

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61M 25/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00817430. X

[45] 授权公告日 2006年5月3日

[11] 授权公告号 CN 1254284C

[22] 申请日 2000.10.20 [21] 申请号 00817430. X

[30] 优先权

[32] 1999.10.22 [33] US [31] 60/161,130

[32] 1999.12.10 [33] US [31] 60/170,051

[86] 国际申请 PCT/US2000/041402 2000.10.20

[87] 国际公布 WO2001/028606 英 2001.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.19

[71] 专利权人 生物协同作用公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 小埃尔登 H·尼哈特

审查员 孙茂宇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周备麟 林长安

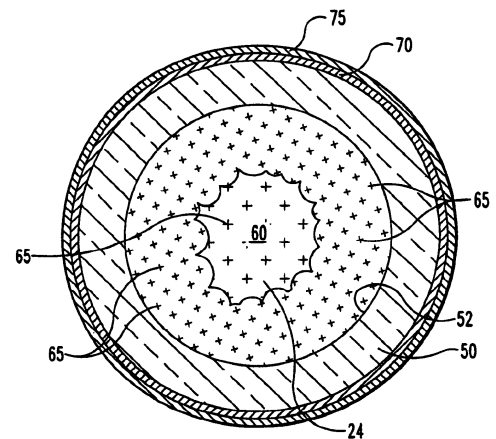
权利要求书 7 页 说明书 21 页 附图 14 页

[54] 发明名称

在导管内贮存和释放物质的装置和方法

[57] 摘要

一种用于将药物或者说化合物(25)输入到管道或导管(20)内流动中的液体内的装置和方法。在一个实施例中,导管(20)具有一个涂有聚合物衬层(例如水凝胶)(55)的内表面,上述的水凝胶具有吸取在其内部的治疗剂(65)。聚合物衬层吸取治疗剂(65)的方法有多种,包括利用治疗剂(65)与水凝胶(55)之间的不耐光的键合连接。通过对水凝胶(55)施加能量从水凝胶(55)释放出治疗剂(65),例如,通过激光器发射谐振波长的激光(35),破坏上述的不耐光的键而释放治疗剂(65),释放出的治疗剂(65)扩散到水凝胶(55)之外,进入导管(20)的内腔(60)内流动着的液体中。



1. 一种将化合物供入流动的液体中的方法，包含如下步骤：
制备一段管子，该管子内部具有一层粘贴在该管子内的衬层材料；
- 5 在上述衬层材料中吸取第一种化合物；
使液体流过管子内部并遍布该衬层材料；
对该衬层材料供给能量；和
通过对衬层材料施加能量的方法将第一种化合物从该衬层材料释放到该液体中。
- 10 2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，上述的管段是一种导管，
上述的衬层材料是一种聚合物材料，并且上述的液体是输注液。
3. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，还包含由衬层材料形成管子内腔，其中，上述的液体流动是沿上述内腔流动的。
4. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，上述的供给能量是用激光照射该衬层材料。
- 15 5. 根据权利要求 4 的方法，其特征在于，上述的供给能量是用多个不同持续时间的激光脉冲照射该衬层材料。
6. 根据权利要求 4 的方法，其特征在于，上述的供给能量是用多个不同强度的激光脉冲照射该衬层材料。
- 20 7. 根据权利要求 4 的方法，其特征在于，上述的供给能量是用多个不同时间间隔的分隔激光脉冲照射该衬层材料。
8. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，上述的吸取化合物是通过第一化合物的分子与该衬层材料的分子之间的不耐光的键合连接达到的。
- 25 9. 根据权利要求 8 的方法，其特征在于，上述的释放化合物是通过破坏上述的不耐光的键合连接而达到的。
10. 根据权利要求 9 的方法，其特征在于，上述的液体包括水，而衬层材料是水凝胶。
11. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于，还包含如下步骤：
使体液流过该管子的内部，并遍布上述的聚合物衬层；
对该聚合物衬层供给能量；和
将第二种化合物从该聚合物衬层释放到上述体液内。
- 30

12. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 还包含检测生物体状况, 并根据该检测结果进行上述的能量供给。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 上述的提供管段包括注有液体的第一容器和用于接收含有释放出的第一种化合物的液体流的第二容器。

14. 一种用于输送液体的导管, 它具有:

一个具有内表面和外表面的柔性的护套;

一层固定在上述护套内表面的惰性聚合物衬层, 该聚合物衬层限定一个供液体流过的内腔; 和

一种共价地键接于上述衬层并在暴露于电磁能量时可由上述聚合物衬层释放的化合物。

15. 根据权利要求 14 的导管, 其特征在于, 上述的聚合物衬层是水凝胶。

16. 根据权利要求 14 的导管, 其特征在于, 还包括一种用于从上述聚合物衬层释放上述化合物的能源。

17. 根据权利要求 16 的导管, 其特征在于, 上述的能源是一种激光器, 上述的外护套将来自上述激光器的能量传递至上述聚合物衬层内。

18. 根据权利要求 17 的导管, 其特征在于, 上述的能源是一种用不同持续时间的激光脉冲照射聚合物衬层的激光器。

19. 根据权利要求 17 的导管, 其特征在于, 上述的能源是一种用不同辐射强度的激光脉冲照射聚合物衬层的激光器。

20. 根据权利要求 17 的导管, 其特征在于, 还包括一种用于将上述激光器与上述护套光学连接的纤维光学电缆。

21. 根据权利要求 14 的导管, 其特征在于, 还包括一个使液体流过上述内腔的输注液源, 其中, 由上述能源释放的化合物经上述聚合物衬层扩散到上述输注液内。

22. 根据权利要求 14 的导管, 其特征在于, 上述的化合物是第一化合物, 还包括一种在上述聚合物衬层内与上述第一化合物互相混合的第二化合物, 该第二化合物被上述聚合物衬层的分子可释放地吸取。

23. 根据权利要求 14 的导管, 其特征在于, 还包括一种用于从上述

述聚合物衬层释放上述化合物的能源，和一个与该能源进行操作连接的控制器，以及一个用于检测身体反应并发出与其有关信号的检测器，其中，上述的控制器根据上述的信号起动上述能源。

24. 根据权利要求 23 的导管，其特征在于，上述的控制器包含一
5 心脏监控器，上述的检测器应答心脏的活动。

25. 根据权利要求 14 的导管，其特征在于，还包括一种用于从上述聚合物衬层释放上述化合物的能源和一个与该能源进行操作连接的控制器。该控制器操作上述能源按分部模式对上述聚合物衬层提供能量。

10 26. 根据权利要求 14 的导管，其特征在于，上述的外护套包括第一内部段和第二内部段，并且还包含一块将上述第一段与上述第二段隔开的挡板，上述的第一段和第二段分别包括一部分聚合物衬层。另外，还包括被可释放地吸取在上述第一段的上
15 述聚合物衬层内的第一化合物，和被可释放地吸取在上述第二段的上
述聚合物衬层内的第二化合物。

27. 根据权利要求 14 的导管，其特征在于，上述的外护套的外表面具有一层用于限制来自上述护套的射线漏失的不透明涂层。

28. 根据权利要求 14 的导管，其特征在于，上述的护套的外表面包含一层用于将射线反射至上
20 述聚合物衬层内的反射涂层。

29. 一种制造导管的方法，包含如下步骤：
制备一种具有内表面和外表面的柔性护套；
在上述护套的内表面上粘贴一层聚合物衬层；
使聚合物衬层在有液体的情况下膨胀；
在柔性护套的内部安置一根棒；
25 使柔性护套形成预定的形状；
通过去除液体使聚合物衬层收缩；和
将上述棒取出。

30. 根据权利要求 29 的方法，其特征在于，还包含在上述柔性护套之内表面上涂一种粘贴剂。

30 31. 根据权利要求 29 的方法，其特征在于，还包含在上述的在护套的内表面粘贴一层聚合物衬层之前由该聚合物衬层可释放地吸取化合物。

32. 根据权利要求 31 的方法, 其特征在于, 上述的吸取化合物是通过上述治疗剂的分子与聚合物衬层的分子的共价键合而达到的。

33. 根据权利要求 29 的方法, 其特征在于, 上述的聚合物衬层是水凝胶, 上述的柔性护套适合于形成一部分导管。

5 34. 根据权利要求 33 的方法, 其特征在于, 上述的棒与水凝胶的表面粘附力小于水凝胶与聚合物衬层的表面粘附力。

35. 根据权利要求 33 的方法, 其特征在于, 上述的使聚合物衬层收缩的步骤是通过使水凝胶脱水实现的。

10 36. 根据权利要求 29 的方法, 其特征在于, 还包含通过将上述棒取出而形成一内腔。

37. 根据权利要求 29 的方法, 其特征在于, 上述的在柔性护套体内安置一根棒是在上述的粘贴聚合物衬层之前进行的。

38. 一种制造内部有涂层的管子方法, 包含如下步骤:

制备一个棒, 和一个具有内表面和外表面的护套;

15 在上述棒的表面上粘贴一层聚合物衬层;

将上述的棒置入上述护套内;

使上述的护套围绕上述棒制成预定的形状;

从已成型的护套中取出上述棒。

20 39. 根据权利要求 38 的方法, 其特征在于, 还包含在护套内表面上涂上涂层, 以提高聚合物衬层与护套内表面的粘附力。

40. 一种对容器供给化合物的方法, 包含如下步骤:

提供一种被可释放地吸取在衬层材料内的化合物, 该化合物在接受能量输入时可释放出来;

25 使衬层材料和所吸取的化合物与流入该容器的液体处于液体连通状态, 上述容器可接受恒定流量的液体;

对衬层材料供给足以释放一部分治疗剂的能量; 和

将上述化合物释放到上述容器内。

41. 根据权利要求 40 的方法, 其特征在于, 上述的释放化合物的步骤包括按不同的时间间隔释放不同量的化合物。

30 42. 根据权利要求 40 的方法, 其特征在于, 上述的提供化合物的步骤包括设计一种电子控制器, 用于发出控制信号, 而上述的供给能量的步骤是根据上述控制信号进行的。

43. 根据权利要求 40 的方法，其特征在于，上述的释放化合物的步骤是按分部模式进行的。

44. 根据权利要求 40 的方法，其特征在于，上述的提供能量的步骤是按分部模式进行的。

5 45. 根据权利要求 40 的方法，其特征在于，上述的使衬层材料和所吸取的化合物与流入该容器的液体处于液体连通状态的步骤包括使该衬层材料和吸取的化合物与流过导管的输注液处于液体连通状态。

46. 根据权利要求 45 的方法，其特征在于，上述的能量是由激光器提供的电磁能。

10 47. 一种制造导管的方法，包含如下步骤：

提供一定量的含有可释放地吸取的化合物的聚合物衬层材料，一个具有内径的护套，和一根具有外径的棒，上述护套的内径大于上述棒的外径；

将上述护套支承成直线形状；

15 将上述棒支承在上述护套内而在棒的外径与护套的内径之间形成一个环隙；

将上述的聚合物衬层材料置于上述的环隙内；

取出上述的棒。

20 48. 根据权利要求 47 的方法，其特征在于，还包含在取出上述的棒之前使聚合物衬层的体积收缩。

49. 根据权利要求 57 的方法，其特征在于，还包含在上述的将聚合物衬层材料置于上述环隙之前对护套的内表面涂上一层涂层，以提高聚合物衬层与护套内表面间的粘附力。

25 50. 根据权利要求 40 的方法，其特征在于，还包括用衬层材料制成管子内腔的步骤，其中所述释放化合物的步骤是经所述内腔释放的。

51. 根据权利要求 50 的方法，其特征在于，所述衬层材料是水凝胶。

30 52. 根据权利要求 40 的方法，其特征在于，所述电子控制器包括一心脏病患者监测器和一应答心脏病患者活动的检测器。

53. 根据权利要求 40 的方法，其特征在于，还包括检测生物体的状况，所述释放步骤是应答所述检测步骤的。

54. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 该衬层材料是惰性的。

55. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 所述吸取步骤是通过将所述第一化合物键合于该衬层材料实现的。

56. 根据权利要求 55 的方法, 其特征在于, 键合所述是一种共价键合。

57. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 所述液体为注入剂。

58. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 还包括提供第一流体的第一源, 其中所述使流体流动是指来自第一源的流体。

59. 根据权利要求 58 的方法, 其特征在于, 还包括在所述释放步骤后将来自第一源的第一流体与来自第二源的第二流体混合的步骤。

60. 根据权利要求 59 的方法, 其特征在于, 该第二流体为生物器官的体液。

61. 根据权利要求 40 的方法, 其特征在于, 所述衬层材料是惰性的。

62. 根据权利要求 40 的方法, 其特征在于, 所述化合物通过该化合物和该衬层材料的键合而被可释放地吸取。

63. 根据权利要求 62 的方法, 其特征在于, 所述键合是一种共价键合。

64. 根据权利要求 40 的方法, 其特征在于, 所述化合物的释放是释放到该容器的流体系统中。

65. 根据权利要求 40 的方法, 其特征在于, 所述流体是该容器的流体, 所述提供步骤包括提供一个第二流体源, 还包括使第二流体沿衬层材料流动而流入该容器。

66. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 所述提供步骤包括提供一能量源, 所述施加能量来自该能量源, 该能量源包含电磁辐射。

67. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 所述提供步骤包括提供一光源, 所述管区有壁和一内表面, 衬层材料粘合在该内表面上, 该管的外表面涂有涂层, 以阻止光穿透其间, 所述施加能量是自该能量源由光传递经过该壁的。

68. 一种对一系统供给化合物的方法, 包括如下步骤:

提供一种被可释放地吸取在衬层材料内的化合物, 该化合物在接受能量输入时可释放出来; 一个能量源; 和一个与该能量源按操作关

系连接并采用一控制信号来操作该能量源的控制器；

根据该系统部分显示制备一控制信号；

将该层材料和被吸收的化合物配置成和该系统成流体连通；

5 借助该控制信号来操作该控制器，并对该衬层材料提供足够的能量来将一部分化合物释放到该系统中。

69. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，该化合物诱导出该系统的反应。

70. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，所述衬层材料被固定于一导管，而该导管被插入所述容器。

10 71. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，所述控制信号的频率成份通常低于 1 赫。

72. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，所述操作步骤包括以可变间歇释放预定量的化合物。

15 73. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，所述操作步骤包括以预定间歇释放可变量的化合物。

74. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，所述操作步骤包括以可变间歇释放可变量的化合物。

20 75. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，所述提供步骤包括提供一个与所述控制器按操作关系连接的检测器；一个导管，所述衬层被固定于所述导管；还包括检测所述系统的第二反应，其中所述操作步骤是应答所述检测步骤的。

76. 根据权利要求 68 的方法，其特征在于，该系统为一生物学系统，还包括如下步骤：

测量该生物学系统的反应；

25 诱导出该反应的部分显示；

其中所述校正该控制信号的步骤是根据该生物学系统的反应的部分显示进行的。

在导管内贮存和释放物质的装置和方法

相关申请的相互参考

- 5 本申请要求享有分别于1999年10月22日和1999年12月10日提出申请的美国临时专利申请60/161130和60/170051的优先权。本文纳入上述两专利申请的全部内容。

本发明的领域

- 10 本发明总的涉及具有一层含有聚合物衬层和所吸取的化合物的内层的管道领域，更具体地说，涉及一种用于在例如对静脉供给药物的过程中将一种化合物释放到静脉系统内的装置。

