



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I496597 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：103107311

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl. : A61M31/00 (2006.01)

A61K9/107 (2006.01)

A61K47/30 (2006.01)

A61P3/12 (2006.01)

(30)優先權：2003/11/13 美國

10/714,549

2004/02/09 美國

60/543,368

(71)申請人：匹史維迪亞美利堅公司(美國) PSIVIDA US, INC. (US)

美國

(72)發明人：史密茲 羅勃特 W SHIMIZU, ROBERT W. (US)；艾斯頓 保羅 ASHTON, PAUL

(GB)；古 洪 GUO, HONG (US)；周凱怡 CHOU, KANG-JYE (CA)；瓦森 大衛

A WATSON, DAVID A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 514539

US 5443505

US 6375972B1

審查人員：郭炎淋

申請專利範圍項數：85 項 圖式數：15 共 69 頁

(54)名稱

可注射之緩釋放輸送裝置及其製造方法

INJECTABLE SUSTAINED RELEASE DELIVERY DEVICES AND METHOD FOR THEIR
MANUFACTURE

(57)摘要

本發明係關於包括一芯之可注射藥物輸送裝置，該芯包含一或多種藥物及一或多種聚合物。該芯可被一或多個聚合物外層(本文稱之為「塗層」、「外皮」或「外層」)包繞。在某些具體實施例中，藉由擠出或者預成型一藥物芯之聚合物外皮來製備該裝置。該藥物芯可與外皮共擠出，或在已擠出外皮後將藥物芯插入至外皮中，並實施可能之固化。在其他具體實施例中，藥物芯可塗佈有一或多個聚合物塗層。該等技術可有效用於製造具有多種藥物調配物與外皮組合之裝置，該等裝置經選擇可以一適於使用標準或非標準型號針注射之形式控制藥物芯內藥物之釋放速率曲線及其各種其他特性。可藉由結合至少一聚合物、至少一藥物及至少一液體溶劑形成一液體懸浮液或溶液來製備該裝置，其中一經注射，此等懸浮液或溶液即經受一相變並形成一凝膠。此一構造可達成藥物之持續控制釋放。

800 . . . 裝置

802 . . . 藥芯

804 . . . 外皮

806 . . . 錨固座

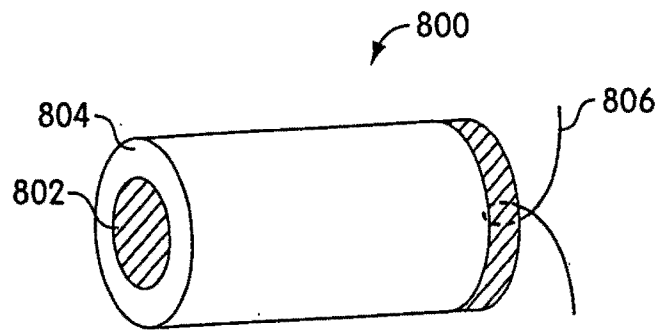


圖 8

發明摘要

※ 申請案號： 103107311 (由 93133899 分案)

※ 申請日： 93.11.5

※IPC 分類：A61M 31/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

【發明名稱】

可注射之緩釋放輸送裝置及其製造方法

INJECTABLE SUSTAINED RELEASE DELIVERY DEVICES
AND METHOD FOR THEIR MANUFACTURE

【中文】

本發明係關於包括一芯之可注射藥物輸送裝置，該芯包含一或多種藥物及一或多種聚合物。該芯可被一或多個聚合物外層(本文稱之為「塗層」、「外皮」或「外層」)包繞。在某些具體實施例中，藉由擠出或者預成型一藥物芯之聚合物外皮來製備該裝置。該藥物芯可與外皮共擠出，或在已擠出外皮後將藥物芯插入至外皮中，並實施可能之固化。在其他具體實施例中，藥物芯可塗佈有一或多個聚合物塗層。該等技術可有效用於製造具有多種藥物調配物與外皮組合之裝置，該等裝置經選擇可以一適於使用標準或非標準型號針注射之形式控制藥物芯內藥物之釋放速率曲線及其各種其他特性。可藉由結合至少一聚合物、至少一藥物及至少一液體溶劑形成一液體懸浮液或溶液來製備該裝置，其中一經注射，此等懸浮液或溶液即經受一相變並形成一凝膠。此一構造可達成藥物之持續控制釋放。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（8）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

800 裝置

802 藥芯

804 外皮

806 錨固座

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

可注射之緩釋放輸送裝置及其製造方法

INJECTABLE SUSTAINED RELEASE DELIVERY DEVICES
AND METHOD FOR THEIR MANUFACTURE

【技術領域】

本發明係關於可注射之緩釋放輸送裝置，本發明亦係關於可用於製備此等裝置之方法。

【先前技術】

Hong Guo等人之美國專利案第6,375,972號闡述了某些使用藥物芯與聚合物塗層之各種組合來控制藥物植入活體組織內之輸送速率之藥物輸送裝置，該案之全文以引用的方式併入本文中。儘管具有明顯優點，但此等裝置之尺寸減小作為正常產品發展週期之一部分卻使製造該等裝置變得更加困難。如'972號專利案所闡述，藥物容器可形成於藉由多種不同方法(包括向預成型管中注射藥物基質)對其提供支撐之管內。由於管更小及藥物基質材料更黏，該技術變得更加困難。

一解決該難題之方法揭示於一Kajihara等人所著文章(Journal of Controlled Release, 73, pp.279-291 (2001))中，該文章闡述了使用聚矽氧作為載劑製備蛋白質藥物用緩釋放調配物。該文章揭示內容之全文以引用的方式併入本文中。

減小緩釋放藥物輸送系統尺寸之另一方法揭示於2003年5月2日申請之美國專利申請案第10/428,214號中。儘管彼案之揭示內

容並不限於任何特定大小之裝置，但其中所揭示之共擠出技術適合製造小裝置。

儘管製造小型緩釋放藥物輸送裝置存在固有困難，但此等裝置已開始接近使裝置注射成為可能之尺寸。然而，仍需要經改良之可注射緩釋放藥物輸送系統及用於製備該等系統之技術。

【發明內容】

本發明係關於一可注射藥物輸送裝置，其包括一含有一或多種藥物及一或多種聚合物之芯。該芯可被一或多個聚合物外層(本文稱之為「塗層」、「外皮」或「外層」)包繞。在某些具體實施例中，藉由擠壓或者預成型一藥物芯之聚合物外皮可製備該裝置。該藥物芯可與外皮共擠出，或在已擠出外皮後將藥物芯插入外皮中，並實施可能之固化。在其他具體實施例中，藥物芯可塗佈有一或多個聚合物塗層。該等技術可有效用於製造具有多種藥物調配物與外皮組合之裝置，該等裝置經選擇可以一適於使用標準或非標準型號針注射之形式控制藥物芯內藥物釋放之速率曲線及其各種其他特性。可藉由混合至少一聚合物、至少一藥物及至少一液體溶劑形成一液體懸浮液或溶液來製備該裝置，其中一經注射，此等懸浮液或溶液可經受一相變並形成一凝膠。此一構造可達成藥物之持續控制釋放。

在使用一外皮之具體實施例中，該外皮對藥物或該裝置可能暴露之液體環境具有全透性、半透性或不透性。該藥物芯可包括一不明顯影響該藥物釋放速率之聚合物基質。另一選擇為，此一聚合物基質可影響該藥物之釋放速率。外皮、藥物芯之聚合物基質或兩者皆可生物蝕解。該裝置可製作成切割成藥物輸送裝置之長塊物質，其可未經塗佈以使藥物芯暴露於每一段之全部側或末

端處(若使用外皮)，或亦可塗佈一塗層，例如一對藥物具全透性、半透性或不透性之塗層或可生物蝕解塗層。

【圖式簡單說明】

上文已參照附圖詳細闡述了本申請案之發明內容，其中相同參考編號表示相同或相應之元件：

圖1顯示一用於共擠出藥物輸送裝置之設備；

圖2-5顯示各種經擠出調配物之釋放速率；

圖6顯示用於擠出一藥物輸送裝置用外皮之設備；

圖7係一用於製造一可注射藥物輸送裝置之方法流程圖；

圖8顯示一可注射藥物輸送裝置；

圖9顯示一可注射藥物輸送系統；及

圖10顯示某些裝置之釋放速率；

圖11顯示FA自一裝置之釋放速率；

圖12顯示自一裝置及一先前技術裝置之對照釋放速率；

圖13-15顯示某些藥物自一先前技術裝置之釋放速率。

【實施方式】

為提供對本發明之總體理解，本文將闡述某些具體實施例，包括用於可注射緩釋放藥物輸送裝置之系統及方法，該等緩釋放藥物輸送裝置具有使用擠出法製造之圓柱形橫截面。然而，應瞭解，本文所闡述之系統及方法可有效用於多種不同裝置，例如具有各種橫截面幾何形狀之裝置或具有兩或多個同心對準或不同心對準之不同活性藥劑芯之裝置。應進一步瞭解，本文所述任何藥物及外層之各種組合或本文中未具體提及之其他藥物或外層均在本發明揭示內容之範圍內且可有效用於本發明之可注射藥物輸送裝置中。在其他具體實施例中，藉由使用原位凝膠調配物及其他

輸送裝置(例如液體懸浮液)，本發明可輕易地適用於藥物之可注射輸送。所有此等具體實施例皆欲涵蓋於本文所述之本發明範圍內。

圖1展示了一用於共擠出藥物輸送裝置之設備。如圖1中所示，系統100可包括一包含至少一第一擠出機104及一第二擠出機106之共擠出裝置102，該等兩個擠出機皆以彼等熟諳擠出技術者所熟知之方式連接至一模頭108。該模頭108具有一出口110，藉此迫使共擠出材料自擠出機104、106擠出。該模頭108及/或出口110可形成擠出材料之橫截面形狀。可用作擠壓機104、106之合適市售擠出機包括Randcastle型RCP-0250 Microtruder(Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, New Jersey)及其相關加熱器、控制器及相關硬體。舉例而言，擠出機之實例亦揭示於美國專利案第5,569,429號、第5,518,672號及第5,486,328號中。

擠出機104、106可以一習知方式經由模頭108擠出材料，以生成一複合共擠出產品112，該產品在出口110離開模頭108。每一擠出機104、106皆可經由模頭108擠出一種以上材料以製備一複合共擠出產品112。該系統100亦可具有兩個以上擠出機用以擠出，例如，相鄰或同心之藥物基質或額外之外層。該產品112可包括一外皮114及一芯116。如本文中更詳盡之闡述，外皮114可係前述'972號專利案之裝置中之藥物不透性管112、212及/或312(或其前體)，且該芯116可係'972號專利案之裝置中之容器114、214及/或314(或其前體)。

一般而言，共擠出產品112可具一外徑，該外徑適於與一大小介於約30號針至約12號針之間的針一起使用，或適於與一內徑大小介於約0.0055英吋至約0.0850英吋之間的針一起使用。應瞭

解，共擠出產品112可塗佈有一或多個附加層，且其初始大小應使經塗佈裝置具一與具體針大小相對應之外徑。亦應瞭解，針大小之範圍僅具示例性，本文所述系統可用於製造可與較上述具體引用之彼等為大或為小之針一起使用的可注射裝置。應進一步瞭解，本文所用術語「可注射裝置」並不嚴格意指上述可僅使用皮下注射針注射之裝置。相反，該術語應予以廣泛理解，且其可包括經由一關節鏡、導尿管或其他醫療裝置投與之裝置。類似地，術語「注射」及「經注射」意在包括藉由較皮下注射針更廣泛之方式投與，例如藉由關節鏡、導尿管或其他醫療裝置。在某些具體實施例中，可於一患者之眼部附近以眼內或眼周注射方式注射該裝置。

在一擠出過程中，可控制擠出參數，例如流體壓力、流速及正擠出材料之溫度。可選擇合適之擠出機，使其能夠以足以在各種大小之模頭108及出口110下形成產品112之壓力及流速輸送共擠出材料，供製成一產品，該產品經切割成片段後可注射於一患者中。本文所用術語「患者」係指人類或非人類動物。正如下文中更詳盡之闡述，擬經由擠壓機104、106擠出之材料之選擇亦影響擠出過程，並牽扯擠出過程及整個系統100之附加參數。

系統100可包括附加處理裝置，其可進一步處理擠出機104、106擠出之材料及/或擠出產品112。舉例而言且不具限制性，系統100可進一步包括一固化站118，其當產品112通過該站時可至少部分將其固化。固化站118可固化外皮114、芯116或外皮114與芯116兩者，且可當產品112通過固化站118時，或以與擠出材料之通過相協調之間歇方式持續作用於擠出產品。固化站118可應用熱能、紫外線輻射或某些其他適於固化產品112中聚合物之能

量。應瞭解，外皮114及/或芯116中可使用相應的可固化聚合物，例如加熱可固化聚合物或輻射可固化聚合物。一般而言，固化程度可藉由控制固化站118所施用能量來控制。

可提供一切斷站120，其可將產品112切斷或以其他方式切割成一系列更短產品112_i。該切斷站120可使用任何合適的用於切割擠出產品112之技術，該等技術可根據產品112係固化、未固化或部分固化而有所不同。舉例而言，切斷站120可應用鉗子、剪子、切片刀或任何其他技術。切斷站120所用技術可根據產品112之每一切割斷部分之期望構型而不同。舉例而言，若期望具有開放端部以添加一擴散膜或其他功能性塗層，則採用剪切技術較為合適。然而，若期望在切割時即密封每一端部，則可使用鉗子。若期望每一端或短產品112_i之不同組具有不同之切割，則可提供多種切割設備。

適合與共擠出裝置102一起使用來分別製備外皮114及芯116之材料122、124為數眾多。在該方面，'972號專利案闡述了許多適合用於製備可植入藥物輸送裝置之材料，更特定言之，該等材料適合用於可注射藥物輸送裝置。用作材料122、124之材料較佳應選擇為能夠通過系統100擠出且對其規定特性產生不良影響。舉例而言，對於彼等對芯116中之藥物具不透性之材料，應選擇一在經由一擠出裝置處理後仍係或仍保持不透性之材料。類似地，對於在藥物輸送裝置完全構造完後將接觸患者生物組織之材料，可選擇生物相容材料。適合用作材料122、124之聚合物包括(但不限於)：聚(己內酯)(PCL)、乙烯醋酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(醋酸乙烯酯)(PVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚氰基丙烯酸烷基

酯、聚胺基甲酸酯、耐綸或其共聚物。在包括乳酸單體之聚合物中，該乳酸可係D-、L-或D-及L-異構體之任何混合物。

除聚合物外，非水溶劑(例如PEG)在製備芯116時可有效用作材料122、124。舉例而言，可有效應用可溶解芯116中所用聚合物之非水溶劑、可引起芯116相變之非水溶劑、或可方便擠出(例如，藉由提供一更大工作溫度範圍)之非水溶劑或其他方便處理產品112之非水溶劑。

可藉由選擇擬供入擠出機104製備內部藥物芯116之材料124來規定或表示某些擠出參數。熟諳此項技術者不難瞭解，擠出裝置一般包括一或多個加熱器及一或多個螺桿驅動器、柱塞或其他壓力產生裝置。擠出機之一目的可係提高正擠出材料之溫度、流體壓力或上述兩者。當待由擠出機104處理及擠出之材料中包括一醫藥活性藥物時，此可出現諸多困難。該活性藥物可能受到加熱及/或暴露於對藥物效能帶來不良影響之高壓下。當藥物本身擬夾含於一聚合物基質中，且因此一聚合物材料亦與藥物在擠出機104中一起混合、加熱及/或加壓時，該困難更趨嚴重。所選材料124應使產品112之芯116中之藥物活性足以於注射時產生期望效果。而且，當藥物與一聚合物混合以在擠出芯116中形成一基質時，所選形成基質之聚合物材料較佳應使該基質不破壞藥物之穩定性。所選基質材料應使經由該基質之擴散幾乎或根本不影響藥物自基質之釋放速率。此外，基質中所用藥物之粒徑可選擇為對藥物溶解具控制效應。

所選用於擠出產品112之材料122、124應在藥物輸送裝置之釋放期間保持穩定。視情況，所選材料應使藥物輸送裝置已於一預定時間釋放藥物後可原位腐蝕，即可生物蝕解。所選材料亦應

使該等材料在輸送裝置之期望壽命期間保持穩定、不明顯腐蝕且材料之孔隙大小不改變。視情況，所選材料122、124之一或二者可在控制或有助於控制任何活性藥物釋放速率之速率下生物蝕解。應瞭解，可同樣根據可生物蝕解特性來選擇其他材料(例如局部或整個裝置上之額外塗層)。

