



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61M 31/00 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2015132216, 12.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.03.2014

Дата регистрации:
23.07.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.03.2013 US 61/778,111

(43) Дата публикации заявки: 18.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 23.07.2019 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/024362 (12.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/165097 (09.10.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,
"ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

КЭНЭМ Лей Т. (GB),
ГУО Хонг (US),
НАЗЗАРО Мартин (US),
БАРНЕТТ Кристиан (GB)

(73) Патентообладатель(и):

АЙПОИНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЮЭС,
ИНК. (US),
ПСИМЕДИКА ЛИМИТЕД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2012088306 A2, 28.06.2012. EP
1140027 A1, 10.10.2001. WO 2010111627 A1,
30.09.2010. US 2012207682 A1, 16.08.2012. WO
2012061377 A1, 10.05.2012. US 2010196435 A1,
05.08.2010. US 2013053794 A1, 28.02.2013.

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩЕЕ ЧАСТИЦЫ НОСИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ КРЕМНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к разработке лекарственных форм. Предложено устройство для доставки эффективного вещества пациенту, содержащее оболочку, содержащую полимер, и множество частиц, находящихся внутри оболочки. При этом частицы содержат пористые частицы материала-носителя на основе кремния и эффективное вещество, находящееся в порах частиц указанного материала-носителя. Оболочка содержит по меньшей мере одну часть, являющуюся проницаемой для эффективного вещества.

Предложен способ получения устройства для доставки эффективного вещества пациенту, включающий: получение трубки, имеющей первый и второй концы, введение в трубку множества частиц, содержащих пористые частицы материала-носителя на основе кремния, добавление первого члена, закрывающего трубку для удержания частиц внутри трубки, в первый конец трубки и добавление второго члена, закрывающего трубку для удержания частиц внутри трубки, во второй конец трубки. По меньшей мере один из элементов, выбранных из

трубки, первого члена и второго члена, является
проницаемым для эффективного вещества.
Группа изобретений обеспечивает минимизацию
последствий несоблюдения пациентами режима

лечения за счет контролируемого высвобождения
терапевтических агентов в течение определенного
периода времени. 2 н. и 33 з.п. ф-лы, 7 ил., 2 пр.

R U 2 6 9 5 5 3 6 C 2

R U 2 6 9 5 5 3 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61M 31/00 (2013.01)

(21)(22) Application: **2015132216, 12.03.2014**

(24) Effective date for property rights:
12.03.2014

Registration date:
23.07.2019

Priority:

(30) Convention priority:
12.03.2013 US 61/778,111

(43) Application published: **18.04.2017** Bull. № 11

(45) Date of publication: **23.07.2019** Bull. № 21

(85) Commencement of national phase: **12.10.2015**

(86) PCT application:
US 2014/024362 (12.03.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/165097 (09.10.2014)

Mail address:
**190000, Sankt-Peterburg, BOX 1125,
"PATENTIKA"**

(72) Inventor(s):

**KENEM Lej T. (GB),
GUO Khong (US),
NAZZARO Martin (US),
BARNETT Kristian (GB)**

(73) Proprietor(s):

**AJPOINT FARMASYUTIKALZ YUES, INK.
(US),
PSIMEDIKA LIMITED (GB)**

(54) **DRUG DELIVERY DEVICE CONTAINING SILICON-BASED CARRIER PARTICLES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely to development of dosage forms. Disclosed is a device for delivering an effective substance to a patient, comprising a shell containing a polymer, and a plurality of particles contained within the shell. Particles contain porous particles of a silicon-based support material and an effective substance contained in the pores of particles of said carrier material. Shell contains at least one part which is permeable for the effective substance. Disclosed is a method of producing a device for delivering an effective substance to a patient, involving: obtaining a tube having first and second ends, inserting into the tube a

plurality of particles containing porous particles of the silicon-based support material, adding the first member closing the tube to hold particles inside the tube to the first end of the tube and adding a second member closing the tube to hold the particles inside the tube into the second end of the tube. At least one of elements selected from tube, first member and second member is permeable for effective substance.

EFFECT: group of inventions provides minimizing the consequences of patient's non-compliance with the therapeutic regimen by controlled release of therapeutic agents for a certain period of time.

35 cl, 7 dwg, 2 ex

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ К РОДСТВЕННЫМ ЗАЯВКАМ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/778111, поданной 12 марта 2013 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В фармацевтической промышленности существует значительный интерес в разработке лекарственных форм, которые обеспечивают контролируемое высвобождение терапевтических агентов в течение периода времени. Высвобождение активного вещества, таким образом, может помочь улучшить биодоступность и гарантировать, что соответствующие концентрации агента доставляются в течение длительного периода без необходимости повторного приема. В свою очередь, это также помогает свести к минимуму последствия несоблюдения пациентами режима лечения, которое часто является проблемой при других формах введения.

При традиционном дозировании (таблетки, инъекции и т.д.), концентрация лекарственного средства в данной области тела увеличивается за счет неэффективной концентрации и в конечном счете достигает эффективной концентрации. Часто концентрация может действительно достичь некоторого порога токсичности. После относительно короткого периода времени, однако, концентрация лекарственного средства уменьшается, так как лекарственное средство либо метаболизируется в организме или удаляется. Часто уровни лекарственного средства снижаются настолько низко, что терапевтические уровни больше не поддерживаются. Затем принимают вторую дозу и цикл повторяется. Задача системы с замедленным высвобождением состоит в том, чтобы поддерживать уровни лекарственного средства в пределах терапевтического диапазона и, в идеале, на постоянном уровне.

Тем не менее, многие из существующих в настоящее время систем с замедленным высвобождением лишены одной или нескольких из этих задач. Некоторые системы с замедленным высвобождением теряют эффективность с течением времени из-за разрушения, распространения внутри тела или других нежелательных биологических процессов. Некоторые системы с замедленным высвобождением доставляют лекарственное средство в течение слишком короткого периода времени, требуя частой замены. Тем не менее, другие системы с замедленным высвобождением работают надлежащим образом для высвобождения одного лекарственного средства, но не являются легко приспособляемыми для доставки множества различных классов терапевтических средств. Таким образом, существует постоянная потребность в разработке улучшенных лекарственных форм для контролируемого высвобождения терапевтических агентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке предложено устройство для доставки эффективного вещества пациенту. Данное устройство содержит оболочку, окружающую множество частиц носителя. Частицы носителя являются пористыми, и эффективное вещество, такое как лекарственное средство, находится в порах. Лекарственное средство может диффундировать из поры внутрь устройства, а затем через по меньшей мере одну проницаемую часть оболочки. В настоящей заявке также предложены способы получения и применения таких устройств.

Устройства, описанные в настоящем документе, имеют несколько преимущественных свойств. Например, так как каждое устройство вводят как целую единицу, устройство облегчает для пользователя введение фиксированной дозы. Таким образом, данное устройство может уменьшить вероятность случайного введения неправильной дозы и

шанс неточного измерения дозы конечным пользователем. Устройство может также преимущественно локализовать введение эффективного вещества в необходимой области в теле пациента, так как оболочка содержит частицы в необходимой области тела. Кроме того, устройство содержит оболочку, которая преимущественно защищает носитель и эффективное вещество от нежелательных реакций в организме. Например, в некоторых вариантах реализации оболочка защищает носитель и эффективное вещество от ферментативного расщепления или антител пациента. Оболочка может также защитить ее содержимое от клеток, которые могут сцеплять, разрушать или иным образом модифицировать носитель или эффективное вещество. В некоторых вариантах реализации устройство обеспечивает улучшенную защиту эффективного вещества в ходе производственного процесса. Например, частицы носителя и/или оболочка могут стабилизировать эффективное вещество в процессе производства, например, во время стадий, включающих нагревание. Устройство также может обеспечить улучшенную защиту эффективного вещества во время хранения, например, посредством стабилизации эффективного вещества от взаимодействия с воздухом или влагой. Более того, устройство может стабилизировать эффективное вещество в процессе лечения.

В конкретных аспектах согласно настоящему изобретению предложено устройство, содержащее оболочку и множество частиц, находящихся внутри оболочки, причем частицы содержат пористый материал-носитель и эффективное вещество, находящееся в порах носителя, а оболочка содержит по меньшей мере одну часть, являющуюся проницаемой для эффективного вещества.

В некоторых аспектах согласно настоящему изобретению предложен способ получения устройства, включающий: (а) получение трубки, имеющей первый и второй концы; (b) введение в трубку множества частиц, причем данные частицы содержат пористый материал-носитель на основе кремния; (с) добавление первого члена в первый конец трубки; и (d) добавление второго члена во второй конец трубки, причем по меньшей мере один из элементов, выбранных из трубки, первого члена и второго члена, является проницаемым для эффективного вещества. В некоторых аспектах согласно настоящему изобретению предложено устройство, полученное данным способом. В некоторых вариантах реализации стадию (b) проводят перед стадией (с), и в некоторых вариантах реализации стадию (с) проводят перед стадией (b).

В конкретных аспектах согласно настоящему изобретению предложен способ доставки эффективного вещества пациенту, включающий введение пациенту устройства, как описано в настоящем документе, в котором эффективное вещество высвобождается из устройства в организм пациента после введения.

В конкретных вариантах реализации оболочка содержит полимер. В некоторых вариантах реализации оболочка содержит: трубку, имеющую первый и второй концы; первый член, размещенный в первом конце; и второй член, размещенный во втором конце; причем частицы находятся внутри трубки, и первый и второй члены удерживают частицы в трубке.

В некоторых вариантах реализации трубка имеет по существу цилиндрическую форму. В некоторых вариантах реализации трубка является непроницаемой для эффективного вещества. Например, в некоторых вариантах реализации трубка содержит поли(молочную-со-гликолевую кислоту) (PLGA). В некоторых вариантах реализации первый член и второй член являются проницаемыми для эффективного вещества. Например, в некоторых вариантах реализации первый член и второй член оба содержат поливиниловый спирт (ПВС). В некоторых вариантах реализации первый член является проницаемым для эффективного вещества, и второй член является непроницаемым для

эффективного вещества. Например, в некоторых вариантах реализации первый член содержит поливиниловый спирт (ПВС). В некоторых вариантах реализации второй член содержит кремнийсодержащее соединение.

В конкретных вариантах реализации трубка имеет длину от 1 до 4 мм. В некоторых вариантах реализации трубка имеет диаметр от 0,2 до 0,5 мм.

В некоторых вариантах реализации материал-носитель является мезопористым. В конкретных вариантах реализации материал-носитель имеет пористость в диапазоне от примерно 30 до примерно 90%, например от примерно 50% до примерно 80% или от примерно 70% до примерно 90%. В некоторых вариантах реализации материал-носитель представляет собой материал на основе кремния. В некоторых вариантах реализации материал-носитель содержит элементарный кремний. В некоторых вариантах реализации материал-носитель содержит диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации поры в материале-носителе являются по существу параллельными. В некоторых вариантах реализации материал-носитель содержит анодированный кремний. В некоторых вариантах реализации материал-носитель является ресорбируемым или биоразлагаемым.

В конкретных вариантах реализации частицы имеют наибольший размер, в среднем, от примерно 1 микрон до примерно 20 микрон. В некоторых вариантах реализации устройство высвобождает эффективное вещество со скоростью высвобождения, скорость высвобождения определяют предварительно посредством высвобождения эффективного вещества из пор материала-носителя. В некоторых вариантах реализации, когда устройство помещают в биологическую среду, эффективное вещество высвобождается из устройства по существу согласно профилю высвобождения нулевого порядка.

В некоторых вариантах реализации эффективное вещество выбрано из маленьких молекул, белков, пептидов, антител, углеводов, липидов, полимеров, олигонуклеотидов и полинуклеотидов. В некоторых вариантах реализации эффективное вещество представляет собой ранибизумаб или бевацизумаб.

В некоторых вариантах реализации устройство получают с применением способа, в котором частицы содержат эффективное вещество, находящееся в порах материала-носителя. В конкретных вариантах реализации способ дополнительно включает приведение в контакт устройства с эффективным веществом и осуществление проникновения эффективного вещества в поры материала-носителя. В некоторых вариантах реализации добавление первого члена включает приведение в контакт первого конца трубки с раствором полимера и отверждение раствора полимера, с формированием тем самым первого члена на первом конце трубки. В конкретных вариантах реализации добавление второго члена включает приведение в контакт второго конца трубки с раствором полимера и отверждение раствора полимера, с формированием тем самым второго члена на втором конце трубки. В некоторых вариантах реализации первый и второй концы отверждают одновременно.

В некоторых вариантах реализации устройство высвобождает эффективное вещество в течение от примерно одного месяца до одного года при погружении в раствор, моделирующий межтканевую жидкость организма (simulated body fluid, SBF). В некоторых вариантах реализации введение устройства включает инъекцию, имплантацию или внедрение устройства пациенту.

Настоящее изобретение предусматривает все комбинации любого одного или более из вышеуказанных аспектов и/или вариантов реализации, а также комбинации с любым одним или более из вариантами реализации, изложенными в подробном описании и в примерах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Устройства описаны в настоящем документе более подробно со ссылкой на предпочтительные варианты реализации, приведенные только в качестве примера и со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

5 Фигура 1 представляет собой увеличенный детальный чертеж в перспективе цилиндрического устройства для доставки эффективного вещества.

Фигура 2 представляет собой увеличенный детальный чертеж в перспективе устройства для доставки эффективного вещества, которое выполнено в виде трубки с квадратным поперечным сечением.

