

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 35/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810174472.3

[43] 公开日 2009年4月1日

[11] 公开号 CN 101396335A

[22] 申请日 2001.4.19

[21] 申请号 200810174472.3

分案原申请号 01811703.1

[30] 优先权

[32] 2000.4.26 [33] US [31] 09/558207

[71] 申请人 控制递送系统有限公司

地址 美国麻萨诸塞州

[72] 发明人 郭红 P·阿斯顿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 崔幼平 刘华联

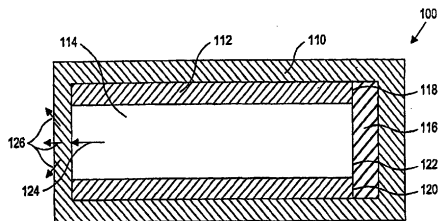
权利要求书5页 说明书19页 附图3页

## [54] 发明名称

可持续释放药物的输送装置及其使用方法和制造方法

## [57] 摘要

一种治疗哺乳动物有机体，以获得所需的局部或全身的生理或药理效果的方法和装置。该方法包括将一个持续释放药物的输送系统施用于需要这种治疗的哺乳动物有机体，使其处于需要释放该有效药剂的区域，且使该有效药剂以可控的方式通过该装置。该装置包括一个包含有效药剂的内芯或贮药装置、一个部分封闭贮药装置的不透管和一个处于管子端部的可透元件。



1. 一种持续释放药物的输送系统，它包括：  
储药装置，其包括某种药剂的有效治疗剂量；  
内管，其具有第一端和第二端，且覆盖至少一部分所述储药装置，  
所述内管由在药物扩散期间保持结构整体性的材料构成；和  
覆盖至少一部分所述储药装置和/或所述内管的外层。
2. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
所述内管可透过药剂。
3. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
所述内管不可透过药剂。
4. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
所述内管包括至少一个孔口或孔。
5. 如权利要求2所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
所述内管包括至少一个孔口或孔。
6. 如权利要求3所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
所述内管包括至少一个孔口或孔。
7. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第一端部的不透件。
8. 如权利要求2所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第一端部的不透件。
9. 如权利要求3所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第一端部的不透件。
10. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第一端部的可透件。
11. 如权利要求10所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第二端部的可透件。
12. 如权利要求2所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第一端部的可透件。
13. 如权利要求12所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第二端部的可透件。
14. 如权利要求3所述的持续释放药物的输送系统，其特征在于，  
其还包括置于所述内管的第一端部的可透件。

15. 如权利要求 14 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,其还包括置于所述内管的第二端部的可透件。

16. 如权利要求 1 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层可透过药剂。

17. 如权利要求 2 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层可透过药剂。

18. 如权利要求 3 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层可透过药剂。

19. 如权利要求 1 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层不可透过药剂。

20. 如权利要求 2 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层不可透过药剂。

21. 如权利要求 3 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层不可透过药剂。

22. 如权利要求 1 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层包括至少一个孔口或孔。

23. 如权利要求 19 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层包括至少一个孔口或孔。

24. 如权利要求 20 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层包括至少一个孔口或孔。

25. 如权利要求 21 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述外层包括至少一个孔口或孔。

26. 一种持续释放药物的输送系统,它包括:

储药装置,其包括某种药剂的有效治疗剂量;

可透内管,其具有第一端和第二端,且覆盖至少一部分所述储药装置,所述内管由在药物扩散期间保持结构整体性的材料构成;

可透部件,其置于所述内管的第一端和第二端;和

覆盖至少一部分所述储药装置和/或所述内管的不可透外层,其中所述外层包括至少一个孔口或孔。

27. 如权利要求 1 所述的持续释放药物的输送系统,其特征在於,所述内管由选自下列组的材料构成,所述组包括:乙基醋酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯、交联聚乙烯醇、交联聚乙烯醇缩丁醛、乙烯乙基丙烯

酸酯共聚物、聚乙基己基丙烯酸酯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、增塑的乙烯乙烯基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、乙烯氯乙炔共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯丁酸酯、聚乙烯醇缩甲醛、聚酰胺、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的软尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚偏氯乙烯、聚丙烯腈、交联聚乙烯基吡咯烷酮、聚三氟氯乙烯、氯化聚乙烯、聚(1,4'-异丙叉联苯羧酸酯)、偏二氯乙烯、丙烯腈共聚物、氯乙烯-富马酸二乙酯共聚物、硅酮橡胶、乙烯-丙烯橡胶、硅酮-碳酸酯共聚物、偏二氯乙烯-氯乙烯共聚物、氯乙烯-丙烯腈共聚物以及偏二氯乙烯-丙烯腈共聚物。

28. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统,其特征在于,所述外层由选自下列组的材料构成,所述组包括:乙基醋酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯、交联聚乙烯醇、交联聚乙烯醇缩丁醛、乙烯乙基丙烯酸酯共聚物、聚乙基己基丙烯酸酯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、增塑的乙烯乙烯基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、乙烯氯乙炔共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯丁酸酯、聚乙烯醇缩甲醛、聚酰胺、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的软尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚偏氯乙烯、聚丙烯腈、交联聚乙烯基吡咯烷酮、聚三氟氯乙烯、氯化聚乙烯、聚(1,4'-异丙叉联苯羧酸酯)、偏二氯乙烯、丙烯腈共聚物、氯乙烯-富马酸二乙酯共聚物、硅酮橡胶、乙烯-丙烯橡胶、硅酮-碳酸酯共聚物、偏二氯乙烯-氯乙烯共聚物、氯乙烯-丙烯腈共聚物以及偏二氯乙烯-丙烯腈共聚物。

29. 如权利要求1所述的持续释放药物的输送系统,其特征在于,所述药剂由选自下列组的材料构成,所述组包括:麻醉药、抗癌药、抗炎药、抗真菌药、抗病毒药、细胞传输/移动性逼近剂、抗青光眼药、免疫反应调节剂、肽和蛋白质、成长激素、类固醇化合物、皮质类固醇、碳酸酐酶抑制剂、神经保护剂、抗生素、抗菌制剂、抗过敏药、减充血剂、缩瞳药和抗胆碱酯酶药、散瞳药、拟交感神经药以及前体药物。

30. 如权利要求 1 所述的持续释放药物的输送系统, 其特征在于, 所述药剂由选自下列组的材料构成, 所述组包括: 利多卡因、苯并安定(benzodiazepam)、5-氟尿嘧啶、阿得里亚霉素、6-甲强的松龙磷酸盐、氟康唑、磷甲酸三钠、三氟胸腺嘧啶核苷、阿昔洛韦、甘环核苷、DDI、DDC、AZT、秋水仙素、长春新碱、细胞松弛素 B、噻吗洛尔[ $\beta$ -受体阻滞药]、倍他洛尔、阿替洛尔、胞壁酰二肽、环孢菌素、胰岛素、胰岛素相关生长因子、尼莫地平、四环素、金霉素、地衣杆菌素、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、土霉素、氟霉素、庆大霉素、红霉素、磺胺类药物、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺异恶唑、碘苷、吠喃西林、丙酸钠、安他唑啉、美沙吡林、氯苯那敏(扑尔敏)、美吡拉敏(吡拉明)、非尼拉敏(抗感明)、氢化可的松、氢化可的松醋酸盐、地塞米松 21-磷酸盐、地塞米松、泼尼松龙、氟轻松、肤轻松、甲羟松、甲基强的松龙、泼尼松龙 21-磷酸盐、泼尼松龙醋酸盐、氟米龙、倍他米松、曲米帕明、苯福林、萘甲唑林、四氢唑林(tetrahydrazoline)、匹鲁卡品、水杨酸毒扁豆碱、卡巴胆碱、二异丙基氟磷酸盐、二乙氧磷酰硫胆碱碘、癸二胺苯酯溴化盐、硫酸阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、尤卡托品和羟基苯丙胺(羟苯丙胺)、肾上腺素和相关化合物, 以及它们的盐。

