(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104203233 A
(43)申请公布日 2014.12.10

(21)申请号 201280064573.X

(22)申请日 2012.10.25

(30)优先权数据
61/551,921 2011.10.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.06.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/062006 2012.10.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/063331 EN 2013.05.02

(71)申请人 艾米丽·A·斯坦
地址 美国加利福尼亚州
申请人 克里斯蒂娜·D·斯汪森
迈克尔·A·埃文斯
空达帕瓦勒·T·文卡特斯瓦拉-拉欧

(72)发明人 艾米丽·A·斯坦
克里斯蒂娜·D·斯汪森
迈克尔·A·埃文斯
空达帕瓦勒·T·文卡特斯瓦拉-拉欧

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 武晨燕 张颖玲

(51)Int.Cl.
A61K 31/401(2006.01)
A61K 31/405(2006.01)
A61K 31/704(2006.01)
A61P 9/02(2006.01)

权利要求书3页 说明书15页 附图27页

(54)发明名称

用于影响神经功能的药剂、方法和设备

(57)摘要

描述了用于影响神经功能的药剂、方法和设备。药剂的一个实施例包括强心苷、ACE抑制剂和NSAID。能以位点特异性的方式将该药剂局部地递送到靶神经或一种神经的部分。例如,可以将该药剂局部地递送到肾神经以损伤它们的功能并治疗高血压症。递送设备的一个实施例包括由一个球囊支撑的一个或多个针状壳体。递送针状物被可滑动地配置在每个针状壳体的针状管腔之内。

CN 104203233 A

1. 一种治疗患者体内高血压症的方法，该方法包括：

将强心苷以足够损伤肾神经的功能并降低该患者的血压的量局部地递送至该肾神经的一部分。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量足够降低该肾神经的一部分中的神经传导。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量足够诱导该肾神经的一部分中的神经细胞的死亡。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量足够诱导该肾神经的一部分中的神经细胞的死亡并防止神经细胞的再生长。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量足够通过作用于该肾神经的一部分中的神经细胞的轴突段而损伤神经功能。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量足够通过诱导神经-肌肉阻滞、感觉神经阻滞或临床神经阻滞而损伤神经功能。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量不会引起对该肾神经外围的组织的损害。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，该肾神经的功能是暂时受损的。

9. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，该肾神经的功能在持续的时间段中是受损的。

10. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，该强心苷是以延时释放的配制剂形式递送的。

11. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，该强心苷是地高辛。

12. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量是大致 0.2 ～ 1mg/kg。

13. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的体积是每次大致给药 0.05 ～ 5cc。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量是足够小的，并且基本上不会进入体循环或引起器官损害。

15. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所递送的强心苷的量足够通过作用于神经膜细胞而损伤神经功能。

16. 一种治疗患者体内高血压症的方法，该方法包括：

将强心苷、ACE 抑制剂和非甾体抗炎剂的混合物以足够损伤肾神经的功能并降低该患者的血压的量局部地递送至该肾神经的一部分。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所递送的混合物的量足够降低该肾神经的一部分中的神经传导。

18. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所递送的混合物的量足够诱导该肾神经的一部分中的神经细胞的死亡。

19. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所递送的混合物的量足够诱导该肾神经的一部分中的神经细胞的死亡并防止神经细胞的再生长。

20. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所递送的混合物的量不会引起对该肾神经外围的组织的损害。

21. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，该肾神经的功能是暂时受损的。

22. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，该肾神经的功能在持续的时间段中是受损的。

23. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，该混合物是以延时释放的配制剂形式递送的。

24. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，该强心苷是地高辛。

25. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，该 ACE 抑制剂是卡托普利。

26. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，该非甾体抗炎剂是吲哚美辛。

27. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所递送的混合物的量是大致 0.2 ～ 2mg/kg 的该强心苷，大致 2 ～ 20mg/kg 的该 ACE 抑制剂，以及大致 0.2 ～ 2mg/kg 的该非甾体抗炎剂。