10 Фигура 3 представляет собой увеличенный чертеж в перспективе цилиндрического устройства для доставки эффективного вещества.

Фигура 4 представляет собой увеличенный вид поперечного сечения устройства для доставки эффективного вещества, в котором эффективное вещество диффундирует из одного конца устройства.

15 Фигура 5 представляет собой увеличенный вид поперечного сечения устройства для доставки эффективного вещества, в котором эффективное вещество диффундирует из обоих концов устройства.

Фигура 6 представляет собой совокупный профиль высвобождения имплантатов, содержащих коллоидный диоксид кремния, загруженный латанопростом (1:1), в
20 фосфатно-солевом буфере (ФСБ) при 37°C в течение 70 дней *in vitro*.

Фигура 7 представляет собой совокупный профиль высвобождения имплантатов, содержащих окисленный анодированный диоксид кремния, загруженный латанопростом (1:1), в фосфатно-солевом буфере при 37°C в течение 30 дней *in vitro*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 I. Устройства, содержащие частицы пористого носителя

В настоящей заявке предложено устройство для доставки эффективного вещества пациенту. Данное устройство содержит оболочку, окружающую множество частиц носителя. Частицы носителя являются пористыми, и эффективное вещество, такое как
30 лекарственное средство, находится в порах. Эффективное вещество может диффундировать из поры внутрь устройства, а затем через по меньшей мере одну проницаемую часть оболочки. В настоящей заявке также предложены способы получения и применения таких устройств.

A. Характеристики оболочки

Оболочка окружает частицы носителя, удерживая носитель локализованным в одной
35 области тела. В то же время, оболочка позволяет эффективному веществу (например, лекарственному средству) выходить из оболочки и достигать целевых тканей. Таким образом, по меньшей мере часть оболочки является проницаемой для эффективного вещества.

Оболочка может также обеспечить структуру устройства. Оболочка может быть
40 стабильной по размерам и сохранять свою форму при отсутствии частиц. Например, оболочка может содержать жесткую трубку, которая сохраняет свою форму даже будучи не заполненной частицами материала-носителя. Трубка может также сохранять свою форму в отсутствие первого конца и второго конца оболочки.

В некоторых вариантах реализации устройство содержит единичную оболочку.

45 В конкретных вариантах реализации оболочка выполнена из трубки с членом, закрывающим каждый конец, таким образом, члены удерживают частицы внутри. Устройство 100 данного типа проиллюстрировано на фиг. 1, в детальном виде. Трубка 102 имеет первый конец 102a и второй конец 102b. Первый член 104 контактирует с

первым концом 102а трубки 102. Второй член 106 контактирует со вторым концом 102b трубки 102. Трубка 102, первый член 104 и второй член 106 заключают в себя множество пористых частиц 108. Поры подходят для приема эффективного вещества, такого как лекарственное средство.

5 В то время как на фигуре 1 показано, что первый и второй члены 104 и 106 имеют примерно одинаковую толщину, они также могут иметь разную толщину. Кроме того, на данном рисунке первый и второй члены 104 и 106 имеют приблизительно одинаковый диаметр, как трубка 102. Тем не менее, члены могут иметь немного больший или немного меньший диаметр, пока они являются соответствующего размера, чтобы удерживать
10 частицы в трубке. Как более подробно описано в разделе 2, первый и второй члены могут быть сформированы *in situ* на концах трубки, посредством создания сшивки полимерного слоя на концах трубки.

Несмотря на то, что устройство на фигуре 1 по существу является цилиндрическим, (т.е. оно имеет трубку с круглым поперечным сечением), возможны другие
15 геометрические формы. Трубка может иметь поперечное сечение, которое представляет собой круг, овал, квадрат, прямоугольник, шестиугольник или любую другую форму, которая подходит для удержания частиц внутри. На фигуре 2 проиллюстрирован детальный вид устройства 200, выполненного с трубкой 202, имеющей квадратное поперечное сечение. Трубка 202 имеет первый конец 202а и второй конец 202b. Первый
20 член 204 контактирует с первым концом 202а, и второй член 206 контактирует со вторым концом 202b. Трубка 202, первый член 204 и второй член 206 заключают в себя множество пористых частиц 108.

На фигуре 3 проиллюстрировано устройство 300 с первым и вторым членами, находящимися в контакте с трубкой. В частности, трубка 302 имеет первый конец 302а,
25 находящийся в контакте с первым членом 304. Трубка 302 имеет второй конец 302b, находящийся в контакте со вторым членом 306.

В некоторых вариантах реализации длина устройства (т.е., расстояние между первым членом и вторым членом) составляет от примерно 1-2 мм, 2-4 мм, 4-6 мм, 6-8 мм, 8-10 мм, 1-2 см, 2-4 см или 4-10 см. В конкретных вариантах реализации ширина устройства
30 (например, диаметр трубки или диаметр первого и второго членов) составляет примерно 0,1-0,2 мм, 0,2-0,4 мм, 0,4-0,6 мм, 0,6-0,8 мм, 0,8-1,0 мм, 1-2 мм, 2-4 мм, 4-6 мм, 6-8 мм, 8-10 мм, 1-2 см, 2-4 см или 4-10 см. Устройство может иметь форму и размер для инъекции (например, менее примерно 4 мм в длину и менее примерно 0,5 мм в диаметре, например,
35 калибра до примерно 15 калибра, или канюлю, имеющую размер от примерно 30 калибра до примерно 15 калибра, предпочтительно, чтобы проходить через канюлю менее 22-калибра). Когда такие устройства получены для имплантации в стекловидное тело глаза, в некоторых вариантах реализации устройство не превышает примерно 7 мм в любом направлении, таким образом, устройство может быть внедрено через
40 надрез менее 7 мм. Тем самым, в некоторых вариантах реализации устройства не превышают 7 мм в высоту или 3 мм в диаметре.

Стенка трубки предпочтительно является достаточно толстой, чтобы позволить трубке сохранить свою форму в отсутствие какого-либо другого материала. В некоторых вариантах реализации толщина стенок трубки варьируется от примерно 0,01 мм до
45 примерно 1,0 мм. В некоторых вариантах реализации толщина трубки составляет от примерно 0,01-0,02 мм, 0,02-0,04 мм, 0,04-0,06 мм, 0,06-0,08 мм, 0,08-1,0 мм, 1-2 мм, 2-4 мм или 4-10 мм. Примерные диаметры трубки устройства включают 0,011" +/- 0,001" для внутреннего диаметра и 0,0145" +/- 0,001" для наружного диаметра. Примерные диаметры

трубки устройства также включают 0,0061+/-,001" для внутреннего диаметра и 0,0145"+/-0,001" для наружного диаметра. Примерные диаметры трубки устройства также включают 0,016"+/-0,001" для внутреннего диаметра и 0,018"+/-0,001" для наружного диаметра.

5 По меньшей мере часть стенки является проницаемой для эффективного вещества. "Проницаемый" обозначает, что оболочка обеспечивает выход из устройства эффективного количества эффективного вещества. Некоторые части оболочки могут быть непроницаемыми для эффективного вещества. Термин "непроницаемый" в
10 настоящем документе означает, что слой не дает возможность эффективному веществу проходить со скоростью, необходимой для получения необходимого местного или системного физиологического или фармакологического эффекта в течение периода, когда устройство доставляет эффективное количество эффективного вещества пациенту. В некоторых вариантах реализации непроницаемый участок имеет проницаемость для эффективного вещества менее 10%, 5%, 2%, 1%, 0,5%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,02% или 0,01%
15 от проницаемости проницаемого участка.

В некоторых вариантах реализации трубка является проницаемой для эффективного вещества. В некоторых вариантах реализации первый член является проницаемым для эффективного вещества. В некоторых вариантах реализации второй член является проницаемым для эффективного вещества. В некоторых вариантах реализации трубка
20 является непроницаемой и один или оба члена являются проницаемыми. В некоторых вариантах реализации, чтобы способствовать большему высвобождению эффективного вещества, трубку выполняют из проницаемого материала. Например, трубка, первый член и второй член все могут быть проницаемыми.

На проницаемость части оболочки можно влиять посредством ее толщины.
25 Непроницаемый член должен быть достаточно широким, чтобы не высвобождать значительное количество эффективного вещества относительно проницаемого участка устройства. Толщина непроницаемого члена может составлять, например, от примерно 0,01 до примерно 2 мм, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 0,5 мм, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 0,2 мм. Проницаемый член должен
30 быть достаточно широким, чтобы удерживать частицы носителя в трубке, но не настолько широким, чтобы предотвращать высвобождение эффективного количества эффективного вещества. Толщина проницаемого члена может составлять, например, от примерно 0,01 до примерно 2 мм, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 0,5 мм, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 0,2 мм.

35 В конкретных вариантах реализации по меньшей мере часть оболочки является пористой, и эффективное вещество может выходить через оболочку через поры. Поры должны быть достаточно маленькими, чтобы частицы носителя не проходили через поры в любых значительных количествах.

Предпочтительно оболочка является по существу нерастворимой в жидкостях
40 организма, с которыми материал будет вступать в контакт.

В некоторых вариантах реализации оболочка является по существу не биоразлагаемой. В некоторых вариантах реализации оболочка не является по существу биоразлагаемой в биологической среде до высвобождения по меньшей мере 90%, 95% или 99% эффективного вещества. В некоторых вариантах реализации оболочка по
45 существу подвергается биоразложению в биологической среде после высвобождения по меньшей мере 90%, 95% или 99% эффективного вещества.

В некоторых вариантах реализации оболочка содержит полимер. В частности, трубка, первый член и/или второй член могут быть полимерными. В общем, подходящие

биосовместимые полимеры для применения в устройстве для субъекта включают, но не ограничиваются ими, поливинилацетат (PVAC), поликапролактон (PCL), этиленвинилацетатный полимер (EVA), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (ПВС), полимолочную кислоту (PLA), полигликолевую кислоту (PGA), поли (молочную-со-гликолевую кислоту) (PLGA), полиалкил цианоакрилат, полиуретан, нейлоны или их сополимеры. В полимерах, включающих мономеры молочной кислоты, молочная кислота может представлять собой D-, L- (например, поли-L-молочную кислоту (PLLA)) или любую смесь D- и L-изомеров. В некоторых вариантах реализации полимер представляет собой полиимид. В некоторых вариантах реализации полимер представляет собой PLGA, которая содержит мономеры молочной кислоты (L) и гликолевой кислоты (G) в соотношении примерно 95% L и 5% G. Процент L может находиться в диапазоне от 80-97%. Процент G может находиться в диапазоне от 3-20%. В некоторых вариантах реализации полимер является отверждаемым нагреванием, отверждаемым радиацией, отверждаемым светом (включая ультрафиолет), отверждаемым выпариванием или отверждаемым катализом. В конкретных вариантах реализации полимер представляет собой кремнийсодержащее соединение, например, кремнийсодержащий каучук, полидиметилсилоксан или сополимер кремнийсодержащего соединения-карбоната.

Конкретные полимеры, такие как PVA, могут быть выполнены более или менее проницаемыми посредством изменения степени сшивки полимера. Некоторые полимеры могут быть проницаемыми или непроницаемыми в зависимости от относительных характеристик полимера и лекарственного средства в лекарственном ядре. Например, данный полимер может быть проницаемым для маленькой молекулы, но непроницаемым для антитела.

Примерные полимеры, подходящие для конструирования проницаемых частей оболочки, включают PVA и PEG.

Примерные полимеры, подходящие для конструирования непроницаемых частей оболочки, включают нейлоны, полиуретан, EVA, полиалкилцианоакрилат, политетрафторэтилен (PTFE), поликарбонат (PC), полиметилметакрилат (PMMA), высокие сорта этиленвинилацетата (EVA) (например, содержание винила 9%), поли (молочную-со-гликолевую кислоту) (PLGA) и поливиниловый спирт (ПВС), особенно поперечно сшитый ПВС.

В конкретных вариантах реализации оболочка содержит металл, такой как золото, платина и (хирургическая) нержавеющая сталь. Например, трубка может быть выполнена из металла. В некоторых вариантах реализации металлическая часть оболочки является непроницаемой для эффективного вещества. Металл является предпочтительно биосовместимым. В конкретных вариантах реализации металл является биоразлагаемым. Биосовместимый и/или биоразлагаемый сплав металла может содержать один или более из Fe (железа), Mg (магния), Mn (марганца), Pd (палладия), Co (кобальта), Al (алюминия), W (вольфрама), B (бора), C (углерода), S (серы), Si (кремния), Li (лития), Zr (циркония), Ca (кальция), Y (иттрия), Zn (цинка). Примерные биоразлагаемые металлы описаны в Н. Hermawan "Biodegradable Metals" SpringerBriefs in Materials 2012 p. 13-22 и Moravej and Martovani, "Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities" Int J Mol Sci. 2011; 12 (7): 4250-4270.

В конкретных вариантах реализации оболочка содержит кремний (например, элементарный кремний) или диоксид кремния. Оболочка из кремния или диоксида кремния может быть биоразлагаемой.