31. 如权利要求 29 所述的持续释放药物的输送系统, 其特征在于, 所述药剂是抗病毒药剂。

32. 如权利要求 31 所述的持续释放药物的输送系统, 其特征在于, 所述药剂由选自下列组的材料构成, 所述组包括: 磷甲酸三钠、三氟胸腺嘧啶核苷、阿昔洛韦、甘环核苷、DDI、DDC、AZT、碘苷和相关化合物, 以及它们的盐。

33. 一种制造持续释放药物的输送系统的方法, 其包括:

将一个药芯放入内管内, 所述药芯含有活性药剂的有效治疗量;  
和

在横截面上将所述内管切成多个部段。

34. 如权利要求 33 所述的方法, 其特征在于, 其还包括围绕一个部段的一部分形成外层, 所述外层用从可透材料和不透材料中选择的材料制成。

35. 如权利要求 33 所述的方法, 其特征在于, 所述放置药芯的步

骤包括将所述药芯放入一段管子内，该段管子的尺寸和构成材料是这样的，在所述放置过程中使所述管子段尺寸上稳定。

36. 如权利要求 33 所述的方法，其特征在于，所述外层是通过用聚合物溶液进行浸、滴、喷或刷所述部段而形成的。

37. 如权利要求 33 所述的方法，其特征在于，所述内管是从可透材料和不透材料中选择材料制成的。

## 可持续释放药物的输送装置及其使用方法和制造方法

### 发明的背景

#### 技术领域

本发明涉及一种新颖的可持续释放药物的输送装置，而更具体地涉及一种多层的药物输送装置。

#### 背景技术

多年来，人们已经开发出各种药品以帮助治疗各种各样的大小疾病。但是，在许多情况下这样的药物都不能在没有无毒副作用危险的前提下口服或静脉注射。

例如，静脉注射甘环核苷（GCV）对治疗艾滋病人的巨细胞病毒（CMV）视网膜炎是有效的，但是骨髓毒性则限制了它的使用。在静脉注射 GCV 治疗过程中，中性粒细胞的减少症（中性粒细胞绝对计数 < 1000）的发病率在 30% 至 50% 的范围。为了防止疾病的发展或复发，有必要连续维持 GCV 治疗，但尽管是维持治疗，仍有 30% 至 50% 的病人在治疗过程中出现旧病复发。与 GCV 全身给药相关联的问题还包括长期内置导尿管引起败血症的危险和不能同时接受已经证明可以延长艾滋病人的生命和提高其免疫功能的齐多夫定（AZT）治疗。

每周一次或二次玻璃体内注射 200 $\mu$ g 至 400 $\mu$ g GCV 给药可使艾滋病人的 CMV 视网膜炎得到暂时缓解。玻璃体内注射 GCV 较全身治疗能提供较高的眼内药物浓度，并且降低中性粒细胞减少症的发病率。目前对艾滋病人的 CMV 视网膜炎的治疗明显不是最理想的。甘环核苷是抑制病毒生长的，因此控制疾病需要持续给药。

由于某些药物所带来的危险，为了有助于治疗这些大小疾病，研究人员已经开发出使用这类药物的给药系统。许多这样的系统可提供减少不良副作用发生的释放速度。

以传统的给药方式（片剂、注射等），药物在身体的给定区域内的浓度是从无效浓度提高到有效浓度的。实际上该浓度经常会多少达到中毒阈值。然而，在较短的一段时间之后，随着药物在身体内或代谢变化或消失，药物浓度下降。药物浓度经常会降低到不再维持治疗的水平。然后进行第二次给药，并且重复这一过程。持续释放系统的目

标是将药物浓度保持在治疗范围内，且最好是恒定的水平。

为了实现药物水平恒定，药物应该是以不随时间变化（所谓的零次幂释放）的速度从输送系统释放。但是，在许多系统中，释放速度是与时间（即“一次方”）或时间的平方根（或 Fickian）成比例的。

利用某些类型的贮药系统，例如管子、纤维层压件或小球体，可以实现线性释放。在这些系统中，贮药装置被一层速度控制膜所覆盖。只要该膜的透过性不改变，并且只要贮药装置中的药物的浓度是恒定的（即只要贮药装置中的药物有剩余），则药物在整个膜上的扩散就是速度限制的和恒定的（零次幂）。

在基质系统中，药物通过整个基质扩散，并且随着其在基质内的溶解和扩散而释放出来。药物首先从基质的外表面扩散，此层耗尽，而后药物自该装置的内芯内的进一步释放则必须通过耗尽的基质扩散。最终的结果是释放速度减慢，而 Fickian 释放是通常的情形。采用基质系统，很难实现零次幂释放。同样的原理也适用于自胶体释放。

在某些易受生物侵蚀的系统中，通过基质的扩散设计为极其缓慢，且药物倾向于随着该系统的降解而释放。总体上人们已经发现，采用这种方法实现零次幂释放极其困难，因为大多数聚合物并不经历零次幂降解。“S”型动力是比较普通的情况。在 Xue Shen Wu 博士所著《Controlled Drug Delivery Systems》（第一部分）第 32、33、44-46、63、66 和 67 页（Technomic Publishing Co, Inc., 1996 年）中提出了药物输送控制系统的总体讨论，其整体内容在此引用作为参考。

一种这类的输送装置是口服药丸或胶囊，其中含有药物，该药物包封在多层的在消化道内经过一段时间后溶解的成分中，因此能够使药物逐步或缓慢释放到系统内。

用于控制这类药物的给药的另一种类型的装置是这样生产的，给药物涂覆一层使药物能够通过的可渗透的聚合材料，以获得所需的效果。这类装置特别适合于在特定的局部区域对患者进行治疗，不必使患者的整个身体暴露于药物。由于能够使该药物的任何可能的副作用减至最小，所以是比较有利的。

这类系统特别适合于治疗眼病。将药物施放到眼睛的外表面的进展公开于授予 Arnold 的美国专利 No. 4, 014, 335 中，Arnold 专利描述



了各种起到长时间将药物缓慢释放到泪膜的沉积物或贮药装置作用的眼内嵌入物。这些嵌入物用生物惰性的、不过敏的、在泪液中不溶解的柔性聚合材料制造。为了启动这些装置的治疗程序，该眼内嵌入物置于眼球的巩膜和眼睑之间的陷凹内，用于向眼睛给药。

用在泪液内不溶解的聚合材料制成的装置可以在所需的治疗过程中保持其形状和整体性，以起到以不受聚合材料的分解和腐蚀影响的速度向眼睛和周围的组织连续给药的贮药装置的作用。直到所需的治疗程序的终结，将该装置将自陷凹内取出。

在美国专利 No. 3, 416, 530 中描述了用于将药物持续释放到眼睛的外表面的另一类型的装置，其通常用聚合物薄膜制成，带有多个在该装置的外部和内腔之间连通的毛细孔。尽管这种结构中的这些毛细孔对于将特定的药物释放到眼睛方面是有效的，但是它大大地增加了该装置制造的复杂性，因为在用各种聚合物大规模制造时难于控制这些孔的尺寸。

美国专利 No. 3, 618, 604 所述的另一种装置不涉及这种毛细孔，但是代之以提供了通过聚合物薄膜的扩散来释放药物。如在该专利中所公开的，该装置的优选实施例包括一个在其内腔具有药物的密封的容器。然而，如美国专利 No. 4, 014, 335 所述，这类装置有特殊的问题，如密封薄膜的边缘以形成该容器是一项困难的工作。另外，在这些装置的制造过程中由于变形而在薄膜壁内产生的应力和应变可能导致该贮药装置破裂和泄漏。

美国专利 No. 4, 014, 335 所述的另一种这类装置包括一个三层层压件，其具有一对单独分离的用在泪液中不溶解的材料制成的第一和第三壁，其中一个壁用允许药物通过的药物释放材料制成，而另一壁用不允许药物通过的材料制成。

上述的系统和装置的目的在于，在用于获得特定的生理或药理效果的所需的局部或在全身位置，为治疗的患者提供有效的持续的药物释放。但是，有与其使用相关联的许多缺点，包括事实上经常难于获得所需的药物释放速度。需要一种更好的释放系统在治疗 CMV 视网膜炎方面具有特别重大的意义。