本发明的背景

- 15 强制性的药物供给程序一旦开始之后是难以改变的。药物供给的动态特性也是难以预料的。可以采用反馈机构来监控药物的服用，并对系统运用控制机构。

由于药物越来越先进，且不断发现和合成内生的化合物，所以，以更精确且更通用的方式供给药物的机构将可达到充分利用药物的目的。

- 20 在肿瘤治疗或局部药物治疗中，作为一种辅助手段是通过供给激光能量在固体导管的尖部释放出药物。多年来都是将化合物用蚀囊包封起来，以便使胶囊、植入基体的片剂或可控释放微粒按定时释放的方式可控地释放化合物。已有一种导管制品利用内部的抗生素涂层来预防因不释放药物而引起内表面的感染。

- 25 标准的药物输注是应用所含化合物的浓度恒定的输注液。容积流量决定了向全身循环系统或器官系统输送药物或者说化合物的速度。要改变输送药物的速度必需改变输注装置的容积流量。在下列美国专利中公开过各种导管结构和药物输送系统：No. 5304121；5482719；6086558；5991650；5795581；5470307；5830539；5588962；5947977；5938595；5788678；5868620；5843789；5797887；5773308；5749915；5767288
30 和5665077。

本发明以新颖而不明显的方式克服了上述结构和系统的缺点。

本发明的概述

本发明的一个方面涉及到一种将化合物供给到第一流动物质中的方法。该方法包含如下步骤：提供一段其内部具有一层粘贴到内表面上的第二衬层材料的管子；在上述第二衬层材料中可释出地吸取第一化合物；和使上述第一流动物质流过管子内部并遍布上述的第二衬层材料。

- 5 对上述第二衬层材料施加能量，便从第二衬层材料将上述第一化合物释放到上述的第一流动物质内。

本发明在另一方面涉及具有内表面和外表面的柔性的外护套。在该护套的内表面上固定一层聚合物衬层，该聚合物衬层形成一个让液体流过的内腔。聚合物衬层的分子可释出地吸取治疗剂。

- 10 本发明的再一方面包括一种制造导管的方法，该方法包含如下步骤：提供一种具有内表面的护套；在内表面固定一层衬层材料，该衬层材料处于膨胀状态；将一根棒插入柔性护套的内部；将该柔性护套制成预定形状；然后使聚合物衬层的体积收缩；并取出上述的棒。

- 15 本发明的又一方面涉及一种制造内部带涂层的管子方法，该方法包括提供一根棒和一个具有内表面和外表面的护套。该方法还包含在棒的表面上涂敷一层聚合物衬层，然后将该棒置入护套的内部。上述方法还包括将护套围绕上述棒做成预定的形状，然后从成型后的护套中取出上述的棒。

- 20 本发明的又一方面涉及向生物体供给治疗剂的方法。该方法包括提供一种能被可释出地吸取在衬层材料内的化合物，在接受到一种能量输入时便释放出上述化合物。上述方法包括使衬层材料和所吸取的化合物与在生物体内流动的液体处于液体连通的状态。对衬层材料供给足以释放一部分化合物的能量，该化合物按不规则模式被释放到生物体内。

- 25 通过下面对优选实施例的说明、权利要求及所示的附图，将会明白本发明的上述的和其他的方面。

附图的说明

图 1 简单示出现有技术的通过导管向患者输送药物的系统；

图 2 简单示出本发明的通过导管将治疗剂供入生物体内的一个实施例；

- 30 图 3 是图 2 的导管的沿 3-3 线的横剖视图；

图 4 是图 3 的横剖视图，示出用于计算聚合物衬层内的治疗剂的含量的直径的符号；

- 图 5A 是按本发明的另一个实施例的导管的剖视图；
图 5B 是按本发明的又一个实施例的导管的剖视图；
图 6 简单示出用于对生物体供给治疗剂的封闭环隙路系统；
图 7 简单示出按本发明的另一个实施例的以分部基模式向生物体供
5 给治疗剂的系统；
图 8 是按照本发明的又一实施例制造导管组件的透视图；
图 9 是图 8 的导管组件的透视图，其中护套封合而包围上述的棒；
图 10 简单示出按照本发明又一实施例的从生物体抽出体液并将该
体液返回生物体内的系统；
10 图 11 简单示出按照本发明又一实施例的从生物体抽出体液的系
统；
图 12 简单示出本发明的又一个实施例；
图 13A 以图示方式表明频谱强度的对数与频率对数之间的关系；
图 13B 示出在 6 个规则的间隔取样的振幅值；
15 图 13C 示出在 6 个规则的间隔取样的持续时间值；
图 13D 示出在 6 个规则的间隔取样的间隔时间值；
图 13E 示出按分部基导出的由图 13B、13C 和 13D 所示的值合成的
脉冲随时间的变化情况。

优选实施例的说明

- 20 为了促进对本发明原理的理解。下面参考附图所示出的实施例，并
采用专用语言说明这些实施例。但是，还要明白，这些说明无意限制本
发明的范围，熟悉与本发明相关技术的人们通常可对所述的装置进行各
种更换和进一步的改进，并在其改进中进一步应用所述的本发明的原
理。

- 25 本文所提到的全部文件包括专利、书籍和其他出版物的全部内容均
纳入本文作为参考。

- 首先参看图 1，图中示出一种在现代的医院装备中通用的典型输注
装置 1000，该装置系统地对患者 1007 供给输注液 1005，该输注液 1005
装入一种塑料袋 1010 内，并使之按预定的容积流量流过一套塑料管和
30 导管系统 1015 而进入合适的生物区（通常是血管）。所述的生物区可
以是能接收正压容积流量的其他身体部位或空腔例如腹膜或大脑棘液
区，这就形成了一种与封闭的或者说点住特定的部位相对的“敞开”区

或空腔。其他的敞开区的实例包括全身循环隙、大脑棘液区、淋巴区、滑液区和尿液区。

可采用几种方法供给化合物或药物 1020。例如，可由护理人员通过与导管 1015 液体连通的手动注射器 1025 手工注入药物 1020。又例如，
5 可用装入一定量的药物 1020 的泵 1030 将某一控制量的药物泵入一种与导管 1015 液体连通的装置中。这种系统可最大限度地保持其无菌环隙境。

所供给的药物量直接与输注液流量和具有输注液的溶液中的化合物（药物）的浓度有关。要改变药物输注速度必需按与所需药物供入量的变化成正比地改变通过导管的输注液的容积流量。当输注装置正在作
10 业（通常是在无菌条件下工作）时，要更换化合物或药物就需要采用新的输注装置进行作业，并采用新的装有带有药物的输注液的容器。

本发明涉及一种具有导管组件和用于将化合物释放至生物区例如血管系统、腹膜、大脑棘液区、或其他可接收一定容积流量的输注液的
15 生物区内的能源系统。按照本发明的一个实施例，治疗剂例如药物是通过不耐光的键结合到包围导管内腔周围的聚合物衬层中的。输注液例如生理盐水、5% 的葡萄糖和水、乳酸盐林格注射液、类晶体溶液、血浆或血液从输注液源流过导管内腔进入生物区内。当需要向生物区释放化合物时，可采用能源例如光照射导管内腔四周的含不耐光键合的化合物的
20 聚合物衬层，这种光辐射破坏上述的不耐光的键合连接，使化合物从衬层材料中释放出来，并扩散进入输注液内。

本发明可以在不明显改变容积流量或质量流量的情况下改变输注液的浓度。某些输注装置只允许改变与容积有关的供药速度，这对于受液者是不允许的。由于静脉整体性不足，故难以方便地添加或改变药物
25 治疗。应急装置的直接性可能需要尽可能方便地供给药物，或者尽可能快速地断开药物。

本发明提出一种实用且高效的机构来改变化合物输注系统中输注液的浓度而几乎没有或根本没有容积变化。临床上的装置是一个直接的实例，这种装置能按不同的药物浓度分布曲线输入化合物而改变受控药
30 物的剂量或质量。本发明提出的机构与传统的提高静脉内输注药物的容积流量的方式不同，向本发明提供的方便而快速地对给定的药物治疗引入新的化合物的方法可能与某些装置不相匹配，可能使管路中的前后药

物发生相互反应。正在研制的原先禁止输注的药物（例如半衰期极短的药物）可用这种装置输注之。

5 在一个优选实施例中，形成导管内腔的材料是一种聚合物例如水凝胶，一种或多种待释放的化合物与上述水凝胶的分子不耐光地相键合待释放的化合物最好是要系统地释放入生物区内的治疗剂。化合物与水凝胶之间的不耐光的键合连接最好通过使不耐光键与合适波长的辐射波产生光振的方式破坏之。在一个优选实施例中，上述辐射源是波长范围调至会与不耐光的键发生共振的激光。但是，本发明也包括那些其辐射源包括能在宽范围波长下工作的激光和非相干光的实施例。

10 本发明的另一个实施例具有：一个具有形成内腔的材料的导管组件；一种包含在上述材料内的不耐光键合的化合物；一个向上述导管内腔供入液体的输注液源；和一个能源。该实施例还具有一个用于检测生物体状况的检测器和一个用于接收信号的控制装置。例如，当检测到特定的状况时，开动辐射源（例如激光器）照射上述的材料，破坏其不耐光的键合连接，将化合物释放到生物体内。又例如，检测器产生一种与心脏跳动相对应的信号，控制装置接收这种信号，并在确定心脏正发生功能障碍时，控制激光器，以便将药物例如强心剂释放到输注液内，输注液随即流入身体的生物区内，以医治心脏的功能障碍。

20 许多的治疗剂都可加入用于可控地释放到生物体的全身循环隙或其他体腔内的复合物中，所述治疗化合物的化学结构最好含有与形成导管内腔的聚合物衬层材料的光敏键相键合的亲核物质类物质例如羧酸、氨基或羟基物质。上述的治疗化合物的实例包括：乙酰水杨酸（阿司匹林）、吲哚美辛、烟酸、萘普生、布洛芬、西米替丁、雷尼替丁、环隙丝氨酸、氟胞嘧啶、金刚胺、苯佐卡因、青霉素 V、对乙酰氨基酚、和可的松。适合于这类输注的药物种类包括（但不限于）：抗生素、麻醉药、止痛药、强心剂、精神治疗药物、和激素。

30 虽然上面所述的是导管中流动的输注液。但是，本发明也适用于被可释出地吸取在涂敷在导管的内壁的衬层材料内的化合物，上述导管内部充满流动的物质，这些物质遍布在上述衬层材料上。所述的流动物质可以是流体（例如液体或气体），也可以是固体颗粒（如气悬体或固体微粒）流。另外，用于可释出地吸取化合物的衬层材料最好是聚合物材料，但也可以是其他类型的衬层材料。被可释出地吸取在衬层材料中的

化合物可以是治疗剂，但也可以是其他的能够被可释出地吸取在衬层材料中的任何化合物。

本文所用的术语“导管”包括一般熟悉本技术的人们所用的意思、定义和认识，但也包括承接来自生物体的体液的管道。另外，本文所用的术语“治疗化合物”是指供给生物体的药物和化合物，而且也指用于调节从生物体抽出的各种液体的药物和化合物。所用的带数字的标号“'”表示所述的或所示的元件与不带“'”的元件是相同的（除非注明或说明有所不同）。

参看图 2 和 3，图中示出在输注过程中向在导管 20 内流动着的输注液 24 释放治疗化合物 65 的导管系统。在一个实施例中，导管的尺寸与现代医院中所用的普通血管导管是相同的。这里所用术语“导管”包括用于插入管道、器皿、通道或体腔内以便通过导管内腔接收或抽出液体的任何大致为管状的医疗器具。按照本发明，当输注液 24 流过导管内腔空间 60 时，导管可对它提供附加的治疗性能。适用于输注本发明所述的治疗剂的普通导管种类包括（但不限于）：经皮的透光血管造影术（PTA）导管，经皮的透光冠状血管成形术（PTCA）导管，血管和末梢血管导管，血小板切除术导管，肾导管，食道导管，灌注导管，上、下胃肠导管，胆管和胰管导管，泌尿生殖器导管和具有扩张性能和不具扩张性能的类似导管。用于长期插入血管的装置都适用于本发明，这些装置包括（但不限于）可整个植入血管内的装置（TID），隧道的中央静脉导管，包括 Hickman、Broviac、Groshong 和 Quinton 装置，这些装置通常用于在需要长期进行静脉内治疗（例如化学疗法、家庭输液治疗、血液透析）的患者身上形成血管入口。

图 2 简单示出本发明的一个实施例的系统 15。该系统 15 具有一个导管组件 20，该组件 20 从输注装置 25（例如重力液滴袋）向生物体 30 的敞开的生物区（例如患者的脉管系统）提供输注液流 24。通过合适的导线管 40 将能源 35 接入导管 20 内，所述能源 35 通过导线管 40 向导管 20 内的聚合物材料提供能量。在本发明的一个实施例中，能源 35 包括激光器、激光控制器和控制器界面。激光器向导线管 40（例如光纤电缆）提供相干的光能，从而将激光能量传递给导管 20。

图 3 示出导管组件 20 的横截面。导管 20 具有一个形成导管组件 20 的基本结构并能传递来自能源 35 的能量的护套 50。在护套 50 之内部具

有形成内腔 60 的聚合物衬层 55。来自输注装置 25 的输注液 24 流过内腔 60 进入生物区内，聚合物衬层内含有一种或多种治疗剂 65 并可保持在聚合物衬层 55 内，直到接受了来自能源 35 的能量时才释放出来。按照本发明的一个实施例，治疗剂 65 与聚合物衬层 55 通过一种共价的耐光键相连接。通过护套 50 传递激光能破坏耐光键合连接而释放出治疗剂。然后，治疗剂按照菲克定律通过聚合物衬层逐渐释出并进入在内腔 60 内流动的输注液内。这样，在需要向生物体释放治疗剂 65 之前，治疗剂 65 可以贮存在聚合物衬层 55 内。在本发明的那些使用诸如激光器作为能源的实施例中，护套 50 具有一层或两层反射涂层 70 和/或一层不透明的涂层 75。

虽然上面所示的和所说明的导管 20 是从输注液源 25 连接到生物体的静脉血管系统的，但是，本发明的导管 20 也适用于作为输入端与一种独立的导管例如导管 1015 相连接的导管 20。所述的独立的导管可做成任何有利于使其进入生物体的尺寸和形状，该独立的导管与导管 20 在生物体外相连接而成为一个接头。这一替换实施例允许导管 20 的外径和/或采用的材料不适于进入生物体内。

按照本发明的一个实施例的导管组件 20 同时具有贮存药物和释放药物的功能，并且能够将来自能源 35 的合适能量传递到聚合物衬层 35 内。本发明采用一种可光激活的治疗剂输注物质，其中治疗剂 65 通过共价键与光敏高分子相结合而进入衬层材料内或者说封闭在衬层材料内。在这种结合体中，药物是惰性的。上述的高分子要大到足可防止上述的结合体在导管体内迁移，从而使上述结合体在通过导管内腔进行输注或抽取体液时保持固定位置。为受到能源 35 的合适的激励时便可通过一种激活的方式从上述结合体释放药物或其他化合物。

