



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113413393 A

(43) 申请公布日 2021.09.21

(21) 申请号 202110670327.X

(22) 申请日 2014.08.19

(30) 优先权数据

61/867245 2013.08.19 US

61/877610 2013.09.13 US

(62) 分案原申请数据

201480044009.0 2014.08.19

(71) 申请人 塔里斯生物医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 李喜真 卡伦·丹尼尔

马修·桑赛

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 黄希贵

(51) Int.Cl.

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

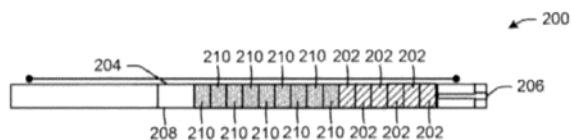
权利要求书2页 说明书16页 附图13页

(54) 发明名称

多单元药物递送装置和方法

(57) 摘要

可植入药物递送装置包括界定储器的壳体、在所述储器内的第一单元以及在所述储器内的第二单元。所述第一单元含有药物并且所述第二单元含有有助于所述药物释放的功能剂。膀胱内药物递送装置包括含有药物制剂的壳体部分以及含有赋形剂的壳体部分,并且构造成根据第一释放概况来释放所述药物并且根据第二释放概况来释放所述赋形剂。方法包括将这些装置中的任一个插入患者并且从所述装置释放药物。



1. 一种药物制剂,包括:  
至少75重量%的盐酸吉西他滨;  
尿素;和  
至少一种药物润滑剂。
2. 权利要求1的药物制剂,其中所述至少一种药物润滑剂包括油基润滑剂。
3. 权利要求1的药物制剂,其中所述至少一种药物润滑剂包括硬脂酸镁。
4. 权利要求1的药物制剂,其包含甘油。
5. 权利要求1的药物制剂,其包含约80重量%的盐酸吉西他滨。
6. 权利要求1的药物制剂,其包含聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇或其组合。
7. 权利要求1的药物制剂,其为一种或多种片剂的形式。
8. 如权利要求1的药物制剂,其为多种微片剂的形式。
9. 一种功能剂片剂,包括:  
至少85%重量的尿素;和  
余量是一种或多种药用赋形剂。
10. 权利要求9的功能剂片剂,其包含约90重量%的尿素。
11. 权利要求9的功能剂片剂,其中所述一种或多种药物赋形剂包括药物润滑剂。
12. 权利要求11的功能剂片剂,其中所述药物润滑剂包括油基润滑剂。
13. 权利要求11的功能剂片剂,其中所述药物润滑剂包括硬脂酸镁。
14. 权利要求9的功能剂片剂,其中所述一种或多种药物赋形剂包括甘油。
15. 权利要求9的功能剂片剂,其为微片剂的形式。
16. 一种药物递送装置,包括:  
界定储器的壳体,所述储器具有第一区域和第二区域,第一和第二区域彼此流体连通;  
置于储器的第一区域中的固体形式的药物;和  
置于储器的第二区域中的一种或多种固体形式的功能剂,  
其中一种或多种功能剂被配置成通过改变渗透水通量和/或药物溶解度使药物能够以  
治疗有效范围内的速率和持续时间从壳体中溶解和释放。
17. 权利要求16的装置,其中所述装置被构造为通过所述壳体中的孔释放溶解的药物。
18. 权利要求17的装置,其中所述一种或多种功能剂包括渗透剂。
19. 权利要求18的装置,其中所述装置被构造为通过所述壳体中的孔释放所述溶解的  
药物。
20. 权利要求16的装置,其中所述药物的固体形式包括多种片剂。
21. 权利要求16的装置,其中一种或多种功能剂的固体形式包括多种片剂。
22. 权利要求16的装置,其中一种或多种功能剂的固体形式包括第一多种片剂,并且所  
述药物的固体形式包括第二多种片剂。
23. 权利要求16的装置,其中所述壳体包括细长套管。
24. 权利要求23的装置,其中所述细长套管由透水弹性材料形成。
25. 权利要求16的装置,其中所述装置在适于通过患者尿道插入患者膀胱的相对直的  
形状和适合将装置保持在膀胱内的保持形状之间弹性变形。
26. 权利要求25的装置,其中所述装置被构造为在没有压缩负荷的情况下具有盘绕形

状,所述盘绕形状包括互连并且重叠的螺旋对。

27. 权利要求16的装置,其中所述壳体进一步包括保持框内腔和位于所述保持框内腔中的保持框。

28. 权利要求16至27中任一项的装置,其中:

包括药物制剂的固体形式的药物,所述药物制剂含有(i)至少75重量%的盐酸吉西他滨;(ii) 尿素;和(iii) 至少一种药物润滑剂,和

固体形式的一种或多种功能剂包括功能剂片剂,所述功能剂片剂包含至少85重量%的尿素,余量为一种或多种药物赋形剂。

## 多单元药物递送装置和方法

[0001] 本申请是与母案发明名称相同的分案申请，母案的中国申请号是201480044009.0，国际申请号是PCT/US2014/051672，申请日是2014年8月19日。

### 技术领域

[0002] 本公开大体涉及向患者的控制药物递送，并且更具体地涉及用于控制药物释放的医学装置，包括但不限于用于将药物释放到膀胱中的可布署于膀胱中的装置。

[0003]

### 背景技术

[0004] 本领域中已知多种可植入药物递送装置。例如，Lee等的美国专利申请公布2007/0202151和Cima等的美国专利申请公布2009/0149833描述了用于在患者空腔或内腔如膀胱中微创布署和保持的药物递送装置。所述装置会抵抗如响应于与泌尿相关的力而发生的排泄。例如，所述装置可以包括保持框，其可以构造成相对低的轮廓以布署到体内，并且一旦植入便可呈现相对扩大的轮廓以有助于保持。所述装置可以在延长期内以预定方式对药物进行控制释放。在一些实施方案中，所述装置包括透水管，其界定用于容纳药物的药物储器，和至少一个用于释放药物的孔。渗透性泵送或扩散可为药物从储器释放的主要机制。高度水溶性药物如盐酸利多卡因可以在延长期内通过渗透压以治疗上适用的速率释放。在其它实施方案中，装置可以构造成主要或仅仅通过扩散来释放较低溶解度的药物或其它药物。

[0005] 然而，将需要提供改善的药物递送装置和系统。例如，将需要提供可在延长期内通过渗透压手段以治疗上适用的速率释放相对较低溶解度的药物的装置、系统和方法。还将需要提供能够在所选释放动力学概况下递送多种活性剂的可植入药物递送装置和系统，并且需要提供其它技术、结构和/或制剂以增强对药物例如从布署在膀胱中的装置体内释放的控制。

[0006]

### 发明内容

[0007] 一方面，提供一种可植入药物递送装置，其包括界定储器的壳体、含于所述储器内的第一单元以及含于所述储器内不同于第一单元的位置的第二单元。第一单元含有药物并且第二单元含有有助于所述药物从壳体体内释放的功能剂。

[0008] 另一方面，提供一种膀胱内药物递送装置，其包括负载有包括药物的药物制剂的第一壳体部分，以及负载有赋形剂的第二壳体部分。将所述装置构造成根据第一释放概况来释放药物，并且构造成根据不同于第一释放概况的第二释放概况来释放赋形剂。

[0009] 又一方面，提供一种向患者施用药物的方法，其包括将如本文所公开的药物递送装置插入患者，并从插入的装置中释放药物。

[0010]

### 附图说明

[0011] 图1是现有技术药物递送装置的一个实施方案的横截面视图。

[0012] 图2是多单元药物递送装置的一个实施方案的横截面视图。

[0013] 图3是多单元药物递送装置的另一实施方案的横截面视图。

[0014] 图4是多单元药物递送装置的另一实施方案的横截面视图。

[0015] 图5是多单元药物递送装置的一个实施方案的横截面视图。

[0016] 图6是图5的多单元药物递送装置的一部分的透视图。

[0017] 图7说明了具有一个以上药物壳体部分的药物递送装置的实例性构造。

[0018] 图8是具有一个以上药物壳体部分的药物递送装置的一个实施方案的平面视图。

[0019] 图9是示出单片剂药物递送装置和双片剂药物递送装置的药物释放百分比随时间而变的图。

[0020] 图10是示出单片剂药物递送装置和双片剂药物递送装置的药物释放速率随时间而变的图。

[0021] 图11是示出具有激光钻孔的药物递送装置和具有间隔孔的药物递送装置的药物释放百分比随时间而变的图。

[0022] 图12是示出具有激光钻孔的药物递送装置和具有间隔孔的药物递送装置的药物释放速率随时间而变的图。

[0023] 图13是示出了含有粉状药物和渗透剂片剂的药物递送装置以及含有药物片剂和渗透剂片剂的药物递送装置的药物释放百分比随时间而变的图。

[0024] 图14是示出了含有粉状药物和渗透剂片剂的药物递送装置和含有药物片剂和渗透剂片剂的药物递送装置的药物释放速率随时间而变的图。

[0025] 图15A-15B分别是药物递送装置的壳体的一个实施方案的透视图和横截面视图。

[0026] 图16是储器包括流道调节剂的药物递送装置的一个实施方案的横截面视图。

[0027] 图17是多单元药物递送装置的一个实施方案的横截面视图。

[0028] 图18是多单元药物递送装置的一个实施方案的横截面视图。

[0029] 图19是示出了随时间从具有多种壳体壁厚和硬度的药物递送装置释放的药物量的图。

[0030] 图20是示出了随时间从具有多种壳体壁厚和硬度的药物递送装置释放的药物量的图。

[0031] 图21是示出了随时间从具有多种长度的壳体涂层的药物递送装置释放的药物量的图。

[0032]

### 具体实施方式

[0033] 提供可插入患者体腔中以达到围绕植入部位局部或区域性递送药物的目的的装置。在一个实施方案中,所述装置含有药物单元以及促进药物释放的第二药剂的独立单元。体外实例示出了与相当的单一单元装置相比对长短期药物释放概况的改善。此外,这些装

置有利地使低溶解度药物能够通过渗透释放装置递送到患者。这尤其适用于难以再配制成更加高度可溶形式的药物。而且,当药物溶解度明显取决于释放介质的pH值并且需要减小药物释放对pH值的依赖性时,渗透释放通常优于基于扩散的释放。

[0034] 为了本公开内容的目的,术语“植入部位”泛指在人患者或其它动物体内的部位。植入部位可为任何泌尿生殖器部位,如膀胱、尿道、输尿管、肾、前列腺、精囊、射精管、输精管、阴道、子宫、输卵管、卵巢或在身体的泌尿学系统或生殖系统内的任何其它位置,以及其它位置。在特定实施方案中,植入部位为膀胱。

[0035] 在某些实施方案中,将装置设计为以微创布署程序通过身体的天然孔和内腔来布署。例如,所述装置可以具有适于通过身体的天然内腔布署的布署形状。还将装置设计为如通过在植入时实现保持形状或者通过锚定在身体内而一旦植入便保持在体内。在特定实施方案中,装置可通过尿道布署到膀胱中并且一旦植入便可克服泌尿力以保持于膀胱中。

[0036] 一旦植入,装置可在延长期内释放一种或多种药物。药物可以通过渗透性泵送通过装置开口、通过扩散通过装置表面、通过从装置开口扩散,或其组合来释放。药物释放可以连续并且和预定释放概况一致。

[0037] 在某些实施方案中,所述装置负载有一个或多个药物单元和一个或多个功能剂单元。如本文中所示,术语“功能剂”是指有助于药物从装置体内控制释放的试剂或赋形剂。例如,功能剂可以包括渗透剂、药物增溶剂、药物稳定剂、渗透增强剂或其组合。可以根据待从装置递送的药物选择功能剂。例如,待递送的药物可为低溶解度药物,并且功能剂可以包括有助于药物体内渗透释放的渗透剂。

[0038] 如本文中所示,术语“低溶解度”是指在37°C下溶解度为约0.001 mg/mL至约10 mg/mL水的药物。如本文中所示,术语“高溶解度”是指在37°C下溶解度高于约10 mg/mL水的药物。药物的溶解度可能至少部分受其形式影响。例如,呈水溶性盐形式的药物可具有高溶解度,而呈碱形式的同一药物可具有低溶解度。

[0039] 在用常规药物递送装置的情况下,高溶解度药物通常可以适于根据诱导渗透压梯度来释放,而低溶解度药物可以适于通过扩散通过药物壳体中的壁或通路来释放。本文所公开的装置能够通过多种释放模式和释放动力学概况来递送多种药物,并且能够提供其它技术、结构和/或制剂以增强对药物体内释放的控制。