28. 一种治疗患者体内自主神经系统的疾病病症的方法，该方法包括：

将药剂以足够影响靶神经的功能并且减轻该患者体内疾病病症的一种或多种症状的量递送至靶神经的一部分。

29. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该病症是高血压症，并且症状包括高血压。

30. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该病症是哮喘，并且症状包括呼吸困难。

31. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该病症是抑郁、纤维肌痛、痴呆、注意力不足过动症和偏头痛，并且症状包括注意力降低、不适和过度刺激、充血性心力衰竭，并且症状包括呼吸浅短、腿肿胀以及心脏无力向循环系统中泵入足够的血液。

32. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该病症是肥胖症，并且症状包括不受控制的体重增加。

33. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该病症是心房颤动，并且症状包括心悸、头晕、精力缺失和胸部不适。

34. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是强心苷。

35. 根据权利要求 34 所述的方法，其中，该强心苷是地高辛。

36. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是离子通道封阻剂。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，其中，该离子通道封阻剂是苯妥英。

38. 根据权利要求 36 所述的方法，其中，该离子通道封阻剂是卡巴咪嗪或氯化锂。

39. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是 ACE 抑制剂。

40. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是抗生素。

41. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是兴奋性谷氨酸受体。

42. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂包括两种或更多种成分。

43. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是强心苷、ACE 抑制剂和非甾体抗炎剂的混合物。

44. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经的一部分位于血管壁中。

45. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经是肾神经。

46. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是局部递送的。

47. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂是口服递送的。

48. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经是受到暂时性或持续性的神经-肌肉阻滞影响的。

49. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经是受到感觉神经阻滞或临床神经阻滞影响的。

50. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经是受到降低的或阻滞的神经传导影响的。

51. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经是受到神经细胞死亡影响的。

52. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该靶神经是受到对神经元的轴突段的损害影响的。

53. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该药剂选自以下物质中的一种或多种：抑制神经细胞中的钠 - 钾泵、钙通道和钠通道的药剂，血管紧张肽转换酶，谷氨酸受体，神经细胞中的 COX-1 受体和 COX-2 受体。

54. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，所递送的药剂的量是足够小的，并且基本上不会进入体循环或引起器官损害。

55. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，所递送的药剂的量足够通过作用于神经膜细胞而损伤神经功能。

56. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，该治疗是在不使用镇静药的临床操作的过程中以最低限度的疼痛递送的。

57. 一种递送导管，包括：

具有近端部分和远端部分的球囊；

耦合至该球囊的近端部分的近端盖；

可滑动地耦合至该球囊的远端部分的远端盖；

具有近端部分和远端部分的多个针状壳体，这些针状壳体的近端部分耦合至该近端盖，这些针状壳体的远端部分耦合至该远端盖，该针状壳体具有基本上螺旋形的构型；以及

可滑动地配置在每个针状壳体中形成的针状管腔内的递送针状物，该递送针状物能够通过在每个针状壳体的面向外部的一侧中形成的针状端口而被推进并收回。

58. 一种递送导管，包括：

具有近端部分和远端部分的球囊；

耦合至该球囊的近端部分的近端盖；

耦合至该球囊的远端部分的远端盖；

具有近端部分和远端部分的多个针状壳体，这些针状壳体的近端部分耦合至该近端盖，这些针状壳体的远端部分可滑动地配置于该远端盖中的一个或多个开口内；以及

可滑动地配置在每个针状壳体中形成的针状管腔内的递送针状物，这些递送针状物能够通过在每个针状壳体的面向外部的一侧中形成的针状端口而被推进并收回。

59. 一种递送导管，包括：

具有近端部分和远端部分的球囊；

耦合至该球囊的近端部分的近端盖；

耦合至该球囊的远端部分的远端盖；

具有近端部分和远端部分的多个针状支撑物，这些针状支撑物的近端部分耦合至该近端盖，这些针状支撑物的远端部分耦合至该远端盖，这些针状支撑物中的每个都具有递送管腔；

耦合至每个针状支撑物的递送针状物，该递送针状物向外偏置，每一个递送针状物都具有递送管腔，该递送管腔与每个针状支撑物的递送管腔流体联通；以及

可滑动地耦合在这些递送针状物周围的鞘，该鞘能够约束这些递送针状物。

用于影响神经功能的药剂、方法和设备

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2011年10月26日提交的美国临时专利申请号61/551,921的权利，将其通过引用以其全文进行结合。