可采用下列几种机理中的任一种使药物与聚合物衬层相结合，这些机理包括：不耐光的化学键合、物理分散、或封闭或者说隐埋在可光崩解的高聚物层内。在制备本发明该方面的共价化学复合物时，最好首先使不耐光化合物与聚合物 55 相键合，然后使药物 65 与其不耐光基团相键合。聚合物 55 与不耐光键合化合物的连接适合于在溶液中进行，随后的不耐光基团与治疗剂的连接也适合于在溶液中进行。

可用于上述目的聚合物 55 有很多种。希望所选的聚合物是在生物化学上可接受的并且是惰性的，还希望聚合物具有可与不耐光化合物的

官能团（例如 BNBA 或 CPA 的羧酸基团如：羟基团）发生反应的化学基团。而且还应当在共价化学键被破坏时能立即自由地释放激活的药物。例如，药物 65 应当能扩散到留下的聚合物衬层之外而进入输注液中。适用的聚合物 55 的实例包括（但不限于）：聚乙烯醇（PVA）、聚环氧乙烷（聚乙二醇 PEG）、丙烯酰胺共聚物、乙烯基吡咯烷酮共聚物、羟基官能聚交酯、聚（羟乙基异丁烯酸酯）（HEMA）、两种或两种以上的上述单体的聚合物的共聚物（例如乙烯基吡咯烷酮与羟乙基异丁烯酸酯的共聚物和环氧乙烷与氧化丙烯的共聚物）。水凝胶聚合物也可选用下列物质：聚羧酸、纤维素聚合物、明胶、聚酰胺、聚乙烯醇和聚环氧乙烷或聚丙烯酸。

导管的护套材料是均质的纤维光学材料。这种材料是透明的，并且，模制的护套在全长范围内都可以传导控制的能量，最好是激光。纤维光学材料是激光导管技术中公知的一类材料，它可制成能传递激光能量。熟悉本技术的人们都能容易地将公知的纤维光学材料用于本发明的装置中。水凝胶衬层构成导管管体的大部分，并且可富有粘性地固定在传导能量的护套的内表面上。这种衬层提供了贮存不耐光地键合连接的化合物的区域，以便在可控能量通过护套材料而使化合物释放出来之前使化合物保持在可溶化的键合状态。

可通过美国专利 No. 5304121 所公开的实例（纳入本文作为参考）使水凝胶聚合物衬层 55 沉积和固定在导管护套 50 之内表面 52 上。用 4, 4'-二苯甲烷二异氰酸（MDI）的丁酮溶液对导管护套 50 的内表面 52 涂敷 30 分钟，然后在 850°C 的大气下的烘箱中干燥 30 分钟，再将护套浸入浓度为 1.7% 的分子量为 3000000 的聚丙烯酸均聚物的二甲基甲酰胺（DMF）和叔丁醇溶液中。再在 85°C 左右干燥 30 分钟后便得到光滑的涂层。然后将护套在 50°C 的烘箱内干燥 8 小时。这种干燥工步的作用之一是去除涂层中的溶剂。聚异氰酸酯溶液的浓度约为 0.5% ~ 10%（重量），聚丙烯酸的浓度约为 0.1% ~ 10%（重量）。聚羧酸与聚异氰酸酯的摩尔比率通常为 1:1。水凝胶的形成在现有技术中是众所熟知的，例如美国专利 No. 5091205 也说到水凝胶，其内容纳入本文作为参考。

药物释放速度可用导管管体暴露在可穿透的能量（例如激光能源）中的时间加以控制。熟悉本技术的人们很容易找到能用于产生激光能和计算机控制的通用电子装置。通过合适的光学连接 40 使激光能量进入

导管护套或者说护套 50 内，在一个优选实施例中，激光能量被反射到反射外层 70 之外，并在需要释放护套衬层材料中贮存的药物时，使激光能穿过导管本体。这样，便破坏了不耐光的键合连接，释放出自由的治疗剂 65'，该治疗剂 65' 穿过输注液可溶解的聚合物衬层材料 55，并作为输注液 24 中的自由治疗剂进入导管内腔 60。具有反射功能的不透明的外涂层 75 可防止外来的光进入导管管体，并导引可控的激光进入导管本体以进行能量照射。

可以根据所选择的不耐光键连接的光敏性、聚合物 50 和药物 65 的种类从许多方法中选择一种方法来产生用于从药物 - 聚合物结合体的呈活性状态的药物释放能量。例如，能源 35 可以是由炽热源、天然能源、激光器（包括固态激光器）、或者甚至是阳光所供给的诸如红外光、可见光、或紫外线之类的辐射能。在一个实施例中，本发明采用波长约为 300 ~ 1200nm 的相干光源 35。这种光源包括紫外线（UV）、可见光和红外光。波长的选择基于使药物 65 保持在衬层材料 55 内的键合连接的不耐光的特性，并且要选择成符合破坏衬层材料 55 与药物 65 之间的不耐光键合连接所需的波长。由于身体细胞组织容易吸收电磁波谱的紫外线区内的射线，故最好选择对红光和红外光波长敏感的不耐光连接键。所释放的药物的量与辐射剂量成正比。用于产生不耐光键合连接的各种试剂在相关的文献例如美国专利 No. 5767288 中已说明过，其内容纳入本文作为参考。

辐射源的控制可采用置于导管组件内的纤维光学管或者说护套，纤维光学管 50 是公知的，并在各种医疗中应用，例如体内器官的照射治疗（例如：膀胱照射治疗）。在本发明的某些实施例中，纤维光学管还用作引入衬层 55 的主要能源，上述光管使光通过导管 20 的整个长度，并使光穿过导管护套的径向或纵向。上述的光管可用于将特定波长的能源与不同部分的护套材料相连接。

本发明装置有利地具有一个带有近端和远端的透光的纤维光学外护套 50，该外护套的材料可以是透明的或半透明的，优选的材料是透明的且不会膨胀的。纤维光学外护套 50 是激光导管技术中公知的，并且可制成能够传导激光能量。采用一种可将光线反射和/或散射至内腔 60 内的涂层 70 可显著提高所传播的光的强度和总体均匀性。护套 50 最好具有一种可将光线反射和散射进入并通过聚合物衬层 55 然后进入内腔

60 的反射外涂层 70, 从而提供冲击衬层 55 和药物 65 的扩散反射光。所述的反射涂层的作用是提高通过聚合物衬层 55 传播的光的均匀性和效率。涂层 70 的材料的实例包括 (但不限于): 二氧化钛、铝、金、银和介电薄膜。熟悉本技术的人们都能方便地将公知的反射材料用于本
5 发明的装置的外层。优选的反射材料将会反射和散射光线, 可阻止冲击衬层和药剂的光中的约 20% - 100% 通过衬层材料, 最好的反射材料可反射和散射 70% 以上的光。可采用各种方法将反射材料涂敷到护套 50 的外部。例如, 可采用浸渍法在导管制成后将反射材料涂敷到导管护套 50 的外表面上。另外, 反射材料也可以在制造过程中直接加入用于制造
10 导管护套 50 的材料中。将反射材料引入导管中采用的方法主要取决于所用的反射材料的种类、制造导管的材料和用于制造导管的方法。熟悉本技术的人们都能方便地采用公知的方法将反射材料加入导管护套 50 的表面内或表面上。

除了上述的反射涂层 70 外, 导管还可具有涂在上述反射涂层 70 外
15 面的附加的不透明的涂层 75。该涂层 75 用来进一步防止光线从导管的外表面反射出来或防止外来光进入导管本体。某些导管例如由 Overholt 等人发明的导管 [见 *Lasers and Surgery in Medicin* (医疗上的激光与外科学) 14: 27 ~ 33 (1994)] 采用一种不透明的吸附涂层 (例如由 Permatex Industrial Corp. Avon, Conn. 供应的黑色的 Color Guard),
20 以防止光线透过导管各个部分。

本发明的一些实施例还具有一个或多个光学检测器 80, 该光学检测器 80 与导管做成整体, 用于在医疗上使用导管时测量照射强度。这种光学检测器 80 例如作为气囊导管一部分的纤维光学探针或光敏二极管
25 已在美国专利 No. 5125925 中作了说明, 其内容纳入本文作为参考。通过采用位于纤维光学导管护套壁上的敏感纤维实行监控可以确定透过敏感纤维也就是导管的衬层的光。由处理器 85 测量各自的光剂量, 并对积累的光剂量和有关从导管衬层各个部分或导管衬层的各相关部分释出的化合物进行精确的测量。还可监控光的能量输出, 并可在出现异常光照的情况下发出警报。

30 按照本发明, 治疗剂 65 贮存在聚合物衬层 55 内。一旦输注液恒速流过内腔 60 且衬层 55 处于水合状态时, 治疗剂 65 便相对于周围的输注液渗入物在聚合物衬层内呈可溶化状态。阻止药物完全溶入输注液内

的垫垒是将治疗剂 65 保持在聚合物衬层 55 内的对激光敏感的键。当受到合适频率和强度的激光能量的作用时，上述的键就破坏，从而将药物释放入导管内腔 60 内。

5 贮存在衬层中的药物的容积足以将大量药物用于各种治疗过程。从图 4 可明显看出，在本发明的一个实施例中，护套 50 的内壁 52 的直径 D_2 约为 3.6mm，由聚合物衬层 55 构成的内腔的直径 D_1 约为 2.6mm。含有聚合物衬层的导管部分 20 的总长度为 1.7 米。按 $\pi(D_2^2 - D_1^2)/4$ 计算的横截面积 A_1 为 4.84mm^2 ，而聚合物衬层的总体积 V_1 为 8.23cm^3 。这是一种典型的体积计算，并可用它估算出的可用于本发明加入药物的导管本体
10 衬层 55 的体积，按照本发明，位于血脉管外面部分的管径一般没有限制。可以预测出，导管衬层材料 55 的体积为 $8 \sim 12\text{cm}^3$ 就足以将大量的药物吸取入聚合物衬层内而将药物送入输注液内并进而送入全身循环隙系统或者说进入受输者的体内。设计在血管外的部分实际上，可成为很大的贮存药物的容器。要控制衬层 55 内的治疗剂 65 的浓度，可通过
15 控制聚合物衬层的厚度和长度来限制可用于输注的治疗剂 65 的总量，例如，可将在特定导管组件 20 内贮存的治疗剂的总量限制到在任何条件下都能安全输注的程度。也可以对本发明的血管外部分的导管进行血管外的包套调节例如调节温度和射线照射程度，以便更好地在导管中进行输注作业，或保持导管本体衬层或贮存在其内的化合物的整体性。

20 图 6 示出用于根据生物体的感觉反应而自动供给治疗剂的系统 100。生物体 30（例如一种动物）产生出一种可由检测器 105 检测到的反应，该反应引发出一种可传到信号处理器 110 的输出信号，信号处理器 110 最好是可接收类比信号 107，并具有合适的 A/D 处理程序和一个可对能源 35（例如激光器）发出控制信号 112 的内部数字处理器。根据
25 控制信号 112，能源 35 产生可接入导管 20 的能量输出 120，该能量 120（最好是可控量的激光）沿导管组件 20 的纤维光学护套 50 传递，并破坏治疗剂 65 与聚合物衬层 55 之间的键合连接。释放到输注液内并随后进入生物体 30 内的治疗剂便可改变生物体 30 的反应，直到引发由检测器 105 发出信号 107 为止。在另一个实施例中，检测器 105 检测人在麻
30 醉过程中的脑的活动情况，并向脑电图监控器 110 发出信号。如果通过脑电波活动测出麻醉深度不正常，那么便向能源发出信号使其发射激光将治疗麻醉剂从导管送入患者的血流中。

例如，探测器 105 检测人的心脏活动情况，并向心脏监控器 110 发出信号。倘若心脏检测器 110 测出患者有心脏故障，便立即向能源发出信号以发射激光并从导管向患者血流中释放治疗心脏的药剂。

本发明可在体液从体内向外流出时应用。图 10 和 11 简单示出从生物体抽出体液的系统。在肾或腹膜透析时从体内引出液体便是这种用途的实例。抽出体液的装置 310（例如透析机）与导管 20a 呈液体连通状态。通过来自能源 35 的沿管道线 40a 传递的能量释放出被吸取在导管 20a 的聚合物衬层内的化合物，使体液在调节装置 310 内进一步调节，所述装置 310 与使体液返回生物体内的导管 206 液体连通。启动通过管道线 40b 向导管 20b 的护套提供能量的能源 35b 将被吸取在导管 206 的聚合物衬层内的另一种治疗剂释放到生物体内。

导管 20 在体液外流时将化合物释放到体液（例如血液、大脑棘液、心脏的心包液、淋巴）的成分中，从而在进入透析机或其他装置的入口附近处添加预治疗化合物如：抗凝血药、抗生素、抗血栓形成药或其他调节或者说治疗药剂。体液在从治疗装置（如透析机或化疗装置）流出时以及在返回到生物体内之前，可将更多的调节化合物释放到导管内腔，以便使处理过的体液减活或激活其功能。上述的体外封闭环隙式治疗过程具有保持无菌状态或其他分隔状态的好处。可以预料，本发明设计的导管可装入透析装置内部或用于其他的导管内治疗体系例如淋巴瘤或 Lucemic 癌治疗过程或其他可按照体液治疗模式的疾病治疗过程。

按本发明的另一个实施例，可以在收集透析样品时对持之抽出的体液进行预处理。参看图 11，由系统 400 从生物 30 抽取体液，并进行调节，以便随后用于试验或分析。通过与体液接收器 410 液体连通的导管 20 从生物体 30 抽取体液。上述的接收器 410 具有一个吸泵或其他可抽取体液的装置。当体液流过导管 20 时，能源 35 便通过管道线 40 将能量供给到导管 20 的聚合物衬层内，从而将被可释出地吸取在聚合物衬层内的化合物释放到流入接收器 410 的体液内。例如，上述的体液可以是血液，而从聚合物衬层释放出的化合物可以是抗凝血药。在样品制备前加入抗凝血药、抗体或染料的目的在于提高上述临床试验的精度、可靠性和速度。上述的样品调节方法可推广到用于任何通过上述管道得到的液体样品包括淋巴、脑脊液（CSF）、某些活检物质和尿。还可预料，各种实验室、试验场地、工业过程或者说非生物过程或装置都可采用本

发明及其方法，以便向管道里的处理过程添加化合物。

业已表明（美国专利 No. 5482719），在光线照射时，聚合物衬层便保持非流动的含水的水凝胶聚合物的形状，并且，释放出的药物化合物 PEG 6000 - BNBA - 烟酸不会改变烟酸性质。抗病毒药物 admantamine 5 通过药物的氨基酸基团的光致不稳键与聚合物相连接，然后按固定的方式通过光解作用释放出来，所述的固定方式就是在 10 克与 ADANABA - E₁ 的水凝胶 - 连接键 - 药物结合体中的水凝胶 - 光解键相结合的 admantamine 中有 8 克被光解之。若照射 10 分钟来进行这种复杂的释放固定量的 admantamine 的过程，则其中大多数的药物在 5 分钟内便被释放出来，并且，在照射 10 分钟后仅留下痕量的复合物。 10