[0040] 无论所选药物是否具有高溶解度或低溶解度,其应以治疗上有效的速率递送(即从递送装置释放),这可能需要添加一种或多种功能剂(例如提高水通量的渗透剂、溶解或溶解度增强剂、pH值调节剂或稳定性增强剂)。一般来说,在存在或不存在功能剂(有的话)下所选药物的溶解度与渗透水通量的组合将决定释放速率和持续时间,并且这个组合可针对应在治疗上有效范围内的速率和持续时间来构造。

[0041] 本文所公开的装置和方法基于以下美国专利申请公布中所述的那些:Lee等的美国专利申请公布2010/0331770、Cima等的美国专利申请公布2011/0152839和Lee等的美国专利申请公布2012/0203203,所述美国专利申请公布以引用的方式并入本文中。

[0042] 可植入药物递送装置

本文所公开的可植入药物递送装置的实施方案通常包括界定储器的壳体,以及含于所述储器内的第一单元和第二单元。例如,壳体可为细长的套管并且储器可为所述套管的内腔。

[0043] 第一单元包括待递送到患者的药物或活性药物成分,并且第二单元包括有助于药物从壳体体内释放的功能剂。第一单元和第二单元位于储器内的不同位置。也就是说,第一单元与第二单元彼此不同并且独立。例如,第一单元和第二单元可为邻近地位于储器中的固体片剂。

[0044] 如图1中所示,常规的药物递送装置100包括多个位于储器104中的相同片剂102。(为了清楚和易于与其它所说明的实施方案比较起见,装置100以直线形状示出,其可在装置插入患者体内的过程期间适用。)片剂102包括待递送药物和任选地一种或多种赋形剂。一旦植入,装置100通过渗透性泵送通过装置100中的开口106来释放药物。然而,药物的释放模式和动力学受限于片剂制剂,以及壳体构造材料的特征。

[0045] 图2中示出本公开的一个实施方案。可植入药物递送装置200包括界定储器204的壳体208。与装置100相反,装置200包括多个包括药物的第一单元202,和多个包括功能剂的第二单元210,所述单元含于储器204内。第一单元202和第二单元210位于储器204内的不同位置。这种配置可能尤其有利,如下文详述。

[0046] 装置结构与药物和功能剂制剂的组合可以设计以通过渗透和/或扩散来释放药物和功能剂。

[0047] 图2说明了构造以作为渗透泵操作的装置200。装置壳体208包括易于透水但是不透所递送药物的壁,以及不能容易地扩散通过壳体208的壁的药物。也就是说,可透水部分可以大致上对水溶液中的药物不可透。透水壁部可以界定储器204的至少部分。在装置布署到患者体内之后,水(或尿液,如果在膀胱中的话)渗透通过所述壁、进入储器204中,并且溶解第一202和/或第二单元210。或者,或与透水壁部组合,壳体可以包括至少一个构造成允许流体进入体内储器的孔。例如,壳体和/或任何透水壁部都可为聚硅氧烷、热塑性聚氨酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)或其组合。

[0048] 如果需要,那么在植入之前将溶解液的一些部分注射到储器中可以加速片剂或制剂的水化过程。在一个实施方案中,将装置构造成在植入之前接收溶解功能剂和药物所需的水性流体的至少一部分。例如,流体可以通过针和注射器递送到装置储器中。在一个实施方案中,壳体的一部分包括适用于通过针或其它仪器渗透的低硬度材料。例如,壳体可以包括同轴隔板,其包括由高硬度材料部分包围的低硬度材料部分。在另一实施例中,壳体可以包括单向气密性特征。

[0049] 在植入之后,在装置壳体208的内部与外部之间产生渗透压梯度,并且一旦达到足够的压力,溶解的药物从储器204通过至少一个与储器204流体连通的药物释放孔206、由储器204中的渗透压推动以控制速率释放。这种释放模式在本文中可称为“渗透释放”或“渗透泵送”。

[0050] 如图2中所示,药物释放孔206可以设置于位于管状壳体208末端的端塞中。这些端塞(也称为“间隔孔”)较详细地描述于2014年3月5日提交的PCT申请PCT/US14/20703中,所述申请以引用的方式并入本文中。图3说明了渗透装置300的另一实施方案,其包括在壳体308侧壁中的药物释放孔306,所述孔被构造成允许溶解的药物在其中穿过。

[0051] 如图17中所示,药物递送装置1700可以包括在管状壳体1708末端的限制塞1707。在这个实施方案中,限制塞1707控制通过在壳体1708的弹性部分与限制塞之间瞬时形成一个或多个微孔道实现的药物释放。例如,渗透片剂1710和药物片剂1702可以含于储器1704

中,所述储器由可以由胶粘剂1709固定就位的密封端1713和限制塞1707限制,所述胶粘剂将限制塞的一部分固定于壳体而不会阻碍在限制塞的另一部分与壳体(例如在远离胶粘剂的区域中)之间瞬时形成微孔道。这些限制塞/微孔道较详细地描述于2014年3月14日提交的PCT申请PCT/US14/28317中,所述申请以引用的方式并入本文中。

[0052] 在某些实施方案中,第一单元即药物单元比第二单元即功能剂单元定位得更接近于药物释放孔、药物可透壁部或限制塞。就使某些药物如低溶解度药物达到治疗上有效的药物释放速率来说,已经显示这种配置是尤其有利的。

[0053] 当渗透释放是所需的药物释放模式时,第二单元中的功能剂可以包括有助于药物渗透释放的渗透剂。例如,渗透剂的溶解度可能高于药物,以使渗透剂加速药物的溶解和/或后续释放。这有利地允许从基于渗透递送的装置递送低溶解度药物或其它药物,典型地仅通过扩散来递送。

[0054] 装置200可以显示诱导期,同时足够体积的功能剂和/或药物溶解以达到渗透压梯度。随后,装置200可以显示零级释放速率持续延长期,接着是减小的非零级释放速率持续衰变期。可通过控制/选择多个装置参数,包括但不限于透水壁的面积和厚度;用于形成壁的材料的水透性;孔206的形状、尺寸、数目和放置;以及药物和功能剂的溶解概况来达到所需递送速率。

[0055] 本文所述的装置还可以构造成仅通过扩散或通过扩散与渗透释放的组合来释放药物。装置可以构造成允许溶解的药物穿过壳体的一部分或者其中一个或多个孔。

[0056] 在某些实施方案中,壳体的透水壁部也对水溶液中的药物可透,以使溶解的药物通过壁部释放,这在本文中也称作“跨壁扩散”。在装置植入之后,水或尿液渗透过所述壁、进入储器并且溶解功能剂和/或药物。由于在装置的内部与外部之间的药物浓度梯度,因此药物然后以控制速率直接扩散通过壁。例如,壳体和/或任何可透水或药物的壁部都可为聚硅氧烷、热塑性聚氨酯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)或其组合。

[0057] 在某些实施方案中,壳体没有释放孔并且构造成通过至少一个限制储器的药物可透壁来释放药物。例如,药物可透壁可以包括在管子内腔中、处于或接近管子末端的稳定化圆盘,任选地夹在内部垫片与外部垫片之间。药物可透壁较详细地描述于2014年3月17日提交的美国专利申请14/216,112中,所述申请以引用的方式并入本文中。在其它实施方案中,药物可透壁是管状壳体的侧壁的部分,或是位于管状壳体的末端的端塞的部分。

[0058] 或者,或与透水壁部组合,壳体可以包括至少一个构造成允许流体进入体内储器的孔。壳体还可以包括一个或多个构造成以允许溶解的药物在其中穿过的孔或通孔。

[0059] 如上所述,装置还可以构造成例如通过针和注射器接收在植入之前溶解功能剂和药物所需的水或流体的至少一部分。

[0060] 装置可以显示零级释放速率持续延长期,接着是减小的非零级释放速率持续衰变期。零级释放可以相对快速地开始,因为药物可以一旦溶解便立即可用于扩散通过壳体壁。递送速率受以下影响:壁的面积和厚度;用于形成壁的材料对水和药物渗透性;药物的电荷或粒度;以及药物和功能剂的溶解概况,以及其它因素。在药物通过一个或多个孔或通孔释放的实施方案中,可使用许多孔或通孔或者其组合,其还可以影响可归因于扩散的总体释放速率。

[0061] 在某些实施方案中,第一单元和/或第二单元呈固体片剂形式。例如,如图4中所



示,第一单元402呈粉状形式,而第二单元410呈固体片剂形式。在其它实施方案中,如图2和图3中所示,第一单元和第二单元都呈固体片剂形式。在某些实施方案中,将固体片剂构造成“微片剂”,如Daniel等的国专利8,343,516中所述。在实施方案中,如图5中所示,装置500含有呈固体片剂形式的一单元502和多个呈固体片剂形式的第二单元510。

[0062] 在某些实施方案中,每一药物单元片剂包括相对高的药物重量分数和相对低的赋形剂重量分数。例如,每一药物片剂可以包括大于50重量%的药物,其允许向相对小的装置负载治疗有效量的药物。药物从装置释放的速率可以主要通过功能剂与药物壳体的组合性质来控制,并且可以通过调整壳体特征如其厚度和渗透性以及功能剂制剂来改变。

[0063] 可以将可植入装置设计为布署并且保持在身体的一部分如膀胱中。装置可以具有柔性以使装置可变形插入,而一旦植入装置便可以抵抗反应于泌尿力或其它力的排出。在一个实施方案中,药物负载装置虽然负载有固体药物单元和/或功能剂单元片剂,但是具有柔性或可变形性,因为可允许每一药物单元相对于相邻的药物单元来移动。具体来说,在个别药物单元之间的空隙或间断可以形成允许装置变形的缓解物(relief),同时允许个别单元保持其固体形式,如Lee等的美国专利申请公布2010/0331770中所述。

[0064] 一些固体药物和/或功能剂有效负荷是柔性总体,包括粉状单元402,如图4中所示,或者由可相对于彼此移动的个别固体片剂602、610形成的有效负荷,如图6中所示。

[0065] 如上所述,装置壳体可以至少部分地由透水性材料形成。例如,壳体可以由允许水沿着其全长、其部分或者在装置的一端或两端扩散到药物壳体中的透水性材料形成。

[0066] 在一个具体实施方案中,壳体呈一根或多根细长套管的形式,其中套管包括两个壁部,一个具有透水性并且另一个具有不透水性。图15A-B中示出套管的一个实施方案。在本文中,套管1500包括不透水壁部1510和透水壁部1520。在插入患者体内后,水通过壁部1520渗透到内腔1530中,其中其将接触并且溶解其中的固体药物和/或功能剂有效负荷(未图示)。这种结构可以通过例如共挤出来形成。例如可根据透水速率(和因此可用表面积)以及例如给予装置以经尿道插入和膀胱保持和耐受性所需的柔度/硬度值所需的机械性质选择两个壁部的相对比例,例如在Cima等的美国专利申请公布2011/0152839中所述。

[0067] 如图18中所示,药物递送装置1800可以沿着管状壳体1808的至少一部分包括不透水性涂层区域1809。也就是说,不透水壁部可以通过用不透水性材料涂布壳体来形成。例如,渗透片剂1810和药物片剂1802可以含于储器1804中,所述储器由密封端1813和释放孔塞1806限制。在插入患者体内后,水通过透水性壳体1808(但是不通过不透水区域1809)渗透到储器1804中,其中其接触并溶解其中的功能剂和药物片剂有效负荷。不透水区域允许药物的控制溶解和释放。具体来说,壳体涂层可以适用于渗透释放装置,其中壳体材料对药物可透。

[0068] 例如,不透水性涂层区域可以沿着壳体长度从4 cm延伸到11 cm,如沿着壳体长度6.5 cm。在某些实施方案中,管状壳体具有2.64 mm的内径,并且含有6 cm至11 cm的功能剂片剂和2 cm至4.5 cm的药物片剂,同时具有从壳体长度4 cm延伸到11 cm的不透性涂层区域。例如,不透水性聚对二甲苯涂层可以设置于聚硅氧烷或另一壳体上。

[0069] 如上所述,装置壳体的壁可以具有一条或多条穿过其表面的通路,从而为水流入储器和/或药物流出储器提供通路。在一些实施方案中,壁可为多孔的,意指所述壁可以具有一个或多个在其中形成的通孔。在其它实施方案中,所述壁可以呈完全穿过所述壁形成