Материалы для трубки, первого члена и второго члена могут быть выбраны, чтобы

достичь необходимой скорости высвобождения эффективного вещества. Например, вариант реализации устройства "с низким потоком" проиллюстрирован в поперечном сечении на фигуре 4. Устройство 400 содержит трубку 402, выполненную из непроницаемого материала, и первый член 404, выполненный из непроницаемого материала. Второй член 406 выполнен из проницаемого материала. Частицы 408 содержатся внутри устройства 400. Частицы 408 изначально высвобождают эффективное вещество 410 внутри устройства. Эффективное вещество 410 затем диффундирует через проницаемый второй член 406 для выхода из устройства. Никакое значительное количество эффективного вещества не выходит из устройства через трубку 402 или первый член 404. В качестве примера, в предпочтительных вариантах реализации трубка содержит непроницаемый поли(dl-лактид-со-гликолид) PLGA, первый член выполнен из непроницаемого вещества, такого как кремнийсодержащее соединение, и второй член содержит проницаемый поливиниловый спирт (ПВС).

В отличие от этого, фигура 5 иллюстрирует вариант реализации устройства "с высоким потоком" в поперечном сечении. Устройство 500 содержит трубку 502, выполненную из непроницаемого материала. Первый член 504 и второй член 506 оба выполнены из проницаемого материала. Частицы 508 содержатся внутри устройства 500. Частицы 508 изначально высвобождают эффективное вещество 510 внутри устройства. Эффективное вещество 510 затем диффундирует через проницаемые первый и второй члены 504 и 506 для выхода из устройства. Никакое значительное количество эффективного вещества не выходит из устройства через трубку 502. В качестве примера, в предпочтительных вариантах реализации трубка содержит непроницаемый поли(dl-лактид-со-гликолид) PLGA, и первый и второй члены содержат проницаемый поливиниловый спирт (PVA).

Эффективное вещество диффундирует в направлении более низкого химического потенциала, т.е., по направлению к внешней поверхности устройства. Высвобождение эффективного вещества из устройства контролируется несколькими факторами. На это оказывает влияние скорость растворения эффективного вещества, скорость высвобождения из поры материала-носителя и прохождения через оболочку. Форма устройства, размер и материалы могут быть выбраны, чтобы достичь необходимой скорости высвобождения эффективного вещества. Тем самым в некоторых вариантах реализации скорость высвобождения определяется преимущественно растворением эффективного вещества. В других вариантах реализации скорость высвобождения определяется преимущественно высвобождением эффективного вещества из пор материала-носителя. В других вариантах реализации скорость высвобождения определяется преимущественно проницаемостью оболочки. В некоторых вариантах реализации на скорость высвобождения значительно влияют любые две или все три данных стадии.

Скорость диффузии эффективного вещества через оболочку устройства можно определить, например, посредством клеточного исследования диффузии, которое проводят в условиях погружения. В клеточном исследовании диффузии, которое проводят в условиях погружения, концентрация лекарственного средства в приемной емкости практически равна нулю по сравнению с высокой концентрацией в донорской камере.

Следует иметь в виду, что материал может быть проницаемым для лекарственного средства, а также по существу контролировать скорость, с которой лекарственное средство диффундирует или иным способом проходит через материал. Следовательно, проницаемая часть оболочки может также лимитировать скорость высвобождения или

контролировать скорость высвобождения, и проницаемость такой мембраны может быть одним из наиболее важных факторов, контролирующей скорость высвобождения для устройства.

В некоторых вариантах реализации устройство высвобождает эффективное вещество со скоростью, которая является по существу постоянной с течением времени (т.е. кинетика нулевого порядка). Высвобождение нулевого порядка является необходимым, когда задачей является поддерживать по существу постоянное количество эффективного вещества у пациента в течение длительного периода.

В. Характеристики материала-носителя

Материал-носитель удерживает и постепенно высвобождает эффективное вещество, такое как лекарственное средство. Эффективное вещество находится в маленьких порах в материале-носителе. Материал-носитель представляет собой множество частиц, окруженных оболочкой устройства. Каждая из частиц носителя высвобождает эффективное вещество внутрь устройства, и оттуда эффективное вещество затем выходит из оболочки.

В конкретных предпочтительных вариантах реализации частицы устройства, которые измеряют по наибольшему диаметру, имеют d_{10} в диапазоне 1-5 микрон (означает, что 10% частиц в устройстве имеют диаметр менее значения в диапазоне 1-5 микрон), d_{50} в диапазоне 5-10 микрон (означает, что 50% частиц в устройстве имеют диаметр менее значения в диапазоне 5-10 микрон), и d_{90} в диапазоне 10-20 микрон (означает, что 90% частиц в устройстве имеют диаметр менее значения в диапазоне 10-20 микрон). В некоторых вариантах реализации d_{10} составляет 1-5 микрон, 1-3 микрон или 3-5 микрон. В некоторых вариантах реализации d_{50} составляет 5-7 микрон, 6-8 микрон, 7-9 микрон или 8-10 микрон. В некоторых вариантах реализации d_{90} составляет 10-15 микрон или 15-20 микрон. В конкретных вариантах реализации частицы устройства, которые измеряют по наибольшему диаметру, имеют средний размер от примерно 1 до примерно 500 микрон, например, от примерно 5 до 500 микрон, от примерно 5 до примерно 100 микрон или от примерно 5 до примерно 20 микрон. В некоторых вариантах реализации более чем 60%, более чем 70%, более чем 80% или более чем 90% частиц имеют размер частиц от 1-20 микрон, предпочтительно 5-15 микрон, при измерении максимального размера. Частицы могут иметь средний размер частиц от 1 до 20 микрон, например, от 5-15 микрон или примерно 15 микрон, примерно 16 микрон, примерно 17 микрон, примерно 18 микрон, примерно 19 микрон.

В некоторых вариантах реализации носитель содержит полупроводниковый материал, например, полупроводниковый кремний. Примеры дополнительных материалов, которые можно применять в качестве пористых материалов-носителей, представляют собой германий, керамику, оксиды металлов, коллоидный фосфат, фосфаты кальция (например, гидроксиапатит), другие неорганические фосфаты, углеродную сажу, карбонаты, сульфаты, алюминаты, бораты, алюмосиликаты, оксид магния, оксид кальция, оксид железа, оксиды циркония, оксиды титана и другие сопоставимые материалы.

Устройство может содержать материал-носитель на основе кремния, такой как элементарный кремний, двуокись кремния (диоксид кремния), монооксид кремния, силикаты (соединения, содержащие анион, несущий кремний, например, SiF_6^{2-} , $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ или SiO_4^{4-}) или любую комбинацию из таких материалов. Материал-носитель может представлять собой, например, полупроводниковый кремний, элементарный кремний, поликристаллический кремний или аморфный кремний. Кремний может быть

нелегированным или может быть легированным (например, фосфором). Материал-носитель может представлять собой карбид кремния или нитрид кремния. В конкретных предпочтительных вариантах реализации материал-носитель содержит полную или частичную матрицу из элементарного кремния, и эта матрица по существу или полностью покрыта поверхностным слоем диоксида кремния. В других предпочтительных вариантах реализации материал-носитель полностью или по существу полностью представляет собой диоксид кремния. В конкретных вариантах реализации материал-носитель на основе кремния представляет собой синтетический аморфный диоксид кремния. В конкретных вариантах реализации материал-носитель на основе кремния представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит диоксид кремния, например, более чем примерно 50% диоксида кремния, более чем примерно 60 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 70 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 80 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 90 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 95 масс. % диоксида кремния, более чем 99 масс. % диоксида кремния или даже более чем 99,9 масс. % диоксида кремния. Пористый диоксид кремния может быть приобретен у поставщиков, таких как Grace Davison (и продаваться под торговой маркой Davisil), Silicycle, и Macherey-Nagel.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит элементарный кремний, более чем 60 масс. % кремния, более чем 70 масс. % кремния, более чем 80 масс. % кремния, более чем 90 масс. % кремния или даже более чем 95 масс. % кремния. Кремний может быть приобретен у поставщиков, таких как Vesta Ceramics.

Чистоту материала на основе кремния можно количественно оценить с применением таких методов, как энергодисперсионный рентгеноспектральный анализ, рентгеновская флюоресценция, оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой или массовая спектроскопия тлеющего разряда.

Основной материал носитель может быть пористым аморфным твердым или пористым кристаллическим твердым. Например, материал-носитель на основе кремния может содержать элементарный кремний или его соединения, например, диоксид кремния или силикаты, в аморфной форме. В конкретных вариантах реализации элементарный кремний или его соединения присутствуют в кристаллической форме. В других вариантах реализации материал-носитель содержит аморфный диоксид кремния и/или аморфный кремний. В конкретных вариантах реализации материал на основе кремния составляет более чем примерно 60 масс. % аморфного, более чем примерно 70 масс. % аморфного, более чем примерно 80 масс. % аморфного, более чем примерно 90 масс. % аморфного, более чем примерно 92 масс. % аморфного, более чем примерно 95 масс. % аморфного, более чем примерно 99 масс. % аморфного или даже более чем 99,9 масс. % аморфного. В конкретных вариантах реализации аморфный диоксид кремния представляет собой коллоидный диоксид кремния. В конкретных вариантах реализации аморфный диоксид кремния представляет собой синтетический аморфный диоксид кремния.

Рентгеноструктурный анализ можно применять для идентификации кристаллической фазы материала на основе кремния. Порошковую дифракцию можно проводить, например, на дифрактометре Scintag PAD-X, например, оснащенном твердотельным германиевым детектором, охлаждаемым жидким азотом, с применением Cu K-альфа радиации.

Материал-носитель может иметь пористость от примерно 30% до примерно 95%, от примерно 30% до примерно 90% или от примерно 60% до примерно 80%. Пористость в настоящем документе является мерой пустот в материале, и представляет собой часть

объема пустот от общего объема материала. В конкретных вариантах реализации материал-носитель имеет пористость по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80% или даже по меньшей мере примерно 90%. В конкретных вариантах реализации пористость составляет более чем примерно 40%, например, более чем примерно 50%, более чем примерно 60% или даже более чем примерно 70%.

Материал-носитель в устройствах может иметь соотношение площади поверхности к массе, выбранное от примерно 20 м²/г до примерно 2000 м²/г, например, от примерно 20 м²/г до примерно 1000 м²/г или даже от примерно 100 м²/г до примерно 300 м²/г. В конкретных вариантах реализации площадь поверхности составляет более чем примерно 200 м²/г, более чем примерно 250 м²/г или более чем примерно 300 м²/г. В конкретных вариантах реализации площадь поверхности составляет примерно 200 м²/г.

В конкретных вариантах реализации эффективное вещество распределено в глубину поры от поверхности материала по меньшей мере примерно на 10 микрон, по меньшей мере примерно на 20 микрон, по меньшей мере примерно на 30 микрон, по меньшей мере примерно на 40 микрон, по меньшей мере примерно на 50 микрон, по меньшей мере примерно на 60 микрон, по меньшей мере примерно на 70 микрон, по меньшей мере примерно на 80 микрон, по меньшей мере примерно на 90 микрон, по меньшей мере примерно на 100 микрон, по меньшей мере примерно на 110 микрон, по меньшей мере примерно на 120 микрон, по меньшей мере примерно на 130 микрон, по меньшей мере примерно на 140 микрон или по меньшей мере примерно 150 микрон. В конкретных вариантах реализации эффективное вещество распределено в порах материала-носителя по существу равномерно.

Эффективное вещество может быть загружено в материал-носитель на глубину, которую определяют как отношение глубины, на которую эффективное вещество проникает в материал-носитель, к общей ширине материала-носителя. В конкретных вариантах реализации эффективное вещество распределено в глубину по меньшей мере примерно на 10% в материал-носитель, до по меньшей мере примерно на 20% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 30% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 40% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 50% в материал-носитель или по меньшей мере примерно на 60% в материал-носитель.

Количественное определение общей загрузки может быть достигнуто с помощью ряда аналитических методов, например, гравиметрического, EDX (энергодисперсионного анализа посредством рентгеновских лучей), инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR) или Рамановской спектроскопии фармацевтической композиции, или с помощью УФ-спектрофотометрии, титриметрического анализа, ВЭЖХ или масс-спектропии элюированного терапевтического агента в растворе.

Количественное определение равномерности загрузки можно достичь с помощью композиционных методов, которые обладают пространственным разрешением, например, поперечного EDX, определения глубины профиля методом электронной Оже-спектроскопии, микро-рамановской и микро-FTIR спектроскопии.

Материал-носитель предпочтительно содержит поры, которые могут принимать эффективное вещество. Микропористый носитель (размер пор менее 2 нм), мезопористый носитель (размер пор 2-50 нм) и макропористый носитель (размер пор >50 нм) все являются подходящими материалами-носителями. В конкретных вариантах реализации

средний размер пор материала-носителя выбран из 2-50 нм, например, от примерно 5 до примерно 40 нм, от примерно 15 до примерно 40 нм, например, от примерно 20 до примерно 30 нм. В конкретных вариантах реализации средний размер пор выбран от примерно 2 до примерно 15 нм, например, от примерно 5 до примерно 10 нм. В
5 конкретных вариантах реализации средний размер составляет примерно 30 нм. В конкретных вариантах реализации более чем 50% пор материала-носителя имеет размер пор от 2-50 нм, более чем 60% пор материала-носителя имеет размер пор от 2-50 нм, более чем 70% пор материала-носителя имеет размер пор от 2-50 нм, более чем 80% пор материала-носителя имеет размер пор от 2-50 нм или даже более чем 90% пор
10 материала-носителя имеет размер пор от 2-50 нм.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит пористый диоксид кремния, такой как мезопористый диоксид кремния или аморфный диоксид кремния, такой как коллоидный диоксид кремния.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель имеет совокупность пор с
15 хорошо определенным размером пор, т.е., распределение пор по размеру для материала-носителя попадает в пределы определенного диапазона. В конкретных вариантах реализации хорошо определенная совокупность пор имеет от примерно 50% до примерно 99% пор с размером примерно от 1 нм до 15 нм от среднего размера пор для данной совокупности, предпочтительно, примерно 10 нм, примерно 5 нм или даже в пределах
20 3 нм или 2 нм от среднего размера пор для данной совокупности. В подобных конкретных вариантах реализации более чем примерно 50%, более чем примерно 60%, более чем примерно 70%, более чем примерно 80%, более чем примерно 90% или даже более чем примерно 95% пор материала-носителя имеет размер пор в пределах
25 определенного диапазона. Аналогичным образом, совокупность пор с хорошо определенным размером пор может представлять собой совокупность, в которой более чем примерно 50%, более чем примерно 60%, более чем примерно 70%, более чем примерно 80%, более чем примерно 90% или даже более чем примерно 95% пор имеет
размеры пор в пределах 20%, предпочтительно в пределах 15%, 10% или даже 5% от среднего размера пор для данной совокупности.

