

EI56634R/EX6997R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3113782

a nome di:

TARIS Biomedical LLC

cccccccccccc

**“Sistemi per la somministrazione di farmaci e metodi per il trattamento del cancro della vescica con
gemcitabina”**

DESCRIZIONE

Riferimento Trasversale a Domande Affini

La presente domanda rivendica il beneficio della Domanda di Brevetto Provvisoria Statunitense n. 61/949,215, depositata il 6 Marzo 2014.

Campo d'invenzione

La presente invenzione riguarda un medicamento comprendente gemcitabina per uso nel trattamento del cancro della vescica.

Fondamento

Il cancro della vescica è un problema medico significativo, ed opzioni di trattamento attualmente disponibili non sono soddisfacenti per una serie di ragioni.

In generale, cancri della vescica sono classificati come cancro della vescica invasivo muscolare (MIBC) o cancro della vescica invasivo non muscolare (NMIBC). La classificazione patologica e la stadiazione del cancro della vescica sono le seguenti: pTa (implicazione uroteliale); pTis (limitata uroteliale ad alto rischio); pT1 (invasione della lamina propria); pT2 (invasione muscolare); pT3 (invasione del grasso perivescicale); e pT4 (estensione dell'organo pelvico). Cancro della vescica possono essere classificati anche per grado come Grado 1/3 (ben differenziati); Grado 2/3 (moderatamente differenziati); Grado 3/3 (scarsamente differenziati). Inoltre, cancri della vescica possono essere classificati per stadi come Stadi 0-IV. La maggior parte dei cancri della vescica sono carcinomi cellulari transitori di origine epiteliale e classificati come cancro invasivo non muscolare (NMIBC) confinato al rivestimento interno della vescica. Alla presentazione iniziale, la maggior parte dei cancri della vescica sono NMIBC superficiali e includono malattia di stadi pTa, pTis e pT1. MIBC include stadi pT2, pT3 e pT4.

Il protocollo clinico tipico del cancro della vescica allo stadio precoce è la visualizzazione cistoscopica seguita dalla rimozione chirurgica del tumore(i) nota come resezione transuretrale (TUR). Tuttavia, vi è un alto tasso di recidiva dopo l'intervento chirurgico e il cancro può progredire nella malattia muscolare invasiva. Pertanto, l'intervento chirurgico viene spesso combinato con installazione intravesicale adiuvante (somministrazione diretta nella vescica dell'agente chemioterapico attraverso un catetere) di agenti chemioterapici o

immunoterapeutici per contribuire a prevenire o ritardare l'incidenza e la gravità di recidiva. Il Bacillo di Calmette-Guérin (BCG) è un immunoterapeutico ed è tipicamente instillato nella vescica dopo un intervento chirurgico. Tuttavia, molti pazienti non rispondono a BCG e il trattamento con BCG può anche indurre una serie di effetti negativi che portano alla sospensione del trattamento. Agenti chemioterapeutici sono solitamente riservati a pazienti che hanno fallito la terapia con BCG. La chemioterapia è tipicamente applicata in modo intravesicale per concentrare l'agente chemioterapico nei siti tumorali ed eliminare qualsiasi tumore residuo dopo resezione, evitando al tempo stesso l'esposizione sistemica del farmaco.

Un tale agente chemioterapico usato in studi clinici per trattare cancro della vescica è gemcitabina. La gemcitabina (2',2'-difluorodeossicitidina) è un analogo della pirimidina con attività contro il cancro metastatico della vescica. La gemcitabina è stata anche utilizzata in studi clinici per trattare cancro superficiale della vescica e NMIBC mediante instillazione nella vescica con diverse pianificazioni settimanali. Tipicamente gemcitabina viene instillata da 1 a 2 ore una o due volte a settimana per diverse settimane a dosi tipicamente comprese tra 500 e 2000 mg fino a 100 ml di soluzione salina.

E' noto che tali formulazioni sono evacuate dalla vescica prima di ottenere la completa efficacia. I brevi tempi di permanenza da 1 a 2 ore limitano il beneficio terapeutico. Inoltre, concentrazioni elevate (40 mg/ml) e dosi elevate (fino a 2 grammi per instillazione) vengono utilizzate nel tentativo di raggiungere livelli terapeutici di tessuto per cercare di superare le limitazioni del tempo di permanenza. Tuttavia, la somministrazione intravesicale di alte dosi di gemcitabina può portare a un significativo assorbimento sistemico e causare tossicità gastrointestinale, vescicale e del midollo osseo, limitando ulteriormente l'utilità clinica oltre a problemi di tollerabilità locale.

La letteratura riporta inoltre che somministrazione sistemica endovenosa di gemcitabina mediante iniezione in bolo, ad esempio nell'arco di 1-2 minuti, è meglio tollerata dai pazienti rispetto alla lenta infusione endovenosa, ad esempio nell'arco di 90 minuti. Ciò suggerisce che l'esposizione prolungata alla gemcitabina aumenta la tossicità e va evitata.

Di conseguenza, rimane la necessità di metodi e sistemi perfezionati di somministrazione di farmaci per il trattamento del cancro della vescica. Per esempio, permane la necessità di somministrare livelli terapeutici della

gemcitabina ai pazienti in periodi prolungati evitando o mitigando questioni di tossicità e tollerabilità che sono state osservate per limitare l'utilità clinica della gemcitabina.

Breve sommario

In un aspetto, è fornito un medicamento che comprende gemcitabina, o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattamento del cancro della vescica somministrando localmente la gemcitabina nella vescica di un paziente, prima e/o dopo resezione transuretrale del tumore della vescica (TURBT), per ottenere una concentrazione sostenuta della gemcitabina nell'urina nella vescica sufficiente a produrre una concentrazione terapeutica della gemcitabina nei tessuti della vescica, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è in una quantità media da 1 mg/giorno a 100 mg/giorno dell'equivalente di base priva di gemcitabina (FBE) in modo continuo in un periodo da 1 giorno a 30 giorni, in cui la gemcitabina viene erogata nella vescica da un dispositivo di somministrazione di farmaco intravesicale che rilascia la gemcitabina nell'urina nella vescica nel periodo. In forme di realizzazione, la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media da 5 mg/giorno a 100 mg/giorno della gemcitabina (FBE), da 10 mg/giorno a 50 mg/giorno della gemcitabina (FBE), o da 15 mg/giorno a 25 mg/giorno della gemcitabina (FBE). In un caso, la somministrazione locale nella vescica del paziente è mediamente di circa 20 mg/giorno di gemcitabina (FBE). La somministrazione locale nella vescica del paziente è continua. Secondo l'invenzione, la somministrazione continua è in un periodo da 1 giorno a 30 giorni. In forme di realizzazione, si tratta di un periodo da 1 giorno a 14 giorni, o da 1 giorno a 7 giorni.

Secondo l'invenzione, la gemcitabina viene erogata nella vescica da un dispositivo di erogazione intravesicale di farmaci che rilascia continuamente la gemcitabina nell'urina nella vescica per un periodo prolungato.

E' qui descritto un dispositivo di somministrazione di farmaci che può essere usato per somministrare gemcitabina ad un paziente che necessita di trattamento di cancro della vescica mediante somministrazione in modo intravesicale nella vescica del paziente per ottenere una concentrazione prolungata della gemcitabina nell'urina nella vescica sufficiente a produrre una concentrazione terapeuticamente efficace della gemcitabina nei tessuti della vescica. In una forma particolare di realizzazione, il dispositivo di rilascio di farmaco include un alloggiamento configurato per inserimento intravesicale, e una forma di dosaggio comprendente gemcitabina, in

cui l'alloggiamento contiene la forma di dosaggio ed è configurato per rilasciare la gemcitabina nella vescica in una quantità terapeuticamente efficace per il trattamento della vescica, in cui il dispositivo è configurato per rilasciare gemcitabina nella vescica in una quantità media da 1 mg/giorno a 100 mg/giorno della gemcitabina. In una forma preferita di realizzazione, l'alloggiamento rilascia la gemcitabina senza un'apertura di rilascio predefinita. In una particolare versione di questa forma di realizzazione preferita, l'alloggiamento rilascia la gemcitabina per diffusione attraverso una parete polimerica permeabile ai farmaci. L'alloggiamento che contiene e rilascia in modo controllabile la gemcitabina può essere elasticamente deformabile tra una sagoma di ritenzione configurata per trattenere il dispositivo nella vescica di un paziente e una sagoma di dispiegamento per passaggio del dispositivo attraverso l'uretra del paziente.

Secondo l'invenzione, il medicamento è per uso in metodi di trattamento del cancro della vescica somministrando localmente la gemcitabina nella vescica di un paziente per ottenere una concentrazione prolungata della gemcitabina nell'urina nella vescica sufficiente a produrre una concentrazione terapeutica della gemcitabina nei tessuti della vescica. Secondo l'invenzione, la somministrazione locale nella vescica del paziente va mediamente da 1 mg/giorno a 100 mg/giorno della gemcitabina (FBE). In una forma di realizzazione, il metodo comprende inoltre la somministrazione di almeno un secondo agente terapeutico al paziente. Il secondo agente terapeutico può essere somministrato per via intravescicale. In un'altra forma di realizzazione, il metodo comprende inoltre la somministrazione, nella vescica, di urea o un altro agente di alterazione di solubilità in una quantità efficace per migliorare o altrimenti alterare la solubilizzazione della gemcitabina. In forme di realizzazione, il secondo agente terapeutico e/o l'agente di alterazione di solubilità vengono rilasciati da un dispositivo intravescicale che rilascia la gemcitabina.

Breve Descrizione dei Disegni

Solo le figure che mostrano l'argomento secondo le rivendicazioni rientrano nell'ambito dell'invenzione.

Le figure 1A-1B illustrano una forma di realizzazione di un dispositivo per il rilascio intravescicale di farmaci che può essere usato per somministrare gemcitabina come qui descritto.

Le figure 2A-2B illustrano un'altra forma di realizzazione di un dispositivo per il rilascio intravescicale di farmaci

che può essere usato per somministrare gemcitabina come qui descritto.

Le figure 3A-3C illustrano ancora un'altra forma di realizzazione di un dispositivo per il rilascio intravesicale di farmaci che può essere usato per somministrare gemcitabina come qui descritto.

Le figure 4A-4B illustrano un metodo per inserire un dispositivo per l'erogazione intravesicale di farmaco nella vescica di un paziente per somministrazione locale di gemcitabina come qui descritto.

La figura 5A illustra un materiale applicato alla superficie interna della parete di vescica per somministrazione locale di gemcitabina come qui descritto.

La figura 5B illustra un metodo per applicare un materiale di rivestimento sulla superficie interna della parete di vescica per somministrazione locale di gemcitabina come qui descritto.

La figura 6 illustra un metodo per applicare un farmaco liquido formulazione liquida farmaco di farmaci nella vescica.

La figura 7 illustra la concentrazione di gemcitabina nella prostata dopo perfusione vescicale e somministrazione endovenosa.

La figura 8 illustra i livelli plasmatici di gemcitabina dopo perfusione vescicale e somministrazione endovenosa.

La figura 9 illustra concentrazione di gemcitabina ^{14}C nella vescica dopo perfusione vescicale e somministrazione endovenosa.

Le figure 10A-C illustrano una forma di realizzazione di un dispositivo per il rilascio intravesicale di farmaci per rilasciare gemcitabina attraverso dischi di permeazione. La figura 10A è una vista in pianta del dispositivo. La figura 10B è una vista in sezione trasversale di uno dei quattro moduli serbatoio di farmaco del dispositivo mostrato in figura 10A, mostrare le compresse di farmaci e dischi di permeazione di ciascun modulo. La figura 10C è una vista prospettica di una porzione della porzione di alloggiamento/corpo del dispositivo mostrato in figura 10A prima del montaggio con gli altri componenti del dispositivo.

Le figure 11-12 sono grafici che mostrano quantità cumulative di gemcitabina rilasciata in vitro dai dispositivi mostrati nelle figure 10A-C.

Le figure 13-14; sono grafici che mostrano concentrazioni urinarie di gemcitabina, dFdU e la combinazione, delle

stesse rispettivamente, da uno studio animale.

Descrizione dettagliata

Si è scoperto che erogazione continua di gemcitabina mediante somministrazione intravesicale forniva una distribuzione inaspettata del farmaco attraverso la parete di vescica e otteneva livelli di farmaco in corrispondenza o al di sopra della soglia terapeutica prevista in tutti gli strati della vescica senza significativa esposizione al plasma/sistemica. Di conseguenza, le composizioni, sistemi e farmaci per uso qui descritti possono essere usati per ottenere quantità terapeuticamente efficaci della gemcitabina nei tessuti della vescica dove necessario, pur essendo ben tollerati dal normale tessuto della vescica e minimizzando esposizione sistemica.

Come qui usato, il termine "gemcitabina" include la gemcitabina composta nonché i suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili. In particolare è incluso il sale cloridrato della gemcitabina. La gemcitabina può essere formulata con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili adatti.

In certe forme di realizzazione, una quantità controllata di gemcitabina viene disciolta nell'urina nella vescica del paziente in una concentrazione e in un tempo sufficienti a produrre e mantenere concentrazioni terapeutiche del farmaco nei tessuti della vescica. Tuttavia, poiché la vescica limita l'assorbimento dei componenti urinari nella circolazione generale, l'esposizione sistemica al farmaco è vantaggiosamente ridotta al minimo.

È possibile usare una varietà di metodi per ottenere le concentrazioni urinarie richieste della gemcitabina. In particolare, il farmaco è rilasciato da un dispositivo o composizione dispiegata nella vescica, in cui il dispositivo o composizione rilascia il farmaco ad un tasso efficace per produrre la concentrazione desiderata di farmaco nell'urina durante un periodo di trattamento specificato. Per esempio, il farmaco può essere rilasciato da un dispositivo inserito in modo intravesicale nella vescica e quindi il farmaco si diffonde nella vescica. Alla fine del periodo di trattamento, il dispositivo può essere recuperato dalla vescica, o può essere eliminato essendo riassorbito, dissolto, espulso, o una loro combinazione.

Secondo l'invenzione, la gemcitabina viene somministrata alla vescica da un dispositivo intravesicale comprendente il medicamento per uso nel trattamento del cancro della vescica come rivendicato. Esempi di dispositivi per il rilascio di farmaco intravesicali, che possono essere adeguati per ottenere i regimi di dosaggio

qui descritti, e metodi per dispiegare tali dispositivi nella vescica sono descritti nelle seguenti pubblicazioni di domanda di brevetto statunitense: US 2012/0203203 (Lee et al.); US 2012/0089122 (Lee et al.); US 2012/0089121 (Lee et al.); US 2011/0218488 (Boyko et al.); US 2011/0202036 (Boyko et al.); US 2011/0152839 (Cima et al.); US 2011/0060309 (Lee et al.); US 2010/0331770 (Lee et al.); US 2010/0330149 (Daniel et al.); US 2010/0003297 (Tobias et al.); US 2009/0149833 (Cima et al.); US 2007/0202151 (Lee et al.); WO 2014/144066 (Lee et al.); U.S. 2014/0276636 (Lee et al.) WO 2015/026813 (Lee et al.).