本发明也可用于非生物的实施例。图 12 简单示出按本发明的另一个实施例的用于将化合物释放到从一个容器流到另一个容器的液体内的系统 500。通过泵 521 将装在容器 525 内的液体 524 取出，泵 521 将液体泵入到一段具有一种含有可释放地吸取的化合物的内部衬层材料的导管 520 内，利用通过管道线 540 从能源 535 传导到衬层材料内的能量使化合物释放到流动中的液体 524 内，释放出的化合物添加到流动着的液体中而不会明显改变流动液体 524 的容积流量或质量流量。上述流动液体与化合物的混合物 527 则流入容器 526 内。 15

上述的一段含有可释出地吸取的化合物和衬层材料的导管 520 与导管组件 20 是一样的。除非有不同的表示和说明。导管 520 的护套材料既不需要具有生物相容性也不需要具有柔性。可由任何可将能量传递到衬层材料内的材料构成。可释出地吸取在导管组件 520 的衬层内的化合物不需要具有生物相容性。或具有医疗作用，它可以是任何可释出地吸取在衬层材料内并随后在导入衬层材料内的能量的作用下释放出来的物质。能源 535 与能源 35 是一样的，除非不同的表示和说明。能源 535 25 在所产生的能量的数量和质量方面不需要具有生物相容性。

本发明的另一实施例涉及制造导管组件的方法。上述导管具有一个很容易连接到激光器或非激光光源的端部。图 8 和 9 示出一种可传导激光的纤维光学材料模压的外壳 50'，该外壳 50' 内具有多个与装配导管时所用的内棒 252 对中的挡板 253 和 254。该挡板 253 和 254 是半圆形的，并且整体地与护套 50' 模压在一起。每个挡板最好分别具有一个半圆形的缺口 257 和 258，这些缺口的形状做成可接纳和支承涂有聚合物衬层 30

的成形件例如涂有水凝胶 55 的棒 252。

纤维光学外壳 50 和 50' 的受光照射部分具有可传导合适的光强度的任何厚度，优选的纤维光学护套的横截面积约为 200 ~ 3000 微米²，最好是约 1200 微米²。该横截面积的大小取决于光源的亮度和释放聚合物衬层中的药物所需的光功率输出。在某些实施例中，护套使整个导管具有结构整体性和柔性。熟悉本技术的人们很容易买到这种材料。

如图 8 和 9 所示，导管护套 50' 是一个沿护套纵长方向劈开的半拉圆筒，该护套 50' 只有单条劈开线 251，从而使护套 50' 有利地保持一个整体。在本发明的一些实施例中，模压的护套在其与劈开线相对的一侧比如具有一个铰链机构 280 和材料弱区，上述铰链区 280 有利于模压护套 50' 的两个纵长部分沿弧线打开。两个部分可通过铰链彼此分离以便于随后将棒 252 置入挡板的中央缺口内。

将一种含有不耐光地键合的治疗剂 65 的生物相容的水凝胶聚合物衬层 55 沉积在用于松散地粘合凝胶物质的棒 252 上，该棒 252 是由诸如硬塑料之类的材料制成的。棒的表面不能紧紧粘上凝胶，这可能是硬塑料本身的性质或涂在棒上的表面涂层材料如 TEFLON[®]（特氟隆）的性质所致。在水合状态下沉积到棒 252 周围的聚合物衬层 55 的厚度可达到使衬层 55 和棒 252 相加的体积大于闭合后导管护套的内部体积。水凝胶衬层材料的各部分可设计成每部分只吸取一种化合物或多种在边界性质和释放特性方面与其他部分有所不同的化合物。

如图 9 所示，尽管护套的形状要包住棒 - 水凝胶部分。将沿弧线打开的两个护套部分再合拢起来，这可能会使治疗剂中的一些水凝胶被挤出来。通过一种方法（例如用粘合剂粘贴法或超声焊接法）将纵长的劈裂线 251 焊合起来。护套 50' 的内表面 52'（包括挡板 253 和 254）最好按美国专利 No. 5304121 的方法制成可通过粘贴剂接收水凝胶，并设计成可在与棒 - 凝胶部分组装之前可接收水凝胶 55 并将它固定在导管护套的内表面上。

将组件干燥，连续的脱水使水凝胶的厚度减小 6 ~ 10 倍之多，这种体积的大量减小使水凝胶拉离棒 252 的表面，因为水凝胶对棒表面的粘合强度小于水凝胶对护套 50' 的内表面 52' 的粘合强度。然后取出棒 252，再在护套外表面涂上反射涂层 70 和不透明涂层 75。这此涂层也可加入一种密封剂，以便将护套在棒 - 水凝胶部分之外合拢后留下的接缝

252 密封起来，或者也可以在涂层之前采用一个专门的工步来封闭上述接缝。当聚合物衬层 55 在使用中再水合时，便发生胀大，其形状再变成可使内腔 60 的直径大致取决于挡板的中央缺口和棒的外径。制造肠道外用导管时要遵循合适的灭菌程序，因此，元件在装配之前要实行合适的与导管材料相匹配的灭菌工艺，或者在制造后进行合适的灭菌程序例如射线照射。

本发明的另一实施例可在一个导管组件内加入两种不同的在聚合物衬层内不含混合的治疗剂 65 和 66，并将导管分成不同的部分。从图 8 可以明显看出，含有吸入的治疗剂 65 的聚合物衬层的一部分 55a 包住棒 252 的第一部分，而含有治疗剂 66 的聚合物衬层的另一部分 55b 则包住棒 252 的第二部分。当包着聚合物层的棒 252 置入挡板的缺口内时，治疗剂 65 使被完全封闭在护套 50' 的由挡板 254a 与 254b 之间以及挡板 253a 与 253b 之间形成的部分 259a 内，而治疗剂 66 则被完全封闭在护套 50' 的由挡板 254b 与 254c 之间以及挡板 253b 与 253c 之间形成的部分 259b 内。本发明的护套可以具有任何数目和位置的上述护套部分。而且，这些护套部分可由独立的能够传导多种不同波长的激光能的独立的激光光管供给能量。

按照本发明的另一个实施例，导管 20 可用一种劈开的、可沿弧线打开的模压的护套 50' 制成。聚合物衬层各部分例如 55a 和/或 55b 置于护套 50' 的各个内部分 259a 或 259b 之内。将棒（最好是未包上聚合物衬层的棒）252 置于护套 50' 内，并且最好是支承在挡板的缺口 257 或 258 内。护套 50' 的内表面 52' 最好如前所述涂上涂层以提高聚合物衬层对表面 52' 的粘合力，然后围绕棒 252 制成护套 50'，再按前面所述方法将其接缝 251 粘合封闭。然后通过例如脱水工艺使聚合物衬层体积收缩，再从封闭的护套中取出棒 252。制成的护套 50' 可具有一个含有第一种可释出地吸取的化合物 65 的第一部分 259a 和一个含有第二种可释出地吸取的化合物 66 的第二部分 259b。

按照本发明的另一个实施例，导管 20 采用注射成型法制造。不沿其长度方向劈开的护套 50 最好沿其外径支承在一种直线的支架内。棒 252 的两端固定在护套的大致为中央部位上。将一定量的聚合物衬层材料 55a 和/或 55b 注入护套内壁 52 与棒 252 之外径之间形成的圆环隙内。护套 50 的内表面 52 最好按前述方法涂上涂层以提高聚合物衬层与

表面 52 之间的粘贴力。然后通过例如脱水法使聚合物衬层的体积收缩，再从护套中取出棒 252。

按照本发明的另一个实施例（见图 5A），其导管装置 220 的横截面除了下面所说明和所示的之外与导管 20 是一样的。在导管组件 220 中，
5 聚合物衬层 55 具有可与两种不同的治疗剂 65 和 66 不耐光地键合连接的分子。所述的治疗剂 65 和 66，按照（但不限于）诸如药物的药理学分类及其在导管本体内的贮存浓度之类的性质可以是不同的。而且，药物 65 和 66 中对激光敏感的键可能对不同频率或强度的激光具有不同的敏感特性，或者没有明显的这种特性。在许多用途中优先采用相干激光
10 光源，因为采用一种或多种波长不连续的光能便可调节到只需要最少的功率（瓦特）便能使光解键发生特定的光解反应而释放出所需的药物（如：65 和 66）。

不同治疗剂的多次释放或多步反应可采用不同波长的相干光加以实施。可以采用中间接入染色的滤光片而屏蔽掉或者说挡住无用的或有
15 反作用的（尤其是对细胞有毒的和使细胞发生变化的波长的）光能，并采用二次发射器使激光源的主要波长的光能最佳化。光辐射最好是波长约为 300~1200nm 的光。这就包括紫外线、可见光和红外光。波长的选择要根据所需用途而定，也就是要选择具有可破坏导管衬层材料 55
20 与化合物 65 和 66 之间的不耐光键合连接的活性波长相匹配的光波。正在广泛研制有关通过纤维光学管道传播光能的技术或其他合适的能达到远距离生物物理点的传播光的或产生光的装置。

上述实施例提供了根据需要选择多种药物治疗的方法。本发明也可在导管衬层内贮存多种药物。例如，药物 65 和 66 可以在释放到全身循环隙系统之前输注液内进行互相反应的时便释放到输注液 24 内。

按照本发明的另一个实施例，图 5B 示出导管组件 222 的横截面图，
25 该导管 222 除了下面所示的和说明的之外，与导管 20 是相同的。在导管 222 中，聚合物衬层 55 含有与两种不同的治疗剂 65 和 66 不耐光地键合连接的分子。这些治疗剂 65 和 66 可以是诸如药物药理分类性质及其在导管体内的贮存浓度方面很不相同的药物。而且对激光键合敏感的药物 65 和 66 可能对不同频率或强度的激光具有敏感的特性或者没有这种明显的特性。上述的药物互相反应可引起前体药物效应，其中药物 65
30 激活或改变了药物 66，或者药物 65 与药物 66 相互反应而产生新的药物

67. 然后, 将已改变的 药物 66 或 药物 67 供入全身循环隙系统用于治疗疾病。这就可允许在导管内进行药物或化合物的合成。若采用其他的方法是难于有效地达到上述目的的。

5 本发明装置的优点在于通过减少输液部位神经分布的外伤而提高接收输注药物的安全性并最大限度地保持无菌状态。导管可用于与血管进行长程或短程的连接。采用可减少所有与输液有关的使患者静脉管周围发生静脉炎的因素包括: 导管插入部位、插入导管的操作者的经验、改变输液部位的频率、与导管有关的感染、皮肤的准备、与受输者有关的因素和急救插管等。在需要附加治疗而又不增加任何额外装置到无菌
10 输注系统内时, 由于本发明可提供即时可用的药物或其他化合物, 故可提高普通导管使用的安全性。这不同于现行做法中需要插入附加的导管、改变药物溶液或需要其他各种替换物来使导管或者说管道系统增加附加的药物治疗。本发明可较快且精确地按照所需剂量输注新的药物或即时进行多药物治疗。本发明装置可以编出程序通过计算机控制能源以
15 现有的高精度度在特定的时间按控制的量释放药物、计算机控制可以使导管护套接受可控的特定而合适的能量(最好是相干光的)照射强度和持续时间, 随之向输注液释放治疗剂 65 和 66。

药物也释放到可延伸到脉管装置有时是进入脉管装置内的导管内腔。应用本发明的在脉管内的导管开口处释放的药物的药物贮存装置可以
20 使药物更直接地进入正向流动体腔区例如全身循环隙系统内。这不同于现行的附加程序, 后者是先将药物供入一个必须沿导管移动的入口, 然后再进入全身循环隙系统。在这种情况下需要由护理人员混合药物并将它注入输注装置的入口, 这就要花时间, 并使过程增加了人为误差。在某些情况下, 在适当位置设置一台普通的注射泵以提供附加的药物治疗。
25 本发明的机械零件很少损坏。上述输注泵含有许多会增大故障危险的移动零件。无论是护理人员配药还是采用注射泵治疗装置都要用调节器向输注液流注入过量的流体, 因此, 若进入生物体的最大总流量必须限制的话, 便限制了它们的有效性。上述两种附加治疗程序所加入的输注液也都是恒定浓度的, 所以, 剂量的动态变化要求注入的输注液体积
30 也要动态变化。

本发明的一些实施例可向聚合物衬层 55 加入半衰期短的治疗剂 65, 由于药物从衬层释放出来到进入患者脉管内有短时间的滞后, 故提

高了短半衰期药剂的有效性。这类药物的实例包括短期作用的麻醉剂（如：本卡因）和心脏治疗药物（如：氧化亚氮衍生物和前列腺素衍生物）。操作者可以有效地反馈控制短期作用的心脏药物、兴奋剂、神经递质、止痛药或激素。在医院用加强护理装置监控患者的 EKG 过程中，
5 当测出心律失常或出现心动停止时，便可立即将药物释放到全身循环隙系统内进行治疗。在麻醉过程中监控 EEG 时，可按本发明将药物释放到全身循环隙系统内以便通过合适地释放药物减小或增加麻醉的程度。

本发明可用于按自动的且容易控制的方式供给药物。传统的服药制度包括口服药、舌下用药、直肠用药、皮下用药、肌肉用药、体内存留
10 药、和非肠道用药。关于时间方面的制度包括快速注射、匀速输注以及两者相结合。当上述药物或者说化合物通过管道或导管系统供给时，可采用本发明方法供给药物或化合物。为了能任意控制供药制度，可对计算机控制器编程来控制能源 35，以便按规定的强度和持续时间对本发明的导管衬层供给持续的能量，从而按控制的方式向导管内腔释放一定比
15 例的贮存药物量。与传统的药物输送方法相比，本发明的用于控制药物释放的简易输入方式与它们在时间方面具有的复杂特性相结合是一种十分灵活的药物输入方法。在许多情况下患者本身可以自行控制射线以便根据其要求任意释放药物用于例如治疗高血压或减轻疼痛。

许多天然系统都具有以无序行为为特征的组织，自然界中的各种图
20 形可用分部几何曲线、平面和体积来表示。有充分的证据表明，许多生物系统的组织中都包含无序的机制，这些无序的组织机制引发出都可变成以分数形式表示的可观测到的数据。在许多生物系统中，已被研究的这种系统有心脏功能和神经兴奋系统。

量 V 随时间 (t) 的不可预料的变化称为噪音 $V(t)$ 。从 $V(t)$ ， $S_v(f)$
25 的频谱密度可估算出频率为 f 时量 V 的平均平方偏差。如图 13A 所示，以 $\log S_v(f)$ 作为 $\log f$ 的函数作图，计算出斜率，该斜率可以以函数 $1/f^\beta$ 表示之，其中 β 是频谱指数。图 13A 中的曲线 605 示出 $\beta = 1$ 时变量的频谱密度。曲线 610 则代表 $\beta = 2$ 时变量的频谱密度的对数。一种特殊的发现包括揭示出几乎所有的音乐旋律都可模仿 $1/f$ 噪音，其中 1 相当
30 于“空白的”噪音，而 $1/f^2$ 则相当于布朗运动的噪音。

分部的布朗运动 (fB_n) 是在自然界中已发现的许多无序分部包括 $1/f$ 噪音的数学模式。形式上，它是产生对应于 $1/f^\beta$ 噪音系列的各种值

的 fB_m 增量（连续值之间的差值）。痕量的 fB_m 可用参数 H 来表征（其中 $0 < H < 1$ ）。对于许多自然现象来说，经验上认为将 H 值选为 $H \approx 0.8$ 是合适的。上述的分部布朗运动已被研究过，并已发展出产生 1 维、2 维和 3 维数据组系列的各种方法。（见 *The Science of Fractal Images*（分部图像科学），编者：Heinz-Otto Petigen 和 Dietmar Saupe, 1988）。上述方法包括空间近似法和由频谱合成的近似法。这些方法通过普通的计算机分析可以方便地实施。按照本发明的另一个实施例，照射导管组件所用的能量是按照用于合成 fB_m 分部布朗运动的 1 维算法实施的。