在开发本发明之前，已经开发了一种新颖的持续释放输送装置，其改进了上述的与药物输出相关联的许多问题。该装置公开于美国专

利 No. 5, 378, 475 (其整体内容在此引用作为参考), 包括有效药剂基本不能透过的第一涂层和有效药剂能够可以透过的第二涂层。在该装置中, 第一涂层覆盖至少一部分内芯; 但是, 至少一小部分内芯不用第一涂层覆盖。第二涂层基本上完全覆盖第一涂层和内芯的未覆盖部分。内芯未被第一涂层所覆盖的部分允许药剂通过而进入第二涂层, 因此可以实现控制释放。

尽管美国专利 No. 5, 378, 475 所述的装置解决了上述关于药物释放的许多问题, 但该装置和制造该装置的方法不是没有问题的。特别是, 适合于涂覆内芯的聚合物通常比较柔软, 且在生产均匀薄膜方面会出现技术困难。当试图涂覆带有边缘的非球形物体时(例如圆柱形), 这一点特别现实。在这种情况下, 必须施加较厚的薄膜, 以获得连续而均匀的涂层, 这明显增大该装置的体积。因此, 由于密封内芯的端部所需厚度的结果, 该装置倾向于大于所需的尺寸。

上述美国专利 No. 5, 902, 598 就制造其大小在装置体积对于该装置的设计起到限制作用的解剖位置能够有效给药的装置的问题提出了一些解决方案。尽管在原位输送药物有效, 但是制造难度已经限制了这些装置的大规模制造。例如, 上述应用中该装置直接包覆贮药装置的不透的内涂层一般用一层厚度不能支撑其自身重量的材料制成。

尽管从缩小该装置整个尺寸的观点看是有效的, 且尽管仍然密封贮药装置, 与上述专利的目标有很好的针对性, 但是此内层的相对软弱使其难于承担带有药溶液、药浆或药物悬浮液的贮药装置的重量。因为此内层基本在结构上不能保持其形状而没有明显的塌陷, 即, 不具有尺寸稳定性或结构能力来接受插入其中的药物内芯而不改变形状, 因此要制造该装置就必须使用相对固体的药物或含药混合物。在制造过程中将药浆装入不能保持其自身形状的内层导致药浆和内层的结合, 因为该内层塌陷和含药混合物流出, 所以在不损坏的情况下此结合极难处理。

装置尺寸的问题在设计用于植入有限的解剖位置, 如眼睛的装置中极其重要。较大的装置对于植入和取出所要求的外科手术更为复杂。复杂性的增加导致并发症、更长的康复或恢复周期和潜在的副作用(例如增加散光的机会)。再者, 要求实现均匀涂层的超大的聚合物减少植入物的潜在体积, 且进一步限制了能够输送的药物量, 潜在地

限制了功效和持续时间。

作为上述全部的结果，在本领域仍需要改进制备为患者提供药物持续释放，以获得局部或全身生理或药理效果，特别是眼睛内使用的装置的设计和方法。

#### 发明内容

因此，本发明的基本目的是提供一种适于控制和持续释放有效成分，以得到所需的局部或全身的生理或药理效果的装置。

本发明的另一目的是提供一种用于治疗哺乳动物有机体，例如人类的方法，以得到所需的局部或全身的生理或药理效果。该方法包括将持续释放药物的输送系统定位在需要释放药剂之处，并该药剂能够通过该装置到达所需治疗的区域。

本发明的又一目的是提供一个适于直接植入玻璃体内的眼内装置。人们惊奇地发现，本发明的这类装置能够对各种成分提供持续和控制的释放，对眼睛进行治疗，而且没有局部或全身的不良副作用。

本发明的又一目的是在减小眼内装置尺寸的同时，使其所含的药量最大，以延长植入时间。

本发明的又一目的是提供一个能够施加到一个眼内透镜的眼内输送系统，以防止炎症或后期的翳状混浊。

本发明的又一目的是提供一种眼内输送系统，它能够直接插入玻璃体内，位于视网膜下，或在巩膜上，且其中插入可以通过注入该系统或用外科手术植入该系统实现。

根据第一实施例，一种持续释放药物的输送系统包括一个包含有在获得所需的局部或全身生理或药理效果方面有效的药剂有效剂量的内贮药装置，其包括一个上述药剂不能透过的内管，上述内管具有第一和第二端，且覆盖上述内贮药装置的至少一部分，上述内管的尺寸和构成材料是这样的，上述内管可以支撑其自身的重量；一个位于上述内管第一端的不透件，上述不透件防止上述药剂通过上述内管第一端流出上述贮药装置；和一个位于上述内管第二端的可透件，上述可透件允许上述药剂通过上述内管第二端扩散到上述贮药装置之外。

根据第二实施例，一种治疗哺乳动物有机体以获得局部或全身生理或药理效果的方法包括将持续释放药物的输送系统施用于需要这种治疗的有机体。

根据第三实施例，一种治疗哺乳动物有机体眼睛水肿和眼睛新血管化的方法包括，将一种持续释放药物的输送系统施用于需要这种治疗的哺乳动物有机体，该药物输送系统的贮药装置包括有效剂量的类固醇，能有效地获得所需的局部或全身的生理或药理效果。

根据第四实施例，一种提供控制的和持续的有效剂量给药的方法，以获得所需的局部或全身的生理或药理效果，包括在所需的位置外科植入一个持续释放药物的输送系统。

根据第五实施例，一种制造持续释放药物的输送系统的方法包括的步骤有，将端部部件连接一段管子上，构成一个导管状部件，该端部部件选自包括不透帽和可透塞的一组部件，将贮药装置放置在该导管状部件内，该贮药装置包含有效剂量的有效药剂，和围绕该导管状部件的一部分形成外层，该外层的构成材料选自包括可透材料和不透材料的一组材料。

本发明的其他目的、特点和伴随优点对于本领域技术人员在结合附图阅读下面的根据本发明制成的实施例的详细说明之后将非常明显。

#### 附图说明

现在将参照仅通过示例给出的装置和方法的优选实施例，并参照附图，对本申请的发明进行更详细的说明，其中：

图 1 是根据本发明的一持续释放药物的输送装置的一个实施例的放大截面图；

图 2 是根据本发明的持续释放药物的输送装置的第二实施例的放大截面图；

图 3 是根据本发明的持续释放药物的输送装置的第三实施例的放大截面图；

图 4 是图 2 所示实施例沿 4-4 线所取的横截面图；和

图 5 是根据本发明的制造药物输送装置的方法的实施例的示意图。

#### 具体实施方式

参见附图，在全部几幅附图中，相同的参考标记表示相同的或对应的元件。

更具体地，本发明人发现了一种装置及其制备方法，用于控制和

持续释放药剂或药物，有效获得所需的局部或全身的生理或药理效果。具体地讲，已经发现，通过用一不透元件密封该装置的贮药装置的至少一个表面，整个装置的制造变得更加简单，且该装置能够更好地输出药物，该不透元件能够支撑其自身重量，尺寸稳定，其能够接纳药物内芯而不改变形状和/或保持其自身的结构整体性，从而，用于扩散的表面积没有明显的改变。

即，在制造中使用管状材料支撑贮药装置，明显使得管子和贮药装置的处理更加容易，因为该管子完全支撑其自身重量和贮药装置的重量。因此，本发明中所用的管子不是涂层的，因为涂层不能支撑其自身重量。另外，此刚性结构可以采用将药浆吸入管子上的方法，能够制造较长的圆柱形装置。再进一步，因为根据本发明制造该装置相对容易，所以在一个装置中可以采用一个以上的贮药装置，可以有选择地包含一种以上的药物。

在该装置的使用过程中，因为贮药装置的尺寸、形状或两者均随着药物从贮药装置中扩散出去而变化，所以保持该贮药装置的管子应具有足够的强度和刚性，以保持一个扩散区域，从而使得自贮药装置中的扩散速度基本上不会因为贮药装置内的变化而改变。作为例子而非限制，一种确认该管子的刚性是否足够的方法是，根据本发明制成一个装置，并测量药物在一段时间上自贮药装置的扩散速度。如果在特定的时间内药物扩散速度的变化超过基于横过装置的可能的化学梯度所预期的扩散速度的50%；则该管子的形状改变且刚性不足。另一个示例性试验是在一段时间内随药物的扩散来目测检测该装置，寻找管子局部或全部塌陷的迹象。

