



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102596174 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201080050731. 7

谢丽尔·拉瑞维-埃尔金斯

(22) 申请日 2010. 09. 09

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30) 优先权数据

代理人 申基成 郑霞

61/241, 277 2009. 09. 10 US

12/825, 215 2010. 06. 28 US

12/851, 494 2010. 08. 05 US

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 31/167 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/048266 2010. 09. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02011/031855 EN 2011. 03. 17

(71) 申请人 塔里斯生物医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 李喜真 迈克尔·J·奇马

卡伦·丹尼尔

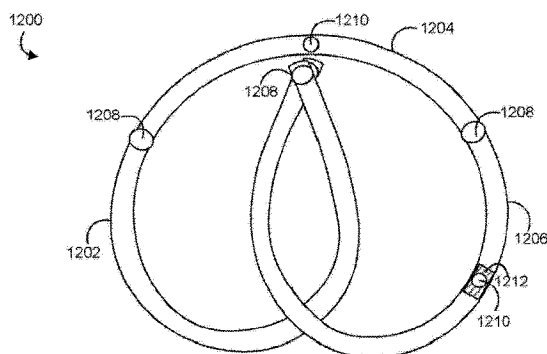
权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图 11 页

(54) 发明名称

用于受控的药物递送的可植入装置

(57) 摘要

提供了用于将利多卡因或其它药物递送到患者的可植入装置及方法。在一个实施方案中,装置包括第一药物部分,其具有第一药物壳体,所述第一药物壳体容纳包含利多卡因的药学上可接受的盐的固体形式的第一药物制剂;及第二药物部分,其包括第二药物壳体,所述第二药物壳体容纳包含利多卡因碱的第二药物制剂。在另一个实施方案中,装置包括药物储器部件,其包括具有由多孔侧壁限定的至少一个内腔的弹性管,所述多孔侧壁具有开孔结构、闭孔结构或其组合;及容纳在所述至少一个内腔之内的药物制剂,其中所述装置可在低剖面配置形状和相对展开的滞留形状之间变形。



1. 一种用于向患者递送利多卡因的可植入装置,包括:

第一药物部分,所述第一药物部分包括第一药物壳体,所述第一药物壳体容纳包含利多卡因的药学上可接受的盐的第一药物制剂,所述第一药物制剂是固体形式;及

第二药物部分,所述第二药物部分包括第二药物壳体,所述第二药物壳体容纳包含利多卡因碱的第二药物制剂。

2. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一药物壳体是可渗透水的,不可渗透利多卡因盐的,所述第一药物壳体包括孔,并通过渗透压提供利多卡因盐在体内的释放。

3. 如权利要求1所述的装置,其中所述第二药物壳体可渗透水且可渗透利多卡因碱的水溶液,并通过扩散提供利多卡因碱在体内的释放。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的装置,其中所述第一药物壳体和所述第二药物壳体是单个管状主体的隔开的区域。

5. 如权利要求4所述的装置,其中所述第一药物制剂和所述第二药物制剂中的至少一个包括多个药物片剂,所述多个药物片剂在所述单个管状主体内排列成一列。

6. 如权利要求5所述的装置,其中所述单个管状主体由硅酮形成。

7. 如权利要求1所述的装置,其中所述第一药物部分及所述第二药物部分与滞留部分可操作地相连。

8. 如权利要求7所述的装置,其中所述滞留部分包括滞留框架。

9. 如权利要求7所述的装置,其中所述装置是在滞留形状和配置形状之间可变形的。

10. 一种用于将利多卡因递送到患者的膀胱中的可植入装置,包括:

第一药物部分,所述第一药物部分包括第一药物壳体,所述第一药物壳体容纳包含盐酸利多卡因的第一药物制剂,所述第一药物制剂是固体形式;

第二药物部分,所述第二药物部分包括第二药物壳体,所述第二药物壳体容纳包含利多卡因碱的第二药物制剂;及

滞留框架,所述第一药物部分及所述第二药物部分与所述滞留框架可操作地相连,

其中所述装置是在允许通过患者的尿道配置所述装置的配置形状和用于将所配置的装置保持在膀胱内的滞留形状之间可变形的。

11. 一种用于受控的药物递送装置的可植入医疗装置,其包括:

药物储器部件,所述药物储器部件包括具有由多孔侧壁限定的至少一个内腔的弹性管,所述多孔侧壁具有开孔结构、闭孔结构或其组合;及

药物制剂,所述药物制剂被容纳在所述至少一个内腔之内,

其中所述装置是在低剖面配置形状和相对展开的滞留形状之间可变形的。

12. 如权利要求11所述的装置,其中当所述药物制剂被容纳在所述内腔中时是固体形式或半固体形式,并在体内溶解以释放。

13. 如权利要求11所述的装置,其中所述多孔侧壁包括硅酮。

14. 如权利要求11所述的装置,其中所述多孔侧壁还包括一个或多个穿孔的孔或机械形成的孔。

15. 一种用于受控的药物递送装置的可植入医疗装置,其包括:

第一药物部分,所述第一药物部分包括负载有包含第一药物的第一药物制剂的第一药物壳体,其中所述第一药物壳体包括可渗透水但基本上不可渗透第一药物的第一壁,并具

有通过所述第一壁的至少一个通道,所述第一药物部分根据第一释放曲线在体内释放所述第一药物;及

第二药物部分,所述第二药物部分包括负载有包含第二药物的第二药物制剂的第二药物壳体,其中所述第二药物壳体包括可渗透水且可渗透所述第二药物的第二壁,所述第二药物部分根据第二释放曲线在体内释放所述第二药物,所述第二释放曲线与所述第一释放曲线不同;及

滞留部分,所述滞留部分与所述第一药物部分和所述第二药物部分两者可操作地相连。

16. 如权利要求 15 所述的装置,其中所述第一药物制剂比所述第二药物制剂具有相对较高的水溶性。

17. 如权利要求 15 所述的装置,其中:

所述第一药物壳体被配置为主要通过渗透压来释放所述第一药物;及

所述第二药物壳体被配置为主要通过扩散来释放所述第二药物制剂。

18. 如权利要求 17 所述的装置,其中:

所述第一药物是具有高度水溶性的盐形式;及

所述第二药物是与所述第一药物相同的药物,但是为具有低水溶性的非盐形式。

19. 如权利要求 15-18 中任一项所述的装置,其中所述第一药物壳体和所述第二药物壳体是单个管状主体的隔开的区域。

20. 如权利要求 19 所述的装置,其中所述药物制剂中的至少一个包括多个固体药物片剂,所述多个固体药物片剂在所述单个管状主体内排列成一行。

21. 如权利要求 15 所述的装置,其中所述滞留部分包括滞留框架,且所述装置是在滞留形状和配置形状之间可变形的。

22. 如权利要求 15 所述的装置,其中所述第一药物壳体包括多个释放通道,且所述第一释放曲线至少部分地反映所述药物通过所述多个释放通道的扩散。

23. 如权利要求 22 所述的装置,其中每个释放通道包括延伸通过无孔壁的孔或延伸通过多孔壁的通过孔。

24. 一种将利多卡因递送到患者的膀胱中的方法,包括:

将包括容纳固体形式的利多卡因碱的可渗透水的壳体的装置配置到患者的膀胱中;及

所述利多卡因碱在体内溶解后,将溶解的利多卡因通过所述可渗透水的壳体从所述装置释放到膀胱中。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述装置还包括药学上可接受的盐形式的利多卡因,利多卡因盐在体内溶解后也从所述装置中释放出来。

26. 如权利要求 24 所述的方法,其中治疗有效量的利多卡因在延长的一段时间内通过扩散和渗透泵送的组合释放。

用于受控的药物递送的可植入装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2009 年 9 月 10 日提交的美国临时申请第 61/241, 277 号的权益, 是 2010 年 6 月 28 日提交的美国申请第 12/825, 215 号的部分继续申请, 并要求于 2010 年 8 月 5 日提交的美国申请第 12/851, 494 号的优先权, 其每一个在此通过引用全部并入。

[0003] 背景

[0004] 本公开内容涉及受控的药物递送, 具体地涉及可配置在患者的膀胱或另一部位内用于受控的药物释放的可植入装置。

[0005] 美国专利申请公布第 2007/0202151 号和第 2009/0149833 号描述了微创地 (minimally invasive) 配置并滞留在患者的腔或内腔诸如膀胱中的药物递送装置。装置抵抗诸如响应于与排尿有关的力的排泄。例如, 装置可包括滞留框架, 其可被配置成相对低的轮廓以配置到身体中, 且一旦被植入, 可采取相对展开的轮廓以便于滞留。装置可在延长的一段时间内以预定的方式提供受控的药物释放。在一些实施方案中, 装置包括界定用于容纳药物的药物储器的可渗透水的硅酮管和用于释放药物的至少一个孔。药物可以是高度水溶性药物, 诸如固体形式的盐酸利多卡因, 且体内药物释放机制可以部分地或主要地是渗透泵机制。希望提供另外的技术、结构, 和 / 或制剂来增强体内例如从配置在膀胱中的装置中的药物释放动力学的控制。

[0006] 概述

[0007] 提供了用于将利多卡因或其它药物递送到患者的可植入装置及方法。

[0008] 在一个方面中, 所述装置包括第一药物部分, 其具有容纳固体形式的第一药物制剂的第一药物壳体, 该固体形式的第一药物制剂包含利多卡因的药理学上可接受的盐; 和第二药物部分, 其包括容纳第二药物制剂的第二药物壳体, 该第二药物制剂包含利多卡因碱。

[0009] 在另一个方面中, 提供了可植入药物递送装置, 其包括: 药物储器部件, 该药物储器部件具有弹性管, 该弹性管具有由具有开孔结构、闭孔结构或其组合的多孔侧壁限定的至少一个内腔; 和药物制剂, 其被容纳在所述至少一个内腔中, 其中所述装置可在低剖面 (low-profile) 配置形状和相对展开的滞留形状之间变形。

[0010] 在又一个方面中, 提供了用于受控的药物递送装置的可植入医疗装置, 其包括 (i) 第一药物部分, 其包括负载有包含第一药物的第一药物制剂的第一药物壳体, 其中第一药物壳体包括可渗透水但基本上不可渗透第一药物的第一壁, 并具有通过该第一壁的至少一个通道, 第一药物部分根据第一释放曲线在体内释放第一药物; 及 (ii) 第二药物部分, 其包括负载有包含第二药物的第二药物制剂的第二药物壳体, 其中第二药物壳体包括可渗透水且可渗透第二药物的第二壁, 第二药物部分根据第二释放曲线在体内释放第二药物, 第二释放曲线与第一释放曲线不同; 及 (iii) 滞留部分, 该部分与第一药物部分和第二药物部分两者可操作地相连。

[0011] 在另一个方面中, 提供了用于将利多卡因递送到患者的膀胱中的方法。在一个实施方案中, 所述方法包括: 将包括容纳固体形式的利多卡因碱的可渗透水的壳体的装置配置到患者的膀胱中; 及, 利多卡因碱在体内溶解后, 将溶解的利多卡因通过所述可渗透水的

壳体从所述装置释放到膀胱中。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1 是药物递送装置的药物部分的一个实施方案的截面平面图,药物部分被配置为渗透驱动的药物释放。

[0014] 图 2 是药物递送装置的药物部分的一个实施方案的截面平面图,药物部分被配置为通过扩散来释放药物。

[0015] 图 3 是药物递送装置的多孔壁的一部分的截面平面图。

[0016] 图 4 是药物递送装置的药物部分的一个实施方案的截面平面图,药物部分包括塞,其被配置用于延迟药物释放的开始。

[0017] 图 5 是药物递送装置的药物部分的一个实施方案的截面平面图,药物部分包括套管,其被配置用于调节药物释放。

[0018] 图 6 是药物递送装置的药物部分的一个实施方案的截面侧视图,药物部分包括由定时膜封闭的孔口。

[0019] 图 7 是药物递送装置的一个实施方案的截面平面图。

[0020] 图 8 是图 7 中显示的药物递送装置的截面平面图,说明了配置工具内部的药物递送装置。

[0021] 图 9 是图 7 中显示的药物递送装置的截面侧视图。

[0022] 图 10 说明了药物递送装置的滞留框架的示例形状。

[0023] 图 11 说明了具有至少一个药物递送部分和一个滞留框架部分的药物递送装置的示例构型。

[0024] 图 12 是药物递送装置的另一个实施方案的平面图。

[0025] 图 13 是男性患者的矢状位,说明药物递送装置离开配置工具进入患者的膀胱。

[0026] 图 14 示意地说明了采取滞留形状的药物递送装置。

[0027] 图 15 是说明盐酸利多卡因一水合物或利多卡因碱从不同构造的管的释放随时间的变化的图。

[0028] 图 16 是说明盐酸利多卡因一水合物、利多卡因碱或其组合从不同构造的管的释放随时间的变化的图。

[0029] 图 17 是说明利多卡因碱从不同构造的管的释放随时间的变化的图。

[0030] 详述

[0031] 以下描述了对植入部位局部地或区域性地递送药物的目的而可被植入体腔或内腔中的可植入装置。为了本公开内容的目的,术语“植入部位”大体上指人类患者或其它动物的身体内的部位。植入部位可以是任何泌尿生殖部位,诸如膀胱、尿道、输尿管、肾、前列腺、精囊、射精管、输精管、阴道、子宫、输卵管、卵巢或身体的泌尿系统或生殖系统中的任何其它位置,及其他位置。在特定的实施方案中,植入部位是膀胱。

[0032] 在实施方案中,装置被设计为以微创的配置过程通过身体的自然腔道和内腔来配置。例如,装置可具有适合于通过身体的自然内腔来配置的配置形状。装置还被设计为一旦被植入,诸如通过植入后获得滞留形状或通过锚固在身体内,而保持在身体中。在特定的实施方案中,装置可被配置通过尿道进入到膀胱中,并且一旦被植入就可克服排尿的力以便滞留在膀胱中。

[0033] 植入后,装置可在延长的期间释放一种或多种药物。药物可通过渗透泵送通过装置开口、通过扩散通过装置表面、通过从装置开口的扩散,或其组合而释放。药物释放可以是连续的,并按照预定的释放曲线。

[0034] 在特定的实施方案中,装置包括至少两个药物释放部分,至少一个释放部分以与另一个释放部分不同的速率释放药物。释放部分可通过具有不同的构型、通过容纳不同的药物制剂,或通过利用不同的释放机制,等等或其组合来达到不同的释放速率。可以将各释放部分结合起来以达到希望的释放曲线。例如,装置可包括在初始释放开始之前展现不同诱导时间或滞后时间的释放部分,在开始释放之后以不同速率或根据不同释放曲线释放药物的释放部分,或在药物负载基本耗尽之前释放药物持续不同的时间的释放部分,等等或其组合。可以将不同的释放部分结合起来以达到总体药物递送装置的希望的释放曲线,诸如显示出相对短的初始滞后时间,而其后显示在延长的期间以相对恒定的速率连续释放的释放曲线。

[0035] 在实施方案中,装置装载有许多固体药物片剂形式的药物,其可比常规的药物片剂的尺寸小。因为装置控制药物释放到身体中,所以药物本身可包括很少或不包括控制药物释放的赋形剂。代替地,存在于药物片剂中的赋形剂可以主要地或完全地为了便于压片过程或在体内溶解而存在。因此,装置可提供以体积或重量计的高的药物有效负载,而装置可以足够小以便以微创方式在体内配置。

