



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101442983 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 26

(21) 申请号 200780017399. 2

A61M 37/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 04. 12

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

11/403, 733 2006. 04. 13 US

EP 1491233 A1, 2004. 12. 29, 1-19.

US 20040230303 A1, 2004. 11. 18, 1-7.

US 5489308 A, 1996. 02. 06, 第 1 - 12 栏 .

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 11. 13

W0 2005070333 A1, 2005. 04. 08, 权利要求

1 - 6、说明书第 6 页、第 18 页、第 21 页、图 1、11.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2007/066496 2007. 04. 12

审查员 吕茂平

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/121288 EN 2007. 10. 25

(73) 专利权人 华沙整形外科股份有限公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 W · F · 麦克凯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 马洪

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

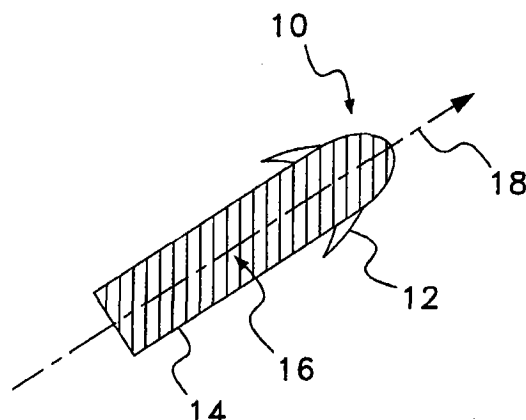
权利要求书 1 页 说明书 28 页 附图 13 页

(54) 发明名称

药物仓库植入物设计及其植入方法

(57) 摘要

本发明涉及新颖的药物仓库植入物设计,用于将治疗剂最佳递送至治疗者。本发明提供了一种方法,用于缓解与神经肌肉或骨骼损伤或炎症相关的疼痛,通过靶向递送一种或多种治疗剂,以便抑制最终导致急性或慢性疼痛的发炎反应。可控和直接递送可通过药物仓库植入物提供,所述药物仓库植入物包括治疗剂,尤其被设计递送治疗剂至期望位置,通过促进它们的植入,最小化它们从期望的组织位置的迁移,同时不会破坏正常的关节和软组织运动。



1. 一种药物仓库植入物,其包括:
一个主体;
一种治疗剂,治疗剂放置在所述主体中;和
一个锚定系统,锚定系统从所述主体延伸出来,所述锚定系统适合限制所述主体从靶组织的运动,且所述锚定系统包括一个或多个倒钩;
其中所述主体能洗脱所述治疗剂,并且所述主体是固体实心的,所述治疗剂全面分散在所述主体和所述倒钩中。
2. 如权利要求 1 的药物仓库植入物,其中所述主体是杆状,所述锚定系统从所述杆状主体延伸出来,适用于沿着所述杆状主体的纵轴限制所述主体的平移运动。
3. 如权利要求 1 的药物仓库植入物,进一步包括射线标记物,适合帮助药物仓库植入物的放射成像。
4. 如权利要求 1 的药物仓库植入物,其中所述主体在所述主体内部包括一个活性区域,治疗剂被专有地放在所述活性区域内。
5. 如权利要求 1 的药物仓库植入物,其中所述主体是用固体的、可生物降解材料形成的,治疗剂被分散在所述可生物降解材料的至少一部分内。
6. 如权利要求 5 的药物仓库植入物,进一步包括配置在所述可生物降解材料中的多个微球,所述微球封装至少一部分治疗剂。
7. 如权利要求 1 的药物仓库植入物,其中所述主体包括限定腔的壳,治疗剂放置在所述腔中,所述壳对所述治疗剂而言是可至少部分地渗透的。
8. 如权利要求 1 的药物仓库植入物,其中所述药物仓库植入物提供了从距离所述药物仓库植入物 1cm 至 5cm 处的合适的治疗剂浓度。

药物仓库植入物设计及其植入方法

发明领域

[0001] 本发明在广义上涉及药物仓库植入物设计,用于将治疗剂最优投递给对象。在本发明的特定应用中,这些组合物包括新颖的药物仓库植入物设计,用于最优投递抗炎剂和/或生长因子,以便抑制或消除会导致急性或慢性疼痛以及疾病和损伤后的进一步组织损伤的发炎反应。

[0002] 发明背景

[0003] 目前用于治疗疼痛和/或炎症的方法涉及系统的投递治疗剂。抗炎剂靶向肿瘤坏死因子- α (TNF- α), TNF- α 出现在感染或者损伤后炎症级联反应的早期。它是由单核细胞、巨噬细胞、和 T 淋巴细胞产生的。TNF- α 对单核细胞、滑膜巨噬细胞、成纤维细胞、软骨细胞和内皮细胞施加了主要影响,并且刺激促炎性细胞因子和趋化因子合成。它激活粒细胞,增加 II 类 MHC (主要组织相容性复合物) 表达。它促进基质金属蛋白酶 (MMPs) 的分泌,导致软骨基质降解。由于它启动炎症级联反应,并已被认为在靠近发炎或受伤组织的临近处出现增加,肿瘤坏死因子- α 的抑制的疼痛治疗的一个目标。前体 -TNF- α 在细胞膜上被表达,且在胞外域中被分裂。

[0004] 三聚体化是生物活性要求的。TNF- α 通过两个受体 (TNFRs) 发挥作用: I 型受体 (p60, p55, CD120a) 在大部分类型的细胞中被组成型表达, II 型受体 (p80, p75, CD120b) 是可诱导的。常见的肿瘤坏死因子- α 抑制剂的行为主要是抑制肿瘤坏死因子- α 与其受体的结合。目前有两种主要类型的肿瘤坏死因子抑制剂: 1) 针对 TNF- α 的单克隆抗体, 防止肿瘤坏死因子- α 与其两个细胞相关信号传导受体 (p55 和 p75) 的结合, 和 2) 单体可溶性形式的 p55 或 p75 TNFR, 通过将它们与免疫球蛋白 (Ig) Fc 片段连接进行二聚反应。这些免疫球蛋白与具有高亲和力的 TNF- α 结合, 并且防止 TNF- α 与其细胞相关受体结合。

[0005] 因此为了治疗用途, 已经开发了 TNF 抑制剂, 用于能引起疼痛的骨科疾病和神经肌肉疾病或损伤, 如类风湿关节炎。目前的治疗剂是被系统地投递, 治疗与退化、损伤、感染、恶变或发育畸形有关的骨头和软骨相关的缺陷。目前正在使用的 TNF 抑制剂通常通过静脉输入和皮下注射系统地施用, 但有与这些治疗共有的高剂量和系统施用相关的抗 TNF 治疗的副作用。这些系统的给药系统的一个主要缺点是这些抗炎药被投递到短半衰期的缓冲溶液中, 因此要求给病人重复给药, 这样由于相对高剂量的给药系统, 会导致副反应。不幸的是, 该系统提供了有限数量的必须通过组织运动到靶位点的试剂。该方法不足以满足病人的需求。通常在相当长的时间内需要抗 TNF 治疗, 因此可能需要重复的注射。此外, 有时伴随着抗 TNF 试剂会有注射位点疼痛和反应。最近, 已经进行了大量的尝试, 来开发用于治疗病人的疾病的可接受的植入物和方法。

[0006] 美国专利号 6, 203, 813 公开了阿片拮抗剂植入物颗粒, 用于皮下施用给病人。根据该公开文献, 皮下植入物颗粒在病人体中释放阿片拮抗剂, 从而有效地抑制大量添加剂药物的作用, 从而治疗病人药物解毒。皮下植入物实质上不被固定在病人组织中, 而是可以在皮下自由地移动。该方法的另一个缺点是治疗剂的投递, 是通过总体循环系统实现的; 治疗剂不是局部位于受感染区域中。

[0007] 美国专利号 6, 735, 475 公开了小的可植入刺激器, 具有至少两个电极, 这两个电极足够的小, 可位于与至少部分地负责头痛和 / 或面部痛的神经结构相邻的位置。植入物通过特定组织的电刺激工作, 不包括作为设备的一部分的治疗剂组分, 使其单独涉及治疗剂到期望组织的投递。美国专利号 6, 735, 475 描述了治疗头痛和 / 或面部痛的多种植入物, 这些植入物中没有一种植入物适合将治疗剂引导到病人体中期望组织。

[0008] 美国专利申请公开号 20040064193 公开了一种植入物, 该植入物包括胶原蛋白和 / 或其它生物可吸收材料, 用于配置到选择位置上, 进行组织再生。根据该公开文献, 该植入物包括一种合成的组织替代材料, 和配置该植入物的方法和系统。美国专利申请公开号 20040064193 描述了用于组织再生的多种植入物, 这些植入物中没有一种植入物适合将治疗剂引导到病人体的期望组织中。

[0009] 美国专利申请公开号 20050074481 公开了一种可植入的设备, 该设备包括聚电解质复合物, 用于促进骨头、软骨和软组织中的空隙的愈合。根据该公开文献, 所述植入物提供了组织细胞在不同组织或同质病灶中的体内培养。美国专利申请公开号 20050074481 描述了多种植入物, 用于促进骨头、软骨和软组织中空隙的愈合, 这些植入物中没有一种植入物适合将治疗剂引导到病人的期望组织中。

[0010] 美国专利申请公开号 20050177118 也公开了一种可植入设备, 该设备包括聚电解质复合物, 用于促进骨头、软骨和软组织中空隙的愈合。根据该公开文献, 所述植入物提供了组织细胞在不同组织或同质病灶中的体内培养, 或用于将一种或多种治疗剂非全身性地给药给病人。该植入物提供了一种电解质组分, 作为设备的一部分, 且不包括治疗剂组分来作为设备的一部分, 单独涉及治疗剂投递到期望组织。

[0011] 美国专利申请公开号 20050152949 公开了一种关节内给药方法, 该方法包括: 在滑膜关节中的软骨下骨内选择附着区域, 将药物控释设备固定在附着区域中, 该药物控释设备包括一个可固定在附着区域中的底座 (base), 一种缓释药物的载体和一种药物; 该设备如此被定位, 以便该设备将药物递送到滑膜关节的滑液中, 以及所述滑液的摇动有助于药物从药物缓释设备中洗脱出来。这些植入物的一个缺点是它们被紧紧地固定在滑膜关节中的骨头本身上。这些植入物的另一个缺点是许多目标病人已经遭受了疼痛和炎症, 并且一旦将该设备植入到骨头中且可能形成骨赘, 这些病人将遭受更多的疼痛。

[0012] 尽管目前在本技术领域已经取得了进步, 但为了治疗和预防炎症和疼痛, 仍然存在对用于治疗剂的靶向递送——如 TNF 抑制剂——的改进型医疗设备、方法和系统的急迫需求, 这些治疗剂能在靶位点或非常接近靶位点处, 如损伤或炎症位点, 被投递维持长时间。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明满足前述需求, 提供了一种药物仓库植入物, 包括一种可在滑膜关节、盘间隙、椎管或对象的椎管周围的软组织中促进植入和保持的物理结构; 和

[0015] 治疗剂, 该治疗剂产生了一个浓度梯度, 将试剂靶向递送到对象的滑膜关节、盘间隙、椎管, 或围绕椎管、肌肉、腱、韧带或软骨周围的软组织中。

[0016] 本发明的一个方面, 其提供了仓库将抗炎或合成代谢化合物投递给椎间盘或关节的用途, 这在之前没有公开过。本发明的另一个方面提供了将药物仓库插入到盘中或关节囊中的特别设计和方法, 这具有最小的组织破坏和对正常关节运动的最小干扰。本发明的

这些方法、系统和试剂阻止仓库从发炎组织移动出来,且允许药物的更均匀分配。

[0017] 本发明的一个方面提供了一种方法,用于降低疼痛和 / 或炎症,该方法包括给需要治疗的对象的靶位点施用有效量的药物组合物,该药物组合物包括一种或多种治疗剂,其中所述一种或多种治疗剂通过药物仓库植入物来施用。在一个实施方案中,药物仓库植入物包括一个容纳治疗剂的主体,和一个锚定系统,该锚系统从所述主体延伸出来,以便阻止所述主体从靶位点迁移出来。

[0018] 本发明的一个方面提供了一种固体仓库,其中治疗剂在植入物内是冻干形式,将有效的治疗量的试剂在延长时间内慢慢地释放到期望位置中,例如,诸如高达 6 个月且包括 6 个月在内。

[0019] 在本发明的实践中,药物仓库植入物被植入到对象体内,在靶位点处或者被植入到接近靶位点处。这些位点的非限定性实例包括发炎神经、滑膜关节、或者脊柱位点,尤其是椎间盘位点,如椎间盘间隙、椎管或周围的软组织。

[0020] 根据本发明的一个方面,药物仓库植入物设计提供了一种物理特征,即可促进植入物在期望的解剖位置的植入和保持,以便具有最适临床功效。在本发明的一个实施方案中,药物仓库设计是一个棒状植入物,加载了治疗剂。本发明的一个实施方案提供了一种棒状植入物,所述棒状植入物包括小的倒钩;一旦被植入,这些倒钩可最小化植入物在病的组织中的移动。

[0021] 本发明提供了方法、系统和试剂,允许外科医生以最适效率将药物仓库植入物投放到需要治疗的对象体中的靶位点。在本发明的一个实施方案中,植入物的设计允许“退回”或向前运动到关键组织中。在本发明的另一个实施方案中,植入物被定位到与发炎神经根的椎孔间隙相邻的软组织中,以减轻坐骨神经痛和 / 或阻止这样的炎症引起的疼痛。本发明的一个备选的实施方案提供了一种被定位到盘间隙中的棒仓库植入物,其中该植入物通过倒钩被定位在间隙中。在本发明的这个实施方案中,棒仓库可进一步包括一个内置帽子或“塞子”,可通过使用相邻的组织面将该棒定位在适当位置,从而允许棒的活动端突出深入到发炎的组织区域中,且洗脱治疗剂,该治疗剂可以是,例如是抗炎剂。在本发明的另一个实施方案中,药物仓库植入物被定位在膝关节中,其中棒帽子通过膝关节囊定位在适当位置,且将治疗剂,如抗炎剂,洗脱到膝关节滑液中。本发明的其它实施方案提供了,将药物仓库植入物定位在病人的肩膀、臀部、其它关节或脊柱中。

[0022] 在一个实施方案中,一种或多种治疗剂的靶递送系统方便地是导管。在另一个实施方案中,靶递送系统是注射器。在本发明的一个方法中,靶递送系统包括药物仓库植入物系统,通过将导管插入到靶位点或靶位点附近来局部予以施用,所述导管有一个近端和一个远端,所述远端有一个开口,来原位投递药物,所述近端被流动地连接到药物投递泵上。例如,导管的近端可将治疗剂投递到 10cm 的靶位点范围内,更特别地,投递到 5cm 的靶位点范围内。在本发明对植入物的一个使用中,治疗剂可抑制通过 $\text{TNF-}\alpha$ 介导的炎症,例如当治疗剂是 $\text{TNF-}\alpha$ 受体抑制剂时。合适的治疗剂包括,但不限于,可溶性肿瘤坏死因子 α 受体、聚乙二醇化的可溶性肿瘤坏死因子 α 受体、单克隆抗体、多克隆抗体、抗体片段、COX-2 抑制剂、金属蛋白酶抑制剂,如 TAPI、谷氨酸拮抗剂、胶质细胞来源的神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factors (GDNF))、B2 受体拮抗剂、P 物质受体 (NK1) 拮抗剂、下游调控元件拮抗调控剂 (DREAM)、iNOS、河鲀毒素 (TTX)- 抗 Na^+

通道受体亚型 PN3 和 SNS2 的抑制剂、白细胞介素如 IL-1、IL-6、IL8 和 IL-10 的抑制剂、TNF 结合蛋白、显性负性 TNF 变体、**Nanobodies®** (纳米抗体)、激酶抑制剂及它们的组合。其它合适的治疗剂包括,但不限于阿达木单抗 (Adalimumab)、因福利美 (英夫利昔 Infliximab)、依那西普 (Etanercept)、培那西普 (Pegsunercept (PEG sTNF-R1))、奥那西普 (Onercept)、**Kineret®**、sTNF-R1、CDP-870、CDP-571、CNI-1493、RDP58、ISIS104838、1 → 3-β-D- 葡聚糖、来那西普 (Lenercept)、PEG-sTNFR1Fc 突变蛋白质、D2E7、阿非莫单抗 (Afelimomab)、AMG108、6- 甲氧基 -2- 萘乙酸) 或倍他米松 (betamethasone)、辣椒素、civamide、TNFRc、ISIS2302 和 GI129471、整合素拮抗剂、α-4β-7 整合素拮抗剂、细胞粘附抑制剂、干扰素 γ 拮抗剂、CTLA4-Ig 激动剂 / 拮抗剂 (BMS-188667)、CD40 配体拮抗剂、人源化抗 -IL-6mAb (MRA、Tocilizumab、Chugai (日本中外制药株式会社))、HMGB-1mAb (Critical Therapeutics Inc.)、抗 -IL2R 抗体 (daclizumab、basilicimab)、ABX (抗 IL-8 抗体)、重组人 IL-10、HuMax IL-15 (抗 -IL15 抗体) 及其组合。仍然而言,其它治疗剂包括,但不限于, NF-κ B 抑制剂 (NF Kappa B inhibitors), 例如糖皮质激素, 包括可乐定; 非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)), 如水杨酸 (salicylates)、二氟尼柳 (diflunisal)、吲哚美辛 (indomethacin)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、甲苯酰吡咯乙酸 (tolmetin)、酮咯酸 (ketorolac)、双氯芬酸 (diclofenac)、酮洛芬 (ketoprofen)、芬那酸 (fenamates) (甲灭酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid))、烯醇酸 (enolic acids) (吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam))、萘丁美酮 (nabumetone)、塞来昔布 (celecoxib)、依托度酸 (etodolac)、尼美舒利 (nimesulide)、阿扎丙宗 (apazone)、金 (gold)、舒林酸 (sulindac) 和替泊沙林 (tepoxalin); 抗氧化剂, 如二硫代氨基甲酸 (dithiocarbamate), 和其它化合物, 如柳氮磺吡啶 (sulfasalazine) [2- 羟基 -5-[-4-[C2- 吡啶胺基) 磺酰] 偶氮] 苯甲酸] 和类固醇, 如氟轻松 (fluocinolone)、皮质醇 (cortisol)、可的松 (cortisone)、氢化可的松 (hydrocortisone)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、泼尼松 (prednisone)、泼尼松龙 (prednisolone)、甲基强的松龙 (methylprednisolone)、曲安奈德 (triamcinolone)、倍他米松 (betamethasone)、地塞米松 (dexamethasone)、倍氯米松 (beclomethasone) 和氟替卡松 (fluticasone)。在某些实施方案中, 治疗剂是骨诱导因子。合适的骨诱导因子包括, 但不限于, 骨形态发生蛋白、生长分化因子或它们的生物活性片段或其变体, LIM 矿化蛋白或其生物活性片段或其变体, 或其组合。

[0023] 也公开了: 药物仓库植入物中的一种或多种治疗剂可被整合到药物缓释组合物中。在一个实施方案中, 两种或多种治疗剂被整合到药物缓释组合物中。例如, 在一个实施方案中, 两种或多种治疗剂被单独整合到分离的生物相容性聚合物中。