使用根据本发明的可透或不透管子，给回流，即流回到该装置内，制造了流动阻力。该管子或多根管子有助于防止大的蛋白质在贮药装置内溶解药物。另外，该管子或多根管子有助于防止氧化和蛋白质分解，以及防止其它生物制剂进入贮药装置和在其中浸蚀药物。

现在参见附图，图1给出了根据本发明的药物输送装置100的纵向截面图。装置100包括外层110，内管112，贮药装置、药物内芯、药物供给装置、药物仓库、药物基质、和/或药物悬浮液114，以及内帽116。外层110最好为可透层，即，该外层是允许包含在贮药装置114内的药物通过的。帽盖116位于管子112的一端。帽盖116最好

用不透材料制成，即，该帽盖是贮药装置 114 内盛放的药物所不能透过的。帽盖 116 连接在内管 112 的端部 118、120 上，因此该帽盖和内管共同封闭了管内贮药装置 114 所处的空间，且内管 112 和帽盖 116 还共同构成一个帽盖或导管状部件。内管 112 和帽盖 116 可以单独制成并组装在一起，或者内管和帽盖也可以形成一个单一的、整体的、一体的元件。

外层 110 至少部分，最好全部包围管子 112 和帽盖 116 两者，如图 1 所示。尽管外层 110 仅部分覆盖管子 112 和帽盖 116，特别是装置 100 的两端即可，但是所形成的外层最好将管子和帽盖两者完全密封住，从而为该装置提供结构的整体性，且便于后续制造和处理，因为该装置不易破碎和崩碎。尽管图 1 给出的帽盖 116 的外径与内管 112 的外径相同，但是帽盖的尺寸可以确定成多少小于或大于内管的外径，这也在本发明的实质和范围内。

如上所述，贮药装置 114 位于内管 112 的内侧。第一端 122 与帽盖 116 邻接，并被该帽盖有效的密封，该帽盖阻止药物从中通过扩散。在贮药装置 114 与帽盖 116 相反的另一端上，该贮药装置最好与外层 110 直接接触。正如将为本领域普通技术人员所容易理解的，随着药物自贮药装置 114 的释放，该贮药装置将收缩或改变形状，且因此可能在贮药装置与帽盖 116 相反的另一端不完全或不直接与外层 110 接触。由于外层 110 对贮药装置 114 内的药物是可透过的，所以该药物可自由地沿着第一流动路径 124 扩散到该贮药装置外，进入外层 110 与该贮药装置的开口端直接邻接的部分。自外层 110，药物沿着流动路径 126 自由扩散到外层之外，并进入装置 100 插入或植入的组织或其它解剖结构中。或者，可以形成一些穿过内层 112 的孔，以在贮药装置 114 和可透外层 110 之间提供额外的流动路径 126。

如以上所讨论的，通过为内管 112 提供相对刚性的材料，装置 100 的制造可更加容易。通过仅作为示例而非限制，参见图 5，根据装置 100 的制作过程的第一实施例，截取一段管子毛坯材料作为初始材料。在与帽盖 116 相对的管子 112 的开口端，插入、注入、或者用其它方式放入贮药装置 114，放入方式取决于在放入管子内时，贮药装置材料的粘度如何。如果贮药装置 114 比较强硬，即非常粘或者是固体的，贮药装置可以借助柱塞、推杆或类似物插入管子 112 内。如果贮药装

置 114 相对稀松或是流体，即不是非常粘，贮药装置可以灌入、注入或抽入（例如借助真空）管内。这段管子，包括药物内芯，随后被切成多个部段，每部段构成一个管子 112。将帽盖 116 连接到管子 112 的一端，因此构成一个封闭的帽盖或导管状结构。随后，得益于相对刚性的内管 112，该内管和帽盖 116 可以较容易地处理，因为内管的尺寸和所构成的材料是能够支撑其自身重量、帽盖 116 的重量和贮药装置 114 的重量而不塌陷的。随后，管子可进行涂层。

根据本发明制造过程的另一个实施例，贮药装置 114 可以连同帽盖 116 插入一个模具，而内管 112 可以在该贮药装置和帽盖周围模铸而成。再一个替代方式，帽盖 116 可以与内管 112 整体制成。

与之相反，先有装置，包括那些包含仅围绕含药的贮药装置的一层涂层的装置，在制造过程的这一阶段必须进行特别处理，例如形成一个在处理过程中支撑涂层和贮药装置的支架并将贮药装置置于该支架上。正如本领域普通技术人员所容易理解的，通过本发明取消了这些额外的制造阶段和部件，简化了制造过程，随之可使生产率提高和成本降低。

图 1 仅给出了装置 100 几个部件相互间的位置，且为了便于图示，外层 110 和内管 112 具有大约相同的壁厚。尽管外层 110 和内管 112 的壁可以具有大约相同的厚度，但是内管的壁厚可以明显薄于或厚于外层的厚度，这也在本发明的实质和范围内。另外，装置 100 最好是圆柱形的，横截面（未示出）将表示该装置的圆形横截面。尽管最好将装置 100 制成带有圆形横截面的圆柱，但是为帽盖 116、贮药装置 114、内管 112 和/或外层 110 提供其它的横截面，例如椭圆、矩形、包括方形、三角形，以及其它规则的多边形或不规则的形状也在本发明的实质和范围内。再者，装置 100 可以有选择地在与帽盖 116 相反的一端再包括第二帽盖（未示出）；此第二帽盖可以用于在制造过程中使装置的处理方便，且至少包括一个通孔，用于使药物能够自贮药装置 114 流向该装置。

图 2 给出了根据本发明第二实施例的装置 200。装置 200 包括不透的内管 212、贮药装置 214 和可透柱塞 216。装置 200 可选择性地且最好包括一层不透外层 210，该层增强该装置的机械整体性和尺寸稳定性，且有助于该装置的制造和处理。如图 2 所示，贮药装置 214 以类

似于如上所述的贮药装置 114 和内管 112 的形式定位于内管 212 内。柱塞 216 位于内管 212 的一端，并于内管 212 的端部 218、220 连接到该内管上。尽管如图 2 所示，柱塞 216 可以在径向延伸超过内管 212，但是该柱塞也可以与内管具有大体相同的径向大小，或较其略小的径向大小，这也在本发明的实质和范围内。由于柱塞 216 对贮药装置内所包含的药剂是可透过的，所以药剂可以通过该柱塞自贮药装置自由扩散。因此柱塞 216 必须具有一定的径向大小，至少要与贮药装置 214 的径向尺寸一样大，使得扩散到贮药装置之外的通道 230 只有通过柱塞。在内管 212 与柱塞 216 相对的一端，内管是封闭的或仅由外层 210 密封，如下所述。一个可取盘状形式的不透帽盖 242 可选择地定位在贮药装置的与柱塞 216 相对的一端。当设置时，帽盖 242 和内管 212 可以单独制成并组装在一起，或者内管和帽盖也可以形成一个单个整体的一体元件。

当设置时，外管或外层 210 至少部分且最好完全包围或包封内管 212、贮药装置 214、柱塞 216 和选用的帽盖 242，直接与柱塞邻接的区域除外，该区域形成一孔口 224。在优选实施例中，孔口 224 是一个自装置的外部通向柱塞 216 的孔或盲孔。由于外层 210 是用对贮药装置 214 内的药剂不透过的材料制成的，所以内管 212 和贮药装置 214 的与柱塞 216 相对的一端被有效密封，且不包括供药剂自贮药装置流出的扩散路径。根据优选实施例，孔口 224 在柱塞 216 的与贮药装置 214 的端部 222 相对的端部 238 上直接邻接该柱塞形成。因此柱塞 216 和孔口 224 分别包括通过柱塞和离开装置 200 的扩散路径 230、232。