背景技术

[0003] 肾脏去神经支配法包括切除肾脏神经以治疗高血压症。已经发现，来自肾脏的交感神经反馈是造成高血压症的至少部分的原因，并且肾神经的切除具有降低血压的效果。

[0004] 肾脏去神经支配法的一个方法包括使用高频(RF)能量消融肾神经。在向脉管组织和肾神经施加RF能量之前，将一种RF导管放置在肾动脉之内，并置于与该肾动脉壁接触的地方。这种方法的缺点包括对肾动脉壁和其他外围组织的损害。另外，RF消融的远期效应还不是很清楚。例如，身体对被RF消融杀死的组织的响应可引起不希望的坏死或“脏”反应（对比引发吞噬细胞清除的细胞凋亡响应，该细胞凋亡响应是一种程序化的平和的细胞死亡）。最后，通过RF消融造成的对肾神经的破坏不是良好控制的（全有或全无的）过程，并且不会容易地引导其自身依据特异地靶向神经细胞和限制引起的对相邻细胞的损害进行调节。

[0005] 肾脏去神经支配法的另一种方法包括使用药剂例如胍乙啶或肉毒杆菌毒素以切除肾神经。在将胍乙啶或肉毒杆菌毒素注射入或注射到肾神经周围之前，将一种递送导管放置在肾动脉之内，并将一个针头穿过该肾动脉壁。然而，这些药剂作用在交感神经的突触上。因为这些肾神经是由长神经细胞组成的，这些神经细胞开始于脊髓处或其附近，或开始于肾丛（接近肾动脉的主动脉瓣口）处或其附近并终止于肾脏内部，在肾脏内部良好到达突触使得局部递送变得困难。这需要在身体内部经延伸距离的递送大体积的药剂并增加肾组织、外围组织和肾脏暴露于这些药剂的可能性。

[0006] 需要的是可影响神经功能同时降低对外围脉管和肾脏组织产生损害的可能性的药剂。需要的是可损伤肾神经功能同时降低对肾动脉和附近区域中其他组织产生损害的可能性并降低对肾脏产生损害的可能性的药剂。需要的是可永久地防止神经信号传输到肾脏并从肾脏传输出，并将肾脏长期与交感神经电活动隔离的药剂。还需要的是可被滴定以控制被影响的神经功能的量的药剂。还需要的是这样的药剂，小体积和低浓度的这些药剂对神经或神经细胞的一个部分是有效的，其最小限度地溢流到体循环中，并且不影响中枢神经系统(CNS)。

[0007] 还需要的是这样的设备，这些设备可以将这些药剂以小体积、以靶向的、位点特异性的方式局部地递送至神经和神经细胞，以降低对外围组织的损害并降低与全身用药有关的副作用。

发明内容

[0008] 描述了一种用于治疗患者体内高血压症的方法。该方法包括：将一种强心苷、ACE抑制剂和NSAID的混合物以足够损伤肾神经的功能并降低该患者的血压的一个量局部地

递送至肾神经的一个部分。

[0009] 还描述了一种治疗患者体内自主神经系统的一种疾病病症的方法。该方法包括将一种药剂以足够影响靶神经的功能并减轻患者体内疾病病症的一个或多个症状的一个量递送至靶神经的一个部分。

附图说明

[0010] 图 1A 示出了周围神经系统的神经细胞 100。

[0011] 图 1B 示出了轴突 130 的放大视图。

[0012] 图 1C 示出了突触 300 的放大视图。

[0013] 图 2A-2E 示出了如何通过钠 - 钾泵 210 跨细胞膜 150 维持电压势。

[0014] 图 3A-3E 示出了如何通过钠通道 220 和钾通道 230 沿轴突 130 传播动作电位。

[0015] 图 4A-4D 示出了神经信号是如何跨突触 300 传播的。

[0016] 图 5 示出了一种强心苷是如何可以影响神经功能的。

[0017] 图 6 示出了一种钙通道阻滞剂是如何可以影响神经功能的。

[0018] 图 7 示出了一种钠通道阻滞剂是如何可以影响神经功能的。

[0019] 图 8 示出了一种血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂是如何可以影响神经功能的。