故，一方面，本文闡述了一種選擇擬於一共擠出製程中使用之材料來製造可注射之藥物輸送裝置之方法。一般而言，材料122、124之材料選擇過程可如下進行：(1)選擇一或多種藥物；(2)選擇一種或一類可擠出之材料；(3)評價該材料或該類材料以確定其是否影響及如何影響經選擇藥物自該材料或該類材料之釋放速率；(4)評價該材料或該類材料之穩定性及物理化學特性；(5)評價該材料或該類材料基質內藥物之穩定性；及(6)評價該材料或該類材料以確定當該材料或該類材料與所選藥物形成一基質時其是否會阻止生物分子(例如蛋白質材料)遷移進入基質及與藥物發生交互作用。故，該內部材料具有至少兩種功能：允許共擠出或擠出該芯；及抑制或阻止芯中之藥物腐蝕或降解。該系統之一優點係可控制藥物自輸送裝置至不同環境(例如不同組織類型或不同疾病狀況)之釋放速率間之差異。

材料122、124可包括一或多種醫藥活性藥物、基質成形聚合物、任何生物材料(例如脂質(包括長鏈脂肪酸)及石蠟)、抗氧化劑，且在某些情況下亦包括釋放改質劑(例如水或表面活性劑)。該等材料在擠出製程期間可生物相容並保持穩定。活性藥物與聚合物之混合物可在處理條件下擠出。所用基質成形聚合物或任何生物材料應能攜帶一足夠量之活性藥物，以在期望時間段中產生治療上之有效作用。亦較佳者為，用作藥物載劑之材料對藥物活

性不具有害效應或不具明顯有害效應。

可根據芯116內一或多種藥物之滲透性來選擇外皮114及芯116中所用聚合物或附著於外皮114及/或芯116上之塗層。滲透性必然係一相對術語。本文所用術語「可滲透」意指對一物質可滲透或實質上可滲透，除非另有說明，該物質一般係指裝置輸送之藥物(舉例而言，一膜自裝置被輸送進入之環境對一生物流體可滲透)。本文所用術語「不滲透」意指對物質不可滲透或實質上不可滲透，除非另有說明，該物質一般係指裝置輸送之藥物(舉例而言，一膜自裝置被輸送進入之環境對一生物流體不可滲透性)。術語「半滲透」意指對某些物質可選擇性滲透，而對其他物質不可滲透。應瞭解，在某些情況下，一膜對一藥物可滲透，且該膜亦可實質上控制藥物擴散或通過該膜之速率。因此，一可滲透膜亦可係一釋放速率限制膜或釋放速率控制膜，且在某些情況下，該膜之可滲透性可係控制裝置釋放速率之最明顯特徵之一。故，若裝置之一部分塗佈有一可滲透塗層，且裝置之其餘部分塗佈有一不可滲透塗層，則本發明涵蓋，儘管某些藥物可穿過不可滲透塗層，但藥物將主要通過僅塗佈可滲透塗層之裝置部分釋放。

用作活性藥物載劑之聚合物或其他生物材料可選擇為使藥物自載劑之釋放速率係由藥物自身之物理化學特性而非藥物載劑之特性來決定。所選活性藥物載劑亦可係一釋放改質劑，或可添加一釋放改質劑以調節釋放速率。舉例而言，有機酸(例如檸檬酸及酒石酸)可用於促進弱鹼性藥物擴散穿過釋放介質，而添加胺類(例如三乙醇胺)可促進弱酸性藥物之擴散。具一酸性或鹼性pH值之聚合物亦可用於促進或降低活性藥物之釋放速率。舉例而

言，PLGA可在基質中提供一酸性微環境，原因係其水解後具酸性pH值。對一疏水藥物而言，可包含一親水試劑以提高其釋放速率。

在生成芯116之材料中亦可應用表面活性劑以改變其特性。藉由以某種方式於基質中納入一適當化合物可調節芯116中任何聚合物基質之電荷、親油性或親水性。舉例而言，表面活性劑可用於增強難溶或疏水組合物之濕潤性。合適表面活性劑之實例包括葡聚糖、聚山梨糖酯及月桂基硫酸鈉。更具體而言，表面活性劑之特性及用途已為吾人所熟知，且在本發明之某些藥物輸送裝置中，較佳可將其納入於芯116中。

下文將更詳盡論述共擠出之處理參數。

溫度：處理溫度(擠出溫度)應低於活性藥物、聚合物及釋放改質劑(若存在)之降解溫度。可保持該溫度以使基質成形聚合物能容納足夠量之活性藥物來達成期望藥物用量。舉例而言，當藥物-聚合物摻合物於100°C下擠出時，PLGA可攜帶高達55%之丙酮氟欣諾隆(fluocinolone acetonide)(FA)，但於120°C下擠出時，PLGA可攜帶65%之丙酮氟欣諾隆。該藥物-聚合物摻合物於處理溫度下應展示優良流動特性，以確保終產品之均勻性並達成期望之拉伸比，故可較好地控制終產品之大小。

螺桿轉速：可將該共擠出系統中兩台擠出機之螺桿轉速設定在能將預定量之聚合物外皮114與相應量之藥物芯116材料共擠出並獲得預期厚度之聚合物外皮114之轉速。舉例而言：在一較擠出機104轉速低9倍之轉速下操縱擠出機106，可製備10重量%之PCL外皮114及90重量%之FA/PCL藥物芯116，其限制條件為擠出機104及106具相同螺桿大小。亦可使用不同螺桿大小，並適當調

整其轉速。

藉由下述步驟可將一藥物或其他化合物與一聚合物混合：於一溶劑中溶解該聚合物，將該溶液與該藥物或其他化合物混合，且若需要處理該組合物以提供一可擠出糊狀物。亦可應用彼等熟諳此項技術者熟知之熔體-造粒技術(包括無溶劑之熔體-造粒)以將藥物及聚合物納入至一可擠出糊狀物中。

圖2-5展示了各種經擠出調配物之釋放速率。FA自不具共擠出聚合物外皮之FA/PCL(例如75/25)或FA/PLGA(例如60/40)之釋放速率皆顯現一兩階段釋放模式：一突發釋放階段及一緩釋放階段(參見圖2及圖3)。當PCL基質中之FA水平(用量)自75%降至60%或40%時，突發釋放階段變得不明顯(圖2與圖3-5相比)。細察圖3及4中所示數據即可看出共擠出製備物(藥物在帶有一PLGA外皮之聚合物基質中)到達接近零-級釋放之時間較不具PLGA外皮塗層之製備物為短。如圖4及5所示，一具有PLGA作為外皮塗層之共擠出FA/聚合物芯基質可明顯將突發效應降至最低。

經切斷之藥物輸送裝置可於一端敞開，以使藥物芯暴露。可選擇欲共擠出形成產品112之藥物芯116之材料124及共擠出熱量、壓力及固化站118，以使藥物芯之基質材料可抑制或阻止酵素、蛋白質及其他材料進入藥物芯，否則藥物尚未有機會自裝置釋放即會被溶解。當芯變空時，基質可變弱並破裂。然後，外皮114將於內部及外部受到水及酶促作用二者之降解。如下文進一步之論述，可使用美國專利案第6,051,576號中所闡釋之技術鍵合具高溶解度之藥物以形成具低溶解度之偶聯物；或者，可將若干藥物鍵合在一起形成大至足以保留在基質中之分子。

形成外皮114之材料122可選擇為能藉由一非熱源固化。如上

所述，較高溫度可對某些藥物產生不良影響。故，該系統之一方面係關於選擇及擠出一可藉由非加熱之方法固化之材料，該等方法包括(但不限於)催化、輻射及蒸發。舉例而言(且不具限制性)，材料122中可使用或包括能夠藉由電磁(EM)輻射固化之材料，例如於可見光或近可見光(例如，紫外線或藍光波長)範圍內。在該實例中，固化站118可包括一或多個相應之EM輻射源，例如強光源、已調諧雷射器或諸如此類，其可在產品112前進通過固化站118時對材料進行固化。舉例而言(且不具限制性)，可使用以丙烯酸為主之可固化黏合劑作為材料122。

其他參數可影響藥物自一可注射藥物輸送裝置之藥物芯116之釋放速率，例如該芯基質之pH。藥物芯之材料124可包括一pH緩衝液或諸如此類來調節基質之pH，以進一步適應終產品112中之藥物釋放速率。舉例而言，有機酸(例如檸檬酸、酒石酸及琥珀酸)可用來於基質中創造一酸性微環境pH。持續較低之pH值可促進弱鹼性藥物擴散穿過藥物溶解時形成之孔。若係一弱酸性藥物，可使用一胺類(例如三乙醇胺)促進藥物之釋放速率。亦可使用一聚合物作為一pH依賴性釋放改質劑。例如，PLGA可提供基質中之酸性微環境，其原因係其水解後具酸性pH值。

一種以上藥物可包括於材料124中且因此包括於產品112之芯116中。該等藥物可具相同或不同之釋放速率。作為一實例，5-氟尿嘧啶(5-FU)具極佳之水溶性，因此很難維持藥物之控制釋放。另一方面，類固醇(例如丙炎松(triamcinolone acetonide)(TA))更具親油性並可提供一更緩慢之釋放曲線。當5-FU與TA之混合物形成一顆粒(或藉由壓縮或藉由共擠出)時，該顆粒可提供持續5天之5-FU經控制釋放，以給予一直接短期之藥物效應，同時提供持續更

長時間之TA經控制釋放。故，可將一5-FU與TA及/或輔助藥物或其前藥之混合物單獨或與其他藥物及/或聚合物成份一起擠出形成芯116。

除上述具體實施例外，彼等熟諳此項技術者應瞭解，所採用諸多裝置及調配物中之任何一種供與本文所述系統一起使用。該芯可包含一與一生物相容固體(例如，一生物可蝕解聚合物)及一有效試劑相結合之生物相容流體或油。在某些具體實施例中，內芯可以一膠體形式輸送，而在某些其他具體實施例中，內芯可以一微粒或流體形式輸送，該微粒或流體一旦接觸水或生理液即刻轉化為一凝膠。該類型系統之實例闡述於(例如)2003年9月11日申請之美國專利案臨時申請案第60/501,947號中。該'947號申請案亦達成可注射液體之輸送，該等液體一經注射即刻經受一相變並原位轉變為凝膠輸送媒劑。此等液體可與本文所述可注射裝置一起使用。

原位可注射凝膠組合物可與本文所述系統一起使用，其包含一原料藥物、一生物相容溶劑(例如，聚乙二醇(PEG))及一生物相容及生物可蝕解聚合物。該調配物之某些具體實施例特別合適，例如彼等達成注射溶解、分散或懸浮於PEG中之固體藥物顆粒之具體實施例及容許給一患者注射一含藥物之聚合物凝膠之具體實施例。原位可注射凝膠組合物之實例可於2003年6月26日申請之美國臨時專利申請案第60/482,677號中找到。

本文所用術語「藥物」意欲包括所有投與哺乳動物時可提供局部或全身生理或藥理效應之藥劑，包括(不加限制)任何下文闡述中所註明之專一性藥物及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

多種不同藥物可納入本文所述之裝置中。舉例而言，合適之藥物包括：類固醇、 α 受體促效劑、 β 受體拮抗劑、碳酸酐酶抑制劑、腎上腺素激導劑、生理學有效的肽及/或蛋白質、抗腫瘤藥、抗生素、鎮痛藥、消炎劑、肌肉鬆弛劑、抗癲癇劑、抗潰瘍劑、抗過敏藥、強心劑、抗心律不整劑、血管舒張劑、抗高血壓劑、抗糖尿病劑、抗高血脂藥、抗凝劑、溶血劑、抗結核藥、激素、麻醉拮抗劑、破骨抑制劑、成骨促進劑、血管發生抑制劑、抗菌藥、非類固醇消炎劑(NSAIDs)、糖皮質激素或其他消炎腎上腺皮質類固醇、生物鹼鎮痛藥(例如類鴉片鎮痛藥(opioid analgesics))、抗病毒劑(例如核苷抗病毒劑或非核苷抗病毒劑)、抗良性前列腺肥大(BPH)劑、抗真菌化合物、抗增殖作用化合物、抗青光眼化合物、免疫調節化合物、細胞運輸/遷移阻抗劑、細胞因子聚乙二醇化試劑、 α -封阻劑、抗雄激素、抗膽鹼劑、嘌呤激導劑、多巴胺激導劑、局部麻醉劑、香草精類、氧化亞氮抑制劑、抗細胞凋亡劑、巨噬細胞活化抑制劑、抗代謝物、神經保護劑、鈣通道阻斷劑、 γ -氨基丁酸(GABA)拮抗劑、 α 促效劑、抗精神病劑、酪胺酸激酶抑制劑、核苷化合物及核苷酸化合物、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之NSAIDs包括：雙氯芬酸(diclofenac)、依託度酸(etoldolac)、非諾洛芬(fenoprofen)、夫洛非寧(floctafenine)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、氯諾昔康(lornoxicam)、嗎拉宗(morazone)、萘普生(naproxen)、呱立索唑(perisoxal)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬

(suprofen)、琥布宗(suxibuzone)、托匹星(tropesin)、希莫洛芬(ximoprofen)、紫托洛芬(zaltoprofen)、齊留通(zileuton)及佐美酸(zomepirac)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之碳酸酐酶抑制劑包括：布林唑胺(brinzolamide)、乙醯唑胺(acetazolamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、依索唑胺(ethoxzolamide)及多佐胺(dorzolamide)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之腎上腺素激導劑包括：溴莫尼定(brimonidine)、阿可樂定(apraclonidine)、布那唑嗪(bunazosin)、左倍他洛爾(levobetaxolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、卡替洛爾(carteolol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、非諾特羅(fenoterol)、美替洛爾(metipranolol)及克侖特羅(clenbuterol)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之 α 受體促效劑包括溴莫尼定及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之 β 受體拮抗劑包括倍他洛爾(betaxolol)及噻嗎洛爾(timolol)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之抗病毒劑包括奈韋拉平(nevirapine)及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之生物鹼鎮痛藥包括：地素嗎啡(desmorphine)、地佐辛(dezocine)、二氫埃托啡(dihydromorphine)、依他佐辛(eptazocine)、乙基嗎啡(ethylmorphine)、格拉非寧(glafenine)、氫

嗎啡酮(hydromorphone)、雙甲氧苄醇胺(isoladol)、凱托米酮(ketobenidone)、p-乳吩嗪胺(p-lactophetide)、左啡烷(levorphanol)、莫他琴諾(moptazinol)、美他佐辛(metazocin)、美托酮(metopon)、嗎啡(morphine)、納布啡(nalbuphine)、納美芬(nalmefene)、烯丙嗎啡(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、去甲左啡諾(norlevorphanol)、去甲嗎啡(normorphine)、羥嗎啡酮(oxmorphine)、噴他佐辛(pentazocine)、苯呱利定(phenperidine)、非尼拉朵(phenylramidol)、曲馬多(tramadol)及維米醇(viminol)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之甾皮質激素包括：21-乙酸孕烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、醋酸阿那考它夫(anacortave acetate)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質甯酮(corticosterone)、皮質酮(cortisone)、可的伐啞(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟潑尼酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluzacort)、氟氯奈德(flucoronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮氟欣諾隆(flucinolone acetonide)、氟輕鬆(flucinonide)、氟氯奈德(flucoronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、氟

可丁酯 (fluocortin butyl)、氟可龍 (fluocortolone)、氟米龍 (fluorometholone)、醋酸氟培龍 (fluperolone acetate)、氟潑尼龍 (fluprednisolone)、氟羥可舒松 (flurandrenolide)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、氫可他酯 (hydrocortamate)、氫化可的松 (hydrocortisone)、甲潑尼松 (meprednisone)、甲潑尼龍 (methylprednisolone)、帕拉米松 (paramethasone)、強的松龍 (prednisolone)、強的松龍 21-二乙氨基醋酸酯 (prednisolone 21-diethylaminoacetate)、醋酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)、福莫可他 (formocortal)、氯替潑諾依碳酸酯 (loteprednol etabonate)、甲羥松 (medrysone)、呋喃甲酸莫米松 (mometasone furoate)、潑尼卡酯 (prednicarbate)、強的松龍 (prednisolone)、強的松龍 25-二乙氨基醋酸酯、強的松龍磷酸鈉 (prednisolone sodium phosphate)、潑尼松 (prednisone)、強的松龍戊酸酯 (prednival)、潑尼立定 (prednylidene)、曲安西龍 (triamcinolone)、丙炎松、苯曲安奈德 (triamcinolone benetonide) 及己曲安奈德 (triamcinolone hexacetonide)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

其他合適之類固醇包括：哈西奈德 (halcinonide)、丙酸哈貝他索 (halbetasol propionate)、鹵米松 (halometasone)、醋酸鹵潑尼松 (halopredone acetate)、異氟潑尼龍 (isoflupredone)、氯替潑諾依碳酸酯、馬潑尼酮 (mazipredone)、利美索龍 (rimexolone) 及替可的松 (tixocortol)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之 BPH 藥物包括：非那雄胺 (finasteride) 及奧沙特隆 (osaterone)、其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前

藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之抗腫瘤化合物包括：阿利維A酸(alitretinoin)(9-順視黃酸(9-cis-retinoic acid))；博來黴素(bleomycin)，包括博來黴素A；卡培他濱(capecitabine)(5'-脫氧-5-氟-胞苷)(5'-deoxy-5-fluorocytidine)；卡柔比星(carubicin)；氯脲菌素(chlorozotocin)、色黴素(chromomycins)(包括色黴素A₃)、克拉屈濱(cladribine)；秋水仙鹼(colchicine)、阿糖胞苷(cytarabine)；柔紅黴素(daunorubicin)；秋水仙胺(demecolcine)、二甲葉酸(denopterin)、多西他賽(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxyfluridine)、阿黴素(doxorubicin)；屈他雄酮(dromostanolone)、依達曲沙(edatrexate)、依諾他濱(enocitabine)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、雌莫司汀(estramustine)；依託泊苷(etoposide)；氮尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、福美坦(formestane)、吉西他濱(gemcitabine)；伊立替康(irinotecan)；香菇多糖(lentinan)、氯尼達明(lonidamine)、美侖孕酮(melengestrol)、美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)、氮甲蝶呤(methotrexate)；二溴衛矛醇(mitolactol)；諾加黴素(nogalamycin)；降二氫愈創木酸(nordihydroguaiaretic acid)、橄欖黴素(olivomycin)(例如橄欖黴素A)、紫杉醇(paclitaxel)；噴托他丁(pentostatin)；吡柔比星(pirarubicin)、光輝黴素(plicamycin)、泊非黴素(porfiromycin)、潑尼莫司汀(prednimustine)、嘌呤黴素(puromycin)；雷莫司汀(ranimustine)、利托菌素(ristocetin)(例如利托菌素A)；替莫唑胺(temozolamide)；替尼泊苷(teniposide)；雷替曲塞(tomudex)；托泊替康(topotecan)；殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司

(ubenimax)、伐蘆比星(valrubicin)(N-三氟乙醯基阿黴素-14-戊酸酯 (N-trifluoroacetyladiamycin-14-valerate))、長春瑞濱(vinorelbine)、長春滅瘟鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及佐柔比星(zorubicin)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

合適之抗細菌化合物包括：卷黴黴素(capreomycin)，其包括卷黴黴素IA、卷黴黴素IB、卷黴黴素IIA及卷黴黴素IIB；卡波黴素(carbomycin)，其包括卡波黴素A；卡蘆莫南(carumonam)；頭孢克洛(cefaclor)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢曲秦(cefatrizine)、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢唑林(cefazolin)、頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢卡品匹伏(cefcapene pivoxil)、頭孢克定(cefclidin)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托侖(cefditoren)、頭孢曲松(cefime)、頭孢他美(ceftamet)、頭孢甲肟(cefmenoxime)、頭孢美唑(cefmetzole)、頭孢米諾(cefminox)、頭孢地秦(cefodizime)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢呱酮(cefoperazone)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢胺噻肟(cefotaxime)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢咪唑(cefpimizole)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢沙定(cefroxadine)、頭孢磺啖(cefsulodin)、頭孢他啖(ceftazidime)、頭孢特侖(cefteram)、頭孢替唑(ceftezole)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢噻呋(ceftiofur)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢唑南(cefuzonam)、腦水腫(cephalexin)、頭孢來星(cephalogycin)、頭孢噻啖(cephaloridine)、頭孢菌素 C(cephalosporin C)、頭孢噻吩

(cephalothin)、頭孢匹林(cephapirin)、頭孢黴素(cephamycin)(例如頭孢黴素 C)、頭孢黴定(cephradine)、金黴素(chlortetracycline)；克拉黴素(chlarithromycin)、氯潔黴素(clindamycin)、氯甲西林(clometocillin)、氯莫環素(clomocycline)、氯唑西林(cloxacillin)、環西林(cyclacillin)、達氟沙星(danofloxacin)、地美環素(demeclocyclin)、越黴素 A(destomycin A)、雙氯西林(dicloxacillin)、雙氯西林、地紅黴素(dirithromycin)、多西環素(doxycyclin)、依匹西林(epicillin)、紅黴素 A(erythromycin A)、乙胺丁醇(ethambutol)、芬貝西林(fenbenicillin)、氟氧頭孢(flomoxef)、氟苯尼考(flurfenicol)、氟氯西林(floxacin)、氟甲喹(flumequine)、福提黴素 A(fortimicin A)、福提黴素 B(fortimicin B)、複安欣(forfomicin)、弗拉他酮(foraltadone)、梭鏈孢酸(fusidic acid)、慶大黴素(gentamycin)、異煙腺葡萄糖醛酸內酯(glyconiazide)、胍甲環素(guamecycline)、海他西林(hetacillin)、伊達比星(idarubicin)、亞胺培南(imipenem)、異帕米星(isepamicin)、交沙黴素(josamycin)、卡那黴素(kanamycin)、露黴素(leumycin)(例如露黴素 A₁)、林可黴素(lincomycin)、洛美沙星(lomefloxacin)、氯碳頭孢(loracarbef)、賴甲環素(lymecycline)、美羅培南(meropenam)、美坦西林(metampicillin)、美他環素(methacycline)、甲氧西林(methicillin)、美洛西林(mezlocillin)、小諾米星(micronamycin)、麥迪黴素(midecamycin)(例如麥迪黴素 A₁)、米卡黴素(mikamycin)、米諾環素(minocycline)、絲裂黴素(mitomycin)(例如絲裂黴素 C)、拉氧頭孢(moxalactam)、莫匹羅星(mupirocin)、萘夫西林(nafcillin)、奈替米星(netilicin)、諾卡迪恩(nocardian)(例

如 norcardian A)、竹桃黴素 (oleandomycin)、氧四環素 (oxytetracycline)、帕尼培南 (panipenam)、帕珠沙星 (pazufloxacin)、培那西林 (penamecillin)、青黴素類 (penicillins)(例如青黴素G、青黴素N及青黴素O)、青黴咪唑酸 (penillic acid)、盤尼西林 (penicillin)、培洛黴素 (peplomycin)、苯氧乙基青黴素 (phenethicillin)、匹呱環素 (pipacyclin)、呱拉西林 (piperacilin)、吡利黴素 (pirlimycin)、匹氨西林 (pivampicillin)、匹夫胺卡 (pivcefalexin)、泊非黴素、丙匹西林 (propiallin)、喹那西林 (quinacillin)、核糖黴素 (ribostamycin)、利福布汀 (rifabutin)、利福米特 (rifamide)、利福平 (rifampin)、利福黴素 SV (rifamycin SV)、利福噴汀 (rifapentine)、利福昔明 (rifaximin)、利替培南 (ritipenem)、雷其塔黴素 (rekitamycin)、羅利環素 (rolitetracycline)、薔薇黴素 (rosaramicin)、羅紅黴素 (roxithromycin)、山環素 (sancycline)、紫蘇黴素 (sisomicin)、司帕沙星 (sparfloxacin)、大觀黴素 (spectinomycin)、鏈脲黴素 (streptozocin)、磺苄西林 (sulbenicillin)、舒他西林 (sultamicillin)、酞氨西林 (talampicillin)、替考拉寧 (teicoplanin)、替莫西林 (temocillin)、四環素 (tetracyclin)、硫鏈絲菌肽 (thostrepton)、硫姆林 (tiamulin)、替卡西林 (ticarcillin)、替吉莫南 (tigemonam)、替米考星 (tilmicosin)、妥布拉黴素 (tobramycin)、丙大觀黴素 (tropospectromycin)、曲伐沙星 (trovafloxacin)、泰洛星 (tylosin) 及萬古黴素 (vancomycin)、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

抗增殖作用/抗有絲分裂藥物及前藥包括天然產物，例如：長春生物鹼 (vinca alkaloid)(例如長春滅瘟鹼、長春新鹼

(vincristine) 及 長 春 瑞 濱) 、 紫 杉 醇 、 表 鬼 臼 毒 素 (epididodophyllotoxin)(例如依託泊苷、替尼泊苷)、抗生素類(例如放線菌素(actinomycin)、柔紅黴素、阿黴素及伊達比星)、蒽環類抗生素(anthracycline)、米托蒽醌(mitoxantrone)、博來黴素、光輝黴素(光神黴素(mithramycin))及絲裂黴素、酵素(例如(L-天冬醯胺酶)；抗血小板前藥；抗增殖作用/抗有絲分裂烷基化前藥，例如氮芥(nitrogen mustard)(氮芥(mechlorethamine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及其類似物、美法侖、苯丁酸氮芥(chlorambucil))、吡丙啶(ethylenimine)及安乃近(methylmelamine)(六甲密胺(hexamethylmelamine)及噻替呱(thiotepa))、烷基磺酸鹽-白消安(alkyl sulfonates-busulfan)、亞硝基脲(nitrosoureas)(亞硝基脲氮芥(carmustine)(BCNU)及其類似物、鏈脲黴素)、三氮烯(triazene)、達卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC)；抗增殖作用/抗有絲分裂抗代謝物，例如葉酸類似物(氨甲蝶呤)、嘧啶類似物(氟尿嘧啶、氮尿苷及阿糖胞苷)、嘌呤類似物及相關抑制劑(巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴托他丁及2-氯脫氧腺苷(2-chlorodeoxyadenosine)(克拉屈濱)；鉑配位錯合物(順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin))、丙卡巴井(procarbazine)、羥基脲(hydroxyurea)、米托坦(mitotane)、氨基魯米特(aminogluthimide)；激素(例如雌激素(estrogen)、黃體酮(progestin))；抗凝劑(例如肝素(heparin)、合成性肝素鹽及其他凝血酵素(thrombin)抑制劑)；溶纖維蛋白前藥(fibrinolytic prodrug)，例如組織纖維溶酶原激動劑(tissue plasminogen activator)、鏈激酶(streptokinase)及尿激酶(urokinase)、阿斯匹靈

(aspirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、阿昔單抗(abciximab)；抗遷移劑(antimigratory)；抑制分泌劑(antisecretory)(佈雷菲爾德菌素(breveldin))；消炎劑，例如腎上腺皮質類固醇(氫化可的松(cortisol)、皮質酮、氟氫可的松(fludrocortisone)、膚輕松(flucinolone)、潑尼松、強的松龍、甲潑尼龍、曲安西龍、倍他米松及地塞松(dexamethasone))、NSAIDS(水楊酸(salicylic acid)及衍生物、阿斯匹靈、乙醯胺基酚(acetaminophen)、吲哚(indole)及茛醋酸(indene acetic acid)(吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)及依託度酸(etodalac))、雜芳基醋酸(托美丁(tolmetin)、雙氯芬酸及酮咯酸)、芳基丙酸(例如布洛芬及衍生物)、鄰胺基苯甲酸(甲芬那酸(mefenamic acid)及甲氯芬那酸(meclofenamic acid))、依諾利康酸(enolic acid)(吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、保泰松(phenylbutazone)及氧苯沙特拉酮(oxyphenthatrizone))、萘丁美酮(nabumetone)、金化合物(金諾芬(auranofin)、金硫葡萄糖(aurothioglucose)、金硫丁二鈉(gold sodium thiomalate))；免疫抑制劑(例如環孢菌素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)(FK-506)、西羅莫司(sirolimus)(納巴黴素(rapamycin))、硫唑嘌呤(azathioprine)及黴酚酸酯(mycophenolate mofetil))；血管生成劑(angiogenic agents)，例如血管內皮生長因素(VEGF)、成纖維細胞生長因子(FGF)；血管緊張肽受體封阻劑；氮氧化物供體；反義寡核苷酸及其組合物；細胞週期抑制劑、mTOR抑制劑、生長因子信號轉導激酶抑制劑、新血管增生抑制劑、血管發生抑制劑及細胞凋亡抑制劑、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。

本文所闡述之系統可有效用於抗病毒劑之投與。故，一方面，本文揭示了一種用於治療或降低逆轉錄病毒或慢性病毒感染風險之方法，其包含向需要此一治療之患者注射一包括一抗病毒劑之緩釋放藥物輸送系統，其中該藥劑之劑量可釋放至少7天。該系統之另一方面係提供一種用於治療或降低逆轉錄病毒或慢性病毒感染風險之方法，其包含向需要此一治療之患者注射一包括一抗病毒劑之緩釋放藥物輸送系統，其中該藥劑之釋放可維持至少7天該藥劑於血漿中之所需濃度。

在某些具體實施例中，該系統可降低母親向孩子傳播病毒感染之風險。病毒感染之實例包括：HIV、鮑溫樣丘疹病(Bowenoid Papulosis)、水痘(Chickenpox)、兒童HIV疾病、人牛痘(Human Cowpox)、C型肝炎(Hepatitis C)、登革熱(Dengue)、腸道病毒(Enteroviral)、疣狀表皮發育不良(Epidermodysplasia Verruciformis)、傳染性紅斑(Erythema Infectiosum)(第五病(Fifth Disease))、Buschke及Lowenstein大尖銳濕疣(Giant Condylomata Acuminata of Buschke and Lowenstein)、手-腳-口病(Hand-Foot-and-Mouth Disease)、單純性皰疹(Herpes Simplex)、皰疹病毒6(Herpes Virus 6)、帶狀皰疹(Herpes Zoster)、Kaposi水痘(Kaposi Varicelliform Eruption)、麻疹(Rubeola Measles)、擠乳人小結(Milker's Nodules)、傳染性軟疣(Molluscum Contagiosum)、猴痘(Monkeypox)、接觸傳染性膿瘡和接觸性膿皰性皮膚炎(Orf)、玫瑰疹(Roseola Infantum)、德國麻疹(Rubella)、天花(Smallpox)、病毒性出血熱(Viral Hemorrhagic Fevers)、生殖器疣(Genital Warts)及非生殖器疣(Nongenital Warts)。

在某些具體實施例中，抗病毒劑係選自疊氮尿苷

(azidouridine)、安那黴素(anasmycin)、金剛烷胺(amantadine)、溴乙烯基德奧蘇西汀(bromovinyldeoxusidine)、氯乙烯基德奧蘇西汀(chlorovinyldeoxusidine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去羥肌苷(didanosine)、1-脫氧氮雜-D-葡萄糖(deoxynojirimycin)、雙脫氧胞苷(dideoxycytidine)、二去氧肌苷(dideoxyinosine)、雙脫氧核苷(dideoxynucleoside)、地昔洛韋(desciclovir)、脫氧無環鳥苷(deoxyacyclovir)、依度尿苷(edoxuidine)、恩韋肱(enviroxime)、非西他濱(fiacitabine)、福斯卡美(foscarnet)、非阿尿苷(fialuridine)、氟胸苷(fluorothymidine)、氮尿苷、金絲桃素(hypericin)、干擾素(interferon)、介白素(interleukin)、羥乙磺酸鹽(isethionate)、奈韋拉平(nevirapine)、噴他脒(pentamidine)、三氮唑核苷(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、史他弗汀(stavirdine)、沙格司亭(sargramostin)、蘇拉明(suramin)、天花粉(trichosanthin)、三溴胸苷(tribromothymidine)、三氯胸苷(trichlorothymidine)、阿糖腺苷(vidarabine)、其朵弗里汀(zidoviridine)、紮西他賓(zalcitabine)及3-疊氮基-3-脫氧胸苷(3-azido-3-deoxythymidine)。在某些具體實施例中，抗病毒劑係選自奈韋拉平、地拉韋啉(delavirdine)及依法韋瑞(efavirenz)。在較佳具體實施例中，抗病毒劑係奈韋拉平。

在其他具體實施例中，抗病毒劑係選自：2',3'-二去氧腺苷(2',3'-dideoxyadenosine)(ddA)、2',3'-雙脫氧鳥苷(2',3'-dideoxyguanosine)(ddG)、2',3'-雙脫氧胞苷(2',3'-dideoxycytidine)(ddC)、2',3'-雙脫氧胸苷(2',3'-dideoxythymidine)(ddT)、2',3'-雙脫氧-雙脫氧胸苷(2',3'-dideoxy-dideoxythymidine)(ddTT)、2'-脫氧-3'-硫胞嘧啶(2'-deoxy-3'-thia-

cytosine)(3TC或拉米夫定(lamivudine))、2',3'-雙脫氧-2'-氟腺苷(2',3'-dideoxy-2'-fluoroadenosine)、2',3'-雙脫氧-2'-氟肌苷(2',3'-dideoxy-2'-fluorinosine)、2',3'-雙脫氧-2'-氟胸苷(2',3'-dideoxy-2'-fluorothymidine)、2',3'-雙脫氧-2'-氟胞嘧啶(2',3'-dideoxy-2'-fluorocytosine)、2',3'-雙脫氧-2',3'-二脫氫-2'-氟胸苷(2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro-2'-fluorothymidine)(Fd4T)、2',3'-雙脫氧-2'-β-氟腺苷(2',3'-dideoxy-2'-beta-fluoroadenosine)(F-ddA)、2',3'-雙脫氧-2'-β-氟肌苷(2',3'-dideoxy-2'-beta-fluoro-inosine)(F-ddI)及2',3'-雙脫氧-2'-β-氟胞嘧啶(2',3'-dideoxy-2'-beta-fluorocytosine)(F-ddC)。