尽管图 2 所示实施例中的孔口 224 具有与内管 212 大体相同的径向尺寸，但是该孔口的尺寸可以确定成大些或小些，而这对在本领域普通技术人员是很明显的。例如，除在外层 210 的部分 228、230 之间径向构成孔口 224 外，可代之以去除部分 228、230，直至线 226，以增大孔口 224 的面积。如通过使外层 210 形成延伸覆盖并因此仅仅密封柱塞 216 的径向外表面 240 的一部分，或根本不覆盖柱塞的高径向外表面，从而可使孔口 224 进一步增大，由此可增大孔口 224 的总表面积，以包括柱塞的外表面积的一部分或全部，。

根据本发明再一个实施例，除了或代替直接邻接柱塞的端部 238 构成，装置 200 的孔口 224 可以直接邻接柱塞 216 的径向外表面 240



构成。如图 4 所示，孔口 224 可以包括自柱塞 216 径向向外延伸的部分 234、236。这些部分可以包括柱塞 216 不被外层 210 所包封的，示于图 4 的下半部的，大的、连续的、周向的和/或纵向的部分 236，和/或可以包括大量示于图 4 上部的，小的、周向间隔开的部分 234。有利的是，直接邻接柱塞 216 的径向外表面 240，以大量、小孔 234 的形式给柱塞 216 提供孔口 224，以在孔口部分堵塞的情况下，能够有大量替代路径供药剂扩散出装置 200。但是，大孔 236 的好处在于制造上比较容易，因为需要暴露以构成孔口 224 的只有柱塞 216 的一个单独区域。

根据本发明的另一个实施例，柱塞 216 用不透材料制成，而外层 210 用可透材料制成。通过钻孔形成通过透过一个或多个内层 212、帽盖 242 和柱塞 216 的一个孔或多个孔，它使药物能够通过外层 210 自贮药装置 214 释放。根据另一个实施例，柱塞 216 作为单独的部件取消了，而可透外层 210 完全包封住内管 212 和帽盖 242（如果提供）。这样，扩散路径 230、232 是通过外层 210 的，且不需要独立的孔口，如孔口 224。通过以外层或管 210 完全包封其它结构，系统 200 提供有进一步的尺寸稳定性。另外可选择的是，可以保留柱塞 216，而外层 210 也可以包封柱塞。

根据本发明的另一个实施例，内管 212 用可透材料制成，外层 210 用不透材料制成，且帽盖 242 或用可透材料或用不透材料制成。或者，可以取消帽盖 242。如上所述，由于外层 210 对贮药装置 214 内的药剂是不透过的，所以柱塞 216、孔口 224 和可选孔口 234、236 是药剂离开装置 200 通过的唯一通道。

以类似于上面参考图 1 所述的方式，使用相对刚性的内管 212 使装置 200 更容易制造。根据装置 200 制造过程的一个实施例，柱塞 216 和内管 212 的组合装载贮药装置 214，类似于如上所述的贮药装置 114 是如何装载到内管 112 和帽盖 116 上。随后，如果提供，外层 210 围绕柱塞 216、内管 212、贮药装置 214 和当提供帽盖时的帽盖 242 形成，出于上述讨论的原因，构成不透外层。为了构成孔口 224，材料随后自外层 210 去除，以暴露柱塞 216 的部分或全部外表面，如上所述。或者，通过将柱塞 216 的所需区域遮盖，孔口 224 可以在形成外层 210 的同时形成。

根据本发明制造过程的另一个实施例，贮药装置 214 可以连同柱塞 216 和帽盖 242 一起插入一个模具，而内管 212 可以围绕贮药装置、柱塞和帽盖模铸而成。

类似于上面参照装置 100 所讨论的方式，装置 200 的形状可以是多种形状和几何形状中的任一种。再者，装置 100 和装置 200 均可包括一个以上的贮药装置 114、214，分别包括在一个以上的内管 112、212 内，多个贮药装置可以包括不同或同样的药剂或药物，用于扩散到贮药装置之外。在装置 200 中，多个贮药装置 214 可以定位成抵靠在单一的柱塞 216 上，或各贮药装置 214 可以有用于该贮药装置的特定柱塞。这种多贮药装置可以被单一外层 110、210 所包封，对于本领域的普通技术人员，这是容易理解的。

现在转到图 3，图 3 给出一个根据本发明第三实施例的装置 300。装置 300 包括可透外层 310、不透内管 312、贮药装置 314、不透帽盖 316 和可透柱塞 318。一个孔口 320 使柱塞 318 与装置的外部相连通，如上参照孔口 224 和柱塞 216 所述。内管 312 和帽盖 316 可以单独构成并组装在一起，或者内管和帽盖也可以制成单独整体的单体的元件。可透外层 310 的设置使得贮药装置或药芯 314 内的治疗药剂除了孔口 320 外，还能通过外层流动，且因此有助于提高整体输送速度。当然，正如本领域普通专业人士很容易理解的，柱塞 318 的透过性是药物输送速度的初级调节器，且是相应选择的。因此，形成外层 310 的材料可以特别选择，选择其粘附下层结构、帽盖 316、管子 312 和柱塞，以及将整个结构保持在一起的能力。或者，通过内管 312，可以提供一或多个孔 322，以提高药物自贮药装置 314 的流速。

本发明还涉及一种治疗哺乳动物有机体，以获得所需的局部或全身的生理或药理效果的方法。该方法包括将持续释放药物的输送系统施用到哺乳动物有机体，透过装置 100 的外层 110、装置 200 的柱塞 216、或装置 300 的柱塞 318 和外层 310，接触哺乳动物有机体，使药剂发挥效用，获得所需的局部或全身的效果。本文所用的“给药”一词，指的是放置、插入、注入、植入或任何其它将装置暴露于哺乳动物有机体的手段。施用的方式取决于多项参数，包括响应或治疗的类型、药剂的类型和最佳的给药位置。

具体实施例中的装置在提供药剂控制和持续释放，有效获得所需

的局部或全身生理或药理效果方面具有适用性，至少涉及以下领域：治疗初期癌性肿瘤（例如恶性胶质瘤）；新血管化，包括眼睛新血管化；水肿，包括眼睛水肿；炎症，包括眼睛炎症；慢性疼痛，关节炎，风湿症；荷尔蒙缺乏，例如糖尿病和侏儒症；和例如在防止移植排异和在癌症治疗中，改善免疫反应。其它病症的广泛多样化也可以用本发明的药物输送装置防止或治疗。这些病症对于本领域普通技术人员是众所周知的。对于本领域普通技术人员，可以参考 Goodman 和 Gilman 的 The Pharmacological Basis of Therapeutics 第 8 版，纽约 Pergamon Press 出版，1990 年；和 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 18 版，宾西法尼亚的 Easton 的 Mack Publishing Co. 出版，1990 年；两者在此均引用作为参考。

另外，该装置适用于治疗感染 HIV 的哺乳动物有机体和涉及 AIDS 的机会性感染，例如巨细胞病毒感染、弓形体病、卡氏肺囊虫和鸟结核分支杆菌。

该装置特别适用于治疗眼睛病症，例如青光眼、增生性玻璃体视网膜病变、斑点水肿、包括糖尿病斑点水肿、老年性斑点退化、糖尿病视网膜病变、色素层炎、抑制血管再生和眼睛感染。该装置还特别适用于作为眼睛内装置治疗哺乳动物有机体，包括人类和用于兽医，涉及眼睛达林氏病，其中该装置用外科手术植入眼睛的玻璃体内。