30 Распределение пор по размеру (например, мезопор) может быть количественно определено с применением установленных аналитических методов, таких как адсорбция газа, сканирующая электронная микроскопия с высоким разрешением, ядерно-магнитно-резонансная криопорозиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия.

В некоторых вариантах реализации совокупность пор с хорошо определенным
35 размером пор может представлять собой совокупность, для которой стандартное отклонение размеров пор составляет менее 20%, предпочтительно менее 15%, менее 10% или даже менее 5% от среднего размера пор для данной совокупности.

Размер пор может быть предварительно выбран по размерным характеристикам
40 эффективного вещества для контроля скорости высвобождения эффективного вещества в биологической системе. Как правило, размеры пор, которые являются слишком маленькими, исключают загрузку эффективного вещества, в то время как слишком большие поры не взаимодействуют с эффективным веществом достаточно сильно, чтобы обеспечить необходимый контроль скорости высвобождения. Например, средний диаметр пор материала-носителя может быть выбран из более крупных пор, например,
45 от 15 нм до 40 нм для молекул с более высокой молекулярной массой, например, 200000-500000 а.е.м., и более мелких пор, например, от 2 нм до 10 нм, для молекул с более низкой молекулярной массой, например, 10000-500000 а.е.м. Например, средний размер пор примерно 6 нм в диаметре может подходить для молекул с молекулярной массой

от примерно 14000 до 15000 а.е.м. например, примерно 14000 а.е.м. Средний размер пор примерно 10 нм в диаметре может быть выбран для молекул с молекулярной массой от примерно 45000 до 50000 а.е.м. например, примерно 48000 а.е.м. Средний размер пор примерно 25-30 нм в диаметре может быть выбран для молекул с молекулярной

5

массой примерно 150000 а.е.м.
Размер пор может быть предварительно выбран, чтобы адаптировать его к молекулярному радиусу эффективного вещества для контроля скорости высвобождения эффективного вещества в биологической системе. Например, средний размер пор от примерно 25 нм до примерно 40 нм в диаметре может подходить для молекул с

10

наибольшим молекулярным радиусом от примерно 6 нм до примерно 8 нм. Молекулярные радиусы могут быть вычислены с помощью любого подходящего способа, например, с применением физических размеров молекулы на основе данных рентгеновской кристаллографии или с применением гидродинамического радиуса, который представляет собой размер молекулы в растворенном состоянии. Так как расчет в растворенном состоянии зависит от природы раствора, в котором производится расчет, для некоторых измерений может быть предпочтительно применять физические размеры молекулы на основе данных рентгеновской кристаллографии. В настоящем документе самый крупный молекулярный радиус отражает половину наибольшего размера терапевтического агента.

15

В конкретных вариантах реализации средний диаметр пор выбирают, чтобы лимитировать агрегацию молекул, например, белков, внутри поры. Было бы предпочтительно предотвратить агрегацию биомолекул, таких как белки, в устройстве, так как это, как полагают, препятствует контролируемому высвобождению молекул в биологической системе. Таким образом, пора, которая из-за соотношения между ее размером и размером биомолекулы, дает возможность, например, войти в пору только одной биомолекуле в любой момент времени, будет предпочтительной относительно

20

поры, которая дает возможность войти в пору нескольким биомолекулам вместе и объединиться в пору. В конкретных вариантах реализации в поры могут быть загружены множество биомолекул (например, белков), но из-за глубины поры, белки, распределенные по всей этой глубине этой поры, будут объединяться в меньшей степени. Например, пора может иметь диаметр, немного больший, чем диаметр белка внутри поры. В данном случае узкий диаметр пор может ограничить расположение белков, снижая агрегацию.

25

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит два или более материала с различными свойствами (например, размер пор, диаметры частиц или характеристики поверхности), каждое предварительно выбрано для адаптации к разным эффективным веществам. Например, два разных материала-носителя могут быть смешаны, один с первой совокупностью пор, размер пор которого адаптирован к первому эффективному веществу, другой со второй совокупностью пор, размер пор которого адаптирован ко второму эффективному веществу. В некоторых вариантах реализации устройство содержит первую совокупность частиц носителя, имеющую первую совокупность пор, размер пор которого адаптирован к первому эффективному веществу, и вторую совокупность частиц носителя, имеющую вторую совокупность пор, размер пор которого адаптирован ко второму эффективному веществу. В других

30

конкретных вариантах реализации частицы содержат один материал, который имеет две или более хорошо определенных совокупности пор, например, где материал-носитель получен с помощью метода молекулярных шаблонов, в которых характеристики пор предварительно выбраны для двух или более эффективных веществ, например, двух

35

40

45

эффективных веществ с различными молекулярными радиусами. Тем самым, материал-носитель может доставлять два или более эффективных веществ контролируемым способом, описанным в настоящем документе. В таких вариантах реализации, загрузку эффективных веществ предпочтительно организуют от большего к меньшему агенту, таким образом, большой агент селективно адсорбируется в более крупных порах (т.е., он не помещается в меньшие поры), таким образом, более крупные поры не адсорбируют меньшие агенты.

В конкретных вариантах реализации, в которых материал-носитель имеет две или более отдельных хорошо определенных совокупности пор (например, отдельные совокупности пор по существу не перекрываются), различия между свойствами различных совокупностей пор предпочтительно выбраны, чтобы лимитировать адсорбцию каждого различного эффективного вещества в конкретную совокупность пор. В конкретных вариантах реализации средний размер пор двух или более отдельных хорошо определенных совокупностей пор может быть выбран, чтобы лимитировать адсорбцию более крупного эффективного вещества в меньшие поры. Дифференциал средних размеров пор может быть определен как разница между средними размерами пор различных совокупностей пор в материале-носителе. Например, дифференциал средних размеров пор по меньшей, составляющий мере 10 нм, может показать, что материал-носитель может содержать по меньшей мере две совокупности пор, средние размеры пор которых отличаются (“дифференциал средних размеров пор”) по меньшей мере на 10 нм., например, композиция может содержать две совокупности пор, имеющие средние размеры пор 10 нм и 20 нм, три совокупности пор со средними размерами пор 10 нм, 20 нм и 30 нм или четыре совокупности пор со средними размерами пор 10 нм, 20 нм, 30 нм и 40 нм. В конкретных вариантах реализации дифференциал средних размеров пор составляет предпочтительно по меньшей мере примерно 5 нм, по меньшей мере примерно 10 нм, по меньшей мере 15 нм, по меньшей мере примерно 20 нм или по меньшей мере примерно 30 нм. В конкретных вариантах реализации две или более хорошо определенных совокупности пор имеют отдельные средние размеры пор такие, что средние размеры пор любых двух совокупностей отличаются по меньшей мере на 20%, предпочтительно по меньшей мере на 30%, 40% или даже 50% от меньшего среднего размера пор.

В конкретных вариантах реализации стенки материала-носителя, которые разделяют поры, имеют среднюю толщину менее 5 нм, например, примерно 4,8 нм, примерно 4,6 нм, примерно 4,4 нм, примерно 4,2 нм, примерно 4,0 нм, примерно 3,8 нм, примерно 3,6 нм, примерно 3,4 нм, примерно 3,2 нм, примерно 3,0 нм, примерно 2,8 нм или даже примерно 2,6 нм. В конкретных вариантах реализации стенки материала-носителя, которые разделяют поры, имеют среднюю толщину менее примерно 3 нм, например, примерно 2,8 нм, примерно 2,6 нм, примерно 2,4 нм, примерно 2,2 нм, примерно 2,0 нм, примерно 1,8 нм, примерно 1,6 нм, примерно 1,4 нм, примерно 1,2 нм, примерно 1,0 нм или даже примерно 0,8 нм.

Размеры и морфологию устройства можно определить, например, с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) с применением электронного микроскопа 2000 JEOL, работающего, например, при 200 кэВ. Образцы для ТЭМ можно получать диспергированием большого количества пористого материала-носителя на ячеистой углеродной пленке на металлической сетке в разбавленной суспензии.

В конкретных вариантах реализации поры материала-носителя определяют пространство, имеющее объем от примерно 0,1 мл/г до примерно 5 мл/г материала-носителя. В конкретных вариантах реализации объем пор составляет от примерно 0,2

мл/г до примерно 3 мл/г, например, от примерно 0,4 мл/г до примерно 2,5 мл/г, например, примерно 1,0 мг/г до примерно 2,5 мл/г.

В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет не более 70%, например, не более 40% по массе в расчете на общую массу материала-носителя и эффективного вещества. Уровень загрузки рассчитывают посредством деления массы загруженного эффективного вещества на общую массу загруженного терапевтического агента и материала-носителя, и умножения на 100. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет более чем 10%, например, более чем 15%, более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, более чем 35%, более чем 40%, более чем 45% или более чем 50%. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет менее 5%. Уровень загрузки может составлять от примерно 5% до примерно 10%. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 40% до примерно 50% или от примерно 50% до примерно 60% по массе.

Объем загрузки устройств, описанных в настоящем документе, можно оценить в условиях объема пор в пористом материале, занятом эффективным веществом. Процент от максимальной емкости загрузки, которая занята эффективным веществом (он составляет процент от общего объема пор в пористом материале-носителе, который занят эффективным веществом) для материалов-носителей может составлять от примерно 30% до примерно 100%, например, от примерно 50% до примерно 90%. Для любого данного материала-носителя этот объем можно определить посредством деления объема эффективного вещества, поглощенного в течение процесса загрузки, на незаполненный объем материала-носителя до загрузки, и умножения на сто.

В конкретных вариантах реализации частицы носителя, измеренные в наибольшем диаметре, имеют средний размер от примерно 1 до примерно 500 микрон, например, от примерно 5 до примерно 100 микрон. В конкретных вариантах реализации по меньшей мере 80%, 90%, 99% или даже 100% частиц в устройстве, измеренные в наибольшем диаметре, являются от примерно 1 до примерно 500 микрон, например, от примерно 5 до примерно 500 микрон или от примерно 2 до примерно 100 микрон.

Для увеличения степени загрузки эффективного вещества в частицы может быть предпочтительно применять относительно маленькие частицы. Так как более маленькие частицы имеют поры с меньшей глубиной для проникновения эффективного вещества, количество времени, необходимого для загрузки частиц, может быть снижено. Это может быть особенно выгодно, когда диаметры пор аналогичны по размерам с диаметрами молекул или размерами терапевтических агентов. Более маленькие частицы могут составлять от 1-20 микрон, например, примерно 10-20 микрон, например, примерно 15-20 микрон при измерении максимального размера.

В некоторых аспектах более чем 60%, более чем 70%, более чем 80% или более чем 90% частиц имеет размер частиц от 1-20 микрон, предпочтительно 5-15 микрон, при измерении максимального размера. Частицы могут иметь средний размер частиц от 1 до 20 микрон, например, от 5-15 микрон или примерно 15 микрон, примерно 16 микрон, примерно 17 микрон, примерно 18 микрон, примерно 19 микрон.

Распределение по размеру частиц, включая средний диаметр частиц, можно определить, например, с применением анализатора размера частиц Malvern, модель Mastersizer, от Malvern Instruments, UK. Лазерный луч гелий-неонового газа может быть спроецирован через оптическую кювету, содержащую суспензию материала-носителя. Световые лучи, сталкивающиеся с материалом-носителем, рассеиваются с углами,

которые обратно пропорциональны размеру частиц. Матрица фотодетектора измеряет интенсивность света на нескольких предварительно заданных углах, и электрические сигналы, пропорциональные измеряемым величинам светового потока, затем обрабатываются микропроцессорной системой относительно картины рассеяния, предполагаемой индексом преломления образца материала-носителя и водного диспергирующего вещества.

Способы получения подходящих материалов-носителей, включая описанные выше, могут быть найдены в Международной Заявке WO 2012/061377, и данный документ специально полностью включен посредством ссылки.