在某些具體實施例中，抗病毒劑係選自磷酸單甲酸三鈉(trisodium phosphomonoformate)、韋更昔洛(ganciclovir)、三氟胸苷(trifluorothymidine)、無環鳥苷(acyclovir)、3'疊氮基-3'胸苷(3'azido-3'thymidine)(AZT)、二去氧肌苷(ddI)、碘苷(idoxuridine)。

抗病毒藥物之實例係選自由下述各物組成之群：無環鳥苷、疊氮尿苷、安那黴素(anasmycin)、金剛烷胺、溴乙烯基德奧蘇西汀(bromovinyldeoxusidine)、氯乙烯基德奧蘇西汀(chlorovinyldeoxusidine)、阿糖胞苷、去羥肌苷、1-脫氧氮雜-D-葡萄糖、雙脫氧胞苷、二去氧肌苷、雙脫氧核苷、地昔洛韋、脫氧無環鳥苷、依度尿苷、恩韋肱、非西他濱、福斯卡美(foscarnet)、非阿尿苷、氟胸苷、氮尿苷、韋更昔洛、金絲桃素、干擾素、介白素、羥乙磺酸鹽、碘苷、奈韋拉平、噴他咪、三氮唑核苷、金剛乙胺、史他弗汀、沙格司亭、蘇拉明、天花粉、三氟胸苷、三溴胸苷、三氯胸苷、磷酸單甲酸三鈉、阿糖腺苷、其朵弗里汀、紮西他賓及3-疊氮基-3-脫氧胸苷。

在某些具體實施例中，抗病毒劑係一可抑制或降低HIV感染或HIV易感性之藥劑。非核苷類似物較佳，且其包括化合物，例如(僅列舉幾個)奈韋拉平、地拉韋啉及依法韋瑞。然而，亦可使用核苷衍生物(儘管並非較佳)，其包括化合物，例如：3'疊氮基-3'胸苷(AZT)、二去氧肌苷(ddI)、2',3'-二去氧腺苷(ddA)、2',3'-雙脫氧鳥苷(ddG)、2',3'-雙脫氧胞苷(ddC)、2',3'-雙脫氧胸苷(ddT)、2'3'-雙脫氧-雙脫氧胸苷(d4T)及2'-脫氧-3'-硫胞嘧啶(3TC或拉米夫定)。亦可使用鹵代核苷衍生物，其包括(例如)2',3'-雙脫氧-2'-氟核苷(例如2',3'-雙脫氧-2'-氟腺苷、2',3'-雙脫氧-2'-氟肌苷、2',3'-雙脫氧-2'-氟胸苷、2',3'-雙脫氧-2'-氟胞嘧啶)及2'3'-雙脫氧-2',3'-二脫氫-2'-氟核苷(其包括(但不限於)2'3'-雙脫氧-2',3'-二脫氫-2'-氟胸苷(Fd4T)、2'3'-雙脫氧-2'-β-氟腺苷(F-ddA)、2'3'-雙脫氧-2'-β-氟肌苷(F-ddI)及2',3'-雙脫氧-2'-β-氟胞嘧啶(F-ddC))。

在實施本發明時，可使用此一化合物之任何醫藥上可接受形式，即，遊離鹼或其醫藥上可接受之鹽或酯。舉例而言，醫藥上可接受之鹽包括硫酸鹽、乳酸鹽、醋酸鹽、硬脂酸鹽、鹽酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽及其類似物。

本文所用短語「醫藥上可接受之載劑」係指一醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如一液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或封裝材料，其參與自身體之一器官或一部分向身體之另一器官或另一部分攜帶或轉運主體拮抗劑。在可與調配物其他成份相容且不損害患者之意義上，每一載劑必須係「可接受的」。某些可用作醫藥上可接受之載劑材料之實例包括：(1)糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，例如羧甲基團纖維素鈉、乙基團纖維素及醋

酸纖維素；(4)經粉末化之磺耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石粉；(8)賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；(9)油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；(10)二醇類，例如丙二醇；(11)多元醇類，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；及(16)其他用於醫藥調配物中之無毒可相容物質。

所用輔助藥物或前藥可以一持續方式輸送藥物。在某些具體實施例中，輔助藥物及前藥適合用在上述藥物輸送裝置之芯116或外皮114中。使用輔助藥物及前藥之緩釋放系統之實例參見美國專利案第6,051,576號。該案之全文以引用的方式併入本文中。在其他具體實施例中，可包括輔助藥物及前藥與凝膠、懸浮液及本文所述之其他具體實施例。

本文所用術語「輔助藥物」係指一第一組成部分，其化學連接至至少一個與該第一組成部分相同或不同之其他組成部分上。結合前，單個組成部分重構為相同部分或其輔助藥物之醫藥活性形式。組成部分可藉由可逆之共價鍵結(例如酯、醯胺、胺基團甲酸酯、碳酸鹽、環狀縮酮、硫代酸酯、硫代醯胺、硫代胺基團甲酸酯、硫代碳酸鹽、黃原酸鹽及磷酸酯鍵結)連接在一起，以使其在身體中所需位置處解離再生活性形式之藥物化合物。

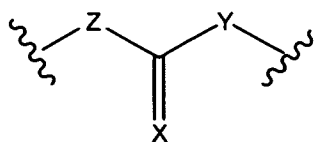
本文所用術語「組成部分」係指經連接後可製備一本文所述本發明輔助藥物的兩或多個醫藥活性部分之一。在本發明之某些具體實施例中，相同組成部分的兩個分子經結合後生成一二聚物(其可具有亦可不具有一對稱平面)。在提及游離、非結合形式部分之上下文下，術語「組成部分」係指一醫藥活性部分，或在其

與另一醫藥活性部分結合生成一輔助藥物前，或在輔助藥物經水解以去除兩或多個組成部分間之鍵結後。在此等狀況下，在結合前，組成部分在化學上與相同部分或其輔助藥物之醫藥活性形式相同。

術語「前藥」係擬涵蓋在生理條件下能轉化為本發明之治療活性藥劑之化合物。通常用於製備前藥之方法係包含在生理條件下經水解可將前藥轉化為一活性生物部分之經選擇部分，例如酯類。在其他具體實施例中，前藥可由一宿主動物之酶活性來轉化。前藥一般可藉由化學修飾一生物活性部分來製備。用於選擇及製備合適前藥衍生物之習知步驟闡述於(例如)Design of Prodrugs, ed.H.Bundgaard, Elsevier, 1985中。

在提及本發明之輔助藥物之上下文中，術語「一組成部分之殘基」係指輔助藥物之彼部分：其在結構上衍生自一除官能基外之組成部分，且藉由該官能基該部分可與另一組成部分連接。舉例而言，若官能團係-NH₂且組成基團可與另一組成部分形成一醯胺(-NH-CO-)鍵結，則該組成部分之殘基係組成部分之一部分，其包括醯胺之-NH-，但不包括當形成醯胺鍵結時丟失之氫(H)。在該種意義上，本文所用術語「殘基」類似於肽及蛋白質化學中所用單詞「殘基」之意義，其係指一肽中之胺基酸殘基。

輔助藥物可自兩或多個直接或藉由一連接基團共價連接在一起的組成部分製備而成。殘基間之共價鍵結包括一鍵結結構，例如：



其中Z係O、N、-CH₂-、-CH₂-O-或-CH₂-S-，Y係O或N，且X

係O或S。藉由鍵結類型、組成部分之選擇及/或輔助藥物之物理形式可控制單個組成部分之解離速率。經選擇鍵結類型之不穩定性具酶特異性。在某些具體實施例中，該鍵結在酯酶存在下係選擇性不穩定。在本發明之其他具體實施例中，該鍵結係化學不穩定，例如，對於酸或鹼催化之水解。在某些具體實施例中，連接基團不包括一糖類、一經還原之糖、一焦磷酸鹽或一磷酸基團。

生理學不穩定之鍵結可係任何在接近生理液中發現之彼等條件下不穩定之鍵結。該鍵結可係一直接鍵結(例如酯、醯胺、胺基團甲酸酯、碳酸鹽、環狀縮酮、硫代酸酯、硫代醯胺、硫代胺基團甲酸酯、硫代碳酸鹽、黃原酸鹽、磷酸酯、磺酸鹽或胺基團磺酸鹽鍵結)或可係一連接基團(例如一C₁-C₁₂二醇、一C₁-C₁₂羥基鏈烷酸、一C₁-C₁₂羥基烷基胺、一C₁-C₁₂二酸、一C₁-C₁₂胺基酸或一C₁-C₁₂二胺)。特佳之鍵結係一直接之醯胺、酯、碳酸鹽、胺基團甲酸酯及胺基團磺酸鹽鍵結，及藉由琥珀酸、水楊酸、二甘醇酸、氧雜酸、氧雜亞甲基(oxamethylene)及其鹵化物之鍵結。該等鍵結在生理條件(通常意指pH為約6至約8)下呈不穩定態。鍵結之不穩定性取決於鍵結之特定類型、生理液之準確pH及離子強度及是否存在趨於在活體內催化水解反應的酵素。一般而言，當輔助藥物尚未溶於一生理液時，可相對於鍵結之穩定性量測活體內鍵結之不穩定性。故，儘管某些輔助藥物於某些生理液中相對穩定，但與其係純淨或溶解於非生理液(例如非水溶劑(例如丙酮))中之情形相比，其對活體內(或於活體外，不論自然發生還是模擬發生，當其溶解於生理液中時)之水解較敏感。故，該不穩定鍵結係如此，以致當輔助藥物溶解於一水溶液中時，驅使反應向包括上述組成部分之水解產物方向進行。

以採用下述合成方案之一中所述之方式合成用於製備一與本文所述系統一起使用之藥物輸送裝置之輔助藥物。一般而言，若擬直接連接第一及第二組成部分，則於適合製備一在生理條件下不穩定之鍵結之條件下，使該第一組成部分與該第二組成部分縮合。在某些狀況下，有必要封閉該兩部分之一個、另一個或二者上之某些反應基團。若擬藉由一連接體(例如氧雜亞甲基、琥珀酸或二甘醇酸)共價鍵結該些組成部分，則較佳之情形係首先使該第一組成部分與連接體縮合。在某些狀況下，較佳之情形係在一合適溶劑(例如乙腈)中在合適觸媒(例如，包括EDCI(1-乙基團-3-(3-二甲基團胺基團丙基團)-碳化二亞胺)及DCC(DCC：二環己基團碳化二亞胺)之碳化二亞胺)之存在下或在一適於排除縮合過程之水或其他反應產物之條件下(例如回流或分子篩)或其兩或多個之組合之條件下實施反應。在使第一組成部分與連接體縮合後，經結合之第一組成部分及連接體可隨後與第二組成部分縮合。此外，在某些狀況下，較佳之情形係在一合適溶劑(例如乙腈)中在合適觸媒(例如，包括EDCI及DCC之碳化二亞胺)存在下或在一適於排除縮合過程之水或其他反應產物之條件下(例如回流或分子篩)或在其兩或多個之組合之條件下實施反應。若已封閉一或多個活性基團，則較佳之情形係在選擇性條件下移除封閉基團，然而，若封閉基團及經封閉基團之水解產物係生理上無危害，則保持活性基團處於封閉態亦較佳。

熟諳此項技術者應瞭解，雖然將二酸、二醇、胺基酸等闡述為合適之連接體，但其他連接體亦涵蓋於本發明中。舉例而言，雖然本文所述輔助藥物之水解產物可包含一二酸，但用於達成該連接之實際試劑可係(例如)一醯鹵(例如琥珀醯鹵)。熟諳此項技

術者應瞭解，其他可能之酸、醇、胺基酸、硫酸根合基及胺磺醯基衍生物可用作達成相應連接之試劑。

若第一及第二組成部分擬藉由一共價鍵結直接連接，實施基本上相同之製程，但在此狀況下無需添加一連接體之步驟。該第一及第二組成部分僅在適於製備共價鍵結之條件下結合。在某些狀況下，較佳之情形係封閉該等兩個組成部分之一個、另一個或二者上之某些活性基團。在某些情況下，較佳情形係使用一合適之溶劑(例如乙腈)、一適於生成直接鍵結之觸媒(例如包括EDCI及DCC之碳化二亞胺)或設計用於排除冷凝過程之水(例如回流)或其他反應副產物之條件。

在某些情況下，儘管該第一及第二部分可以其最初形式直接連接，但亦可衍生活性基團來增加其反應性。舉例而言，若第一部分係一酸且第二部分係一醇(即，具一游離羥基基團)，可衍生該第一部分以生成相應之醯鹵(例如醯基氯或醯基溴)。熟諳此項技術者應瞭解，藉由使用傳統之衍生原料製備本文所述輔助藥物，亦存在其他增加本文所述輔助藥物之產率、降低其生產成本及增加其純度之可能性。

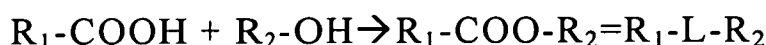
輔助藥物之第一及第二組成部分可係任何藥物，包括上面所列舉之任何藥劑、及其類似物、衍生物、醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、輔助藥物及其受保護形式。在某些具體實施例中，該第一及第二組成部分係不同藥物；在其他具體實施例中，其係相同藥物。

在某些輔助藥物之具體實施例中，該第一組成部分係NSAID。在某些具體實施例中，該第二組成部分係腎上腺皮質類固醇。在某些具體實施例中，該第一組成部分係5-FU且該第二組

成部分係TA。在某些具體實施例中，該第一組成部分係β-內醯胺抗生素(例如阿莫西林)且該第二組成部分係β-內醯胺酶抑制劑(例如棒地酸鹽(clavulanate))。

本發明之實例性反應方案闡釋於如下面方案1-4中。該等方案可藉由替換其他具至少一個官能基之治療劑而廣義化，該治療劑可直接或間接藉由一醫藥上可接受之連接體與另一具類似或不同官能基之治療劑形成一共價鍵結。熟諳此項技術者應瞭解，該等方案亦可使用其他合適之連接體而廣義化。

方案1



其中L係一酯連接體-COO-，且R₁及R₂分別係第一及第二組成部分或藥理部分之殘基。

方案2

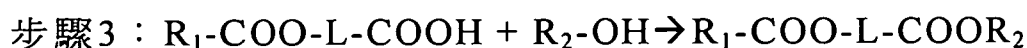


其中L係一醯胺連接體-CONH-，且R₁及R₂具上述給定意義。

方案3

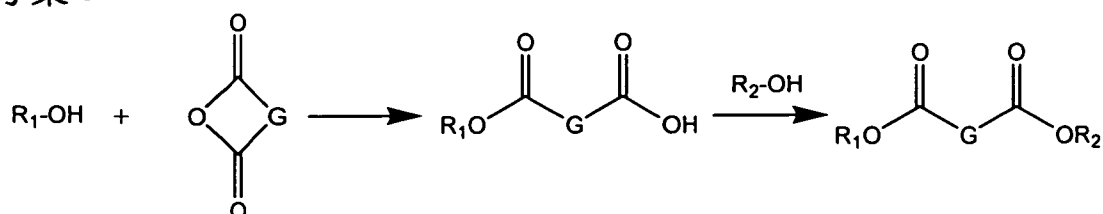


其中Prot係一合適之可逆保護基團。



其中R₁、L及R₂具上述給定意義。

方案4



其中 R_1 及 R_2 具上述給定意義，且G係一直接鍵結、一 C_1 - C_4 伸烷基、一 C_2 - C_4 伸烯基、一 C_2 - C_4 伸炔基或一1,2-稠合環，且G與酸酐基團一起可形成一環狀酸酐。合適之酸酐包括琥珀酸酐、戊二酸酐、馬來酸酐、二甘醇酸酐及鄰苯二甲酸酐。

如上所述，藥物亦可包括於材料122中，且其因此包含於一擠出產品片段112₁之外皮114中。此可提供具一初始突發釋放之二階段釋放，以便當此一系統首先置於體內時，所釋放總藥物之大部分可自外皮114釋放。然後，更多藥物可自芯116釋放。包含於外皮114中之藥物可與芯116內之藥物相同。另一選擇為，包含於外皮114中之藥物可與包含於芯116中之藥物不同。舉例而言，芯116可包括5-FU而外皮114可包括TA或氯替潑諾依碳酸鹽。