[0036] 在特定的实施方案中,药物递送装置可在相对延长的时间内将利多卡因或另一可卡因类似物局部地递送至膀胱,用于治疗疾患诸如间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征、神经源性膀胱,或疼痛。利多卡因可以是固体形式,诸如许多分离的药物片剂的形式。利多卡因的不同形式诸如利多卡因碱和利多卡因盐,例如,盐酸利多卡因一水合物,可通过不同的释放机制从单个装置中释放出来以达到希望的释放曲线。

[0037] 装置可以以微创的过程被植入患者中,并可在植入过程结束后长期无源地(passively)且局部地递送药物。当植入膀胱中时,装置克服很多常规治疗的缺陷。本装置可一次植入并可在延长的时期释放药物而没有外科手术或频繁的介入,减少了感染和副作用的机会,增加了局部地或区域性地递送至膀胱的药物的量,并改善了治疗过程中患者的生活质量。

[0038] 本文所公开的装置和方法可适合于人(不论男性或女性,成人或儿童),或适合于动物,诸如用于兽医应用或家畜应用。装置和方法基于以下美国专利申请中所描述的那些装置和方法,这些专利申请在此通过引用方式并入:2006年8月11日提交的美国申请第11/463,956号;2008年12月11日提交的美国申请第12/333,182号;2009年8月10日提交的美国申请第12/538,580号;2010年6月28日提交的美国申请第12/825,215号;2010年6月28日提交的美国申请第12/825,238号,2009年9月10日提交的美国临时申请第61/241,277号,和2010年8月5日提交的美国临时申请第61/370,902号。

[0039] I. 可植入药物递送装置

[0040] 本文所公开的装置的实施方案通常包括至少一个药物部分和至少一个滞留部分。药物部分包括至少一种药物和用于药物的至少一个药物壳体。药物壳体至少部分地遮蔽药物免于直接暴露于植入部位,并可至少部分地控制药物释放到植入部位中。以下参照图1-图6描述了各示例药物部分,其每个被配置成以不同方式释放药物。植入后,滞留部分将

装置保持在身体中。例如,滞留部分可包括采取滞留形状以将装置保持在身体中的滞留框架或将装置锚固在身体中的固定器(anchor)。装置可被配置到身体中,诸如通过身体的尿道或另一自然内腔进入膀胱或另一体腔。一旦这样植入,滞留部分通过采取滞留形状或锚固在其中而将装置保持在身体中,而药物部分在延长的时间内将药物释放到植入部位中。如以下所进一步描述的,许多不同的药物部分可以与单个滞留部分相连接,以达到希望的药物释放曲线。然而,首先描述了几种药物部分构型。

[0041] 图1和图2中显示了示例药物部分。药物部分100、200的每个包括由单个管壁形成的药物壳体102。壳体102界定用于容纳药物的内部药物储器104,且药物106位于储器104中。药物壳体102的端部用密封结构108封闭,在其中容纳药物。壳体壁的构型至少部分地控制药物从药物储器释放到植入部位。影响释放速率的示例的壁特征包括壁对水的渗透性、壁对药物的渗透性、壁的厚度、壁的孔隙率、及存在或不存在通过壁的通道(诸如开口、孔口、洞、或通过孔),及其他特征或其组合。例如,药物部分100包括用于在渗透压下释放药物的孔110,而药物部分200并不包括孔,并通过扩散来释放药物。因此,壁可被认为是释放壁,因为壁的特征影响药物从储器中的释放速率。

[0042] 参照完全由单个释放壁形成的药物壳体描述了图1和图2的药物部分100和200及本文的其它实例,但是本领域的技术人员将理解,壳体可由任意数目的壁形成,其全部共同遮蔽药物免于接触植入部位,但仅其中的一个或一些构成释放壁。换句话说,药物不必在所有侧面上均被影响释放的单个壁限制(bound)。相反,药物可由一组壁限制,仅这一组壁的一个或其中一小组影响释放。另外,壳体可具有其它形状,包括非管状或圆柱形的形状。这些构型的全部均在本公开内容的范围内。

[0043] 在一些实施方案中,药物壳体可以是柔性的,以致药物部分可在配置期间变形。例如,壁可由柔性材料形成。药物也可以是柔性的形式或可操作的形式,诸如液体形式、半固体形式、粉末形式,或可相对于彼此移动的许多单独固体药物片剂的形式,以及其他形式。如本文所用的,“液体”药物形式包括溶液及其它液体形式的药物;“半固体”药物形式包括粘稠乳液或悬浮液、凝胶、糊剂及其它半固体形式的药物;而“固体”药物形式包括粉末、棒、片剂、球、珠及其它固体形式的药物。

[0044] 在一些实施方案中,药物壳体可以是可渗透水的。通常,壁由允许水沿着其整个长度或其大部分扩散到药物壳体中的可渗透水的材料形成。壁还可具有完全通过其表面形成以允许水流入的一个或多个开口或通道。进入药物壳体的水可溶解装载在壳体中的固体药物片剂以便药物可被释放。进入药物壳体的水也可在壳体内产生便于驱使药物从装置通过孔或其它出口通道的渗透压梯度。

[0045] 药物壳体还允许药物如植入时的液体形式或半固体形式流出或在体内溶解后的液体形式或半固体形式流出。壁可以由允许药物沿着壁的整个长度流出通过药物壳体的可渗透药物的材料形成。至少部分地取决于药物形式,壁也可由对药物半渗透的材料形成。例如,壁可以对一种形式诸如带电形式的药物是可渗透的,但对另一种形式诸如不带电形式的药物是不可渗透的(例如,碱形式对盐形式)。壁还可包括完全通过壁而形成的允许药物离开药物壳体的一个或多个开口或通道。

[0046] 在一些实施方案中,壁由弹性的、生物可相容的聚合物材料组成。材料可以是不可再吸收的或可再吸收的。示例的不可再吸收的材料包括选自以下的合成聚合物:聚醚、聚

丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚氨酯、纤维素、乙酸钠、聚硅氧烷、聚乙烯、聚四氟乙烯和其它氟化的聚合物,及聚硅氧烷。示例的可再吸收的材料,特别是生物可降解的和生物蚀解的聚合物可包括选自以下的合成聚合物:聚酰胺、聚酯、聚酯酰胺、聚酐、聚原酸酯、聚磷腈、假聚氨基酸、聚甘油-癸二酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、聚己内酯、聚己内酯(PC)衍生物、基于氨基醇的聚酯酰胺(PEA)和聚辛酸二乙醇柠檬酸酯(POC),及其它可固化的生物可再吸收的弹性体。基于PC的聚合物可能需要额外的交联剂诸如赖氨酸二异氰酸酯或2,2-双(ϵ -己内酯-4-基)丙烷以获得弹性体性质。也可以使用以上材料的共聚物、混合物及组合。

[0047] 在特定的实施方案中,壁可以由可渗透水的且柔性的材料形成。硅酮是一种示例的聚合物材料,该材料是柔性的且当形成为薄壁时可作为可渗透水的膜,且渗透性至少部分地由壁的厚度来决定。例如,硅酮的薄壁可具有约100 μm 至约1000 μm 的范围的厚度,尽管可以使用其它的壁厚度。而且,根据例如壁的孔隙率、药物分子的大小、其分子量或其电荷,硅酮的薄壁可渗透一些药物。例如,至少部分地由于电荷和/或分子大小的差异,硅酮的薄壁可渗透利多卡因碱,但基本上不渗透盐酸利多卡因一水合物。为简单起见,在整个本公开内容中均提及硅酮壁,尽管技术人员将理解可以使用具有相当性质的另外的材料。其它合适的材料的实例包括医学级的聚氯乙烯、聚烯烃和聚醚氨基甲酸乙酯。

[0048] 可基于所含的药物制剂的体积、期望的从管中递送药物的速率、在身体中装置期望的植入部位、装置的期望的机械完整性、期望的释放速率或对水和尿的渗透性、初始释放开始前期望的诱导时间、以及插入身体中的期望的方法或途径以及其他因素来选择壳体大小,包括壁的厚度。可基于管材料的机械性质和透水性来确定管壁厚度,因为太薄的管壁可能不具有足够的机械完整性,而太厚的管壁可能经受从装置中初始药物释放的不期望地长的诱导时间,和/或可能不具有足够的柔性以允许递送通过尿道或其它狭窄的身体内腔。

[0049] 在一些实施方案中,壁可以是多孔的,意味着壁可具有一个或多个孔。图3中显示了多孔壁300的特写截面图(close-up cross-sectional view)。孔的类型包括完全包在壁300之内的隔离的孔302,以及从壁的表面308延伸到其内部的可穿透的孔。可穿透的孔可以是终止在壁的内部之内的非通过孔304,或完全通过内部延伸的、形成通过壁的确切通道的通过孔306。多孔壁300可具有所有孔均隔离或封闭的闭孔结构,或至少一些孔相互连接以形成在其内表面和外表面之间延伸的通过孔的开孔结构。开孔结构可含有截断的或封闭的孔,但是存在至少一些可穿透的通过孔。在特定的实施方案中,具有开孔结构的多孔壁可被处理以模拟闭孔结构,诸如通过对其外表面、内表面或其二者施用涂层或表层(skin layer)。图3中显示了实例,其中多孔壁300的另外的开孔结构已用涂层310在其中一个表面上处理,阻塞通过孔306以形成闭孔结构。用于形成表层的材料可以与用于形成多孔壁的材料相同或不同。例如,表层可以是聚合物材料。与无孔壁相比,多孔壁可具有增加的水渗透性或药物渗透性,而且,与具有闭孔结构的多孔壁相比,具有开孔结构的多孔壁可具有增加的渗透性。

[0050] 如上所述,壁可具有完全通过其表面而形成的一个或多个通道,提供了水流入药物储器和/或药物从药物储器流出的路径。通道可以是诸如通过钻孔、冲孔或模塑形成的完全通过壁的孔。本文中术语孔(aperture)与术语孔口(orifice)、开口(opening)及洞

(hole) 可交换地使用。孔可具有圆形形状或其它形状,不论是直接延伸通过壁、略微逐渐变细地延伸或以其它方式延伸。图 1 中显示了示例的孔 110。通道也可以是通过多孔壁的通过孔。图 3 中显示了示例的通过孔 306。通过孔可期望限定通过壁的扭曲的通道,而孔常常可限定通过壁的直的或逐渐变细的通道。壁可包括单个通道、以一定的间隔的构型定位的通道阵列、或沿着其整个长度或在特定区域中覆盖壁的许多通道。孔可适合于以分开的位置布置,而通过孔可适合于覆盖较大面积,例如,任意地或均匀地分布在壁整个结构中。

[0051] 药物壳体负载有药物以形成药物部分。药物可基本上填充药物壳体内部的药物储器以使从小装置中可递送的药物有效负载最大,尽管填充不是必须的。药物有效负载总体上也可以是柔性的或可操作的,以便在装置配置期间负载的药物部分可以变形。液体或半固体药物形式本身是可操作的,并可适合于在植入后快速释放。与液体或半固体药物形式相比,固体药物形式可具有以每体积计增加的活性药物含量,更好地利用药物储器中的空间并允许减小整个装置的大小。固体药物也可在释放前在体内用诸如直接通过壁和 / 或壁中形成的任何通道的水溶解。一些固体药物有效负载在整体上是柔性的,包括粉状的药物有效负载或可相对于彼此移动的由单个药物片剂形成的有效负载。柔性的固体药物形式也可通过破碎壳体内部的固体药物以形成适应装置移动的小部分而在药物壳体内直接产生。这种技术可应用于由壳体挤出的固体药物或在以液体或可操作状态被装载到壳体中之后在壳体中固化或凝固的固体药物。

[0052] 在所阐释的实施方案中,药物有效负载是成形为排列成一排且至少沿着其横截面基本上填充药物储器的许多固体药物片剂的形式。该药物片剂是伸长的且是与常规的药物片剂相比相对小的细长“小片”,以便装载有一列药物片剂的药物部分可通过尿道或身体的另一自然内腔。使用固体药物片剂利用了以下事实:可以可靠地制造具有可再现的药物释放特性的药物片剂,然而并不牺牲装置的柔性,因为一旦装载后单个药物单元可相对于彼此移动。在本文所并入的美国专利申请中描述了固体药物片剂以及制造其的系统和方法的实施方案。

[0053] 药物制剂基本上可包括任何治疗剂、预防剂或诊断剂,诸如对于局部递送至体腔或内腔或区域性地递送至体腔或内腔附近有用的剂。如本文所用的,参照本文描述的任何特定的药物的术语“药物”包括其可选择的形式,诸如盐形式、游离酸形式、游离碱形式和水合物。药物可以是生物药物。药物制剂可仅由药物组成,或药物制剂可包括一种或多种药学上可接受的赋形剂,诸如润滑剂、粘度改性剂、表面活性剂、渗透剂、稀释剂,以及期望有助于药物的制造、装载处理、稳定性、可分散性 (dispensability)、可湿性,和 / 或释放动力学的其它非活性成分。

[0054] 在优选的实施方案中,每个药物片剂包括相对高重量分数的药物和相对低重量分数的赋形剂。例如,每个药物片剂可包括按重量计大于 50% 的药物,其允许用治疗有效量的药物装载相对小的装置。药物从装置中的释放速率可主要通过药物壳体来控制,并可通过调节壳体特征诸如其厚度和渗透性来改变。因此,可以主要选择赋形剂含量以便于制造并达到合适的溶解度或溶解特征,它们结合药物壳体的结构特征和材料特征确定了装置的药物释放曲线。例如,可以选择药物和赋形剂的制剂以便药物片剂可在植入后溶解。还可选择制剂以改善其在植入环境中的表观溶解度,诸如其在膀胱中的尿中的表观溶解度。

[0055] 在一些实施方案中,药物是高溶解度药物。如本文所用的,术语“高溶解度”指在

37℃下具有高于约 10mg/mL 水的溶解度的药物。在其它实施方案中,药物是低溶解度药物。如本文所用的,术语“低溶解度”指在 37℃下具有从约 0.01mg/mL 至约 10mg/mL 水的溶解度的药物。药物的溶解度可至少部分地受其形式所影响。例如,水溶性盐形式的药物可具有高溶解度,而碱形式的相同的药物可具有低溶解度。一个实例是利多卡因,当为水溶性盐盐酸利多卡因一水合物的形式时,其具有约 680mg/mL 的高溶解度,但是当为利多卡因碱的形式时,其具有约 8mg/mL 的低溶解度。高溶解度药物可适合于由于渗透压梯度而释放,而低溶解度药物可适合于经由扩散通过药物壳体中的壁或通道而释放。因此,可根据预期的释放方式,将药物配置为具有高溶解度或低溶解度。

[0056] 在特定的实施方案中,药物可以是在相对延长的时间内被局部地递送至膀胱的局部麻醉剂,诸如可卡因类似物,用于治疗疾患诸如间质性膀胱炎 / 膀胱疼痛综合征、神经源性膀胱,或疼痛诸如术后疼痛,等等。在特定的实施方案中,局部麻醉剂是利多卡因,诸如盐酸利多卡因一水合物或利多卡因碱。局部麻醉剂还可以是任何其它氨基酰胺、氨基酯,或其它局部麻醉剂,或者药物可以是局部麻醉剂以外的药物。以下描述了其它药物的代表性实例,而且可以使用组合。