的规定孔的形式,如通过钻孔、冲压或模制来形成。孔可以具有圆形或其它形状。孔可以具有延伸穿过所述壁的直线或锥形侧壁。

[0070] 在一些实施方案中,壁由弹性的生物相容性聚合材料制成。材料可以具有非再吸收性或再吸收性。实例性非再吸收性材料包括选自以下的合成聚合物:聚(醚)、聚(丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(聚氨酯)、纤维素、乙酰纤维素、聚(硅氧烷)、聚(乙烯)、聚(四氟乙烯)和其它氟化聚合物,以及聚(硅氧烷)。实例性再吸收性材料(具体地,生物可降解或生物侵蚀性聚合物)包括选自以下的合成聚合物:聚(酰胺)、聚(酯)、聚(酯酰胺)、聚(酸酐)、聚(原酸酯)、聚磷腈、拟聚(氨基酸)、聚(甘油-癸二酸酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-羟基乙酸)、聚(己内酯)、聚(己内酯)(PC)衍生物、基于氨基醇的聚(酯酰胺)(PEA)和聚(辛烷-二醇柠檬酸酯)(POC),以及其它可固化可生物再吸收的弹性体。基于PC的聚合物可能需要其它交键剂,如二异氰酸赖氨酸或2,2-双( $\epsilon$ -己内酯-4-基)丙烷以获得弹性体性质。也可以采用上述材料的共聚物、混合物和组合。

[0071] 在某些实施方案中,壳体可以由具有透水性及柔性的材料形成。聚硅氧烷是一种实例性聚合材料,其具有柔性并且当成形为薄壁时可充当透水膜,渗透性至少部分地由壁厚确定。例如,聚硅氧烷的薄壁可以具有在约100  $\mu\text{m}$ 至约1000  $\mu\text{m}$ 的范围内的厚度,但是还可使用其它壁厚。此外,例如根据壁的孔隙率、药物分子的尺寸、其分子量或其电荷,聚硅氧烷薄壁可对一些药物可透。

[0072] 壳体尺寸,包括壁厚,可以根据以下来选择:待含有的药物和功能剂制剂的体积、药物从管子的所需递送速率、装置在体内的预期植入部位、装置的所需机械完整性、所需释放速率或对水和尿液的渗透性、在初始释放开始之前的所需诱导时间以及插入身体的所需方法或途径,等等。可以根据管子材料的机械性质和透水性确定管壁厚度,因为太薄的管壁可能不具有足够的机械完整性,而太厚的管壁可能经历不合期望地长的使药物从装置初始释放的诱导时间和/或可能不具有足够柔度以允许通过尿道或其它狭窄体腔进行递送。

[0073] 例如,壳体可为内径为约2 mm至约5 mm的细长套管。第一单元和第二单元可为直径大致上与细长套管的内径相同的固体片剂。第一单元片剂中的一个或多个可以填充约1 cm至约3 cm长度的管子内腔,并且第二单元片剂中的一个或多个可以填充约10 cm至约15 cm长度的管子内腔。在一个实施方案中,第一单元的体积与第二单元的体积的比率为约0.05至约0.5。设想其它长度以及片剂有效负荷的比率。

[0074] 例如,壳体可为壁厚为0.1 mm至0.4 mm,如壁厚为0.2 mm的细长套管。可以选择壳体材料以使壳体具有25A至80A,如25A、50A、65A、70A或80A的硬度。

[0075] 在某些实施方案中,装置在适于通过患者尿道插入患者膀胱的相对直的形状与适于将装置保持在膀胱内的保持形状之间可弹性变形。例如,装置可以包括具有位于其中的保持框的保持框内腔。保持框可以由超弹性合金或其它弹性线制成,如Lee等的美国专利申请公布2010/0331770中所述,所述美国专利申请公布以引用的方式并入本文中。

[0076] 图5中示出了一个实例性实施方案,其中装置500包括容纳第一单元502和第二单元510的壳体508,以及保持框512。药物壳体508与保持框512轴向对准,并且由柔性材料形成,所述柔性材料允许装置500在图5中所示的保持形状与如图3中所示的直布署形状之间移动。“保持形状”通常表示适于将装置保持在预期植入位置的任何形状,包括但不限于图5中所示的适于保持膀胱中装置的双圈饼干样形状,而“布署形状”通常表示适于将药物递送

装置布署到体内的任何形状,包括图3中所示的适于通过位于尿道或其它天然内腔中的布署仪器的加工导槽来布署装置的直线或细长形状。在一个实施方案中,将装置构造为在不存在如由被迫形成布署形状和/或通过布署仪器所引起的压缩负荷时会自发地呈现具有互连并且重叠的螺旋对的形状。

[0077] 在某些实施方案中,如图16中所示,装置1600的储器1604包括位于第一单元1602与第二单元1610之间的流量调节通道1642。例如,流量调节通道可为直径小于储器直径的通道。流量调节通道可以用于限制通道(即储器部分)之间的流量,并因此通过限制功能剂接触药物的能力来减慢药物从壳体的释放。在某些实施方案中,装置可以包括一条以上的流量调节通道以进一步控制药物从装置的释放速率。

[0078] 在某些实施方案中,药物递送装置包括负载有药物制剂的第一壳体部分以及负载有赋形剂的第二壳体部分,并且构造成根据第一释放概况释放药物并且构造成根据不同于第一释放概况的第二释放概况来释放赋形剂。壳体部分可以通过具有不同构造、通过容纳不同制剂或通过采用不同的释放机制等等或其组合来达到不同的释放速率。壳体部分可以组合来达到所需的药物释放概况。例如,赋形剂可为构造成有助于药物释放和/或递送的功能剂,如药物增溶剂、药物稳定剂或渗透性增强剂。药物制剂和/或赋形剂可以呈一个或多个片剂的形式。

[0079] 例如,装置可以包括如下壳体部分:其在初始释放开始之前显示不同的诱导或延迟时间、在开始释放之后以不同速率或根据不同释放曲线释放药物和赋形剂,或者在有效负荷大致上排出之前释放药物和赋形剂持续不同阶段,等等,或其组合。不同的壳体部分可以组合以达到所需的从药物递送装置总体的释放概况,如显示相对短的初始延迟时间并此后显示以相对恒定速率进行持续释放延长期的释放概况。

[0080] 例如,药物和赋形剂可以通过如上所述的渗透性泵送或扩散,或者其一些组合来释放。在某些实施方案中,从第一壳体部分通过第一壳体部分中的孔、主要通过渗透压来释放药物,并且从第二壳体部分通过扩散来释放赋形剂。在另一实施方案中,从第一壳体部分通过扩散通过第一壳体部分的药物可透壁释放药物,并且从第二壳体部分通过第二壳体部分中的孔、主要通过渗透压来释放赋形剂。

[0081] 在特定实施方案中,药物递送装置包括至少两个与单个保持部分关联的不连续或分隔的壳体部分。壳体部分可为各自与保持部分关联的独立储器壳体,或者壳体部分可为在与保持部分相联的单个壳体内的独立区域。图7在实例A至C中说明了具有独立储器壳体的实例性壳体部分。图7在实例D至F中也说明了作为在单个壳体内的分隔区域的实例壳体部分。图7在实例G至I中也说明了壳体部分,其可根据材料和结构具有任一构造。

[0082] 图8为具有隔成多个分隔壳体部分的壳体的药物递送装置800的另一实施方案的平面视图。显示三个壳体部分802、804和806,但可以使用任何数目。每一壳体部分都由以下界定:壳体壁的一部分和至少一个使壳体部分与相邻壳体部分分开的隔板结构808。隔板结构808可为插入壳体的塞子,如缸、球或圆盘等等,其因其尺寸或用胶粘剂而固定就位。隔板结构808也可为在其中如通过模制直接形成的壳体的一部分。例如,图7的实施例D至E中所示的圈套为沿着装置长度分隔壳体部分的隔板结构。

[0083] 具有至少两个不连续壳体部分的装置可能适于至少一个药物有效负荷和至少一个赋形剂或功能剂有效负荷从相应数目的储器控制释放。两个不连续部分可以具有相同的

构造或不同的构造,如上文参考图1-6描述的构造中的一个或任何组合。Lee等的美国申请公布2011/0060309中进一步描述了具有两个不同药物部分的药物递送装置的构造。

[0084] 可植入药物递送装置的用途和应用

本文所述的可植入药物递送装置可以使用多种医学应用中,尤其是患者的治疗性和预防性治疗中。在某些实施方案中,将装置构造成递送药物如利多卡因、吉西他滨、多西他赛、卡波铂、顺铂、奥沙利铂、曲司铵、托特罗定或丝裂霉素C。

[0085] 在一些实施方案中,装置向患者提供疼痛缓解。可以使用多种麻醉剂、止痛剂和其组合。在实施方案中,装置递送一种或多种局部麻醉剂。局部麻醉剂可为可卡因类似物。在特定实施方案中,局部麻醉剂为氨基酰胺、氨基酯或其组合。氨基酰胺或酰胺类麻醉剂的代表性实例包括阿替卡因、布比卡因、卡铁卡因、辛可卡因、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、罗哌卡因和三甲卡因。氨基酯或酯类麻醉剂的代表性实例包括阿米卡因、苯佐卡因、布他卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因、海克卡因、拉罗卡因、美普卡因、美布卡因、奥索卡因、哌罗卡因、普鲁卡因、丙美卡因、丙氧卡因、丙美卡因、利索卡因和丁卡因。这些局部麻醉剂典型地为弱碱并且可以配制成盐如盐酸盐,以使其具有水溶性,但是麻醉剂还可以游离碱或水合物形式使用。还可以使用其它麻醉剂如龙托卡因(lontocaine)。药物也可为显示麻醉作用的抗毒蕈碱化合物如奥昔布宁或丙哌维林。药物还可以包括单独或与局部麻醉剂组合的本文所述的其它药物。

[0086] 在某些实施方案中,止痛剂包括类鸦片。类鸦片激动剂的代表性实例包括阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁烯、乙基吗啡、依托尼秦芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、戊唑星、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪、二甲度冷丁、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、其药理学上可接受的盐以及其混合物。涵盖其它类鸦片药物如 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 和伤害感受类鸦片受体激动剂。

[0087] 其它合适的疼痛缓解剂的代表性实例包括药剂如水杨醇、盐酸非那吡啶、对乙酰氨基酚、乙酰柳酸、氟苯柳、布洛芬、吲哚洛芬、吲哚美辛和萘普生。

[0088] 在实施方案中,使用药物递送装置以治疗发炎性病状,如间质性膀胱炎、化学性膀胱炎、辐射膀胱炎、由辐射和化学疗法诱发的出血性膀胱炎、氯胺酮膀胱炎(或氯胺酮膀胱综合征)、疼痛性膀胱综合征、前列腺炎、尿道炎、术后疼痛和肾结石。用于这些病状的特定药物的非限制性实例包括利多卡因、免疫抑制剂(例如他克莫司、脂质体他克莫司)、糖胺聚糖(例如硫酸软骨素、舒洛地特)、戊聚糖聚硫酸钠(PPS)、二甲亚砜(DMSO)、奥昔布宁、丝裂霉素C、肝素、黄酮哌酯、酮洛酸或其组合。对于肾结石,可以选择药物以治疗疼痛和/或促进石子溶解。

[0089] 在一些实施方案中,与放置输尿管支架关联使用药物递送装置,如以治疗由放置输尿管支架引起的疼痛、尿急或尿频。用于这些治疗的特定药物的非限制性实例包括抗毒蕈碱、 $\alpha$ -阻断剂、麻醉药和非那吡啶等等。

[0090] 可使用药物递送装置例如以治疗尿失禁、尿频或尿急,包括急迫性失禁和神经原性失禁,以及膀胱三角炎。可以使用的药物包括抗胆碱剂、止痉挛剂、抗毒蕈碱剂、 $\beta$ -2激动剂、 $\alpha$ 肾上腺素能剂、抗惊厥剂、去甲肾上腺素摄取抑制剂、血清素摄取抑制剂、钙通道阻断剂、钾通道开放剂和肌肉松弛剂。适用于治疗失禁的药物的代表性实例包括奥昔布宁、S-奥昔布宁、苯丁乙甲铵、维拉帕米、丙咪嗪、黄酮哌酯、阿托品、丙胺太林、托特罗定、罗西维林、克仑特罗、达非那新、特罗地林、曲司铵、天仙子胺、丙哌维林、去胺加压素、伐米胺、克利溴铵、盐酸双环维林、格隆溴铵氨基醇酯、溴化异丙托品、溴美喷酯、甲溴东莨菪碱、氢溴酸东莨菪碱、噻托溴铵(tiotropium bromide)、富马酸菲索特啉、YM-46303(Yamanouchi公司,日本)、兰吡立松(Nippon Kayaku公司,日本)、依那立松、NS-21(Nippon Shinyaku Orion, Formenti,日本/意大利)、NC-1800(Nippon Chemiphar公司,日本)、ZD-6169(Zeneca公司,英国)和司洛碘铵。