如上面某些具體實施例中所述，應瞭解，各種材料可用作外皮114以獲得不同釋放速率曲線。舉例而言，如前述'972號專利案中所述，一外層(例如外皮114)可由一滲透性、半滲透性或非滲透性附加層('972號專利案中元件編號110、210及310)所包裹，或其本身可由一滲透性或半滲透性材料形成。故，使用'972號專利案中所充分論述之技術及材料可使共擠出裝置具有一或多個層。舉例而言，能夠同時共擠出三種材料之共擠出裝置可使該等附加層具有一第三同心共擠出材料。藉由此等滲透性或半滲透性材料，芯中之活性藥劑可以各種控制速率釋放。另外，即使據認為係非滲透性之材料，亦可在某些情況下允許芯116中之藥物或其它活性藥劑釋放。故，外皮114之滲透性可有助於活性藥劑隨時間之釋放速率，且其可用作一參數來控制一已使用裝置隨時間之釋放速率。

此外，可將一共擠出產品112之連續物質切斷成具有(例如)一

包裹芯116之非滲透性外皮114之裝置112_i，每一段進一步塗佈有一半滲透性或滲透性塗層以控制經由其暴露端之釋放速率。類似地，外皮114、或其一或多個層，或一包繞裝置之層可以一已知速率生物蝕解，以便芯材料在一段時間後沿管之部分或全長或在其一或兩端暴露出來。

故，應瞭解，由於外皮114及包繞一共擠出裝置之一或多個附加層採用不同之材料，可控制已使用裝置之輸送速率以獲得多種釋放速率曲線。

產品112之擠出(且更特定而言，共擠出)可達成產品尺寸之緊公差。頃發現，影響藥物自一產品112所形成裝置之釋放速率之重要因子係外皮114之內徑，其與藥物擴散可用(至少初始)總表面積相關。故，藉由維持外皮114內徑之緊公差，可降低成批裝置之藥物芯之釋放速率之變化。輸送裝置之外徑亦可藉由改變處理參數(例如輸送機速度及模具直徑)來控制。

實例

一由兩個Randcastle微型擠出機(Randcastle microtruder)、一同心共擠出模具及一輸送機組成之共擠出生產線可用於製造一FA用可注射輸送裝置。FA之微米化粉末可與下述基質成形材料形成顆粒：藥物用量水平為一40%或60%之PCL或聚(醋酸乙烯酯)(PVAC)。所得混合物可經共擠出以製備一複合管形產品，其可具有或不具有PLGA或EVA作為一外層。使用pH 7.4之磷酸鹽緩衝液實施活體外釋放研究，以評價FA自不同輸送裝置之釋放特性。

混合100克FA粉末與375克及167克40% PCL溶液，以分別製備40%及60%藥物用量調配物，藉此可製備出用於形成藥物芯之

FA顆粒。在顆粒於55°C烘箱乾燥2小時後，可手動或使用一低溫磨碎機將其研磨成20網目大小。所得藥物/聚合物混合物可用作材料124，且可使用兩個Randcastle型RCP-0250微型擠出機與作為材料122之PLGA共擠出，以製備一複合共擠出管形產品112。

如圖2-5中所描述，上述實例中所述之製備物能提供FA之長期緩釋放。自圖中可看出，FA自一無外部聚合物塗層之PCL基質中之釋放甚快於自具PLGA外皮者中之釋放。其顯現一兩階段釋放模式：一突發釋放階段，隨後一緩慢釋放階段。另一方面，具PLGA塗層之製備物可給出長達至少5個月之FA線性釋放(不管藥物水平如何)。該PLGA塗層看似能夠將突發效應明顯降至最低。吾人亦觀察到，FA之釋放速率與基質內藥物用量水平成正比。與PLGA相比，EVA極大地延緩了FA之釋放。除釋放速率之變化外，應瞭解，不同聚合物可具有不同之擠出物理特性。

在共擠出之可注射藥物輸送裝置中，藉由使用內部基質成形材料與外部聚合物材料之不同組合可減緩藥物(例如類固醇)之釋放。此使得該等裝置適於各種期望藥物(包括類固醇)係經控制且緩釋放之應用中。如下所述，亦可使用簡單擠出(即，一單一材料或混合物之擠出)來擠出一外皮，該外皮隨後在一非擠出製程中經固化且填充一藥物芯混合物。

圖6示出一用於擠出藥物輸送裝置用外皮之裝置。如圖所示，一系統600可包括一擠出裝置602，該擠出裝置602具有一以彼等熟諳擠出技術者習知之方式連接至一模頭608之擠出機604。該模頭608具一出口610，來自擠出機604之材料被強制經該出口排出。該模頭608及/或出口610可確定經擠出物質之橫截面形狀。市售擠出機可用作擠出機604，包括Randcastle型RCP-0250微型擠

出機(Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, New Jersey)及其相關加熱器、控制器及諸如此類。擠出機之實例亦闡述於(例如)美國專利第5,569,429號、第5,518,672號及第5,486,328號中。一般而言，系統600可係一上面參考圖1所述之系統，但不同之處在於：中心芯未與外皮614共擠出，而留下一敞開中心區域622。

亦可提供一固化站618及一切斷站620，且其可如上面參考圖1所述。應瞭解，中心區域622在重力下易於陷縮。在一具體實施例中，擠出材料612可垂直擠出，以便在無重力陷縮外皮614之壁面並產生不期望之黏附及閉合中心區域622之狀況下固化及/或切斷擠出材料612。擠出材料612可在切斷站620切斷成複數個片段612_i供形成一緩釋放藥物輸送裝置用外皮。

應瞭解，可使用其他技術來預成型可有效用於製備本文所述可注射藥物輸送裝置之管或細管。一已成功應用之技術係將一合適外徑之金屬絲(例如Nitinol絲)浸入一未經固化之聚醯亞胺或其他合適聚合物中。然後可固化該聚醯亞胺。隨後，可將該金屬絲自聚醯亞胺中抽出以提供可注射或可插入所需藥物調配物之聚合物管。舉例而言，該項技術已用於構建下面圖10中所描繪之裝置。

類似地，使用預成型藥物或藥物基質材料芯可構建可注射裝置。藉由擠出、壓縮或其他方式可製備該芯，且其隨後經噴霧或塗佈上一具合適特性之材料膜。無論是製成片段還是製成一擬切成片段之長條材料，該芯皆可在一未固化之聚合物或其他合適材料中浸塗，且若合適，其可經固化以製備合適尺寸之藥物輸送裝置。

根據裝置用芯之類型及所需釋放速率曲線，聚合物外層(不

管其如何製備)可係滲透性、非滲透性或部分滲透性。該外層亦可包括一或多個孔，該等孔可提供生理液或水進入及活性藥劑自芯流出之途徑。該外層亦可為生物可蝕解或非生物可蝕解。生物可蝕解外層可以一高於或低於(或等於)芯蝕解之速率蝕解，該芯本身可為生物可蝕解或非生物可蝕解。用於外層之合適材料包括任何生物相容之聚合物，其包括(但不限於)PCL、EVA、PEG、PVA、PLA、PGA、PLGA、聚醯亞胺、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺基甲酸酯、耐綸或其共聚物。在包括乳酸單體之聚合物中，乳酸可係D-、L-或任何D-及L-異構體之混合物。所有此等外層適於與本文所述之任何可注射裝置一起使用。

在某些具體實施例中，可使用(例如)上述擠出或壓縮技術將該芯製作成一藥物基質，該藥物基質可單獨控制芯內一或多種藥物之釋放速率。在此等具體實施例中，聚合物外層全部可忽略，或者可使用一影響可注射裝置其他特性之層(包括潤滑劑或黏合劑)塗佈該芯。

圖7係一用於製備一可注射藥物輸送裝置之製程流程圖。參考圖6，方法700開始於使用一擠出機(例如上述擠出機)擠出一聚合物外皮704。可使用任何合適之聚合物，包括一可生物蝕解之聚合物或一具所需滲透性(例如對擬輸送藥物或對裝置擬置於其中之生理液具非滲透性、半滲透性或滲透性)之聚合物。如上文之概述，可根據所需藥物(及其溶解度)、所需釋放速率及所期望生物環境來選擇可蝕解性及滲透性。一適合用於眼內及眼周之合適聚合物係聚醯亞胺。

如步驟706中所示，可將擠出外皮之連續材料切斷成具一敞開中心區域之單獨片段。舉例而言，可使用上面參考圖1&6所述

之切斷站進行切斷。

如步驟708中所示，可將藥物插入自擠出外皮之材料切下之片段中。該藥物可係上述任何藥物及藥物調配物，且其可包括釋放速率控制調配物，例如：生物相容膠體、混合物、聚合物/藥物基質、經造粒之藥物化合物或任何其他適於經注射或其他技術插入片段中之調配物。一合適之調配物係PVA及FA之漿狀物，可強制其進入切段並固化。

如步驟710中所示，可提供一擴散膜來限制藥物芯之釋放速率。該擴散膜可藉由(例如)限制流體流入藥物芯或限制藥物流出藥物芯來操作。可實施額外處理步驟。舉例而言，可將步驟708中經固化且裝填有藥物之片段插入一尺寸稍寬稍長之附加聚合物管(例如聚醯亞胺)中。該附加管可在一或兩端皆具有一容器，其可(例如)在裝置之一或兩端填充有擴散膜。

如步驟712中所示，可在該裝置上附著一錨固座。本文所用術語「錨固座」係意指任何用來將裝置固定於一體內位置之物件，例如用於接納縫線之小眼、一用於握緊注射裝置之針所形成穿孔之擴展線或撓性材料、一黏合劑或諸如此類。任何適於將裝置固定於其預期位置並適於與一可注射藥物輸送裝置一起使用之機構均可用作一錨固座。在一具體實施例中，一容器(例如上面參考步驟710所述之容器)可填充有一可固化黏合劑(例如一紫外線可固化黏合劑)。錨固座之一部分可插入黏合劑中，且該黏合劑可經固化(例如藉由使用紫外線)以將該錨固座固定在裝置上。

如步驟714中所示，可對裝置進行包裝，例如藉由給該裝置預裝一合適型號之針，並把該組件密封於一合適包裝中運送至最終使用者。如步驟716中所示，可進一步以任一合適方式消毒該

密封式包裝。

應瞭解，在各種具體實施例中，上述某些步驟可省略、改變或重排，其限制條件係所用步驟可獲得一可注射之緩釋放藥物輸送裝置。舉例而言，添加一擴散膜710之步驟可全部省略，或其可由在整個裝置上塗佈一具合適性質之聚合物塗層之步驟所代替。在另一具體實施例中，可給一長條經擠出之聚合物外皮填充一藥物芯，然後將整個材料固化(若合適)並切割成多個片段。亦應瞭解，可藉由(例如)在一步驟中部分固化外皮而在隨後處理步驟中實施額外固化之方式使某些步驟(例如固化經擠出外皮)適合一特定製造方法。全部此等變化皆擬屬於本說明之範疇，其限制條件係該等變化可產生本文所述之可注射緩釋放藥物輸送裝置。

圖8展示了一可注射藥物輸送裝置。該裝置800可包括一藥物芯802、由一或多個聚合物層構成之外皮804及附著於裝置800上之錨固座806。該藥物芯802、外皮804及錨固座806可係本文所述之任何芯、外皮及錨固座。在某些構造中，釋放速率主要由裝置800一端之芯802之表面積來決定，且釋放之持續時間主要由裝置800之長度來決定。

進一步應瞭解，一合適大小及藥物釋放特性之可注射藥物輸送裝置可以其它方式形成。舉例而言，由藥物/聚合物基質形成之實心經壓縮裝置可具有合適之釋放性質，以供在無外皮804或其他影響釋放速率之塗層之狀況下使用。該經壓縮裝置可製成(例如)一圓柱狀材料，其可使用圖6之擠出機擠出，並隨後固化成一實心材料(在切斷之前或之後)。亦可藉由將藥物顆粒單獨或與其他物質之混合物一起壓縮成一合適大小之預成型模件來製備該經壓縮裝置。

應瞭解，上述製備可注射裝置之多種方法之一重要優點係可控制及/或改良藥物本身之穩定性。舉例而言，當藥物包含於芯中時，無論在製造、儲存或使用時，其均可免受會降低或改變其活性之外部環境力之影響。藥物芯及/或外皮層中之基質可提供一保護措施。故，例如，若一裝置包括一藥物芯、一內皮及一外皮，則該內皮可由可吸收紫外線材料(例如，聚醯亞胺)組成。若在製造期間使用紫外線固化外層，則內皮可防止紫外線輻射接觸芯中之藥物。故，在固化製程中藥物不易降解。藉由控制並限制藥物與流體間之交互作用，外皮及芯基質亦可保護藥物免受生物流體之化學降解及代謝。該機理亦可在儲存期間藉由限制藥物與空氣或濕氣間之交互作用來幫助穩定裝置中之藥物。

圖9展示一可注射之藥物輸送系統。使用時，一針902可刺穿生物材料904之壁。該針902可預裝有一可注射之藥物輸送裝置906，可將該裝置注射於壁904另一側的生物介質908(例如，生物流體或組織)中，並藉由該針一容器中之流體910(例如鹽水)驅使該裝置進入生物介質908中。端視裝置906中是否包括一錨固座及是否欲將該錨固座附著至生物壁904，該針可以不同方式定位於生物介質908之不同深度。

圖10展示某些裝置之釋放速率。為測試釋放速率，使用上述浸線法製備具一0.0115英吋內徑及一0.0125英吋外徑之聚醯亞胺預成型管。隨後藉由向預成型管中注射一FA/PVA(以90:10之比率)之糊狀物來製成藥物輸送裝置。隨後將經填充之管切割成3毫米之片段並於環境條件下乾燥，然後於135°C下將片段固化2小時。如此在每一裝置中獲得約26微克/毫米之總藥物裝填量。留下一些兩端敞開之裝置。使用一聚矽氧黏合劑密封其他裝置之一端。如

圖10所示，兩端敞開之裝置以接近0.4微克/天之速度釋放藥物(在最初較大之突發釋放後)，且一端敞開之裝置以接近0.2微克/天之速度釋放藥物(亦在最初之突發釋放後)。

圖11-15進一步例示了本文所述類型之可注射裝置之釋放速率之實驗結果。該結果亦舉例說明了闡述於美國申請案第10/714549號中之可注射裝置之用途，該案之全文以引用的方式併入本文中。使用藥物FA擠出一可注射裝置樣品(外徑約為0.8毫米)，且於活體外與0.1M pH7.4之磷酸鹽緩衝液結合。數天後取出樣品並量測FA之釋放量(微克)。亦於活體外使用一樣品藥物製備一可植入裝置樣品(在商標Retisert™下開發)，並量測藥物之釋放量(微克)。結果如圖11-15所示。

圖11顯示在超過20天之時間內FA自本文所述類型之可注射裝置之活體外釋放曲線。

圖12顯示FA自本文所述類型之可注射裝置與自一在商標Retisert™下開發之可植入裝置相比較之活體外釋放曲線。

圖13顯示氯替潑諾依碳酸鹽(LE)自一在商標Retisert™下開發之可植入裝置之活體外釋放曲線。

圖14顯示雙氯非那胺(2.2毫克)自一在商標Retisert™下開發之可植入裝置之活體外釋放曲線。

圖15顯示溴莫尼定(2.2毫克)自一在商標Retisert™下開發之可植入裝置之活體外釋放曲線。

儘管本文已參考較佳具體實施例詳盡闡述本發明，但熟諳此項技術者應瞭解，在不背離本發明範圍之條件下可做各種改變並應用等效物。故，應以法律所容許之最寬廣意義解釋下述申請專利範圍中所闡明之本發明。前述參考文獻及公開發表文獻之全文

皆以引用的方式併入本文中。

【符號說明】

100	系統
102	共擠出裝置
104	第一擠出機
106	第二擠出機
108	模頭
110	出口
112	複合共擠出產品
114	外皮
116	芯
118	固化站
120	切斷站
122	材料
124	材料
600	系統
602	擠出裝置
604	擠出機
608	模頭
610	出口
612	擠出材料
612 _i	複數個片段
614	外皮
618	固化站
620	切斷站