[0057] 植入后,药物可以从药物壳体中释放出来。药物可以经由渗透泵送通过药物壳体中的孔或通过孔,经由扩散通过药物壳体的壁、经由扩散直接通过壳体的孔或通过孔,或其组合而释放。可通过改变药物部分的特征来延迟或调节释放。以下参照图 1-6 描述了实例。

[0058] 图 1 阐释了被配置成作为渗透泵运行的药物部分。药物部分 100 包括容易渗透水但不容易渗透药物 106 的壁 102 及高度水溶性但不易于扩散通过壁 102 的药物 106。植入装置后,水或尿渗透通过壁 102,进入储器 104,并溶解药物 106。在药物壳体的内部和外部之间产生渗透压梯度,且达到足够的压力后,溶解的药物由储器 104 中的渗透压驱动以可控速率从储器 104 中通过孔 110 释放。本文中将这种释放方式称作“渗透释放”或“渗透泵送”。适合于渗透驱动的释放的壁 / 药物组合的一个实例是薄硅酮壁连同盐酸利多卡因一水合物的固体药物片剂。

[0059] 药物部分 100 可展现出期间溶解足够量的药物以达到渗透压梯度的诱导期。随后,药物部分 100 可在延长的时间内展现零级释放速率,之后在衰减的时间内展现减小的非零级释放速率。递送速率受壁 102 的表面积;壁 102 的厚度;用于形成壁 102 的材料针对水的渗透性;孔 110 的形状、尺寸、数量和布置;以及药物 106 的溶解曲线等等因素影响。例如,与相对较厚的壁 102 相比,相对较薄的壁 102 可用于产生相对更快的渗透泵,因为较薄的壁 102 可相对较多地渗透水。作为另一个实例,孔 110 的尺寸和数量可改变以达到所选择的释放速率,尽管太大的孔 110 可允许扩散性运输,而太小或相隔太远的孔 110 可导致储器 104 内静水压力增加。合适的孔 110 的直径可以在约 20 μm 至约 500 μm 之间,等等。渗透泵设计和选择这样的设计的方程式 (equation) 的代表性实例描述于本文所并入的美国专利申请和 Theeuwes, J. Pharm. Sci., 64(12):1987-91(1975) 中。

[0060] 对于从具有可渗透水的壁和孔的药物壳体中释放的高度水溶性药物,诸如从具有硅酮壁和孔的药物壳体中释放的盐酸利多卡因一水合物,渗透泵送可能是主要的药物释放机制。根据壁的药物渗透性和孔的大小,在药物释放中扩散通过壁或孔可能起了较小的作用。尽管对于高度水溶性药物来说渗透释放是可行的,但是很多药物对于水具有低的溶解度,且因此不适合于这种释放机制。在这种情况下,可配置药物部分以通过扩散释放药物。

[0061] 图 2 阐述了经由扩散通过药物部分壁 202 来释放药物 206 的药物部分 200 的实施方案,本文中也可称作“跨壁扩散(trans-wall diffusion)”。植入装置后,水或尿渗透通过壁 202,进入储器 204,并溶解药物 206。然后,由于装置 200 的内部和外部之间的药物浓度梯度,药物 206 以可控速率直接扩散通过壁 202。适合于跨壁扩散释放的壁/药物组合的一个实例是薄硅酮壁连同利多卡因碱的固体药物片剂。

[0062] 药物部分 200 可在延长的时间内展现零级释放速率,之后在衰减的时间内展现减小的非零级释放速率。零级释放可相对迅速地开始,因为药物 206 溶解后可立即用于扩散通过壁 202。递送速率受壁 202 的表面积;壁 202 的厚度;用于形成壁 202 的材料对于水和药物的渗透性;药物 206 的电荷或粒度;以及药物 106 的溶解曲线等等因素影响。例如,至少部分地由于分子大小的差异,带电状态的药物能够扩散通过壁,但是不带电状态的药物则不能。一个实例是利多卡因,当被配置为碱时其能够扩散通过薄硅酮壁,但是配置为盐时则不能。具体地,如以下实施例 1 中所述,利多卡因碱可以以零级释放速率以最小的起始滞后时间扩散通过薄硅酮壁。可以以此方式递送治疗有效量的利多卡因。

[0063] 在其它实施方案中,药物部分可经由扩散通过一个或多个孔或通过孔而释放药物。例如,在图 1 中,药物 106 可通过扩散直接通过孔 110 而释放,或在图 3 中,药物可通过扩散直接通过通过孔 306 而释放(如果省略表层 310)。除非特别地规定具体的一个,否则术语“扩散”应用于这二者,以及跨壁扩散。尽管仅显示了一个孔 110 和一个通过孔 306,但是可是使用许多孔或通过孔或者孔或通过孔的组合,其可影响由扩散引起的总体释放速率。

[0064] 扩散可作为另一释放方式诸如渗透泵送的替代方式发生或连同另一释放方式诸如渗透泵送一起发生。通道的添加是否增加了释放速率可至少部分地根据壁的构型及药物制剂而变化。例如,对易于扩散药物的壁添加通道可能没有增加与跨壁扩散相关的释放速率。一个实例是易于使利多卡因扩散直接通过其表面的薄硅酮壁,以致额外的通道仅小量地增加局部释放速率。作为另一个实例,对易于渗透水的壁添加通道可能没有增加与渗透泵送相关的释放速率。一个实例是易于渗透水的薄硅酮壁。

[0065] 如图 3 所示,药物部分还可包括具有闭孔结构的多孔壁 300,其可通过增加壁对水或药物的渗透性来影响释放速率。更能渗透水的壁可允许更多的水流入以达到更快的渗透泵送,而更能渗透药物的壁可允许更多的药物流出以达到更快的扩散运输。非通过孔影响壁的渗透性的程度取决于例如没有非通过孔的壁的渗透性以及药物的溶解度或溶解速率。例如,对易于渗透水的另外的无孔壁添加非通过孔可能没有影响壁对于水的渗透性。具体的实例是已经渗透水的薄硅酮壁。作为另一个实例,对易于渗透药物的另外的无孔壁添加非通过孔可能没有影响壁对于药物的渗透性。具体的实例是易于渗透利多卡因碱的薄硅酮壁。为了本公开内容的目的,术语“无孔”壁表明壁不包括开孔或闭孔的多孔结构。

[0066] 图 4-6 阐释了具有植入后延迟最初药物释放的开始的可降解定时结构的药物部分。可降解定时结构由诸如响应于与水接触而体内生物降解、侵蚀或溶解的材料形成。可降解定时结构最初诸如通过阻止水进入药物壳体而溶解药物或者通过阻止药物通过壁或一个或多个通道而离开壳体来阻断或阻止药物的释放。在植入后的某个时刻,可降解定时结构部分地或全部地溶解或降解,允许水流出和/或药物释放。从而,延迟了药物的初始释放。延迟的时间长度可受可降解定时结构的性质诸如其构成的材料、尺寸及形状影响。

[0067] 图4阐释了解降解定时结构为可降解定时塞412的实施方案,该可降解定时塞412位于药物储器404内的药物406和至少一个通过孔或孔410之间。可降解定时塞412阻断溶解的药物通过渗透泵送或扩散释放通过通道,直到可降解定时塞412已降解。可降解定时塞412可以由本领域已知的体内生物可再吸收的或以其它方式可降解的多种生物相容的材料制成,诸如PLG、PGA、PLGA、脂质,或多糖,等等。

[0068] 图5阐释了解降解定时结构为可降解涂层514的实施方案,该可降解涂层位于壁502的至少一部分的附近。可降解涂层514阻止水或药物通过壁502,阻止渗透泵送和扩散直到可降解涂层514已降解。可降解涂层514可以是例如生物可再吸收的膜。

[0069] 图6阐释了解降解定时结构为与通道相连的可降解膜616的实施方案,通道诸如通过孔或孔610。可降解膜阻断药物通过渗透泵送或扩散释放通过通过孔或孔610,直到可降解膜616已降解。可降解膜616可由例如可再吸收的合成聚合物(诸如聚酯、聚酐或聚己内酯)或可再吸收的生物材料(诸如胆固醇、其它脂质和脂肪)形成。可沿着药物壳体的任何部分使用这些可降解定时结构的组合。例如,可降解定时结构中的一个或多个可以仅与药物壳体的一部分或通道的子组相连,在初始期通过限制从装置的一部分中释放而减小释放速率。

[0070] 还可以以其它方式来调节药物释放。例如,可将套管放置在壁的一部分之上诸如通过减小壁的渗透表面积或通过减小通过壁的扩散来减小释放速率。涂层或套管可覆盖壁的全部或任何部分,可以是相对均匀的,或厚度、尺寸、形状、位置、定位、方向及材料等等及其组合可以改变。硅酮壁的示例涂层可以由派瑞林(parylene)形成,而示例套管可由聚合物诸如聚氨酯或可固化硅酮,或本领域已知的另外的生物相容的涂层或套管材料形成。在一些实施方案中,涂层或套管可放置于药物部分的孔和端部之间的壁上,以致可驱动渗透通过邻近端部的壁的水通过由套管覆盖的壳体的部分,减少或避免套管下药物分离或滞留。

[0071] 药物从药物部分中的释放速率可通过用凸出物诸如棱纹或结改变壁的特征来调节,所述壁的特征诸如其厚度或表面积。增加有效表面积可增加植入部位中与水或尿接触的渗透表面积,其可增加水通过药物壳体的渗透。另一方面,增加表面积可增加药物壳体的某些区域的厚度,其可降低水或药物通过壳体的渗透。可选择棱纹或凸出物的尺寸、形状和定位如所希望地增加或减小水或药物的渗透以达到整体希望的释放速率。

[0072] 如上所述,可植入药物递送装置可通过连接药物部分与滞留部分而形成。图7中显示了示例的实施方案,其中装置700包括药物部分702和滞留部分704。药物部分702包括容纳药物708的药物壳体706,且滞留部分704包括容纳滞留框架712的滞留框架壳体710。药物壳体706和滞留框架壳体710相对于彼此轴向地排列,而且由柔性材料形成,其允许在图7中显示的滞留形状和图8中显示的配置形状之间移动装置700。“滞留形状”通常表示适合将装置保持在期望的植入位置中的任何形状,包括但不限于图7中显示的适合在膀胱中保持装置的卷曲形状,而“配置形状”通常表示适合将药物递送装置配置在身体中的任何形状,包括图8中显示的适合通过位于尿道或其它自然内腔中的配置工具800的工作通道802配置装置的线形的或伸长的形状。

[0073] 药物壳体706容纳许多固体药物片剂708形式的药物,药物连续排列地排列在药物壳体706内并用密封结构诸如塞714封闭在药物壳体706内,所述塞714关闭药物壳体

706 相对端上的入口开口。邻近的药物片剂 708 之间形成的间隙 716 或中断允许药物片剂 708 相对于彼此移动,以便装置 700 是柔性的,尽管装载有固体形式的药物。

[0074] 药物部分 702 可具有以上参照图 1-6 所描述的特征或构型的任何组合,以达到希望的释放曲线,表明可以提供孔 718、省略孔 718、用通过孔代替孔 718,或用额外的孔或通过孔增强孔 718;壳体可具有带有开孔结构或闭孔结构的多孔壁;可将一个或多个可降解定时结构或释放调节结构与壳体联合,或其任何组合。

[0075] 滞留框架壳体 710 容纳滞留框架 712,滞留框架可以是可变形为用于插入的配置形状并可在离开配置工具后自发地或通过手动介入地返回滞留形状的弹性丝。示例的滞留框架 712 可以由超弹性材料和 / 或形状记忆特性材料形成,诸如镍钛合金(例如,镍钛记忆合金)或钛钼合金(例如, Flexium) 形成,或由低模量弹性体形成,所述低模量弹性体诸如聚氨酯、硅酮、苯乙烯热塑性弹性体或聚甘油-癸二酸酯(PGS)。可以使用其它合适的材料及材料的组合。在滞留形状中,滞留框架可具有阻止装置采取配置形状、限制或阻止在预期的力诸如排尿力下装置从身体中排出的弹性极限、模量和 / 或弹簧常量。所阐释的形状仅仅是合适的形状的一个实例,且可以使用提供弹簧常量的其它形状,没有所述弹簧常量在排尿力下框架将显著地变形。例如,滞留框架可具有约 3N/m 至约 60N/m 的范围,或更具体地约 3.6N/m 至约 3.8N/m 的范围的弹簧常量。这样的弹簧常量可通过增加框架的直径、增加框架的一个或多个线圈、卷或曲线的曲率,增加额外的框架的线圈、卷或曲线,或其组合来达到。

[0076] 如图 9 所示,药物壳体 706 和滞留框架壳体 710 通常是限定容纳相应的装置部件的内腔的壁,图 9 是沿着图 7 中线 9-9 取的装置 700 的截面图。一个壁 720 限定药物壳体 706,而另一个壁 722 限定滞留框架壳体 710。壁 720、722 完整地形成成为单个的装置主体,且用于形成装置主体的材料可以是弹性的或柔性的,以允许在配置形状和滞留形状之间移动装置 700。所阐释的壁 720、722 是基本上限定圆柱形内腔的大体圆柱形管,药物储器内腔比滞留框架内腔具有相对更大的直径。

[0077] 其它装置构型在本公开内容的范围内,其它装置构型中的一些还描述于在此通过引用并入的共同未决的专利申请中。例如,两个部分相对于各自可具有其它相对的定位,包括一个部分与另一部分轴向地排列的定位、一个部分与另一部分间隔的定位、一个部分缠绕另一部分的定位,或一个部分与另一部分重合的定位。两个部分可以彼此整体地形成,或可以间歇地或沿着其整个长度彼此连接。两个部分可具有不同的相对长度和尺寸,且一个部分比另一部分短,一个部分比另一部分长,一个部分具有比另一部分大的横截面,或一个部分具有比另一部分小的横截面。每个部分可具有不同于所阐释的圆柱形形状的不同的形状、不同于所阐释的单个管壁的不同数目的壁,及不同于柔性的壁的不同类型的壁。两个壳体可以不整体形成成为装置主体,相反被分离地构建和组装,且两个内腔无需彼此分离,相反整体或部分地共同混合。

[0078] 根据药物壳体的构型,可以以不同于连续排列的任何排列来排列药物片剂。药物片剂可填充不同于如所阐释的整个药物壳体的药物壳体的任何部分。填充材料诸如硅酮粘合剂可被用于填充未装载药物片剂的药物壳体的任何部分,或者可利用空气来增加装置的浮力。药物片剂的组成可以是相同的或可以沿着装置而变化。药物也可以是不同于药物片剂的形式,诸如其它液体、半固体或固体形式。

