



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104080505 B

(45)授权公告日 2017.01.18

(21)申请号 201280059121.2

(22)申请日 2012.09.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104080505 A

(43)申请公布日 2014.10.01

(30)优先权数据
61/541,594 2011.09.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.05.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/058137 2012.09.28

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/049733 EN 2013.04.04

(73)专利权人 麦德卡斯特思公司
地址 美国特拉华州

(72)发明人 J·张

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51)Int.Cl.
A61M 25/16(2006.01)

(56)对比文件
US 5902283 A, 1999.05.11,
US 5902283 A, 1999.05.11,
US 2010247596 A1, 2010.09.30,
US 2011071478 A1, 2011.03.24,
CN 101141948 A, 2008.03.12,
CN 1225281 A, 1999.08.11,
CN 102036696 A, 2011.04.27,
WO 03077866 A2, 2003.09.25,
WO 2004035123 A1, 2004.04.29,
US 5902631 A, 1999.05.11,

审查员 王杰

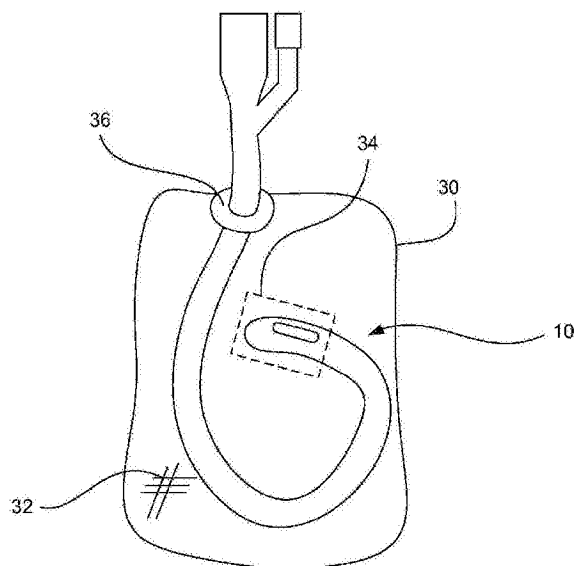
权利要求书2页 说明书23页 附图2页

(54)发明名称

将药物分子嵌入医用导管或管的系统、器械和方法

(57)摘要

本公开涉及一种将药物分子嵌入医用导管、管和其它医疗器械的方法。所述导管、管、或其它医疗器械能够释放药物持续延长的时期。通过从装载溶液扩散可将药物装载进其壁中。在一些实施方式中,采用使用装载溶液中的不溶解的药物颗粒的违反直觉的方法。在器械的壁中和在装载溶液中的药物可处于动态平衡,产生稳定的和容易制造的产品。加热可用于显著加速药物装载。



1. 一种储存具有嵌入药物的管的方法,其依次包括:

(1)通过将药物嵌入用于缓释递送的管的壁的方法用药物嵌入的管,其中,所述将药物嵌入用于缓释递送的管的壁的方法包括:

将管浸入包括药物的装载溶液,其中所述装载溶液包括至少90wt%的水,并且具有至少7的pH,而且所述装载溶液的粘度是从300至600,000厘泊;和

将所述管和所述装载溶液放入具有至少35℃温度的环境中,其中所述药物经从所述装载溶液扩散进入所述壁嵌入所述管的壁中,其中当所述管第一次浸入所述装载溶液时,所述装载溶液中大于50wt%的所述药物以未溶解的颗粒存在;

而且,其中所述药物是抗感染剂、抗炎药或阿片样物质;

(2)加热所述管;

(3)在储存期间将至少部分所述管浸入相同药物的溶液,其中保持至少部分所述管在包括所述药物的溶液中至少30天。

2. 权利要求1所述的方法,其中所述温度是至少40℃。

3. 权利要求2所述的方法,其中所述管暴露于所述温度至少7天。

4. 权利要求1所述的方法,其中所述温度是至少50℃。

5. 权利要求4所述的方法,其中所述管暴露于所述温度至少12小时。

6. 权利要求5所述的方法,其中所述管暴露于所述温度96小时或更少。

7. 权利要求1所述的方法,其中所述温度是至少100℃。

8. 权利要求7所述的方法,其中所述管暴露于所述温度12小时或更少。

9. 权利要求7所述的方法,其中所述管暴露于所述温度2小时或更少。

10. 权利要求1所述的方法,其中将整个管浸入所述装载溶液,并且所述管和所述装载溶液一起放置在所述温度下的环境中。

11. 权利要求1所述的方法,其中所述管的仅仅部分浸入所述装载溶液。

12. 权利要求11所述的方法,其中所述管的仅仅所述部分放置在所述温度下的环境中。

13. 权利要求1所述的方法,其中所述管浸入所述装载溶液并且放置在所述环境中适于制备当患者使用时具有控制药物释放特性的管的预定时间。

14. 权利要求1所述的方法,其中所述药物包括氯己定。

15. 权利要求14所述的方法,其中所述氯己定至少以20mcg/cm²嵌入至少部分壁。

16. 权利要求14所述的方法,其中所述氯己定至少以80mcg/cm²嵌入至少部分壁。

17. 权利要求14所述的方法,其中一定量所述氯己定嵌入至少部分管壁,以便当所述部分在37℃下浸入0.15M pH7.4的磷酸盐缓冲液时,以至少0.1mcg/小时/cm²的速度持续释放氯己定至少72小时。

18. 权利要求1所述的方法,其中所述抗炎药是非甾体抗炎药。

19. 权利要求1所述的方法,其中所述抗炎药是甾体抗炎药。

20. 权利要求1所述的方法,其中所述管包括乳胶。

21. 权利要求1所述的方法,其中所述管包括硅氧烷。

22. 权利要求1所述的方法,其中所述管包括聚氨酯。

23. 权利要求1所述的方法,其中所述管是福利导管。

24. 权利要求1所述的方法,其中所述管是血管通路导管。

25. 权利要求1所述的方法,其中所述管是外周插入的中央导管。
26. 权利要求1所述的方法,其中所述管是医用引流管。
27. 权利要求1所述的方法,其中所述药物包括银化合物,或除所述药物以外,所述装载溶液还包括银化合物。
28. 权利要求27所述的方法,其中所述银化合物选自:硝酸银、磺胺嘧啶银、氧化银、胶体银和其组合。
29. 权利要求1所述的方法,其中所述管和所述装载溶液被密封在包括流体保留部件的容器中。
30. 权利要求1所述的方法,其中嵌入所述管的壁中的药物和所述装载溶液中的药物动态平衡。
31. 权利要求30所述的方法,其中所述药物是抗感染剂。
32. 权利要求31所述的方法,其中所述药物是氯己定。
33. 权利要求30所述的方法,其中所述药物是抗炎药。
34. 权利要求33所述的方法,其中所述抗炎药是非甾体抗炎药。
35. 权利要求33所述的方法,其中所述抗炎药是甾体抗炎药。
36. 权利要求30所述的方法,其中所述药物是阿片样物质。
37. 权利要求1所述的方法,其中所述装载溶液的粘度是从3000至150,000厘泊。

将药物分子嵌入医用导管或管的系统、器械和方法

背景技术

[0001] 医用导管、引流管如导尿管(Foley)和其它管如气管导管和中央静脉导管经常用于敏感的粘膜或伤口表面并可引起疼痛、不适和/或感染。例如,福利导管,其为柔软的、薄的橡胶管,在一端具有使其保持在膀胱中合适的位置的球囊,经常用于从膀胱排尿。它可以在短时期或长时期里保持在合适的位置,和插入通过排尿管道(尿道)并进入膀胱。当正常排尿被感染、前列腺肿胀、膀胱结石、损伤、术后期等等中断时,通常使用福利导管,在已经敏感的区域使用该器械可以是不舒适的或疼痛的,或变成生物膜或其它微生物可在其上生长的异物表面(foreign surface)。生物膜,尤其是其中可隐藏细菌的生物膜,可在与哺乳动物粘膜、伤口、或其它组织接触大于若干天的导管或管的表面上形成。因此,福利导管的长期使用经常与泌尿道感染相关。而且,中央静脉导管的使用有时导致危险的感染。由于这种和其它缺陷,需要提供具有减轻不适度和/或减少感染可能性的医疗器械和使用其的方法。

[0002] 附图简述

[0003] 图1是导尿管(福利)的示意图,其可根据本公开的实施方式使用;和

[0004] 图2是本公开的实施方式的示意图,其包括导管、封闭容器、装载溶液和密封机构;和

[0005] 图3是本公开的另一种实施方式的示意图,其包括导管、容器、装载溶液、以及当导管在合适的位置时辅助封闭该容器的流体保留环。

具体实施方式

[0006] 现在将参考示例性实施方式,并且本文将使用特定语言对其进行描述。然而应该理解,本公开的范围不旨在因此受到限制。相关领域和掌握本公开的技术人员将想到,本文阐释的发明特征的改变和进一步修改,以及如本文阐释的本公开的原理的另外应用将被认为在本公开的范围。还应当理解,本公开不限于本文公开的特定结构、工艺步骤和材料,因为这些可在一定程度上改变。进一步,应该理解,本文使用的术语仅用于描述特定实施方式的目的,并且不旨在限制本公开的范围。

[0007] 应该指出,如该说明书和所附权利要求所用,单数形式“一(a)”、“一(an)”、“所述(the)”包括复数指代,除非该内容另外清楚地指出。

[0008] “医用导管(medical catheter)”、“医用管(medical tube)”、“导管”和“管”可互换使用,并被定义为在人类或其它哺乳动物中用于医学目的的任何导管或管。这些导管和管包括——没有限制——泌尿道导管(福利导管)、引流管、饲管、气管导管、静脉内导管、中央静脉导管、动脉导管、脐(动脉和静脉)导管、胃管、输卵管、胸管、腹膜导管、肾导管、透析导管、组织引流管或具有当使用时与哺乳动物粘膜、伤口或未被皮肤保护的其它组织接触的表面的任何医用导管或管。该术语还包括用于微创医疗手术的任何医疗器械,比如腹腔镜检查的和内窥镜检查的器械。通常,本公开的范围内的医用导管或管包括具有与不被有完整角质层的正常皮肤保护的人体组织接触的表面的任何医疗器械。这些组织可包括粘

膜、伤口组织和内脏器官组织。

[0009] “福利导管”和“导尿管”可互换使用。

[0010] 当用于描述医用导管或管的壁材料时，“橡胶”指通常用于制备医用导管或管的壁或壁的部分的任何有弹性的或柔软的材料，包括——没有限制——硅氧烷、乳胶、聚氨酯、具有氨基甲酸酯单体单元的共聚物和其组合。在本公开中，“橡胶”可与“聚合物”互换地使用。

[0011] “药物”或“多种药物”是可用于例如在人类或其它哺乳动物中治疗或预防疾病、疼痛、感染或不适的物质。实例包括可减轻或消除疼痛或降低感染的可能性或严重性的物质，例如，局部麻醉剂、抗感染剂——包括抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗生物膜形成剂等、阿片样物质、抗炎药和类似物。