图 7 简单示出一种用于按分部基脉动方式将治疗剂输入生物体 30 的系统 150。电子控制器 155 发出一种以分工导出的信号 157 以控制能源 35'（例如激光器）。控制器 135 可采用各种产生 fB_m 数值时间系列的方法来计算分部基信号 157，例如采用快速的傅里叶变换滤波法、任意中点位移法、或在上述的 *The Science of Fractal Images*（Heinz-Otto Petigen 和 Dietmar Saupe 编著, 1988）一书中所述的其他方法。图 13B ~ D 示出采用中点位移法合成而产生 fB_m 的 3 种不同的 fB_m 曲线，其中 $H = 0.8$ 。也可由选择的 β （最好是 $\beta = 0.5 \sim 1.5$ ）产生按分部导出的控制信号 157。从选择的 H 值或 β 值可以预测出脉动参数（如：振幅、持续时间、分开的间隔）的频谱密度的对数值。图 13B、13C 和 13D 分别代表 3 种不同的用中点位移法对选定的 H 值合成的 $V_i(t)$ 的 fB_m 曲线 620、630 和 640 图 13B 的曲线 620 代表一组由分部导出的在 6 个时间间隔的激光脉动振幅，图 13C 的曲线 630 代表一组按分部导出的在 6 个时间间隔的激光脉动持续时间，图 13D 曲线 640 代表一组按分部导出的 6 个激光脉冲间隔。上述的各组数值按规则的间隔 S_i 取样，以确定在具体取样时间的量值，用这些值可确定激光的脉冲参数，每个脉冲可由几个参数（脉冲振幅（ V_1 ）、持续时间（ V_2 ）和与一系列脉冲中最接近前一个脉冲的时间间隔（ V_3 ））来表征。

从数值上看，上述各值分别独立地遵循每个脉冲的分部基算法，而得出由分部导出的相对于一系列取样时间的时域脉冲系列信号，如图 13E 所示，该图示出时域脉冲系列，该系列是将图 13B、13C 和 13D 的脉冲系列相组合而合成的。如图 13E 所示，第一个脉冲 645 的振幅为 5，持续时间为 5，从原点算起的间隔距离为 5。第二个脉冲 650 的取样间隔为 2，其振幅为 6，持续时间为 2，与脉冲 645 相隔 6 个单元。脉冲

655 的振幅为 3，持续时间为 3，与脉冲 650 相隔 9 个单元。图 13E 所示的脉冲系列代表激光控制信号 157 的一种模式。图 13E 的脉冲序列是按照本发明具体实施例考虑的合适的脉冲强度和因素按比例作图的。因此考虑了多种因素例如所选用的可释放的化合物的作用、输注液的容积流量、特定的激光破坏特定的不耐光键合连接的速度以及其他因素。例如，对于某些具体的治疗剂，所示的时间间隔可以是分钟，而对于另一些具体的治疗剂，时间间隔可以是小时。作为对上述方法的替代方案，本发明可使用连续振幅之间的差值来确定脉冲参数值。例如，在这个替换实施例中，可用图 13B、13C 和 13D 中的相继值之间的差值而不是该值本身来算出时间域脉冲序列。

通过将几个信号脉冲系列叠加组合在一起便可得到化合物的分部基脉冲序列信号，从而可用这一化合物脉冲系统来导出分部基的信号 157。将信号 157 传到能源 35 而产生一个可进入导管组件 20 的分部基能量流 160，以便破坏治疗剂与聚合物衬层之间的键合连接。这些键合连接被破坏后，治疗剂便以脉动的方式释放出来。脉动地释放治疗剂的方式包括在可变的时间间隔释出预定量的治疗剂、在预定的时间间隔内释放可变量的治疗剂，或在可变的时间间隔内释放可变量的治疗剂。由于治疗剂溶出聚合物衬层而进入输注液流后到失去作用有一定的时间，而且治疗剂与输注液相混合以便在生物体内形成混合物也要一定的时间，所以脉冲能量 160 的频率最好小于 1Hz。

由于有证据表明神经系统和心脏系统具有按分部表示的无序行为特征，故本发明的一个实施例按脉动输入法供给一系列药物，其中，脉冲间隔和/或脉冲振幅涉及由分部导出的输入信号。例如，本发明可在加强护理病房中用于治疗急性心脏病如：心动停止或纤颤。本发明的静脉条管可按分部模式将治疗剂释放给痛苦中的患者。又例如，本发明用于输送静脉麻醉剂，其中有按分部模式输送药物的麻醉反应。再例如，本发明可用于按 fB_n 模式向手术后患者供给吗啡。可以预料，短时间起作用的神经递质或其他对精神起作用的药剂如：去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴酚丁胺都可按上述方式供给。

当给药的时间较长时，服用激素（如：hGH（人体生长激素）可按 fB_n 脉冲输入的方法供给缺乏此种激素的患者。

也可以按 fB_n 模式采用不同于非肠道给药的途径供给治疗药物或化

合物，以便逐渐形成比传统的药物治疗制度更有利的反应。惯用的包含上述的分部基计时的释放药物制度的下药形式包括（但不限于）植入肌内的积存、皮下积存注射和各种栓剂制品。

5 当按照 fB_m 制度给药时，进行刺激而不是输入化学变质剂（例如通过脉动光刺激眼睛或其他非药物方法）可以产生一种比稳定应用有效刺激物更强的或者说唤醒哑病患者的反应。这种 fB_m 治疗可包括癌的辐射治疗、听觉刺激或其他可由生命体感受到的任何刺激。脉动能量的频率范围可以大于或小于 1Hz。

10 因此，可以将上面所述的各种实施例组合起来，例如，可在系统 500 中采用按分部模式释放化合物的方法。

虽然在附图和上面的说明中已详细图示和说明了本发明，但是应当认为上述图示和说明是说明性的而不是限制性的，还应当明白，上面仅仅示出和说明了优选实施例，所有包含在本发明精神范围内的改变和改进都需按本发明加以保护。

15

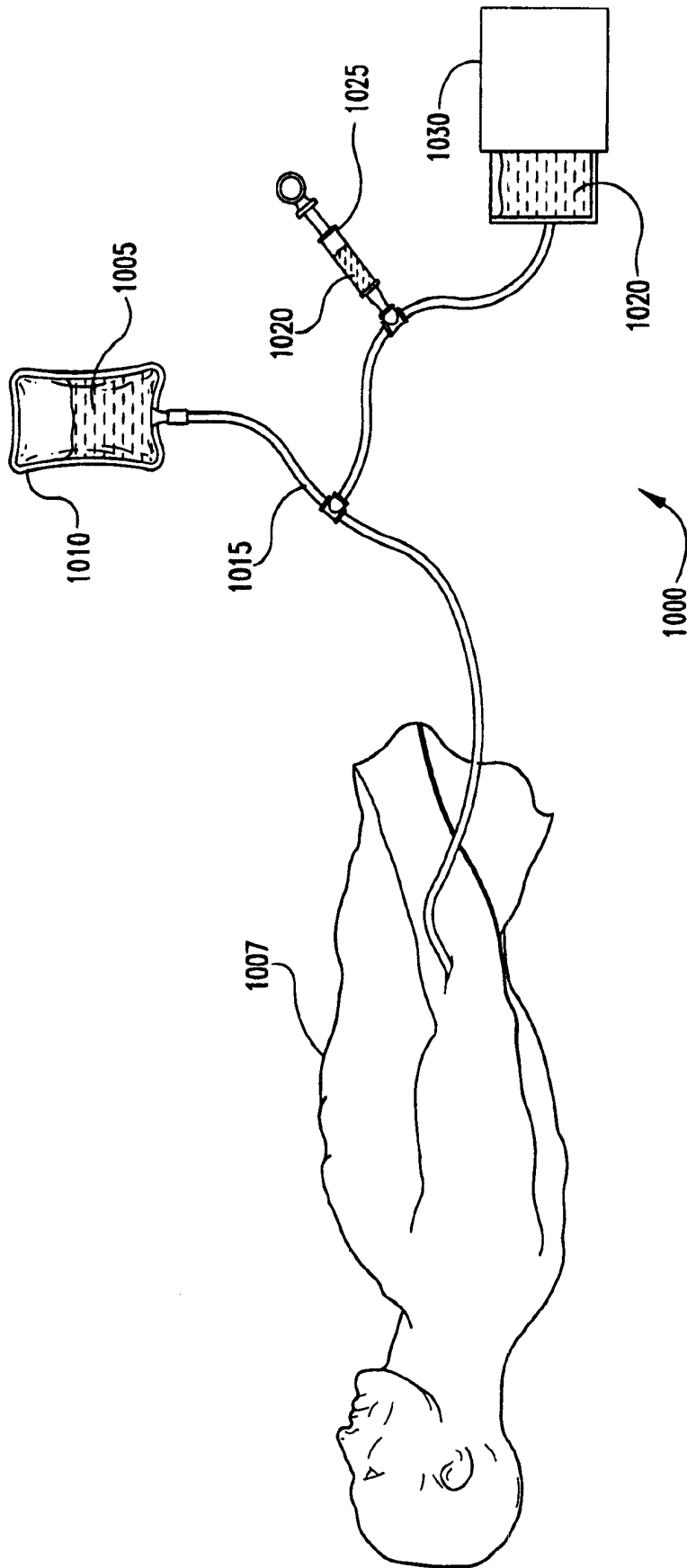


图 1
(现有技术)

