

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61F 13/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580040658.4

[43] 公开日 2007年10月31日

[11] 公开号 CN 101065084A

[22] 申请日 2005.11.29

[21] 申请号 200580040658.4

[30] 优先权

[32] 2004.11.29 [33] US [31] 60/631,454

[86] 国际申请 PCT/US2005/043051 2005.11.29

[87] 国际公布 WO2006/058318 英 2006.6.1

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.28

[71] 申请人 阿克伦大学

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 D·J·史密斯 M·洛佩斯

P·洛佩斯-哈拉米略

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 赵蓉民 路小龙

权利要求书4页 说明书7页 附图4页

[54] 发明名称

局部的一氧化氮供体器械

[57] 摘要

本发明涉及局部的一氧化氮输送系统，以及涉及使用该系统来减轻或治疗各种疾病状态。本发明也涉及使用局部的一氧化氮输送系统来增加血流量。

1. 一种治疗方法，包括以下步骤：
放置一氧化氮输送经皮贴剂与身体上血流量待被提高的区域接
触；
5 活化所述经皮贴剂；和
经皮输送一氧化氮。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括放置
纤维物质。
10
3. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括放置
纳米纤维物质。
4. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括放置
15 一氧化氮衍生的物质。
5. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括放置
二醇二氮烯物质。
- 20 6. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括放置
选自线型聚乙烯亚胺、支化聚乙烯亚胺、聚乙烯亚胺的任何共聚物以
及其结合物的一氧化氮衍生聚合物。
7. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括选自
25 放置粘性绷带、放置非纺织垫、放置纺织垫、放置纱布以及放置分层
垫的步骤。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述放置步骤进一步包括将纤
维直接纺纱于患者上。
30
9. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述纺纱步骤进一步包括选自

电纺、通过气体喷射的纳米纤维、湿纺法、干纺法、熔纺法和凝胶纺法的方法。

10. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述方法是用来治疗神经病
5 或血管机能不全导致的疾病状态。

11. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述方法是用来治疗由于糖尿病或低血压引起的血管机能不全导致的疾病状态。

10 12. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述方法是用来加速治疗剂的输送。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其中所述方法是用来加速药物的经皮输送。

15

14. 如权利要求 1 所述的方法，其中实施所述方法导致减轻的神经病。

15. 如权利要求 1 所述的方法，其中实施所述方法导致治愈的神经病。
20

16. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述活化剂选自抗坏血酸、水、体液、淋巴、胆汁、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、苯酚、萘酚、磷酸盐、琥珀酸盐、碳酸盐、醋酸盐、甲酸盐、丙酸盐、
25 丁酸盐、脂肪酸和氨基酸。

17. 一种增加血流量的工具。

18. 一种用来治疗神经病或血管机能不全导致的疾病状态的工具。

30

19. 一种局部的一氧化氮输送器械，包括：

能够包括一氧化氮衍生物部分的一氧化氮输送贴剂，其中所述贴

剂能够被放置与身体上血流量待被增加的区域接触；

至少一种一氧化氮衍生物部分；和

活化剂，其中所述活化剂是所述器械的组成部分，或者所述活化剂在治疗过程中被加入到所述器械中。

5

20. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括纤维物质。

21. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括纳米纤维物质。

10

22. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括一氧化氮衍生物物质。

23. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括二醇二氮烯物质。

15

24. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括选自线型聚乙烯亚胺、支化聚乙烯亚胺、聚乙烯亚胺的任何共聚物以及其结

20

25. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括选自粘性绷带、非纺织垫、纺织垫、纱布以及分层垫的组成部分。

26. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述贴剂进一步包括直接纺纱于患者上的纤维。

25

27. 如权利要求 19 所述的器械，其中所述活化剂选自抗坏血酸、水、体液、淋巴、胆汁、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、苯酚、萘酚、磷酸盐、琥珀酸盐、碳酸盐、醋酸盐、甲酸盐、丙酸盐、