Secondo l'invenzione, la gemcitabina viene erogata da un dispositivo di erogazione di farmaco intravesicale, e il farmaco può essere alloggiato nel dispositivo in varie forme, che possono dipendere dal particolare meccanismo mediante il quale il dispositivo rilascia in modo controllato il farmaco nel fluido (per esempio urina) nella vescica. In alcune forme di realizzazione, il farmaco è fornito in una forma solida, semi-solida, o altra forma non liquida, che vantaggiosamente può facilitare la conservazione stabile del farmaco prima che il dispositivo sia usato e vantaggiosamente può consentire che il carico utile di farmaco del dispositivo sia conservato in un volume più piccolo di quello che sarebbe possibile se il farmaco fosse alloggiato nella forma di una soluzione liquida. In una forma di realizzazione, la forma non liquida è scelta tra compresse, granuli, semisolidi (per esempio, un unguento, una crema, una pasta, o un gel), capsule, e loro combinazioni. In una forma di realizzazione, il farmaco è sotto forma di una pluralità di compresse, come mini-compresse descritte nel Brevetto Statunitense n. 8,343,516. In altre forme di realizzazione, il farmaco può essere alloggiato in una forma liquida, come in una soluzione con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Una forma di realizzazione di un dispositivo 100 di erogazione di farmaco è illustrata in figura 1A. Il dispositivo 100 include un corpo di dispositivo avente una porzione 102 di serbatoio di farmaco e una porzione 104 di telaio di ritenzione. In figura 1, il dispositivo 100 è mostrato in una forma relativamente espansa adatta al ritegno nel corpo. Dopo il dispiegamento nell'organismo, il dispositivo 100 può assumere la forma relativamente espansa per ritenere il dispositivo di erogazione del farmaco nella cavità o nel lume corporeo.

Per gli scopi di questa divulgazione, i termini come "forma relativamente espansa", "forma a profilo relativamente più alto", o "forma di ritenzione" generalmente indicano qualsiasi forma adatta per ritenere il dispositivo nella

posizione di impianto prevista, inclusi ma non limitati alla forma a "pretzel" mostrata in figura 1 che è adatta a trattenere il dispositivo nella vescica. Similmente, termini come "forma a profilo relativamente più basso" o "forma di dispiegamento" generalmente indicano qualsiasi forma adatta per dispiegare il dispositivo di erogazione di farmaco nel corpo, includente una forma lineare o allungata che è adatta a dispiegare il dispositivo attraverso il canale di lavoro di catetere, cistoscopio o altro strumento di dispiegamento posizionato nell'uretra. In forme di realizzazione, il dispositivo di erogazione di farmaco può naturalmente assumere la forma relativamente espansa e può essere deformato, manualmente o con l'ausilio di un apparecchio esterno, nella forma a profilo relativamente più basso per inserimento nel corpo. Una volta dispiegato, il dispositivo può ritornare spontaneamente o naturalmente alla forma iniziale relativamente espansa per ritegno nel corpo.

Nella forma di realizzazione illustrata, il serbatoio di farmaco e le porzioni 102, 104 di telaio di ritenzione del dispositivo 100 per il rilascio di farmaco sono allineate longitudinalmente e sono accoppiate tra loro lungo la loro lunghezza, sebbene siano possibili altre configurazioni. Il dispositivo 100 per rilascio di farmaco include un corpo di dispositivo elastico o flessibile 106 che definisce un lume 108 del serbatoio di farmaco (ossia l'alloggiamento di farmaco) e un lume 110 del telaio di ritenzione. Il lume 108 del serbatoio di farmaco è progettato per alloggiare una formulazione di farmaco che comprende il farmaco. Nella forma di realizzazione illustrata, la formulazione del farmaco comprendente gemcitabina è sotto forma di numerose unità 112 di farmaco solido, che possono essere compresse. Il lume 110 del telaio di ritenzione è destinato ad alloggiare un telaio di ritenzione 114 per formare la porzione 104 del telaio di ritenzione. I lumi illustrati 108, 110 sono distinti tra loro, sebbene siano possibili altre configurazioni.

Come mostrato nella vista in sezione trasversale di Figura 1B, corpo 106 di dispositivo include un tubo o parete 122 che definisce il lume 108 del serbatoio di farmaco e un tubo o parete 124 che definisce il lume 110 del telaio di ritenzione. I tubi 122, 124 e lumi 108, 110 possono essere sostanzialmente cilindrici, con il lume 108 del serbatoio di farmaco avente un diametro relativamente maggiore del lume 110 del telaio di ritenzione, sebbene possano essere selezionate altre configurazioni in base, ad esempio, alla quantità di farmaco da erogare, al diametro del telaio di ritenzione, e considerazioni di dispiegamento quali il diametro interno dello strumento di

dispiegamento. La parete 124 che definisce il lume 110 del telaio di ritenzione possono estendersi per tutta la lunghezza della parete 122 che definisce il lume 108 del serbatoio di farmaco, in modo che il lume del telaio 110 di ritenzione ha la stessa lunghezza del lume 108 del serbatoio di farmaco come mostrato, sebbene una parete possa essere più corta dell'altra parete in altre forme di realizzazione. Le due pareti 122, 124 sono fissate lungo l'intera lunghezza del dispositivo nella forma di realizzazione illustrata, sebbene si possa impiegare un fissaggio intermittente.

Come mostrato in figura 1A, il lume 108 del serbatoio di farmaco è caricata con un numero di unità farmacologiche 112 (comprendente gemcitabina) in una disposizione seriale. Essenzialmente può essere usato qualsiasi numero di unità di farmaco, per esempio, a seconda delle dimensioni del serbatoio e delle unità di farmaco. Il lume 108 del serbatoio di farmaco comprende una prima apertura di estremità 130 e una seconda apertura di estremità 132 opposta. Una volta che le unità di farmaco 112 sono state caricate, tappi di ritenzione 120 sono disposti nelle aperture 130 e 132. I tappi di ritenzione 120, in questa forma di realizzazione, vi sono tappi cilindrici fissati nelle aperture. 130, 132. In altre forme di realizzazione, le aperture 130 e 132 sono chiuse con altre strutture o materiali, che possono, a seconda delle particolari forme di realizzazione, includere un'apertura o una parete permeabile all'acqua o permeabile ai farmaci per facilitare ingresso o uscita di acqua o farmaco durante l'uso.

In altre forme di realizzazione, il lume del serbatoio di farmaco può essere caricato con forme di gemcitabina diverse dalle unità di farmaco solido. Per esempio, la gemcitabina può prendere tali forme come sospensioni, soluzioni o emulsioni in veicoli oleosi o acquosi, e può contenere agenti formatori come agenti di sospensione, stabilizzanti e/o disperdenti. In alternativa, i principi attivi possono essere in forma di polvere, ottenuta mediante isolamento asettico di un solido sterile o mediante liofilizzazione da una soluzione, per la costituzione con un veicolo idoneo, ad esempio acqua sterile, privo di pirogeni, prima dell'uso.

In una forma di realizzazione, la gemcitabina è formulata con uno o più eccipienti che includono un agente miglioratore di viscosità per controllare il rilascio della gemcitabina solubilizzata da un'apertura di rilascio nell'alloggiamento del dispositivo. In un'altra forma di realizzazione, il serbatoio del dispositivo comprende sia gemcitabina che un agente miglioratore di viscosità, tuttavia essi non sono co-formulati e invece sono forniti in

regioni discrete all'interno del serbatoio, per esempio come compresse separate. Agenti miglioratori di viscosità adatti, compresi ma non limitati a ossido di polietilene (PEO), sono noti nell'arte farmaceutica. In alcune varianti della forma di realizzazione, l'agente miglioratore di viscosità può essere fornito, per esempio, formulato con urea o un altro agente osmotico.

In una forma di realizzazione, la gemcitabina viene somministrata al paziente con un agente che migliora la solubilità. In una forma di realizzazione, l'agente di miglioramento della solubilità è urea. In una forma di realizzazione, l'urea viene fornita in una compressa o in un'altra forma solida e caricata con la gemcitabina nel serbatoio di farmaco di un dispositivo per il rilascio intravesicale di farmaco. L'urea può anche funzionare, a seconda del dispositivo, come agente osmotico per facilitare la generazione di pressione osmotica in un serbatoio di farmaco. In una particolare forma di realizzazione, la gemcitabina e l'agente osmotico sono configurati come compresse separate (o altre forme solide) posizionate all'interno di regioni differenti del serbatoio di farmaco come descritto in PCT WO 2015/026813 (Lee et al.).

Il lume 110 del telaio di ritenzione è caricato con il telaio di ritenzione 114, che può essere un filo elastico, per esempio una lega superelastica come il nitinol. Il telaio di ritenzione 110 può essere configurato per ritornare spontaneamente ad una forma di ritenzione, quale l'esempio illustrato forma "pretzel" o altra forma a spirale. In particolare, il telaio di ritenzione 114 può trattenere il dispositivo 100 nel corpo, come nella vescica. Ad esempio, il telaio di ritenzione 114 può avere un limite elastico e un modulo che consente al dispositivo 100 di essere introdotto nel corpo in una forma con profilo relativamente più basso, consente al dispositivo 100 di ritornare alla forma relativamente espansa una volta all'interno del corpo, ed impedisce al dispositivo di assumere la forma a profilo relativamente più basso all'interno del corpo in risposta a forze attese, quali le forze idrodinamiche associate alla contrazione del muscolo detrusore e alla minzione. Pertanto, il dispositivo 100 può essere trattenuto nel corpo una volta impiantato, limitando o impedendo espulsione accidentale.

Il materiale utilizzato per formare il corpo 106 di dispositivo, - almeno in parte, può essere elastico o flessibile per permettere lo spostamento del dispositivo 100 tra forme di dispiegamento e di ritenzione. Quando il dispositivo è nella forma di ritenzione, la porzione 104 di telaio di ritenzione può tendere a giacere all'interno della porzione

102 di serbatoio di farmaco come mostrato, sebbene la porzione 104 di telaio di ritenzione può essere posizionato all'interno, all'esterno, al di sopra o al di sotto della porzione 102 del serbatoio di farmaco in altri casi.

Il materiale utilizzato per formare il corpo 106 di dispositivo può essere permeabile all'acqua in modo che fluido solubilizzante (*ad esempio*, l'urina) possa entrare nella porzione 102 del serbatoio di farmaco per solubilizzare le unità farmaceutiche 112 una volta impiantato il dispositivo. Per esempio, si può usare silicone o altro materiale elastomerico biocompatibile. In altre forme di realizzazione, il corpo di dispositivo può essere formato, almeno in parte, in un materiale impermeabile all'acqua.

La figura 2A illustra un'altra forma di realizzazione di un dispositivo intravesicale. 200 per il rilascio di farmaco, che include un serbatoio 202 di farmaco caricato con farmaco 212 e una struttura di ritenzione che include due filamenti 220, 222 associati ad un elemento di fissaggio 230. Come mostrato, il serbatoio 202 di farmaco è un tubo allungato deformabile tra una forma di dispiegamento relativamente lineare, come la forma mostrata in figura 2A, e una forma di ritenzione relativamente circolare, come la forma mostrata in figura 2B. Il farmaco 212 può essere caricato nel tubo in una forma flessibile, di modo che il serbatoio 202 di farmaco possa essere spostato tra le due forme. Per esempio, il farmaco 212 può avere essere numerose compresse solide farmaceutiche, liquide o in gel. I filamenti 220, 222 possono essere fissati ad estremità opposte del serbatoio 202 di farmaco e unite dal dispositivo di fissaggio 230. L'elemento di fissaggio 230 è regolabile per regolare la posizione di un filamento 220 con riferimento all'altro 222, regolando così la posizione di una estremità del serbatoio 202 di farmaco dall'altro. Il dispositivo 200 può assumere la forma di ritenzione regolando i filamenti 220, 222 per estrarre più vicine le estremità del serbatoio 202 di farmaco fra loro e successivamente il dispositivo 200 può essere trattenuto nella forma di ritenzione impedendo la regolazione dei filamenti. 220, 222 con il dispositivo di fissaggio 230. In tale forma di realizzazione, il dispositivo 200 viene regolato manualmente nella forma di ritenzione regolando manualmente i filamenti. 220, 222 dopo che il dispositivo 200 è inserito nella vescica.

Nella forma di realizzazione illustrata, l'elemento di fissaggio 230 è un dado di aggraffatura che permette di accorciare la porzione dei filamenti 220, 222 tra le estremità del serbatoio di farmaco e il dado di aggraffatura, tuttavia impedisce l'allungamento di queste porzioni dei filamenti 220, 222. Così, le estremità del serbatoio 202 di

farmaco possono essere avvicinate tirando uno o entrambi i filamenti 220, 222 tramite il dado di aggraffatura, facendo assumere al dispositivo 200 la forma di ritenzione. Una volta che i filamenti 220, 222 sono stati regolati in tal modo, il dado di aggraffatura impedisce l'allungamento dei filamenti. 220, 222, trattenendo il dispositivo nella forma di ritenzione. Regolando quindi manualmente il dispositivo 200 nella forma di ritenzione una volta impiantato richiede semplicemente tirare uno o entrambi i filamenti. 220, 222, sebbene possano essere utilizzati altri dispositivi di fissaggio 230 che richiedono uno spostamento separato. Si possono anche usare altri dispositivi di fissaggio.

Un'altra forma di realizzazione di un dispositivo per il rilascio intravescicale di farmaco è illustrata nelle Figure 3A-3C. In questa forma di realizzazione, il dispositivo include un alloggiamento 300 avente una singola struttura continua con molteplici lumi discreti 320 per serbatoio di farmaco. e opzionalmente avente almeno un lume 330 di telaio di ritenzione in cui è disposto un telaio di ritenzione 360. Ciascun lume 320 del serbatoio di farmaco ha due aperture definite, come mostrato in una vista in sezione trasversale in figura 3B, ed è dimensionata per contenere almeno una unità di farmaco solido 340. Per esempio, l'unità di farmaco solido 340 può essere una compressa o capsula di farmaci. In un'altra forma di realizzazione, non mostrata, ciascun lume del serbatoio di farmaco ha una singola apertura definita. L'alloggiamento può essere formato da un polimero flessibile, come silicone. La figura 3B è una vista in sezione trasversale del piano che biseca uno dei lumi del serbatoio di farmaco. 320 dell'alloggiamento mostrato in figura 3A lungo la linea 3B-3B. Come mostrato in figura 3B, l'alloggiamento monolitico 300 presenta due aperture definite (350a, 350b) nel lume 320 del serbatoio di farmaco che espone entrambe le estremità dell'unità di farmaco solido 340. Il lume 330 del telaio di ritenzione, in questa forma di realizzazione, è allineato parallelamente all'asse longitudinale dell'alloggiamento e perpendicolare al lume 320 del serbatoio di farmaco. La figura 3C è una vista prospettica di una porzione della forma di realizzazione del dispositivo 300 mostrato in figura 3A quando il dispositivo è nella sua forma di ritenzione, che è assunta quando il telaio di ritenzione 360 è disposto nel lume 330 del telaio di ritenzione. I lumi 320 del serbatoio di farmaco e il telaio di ritenzione 360 nell'alloggiamento di questa forma di realizzazione sono orientati in modo che i lumi del serbatoio di farmaco 320 sono fuori dall'arco del telaio di ritenzione 360. In alternativa, l'alloggiamento in figura

3C può essere ruotato di 180 gradi attorno al telaio di ritenzione. 360 per ottenere una configurazione in cui i lumi 320 del serbatoio di farmaco sono disposti all'interno dell'arco del telaio di ritenzione 360. Con questa forma di realizzazione, i dispositivi forniscono contatto diretto sufficiente tra unità di farmaco solido e con urina che circonda il dispositivo quando dispiegata e ritenuta nella vescica. In forme di realizzazione, il rilascio del farmaco dal dispositivo è controllato dall'erosione di una porzione esposta della superficie di una unità di farmaco solido, in modo che il tasso di rilascio di farmaco dal dispositivo di rilascio di farmaco possa essere direttamente proporzionale e limitato dall'area superficiale esposta totale delle unità di farmaco solido.