[0091] 在其它实施方案中,使用药物递送装置以治疗泌尿道癌如膀胱癌或前列腺癌。可以使用的药物包括抗增生剂、细胞毒性剂、化学治疗剂或其组合。可能适用于治疗泌尿道癌的药物代表性实例包括卡介苗(BCG)疫苗、多西他赛、奥沙利铂、卡波铂、顺铂、多柔比星、伐柔比星、吉西他滨、分支杆菌细胞壁-DNA复合物(MCC)、甲氨喋呤、长春碱、噻替派、丝裂霉素、氟尿嘧啶、亮丙立德、己烯雌酚、雌莫司汀、乙酸甲地孕酮、环丙孕酮、氟他胺、选择性雌激素受体调节剂(即SERM,如他莫昔芬)、肉毒桿菌毒素、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(例如辛二酰苯胺异羟肟酸)和环磷酰胺。药物可为生物剂,并且其可以包括单克隆抗体、TNF抑制剂、抗白细胞素等。药物还可为免疫调节剂,如TLR激动剂,包括咪喹莫特或另一TLR7激动剂。药物还可为激酶抑制剂,如成纤维细胞生长因子受体-3(FGFR3)选择性酪氨酸激酶抑制剂、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制剂等等,或其组合。药物治疗可以与靶向癌性组织的常规的辐射或手术疗法偶联。

[0092] 在还有其它的实施方案中,使用装置以治疗累及膀胱、前列腺和尿道的感染。可施用抗生素、抗细菌剂、抗真菌剂、抗原虫药、杀菌剂、抗病毒剂和其它抗感染剂以治疗这些感染。用于治疗感染的药物的代表性实例包括丝裂霉素、环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、甲胺、呋喃妥因、安比西林、阿莫西林、萘夫西林、甲氧苄啶、磺酰胺复方新诺明、红霉素、多西环素、甲硝基羟乙唑、四环素、卡那霉素、青霉素、头孢菌素和氨基糖苷。

[0093] 在其它实施方案中,使用所述装置以治疗泌尿生殖器部位如膀胱或子宫的纤维化。用于治疗纤维化的药物的代表性实例包括己酮可可豆碱(黄嘌呤类似物)、抗TNF、抗TGF剂、GnRH类似物、外源性孕酮、抗孕酮、选择性雌激素受体调节剂、达那唑和NSAID。

[0094] 还可将药物递送装置用于治疗神经原性膀胱。用于治疗神经源性膀胱的药物的代表性实例包括止痛剂或麻醉剂,如利多卡因、布比卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、阿替卡因和罗哌卡因;抗胆碱能药;抗毒蕈碱剂,如奥昔布宁或丙哌维林;香草酸,如辣椒素或树脂毒素;抗毒蕈碱剂,如作用于M3毒蕈碱乙酰胆碱受体(mAChR)的抗毒蕈碱剂;止痉挛剂,包括GABAB激动剂,如氯苯胺丁酸;肉毒毒素;辣椒素; $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂;抗惊厥剂;血清素再摄取抑制剂如阿米替林;和神经生长因子拮抗剂。在各个实施方案中,药物可为作用于膀胱传入的药物或者作用于传出性胆碱能传导的药物,如Reitz等, *Spinal Cord* 42:267-72 (2004)中所述。

[0095] 用于治疗神经源性膀胱的药物可以分类成两大类之一:用于治疗痉挛性神经源性

膀胱的药物以及用于治疗麻痹性神经源性膀胱的药物。在实施方案中,药物选自已知用于治疗由神经性逼尿肌过度活动和/或低顺应性逼尿肌造成的失禁的药物。实例包括膀胱松弛药(例如,奥昔布宁(具有明显的肌肉松弛和局部麻醉活性的抗毒蕈碱剂)、丙哌维林、异丙托铵、噻托溴铵、曲司氯胺、特罗地林、托特罗定、丙胺太林、羟苯利明、黄酮哌酯和三环类抗抑郁药;用于阻断对膀胱和尿道进行神经支配的神经的药物(例如,香草酸(辣椒素、树脂毒素)、肉毒菌-A毒素);或者调节逼尿肌收缩强度、排尿反射、逼尿肌括约肌协同失调的药物(例如,GABA<sub>B</sub>激动剂(氯苯胺丁酸)、苯二氮(benzodiazapine))。在其它实施方案中,药物选自已知用于治疗由神经性括约肌缺陷造成的失禁的药物。实例包括 $\alpha$ 肾上腺素能激动剂、雌激素、 $\beta$ -肾上腺素能激动剂、三环类抗抑郁药(丙咪嗪、阿米替林)。在还有其它的实施方案中,药物选自已知有助于膀胱排空的药物(例如, $\alpha$ 肾上腺素能拮抗剂(酚妥拉明)或胆碱能药物)。在还有其它的实施方案中,药物选自抗胆碱能药(例如双环维林)、钙通道阻断剂(例如维拉帕米)、托品烷生物碱(例如阿托品、东莨菪碱)、痛敏肽/孤啡肽FQ,以及氨甲酰甲胆碱(例如m3毒蕈碱激动剂、胆碱酯)。

[0096] 在某些实施方案中,功能剂或赋形剂包括渗透剂、药物增溶剂、药物稳定剂、渗透增强剂或其组合。具体来说,功能剂或赋形剂可能适于有助于药物向植入部位体内释放或递送。例如,药物可为低溶解度药物并且功能剂可为渗透剂如尿素。在溶解后,渗透剂可以有有助于药物通过渗透压所诱导的流体流量从壳体释放。可以使用的功能剂和赋形剂的其它实例包括环糊精、甘油、聚乙二醇、柠檬酸盐、乙酸盐、磷酸盐、抗坏血酸和亚硫酸钠。

[0097] 在实施方案中,第一单元含有高重量百分比的药物,并且第二单元含有高重量百分比的功能剂或赋形剂。例如,第一单元可以含有至少50重量%药物、至少60重量%药物、至少75重量%药物、约60重量%至约99重量%药物,或约75重量%至约95重量%药物。第二单元可以含有至少80重量%功能剂、至少85重量%功能剂、至少90重量%功能剂、约80重量%至约99重量%功能剂,或约85重量%至约95重量%功能剂。单元的其余部分可以包括赋形剂如药物润滑剂、稳定剂或结合剂,例如油基润滑剂、PEG或PVP。赋形剂还可以包括释放延迟剂。例如,释放延迟剂可设置于药物单元的一部分、功能剂单元的一部分或两者中以进一步控制药物释放。

[0098] 在一个具体实施方案中,第一单元含有至少75重量%盐酸吉西他滨,并且第二单元含有至少85重量%尿素。例如,第一单元可以含有约80重量%盐酸吉西他滨,并且第二单元可以含有约90重量%尿素。

[0099] 在一个实施方案中,壳体可透水,第一单元包括含有低溶解度药物的第一片剂,并且第二单元包括含有有助于药物通过渗透压从壳体释放的渗透剂的第二片剂。在一个实施方案中,药物为吉西他滨并且渗透剂为尿素。

[0100] 可以将装置插入患者体腔中。一旦植入,装置便可以释放一种或多种药物以治疗一种或多种病状:在布署部位局部释放到一个或多个组织、区域性释放到在布署部位远端的其它组织,或两者。可以在延长期内控制释放。此后,可以对装置进行去除、再吸收、分泌或其组合。

[0101] 在某些实施方案中,通过使装置穿过布署仪器并且将装置从所述布署仪器释放到体内将装置插入患者。布署仪器可为任何合适的内腔装置,如导管、导尿管、膀胱镜或其组合,而不论其为商购获得的或是专门适于布署本发明的装置。在特定实施方案中,将装置植

入膀胱中。然后由于保持特征,如通过呈现保持形状或锚定于膀胱中,因此将装置保留在膀胱中。

[0102] 可以在其它程序之前、期间或之后,以独立程序或者与另一泌尿学或其它程序或手术结合来布署装置。装置可以在围手术期、术后或两者释放一种或多种递送到局部和/或区域组织以进行疗法或防治的药物。

[0103] 在体内布署之后,装置释放药物。如上所述,释放可能因在装置的内部与外部之间的渗透压梯度、药物在渗透压的力量下穿过装置中的一个或多个孔或通孔而发生。释放还可以通过扩散而发生,从而药物因在装置的内部与外部之间的药物浓度梯度而穿过装置中的一个或多个孔或通孔和/或穿过装置的药物可透壁。这些释放模式的组合在单个装置内是可能的,并且在一些实施例中是优选的以达到由个别地任一模式不可容易地实现的总体药物释放概况。

[0104] 在装置插入患者中之后,来自植入部位的水或水性体液可以如通过装置的壁中的透水壁或通路而进入装置,以溶解功能剂或赋形剂以及药物。例如,在装置植入膀胱中的情况下,功能剂和药物可以在与尿液接触后溶解。功能剂可为构造成有助于药物溶解的增溶剂。

[0105] 在特定实施方案中,至少两个有效负荷(即,一个药物有效负荷和一个赋形剂和/或功能剂有效负荷)的释放可以根据不同释放概况来发生,所述概况包括显示不同的初始释放(如即刻和延迟释放)开始的概况、显示不同释放持续时间的概况如快速释放和延长释放;以及显示不同释放速率的概况,而不论是零级释放速率或是其它释放速率。根据所需概况因此有助于连续释放和延长释放。例如,装置可以相对快速地释放功能剂有效负荷,并且装置可以更连续地释放药物有效负荷。

[0106] 装置可以提供对所需量药物的延长、连续、间歇或周期性的释放,历经所需的预定阶段。在各个实施方案中,装置可递送所需剂量的药物,历经延长期,如12小时、24小时、5天、7天、10天、14天,或20、25、30、45、60或90天,或更多。可根据所递送的药物和所治疗的疾病或病状来选择药物的递送速率和剂量。在实施方案中,将装置构造成释放治疗有效量的药物,历经1天至30天,如2天至30天、1天至21天、1天至14天、2天至14天,或5天至7天,等的阶段。在某些实施方案中,药物以零级速率从装置释放1天至30天,如2天至14天或3天至7天的阶段。

[0107] 随后,如在装置具有非再吸收性或另外需要去除的情况下,可以从身体取回所述装置。用于这个目的取回装置为本领域已知或可特别制造。装置也可以可完全或部分生物再吸收,以使取回成为不必要,因为整个装置被再吸收或者装置充分降解以在泌尿期间从膀胱排出,例如在Lee等的美国专利申请公布2012/0089122中所述,所述美国专利申请公布以引用的方式并入本文中。所述装置可以不取回或再吸收直到一些药物或优选地大部分或所有药物都已经释放为止。如果需要,那么可以随后在与取回相同的程序期间或在稍后的时间植入新药负载装置。

[0108] 在一个实施方案中,将具有自含式药物有效负荷的可植入装置整体布署在膀胱内以将有效量的至少一种药物局部地持续地递送到膀胱中。在体内布署装置之后,将药物有效负荷的至少一部分以在患者中有效提供治疗或改善膀胱功能的量在延长期内大致上连续地从装置释放到尿路上皮并且可能释放到附近的组织。在一个优选实施方案中,装置存



在于膀胱中,从而释放药物持续预定阶段,如二周、三周、四周、一个月或更多。在这些情况下,所述装置可用于治疗间质性膀胱炎、化学性膀胱炎、辐射膀胱炎、由辐射和化学疗法诱发的出血性膀胱炎、氯胺酮膀胱炎(或氯胺酮膀胱综合征)、骨盆疼痛、膀胱过度活动综合征、膀胱癌、神经源性膀胱、神经性或非神经性膀胱-括约肌功能障碍、感染、术后疼痛或用递送到膀胱的药物治疗的其它疾病、病症和病状。装置可以递送如下药物:其会改善膀胱功能如膀胱容量、顺应性和/或不受抑制收缩的频率、减轻膀胱或其它附近区域的疼痛和不适,或具有其它作用,或其组合。

[0109] 在一些实施方案中,将药物递送装置布署到患者膀胱中将以药物区域性递送到一个或多个附近的泌尿生殖器部位。所述装置可以将药物局部释放到膀胱中并且区域性释放到膀胱附近的其它部位。膀胱布署装置也可以将治疗有效量的一种或多种药物递送到体内其它泌尿生殖器部位,如在身体的泌尿或生殖系统内的其它位置,包括一或两个肾、尿道、一或两条输尿管、阴茎、睾丸、一或两个精囊、一或两条输精管、一或两条射精管、前列腺、阴道、子宫、一或两个卵巢或一或两条输卵管,等等,或其组合。例如,膀胱内药物递送装置可以用于治疗肾结石或纤维化、勃起功能障碍以及其它疾病、病症和病状。这种递送可以为全身性施用提供替代方案,这可能导致不合需要的副作用或引起药物的生物利用率不足。