[0012] “局部麻醉剂(一种或多种)”包括酰胺类局部麻醉剂，比如利多卡因、丙胺卡因、阿替卡因、布比卡因、地布卡因、依替卡因、左布比卡因、甲哌卡因、哌罗卡因、罗哌卡因、三甲卡因，以及酯类局部麻醉剂如苯佐卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因、丙氧卡因、普鲁卡因、丙对卡因和丁卡因。在一种实施方式中，使用的局部麻醉剂可以是其碱形式。

[0013] “抗感染剂(一种或多种)”包括能够防止病毒、真菌或细菌感染或降低这种感染的严重性的所有物质，比如，不限于抗生素、金属抗感染剂比如银化合物和类似物。“抗感染剂(一种或多种)”还包括防止或抑制生物膜在医用导管、管和器械的表面上形成的物质。因此，抗感染剂包括，不限于氯己定(其通过本文定义包括其盐比如醋酸氯己定(chlorhexidine diacetate)或葡糖糖酸氯己定)、磺胺嘧啶银、三氯生、呋喃西林、米诺环素、利福平、环丙沙星、磷霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢孟多、先锋霉素、羧苄西林、阿莫西林、庆大霉素、氟氯西林、ceragenins、氟康唑(flucanazole)、呋喃酮(furanone)、棘球白素(echinocandins)、两性霉素、gendine、壳聚糖、IgG、头孢菌素、乙二胺四乙酸(EDTA)、金属结合螯合剂、和/或生物膜抑制肽。

[0014] “银化合物”是包含元素银的物质，并且可包括在包括水的溶液中产生银离子的物质。银化合物包括，不限于硝酸银、磺胺嘧啶银、氧化银、以及包括银和其合金的元素胶体的胶体银。抗炎药包括，不限于非甾体抗炎药物(NSAIDS)比如酮洛芬、双氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、水杨酸酯、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、奥沙普秦、吡罗昔康、罗非考昔、舒林酸、伐地考昔和它们的盐。抗炎药还包括某些甾体比如氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、替可的松匹伐酯、泼尼松龙、甲泼尼松龙、泼尼松、曲安奈德、曲安西龙醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、醋酸氟轻松、氟轻松、哈西奈德、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-戊酸酯、双丙酸阿氯米松、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、己酸氟考龙、特戊酸氟考龙、醋酸氟甲叉龙、h,17-醋丙酸酯(h,17-aceponate)、17-丁丙酸酯和泼尼卡酯。

[0015] 阿片样物质包括，不限于可卡因、吗啡、芬太尼、miperidine、羟考酮、二氢可待因酮、可待因、氢吗啡酮、丁丙诺啡、美沙酮、舒芬太尼、瑞芬太尼和曲马多。同时一些阿片样物质，比如可卡因，可产生局部麻醉效果，阿片样物质的主要作用位置在脑中。因此，从在患者的伤口或粘膜表面上的导管或管表面控制延长释放阿片药物以控制的和延长的方式将药物释放进患者的体循环，并且药物最终进入脑。

[0016] “装载溶液”是用于将药物装载进导管或管的壁的溶液。在典型的使用中，药物可

被放置(但是不必须完全地溶解)在装载溶液中。导管或管(或其表面的至少部分期望用于药物释放)可被浸没在装载溶液中一段时期,以便装载溶液中的药物可被导管或管的壁吸收。在一种实施方式中,由于药物被导管或管的壁吸收,所以装载溶液中另外的未溶解的药物可溶解在装载溶液中,从而在导管或管的壁中提供用于进一步吸收的另外的溶解药物。

[0017] “治疗上有效的”,被定义为对哺乳动物(典型地是人类)对象的效应,当在12个或更多对象中测试时,其是统计学上显著的($p < 0.05$)。

[0018] 短语“缓解疼痛”,和“临床上地相关的疼痛减少”或减少“不适”或“敏感性”具有相同的意思,并且可以互换地使用,并且可被定义为当使用至少12对象测试时,与安慰剂相比,在11-点(0-10)数字疼痛评定表上从基线起平均减少3点或更多。

[0019] 单位“mcg/小时/cm²”意思是每平方厘米每小时的微克数。

[0020] “延长的时期”被定义为至少24小时的时期。

[0021] 短语“能够释放药物延长的时期”(或相似的短语)意思是能够以治疗上地有效的速度释放药物延长的时期。对于局部麻醉剂,这被定义为能够以足以使靶向的哺乳动物组织失去知觉的速度释放局部麻醉剂该时期。对于利多卡因,这意思是大于1mcg/小时/cm²,典型地至少3mcg/小时/cm²,至少5mcg/小时/cm²和经常至少10mcg/小时/cm²的速度。例如,对于丁卡因,这可以是至少1mcg/小时/cm²的速度。可使用提供相似的组织失去知觉的其它局部麻醉剂,考虑本公开之后对本领域技术人员是显而易见的。对于抗感染或抗炎物质,该短语意思是以有效的速度释放抗病毒、抗细菌、抗真菌、抗生物膜、抗炎药、或阿片样物质至少2天、至少3天、和经常至少5天或至少7天。

[0022] 词“溶液”包括包含部分或完全溶解的固体(溶质)的液体(一种或多种溶剂)。

[0023] 术语“吸收”、“装载”或“嵌入”包括通过使药物扩散入壁材料将药物装载进入导管或管的壁材料(这与仅仅将含有药物的材料层涂布到导管或管的表面上相反)。

[0024] “壁”描述当导管浸没在装载溶液中时可暴露于装载溶液中的导管或管的主体。“外壁表面”指当管或导管插入时典型地接触身体的表面,和“内壁表面”指流体典型地流入或流出的功能表面。

[0025] “壁浓度”或“表面浓度”,可互换使用,意思是吸收入导管或管的壁的单位表面积(壁表面面积从与装载溶液接触的表面测量)的物质(例如药物)的量。例如,如果5mg利多卡因通过福利导管的外壁表面的1平方厘米面积吸收,那么壁的面积具有5mg/cm²的利多卡因的壁浓度,不论利多卡因在壁材料中分布多深。例如,如果福利导管具有0.6cm的外径,并且236mg利多卡因已通过导管外壁表面的25cm长度部分被吸收入壁中,那么在壁的25cm长度部分中利多卡因的平均壁浓度是 $236\text{mg}/(0.6\text{cm} \times \pi \times 25\text{cm}) = 5\text{mg}/\text{cm}^2$ 。如本公开中所使用的,药物的壁浓度仅包括实际吸收入壁材料的药物,并且不包括仅仅停留在壁表面上的药物(例如,其可通过简单的擦拭去除)。

[0026] 术语“浸渍”或“浸没”,当用于描述将导管或管的壁保持在装载溶液中时,不仅包括将导管或管浸入装载溶液中,而且还包括将导管或管的外壁的部分、大部分或全部保持在装载溶液中足够的时期,以允许将药物装载入导管或管的壁中。

[0027] 术语,“动态平衡”当用于描述药物在溶液中和导管壁中分布时,包括该情况,其中在导管壁材料中的药物分布和在装载溶液和壁材料之间的分布都已达到平衡(以便没有药物净流入或流出壁)。它也可包括该情况,其中几乎达到在溶液和壁表面之间的动态平衡,

除了由于已经在壁材料中的药物更深地扩散入壁材料中仍有药物少量流入壁中。因此，“动态平衡”可指其中溶液和壁中的药物处于“完全”平衡的情况，或其中存在仅最少或少量扩散入壁中的“基本上完全”平衡。在“基本上完全”平衡中，少量药物流入定义为导管首次浸没在装载溶液中之后，阳性药物以小于峰值流入速度的10wt%的速度流入导管或管的壁中。根据本公开的实施方式，在这两种情况中，其壁中装载药物的管将被有效使用。

[0028] 当提及“粘膜”、“粘膜组织”或“粘膜表面”时，这包括哺乳动物粘膜、下粘膜、腹膜或任何其它种类的伤口或相似类型的组织。

[0029] 术语“患者”或“对象”指人类和其它哺乳动物。

[0030] 如本文所用，为了方便，多种药物和/或物质可呈现在共同的列表中。然而，这些列表应该被解释为好像列表中的每个成员被单独识别为分开的和独特的成员。因此，如果没有相反的指示，这样的列表的单个成员将不仅仅基于它们呈现在共同的组中而被解释为相同列表的任何其它成员事实上的等同物。

[0031] 浓度、量和其它数值数据在本文可以以范围形式表示或呈现。应当理解，这样的范围形式仅仅出于方便和简洁的目的被使用，而且因此应当被灵活地解释为不仅包括作为范围的界限明确列出的数值，而且包括所有单个数值或者包括在所述范围内包括的下属范围。

[0032] 应该指出，所有的百分比都是按重量计，除非另外说明。

[0033] 本公开涉及将药物分子嵌入医用导管和管的壁材料的方法，以便当导管或管用于患者中时，可在延长的时期释放药物分子，以降低不适和/或感染的可能性。本公开也涉及用于储存嵌入药物的医用导管和管的方法。

[0034] 记住该背景，提供了用于降低疼痛和/或感染的能够在延长的时期释放药物的医用导管或管，以及制造其的方法。在一种实施方式中，公开了当用于患者时，将足够量的局部麻醉剂装载至医用导管或管以释放局部麻醉剂至少7天的方法。医用导管或管可包括外壁表面和内壁表面，至少一部分外壁表面的壁面积具有至少 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 的局部麻醉剂的壁浓度。局部麻醉剂可经过装载溶液扩散入壁材料中。扩散过程随着温度的增加可显著地加速。

[0035] 在另一种实施方式中，将药物装载至医用导管或管的壁中，当用于患者时能够释放局部麻醉剂至少24小时或至少七天的系统，可包括医用导管或管——其包括具有外壁表面和内壁表面的壁材料，以及包括局部麻醉剂的装载溶液，其中至少一部分外壁表面被浸没在加热的装载溶液中。更具体地，第一部分局部麻醉剂可在装载溶液中和第二部分局部麻醉剂可被吸收入医用导管或管的壁材料中。在一个特定的实施方式中，至少一部分壁材料可具有从装载溶液吸收至其中的足够量的局部麻醉剂，以具有至少 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 或至少 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 的局部麻醉剂的壁浓度。在另一种特定的实施方式中，在导管或管壁中和在装载溶液中的局部麻醉剂处于动态平衡。在另一种特定的实施方式中，在医用导管或管的壁材料中和在装载溶液中的局部麻醉剂处于动态平衡。

[0036] 在另一种实施方式中，用于将药物装载至医用导管或管的壁中，当用于患者时能够释放局部麻醉剂至少24小时或至少七天的系统，可包括医用导管或管——其包括具有外壁表面和内壁表面的壁材料，以及包括局部麻醉剂的装载溶液，其中至少一部分外壁表面被浸没在装载溶液中，并且装载溶液的温度是至少 35°C ，至少 40°C ，或至少 50°C ，至少 80°C ，至少 100°C ，和/或在用于高压灭菌的足够高的温度下。在一个特定的实例中，当装载溶液的