[0020] 图 9 示出了一种抗生素是如何可以影响神经功能的。

[0021] 图 10 示出了过量的一种兴奋性氨基酸是如何可以影响神经功能的。

[0022] 图 11 示出了一种非甾体抗炎剂 (NSAID) 是如何影响神经功能的。

[0023] 图 12A-12D 示出了几种不同药剂对大鼠坐骨神经的结果。

[0024] 图 13A-13B 示出了在 72 小时和 30 天时来自用地高辛注射的大鼠的后肢的组织学。

[0025] 图 14A-14G 示出了递送导管 400 的一个实施例。

[0026] 图 15A-15D 示出了用于使用递送导管 400 的一种方法的一个实施例。

[0027] 图 16A-16H 示出了递送设备 500 的另一个实施例。

[0028] 图 17A-17D 示出了用于使用递送设备 500 的一种方法的一个实施例。

[0029] 图 18A-18E 示出了递送设备 600 的又另一个实施例。

[0030] 图 19A-19E 示出了用于使用递送设备 600 的一种方法的一个实施例。

具体实施方式

[0031] 交感神经系统表示身体的电传导系统中的一种。随着年龄和疾病，该电传导系统退化。交感神经系统的退化常常伴随着炎症，表现为信号传输的过度活跃，或由神经细胞引起的兴奋。以下描述的药剂、设备和方法力图通过降低或损伤这种过度活跃来影响神经细胞的功能以治疗范围广泛的伴随疾病病症，例如高血压症、糖尿病、心房颤动、睡眠呼吸暂停、慢性肾脏疾病、肥胖症、痴呆、抑郁和许多其他病症。

[0032] 图 1A 示出了周围神经系统的神经细胞 100。神经细胞 100 包括多个树突 110、一个本体 120、以及一个轴突 130。树突 110 的分枝接受来自其他神经细胞的神经信号并在本体 120 处会聚。该轴突 130 从该本体 120 延伸离开并终止于轴突末端 140。轴突末端 140 将神经信号传输至另一个神经细胞的树突。

[0033] 一个神经束是由多个神经细胞组成。在一个神经束中的个体神经细胞可执行不同的功能，这取决于该神经细胞是如何被终止的。这些功能包括感觉的、运动的、压力、以及其他功能。

[0034] 肾神经可包括具有 5 至 25cm 或更长的长度的轴突的神经细胞，从脊髓延伸至肾脏。

[0035] 图 1B 示出了轴突 130 的放大视图，示出了细胞膜 150。该细胞膜 150 嵌入有钠 - 钾泵 210、钠通道 220、以及钾通道 230。该钠 - 钾泵 210 跨细胞膜 150 维持一个电压势。该钠通道 220 和该钾通道 230 沿轴突 130 传播一个动作电位。

[0036] 图 1C 示出了突触 300 的放大视图。一个突触前神经细胞的一个轴突末端 140 和一个突触后神经细胞的一个树突 110 被一个突触缝隙 310 隔开。该轴突末端 140 包括嵌入该细胞膜 150 中的钙通道 240。该轴突末端还包括含神经递质 144 的囊泡 142。该突触后神经细胞的树突 110 包括被该神经递质 144 激活的配体门控钠通道 250 和配体门控钙通道 260。

[0037] 图 2A-2E 示出了如何通过钠 - 钾泵 (Na+/K+-ATP 酶)210 跨细胞膜 150 维持电压势。图 2A 示出了嵌入该细胞膜 150 中的钠 - 钾泵 210。图 2B 示出了结合至该细胞膜 150 内侧上的钠 - 钾泵 210 的多个钠离子 (Na+) 和一个 ATP 分子。图 2C 示出了该腺苷三磷酸 (ATP 分子) 被分解成腺苷二磷酸 (ADP)，并且该钠 - 钾泵 210 改变形状并将这些钠离子 (Na+) 转运到该细胞膜 150 之外。图 2D 示出了结合至该细胞膜 150 外侧上的钠 - 钾泵 210 的多个钾离子 (K+)。图 2E 示出了该磷酸分子被释放，并且该钠 - 钾泵 210 恢复到它原来的形状并将这些钾离子 (K+) 转运到该细胞膜 150 之内。