如上所述，内芯或贮药装置含有药剂，有效获得所需局部或全身生理或药理效果。下列药剂分类可以与本发明装置结合使用：麻醉药和止痛剂，例如利多卡因和相关化合物，以及苯并安定 (benzodiazepam) 和相关化合物；抗癌药，例如 5-氟尿嘧啶、阿得里亚霉素和相关化合物；抗炎药，例如 6-甲强的松龙磷酸盐；抗真菌药，例如氟康唑和相关化合物；抗病毒药，例如磷甲酸三钠、三氟胸腺嘧啶核苷、阿昔洛韦、甘环核苷、DDI、DDC、和 AZT；细胞传输/移动性逼近剂，例如秋水仙素、长春新碱、细胞松弛素 B 和相关化合物。抗青光眼药，例如  $\beta$ -阻断剂：噻吗洛尔 [ $\beta$ -受体阻滞药]、倍他洛尔、阿替洛尔等；免疫反应调节剂，例如胞壁酰二肽和相关化合物；肽和蛋白例如白质，例如环孢菌素、胰岛素、成长激素、胰岛素相关成长因子，热冲击蛋白质和相关化合物；类固醇化合物，例如地塞米松、泼尼松龙和相关化合物；皮质类固醇，例如氟轻松和相关化合物；和碳酸酐酶抑制剂。

除了上述药剂, 其它药剂也适于治疗眼睛及其周围组织, 产生有利的局部或全身生理或药理效果。这类药剂的例子包括神经保护剂, 例如尼莫地平和相关化合物; 抗生素, 例如四环素、金霉素、地衣杆菌素、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、土霉素、氯霉素、庆大霉素和红霉素; 抗菌制剂, 例如磺胺类药物、磺胺醋酰、磺胺甲二唑和磺胺异恶唑; 抗病毒药, 包括碘苷; 和其他抗生物制剂, 例如吡喃西林、丙酸钠; 抗过敏药, 例如安他唑啉、美沙吡林、氯苯那敏(扑尔敏), 美吡拉敏(吡拉明)和非尼拉敏(抗感明), 抗炎症药, 例如氢化可的松、氢化可的松醋酸盐、地塞米松 21-磷酸盐, 氟轻松、甲羟松、甲基强的松龙、泼尼松龙 21-磷酸盐、泼尼松龙醋酸盐、氟米龙、倍他米松和曲米帕明; 减充血剂, 如苯福林、萘甲唑林和四氢唑林(tetrahydrazoline); 缩瞳药和抗胆碱酯酶药, 如匹鲁卡品、水杨酸毒扁豆碱、卡巴胆碱、二异丙基氟磷酸盐、二乙氧磷酰硫胆碱碘和癸二胺苯酯溴化盐; 散瞳药, 如硫酸阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、尤卡托品和羧基苯丙胺(羧苯丙胺); 拟交感神经药, 如肾上腺素; 以及前体药物, 如那些在 Hans Bundgaard 编辑, Elsevier Scientific Publishing Co. 出版, Amsterdam, 1985 年出版的 *Design of Prodrugs* 中所述的。再次指出, 鉴别其它药剂可以参考任何制药学教科书, 如 Remington's Pharmaceutical Sciences。

任何药学上可接受的形式, 诸如化合物, 即, 自由基或药学上可接受的盐, 或其酯, 均可在本发明中实际应用。药学可接受的盐, 例如, 包括硫酸盐、乳酸盐、醋酸盐、硬脂酸盐、盐酸盐、酒石酸盐、马来酸盐和类似物。

大量的材料可以用来制造本发明的装置。唯一要求就是它们是惰性的/不产生免疫原和具有所需的透过能力的, 如上所述。

适用于制造装置 100、200 和 300 的材料包括自然产生的或合成的材料, 该材料与体液和/或眼睛组织生物相容的, 且在该材料所接触的体液中基本不溶的。使用在眼液中快速溶解或高溶解度的材料是要避免的, 因为外层 110、210 和 310 的溶解将影响药物释放的一致性, 以及该系统在长时间内保持在位的能力。

与体液和/或眼睛组织生物相容的, 且在该材料所接触的体液中基本不溶的, 自然产生的或合成的材料包括, 但不局限于, 乙基醋酸乙

烯酯、聚乙酸乙烯酯、交联聚乙烯醇、交联聚乙烯醇缩丁醛、乙烯乙基丙烯酸酯共聚物、聚乙基己基丙烯酸酯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、增塑的乙烯乙基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、乙烯氯乙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯丁酸酯、聚乙烯醇缩甲醛、聚酰胺、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的软尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚偏氯乙烯、聚丙烯腈、交联聚乙烯基吡咯烷酮、聚三氟氯乙烯、氯化聚乙烯、聚(1,4'-异丙叉联苯羧酸酯)、偏二氯乙烯、丙烯腈共聚物、氯乙烯-二乙基 fumarale 共聚物、硅酮橡胶、特别是医用级的聚二甲基硅氧烷、乙烯-丙烯橡胶、硅酮-碳酸酯共聚物、偏二氯乙烯-氯乙烯共聚物、氯乙烯-丙烯腈共聚物、偏二氯乙烯-丙烯腈共聚物、金、铂和(外科用)不锈钢。

具体地,装置 200 的外层 210 可以用上面所列任意一种聚合物,或其他与体液和/或眼睛组织生物相容的,且在该材料所接触的体液中基本不溶的,且有效药剂基本不能透过的聚合物制成。此处所用“不透”一词指的是该层物质使有效药剂不能以所要求的速度通过以获得所需的局部或全身生理或药理疗效。

当内管 112、212、312 选择为不透的,即如上所述,使内芯或贮药装置的药剂不能通过而到达装置的邻接部分时,其目的是阻断药剂至装置的这些部分的通道,且由此控制药剂通过外层 110、柱塞 216 和柱塞 318 自药物输送装置的释放。

外层的成分,例如聚合物必须进行选择,从而能够实现上述的控制释放。外层 110 和柱塞 216 的优选成分将取决于这些参数,如活性药剂、所需的控制速度和给药模式。实际药剂的一致性十分重要,因为例如,分子的尺寸在确定药剂进入外层 110 和柱塞 216 的释放速度时是决定性的。

帽盖 116、242、316 基本是有效药剂不能透过的,且可以覆盖内管未被外层覆盖的一部分。帽盖所用材料最好是聚合物,该材料的物理特性可以基于其承受后续加工步骤(例如热固化)而不使该装置变形的能力进行选择。用于不透外层 210 的材料,例如聚合物,可以基于容易涂覆到内管 212 上进行选择。帽盖 116 可以用以下材料之一制

成, 包括 PTFE、聚碳酸酯、聚甲基丙烯、聚乙烯醇、高品质的乙烯-乙酸乙烯酯 (9% 乙烯, 含量) 和聚乙烯醇 (PVA)。内管 112、212、312 可以用以下材料之一制成, 包括 PTFE、聚碳酸酯、聚甲基丙烯、聚乙烯醇、高品质的乙烯-乙酸乙烯酯 (9% 乙烯, 含量) 和聚乙烯醇。柱塞 216、318 可以用几种材料中的一种制成, 包括交联的 PVA, 如上所述。

本发明装置的外层 110、210、310 和柱塞 216、318 必须是与体液和组织生物相容的, 在该材料所接触的体液中是基本不溶的, 且外层 110 和柱塞 216、318 对于获得所需疗效的药剂或有效成分是可透过的。

有效药剂向化学势能较低的方向扩散, 即朝向装置的外表面。在装置的外表面, 平衡再次建立。当外层 110 或柱塞 216、318 的两侧的条件保持恒定时, 根据 Fick 扩散定律将建立有效药剂的稳定态流通量。药物借助扩散通过该材料的透过速度总体上取决于药物在其中的溶解度, 以及取决于壁的厚度。这意味着制造外层 110 和柱塞 216 的合适材料的选择取决于所用的具体药物。

有效药剂透过本发明的聚合物层的扩散速度可以通过在下陷状态下进行的扩散单元研究确定。在下陷状态下进行的扩散单元研究中, 当与供体代谢区的高浓度相比, 药物在受体代谢区内的浓度基本为零。在这种条件下, 药物的释放速度由下式给出:

$$Q/t = (D \cdot K \cdot A \cdot DC) / h$$

其中  $Q$  是药物释放量,  $t$  是时间,  $D$  是扩散系数,  $K$  是分隔系数,  $A$  是表面积,  $DC$  是药物横跨薄膜的浓度差,  $h$  是膜的厚度。