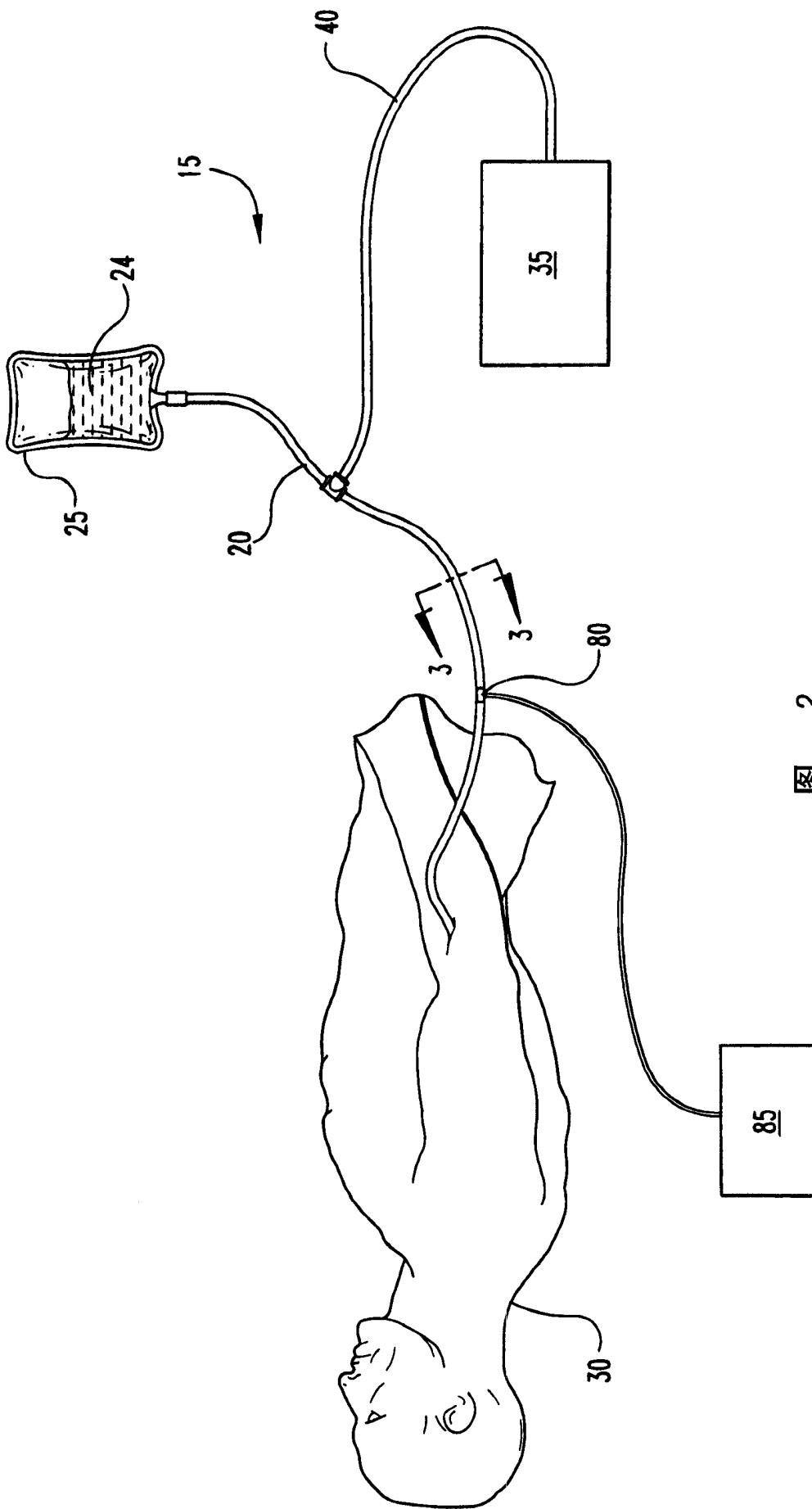


图 2

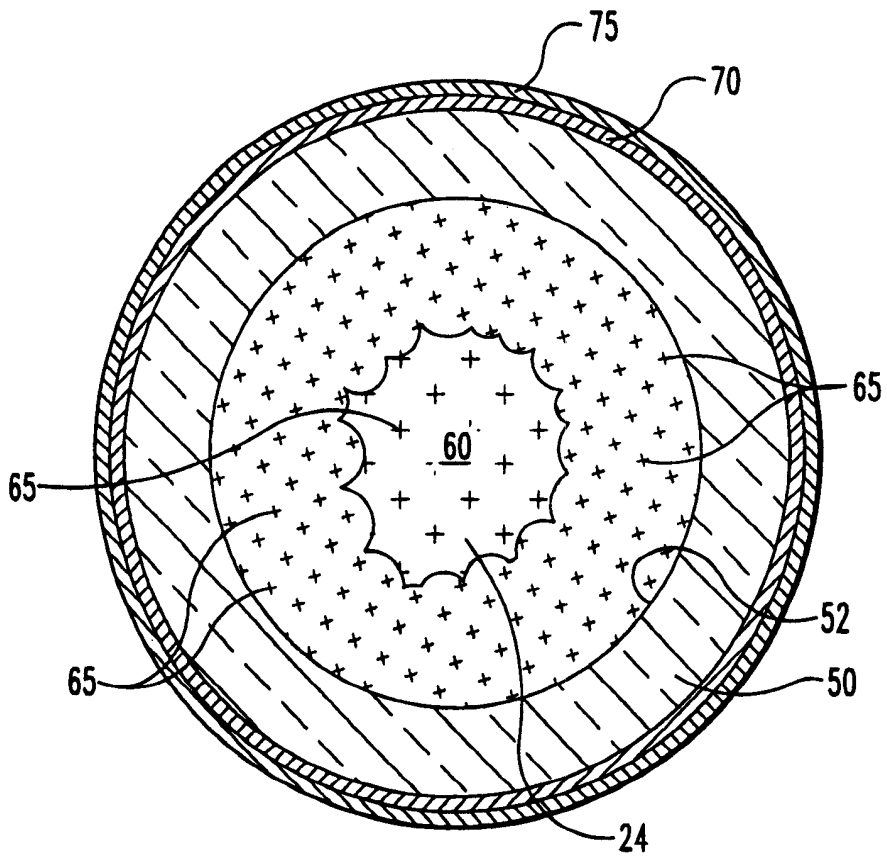


图 3

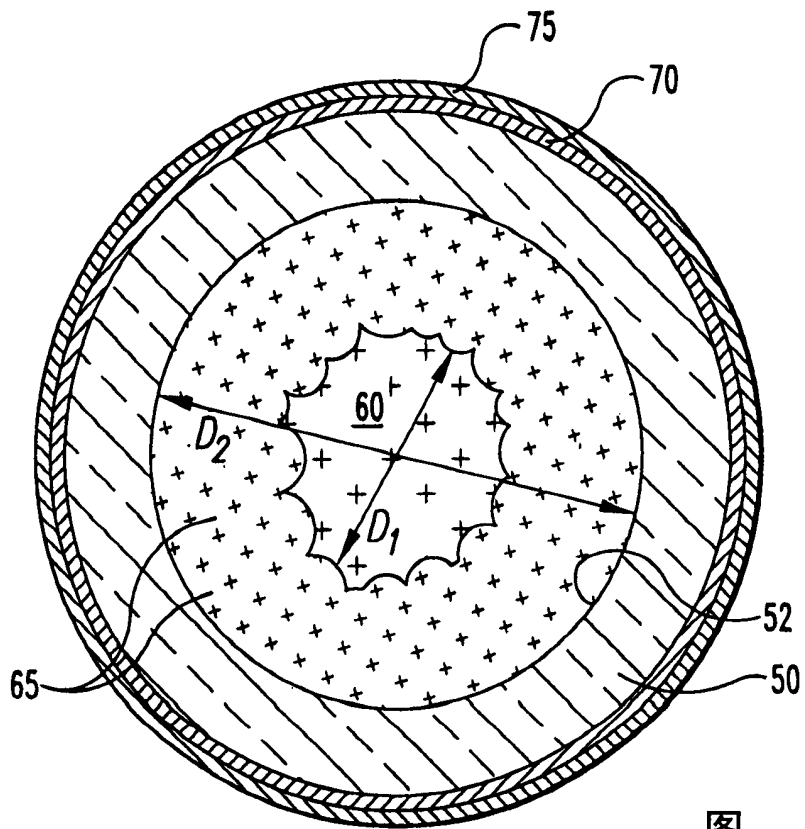


图 4

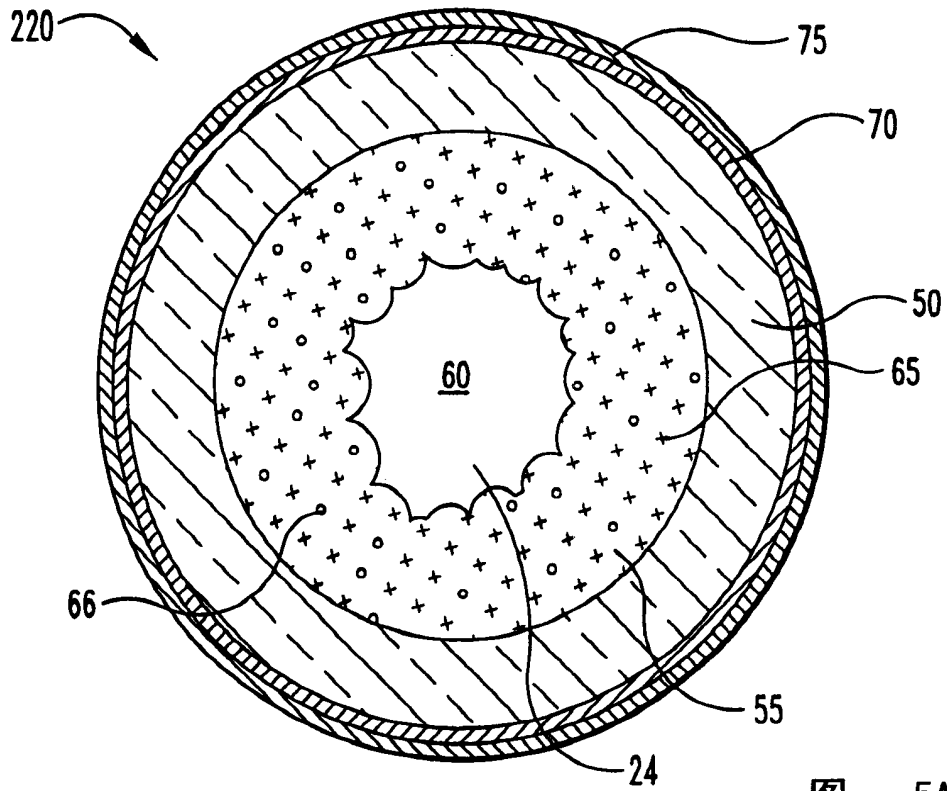


图 5A

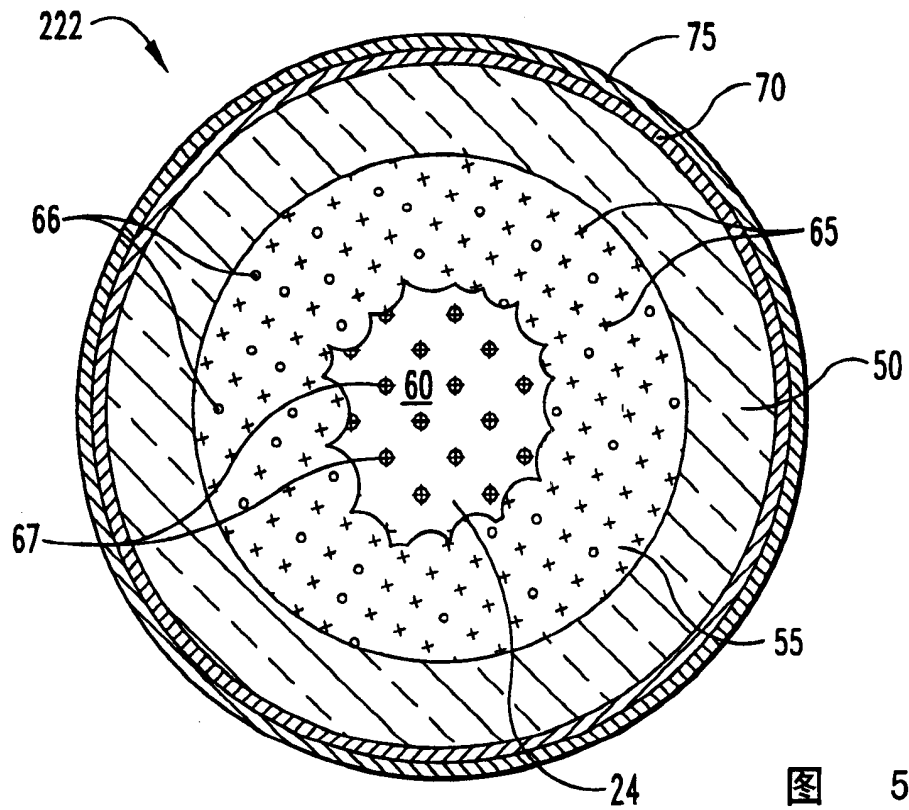


图 5B

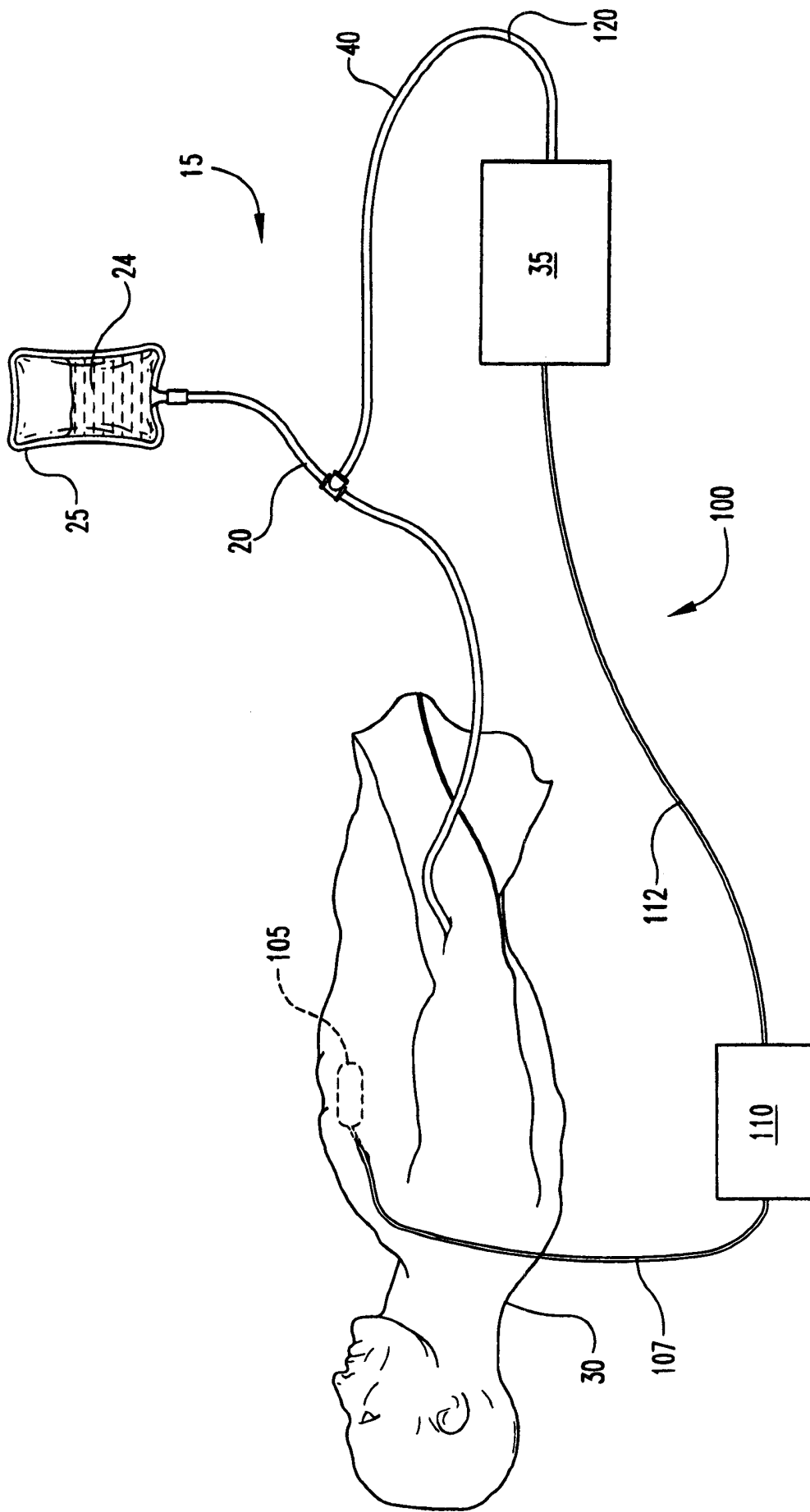


