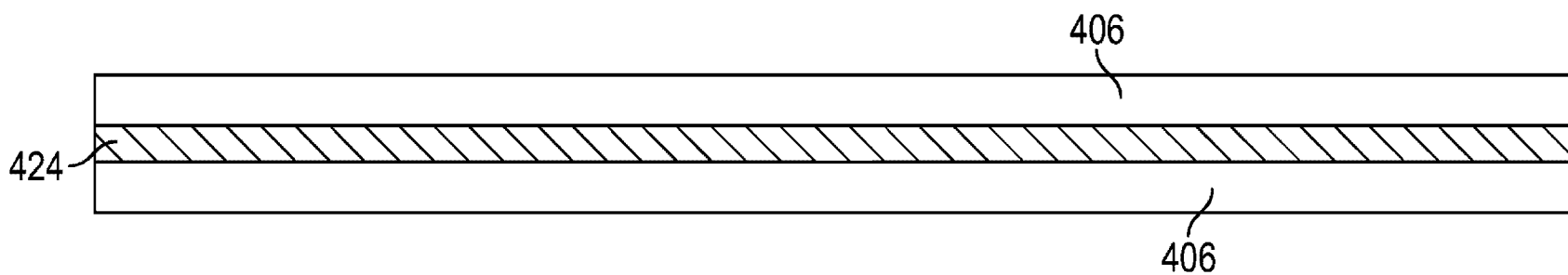
ФИГ. 2



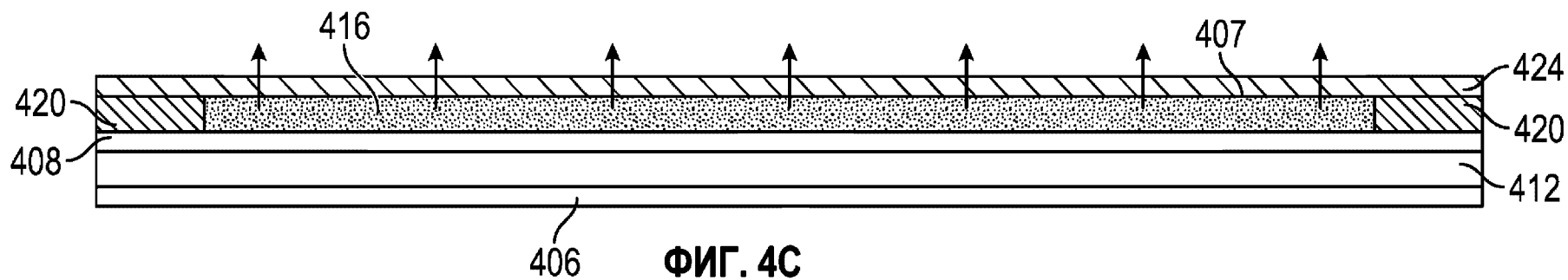
ФИГ. 3



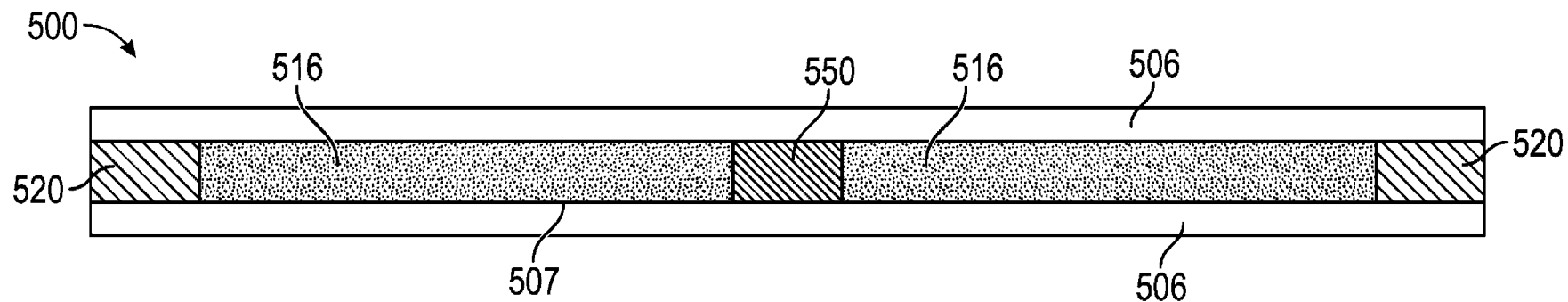
ФИГ. 4А



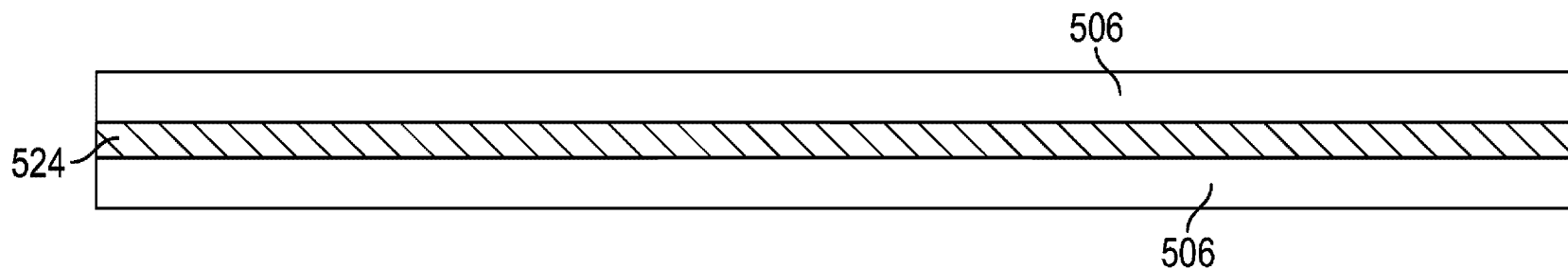
ФИГ. 4В



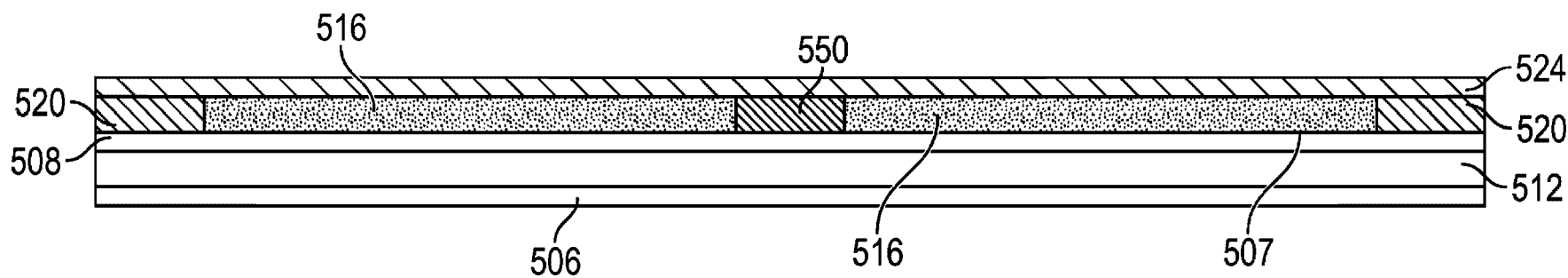
ФИГ. 4С



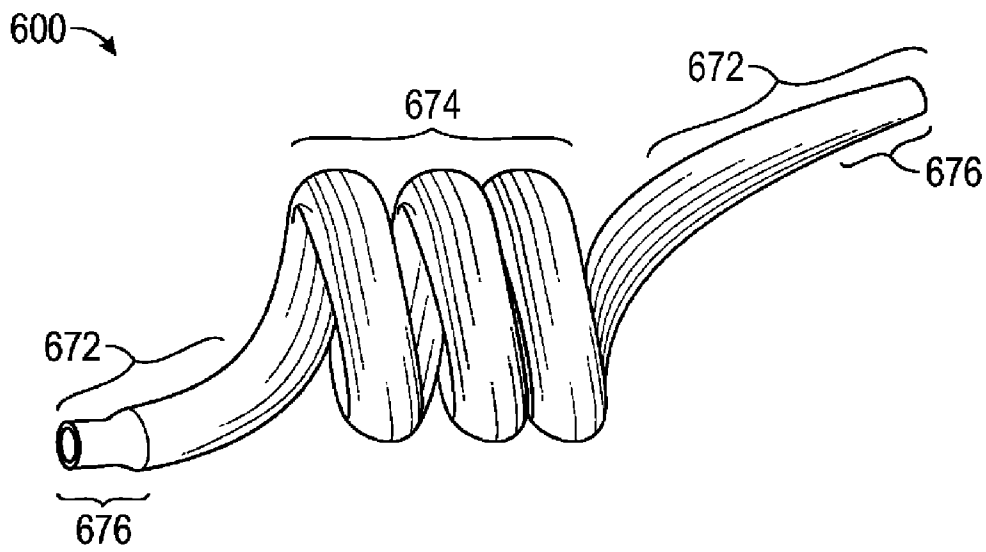
ФИГ. 5А



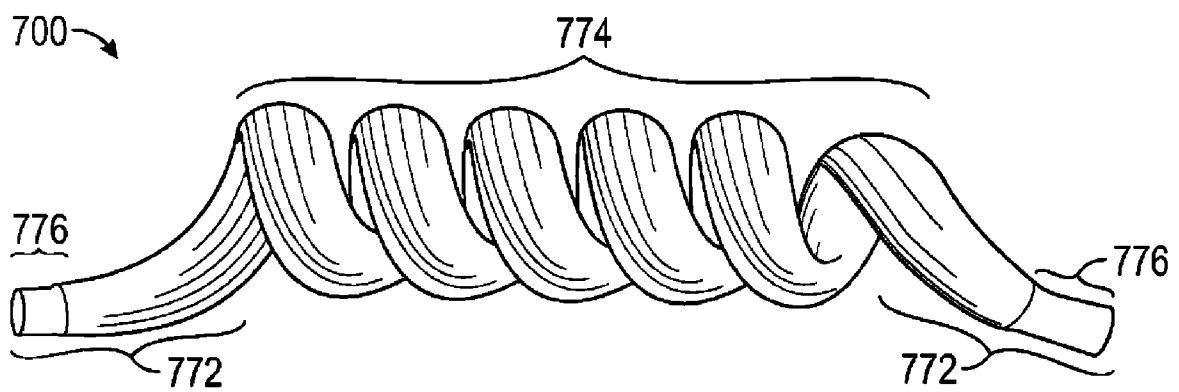
ФИГ. 5В



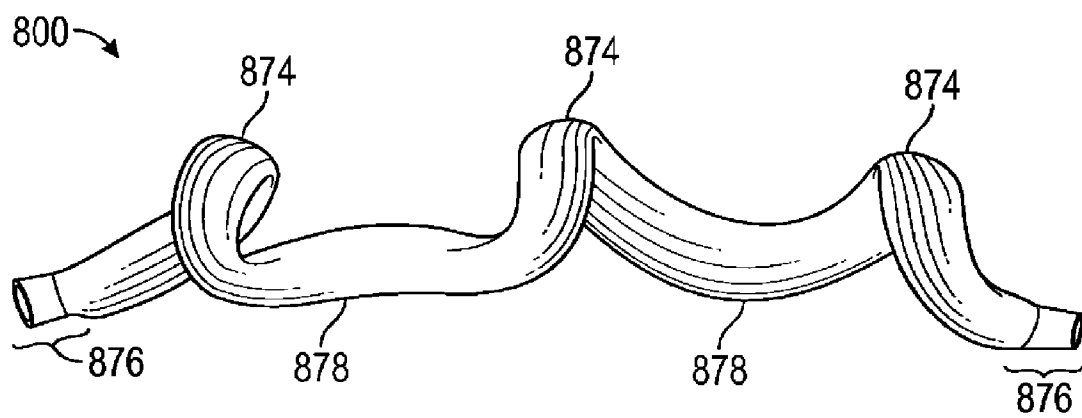
ФИГ. 5С



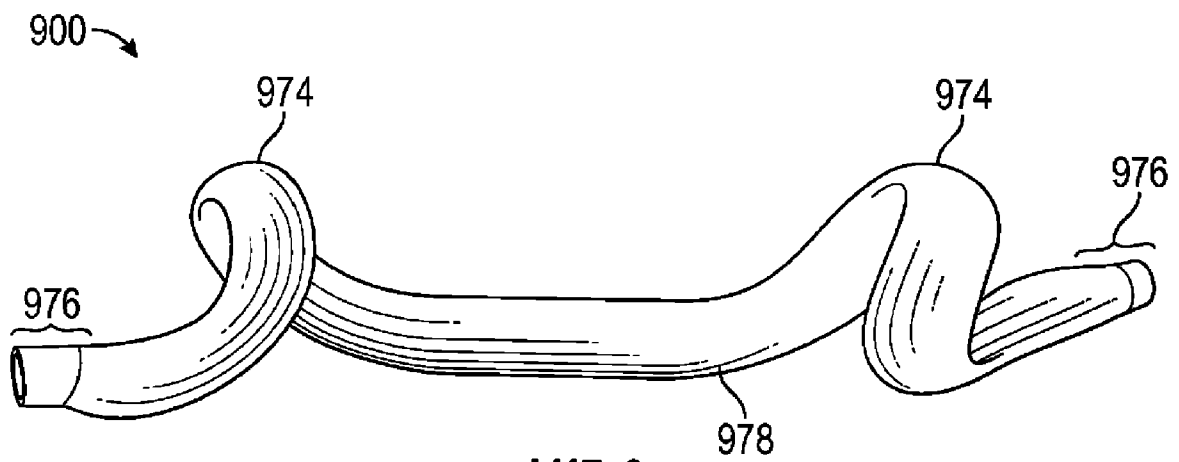
ФИГ. 6



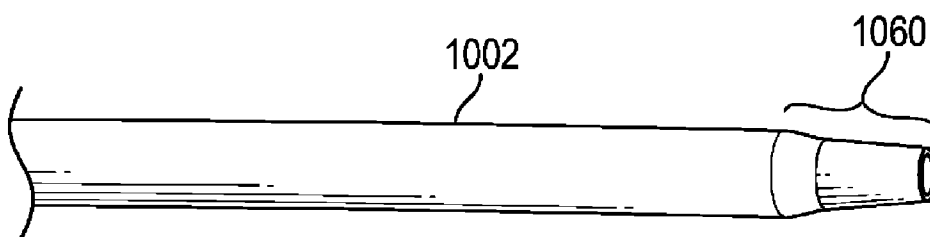
ФИГ. 7



ФИГ. 8