В конкретных вариантах реализации устройство также содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество представляет собой наполнитель, связывающее вещество, разбавитель, буферный агент, увлажняющий агент, консервант, стабилизатор, вкусовой агент, краситель, подкрашивающий агент, разрыхлитель или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах реализации буферный агент применяют для того, чтобы адаптировать скорость высвобождения лекарственного средства посредством создания микро-среды pH в устройстве. The pH может влиять на скорость растворения эффективного вещества или проницаемость оболочки для эффективного вещества, таким образом, оказывая влияние на общую скорость высвобождения. Поверхностно-активное вещество можно применять для регулирования заряда, липофильности или гидрофильности носителя, например, чтобы повысить смачиваемость плохо растворимых или гидрофобных композиций. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковую трагакантовую камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) гидрофобные материалы, такие как масло какао, воски для суппозитория и им подобные; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; и (16) другие нетоксичные совместимые вещества, которые применяют в фармацевтических составах. Вспомогательное вещество может находиться в порах материала-носителя. В других вариантах реализации вспомогательное вещество находится снаружи частиц и внутри оболочки устройства. Например, частицы могут быть суспендированы в растворе и/или образовывать суспензию, и вспомогательное вещество может находиться в растворе.

С. Эффективные вещества, доставляемые посредством устройства

Устройство может сохранять и доставлять терапевтически эффективное количество эффективного вещества. В предпочтительных вариантах реализации эффективное вещество является терапевтическим. В настоящем документе, термин "терапевтический" охватывает активные молекулы, а также соли активных молекул. Терапевтическим может быть, например, лекарственное средство или пролекарство.

В конкретных вариантах реализации эффективное вещество выбрано из любого агента, подходящего для лечения или профилактики заболеваний. В конкретных вариантах реализации эффективное вещество выбрано из терапевтических агентов с

маленькими молекулами, т.е., соединений с молекулярными массами менее 1000 а.е.м. В предпочтительных вариантах реализации эффективное вещество выбрано из крупных молекул с молекулярной массой, равной или более 1000 а.е.м. В конкретных вариантах реализации эффективное вещество согласно настоящему изобретению представляет собой биомолекулу. Биомолекулы в настоящем документе относятся к любым молекулам, которые продуцируют живые организмы, включая крупные полимерные молекулы, такие как белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты, а также маленькие молекулы, такие как первичные метаболиты, вторичные метаболиты и природные продукты или их синтетические вариации. В частности, в качестве эффективных веществ в устройствах, описанных в настоящем документе, можно применять белки, такие как антитела, лиганды и ферменты. В конкретных вариантах реализации биомолекулы для применения в устройстве имеют молекулярную массу в диапазоне от примерно 10000 а.е.м. до примерно 500000 а.е.м.

В некоторых вариантах реализации эффективное вещество представляет собой белок, такой как антитело. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело. Антитело может представлять собой, например, антиген-связывающую часть или антитело полной длины, например, Fab фрагмент или одиночную цепь вариабельного фрагмента. Конкретные терапевтические антитела, которые могут быть доставлены с помощью устройства, включают ранибизумаб и бевацизумаб.

Полинуклеотиды, которые могут быть введены с помощью устройства, в настоящем документе включают ДНК, РНК и аналоги ДНК и РНК. Например, полинуклеотиды могут включать 2'-О-Ме нуклеотиды или дидезоксинуклеотиды. Полинуклеотиды могут кодировать белки для генной терапии или могут быть сконструированы для снижения экспрессии целевого гена через антисмысловой путь.

В конкретных вариантах реализации эффективное вещество имеет молекулярную массу от 10000 до 50000 а.е.м., от 50000 до 100000 а.е.м. или от 100000 до 150000 а.е.м. В конкретных вариантах реализации эффективное вещество представляет собой белок с молекулярной массой от 5000 а.е.м. до 200000 а.е.м., например, от примерно 10000 до примерно 150000 а.е.м.

Размер эффективного вещества кроме того может характеризоваться молекулярным радиусом, который может быть определен, например, с помощью рентгеноструктурного анализа или с помощью гидродинамического радиуса. Эффективное вещество может представлять собой белок, например, имеющий молекулярный радиус, выбранный из от 0,5 нм до 20 нм, например, от примерно 0,5 нм до 10 нм, даже примерно от 1 до 8 нм.

Размер пор материала-носителя может быть выбран в частности на основании по меньшей мере размера эффективного вещества. Эффективное вещество с молекулярным радиусом от 1 до 2,5 нм можно преимущественно применять с материалом-носителем с минимальным радиусом пор от 4,5 до 5,8 нм. Эффективное вещество с молекулярным радиусом 7 нм можно преимущественно применять с материалом-носителем с минимальным радиусом пор от 11 до 13 нм, например, примерно 12 нм. Дополнительное обсуждение выбора соответствующего размера пор для данного эффективного вещества можно найти, например, в Международной Заявке WO 2012/061377, которая специально полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации частицы носителя загружают жидким лекарственным средством. Преимущественно, частицы носителя, загруженные жидким лекарственным средством, могут быть проще в обращении, чем само жидкое

лекарственное средство. Тем самым, данные устройства согласно настоящему документу могут облегчить процесс получения устройств для контролируемого высвобождения, которые доставляют жидкие лекарственные средства. В некоторых вариантах реализации жидкое лекарственное средство содержит остаток карбоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации жидкое эффективное вещество в устройстве представляет собой простагландин или аналог простагландина. Например, жидкое лекарственное средство может представлять собой латанопрост в форме свободной кислоты. В качестве другого примера, жидкое лекарственное средство может представлять собой травопрост в форме свободной кислоты. В некоторых вариантах реализации жидкое лекарственное средство представляет собой простациклин или аналог простациклина, такой как трепростинил, илопрост или берапрост. В некоторых вариантах реализации жидкость содержит жирорастворимый витамин, такой как витамин Е.

В конкретных вариантах реализации эффективное вещество является склонным к разложению и/или инактивации, и материал-носитель уменьшает разложение/инактивацию эффективного вещества. Эффективное вещество может быть инактивировано, например, разрушением или разворачиванием/денатурацией. Например, эффективное вещество может быть склонным к инактивации в течение процесса отверждения первого или второго членов (например, посредством нагревания или ультрафиолетового света) и материал-носитель уменьшает данную инактивацию. Например, материал-носитель может блокировать агент, который инактивирует эффективное вещество (например, посредством абсорбции длины волны света, используемого для отверждения). В качестве другого примера, носитель может стабилизировать эффективное вещество относительно эффектов агента, которые инактивируют эффективное вещество, например, посредством стабилизации эффективного вещества в активной конфигурации и ограничения разворачивания или разрушения белка. В некоторых вариантах реализации эффективное вещество испытывает инактивацию, которая больше по меньшей мере в два раза, в пять раз, в десять раз, в 20 раз, в 50, раз или 100 раз (например, разрушение или разворачивание), без материала-носителя по сравнению с эффективным веществом в пределах материала-носителя при одинаковых условиях в процессе получения устройства.

В некоторых вариантах реализации эффективное вещество в пределах материала-носителя имеет период полураспада при комнатной температуре, который является по меньшей мере в два раза, в пять раз, в десять раз, в 20 раз, в 50, раз или в 100 раз больше периода полураспада эффективного вещества без материала-носителя при одинаковых условиях. В некоторых вариантах реализации эффективное вещество в пределах материала-носителя имеет период хранения при комнатной температуре, который является по меньшей мере в два раза, в пять раз, в десять раз, в 20 раз, в 50, раз или в 100 раз больше периода полураспада эффективного вещества без материала-носителя при одинаковых условиях. В конкретных вариантах реализации эффективное вещество в пределах материала носителя является стабильным при 25°C в течение по меньшей мере 15 дней, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 1,5 лет, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 2,5 лет, по меньшей мере 3 лет или по меньшей мере 4 лет. Стабильность можно оценить, например, посредством высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP SEC) или путем сравнения биологической активности устройств, загруженных биомолекулами, при хранении относительно образца свежеприготовленных устройств, загруженных биомолекулами, или относительно активности устройств, измеренной до хранения. Предпочтительно, по окончании периода хранения, активность хранящихся устройств составляет по

меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8% или даже по меньшей мере 99,9% от активности соответствующих свежеприготовленных устройств. Соответственно, настоящее изобретение предусматривает способы лечения, причем устройства, загруженные биомолекулами, хранят при 25°C в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 1,5 лет, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 2,5 лет, по меньшей мере 3 лет или по меньшей мере 4 лет до введения устройств пациенту. В некоторых вариантах реализации эффективное вещество, чувствительное к разрушению, представляет собой биомолекулу, такую как белок, включая антитело.

В некоторых вариантах реализации устройство содержит два или более эффективных веществ. Например, устройство может содержать две совокупности частиц, каждая совокупность загружена одним эффективным веществом. Кроме того, единичная частица может содержать два или более эффективных веществ. В некоторых подобных вариантах реализации, единичные частицы имеют совокупность более крупных пор и совокупность более маленьких пор, и каждая совокупность пор содержит одно из эффективных веществ. Носители с двумя совокупностями пор описаны выше в разделе В.

Множество различных эффективных веществ могут быть включены в устройства, описанные выше (например, такие как устройства, содержащие оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния). Например, подходящие лекарственные средства включают стероиды, агонисты альфа-рецепторов, антагонисты бета-рецепторов, ингибиторы карбоангидразы, адренергические агенты, физиологически активные пептиды и/или белки, противоопухолевые агенты, антибиотики, анальгетики, противовоспалительные агенты, миорелаксанты, противоэпилептические средства, противоязвенные агенты, противоаллергические агенты, кардиотонические средства, противоаритмические агенты, сосудорасширяющие средства, противогипертонические агенты, противодиабетические агенты, противогиперлипидемические средства, антикоагулянты, гемолитические агенты, противотуберкулезные агенты, гормоны, антагонисты наркотических средств, остеокластические супрессанты, остеогенные промоторы, супрессоры ангиогенеза, антибактериальные средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды или другие противовоспалительные кортикостероиды, алкалоидные анальгетики, такие как опиоидные анальгетики, противовирусные средства, таких как нуклеозидные противовирусные средства или нуклеозидные противовирусные средства, агенты против доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ), противогрибковые соединения, антипролиферативные соединения, соединения против глаукомы, иммуномодулирующие соединения, агенты блокаторы клеточного транспорта/мобильности, цитокины, пэгилированные агенты, альфа-блокаторы, антиандрогены, противохолинергические агенты, пуринаргические агенты, дофаминергические агенты, местные анестетики, ваниллоиды, ингибиторы закиси азота, антиапоптотические агенты, ингибиторы активации макрофагов, антиметаболиты, нейропротекторы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), альфа-агонисты, антипсихотические агенты, ингибиторы тирозинкиназы, нуклеозидные соединения и нуклеотидные соединения и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие НПВС для применения в устройствах, описанных в данном документе

(например, устройства, содержащие оболочку и пористых кремниевых частиц носителя), включают диклофенак, этодолак (etoldolac), фенопрофен, флоктафенин, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, моразон, напроксен, перизоксал, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, суксibuзон, тропезин, ксимопрофен, зальтопрофен, зилеутон и зомепирак и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и их защищенные формы.

Подходящие ингибиторы карбоангидразы для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают бринзоламид, ацетазоламид, метазоламид, дихлорфенамид, этоксзоламид и дорзоламид и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие адренергические агенты для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают бримонидин, апраклонидин, буназосин, левобетаксоллол, левобуналол, картеолол, изопреналин, фенотерол, метипранолол и кленбутерол и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие агонисты альфа-рецепторов для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают бримонидин и его аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие антагонисты бета-рецептора для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают атенолол, бетаксоллол и тимолол и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие противовирусные агенты для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают невирапин и его аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие алкалоидные анальгетики для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают дезоморфин (desmorphine), дезоцин, дигидроморфин, эптазоцин, этилморфин, глафенин, гидроморфон, изоладол, кетобемидон, p-lactophetide, леворфанол, моптазинол (moptazinol), метазоцин, метопон, морфин, нальбуфин, налмефен, налорфин, налоксон, норлеворфанол, норморфин, оксморфон, пентазоцин, фенперидин (phenperidine), фенилрамидол, трамадол и виминол и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие глюкокортикоиды для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, анекортав ацетат, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлоропреднизон, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон,

дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолон, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, флуклоронид, флуметазон, флунизолон, флуокортин-бутил, флуокортолон, фторметолон, флуперолон ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, гидрокортамат, гидрокортизон, мепреднизон, метилпреднизолон, параметазон, преднизолон, преднизолон 21-диэтиламиноацетат, флупредниден ацетат, формокортал, лотепреднол этабонат, медризон, мометазона фуруат, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона бенетонид и триамцинолона гексацетонид и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Другие подходящие стероиды для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают галцинонид, галбетазол пропионат (halbetasol propionate), галометазон, галопредона ацетат, изофлупредон, лотепреднол этабонат, мазипредон, римексолон и тиксокортол и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие ДГПЖ-лекарственные средства для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают финастерид и осатерон и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие противоопухолевые соединения для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают адриамицин, алитретиноин (9-цис-ретиноевая кислота); блеомицины, в том числе блеомицин А; капецитабин (5'-дезоксидефторцитидин); карубицин; хлорозотоцин, хромомицины, в том числе хромомицин АЗ, кладрибин; колхицин, цитарабин; даунорубицин; демеколцин, деноптерин, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин; дромостанолон, эдатрексат, эноцитабин, эпирубицин, эпителиостанол, эстрамустин; этопозид; флоксуридин, флударабин, 5-фторурацил, форместан, гемцитабин; иринотекан; лентинан, лонидамин, меленгестрол, мелфалан; меногарил, метотрексат; митолактол; ногаламицин; нордигидрогвайаретовую кислоту, оливомицины, такие как оливомицин А, паклитаксел; пентостатин; пирарубицин, пликамицин, порфирамицин, преднимустин, пурамицин; ранимустин, ристоцетины, такие как ристоцетин А; темозоламид; тенипозид; томудекс; топотекан; туберцидин, убенимакс (ubenimax), вальрубицин (N-трифторацетиладриамицина-14-валерат), винорелбин, винбластин, виндезин, винорелбин и зорубицин и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие антибактериальные соединения для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают капреомицины, в том числе капреомицин IA., капреомицин IB, капреомицин IIА и капреомицин IIВ; карбомицины, в том числе карбомицин А; карумонам; цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефатризин, цефазедон, цефазолин, цефбуперазон, цефкапен пивоксил, цефклидин, цефдинир, цефдиторен, цефим, цефтамет, цефменоксим, цефметазол, цефминокс, цефодизим, цефоницид, цефоперазон, цефоранид, цефотаксим, цефотетан,