[0079] 滞留部分可具有通过滞留部分采取滞留形状,通过滞留部分使药物部分呈现滞留形状,或通过滞留部分将装置锚固在身体中而使装置保持在身体中的其它构型。在滞留部分的滞留壳体内包括滞留框架的实施方案中,滞留壳体可具有其它构型,诸如应用于滞留框架以软化其外部的涂层。滞留框架可具有可伸长或以其它方式变形用于配置的其它形状,且植入后呈现足够的弹簧常量、弹性极限,和 / 或弹性模量以抵抗响应于预期的力的排泄。滞留框架部分可具有一个或多个线圈、卷或螺线。滞留框架可具有限制于平面的二维结构,或滞留框架部分可具有三维结构,诸如占据球状体内部的结构。图 10 中显示了实例,其中实例 A 至 G 阐释了包括直线地或径向地连接的、以相同的或交替的方向转动的且重叠或不重叠的一个或多个环、卷曲或子圈的框架,且其中实例 H 至 N 阐释了包括以二维或三维构型排列的一个或多个圆或椭圆的框架,圆或椭圆是封闭的或开口的,具有相同的或不同的尺寸,是重叠的或不重叠的,并在一个或多个连接点连接。滞留框架部分可也以是被成形为占据球状体形状的空间或缠绕球状体形状的空间的三维结构,所述球状体形状的空间诸如球形空间、具有按比例分配的球状体形状的空间 (a space having a prorated spheroid shape),或具有扁圆的球状体形状的空间。实例 O 至 S 阐释了被成形为占据球形空间或缠绕球形空间的滞留框架部分,且以上显示的每个滞留框架部分代表球体中的框架。滞留框架部分通常可呈现如实例 O 中所示的位于不同平面的两个交叉的圆的形状、如实例 P 中所示的位于不同平面的具有向内卷曲的端部的两个交叉的圆的形状、如实例 Q 中所示的位于不同平面的三个交叉的圆的形状,或实例 R 中所示的圆形螺旋的形状。在这些实例的每个中,滞留框架部分可拉伸为实例 S 中显示的线形的形状以通过配置工具来配置。滞留框架部分可以以多种其它方式缠绕球形空间或其它球状体形状的空间或通过球形空间或其它球状体形状的空间。可以省略滞留框架和滞留壳体中的一个或这两者,在这种情况下滞留部分可以是药物部分自身的部件,其可采取或可变形为滞留形状,或者滞留部分可以是与药物部分相连接的固定器。在此通过引用并入的美国专利申请中描述了可选择的构型的实例。

[0080] 图 11 中显示了可选择的构型的另外的实例。如实例 A 至 E 中所示,一个或许多药物部分可附接到滞留部分的中间区域或端部,药物部分位于滞留部分的周边之内或超过滞留部分的周边,且其端部附接到滞留部分或与滞留部分重叠。实例 F 至 O 显示了具有至少部分对齐的药物部分和滞留部分的装置的横截面。换句话说,药物部分可沿着滞留部分的部分或整个长度延伸,与滞留部分基本上平行或重合。如实例 F 至 I 中所示,滞留框架丝可沿着药物部分的壁的外表面延伸,沿着壁的内表面延伸,通过壁延伸,或在壁内或壁外的强化区域中延伸。如实例 J 至 L 中所示,滞留框架也位于由薄板片支持的管内,所述薄板片可将管分割成多个隔室。薄板片可以是多孔的或其它不连续的以致隔室彼此连通,或薄板片可以是相对连续的以致隔室彼此分离以形成不同储器。根据实施方案,薄板片可以由与管相同的材料形成,或由对水或尿具有不同渗透性的材料形成。如实例 M 至 O 中所示,弹性丝可与多个管相连,沿着管或在管之间伸展。弹性丝可嵌入连接多个分开的管的强化区域。如上所述,药物部分也可构成滞留部分,诸如在药物部分包括以具有足够的弹簧常量以将装置保持在身体中的构型形成的管的情况下。任何上述变形可以被结合以达到希望特征的装置。

[0081] 在特定的实施方案中,药物递送装置包括与单个滞留部分相连的至少两个分开的

或分离的药物部分。药物部分可以是各自与滞留部分相连的分离的药物壳体,或药物部分可以是与滞留部分相连的单个药物壳体内的分离的区域。图 11 阐释了具有实例 C 至 E 中分离的壳体的示例药物部分。图 11 还阐释了为实例 J 至 L 中单个壳体内的分离的区域的示例药物部分。图 11 还阐释了实例 M 至 O 中可根据材料和结构而具有任一个构型的药物部分。

[0082] 图 12 是具有分割成多个分离的药物部分的药物壳体的药物递送装置 1200 的另一个实施方案的平面图。显示了三个药物部分 1202、1204 和 1206,尽管可以使用任意数量。每个药物部分由一部分药物壳体的壁和至少一个隔离结构 1208 所限定,所述隔离结构使药物部分与邻近的药物部分相分离。隔离结构 1208 可以是插入壳体的塞,诸如圆柱体、球体或圆盘等等,由于其尺寸而被固定在合适的位置或用粘合剂固定在合适的位置。隔离结构 1208 也可以是诸如通过模塑而在其中直接形成的壳体的一部分。例如,图 11 的实例 J 至 L 中显示的薄板片是沿着装置的长度而分离药物部分的隔离结构。

[0083] 具有至少两个分开部分的装置可适合于至少两种药物有效负载从相应数量的药物储器中的受控的释放。两个分开部分可具有相同的构型或不同的构型,诸如以上参照图 1-6 所描述的各构型之一或任何组合。所述的两种药物有效负载关于含量诸如活性成分含量或赋形剂含量;形式,诸如盐形式或碱形式;状态,诸如液体、半固体或固体状态;等等或其组合可以是彼此相同的或者可以彼此不同。因此,两个分开部分可以在相同的时间或在不同的时间、以相同的速率或以不同的速率、通过相同的释放机制或不同的释放机制,或其任何组合来释放两种药物有效负载。

[0084] 例如,一个药物部分可以配置为在植入后相对快速地释放其药物有效负载,而另一个药物部分可以配置为在开始释放前经历诱导时间,或其组合。可分阶段进行不同药物部分中两种有效负载的释放的起始。快速释放药物部分的实例包括以相对快速作用的渗透泵运作诸如具有相对较薄的壁的硅酮管的药物部分、装载快速释放形式诸如液体形式或特别配置的固体形式的药物的药物部分,与相对快速作用的可降解定时结构相连的药物部分,或其组合。因此,装置可在初始的急变期和维护期中释放药物。

[0085] 作为另一个实例,一个药物部分可被配置为以比其它药物有效负载相对快的速率释放其药物有效负载。例如,一个药物部分可容纳在植入后相对快地起始的扩散释放的低水溶性的药物有效负载,而另一个药物部分可容纳在诱导期后渗透释放的高水溶性的药物有效负载。作为另一个实例,一个药物部分可容纳快速释放通过具有快速作用的可降解定时膜的孔的液体状态的药物有效负载,而另一个药物部分可容纳在体内溶解后缓慢释放的固体片剂的另一药物有效负载。作为又一个实例,一个药物部分可具有相对实心的壁,而另一个药物部分可具有通过其壁形成的许多孔 (aperture) 或孔 (pore),该孔可增加归因于扩散的释放速率,或者具有闭孔多孔壁,该闭孔多孔壁由于增加的水或药物通过壁的渗透可增加释放速率。

[0086] 释放部分可被组合为达到希望的释放曲线。例如,装置可包括在初始释放开始之前展现不同的诱导时间或滞后时间的释放部分、在释放开始之后以不同速率或根据不同的释放曲线释放药物的释放部分,或在药物负载基本耗尽之前在不同时期释放药物的释放部分,等等或其组合。不同的释放部分可被组合以从总体上达到药物递送装置的希望的释放曲线,诸如显示出相对短的初始滞后时间且此后显示出在延长的时间内以相对恒定的速率

连续释放的释放曲线。

[0087] 在各实施方案中,药物部分中的一个或多个可被置空以改善装置的浮力。这种药物部分可由对空气和水展现低渗透性的材料形成或由对空气和水展现低渗透性的材料涂布以减少水进入及空气流出。

[0088] 药物部分的总体积足以容纳在单个治疗过程中局部或区域性递送所需的全部药物,减少治疗特定疾患所需的程序的数目。

[0089] 图 12 中显示了装置的一个特定的实例,其说明了包括三个分开的药物部分 1202、1204、1206 的装置 1200,该三个分开的药物部分根据三个不同的释放曲线释放三种不同的利多卡因有效负载。每个药物部分在由薄硅酮壁形成的药物壳体之内包括利多卡因。利多卡因药物部分中的一个或多个可以是固体形式,诸如片剂。至少部分地由于其电荷和 / 或分子大小,薄硅酮壁可渗透水和利多卡因碱,但不渗透盐酸利多卡因一水合物。应注意,为清晰起见,在图 12 中未显示药物片剂。

[0090] 第一分开部分 1202 容纳主要通过跨壁扩散释放的利多卡因碱的固体药物片剂。第一分开部分 1202 不包括孔。在操作中,水渗透通过壁进入壳体,溶解低水溶性利多卡因。溶解的药物可立即以可控的方式扩散通过壁。在延长的期间内诸如几天或几星期的期间释放速率可相对是零级,然后是衰减期间。

[0091] 第二分开部分 1204 容纳主要为渗透释放的例如片剂形式的固体盐酸利多卡因一水合物。第二分开部分 1204 包括至少一个孔 1210。在操作中,水渗透通过壁,溶解高度水溶性的利多卡因片剂以产生渗透压梯度。产生足够的压力后,药物以可控的方式从装置中泵送通过孔 1210。释放速率可在产生渗透压梯度的同时展现初始诱导期,诸如几小时的期间,然后在延长的期间内诸如几天或几星期的期间展现相对零级,然后是衰减期间。由于硅酮对于盐酸利多卡因一水合物差的渗透性,扩散通过壁可能是最低的。扩散通过孔可能影响释放速率,尽管这种扩散可通过适当选择孔的大小来控制。

[0092] 第三分开部分 1206 具有配置为延迟药物释放的开始的可降解定时结构。在所阐释的实施方案中,第三分开部分 1206 具有与第二分开部分 1204 相似的构型,容纳从孔 1210 中渗透释放盐酸利多卡因一水合物片剂。第三分开部分 1206 还包括放置在孔 1210 之下最初阻止流入或流出的可降解塞 1212。在植入后的某个时刻,可降解塞 1212 部分地或全部地溶解或降解,允许药物通过孔流出。应注意,第三分开部分 1206 可具有适合利用其它可降解定时结构诸如可降解定时涂层的其它构型。

[0093] 通过将多个不同的药物部分 1202、1204、1206 组合在单个装置中,装置 1200 可展现利多卡因的希望释放曲线。装置 1200 的总体释放曲线可以是三个分开部分 1202、1204、1206 的释放曲线的总和,且第一部分 1202 在释放开始之前展现最短的滞后时间,第二部分 1204 随着渗透压梯度的产生而展现短的诱导期,且第三部分 1206 在开始之前因为可降解结构溶解或降解而展现较长的延迟。任一个部分开始释放后,释放速率在延长的期间可以相对是零级,然后是衰减期间。应注意,三个分开部分 1202、1204、1206 是示例,且可以使用任意数量的分开部分或分开部分的组合以达到希望的释放曲线。

[0094] 因为不同的药物部分 1202、1204、1206 仅仅是单个管状壳体内分离的区域,装置 1200 有利地可以相对易于构造和配置,然而由于不同的药物有效负载、孔布置及可降解定时结构,不同的药物部分展现不同的释放曲线。在药物部分 1202、1204、1206 利用例如不同

材料、厚度或多孔室结构的壁的其它实施方案中,如图 11 中所示例,壳体可沿着其长度变化,或可使用分离的药物壳体。因此,可以以一系列方式来达到受控的释放。

[0095] 除了通过多种不同的释放机制来释放药物外,装置 1200 具有与图 7 中显示的装置 700 略微不同的形状和构型。例如,装置 1200 的端部比装置 700 的端部相对更直,因为装置 1200 的滞留框架具有相对直的末端部分,而装置 700 的滞留框架 712 具有相对弯曲的末端部分。已发现具有相对直的末端部分的滞留框架是有益的,因为该滞留框架在药物装载期间可以更小可能地刺穿壳体,且此后降低了植入后装置失效的风险。然而,可以使用任何一个滞留框架形状。

[0096] 而且,当装置处于滞留形状时,滞留部分可具有相对药物部分任何定向,位于药物部分之内、之外、之上或之下,或者随着装置移动通过植入部位而相对药物部分移动。例如,装置 700 包括位于药物部分的周边之内的滞留部分,而装置 1200 包括位于药物部分之下的滞留部分(使得滞留部分在图 12 中不可见)。两个部分之间的特定的定向可在滞留框架被装载之后通过用填充材料诸如硅酮粘合剂来填充滞留框架壳体而维持。填充材料可以固化或凝固以阻止一个部分相对另一部分而移动。也可使用维持滞留部分相对药物部分的定向的其它方法。

[0097] 孔可位于装置的周边之内、装置的周边之外,或装置的上平面或下平面。例如,装置 700 包括定位于装置的周边之外的孔 718,而装置 1200 包括定位于装置的上平面的孔 1208。位于装置的周边之内或装置的上平面或下平面的孔可以有利地更小可能地直接邻近部分植入的一部位诸如膀胱壁放置而将大量药物递送至一个特定的位置。孔还可以在药物壳体的壁和滞留框架壳体的壁之间界定的凹槽或凹痕中形成,以便壁作为阻止孔与植入部位直接地邻接放置的阻隔物(bumper)。例如,装置 700 的孔 718 可替代地在壁 720 和 722 之间的凹槽或凹痕中形成。

[0098] 如图 9 所示,为了便于制造,可形成通过滞留壳体对侧的药物壳体的壁的孔。当孔位于滞留壳体的对面时,可能希望将滞留部分固定在如上所述的装置之下,以便孔位于装置之上,如图 12 所示,降低孔位于装置的周边之外的风险。然而,其它构型是可能的,包括图 7 和图 12 中显示的构型的任何组合。

[0099] II. 制造可植入药物递送装置的方法

[0100] 本文描述的可植入药物递送装置可以以多种方式形成。制造该装置的一种方法包括(i)形成一个或多个药物部分,(ii)形成滞留部分,及(iii)连接一个或多个药物部分与滞留部分。药物部分可通过形成药物壳体并用药物装载药物壳体而形成。滞留框架部分可通过形成滞留框架壳体并将滞留框架装载到滞留框架壳体中而形成。连接药物部分与滞留部分可包括诸如通过使两个壳体整体形成在一起或通过后续地用粘合剂其它合适的连接工具连接两个壳体,使两个部分彼此连接。可以以其它次序来进行这些步骤,包括反复地和/或同时地。

[0101] 可通过注射成型、压缩成型、挤压成型、传递成型、嵌件成型、热成型、铸造等等或其组合来形成药物壳体及滞留框架壳体中的一个或这两者。两个壳体可模塑或挤压在一起成为图 9 中显示的类型单个装置主体,在这种情况下壳体可随着其形成而彼此连接。也可涵盖两个壳体的分别的构成和组装。也可应用其它技术。例如,滞留框架壳体可被重叠模塑(over-molded)在滞留框架上。

[0102] 形成药物壳体后,药物片剂被装载到药物壳体中。可通过将片剂放置在进入壳体的入口附近并利用加压气体(诸如通过压下与装置流体连通的空气注入器)驱动片剂进入壳体而将固体药物片剂装载到伸长的药物壳体中。装载后,可通过诸如塞住或密封药物壳体端部而将药物片剂密封在药物壳体中。可利用已知的药物片剂制造工艺诸如直接压制和模塑来制备固体药物片剂。美国申请序列号 12/825,215 中描述了制备并装载药物片剂的特定方法,其在此通过引用方式并入。