Il rilascio di gemcitabina dai dispositivi intravesicali qui descritto può essere azionato e controllato da differenti meccanismi di azione. In varie forme di realizzazione, il farmaco può essere rilasciato dal dispositivo intravesicale di erogazione di farmaco per diffusione ad attraverso una parete dell'alloggiamento del farmaco, per diffusione ad attraverso una o più aperture definite in una parete dell'alloggiamento del farmaco, per pressione osmotica attraverso una apertura nell'alloggiamento di farmaco, per pressione osmotica attraverso uno o più microcanali formati in modo transitorio, per erosione di una formulazione del farmaco in contatto con urina nella vescica o mediante una loro combinazione. In una forma preferita di realizzazione, il rilascio di farmaco è controllato dalla diffusione di farmaco attraverso un polimero permeabile ai farmaci o componente a matrice definente parte dell'alloggiamento di dispositivo. In una forma di realizzazione, il dispositivo include un componente polimerico permeabile ai farmaci.

In una particolare forma di realizzazione, il dispositivo di erogazione di farmaco comprende un alloggiamento avente un lume chiuso del serbatoio di farmaco delimitato da una prima struttura di parete e da una seconda struttura di parete idrofila; e una formulazione di farmaco comprendente gemcitabina contenuta nel lume del serbatoio di farmaco, in cui la prima struttura di parete è permeabile o impermeabile all'acqua e impermeabile al farmaco, e la seconda struttura di parete è permeabile alla gemcitabina. Le pareti che delimitano e definiscono il serbatoio del farmaco di dispositivo sono realizzate con un primo materiale, che funge da prima struttura di parete, e con un secondo materiale, che funge da seconda struttura di parete, cosicché il rilascio del farmaco avviene sostanzialmente solo attraverso il secondo materiale. In una forma di realizzazione, il dispositivo non include

un'apertura; il rilascio di farmaco è soltanto per diffusione attraverso la seconda struttura di parete. Come qui usato, i termini "impermeabilità al farmaco" e "impermeabili all'acqua" si riferiscono al fatto che la struttura di parete è sostanzialmente impermeabile al farmaco o all'acqua, così che essenzialmente nessun farmaco o acqua è rilasciato attraverso la struttura di parete nel periodo di rilascio terapeutico. Per uso nella vescica, è desiderabile che il dispositivo sia conforme (ossia, sensazione morbida facilmente flessa) durante contrazione muscolare di detrusore al fine di evitare o mitigare disagio e irritazione per il paziente. Pertanto, il durometro dei materiali di costruzione primo e secondo è una considerazione di progetto, e la proporzione di un materiale di durometro elevato può essere limitata nella costruzione di un alloggiamento di dispositivo di una data dimensione mantenendolo al contempo adeguatamente cedevole nella vescica. Ad esempio, poliuretano termoplastico Tecophilic™ (Lubrizol Corp.) può avere una durezza Shore superiore a 70A, come da 80A a 65D, mentre tubi siliconici possono avere una durezza Shore da 50A a 70A. Di conseguenza, può essere vantaggioso utilizzare la combinazione di questi due materiali polimerici differenti, piuttosto che fare il dispositivo interamente del secondo materiale idrofilo, permeabile ai farmaci.

Continuando con questa particolare forma di realizzazione, la prima struttura di parete può essere formata da silicone. Per esempio, l'alloggiamento può includere un tubo di silicone, la parete del tubo di silicone servendo da prima struttura di parete. In altre forme di realizzazione, la prima struttura di parete può essere formata da altri materiali permeabili all'acqua. Il farmaco è preferibilmente in forma solida (per esempio una compressa o una pluralità di compresse) e la prima struttura di parete è permeabile all'acqua per permettere di solubilizzazione *in vivo* del farmaco mentre è nel lume del serbatoio di farmaco. Per esempio, la prima struttura di parete può essere formata da silicone avente un valore di durometro Shore da circa 50A a circa 70A. La seconda struttura di parete può essere un polimero idrofilo, che è progettato per assorbire acqua. Per esempio, la seconda struttura di parete può essere un materiale elastomerico idrofilo, che è fatto almeno parzialmente di poliuretano idrofilo, poliesteri idrofili o poliammidi idrofile. In una forma preferita di realizzazione, la seconda struttura di parete comprende un poliuretano termoplastico, come poliuretano termoplastico Tecofilico.™, poliuretano termoplastico idroThane™ (Advansource Biomaterials Corp.), poliuretano termoplastico Quandrafilic™ (Biomerics, LLC) (gradi ALC sono

a base di policarbonato alifatico e gradi ALE sono poliuretani idrofili a base di polietere alifatico), HydroMed™ (Advanse Biomaterials Corp.), o Dryflex® (ExPOL TPE). Un altro polimero idrofilo è ammido di polietere a blocchi Pebax® MV 1074 SA 01 MED (Arkema), che è un elastomero termoplastico fatto di polietere flessibile e idrofilo e poliammide rigida. Per esempio, il materiale idrofilo della seconda struttura di parete può avere un valore di durometro Shore da circa 70A a circa 65D. Il particolare materiale e il suo spessore e la sua area di parete possono essere scelti per controllare i tassi di permeazione di acqua e farmaco e così ottenere un particolare profilo di rilascio della gemcitabina.

La disposizione delle strutture di parete prima e seconda può assumere una varietà di forme. In alcune forme di realizzazione, la prima struttura di parete è un tubo cilindrico e la seconda struttura di parete è una parete di estremità disposta su almeno un'estremità del tubo cilindrico, o le strutture struttura di parete prima e seconda sono adiacenti una all'altra e insieme formano un tubo cilindrico. Ossia, il rilascio di farmaco è controllato dalla diffusione di farmaco attraverso un componente permeabile ai farmaci definente una porzione dell'alloggiamento chiuso di dispositivo. La struttura di parete permeabile ai farmaci può essere posizionata, dimensionata ed avere proprietà materiali per fornire il tasso desiderato di diffusione controllato di farmaco dal dispositivo. In una forma di realizzazione, come descritto nell'Esempio 4 che segue, la prima struttura di parete è un tubo cilindrico e la seconda struttura di parete è una parete di estremità disposta su almeno una estremità del tubo cilindrico.

Una forma di realizzazione di inserire un dispositivo endovescicale 400 per successivo rilascio controllato del farmaco nella vescica è mostrato nelle figure 4A e 4B. Qui, il dispositivo 400 è mostrato assumente una forma di ritenzione quando il dispositivo esce da uno strumento di dispiegamento. 402. Lo strumento di dispiegamento 402 può essere un qualsiasi dispositivo adatto. Può essere un dispositivo luminale, come un catetere, un catetere uretrale, o cistoscopio. Lo strumento di dispiegamento 402 può essere un dispositivo commercialmente disponibile o un dispositivo appositamente adatto per i presenti dispositivi di somministrazione di farmaci. La figura 4B illustra l'inserimento del dispositivo 400 nella vescica, in cui è mostrata a titolo esemplificativo l'anatomia maschile adulta. Lo strumento di dispiegamento 402 viene inserito attraverso l'uretra alla vescica, e il dispositivo 400 può essere fatto passare dallo/attraverso lo strumento di dispiegamento; 402, azionato da un mandrino o da un flusso

di lubrificante o da una loro combinazione fino a che il dispositivo 400 esce nella vescica, e come mostrato è in una forma di ritenzione.

Dagli studi descritti negli Esempi sotto, è stato sorprendentemente scoperto che sono preferibili forme di realizzazione di dispositivo con aperture o orifizi di rilascio estremamente piccoli e che sono più preferibili forme di realizzazione di dispositivo che rilasciano farmaco senza un orifizio predefinito. Questo perché è stato osservato che queste forme di realizzazione possono essere efficaci per eliminare, o almeno ridurre sostanzialmente l'incidenza di lesioni uroteliali, rispetto alle forme di realizzazione di dispositivi che utilizzano orifizi di rilascio relativo più grandi. Senza essere legati da alcuna teoria, si ritiene che i dispositivi ad orifizio più grande consentano la formazione di alte concentrazioni locali di farmaco della gemcitabina in corrispondenza della superficie del tessuto uroteliale nell'area adiacente alle aperture di rilascio del dispositivo, e che queste aree locali di tessuto possono essere danneggiate come risultato. Al contrario, è meno probabile che tali alte concentrazioni locali di farmaco si verifichino con sistemi di dispositivi che utilizzano meccanismi di rilascio aventi un orifizio predefinito o aventi orifizi di rilascio molto piccoli. Esempi di tali sistemi di rilascio "senza orifizio" adatti sono descritti nella Pubblicazione della Domanda di Brevetto PCT n. WO 2014/144066 (TB 130) e nella Pubblicazione della Domanda di Brevetto Statunitense n. 2014/0276636 (TB 134).

In alcune forme di realizzazione in cui il dispositivo comprende un farmaco in forma solida, l'eluizione di farmaco dal dispositivo avviene dopo la dissoluzione del farmaco all'interno del dispositivo. Il fluido adiposo entra nel dispositivo, entra in contatto con il farmaco e solubilizza il farmaco, e successivamente il farmaco disciolto si diffonde dal dispositivo o scorre dal dispositivo sotto pressione osmotica o per diffusione. Per esempio, il farmaco può essere solubilizzato al contatto con l'urina nei casi in cui il dispositivo sia impiantato nella vescica.

Un dispositivo endovescicale può rilasciare il farmaco in modo continuo o intermittente per ottenere una concentrazione del farmaco nella vescica che produce una concentrazione prolungata, terapeuticamente efficace del farmaco nella vescica in un periodo da 1 ora a 1 mese, ad esempio da 2 ore a 2 settimane, da 6 ore a 1 settimana, da 24 ore a 72 ore, ecc. In accordo con l'invenzione, il dispositivo endovescicale rilascia continuamente la gemcitabina in una quantità da 1 mg/giorno a 100 mg/giorno, ad esempio da 20 mg/giorno a 100 mg/giorno o da

25 mg/giorno a 100 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, questi tassi di rilascio sono forniti in un periodo di trattamento da 14 giorni a 21 giorni.

Da qui è descritta, tuttavia non rivendicata, anche una sostanza di rivestimento che può essere applicata in modo intravesicale alla parete di vescica (ad esempio ad un'area dell'urotelio all'interno della vescica urinaria), in cui la sostanza di rivestimento include la gemcitabina o altro farmaco e uno o più materiali eccipienti che promuovono l'aderenza della sostanza di rivestimento alla parete di vescica e forniscono un rilascio controllato continuo del farmaco per il periodo di trattamento. La sostanza di rivestimento può essere una formulazione mucoadesiva, quali gel, unguenti, creme, paste, film, gel in emulsione, compresse, polimeri, o una loro combinazione. I polimeri di formulazione mucoadesivi possono comprendere idrogel oppure polimeri idrofili, policarbofili (ossia Carbopol, ecc.), chitosano, polivinilpirrolidone (PVP), lectina, polimeri polietilenglicolati, cellulose o una loro combinazione. Cellulose adatte includono metilcellulosa (MC), carbossimetilcellulosa (CMC), idrossipropilcellulosa (HPC), o loro combinazioni. La sostanza di rivestimento può includere un miglioratore di permeazione. Esempi non limitativi di potenziatori di permeazione includono dimetilsolfossido (DMSO), sodiocarbossimetil cellulosa (NaCMC), lipidi, tensioattivi, o loro combinazioni. Come mostrato in figura 5A, una sostanza di rivestimento 500 può essere dispiegata nella vescica 550 in modo che la sostanza di rivestimento 500 impegni la parete della vescica 552.

La sostanza di rivestimento può essere dispiegata nella vescica utilizzando uno strumento di dispiegamento. La figura 5B è una vista sagittale di un sistema genitourinario di maschio, illustrante una sostanza di rivestimento 500 dispiegata tramite uno strumento di dispiegamento 502 in un sito di impianto. A titolo di esempio viene evidenziata l'anatomia di maschio ed il sito di impianto viene mostrato come vescica, 550. Sostanza di rivestimento 500 può essere una forma di realizzazione di una delle sostanze di rivestimento qui descritte. Lo strumento di dispiegamento 502 può essere un qualsiasi dispositivo progettato per navigare in lumi naturali del corpo per raggiungere il sito di impianto previsto. Per il dispiegamento nella vescica 550, lo strumento di dispiegamento; 502 è dimensionato e sagomato per passare attraverso l'uretra 560 di un paziente ad una vescica 550 come mostrato. Lo strumento di dispiegamento 502 può essere un dispositivo noto, quale un catetere o cistoscopio, o un dispositivo appositamente

progettato. Lo strumento di dispiegamento 502 è utilizzato per dispiegare la sostanza di rivestimento 500 nel corpo e viene successivamente rimosso dal corpo lasciando la sostanza di rivestimento 500 impiantata totalmente nel corpo. Una volta impiantata in questo modo, la sostanza di rivestimento 500 può rilasciare farmaco nel corpo per un periodo prolungato. Una procedura paragonabile può essere utilizzata per dispiegare uno qualsiasi dei dispositivi o farmaci descritti qui in altre parti del corpo attraverso altri lumi naturali. Ad esempio, come mostrato in figura 6, uno strumento di dispiegamento 602 può essere utilizzato per dispiegare un farmaco liquido o una formulazione di farmaco 600 nella vescica 650 passando lo strumento di dispiegamento 602 attraverso l'uretra 660.

In una forma di realizzazione, un secondo agente terapeutico viene somministrato al paziente. Il secondo agente può essere somministrato simultaneamente, sequenzialmente, o in modo sovrapposto, rispetto alla somministrazione della gemcitabina. Il secondo agente terapeutico può essere somministrato per via intravesicale. I sistemi qui descritti possono essere usati per somministrare il secondo agente terapeutico in modo intravesicale. Il secondo agente terapeutico può includere un agente citotossico, un agente analgesico, un agente antinfiammatorio o una loro combinazione. Il secondo agente può funzionare con un meccanismo di azione diverso dalla gemcitabina, e/o può funzionare sinergicamente con la gemcitabina. In una forma di realizzazione, il secondo agente terapeutico previene, tratta o migliora la cistite della vescica. In ancora un'altra forma di realizzazione, la gemcitabina viene usata come chemioimmunoterapeutico prima (per esempio, durante una prima settimana dopo TURBT) con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) che viene somministrato periodicamente per un periodo successivo da allora in poi. Si veda ad esempio, Cho et al., *J. Int. Med. Res.* 37:1823-30 (2009).