温度为约100℃或105℃时,可将外壁表面浸没在所述装载溶液约20分钟或更长,或当装载溶液的温度至少约50℃时,浸没至少24小时。更具体地,第一部分局部麻醉剂可处于装载溶液中并且第二部分局部麻醉剂可被吸收入医用导管或管的壁材料中。在一个特定的实施方式中,至少一部分壁材料可具有从装载溶液吸收至其中的足够量的局部麻醉剂,以具有至少1mg/cm²的局部麻醉剂的壁浓度。在另一种特定的实施方式中,在导管或管壁中和在装载溶液中的局部麻醉剂处于动态平衡。在另一种特定的实施方式中,在医用导管或管的壁材料中和在装载溶液中的局部麻醉剂处于动态平衡。

[0037] 在另一种实施方式中,当用于患者时能够释放局部麻醉剂至少24小时或至少7天的医用导管或管,可包括具有至少1mg/cm²的局部麻醉剂的壁浓度的壁面积。局部麻醉剂可选自:利多卡因、丙胺卡因、阿替卡因、布比卡因、地布卡因、依替卡因、左布比卡因、甲哌卡因、哌罗卡因、罗哌卡因、三甲卡因、苯佐卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因、丙氧卡因、普鲁卡因、丙对卡因、丁卡因、和其混合物。

[0038] 在另一种实施方式中,当用于患者时能够释放局部麻醉剂至少24小时或至少7天的装载溶液和医用导管或管的系统,可包括医用导管或管——其包括具有外壁表面和内壁表面的壁材料,以及装载溶液,至少一部分外壁表面被浸没其中并且被加热至如本文描述的温度。装载溶液可包括局部麻醉剂,其选自:利多卡因、丙胺卡因、阿替卡因、布比卡因、地布卡因、依替卡因、左布比卡因、甲哌卡因、哌罗卡因、罗哌卡因、三甲卡因、苯佐卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因、丙氧卡因、普鲁卡因、丙对卡因、丁卡因、和其混合物。在该实施方式中,第一部分局部麻醉剂保留在溶液中并且第二部分局部麻醉剂被吸收进入壁材料。至少一部分壁材料可具有至少1mg/cm²的局部麻醉剂的壁浓度。

[0039] 在仍另一种实施方式中,制造能够释放药物至少24小时的医用导管或管的方法可包括将至少一部分医用导管或管放入装载溶液中以便外壁表面与装载溶液接触,例如,装载溶液具有初始pH使得其中大于50%的药物以未电离的形式存在,例如,该分子没有携带净电荷,一部分局部麻醉剂可以不溶解在溶液中。这种方法可以认为是反直觉的,因为药物典型地在这样的pH的溶液中具有低溶解度,并且大部分药物可以作为未溶解的颗粒存在,其不能直接扩散进壁中(仅在溶液中溶解的分子可扩散进壁中)。

[0040] 在另一种实施方式中,制造能够释放局部麻醉剂至少24小时或至少七天的医用导管或管的方法可包括将至少一部分医用导管或管放入装载溶液中以便外壁表面与装载溶液接触,装载溶液具有高于约7.0的pH,并且包括局部麻醉剂和按重量计大于50%的水;并且在使用医用导管或管用于医用目的之前,如本文描述的加热与装载溶液接触的外壁表面。

[0041] 在另一种实施方式中,将药物装载至医疗器械的表面壁中的方法可包括将医疗器械的表面保持在加热的包括药物的装载溶液中,其中当装载过程开始时,大于50%的药物分子最初以未电离的形式存在于装载溶液中。药物可包括,不限于利多卡因和/或氯己定。例如,在溶液中未电离的药物可以作为未溶解的颗粒存在。

[0042] 在另一种实施方式中,将药物装载至医疗器械的表面壁的方法可包括将医疗器械的表面保持在包括药物的装载溶液中至少24小时,并且维持溶液的温度至少50℃至少24小时,其中当装载过程开始时,大于50%的药物分子最初以未电离的形式存在于装载溶液中。

[0043] 在另一种实施方式中,当用于患者时能够释放药物至少24小时的医疗器械包括的

外壁表面的壁面积可具有至少 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 的药物的壁浓度。药物经过装载溶液扩散进壁材料。

[0044] 在另一种实施方式中,当用于患者时能够释放氯己定至少24小时的医疗器械包括的壁的壁面积可具有至少 $20\text{mcg}/\text{cm}^2$ 或至少 $100\text{mcg}/\text{cm}^2$ 的氯己定的壁浓度。药物经过装载溶液扩散进壁材料。

[0045] 在本公开中氯己定的重量以醋酸氯己定的当量表示,除非另外表示。例如“ 1mg 氯己定”意思是在 1mg 醋酸氯己定中氯己定的量,不论氯己定是为盐、离子还是游离碱形式。

[0046] 在每个这些实施方式中,涉及医用导管或管、或医疗器械。为了示例性目的,通过在图1中的图解显示了导尿管(福利)。然而,可同样相似地制备其它医用导管和管,并且指出显示福利导管仅是图解根据本公开的实施例的一个可能性。

[0047] 在图1中特定地显示了导尿管10,其包括患者端12和排出端14。接近患者端是患者端开口16和球囊18。一旦将患者端插入进患者的膀胱,通过通道20用空气使球囊膨胀或用液体填充球囊,其保持器械以免被不注意地去除。当在合适的位置时,尿可通过患者端开口16、尿通道22和排出端开口从膀胱排出。导尿管具有壁24、外壁表面26和内壁表面28。根据本公开的实施方式也可使用这种类型的导管的其它修改。例如,有具有三个通道而不是两个的导管系统,有不同构造的球囊,以及不同构造的开口和通道等。由于本公开的药物可用于许多不同构造的医用导管和管,以及甚至器械中,在每一种实施方式中特定导管的机械构造不是本发明必需的部分。因此,指出根据本公开的实施方式可使用许多不同类型的管。

[0048] 在每个以下的实施方式中,其涉及上述和本文别处描述的实施方式,涉及医用导管或管、或医疗器械。为了示例性目的,通过在图1中图解显示了导尿管(福利),并且在图2和3中显示了根据本公开的实施方案的系统。然而,可同样相似地制备其它医用导管和管,并且指出显示福利导管仅仅是图解根据本公开的实施例的一个可能性。

[0049] 在图1中特定地显示了导尿管10,其包括患者端12和排出端14。接近患者端是患者端开口16和球囊18。一旦将患者端插入进患者的膀胱,通过通道20用空气使球囊膨胀或用液体填充球囊,其保持器械以免被不注意地去除。当在合适的位置时,尿可通过患者端开口16、尿通道22和排出端开口从膀胱排出。导尿管具有壁24、外壁表面26和内壁表面28。根据本公开的实施方式也可使用这种类型的导管的其它修改。例如,有具有三个通道而不是两个的导管系统,有不同构造的球囊,以及不同构造的开口和通道等。由于本公开的药物可用于许多不同构造的医用导管和管,以及甚至器械中,在每一种实施方式中特定导管的机械构造不是本发明必需的部分。因此,指出根据本公开的实施方式可使用许多不同类型的管。

[0050] 图2显示了卷曲构造并且包含在密封容器30内的导尿管10。本文详细描述了装载溶液32在密封容器内。还显示了密封机构34的示意图,特别是其定位和目的是保护尿通道不被填充装载溶液(指出在一些实施方式中,为了更快和/或更均匀的将药物装载到壁中,尿通道可用装载溶液填充。在那些实施方式中,在导管用于患者之前,装载溶液可从尿通道排出)。在该特定实施方式中,将患者端12插入到在排出端14的尿通道22,覆盖患者端开口(未显示)。密封机构可用于密封两端之间的插入点以便当导管浸没到溶液中时,很少到没有溶液可进入到导管内部。还可利用其它系统,主要目的是防止装载溶液大量进入尿通道,从而在使用之前变阻塞。

[0051] 现在参考图3,导尿管10显示为卷曲的构造,并且部分包含在密封容器30中。密封容器中的是装载溶液32。还显示了密封导管末端处的开口的密封机构34的示意图。除密封

机构之外,该实施方式还包括流体保留环36。特定地,可将装载溶液装载在容器中,并且导管可通过流体保留环放置并部分位于容器中。在该构造中,由于导管结合流体保留环提供暂时的密封,流体被保留在密封容器内。为了使用而移动导管,使用者可简单地从密封容器拉动导管的暴露端(通过流体保留环)并且导管备用,需要很少或无需进一步准备。

[0052] 转至另外的实施方式,根据以下方法制备本公开的系统:将福利导管(其全部或部分壁材料是橡胶,例如,硅氧烷或乳胶或其组合)浸没到包含大部分未电离的利多卡因(该利多卡因的主要部分最初可以作为未溶解的颗粒存在)的基于水的溶液中。溶液的pH大于6.5,并且典型地大于约7.0,并且最典型地大于约7.5。对于水溶液中的利多卡因,例如,随着pH增加,电离的分子的溶解度和百分数降低。由于导管壁吸收溶解在溶液中的未电离的利多卡因,未溶解形式的利多卡因(固体)继续溶解在溶液中。因此,由于溶解的药物被吸收进导管壁中,另外的未溶解的药物可溶解在溶液中以保持溶解药物的浓度处于或接近溶解度所允许的最大值,从而在溶液中提供更多药物以使它继续被驱动到导管壁中。溶液的温度可升高(例如,大于或等于40℃,大于或等于50℃,大于或等于60℃,或甚至大于或等于100℃)一定时期(例如15分钟至100小时,这取决于温度),以增加利多卡因吸收到导管壁的速度。该方法是高度违反直觉的,因为仅溶解的药物可被壁材料吸收,并且本领域的一般技术人员不会故意配置其中大部分药物未溶解的溶液。另外,指出在相同的原理下,可使用以上方法用于装载利多卡因以外的药物。

[0053] 在期望量的利多卡因被吸收进导管壁中之后,将导管从溶液中取回、干燥并储存。当到了使用它的时间时,将其以与普通的福利导管相同的方式插入到患者的泌尿道中(通常在没有药物释放功能的普通润滑剂的帮助下)。一旦导管位于泌尿道中,橡胶壁中的利多卡因缓慢地从壁扩散出并扩散进与导管壁接触的粘膜表面。利多卡因的连续存在使粘膜表面失去知觉,直到导管壁中的利多卡因耗尽到利多卡因释放速度降低到治疗上有效的速度以下的点。