[0024] 本发明也包括药物仓库植入物, 用于治疗骨质溶解和 / 或骨吸收, 包括将药物仓库植入物施用到需要治疗的病人体中的溶骨部位, 所述药物仓库植入物提供了有效量的药物组合物, 所述药物组合物包括一种或多种治疗剂, 其中, 所述药物组合物的施用被局部化且是缓释的。

[0025] 在一个实施方案中, 一种或多种治疗剂包括至少一种骨诱导因子。合适的骨诱导因子的实例包括骨形态发生蛋白、生长分化因子或其生物活性片段、LIM 矿化蛋白或其生物活性片段, 或它们的组合。

[0026] 仍然在另一个实施方案中,提供了一种缓解与骨肿瘤相关的疼痛的方法,所述方法包括给需要治疗的对象中的肿瘤部位施用药物仓库植入物,所述药物仓库植入物包括有效量的治疗剂,其中所述组合物的施用被定位且缓释。在该方法中,一种或多种治疗剂包括至少一种骨诱导因子。合适的实例包括,但不限于,骨形态发生蛋白、生长分化因子或其生物活性片段或变体, LIM 矿化蛋白或其生物活性片段或变体,或其组合。

[0027] 也提供了一种系统,给哺乳动物对象提供疼痛缓解药物治疗,所述系统包括一种仓库,该仓库给需要该仓库的对象体中的靶部位提供可控且定向释放的至少一种治疗剂,该仓库包括有效量的一种组合物,所述组合物包括至少一种治疗剂,该治疗剂可降低靶部位的炎症。在另一个实施方案中,治疗剂进一步包括一种改性药物释放组合物。该系统可进一步包括两种或多种治疗剂。仍然在另一个实施方案中,提供了导管,而不是仓库。在该实施方案中,所述导管有一个近端和一个远端,所述远端有一个开口,以便原位投递药物,所述近端被流动方式地连接到药物泵上。在另一个实施方案中,所述导管的远端将治疗剂投递到靶部位周围的大约 10cm,或者投递到接近靶部位的位置。在另一个实施方案中,所述导管将治疗剂投递到大约 5cm 的靶部位,或者接近靶部位的位置。在该系统中,至少一种治疗剂可抑制 TNF- α 介导的炎症。合适的治疗剂实例是 TNF- α 受体抑制剂,例如聚乙二醇化的可溶性 TNF- α 受体。此处列出了其它合适的治疗剂。该系统可进一步包括一种治疗上有效量的至少一种骨诱导因子。合适的骨诱导因子包括,但不限于,骨形态发生蛋白,生长分化因子或其生物活性片段或变体, LIM 矿化蛋白或其生物活性片段或变体,或其组合。在一个实施方案中,本发明的系统使用了一种仓库,该仓库包括一种改性释放药物载体。

[0028] 本发明也包括所述组合物的用途,所述组合物包括一种或多种可降低靶部位炎症的治疗剂,用于制造降低疼痛的药物,其中将有效量的组合物施用到需要治疗的对象体中靶部位被定位且是受控的。在一个实施方案中,本发明是一种仓库,用于缓解且限制与骨质溶解相关的骨丧失,其中将组合物施用到需要治疗的对象体中被定位且是被控的。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明包括一种组合物的用途,该组合物包括一种或多种可降低靶部位炎症的治疗剂,用于制造药物,以便缓解与骨肿瘤相关的疼痛,其中将组合物施用到需要治疗的对象体中靶部位被定位且可控。

[0030] 在上述罗列用途的任意用途中,所述组合物可以是缓释型的药物组合物。

[0031] 也公开了一种用于延迟组织坏死和 / 或损伤的方法,所述方法包括将有效量的药物组合物施用到需要治疗的对象体中之靶部位,药物组合物包括一种或多种治疗剂,其中所述一种或多种治疗剂通过仓库被施用,该仓库提供了对药物组合物的定位且缓释。在一个实施方案中,所述仓库被植入到对象体中,在靶部位或接近靶部位的位置,如,但不限于,发炎的神经或脊柱部位,例如,进入到椎间盘或椎间盘间隙中。

[0032] 本发明的一个方面在药物仓库植入物上提供了一种射线标记物,以便允许外科医生将植入物准确地定位到病人组织中。这样的射线标记物包括,但不限于,钡、磷酸钙和金属微粒。这样的射线标记物也将允许外科医生跟踪植入物在组织中随着时间推移的移动及退化。在本发明的这个实施方案中,外科医生可准确地将植入物定位在组织中,使用任何本领域技术人员熟知的多种诊断影像学方法中的任意一种。这样的影像学诊断方法包括,例如, X 射线成像或荧光检查。

[0033] 本发明的另一个方面提供了方法、系统和试剂,包括一种药物仓库植入物构形,用

于给病人的组织提供治疗剂的浓度梯度。在本发明的这个方面中,优选的药物仓库植入物是棒状构形,这样的构形提供了最佳、治疗上有效量的治疗剂,距离棒达大约 1cm 或大约 5cm。

[0034] 本发明的另一个方面提供了药物仓库植入物构形,包括加载了治疗剂的微球,如 TNF-抑制剂,用于靶向投递到病人体中的期望区域。在本发明的这个实施方案中,靶向仓库投递可通过任何方法实现,包括,例如通过注射,或者投递到盘间隙、椎管中,或投递到周围的软组织中。本发明的这个实施方案将治疗剂投递到接近发炎组织的部位,例如引起坐骨神经疼痛的神经根,神经纤维,发展为间盘环状撕裂引起的背部疼痛的神经纤维,或有骨关节炎的膝关节。本技术领域的熟练技术人员应该意识到,药物投递设备可由多种方法来投递,如放置到钻孔位点,通过注射器和 / 或导管注射,或通过枪强有力的注射。

[0035] 此处的说明,将使本发明的这些和其它目标和优点变成明确。

[0036] 附图简述

[0037] 图 1 是一个实施方案的药物仓库植入物的横剖面视图。

[0038] 图 2 是一个替代性实施方案的药物仓库植入物的横剖面视图。

[0039] 图 3 是另一个实施方案的药物仓库植入物的侧视图。

[0040] 图 4 显示了靶向运送设备和药物仓库植入物。

[0041] 图 5 是另一个药物仓库植入物的侧视图。

[0042] 图 6 显示了具有第一个实施方案的射线标记物的药物仓库植入物。

[0043] 图 7 显示了具有第二个实施方案的射线标记物的药物仓库植入物。

[0044] 图 8 是一个替代性实施方案的药物仓库植入物的侧视图。

[0045] 图 9 示意性说明了放置在椎间盘中的图 9 的药物仓库植入物。

[0046] 图 10 示意性说明了放置在关节中的图 8 的药物仓库植入物。

[0047] 图 11 是另一个药物仓库植入物的侧视图。

[0048] 图 12 是一个备选的药物仓库植入物的侧视图。

[0049] 图 13 仍然是另一个备选的药物仓库植入物的侧视图。

[0050] 图 14 显示了放置在关节中的图 11 的药物仓库植入物。

[0051] 图 15 显示了放置在关节中的图 12 的药物仓库植入物。

[0052] 图 16 是另一个药物仓库植入物的侧视图。

[0053] 图 17 显示了图 16 的药物仓库植入物和一个相关的靶向运送系统。

[0054] 图 18 显示了放置在椎间盘中的图 16 的药物仓库植入物和周围的软组织。

[0055] 图 19 显示了放置在关节中的图 16 的药物仓库植入物。

[0056] 图 20 示意性说明了使用微球体将治疗剂运送到脊椎管和周围的软组织。

[0057] 图 21 示意性说明了使用微球体将治疗剂运送到滑液腔。

[0058] 图 22 示意性说明了使用凝胶将治疗剂运送到脊椎管周围的软组织。

[0059] 图 23 示意性说明了:使用具有分散的微球的凝胶,将治疗剂运送到脊椎管周围的软组织。

[0060] 发明详述

[0061] 为了促进理解本公开原理的目的,现在将参考优选的实施方式,并且特定的语言将被用于说明同一事物。然而,可以理解的是,发明的范围不意欲因此受限制,本发明这些

变化和进一步的此等改良,和此处所述说明的发明原理的进一步应用,正如对通常本发明所属技术领域的普通技术人员而言那样,是可以想到的。

[0062] 本发明提供了方法、系统和试剂,用于促进药物仓库植入物被植入到对象中,包括植入加载了治疗剂的植入物仓库。本发明的药物仓库植入物可被设计,用于放置且定位到滑膜关节、脊柱椎间盘间隙、脊椎管或周围的软组织之内或其附近。

[0063] 本发明也提供了减低、消除或控制疼痛的方法、系统和试剂,尤其是神经肌肉或骨源疼痛,是通过提供直接且可控的运送,即将至少一种治疗剂靶向运送到发炎和疼痛源的一个或多个部位。治疗剂本身是快速作用到长久作用的连续体。一般而言,治疗剂是可归类到快速释放到缓释的连续体范围中的药物组合物的一种组分。仍然,进一步,通过本发明的靶递送系统进行的药物组合物的运送包括,例如,在间隔或连续运送中快速且重复运送。运送可以是“局部的”、“直接的”和“可控的”。

[0064] 本发明的药物仓库植入物,包括:一种物理结构,该物理结构可促进在对象体中的期望位置的植入和保持,例如,诸如对象的滑膜关节、椎间盘间隙、脊椎管或组织;和一种治疗剂,该治疗剂可为治疗剂被靶向运送到所述位置提供浓度梯度。在不同的实施方案中,本发明的植入物:在距离植入物大约1cm到大约5cm的距离处,提供了治疗剂的最佳药物浓度梯度。本发明的植入物可进一步包括一个插管,用于将治疗剂运送至对象。本发明的一个方面提供了附着在探针上的仓库,其中所述探针通过拉回机理被释放,以便将治疗剂运送给对象。本发明的植入物可进一步包括一个或多个倒钩,用于最小化植入物在对象之组织中的移动。本发明的植入物可进一步包括一个帽子,用于将仓库保持在组织膜中或组织面之间。

[0065] 本发明的一个方面提供了一种可注射的药物仓库植入物,其包括加载了治疗剂的微球体,其中微球体被注射到滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中。

[0066] 本发明的另一个方面提供了药物仓库植入物,包括粘性形式的凝胶和加载了治疗剂的微球体,其中凝胶和微球体的组合被定位到对象的滑膜关节、椎间盘间隙、脊椎管或脊椎管周围的软组织中。在本发明的一个实施方案中,凝胶是可喷射的或可注射的粘附性凝胶;这些凝胶一旦与组织接触,就会凝固。

[0067] 本发明的一个方面提供了用加载了微球体的粘性凝胶,该粘性凝胶也将微球体运送到期望的发炎组织位置,并且阻止微球体通过静脉系统脉管系统或者以其他方式被移动离开该区域,如此会被广泛分散而不能得到期望的治疗效果。在本发明的这个方面,在数小时或数天后,凝胶被吸收,从而允许微球体开始释放治疗剂。直到它们被从凝胶中释放出来,微球体才开始释放试剂。因此,微球体必须用不可溶于凝胶或者在凝胶中为惰性的之类材料形成,但一旦其与靶组织接触就是可溶的或者活性的。凝胶必须是可溶解于或分散在对象组织中的材料。由于凝胶在数天到数日内开始溶解,所以微球体暴露于体液并且开始释放它们的内容物。凝胶的实例可以是白明胶、聚乙二醇(PEG)或聚氧乙烯(POE)。因此,凝胶可以是不同于微球体的材料,或者是相同的材料,即POE。凝胶和微球体被配置,以便最优化微球体的暴露时间以及治疗剂从微球体的释放。

[0068] 本发明提供了多种药物仓库的设计。本发明的一个方面提供了,当使用仓库倒钩时,它们可被定向在有助于植入的方向,而且可防止仓库从期望的组织位置的后退或逐出。在本发明的另外一个方面,倒钩也可被定向在相对方向上,以便阻止:一旦被植入后,在任

何方向上的移动。

[0069] 本发明的另一个方面提供了：倒钩可以是固定下来的突出物，或者是一旦被植入则可弯曲出来的有柔性的突出物。

[0070] 本发明的另一个方面提供了，关节囊仓库有倒钩以及组合有帽子，这样一旦仓库被插入到关节囊的壁中，倒钩会展开，并可通过帽子和所展开的倒钩将仓库保持在适当位置。在本发明的这个方面，倒钩保持仓库不会退回，帽子保持仓库不会完全进入到关节间隙中。在本发明的另一个方面，倒钩可被设计，以便治疗剂仅仅被埋入在仓库突出到关节间隙滑液中的部分中。在本发明的这个方面，由于关节有关节运动，这样有助于治疗剂在整个滑液中的分配。在一个实施方案中，在 3-6 个月后，仓库完全退化，且不再横过关节囊。

[0071] 在本发明的另一个方面，不透射线的标记物被放置在仓库中，于仓库的相对端，这样有助于决定仓库相对于被治疗的发炎组织的位置。在本发明的这个方面中，不透射线的标记物可以是球形或绕着仓库的环形。

[0072] 本发明考虑到了杆状仓库在关节囊中的用途，其中仓库含有一个或多个缝线，以便保持仓库对着关节囊的内部的依靠。

[0073] 本发明也提供了形状为逐渐变细的杆状物的仓库，有一个子弹形尖嘴，以便容易地将仓库插入通过关节囊组织且最小化组织破坏。在本发明的这个方面，仓库可有一处缝线，该缝线在制造仓库的过程中被埋入生物降解棒中。在本发明的一个实施方案中，缝合策略性地位于棒内部，这样有助于促进将仓库定位到与关节囊内部相邻的位置。

[0074] 在进一步的实施方案中，用钝探针在关节囊中做了一个非常小的孔，然后将逐渐变细的棒通过该孔被慢慢地推动，慢慢地拉伸组织使其分离，以便最小化组织撕裂。一旦所述棒被完全插入，关节囊中的孔自己会关闭。留下埋在棒中的缝合线横向通过该囊，如此：它被拉紧且在关节囊的外部被打结，驱使仓库对着关节囊的内部发生依靠。使仓库对着关节囊的内部的依靠将防止仓库干扰正常的关节运动。

[0075] 在各个不同的实施方案中，缝合线可通过棒的末端出来，在棒的中间出来，或者在棒的中间内部的某个地方出来。缝合线可通过关节囊的仅仅一个孔出来，或者通过两个或多个孔出来。在优选的设计中，缝合线在棒末端附近的两个点离开该棒，且通过关节囊中的两个点。该设计提供了保持仓库靠压到关节囊的内部上的优点，不会旋转且潜在地干扰关节运动。

[0076] 本发明的另一个方面提供了几个设计，这几个设计被预期可在椎间盘和关节囊中使用，其包括微粒形仓库，微粒形仓库沿着一条缝合线排列在一起。在本发明的这个方面，微粒可是载有药物的生物可降解聚合物，缝合线可以是生物可降解的，或者是不可生物降解的材料。本发明的一个实施方案在缝合线的前端提供了任选的针或倒钩，以便将该线保留在间盘或者关节囊内。本发明的另一个方面提供了，所述线可以通过将插管——其含有微粒的串——插入到间盘、关节或软组织中的期望远的位置而被植入，然后将倒钩展开放置到软组织（例如环面）中，且慢慢地缩回插管，这将导致微粒的线被从插管中拉出。本发明的一个实施方案提供了，通过固定微粒线的前缘，微粒被保持在间盘内期望有药物的位置，沿着神经根，或者横向通过关节，这导致药物更均匀的分配。

[0077] 在一个实施方案中，药物洗脱微粒仓库的线被沿着发炎组织的路径布置，从而导致更有效的分配药物，且更大的临床效果。例如，可以用钝探针在可能的椎间盘突出的部位

或者关节囊中产生一个非常小的孔,可通过这个孔插入插管,以便植入微粒线。

[0078] 本发明的另一个方面提供了一种方法,用于将治疗剂递送至对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中,所述方法包括将药物仓库植入物插入到对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中,所述药物仓库植入物包括一个中空的仓库,该中空的仓库包括一种治疗剂,该治疗剂可为试剂靶向递送至对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中提供浓度梯度。本发明的一个实施方案提供了最佳药物浓度梯度,从植入物延伸出大约 1cm 至大约 5cm。另一个本发明的实施方案提供了使用插管将治疗剂递送至滑膜关节或组织中。

[0079] 本发明的另一个实施方案提供了药物仓库植入物,所述药物仓库植入物进一步包括一个倒钩,可最小化植入物在对象组织中的移动,且进一步包括一个帽子,用于将仓库保持在组织膜中或组织面之间。

[0080] 本发明的另一个方面提供了一种方法,用于将治疗剂递送到对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中,所述方法包括在对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织内插入药物仓库植入物,所述药物仓库植入物包括微球体,该微球体包括一种治疗剂,该治疗剂为试剂靶向递送至对象提供浓度梯度,其中微球体被注射到滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中。

[0081] 本发明的另一个方面提供了一种方法,用于将治疗剂递送至对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中,所述方法包括在对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中插入药物仓库植入物,该药物仓库植入物包括粘性形式的凝胶,和加载了治疗剂的微球体。凝胶和微球体的组合被放置到对象的滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或椎管周围的软组织中。在本发明的一个实施方案中,凝胶是一旦与组织接触就可凝固的可喷射的或可注射的粘附性凝胶。

[0082] 为了帮助本发明的理解,提供了下述非限定性定义:

[0083] 此处使用了术语“包括 (comprise)”、“包括有 (comprising)”、“包含 (include)”、“包含有 (including)”、“有 (have)”和“具有 (having)”,首尾都包括在内,在广义上来说,指可包括其它元件。此处所用的术语“如 (such as)”、“例如 (e. g.)”和“即 (i. e.)”是非限定性的,仅仅用于例证性说明的目的。“包括 (Including)”和“包括,但不限于 (including butnot limited to)”被互换使用。

[0084] 此处所用的术语“合成代谢化合物 (anabolic compound)”是本领域承认的一个术语,指可在活体组织中从简单物质合成更复杂物质中所涉及的任何化合物。

[0085] 此处所用的术语“药物递送设备”是本领域承认的一个术语,指适合将药物应用到靶器官或解剖区域中的任何医疗设备。该术语包括那些可转运或实现这些组合物朝着靶器官或解剖区域灌输的设备,即使该设备本身在制备时不包括这些组合物。作为一个实例,针或导管——通过其将所述组合物被插入到解剖区域或插入到血管或其它与解剖区域相关的结构中——被认为是药物递送设备。作为一个进一步的实例,支架或分流管或导管——在其物质中包括该组合物,或者在其表面上涂敷了该组合物——被认为是药物递送设备。药物递送设备可包括刚性容器或可以弯曲的容器。药物递送设备也可包括半固体组合物;通过溶解该设备,或者通过从设备上浸出药物来释放药物。也应该清楚,“植入物”以任何方式覆盖粘附在关节上,例如,通过植入到骨头或软骨中的腔中,或者通过将设备缝合或以另

外方式粘附在骨头、腱或软骨的表面上。

[0086] 此处所用的术语“微球体”一般指尺寸在大约 10m 至大约 100m 的球形粒子。微球体包括被脂质、聚合物、至少一种表面活性剂、或其组合包封的空腔,其中空腔包括有一种治疗剂。在不同的实施方案中,微球体可包括微泡和脂质体。