622	中心區域
800	裝置
802	藥芯
804	外皮
806	錨固座
902	針
904	壁
906	藥物輸送裝置
908	生物介質
910	流體

申請專利範圍

104年4月8日修(更)正替換本

1. 一種形狀及大小適合藉由大小自30號至23號之針或套管進行注射之藥物輸送裝置，其包含：
包括一第一個一或多種聚合物及包含一或多種藥物之顆粒的一芯；及
一至少部分包繞該芯之聚合物管，該管包含一第二個一或多種聚合物。
2. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物中至少之一係可生物蝕解。
3. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物包含至少一下述物質：聚(醋酸乙烯酯)(PVAC)、聚(己內酯)(PCL)、聚(乙二醇)(PEG)、聚(dl-交酯-共-乙交酯)(PLGA)、乙烯醋酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(醋酸乙烯酯)(PVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺基甲酸酯或耐綸、或其共聚物。
4. 如請求項1之裝置，其中該一或多種藥物包括輔助藥物或前藥之至少一者。
5. 如請求項1之裝置，其中該芯包含一生物相容凝膠調配物。
6. 如請求項1之裝置，其中該一或多種藥物包括一類固醇。
7. 如請求項6之裝置，其中該類固醇包含氯替潑諾依碳酸鹽(loteprednol etabonate)、丙炎松(TA；triamcinolone acetonide)、丙酮氟欣諾隆(fluocinolone acetonide)或醋酸阿那考它夫(anecortave acetate)中至少之一。
8. 如請求項7之裝置，其中該類固醇為丙酮氟欣諾隆

(fluocinolone acetonide)。

9. 如請求項1之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一包含一抗代謝物。
10. 如請求項9之裝置，其中該抗代謝物包含5-氟尿嘧啶(5-FU；5-fluorouracil)。
11. 如請求項1之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一包含一腎上腺素激導劑。
12. 如請求項11之裝置，其中該腎上腺素激導劑包含溴莫尼定(brimonidine)。
13. 如請求項1之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一包含一碳酸酐酶抑制劑。
14. 如請求項13之裝置，其中該碳酸酐酶抑制劑包含至少一下述物質：乙醯唑胺(acetazolamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、依索唑胺(ethoxzolamide)、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、多佐胺(dorzolamide)或布林唑胺(brinzolamide)。
15. 如請求項1之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一包含一抗病毒劑。
16. 如請求項15之裝置，其中該抗病毒劑包含奈韋拉平(nevirapine)。
17. 如請求項1之裝置，其中該聚合物管對該一或多種藥物中至少之一係非滲透性、半滲透性或滲透性。
18. 如請求項1之裝置，其中該聚合物管包含至少一下述物質：PVAC、PCL、PEG、PLGA、EVA、PVA、PLA、PGA、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚胺基甲酸酯或耐綸或其共聚物。

19. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物及該第二個一或多種聚合物中至少之一係可生物蝕解。
20. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物及該第二個一或多種聚合物中至少之一係輻射可固化。
21. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物及該第二個一或多種聚合物中至少之一係熱可固化。
22. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物及該第二個一或多種聚合物中之至少之一係蒸發可固化。
23. 如請求項1之裝置，其中該第一個一或多種聚合物及該第二個一或多種聚合物中至少之一係可藉由催化固化。
24. 如請求項1之裝置，其中該聚合物管進一步包含至少一種藥物。
25. 如請求項1之裝置，其中該裝置之形狀及大小適於眼內注射或眼周注射中至少之一。
26. 如請求項1之裝置，其進一步包含一用於在注射後固定該裝置之錨固座。
27. 如請求項1之裝置，其中該裝置可在該一或多種藥物暴露於生物介質時提供該(等)藥物之緩釋放。
28. 如請求項1之裝置，其進一步包含一聚合物外皮。
29. 如請求項28之裝置，其中該聚合物管具有不同於該聚合物外皮的對該一或多種藥物之滲透性，且該芯完全由該聚合物管與該聚合物外皮之組合所覆蓋。
30. 如請求項28之裝置，其中該聚合物管或該聚合物外皮中至少之一係可生物蝕解。
31. 如請求項30之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放

速率受該聚合物管或該聚合物外皮中至少之一之蝕解影響。

32. 如請求項30之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放速率不受該聚合物管或該聚合物外皮中至少之一之蝕解影響。
33. 如請求項29之裝置，其中該芯、該聚合物管及該聚合物外皮中之每一個皆係可生物蝕解。
34. 如請求項29之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放速率受該聚合物外皮對該一或多種藥物中至少之一之滲透性及該芯未受該聚合物管覆蓋之表面積中至少之一控制。
35. 如請求項29之裝置，其中該聚合物管及該聚合物外皮中至少之一可阻止生物流體與芯直接交互作用。
36. 如請求項29之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放速率受該芯之表面積控制。
37. 如請求項29之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放速率實質上不受至少一種藥物藉由該芯之擴散影響。
38. 如請求項29之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放速率明顯受該至少一種藥物藉由該芯之擴散影響。
39. 如請求項29之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一之釋放速率明顯受該芯內至少一種藥物之溶解度影響。
40. 如請求項29之裝置，其中該一或多種藥物中至少之一在該裝置內較在生物介質內更穩定。
41. 如請求項29之裝置，其中該裝置可提供該一或多種藥物中至少之一對一固化製程之增強穩定性。
42. 如請求項29之裝置，其中該裝置可提供該一或多種藥物中至少之一對儲存之增強穩定性。
43. 如請求項29之裝置，其進一步包含一錨固座。

44. 如請求項1至43任一項之裝置，其中該聚合物管包含聚醯亞胺(polyimide)。
45. 如請求項1至43中任一項之裝置，進一步包含安置於該裝置之一端的至少一擴散膜，該擴散膜對該一或多種藥物之通過呈滲透性或半滲透性。
46. 一種根據請求項15或16之用於治療或降低逆轉錄病毒或慢性病毒感染風險之緩釋放藥物輸送裝置，其包括一抗病毒劑，其中該藥劑之劑量可釋放至少7天。
47. 一種根據請求項15或16之用於治療或降低逆轉錄病毒或慢性病毒感染風險之緩釋放藥物輸送裝置，其包括一抗病毒劑，其中該藥劑之釋放可維持至少7天該藥劑於血漿中之所需濃度。
48. 一種製造一藥物輸送裝置的方法，其包括：
擠出一聚合物管；
在該聚合物管內擠出包含一或多種聚合物及包含一或多種藥物之顆粒之一芯，以提供具有包括一或多種聚合物及包含該一或多種藥物之顆粒之一芯之一共擠出物體；及
將該共擠出物體製成至少一外形及大小適於藉由大小自30號至23號之針或套管進行注射之藥物輸送裝置。
49. 如請求項48之方法，其中該聚合物管包括至少一可固化聚合物，該方法進一步包括至少部分固化該聚合物管。
50. 如請求項49之方法，其中該至少一可固化聚合物係可輻射固化，該方法進一步包括將輻射施加至該聚合物管。
51. 如請求項49之方法，其中該聚合物管係在一固化站固化。
52. 如請求項48之方法，其中製備該共擠出物體包括將該共擠出

物體切割成複數個片段。

53. 如請求項52之方法，其進一步包括給該等複數個片段塗覆一或多個層，該一或多個層包括一對該一或多種藥物呈滲透性之層、一對該一或多種藥物呈半滲透性之層或一可生物蝕解層中至少之一。
54. 如請求項52之方法，其進一步包括使用浸塗法或膜塗法中至少之一塗覆該等複數個片段。
55. 如請求項52之方法，其中提供一切斷站用於將該共擠出物體切斷成片段。
56. 如請求項48之方法，其中製備該共擠出物體包括將該共擠出物體切斷成複數個管狀片段。
57. 如請求項48之方法，其中該聚合物管包含至少一種藥物。
58. 如請求項48之方法，其進一步包括在該至少一個藥物輸送裝置之一上附著一錨固座，該錨固座適於在注射後固定該藥物輸送裝置。
59. 如請求項58之方法，其中附著一錨固座包括：
 - 將紫外線可固化黏合劑塗施於該藥物輸送裝置；
 - 使該錨固座接觸該紫外線可固化黏合劑；及
 - 暴露該紫外線可固化黏合劑於紫外線輻射下。
60. 一種藥物輸送裝置，其包含：
 - 含有一或多種聚合物及包含一或多種藥物之顆粒之一藥物芯，該藥物芯具有一大致圓柱形狀，其具有一側壁、一第一端及一第二端；
 - 一聚合物管，其包繞該藥物芯之側壁並至少延伸超過該藥物芯第一端以形成一容器；

- 一位於該容器內之黏合劑；及
 - 一適於在注射後固定該裝置之錨固座，該錨固座部分嵌入該黏合劑中。
61. 如請求項60之裝置，其中該黏合劑係一可固化黏合劑。
62. 如請求項61之裝置，其中該黏合劑係一可輻射固化黏合劑。
63. 如請求項61之裝置，其中該黏合劑係一可紫外線固化黏合劑。
64. 一種用於製備一可注射藥物輸送裝置之方法，其包括：
- 製備一具有一內部區域之聚合物管；
 - 將一混合物插入該聚合物管之內部區域，該混合物包括一或多種聚合物及包含至少一種藥物的顆粒；
 - 將該聚合物管及混合物切斷成一或多個片段以提供一或多個藥物芯，每一藥物芯皆具有一第一端及一第二端；
 - 將該等藥物芯之一放置於一聚合物套筒中，該套筒至少延伸超過該藥物芯之第二端以提供一容器；及
 - 在該藥物芯之第一端上形成一擴散膜，該擴散膜對該至少一種藥物呈滲透性。
65. 如請求項64之方法，其中該藥物輸送裝置係用於藉由大小自30號至23號之針或套管中進行注射。
66. 如請求項64之方法，其進一步包括：
- 在該藥物芯之第二端將一可固化黏合劑插入該容器中；
 - 將一錨固座之第一部分放置於該可固化黏合劑中，該錨固座之第二部分適合於活體內固定一藥物輸送裝置；及
 - 固化該可固化黏合劑。
67. 如請求項64之方法，其進一步包括消毒該藥物輸送裝置。

68. 如請求項64之方法，其進一步包括包裝該藥物輸送裝置以供運輸。
69. 一種製造一藥物輸送裝置的方法，其包括：
- 擠出一具有一內部區域之聚合物管；
 - 將包含一或多種聚合物及包含一或多種藥物之顆粒的一芯插入該內部區域；及
 - 將該管製成至少一形狀及大小適於注射之藥物輸送裝置。
70. 如請求項69之方法，其中該藥物輸送裝置係用於藉由大小自30號至23號之針或套管進行注射。
71. 如請求項69之方法，其進一步包括在插入該一或多種聚合物及該等包含一或多種藥物之顆粒前至少部分固化該聚合物外皮。
72. 如請求項69之方法，其進一步包括在形成該藥物輸送裝置前至少部分固化該芯。
73. 如請求項69之方法，其進一步包括給該至少一藥物輸送裝置塗覆一聚合物層。
74. 一種製造用於注射之一藥物輸送裝置之方法，其包括：
- 將一金屬絲插入一未固化聚合物中；
 - 固化該聚合物；
 - 自該聚合物中抽出該金屬絲以獲得一包繞該金屬絲一部分之聚合物管；
 - 自該金屬絲上移除該聚合物管；
 - 將包含一或多種聚合物及包含一或多種藥物之顆粒的一芯插入該聚合物管之一內部區域；及
 - 將該管製成至少一形狀及大小適於注射之藥物輸送裝置。

75. 如請求項74之方法，其中該聚合物係聚醯亞胺。
76. 如請求項74之方法，其中該金屬絲係Nitinol絲。
77. 如請求項74之方法，其中該一或多種藥物包含至少一藥物與至少一聚合物之藥物基質。
78. 一種製造一藥物輸送裝置的方法，其包括：
製備包括一或多種聚合物及包含一藥物之顆粒之一芯；
給該芯塗覆一聚合物管；及
將該芯及聚合物管製成一形狀及大小適於藉由大小自30號至23號之針或套管進行注射之裝置。
79. 如請求項78之方法，其中該芯包含複數種藥物。
80. 如請求項78之方法，其中製備該芯包含擠出該芯。
81. 如請求項78之方法，其中製備該芯包含將一包括該藥物之混合物壓縮成該芯之形狀。
82. 如請求項78之方法，其中塗覆該芯包括於一未固化聚合物中浸塗該芯。
83. 如請求項78之方法，其中塗覆該芯包括留下該芯之至少一個表面不塗覆。
84. 如請求項78之方法，其進一步包括在該裝置上附著一錨固座。
85. 一種形狀及大小適合藉由大小自30號至23號之針或套管進行注射之圓柱形藥物輸送裝置，包含：
包括一有效量之丙酮氟欣諾隆(fluocinolone acetonide)之芯，其中該芯包含丙酮氟欣諾隆(fluocinolone acetonide)顆粒及一或多種聚合物之一基質；
一對丙酮氟欣諾隆(fluocinolone acetonide)呈不可滲透之聚