图 6

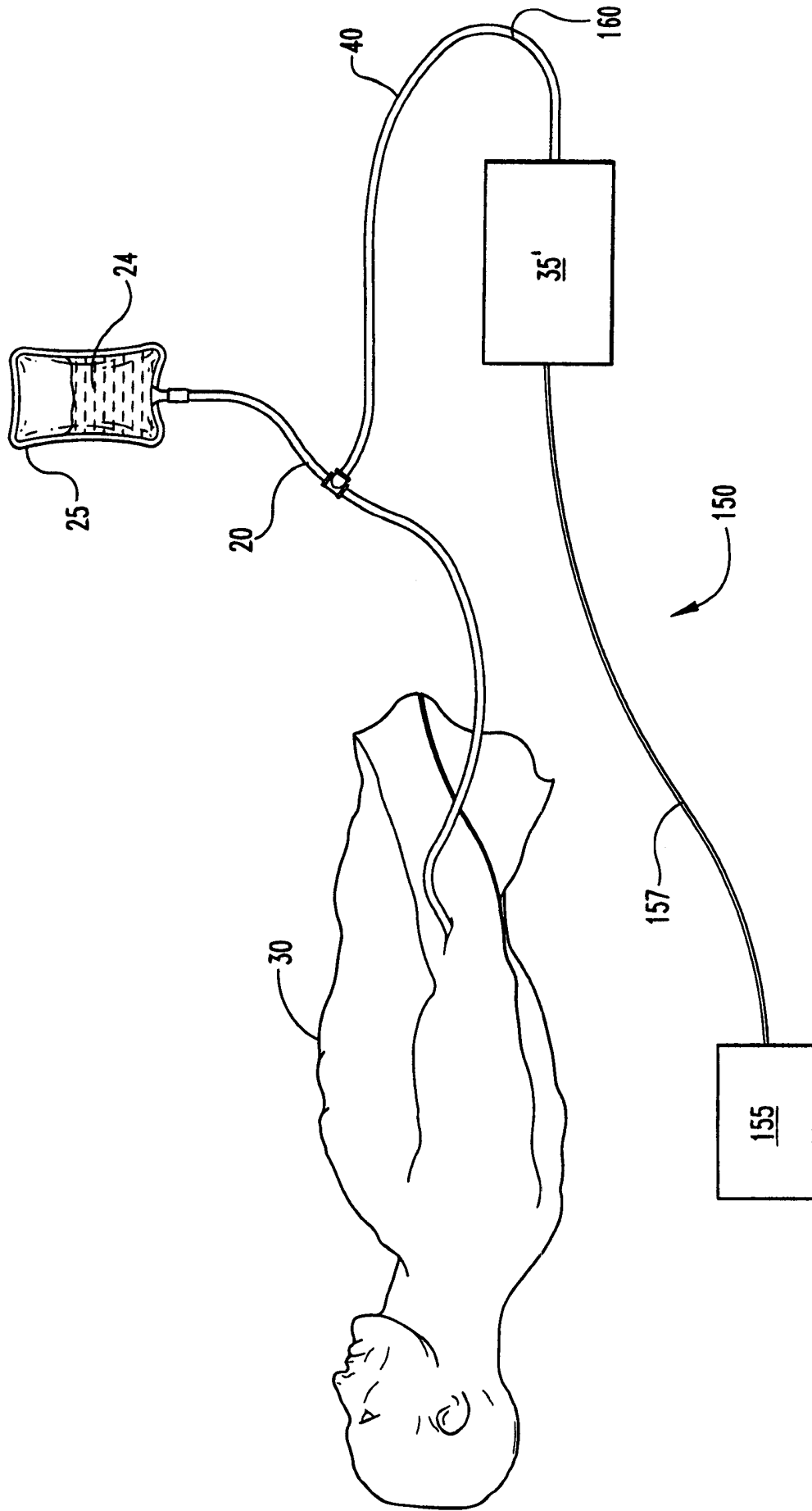


图 7

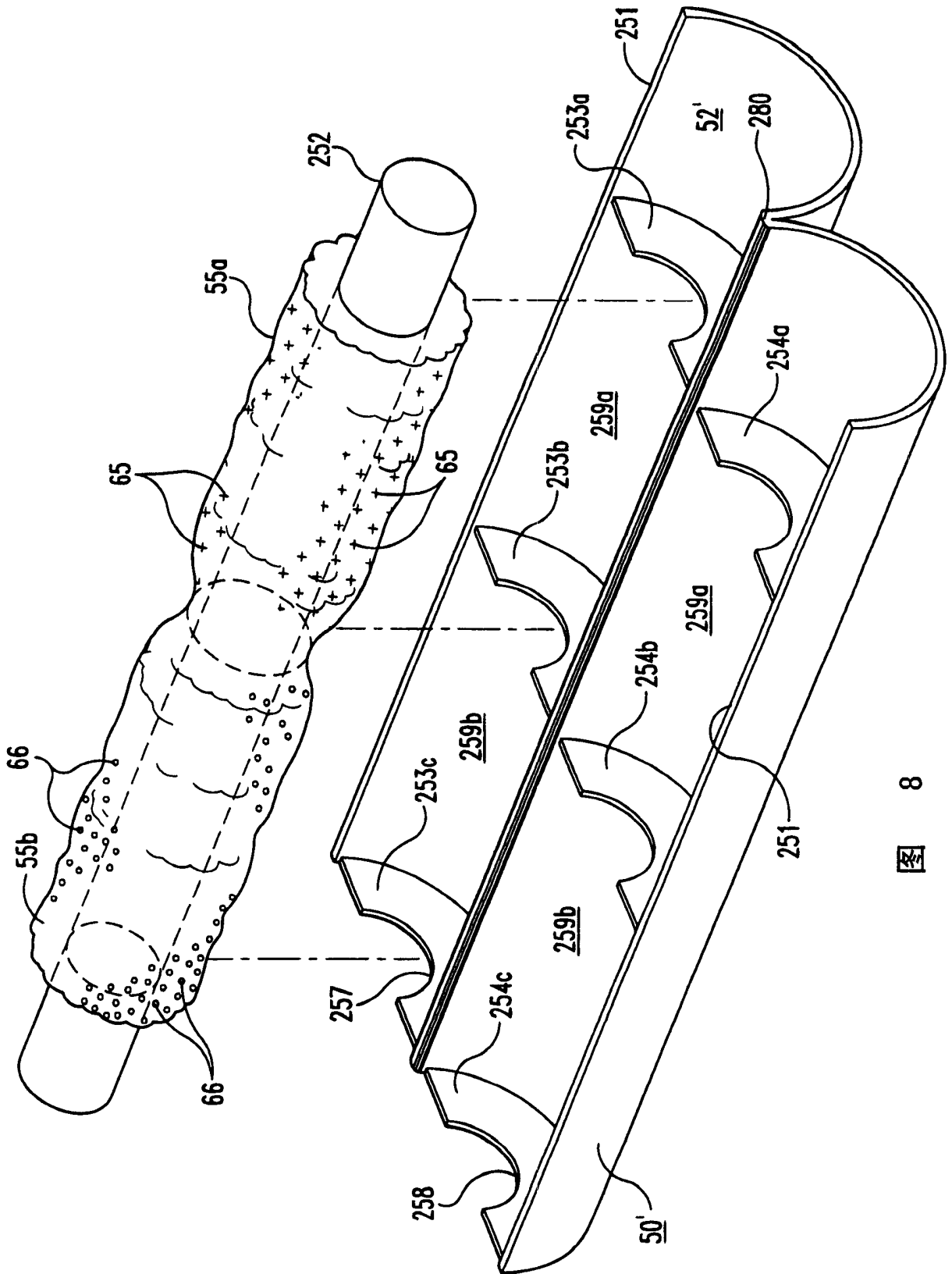


图 8

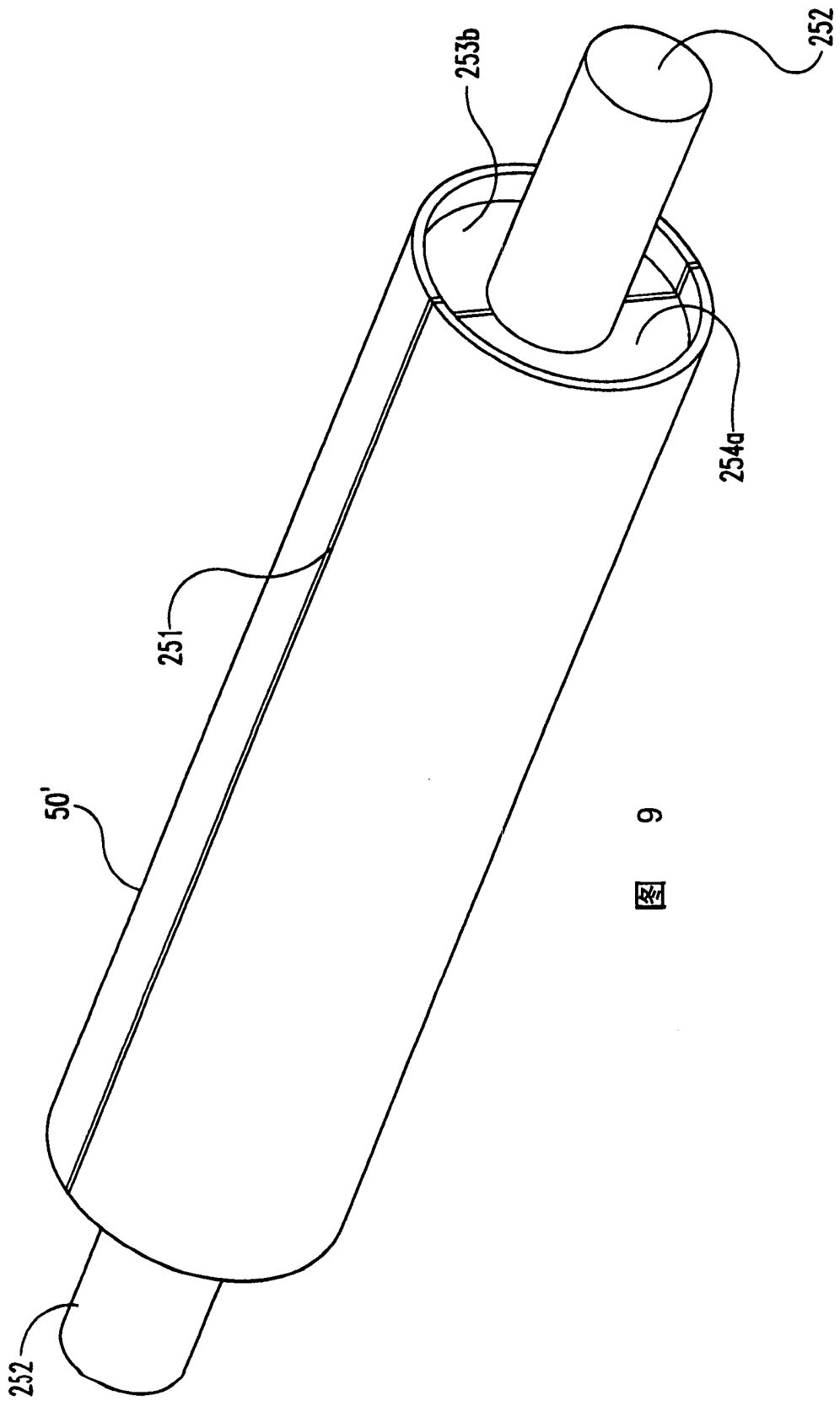


图 9

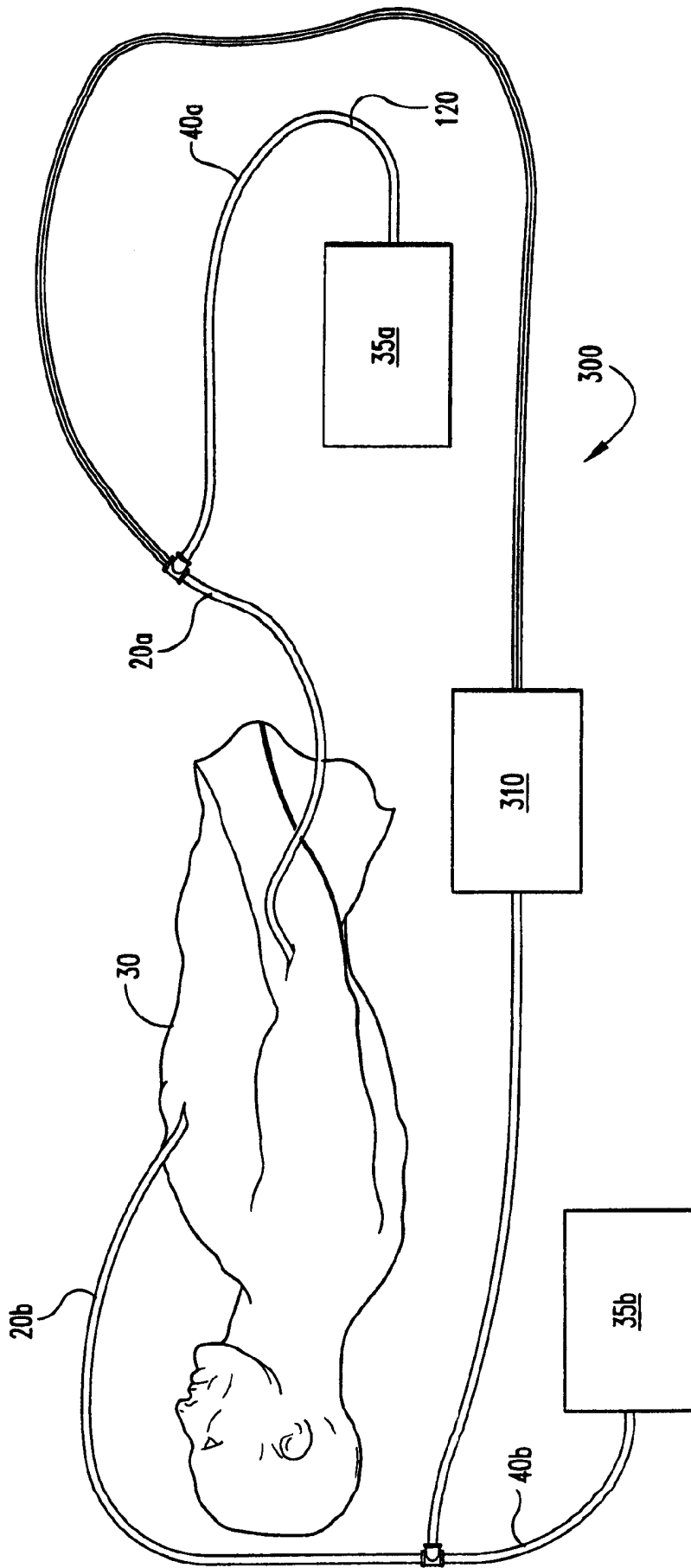


图 10

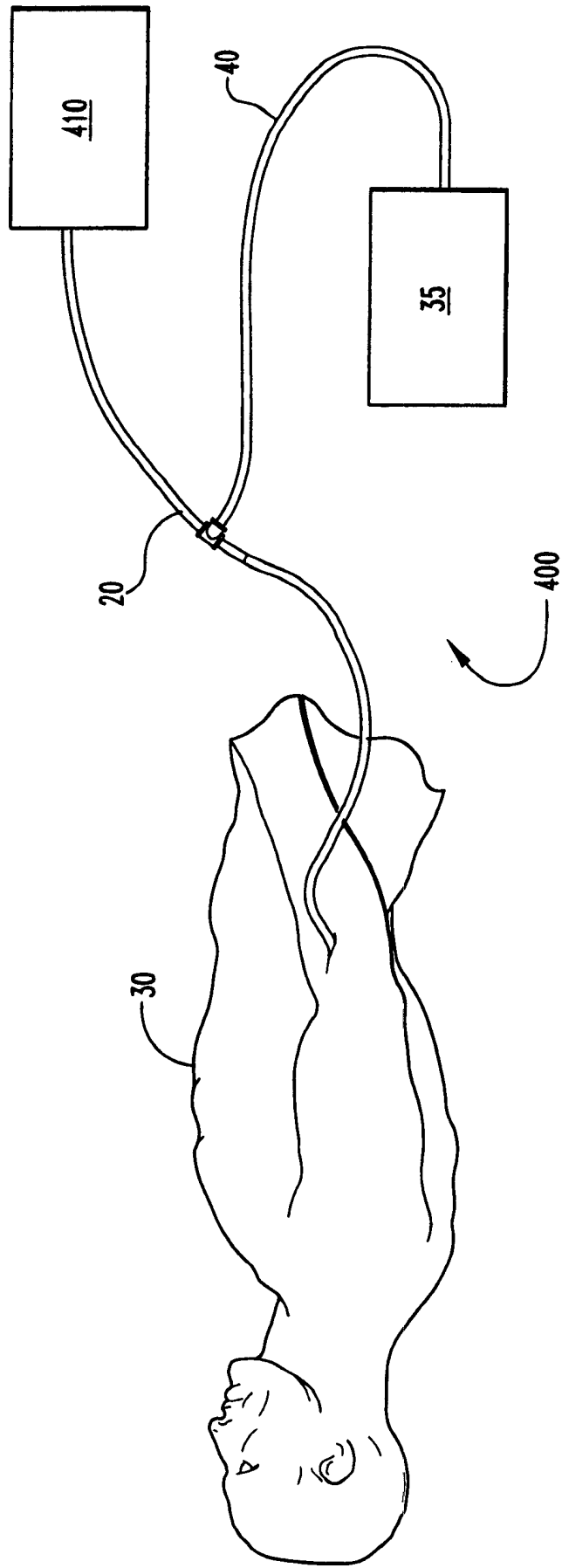


图 11

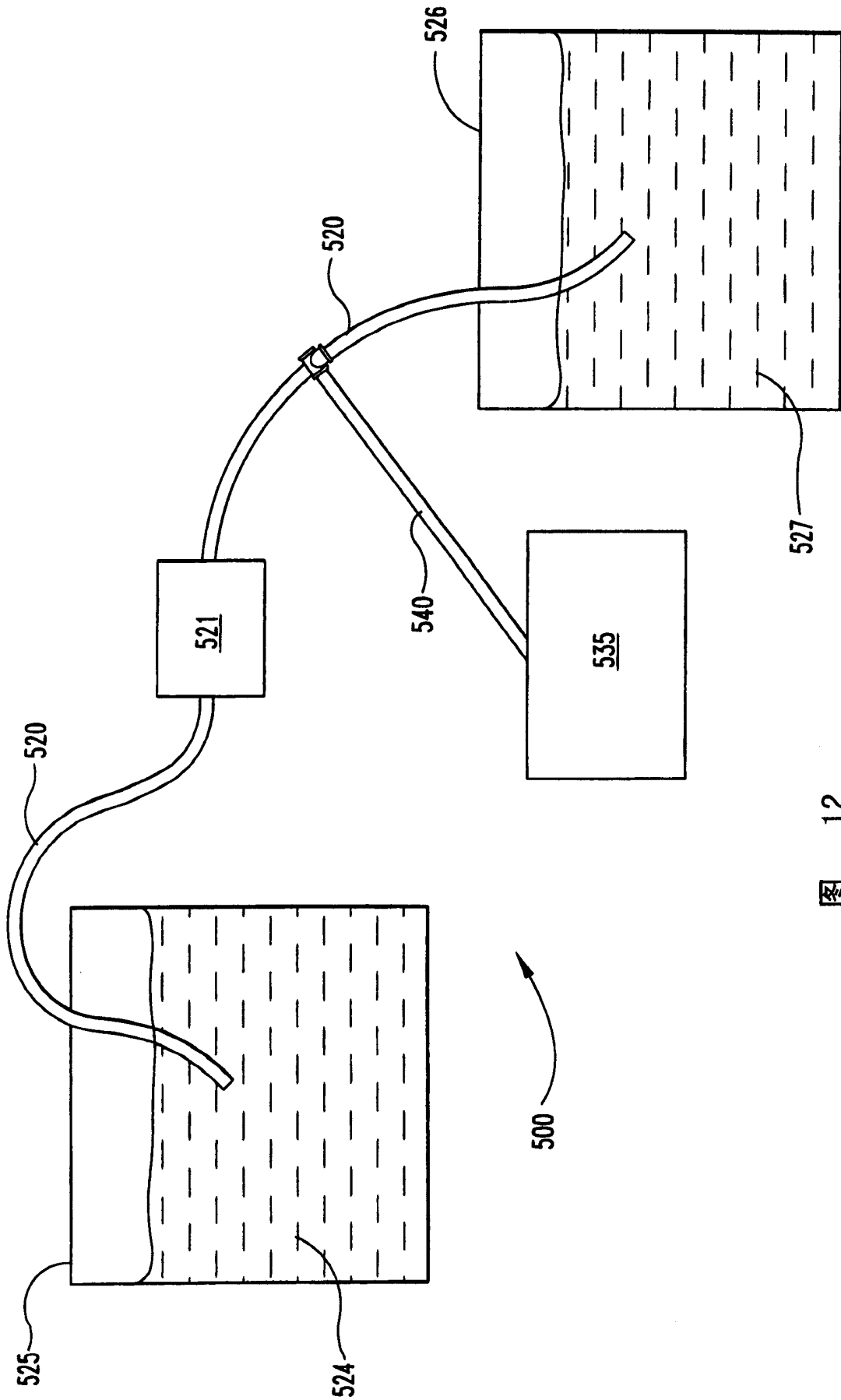