цефотиам, цефокситин, цефпимизол, цефпирамид, цефпиром, цефпрозил, цефроксадин, цефсулодин, цефтазидим, цефтерам, цефтезол, цефтибутен, цефтиофур, цефтизоксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефузонам, цефалексин, цефалоглицин, цефалоридин, цефалоспорин С, цефалотин, цефапирин, цефамицины, такие как цефамидин С, цефрадин, хлортетрациклин; кларитромицин, клиндамицин, клометоциллин, кломоциклин, клоксациллин, циклациллин, данофлоксацин, демеклоциклин, дестомицин А, диклоксациллин, диритромицин, доксициклин, эпициллин, эритромицин А, этанбутол, фенбенициллин, фломоксеф, флорфеникол, флоксациллин, флумекин, фортимицин А, фортимицин В, форфомицин, форалтадон (foraltadone), фузидиевую кислоту, гентамицин, гликониазид, гуамециклин, гетациллин, идарубицин, имипенем, изепамицин, джозамицин, канамицин, леймицины (leumycins), такие как леймицин А1, линкомицин, ломефлоксацин, лоракарбеф, лимециклин, меропенем, метампициллин, метациклин, метициллин, мезлоциллин, микрономицин, мидекамицины, такие как мидекамицин А1, микамицин, миноциклин, митомицины, такие как митомицин С, моксалактам, мупироцин, нафциллин, нетилицин, норкардианы (norcardians), такие как норкардиан а, олеандомицин, окситетрациклин, панипенем (panipenam), пазуфлоксацин, пенамезиллин, пенициллины, такие как пенициллин G, пенициллин N и пенициллин O, пенилловую кислоту (penillic acid), пентилпенициллин, пепломицин, фенетициллин, пипациклин, пиперацилин, пирлимицин, пивампициллин, пивцефалексин, порфирамицин, пропиаллин (propiallin), квинациллин, рибостамицин, рифабутин, рифамид, рифампин, рифамицин SV, рифапентин, рифаксимин, ритипенем, рокитамицин (rekitamycin), ролитетрациклин, росарамицин, рокситромицин, санциклин, сизомицин, спарфлоксацин, спектиномицин, стрептозоцин, сулбенициллин, сультамициллин, талампициллин, тейкопланин, темоциллин, тетрациклин, тиострептон (thostrepton), тиамулин, тикарциллин, тигемонам, тилмикозин, тобрамицин, троспектромицин (tropospectromycin), тровафлоксацин, тилозин и ванкомицин и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие противогрибковые соединения для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают флуконазол и его аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие модификаторы иммунного ответа для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают мурамилдипептид и его аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие пептиды и белки для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают инсулин, гормоны роста, инсулиноподобные факторы роста, белки теплового шока и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие анестетики и болеутоляющие агенты для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают лидокаин, бензодиазепам и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие агенты блокаторы клеточного транспорта/мобильности для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают цитохалазин В и его аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Антипролиферативные/антимитотические лекарственные средства и пролекарства, подходящие для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают природные продукты, такие как винкаалкалоиды (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид, тенипозид), антибиотики (актиномицины, даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомицин, ферменты (L-аспарагиназу); антиагрегантные пролекарства; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие пролекарства, такие как азотистые мустаргены (мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты-бусульфамин, нитрозомочевины (кармустин (BCNU) и аналоги, стрептозоцин), тразены, дакарбазин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат), аналоги пиримидина (фторурацил, флосуридин, и citarabin), аналоги пурина и родственные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин); координационные комплексы платины (цисплатин, карбоплатин), прокарабазин, гидроксимочевину, митотан, аминоклутетимид; гормоны (например, эстроген, прогестин); антикоагулянты (гепарин, соли синтетического гепарина и другие ингибиторы тромбина); фибринолитические пролекарства, такие как тканевой активатор плазминогена, стрептокиназу и урокиназу, аспирин, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб; антимигранторные средства; антисекреторные средства (брефелдин); противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды (кортизол, кортизон, флудрокортизон, флюоцинолон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон и дексаметазон), НПВП (салициловую кислоту и производные, аспирин, ацетаминофен, индол и инденуксусные кислоты (индометацин, сулиндак и этодолак), гетероарилуксусные кислоты (толметин, диклофенак и кеторолак), арилпропионовые кислоты (ибупрофен и производные), антраниловые кислоты (мефенамовую кислоту и меклофенамовую кислоту), энольные кислоты (пироксикам, теноксикам, фенилбутазон и оксифентатразон), набуметон, соединения золота (ауранофин, ауротиоглюкозу, натрий тиомалат золота) и б-манноза фосфат; иммуносупрессоры (например, циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн и мофетила микофенолат); ангиогенные агенты, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF); блокаторы ангиотензиновых рецепторов; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды и их комбинации; ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы mTOR, киназные ингибиторы передачи сигнала факторов роста, ингибиторы неоваскуляризации, ингибиторы ангиогенеза и ингибиторы апоптоза и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы.

Подходящие противовирусные агенты для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают, ацикловир, азидоуридин,

anismoycin, амантадин, бромвинилдезоксиуридин, хлорвинилдезоксиуридин, цитарабин, делавирдин, диданозин, дезоксинойримидин, дидезоксицитидин, дидезоксиинозин, дидезоксинуклеозид, дезцикловир, дезоксиацикловир, эфавиренц, энвироксим, 5
 фиацитабин, фоскамет, фиалуридин, фтортимидин, флоксуридин, ганцикловир, гиперидин, идоксуридин, интерферон, интерлейкин, изетионат, невирапин, пентамидин, рибавирин, ремантадин, ставудин, сарграмостин, сурамин, трихосантин, трибромтимидин, трихлортимидин, трифтортимидин, тринатрия фосфомоноформат, видарабин, зидовиридин, зальцитабин и 3-азидо-3-дезокситимидин и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и 10
 защищенные формы.

Другие подходящие противовирусные агенты для применения в устройствах, описанных в настоящем документе (например, устройствах, содержащих оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), включают 2',3'-дидезоксиаденозин (ddA), 2',3'-дидезоксигуанозин (ddG), 2',3'-дидезоксицитидин (ddC), 15
 2',3'-дидезокситимидин (ddT), 2',3'-дидезокси-дидезокситимидин (d4T), 2'-дезокси-3'-тиацитозин (ЗТС или ламивудим), 2',3'-дидезокси-2'-фторадеинозин, 2',3'-дидезокси-2'-фторинозин, 2',3'-дидезокси-2'-фтортимидин, 2',3'-дидезокси-2'-фторцитозин, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-2'-фтортимидин (Fd4T), 2',3'-дидезокси-2'-бета-фторадеинозин (F-ddA), 2',3'-дидезокси-2'-бета-фторинозин (F-ddI) и 2',3'-дидезокси-2'-бета-фторцитозин (F-ddC). В некоторых вариантах реализации противовирусный агент выбран из тринатрия фосфомоноформата, ганцикловира, трифтортимидина, ацикловира, 3'-азидо-3'-тимидина (AZT), дидезоксиинозина (ddI) и идоксуридина и их аналогов, производных, фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств и защищенных 20
 форм.

Эффективные вещества, подходящие для введения в глаз и ткани, окружающие его, с применением устройства, описанного в настоящем документе (например, устройства, содержащего оболочку и частицы пористого материала-носителя на основе кремния), для получения локального или системного физиологического или фармакологического 25
 благотворного эффекта, включают нейротропные вещества, такие как нимодипин и родственные соединения; антибиотики, такие как тетрациклин, хлортетрациклин, бацитрацин, неомицин, полимиксин, грамицидин, окситетрациклин, хлорамфеникол, гентамицин и эритромицин; антибактериальные средства, такие как сульфаниламиды, сульфацетамид, сульфаметизол и сульфизоксазол; противовирусные средства, в том числе идоксуридин; и другие антибактериальные агенты, такие как нитрофуразон и 30
 натрия пропионат; противоаллергические средства, такие как антазолин, метапирин, хлорфенирамин, пириламин и профенпиридамин; противовоспалительные средства, такие как гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, дексаметазон 21-фосфат, флюоцинолон, медризон, метилпреднизолон, преднизолон-21-фосфат, преднизолон ацетат, фторметалон, бетаметазон и триамцинолон; противоотечные средства, такие как фенилэфрин, нафазолин и тетрагидразолин; миотические и антихолинэстеразные средства, такие как пилокарпин, эзерина салицилат, карбахол, диизопропил фторфосфат, фосфолин-йод и демекария бромид; мидриатические средства, такие как атропина сульфат, циклофенолат, гоматропин, скополамин, тропикамид, экуатропин и гидроксиамфетамин; симпатомиметические средства, такие как эпинефрин; и их аналоги, 35
 производные, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и защищенные формы; и пролекарства, такие как описанные в Design of Prodrugs, edited by Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, 1985. Для идентификации других агентов можно сослаться на любой стандартный фармацевтический учебник, 40

такой как Remington Pharmaceutical Sciences.

Пролекарства в целом представляют собой соединения, которые в физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные агенты в организме пациента.

Общий способ получения пролекарства заключается в том, чтобы включить выбранные фрагменты, такие как сложные эфиры, которые гидролизуются при физиологических условиях с преобразованием пролекарства в активный биологический фрагмент. В других вариантах реализации пролекарство преобразуется посредством ферментативной активности животного-хозяина. Пролекарства обычно получают путем химической модификации биологически активного фрагмента. Традиционные способы выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Любая фармацевтически приемлемая форма такого соединения может быть использована в качестве эффективного вещества, т.е., свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира. Фармацевтически приемлемые соли, например, включают сульфат, лактат, ацетат, стеарат, гидрохлорид, тартрат, малеат и им подобные.

2. Способы получения

Устройства, описанные в настоящем документе, могут быть получены большим разнообразием способов, части которых описаны выше в разделе 1. В предпочтительных аспектах устройство получают путем заполнения трубки частицами носителя и закрытия концов трубки.

Частицы носителя получают или приобретают. В некоторых вариантах реализации частицы носителя выполнены пористыми посредством введения пор в непористый материал. Это может быть осуществлено, например, посредством анодирования твердого материала, такой как кремний, с получением параллельных пор. В некоторых вариантах реализации анодирование проводят совместно с травлением, например, влажным травлением или сухим травлением. Тем самым, в некоторых вариантах реализации поры получают посредством электрохимического травления.

В некоторых вариантах реализации частицы носителя являются пористыми, когда они впервые сформированы. Например, при золь-гель синтезе раствор вызывает образование пористой сети или геля полимеров. Золь-гель синтез можно применять, например, для получения пористого диоксида кремния. Пористый диоксид кремния может быть химически восстановлен до кремния посредством обработки, например, парами магния. Способ с применением паров магния и родственные способы для восстановления диоксида кремния описаны в Международной Заявке WO/2012/114126.

В некоторых вариантах реализации часть или целое тело материала-носителя полностью получают пористым, и пористую область затем размалывают на мелкие частицы. В других вариантах реализации частицы получают из непористого материала, а затем поры вводят в частицы.

При получении частиц носителя можно применять сито для отбора частиц необходимого размера.

В конкретных вариантах реализации пористый материал-носитель на основе кремния можно получать посредством пламенного гидролиза тетрахлорида кремния в кислородно-водородном пламени.

Частицы носителя могут быть загружены эффективным веществом до или после сбора частиц в устройство.

Трубка может быть получена или приобретена. В некоторых вариантах реализации трубку получают посредством экструзии, например из полимерной массы. Коммерчески

доступные экструдеры включают микроэкструдер Randcastle модель RCP-0250 (Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, N.J.) и связанные с ним обогреватели, контроллеры и им подобные. Примеры экструдеров также раскрыты, например, в патентах США. Nos. 5569429, 5518672 и 5486328. Экструдер может включать выходное отверстие, который
5 устанавливает форму поперечного сечения экструдированного вещества. В некоторых вариантах реализации трубку отверждают после экструзии. В некоторых вариантах реализации трубку совместно экструдуют с композицией частиц носителя внутри трубки. В предпочтительных вариантах реализации трубку получают с отсутствием частиц носителя и с частицами носителя, введенными в сформированную трубку. В
10 некоторых вариантах реализации трубку сегментируют на множество трубчатых сегментов. Для сегментации можно применять ножницы, режущие лезвия или любой другой способ.