[0103] 在装置被配置为根据多个不同的释放曲线释放药物的实施方案中,多个分开的不同的药物壳体可以被形成、装载,并与滞留部分相连。单个药物壳体也可分割成多个分开的药物储器,其每个均装载有药物。例如,图 12 的伸长的管状药物壳体可通过在药物储器内腔中放置一个或多个隔离结构以交替的方式分割,并装载药物片剂。管状壳体也可沿着其长度被分割,诸如通过模塑或挤压壳体以沿着其内部的长度包括薄板片。

[0104] 在药物装载到管中之前或之后可以通过诸如激光钻孔、激光消融、机械冲孔或用压头模塑在药物壳体中形成一个或多个孔。药物壳体也可被制成多孔的。可利用本领域中已知的任何合适的方法来产生多孔弹性体结构,所述方法包括通过向聚合物或聚合物前体的溶液中加入成孔剂。合适的成孔剂包括气体产生剂,诸如碳酸氢钠,及水可滤取的、聚合物不溶解的添加剂,诸如聚乙二醇(PEG)和山梨糖醇。可将表层放置在多孔壳体上,放置在其外表面上、其内表面上,或放置在这两者上,以形成闭孔结构。

[0105] 一个或多个释放控制结构诸如套管或涂层可被放置在药物部分的表面的至少一部分上,诸如通过改变壳体壁对水或对药物的渗透性来控制药物释放的速率。

[0106] 为了控制药物从孔的一个或多个中释放的起始时间,可将生物可再吸收的塞放置在邻近孔的壳体内,或可将可降解的膜放置在孔之上或孔中。可通过显微注射或喷墨打印(inkjet printing)流体以在孔的一端诸如在壳体的外表面开口中或外表面开口上形成膜而形成可降解的膜。流体可以是包含溶解在溶剂中的可再吸收材料的溶液、包含非溶剂中的可再吸收材料的悬浮液,或液化的可再吸收材料。

[0107] 可通过由例如超弹性合金或形状记忆特性材料形成弹性丝并诸如通过加热处理来“设计”弹性丝以自然地采取滞留形状而产生滞留框架。然后,滞留框架可被插入滞留框架壳体中。可诸如通过矫直、钝化或增加滞留框架端部的横截面,通过在框架插入期间略微挤压两个表面之间的滞留壳体以伸长开口,或其组合来减小滞留框架刺穿壳体的可能性。装载滞留框架之后,可通过用填充材料诸如硅酮粘合剂填充滞留壳体来减小滞留壳体拉伸、扭曲或关于滞留框架旋转的趋势。在滞留框架包括低模量弹性体的实施方案中,框架可由一个或多个线圈、卷、环或螺线形成以便框架用作弹簧。例如,滞留框架可通过挤压、液体注射成型、传递成型或嵌件成型等等而形成。可以使用基于本公开内容对技术人员来说明显的其它制造方法。

[0108] III. 可植入药物递送装置的用途和应用

[0109] 本文描述的可植入药物递送装置可用于多种医学应用中,特别是患者的治疗性治疗和预防性治疗。

[0110] 在特定的实施方案中,装置向患者提供疼痛缓解。可以使用多种麻醉剂、止痛剂及其组合。在实施方案中,装置递送一种或多种局部麻醉剂。局部麻醉剂可以是可卡因类似物。在特定的实施方案中,局部麻醉剂是氨基酰胺、氨基酯或其组合。氨基酰胺或酰胺类麻

醉剂的代表性实例包括阿替卡因、布比卡因、卡铁卡因、辛可卡因、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、罗哌卡因和三甲卡因。氨基酯或酯类麻醉剂的代表性实例包括阿米卡因、苯佐卡因、布他卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因、海克卡因、拉罗卡因、美普卡因、美布卡因、奥索卡因、哌罗卡因、普鲁卡因、丙对卡因、丙氧卡因、丙美卡因、利索卡因和丁卡因。这些局部麻醉剂通常是弱碱性的,并可配制成盐(诸如盐酸盐)以给予其水溶性,尽管麻醉剂还可以游离碱或水合物形式使用。也可使用其它麻醉剂,诸如 lontocaine。药物还可以是展示麻醉作用的抗毒蕈碱化合物,诸如奥昔布宁或丙哌维林。药物可包括单独或与局部麻醉剂组合的本文所述的其它药物。

[0111] 在某些实施方案中,止痛剂包括阿片样物质。阿片样物质激动剂的代表性实例包括阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡酮(diamorphone)、二氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌肟米特、普罗庚嗪、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、丙氧酚、舒芬太尼、替利定、曲马多、其药学上可接受的盐及其混合物。涵盖了其它阿片样物质药物,诸如 μ 阿片样受体激动剂、 κ 阿片样受体激动剂、 σ 阿片样受体激动剂和伤害感受阿片样受体激动剂。

[0112] 其它合适的疼痛缓解剂的代表性实例包括以下药剂,如水杨醇、盐酸非那吡啶、对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、氟苯柳、布洛芬、吲哚洛芬、吲哚美辛、萘普生。

[0113] 在实施方案中,药物递送装置用于治疗炎症疾患,诸如间质性膀胱炎、放射性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、前列腺炎、尿道炎、术后疼痛和肾结石。用于这些疾患的特定的药物的非限制性实例包括利多卡因、葡萄糖胺聚糖(例如硫酸软骨素、舒洛地希)、戊聚硫钠(PPS)、二甲基亚砷(DMSO)、奥昔布宁、丝裂霉素 C、肝素、黄酮哌酯、酮咯酸或其组合。对于肾结石,药物可选择为治疗疼痛和/或促进结石分解。

[0114] 在一些实施方案中,药物递送装置与输尿管支架的布置结合使用,诸如以治疗由输尿管支架布置引起的疼痛、尿急或尿频。用于这样的治疗的特定药物的非限制性实例包括抗毒蕈碱剂、 α -阻断剂、麻醉药和非那吡啶等等。

[0115] 例如,药物递送装置可被用于治疗尿失禁、尿频或尿急,包括欲望性尿失禁和神经源性失禁,以及膀胱三角炎。可使用的药物包括抗胆碱能剂、镇痉剂、抗毒蕈碱剂、 β -2 激动剂、 α 肾上腺素能药物、抗惊厥剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、钙通道阻断剂、钾通道开放剂和肌肉松弛剂。用于治疗失禁的合适的药物的代表性实例包括奥昔布宁、S-奥昔布宁、依美溴铵(emepronium)、维拉帕米、丙米嗪、黄酮哌酯、阿托品、普鲁本辛、托特罗定、罗西维林、克仑特罗、达非那新、特罗地林、曲司氯铵(trospium)、莨菪碱、丙哌维林、去氨加压素、伐米胺、克利溴铵、盐酸双环胺、格隆溴铵氨基醇酯、异丙托溴铵、溴美喷酯、甲溴东莨菪碱、氢溴酸东莨菪碱、噻托溴铵(iotropium bromide)、富马酸非索罗定(fesoterodine fumarate)、YM-46303(Yamanouchi Co., 日本)、兰吡立松(Nippon Kayaku Co., 日本)、依那立松、NS-21(Nippon Shinyaku Orion, Formenti, 日本/意大利)、

NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., 日本)、ZD-6169 (Zeneca Co., 英国), 和司洛碘铵。

[0116] 在其它实施方案中, 药物递送装置被用于治疗泌尿道癌, 诸如膀胱癌和前列腺癌。可使用的药物包括抗增殖剂、细胞毒素剂、化学治疗剂或其组合。可适合于治疗泌尿道癌的代表性实例包括卡介苗 (BCG) 疫苗、顺铂、多柔比星、戊柔比星、吉西他滨、分枝杆菌细胞壁-DNA 复合物 (MCC)、甲氨蝶呤、长春碱、塞替派、丝裂霉素、氟尿嘧啶、亮丙瑞林、己烯雌酚、雌莫司汀、醋酸甲地孕酮、环丙孕酮、氟他胺、选择性雌激素受体调节剂 (即 SERM, 诸如他莫昔芬)、肉毒杆菌毒素和环磷酰胺。药物可以是生物药物, 且其可包括单克隆抗体、TNF 抑制剂、抗白细胞素或类似物。药物也可以是免疫调节剂, 诸如 TLR 激动剂, 包括咪喹莫特或另外的 TLR7 激动剂。药物也可以是激酶抑制剂, 诸如成纤维细胞生长因子受体-3 (FGFR3)- 选择性酪氨酸激酶抑制剂、磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K) 抑制剂, 或细胞分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 抑制剂等等或其组合。其它实例包括塞来考昔、埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼、紫杉醇、去咖啡因绿茶儿茶素混合物制剂、戊柔比星、新制癌菌素、apaziquone、Belinostat、巨大戟醇甲基丁烯酸酯 (Ingenol mebutate)、Urocidin (MCC)、Proxinium (VB 4845)、BC 819 (BioCancell Therapeutics)、钥孔血蓝蛋白 (Keyhole limpet haemocyanin)、LOR 2040 (Lorus Therapeutics)、尿刊酸、OGX 427 (OncoGenex) 及 SCH 721015 (Schering-Plough)。药物治疗可与靶向于癌组织的常规的放射治疗或外科手术治疗联合。

[0117] 在又一些实施方案中, 装置被用于治疗涉及膀胱、前列腺和尿道的感染。可施用抗生素、抗菌剂、抗真菌剂、抗原虫剂、防腐剂、抗病毒剂和其它抗感染剂来治疗这样的感染。用于治疗感染的药物的代表性实例包括丝裂霉素、环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、乌洛托品 (methanamine)、呋喃妥因、氨苄西林、阿莫西林、萘夫西林、甲氧苄啶、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑 (trimethoprim-sulfamethoxazole)、红霉素、多西环素、双唑泰栓、四环素、卡那霉素、青霉素、头孢菌素和氨基糖甙。

[0118] 在其它实施方案中, 装置被用于治疗泌尿生殖部位 (诸如膀胱或子宫) 的纤维化。用于治疗纤维瘤的药物的代表性实例包括己酮可可碱 (pentoxifylline, 黄嘌呤类似物)、抗 TNF 剂、抗 TGF 剂、GnRH 类似物、外源性黄体酮、抗孕素、选择性雌激素受体调节剂、达那唑和 NSAID。

[0119] 可植入药物递送装置还可被用于治疗神经源性膀胱。用于治疗神经源性膀胱的药物的代表性实例包括止痛剂或麻醉剂, 诸如利多卡因、布比卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、阿替卡因和罗哌卡因; 抗胆碱能剂; 抗毒蕈碱剂诸如奥昔布宁或丙哌维林; 辣椒素 (vanilloid), 诸如辣椒辣素或仙人掌毒素 (resiniferatoxin); 抗毒蕈碱剂诸如对 M3 型乙酰胆碱毒蕈碱受体 (mAChR) 起作用的抗毒蕈碱剂; 镇痉剂包括 GABA_B 激动剂诸如巴氯芬; 肉毒杆菌毒素; 辣椒辣素; α -肾上腺素能拮抗剂; 抗惊厥剂; 5-羟色胺再摄取抑制剂诸如阿米替林; 和神经生长因子拮抗剂。在多种实施方案中, 药物可以是对膀胱传入神经起作用的药物或对传出的胆碱能传递起作用的药物, 如 Reitz 等人, Spinal Cord 42:267-72 (2004) 中所述。

[0120] 对治疗神经源性膀胱的药物可分类为两个通常类型之一: 用于治疗痉挛性神经源性膀胱的那些和用于治疗弛缓性神经源性膀胱的那些。在实施方案中, 药物选自已知用于治疗由神经性逼尿肌过度活动和 / 或低顺应性逼尿肌 (low compliant detrusor) 引起的

失禁的那些药物。实例包括膀胱弛缓药（例如，奥昔布宁（具有显著的肌肉松弛活性和局部麻醉活性的抗毒蕈碱剂）、丙哌维林、impratroprrium、噻托溴铵（tiotropium）、曲司氯铵（trospium）、特罗地林、托特罗定、普鲁本辛、羟苄利明、黄酮哌酯和三环抗抑郁药；用于阻断使膀胱和尿道受神经支配的神经的药物（例如，辣椒素（辣椒辣素、仙人掌毒素）、肉毒杆菌-A 毒素）；或调节逼尿肌收缩强度、排尿反射、逼尿肌括约肌协同失调的药物（例如，GABA_B 激动剂（巴氯芬）、地西洋）。在其它实施方案中，药物选自已知用于治疗由神经括约肌缺陷引起的失禁的那些药物。实例包括 α 肾上腺素能激动剂、雌激素、 β -肾上腺素能激动剂、三环抗抑郁药（丙米嗪、阿米替林）。在又一些实施方案中，药物选自已知用于促进膀胱排空的那些药物（例如， α 肾上腺素能拮抗剂（酚妥拉明）或胆碱能药物）。在又一些其他实施方案中，药物选自抗胆碱能药（例如，双环胺）、钙通道阻断剂（例如，维拉帕米）、托烷类生物碱（例如，阿托品、东莨菪碱）、痛敏肽 / 孤啡肽 FQ 和氨甲酰甲胆碱（例如，m3 毒蕈碱激动剂、胆碱酯）之中。

[0121] 装置可被植入体腔或内腔。植入后，可将用于治疗一种或多种疾患的一种或多种药物局部地释放至配置部位处的一处或多处组织，区域性地释放至远离配置部位的其它组织，或这两者。可在延长的时间内控制释放。此后，装置可被除去、再吸收或排泄，或其组合。

[0122] 在一些实施方案中，通过使药物递送装置通过配置工具并将装置从配置工具中释放到身体中来植入装置。配置工具可以是市售的或特别修改用于配置本装置的任何合适的内腔装置，诸如导管、导尿管、膀胱镜或其组合。在特定的实施方案中，如图 13 所示，装置被植入膀胱中。显示成年男性解剖学作为示例，尽管在其它情况下装置可被植入女性人类患者或儿童患者。配置工具 1302 可通过尿道插入膀胱，且装置 1300 可例如由管心针或者润滑剂或其它液体流动来驱动通过配置工具 1302，直到装置 1300 离开进入膀胱。然后装置由于滞留特征诸如通过采取滞留形状或锚固在膀胱中而保持在膀胱中。图 14 中显示了采取滞留形状的装置的实例，其显示随着装置离开配置工具 1402，装置 1400 采取滞留形状。

[0123] 可在独立的过程中或连同另外的泌尿外科过程或外科手术或者其它过程或外科手术，在其它过程之前、期间或之后配置装置。装置可术前、术后或术前和术后释放递送至局部和 / 或区域性组织用于治疗或预防的一种或多种药物。

[0124] 体内配置后，装置释放药物。释放可由于装置的内部和外部之间的渗透压梯度而发生，在渗透压力下药物通过装置中的一个或多个孔口或通过孔。释放还可通过扩散而发生，由此由于装置的内部和外部之间的药物浓度梯度，药物通过装置中的一个或多个孔口或通过孔和 / 或通过装置的可渗透药物的壁。在单个装置内这些释放方式的组合是可能的，且在一些实施方案中是优选的，以便达到由单独的任一个方式不易获得的总体药物释放曲线。