合物管，其縱向地圍繞該芯，該管包含聚醯亞胺 (polyimide)；

至少一擴散膜，其安置於該輸送裝置之一端，該擴散膜對該一或多種藥物之通過呈滲透性或半滲透性。

圖式

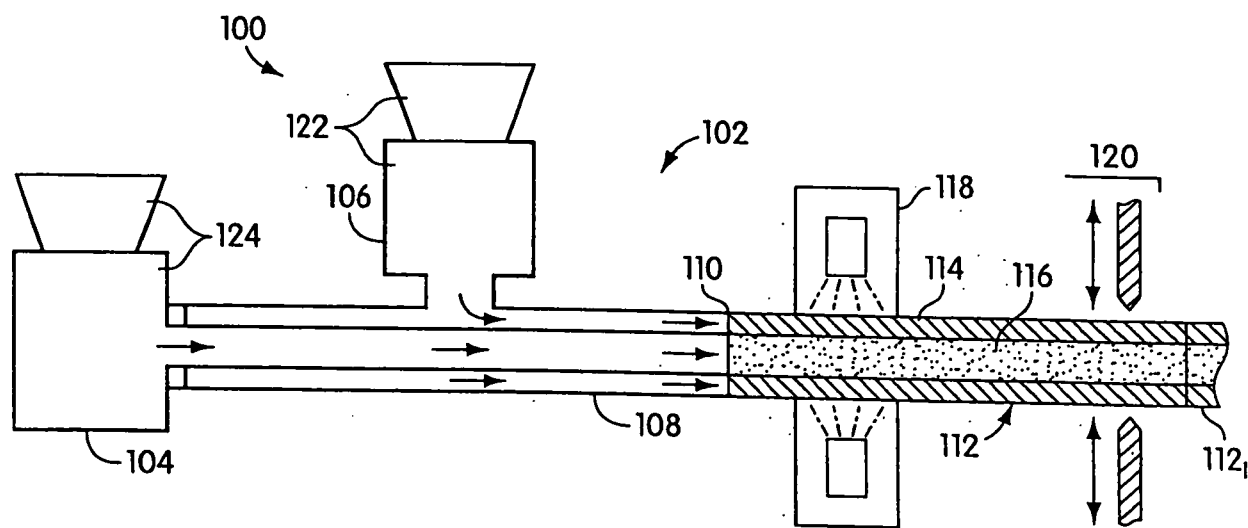


圖 1

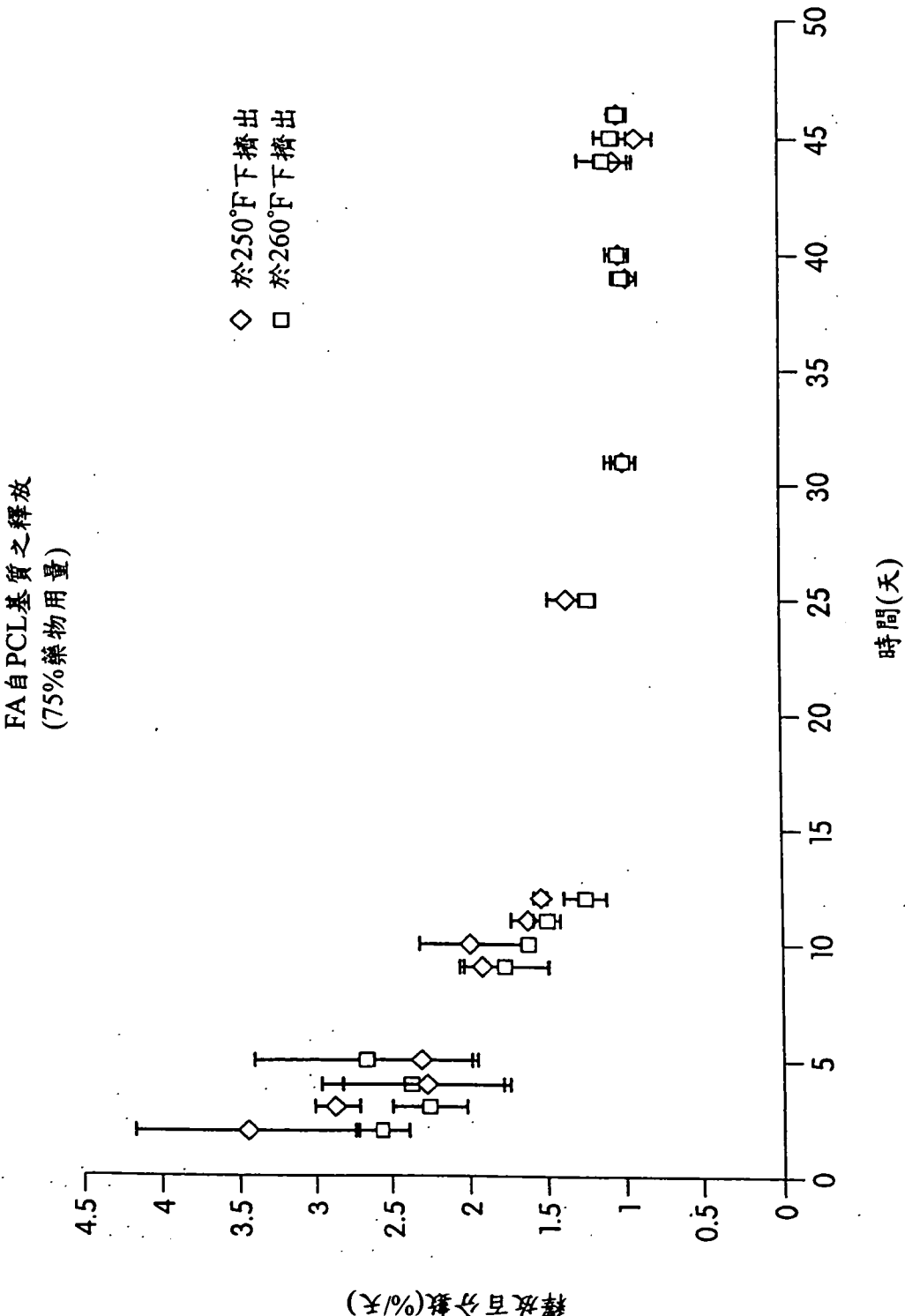


圖2

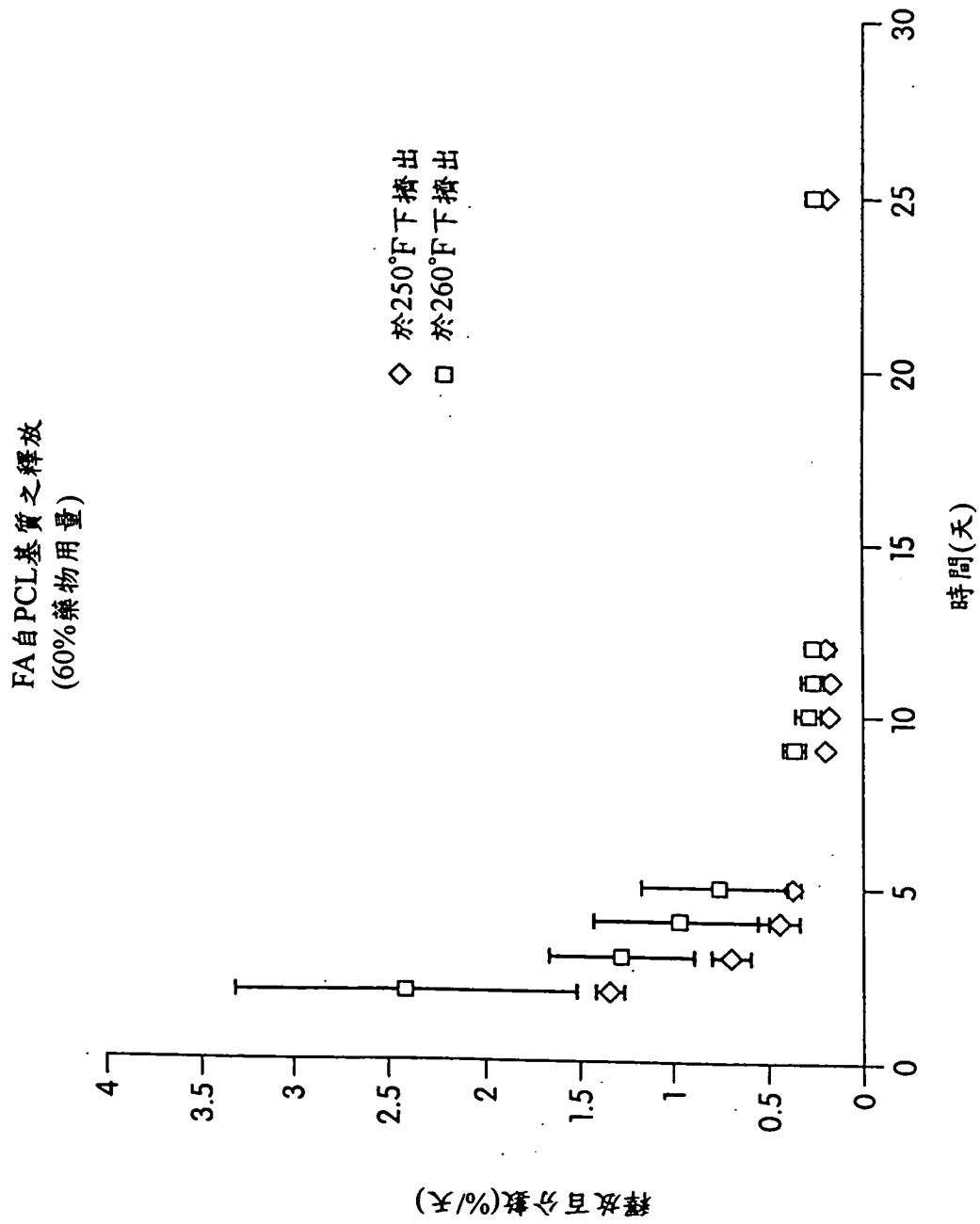


圖3

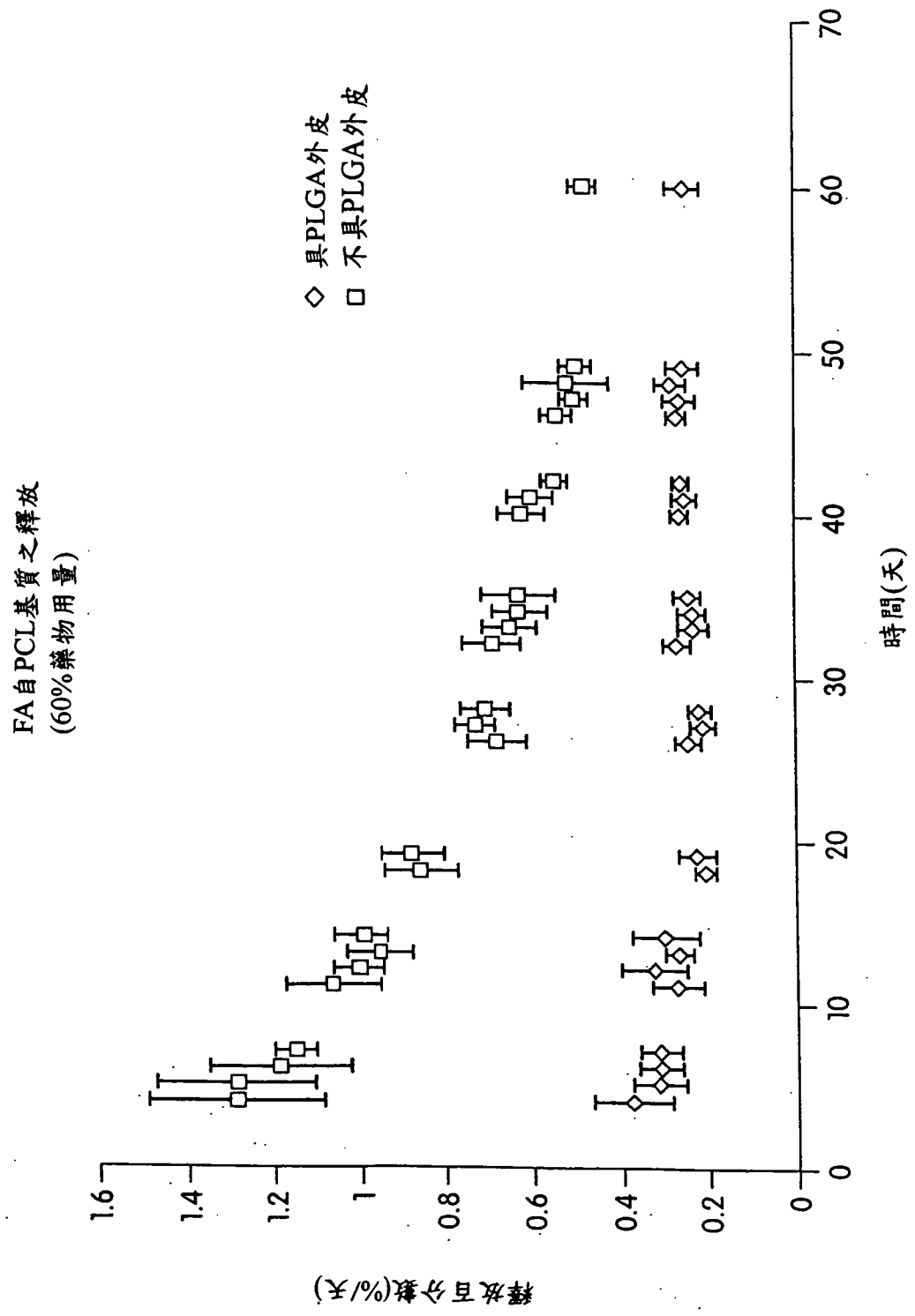


圖4

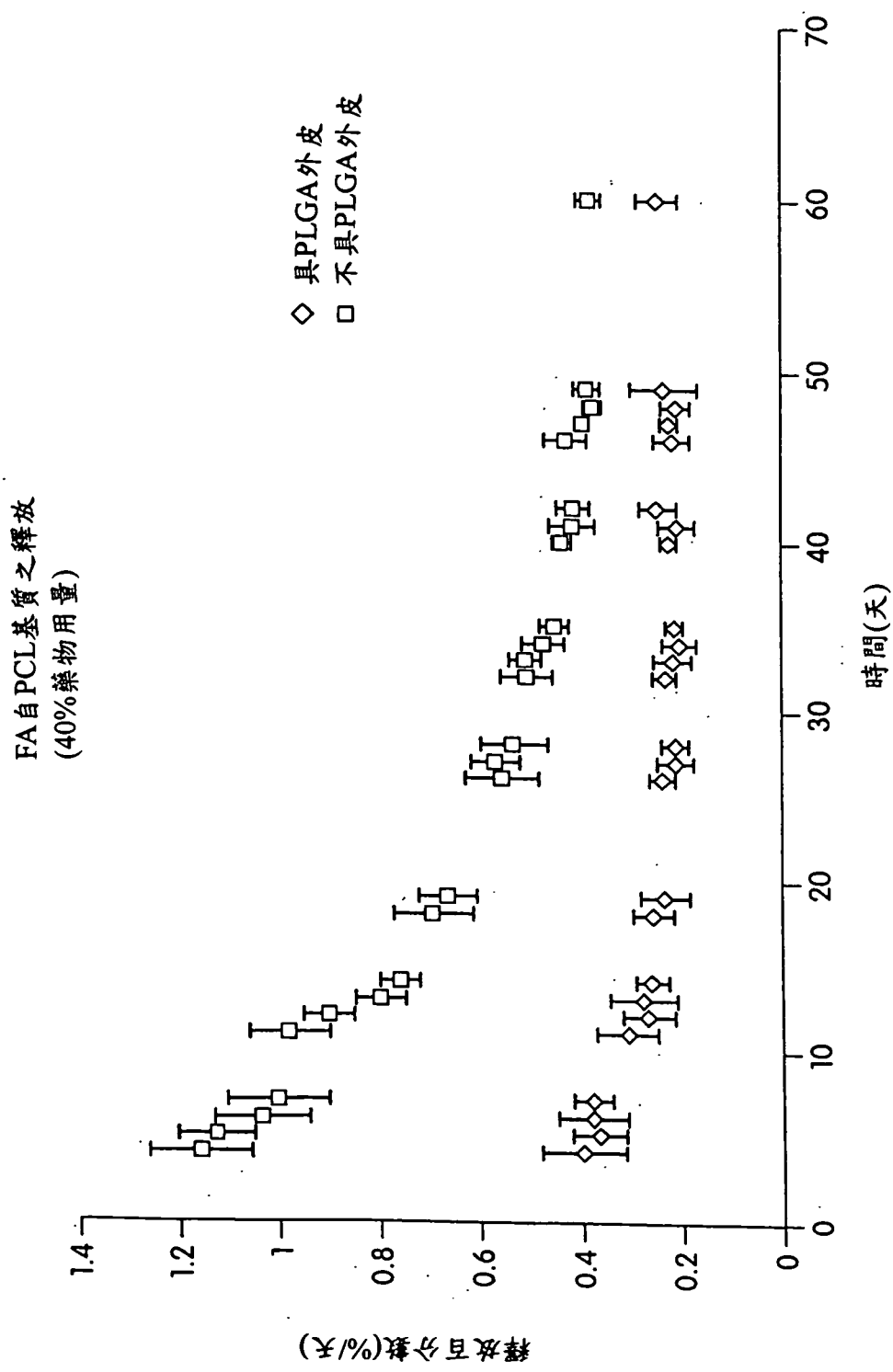


圖5

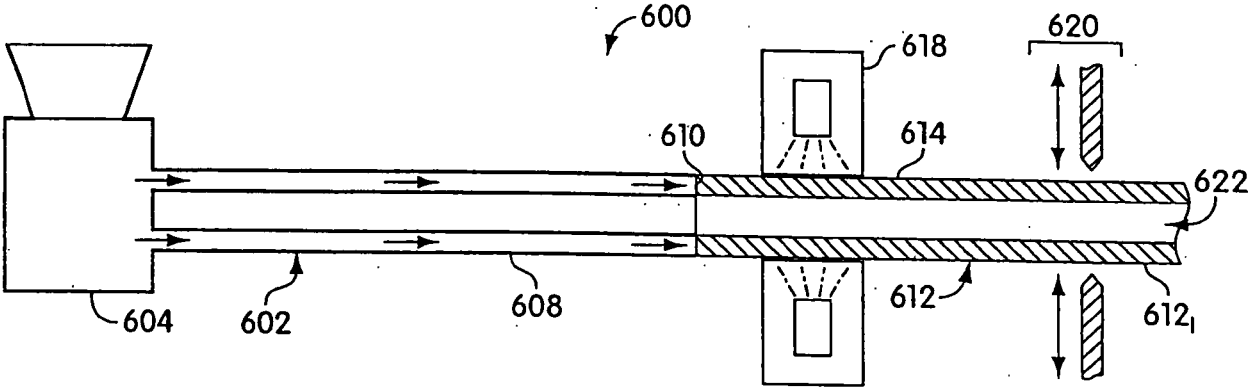


圖 6

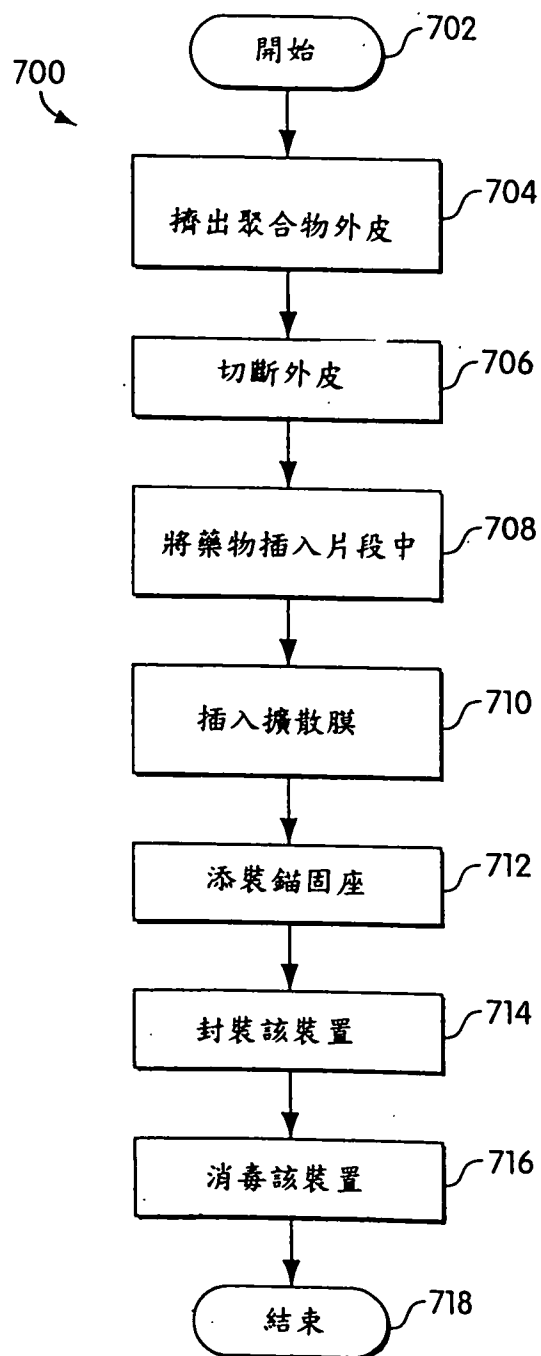