Secondo l'invenzione, la somministrazione intravesicale di gemcitabina al paziente viene eseguita prima di TURBT, dopo TURBT, oppure sia prima che dopo TURBT.

In una forma di realizzazione, la gemcitabina intravesicale viene utilizzata nel trattamento del cancro della vescica invasiva non muscolare (NMIBC). In un'altra forma di realizzazione la gemcitabina intravesicale viene utilizzata nel BCG NMIBC refrattario. In ancora un'altra forma di realizzazione, è usata in una modalità a dose ripetuta con un periodo di induzione seguito da una serie di dosi di mantenimento, per esempio, trattamenti di una settimana al

mese per tre mesi, seguita da una dose di mantenimento una volta ogni tre mesi a seconda del caso.

I termini "paziente" o "soggetto" come qui usati si riferiscono ad esseri umani o altri mammiferi, come in applicazioni di studio veterinario, animale e clinico. In una particolare forma di realizzazione, il paziente o il soggetto è un uomo adulto. In altre forme di realizzazione, il paziente o il soggetto include mucche, cani, gatti, capre, pecore e suini.

La presente invenzione riguarda medicinali per uso nel trattamento di cancro della vescica come definiti nelle rivendicazioni. Gli esempi che seguono sono utili per comprendere l'invenzione che è definita dalle rivendicazioni.

Esempio 1: Assorbimento prostatico di gemcitabina da vescica

Uno studio è stato condotto su ratti maschi Sprague Dawley somministrando gemcitabina ¹⁴C mediante cannula della vescica intra-urinaria, per una perfusione continua di 6 o 24 ore, o da un unico bolo IV. La perfusione continua per 6 e 24 ore ha perfuso rispettivamente 6.9 e 26.6 mg, di gemcitabina nella vescica. Il singolo bolo IV includeva 5,0 mg di gemcitabina.

Campioni ematici (figura 8), di urina e di tessuto (ad esempio vescica, prostata) (figure. 7 e 9) sono stati raccolti e analizzati per contenuto di gemcitabina. I risultati sono illustrati nelle figure 7-9. I risultati mostrano che concentrazioni prolungate delle urine della gemcitabina producono livelli significativi di gemcitabina nel tessuto vescicale, che sono a o le concentrazioni terapeutiche basate su esperimenti *in vitro* di cellule del cancro della vescica. I livelli di gemcitabina nella vescica sono mostrati in figura 9, che illustra anche una concentrazione significativamente inferiore della gemcitabina nella vescica 24 ore dopo una dose IV clinicamente rilevante. I livelli di gemcitabina osservati per ciascuno degli epiteli vescicali, lamina propria, muscolari e avventizia sono mostrati in figura 14, che illustra anche un intervallo efficace bersaglio per la concentrazione tissutale di gemcitabina.

Esempio di riferimento 2: Studio di gemcitabina in grandi cani di razze miste

Sono stati sottoposti a screening due sistemi di rilascio di gemcitabina (dispositivi come indicato nelle figure 1A-1B), progettati per rilasciare livelli terapeutici (4 mg/giorno e 40 mg/giorno) nelle urine. I dispositivi utilizzavano o orifizi perforati con laser o orifizi punzonati per rilascio di gemcitabina. I sistemi testati sono stati confrontati

con instillazioni intravesicali progettate per imitare le dosi intravesicali standard utilizzate clinicamente. Gli animali di prova erano cani grande di razze miste, con N=3 per ciascun gruppo.

Ciascun sistema presentava differenti tassi di emissione della gemcitabina *in vitro*. *In vivo*, un sistema forniva concentrazioni di urina e tessuto molto basse ma era ben tollerato dall'animale in esame. L'altro sistema produceva livelli di concentrazione di urina bersaglio ma era scarsamente tollerato dall'animale in esame. Profili di urina erano pure variabili e la durata del rilascio di farmaco era inaccettabilmente breve. È stato inoltre osservato che somministrazione intravesicale produceva lesioni uroteliali significative coerenti con i sintomi riportati in letteratura.

In sintesi, questo studio ha dimostrato che la progettazione del dispositivo/formulazione di compresse influenza sia le concentrazioni di urina di gemcitabina nel tempo che tollerabilità vescicale.

Esempio di riferimento 3: Studio di perfusione vescicale di gemcitabina in mini maiali

Concentrazioni variabili di gemcitabina sono state perfuse in maiali per 7 giorni, N=5 (2 maschi e 3 femmine per gruppo di trattamento). Gli animali di perfusione sono stati dosati a concentrazioni selezionate per raggruppare le dosi bersaglio per cancro della vescica in esseri umani. A scopo di confronto, un dispositivo di rilascio di gemcitabina (come mostrato nelle figure 1A-1B) con cappucci di estremità a foro grande (tappi di trattenimento con una grande apertura attraverso loro per rilascio di farmaco) con un tasso intermedio di rilascio *in vitro* è stato applicato in un gruppo separato di animali. Tutti i gruppi di perfusione tolleravano bene la gemcitabina, compresa la dose di perfusione più elevata. Al contrario, i dispositivi di rilascio di gemcitabina hanno prodotto concentrazioni di urina intermedie ma non sono stati ben tollerati.

Esempio 4: Dispositivo modulare che rilascia gemcitabina mediante sistema di permeazione

Gemcitabina HCl è stata testata in un dispositivo a quattro moduli, 1000, che è illustrato nelle figure 10A-C. La figura 10A mostra che il dispositivo 1000 include quattro moduli di serbatoio di farmaco 1010A, 1010B, 1010C, e 1010D. Per chiarezza, la figura 10C mostra solo la porzione di alloggiamento del dispositivo (con altri componenti omessi) e solo per moduli di serbatoio di farmaco 1010A e 1010D. La figura 10C illustra come le pareti laterali 1040A e 1040D di serbatoio dei moduli 1010A e 1010D di serbatoio di farmaco, siano

rispettivamente collegate in modo integrale da un segmento 1012 di parete ed il lume 1014 del telaio di ritenzione. Le pareti laterali 1040A e 1040D di serbatoio, nonché il segmento 1012 di parete, ed il lume 1014 del telaio di ritenzione sono stati formati tagliando un segmento fuori da un tubo di silicone a doppio lume. (Il dispositivo a quattro moduli è stato realizzato tagliando tre segmenti distanziati dal tubo di silicone a doppio lume). Ciascun modulo del serbatoio di farmaco era costituito da un tubo di silicone fatto di MED-4750 (Nusil) con dimensioni ID di 2,64 mm e 0,20 mm di spessore di parete. Il tubo di silicone includeva un lume per telaio di ritenzione avente un ID di 0,51 mm e uno spessore di parete di 0,20 mm. Un telaio di ritenzione di nitinol è stato inserito nel lume della struttura di ritenzione. 1014. La figura 10B illustra la struttura del modulo 1010A del serbatoio di farmaco, comprendente i dischi 1060 tramite cui il farmaco solubilizzato è stato rilasciato per diffusione. (Gli altri tre moduli del serbatoio di farmaco erano identici per costruzione al modulo 1010A.) Il disco 1060 è stato stabilizzato entro il lume delle pareti laterali cilindriche dei tubi 1040A interponendo il disco 1060 tra rondella esterna 1100 e rondella interna 1120. Ciascun disco 1060 era fatto di HP-93A-100 (Poliuretani Termoplastici Tecofilico®), e le dimensioni di ciascun disco 1060 erano circa 0,5 mm di spessore e 3,0 mm di OD. L'OD (3,0 mm) del disco era più grande dell'ID del tubo di silicone (2,64 mm), e così il disco si inseriva per attrito nel tubo di silicone. Le rondelle interna ed esterna 1120, 1100 di silicone erano fatte di MED-4780 (Nusil), e posizionate vicino a dischi 1060 con adesivo siliconico applicato intorno alle rondelle 1120, 1100 per fissare le rondelle nel tubo di silicone 1040A. La rondella esterna 1100 di silicone aveva rispettivamente le dimensioni di ID, OD e la lunghezza di approssimativamente 2,5 mm, 3,2 mm e 2 mm e la rondella interna 1120 di silicone aveva le dimensioni di ID, OD e la lunghezza di circa 1,58 mm, 2,77 mm e 2 mm, rispettivamente.

Molteplici compresse di farmaci 1080 con 2,6 mm di OD sono state caricate nel tubo 1040A di silicone prima di chiudere entrambe le estremità del serbatoio con disco 1060 e rondelle interna ed esterna 1120 e 1100. La formulazione delle compresse era 90% di gemcitabina HCl, 5% PVP, 2,5% di Neusilina e 2,5% di magnesio stearato. La massa totale delle compresse caricate in ciascun dispositivo a quattro moduli era di circa 800 mg.

L'esperimento di rilascio in vitro con tre unità (da R204-46) è stato eseguito a 37°C. Il veicolo di rilascio era acqua deionizzata e sono stati raccolti campioni di punti temporali. Rilascio di gemcitabina è stato controllato mediante

diffusione attraverso i dischi Tecofilici. L'importo cumulativo ed il tasso di rilascio in equivalente di base libera (FBE) sono indicati in figura 11 e figura 12, rispettivamente. Ciascuna barra di errore è la deviazione standard intorno alla media (n=3). Alcune barre di errore sono più piccole dei simboli.

I dispositivi con lo stesso progetto sono stati testati *in vivo* con tre mini maiali Gottingen. Ciascun dispositivo è stato inserito nella vescica di ciascun animale attraverso l'uretra, in modo non chirurgico da parte del cistoscopio. La concentrazione di urina di gemcitabina e 2',2'-difluoro-2'-deossiuiridina (dFdU) è stata misurata in un periodo di 8 giorni. Dopo lo studio di 8 giorni, ciascun dispositivo è stato rimosso attraverso l'uretra, non in modo chirurgico, mediante cistoscopio e forcipe. La concentrazione urinaria della gemcitabina e della dFdU combinate è mostrata in figura 13.

Esempio di riferimento 5: Studi sullo screening del dispositivo di erogazione di gemcitabina in mini maiali

Una serie di studi di screening di prototipo è stata intrapresa per perfezionare il progetto del sistema di rilascio di farmaco in base alla tollerabilità intrinseca della gemcitabina scoperta nello studio di perfusione di mini maiali sopra descritto. In questo studio, tre dispositivi di prototipo sono stati progettati per rilasciare nell'urina livelli terapeutici di gemcitabina. Due dispositivi erano del progetto delle figure 1A-1B (con cappucci di estremità a foro grande o orifizi perforati a laser per rilascio di farmaco) ed un dispositivo era del progetto delle figure 10A-10C (dischi permeabili al farmaco per rilascio di farmaco). Sono stati completati tre studi, ciascuno studio ha testato un singolo progetto di prototipo in tre mini maiali nei quali campioni di sangue e urina sono stati raccolti intensivamente in un periodo di 7 giorni.

Si è scoperto che i dispositivi del progetto delle figure 1A-1B un disegno avente cappucci di estremità per foro grande per rilascio di farmaco producono regolarmente lesioni uroteliali nell'animale. Tuttavia, si è trovato che i dispositivi del progetto delle Figure 1A-1B, avente un orifizio forato a laser in cui un agente miglioratore di viscosità è stato incluso con la gemcitabina, riducono l'incidenza di lesioni uroteliali. Si è scoperto che i dispositivi senza orifizio del progetto delle Figure 10A-10C eliminano completamente l'incidenza di lesioni uroteliali. Si ritiene che un tale progetto impedisca concentrazioni locali transitorie della gemcitabina (in corrispondenza delle superfici tissutali adiacenti alle aperture di rilascio del farmaco del dispositivo) che si ritiene contribuiscano

all'incidenza di lesioni uroteliali.

Esempio 6: Studi sullo screening del dispositivo di erogazione di gemcitabina in mini maiali

In questo studio, dispositivi prototipici osmotici sono stati progettati per rilasciare nell'urina livelli terapeutici di gemcitabina. I dispositivi sono stati configurati per usare compresse di gemcitabina e compresse di agente osmotico posizionate in posizioni separate all'interno del serbatoio di farmaco, come descritto generalmente in PCT WO 2015/026813. Un primo sottoinsieme dei dispositivi includeva ciascuno un tubo di silicone avente un orifizio forato a laser da 75 micron in una regione situata centralmente tra le estremità del tubo per rilascio di farmaco. Il lume del tubo è stato caricato con compresse di una miscela di gemcitabina ed urea nella regione centrale attorno all'orifizio di rilascio e con compresse di urea/Lubritab nelle regioni di estremità del lume. Un secondo sottoinsieme dei dispositivi includeva ciascuno un tubo di silicone avente un orifizio con perforazione a laser da 150 micron in una regione situata centralmente tra le estremità del tubo per il rilascio di farmaco. Il lume del tubo era caricato con compresse di una miscela di gemcitabina e urea nella regione centrale attorno all'orifizio di rilascio e con compresse di urea/PEO nelle regioni di estremità del lume. I dispositivi sono stati testati. *in vivo* in mini maiali ed *in vitro*, misurando gemcitabina cumulativa e media rilasciata nel corso di 7 giorni. Tassi di rilascio della gemcitabina erano approssimativamente di 120 mg in 7 giorni dal dispositivo con orifizio da 75 micron e approssimativamente di 140 mg in 7 giorni dal dispositivo con orifizio da 150 micron. Si è osservato che variazioni con il tempo nella concentrazione di urina erano modestamente meno impiegando la formulazione di urea/PEO quando comparata con la formulazione di urea/Lubritabo. La viscosità della soluzione del farmaco solubilizzato nel lume del dispositivo pertanto può essere un fattore nel controllo del rilascio di farmaco.

Conclusioni dagli esempi

Studi di letteratura che forniscono concentrazioni bersaglio - concentrazioni in vitro attraverso linee cellulari tumorali - hanno tipicamente valori di IC50 compresi tra 0,5 e 3,0 µg/g (microgrammi per grammo) per linee cellulari sensibili (*vedere* Jeon et al., *J. Urol.* 186(5):2084-93 (2011)). La letteratura suggerisce inoltre che per l'efficacia sono necessarie alte concentrazioni urinarie (ad esempio 2000 mg fino a 50 mL), tuttavia che le instillazioni intravesicali per raggiungere tali concentrazioni sono associate a problemi di sicurezza e tollerabilità,

di tossicità sistemica e di sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS). (*vedere* Cattel et al., *Annals Oncol.* 17 (Supp 5): v142-47 (2006)).

Tuttavia, dagli studi descritti negli esempi precedenti, le concentrazioni di gemcitabina nell'urina necessarie per ottenere queste concentrazioni terapeutiche di tessuto sono state determinate e sono state trovate essere tollerate dall'urotelio. Ossia, non sono richieste alte concentrazioni di urina intravescicale. In particolare, è stato scoperto che può essere efficace un sistema intravescicale che eroga 1/100-esimo di questi livelli (per esempio, 20 mg in fino a 50 mL)

Inoltre, è stato scoperto che erogazione intravescicale prolungata di gemcitabina può essere effettuata senza danni all'urotelio, a differenza di quanto insegnato in letteratura per la perfusione endovenosa di gemcitabina.