[0125] 药物形式的选择可以影响释放动力学。例如，液体药物（包括乳液、悬浮液及溶液形式的药物）可用于在植入后立即释放，而固体形式的药物在释放前通常需要在体内溶解。具体地，植入部位的体液可诸如通过装置的可渗透水的壁或壁中的通道而进入装置以溶解药物。例如，在装置被植入膀胱的情况下，药物可在与尿接触时被溶解。

[0126] 在特定的实施方案中，至少两种药物有效负载的释放可根据不同的释放曲线而发生，所述不同的释放曲线包括展现不同初始的释放开始的曲线，诸如立即释放和延迟释放；展现不同的释放持续时间的曲线，诸如快速释放和延长释放；及展现不同的释放速率的曲

线,不论是零级释放速率还是其它释放速率。装置的总体释放曲线可以是与不同的药物有效负载相关的单个释放曲线的总和。因此根据希望的曲线促进了连续且延长的释放。例如,装置可相对快速地释放第一有效负载,诸如液体有效负载或作为快速作用的渗透泵运行的壳体中的有效负载,且装置可诸如从作为较慢渗透泵运行的壳体中更连续地释放第二有效负载。

[0127] 也可基于装置的构型来延迟或调整药物的释放。例如,可延迟初始的药物释放的开始直到可降解定时结构(诸如覆盖装置的孔的定时膜、阻塞装置的孔的定时塞或关于装置外部的至少一部分的定时涂层)降解以便允许水通过保护孔或壁流入和/或药物通过保护孔或壁流出。

[0128] 装置可在期望的预定期间提供药物的期望量的延长的、连续的、间歇的或定期的释放。在各个实施方案中,装置可在延长的时间内递送药物的期望的剂量,所述延长的时间诸如 12 小时、24 小时、5 天、7 天、10 天、14 天或 20、25、30、45、60 或 90 天,或更多。可根据待递送的药物和待治疗的疾病或疾患选择药物的递送速率和剂量。

[0129] 之后,诸如在装置是不可再吸收的或另外需要被除去的情况下,可将装置从身体中取回。为了本目的的取回装置是本领域已知的或可被特别地生产。装置还可以是完全或部分生物可再吸收的,使得不需要取回,因为整个装置被再吸收或装置充分地降解以在排尿过程中从膀胱中排出。直到药物的一些或优选地药物的大部分或全部被释放后,装置才被取回或被再吸收。如果需要,在与取回相同的过程中或在更迟的时间,可后续地植入新的装载药物的装置。

[0130] 在一个实施方案中,具有自含式药物有效负载的可植入装置在膀胱中完全配置,以有效量对膀胱局部地提供至少一种药物的局部的持续递送。装置在体内配置后,在延长的期间药物有效负载的至少一部分以有效提供治疗或改善患者的膀胱功能的量从装置中基本连续地释放至膀胱上皮或可能地邻近组织。在优选的实施方案中,在预定的时间内装置留于膀胱中释放药物,所述预定的时间诸如两星期、三星期、四星期、一个月或更多。在这样的情况下,装置可用于治疗间质性膀胱炎、放射性膀胱炎、骨盆痛、膀胱过度活动综合征、膀胱癌、神经源性膀胱、神经性或非神经性膀胱括约肌功能障碍、感染、术后疼痛或用递送至膀胱的药物治疗的其它疾病、病症和疾患。装置可递送改善膀胱功能(诸如膀胱容量、顺应性和/或无抑制性收缩的频率),减少膀胱和其它近旁区域的疼痛和不适,或具有其它作用或其组合的药物。

[0131] 在一些实施方案中,药物递送装置被配置在患者的膀胱中以将药物区域性地递送至一个或多个近旁泌尿生殖器部位。装置可将药物局部地释放至膀胱,并区域性地释放至膀胱附近的其它部位。膀胱配置装置还可将一种或多种药物的治疗有效量递送至身体中的其它泌尿生殖器部位,诸如身体的泌尿系统和生殖系统中的其它位置,包括一个或两个肾、尿道、一个或两个输尿管、阴茎、睾丸、一个或两个精囊、一个或两个输精管、一个或两个射精管、前列腺、阴道、子宫、一个或两个卵巢、一个或两个输卵管等等或其组合。例如,膀胱内药物递送装置可用于治疗肾结石或肾纤维化、勃起功能障碍等等疾病、病症和疾患。这样的递送可对全身施用提供一个替代方案,所述全身施用可使人承担不期望的副作用或导致药物的不充分的生物利用度。

[0132] 在一个特定的实施方案中,药物递送装置被植入到膀胱中以局部地递送局部麻醉

剂用于治疗由任何来源（诸如泌尿生殖器组织疾病或病症）引起的疼痛，或有任何膀胱过程产生的疼痛，所述膀胱过程诸如外科手术、导管插入术、切除、医疗装置植入，或结石或异物除去等等。例如，局部麻醉剂可被释放到膀胱中以区域性地递送至近旁部位，来控制由任何来源引起的近旁疼痛，诸如与医疗装置进入或通过输尿管有关的术后疼痛或远离膀胱的部位的其它术后疼痛。

[0133] 在特定的实施方案中，可将具有利多卡因的有效负载的装置递送至膀胱，且利多卡因可在延长的时间内从装置中连续地释放。以达到高于可在延长的时间内通过滴注获得的浓度的利多卡因的持续水平，而没有对滴注观察到的高初始峰值且没有显著的全身浓度的方式提供利多卡因对膀胱的膀胱上皮的局部递送。因此，可植入小的有效负载，减少装置失效时的全身作用的风险。植入固体形式的利多卡因还允许减少装置的尺寸以减少膀胱刺激和患者不适。可递送利多卡因而而不考虑尿的 pH。

[0134] 在初始阶段的急变期和维护期中，将利多卡因连续地释放到膀胱中。例如，装置可根据不同的释放曲线来释放至少两个利多卡因的有效负载。有效负载中的一个可包括在渗透压梯度的力下通过孔口释放的盐酸利多卡因一水合物，而有效负载中的另一个可包括通过扩散通过装置的壁释放的利多卡因碱。利多卡因碱在初始释放前可经历更短的延迟，因为药物在溶解后可立即扩散通过壳体。盐酸利多卡因一水合物在初始释放前可经历更长的延迟，诸如直到足够的药物被溶解以产生渗透压梯度。参考以下非限制性实施例可进一步理解本发明。

[0135] 实施例 1：不同形式的利多卡因通过硅酮管的扩散

[0136] 进行研究以确定经由扩散通过管状的药物壳体的硅酮壁递送利多卡因的可行性。装置由各自具有约 3cm 的长度的硅酮管构成。装置装载有盐酸利多卡因一水合物或利多卡因碱的固体药物片剂，约 60mg 的总有效负载。装置在体外约 37℃ 的水中检测。图 15 中显示的释放曲线数据说明经由扩散通过没有孔的硅酮壁递送利多卡因碱是可行的。

[0137] 进行研究以确定经由扩散通过管状的药物壳体的硅酮壁递送利多卡因的可行性。装置由各自具有约 0.060 英寸的内径、0.076 英寸的外径和约 3cm 的长度的硅酮管构成。装置装载有利多卡因的固体药物片剂，约 60mg 的总有效负载。某些装置包括通过管壁形成的孔，孔具有 150 μm 的直径。这些装置装载有盐酸利多卡因一水合物 (LHM) 或盐酸利多卡因一水合物和利多卡因碱 (L) 的组合的固体片剂。其它装置不包括孔并装载有利多卡因碱的固体药物片剂。装置在体外约 37℃ 的水中检测。图 16 显示的释放曲线数据说明经由扩散通过没有孔的硅酮壁递送利多卡因碱是可行的。

[0138] 进行了另一个研究以考察经由扩散通过硅酮壁及从硅酮壁的孔递送利多卡因碱的可行性。装置由具有约 3cm 的长度的硅酮管构成。装置装载有利多卡因碱的固体药物片剂，约 60mg 的总有效负载。五个装置具有约 0.060 英寸的内径和 0.076 英寸的外径。第一装置具有约 150 μm 直径的一个孔，第二装置具有各自具有约 360 μm 直径的两个孔，第三装置具有各自具有约 360 μm 直径的三十个孔，第四装置具有各自具有约 360 μm 直径的六十个孔，且第五装置没有孔。第六装置具有约 0.062 英寸的内径，0.095 英寸的外径，且无孔。装置在体外约 37℃ 的水中检测。图 17 中显示的释放曲线数据说明利多卡因碱可从没有任何孔的硅酮管中释放，且释放速率可通过对装置添加孔来增加。

[0139] 实施例 2：装载有利多卡因碱的基于硅酮的装置的示例性释放速率

[0140] 计算了由无孔的管状硅酮壁形成的两个药物部分的理论的释放速率,理论释放主要通过扩散通过硅酮壁而发生。稳态释放速率(R)是壁的渗透性(D)、壁的内径(ID)、壁的外径(OD)、壁的长度(L)及药物的溶解度(S)的函数,其中 $R = (2DSL) / \ln(OD/ID)$ 。计算出具有 60mg 利多卡因碱的有效负载、3cm 的长度、1.52mm 的内径和 1.93mm 的外径的管状硅酮药物部分展示 13mg/ 天的释放速率。计算出具有 800mg 利多卡因碱的有效负载、14cm 的长度、2.58mm 的内径和 3.31mm 的外径的另一个管状硅酮药物部分展示 57mg/ 天的释放速率。

[0141] 虽然为了示例的目的已在前述说明书及附图中详细地公开了可植入药物递送装置的特定的实施方案,但是本领域的技术人员将理解,在不偏离本公开内容的情况下可作出变形和改良。例如,作为一个实施方案的部分所阐释或描述的特征可用于另一实施方案,以得出另外的实施方案。所有这种变形和改良旨在包括在本公开内容的范围之内,如由以下权利要求及其等效形式所保护的。