[0110] 可以参考以下非限制性实施例进一步了解本发明。除非另有指示,否则所有百分比都是重量百分比。

[0111] 实施例1:单个单元装置相对于多单元装置

使用内径为2.64 mm的聚硅氧烷管来制备药物递送装置模型。

[0112] 根据图1中所示的装置实施方案来制备单个单元装置。所述管子负载有多个含有17.7%盐酸吉西他滨(164 mg FBE)、73.6%尿素、7.8%油基药物润滑剂LUBRITAB®(可从JRS PHARMA, Rosenberg, Germany商购获得)和0.9%聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K29-32(可作为PLASDONE®从International Specialty Products, New Jersey商购获得)的片剂。片剂成形为具有大致上与管子内径相同的直径,并且负载到串联管子中。片剂填充了15.2 cm的长度。所述装置包括长度为5 mm的间隔型释放孔。

[0113] 还根据图2中所示的装置实施方案来制备多单元装置。所述管子负载有多个含有80.0%盐酸吉西他滨、13.3%尿素、4.2% PVP K29-32和2.5%聚乙二醇(PEG)8000的药物片剂。药物片剂填充2.8 cm的长度并且连续定位于长5 mm的间隔型释放孔邻近。管子还负载有多个含有90.0%尿素和10.0% Lubritab的功能剂片剂。功能剂片剂填充管子12.0 cm的长度。

[0114] 多单元装置的总制剂为18.9%盐酸吉西他滨、71.8%尿素、7.7% Lubritab、1.0% PVP K29-32和0.6% PEG 8000,其与单个单元装置的总制剂相当。具体来说,单个单元装置含有164.0 mg吉西他滨FBE,而多单元装置含有163.8 mg吉西他滨FBE。

[0115] 测量单个单元与多单元装置在水中的体外药物释放概况。图9和图10分别示出了相对于时间的药物释放百分比和释放速率(测量为mg吉西他滨FBE/天)。总体来说,多单元装置的性能优于单个单元装置,其释放较高百分比的药物,并且维持较高的药物释放速率持续较长阶段。如图9中所示,多单元装置在7天阶段内释放90%以上其药物有效负荷,而单个单元装置在相同阶段内释放小于80%其药物有效负荷。如图10中所示,多单元装置还具有“较平的”释放概况,其中药物释放速率在第2天与第4天之间平稳。药物的延长释放需要平坦概况。例如,在药物连续、延长释放5至7天下,多单元装置的性能比单个单元装置好得多。



[0116] 实施例2:多单元装置中的激光钻取释放孔相对于间隔型释放孔

根据图2中所示的装置实施方案来制备具有间隔型释放孔的多单元装置。释放孔具有5 mm的长度和0.3 mm的内径。间隔孔位于管子一端。

[0117] 还根据图3中所示的装置实施方案来制备具有激光钻取释放孔的多单元装置。释放孔具有0.150 mm的内径并且位于装置的壳体壁中。

[0118] 每一管子填充有多个药物片剂和多个功能剂片剂。功能剂片剂含有90.0%尿素和10.0% Lubritab,并且填充6.0 cm的管长。药物片剂含有80.0%盐酸吉西他滨、13.3%尿素、4.2% PVP K29-32和2.5%聚乙二醇(PEG)8000,并且填充2.5 cm的管长。激光钻孔装置含有141.6 mg吉西他滨FBE,并且间隔孔装置含有140.5 mg吉西他滨FBE。

[0119] 如图3中所示,在激光钻孔装置300中,功能剂片剂310的3 cm位于药物片剂302的2.5 cm的每一侧,以使药物片剂302以激光钻孔306为中心。如图2中所示,在间隔孔装置200中,药物片剂202的2.5 cm位于间隔孔206邻近,并且功能剂片剂210的6.0 cm位于药物片剂202邻近。

[0120] 测量激光钻孔和间隔孔装置在水中的体外药物释放概况。图11和图12分别示出了相对于时间的药物释放百分比和释放速率(测量为mg FBE吉西他滨/天)。一般来说,两种装置显示类似的释放概况,在7天内以大致上零级速率释放最多约70%的药物有效负荷。装置的释放速率概况也类似,在第1天至第4天之间有约20 mg FBE/天释放量的平台区。

[0121] 实施例3:粉状药物相对于片剂药物多单元装置

根据图2中所示的装置实施方案来制备具有药物片剂和功能剂片剂的多单元装置。功能剂片剂含有90.0%尿素和10.0% Lubritab,并且填充6.0 cm的管长。药物片剂含有80.0%盐酸吉西他滨、13.3%尿素、4.2% PVP K29-32和2.5%聚乙二醇(PEG)8000,并且填充1.5 cm的管长。片剂药物装置含有123.4 mg吉西他滨FBE。

[0122] 根据图4中所示的装置实施方案来制备具有功能剂片剂和粉状药物单元的多单元装置。功能剂片剂410含有80%尿素和20% Lubritab,并且填充7.8 cm的管长。药物粉末单元402含有80%盐酸吉西他滨和20%尿素粉末,并且填充3.4 cm的管长。粉状药物装置含有124.4 mg吉西他滨FBE。

[0123] 每一装置包括内径为0.300 mm并且长度为5.0 mm的间隔型释放孔。

[0124] 测量激光钻孔和间隔孔装置在水中的体外药物释放概况。图13和图14分别示出了相对于时间的药物释放百分比和释放速率(测量为mg FBE吉西他滨/天)。一般来说,两种装置显示类似的释放概况,在7天内以大致上零级速率释放最多约85%的药物有效负荷。装置的释放速率概况也类似,在第1天至第4天之间有高于20 mg FBE/天释放量的平台区。

[0125] 如可从上述实施例看到,多单元药物递送装置使长短期药物释放概况与相当的单个单元装置相比都有改进。这些装置有利地允许控制、延长的药物释放,例如零级释放持续5至7天。此外,这些装置提供通过渗透释放装置向患者递送低溶解度药物的手段。这尤其适用于难以再配制成更加高度可溶形式的药物。因此,这些装置能够通过多种释放机制和释放动力学概况递送多种药物,并且提供增强的体内药物释放,例如从布署在膀胱中的装置释放。

[0126] 实施例4:硅胶管壳体的壁厚和硬度对药物从装置释放的影响

根据图17中所示的装置实施方案来制备具有药物片剂和功能剂片剂的多单元装

置。功能剂片剂为渗透片剂。渗透片剂质量和长度分别为约400 mg和6 cm,并且药物片剂质量和长度分别为约150 mg和2 cm。药物(吉西他滨)片剂制剂为85.5%盐酸吉西他滨、5%尿素、4.5% PVP K30、2.5% Neusilin和2.5%硬脂酸镁。渗透片剂制剂为90%尿素和10% Lubritab。所有片剂都通过直接粉末压制法来制造。

[0127] 将四个不同种类的挤压聚硅氧烷管状壳体用于本实施例中:1) 2.64 mm内径、0.13 mm壁、65A Shore A硬度(MED-4765, NuSil Technology LLC);2) 2.64 mm内径、0.1 mm壁、80A Shore A硬度(MED-4780, NuSil Technology LLC);3) 2.64 mm内径、0.2 mm壁、50A Shore A硬度(MED-4750, NuSil Technology LLC);和4) 2.64 mm内径、0.4 mm壁、25A Shore A硬度(MED-4720, NuSil Technology LLC)。

[0128] 在每一装置中,如在图17中,管子一端由聚硅氧烷胶粘剂MED3-4213-1(NuSil Technology LLC)密封并且另一端包括由包含Elvax 760、乙烯乙酸乙烯酯(EVA)共聚物的EVA载体珠粒(FBK医学管子)制造的限制塞。EVA塞具有约2.74 mm外径和5 mm长度,并且对塞的一端进行30至60度切割。如图17中所示,用聚硅氧烷胶粘剂填充由切割面和硅胶管产生的空隙空间,当在硅胶管中产生渗透压时,其充当防止塞脱离的塞子。在去离子水中在37°C下进行体外释放并且结果示于图19中。每一组的样本尺寸为2,并且误差条表示围绕平均值的标准偏差(SD)。如果小于符号,那么一些误差条是看不见的。如图例中所用,“O”是指渗透片剂并且“A”是指活性药物成分,即药物片剂。

[0129] 具体来说,图19示出了随时间从具有多种壳体壁厚和硬度的装置释放的药物量。吉西他滨释放性能受硅胶管壳体的壁厚和硬度的影响。这些结果表明壳体尺寸,包括壁厚,以及壳体材料的硬度和柔度可以根据待含药物和功能剂制剂的体积以及药物从管子的所需递送速率来选择。

[0130] 实施例5:硅胶管壳体的壁厚和硬度对药物从装置释放的影响

使用图17中所示的装置构造进行另一组实验。在本实施例中,使用三种不同的聚硅氧烷管状壳体:1) 2.64 mm内径、0.2 mm壁、50A Shore A硬度(MED-4750, NuSil Technology LLC);2) 2.64 mm内径、0.2 mm壁、70A Shore A硬度(MED-4770, NuSil Technology LLC);和3) 2.64 mm内径、0.4 mm壁、25A Shore A硬度(MED-4720, NuSil Technology LLC)。

[0131] 将片剂挨个放在储器中,如在图17中。渗透片剂质量和长度分别为约700 mg和11 cm,并且药物片剂质量和长度分别为约300 mg和4.5 cm。药物(吉西他滨)片剂制剂为85.5%盐酸吉西他滨、5%尿素、4.5% PVP K30、2.5% Neusilin和2.5%硬脂酸镁。渗透片剂制剂为90%尿素和10% Lubritab。所有片剂都通过直接粉末压制法来制造。在去离子水中在37°C下进行体外释放并且结果示于图20中。每一组的样本尺寸为2,并且误差条表示围绕平均值的标准偏差(SD)。如果小于符号,那么一些误差条是看不见的。如图例中所用,“O”是指渗透片剂并且“A”是指活性药物成分,即药物片剂。

[0132] 具体来说,图20示出了随时间从具有多种壳体壁厚和硬度的装置释放的药物量。吉西他滨释放性能受硅胶管壳体的壁厚和硬度的影响。这些结果表明壳体尺寸,包括壁厚、长度,以及壳体材料的硬度和柔度可以根据待含药物和功能剂制剂的体积以及药物从管子的所需递送速率来选择。

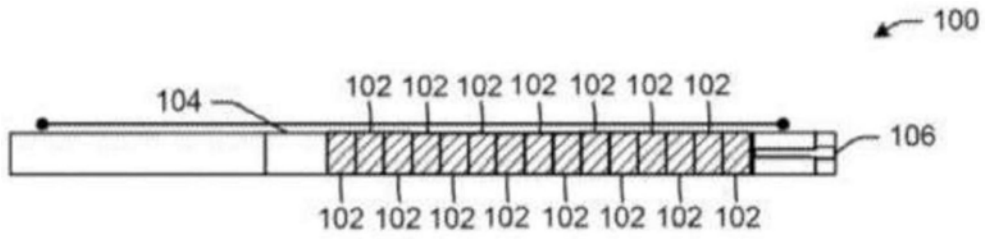
[0133] 实施例6:硅胶管壳体的不透性涂层区域的长度对药物从装置释放的影响

根据图18中所示的装置实施方案来制备具有药物片剂和功能剂片剂的多单元装置。不同于先前构造,将聚对二甲苯C(不透水涂层)部分涂布于具有2.64 mm内径、0.2 mm壁和50A Shore A硬度(MED-4750, NuSil Technology LLC)的挤出硅胶管上。将0.3 mm直径的孔放在管子的一端,而另一端由聚硅氧烷胶粘剂MED3-4213-1密封。测试硅胶管壳体的三种不同构造:1) 渗透片剂质量/长度:700 mg/11 cm, 药物片剂质量/长度:320 mg/4.5 cm, 聚对二甲苯涂布区域长度:6.5 cm; 2) 渗透片剂质量/长度:700 mg/11 cm, 药物片剂质量/长度:320 mg/4.5 cm, 聚对二甲苯涂布区域长度:11 cm; 以及3) 渗透片剂质量/长度:400 mg/6 cm、药物片剂质量/长度:150 mg/2 cm、聚对二甲苯涂布区域长度:4 cm。