RIVENDICAZIONI

1. Medicamento comprendente gemcitabina, o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattamento del cancro della vescica somministrando localmente la gemcitabina nella vescica di un paziente, prima e/o dopo resezione transuretrale del tumore della vescica (TURBT), per ottenere una concentrazione prolungata della gemcitabina nell'urina nella vescica sufficiente a produrre una concentrazione terapeutica della gemcitabina nei tessuti della vescica,

in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media da 1 mg/giorno a 100 mg/giorno di equivalente di base priva di gemcitabina (FBE) in modo continuo in un periodo da 1 a 30 giorni, in cui la gemcitabina viene erogata nella vescica da un dispositivo per erogazione intravesicale di farmaco che rilascia la gemcitabina entro l'urina nella vescica nel periodo.

2. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media tra 5 mg/giorno e 100 mg/giorno della gemcitabina (FBE).

3. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media tra 10 mg/giorno e 50 mg/giorno della gemcitabina (FBE).

4. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media da 15 mg/giorno a 25 mg/giorno della gemcitabina (FBE).

5. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media di circa 20 mg/giorno della gemcitabina (FBE).

6. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media da 15 mg/giorno a 25 mg/giorno per un periodo da 1 a 14 giorni.

7. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui la somministrazione locale nella vescica del paziente è ad una quantità media da 25 mg/giorno a 50 mg/giorno per un periodo da 1 a 7 giorni.

8. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui il dispositivo per l'erogazione intravesicale di farmaco rilascia in modo continuo la gemcitabina nell'urina nella vescica per un periodo da 1 a 14 giorni, in cui il dispositivo per erogazione intravesicale di farmaco comprende un alloggiamento che contiene la gemcitabina in

una forma non liquida, che rilascia in modo controllabile la gemcitabina, e che è elasticamente deformabile tra una forma di ritenzione configurata per trattenere il dispositivo nella vescica di un paziente e una forma di dispiegamento per il passaggio del dispositivo attraverso l'uretra del paziente.

9. Medicamento per uso della rivendicazione 1, in cui il dispositivo per l'erogazione intravesicale di farmaco comprende un alloggiamento che comprende un serbatoio di farmaco ed un orificio di rilascio in comunicazione con il serbatoio di farmaco, in cui la gemcitabina è contenuta nel serbatoio di farmaco con (i) un agente miglioratore di viscosità, (ii) un agente osmotico, o (iii) una combinazione di un agente miglioratore di viscosità ed un agente osmotico.

10. Medicamento per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui è utilizzato nel trattamento del cancro invasivo non muscolare della vescica (NIMIBC).

11. Medicamento per uso della rivendicazione 10, in cui viene usato nel trattamento di NMIBC refrattario del bacillo di Calmette-Guérin (BCG).

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA – DISEGNI

FIGURA 7	
¹⁴ C gemcitabine conc	Concentrazione di gemcitabina ¹⁴ C
Gemcitabine conc. in prostate post bladder perfusion	Concentrazione di gemcitabina nella prostata dopo perfusione vescicale
24 HR IV single dose	Singola dose IV a 24 ore
6 HR bladder perf	Perfusione vescicale a 6 ore
24 HR bladder perf	Perfusione vescicale a 24 ore
In-vitro prostate potency range	Gamma di efficacia di prostata in vitro
High range in-vitro	Gamma elevata in vitro
Low range in-vitro	Gamma bassa in vitro
FIGURA 8	
Gemcitabine plasma level	Livello plasmatico di gemcitabina
HR	Ore
H	Ore
Collection time (HR)	Tempo di raccolta (ore)
FIGURA 9	
¹⁴ C gemcitabine conc	Concentrazione di gemcitabina ¹⁴ C
¹⁴ C gemcitabine bladder concentration	Concentrazione vescicale di gemcitabina ¹⁴ C
HR	Ore
H	Ore
IV single dose	Singola dose IV
Bladder perfusion	Perfusione vescicale
High range in-vitro	Gamma elevata in vitro
Low range in-vitro	Gamma bassa in vitro

FIGURA 11	
Cumulative amount released	Quantità cumulativa rilasciata
Elapsed time (days)	Tempo trascorso (giorni)
R204-4 to 6	R204 da 4 a 6
FIGURA 12	
Gemcitabine release rate	Tasso di rilascio di gemcitabina
Elapsed time (days)	Tempo trascorso (giorni)
R204-4 to 6	R204 da 4 a 6
FIGURA 13	
Animal 1	Animale 1
Animal 2	Animale 2
Animal 3	Animale 3
Gemcitabine and dFdU urine concentration	Concentrazione di urina dFdU e di gemcitabina
Time (days)	Tempo (giorni)
FIGURA 14	
Gemcitabine ($\mu\text{g/g}$ tissue)	Gemcitabina ($\mu\text{g/g}$ tessuto)
Ephiteliium	Epitelio
Lamina propria	Lamina propria
Muscularis	Muscolare
Adventitia	Avventizia
Expected	Attesa
Observed	Osservata
Target effective range	Gamma bersaglio effettiva