Трубку заполняют частицами носителя. В некоторых вариантах реализации трубка в несколько раз длиннее, чем готовое устройство, и трубку разрезают на необходимую
15 длину до или после наполнения частицами носителя. В некоторых вариантах реализации частицы являются сухими, когда их помещают в трубки, и могут иметь консистенцию порошка или гранулята. В других вариантах реализации частицы находятся в растворе, когда их помещают в трубки, и могут иметь консистенцию суспензии. Суспензия может быть введена в трубку под действием капиллярных сил или введена с помощью шприца,
20 например. В предпочтительных вариантах реализации частицы носителя загружены эффективным веществом, когда их помещают в трубку. Однако частицы также могут быть загружены лекарственным средством после данной стадии, например, когда они находятся в трубке, но перед добавлением членов для закрывания трубки или даже после того, как добавлены один или оба члена.

Первый член и второй член добавляют к первому и второму концам трубки для
25 заключения частиц. В некоторых вариантах реализации один или оба члена получают *in situ* на конце или концах трубки. Количество полимерного раствора можно наносить на конец трубки. Например, один конец трубки можно погружать в полимерный раствор один или более раз, таким образом, пленка полимера образуется на конце трубки.
30 Кроме того, полимерный раствор можно наносить на конец трубки, посредством капли, распыления, кистью или другими способами. После того, как полимер вступает в контакт с трубкой, полимер может быть отвержден (отвержден посредством шивки) на конце трубки. Полимеры можно отверждать, например, с применением нагревания, радиации, света (в том числе ультрафиолетового света или видимого света, такого как
35 голубой свет), испарения и катализа. Отверждение светом в видимом или ближнем видимом диапазонах (например, ультрафиолетовой или синей длинах волн) иногда позволяет избежать инактивации эффективного вещества, которая может возникнуть в результате жестких способов отверждения. В некоторых вариантах реализации отверждение осуществляют с применением интенсивного источника света, такого как
40 перестраиваемый лазер или ему подобное. Каждый полимер может быть отвержден с применением одного или более подходящих способов отверждения, а также многочисленных примеров, известных в данной области. Например, ПВХ может быть отвержден с применением (например) ультрафиолетового света, инфракрасного света и/или посредством нагревания в печи. В конкретных вариантах реализации необходимая
45 толщина первого или второго членов может быть получена посредством нанесения более одного слоя полимера. Каждый слой может быть высушен и/или отвержден перед нанесением следующего слоя.

В конкретных вариантах реализации оболочка устройства включает ПВХ,

высушенный посредством нагревания. В частности, первый член, высушенный посредством нагревания, и/или второй член могут быть получены посредством нанесения раствора ПВС на первый конец трубки, а затем посредством нагревания ПВС. ПВС можно нагревать, например, при температуре в диапазоне 60-120°C, например при 80°C, в течение по меньшей мере 2 часов, предпочтительно по меньшей мере 4 часов, например, 5 часов. Нагревание можно проводить, например, в печи или другом нагревательном элементе.

В некоторых вариантах реализации устройство и/или компоненты устройства стерилизуют. Термостойкие части устройства могут быть стерилизованы термически, например, в автоклаве. Другие способы стерилизации устройства или его компонентов включают стерилизацию излучением, ультрафиолетовым светом, погружением в спирт или фильтрацией. В некоторых вариантах реализации термочувствительный компонент (например, эффективное вещество, в том числе биомолекулы) стерилизую посредством фильтрации. В конкретных вариантах реализации всю термическую стерилизацию устройства или его компонентов проводят перед добавлением термочувствительного компонента к устройству. Например, частицы и/или оболочка могут быть термически стерилизованы перед добавлением эффективного вещества к устройству.

Устройство может быть упаковано, например, посредством предварительной загрузки устройства в иглу соответствующего калибра, и помещения в собранном виде в подходящую упаковку для отправки конечному пользователю.

3. Способы применения

В настоящем изобретении предложены способы лечения пациента для получения необходимого местного или системного физиологического или фармакологического эффекта. Данные способы включают введение описанных устройств пациенту и возможность эффективного вещества проходить через устройство, чтобы вступить в непосредственный контакт с пациентом. Устройство можно вводить в течение достаточного периода времени и при условиях для того, чтобы дать возможность лечения болезненного состояния беспокойства. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой млекопитающее, и в предпочтительных вариантах реализации пациент является человеком.

В конкретных вариантах реализации устройство вводят в нужное место в организме пациента. Например, устройство может быть введено или имплантировано хирургически в тело пациента. Когда эффективное вещество воздействует на глаз, устройство может постепенно высвобождать эффективное вещество в глаз, избегая болезненных повторных введений различных составов эффективного вещества. Соответственно, устройство может быть хирургически имплантировано в глаз пациента, например, в стекловидное тело глаза, под сетчатку и на склере. Устройство также может быть введено в многочисленные другие места организма, включая введение, которое представляет собой подкожное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, интраназальное, дермальное, в мозг, в том числе внутривнутричерепное и интрадуральное, в суставы, в том числе лодыжки, колени, бедра, плечи, локти, запястья, непосредственно в опухоли, и тому подобное. Устройство также может быть введено перорально.

В некоторых вариантах реализации устройство вводят пациенту посредством инъекции. Для инъекции можно применять, например, гиподермальную иглу стандартного калибра, например, иглу от примерно 30 калибра до примерно 12 калибра или иглу с внутренним диаметром в диапазоне от примерно 0,0055 дюймов до примерно 0,0850 дюймов. Устройство для инъекции также может быть введено через, например, артроскоп, катетер или другое медицинское устройство.

Для локализованной доставки лекарственных средств устройства могут быть имплантированы хирургически в или вблизи места действия. Этот случай применим для устройств, как описано в настоящем документе, которые применяют для лечения состояний глаз, первичных опухолей, ревматоидных и артритных состояний и хронической боли, например.

Для системного улучшения, устройства могут быть имплантированы подкожно, внутримышечно, внутриартериально, интратекально или внутрибрюшинно, например. Этот случай применим, когда устройства дают устойчивые системные уровни и позволяют избежать преждевременного метаболизма. Кроме того, устройства могут быть введены перорально.

Устройства, описанные в настоящем документе, могут быть особенно подходящими для лечения состояний глаз, таких как глаукома, пролиферативная витреоретинопатия, макулярный отек, в том числе диабетический макулярный отек, возрастная макулярная дистрофия, диабетическая ретинопатия, увеит, глазная неоваскуляризация и инфекции глаз. Устройства также могут особенно подходить для применения в качестве глазного устройства для лечения пациентов, как для человека, так и для применения в ветеринарии, страдающих от глазного гистоплазмоза, причем устройство может быть хирургически имплантировано в стекловидное тело глаза.

В конкретных вариантах реализации устройство может содержать одно или более лекарственных средств, которые снижают риск передачи вирусных инфекций от матери ребенку. Примеры вирусных инфекций включают ВИЧ, бовеноидный папулез, ветряную оспу, ВИЧ инфекции у детей, коровью оспу у человека, гепатит С, лихорадку денге, энтеровирусные инфекции, верруциформную эпидермодисплазию, инфекционную эритему (пятую болезнь), гигантские остроконечные кондиломы Бушке-Левенштейна, вирусную пузырчатку полости рта и конечностей, простой герпес, вирус герпеса 6, опоясывающий лишай, герпетическую экзему Капоши, корь, ложную коровью оспу, контагиозный моллюск, оспу обезьян, контагиозный пустулезный дерматит, детскую розеолу, краснуху, оспу, вирусные геморрагические лихорадки, генитальные кондиломы и негенитальные кондиломы.

В конкретных вариантах реализации устройство может содержать противовирусный агент, который ингибирует или снижает ВИЧ инфекцию или восприимчивость к ВИЧ инфекции. Устройство можно применять для лечения организмов млекопитающих, инфицированных ВИЧ, и СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций, таких как цитомегаловирусные инфекции, токсоплазмоз, инфекции *Pneumocystis carinii* и межклеточные инфекции *Mycobacterium avium*.

В некоторых вариантах реализации устройство содержит одно или более лекарственных средств для лечения легочной артериальной гипертензии.

В конкретных вариантах реализации устройство можно применять для обеспечения контролируемого и замедленного высвобождения агентов, эффективных в получении необходимого местного или системного физиологического или фармакологического эффекта, относящегося по меньшей мере, к следующим областям: лечение раковых первичных опухолей (например, глиобластомы); ингибирование неоваскуляризации, включая глазную неоваскуляризацию; отек, включая отек глаз; воспаление, в том числе воспаление глаз; хроническая боль; артрит; ревматические состояния; гормональная недостаточность, например, диабет и карликовость; и модификация иммунного ответа, например, как при профилактике отторжения трансплантата и в лечении рака. Большое разнообразие других болезненных состояний можно также предотвратить или лечить с применением устройства для доставки согласно настоящему документу. Такие

болезненные состояния известны специалистам в данной области. Для тех, кто не является специалистом в данной области, можно сослаться на Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, NY, 1990; и Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990; обе из которых включены в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации устройство (например, устройство, содержащее оболочку, окружающую частицы пористого носителя на основе кремния) доставляет ганцикловир в глаз для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита. В конкретных вариантах реализации устройство (например, устройство, содержащее оболочку, окружающую частицы пористого носителя на основе кремния) доставляет флуоцинолон ацетонид в глаз для лечения глазной неоваскуляризации, отека макулы, влажной или сухой возрастной макулярной дистрофии, окклюзии вены сетчатки или заднего увеита. В некоторых вариантах реализации устройство (например, устройство, содержащее оболочку, окружающую частицы пористого носителя на основе кремния) доставляет бевацизумаб или ранибизумаб для лечения неоваскуляризации, включая глазную неоваскуляризацию, например, вызванную раком, макулярной дистрофии (особенно влажной возрастной макулярной дистрофии), диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, отека макулы или ретинопатии. В некоторых вариантах реализации устройство (например, устройство, содержащее оболочку, окружающую частицы пористого носителя на основе кремния) доставляет латанопрост в глаз для лечения глазной гипертензии и/или глаукомы.

Устройства согласно настоящему документу могут высвобождать эффективное вещество в течение продолжительного периода времени при погружении в имитированную жидкость организма или при введении пациенту. Например, устройство может высвобождать эффективное количество эффективного вещества в течение 1 недели - 1 года, 2 недель - 1 года, 1 месяца - 1 года, 2 месяцев - 1 года, 3 месяцев - 1 года или 6 месяцев - 1 года. В некоторых вариантах реализации устройство высвобождает эффективное количество эффективного вещества в течение 1 месяца - 2 лет, 2 месяцев - 2 лет, 3 месяцев - 2 лет или 6 месяцев - 2 лет.

Настоящее изобретение в настоящем документе описано в целом, оно будет более понятно со ссылкой на следующие примеры, которые приведены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения изобретения. Например, конкретные устройства, эффективные вещества, и экспериментальные формы, раскрытые в настоящем документе, представляют собой примерные инструменты и способы для проверки надлежащего функционирования. В связи с этим, будет очевидно, что любые из описанных конкретных устройств, эффективных веществ и экспериментальных планов могут быть замещены в объеме настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Способ получения кремниевых частиц

Хлопья мезопористого кремния приблизительно 5 мкм^2 объединяли с мембранами, изготовленными посредством анодирования с сопротивлением кремниевых пластин 5-20 мОм см. Композиция электролита представляла собой фиксированную смесь (1:1 по объему) 40% фтористоводородной кислоты и метанола. Хлопья интенсивно промывали в смеси этанол-вода, сушили, а затем подвергали последовательному дроблению в роторной мельнице и струйной мельнице с получением порошка с определенным распределением частиц по размеру, перед термическим окислением на воздухе при 800°C в течение 3 часов. Конечное целевое распределение частиц по размеру

(d10 в диапазоне 1-5 микрон, d50 в диапазоне 5-10 микрон и d90 в диапазоне 10-20 микрон) тогда получали посредством просеивания при небольшом размере партии или способом седиментации при большом размере партии.

Пример 2: Профиль высвобождения с коллоидным диоксидом кремния

5 Предварительно полученные трубки полиимида загружали смесью латанопроста и частиц коллоидного диоксида кремния (Cab-O-Sil) в соотношении 1:1 (масс.:масс). Трубки затем разрезали на необходимую длину и один конец трубки запечатывали кремнийсодержащим соединением, другой конец запечатывали поливиниловым спиртом. Трубки погружали в ФСБ при 37°C в течение 70 дней. ФСБ меняли ежедневно, а
10 высвобождение латанопроста количественно определяли посредством ВЭЖХ (фигура 6).

Пример 3: Профиль высвобождения с анодированным кремнием

Предварительно полученные трубки полиимида загружали смесью латанопроста и частицами анодированного окисленного кремния в соотношении 1:1 (масс.:масс).
15 Трубки затем разрезали на необходимую длину и один конец трубки запечатывали кремнийсодержащим соединением, другой конец запечатывали поливиниловым спиртом. Трубки погружали в ФСБ при 37°C в течение 30 дней. ФСБ меняли ежедневно, а высвобождение латанопроста количественно определяли посредством ВЭЖХ (фигура 7).

20 ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалистам в данной области будет понятно или они будут способны установить многочисленные эквиваленты соединений и способы их применения, описанные в настоящем документе, с применением не более чем рутинных экспериментов. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения, и охвачены
25 следующей формулой изобретения. Специалистам в данной области также будет понятно, что все комбинации описанных в настоящем документе вариантов реализации находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В то время как вышеописанные варианты реализации в некоторых случаях описаны в терминах предпочтительных характеристик (например, предпочтительные диапазоны
30 количества эффективного агента и предпочтительные толщины предпочтительных слоев), данные предпочтения ни в каком случае не предназначены для ограничения изобретения.