30

丁酸盐、脂肪酸和氨基酸。

28. 局部的一氧化氮输送组合物，包括：

一氧化氮释放成分；和

活化成分，其中所述释放成分和所述活化成分包括选自乳脂、凝
5 胶、药膏、软膏、香膏、蜡膏、润滑剂、涂抹油、洗液、缓和剂和油
膏的组分。

局部的一氧化氮供体器械

5 发明领域

[01] 本发明涉及为治疗目的，局部输送一氧化氮的器械和方法。

发明背景

[02] 对本发明的需要起因于将治疗剂例如一氧化氮的剂量引导到
10 特定组织的临床需要。具体而言，关于一氧化氮，由于一氧化氮自由基的高度活性，引导药剂到需要给药的患者部位特别重要。可以受益于局部一氧化氮治疗的状况包括但不限于糖尿病性溃疡，由血流量减少导致的周围神经病，冷手脚综合症，以及扩散速率低的穿皮给药。

[03] 迄今，本领域还缺乏用局部一氧化氮治疗法增加血流量的器
15 械和方法。本发明通过提供局部施用一氧化氮释放化合物以提高血流量的器械和方法，致力于本领域的这一缺陷。

发明概述

[04] 本发明涉及一氧化氮释放敷料和组合物，以及它们的减轻或
20 治疗包括周围神经病在内的疾病的用途。此外，本发明涉及含有一氧化氮输送药剂的经皮贴剂的应用。

[05] 本发明也涉及一种治疗方法，包括步骤：放置一氧化氮输送
贴剂与身体上血流量待被提高的部位接触，激活所述贴剂，以及经皮
输送一氧化氮。

[06] 另外，本发明涉及局部一氧化氮输送器械，其包含一氧化氮
25 输送贴剂、至少一种一氧化氮衍生物部分和活化剂，所述贴剂能够包括一氧化氮衍生物部分，其中贴剂能够被置于与身体上血流量将被提高的部位接触，其中活化剂是所述器械的组成部分或在治疗过程中加入所述器械中。

[07] 本发明也涉及提高血流量的工具（means），以及治疗由血管
30 机能不全产生的疾病的工具（means）。

附图简述

[08] 图 1 是本发明的示意图，涉及包含抗坏血酸活化剂和一氧化氮供体的贴剂，抗坏血酸活化剂和一氧化氮供体在空间上是分离的，直到它们与水接触。

[09] 图 2 是通过不透水的膜与皮肤分隔的水活化一氧化氮供体。

[10] 图 3 是显示使用本发明治疗糖尿病性溃疡的结果的一对前后照片，以及

[11] 图 4 是显示使用本发明治疗位于足部的糖尿病性溃疡的结果的一对前后照片。

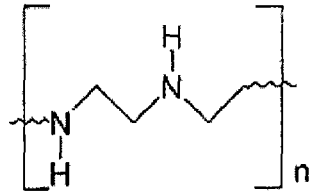
说明性实施方式详述

[12] 本发明涉及使用一氧化氮释放化合物来减轻或治疗包括周围神经病在内的疾病的器械和方法。更具体而言，本发明涉及包含一氧化氮输送药剂的经皮贴剂，以及多种局部输送系统例如乳脂 (creams)。此外，本发明涉及使用本文教导的局部一氧化氮输送系统的方法。

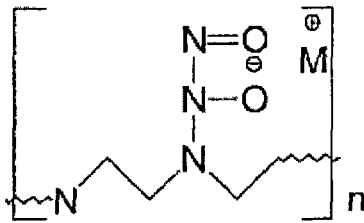
[13] 在本发明范围内的经皮贴剂器械一般包括至少一种纤维组分，其包含一氧化氮释放药剂。这些药剂基本上是无活性的，直到与已知为活化剂的布朗斯台德酸接触，这些活化剂包括但不限于质子液体，例如水、生理缓冲液、体液、生理盐水及类似物。一经活化，贴剂的一氧化氮供体成分开始产生一氧化氮，其扩散进入和穿过皮肤。一经穿透皮肤，一氧化氮引起在贴剂附近的毛细血管床充血，因此增加了到该区域中组织的血流量。令人惊讶地，已经发现用这种方式输送一氧化氮减轻或治疗了多种生理疾病，包括周围神经病。

[14] 通常地，经皮贴剂实施方式的纤维组分可包括任何能够含有一种或多种一氧化氮释放药剂的纤维。在本发明范围内的纤维包括，但不限于那些与一氧化氮可逆地发生反应而形成官能团的纤维，该官能团位于该纤维上，等同于一氧化氮释放剂，以及那些另外螯合或固定一氧化氮释放药剂的纤维。更具体而言，适合衍生的纤维倾向于包含仲胺部分，因为已知仲胺与一氧化氮反应形成二醇二氮烯鎓(diazeniumdiolates)，其经过一级反应释放出一氧化氮 (I-II)。