[0087] 此处所用的术语“骨诱导作用 (osteoinduction)”指可刺激多能间充质干细胞 (pluripotent mesenchymal stem cells (MSCs)) 的增值和分化的能力。在软骨内的骨生成中,干细胞分化为成软骨细胞和软骨细胞,设立软骨 ECM,其随后钙化且被重建为层状骨。在膜内骨生成中,干细胞直接分化为成骨细胞,成骨细胞通过直接机理形成骨头。骨诱导作用可通过成骨生长因子刺激,尽管一些 ECM 蛋白也朝着成骨表型的方向驱使祖细胞。

[0088] 此处所用的术语“病人”、“对象”或“宿主”指可被施加治疗的生物系统。该生物系统可包括,例如单个细胞、一组细胞 (例如细胞培养物)、器官或组织。此外,术语“病人”指动物,包括,但不限于,人类。

[0089] 此处所用的术语“靶向递送系统”是直接和局部施用系统,该系统递送治疗剂,包括,但不被限于,仓库,或通过将植入物、导管或注射器插入到靶部位处或靶部位附近进行的局部施用的系统。在本发明的一些实施方案中,导管或注射器被任选地可操作地连接到药物递送泵上。应该理解到,所述泵可以是内部的或者外部的,只要适当就行。“仓库 (depot)”包括但不限于胶囊、微球体、粒子、粘性形式的凝胶、涂层、基质、压片、丸或其它药物递送组合物。仓库可包括生物聚合物,生物聚合物或者是可生物降解或者是不可生物降解的。

[0090] “治疗上有效量 (therapeutically effective amount)”是这样的量,当被施用,试剂导致生物活性的改变,例如发炎的抑制。施用给个体的剂量,单剂量或者多剂量,将根据多种因素改变,包括试剂的药代动力学特性、施用路径、病人情况和特征 (性别、年龄、体重、健康状况、体形大小等等)、症状的程度、同步治疗、治疗频率和期望效果。已经建立的剂量范围的调节和操纵,以及决定个体生物活性改变的体外和体内方法,如 TNF 或 IL-1 的抑制,是充分地在本领域的普通技术人员的能力范围内。根据本发明,治疗剂的使用量典型的的范围在大约 0.1 至 5000 μ g/ 每公斤体重,或大约 1 至 1000 μ g/ 每公斤体重。大约 10 至 500 μ g/ 每公斤体重的量是优选的,大约 50 至 250 μ g/ 每公斤体重的量是进一步优选的。术语,疾病的“正在治疗”或“治疗”,指完成一种方法,该方法可能包括将一种或多种药物施用给病人 (人或其它),来努力缓解疾病的体征或症状。缓解可在疾病体征或症状出现之前发生,也可在其出现之后发生。因此,“正在治疗”或“治疗”包括疾病的“预防”或者“防止”。此外,“正在治疗”或“治疗”不要求体征或症状的完全缓解,不要求治愈,并且尤其包括对病人仅有很小作用的方法。“局部”投递在此处被定义为非全身性投递,其中一种或多种治疗剂被沉积在组织中,例如,神经系统的神经根,或脑部区域,或与其接近处 (例如,大约 10cm 以内,或优选地大约 5cm 以内) 的组织中。“靶向递送系统”提供了将一种或多种治疗剂递送到大量药物组合物中,这些这些治疗剂可被沉积在疼痛需要的靶位点,或者连续地递送或者以间歇性速率递送。此处所用的术语“治疗剂”指药理上有活性的物质,如促炎性细胞因子的直接或局部作用的调节剂,如 TNF- α 和 IL-1,包括,但不限于,例如可溶性肿瘤坏死因子 α 受体、任何聚乙二醇化的可溶性肿瘤坏死因子 α 受体、单克隆或多克隆抗体、或其抗体片段或组合。合适的治疗剂的实例包括受体拮抗剂、与受体竞争靶分子进行

结合的分子、反义多核苷酸和编码靶蛋白的 DNA 的转录的抑制剂。合适的实例包括,但不限于阿达木单抗、因福利美、伊那西普、培那西普 (PEG sTNF-R1)、sTNF-R1、CDP-870、CDP-571、CNI-1493、RDP58、ISIS104838、1 → 3-β-D- 葡聚糖、来那西普、PEG-sTNFRIIFc 突变蛋白质、D2E7、阿非莫单抗及其组合。它们可通过发挥作为促炎分子释放的抑制剂或激动剂的作用来降低疼痛。例如,这些物质可通过抑制或对抗细胞因子或在早期炎症级联中发挥作用的其它分子的表达或结合发挥作用,这常常导致在下游释放出前列腺素和白三烯。这些物质也可发挥作用,例如,通过阻断或对抗兴奋分子与伤害感受性受体在神经系统或神经肌肉系统中的结合,由于这些受体常常通过一氧化氮介导的机理触发对炎症或神经或周围组织的伤害的炎症反应。这些治疗剂包括,例如,肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 作用的抑制剂。研究已经表明,在慢性关节炎疾病中,例如,甚至当炎症已经被抑制时,软骨退化仍然在继续。治疗剂,如抗-TNF 剂,对于关节疼痛尤其有效,例如,这是因为这些治疗剂不仅能降低提供疼痛源的炎症,而且能减缓可能伴随炎症反应的关节破坏的发展。因此,根据本发明的局部靶向递送治疗剂可降低组织坏死和破坏。

[0091] 发炎可以是对创伤的急性应答,或者对炎症因子之存在的慢性应答。当组织被破坏时,TNF α 附着在细胞上,使细胞释放出产生炎症的其它细胞因子。炎症级联的目的是促进损伤组织的愈合,但当组织愈合,发炎过程不一定结束。如果不受到控制,这可能导致周围组织的退化和相关慢性疼痛。因此,疼痛可本身成为疾病状态。也就是,当该途径被激活时,发炎和疼痛也就跟着发生了。常常一个恶性且看似没有尽头的刺激、炎症和疼痛循环会到来。这个循环可存在的环境的实例包括,但不限于,类风湿关节炎、骨关节炎、腕管综合症、腰下部疼痛、下肢疼痛、上肢疼痛、组织疼痛、以及与颈椎、胸椎和 / 或腰椎、或椎间盘、回旋肌腱群、关节、TMJ (颞下颌关节)、腱、韧带和肌肉损伤和修复相关的疼痛。

[0092] 应该理解到,TNF 既受调制其产生的上游事件的影响,并且,依次也影响下游事件。治疗医疗状况的其它方法使用了这一已知事实,且治疗剂被设计,特别地靶向 TNF 以及上游分子、下游分子、和 / 或其组合。这样的方法包括,但不限于,直接调制 TNF、调制激酶、抑制细胞信号、操纵第二信使系统、调制激酶激活信号、调制发炎细胞上的簇指示符、调制发炎细胞上的其它受体、阻断 TNF 或途径中的其它靶标的转录或翻译、调制 TNF-α 翻译后效应、使用基因沉默和调制白细胞介素,例如 IL-1、IL-6 和 IL-8。此处所用的“调制 (modulating)”范围从发动到关闭,该范围包括显著地或轻微地增强至显著地或轻微地抑制。术语“抑制 (inhibiting)”包括可能降低或消除靶功能的下调,如蛋白的产生或寡核苷酸序列的翻译。例如,给定病人的状况肯可能要求在该途径中的上游和 / 或下游事件的级联中仅仅抑制单个分子,如 TNF,或调制不止一个分子。在某些实施方案中,TNF-α 抑制剂,如果是由脊椎旁施用方法来递送,降低了慢性椎间盘源性腰痛和腿痛。

[0093] 在某些实施方案中,所述治疗剂是 COX2 抑制剂。环氧合酶抑制剂是一类酶,这类酶被认为可调节前列腺素 E2 (PGE2) 的合成。PGE2 可通过诱导 radioculopathy,从而增加椎间盘源性背痛。抑制 COX 酶可降低下腰痛。尽管目的不是受到单一理论的约束,但据信由于 COX 酶是 PGE2 的调节剂,所以 COX2 抑制剂可通过降低 PGE2 产生而降低下腰痛。一种合适的 COX2 抑制剂 (6- 甲氧基 2- 萘乙酸) 已经显示出可抑制细胞培养物中 PGE2 产生和局部炎症,正如 Melarange 等人 (1992a) 描述的,“Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of nabumetone or its active metabolite, 6MNA (6-methoxy-2-naphthylacetic

acid): comparison with indomethacin," Agents Actions., Spec No.: C82-3; 和 Melarange 等人 (1992b) "Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of nabumetone or its active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA): Comparative studies with indomethacin," Dig. Dis. Sci., 37(12): 1847-1852。另一种 PGE2 抑制剂包括倍他米松。

[0094] 另一种合适的治疗剂是金属蛋白酶抑制剂。例如 TAPI 是金属蛋白酶抑制剂, 该抑制剂能阻断 TNF- α 的分裂, 其, 反过来, 将降低 TNF- α 的产生。

[0095] 仍然地, 其它合适的治疗剂包括: 谷氨酸拮抗剂, 胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF), B2 受体拮抗剂, P 物质受体 (NK1) 拮抗剂, 如辣椒素和 civamide, 下游调控元件拮抗调控剂 (DREAM), iNOS, 河鲀毒素 (TTX)-抗 Na⁺-通道受体亚型 PN3 和 SNS2 抑制剂, 白细胞介素抑制剂, 如 IL-1、IL-6 和 IL-8, 以及抗炎细胞因子, 如 IL-10。

[0096] 在一个备选方法的实例中, 治疗剂是 TNF 结合蛋白。一种合适的这种治疗剂当前被称作奥那西普 (Onercept)。包括奥那西普、奥那西普样试剂及其衍生物的方剂都被认为是可接受的。仍然地, 其它合适的治疗剂包括显性负性 TNF 变体。合适的显性失活的 TNF 变体包括, 但不限于, DN-TNF, 和包括如下文献中描述的那些, Steed 等人 (2003), "Inactivation of TNF signaling by rationally designed dominant-negative TNF variants," Science, 301(5641): 1895-1898。仍然更多的实施方案包括使用重组腺相关病毒 (rAAV) 载体技术平台, 来递送编码抑制剂、增强子、增效剂、中和剂或其它修饰剂的寡核苷酸。例如, 在一个实施方案中, (rAAV) 载体技术平台被用于递送 DNA 序列, 该 DNA 序列是肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的潜在抑制剂。一种合适的抑制剂是 TNFR:Fc。其它治疗剂包括抗体, 包括但不限于, 天然发生的或合成的双链、单链或其片段。例如, 合适的治疗剂包括基于被称作纳米抗体 (Nanobodies®) (Ablynx, Ghent Belgium) 的单链抗体的分子, 它们被定义为天然发生的单域抗体的最小功能片段。

[0097] 可选地, 使用了抑制激酶和/或抑制细胞信号的治疗剂。落入该范畴的治疗能操纵第二信使系统。激酶活化为多个下游效应分子发出信号, 包括: 那些涉及磷脂酰肌醇 3-激酶和分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK)、p38MAPK、Src 和蛋白质酪氨酸激酶 (PTK) 的下游效应分子。一个实例包括, TNF α 效应的信号转导, 是 MAPK 的下游活化。激酶抑制剂的实例是格列卫 (Gleevec)、赫赛汀 (Herceptin)、易瑞沙 (Iressa)、伊马替尼 (imatinib (STI571))、除莠霉素 A (herbimycin A)、tyrphostin47、erbstatin、染料木素 (genistein)、星孢菌素 (staurosporine)、PD98059、SB203580、CNI-1493、VX-50/702 (Vertex/Kissei)、SB203580、BIRB796 (Boehringer Ingelheim)、Glaxo P38MAP 激酶抑制剂、RWJ67657 (J&J)、U0126、Gd、SCI0-469 (Scios)、R03201195 (Roche)、Semipimod (Cytokine PharmaSciences) 或上述提及试剂的衍生物。仍然本发明的另一个实施方案提供了治疗剂在急性疼痛的炎症级联中阻断 TNF- α 或其它蛋白的转录或翻译的用途。

[0098] 抑制 TNF- α 翻译后效应的治疗剂在本发明中 useful。例如, TNF- α 信号级联的开始导致许多因子的产生增强, 这些因子随后以旁分泌和自分泌方式起作用, 激发 TNF- α 以及其它促炎性试剂的进一步产生 (例如 IL-1、IL-6、IL-8、HMG-B1)。可对 TNF- α 下游的信号起作用的胞外 TNF- α 修饰的治疗剂在治疗全身性炎症疾病中 useful。这些治疗剂中的一些被设计可阻断其它效应分子, 而其它治疗剂可阻断需要进一步诱导它们产生的细胞相互

作用,例如整合素和细胞粘附分子。

[0099] 合适的治疗剂包括:整合素拮抗剂、 α -4 β -7 整合素拮抗剂、细胞粘附抑制剂、干扰素 γ 拮抗剂、CTLA4-Ig 激动剂/拮抗剂(BMS-188667)、CD40 配体拮抗剂、人源化抗-IL-6mAb(MRA, Tocilizumab, Chugai)、HMGB-1mAb(Critical Therapeutics Inc.)、抗-IL2R 抗体(daclizumab, basilicimab)、ABX(抗 IL-8 抗体)、重组人 IL-10 和 HuMaxIL-15(抗-IL15 抗体)。

[0100] 其它合适的治疗剂包括 IL-1 抑制剂。白细胞介素-1 是促炎性细胞因子,在作用上与 TNF- α 相似。例如,该蛋白质的某些抑制剂与开发来抑制 TNF- α 的抑制剂相似。一个这样的实例是 Kineret®(anakinra),是一种重组的、非糖基化形式的人白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)。其它合适的治疗剂是 AMG108,是一种单克隆抗体,可阻断 IL-1 的作用。

[0101] 如上提及的,疼痛本身可变成疾病状态。这个情况尤其真实的一个特别的部位是下背部和腿部。例如,间盘突出症是背部疼痛和坐骨神经痛的一个主要原因。坐骨神经痛或神经根病变,是向腿的后面辐射的疼痛,通常被认为是由坐骨神经根的刺激引起的。背部疼痛也可由椎管狭窄症引起,特征在于骨或软组织在椎管中过度生长,对相邻神经产生了相关压力。椎骨之间小关节的恶化、肿瘤、感染、骨折和周围软组织的感染也可引起背部疼痛。

[0102] 破坏椎骨的力量可通过拉伸、撕裂、缺血或压缩伤害脊髓。癌症可转移至脊柱,导致骨头破坏和脊髓压缩。对四肢长时间的、连续的压力会导致挤压伤。以前的脊柱手术都同时存在脊柱硬件,这使得脊柱僵直且易于受到额外伤害的攻击。在所有这些情况中,有对伤害的炎症反应。该反应可成为显著的、且通常是慢性的疼痛的来源。正是该反应,本发明可通过提供反应的激活剂的至少一种抑制剂来处置。在炎症来源上,或接近炎症来源的部位,提供了抑制剂或抑制剂的组合,并且以缓慢作用剂量提供,该剂量易于以有规律的间隔、连续地或按照需要来递送,以便管理炎症反应。例如,该剂量可通过可控施用系统的方式提供。兴奋性氨基酸,如谷氨酸和天冬氨酸,已经显示出在从神经发起的疼痛的发展中发挥着作用。具有打断的谷氨酸受体的小鼠,例如,已经显示出它们对疼痛反应的降低。谷氨酸与两个主要类别的受体结合:离子型谷氨酸受体(配体门控性离子通道)和代谢型受体(G 蛋白偶联受体)。脊髓中的离子型受体包括 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(AMPA)受体,和红藻氨酸受体(kainite receptor)。在本发明的这个方法中,一种或多种治疗剂可包括,例如,与 NMDA 受体、AMPA 受体和/或红藻氨酸受体结合的谷氨酸的拮抗剂或抑制剂。

[0103] 白细胞介素-1 受体拮抗剂、沙利度胺(thalidomide)(一种 TNF- α 释放抑制剂)、沙利度胺类似物(其通过巨噬细胞降低 TNF- α 产生)、骨形态发生蛋白(BMP)2 型和 BMP-4(胱冬肽酶 8 的抑制剂,一种 TNF- α 活化剂)、喹那普利(quinapril)(一种血管紧张素 II 的抑制剂,其上调 TNF- α)、干扰素如 IL-11(其调节 TNF- α 受体表达)和金精三羧酸(其抑制 TNF- α),例如,也可用于降低炎症的治疗剂。应该预期到,哪些情况下渴望使用上述物质的聚乙二醇化形式。

[0104] 其它治疗剂的实例包括 NF kappa B 抑制剂,如糖皮质激素,包括可乐定(clonidine);抗氧化剂,如二硫代氨基甲酸酯,和其它化合物,如柳氮磺吡啶[2-羟基-5-[-4-[c2-吡啶氨基]磺酰]偶氮]苯甲酸]。

[0105] 合适的治疗剂的进一步实例包括非固醇类抗炎药 (NSAIDs), 如替泊沙林 (tepoxalin)、水杨酸 (salicylates)、二氟尼柳 (diflunisal)、吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、托美汀 (tolmetin)、酮咯酸 (ketorolac)、双氯芬酸 (diclofenac)、酮洛芬 (ketoprofen)、芬那酸 (fenamates) (甲灭酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid))、烯醇酸 (enolicacids) (吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam))、萘丁美酮 (nabumetone)、塞来昔布 (celecoxib)、依托度酸 (etodolac)、尼美舒利 (nimesulide)、阿扎丙宗 (apazone) 和金 (gold); 其它实例包括类固醇 (steroids), 如皮质醇 (cortisol)、可的松 (cortisone)、氢化可的松 (hydrocortisone)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、莫泼尼松 (prednisone)、醋酸氢化泼尼松 (prednisolone)、甲基强的松龙 (methylprednisolone)、曲安奈德 (triamcinolone)、倍他米松 (betamethasone)、地塞米松 (dexamethasone)、丙酸倍氯米松 (beclomethasone) 和氟替卡松 (fluticasone)。

[0106] 本发明进一步可提供植入物, 所述植入物包括一种药物组合物, 该药物组合物包括一种或多种生物聚合物和至少一种治疗剂。生物聚合物的例子包括, 但不限于, 聚 (α -羟基酸)、聚 (交酯-共-乙交酯) (PLGA)、聚交酯 (PLA)、聚乙交酯 (PG)、聚 (α -羟基酸) 的聚乙二醇 (PEG) 共轭物、聚原酸酯、聚阿司匹林、聚磷酸肌酸、胶原蛋白、淀粉、壳聚糖、白明胶、褐藻酸、右旋糖酐、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇 (PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物 (聚活性)、甲基丙烯酸酯、聚 (N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PEO(plurionics)、PEO-PP0-PAA 共聚物、PLGA-PEO-PLGA、聚磷酸酯、聚酐、聚酯-酸酐、聚氨基酸、聚氨基酯-酯、聚磷嗪、聚己酸内酯、聚三亚甲基碳酸酯、聚对二氧环己酮、聚酰胺-酯、聚酮缩醇、聚甲醛、葡糖胺聚糖、透明质酸、透明质酸酯、聚乙烯-乙烯基乙酸酯、硅酮、聚氨酯、聚丙烯富马酸酯、聚脱氨酪氨酸碳酸酯、聚脱氨酪氨酸芳基化物、聚脱氨酪氨酸酯碳酸酯、聚脱氨酪氨酸酯芳基化物、聚环氧乙烷、聚原碳酸盐、聚碳酸酯或其共聚物或物理共混物或其组合。生物聚合物也可提供非直接 (即缓慢) 释放。合适的缓释生物聚合物的实例包括, 但不限于, 聚 (α -羟基酸)、聚 (交酯-共-乙交酯) (PLGA)、聚交酯 (PLA)、聚乙交酯 (PG)、聚 (α -羟基酸) 的聚乙二醇 (PEG) 共轭物、聚原酸酯、聚阿司匹林、聚磷酸肌酸、胶原蛋白、淀粉、壳聚糖、白明胶、褐藻酸、右旋糖酐、乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇 (PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物 (聚活性)、甲基丙烯酸酯、聚 (N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PEO(plurionics)、PEO-PP0-PAA 共聚物、PLGA-PEO-PLGA 或其组合。