图 12

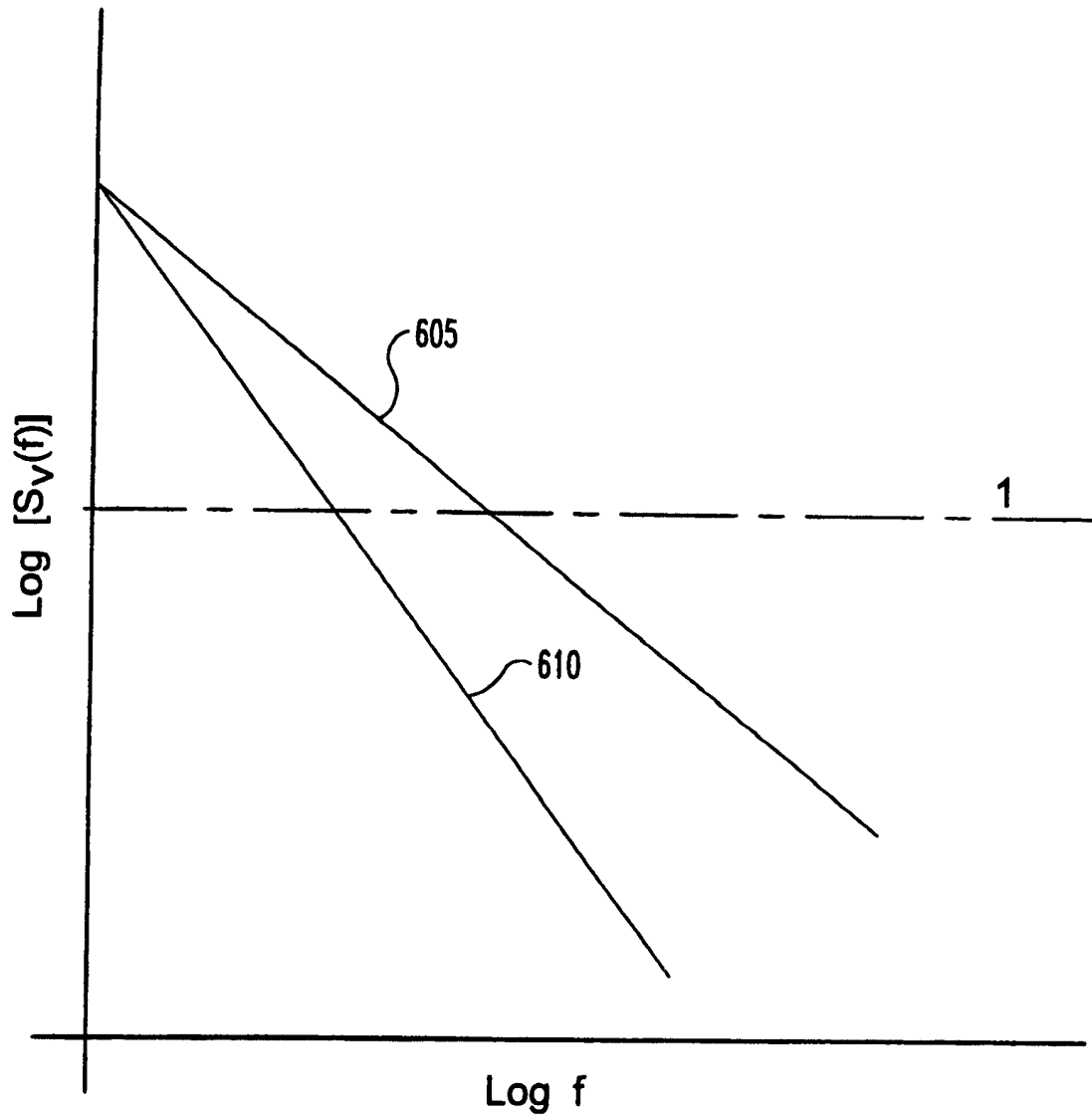


图 13A

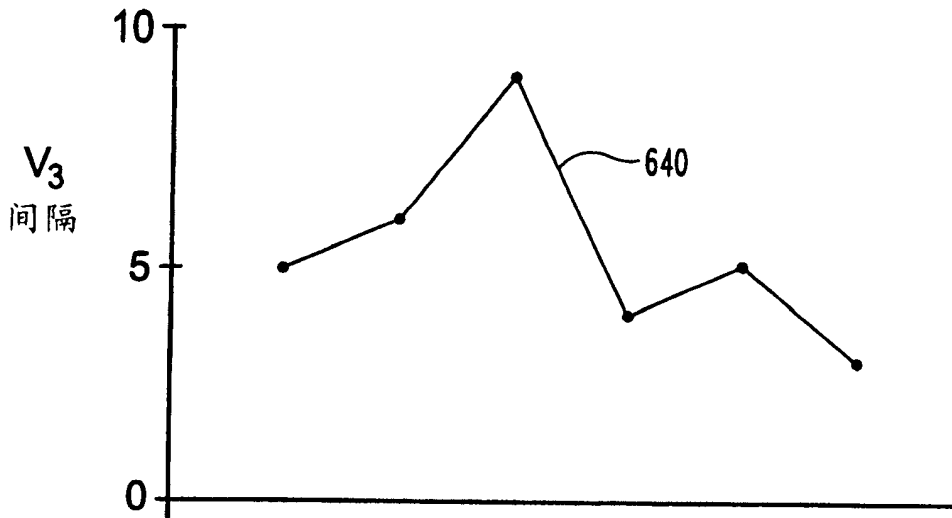


图 13D

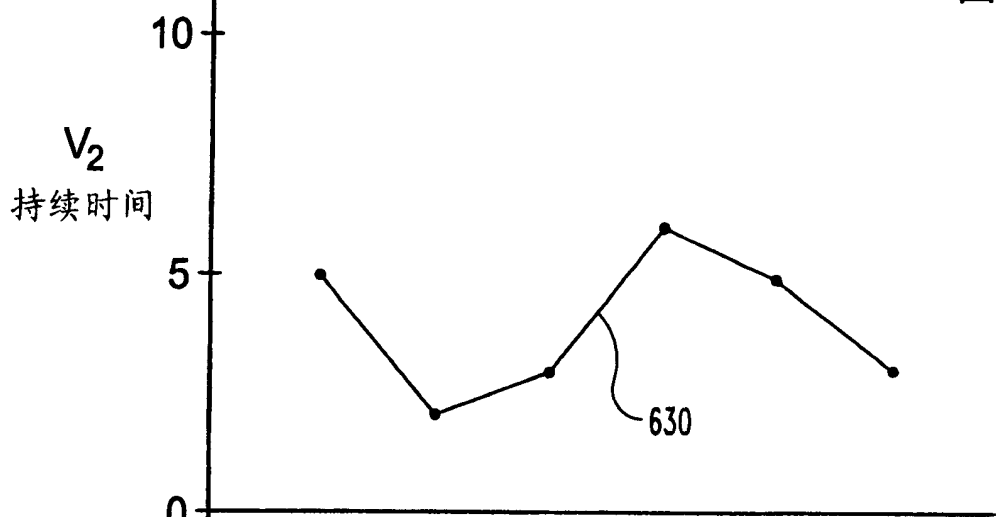


图 13C

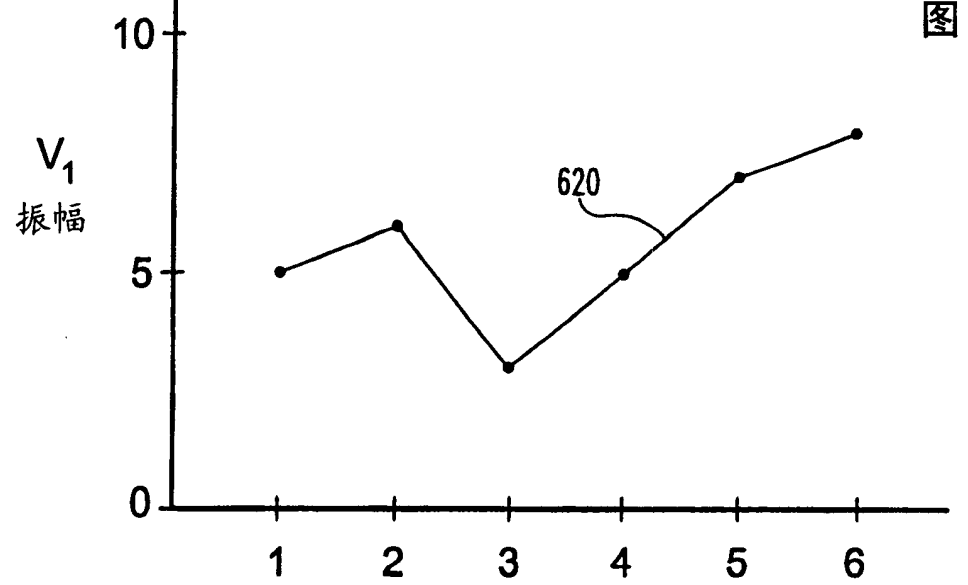


图 13B

间距

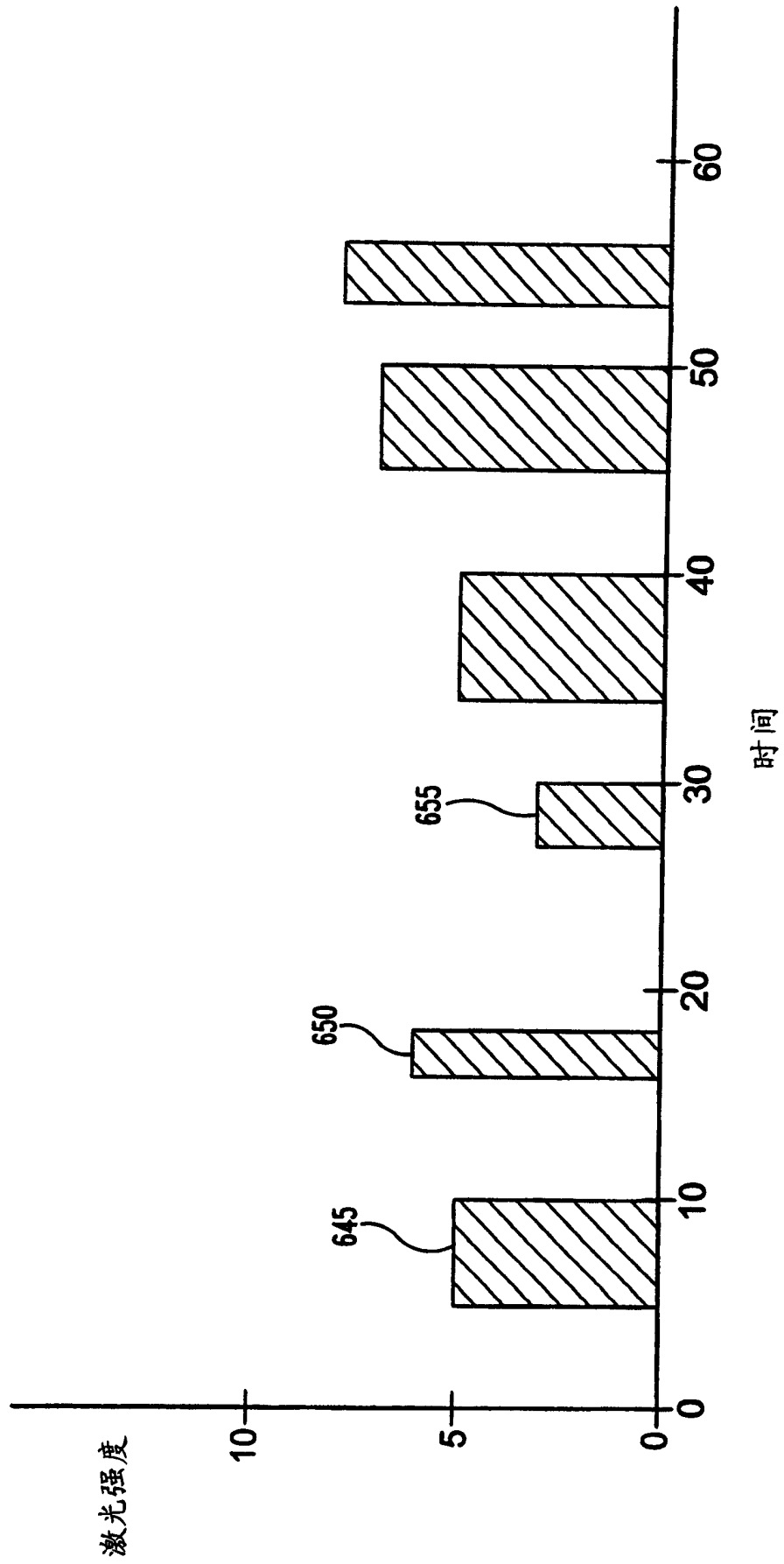


图 13E