(I) PEI(聚乙烯亚胺)结构



[15] (II) 衍生的 PEI 二醇二氮烯鎓结构



5 [16] 可接受的纤维组分包括任何纤维化的包含仲胺部分的物质。更具体而言，可接受的纤维组分包含聚合物，所述聚合物包括但不限于聚乙烯亚胺、聚丙烯亚胺、聚丁烯亚胺、聚氨酯、聚酰胺以及每种前述聚合物的线型和支化形式。另外，在本发明范围内的纤维组分包括，但不限于前述聚合物的任何共聚物，以及其任意结合物。更具体

10 而言，可接受的纤维组分包括接枝到惰性主链上的任何前述聚合物，例如，接枝到另外的相对惰性主链，例如多聚糖主链，特别是纤维素主链上的聚乙烯亚胺。依照本发明用于形成纤维组分的物质的一个实例是具有重均分子量大约 200,000 以上的高密度线型聚乙烯亚胺 (I - II)。线型 PEI 可溶于普通溶剂，例如乙醇，但是不溶于水。

15 [17] 纤维组分可通过电纺形成和通过 Gas Jet (NGJ) 法(气体喷射法)而由纳米纤维制成，这在本领域是已知的。简而言之，NGJ 方法包括使用一个带有侧臂的具有内管和共轴外管的仪器。内管从外管的边缘处凹进，因此形成薄的成膜区域。聚合物熔体通过侧臂进入并填满内管和外管之间的空间。聚合物熔体继续流向内管的流出端，直到它

20 接触到流出的喷射气体。冲撞熔体表面的喷射气体形成了聚合物熔体的薄膜，其前行到管的流出端，在那里喷射出，形成纳米纤维的紊流云状物。

[18] 本领域普通技术人员也将理解，依照本发明，可以通过不同于电纺或 NGJ 的方法形成纤维组分。任何在本领域已知的将有机聚合

物形成纤维的方法都可被使用。例如，挤出方法如湿纺法、干纺法、熔纺法和凝胶纺丝法都是依照本发明形成纤维的可接受方法。通常地，较小丹尼尔（finer denier）的纤维产生具有较大表面积并因此具有更多一氧化氮释放剂的纤维垫，这通常导致更好的性能。因此，电纺和 NGJ
5 是特别有效的制造纤维组分的方法。

[19] 通常地，本发明可采用非纺织纤维垫的形式。本发明也可采用分层非纺织纤维垫的形式。本发明可进一步包含一层或多层被膜所限制的纤维层，该膜选择性地通过一氧化氮而不让液体如活化剂溶液进入。然而，本发明根本不必包括纤维。因此，可选实施方式包括含有 NO 释放成分的乳脂、凝胶、药膏、软膏、香膏、蜡膏、润滑剂、
10 涂抹油、洗液、缓和剂和/或油膏。例如，这些实施方式可包含 NO 释放成分和活化成分，它们仅在应用之前或之中被混合。

[20] 概括地，本发明的一氧化氮释放药剂包括任何化学实体，当其被本发明的活化剂激活时，产生一氧化氮。在本领域，应当理解，
15 这些药剂可以有几种形式，包括但是不限于二醇二氮烯鎓。在本领域，应当进一步理解，一氧化氮释放药剂可采用 O-烷基化二醇二氮烯鎓或任何 O-衍生化二醇二氮烯鎓的形式，在这里 O-衍生物可转变回二醇二氮烯鎓。这些 O-衍生化二醇二氮烯鎓通常比盐稳定。特别地，分解反应的活化能通常基本上高于非 O-衍生形式的活化能。因此，该衍生物
20 倾向于在缺乏酶活化剂时不释放一氧化氮，或者显著延长了二醇二氮烯鎓的半衰期。对本发明来说，非 O-衍生化二醇二氮烯鎓官能团，例如盐，是有效的一氧化氮释放药剂，并且已知它在存在质子源即活化剂时，按一级反应机理进行分解。