圖7

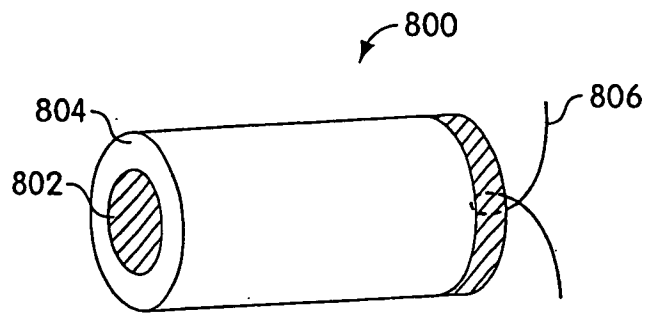


圖 8

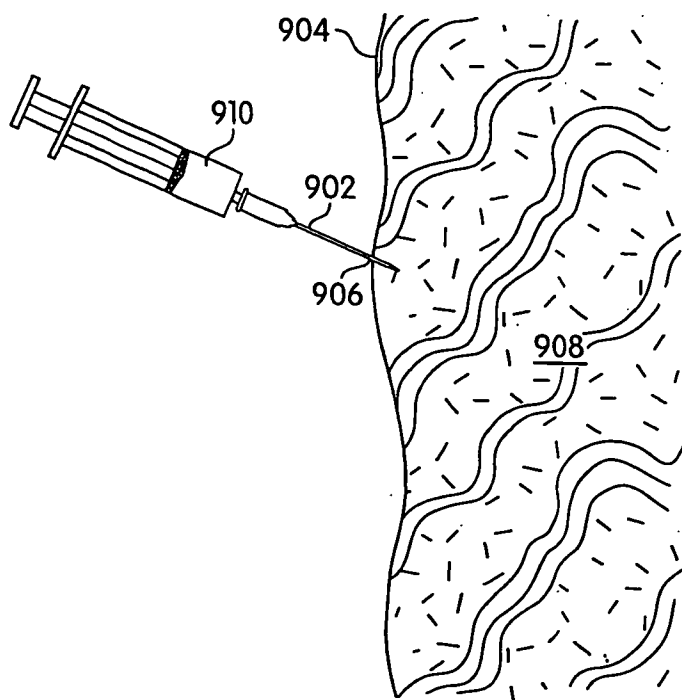


圖 9

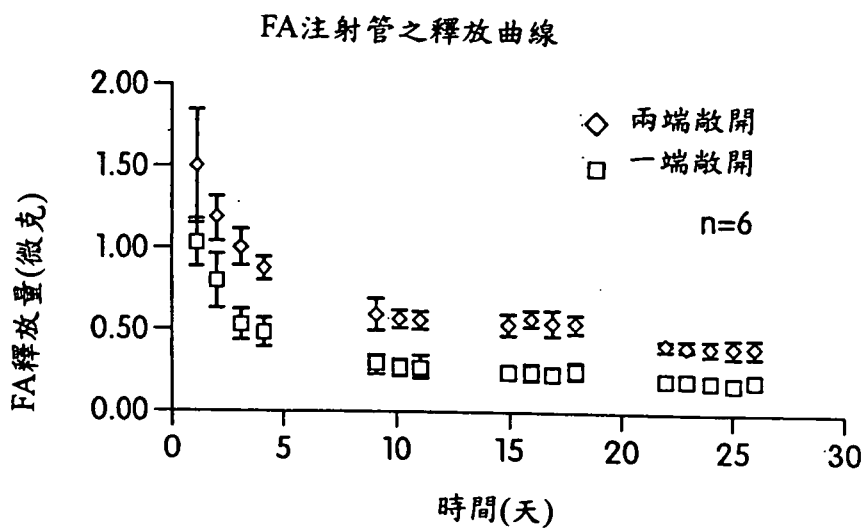


圖10

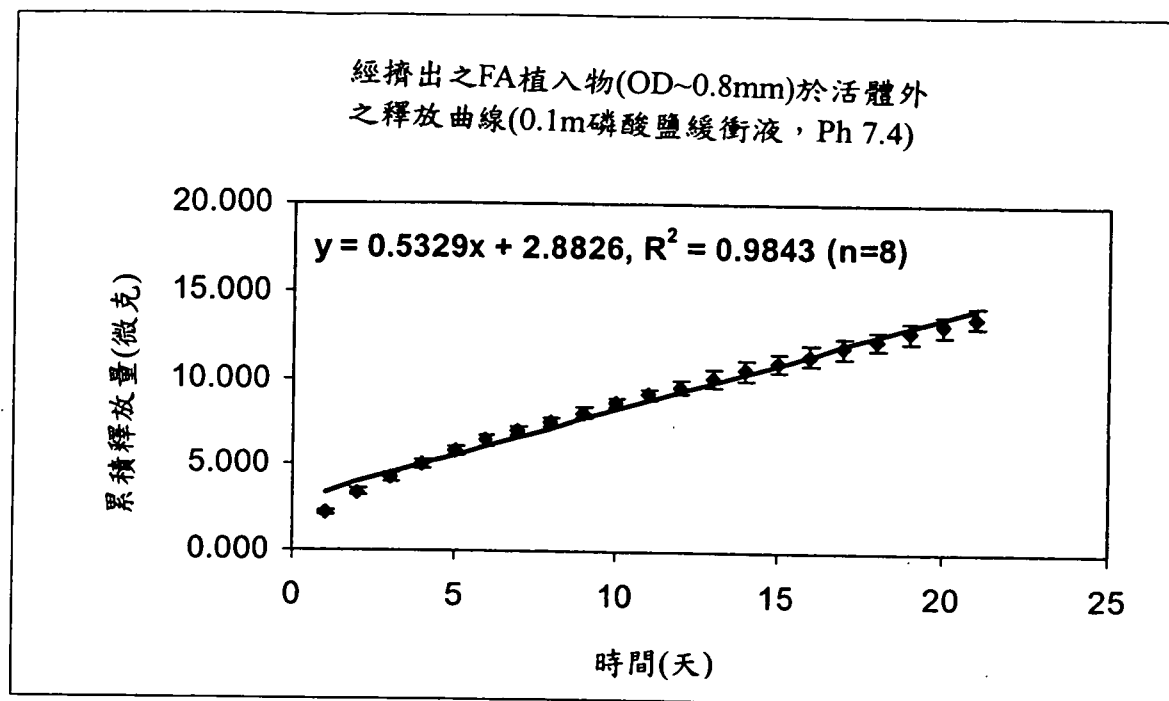


圖11

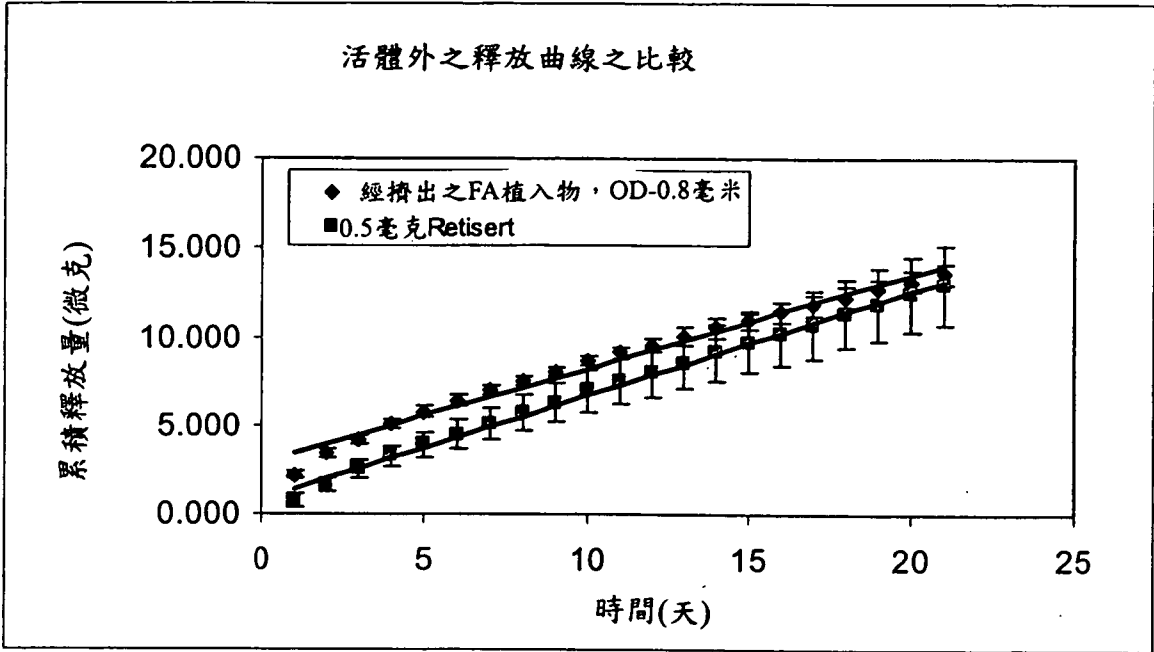


圖 12

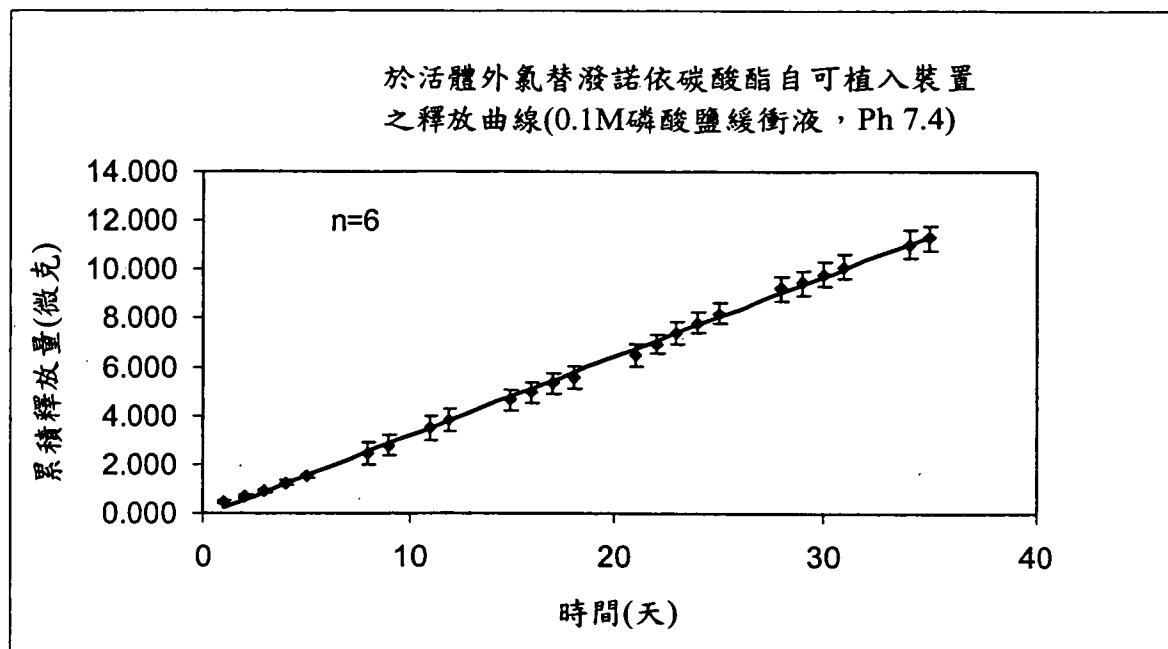


圖 13

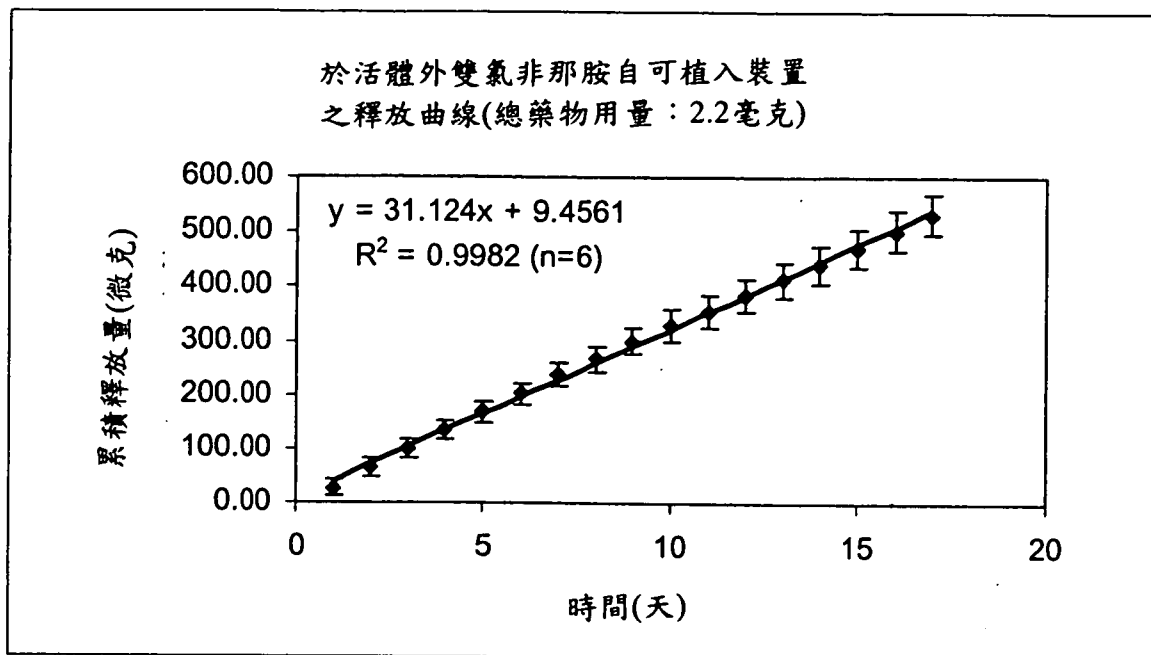


圖14

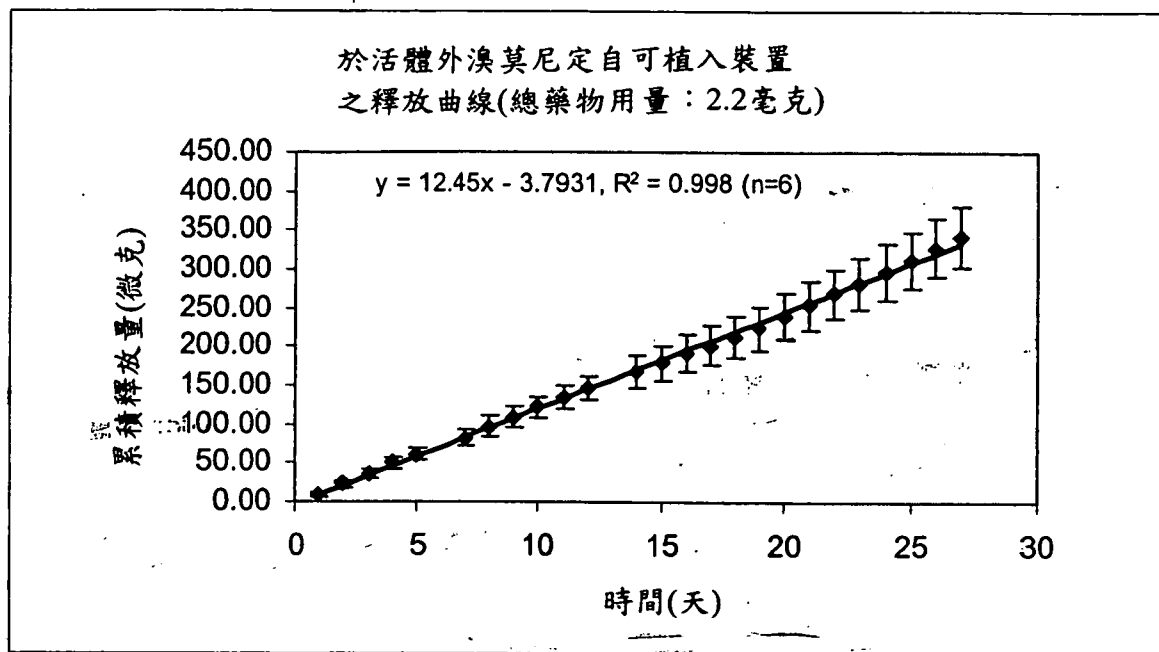


圖 15