[0134] 在去离子水中在37°C下进行体外释放并且结果示于图21中。每一组的样本尺寸为2,并且误差条表示围绕平均值的标准偏差(SD)。如果小于符号,那么一些误差条是看不见的。如图例中所用,“O”是指渗透片剂并且“A”是指活性药物成分,即药物片剂。

[0135] 具体来说,图21示出了随时间从具有多种不透水性涂层区域长度的装置释放的药物量。吉西他滨释放性能受相对于渗透和药物片剂区域的长度,聚对二甲苯涂布区域的长度的影响。这些结果表明不透水区域的长度可以根据待含药物和功能剂制剂的体积以及药物从管子的所需递送速率来选择。此外,当壳体材料可透药物并且需要渗透释放时,壳体涂层可能适用。

[0136] 在本文中引用的公布和因此引用的材料以引用的方式被具体并入。本文所述的方法和装置的修改和变化将根据前述详细描述对本领域技术人员显而易见。这些修改和变化意图归入随附权利要求书的范围内。



现有技术

图 1

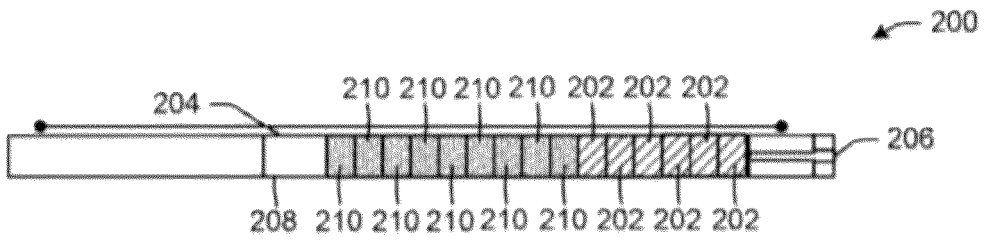


图 2

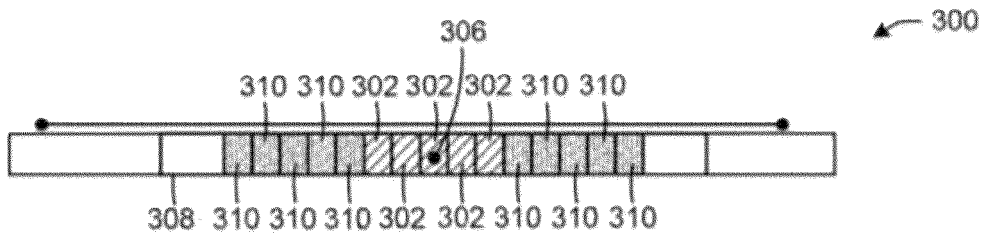


图 3

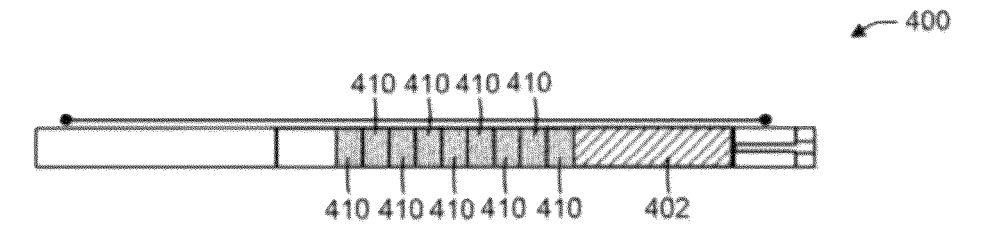


图 4

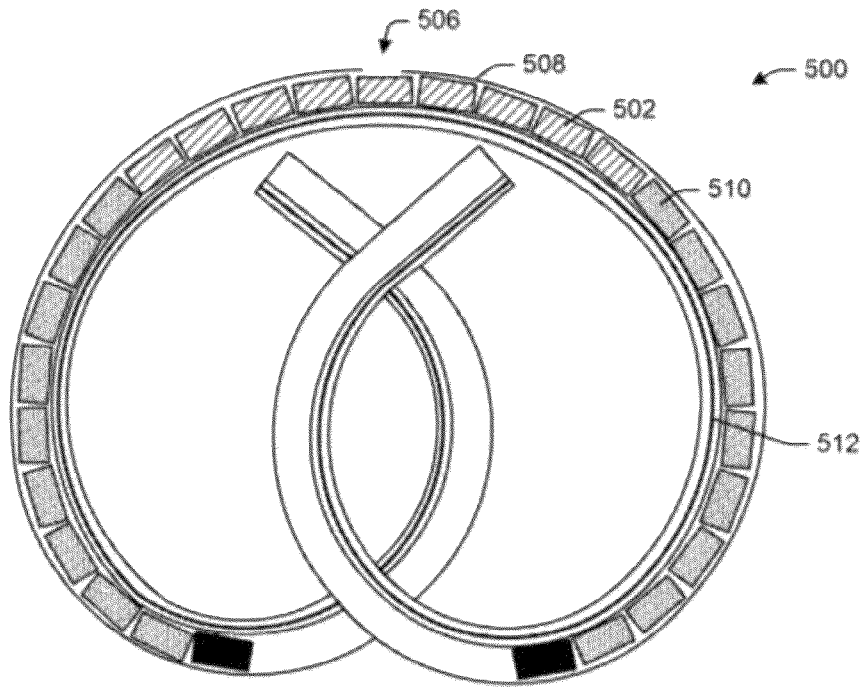


图 5

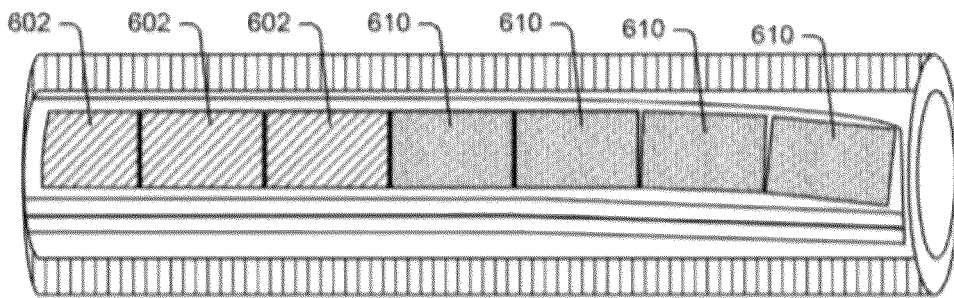
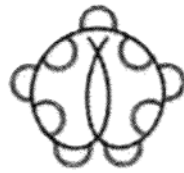