[21] PEI 与一氧化氮反应通常导致二醇二氮烯鎓的形成，其引起
25 PEI 失去在乙醇中的溶解性，并且在大多数情况下也变得不溶于水。当一氧化氮改性的 PEI 聚合物暴露于水中时，它们开始以可预测的方式分解，导致一氧化氮的释放。典型的从 PEI 纤维垫释放一氧化氮的过程（profile）通常是短的，一到两天是代表性的时间。

[22] 在本发明的范围内的其它一氧化氮释放药剂包括但不限于亚
30 硝酸盐，例如硝基官能化化合物。代表性的化合物包括硝化甘油、N-(己酯基)-3-(4-吗啉基)-悉尼酮亚胺、3-吗啉基悉尼酮亚胺、1,2,3,4-噁

三唑𓂏 (Oxatrizolium)、5-氨基-3-(3,4-二氯苯基)-氯化物、1,2,3,4-噁三唑𓂏、5-氨基-3-(氯-2-甲基-苯基)氯化物、1,2,3,4-噁三唑𓂏、3-(3-氯-2-甲基苯基)-5-[[[氰甲基氨基]羧基]氨基]-氢氧化物内盐、S-亚硝基-N-乙酰基-(D,L)-青霉胺、1-[(4',5'-二(羧甲氧基)-2'-硝基苯基)甲氧基]-2-氧代-3,3,二乙基-1-三氮烯(triazene)二钾盐和 1-[(4',5'-二(羧甲氧基)-2'-硝基苯基)甲氧基]-2-氧代-3,3-二乙基-1-三嗪二乙酰氧基甲酯。

[23] 通常地，活化剂包含任何能刺激一氧化氮释放药剂产生一氧化氮的化合物。在二醇二氮烯𓂏是该药剂时，可接受的活化剂包含质子源 (proton source)，也就是布朗斯台德酸。代表性的活化剂包括水、体液例如血液、淋巴、胆汁和类似物；以及甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、苯酚、萘酚、多羟基化合物和类似物。在本发明范围内的更多的活化剂包括常规含水酸性缓冲液，其包括但不限于磷酸盐、琥珀酸盐、碳酸盐、醋酸盐、甲酸盐、丙酸盐、丁酸盐、脂肪酸、以及氨基酸、抗坏血酸和类似物。活化剂也包括但不限于水、体液例如血液或淋巴、醇和常规含水酸性缓冲溶液。其它在本发明范围内的活化剂包括酶和其它催化化合物。

[24] 本发明的活化一氧化氮供体的方法包括，但不限于，与活化剂接触。活化剂包括化合物例如水、生理盐水、醇、质子溶剂、离子物质的溶液例如盐，其包括有机和/或无机盐、有机酸例如抗坏血酸的溶液和无机酸的溶液、生理缓冲液和类似物。与本发明符合的更多的活化方法包括但不限于光活化，其中暴露于电磁辐射刺激了化学反应，这产生了一氧化氮。

[25] 在一个实施方式中，本发明包含用一氧化氮衍生的非纺织纳米纤维垫，以形成二醇二氮烯𓂏部分。以这种形式，本发明可以通过将该垫应用于敞开的伤口，并且使伤口流出的体液活化一氧化氮产物而被活化。另一个实施方式包含前述实施方式，其中的垫是粘性绷带的组成部分。

[26] 本发明的另一个实施方式可包含多层纳米纤维垫层。例如，一层可包含产生一氧化氮的纤维物质，同时另一层包含浸泡于活化剂溶液中的纤维物质，其中该两层被阻挡层分开。当阻挡层例如通过割裂而破裂时，敷料被活化。另外的实施方式包含前述实施方式，其中

一氧化氮产生层和活化剂层被基本上包围在外部的液体阻挡膜 40 之中，该膜至少一部分可透过一氧化氮（图 2）。

[27] 还有另外一个实施方式包含一氧化氮衍生的纳米纤维，其被直接电纺在伤口上或一氧化氮给药将会有益的其它区域上。以此布置，
5 被伤口排出的流体可以作为活化剂起作用。可选地，活化剂可在电纺后加入到垫中。

[28] 本发明的用途包括，但不限于：(1) 提高到受损组织的血流量来促进康复；(2) 提高到具有冷感觉的身体区域的血流量，该冷感觉是由于循环不良引起的；(3) 输送 NO 到经受神经病的身体区域；和(4) 为
10 加速输送的目的，提高到经皮给药点的血流量。后一用途当经皮给药出乎意料慢时特别有用。因此，本发明通过与其输送受益于血流量增加的药物一起使用，可被用来增强药物输送。在任何情况下，本发明可被应用，而不管是否血流量提高、正常或亚正常。本发明的进一步用途包括治疗涉及糖尿病或利什曼原虫的持久性疮痛。