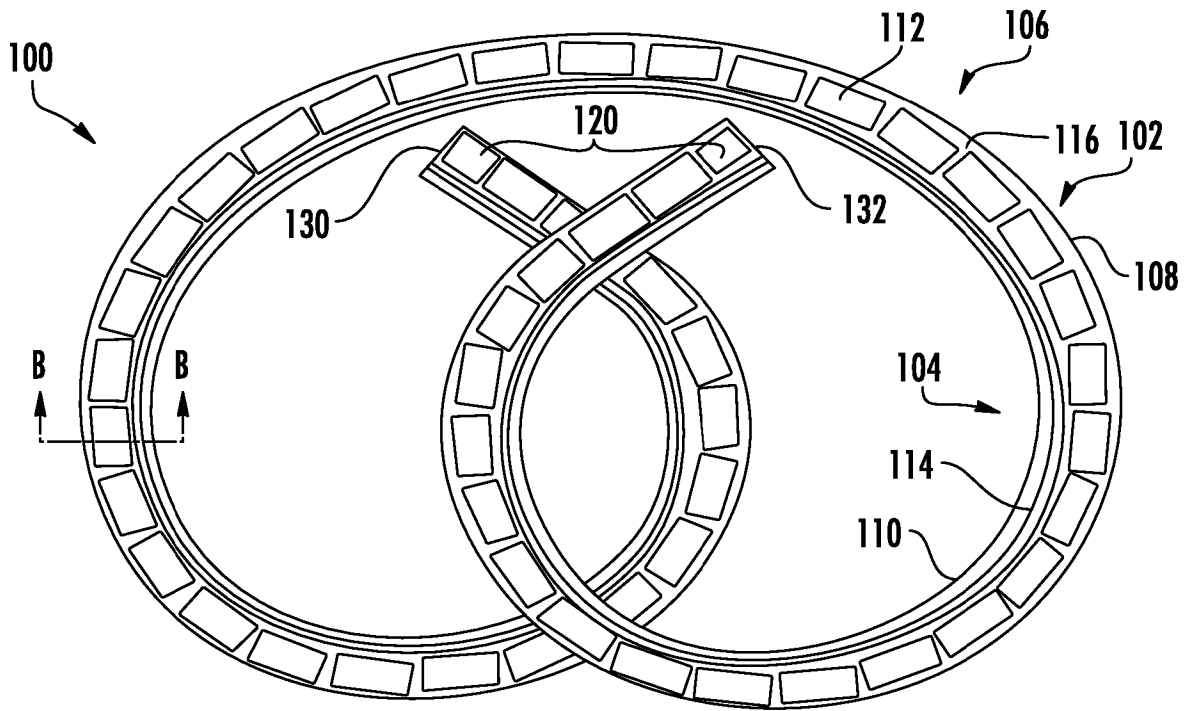


FIG. 1A

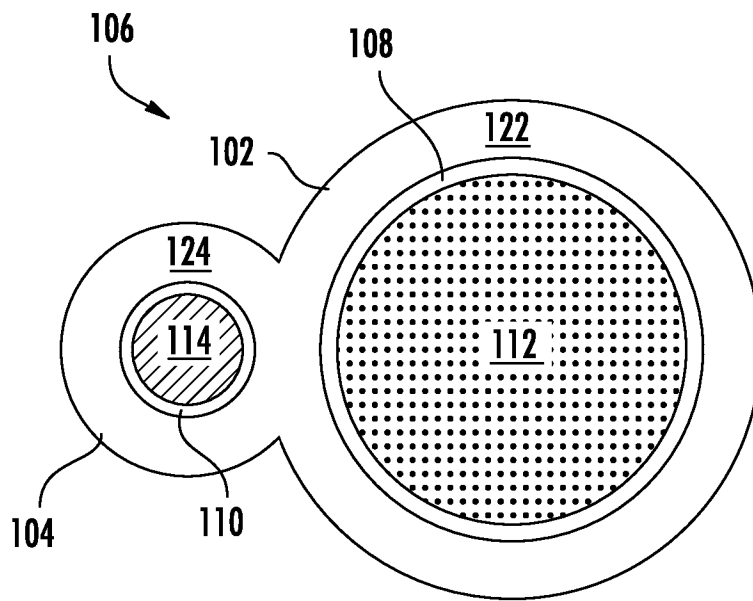


FIG. 1B

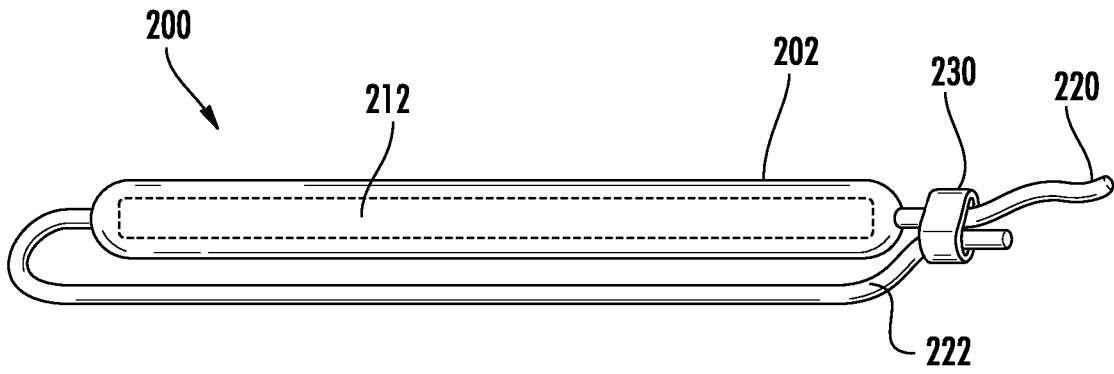


FIG. 2A

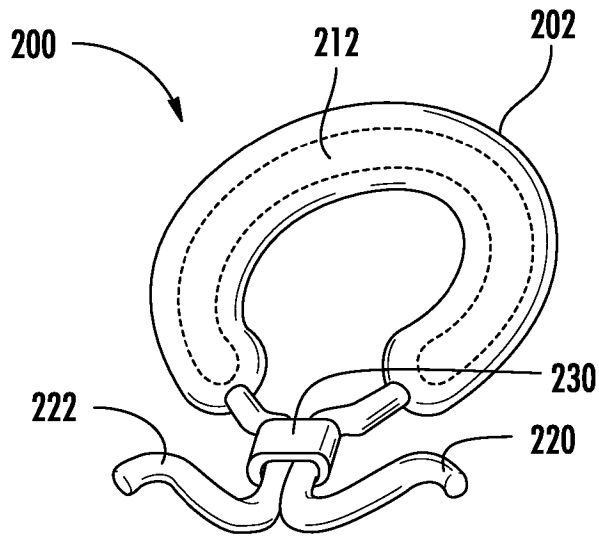
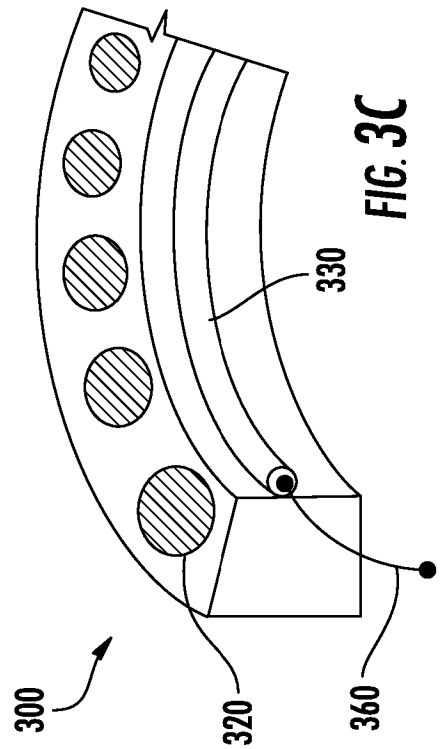
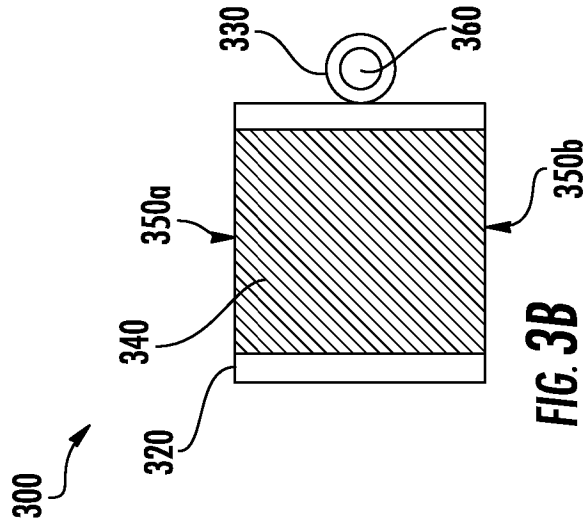
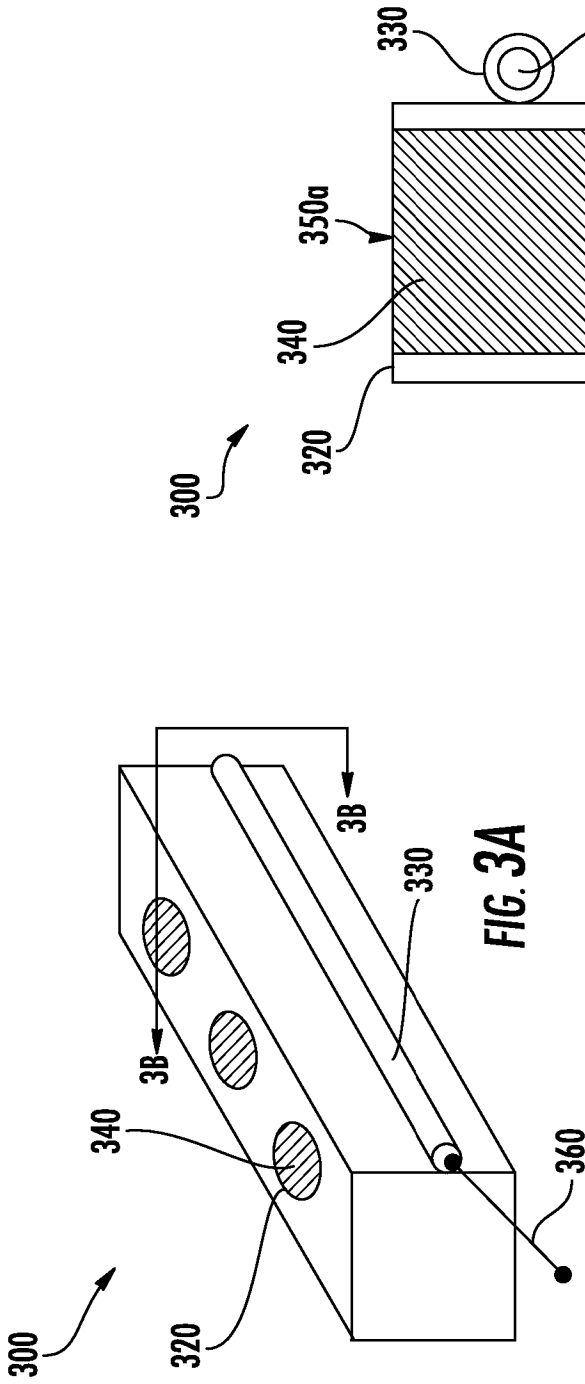
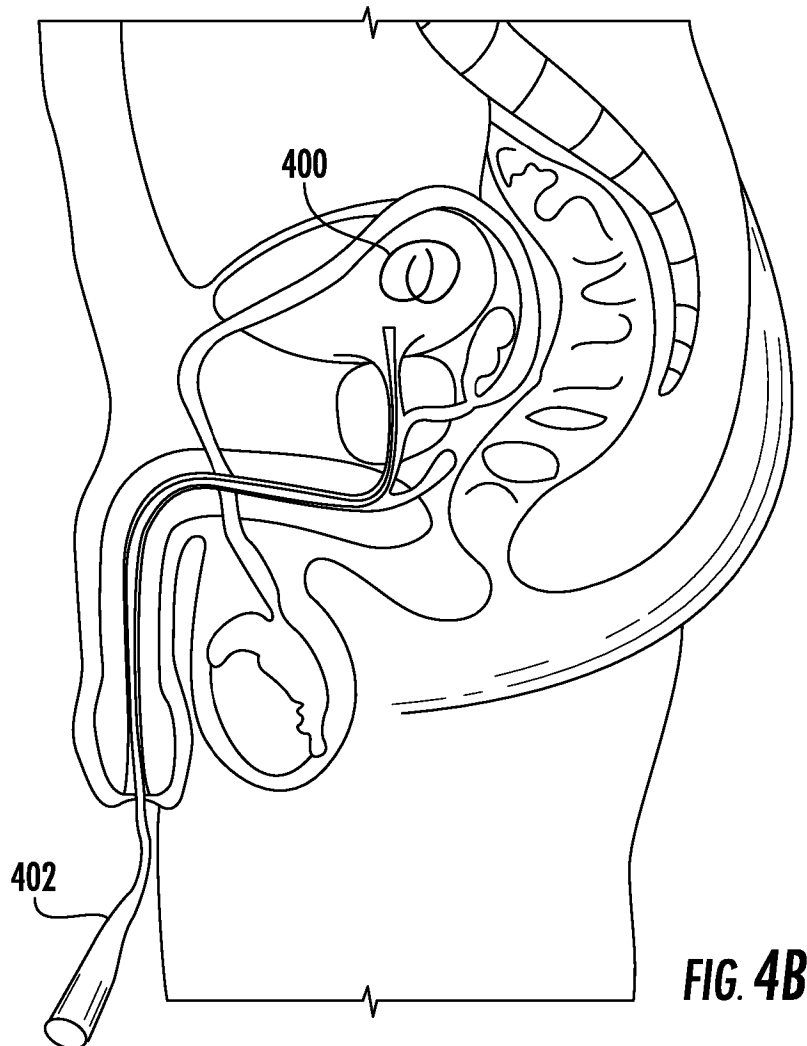
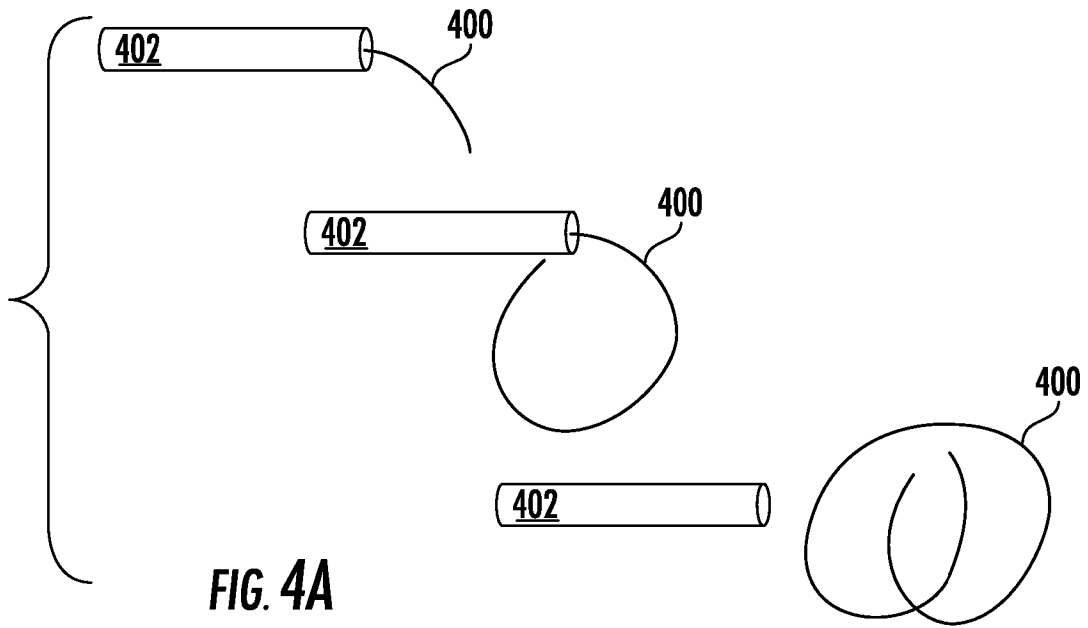