在药剂是通过注满水的微孔透过材料层扩散的情况下, 没有分隔现象。因此,  $K$  可以从方程中取消。在下陷条件下, 如果供体侧的释放非常慢, 则  $DC$  是基本恒定的, 且等于供体代谢区的浓度。因此释放速度取决于表面积 ( $A$ )、厚度 ( $h$ ) 和薄膜的扩散率 ( $D$ )。在本发明装置的结构中, 尺寸 (且由此, 表面积) 主要取决于有效药剂的规格。

因此, 透过率值可以从  $Q$  相对时间曲线的斜率得出。透过率  $P$  可以通过下式同扩散系数  $D$  建立关系:

$$P = (K \cdot D) / h$$

对于药剂可透过材料的透过率一旦建立, 就可以确定必须用药剂

不能透过的材料进行涂层的药剂表面积。这通过逐渐减少可得到的表面积直至获得所需的释放速度来完成。

适用于外层 110 和柱塞 216、318 的示例性微孔材料，例如记述于美国专利 No. 4, 014, 335 中，在此整体引用作为参考。该材料包括交联的聚乙烯醇、聚烯烃或聚乙烯 chmorides 或交联的凝胶体；再生、不溶、不易受浸蚀的纤维素、酰化纤维素、酯化纤维素、醋酸丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸钛酸盐纤维素、二乙基氨基醋酸纤维素、聚氨酯、聚碳酸酯，和由聚阳离子和聚阴离子改良的不溶胶原质的共沉淀物制成的微孔聚合物。对于外层 110 和柱塞 216、318，交联聚乙烯醇是优选的。

本发明的装置可以用多种方式制成，这部分上面进行了比较详细的讨论。一旦贮药装置和内管连同帽盖 116、242 或柱塞 216、318 组装在一起，就可以施加外层。该外层可以通过将该装置一次或多次浸渍在含有所需聚合物的溶液内进行施加。或者，该外层可以通过滴、喷、刷或其他手段，将该装置的外表面涂上聚合物溶液。当采用聚乙烯酒精溶液得到外层时，所需的厚度可通过施加七次得到。每次涂层可在施加下一涂层之前干燥。最后，可以对该装置进行加热，以调节外层 110 或柱塞 216、318 的透过率。

在根据本发明装置的不透聚合物层应该足够厚，以防止药物通过未覆盖区以外的区释放，例如孔口 224。出于对缩小植入装置的尺寸的期望，因此，不透层的厚度可以在约 0.01 至约 2 毫米之间，更好地是在约 0.01 至约 0.5 毫米之间，最好是在约 0.01 至约 0.2 毫米之间。

帽盖 116、242 也应该足够厚，以防治药物透过它释放。出于对缩小该植入物的尺寸的期望，不透帽盖 116 的厚度可以在约 0.01 至约 2 毫米之间，更好地是在约 0.01 至约 0.5 毫米之间，最好是在约 0.01 至约 0.2 毫米之间。

上述本发明如何制造该装置的说明仅仅是示例性的，不应被认为是以任何方式限制本发明的范围，多种化学成分对于本领域技术人员是众所周知的。具体地讲，制造该装置的方法取决于活性药剂和所选择的聚合物的同一性。给定活性药剂，给定外层、内管、柱塞和帽盖的化学成分，本领域技术人员应用传统的涂层技术可以很容易地制造本发明的装置。

治疗哺乳动物有机体以获得所需的局部或全身的生理或药理疗效的方法包括将本发明的持续释放药物的输送装置施用到哺乳动物有机体，并使该药剂持续通过该装置与哺乳动物有机体直接接触。

本发明的药物输送系统可以通过众所周知的施用方法，施用到哺乳动物有机体。这样的施用方式包括眼内、口、皮下、肌肉内、腹膜内、鼻内、真皮、大脑内，包括颅骨内和上皮内，关节内，包括踝关节、膝关节、臀、肩、肘、腕，直接进入肿瘤和类似物。另外，一个或多个装置可以同时施用，或一种以上药剂可以包括在内芯或贮药装置内，或在一个装置内可以提供一个以上的贮药装置。

本发明的药物输送系统特别适用于直接植入眼睛的玻璃体内，和适用于眼内透镜。

对于具有本领域普通技术人员，这些施用方法及其制备的技术是众所周知的。其制备技术在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中提出。

该药物输送系统可以施用足够长的时间，并处于能够治疗所涉及疾病的状态。

对于局部药物输出，该装置可以用外科手术植入作用区或其附近。这是本发明用于治疗眼睛病症、初期肿瘤、风湿和关节炎症状，以及慢性疼痛的情况。

对于全身释放，该装置可以皮下、鼻内、动脉内、鞘膜内或腹膜内植入。这是装置要给出持续的全身水平时和避免过早新陈代谢时的情况。另外，这类装置可以口服施用。

在本发明的一个实施例中，可以制备一个含有有效治疗剂量的氟轻松作为有效药剂的眼内装置，用以减弱或防止眼睛新血管化形成。当用外科手术植入眼睛的玻璃体时，这类装置可以有效地用于治疗 and 抑制所不希望的眼睛新血管化形成、水肿或发炎。这类装置在治疗完成后可以长久存留在玻璃体内。这类装置中氟轻松的最佳用量在约 0.01mg 至约 40mg 的范围。更具体地，这类装置含有约 0.01mg 至约 6mg 的氟轻松。这些优选范围可以提供氟轻松从数小时至五年以上时间的持续释放。根据本发明的优选可透层用聚乙烯醇制成，其最好是交联的。装置 100、200 的优选不透部分，例如帽盖 116 和内管 112、212 最好用 PTFE 或乙基乙烯醇制成。



但这类装置准备植入眼睛的玻璃体时，该装置最好在各个方向均不超过 7 毫米，从而能够通过不超过 7 毫米的切口插入。这样，示于图 1 和 2 的该圆柱体装置高度最好不超过 7 毫米或直径不超过 3 毫米。内管 112、212 的壁厚最好在约 0.01mm 至约 1.0mm 的范围。外层 110 的壁厚最好在约 0.01mm 至约 1.0mm 的范围。外层 210 的最佳壁厚在约 0.01mm 至约 1.0mm 的范围。

尽管本发明的上述实施例是就有效剂量的最佳范围和优选层的最佳厚度进行了说明的，但是这些优选形式没有对本发明进行限制的意思。正如对于本领域技术人员所容易理解的，这些优选量、材料和尺寸取决于施用的方法，所用的有效药剂，所用的聚合物，所需的释放速度和类似参数。同样，除上述以外，实际释放速度和释放持续时间还取决于多种参数，如所治疗的病状、患者的年龄和状态、给药方式、以及对于本领域技术人员是显而易见的其它参数。所有上述美国专利和其他出版物其全部内容在本文特此引用作为参考。

从上述说明，本领域普通技术人员可以容易地确知本发明的基本特点，且在不背离本发明实质和范围的前提下，能够进行多种改型和改进，以适合于多种用途和条件。同样，这些改型和/或改进旨在完全公正地处于下列权利要求的全部等效范围内。