[29] 依照本发明，一氧化氮的给药速度是在 6 小时的过程中大约
15 $5\text{nmol}/\text{cm}^2$ 到大约 $100\ \mu\text{mol}/\text{cm}^2$ 。依照本发明，一氧化氮的另一种给药速度是在 6 小时的过程中大约 $5\ \mu\text{mol}/\text{cm}^2$ ，和在 24 小时的过程中，大约 $10\ \mu\text{mol}/\text{cm}^2$ 。

[30] 为了说明本发明的实际应用，下面的实施例被准备。但是，
20 这些实施例不应该被认为是对本发明范围的限制。权利要求书将用于限定本发明。

实施例

[31] 实施例 1：在本发明的一个实施例中，一个在脚部有持久性
25 敞开伤口的男性糖尿病患者被使用本发明进行治疗。除了对皮肤和下层肌肉的组织损伤，该患者还遭受了糖尿病引起的循环不良诱导的神经病。治疗结果是，伤口愈合并且病人也恢复了脚部的感知。换句话说，他消除了循环诱导的神经病。

[32] 在这个实例中，本发明采取了与图 1 附图一致的贴剂形式，
30 和其治疗用途。该贴剂包含四层。顶层，其最远离皮肤，是超吸收性的纤维聚合物 10。下一层 12 包含纤维聚合物，其是商业上可获得的商

标为 TECOPHILIC 的聚氨酯，也包含抗坏血酸；然而任何其它弱酸性活化剂也是可以接受的。第三层基本上与第一层 10 相同。第四层 14，其与皮肤接触，包含商业上可获得的商标为 TECOPHILIC 和 DOWEX 的聚合物，它们是用二醇二氮烯鎓化合物或亚硝酸无机盐衍生的。本
5 发明在通过使其接触水或含水流体而被活化之前是无活性的，一旦活化，亚硝酸盐化合物产生一氧化氮 20。用这种方式产生的一氧化氮 20 扩散穿过皮肤 30 并且刺激贴剂附近的血流量。经过几周的时间，该增加的血流量导致了痊愈，如图 3 和图 4 所示。