图 6



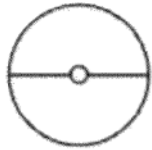
A



B



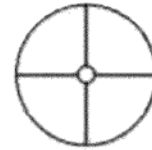
C



D



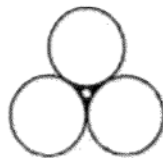
E



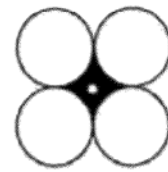
F



G



H



I

图 7

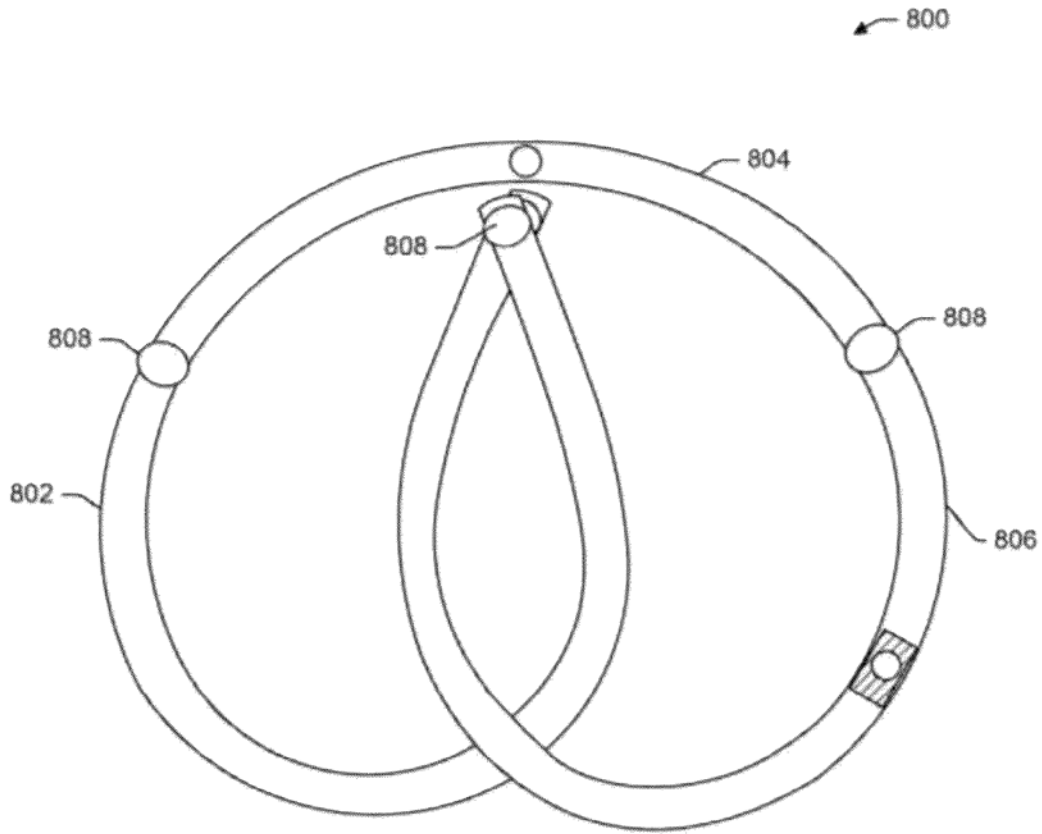


图 8

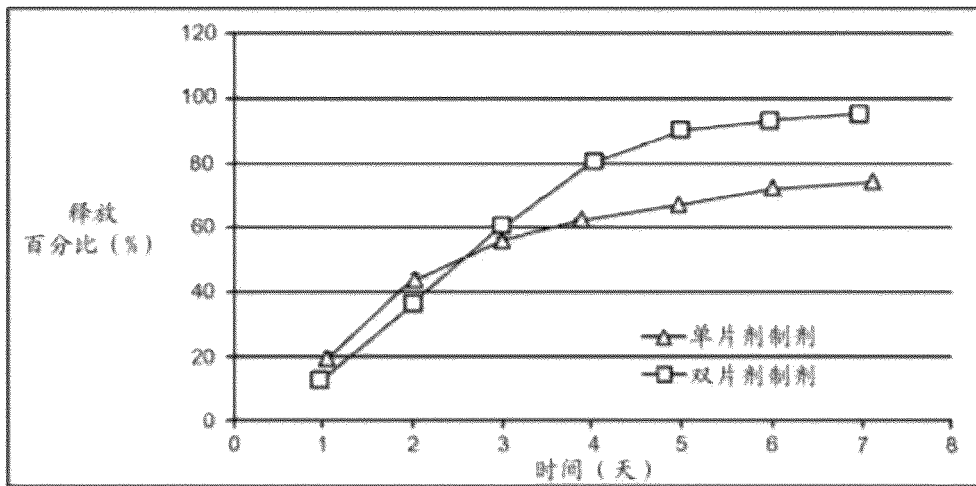


图 9

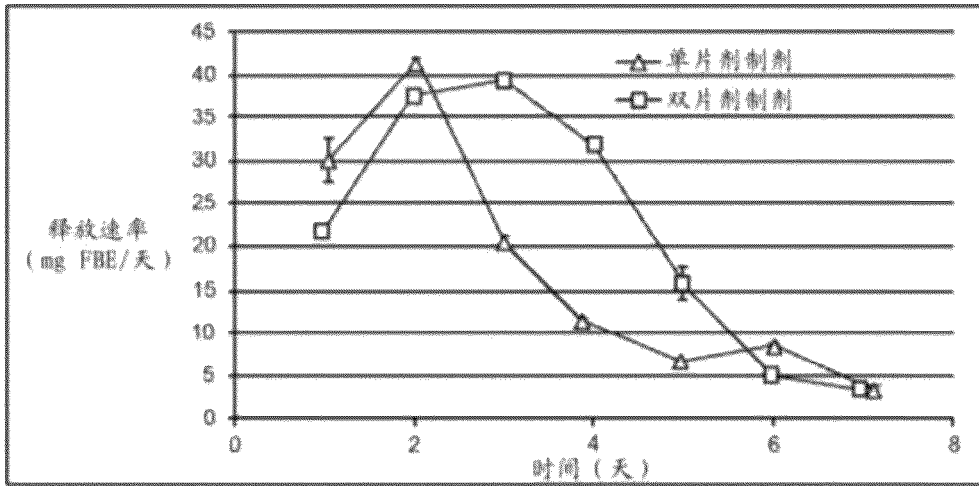


图 10

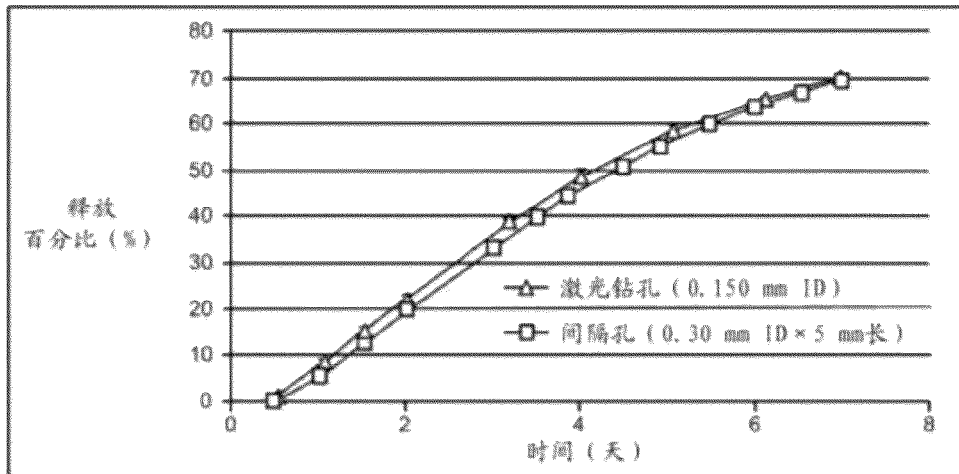


图 11



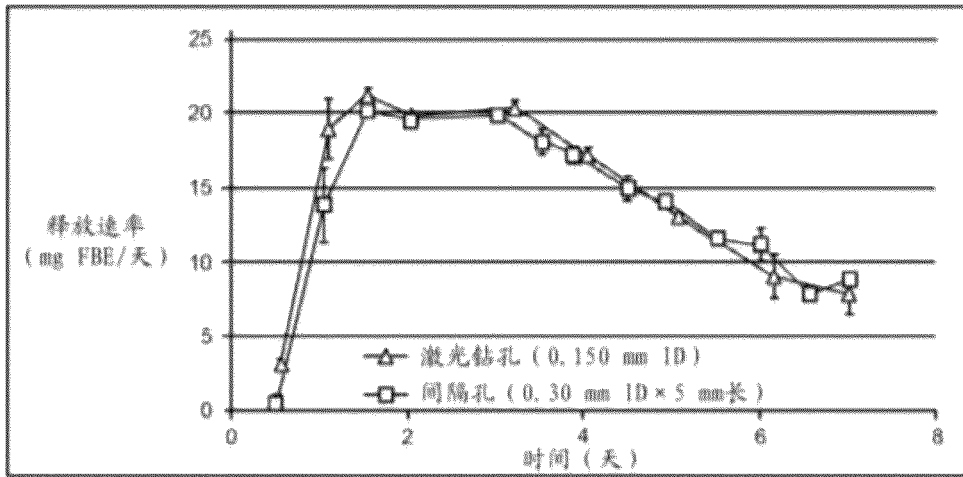


图 12