Как будет легко понятно специалисту в данной области, предпочтительные характеристики зависят от способа введения, используемого эффективного вещества,
35 используемых оболочки и материала-носителя, необходимой скорости высвобождения и тому подобного. Кроме того, фактические скорости высвобождения и продолжительность высвобождения зависят от множества факторов, в дополнение к вышесказанному, таких как болезненное состояние, которое лечат, возраст и состояние пациента, способ введения, а также других факторов, которые были бы очевидны
40 специалистам в данной области.

Все из вышеуказанных патентов США и других публикаций специально полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

45 1. Устройство для доставки эффективного вещества пациенту, содержащее оболочку, содержащую полимер, и множество частиц, находящихся внутри оболочки, причем частицы содержат пористые частицы материала-носителя на основе кремния и эффективное вещество, находящееся в порах частиц указанного материала-носителя,

и оболочка содержит по меньшей мере одну часть, являющуюся проницаемой для эффективного вещества.

2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что оболочка выполнена в виде трубки, имеющей первый и второй концы, и содержит:

5 первый член, размещенный в первом конце трубки и закрывающий ее для удержания частиц внутри трубки; и

второй член, размещенный во втором конце трубки и закрывающий ее для удержания частиц внутри трубки.

3. Устройство по п. 2, отличающееся тем, что трубка имеет по существу
10 цилиндрическую форму.

4. Устройство по п. 2, отличающееся тем, что трубка является непроницаемой для эффективного вещества.

5. Устройство по п. 4, отличающееся тем, что трубка содержит поли(молочную-со-
гликолевую кислоту) (PLGA).

15 6. Устройство по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что указанные первый член и второй член являются проницаемыми для эффективного вещества.

7. Устройство по п. 6, отличающееся тем, что указанные первый член и второй член содержат поливиниловый спирт (ПВС).

8. Устройство по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что указанный первый член
20 является проницаемым для эффективного вещества и указанный второй член является непроницаемым для эффективного вещества.

9. Устройство по п. 8, отличающееся тем, что указанный первый член содержит поливиниловый спирт (ПВС).

10. Устройство по п. 8 или 9, отличающееся тем, что указанный второй член содержит
25 кремнийсодержащее соединение.

11. Устройство по любому из пп. 2-10, отличающееся тем, что трубка имеет длину от 1 до 4 мм.

12. Устройство по любому из пп. 2-10, отличающееся тем, что трубка имеет диаметр от 0,2 – 0,5 мм.

30 13. Устройство по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что материал-носитель является мезопористым.

14. Устройство по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что материал-носитель имеет пористость в диапазоне от примерно 50% до примерно 80%.

15. Устройство по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что материал-носитель
35 содержит элементарный кремний.

16. Устройство по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что материал-носитель содержит диоксид кремния.

17. Устройство по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что поры в частицах материала-носителя являются по существу параллельными.

40 18. Устройство по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что материал-носитель содержит анодированный кремний.

19. Устройство по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что материал-носитель является ресорбируемым или биоразлагаемым.

20. Устройство по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что частицы имеют d50 в
45 диапазоне 5-10 микрон.

21. Устройство по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что устройство высвобождает эффективное вещество со скоростью высвобождения, скорость высвобождения определяют преимущественно посредством высвобождения

эффективного вещества из пор частиц материала-носителя.

22. Устройство по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что, когда устройство помещают в биологическую среду, эффективное вещество высвобождается из устройства по существу согласно профилю высвобождения нулевого порядка.

5 23. Устройство по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что эффективное вещество выбрано из малых молекул, белков, пептидов, антител, углеводов, липидов, полимеров, олигонуклеотидов и полинуклеотидов.

24. Устройство по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что эффективное вещество представляет собой ранибизумаб или бевацизумаб.

10 25. Способ получения устройства для доставки эффективного вещества пациенту, включающий:

(а) обеспечение трубки, имеющей первый и второй концы;

(b) введение в трубку множества частиц, причем данные частицы содержат пористые частицы материала-носителя на основе кремния;

15 (с) добавление первого члена, закрывающего трубку для удержания частиц внутри трубки, в первый конец трубки; и

(d) добавление второго члена, закрывающего трубку для удержания частиц внутри трубки, во второй конец трубки,

причем по меньшей мере один из элементов, выбранных из трубки, первого члена
20 и второго члена, является проницаемым для эффективного вещества.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что частицы содержат эффективное вещество, находящееся в порах частиц материала-носителя.

27. Способ по п. 25, дополнительно включающий приведение в контакт устройства с эффективным веществом и осуществление проникновения эффективного вещества в
25 поры частиц материала-носителя.

28. Способ по п. 25, отличающийся тем, что стадию (b) проводят перед стадией (с).

29. Способ по п. 25, отличающийся тем, что стадию (с) проводят перед стадией (b).

30. Способ по любому из пп. 25-29, где добавление первого члена включает приведение в контакт первого конца трубки с полимерным раствором и отверждение полимера на первом конце, с формированием тем самым первого члена на первом
конец трубки.

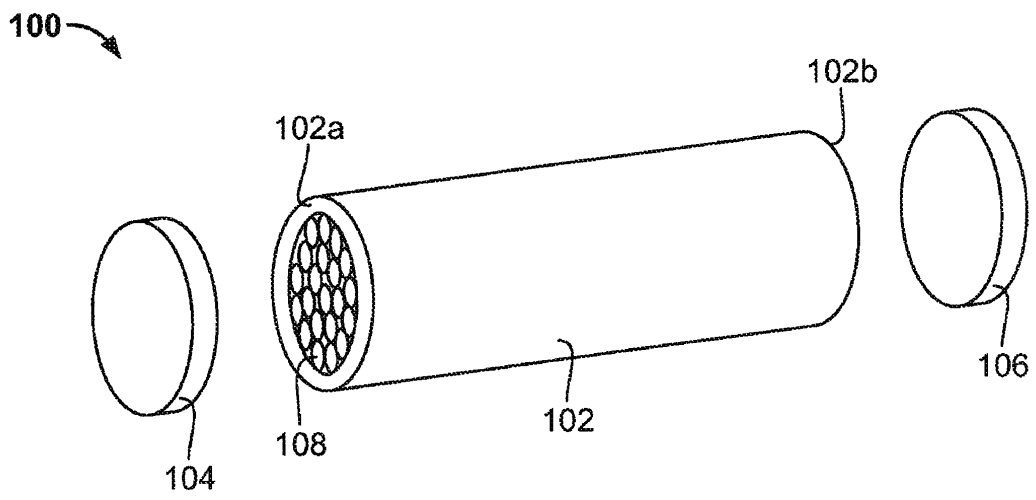
31. Способ по любому из пп. 25-30, где добавление второго члена включает приведение в контакт второго конца трубки с полимерным раствором и отверждение полимера на втором конце, с формированием тем самым второго члена на втором
35 конце трубки.

32. Устройство для доставки эффективного вещества пациенту, полученное способом по любому из пп. 25-31.

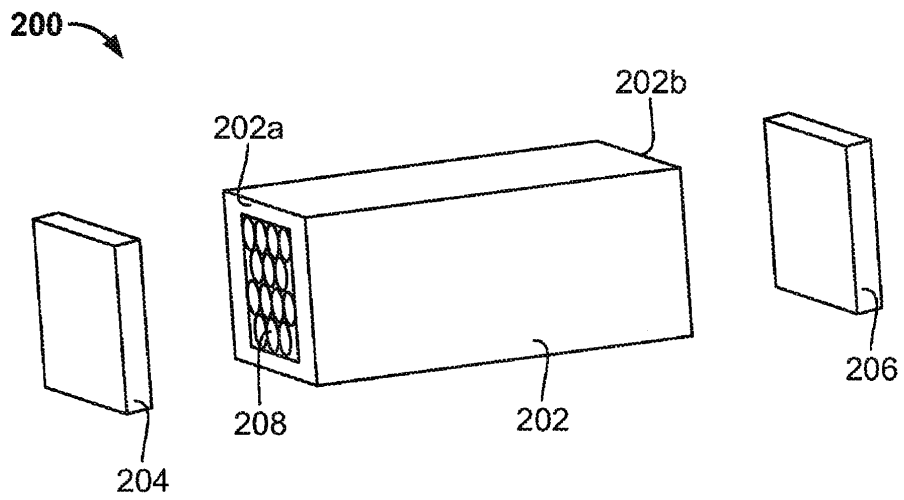
33. Способ доставки эффективного вещества пациенту, включающий введение пациенту устройства по любому из пп. 1-23 или 32, причем эффективное вещество
40 высвобождается из устройства в организм пациента после введения.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что устройство высвобождает эффективное вещество в течение от примерно одного месяца до одного года при погружении в раствор, моделирующий межтканевую (IBF) жидкость организма.

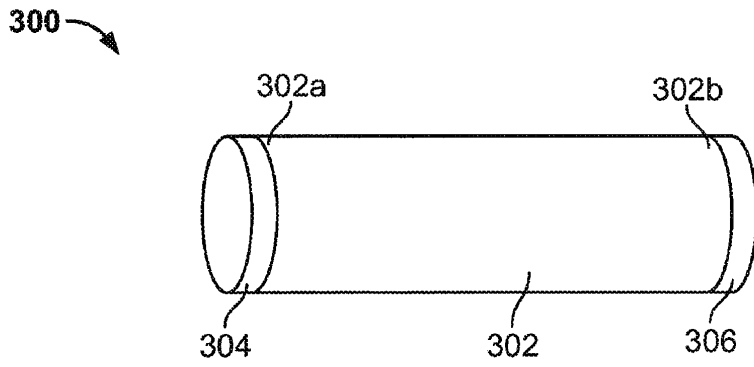
35. Способ по п. 33 или 34, отличающийся тем, что введение устройства включает
45 инъекцию, имплантацию или внедрение устройства пациенту.



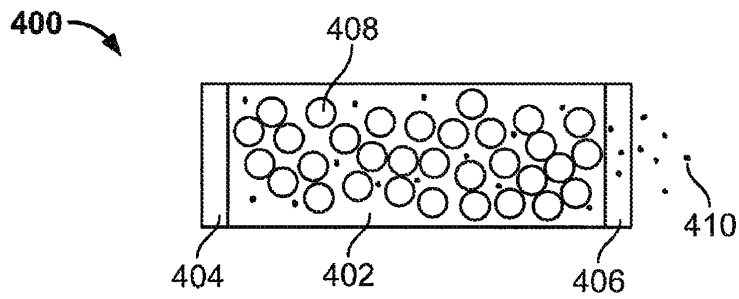
ФИГ. 1



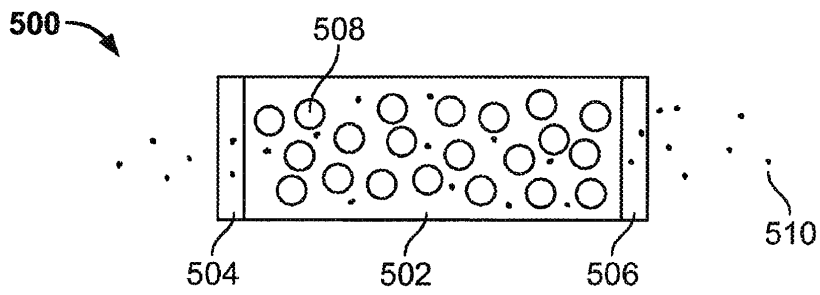
ФИГ. 2



ФИГ. 3

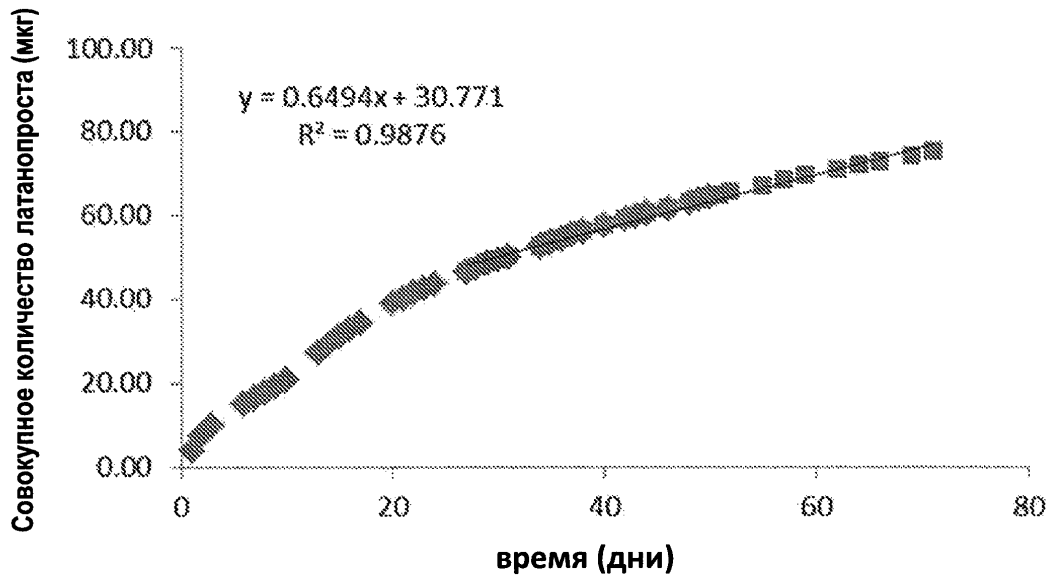


ФИГ. 4



ФИГ. 5

Фигура 6



Фигура 7