[0054] 在另一个更具体的实施方式中,根据以下方法制备本公开的系统:将福利导管浸没在包含利多卡因碱固体(所以溶液中的利多卡因碱量大于溶液可溶解的量)的基于水的溶液(任选地,粘性的)中。具有利多卡因的该溶液的pH典型地大于约7.0,或甚至大于7.5,以便溶液中的大部分利多卡因以未电离的形式并且最初作为溶液中未溶解的颗粒存在。然后将其中具有导管的溶液密封在封闭容器中,然后将其置于储存中,或比标准室温增加温度的位置。导管的橡胶壁开始吸收溶解在溶液中的利多卡因。随着溶解的利多卡因吸收进导管壁中,溶液中未溶解形式的利多卡因继续溶解在溶液中。在足够的时间之后(典型地在室温下几天或几周,但是在升高的温度下可以是短至少于一小时),为了利多卡因延长释放的目的,福利导管的壁已吸收足够的利多卡因。然而,在使用之前,导管继续保持在溶液中(其处于密封容器中)全部或大部分储存持续时间。有时,在导管置于装载溶液之后,溶液中的利多卡因和导管壁中的利多卡因达到动态平衡(意味着利多卡因从溶液扩散进导管壁的速度等于利多卡因从导管壁扩散出进入溶液的速度)。因此,在达到动态平衡之后没有净利多卡因渗透进或渗透出导管壁。当然,当已经被吸收进导管壁的利多卡因更深地扩散进壁材料时,溶液和导管壁之间的该动态平衡可被改变。然而,最终地,壁材料内部的利多卡因分布也将达到平衡。在该点,壁材料和溶液中的利多卡因分布将不再变化。最初在溶液中利多卡因固体的量可以是这样的,当达到动态平衡时,溶液中不再有固体利多卡因。任选地,

最初在溶液中利多卡因固体的量可以是这样的,当达到动态平衡时,溶液中不再有固体利多卡因和溶液中溶解的利多卡因的浓度处于饱和点或非常接近饱和点(如在25℃下所测量的)。当溶解在溶液中的未电离的利多卡因的浓度接近未电离的利多卡因的饱和点时(即大于饱和浓度的90%),达到动态平衡,装载进导管壁的利多卡因的量接近用该方法可装载的最大量,并且因此当导管用于患者时,导管可提供最长或接近最长有效药物释放的持续时间。

[0055] 任选地,装载溶液也可具有适当的粘度和其它特性,以便它能用作促进导管插入到患者的泌尿道中的润滑剂。例如,溶液的粘度可以是300至600,000厘泊的范围,并且经常是3,000至150,000厘泊的范围。当到了使用这样的系统的时间时,在将导管插入到患者的泌尿道之前,开放开口(如果它们被阻塞)并且可以无需将另外的润滑剂涂抹到导管上,因为它从装载溶液取回时已经在导管壁表面的粘性溶液可执行润滑剂的功能。一旦导管位于泌尿道中,壁中的利多卡因缓慢地从壁扩散出和进入与导管壁接触或与导管壁紧密接近的粘膜表面。利多卡因的连续存在使粘膜表面失去知觉,直到利多卡因从壁的释放速度减少到临床上有效的释放速度以下的点,例如,当器械停止提供其降低疼痛的益处时。在该实施方式中的导管可降低部分或全部泌尿道的敏感性至少24小时、至少72小时或至少7天。如以上所述将药物装载至导管壁的该方法可被称作动态平衡装载方法(或技术)。

[0056] 达到动态平衡所花费的时间取决于几个因素,包括装载溶液中最初的药物浓度、装载溶液温度、导管壁材料等。其典型地是在室温或稍微较高的温度下例如大于或等于40℃或更高下几天或几周,但是如果温度足够高,可以是短至几个小时或甚至一小时的一部分。在一些实施例中高温可以是有效的,条件是温度不会损坏医用导管或管的壁的完整性。

[0057] 本公开的动态平衡装载方法的一个优势是达到动态平衡的过程可自动地发生,而不需要制造人员进行重要工作。为了缩短达到动态平衡的时间,该系统可放置在较高的温度环境中一定的时期。在更通常的实施方式中,该较高的温度范围可以从35℃至125℃,从40℃至115℃,并且经常从50℃至70℃。在特定的实施方式中,通过增加溶液和导管的温度至足够高的使导管和溶液灭菌的点,可在两小时或甚至少于一小时内嵌入足够量的药物。使用这种方法,可作为该相同过程的一部分进行药物的装载和产物的灭菌。在加热步骤期间可达到动态平衡,或可选地在加热完成之后储存期间可达到动态平衡。

[0058] 与以上福利导管的制备相似,在一个特定的实施方式中,可根据以下方法来制备引流系统:将引流管浸没到基于水的溶液,该溶液具有这样的pH以使其中的大部分利多卡因是未电离的形式。然后将管和溶液密封到封闭容器中。该容器具有开口以容纳密封环,其大小和形状与管的横截面匹配。引流管的一端通过密封环在容器外部(此后称作流体保留环),所以通过流体保留环在容器的外部的管的部分没有暴露于溶液。指出如本公开中所使用的“流体保留环”不必指圆形的物体。它可以是一些其它形状,但是必须能够没有缝隙地容纳管的横截面。将装载溶液(在密封容器中)中的导管的系统置于储存(例如,仓库)中。随着管的橡胶壁吸收溶解在溶液中的利多卡因,溶液中固体形式的利多卡因继续溶解到溶液中。在足够的时间之后(典型地几天或几周),为利多卡因的延长释放的目的,引流管的壁已吸收足够的利多卡因。然而,在一种实施方式中,管继续保持在溶液中。最终,溶液中的利多卡因和管壁中的利多卡因达到动态平衡。最初在溶液中利多卡因固体的量可以是这样的,

当达到动态平衡时,溶液中不再有固体利多卡因。任选地,最初在溶液中利多卡因固体的量是这样的,当达到动态平衡时,溶液中不再有固体利多卡因,并且溶液中溶解的未电离的利多卡因的浓度处于饱和点或非常接近饱和点,例如,大于溶液中未电离的利多卡因的溶解度的90%(如在20℃下所测量的)。当到了使用引流管的时间时,通过流体保留环将管从容器拉出,流体保留环“擦拭”管表面的溶液以便从容器拉出的管是干燥的或在其壁上仅具有少量溶液(少于1mm层)并且可用作普通的“干燥”管。在使用之前打开管的开口。一旦引流管用于患者,其壁与伤口表面接触。橡胶壁中的利多卡因缓慢地从壁扩散出并扩散到伤口表面。利多卡因的连续存在使伤口表面失去知觉持续延长的时期。可以减少全身疼痛控制药物的使用。也可使用相同或相似的方法,将其它药物比如抗感染剂、抗炎药、阿片样物质等嵌入到引流管中。

[0059] 根据本公开的实例可使用许多不同的药物类型。例如,如所提及的,可使用局部麻醉剂。可选地或另外地,抗感染剂比如银化合物或碱比如氯己定也可或可选地使用该方法嵌入到医用导管或管,比如引流管的壁中。根据上述方法和概念,抗感染和抗生物膜形成剂可嵌入到医用导管或管的壁中。例如,在一个实例中,可根据以下方法制备医疗器械或系统:可将一个或两个开口阻塞的福利导管置于包含氯己定固体的基于水的装载溶液中(通过首先溶解醋酸氯己定,并且然后添加适当量的氢氧化钠以提高pH,其引起氯己定固体颗粒的沉淀,可产生氯己定固体)。可选地,醋酸氯己定和预计算量的NaOH都可以置于溶液中。NaOH增加溶液pH,其可将电离的氯己定转化成未电离的形式。使用NaOH或其它材料,其它电离的药物可类似地被改性成未电离的形式,如本领域技术人员在考虑本公开之后所知道的。然而,在该特定的实施例中,由于导管的橡胶壁吸收溶解在溶液中的氯己定,固体形式的氯己定继续溶解在溶液中。任选地,溶液的温度可增加以将氯己定加速装载至导管壁中。在期望量的氯己定吸收进导管壁中后,可将导管从溶液中取回、干燥和储存。当到了使用的时间时,可以以与普通的福利导管相同的方式将导管插入到患者的泌尿道中(例如,在没有药物释放功能的普通润滑剂的帮助下)。一旦导管位于泌尿道中,橡胶壁中的氯己定缓慢地从壁扩散出并且与导管壁位置处的对象的粘膜表面接触。在粘膜表面上存在氯己定降低感染和生物膜形成的可能。可选地或另外地,在储存期间导管可保存在装载溶液中,并且溶液的粘度和其它特性(例如pH)可以是这样的,使得溶液也可作为润滑胶冻。在一个实例中,在储存期间导管和装载溶液/润滑胶冻可保存在小袋中。在使用时,打开该小袋,并且已经润滑的导管可插入到患者的尿道管中。

[0060] 虽然某些系统允许将导管或管保存在装载溶液小袋中直到使用,但是这不是必需的。在一些实例中,一旦已经发生装载,在进行储存之前可将器械干燥。在这些情况中,在储存期间有时橡胶或硅氧烷壁中的药物,例如,利多卡因可以扩散出材料并且在壁表面上其本身呈现为粉末(利多卡因晶体)。这不是有害的,但是它可以减少和改变实际储存在壁中的药物的量,导致缩短的和改变的有效药物释放持续时间。因此,比较各个实施方式中本公开的系统,利用导管或管在全部或大部分储存期间浸没其中的装载溶液,并且任选地,利用也可起润滑剂作用的装载溶液的实施方式具有以下优势:(1)它更容易制造,由于吸收过程(将药物装载进导管壁中的过程)大部分自动发生(在升高的温度下可需要储存),而不是利用主动的制造操作。(2)在制造过程期间装载的导管不需要干燥。(3)导管可以在导管壁中容纳越来越多稳定量的药物——系统的动态平衡特征提供的优势。(4)导管系统更容易

使用,由于装载溶液也可充当润滑剂,以便医师可节省在将导管插入到患者的泌尿道之前施用润滑剂的步骤。

[0061] 在另一种实施方式中,系统与上述的实施方式——导管壁内利多卡因或其它局部麻醉剂壁浓度至少为 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ ——中的系统相似。任选地,利多卡因壁浓度可以是至少 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、至少 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 或甚至至少 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

[0062] 在另一种实施方式中,系统与先前描述的氯己定壁浓度至少 $0.01\text{mg}/\text{cm}^2$ 的系统相似。任选地,氯己定壁浓度可以是至少 $0.05\text{mg}/\text{cm}^2$ 、至少 $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ 或甚至至少 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

[0063] 在仍另一种实施方式中,系统可与上述实施方式中的系统相似,并且当浸没在pH为7.4的磷酸盐缓冲液或0.9%氯化钠水溶液中时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以至少 $1\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 、至少 $3\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 或甚至至少 $5\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放利多卡因或其它局部麻醉剂至少24小时。

[0064] 在另一种实施方式中,当浸没在pH为7.4的磷酸盐缓冲液或0.9%氯化钠的水溶液中时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以大于 $1\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 、大于 $3\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 或甚至大于 $5\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放利多卡因或其它局部麻醉剂至少72小时。

[0065] 在另一种实施方式中,当与泌尿道粘膜,例如,人类泌尿道粘膜接触时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以大于 $1\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放利多卡因或其它局部麻醉剂至少72小时,并且经常至少240小时。