FIG. 2B





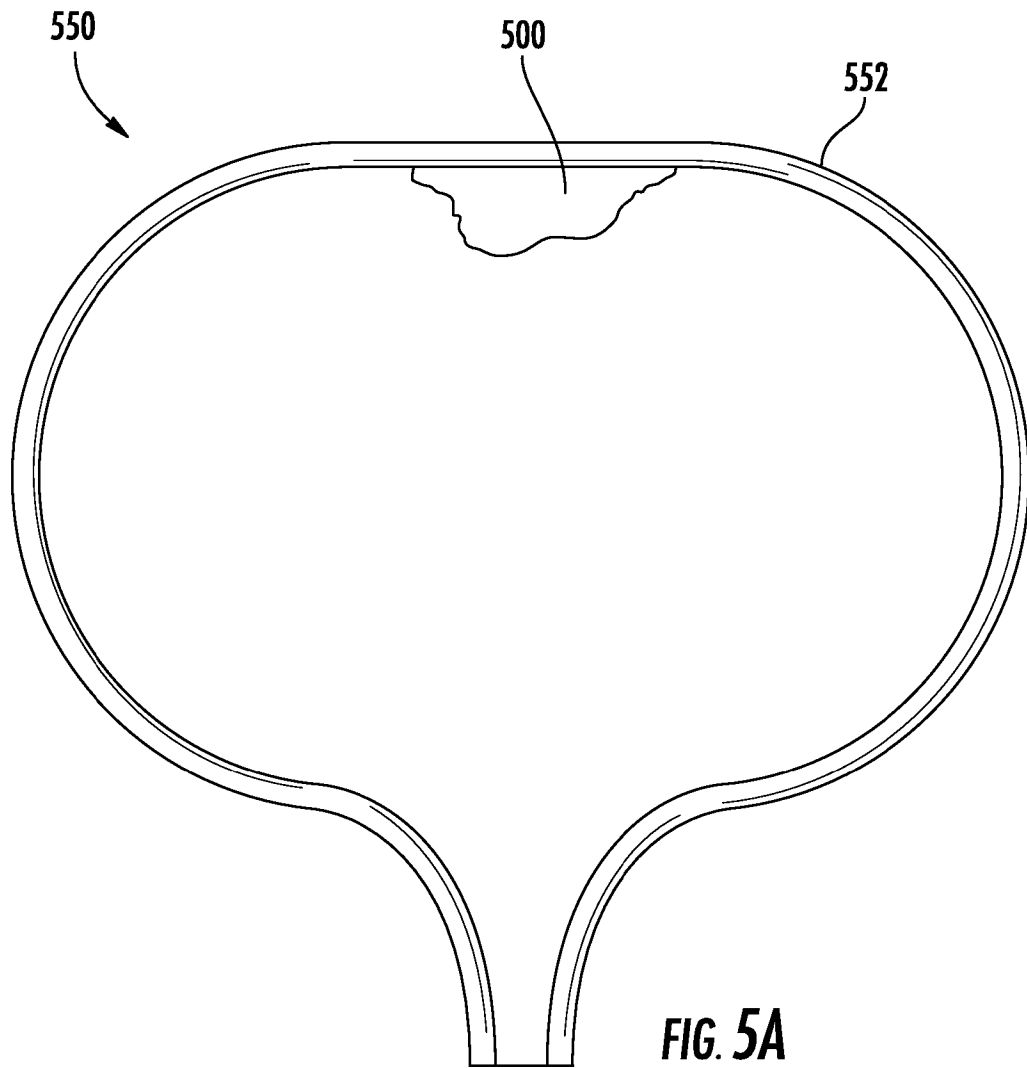


FIG. 5A

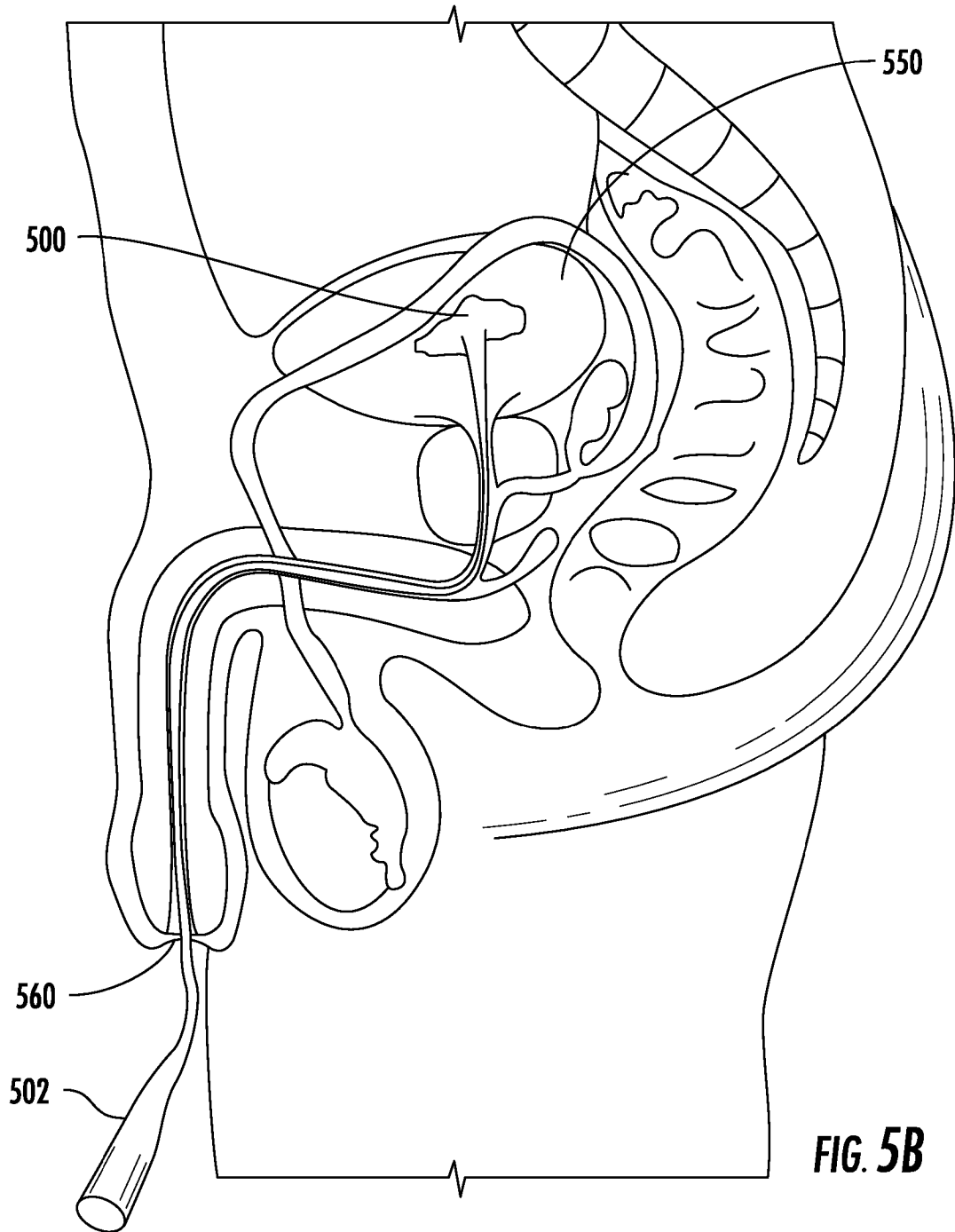


FIG. 5B

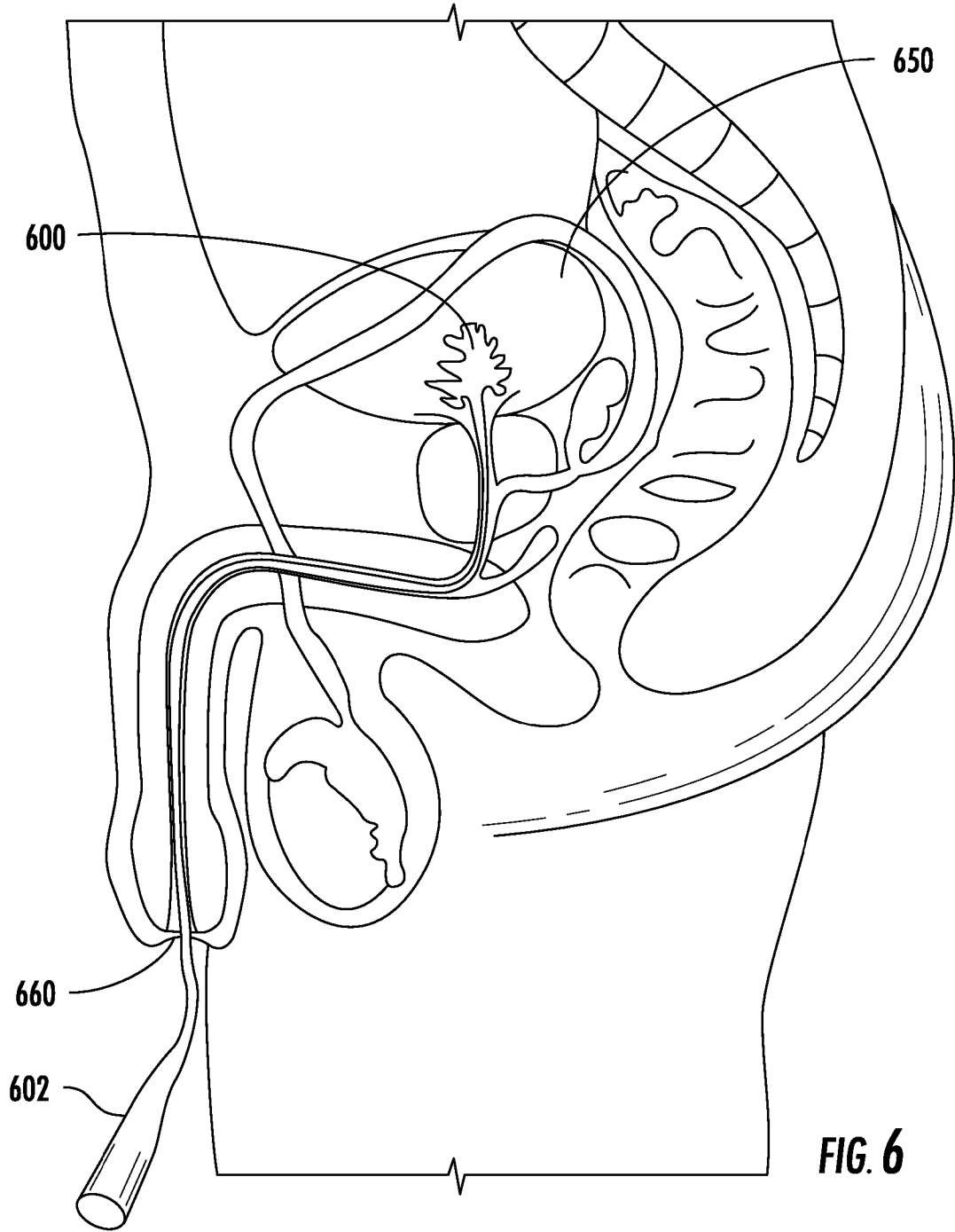


FIG. 6

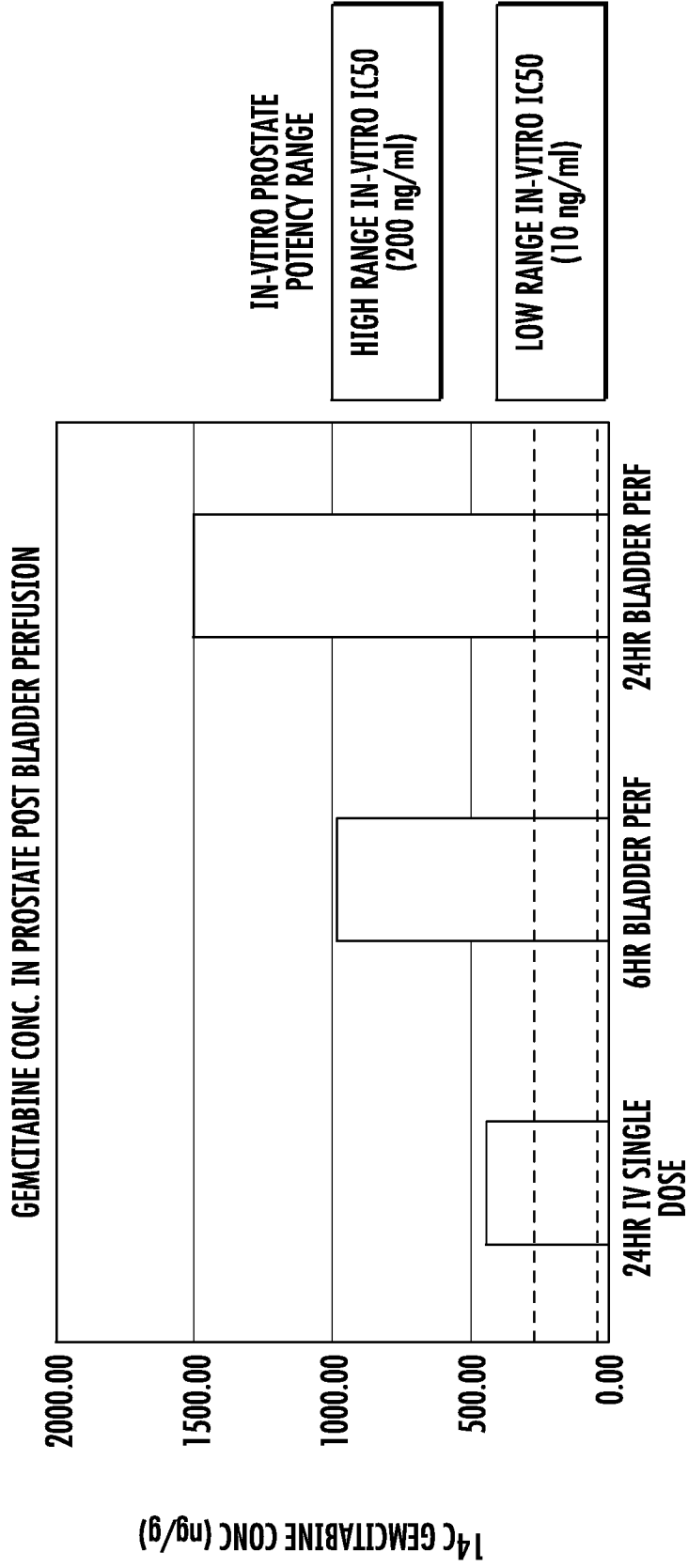


FIG. 7

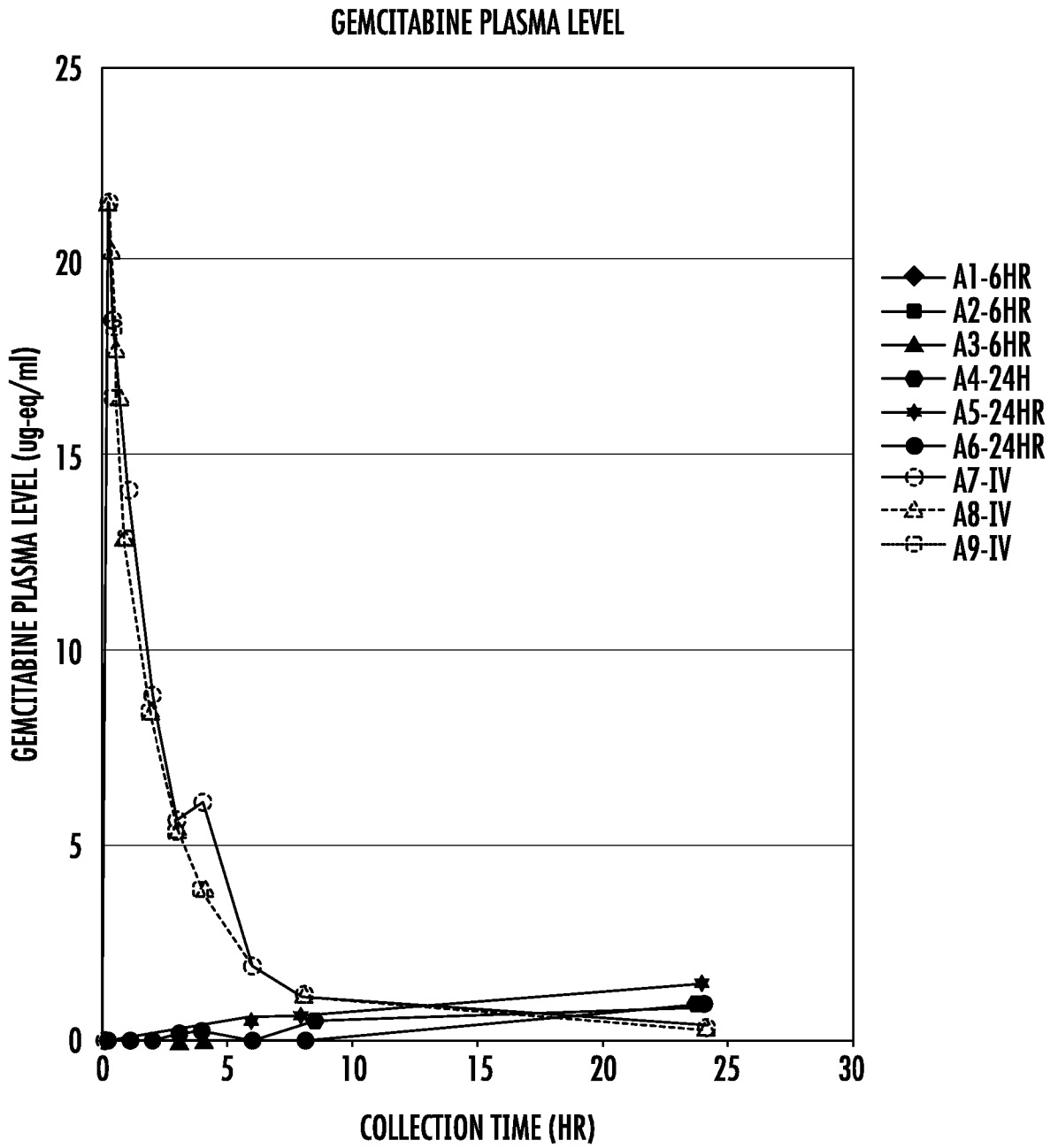


FIG. 8

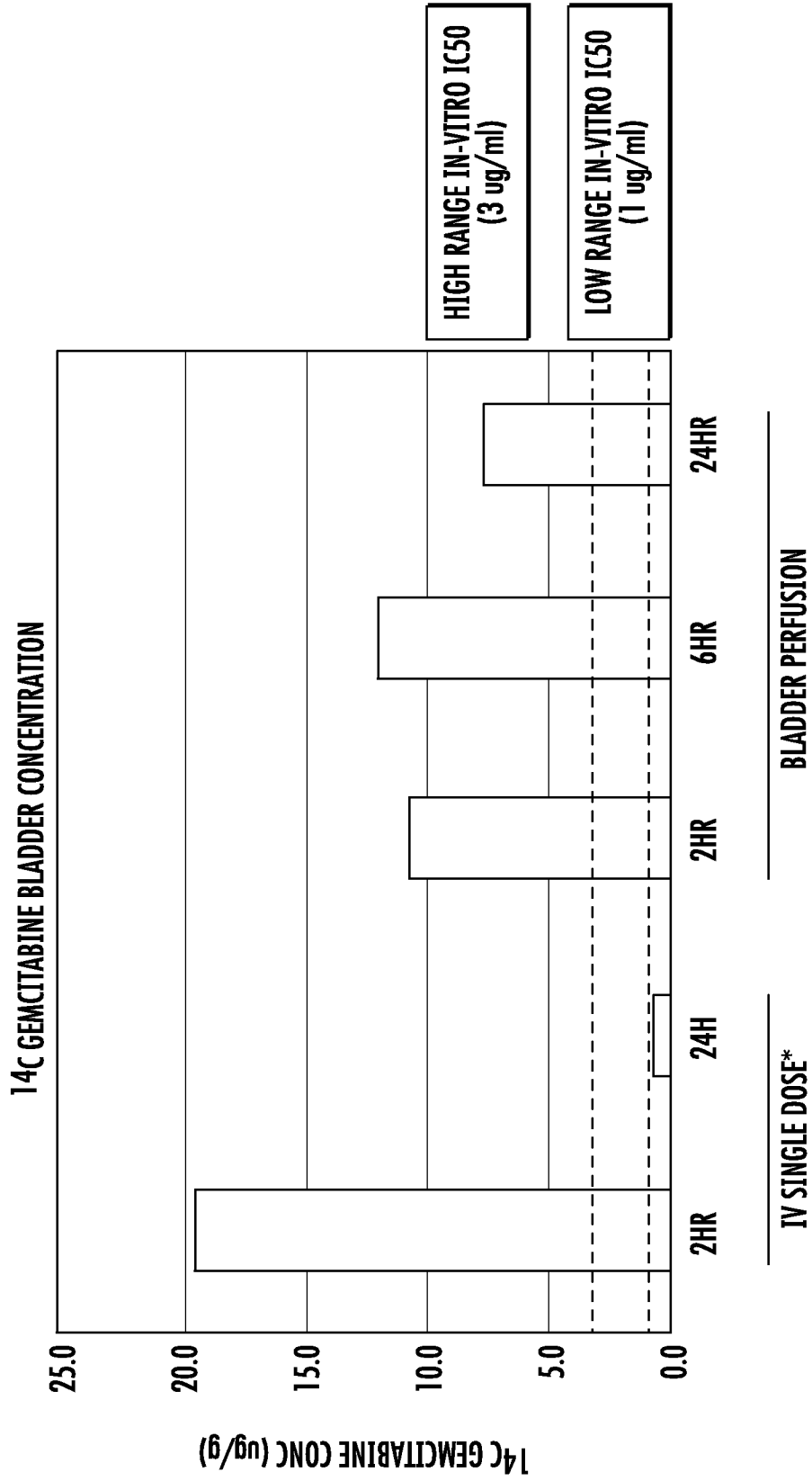


FIG. 9

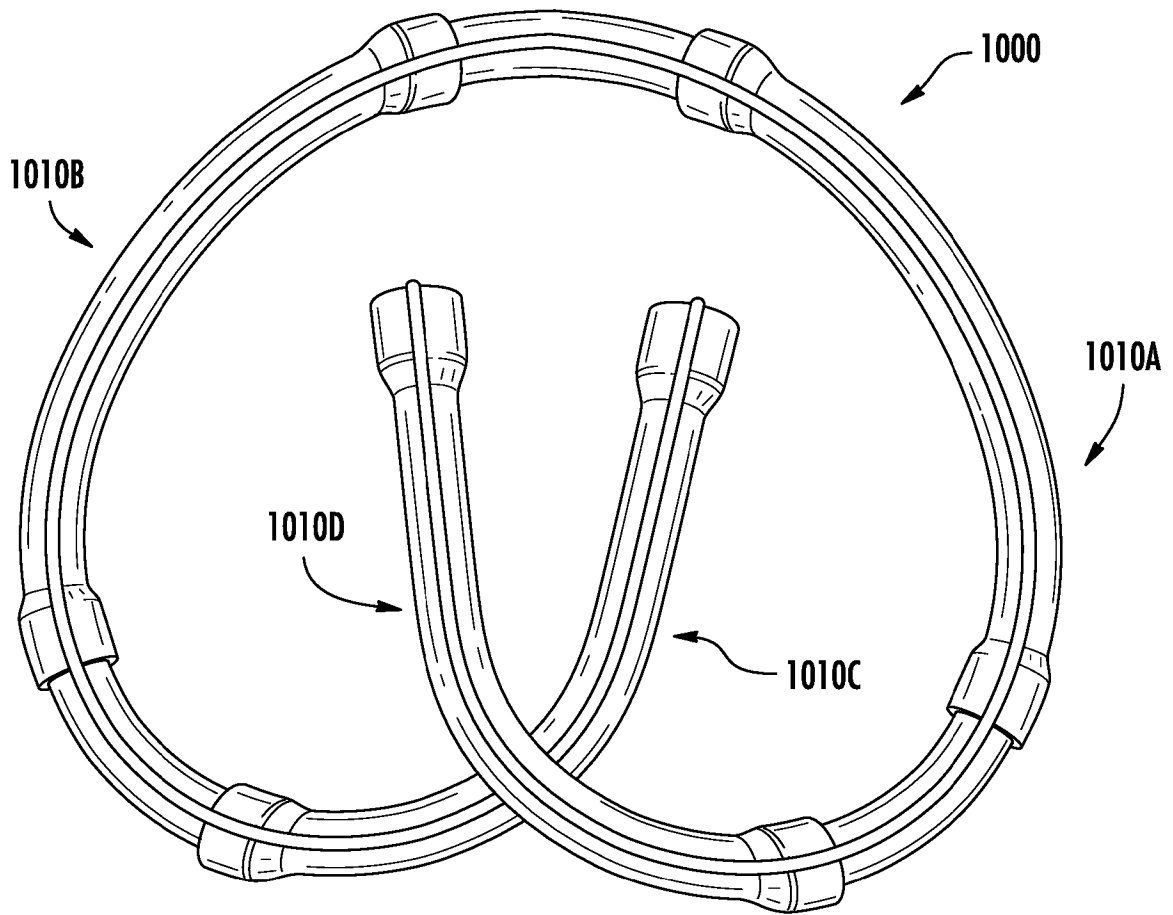