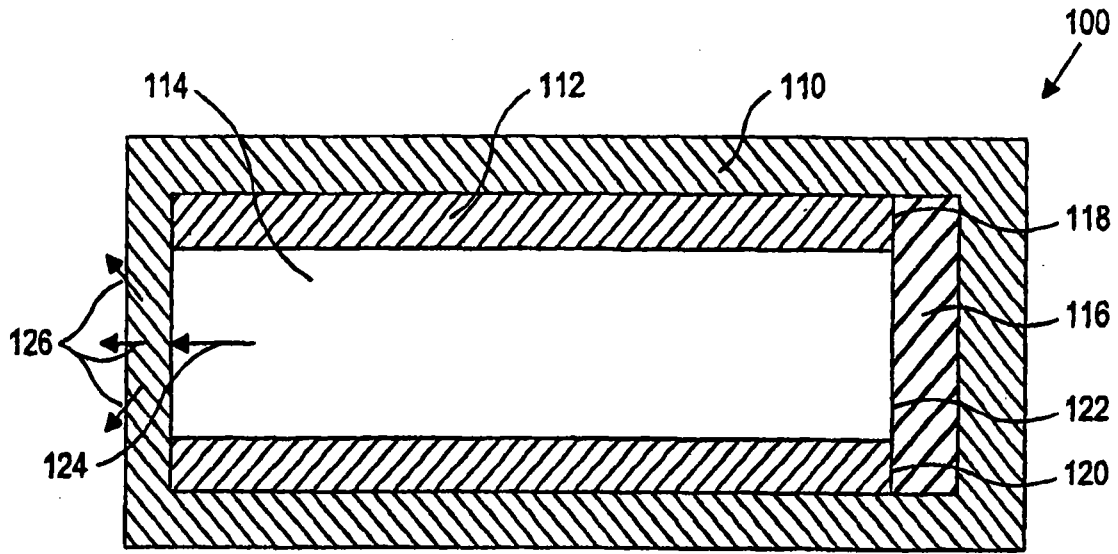


图 1

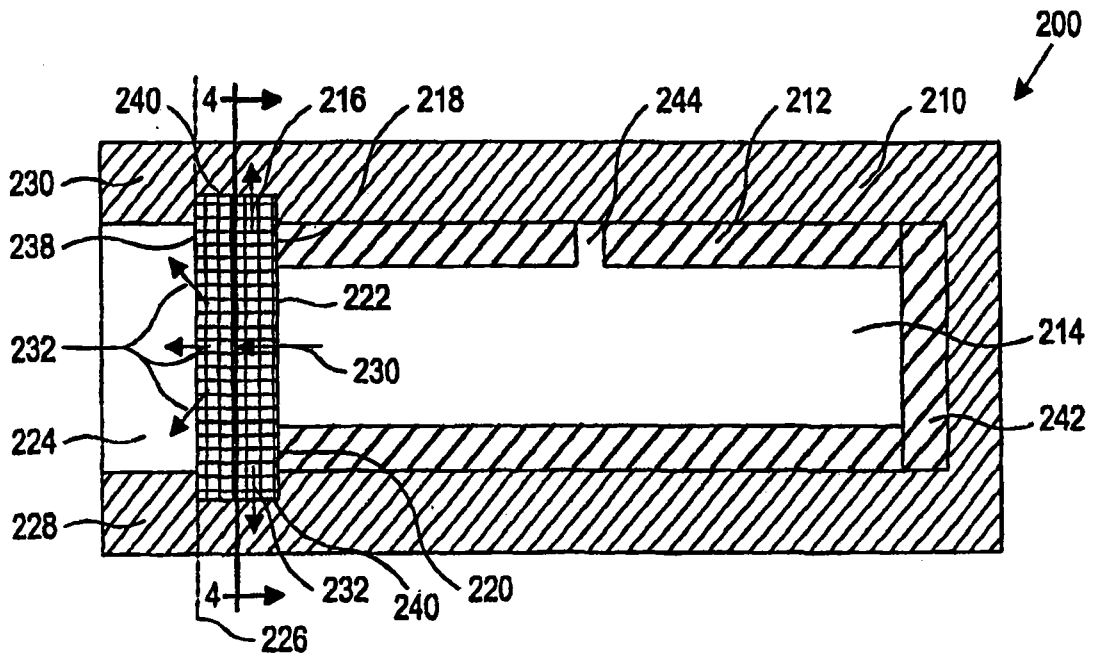


图 2

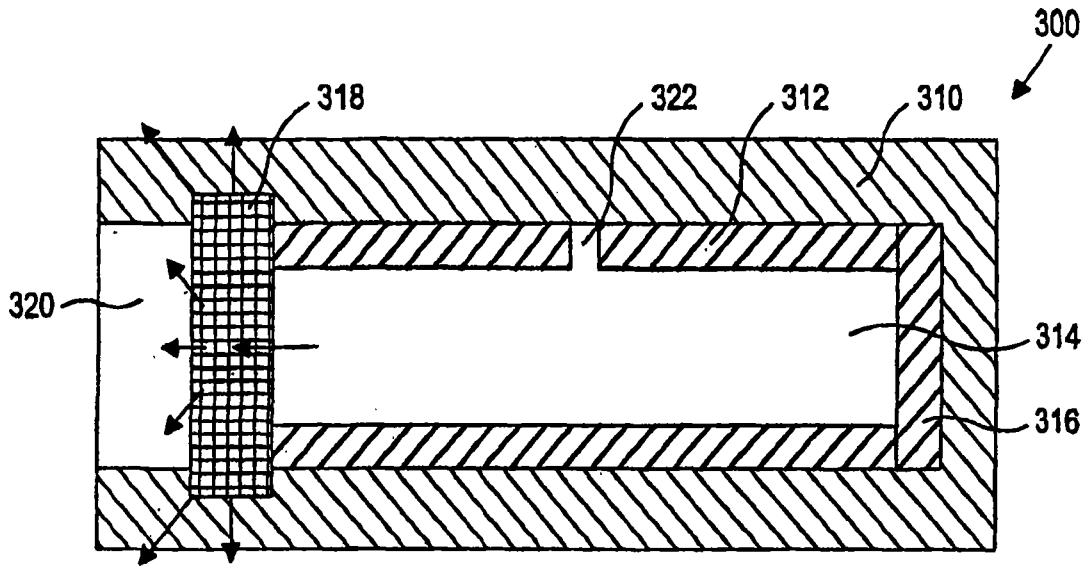


图 3

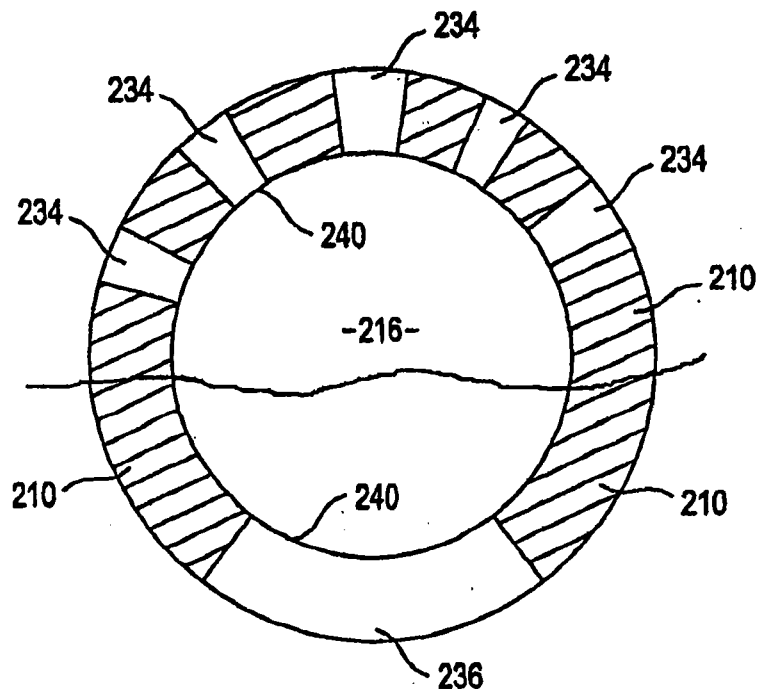


图 4

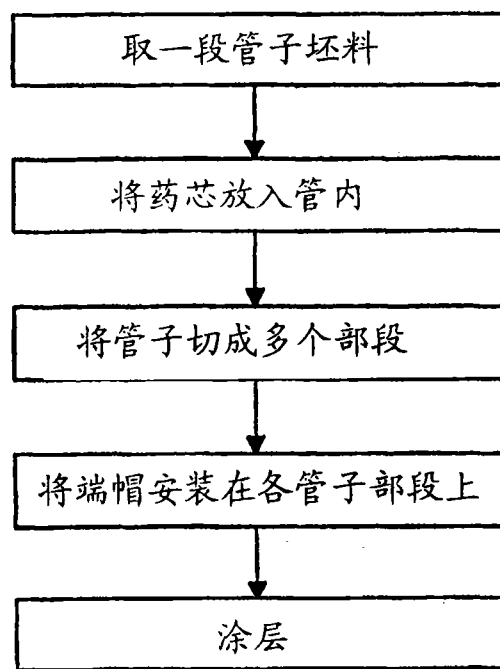


图 5