[0066] 在仍另一种实施方式中,系统可与上述实施方式中描述的系统相似,并且当浸没在pH为7.4的磷酸盐缓冲液或0.9%的氯化钠水溶液中时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以大于 $0.02\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放氯己定至少24小时。

[0067] 在另一种实施方式中,当浸没在pH为7.4的磷酸盐缓冲液或0.9%氯化钠的水溶液中时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以大于 $0.02\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 或大于 $0.04\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放氯己定至少72小时。

[0068] 在另一种实施方式中,当浸没在pH为7.4的磷酸盐缓冲液,或0.9%的氯化钠水溶液,或在人类的泌尿道中时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以大于 $0.1\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放氯己定至少7天。

[0069] 在另一种实施方式中,当与泌尿道粘膜,例如,人类泌尿道粘膜接触时,至少一部分导管壁(在达到动态平衡后)能够以大于 $0.1\text{mcg}/\text{小时}/\text{cm}^2$ 的速度持续释放氯己定至少7天并且经常至少10天。

[0070] 指出根据本公开使用的局部麻醉剂典型地是碱。它们在低pH的基于水的(水性)溶液中具有高溶解度,并且在高pH的溶液中具有低溶解度。例如,当水的pH低于5时利多卡因在水中的溶解度大于20%,但是当pH大于8时溶解度降低至0.5%以下。另外,未电离形式的利多卡因部分——其在水中较电离的分子更不可溶,随着pH的增加而增加。在本公开中,用于将局部麻醉剂装载到导管或管壁中的装载溶液具有这样的pH,以至于溶液中的大部分局部麻醉剂以未电离的形式存在(大部分未溶解的)。该方法是违反直觉的,因为仅溶解在装载溶液中的局部麻醉剂可以被橡胶壁吸收,本领域普通技术人员将自然地设法使实际上溶解在装载溶液中的药物的浓度最大化以使装载速度和量最大化。对于碱性药物比如利多卡因,该方法将意味着使用局部麻醉剂的盐形式(即利多卡因HCl)或其它方法来使溶液的pH显著地低于药物的pKa。事实上,几乎所有商业上可用的利多卡因溶液具有低于约5.5的pH。

(利多卡因的pKa是约7.9)。通过使用低pH(例如5.5或更低),人们可在水溶液中容易地溶解大于20%的利多卡因。然而,根据本文公开的,得到相反的结论。特定地,已经发现使用高的溶液pH(低溶解度)更有效的将局部麻醉剂装载进导管或管壁。一些原因可以包括以下原因:硅氧烷和乳胶橡胶是疏水材料。电离的药物分子,比如具有比利多卡因的pKa低的多的pH的溶液中的大部分利多卡因分子是亲水的。典型的商业上可用的利多卡因凝胶或溶液具有5.5或更低的pH,所以实际上在典型的凝胶或溶液中的所有利多卡因分子是电离的、溶解的和亲水的。然而,亲水物质不会渗透进疏水材料中。因此,即使溶液中有高浓度的溶解的药物(即电离的利多卡因),橡胶壁将不会吸收非常多。另一方面,未电离的药物分子比电离的药物分子通常更不亲水和因此与橡胶具有更好的亲和性,虽然它们通常具有低的多的(但不是零)水溶解度。例如,溶解在装载溶液中的未电离的利多卡因分子,虽然少于0.5%,但比电离的利多卡因分子与硅氧烷或乳胶橡胶具有好得多的亲和性。该较好亲和性的因素超过抵消较低浓度的因素,使得高pH装载溶液成为比更低pH装载溶液更好的选择。

[0071] 将相似的原理应用至局部麻醉剂以外的药物。例如,在实施例可见pH对氯己定装载的影响。因此,本文描述的方法和系统可使用除了局部麻醉剂或局部麻醉剂以外的药物。例如,可使用银化合物,或也可使用抗感染药(或其它相似的化合物),比如氯己定、磺胺嘧啶银、三氯生、呋喃西林、米诺环素、利福平、环丙沙星、磷霉素、万古霉素、妥布霉素、头孢孟多、先锋霉素、羧苄西林、阿莫西林、庆大霉素、氟氯西林、ceragenins、氟康唑、呋喃酮、棘球白素、两性霉素、gendine、壳聚糖、IgG、头孢菌素、乙二胺四乙酸(EDTA)、金属结合螯合剂、生物膜抑制肽和其组合。

[0072] 在本公开的一些实施方式中的药物也可包括抗炎药和阿片样物质。抗炎药包括,不限于非甾体抗炎药物(NSAIDS)比如酮洛芬、双氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、水杨酸酯、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、奥沙普秦、吡罗昔康、罗非考昔、舒林酸、伐地考昔和其盐。抗炎药也可包括某些甾体比如氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、替可的松匹伐酯、泼尼松龙、甲泼尼松龙、泼尼松、曲安奈德、曲安西龙醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、醋酸氟轻松、氟轻松、哈西奈德、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-戊酸酯、双丙酸阿氯米松、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、己酸氟考龙、特戊酸氟考龙、醋酸氟甲叉龙、h, 17-醋丙酸酯、17-丁丙酸酯和泼尼卡酯。

[0073] 在本公开的一些实施方式中的阿片样物质可包括,不限于可卡因、吗啡、芬太尼、miperidine、羟考酮、二氢可待因酮、可待因、氢吗啡酮、丁丙诺啡、美沙酮、舒芬太尼、瑞芬太尼和曲马多。而一些阿片样物质,比如可卡因,可产生局部麻醉效果,阿片样物质的主要作用位置在脑。因此,阿片药物从患者的伤口或粘膜表面上的导管或管表面的控制的延长释放将药物释放到患者的体循环内,并且药物以控制的和延长的方式最终进入脑。

[0074] 当医用导管或管的橡胶壁浸没在pH足够高以至于大部分利多卡因分子未电离的装载溶液中时,橡胶壁以高速度吸收溶解的未电离的利多卡因,尽管未电离的利多卡因的浓度非常低(受未电离的类型的低溶解度的限制)。随着溶解的未电离的利多卡因离开溶液并进入橡胶壁,未溶解的利多卡因继续溶解在溶液中并且维持溶解的未电离的利多卡因的浓度处于饱和。如果允许该过程继续,则橡胶壁中的利多卡因和溶液中的利多卡因将最终达到动态平衡。在该点,如果装载溶液最初包含足够量的利多卡因(即使其大部分处于未溶

解的形式),那么橡胶壁将包含比较低pH溶液可装载的多得多的药物。

[0075] 以上说明也适用于利多卡因以外的药物。考虑与其它药物的因素是使用装载溶液pH,以便装载溶液中的大部分药物最初是未电离的。例如,氯己定是碱,并且作为有效成分,经常以醋酸氯己定和葡萄糖酸氯己定的形式提供。醋酸氯己定可溶解在浓度大于1.5wt%的水中以产生pH约7.4的溶液。如果通过添加碱比如NaOH增加pH,则未电离的分子的数目也应该增加。因此,更多的氯己定可装载进导管壁中。事实上,这在下文中随后的实施例(实施例10)中观察到。可将其改性为更多电离的形式至更多未电离的形式的其它药物,可观察到相似的原理。

[0076] 在另一种实施方式中,嵌入药物的医用导管或管可被如下储存(在存放期期间)。已经嵌入药物的至少一部分医用导管或管可保存在包含相同药物的溶液中从最初制备和储存直到产物被使用的大部分或全部时期。经常地,储存溶液也将是装载溶液。如果嵌入药物的医用导管或管被单独地储存在小袋中,则该嵌入药物可以或不迁移出导管或管的壁材料,这取决于因素比如嵌入药物的表面浓度,或温度和湿度暴露水平。将嵌入药物的导管或管储存在包含相同药物的溶液中可最小化或消除药物向外迁移的可能,其部分地由导管或管的壁的内部和外部之间的药物浓度差驱动。溶液中药物的浓度降低或消除该浓度差,和因此降低或消除向外迁移的可能。

[0077] 在本公开的实施方式中,为了将药物附着在导管或管的目的,可将药物吸收或装载进导管或管的壁材料中而不是在涂覆在壁表面上的另外的材料层中。这是本公开的实施方式和其它方法之间的特定的区别,其它方法仅仅将包含药物的材料层涂覆在这些类型器械的壁的表面。

[0078] 上述的实施方式提供本公开的更普通的方法和系统的应用:其用于将一种药物或多种药物装载至医疗器械内。这可以通过将医疗器械的表面浸没在包括一种药物或多种药物的溶液中一段时期,使溶液中的药物被吸收进导管壁中具体地进行。

[0079] 简言之,该装载过程时间的最短长度可取决于溶液和导管的温度。在某些温度下,例如,大于或等于约100℃它可以短至少于1小时,并且在其它温度下,例如,50℃至70℃可以是许多小时或许多天。如果温度更低,例如,室温、35℃、40℃,它甚至可以是大于15天或30天。在将药物装载进导管壁之后,任选地,导管可保持在溶液中直到其被使用。

[0080] 实施例

[0081] 以下的实施例说明本公开的实施方式。然而,应理解以下只是示例性或例证性的本公开的原理的应用。本领域的普通技术人员可想到许多的修改和可选的组分、方法和系统,而不背离本公开的精神和范围。所附权利要求意图覆盖这样的修改和排列。因此,虽然本公开已在上面被特定的描述,但是以下的实施例结合目前认为的本公开的实际实施方式提供进一步细节。

[0082] 实施例1-利多卡因装载方法(福利导管)

[0083] 表1-使用的福利导管

[0084]

	导管 A	导管 B
材料	硅氧烷涂覆的乳胶	全部硅氧烷
大小 (法国单位)	16 F	16 F
商标, 型号	Bardia 123516a	Bardex 165816
制造商	CR Bard	CR Bard
Lot 编号	Myubr246	Ngub2781

[0085] 利多卡因装载过程

[0086] 导管A

[0087] 将400mg的利多卡因碱放入具有18mL空白(blank)装载溶液(11.5wt%丙三醇、1.5wt%Natrasol H NF、0.1wt%尼泊金甲酯、86.9wt%水)的30mL玻璃瓶中。该溶液也可起润滑胶冻的作用。将所有开口都阻塞的福利导管置于溶液中,并且以螺旋的形状完全浸没。然后将该瓶置于Styrofoam®箱中,并且在具有数字温度控制的烘箱中加热。将该箱内部的温度在接下来的48天维持在约40-41℃。然后将该瓶从烘箱移出并且在室温下储存(持续约9个月),直到以下实施例2中阐释的利多卡因释放试验。

[0088] 400mg利多卡因碱的大部分最初不溶解在溶液中,并且作为晶体保留在该玻璃瓶的底部。然而,在48天高温储存期间未溶解的利多卡因晶体的量持续缓慢减少,并且在约48天时期结束时完全消失。在第1天、第10天、第20天、第37天、第49天和第80天时记录观察(从玻璃瓶的底视图)以监测作为时间函数的利多卡因消失。