[33] 没有背离本发明范畴和精神的各种修饰和改变对本领域的技
10 术人员是显而易见的。本发明不被这里阐述的说明性实施方式所限制。

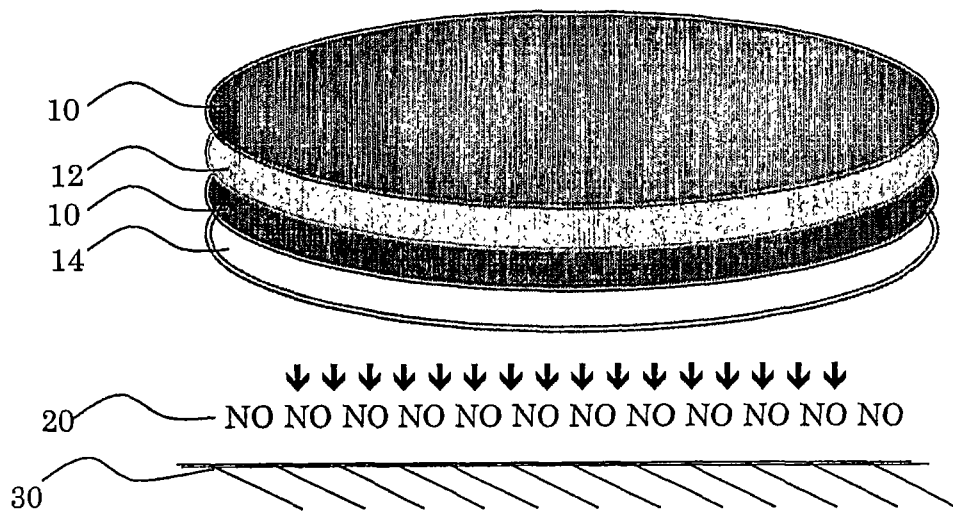


图1