[0107] 本发明也考虑到, 凝胶可与药物仓库植入物一起来使用, 只要该凝胶有足以容纳治疗剂的浓度, 即以粘性形式。

[0108] 治疗剂, 例如 BMP, 可以冻干形式提供, 且在胶原蛋白凝胶中重建, 或任何其它合适的凝胶载体。考虑能将治疗剂递送至靶标的任何合适的凝胶载体。在某些实施方案中, 剂量通过药物仓库植入物的方式提供, 被植入以便在靶位点或接近靶位点的部位提供所述剂量。

[0109] 在某些方面, 将含有治疗剂的药物组合物以有效量直接递送至损伤和 / 或发炎部位的能力是有问题的。正如此处所用, 所述药物组合物包括至少一种治疗剂, 作为药物仓库植入物的一部分; 和任选的稀释剂、赋形剂和其它药物学上可接受的试剂, 渴望适于提高的稳定性、制造、功效等等。

[0110] 期望靶递送系统能在目标时间段准确地、精确地且可靠地递送目标数量的药物。许多治疗剂相当昂贵,尤其是那些被配制、在延长时间段保持稳定性和功效的治疗剂。因此,通过靶递送系统有效地配置、加工、包装且递送所递送的治疗剂,具有其药物稳定性和功效的损失最小的能力,是期望的。期望适合本发明的靶向递送系统的药物组合物被仔细地配置,以可控、局部且直接的方式具有期望的医疗效果。在本发明的特征中,由于可控施用系统和药物组合物的独特组合,剂量选项有灵活性是可能的。药物本身可以是快速作用到长期作用的连续统一体。进一步,药物组合物本身可在快速释放或缓释的连续统一体范围内。仍然进一步,递送所述药物组合物的选项是一个连续统一体,包括但不限于,以一定时间间隔快速且重复递送至连续递送的范围内。递送可在期望时间段在期望部位发生,以便在病人体内充分地分配和吸收。有利地,当靶递送系统被植入时,递送能被指向一些部位,这些部位对于用传统方式而言是深处的、复杂的、疼痛的或危险的,和/或是达不到的。正如在整个说明书中所使用的,术语“一个(a)”和“一个(an)”目的是包括单个以及复数。在一个实施方案中,本发明提供了以可控方式的局部递送,如由本发明的靶递送系统提供的。在这样的实施方案中,可避免病人体中治疗剂水平连续的上上下下的循环,从而允许身体更加容易地调节治疗剂水平。因此可最小化副作用。

[0111] 本发明的靶递送系统可额外地包括,例如,一个灌注泵,该灌注泵可通过导管将药物组合物使用到脊柱附近,或一个或多个发炎关节附近;一个可植入的微型泵,所述可植入的微型泵可被插入到发炎部位或损伤或手术部位;一个可植入的控释设备(例如,美国专利号 6,001,386)中描述的设备);和一个缓释递送系统(如美国专利号 6,007,843 中描述的系统)。

[0112] 药物组合物也可以控释和缓释方式被施用,通过植入分散在仓库中的一种或多种治疗剂,如可随着时间推移在组织内分裂的聚合物基质,或以其他方式可被整合到提供一种或多种治疗剂的延迟释放的保护涂层内。

[0113] 合适的泵的一个实例是 **SynchroMed[®]** (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) 泵。所述泵有三个密封的室。一个室有电子模块和电池。第二个室有蠕动泵和贮液器。第三个室有惰性气体,惰性气体提供驱使药物组合物进入蠕动泵所需的压力。为了填充所述泵,通过贮液器加注口将药物组合物注射到可膨胀的贮液器中。惰性气体对贮液器产生压力,然后所产生的压力驱使药物组合物通过过滤器且进入到泵室中。然后药物组合物从泵室中泵出该设备,进入导管中,所述导管将指导其在靶部位沉积。药物组合物的递送速率可通过微处理器控制。这允许泵,在特定时间,或以设定的递送之间的时间间隔,用于被连续地递送类似数量或不同数量的药物组合物。

[0114] 可合适地适应本发明方法的潜在的药物递送设备,包括但不限于,那些已经被描述的设备,例如,在美国专利号 6,551,290 (Elsberry 等人),其描述了用于靶向特定药物递送的医学导管;美国专利号 6,571,125 (Thompson) 中描述的设备,该专利文献描述了一种可植入的医疗设备,用于控释生物活性剂;美国专利号 6,594,880 (Elsberry),该文献描述了一种实质内输注导管系统,用于将治疗剂递送至生物中的选择部位;和美国专利号 5,752,930 (Rise 等人),该文献描述了可植入的导管,用于将等体积的试剂输注至有间隙的部位。提供了适合在本发明中使用的其它设计,例如,在美国专利申请,如 US2002/0082583 (可预编程的可植入仪器,使用了反馈调节机制的药物传递系统方法),

US2004/0106914(一种微型贮液器渗透递送系统,用于控释化合物),US2004/0064088(一种小型、轻重量设备,用于递送液体药物),US2004/0082908(一种可植入的超小型输注设备),US2004/0098113(一种可植入的陶瓷阀泵组合器),和US2004/0065615(一种可植入的灌注泵,有一个可折叠的液压油室)。Alzet[®]渗透泵(Durect Corporation, Cupertino, California)也可有多种适合用于本发明所述方法的尺寸、抽运率和持续时间。

[0115] 本发明的聚合物可在用于本发明所述方法的持续性释放或缓释组合物的制备中使用。在一个实施方案中,进一步使用了赋形剂。在本发明的组合物中有用的赋形剂的量是可均匀地通过组合物分配活性试剂的量,如此以致,当它将被递送至需要赋形剂的病人时,它可被均匀地分散。可将治疗剂稀释至治疗剂可提供期望的有益的姑息或治疗结果之浓度,同时可最小化可因太高的浓度而发生的任何副作用。也可以有防腐效果。因此,对于具有高生理活性的治疗剂,将使用更多量的赋形剂。另一方面,对于表现出较低生理活性的治疗剂,将使用较少数量的赋形剂。一般而言,组合物中赋形剂的数量将在大约 50wt% (W) 至 99.9wt% (W) 之间,基于总组合物。对于具有特别高的生理活性的治疗剂,该数量将在大约 98.0%至大约 99.9% w 之间。

[0116] 通过本发明的方法和系统,释放治疗剂以降低或消除人对象或动物对象疼痛,对于缓解疼痛是有效的,尽管被施用给特定对象的一种或多种治疗剂中任意一种的数量是低于那些治疗剂数量的至少一个数量级,如 TNF- α 抑制剂或拮抗剂,这些数量被提供给经受全身性输注或注射的个体。通过提供一种或多种治疗剂至或接近发炎或神经破坏的部位,尤其是当那些治疗剂以控释方式被提供时,与传统的施用模式如口服或者经由注射有关的、必须被施用的治疗剂的数量被降低。这增加了治疗剂的药效,由于治疗剂被指向其作用将提供最大效果的组织,如神经根或脑部区域。尽管全身递送或通过静脉内注射的递送可提供充分水平的治疗剂,以产生期望结果,这也导致增加了不期望的副作用的风险,如当抗-TNF- α 组合物被重复施用时的感染风险,从而导致增加了病人的成本、不便利性和不舒服程度。

[0117] 用于本发明的有效剂量可由本技术领域的普通技术人员来确定,尤其是当已知特定治疗剂的有效全身性剂量时。如果治疗剂如本发明的方法和系统提供,那么典型地可将剂量降低至少 90%的全身性剂量。在某些实施方案中,对于给定的条件和病人,剂量被降低至少 75%、至少 80%或至少 85%的常用的全身性剂量。通常对剂量进行计算,每天释放最少数量的一种或多种治疗剂,尽管不要求每日施用。如果被施用不止一种药物组合物,这些药物组合物之间的相互作用被认为是相同的,且计算剂量。鞘内剂量,例如,可包括大约 10%的标准口服剂量。可选地,鞘内剂量的范围在大约 10%至大约 25%的标准口服剂量的范围内。

[0118] 本发明的靶递送系统可被定位,以便在引起或将引起炎症的损害部位释放,如手术部位,或者例如在损害或发炎部位的大约 0.5 至大约 10cm 的范围内,或者优选地小于 5cm。该部位可包括脊柱中的一个或多个部位,如颈椎、胸椎或腰椎之间,或者可包括位于发炎或损害关节的最接近区域内的一个或多个部位,如肩膀、臀部或其它关节。药物仓库植入物的植入可与手术同时发生,以便修复骨折,去除肿瘤等等,或者可在经历了疼痛尤其是慢性疼痛的个体中进行,慢性疼痛是更早损伤、伤害、手术、或其它炎症引发的结果。

[0119] 在一个实施方案中,靶递送系统包括一个椎体间泵和一个导管,所述导管有一个

近端和一个远端,该远端有一个开口,用来原位递送药物组合物,而且导管的近端被流体方式连接到椎体间泵上。

[0120] 剂量的定时也可通过医师、或其它适当的医疗卫生专业人才、或病人来确定,基于诸如疼痛的严重程度和持续时间这样的条件。施用治疗剂的持续时间、剂量间的间隔、剂量大小、剂量施用的连续性或自发性,都可由个体之医师适当地确定。在确定剂量的定时施用中,医疗卫生专业人才有选择权,如施用有效量的含有一种或多种治疗剂的药物组合物至病人体中的靶部位,其中所述一种或多种治疗剂通过靶向递送系统施用。

[0121] 施用可 (1) 被定位且保持, (2) 在至少一天至大约 6 个月的时间段内发生, (3) 是连续的或周期的。进一步,保健提供者有选择权,可选择具有靶释放速率的药物组合物。例如,靶释放速率是从大约 24 小时至大约 62 天。保健提供者随着病人在治疗期间提供的反馈可改变组合。因此,保健提供者有多个以前不能得到的选择权,尤其是在疼痛的治疗中,特别是慢性疼痛。

[0122] 本发明的方法、系统和反应物可有人类医疗和兽医用途,适合人类儿童和成人,以及其它哺乳动物。含有此处描述的治疗剂的可植入的控释设备或组合物,在骨科手术期间,可被放置,以最小化发炎和相关疼痛,且降低常常导致慢性疼痛的刺激,所述慢性疼痛本身可成为疾病状态。

[0123] 在兽医用途中,本发明的靶递送系统和方法可用于降低与骨科手术或者损伤有关的疼痛,或与感染或发炎相关的骨科或神经破坏。所述方法,对于较大的动物如马、或较小的宠物如猫和狗,尤其有用。

[0124] 对于人类医疗用途,本发明的可控施用系统和方法可被用于缓解,例如,与回旋肌腱群损伤或修复相关的疼痛、关节疼痛或修复、颞下颌关节障碍、肌腱炎、类风湿和骨关节炎、腕管综合症、韧带疼痛或修复、或靶肌肉疼痛减轻。本发明所适合的临床指征的实例包括急性和慢性背痛和腿痛,无论是什么来源的疼痛。在一个实施方案中,治疗剂以低于当前剂量被递送至临近被刺激的神经根。治疗剂可在几天至几个月的时间段被递送,这要根据临床指征。所述定向的且可控的递送是有利的,作为某些药物,例如 TNF- 抑制剂,发挥作用以降低免疫系统的抵抗感染的能力,因此可导致感染和其它负面事件。最小化药物 (在这种情况下是治疗剂) 的数量和靶向递送部位,是当前可得到的一个显著的改进。进一步,治疗选择权的通用性,例如,根据意愿修饰剂量和递送是独特的。保健卫生提供者可更加应答病人的反馈,或者改变临床表现。其它发炎疾病也可使用本发明来治疗。治疗剂可被单独、组合、或同时递送。可同时治疗一个或多个椎间盘水平,具有多个被靶向的颈椎、胸椎、腰椎或多个区域。治疗剂可在间盘间、临近间盘、或肌肉内被使用。治疗剂可被指向,以便抑制 TNF- α 、环氧合酶 2、前列腺素 E2、发炎调节剂如谷氨酸、激肽如缓激肽、和 P 物质的效果,例如,如前边所描述的。

[0125] 本发明可用于骨质疏松症、骨关节炎和类风湿关节炎的预防和治疗。例如,尤其已知类风湿关节炎有发炎源,以及治疗剂,如 TNF- α 作用的抑制剂,可用于缓解与这些状况相关的疼痛,尤其是当用本发明的植入物和方法递送时。假体周围骨溶解是全关节置换后的一种主要的并发症。人工关节表面和聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 粘固剂可产生人工关节磨损颗粒,所述人工关节磨损颗粒可导致慢性炎症反应和破骨细胞骨再吸收 (人工关节磨损诱导的骨溶解),从而导致植入物的机械失败。TNF 和 IL-1 已经显示出介导人工关节磨

屑诱导的、或人工关节磨损颗粒诱导的骨溶解。根据本发明的可控施用系统和方法的 TNF 抑制剂在植入部位的可控和直接递送,提供了一种防止植入相关骨溶解的方法。骨溶解,通常,不管是人工关节磨损屑诱导的或由其它因素引起的,由于它通常在单一部位如关节置换手术的部位发生,是一种使用本发明的可控施用系统和方法的适当的治疗靶标。而且,由于 TNF- α 已经被发现可诱导破骨细胞样细胞,且破骨细胞是吸收骨头的细胞, TNF- α 抑制剂的缓慢且直接(定位)施用,尤其是如果与骨诱导因子如 BMP、GDF、LMP 或其中两者的组合来组合使用,例如,可提供疼痛缓解和骨头吸收的抑制。

[0126] 类似地,恶性或良性骨肿瘤通常与骨吸收相关。在肿瘤被去除的情况下,部分地被去除,或者在肿瘤保留的情况下,有相当程度的疼痛。本发明的方法和系统提供了一种方式,用于缓解这样的疼痛,且使癌症病人更加舒服,以及抑制骨头吸收或刺激该部位的骨头生长。

[0127] 在一个实施方案中,本发明的方法可通过靶递送系统提供,所述靶递送系统包括:一个椎体间或类似的药物泵;一个任选的导管,被流动地连接到泵上,以便为从泵转运到靶部位的至少一种药物组合物提供渠道;和治疗数量的至少一种治疗剂,例如 TNF 抑制剂。在一个实施方案中,这样的系统也可包括至少一种修饰的释放药用载体,用于所述至少一种治疗剂。

[0128] 在一个备选的实施方案中,仓库可包括:至少一种调释药用载体,用于至少一种治疗剂;和一种治疗上有效量的至少一种治疗剂,例如 TNF 抑制剂。靶向递送系统可作为试剂盒被提供,包括至少一个以无菌包装提供的仓库,和在一个包装中的至少一整份的至少一种治疗剂,这样当治疗剂被引入体内时,以无菌形式被提供。这样的试剂盒也包括至少一个包装,含有至少一整份的至少一种治疗剂,以及一种或多种调释药用载体。所述试剂盒也可提供调释载体,其中含有一种治疗剂,调释载体被封闭或部分封闭在基质或包容设备中,以便完全或部分地包容调释载体,基质或包容设备在无菌包装中被提供,适合使用至少一种治疗剂植入到需要治疗的体内靶部位中。

[0129] 一种治疗上有效量的抗炎剂被施用给需要所述治疗的病人。抗炎剂选自 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18、GM-CSF、M-CSF、MCP-1、MIP-1、RANTES、ENA-78、OSM、FGF、PDGF 和 VEGF。预期在本发明中使用的多种抗炎剂描述在美国专利申请公开文本 20030176332 中,将该文献引入此处作为参考。

[0130] 为了此处的目的,“肿瘤坏死因子- α (TNF- α)”指人 TNF- α 分子,包括 Pennica 等人的 Nature, 312:721 (1984) 或者 Aggarwal 等人, JBC, 260:??2345 (1985) 中描述的氨基酸序列。术语“人 TNF- α ”(此处被简写为 hTNF α , 或简单地简写为 hTNF), 正如此处所用,目的也指作为 17kD 分泌形式和 26kD 膜相关形式存在的人细胞因子,所述人细胞因子的生物活性形式包括非共价结合的 17kD 分子的三聚体。hTNF α 的结构被进一步描述在,例如, Pennica, D. 等人 (1984) Nature 312:724-729; Davis, J. M. 等人 (1987) Biochemistry 26:1322-1326; 和 Jones, E. Y., 等人 (1989) Nature 338:225-228 中。术语人 hTNF α 目的是包括重组人 rhTNF α , 可通过标准重组表达方法制备,或可商购 (R&D Systems, 目录号 210-TA, Minneapolis, MN)。hTNF α 也指 TNF。

[0131] 术语“TNF- α 抑制剂”包括干扰 TNF- α 的生物功能的试剂,通常通过与 TNF- α 结合且中和其活性来干扰。TNF- α 抑制剂的实例包括依那西普 (etanercept) (Enbrel[®],

Amgen)、英夫利昔 (infliximab) (Remicade[®], Johnson and Johnson)、人抗 -TNF 单克隆抗体阿达木单抗 (Adalimumab) (D2E7/HUMIRA[®], Abbott Laboratories)、CDP571 (Celltech) 和 CDP870 (Celltech) 以及抑制 TNF- α 活性的其它化合物, 这样当施用给遭受障碍或处于遭受障碍的风险的对象时, 其中在所述障碍中 TNF- α 活性是有害的, 则所述障碍就可被治疗。该术语也包括在美国专利号 6, 090, 382 ; 6, 258, 562 ; 6, 509, 015, 以及美国专利申请序列号 09/801, 185 和 10/302, 356 中描述的每一个抗 -TNF- α 人抗体和抗体部分, 这些文献中的每份文献引入于此作为参考。