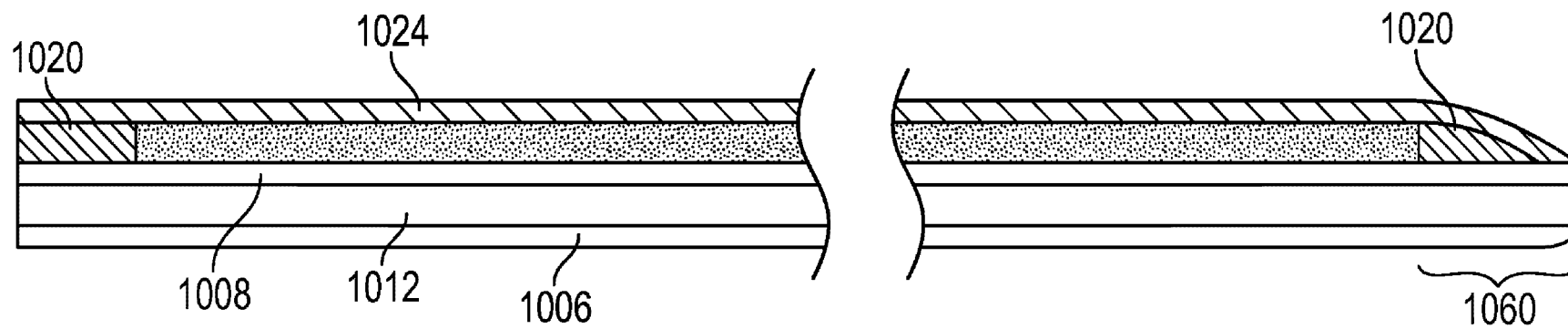


ФИГ. 9

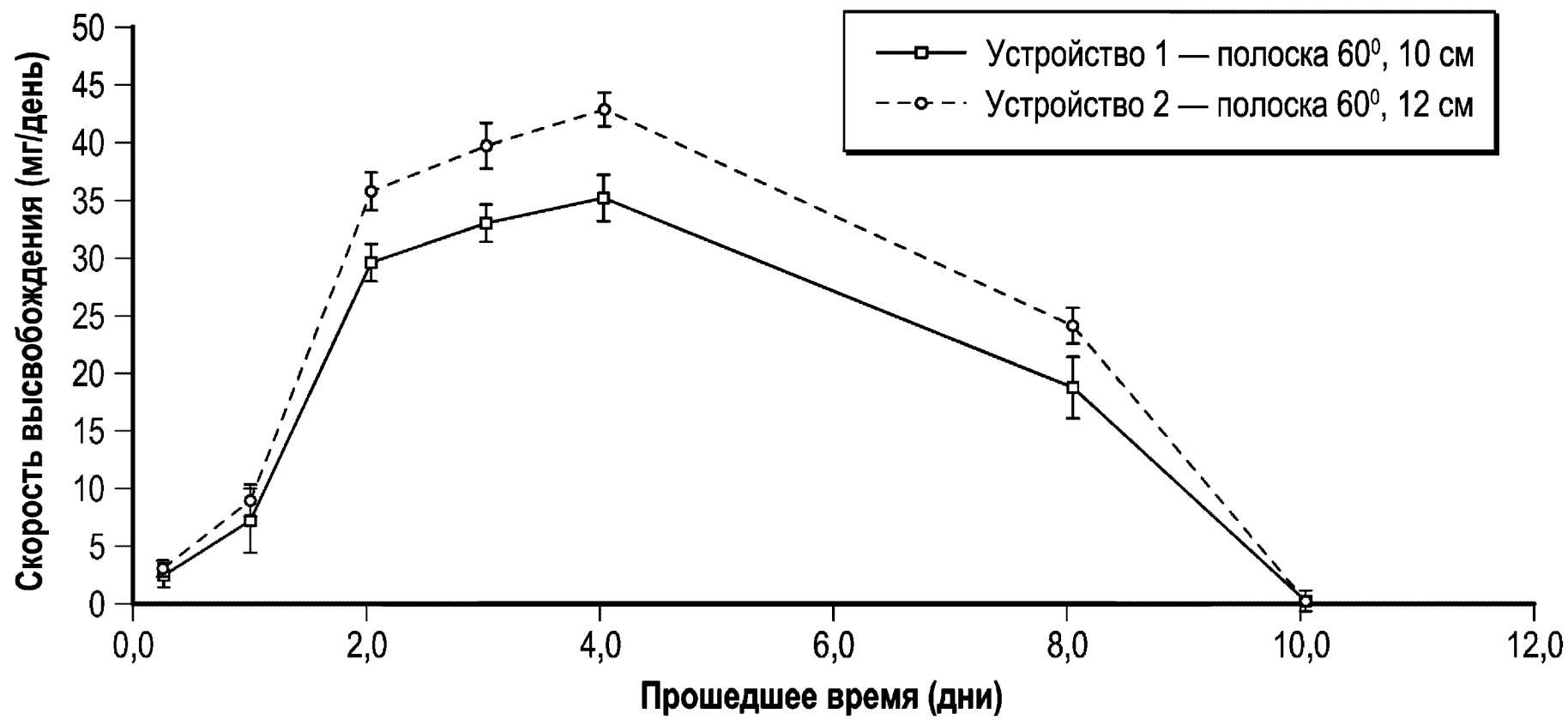


ФИГ. 10А

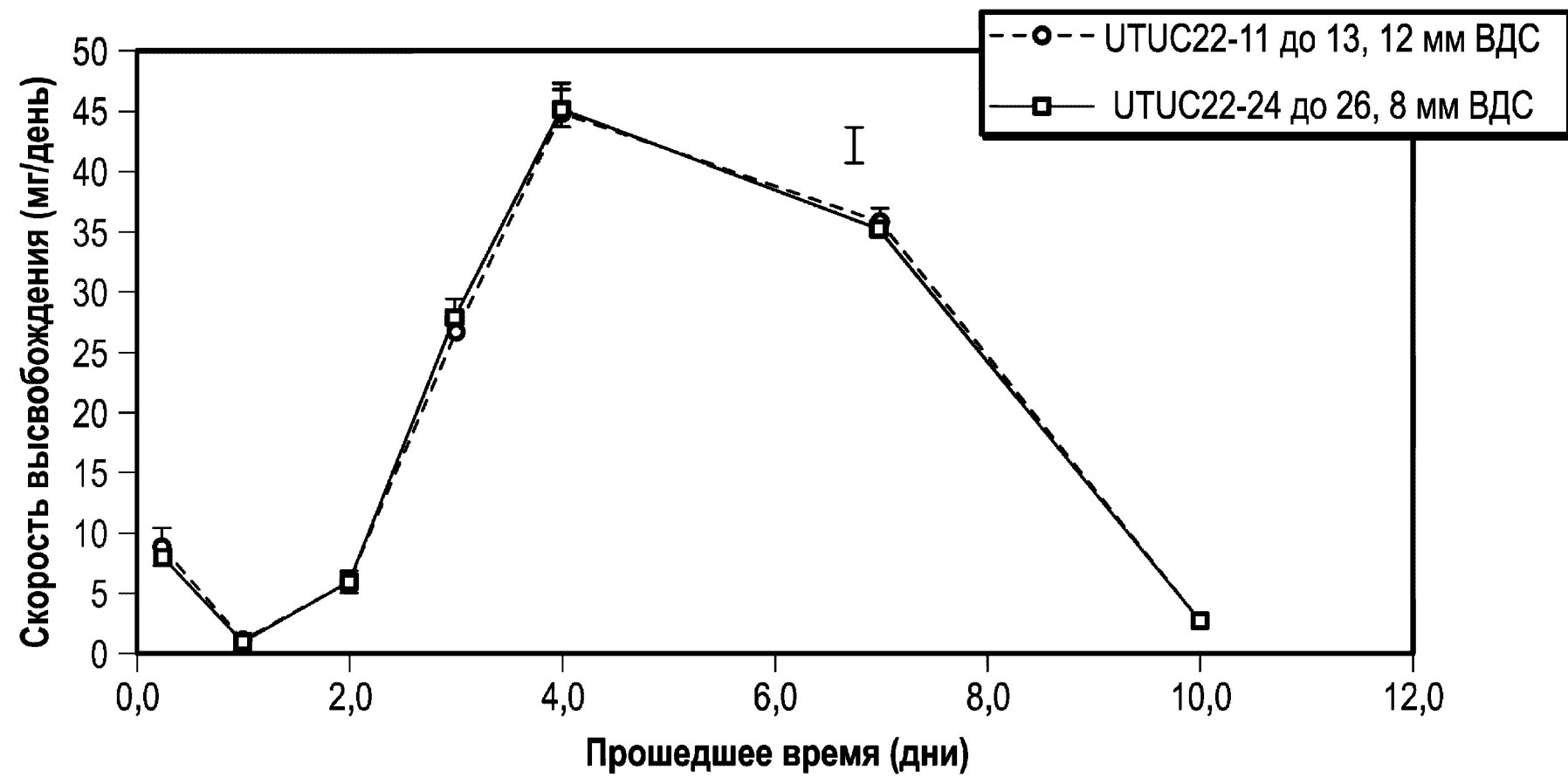
1000



ФИГ. 10В

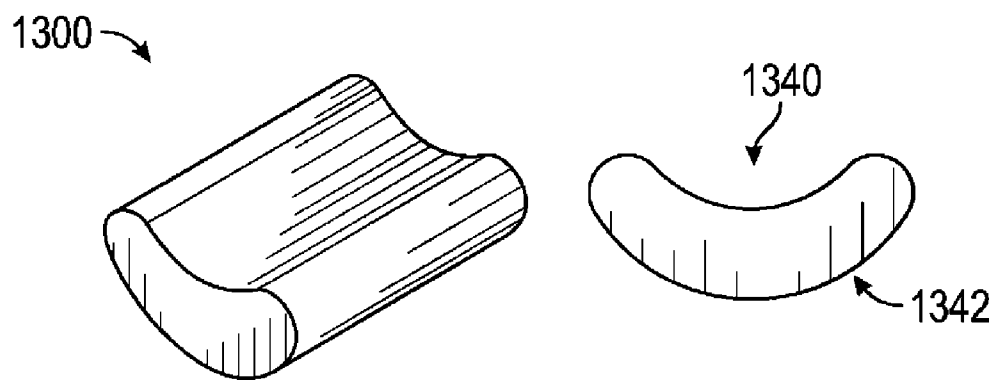


ФИГ. 11

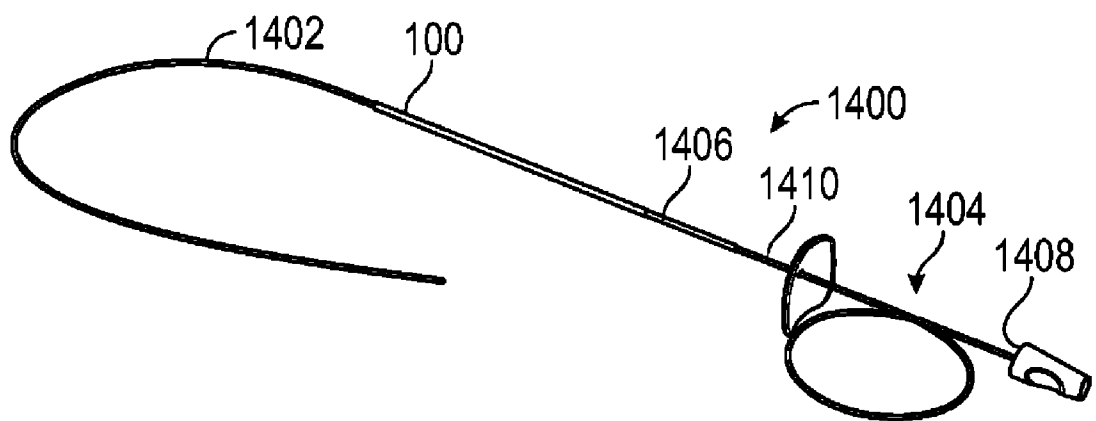


10/14

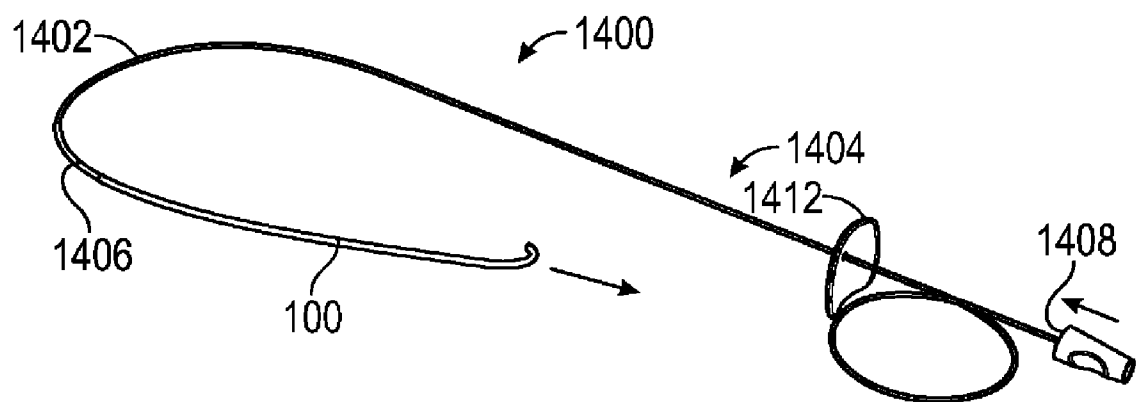
ФИГ. 12



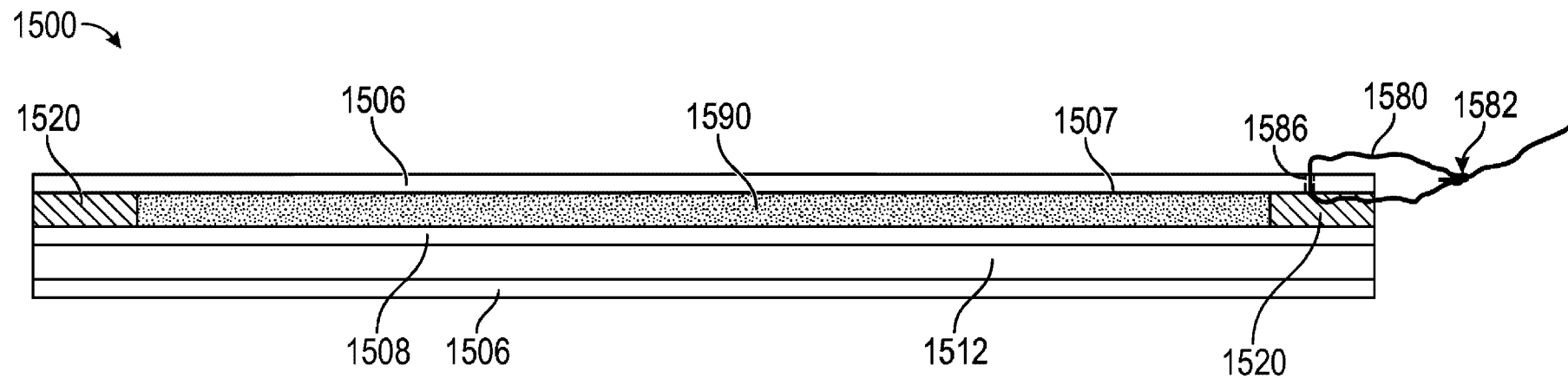
ФИГ. 13



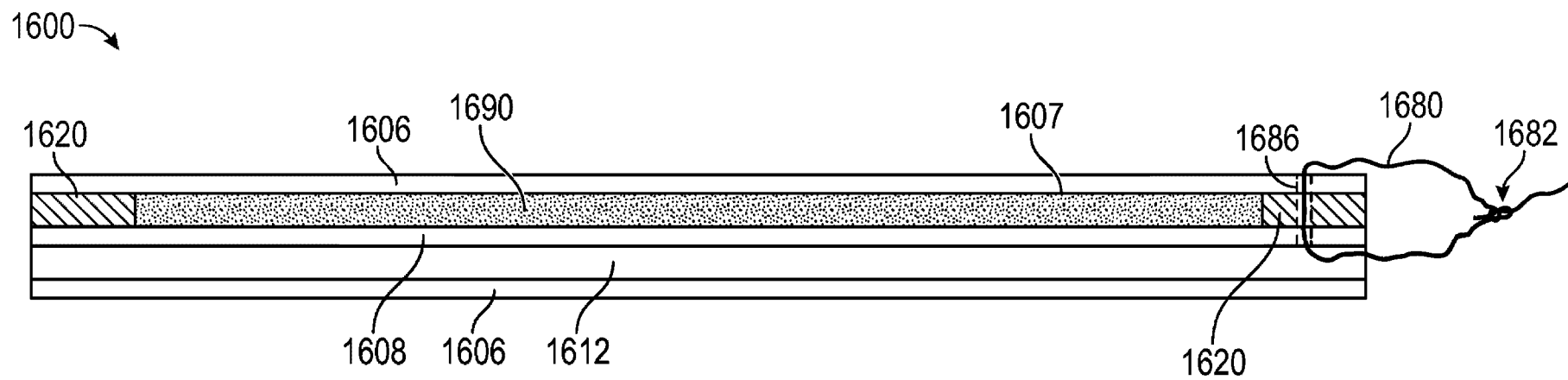
ФИГ. 14А



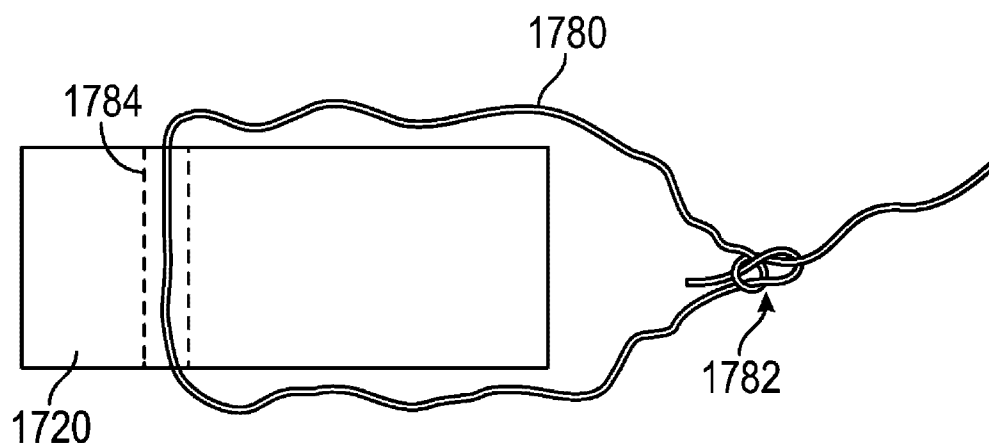
ФИГ. 14В



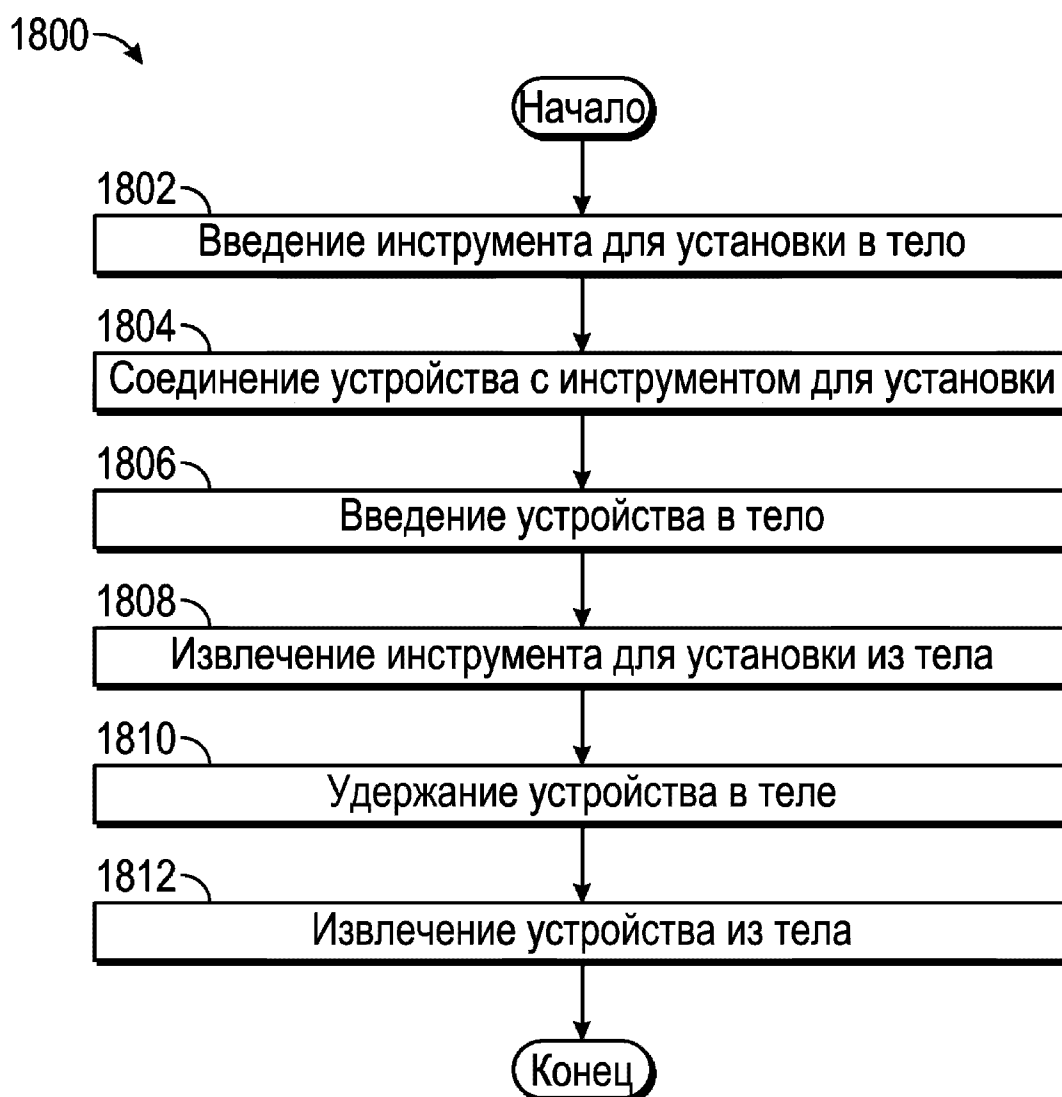
ФИГ. 15



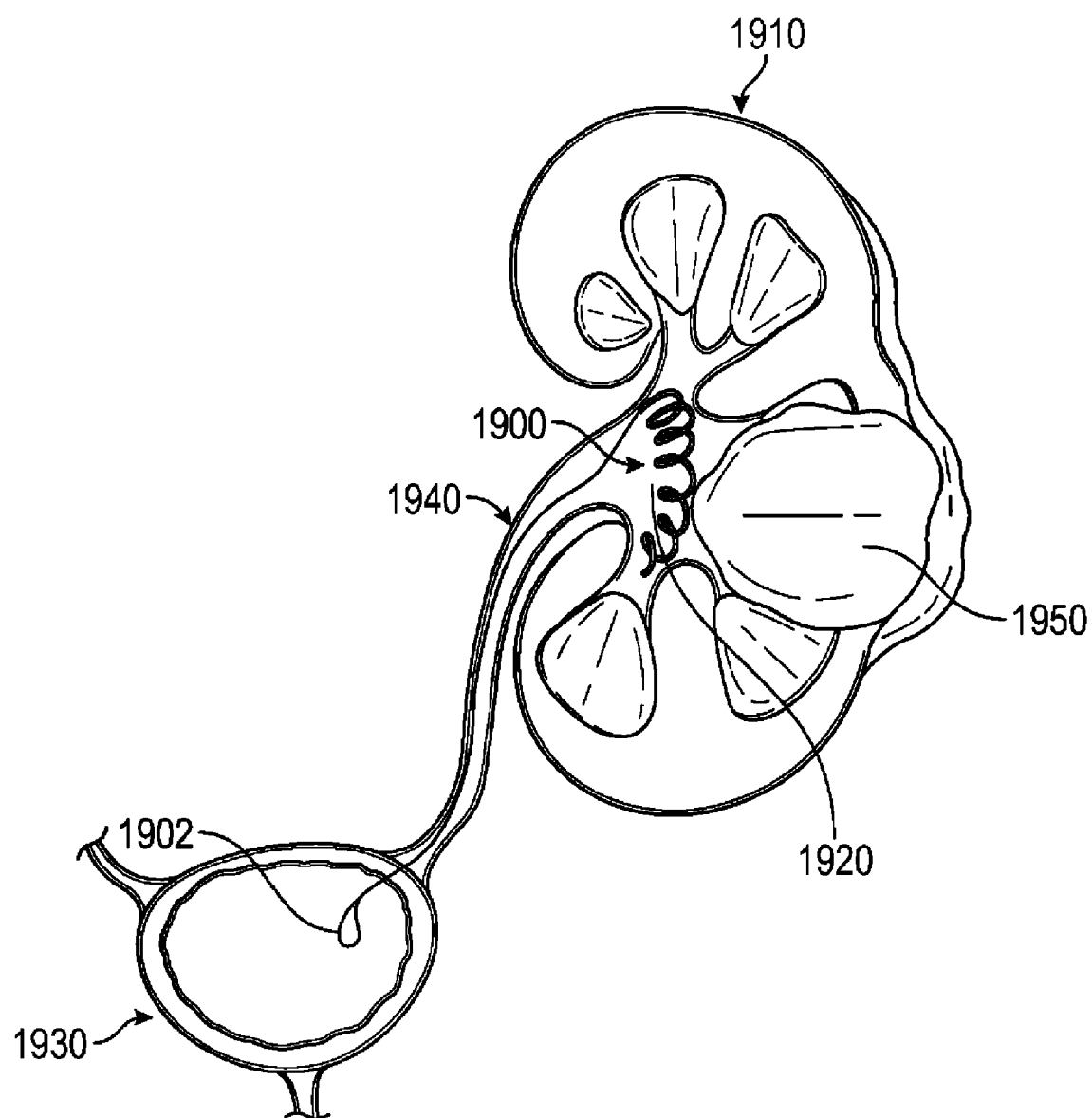