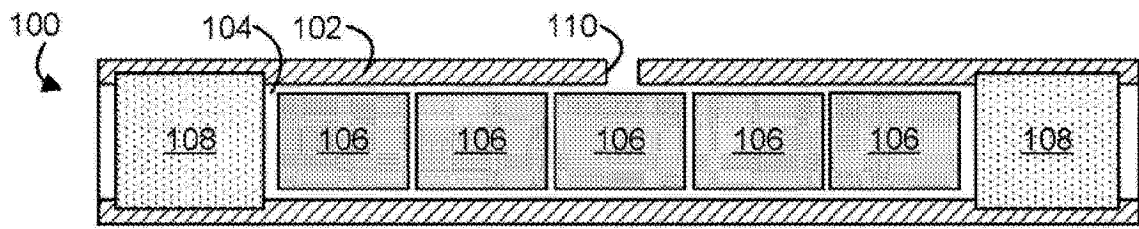


图 1

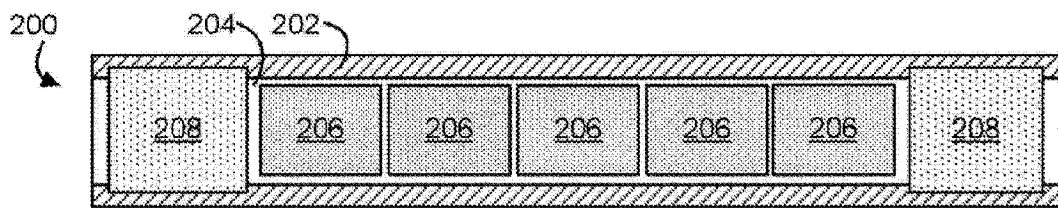


图 2

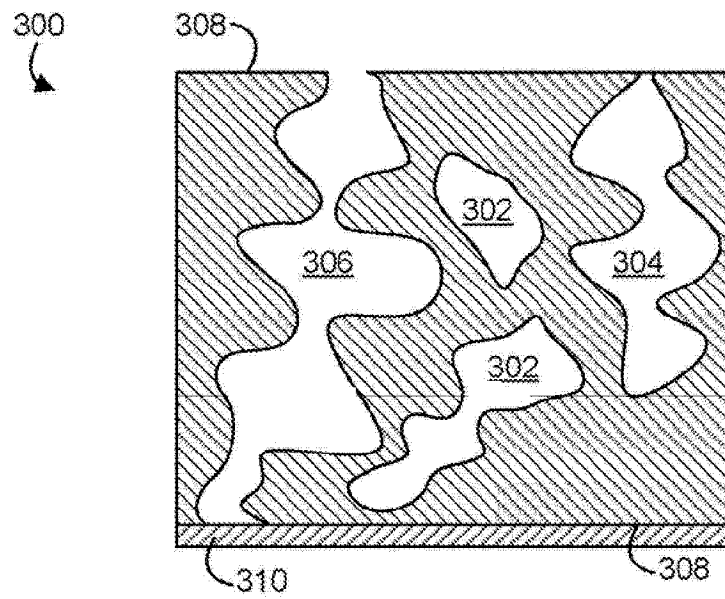


图 3

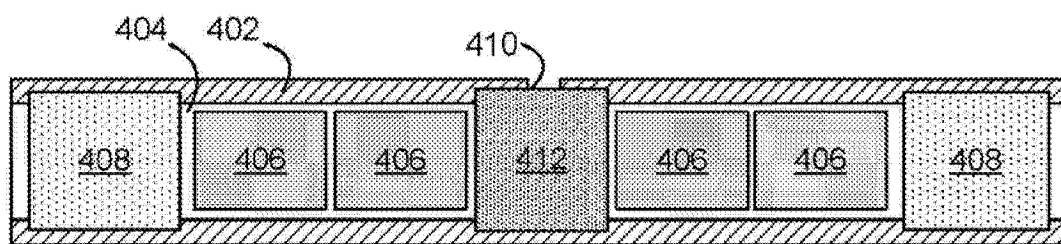


图 4

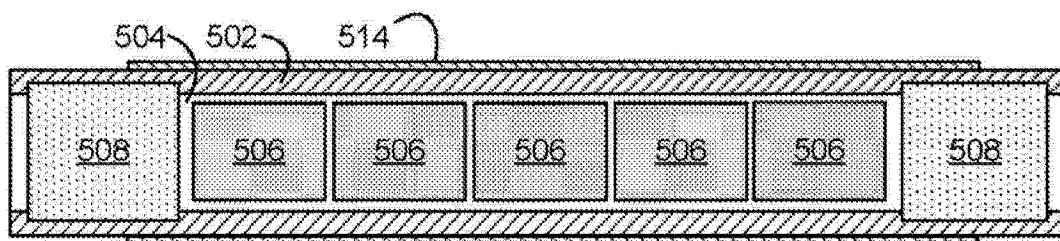


图 5

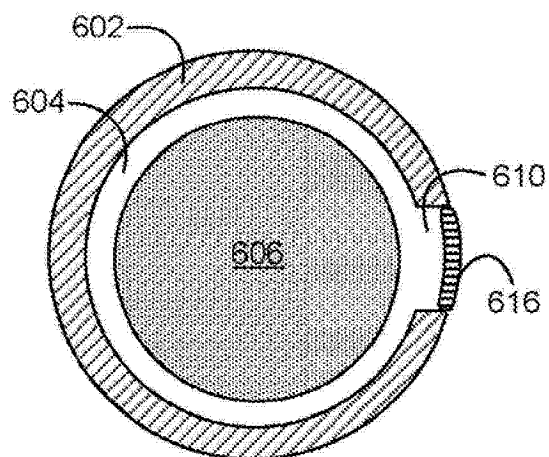


图 6

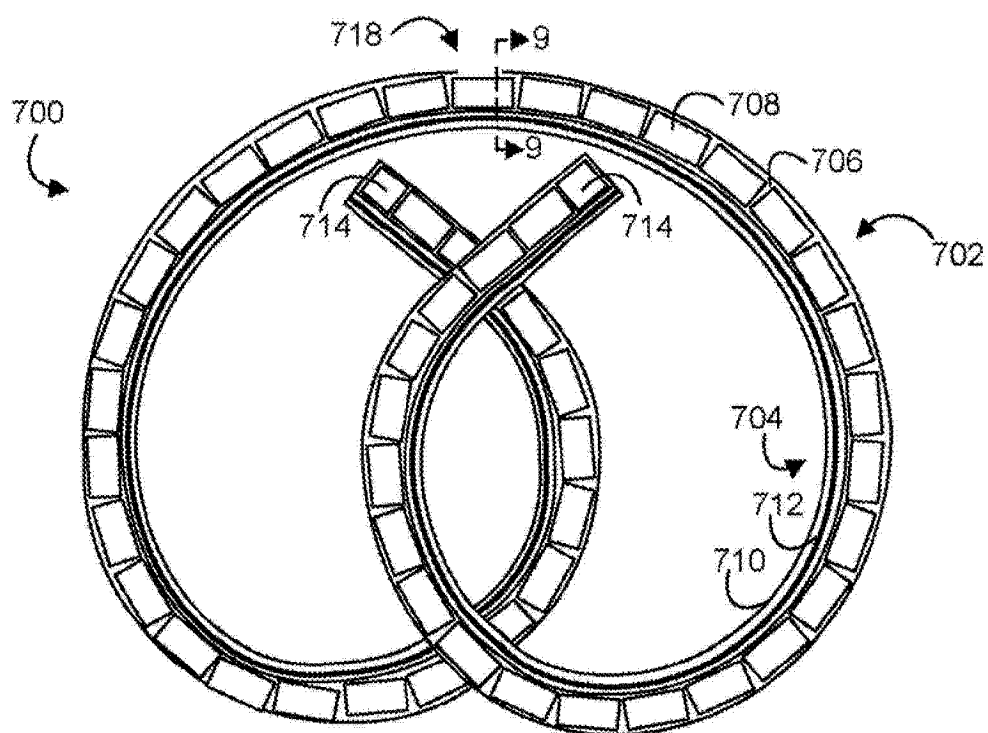


图 7

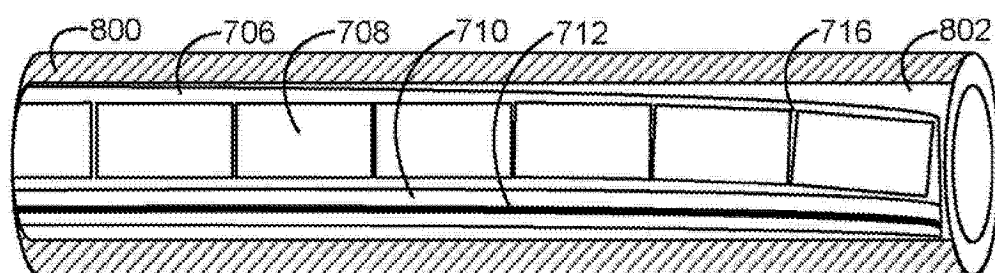


图 8

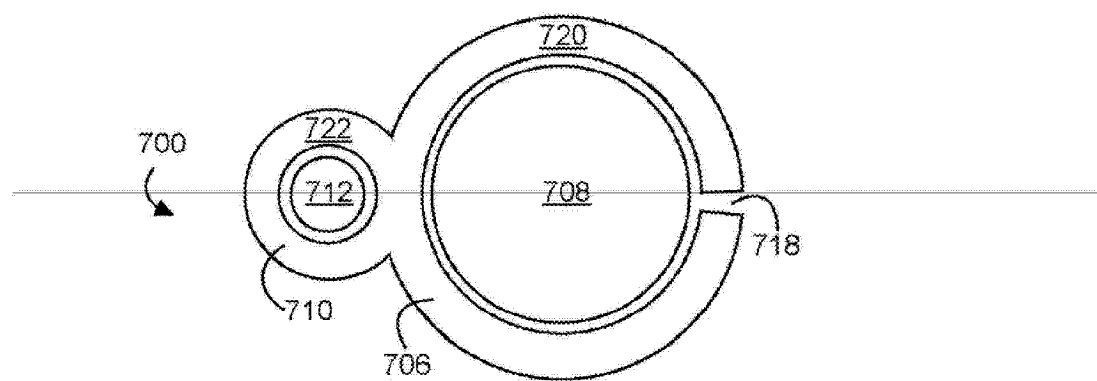