[0132] 在一些实施方案中, 在本发明中被用作治疗剂的骨诱导组合物或因子进一步包括治疗上有效量的在药物上可接受载体中的基本上纯骨诱导的或生长因子或蛋白, 以便刺激或诱导骨头生长。优选的骨诱导因子是重组人骨形态发生蛋白 (rhBMPs), 这是因为它们能以相对有限的供给得到, 并且不会传染感染性疾病。更优选地, 骨形态发生蛋白是 rhBMP-2、rhBMP-7 或其杂二聚体。然而, 预期到了任何骨形态发生蛋白, 包括指定为 BMP-1 到 BMP-13 的骨形态发生蛋白。BMPs 可以从 Genetics Institute, Inc., Cambridge, Mass 得到, 并且也可由本技术领域的普通技术人员制备, 正如在 Wozney 等人的美国专利号 5, 187, 076 ; Wozney 等人的 5, 366, 875 ; Wang 等人的 4, 877, 864 ; Wang 等人的 5, 108, 922 ; Wang 等人的 5, 116, 738 ; Wang 等人的 5, 013, 649 ; Wozney 等人的 5, 106, 748 ; 和 PCT 专利号 Wozney 等人的 W093/00432 ; Celeste 等人的 W094/26892 中描述的。包括在本发明范围内的骨诱导因子是 BMP-1、BMP-2、rhBMP-2、BMP-3、BMP-4、rhBMP-4、BMP-5、BMP-6、rhBMP-6、BMP-7 [OP-1]、rhBMP-7、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-13、BMP-14、BMP-15、BMP-16、BMP-17、BMP-18、生长和分化因子、GDF-5、软骨来源的形态发生蛋白、LIM 矿化蛋白、血小板来源的生长因子 (PDGF)、转化生长因子 (TGF- β)、胰岛素相关的生长因子 -I (IGF-I)、胰岛素相关生长因子 -II (IGF-II)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、 β -2- 微球蛋白 (BDGF II) 和 rhGDF-5。所有骨诱导因子被考虑到, 不管是如上获得的, 还是从骨头分离得到的。从骨头分离骨形态发生蛋白的方法描述在 Urist 的美国专利号 4, 294, 753 和 Urist 等人的 81PNAS371, 1984 中。重组 BMP-2 可以大约 0.4mg/ml 至大约 2.5mg/ml 的浓度使用, 优选地接近大约 1.5mg/ml。然而, 任何骨形态发生蛋白被考虑到, 包括被指定为 BMP-1 到 BMP-18 的骨形态发生蛋白。

[0133] 骨生长诱导因子, 可以以任何合适的方式, 作为本发明的药物仓库植入物的治疗剂被供应。成骨因子, 优选 BMP, 可以以冻干形式或以任何其它合适的液体或凝胶载体的形式提供。考虑到了能将蛋白递送至植入物的任何合适的介质或载体。优选地, 用缓冲溶液补充媒介物, 正如本领域已知的。

[0134] 术语“滑膜关节”指两个或多个骨头的可移动关节。关节由滑液腔定义, 其含有滑液体积, 衬有滑液膜, 且被纤维囊包围。相对的骨表面之每一个被一层软骨覆盖。软骨和滑液降低了关节接合的骨表面之间的摩擦, 且使平滑移动成为可能。滑膜关节可进一步通过其形状来区分, 它们的形状控制了它们允许的移动。例如, 铰链接合关节像门上的铰链一样发挥作用, 允许仅仅一个平面上的弯曲和延伸。一个实例是肱骨和尺骨之间的肘。球窝关节, 如臀部, 允许在几个平面上同时移动。髁状 (或椭圆) 关节, 如膝盖, 允许在一些位置而不是其它位置上, 在不止一个平面上运动。例如, 伸长的膝不允许有旋转, 但当膝是弯曲时, 则允许一些旋转。枢轴关节, 如肘 (桡骨和尺骨之间), 允许一根骨头绕着另一根骨头旋转。鞍状关节就是由于它们的鞍状形状而如此命名, 如拇指 (掌骨和腕骨之间), 且允许在多个

方向的运动。最后,摩动关节,如在手腕的腕骨中,允许大量运动,但不能太远距离。

[0135] 滑膜关节,包括但不限于,肩(孟肱骨和肩锁骨)、肘(尺骨-上腕骨、桡骨-肱骨小头和桡尺近侧)、前臂(桡尺、桡骨腕骨、尺骨腕骨)、手腕(桡尺远侧、桡骨-腕骨、尺骨-腕骨、腕骨间)、手(腕骨-掌骨、掌指骨、指间)、脊柱(椎间)、臀、膝、脚踝(胫距、胫腓)和足(距下、距舟、跗间、跗跖、跖骨指骨、指间)。

[0136] 在一些实施方案中,例如植入物可用亲水材料形成,如水凝胶,或可用本技术领域已知的生物相容性弹性材料形成,包括硅酮类、聚氨酯、聚烯烃,如聚异丁烯和聚异戊二烯,硅酮类和聚氨酯的共聚物,氯丁橡胶,腈,硫化橡胶及其组合。在一个优选的实施方案中,硫化橡胶通过硫化过程使用共聚物产生,所述共聚物例如在 Summers 等人的美国专利号 5,245,098 中描述的,是用 1-己烯和 5-甲基-1,4-己二烯得到的。优选的亲水材料是水凝胶。合适的水凝胶包括天然水凝胶,和那些用聚乙烯醇、丙烯酰胺如聚丙烯酸和聚(丙烯腈-丙烯酸)、聚氨酯、聚乙二醇、聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮)、丙烯酸酯如聚(2-羟基乙基甲基丙烯酸酯)和丙烯酸酯与 N-乙烯基吡咯烷酮的共聚物、N-乙烯基内酰胺、丙烯酰胺、聚氨酯和聚丙烯腈形成的水凝胶,或者可能用其它可形成水凝胶的类似材料形成。水凝胶材料可进一步被交联,为植入物提供进一步的强度。不同类型聚氨酯的实例包括热塑性或热固聚氨酯、脂肪族或芳族聚氨酯、聚醚聚氨酯、聚碳酸酯聚氨酯和硅聚醚聚氨酯。其它合适的亲水聚合物包括天然发生的材料,如葡甘露聚糖凝胶、透明质酸、多糖,如交联的含羧基多糖及其组合。本发明的植入物可至少部分地用生物相容性材料。而且,在一些实施方案中,植入物可用可植入材料形成,如适合在骨头中植入、在软骨中植入和/或在关节中植入的其它生物材料。尤其是,植入物可至少部分地用在植入过程中可保持其完整性的材料形成。这可通过阻止植入物中的裂缝或者缝隙而帮助防止在载体中的药物的泄漏。在一些实施方案,植入物贮液器可从如下材料构建,即金属如钛、镍钛、不锈钢、阳极化铝,或钽,或者塑料如聚乙烯、尼龙或聚氨酯。植入物也可包括允许植入物骨整合的材料或改性材料,即允许骨内长。其它合适的材料对本领域普通技术人员将是显而易见的。而且可使用这些材料的组合。

[0137] 本发明的植入物可具备在其外表面中定义的表面特征。例如,在端壁上可形成突出,而不是槽。这样的突出可形成直线的平侧形状,椭圆形隆起,双凹面隆起,正方体隆起,或者任何其他凸出形状,这提供了充分的端部-帽子或者工具接合端部力量,以及驱动抓握力,以便容许传递插入力矩,而不打断或者以其他方式损害该隆起。仍然可对植入物定义其它表面特征。正如上面提及的,植入物的外表面可定义倒钩或其它表面特征,这样可稳定与组织以介面方式接触的药物仓库植入物,且降低微运动。

[0138] 本发明的药物仓库植入物可被设计,放置且定位在滑膜关节、椎间盘间隙、椎管或周围的软组织内或附近。在一个实施方案中,药物仓库植入物在对象期望位置内的预期放置和定位区域,将不会引起对骨头、软骨表面或组织的破坏;这是由于它是使用锚定设备放置且固定的。

[0139] 在一些实施方案中,设备在病人体中的放置可以是滑膜关节的关节内区域,在这个区域,没有介面关节软骨。设备可被放置在,例如,膝囊内部,膝囊是非承重的且可从滑膜关节的关节表面上去除。该设备可附着在滑膜关节内,从而允许持续暴露在滑液流下,且导致抗炎或成骨治疗剂的释放;而在给定关节的运动范围内,不会破坏关节并置的表面。

[0140] 根据本发明的另一个实施方案,治疗剂,例如,抗炎剂或骨诱导因子,可被包装为充气的含脂质的微球。充气的含脂质的微球在其外表面可进一步包括生物相容性聚合物。本发明提供了,治疗剂也可以冻干状态包含在微球中,以便在一段延长的时间段内保持其稳定性和活性。类似地,本发明也提供了,治疗剂可以冻干状态包含在仓库中,以便在一段延长的时间段内保持其稳定性和活性。

[0141] 合适的气体的非限定性实例是空气、氮气、二氧化碳、氧气、氩气、氟气、氙气、氦气、氦气、或其任意和全部组合。进一步,多种氟化气态化合物,如多种全氟化碳、氢氟烃和六氟化硫气体可在充气微球的制备中使用。

[0142] 对于生物相容性脂质体材料,优选地,这样的脂质体材料通常被认为在本质上是“两亲的”(即极性脂质),这意味着一方面具有亲脂性,即疏水特征,而另一方面且同时具有亲水特征的任何物质的组合物。脂质可选地是单层形式,单层脂质被用于形成单层的(单个层的)结构。可选地,单层脂质可用于形成一系列的同心单层,即寡聚层或复层,并且这样的结构也被认为在本发明的范围内。

[0143] 合适的脂质的非限定性实例是脂肪酸、lysolipids、有饱和以及不饱和脂质的磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、二十五酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、鞘脂类糖脂(sphingolipidsglycolipids)、糖脂、硫苷脂、糖鞘脂、磷脂酸、棕榈酸、硬脂酸、花生四烯酸、油酸、脂质负荷聚合物(lipids bearing polymers)、脂质负荷磺化单糖、二糖、寡糖或多糖、胆固醇、胆固醇硫酸酯和半琥珀酸胆固醇、生育酚半琥珀酸酯、有醚和酯连接脂肪酸的脂质(lipids with ether and ester-linked fatty acids)、聚合脂质体、二乙酰磷酸酯(diacetyl phosphate)、磷酸二鲸蜡酯、硬脂胺、心磷脂、具有长度为6-8个碳的短链脂肪酸的磷脂、有不对称酰基链的合成磷脂(例如有一个6个碳的酰基链和另一个12个碳的酰基链)、神经酰胺、非离子脂质体、聚氧乙烯脂肪醇、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇羟基硬脂酸甘油酯(glycerol polyethylene glycoloxystearate)、聚乙二醇蓖麻醇酸甘油酯(glycerol polyethylene glycolricinoleate)、乙氧基化大豆甾醇、乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯聚合物、和聚氧乙烯脂肪酸硬脂酸酯;甾醇脂肪酸酯,包括胆固醇硫酸酯、胆固醇丁酸酯、胆固醇异丁酸酯、胆固醇棕榈酸酯、硬脂酸胆固醇酯、羊毛甾醇醋酸酯、麦角甾醇棕榈酸酯、和正丁酸植物甾醇酯;糖酸的甾醇酯、糖酸和醇的酯、糖和脂肪酸的酯、皂甙、二月桂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、二棕榈酸甘油酯、甘油和甘油酯、长链醇、双半乳糖甘油二酯、6-(5-胆甾烯-3-β.-基氧)己基-6-氨基-6-脱氧-1-硫代-β.-D-吡喃半乳糖苷、6-(5-胆甾烯-3-β.-基氧)己基-6-氨基-6-脱氧-1-硫代-α.-D-吡喃甘露糖苷、12-(((7'-二乙基氨基香豆素-3-基)羰基)甲基-氨基)-十八酸,N-12-(((7'-二乙基氨基香豆素-3-基)羰基)甲基-氨基)-十八酰基-2-氨基棕榈酸,胆固醇)4'-三甲基铵基)丁酸酯、N-琥珀酰二油酰基磷脂酰乙醇胺、1,3-二棕榈酰-2-琥珀酰甘油和/或其组合。

[0144] 适合本发明的实施方案的聚合物可以是天然的、半合成的或合成的。适合在本发明中使用的例证性的天然聚合物包括天然发生的多糖,例如聚阿拉伯糖(arabinans)、果聚糖、岩藻聚糖、半乳聚糖、聚半乳糖醛酸、葡聚糖、甘露聚糖、木聚糖(例如菊粉)、左聚糖、岩藻多糖、角叉藻聚糖、半乳卡洛糖、果胶酸、果胶、直链淀粉、出芽短梗霉聚糖、糖原、支链

淀粉、纤维素、右旋糖酐、石耳素、壳多糖、琼脂糖、角质素、软骨素 (chondroitin)、皮肤素、透明质酸、褐藻酸、黄原胶、淀粉和多种其它天然均聚物或杂聚物,如含有如下一种或多种的那些天然均聚物或杂聚物:醛糖、酮糖、酸或胺:赤藓糖、苏糖、核糖、阿拉伯糖、木糖、来苏糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖、赤藓酮糖、核酮糖、木酮糖、阿洛酮糖、果糖、山梨糖、塔格糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、麦芽糖、纤维二糖、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、门冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、葡糖醛酸、葡糖酸、葡糖二酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸、葡糖胺、半乳糖胺、和神经氨酸和其天然发生的衍生物。例证性的半合成聚合物包括羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和甲氧基纤维素。适合在本发明中使用的例证性的合成聚合物包括聚乙烯(例如聚乙二醇、聚氧乙烯和聚对苯二甲酸乙二酯)、聚丙烯(例如聚丙烯)、聚氨酯(例如聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基氯和聚乙烯基吡咯烷酮),聚酰胺包括尼龙、聚苯乙烯、聚乳酸、氟化碳氢化合物、氟化碳(例如聚四氟乙烯)、和聚甲基丙烯酸甲酯、及其衍生物。

[0145] 本发明实施方案的充气含脂质微球体可被制备,例如,通过在存在气体的情况下,在低于脂质的凝胶状态至液晶状态相变温度的温度下,震荡含脂质的水溶液来制备。震荡必须是充足的力量,以导致形成微球,尤其是稳定微球。震荡必须通过旋流,如通过漩涡,侧侧或上下运动进行。不同类型的运动可被组合在一起。而且,震荡可通过震荡容纳水脂质溶液的容器而发生,或通过震荡容器内的水溶液不需要震荡容器本身来发生。优选地,运动以大约 2 度到大约 20 度之间的弧线形式往返,更优选地是大约 6.5 度。应该考虑到,弧线和往返频率是决定所形成的充有气体和气态前体的微球的数量和大小的关键。优选地,本发明的实施方案,往返次数,即完全循环振荡,在每分钟大约 1000 至大约 20000 的范围内。

[0146] 产生本发明实施方案的充气含脂质微球体的其它技术是可得到的,这对本技术领域的普通技术人员将是显而易见的。技术人员可使用冻融,以及诸如超声波、螯合物透析、均质化、溶剂注入、微乳化、自发形成、溶剂汽化、弗氏压碎器技术、可控去污剂透析法和其它已知技术产生这样的微球。然后可用光学显微镜测量用上面描述的方法产生的充有气体和气态前体的微球的尺寸。应该确定,所测量的最大尺寸的微球在大约 50 至大约 60 μ m 的范围内,最小尺寸为大约 8 μ m。平均尺寸应该在大约 15 至大约 20 μ m 的范围内。

[0147] 然后通过 8、10 或 12 μ m "NUCLEPORE" 膜,使用 Swin-Lok Filter Holder, (Nuclepore Filtration Products, Costar Corp., Cambridge, Mass.) 和 20cc 注射器 (Becton Dickinson & Co., Rutherford, N. J.) 过滤充有气体和气态前体的微球。膜可以是 10 或 12 μ m "NUCLEPORE" 膜 (Nuclepore Filtration Products, Costar Corp., Cambridge, Mass.)。10.0 μ m 过滤器被放置在 Swin-Lok Filter Holder 中,帽子被牢固地向下上紧。震荡脂质基的微球溶液,通过 18 号针头转移至 20cc 注射器中。大约 12ml 的充气泡沫溶液可被放置在注射器中,注射器被以螺旋方式拧紧到 Swin-Lok Filter Holder 上。注射器和过滤器支持器组合器被颠倒,以便较大的充有气体和气态前体的微球可升高到顶部。然后,将注射器轻轻地推动,充有气体和气态前体的微球以此方式被过滤。

[0148] 通过 10.0 μ m 过滤器挤压后,充有气体和气态前体的微球的存活率(在挤压过程后保留的充有气体和气态前体的微球的数量)是大约 83-92%。在手动挤压之前,泡沫的体积是大约 12ml,水溶液的体积是大约 4ml。在手动挤压后,泡沫的体积是大约 10-11ml,水溶液

的体积是大约 4ml。

[0149] 光学显微镜可被再次用于确定被挤压的充有气体和气态前体的微球的大小分布。确定出,所测量的微球的最大尺寸在大约 25 至 30 μ m 的范围内,最小尺寸是大约 5 μ m。平均尺寸范围在大约 8 至大约 15 μ m。现在将在下述非限定性实例中描述根据本发明的特定实施方案。也将理解到,这些实施方案仅仅是本发明的原理和应用的例证。因此将理解到,可以对例证性的实施方案做多种修饰,并且可设计其它安排,只要不背离权利要求定义的本发明的精神和范围。

[0150] 在一个特定应用中,本发明考虑到药物仓库植入物,正如图 1 所绘图描述的。图 1 是杆状药物仓库植入物 10 的横剖面视图,其包括一个或多个倒钩 12,这些倒钩用作锚设备来最小化一旦被植入的植入物在病人组织中的移动。在下文中,术语“杆状”目的是表明,任何有纵轴的形状,即,沿着一个方向比其它方向长;横过纵轴的横截面形状可以是任何形状,但优选椭圆形或圆形。植入物 10 包括杆状(或子弹形)主体 14,该主体 14 是用生物降解材料形成的。在备选的实施方案中,主体可用非生物降解材料形成。非生物降解主体可以是多孔中空室,填充了治疗剂,治疗剂是单独的或者被整合到可降解聚合物中。可能期望使主体不可降解,这样能在其已经释放了它的内容物后回收。或者非生物降解主体可以是小泵,其将内容物从孔、端口或插管中推出。用于主体 14 的合适的可生物降解材料的非限定性实例包括聚原酸酯(POE)、聚乳酸羟基乙酸(poly(lacticglycolic acid)(PLGA))多糖(Saber 技术)、聚己内酯(polycaprolactone)、聚延胡索酸酯(polyfumarate)、酪氨酸聚碳酸酯(tyrosine polycarbonate)等等。主体 14 是固体实心的,治疗剂 16 全面分散在形成主体 14 的材料中。治疗剂 16 的分散甚至可在整个主体 14 中是均匀的。可选地,治疗剂 16 的浓度可随着距离主体 14 的纵向中心线的距离的函数而改变,或者随着沿着纵向中心线 18 的距离的函数而改变。随着主体 14 的可生物降解材料在组织内降解,治疗剂 16 被释放。合适的缓释材料可被用于主体 14,以便运载一种或多种治疗剂 16,且控制一种或多种治疗剂 16 的释放。例如,微球被用于封装治疗剂;然后含治疗剂的微球在主体 14 中被分散。一个或多个 12 作为一个锚系统,被设计允许主体 14 沿着纵轴 18 向前平移运动,而阻止向后平移运动。特别地,倒钩 12 从主体 14 延伸出来,沿着纵轴 18 指向后边。倒钩 12 可用与产生主体 14 的材料相同的材料形成,或者用不同的材料形成。例如,倒钩 12 可用比主体 14 的第一材料降解更慢的第二材料形成,且附着在通过主体 14 的纵向中心线 18 巡行的这样的第二材料的核心上。本发明提供了生物可降解性的梯度变化的其它设计,以便在第二材料释放其内容物时在适当的位置容纳所述仓库。倒钩可以是符合含治疗剂的仓库的“扣压(snap-on)”部件。在该实施方案中,生产加载有药物的仓库的制备是较为容易的,从而不是注射成模将倒钩加到仓库上。倒钩 12 可以围绕药物仓库植入物 10,相对于彼此,轴向对齐或者圆周方向间隔开分布。在某些实施方案中,植入物 10 可被设计为可在关节内粘附。植入物 10 的宽度从大约 1mm 至大约 6mm,长度从大约 5mm 至大约 20mm。设备 10 的合适的长度和宽度的选择将依赖于靶向植入物部位,这在具有本领域普通技能的技术人员的能力范围内。