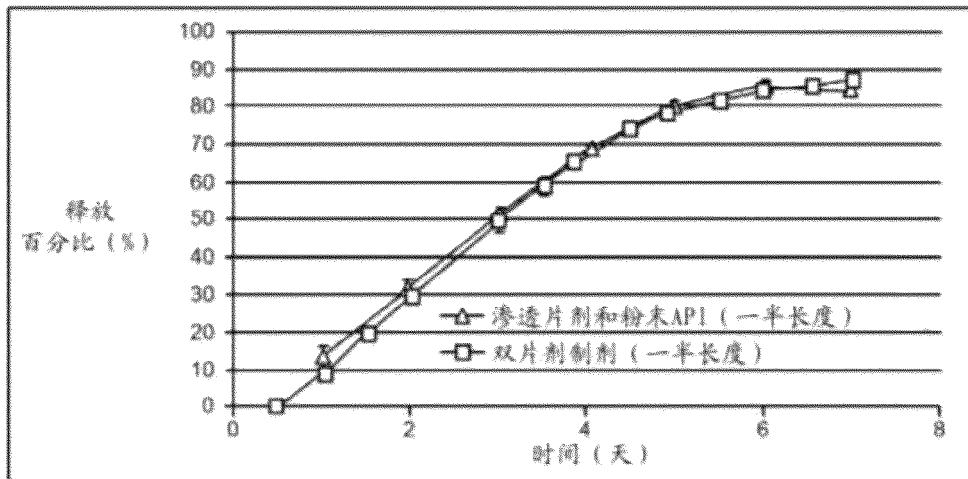


图 13

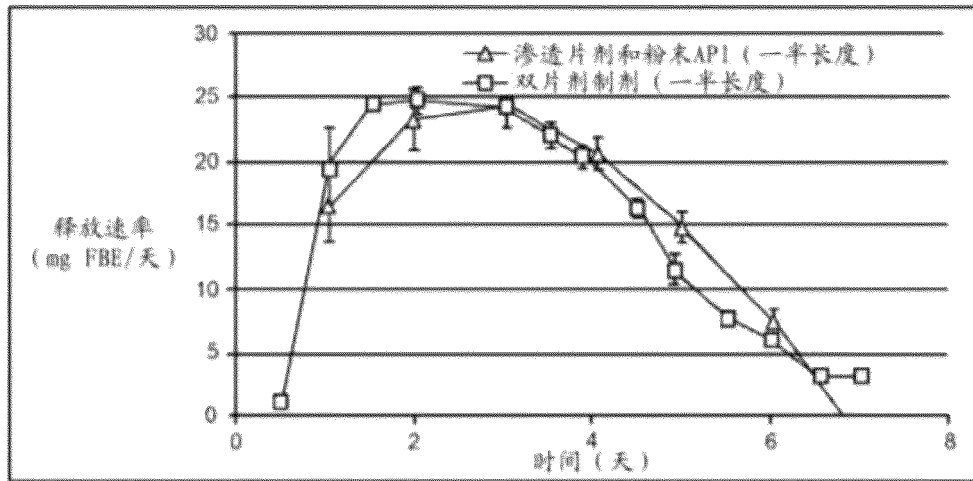


图 14

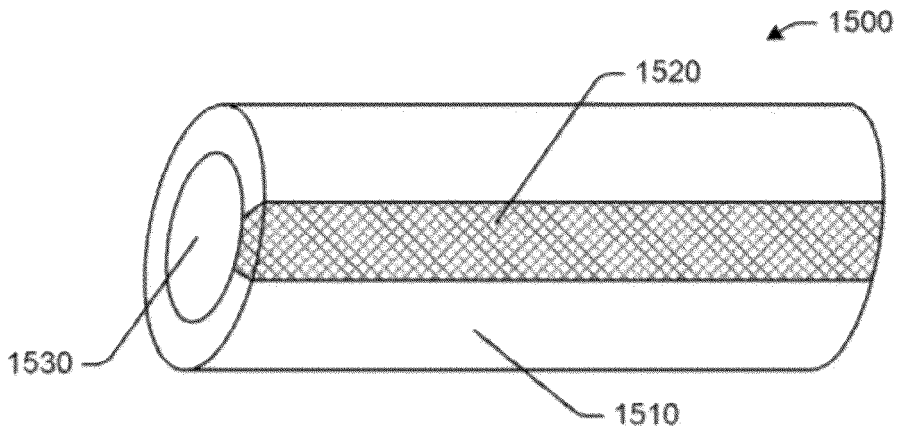


图 15A

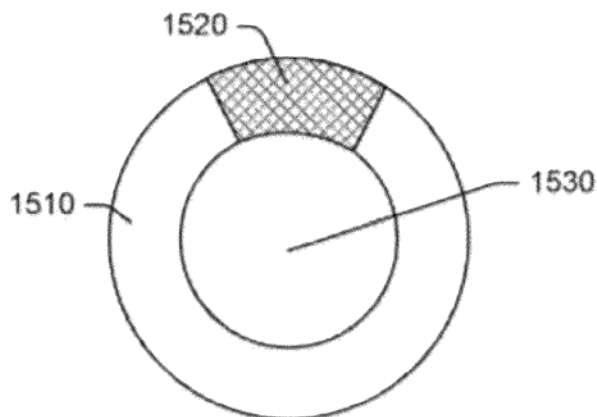


图 15B

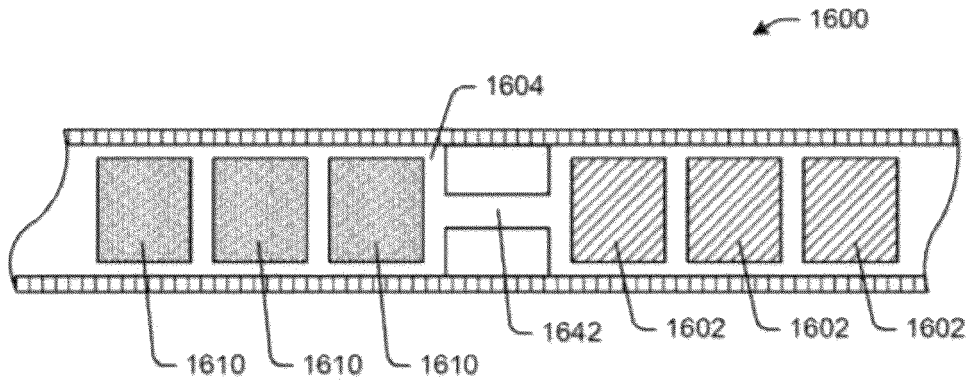


图 16

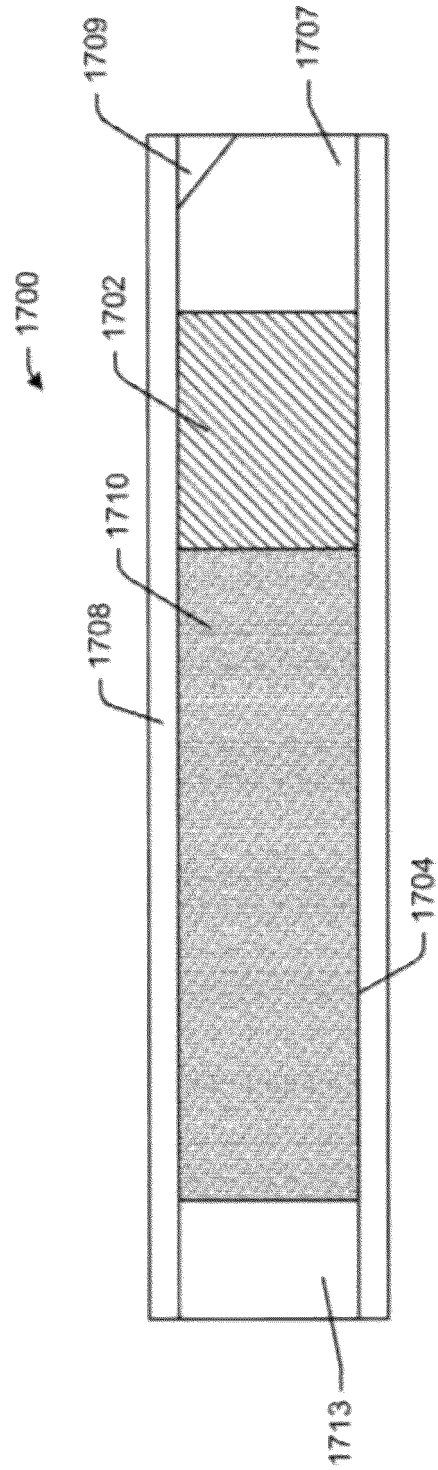


图 17

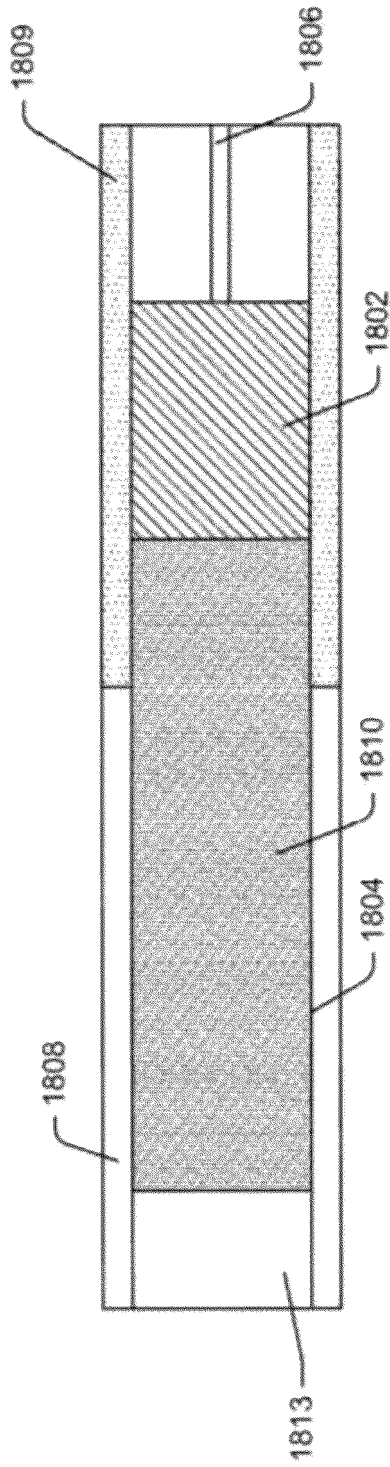


图 18

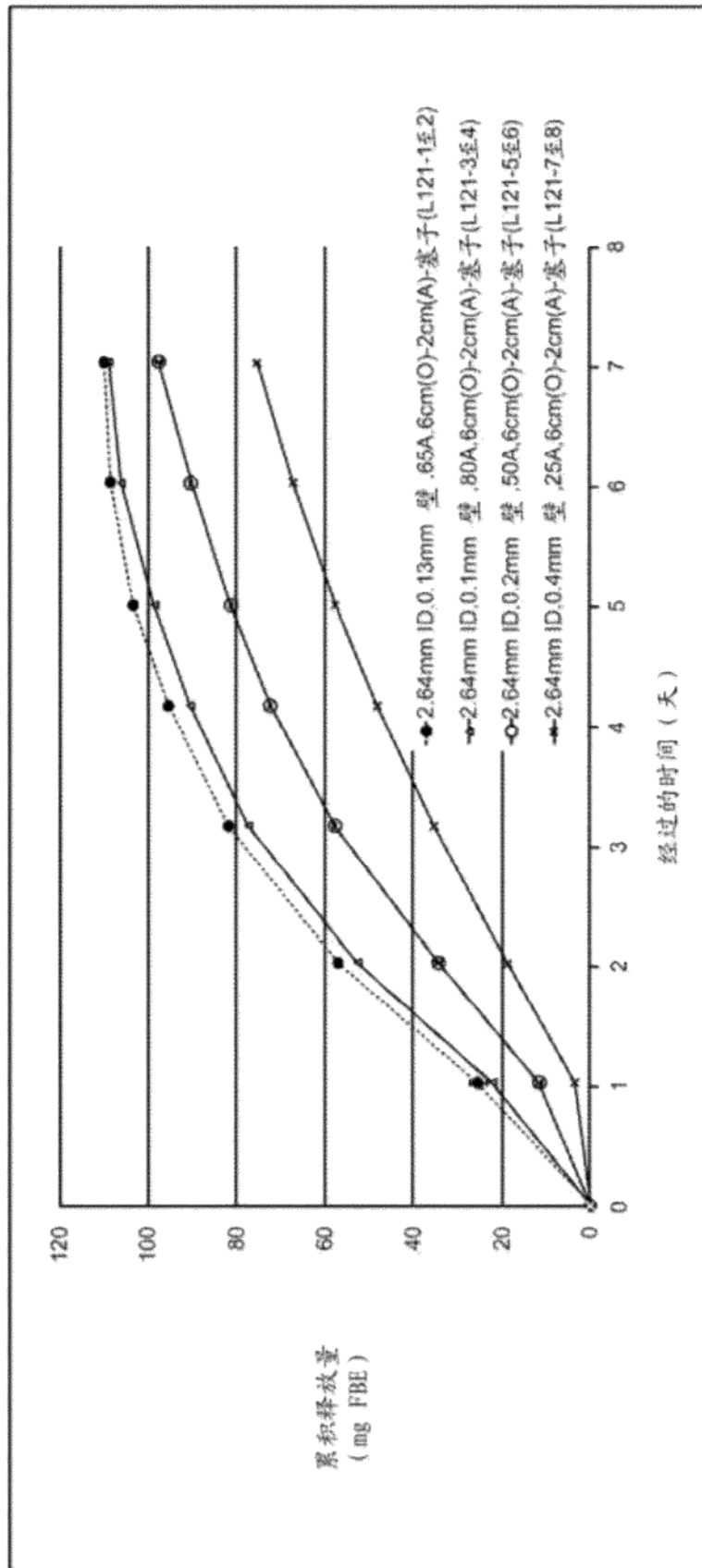


图 19

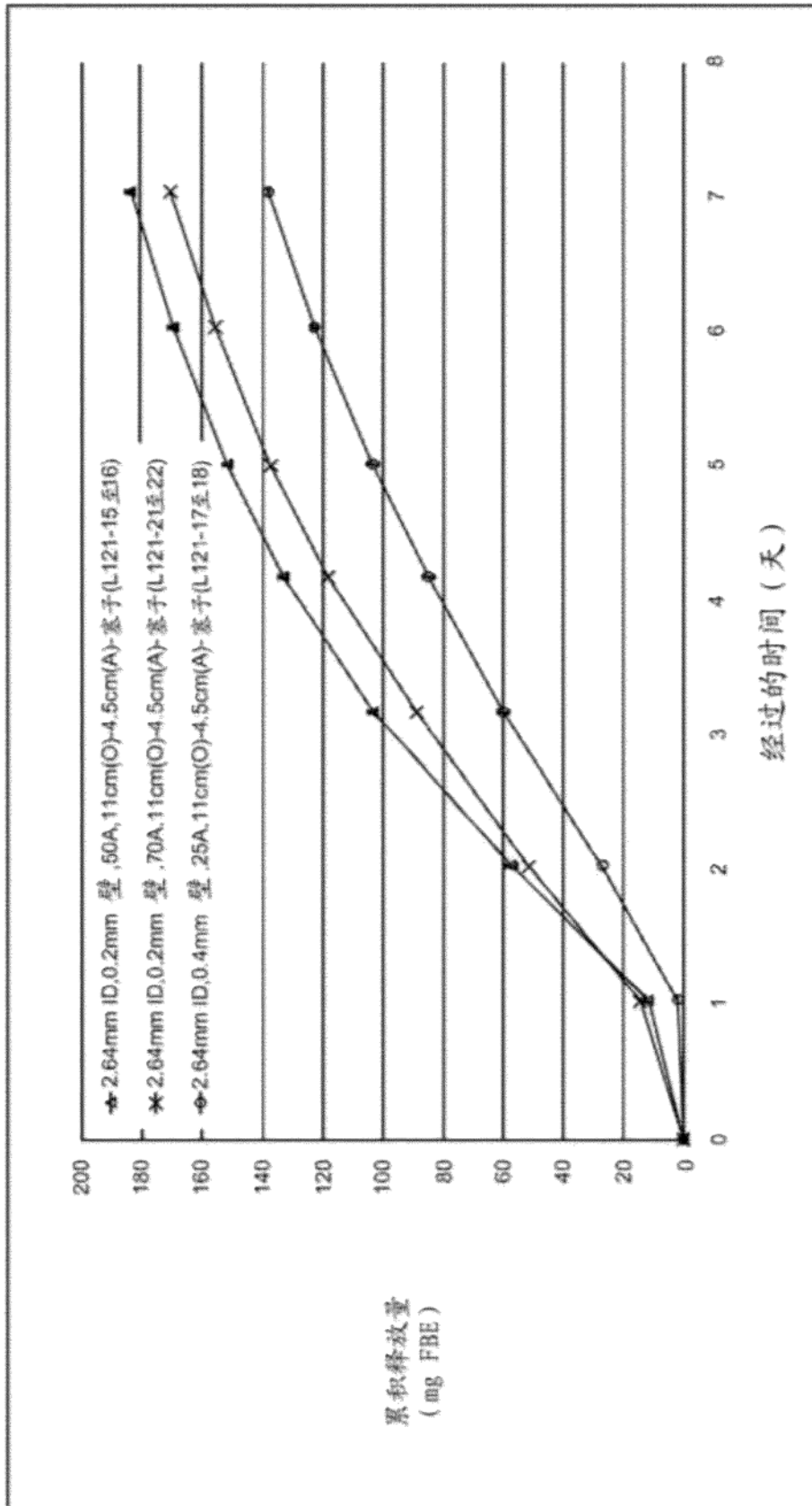


图 20

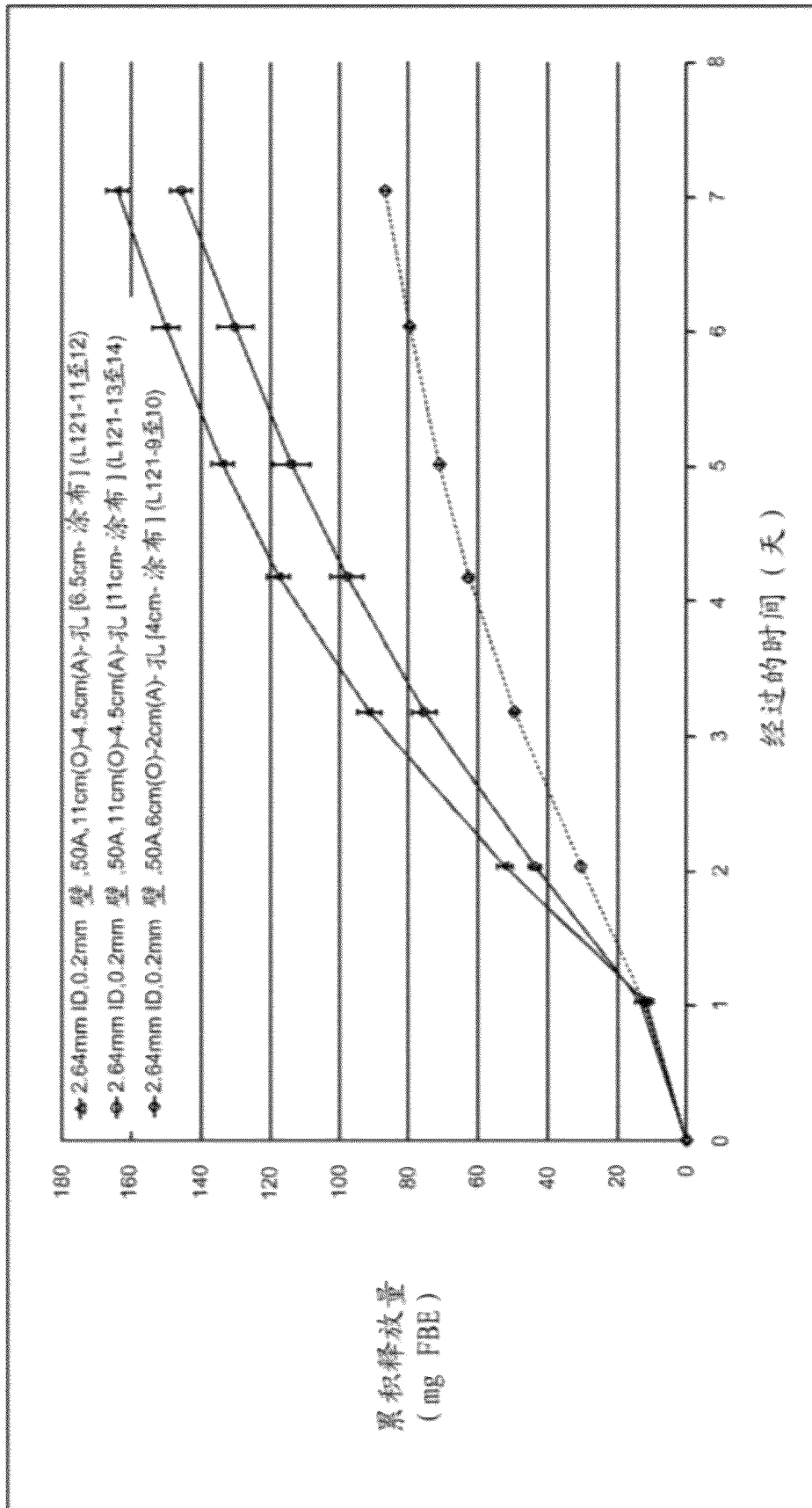


图 21