ФИГ. 16



ФИГ. 17



ФИГ. 18



ФИГ. 19

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 29449-0430	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/060493	International filing date (<i>day/month/year</i>) 8 November 2019 (08-11-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 9 November 2018 (09-11-2018)
Applicant TARIS BIOMEDICAL LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6***bis***(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

DRUG DELIVERY DEVICES AND SYSTEMS FOR LOCAL DRUG DELIVERY TO THE UPPER URINARY TRACT

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 19
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Drug delivery devices and systems, are provided for delivery of a drug into the upper urinary tract of patients in need thereof. The drug delivery devices 100 may be deployed directly into the renal pelvis via a patient's ureter, bladder, and urethra, and the drug delivery devices can be wholly retained therein for local continuous, controlled release of a drug over an extended period.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/060493

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33-51
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Methods for treatment of the human or animal body by surgery and by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/060493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61M31/00 A61K9/00
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61M A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/287369 A1 (LEE HEEJIN [US] ET AL) 6 October 2016 (2016-10-06) page 1, paragraph 2 - page 13, paragraph 142; figures 1A-13 -----	1-32, 52-69
X	US 2004/215169 A1 (LI JIANMIN [US]) 28 October 2004 (2004-10-28) page 1, paragraph 1 - page 9, paragraph 73; figures 1-7 -----	1-32, 52-67
X	WO 2017/132372 A1 (TARIS BIOMEDICAL LLC [US]) 3 August 2017 (2017-08-03) page 1, line 8 - page 31, line 16; figures 1-9 -----	1-32, 52-67
X	US 2017/165460 A1 (LEE HEEJIN [US] ET AL) 15 June 2017 (2017-06-15) page 1, paragraph 2 - page 10, paragraph 108; figures 1A-13 -----	1-32, 52-67



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2020