[0151] 图 2 是另一个植入物 20 的横剖面视图。对于前述实施例,植入物 20 包括一个或多个倒钩 22,所述倒钩 22 允许植入物 20 向前运动,而妨碍了向后运动,从而用作锚系统,将植入物 20 锚定在靶向递送部位内。植入物 20 包括一个杆状壳 24,是用不可生物降解的材

料形成的,如聚乙烯、聚甲醛树脂 (delrin)、聚氨酯。可选地,壳 24 可用生物降解材料形成,所述生物降解材料可在植入物部位相对慢地降解。合适的材料包括 POE、PLGA、PLA、PGA 和所有其它标准的可降解聚合物。壳 24 形成腔 25,一种或多种治疗剂 26 被配置在腔 25 中。治疗剂 26 可以是,例如,冻干形式,分散在载体中,包含在微球中,或者以其它合适的方式包裹在腔 25 中。壳 24 对治疗剂 26 是可渗透的,然而,是被包裹的,以便治疗剂 26 可扩散通过壳 24,且进入周围组织中。

[0152] 例如,在壳 24 容纳含治疗剂微球的情况下,壳 24 可包括多个孔,微球通过这些孔,随后将治疗剂释放在靶组织中或附近。可选地,微球可将治疗剂释放在壳 24 中,然后治疗剂可通过孔扩散通过壳 24 到达靶组织,或者被从设备中水压式 (hydrolocally) 被泵出来。治疗剂 26 的扩散速率可通过壳 24 的厚度、通过壳 24 中孔的数量和直径、或者通过治疗剂或其中包埋了治疗剂的媒介物 (白明胶、POE、PLGA 等等) 的浓度控制。倒钩 22 可用与壳 24 相同的材料形成,且可以以任何合适的方式配置在壳 24 的外表面周围。如果壳 24 是用可生物降解材料形成的,所用材料的类型和厚度应该足以确保:所有或者接近所有治疗剂已经在整个壳 24 被基本上损害之前,分散到周围组织中。

[0153] 图 3 是另一个植入物 30 的侧视图。植入物 30 可以是固体实心的,正如在植入物 10 中,或者壳样的,正如在植入物 20 中。植入物 30 有一个杆状外表面 34,包括在所述外表面 34 内部的治疗剂通过外表面 34 分散,如上面讨论的。一个或多个第一倒钩 32 和一个或多个第二倒钩 36 从外表面 34 延伸出来。第一倒钩 32 沿着纵轴 38 向后指,以防止植入物 30 向后运动 (即与纵向中心线箭头 38 表明的方向相对的运动);第二倒钩 36 沿着纵轴 38 向前指,以防止植入物 30 向前运动 (即沿着纵向中心线箭头 38 的运动)。倒钩 32 和 36 因此用作锚系统,将植入物 30 保持在靶向递送部位;也就是,锚系统可防止植入物 30 向前和向后平移运动。

[0154] 上述实施例中的倒钩 12、22、32、36 可有弹性;也就是,它们朝着纵轴 18、28、38 的中心线是可压缩的。这有助于植入物 10、20、30 的靶向递送。例如,如图 4 中所示,植入物 40 可通过靶递送系统 41 被释放在靶部位,靶递送系统 41 可以是导管、注射器或任何其它合适的设备。正如所示,靶递送系统 41 可包括插管 43,植入物 40 被安置在插管 43 中。植入物 40 有弹性倒钩 42,其程度让它们可从插管 43 出来。

[0155] 图 5 是另一个实施方案植入物 50 的侧视图。植入物 50 有一个杆状外表面 54,从所述外表面 54 洗脱包含在其中的治疗剂。一个或多个延伸物 52 从外表面 54 延伸出来,适合防止植入物 50 的向前和向后平移运动,并且所述延伸物因此用作锚系统,将植入物 50 保持在靶递送部位。延伸物 52 可有弹性,因此一旦从靶递送设备释放就可伸长。延伸物 52 指向离纵轴 58 基本上 90 度的方向。延伸物 52 提供的锚系统也可防止植入物 50 的旋转运动。

[0156] 本发明的植入物可包括射线标记物,其有助于植入物成像,从而在植入物的靶向递送中也是这样。射线标记物可用任何合适的材料形成,如前边讨论的,可以是,例如环形或以小颗粒分散在整个植入物中。图 6 描述了使用了环形射线标记物的植入物 60。正如所示,一个或多个射线成像式的活性环 62 被放置在植入物 60 的主体 64 中或者之上。每个环 62 以预定位置放置在主体 64 中,因此当被成像时,可使医师确定植入物 60 的位置和方向。图 7 提出了另一个可能的射线标记物的实施方案,射线标记物被用于本发明的植入物。植

入物 70 包括一个主体部分 74, 该主体部分 74 容纳且洗脱治疗剂。射线成像式的活性物质的小微粒 72 有规律地分散在整个主体部分 74 中或分散到主体部分 74 上。微粒 72 的成像提供了主体部分 74 在靶组织中的位置和方向的清晰指示。可选地, 微粒 72 可根据预定模式图案配置在主体部分 74 中或之上; 通过微粒 72 给出的该模式图案的成像将为主体部分 74 的位置和方向类似地提供固体参考。

[0157] 图 8 是另一个植入物 80 的侧视图。植入物 80 有一个逐渐变细的杆状主体部分 84, 从其延伸出来的是第一锚定系统 82 和第二锚定系统 86, 将植入物 80 固定在靶组织位置内。第一锚定系统 82 被配置为一个或多个倒钩 82, 所述倒钩相对于纵向中心线箭头 88 表示的向前 (或插入) 方向, 指向后边。倒钩 82 因此防止植入物 80 从植入物部位退出。倒钩 82 是可伸缩的。第二锚定系统 86 是一个端盖 86, 该端盖 86 适应于与组织面毗邻。端盖 86 的前表面 89 与组织面接触, 因此阻止了植入物 80 的向前直移运动, 正如中心线箭头 88 标明的。倒钩 82 和端盖 86 都可用与主体部分 84 相同的材料形成。主体部分 84 可是中空或实心的, 且可以是或者不可生物降解, 正如前面描述的。主体部分 84 含有且洗脱期望的治疗剂。尽管治疗剂可分散在整个主体部分 84 中, 以及在倒钩 82 和端盖 86 中, 可能期望仅仅将治疗剂配置在主体部分 84 的前面区域中。例如, 可期望将治疗剂仅仅配置在主体部分 84 的前面三分之二处, 如箭头 81 标明的。可选地, 可期望仅仅在主体部分的前半部分有治疗剂, 如箭头 83 标明的, 或者仅仅前面三分之一, 如箭头 85 标明的。实际上, 可期望仅仅在主体部分 84 的尖端区域 87 中配置有治疗剂。因此, 根据所选择的区域 81、83、85、87, 治疗剂将仅仅从植入物的特定区域 81、83、85、87 洗脱。包括治疗剂的主体部分 84 的前端 81、83、85、87 可被称作植入物 80 的活性端。端盖 86 可与主体部分 84 形成, 即与主体部分 84 成为主体, 或者可作为一个单独元件被提供。如果作为一个单独元件被提供, 端盖 86 和主体部分 84 应该有相应的匹配元件, 能在主体部分 84 已经被配置在靶组织部位后, 使医师将端盖 86 附着在主体部分 84 上。任何合适的匹配系统可被使用, 例如机械式的压扣或螺纹固定。

[0158] 正如图 9 中所示, 本发明的植入物 90 可被放置在间盘 91 中, 以缓解椎间盘源性疼痛。将被治疗的间盘 91 被夹心在两个椎骨 93 之间。植入物 90 被插入到间盘 91 的内部区域中, 如间盘的环形纤维化或髓核。这些实施方案已经实现, 例如在图 4 中所示, 通过中空插管。插管退回, 展开倒钩。植入物 90 有一个锚定系统 92, 从植入物 90 延伸出来, 紧紧地保持约束在靶向组织部位上的植入物 90, 从而防止植入物 90 在间盘 91 内的向前和向后运动。植入物 90 也有活性区域 94, 将治疗剂 96 洗脱到间盘 91 中。洗脱的治疗剂 96 的浓度梯度可从植入物 90 的活性区域 94 延伸出 1cm 到远至 5cm。

[0159] 图 8 的植入物 80 显示了被配置在图 10 中滑膜关节 100 的滑液腔 102 中。所描述的关节 100 是理想的滑膜关节, 但大致接近膝盖上的股骨-胫骨关节。显示了植入物 80 的例证性的放置。在这个实施例中, 植入物 80 放置在关节中, 远离骨头。正如所示, 端盖 86 的前表面 89 毗邻滑膜 104, 从而可防止植入物 80 向前运动, 进入到关节 100 中。类似地, 倒钩 82 可防止植入物 80 从关节 100 中退出。植入物 80 的活性端 106 洗脱治疗剂 108, 进入腔 102 的滑液中。

[0160] 图 11 是另一个植入物 110 的侧视图。植入物 110 包括一个逐渐变细的、杆状主体部分 114, 和一个从主体 114 延伸出来的缝合线 112。主体 114 可以是中空的或实心的, 如前

面描述的,可用生物降解或非生物降解材料形成。主体 114 含有且可洗脱治疗剂。整个主体 114 可以是活性的(即洗脱治疗剂),或相反可在预定位置有一个活性区域,如更早对于其它实施方案表明的。缝合线 112 可用生物降解或非生物降解材料形成。如果用生物降解材料形成,可期望选择用于缝合线 112 的材料,所述材料显著地比主体 14 降解慢。正如所示,缝合线 112 从主体 14 的中心区域 116 进入,基本上环航主体 114,然后从中心区域 116 离去。缝合线 112,从主体部分 114 延伸出来,用作用于植入物 110 的锚定系统。通过将缝合线 112 绑定到相邻组织上,可以将植入物 110 安全地保持在靶组织部位,因此阻止植入物 110 在靶组织部位内的平移运动,或平移运动而离开靶组织部位。

[0161] 图 12 显示了另一个植入物 120,该植入物 120 类似地使用了缝合线 122。正如在植入物 110 中,缝合线 122 可仅仅在主体部分 124 下边横过。在植入物 120 中,然而,缝合线 122 从主体 124 的第一端区域 126 进入主体部分 124,并且从主体 124 的第二端区域 128 结束。相对于纵轴 129,端区域 126 和 128 可包括,例如主体部分 124 的第三个外部。

[0162] 图 13 所示为另一个实施方案的植入物 130。对于植入物 130,缝合线 132 进入到主体 134 的第一端点 136 上或附近,基本上沿着纵向中心线 139 在主体 134 中横过,从主体 124 的第二个端点 138 结束,或在主体 124 的第二个端点 138 的附近结束。端点 136、138 由主体 134 的纵向中心线 139 定义。

[0163] 应该考虑到,几个药物仓库设计 110、120、130 都可在关节囊中使用,使用缝合线 112、122、132 来保持仓库 110、120、130 在关节囊内部。图 14 表明,例如,图 11 的植入物 110 在滑膜关节 140 中的放置。主体 114 的子弹形尖端方便植入物 110 插入通过关节囊组织 142,且最小化组织损害。用钝针头在关节囊 142 上产生一个非常小的孔,然后逐渐变细的杆 114 被慢慢地推动通过该孔,从而慢慢地拉伸组织分离,以最小化组织撕裂。一旦杆 114 被完全插入,关节囊 142 中的孔自己关闭。包埋在杆 114 中的缝合线 112 被留下,通过囊 142,以便被拉紧且在关节囊 142 的外部打结,驱使仓库 110 压到关节囊 142 内部。使仓库 110 压到关节囊 142 内部,将阻止仓库 110 受到正常关节 140 运动的干扰。

[0164] 图 15 显示了放置在滑膜关节 150 中的图 12 的植入物 120。缝合线 122 从关节囊 152 中两个关节结束。缝合线 122 的末端可被一起或单独包扎。该设计提供了容纳仓库 120 压到关节囊 152 内部的优势,不会旋转及潜在地干扰关节 150 的运动。

[0165] 几个植入物设计被预期可在椎间盘和关节囊中使用,其包括珠状形仓库,沿着缝合线串在一起。这样的实施方案的植入物 160 被描述在图 16 中。与早先讨论的实施方案类似,微粒 164 可以是固体的、生物降解材料,如聚合物,可加载有治疗剂;可选地,微粒 164 可形成用治疗剂包裹的腔,并且可通过腔的壁分散。微粒 164 洗脱配置在靶组织部分的治疗剂。缝合线 162 可以是可生物降解的或不可生物降解的材料。从植入物 160 的末端延伸出一个任选的针头或倒钩 166,用作锚固装置,所述针头或倒钩 166 将绳 160 保持在靶组织部位,如间盘或关节囊。

[0166] 植入物 160 任选地沿着发炎组织的路径定位治疗剂洗脱微粒 164,导致治疗剂更有效的分布和临床效果。正如图 17 中所示,绳 160 可通过插管 170 被植入,插管 170 包括微粒 164 的绳 160,其被植入到,例如椎间盘、关节或软组织内部期望远离的内部,然后将倒钩 166 展开到软组织(如环)中,且慢慢地缩回插管 170,这将导致植入物 160 从插管 170 中被拔出。通过固定,例如,固定植入物 160 的前沿,锚固装置 166 将微粒 164 保持在期望

有治疗剂的位置。图 18 和 19 示意性说明了被放置在靶组织部位的植入物 160。用钝针头在椎间盘 180 或关节囊 192 中产生了一个非常小的孔,插管通过这个孔被插入以便植入微粒 164 的线 160。例如,正如图 18 中所示,植入物 160 可被放置在间盘 180 中,锚固装置 166 包埋在间盘 180 的纤维环中。微粒 164 可在间盘 180 内部,然后沿着神经根 182 外部延伸。正如图 19 所示,植入物 160 可被横跨关节 190 被放置,这导致治疗剂在关节 190 的滑液腔 194 中更均匀的分布。植入物 160 末端上的缝合线 162 可被绑定在关节囊 192 上,以便将植入物 160 锚定在关节 190 内。

[0167] 本发明提供了将治疗剂施用给靶组织部位的另一个方法。正如图 20 中所示,靶组织部位可以是椎管 200 或椎管 200 周围的组织,如间盘 202 或神经根 204。脊髓 206 延伸通过椎管 200,这由椎骨 208 提供。正如前面讨论的,封装期望治疗剂的微球 209 可以以已知方式形成。然后这些微球体 209 被放置到椎管 200 中,例如通过将含有微球 209 的载体注射到椎管 200 中。然后微球 209 将治疗剂洗脱到椎管 200 中。微球 209 可分散到周围组织,如神经根 204 或间盘 202。可选地,为了主要给椎间盘 202 单独提供治疗,含治疗剂的微球 209 可被直接注射到椎间盘 202 中。正如图 21 中所示,加载了治疗剂的微球 219 可被注射到滑液腔 212 中,以治疗关节 210。注射器或类似设备可被用于将微球 219 放置到关节腔 212。

[0168] 微球,非常像液体,可相对快地分散,这依赖于周围的组织类型,因此可分散治疗剂。在一些情况下,这是期望的;在其它情况下,更期望约束治疗剂,被紧紧地限制到明确定义的靶部位上。本发明考虑到了粘附凝胶的使用,以便如此限制治疗剂分散。这些凝胶可被放置,例如,放置在间盘间隙、椎管或周围组织、或关节间隙如滑液腔中。在这个实施方案中,凝胶是粘附的和 / 或可凝固的凝胶,以便停留在关节间盘中恰当的位置。

[0169] 在一个实施方案,仓库包括粘附凝胶,所述粘附凝胶包括通过凝胶均匀地分布的治疗剂。凝胶可以是任何合适的类型,正如之前说明的,应该有足够的粘性,以防止凝胶一旦被放置从靶递送部位迁移;凝胶应该,在效果上,“贴”在靶组织部位上。凝胶可以,例如,一旦与靶组织接触或者从靶向递送系统放置后,可凝固。靶递送系统可以是,例如,注射器、导管或任何其它合适的设备。靶递送系统可将凝胶注射或喷射进入或者到靶组织部位上。治疗剂可在凝胶被放置在靶组织部位之前被混合到凝胶中。凝胶可以是生物降解的。对于非凝固凝胶,它们可以是售出预混合状的且仅仅被递送;但对于粘附和 / 或可凝固凝胶,它们可能需要两个组分递送系统,混合所述两种组分,然后一旦注射以激活化学过程,从而导致它们粘住或者固定下来。

[0170] 图 22 示意性说明了凝胶 212,注入了治疗剂,并且被放置在靶组织部位、神经根 210 周围。凝胶 212,一旦被放置,或者是有粘性的或者是固体的,保持治疗剂紧紧地结合在神经根 210 上,从而提供治疗上有效量的治疗剂至神经根 210,同时剂量梯度在凝胶 212 区域外部快速地降落。治疗剂因此被紧紧地靶在神经根 210 上。

[0171] 可选地,胜于将治疗剂直接混合到凝胶中,本发明也考虑到将微球分散在凝胶中,微球加载了治疗剂中。在一个实施方案中,微球提供了治疗剂的缓释。仍然在另一个实施方案中,凝胶,是可生物降解的,防止微球释放治疗剂;微球因此不能释放治疗剂,直到它们已经从凝胶中被释放。该实施方案被描述在图 23 中,显示了被放置在神经根 220 和靶组织部位周围的凝胶 222。多个微球 226 被分散在凝胶 222 中,所述微球 226 封装期望的治疗剂。

虚线 227 表示凝胶 222 的原始放置区域；实线 225 表示，由于凝胶 222 的降解，凝胶 222 当前的放置区域。

[0172] 微球体 226 因此从凝胶 222 中被释放。这些微球 228 中的一些微球一旦从凝胶 222 中释放就会降解，因此可释放治疗剂。

[0173] 应该考虑到，局部递送设备，如泵或者类似设备，可被用于将微球递送至靶组织部位。类似地，泵被用于递送本发明的凝胶，或者有微球或者没有微球，递送至靶部位。同时另案待审的美国专利申请号 11/091,348 中提出了局部递送系统的实例，将该文献引入于此作为参考。

[0174] 以前没有公开仓库植入物递送抗炎或合成代谢类固醇化合物至椎间盘或关节的用途。在本发明中公开且考虑的特定设计提供了一种将仓库植入物插入到间盘或关节囊中的方式，该方式最小化了对组织的破坏和对正常关节运动的干扰。也防止仓库迁移离开发炎组织，且允许药物更均匀的分布。