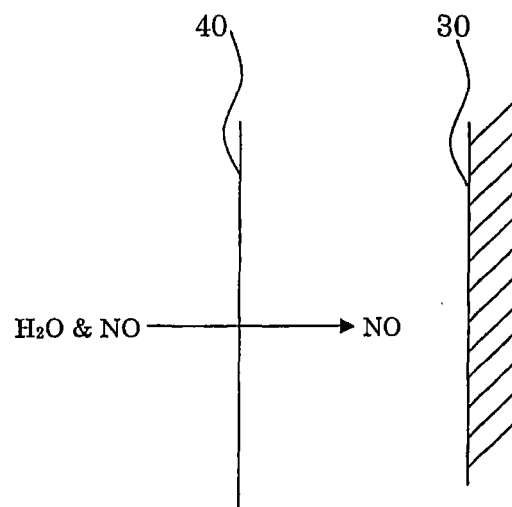


图2

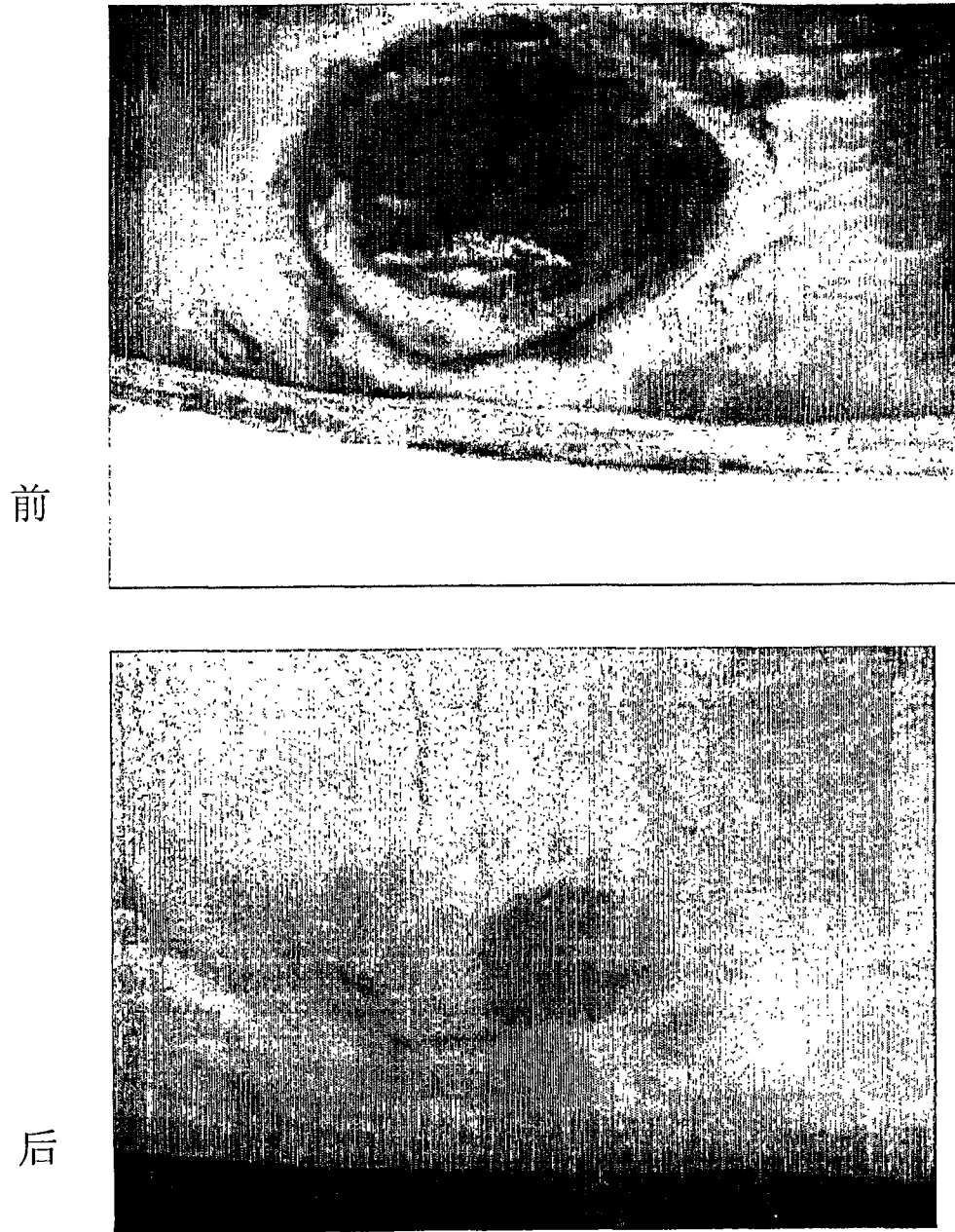


图3

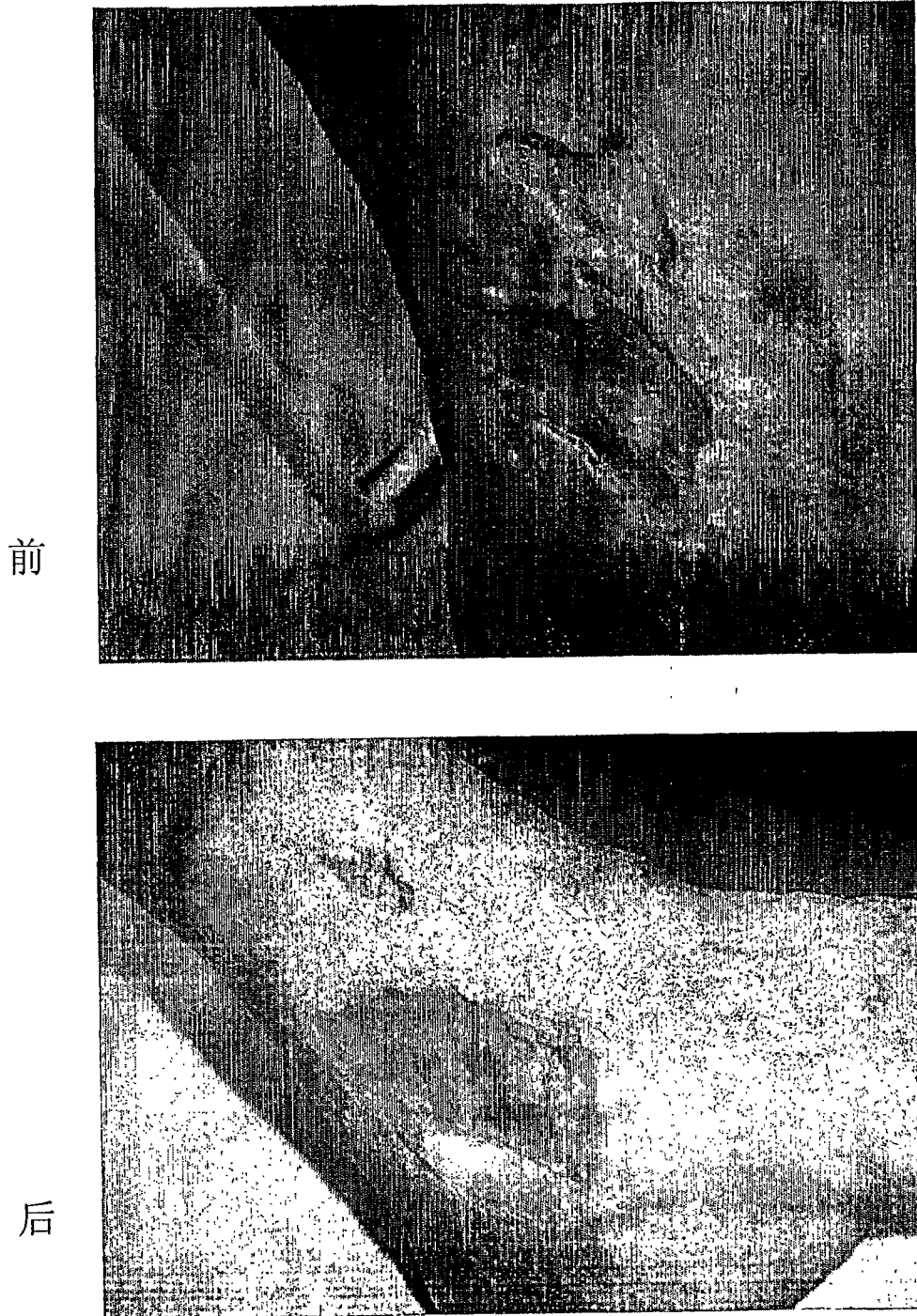


图4