[0038] 图 3A-3E 示出了如何通过钠通道 220 和钾通道 230 沿轴突 130 传播动作电位。图 3A 示出了嵌入该细胞膜 150 中的钠通道 220 和钾通道 230。图 3B 示出了一个动作电位的到来，该动作电位开启了该钠通道 220 的激活门 222，允许这些钠离子 (Na+) 扩散到该细胞膜 150 之内。图 3C 示出了该动作电位还开启了该钾通道 230，允许这些钾离子 (K+) 扩散到该细胞膜 150 之外。其组合效应是将该细胞膜 150 去极化，该细胞膜 150 沿该轴突 130 传播该动作电位。图 3D 示出了该钠通道 220 的失活门 224 关闭。图 3E 示出了该钠通道 220 的激活门 222 关闭，并且该失活门 224 开启。图 3F 示出了该钾通道 230 关闭。

[0039] 图 4A-4D 示出了神经信号是如何跨突触 300 传播的。图 4A 示出了一个突触前神经细胞的一个轴突末端 140 和一个突触后神经细胞的一个树突 110 被该突触缝隙 310 隔开。图 4B 示出了一个动作电位的到来，该动作电位开启了该钙通道 240 并允许这些钙离子 (Ca2+) 扩散到该细胞膜 150 之内。图 4C 示出了该囊泡 142 将该神经递质 144 释放至该突触缝隙 310 中。图 4D 示出了该神经递质 144 结合至该配体门控钠通道 250 和该配体门控钙通道 260，这开启了它们并允许钠离子 (Na+) 和钙离子 (Ca2+) 扩散到树突 110 中而在该突触后的神经细胞中产生一个动作电位。

[0040] 回顾图 1A，该轴突 130 被神经膜细胞 (Schwann cell)132 围绕，该神经膜细胞产生了一个髓鞘 134，该髓鞘覆盖该轴突 130。该髓鞘 134 是一个绝缘体，可用以增加该动作电位沿该轴突 130 的传播速度。

[0041] 可使用几种不同类别的药剂来影响神经功能。这些类别的药剂通过不同的机制起作用。

[0042] 图 5 示出了一种强心苷是如何可以影响神经功能的。强心苷靶向钠 - 钾泵 210。一种强心苷分子 1000 结合至一个钠 - 钾泵 210 的细胞外表面。这抑制了该钠 - 钾泵 210，降低了钠离子向该神经细胞 100 外部的转运。这增加了该神经细胞 100 内部的钠离子浓度，导致细胞凋亡并损伤神经功能。强心苷还可结合至有机阴离子转运体 (OAT)，抑制了其他膜转运过程并导致细胞凋亡。强心苷包括地高辛、海葱次苷、乌本苷、洋地黄毒苷、蟾蜍灵、漆麻灵、夹竹桃苷、以及其他的。

[0043] 能以靶向的位点特异性的方式，例如用以下和在图 13A-18F 中描述的递送设备，将强心苷递送至一种神经。它们可沿该神经细胞的长的轴突段靶向钠 - 钾泵。这允许强心苷对单个神经细胞或一个神经细胞束的高度靶向的和局部的位点特异性效应。这还允许使用非常小体积的药剂在小的靶区域进行递送。这还允许使用比当全身给药时更低的剂量，考虑到强心苷的狭窄治疗指数，这是一个优势。考虑到诱导细胞凋亡必需的量，并且考虑到除神经细胞外的许多其他类型的细胞也包含钠 - 钾泵 210，这也避免了对其他细胞的毒性。这也避免了对这些药剂经长距离转运以到达突触缝隙的需要，这可抑制儿茶酚胺在神经元之间的传输，对于胍乙啶是同样的情况，或避免了对消融大体积的外围组织以消融神经的需要，如用 RF 消融可能发生的。