[0175] 说明书中所引用的所有申请，包括专利申请和非专利申请，指示了本发明所属的技术领域的普通技术人员的技术水平。所有这些申请被完全引入于此作为参考，如果特别地且单独地表明每个单一申请被引入作为参考，这与完全引入作为参考在相同程度上是相同的。

[0176] 尽管此处已经参考特定实施方案对本发明进行了描述，应该理解到，这些实施方案仅仅是对本发明原理和应用的例证性说明。因此应该理解到，可以对例证性的实施方案做多种修饰，也可设计其它方案，只要不背离下述权利要求定义的本发明的精神和范围。

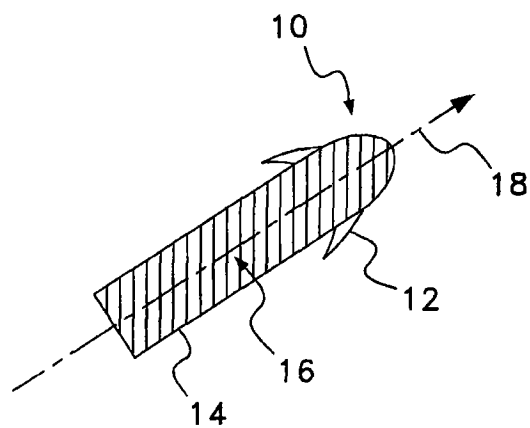


图 1

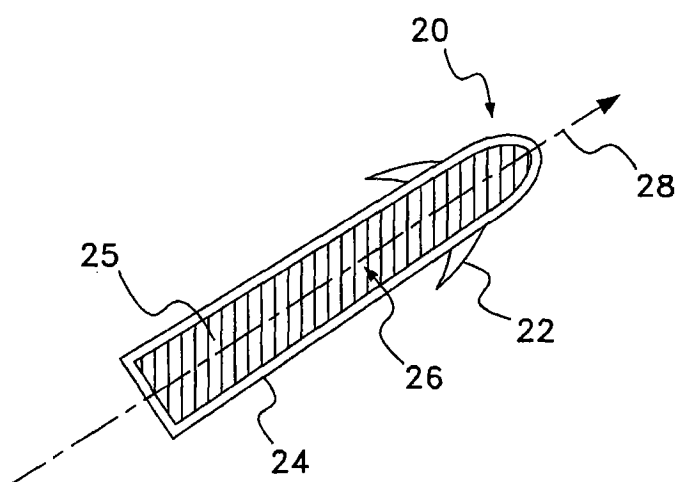


图 2

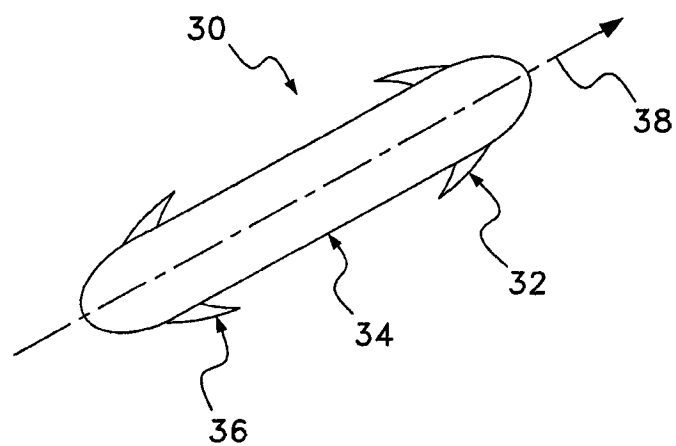


图 3

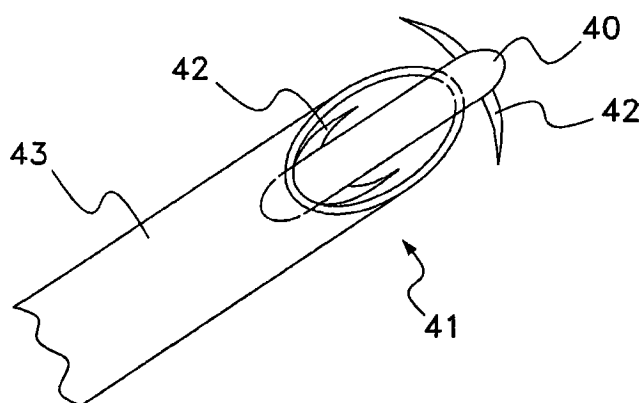


图 4

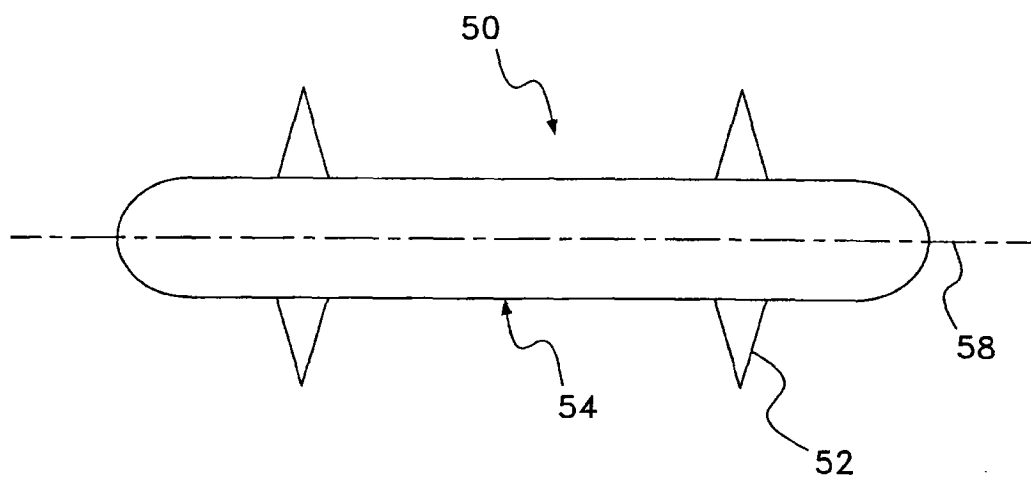


图 5

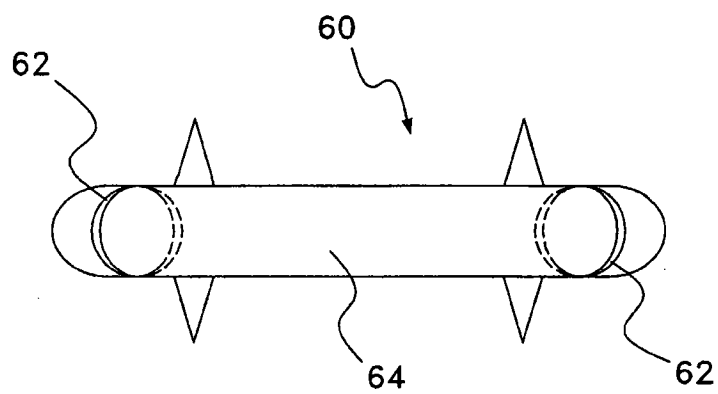


图 6

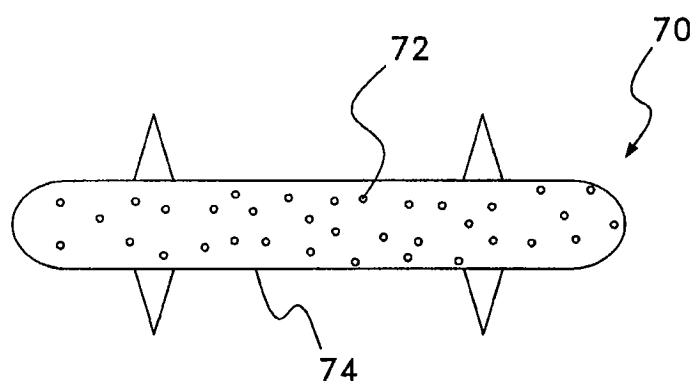


图 7

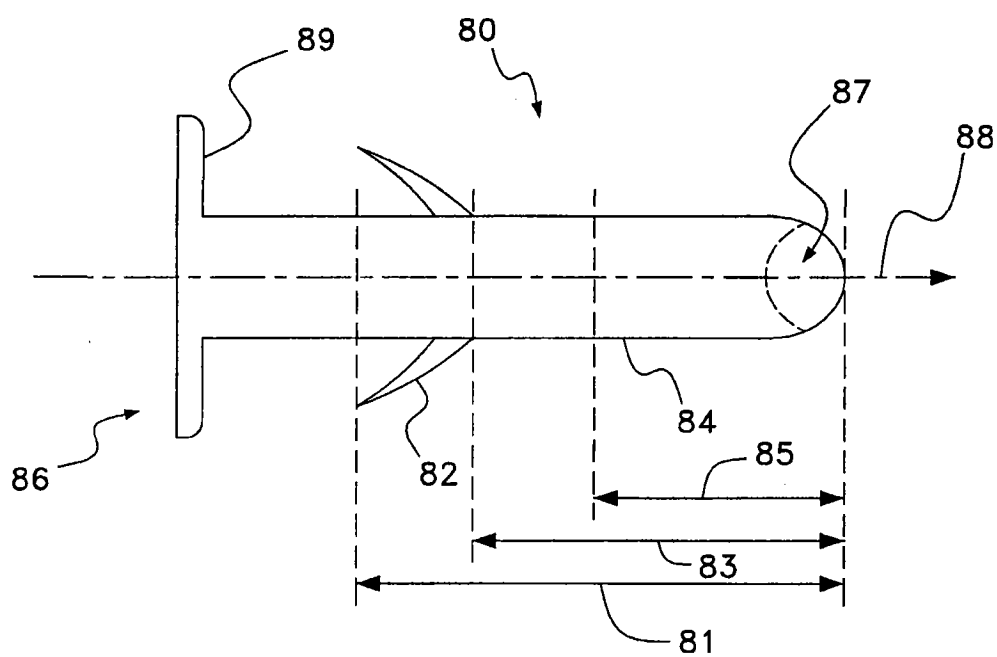


图 8

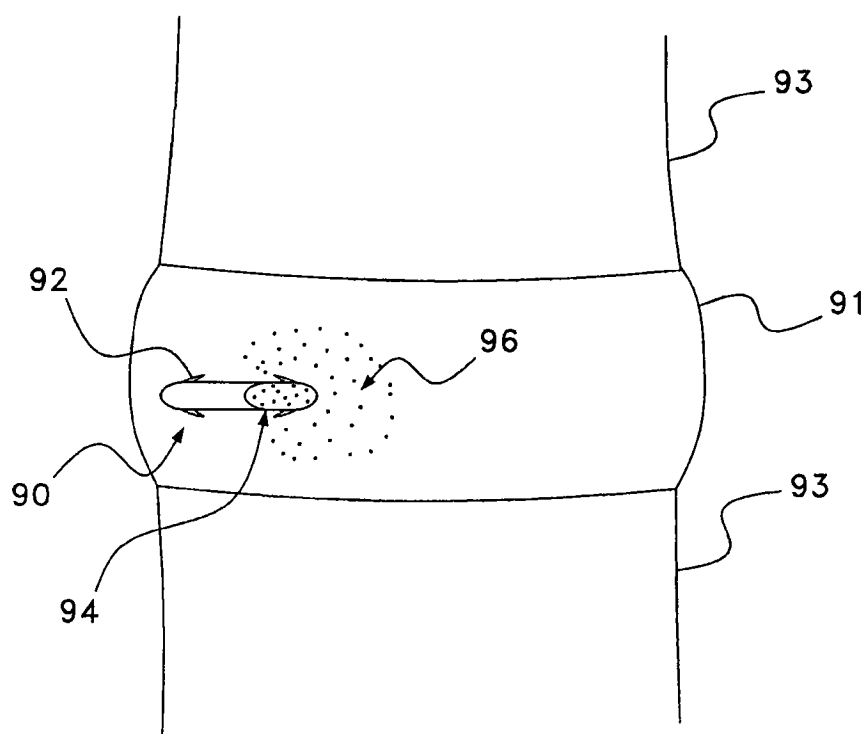


图 9