[0089] 特定地,随着时间推移观察到利多卡因晶体减少,直到在观察的第49天观察到它们完全不见。使用装载溶液中剩下的利多卡因浓度(约4mg/mL,溶解的利多卡因)计算,指示约328mg的利多卡因吸收进导管中。该导管的总表面积约80cm²,所以每平方厘米中嵌入的利多卡因的平均量约为4mg。

[0090] 导管B

[0091] 装载导管B使用与导管A所使用的相同的利多卡因装载过程,除了40-41℃装载/加热时期观察仅37天而不是约48天。在第2天、第9天、第16天、第26天、第38天(室温储存开始)和第69天时记录观察。特定地,观察到随着时间推移利多卡因晶体减少直到约第26天,并且然后直到第37天停止加热,晶体保持不变。利多卡因晶体的量在第38天和第69天之间的室温储存期间(和接下来的8个月)约保持相同,这表明到第26天时导管壁和溶液之间达到了利多卡因的动态平衡。因为在平衡时溶液中有未溶解的利多卡因,所以溶液具有饱和的利多卡因浓度。

[0092] 实施例2-体外释放实验结果

[0093] 将导管A和B用作以下体外利多卡因释放试验的样品:

[0094] 利多卡因释放试验步骤

[0095] 将福利导管A和B从其装载溶液中取出,并且用流水冲洗30秒以从其各自的表面去除任何颗粒。用纸巾干燥导管表面。然后用乙醇浸泡的纸巾擦拭导管,以去除表面上可能的利多卡因,并且用纸巾干燥(这对于患者应用不是必需的,但是在该实施例中对于显示从导

管壁内药物释放是有用的)。然后将该福利导管切成6部分:尖端、球囊、排出端、以及在球囊和排出端之间的管主体的三个大约10cm的相等部分(部分B、C和D)。将尖端和排出端丢弃,因为在导管使用期间不期望其接触患者的粘膜。使用球囊件和三个相等管主体部分用于体外利多卡因释放测量,如以下表2A和2B中所阐述的。该4个导管部分中的每一个的两端的孔都被阻塞,所以仅测量从外壁释放的利多卡因。将4个导管部分中的每一个置于玻璃闪烁瓶中。将pH7.4的0.15MPBS(磷酸盐缓冲溶液)溶液用作释放介质。将20.7的介质添加至该瓶中以浸没每个完整导管部分。将该瓶紧密封闭,并且用乙烯基胶带缠绕盖以防止溶剂蒸发。将该瓶置于37°C水浴中,不摇动,并且该时间设定为 $t=0$ 。在接下来的14天的每个特定的时间点,从每个样品瓶中的溶液取出样品,并且从瓶中移出导管部分,用纸干燥,并且置于具有相同量的释放介质的新瓶中。然后将该新瓶放回至相同的水浴中。在每个时间点重复该过程。用HPLC分析该样品,并且确定在每个时间期间(在当前的和之前的时间点之间)释放的利多卡因的量。另外,还通过HPLC以合适的稀释度分析了样品所带的装载溶液中的利多卡因浓度。

[0096] 体外利多卡因释放结果

[0097] 下表(2A和2B)列出了计算的在14天试验期间从两个导管的利多卡因释放通量,以微克每平方厘米每小时($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr}$)计。

[0098] 表2A-导管A(涂覆硅氧烷的乳胶)通量($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr}$)

[0099]

时间(小时)	时间(天)	球囊通量	部分B通量	部分C通量	部分D通量
4	0.17	124.1	121.2	115.9	108.2
12	0.5	58.2	61.6	54.3	48.4
24	1	36.2	42.7	36.1	31.2
36	1.5	26.5	33.3	28.7	24.9
48	2	22.1	28.4	23.3	19.8
61	2.5	17.1	21.1	17.7	15.5
72	3	16.1	19.9	16.2	13.6
84	3.5	13.2	15.4	12.5	10.6
96	4	11.3	13.0	10.3	8.7
108	4.5	9.7	10.6	8.3	7.3

[0100]

120	5	8.4	9.3	7.1	6.1
132	5.5	7.2	7.3	6.0	5.4
144	6	6.3	6.4	5.4	4.5
168	7	4.2	4.3	3.3	2.8
180	7.5	4.3	4.4	3.3	2.8
192	8	3.5	3.5	2.5	2.1
204	8.5	3.2	3.0	2.2	1.8
216	9	2.5	2.4	1.8	1.5
228	9.5	2.0	2.0	1.5	1.2
240	10	1.8	1.7	1.2	1.0
252	10.5	1.5	1.4	1.0	0.8
265.5	11.1	1.4	1.2	0.9	0.7
276	11.5	1.2	1.1	0.9	0.7
288	12	1.1	1.0	0.7	0.5
300	12.5	0.9	0.8	0.6	0.4
312.5	13.	0.7	0.7	0.5	0.4
324	13.5	0.7	0.6	0.5	0.4
336	14	0.6	0.5	0.4	0.3

[0101] 表2B-导管B(全部硅氧烷)通量(mcg/cm²/hr)

[0102]

时间 (小时)	时间 (天)	球囊通量	部分 B 通量	部分 C 通量	部分 D 通量
4	0.17	259.3	208.8	203.7	200.7
12	0.5	78.5	55.5	51.5	49.4
24	1	34.1	18.3	16	16
36	1.5	16.3	8.6	7.2	7.4
48	2	9.0	4.9	4.4	4.3
61	2.5	5.4	3.0	2.4	2.4
72	3	4.8	2.7	2.0	2.4
84	3.5	3.2	1.9	1.6	1.7
96	4	2.6	1.8	1.4	1.4
108	4.5	2.3	1.3	1.0	1.3
120	5	1.9	1.2	1.0	1.0
132	5.5	1.9	1.4	1.1	1.0
144	6	1.9	1.2	1.0	1.0
168	7	0.9	0.5	0.4	0.7
180	7.5	1.4	0.8	0.7	0.7
192	8	1.1	0.7	0.6	0.6
204	8.5	1.0	0.6	0.5	0.5
216	9	0.9	0.5	0.5	0.5
228	9.5	0.7	0.5	0.4	0.4
240	10	0.8	0.4	0.4	0.4

[0103]

252	10.5	0.8	0.4	0.4	0.4
265.5	11.1	0.7	0.4	0.4	0.3
276	11.5	0.8	0.5	0.4	0.4
288	12	0.6	0.4	0.4	0.3
300	12.5	0.6	0.3	0.3	0.3
312.5	13	0.6	0.3	0.3	0.3
324	13.5	0.6	0.3	0.3	0.3
336	14	0.5	0.3	0.3	0.3

[0104] 对于导管A和B,利多卡因释放通量分别大于10天和6天保持在 $1\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上。对于导管A,从部分B、C和D的利多卡因释放通量在大部分时间点为递减的顺序。这可能是由于装载溶液不饱和的事实(导管A的装载溶液中的平衡利多卡因浓度是 $4\text{mg}/\text{mL}$,低于 $4.6\text{mg}/\text{mL}$ 的饱和浓度),所以较接近落在玻璃瓶底部的利多卡因晶体的装载溶液具有较高的利多卡因浓度。因此,较接近玻璃瓶底部的部分暴露于较高的利多卡因浓度中,并且因此吸收更多的利多卡因。球囊部分与未溶解的利多卡因颗粒最接近,接着是部分B、C和D。从导管B的不同部分的利多卡因通量更均匀,可能是由于导管B的装载溶液具有饱和的利多卡因浓度的事实,使得在装载溶液中的每一处的利多卡因浓度基本上是相同的。更进一步,指出甚至

峰值通量是极其安全的。最高通量(259.3mcg/cm²/hr,第4小时,球囊部分,导管B)等同于每小时将约1.5mL的1wt%利多卡因溶液注入患者。

[0105] 以上结果表明使用本文描述的方法可将数百毫克的利多卡因嵌入到导管壁中。然而,在室温下,该过程可花费大于一个月。加热可增加这些器械的装载速度。

[0106] 实施例3-将药物同时扩散进福利导管的壁中,并且用高温灭菌导管

[0107] 在室温或甚至稍微较高的温度下将足够量的利多卡因或另一种药物扩散进导管,比如福利导管的壁中可花费几周至几个月。例如,在稍微升高的温度下(40-41℃)将约328mg的利多卡因吸收进导管A的过程(实施例1)花费约38天。用于医用用途的福利导管可从灭菌中获益,并且通过乙烯灭菌是工业标准方法,这需要另外的不必的步骤。在该实施例中,在利多卡因装载溶液中的福利导管可用高温灭菌,并且如果在高压灭菌过程期间导管可吸收足够量的利多卡因。如以下所描述进行三个单独的实验(A、B和C)。

[0108] 实验A

[0109] 特定地,将550mg的利多卡因碱置于30mL玻璃瓶中。将所有开口都阻塞的硅氧烷涂覆的乳胶福利导管(Bardia商标,型号123516A,来自CR Bard)放置在具有利多卡因碱的瓶中。然后将18mL的空白装载溶液(1.5wt% Natrosol 250H NF、0.1wt% 尼泊金甲酯以及98.4wt%水)置于玻璃瓶中。利多卡因颗粒的大部分保持溶解在溶液中,如所设计的。该瓶用具有塑料密封的金属盖封闭。将该封闭的瓶置于电压力锅(Cuisinart商标,型号CPC-600)中,其压力设定为“高压”并且时间设定为30分钟。(根据Cuisinart,锅内部的压力应该是10PSI,其指示约115℃的温度)。全部加热过程(包括达到设定压力的时间,20分钟“蒸煮时间”,以及使锅内部的压力足够低以便可打开锅的时间)花费约一小时。在加热过程后,将该瓶从锅移出并且让其冷却至室温。溶液中的所有利多卡因颗粒已消失并且溶液澄清,这表明最初未溶解的利多卡因颗粒已被导管吸收。将导管从瓶中移出,用水清洗并干燥。经过注射口将5mL的水注入至球囊中以使球囊膨胀。没有任何问题地使球囊,并且在至少接下来的6天保持膨胀。

[0110] 实验B

[0111] 将690mg的利多卡因碱置于4密耳厚聚丙烯袋中(4英寸x6英寸,S-13265,Uline)。将40克的空白装载溶液(1.5wt% Natrosol 250H NF、11.5wt% 丙三醇、0.1wt% 尼泊金甲酯和86.9wt%水)也置于该袋中。将所有开口阻塞的硅氧烷涂覆的乳胶福利导管(Bardia商标,型号123516A,来自CR Bard)置于该袋中。在该袋中的大部分空气被压缩出以后,将该袋用脉冲密封机密封。按摩该袋以使未溶解的利多卡因颗粒更均匀地分布。将该袋置于相同的电压力锅中,其压力设定为“高”压并且时间设定为20分钟。全部加热过程花费约60分钟。在加热过程完成后,将该袋从锅中移出并且允许冷却至室温。在该袋内部的所有最初未溶解的利多卡因颗粒已经消失,这表明它们已全部被导管吸收。