FIG. 10A

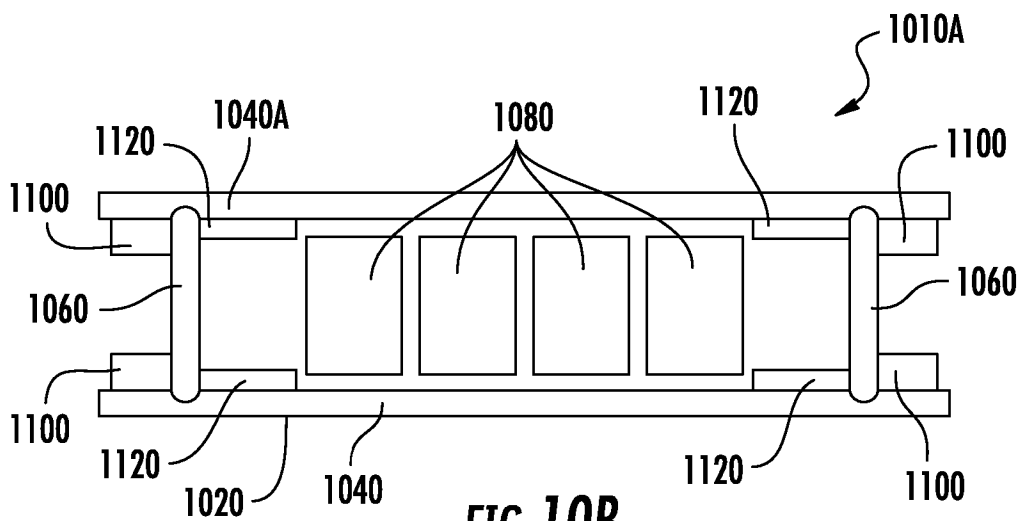


FIG. 10B

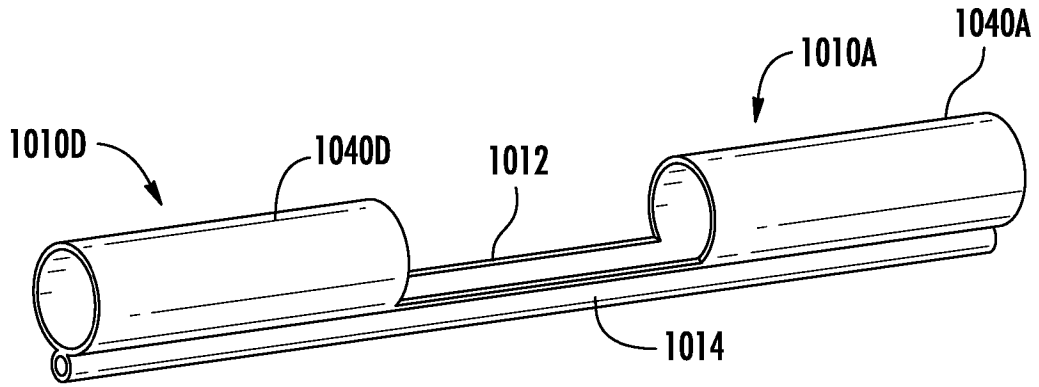


FIG. 10C

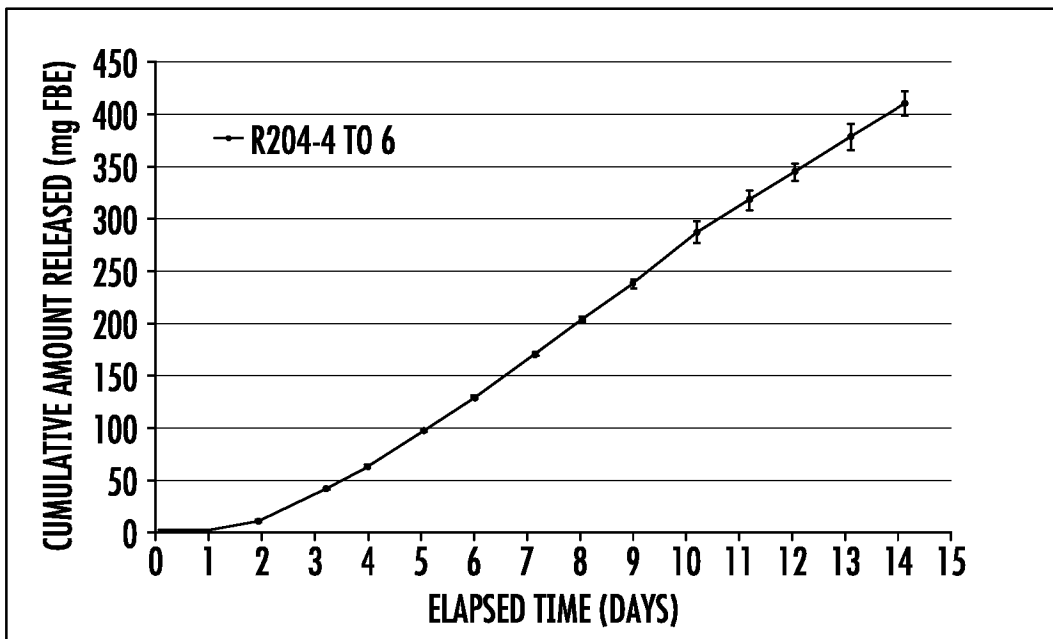


FIG. 11

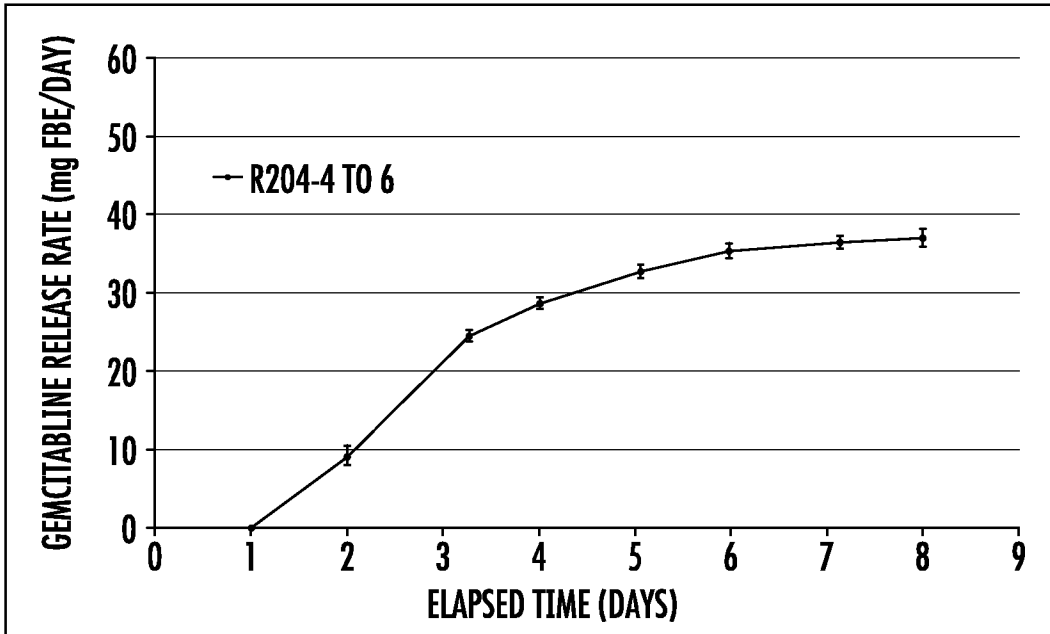


FIG. 12

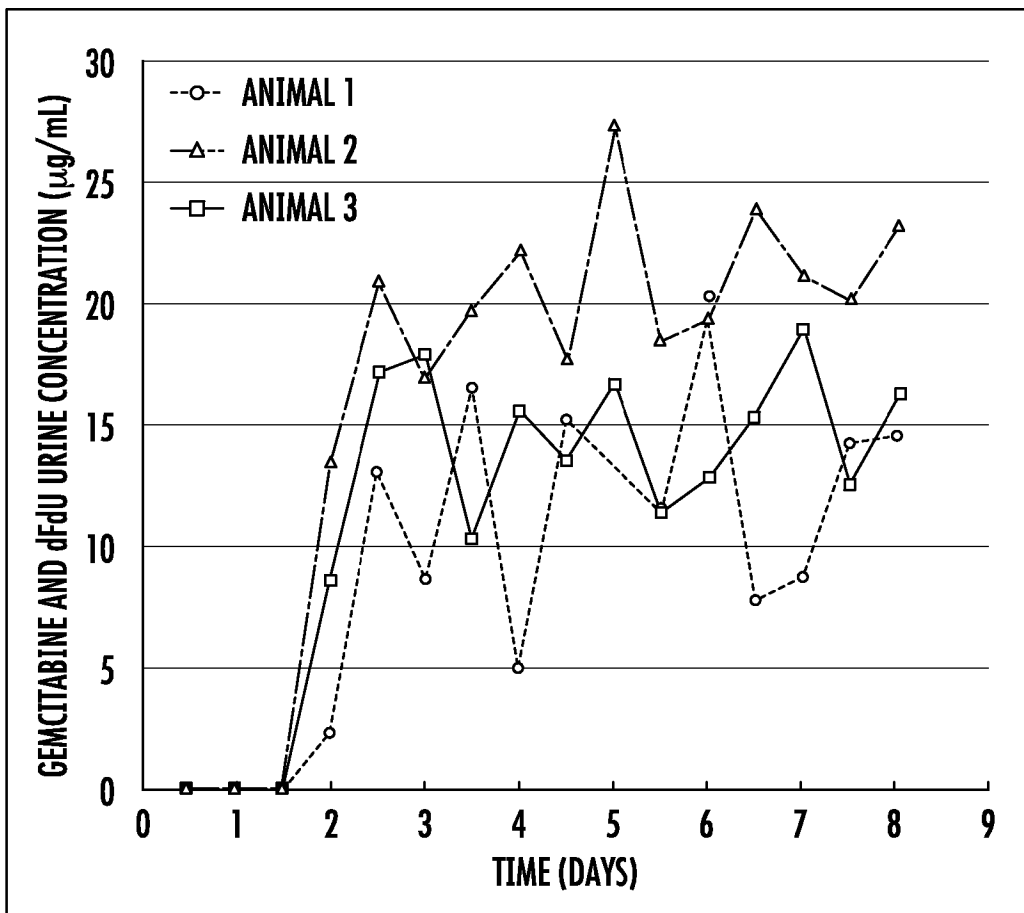


FIG. 13

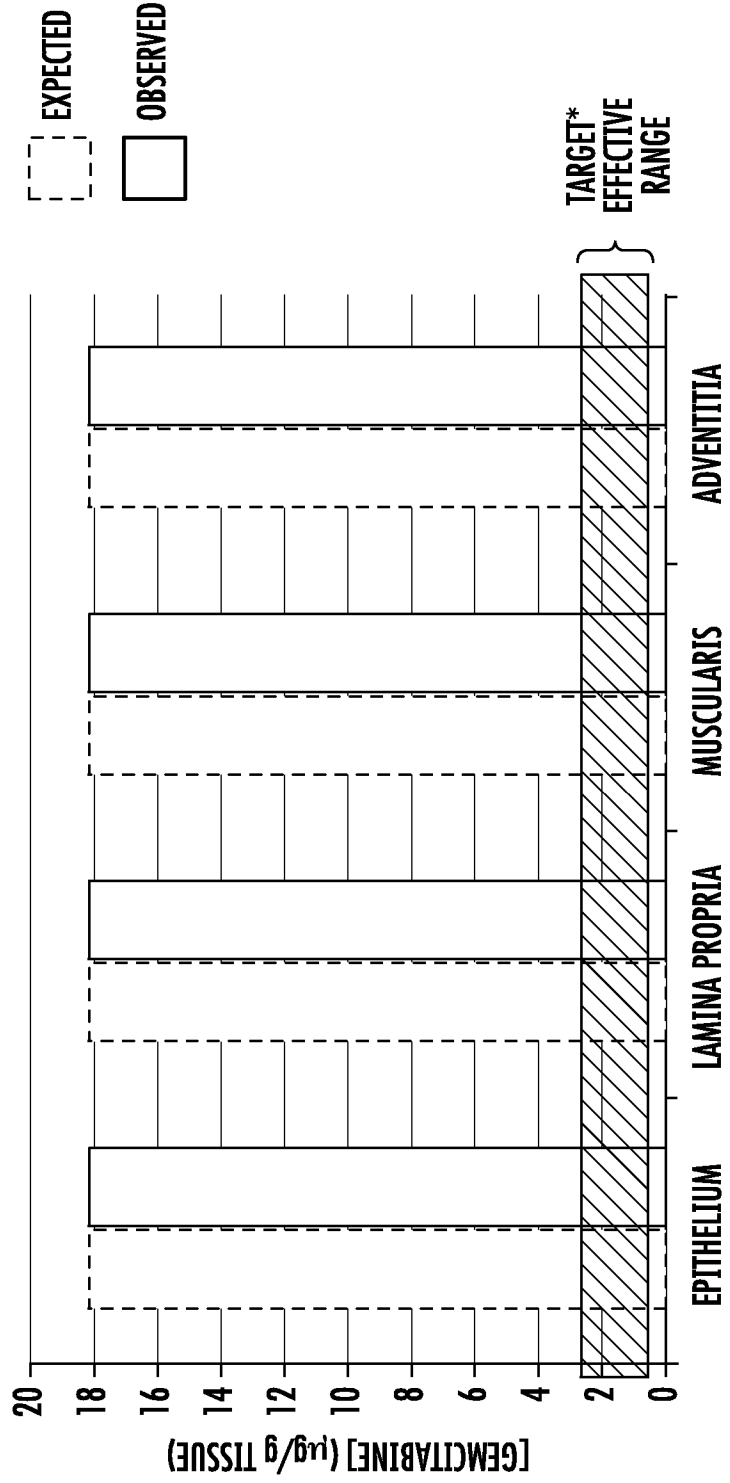


FIG. 14