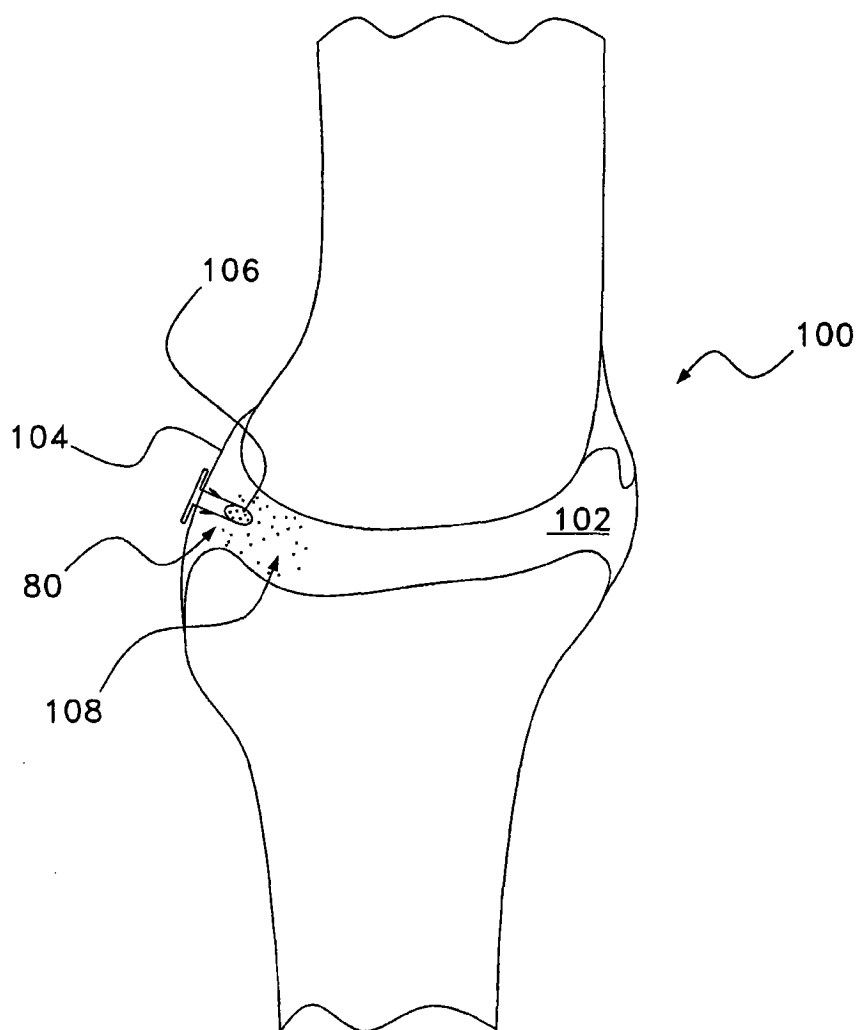


图 10

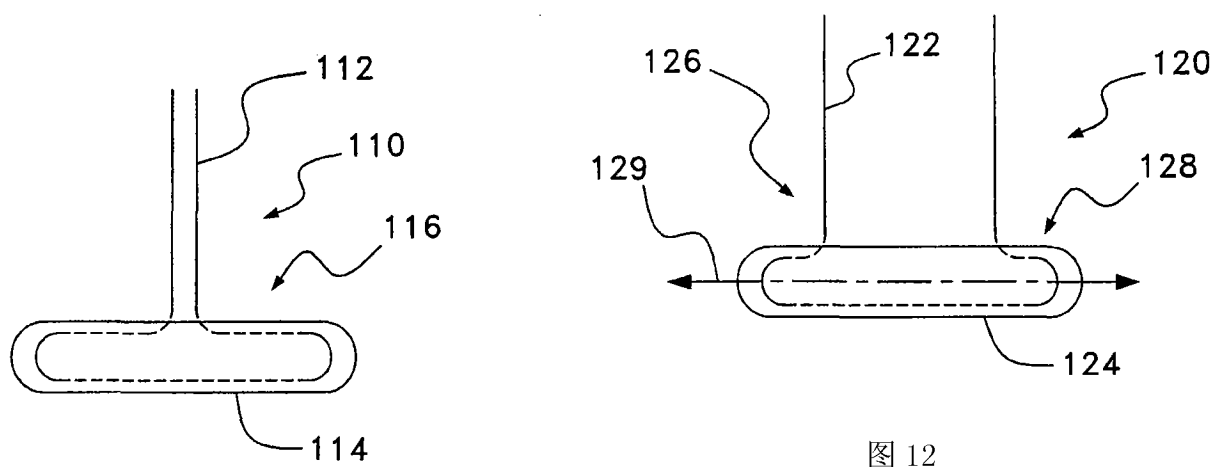


图 11

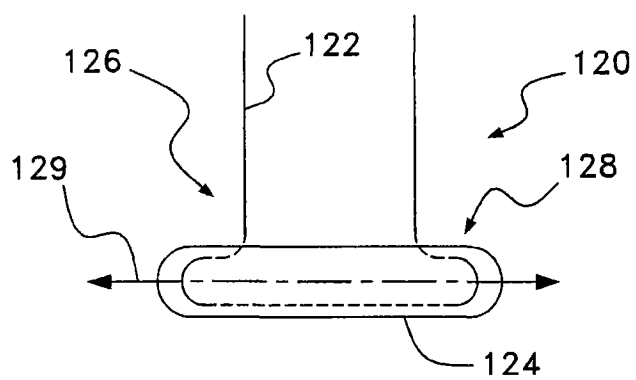


图 12

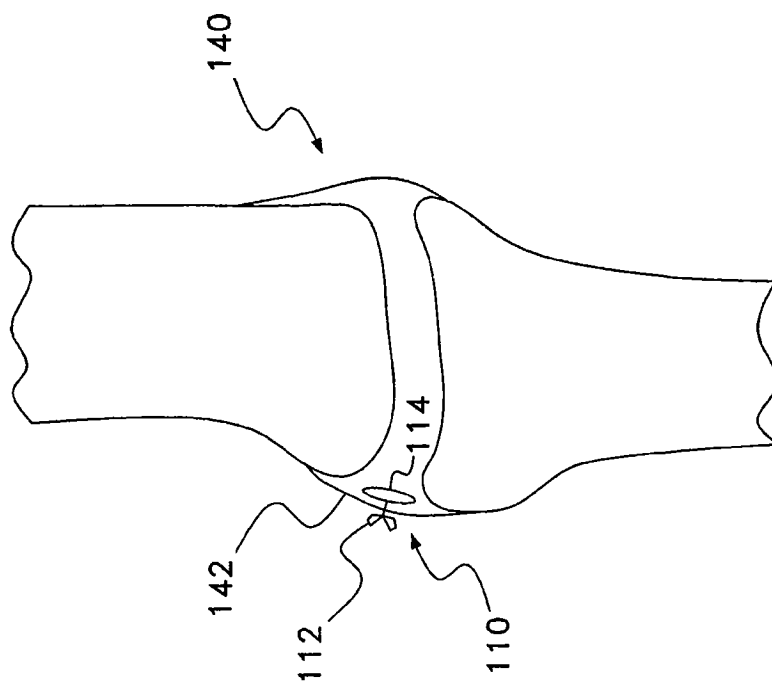


图 14

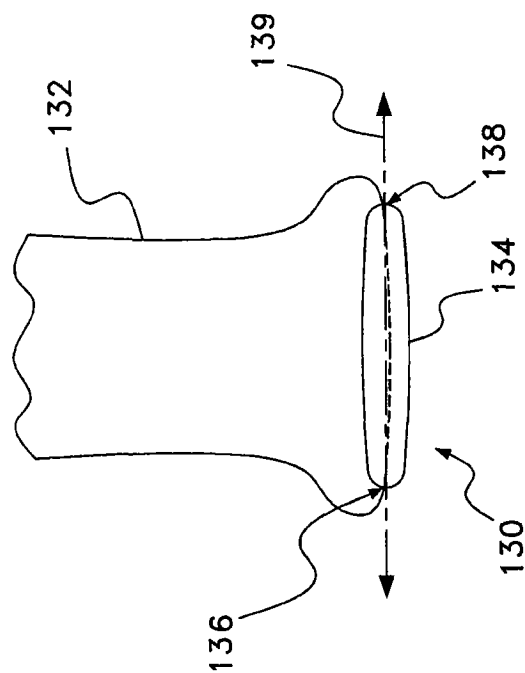


图 13

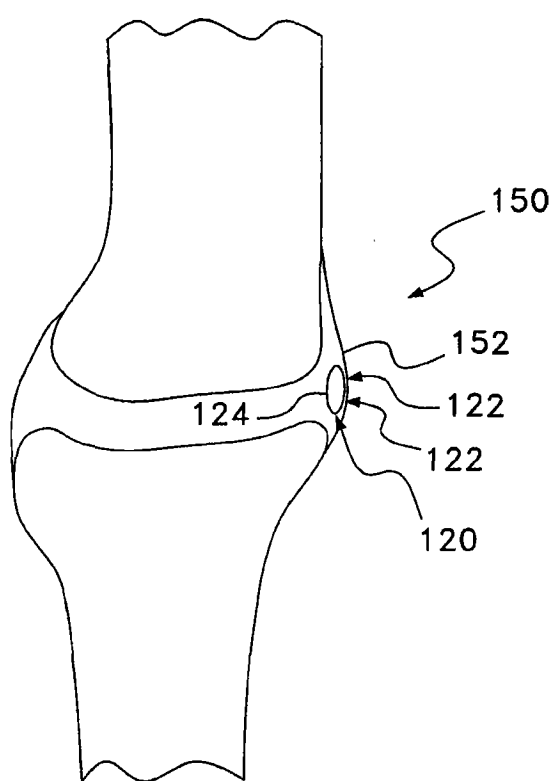


图 15

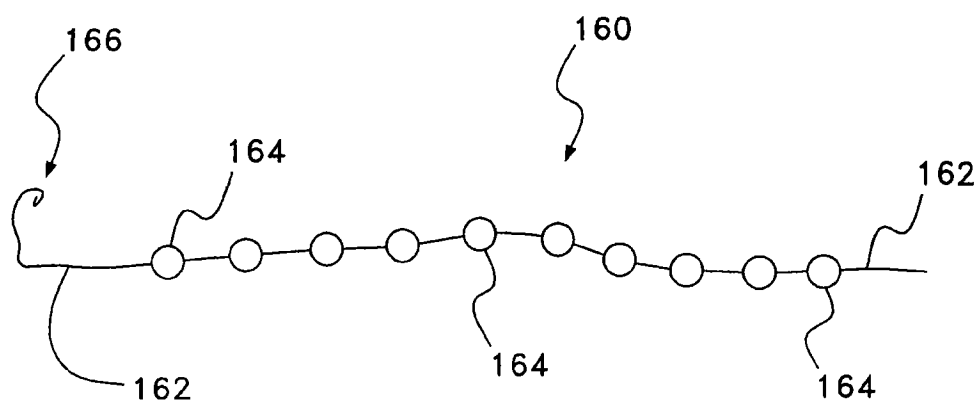


图 16

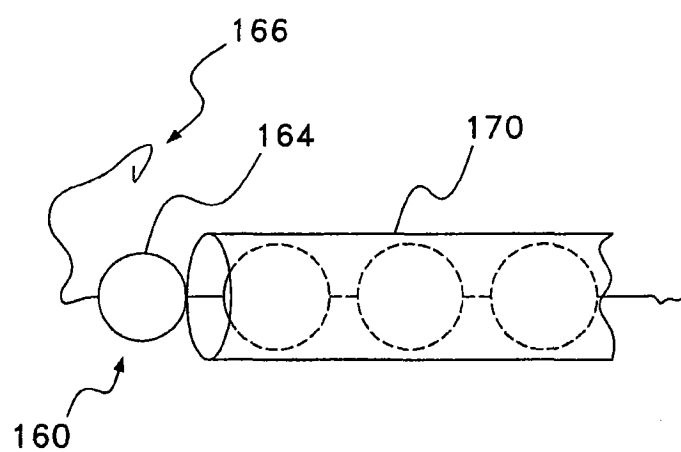


图 17

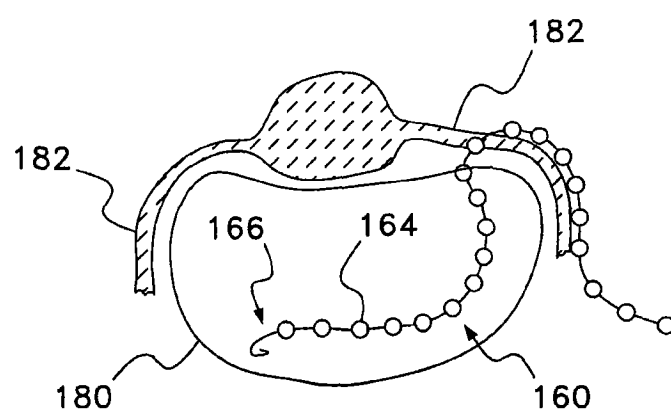


图 18

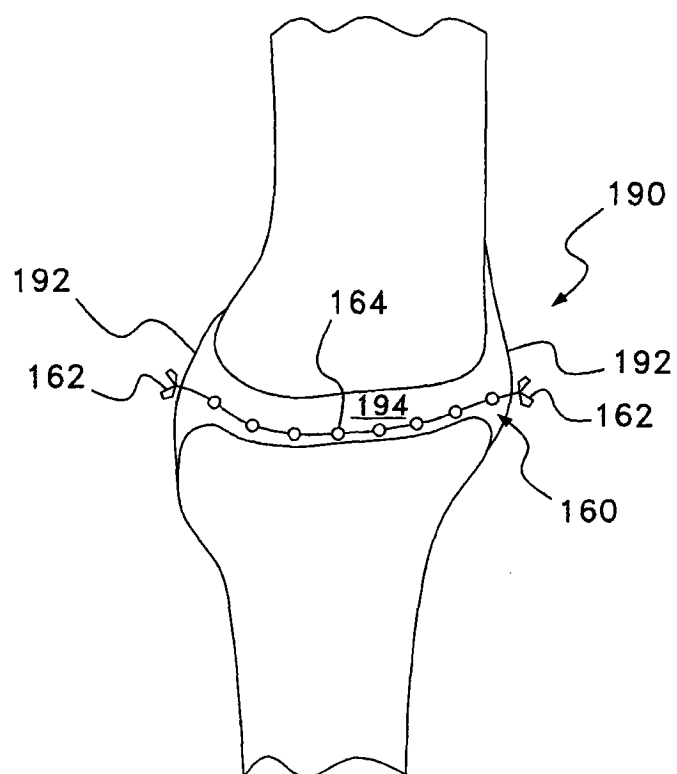


图 19

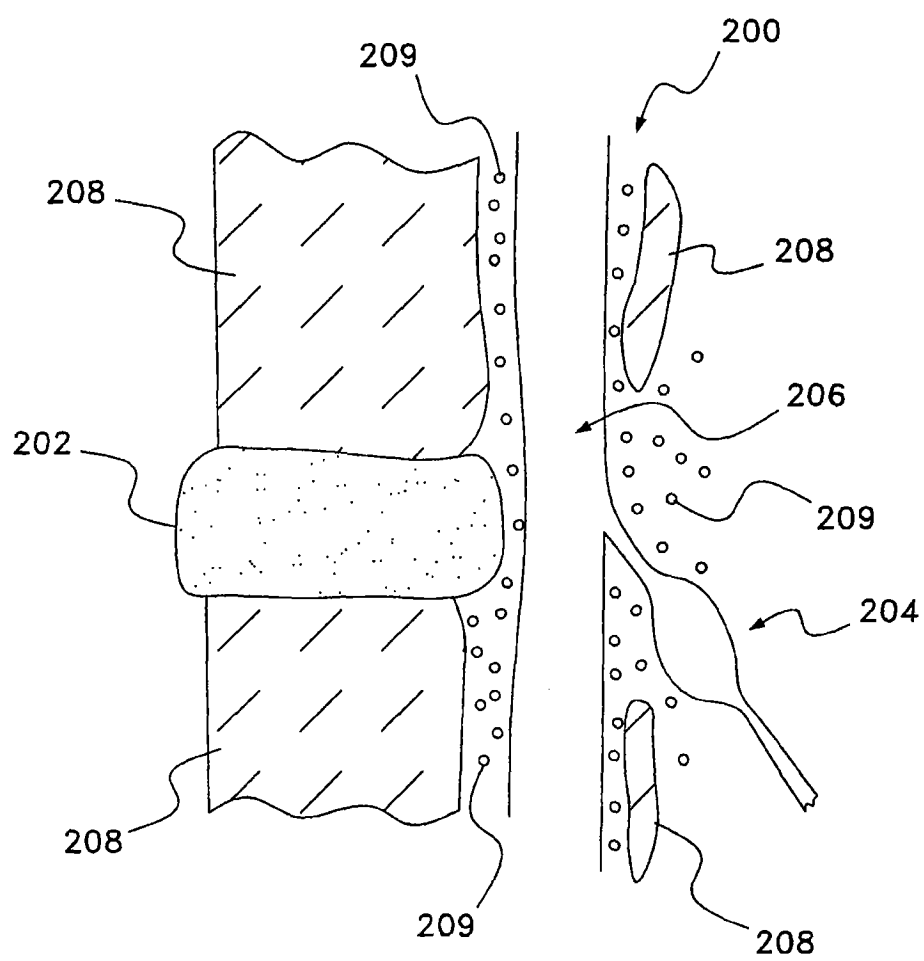


图 20

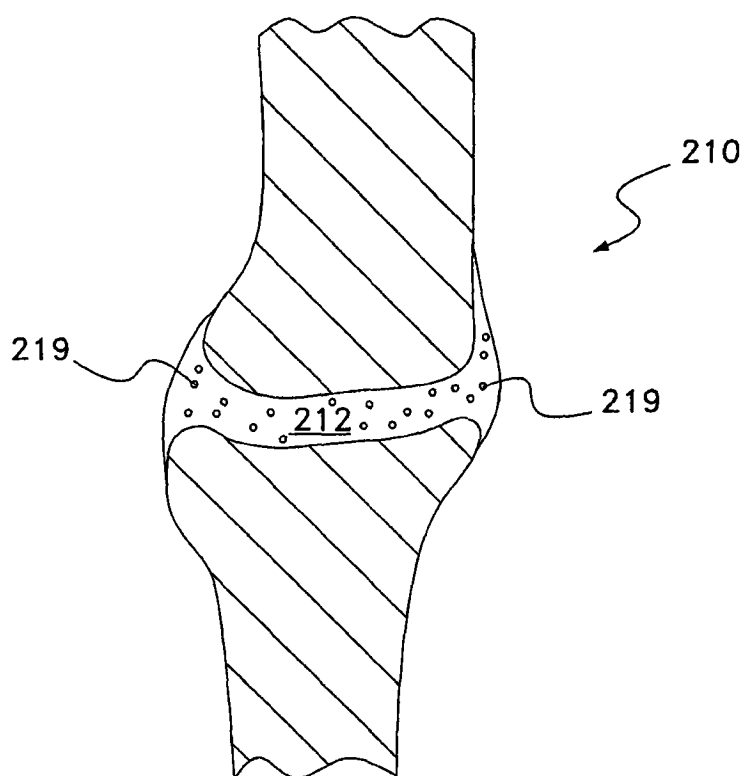


图 21

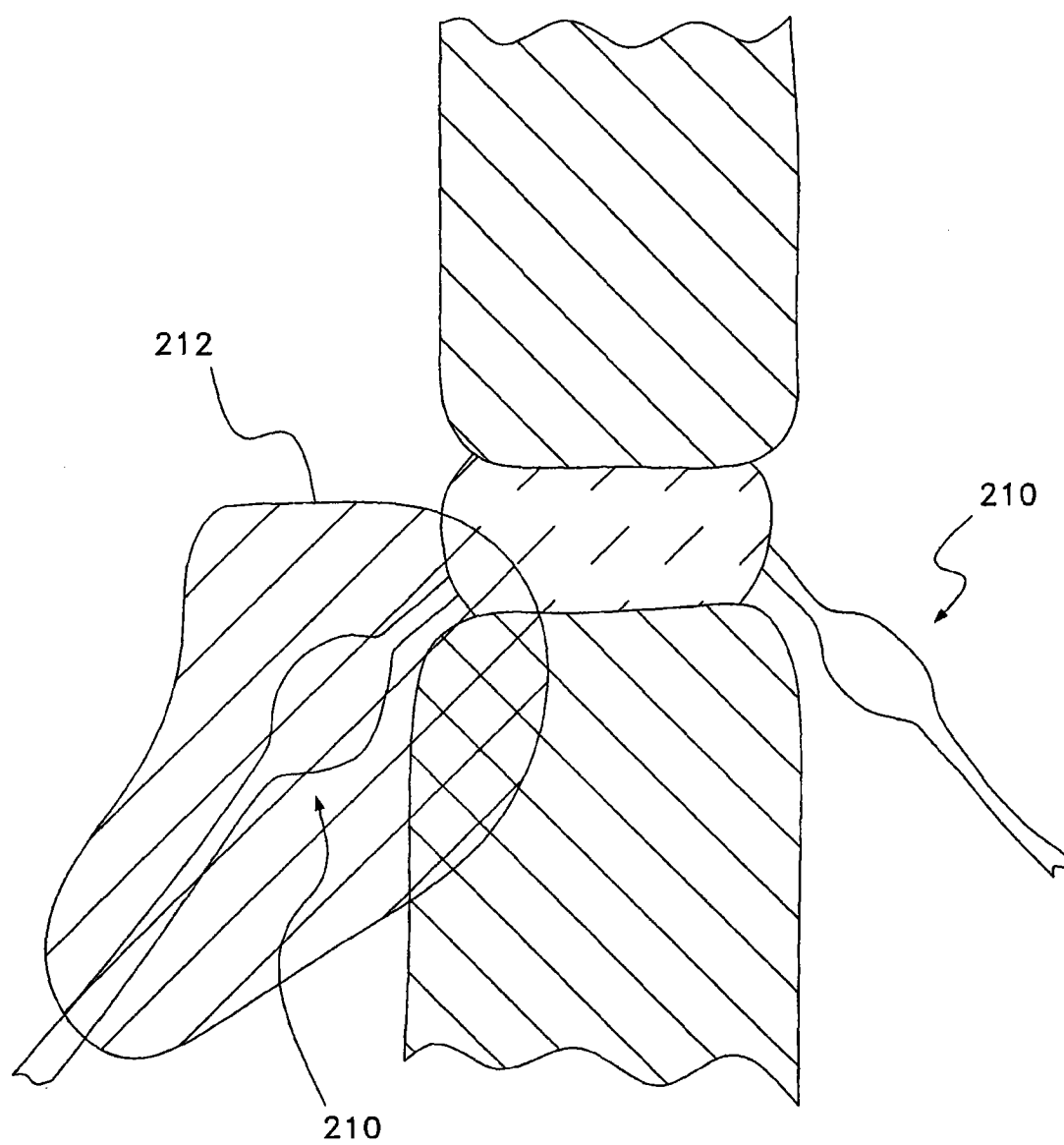


图 22

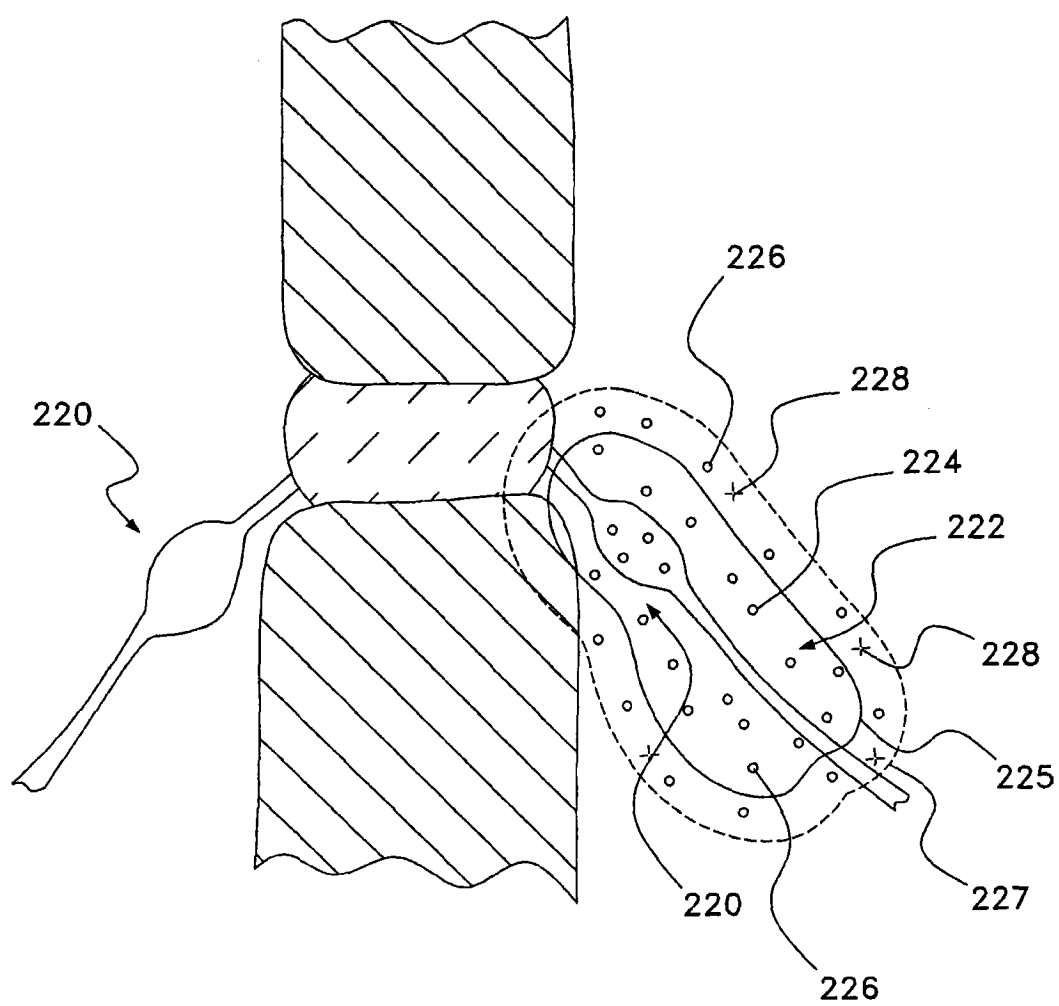


图 23