[0112] 实验C

[0113] 每个在6mL水中包含约0.15g的利多卡因的两个玻璃瓶用正常高压灭菌过程处理。用HPLC方法测量该瓶中利多卡因含量。发现两个瓶中利多卡因的回收率分别是98.3wt%和99.5wt%,其很好地在实验误差范围内。

[0114] 讨论

[0115] 以上实验结果(实验A、B和C)表明:(1)该福利导管可经受高压灭菌过程的温度和

压力而不会损坏。(2)高压灭菌温度和压力不会引起水中利多卡因显著的分解(并且因此对于基于水的装载溶液中的利多卡因也是这样的)。(3)可将装载溶液中治疗上足够量的利多卡因(最初未溶解的颗粒,实验1中约550mg的470mg,和实验2中690mg的510mg)在典型的高压灭菌过程中吸收至导管壁。该发现是出人意料的,因为在40-41℃下相同的导管吸收约328mg利多卡因花费约40天(实施例1)。虽然已可能预期较高的温度会使吸收过程更快,但是没有预期较高的温度将该吸收过程从约40天缩短至不超过60分钟。该快速吸收意指在相同短过程中完成利多卡因装载和高压灭菌。

[0116] 实施例4-氯己定装载方法(福利导管)

[0117] 在玻璃罐中将0.16g的醋酸氯己定溶解在15.8克蒸馏水中以形成澄清溶液。将一部分大约16cm长的硅氧烷涂覆的乳胶福利导管(Bardia福利导管,16Fr.记录编号123516A, Lot MYUDR067)置于该罐中,并且完全浸没在溶液中。将0.08g的10wt%NaOH溶液添加至装载溶液中以增加pH。在添加NaOH溶液之后,罐中的装载溶液立即变为乳白色,这指示已从溶液中沉淀出显著量的氯己定,因为其溶解度已被NaOH显著地降低。用盖将该罐封闭并置于烘箱中,其温度在约62℃和68℃之间循环。在接下来的120小时,将罐保存在烘箱中,并且在120小时热处理时期期间不时地摇动。

[0118] 观察到在热处理时期期间未溶解的氯己定的量逐渐减少,并且在加热96小时之后,溶液变澄清,没有可见的固体颗粒。在120小时热处理之后,将罐从烘箱移出,并且在接下来的约四个月保持在室温下,然后将其用于以下实施例5中描述的氯己定释放实验。观察到在室温储存期期间溶液几乎保持澄清(除了在罐的底部观察到一些非常少量的固体颗粒,可能是氯己定)。

[0119] 实施例5-体外释放实验结果

[0120] 如下测量实施例4中氯己定从装载导管的释放速度。将导管部分充分地清洗并且切成两个部分,部分A(7.774cm)和部分B(8.055cm)。将每一部分浸入置于37℃水浴中的玻璃瓶中容纳的17mL的0.15M pH为7.4的磷酸盐缓冲剂中。在每个时间点,将导管部分从玻璃瓶取回,干燥,并且置于另一个包含17mL新鲜的pH为7.4的磷酸盐缓冲液的玻璃瓶中。然后,将该瓶置于37℃水浴中。用HPLC测量剩余在第一瓶的溶液中的氯己定的量。在每个时间点重复该过程。在当前和之前的时间点之间的时期期间从导管壁释放的氯己定的平均通量通过将溶液中氯己定的总量(微克)除以导管部分的总表面积(cm^2)和两个时间点之间的时间长度(小时)来计算。该结果是导管壁每小时每平方厘米释放的氯己定的量。在表3中列出了从每平方厘米导管壁每24小时期间释放的平均氯己定释放通量和平均氯己定的量。

[0121] 表3——14天期间内氯己定的通量

时间(天)	部分 A 和 B 的平均氯己定通量 (mcg/hr/cm ²)	平均氯己定量 /cm ² /24hr (微克)
0.17	9.08	218
0.5	1.83	43.9
[0122] 1.1	0.89	21.5
1.6	0.55	13.1
2	0.42	10.2
2.5	0.19	4.5
3	0.18	4.3
3.5	0.11	2.6
4.0	0.14	3.3
4.5	0.14	3.2
5	0.13	3.2
5.5	0.12	2.9
6	0.11	2.6
6.5	0.09	2.2
[0123] 7	0.07	1.8
8	0.05	1.2
8.5	0.06	1.4
9.0	0.07	1.7
10.0	0.08	2.0
11	0.05	1.1
12	0.03	0.8

[0124] 以上结果指示可将足够的氯己定嵌入到导管壁中以便大于1微克氯己定可以从每平方厘米壁表面每24小时期间释放至少11天。

[0125] 实施例6-利多卡因和氯己定的体外同时装载(福利导管)

[0126] 硅烷烷涂覆的乳胶福利导管(大小16F, Bardia, 123516a, CR Bard)同时地装载利多卡因和氯己定。将开口阻塞的导管浸没在18g蒸馏水、0.61g利多卡因碱和0.54g醋酸氯己定的溶液中。在122°F(50°C)下将玻璃罐中的导管和溶液加热48小时。

[0127] 实施例7-利多卡因和氯己定的延长释放(福利导管)

[0128] 将实施例6的利多卡因装载的福利导管切成六部分:尖端、球囊、排出端、以及球囊和排出端之间的管主体的三个10cm相等部分(部分B、C和D)。将尖端和排出端丢弃因为在导管使用期间不期望其接触患者的粘膜。使用球囊部分和三个相等管主体部分,用于体外利多卡因释放测量。该四个导管部分的每一个的两端的孔都被阻塞。将该四个导管部分的每一个置于玻璃闪烁瓶中。将pH7.4的0.15M PBS溶液用作释放介质。将20.7mL的介质添加至该瓶中以浸没全部导管部分。将该瓶是紧密封闭,并用乙烯基胶带缠绕盖以防止溶剂蒸发。将该瓶置于37°C水浴中,不摇动(模仿人类使用),并且时间设置为t=0。在接下来的14天的每个特定的时间点,从每个样品瓶中的溶液取出样品。从该瓶将导管部分移出,用纸干燥,

并且置于具有相同量的释放介质的新瓶中。然后将该新瓶放回至相同的水浴中。在每个时间点重复该过程。用HPLC分析该样品。确定在每个时间期间(在当前的和之前的时间点之间)释放的利多卡因和氯己定的量。

[0129] 表4-在14天期间氯己定和利多卡因的通量和药物释放数据

[0130]

时间(天)	部分B、C和D的平均利多卡因通量 (mcg/hr/cm ²)	部分B、C和D的平均氯己定通量 (mcg/hr/cm ²)	平均释放的氯己定量 /cm ² /24hr (微克)
0.17	213	0.09	2.2
0.5	64	0.16	3.8
1.0	51	0.12	2.8
1.5	43	0.15	3.4
2	38	0.13	3.2
2.5	30	0.10	2.4
3.1	22	0.07	1.6
3.6	20	0.06	1.5
4	18	0.07	1.7
4.5	14	0.04	1.0
5	12	0.05	1.3
5.5	11	0.04	1.0
6.5	6.7	0.03	0.6
7	7.2	0.03	0.7
7.5	6.1	0.03	0.6
8	4.5	0.02	0.5
9	3.0	0.02	0.5
9.5	2.8	0.03	0.5
10	2.2	0.02	0.5
11	1.5	0.02	0.5
12	1.1	0.02	0.5
14	0.6	0.02	0.4

[0131] 以上结果表明利多卡因和氯己定可同时地被装载进导管壁并从导管壁释放。该实验中的利多卡因释放通量通常高于实施例1中的释放通量。令人意外的是仅10℃温度增加(从40℃至50℃)可将利多卡因装载时间从约40天缩短至约2天。

[0132] 实施例8-使用利多卡因嵌入的福利导管

[0133] 将与实施例3的实验A中相似的,使用利多卡因嵌入福利导管,将其提供给看护者。将导管从该密封的小袋中取出,并且将通常用于该步骤的润滑剂涂抹在表面上。然后将导管插入至患者的泌尿道中。一旦其处于合适的位置,导管的表面与泌尿道的粘膜接触。然后导管壁中的利多卡因缓慢地从壁中渗出并进入粘膜,导致利多卡因从壁中延长释放。患者的粘膜失去知觉持续延长的时期(例如大于72小时)。

[0134] 实施例9-使用氯己定嵌入的中央静脉导管

[0135] 使用与实施例4相似的方法(使用中央静脉导管而不是福利导管)制造嵌入抗感染剂氯己定的中央静脉导管。患者可以以减少的感染风险使用导管。

[0136] 实施例10-pH对药物的嵌入和释放速度的影响

[0137] 三个相同的福利导管在不同的条件——主要是不同的溶液pH下——嵌入利多卡因和氯己定。特定地,导管是硅氧烷涂覆的乳胶导管(大小16F,Bardia123516A,CR Bard)。每个导管浸没在容纳在30mL玻璃罐中的装载溶液中。将罐在122°F(50°C)烘箱中加热48小时(导管1和2)或96小时(导管3)。每个罐中的溶液,按体积计约18mL,包含0.54g醋酸氯己定和0.61g利多卡因碱。两种药物最初大部分以未溶解的颗粒存在于溶液中。包括用于增加溶液pH的可变量的5%NaOH,如在表5中所列出的。

[0138] 表5-装载溶液的pH

[0139]

	5%NaOH的量	在释放试验时装载溶液的pH
导管1	0	7.4
导管2	0.15g	8.1
导管3	0.44g	8.7

[0140] 在约14天期间用与实施例7中使用的相似的方法测量从每个导管的氯己定和利多卡因的释放曲线。应该注意所有氯己定的量以用于制备HPLC标准品的醋酸氯己定的当量表示。以下表6列出了每个导管的平均氯己定通量(部分B、C和D的平均)。以下表7也列出了每个导管的平均利多卡因通量(部分B、C和D的平均)。

[0141] 表6-氯己定通量

[0142]

导管 1		导管 2		导管 3	
时间 (天)	平均氯己定通 量 (mcg/hr/cm ²)	时间 (天)	平均氯己定通 量 (mcg/hr/cm ²)	时间 (天)	平均氯己定通 量 (mcg/hr/cm ²)
0.17	0.09	0.17	0.96	0.17	16.61
0.5	0.16	0.5	0.20	0.5	2.88
1.0	0.12	1.04	0.18	1.04	0.93
1.5	0.15	1.5	0.08	1.5	0.56
2	0.13	2	0.06	2	0.38
2.5	0.10	2.52	0.06	2.52	0.37
3.1	0.07	3	0.04	3	0.30
3.6	0.06	3.5	0.05	3.5	0.26
4	0.07	4.02	0.05	4.02	0.24
4.5	0.04	4.5	0.05	4.5	0.29
5	0.05	5.02	0.04	5.02	0.27
5.5	0.04	5.5	0.04	5.5	0.27
6.5	0.03	6	0.03	6	0.20
7	0.03	7.04	0.03	7.04	0.25
7.5	0.03	7.52	0.04	7.52	0.25
8	0.02	8.02	0.04	8.02	0.22
9	0.02	9	0.03	9	0.22
9.5	0.03	9.5	0.03	9.5	0.25
10	0.02	10	0.03	10	0.18
11	0.02	11	0.04	11	0.19
12	0.02	12.04	0.03	12.04	0.17
14	0.02	13.08	0.03	13.08	0.16
14.2 5	-	14.25	0.03	14.25	0.14