图 9

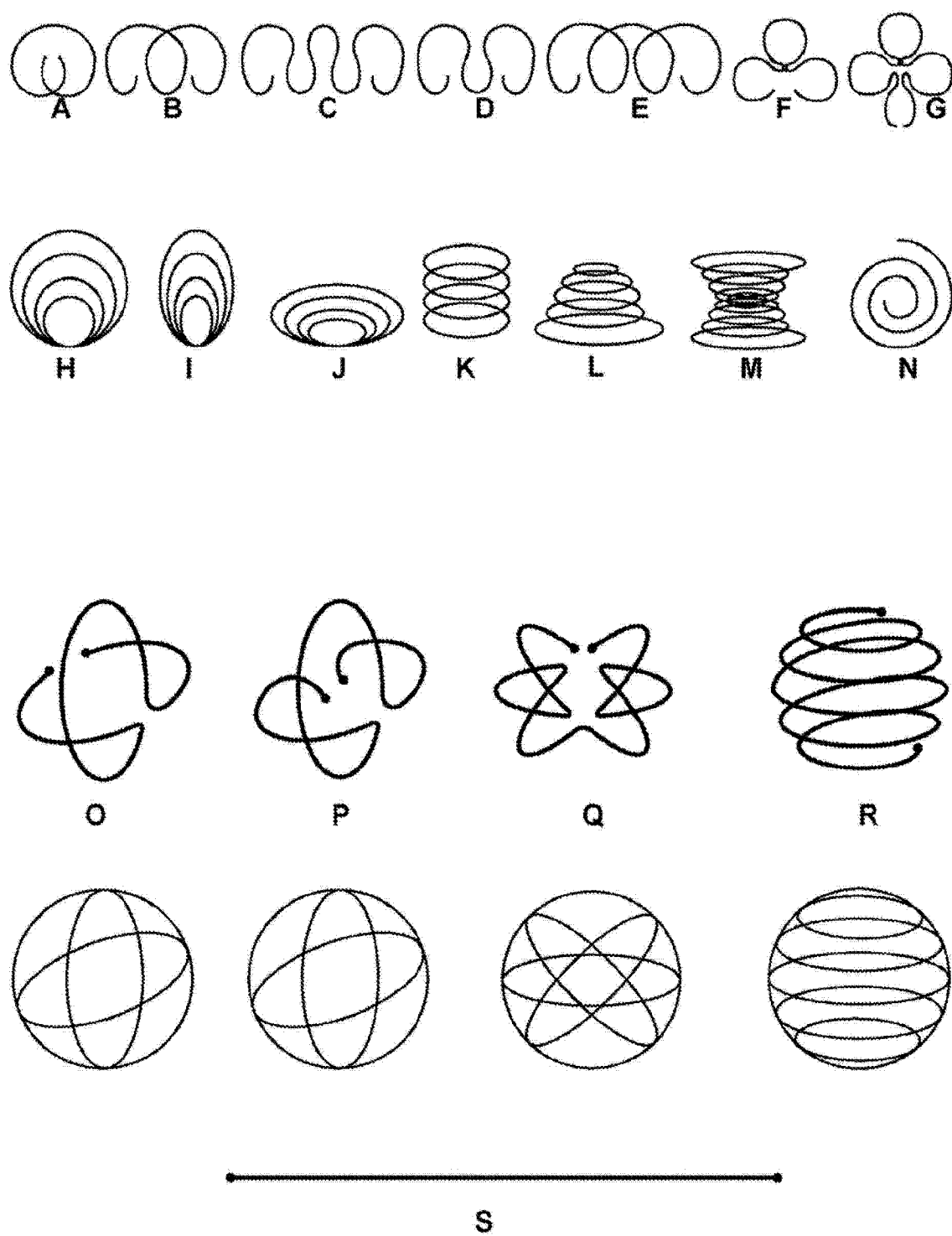


图 10

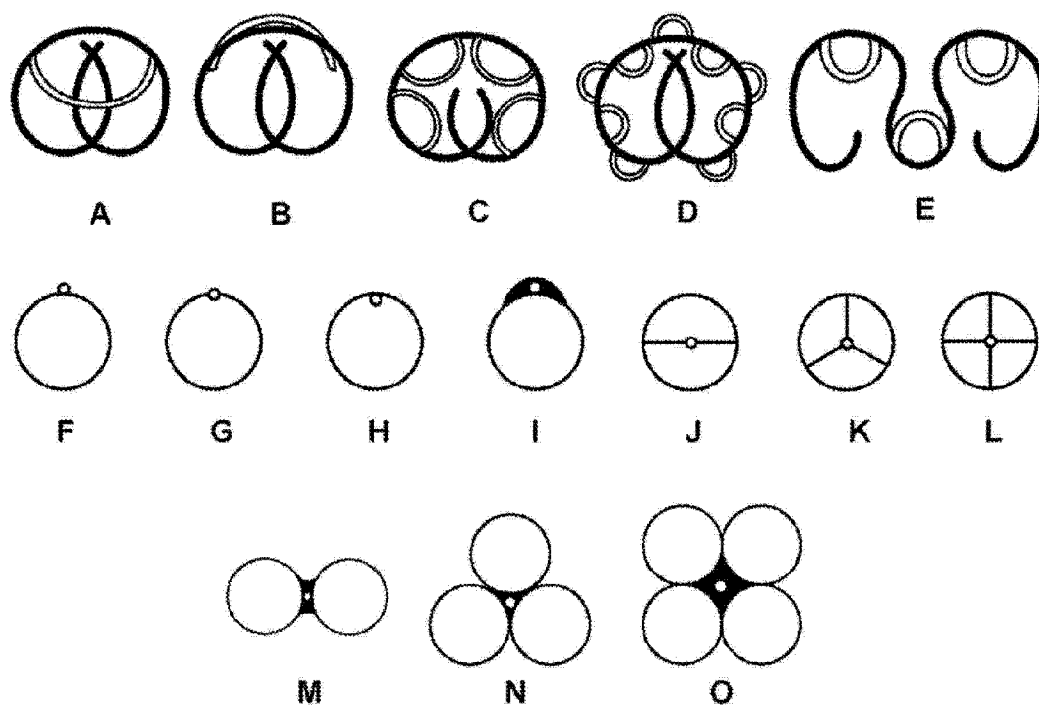


图 11

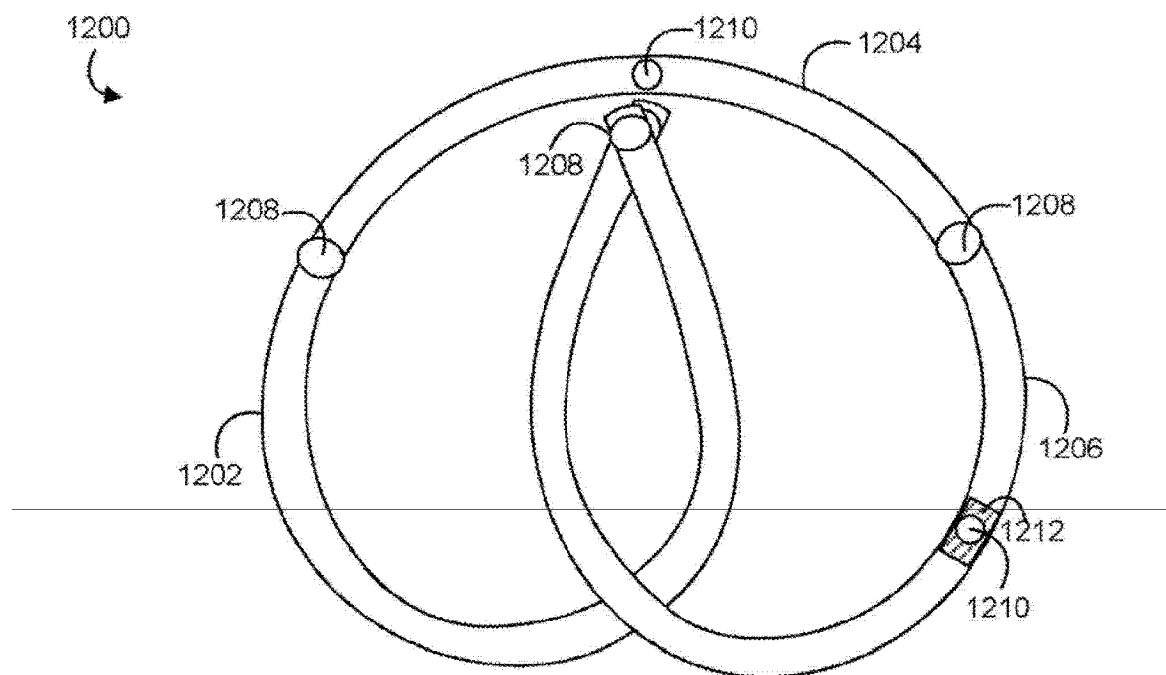


图 12

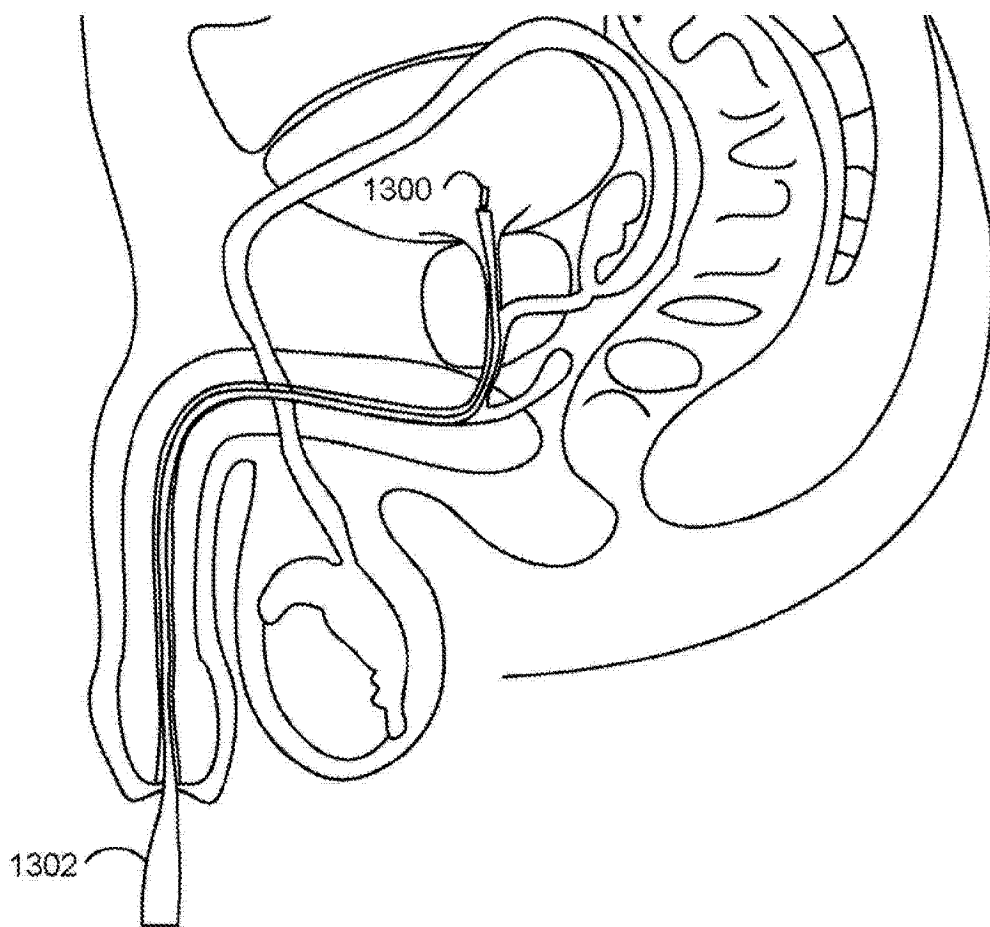


图 13

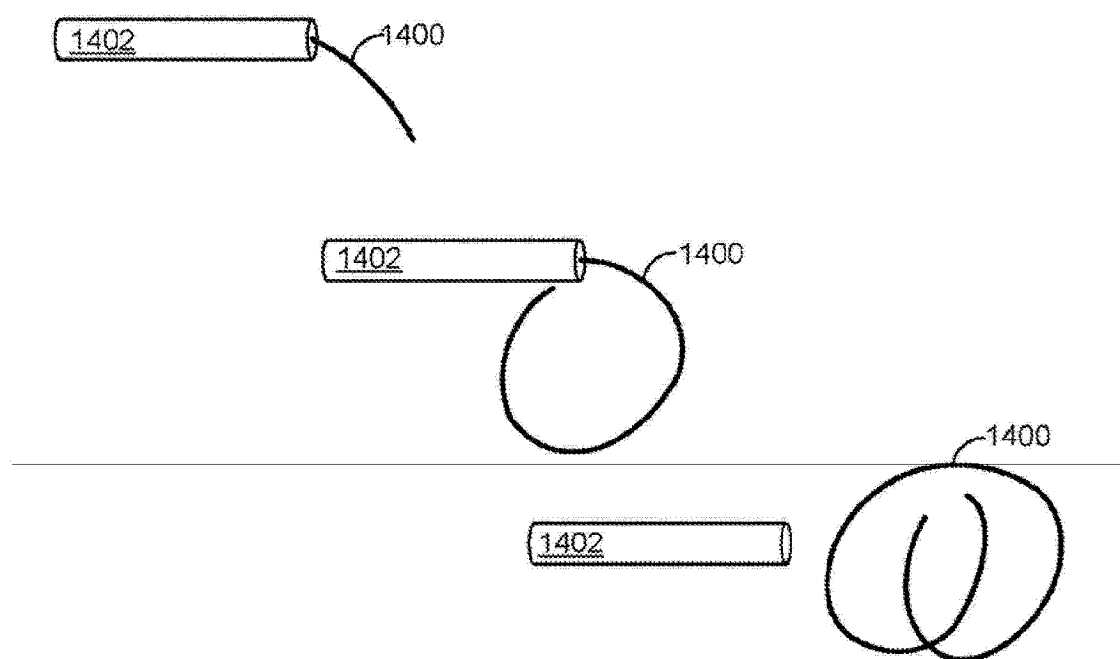


图 14

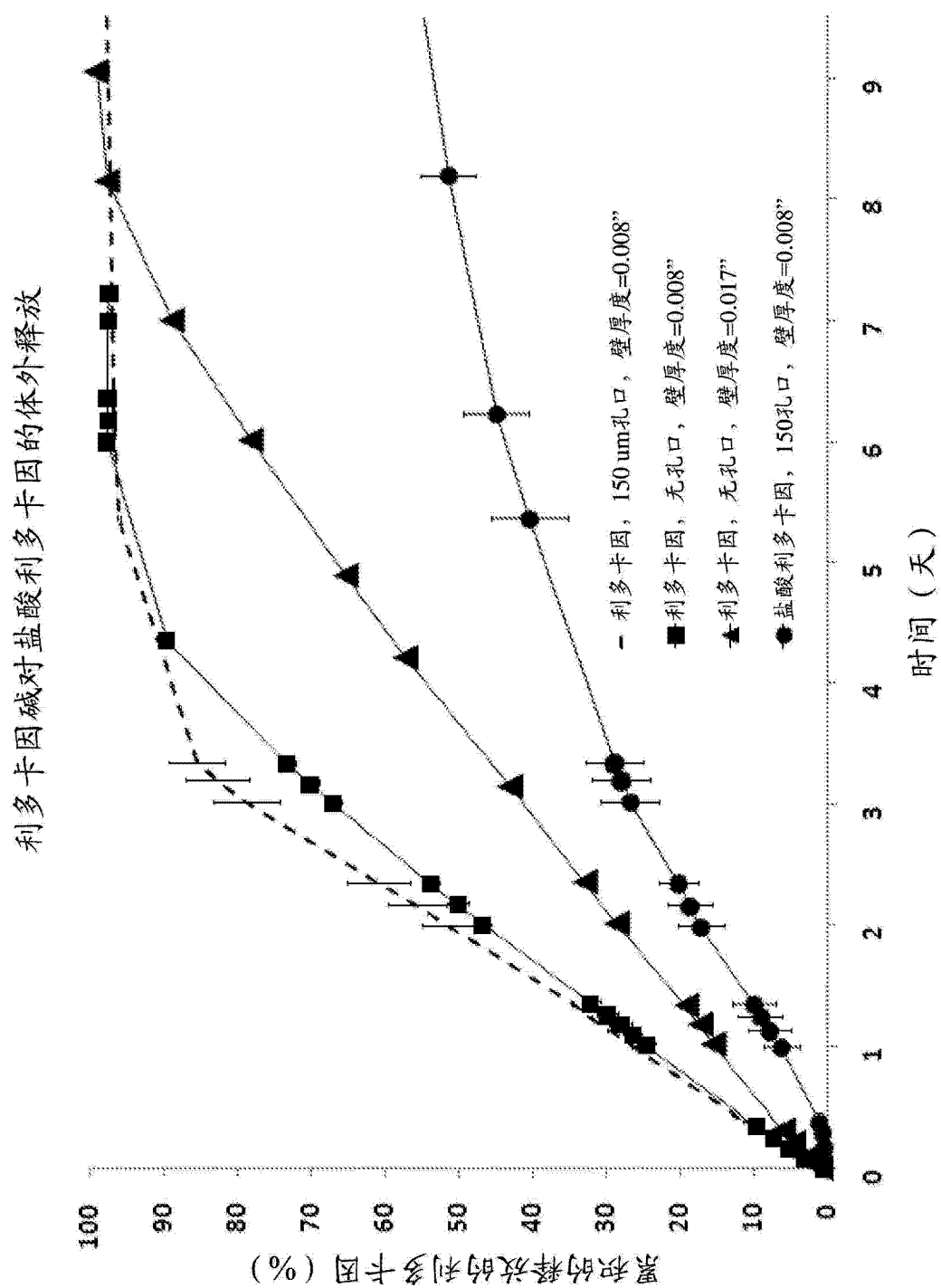


图 15

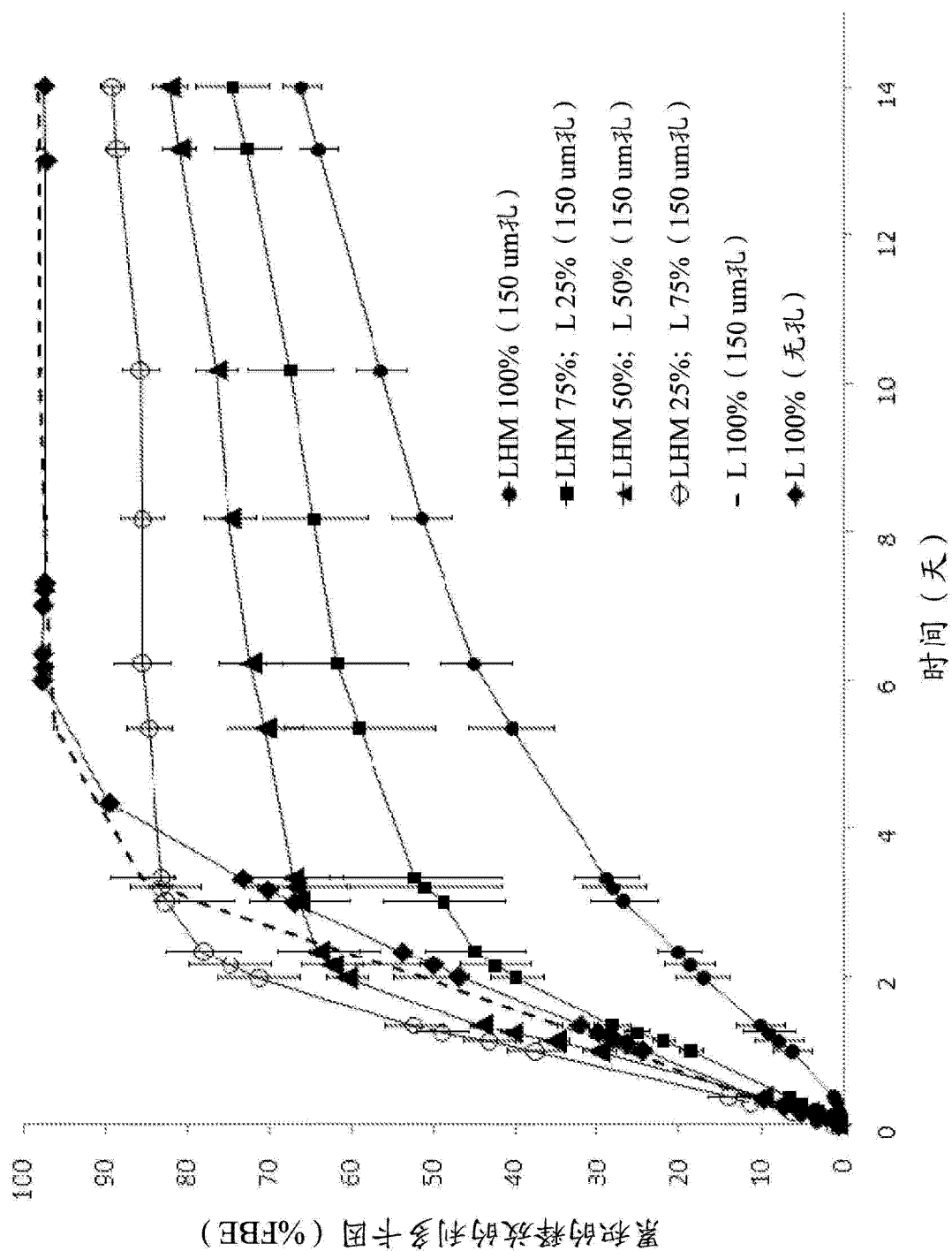


图 16

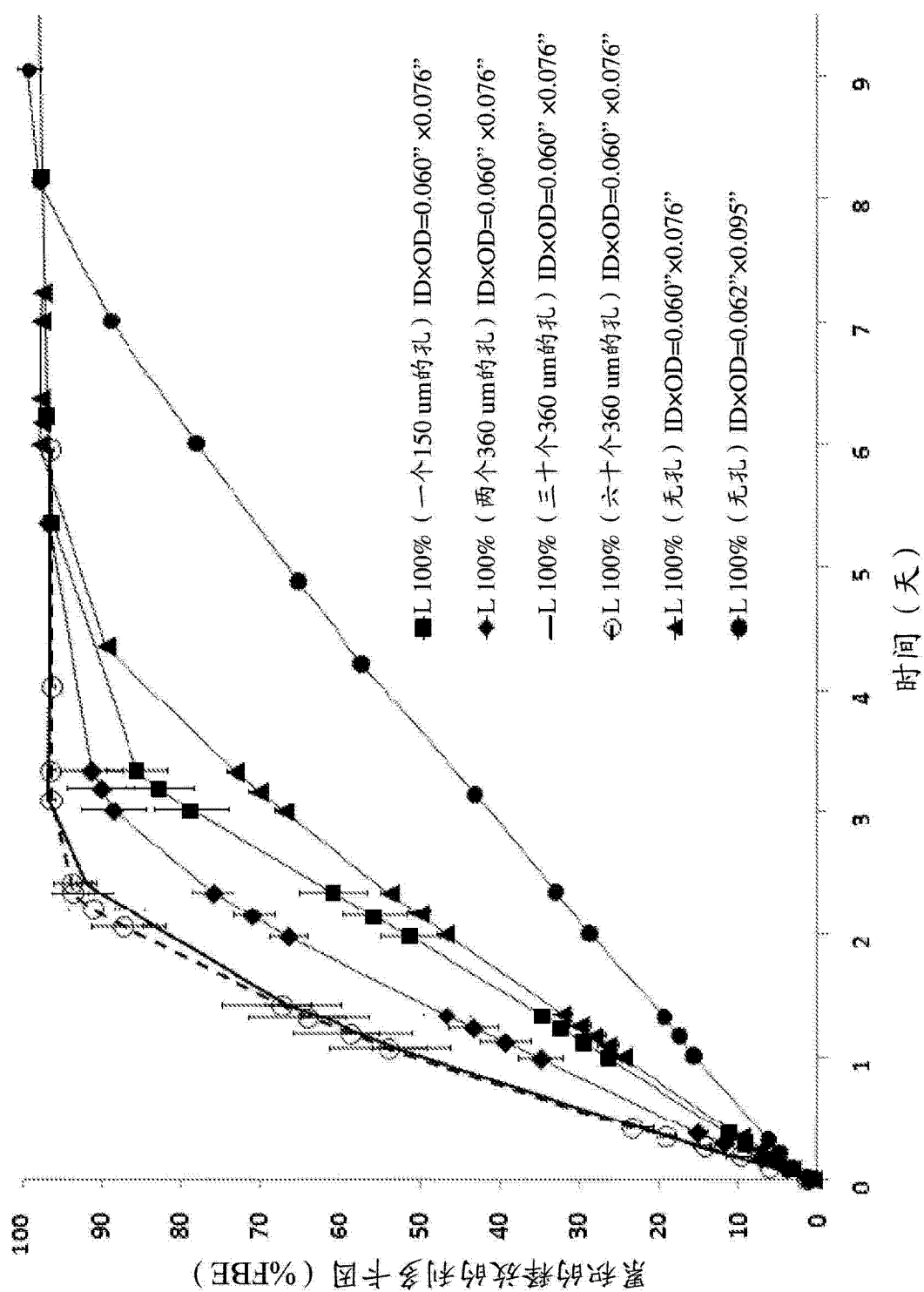


图 17