Date of mailing of the international search report

29/04/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rolland, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/060493

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016287369 A1	06-10-2016	DK 3277363 T3 EP 3277363 A1 ES 2734394 T3 JP 2018516096 A KR 20170132189 A US 2016287369 A1 WO 2016160934 A1	30-09-2019 07-02-2018 05-12-2019 21-06-2018 01-12-2017 06-10-2016 06-10-2016
US 2004215169 A1	28-10-2004	AU 2004233903 A1 CA 2523835 A1 EP 1617790 A1 JP 4954702 B2 JP 2006524558 A US 2004215169 A1 US 2008065201 A1 WO 2004096096 A1	11-11-2004 11-11-2004 25-01-2006 20-06-2012 02-11-2006 28-10-2004 13-03-2008 11-11-2004
WO 2017132372 A1	03-08-2017	US 2019083767 A1 WO 2017132372 A1	21-03-2019 03-08-2017
US 2017165460 A1	15-06-2017	AU 2015279674 A1 CN 106456951 A DK 3160442 T3 EP 3160442 A1 EP 3517099 A1 ES 2728504 T3 JP 2017524421 A KR 20170026465 A US 2017165460 A1 WO 2015200752 A1	12-01-2017 22-02-2017 11-06-2019 03-05-2017 31-07-2019 25-10-2019 31-08-2017 08-03-2017 15-06-2017 30-12-2015