[0143] 在14天期间从每平方厘米导管壁(部分B、C和D)释放的氯己定的平均量计算为导管1是16.2mcg,导管2是20.1mcg,以及导管3是101.55mcg,这指示嵌入在每平方厘米导管壁的氯己定的平均量高于那些量。

[0144] 可见导管3,其装载溶液具有较高的pH并且其热处理较长,在14天期间释放的氯己定比导管1和2多得多。导管3显著地较高的释放速度指示较高的pH(甚至分别仅仅0.6和1.3单位)可使显著更多的氯己定嵌入导管。虽然导管3热处理的时长是96小时,以及导管1和2为仅48小时,但是相信导管3中较高的药物装载主要是由于较高的pH,因为释放速度远大于不止两倍。

[0145] 表7-利多卡因通量

[0146]

导管 1		导管 2		导管 3	
时间 (天)	平均利多卡 因通量 (mcg/hr/cm ²)	时间 (天)	平均利多卡 因通量 (mcg/hr/cm ²)	时间 (天)	平均利多卡 因通量 (mcg/hr/cm ²)
0.17	213.50	0.17	160.53	0.17	131.34
0.5	64.41	0.5	75.09	0.5	69.02
1.0	50.93	1.04	40.53	1.04	40.15
1.5	42.74	1.5	36.63	1.5	35.15
2	38.49	2	27.41	2	31.14
2.5	29.82	2.52	22.51	2.52	23.57
3.1	22.33	3	19.63	3	20.43
3.6	20.14	3.5	15.79	3.5	16.50
4	18.49	4.02	13.46	4.02	14.00
4.5	13.73	4.5	11.61	4.5	11.42
5	12.37	5.02	9.50	5.02	9.21
5.5	10.87	5.5	8.31	5.5	8.17
6.5	6.74	6	6.76	6	5.60
7	7.21	7.04	4.16	7.04	4.65
7.5	6.09	7.52	4.86	7.52	4.79
8	4.50	8.02	3.61	8.02	3.61
9	2.96	9	2.44	9	2.43
9.5	2.82	9.5	2.52	9.5	2.57
10	2.15	10	1.85	10	1.92
11	1.46	11	1.34	11	1.31
12	1.09	12.04	1.08	12.04	1.05
14	0.63	13.08	0.79	13.08	0.79
14.25	-	14.25	0.56	14.25	0.56

[0147] 在14天期间从每平方厘米导管壁(部分B、C和D)释放的利多卡因的平均量为导管1是5108mcg,导管2是4203mcg,以及导管3是4093mcg。

[0148] 虽然参考某些实施方式已经描述了本公开,但本领域技术人员将认识到可做出各种修改、变化、省略和替代而不背离本公开的精神。因此期望本公开仅由所附的权利要求的范围限定。

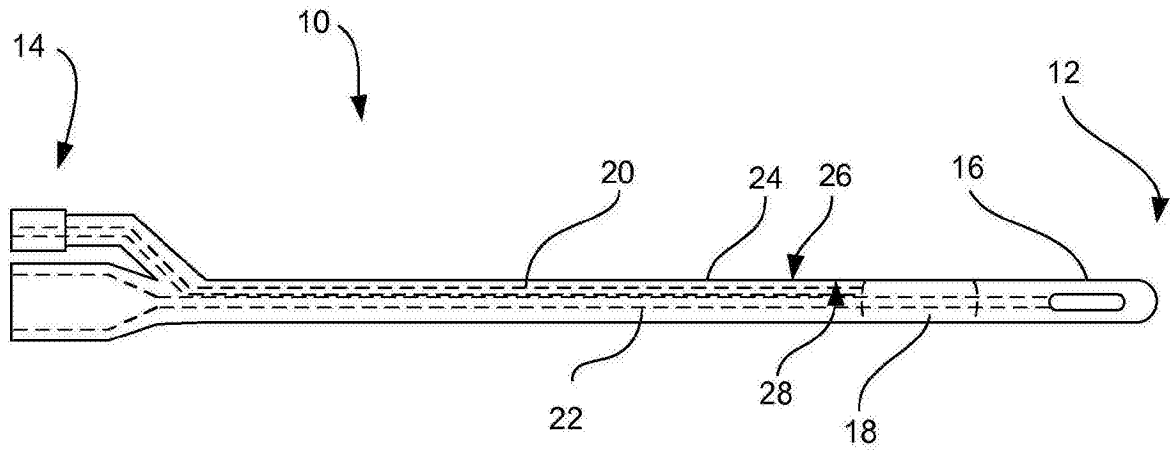


图1

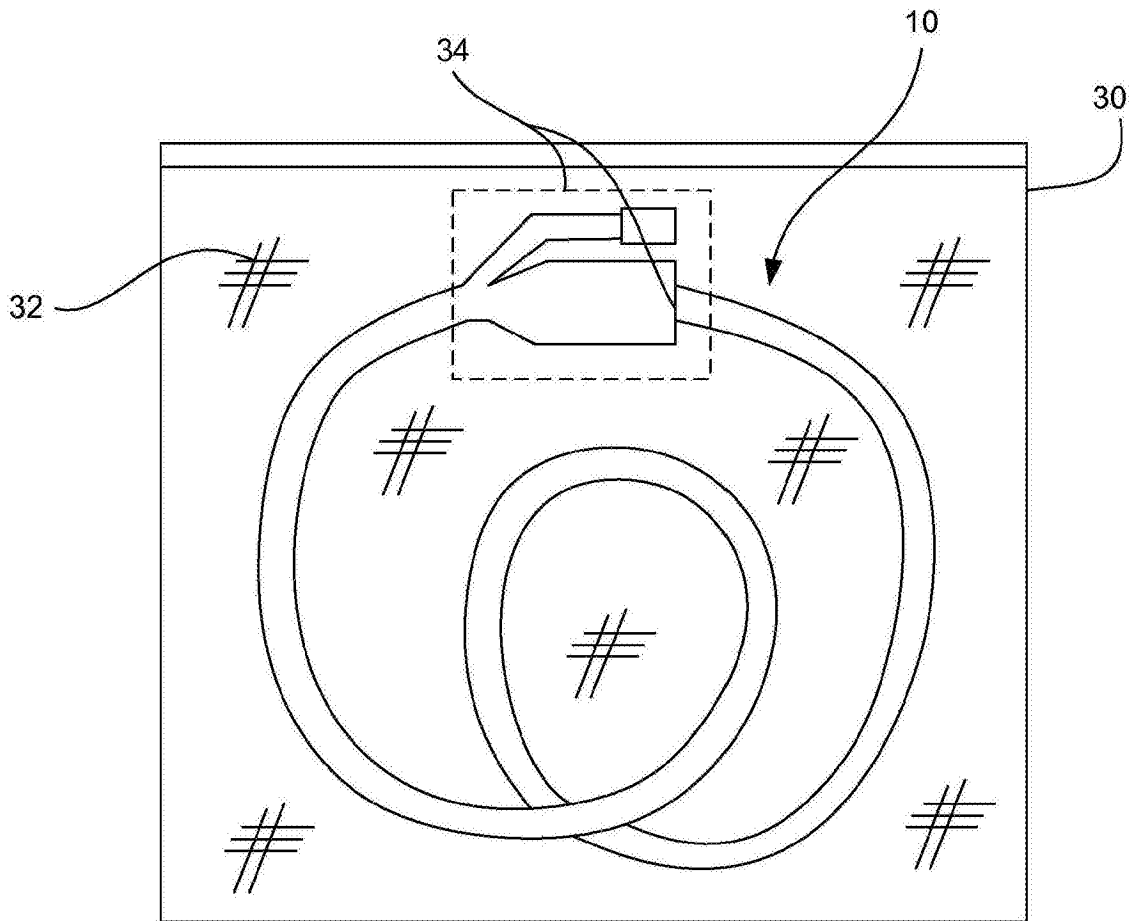


图2

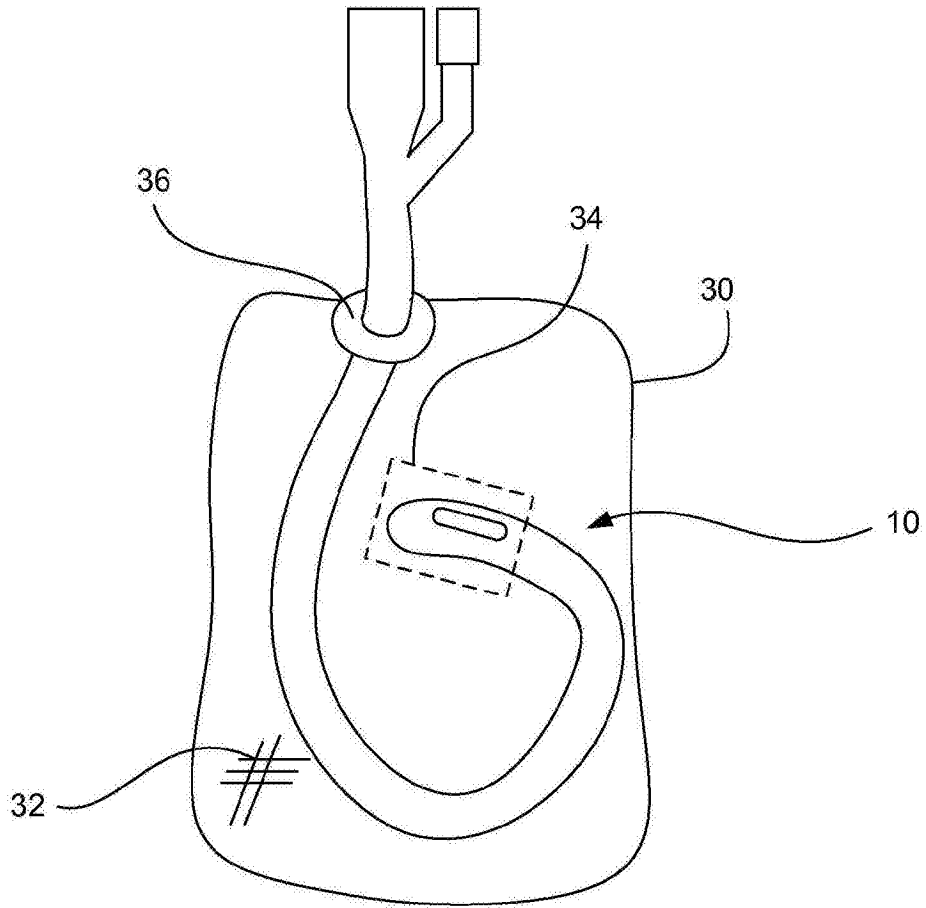


图3