[0044] 图 6 示出了一种钙通道阻滞剂是如何可以影响神经功能的。钙通道阻滞剂靶向钙通道 240。一种钙通道阻滞剂分子 1100 结合至钙通道 240 中的几个位点中的任意一个上，这取决于具体的钙通道阻滞剂。这阻滞了该钙通道 240，抑制了当接受到一个动作电位时钙离子向神经细胞 100 中的扩散。该神经细胞 100 内部更低的钙离子浓度降低了该轴突末端 140 在该突触 300 处释放神经递质 144 的能力，并因此损伤神经功能。钙通道阻滞剂包括氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、西尼地平、非洛地平和其他的。

[0045] 能以靶向的、位点特异性的方式，例如用以下和在图 13A-18F 中描述的递送设备，将钙通道阻滞剂递送至一种神经。这允许使用比当全身给药时更低的剂量。考虑到除神经细胞外，钙通道 240 中还富含许多其他类型的细胞，这也避免了对除了靶神经细胞之外的细胞的功能的损伤。

[0046] 图 7 示出了一种钠通道阻滞剂是如何可以影响神经功能的。钠通道阻滞剂靶向钠通道 220。一种钠通道阻滞剂分子 1200 结合至钠通道 220 中的几个位点中的任意一个上，这取决于具体的钠通道阻滞剂。这阻滞了该钠通道 220，抑制了当接受到一个动作电位时钠离子向神经细胞 100 中的扩散。这抑制了该神经传播动作电位并损伤神经功能。这种效应对抑制由过度刺激引起的动作电位的高频重复兴奋是有用的。钠通道阻滞剂包括苯妥英、氯化锂、卡巴咪嗪和其他的。

[0047] 能以靶向的、位点特异性的方式，例如用以下和在图 13A-18F 中描述的递送设备，将钠通道阻滞剂递送至一种神经。这允许以小浓度的低体积的药剂向神经细胞的轴突段的递送，并且以对外围组织或器官最低限度的损害有效地损伤了神经功能并限制了该药剂进入体循环中的风险。这还允许使用比当全身给药时更低的剂量。考虑到除神经细胞外，钠通道 220 中还富含许多其他类型的细胞，这也避免了对除了靶神经细胞之外的细胞的功能的损伤。

[0048] 图 8 示出了一种血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂是如何可以影响神经功能的。ACE 抑制剂靶向血管紧张素转化酶，这扰乱了肾素 - 血管紧张素循环。一种 ACE 抑制剂抑制 ACE，

该ACE将血管紧张素I转化为血管紧张素II，血管紧张素II是对于许多包含交感神经的细胞来说更有生物活性的底物。ACE抑制降低了血管紧张素II的产量并从而降低去甲肾上腺素的神经特异性产量。通过一种ACE抑制剂阻滞ACE不仅降低了交感神经活性，它还通过肾上腺皮质降低了醛甾酮释放。这些组合效应导致了小动脉阻力和肾血管阻力的降低，这导致尿中钠排泄的增加（尿钠增多）。ACE抑制剂包括卡托普利、恩纳普利、赖诺普利、雷米普利和其他的。

[0049] 能以靶向的、位点特异性的方式，例如用以下和在图13A-18F中描述的递送设备，将ACE抑制剂递送至一种神经。ACE抑制剂的位点特异性给药导致局部外周神经活性的降低。

[0050] 图9示出了一种抗生素是如何可以影响神经功能的。抗生素可引起RNA和硫胺素拮抗作用。抗生素还可引起该神经细胞的脱髓鞘，这干扰了神经细胞传导信号的能力。氟喹诺酮类的抗生素已显示引起不可逆的外周神经病。抗生素包括甲硝唑、氟喹诺酮类（例如环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和其他的）、氯霉素、氯喹、氯碘羟喹、氨苯砜、乙胺丁醇、灰黄霉素、异烟肼、利奈唑胺、甲氟喹、呋喃妥因、鬼臼树脂、苏拉灭和其他的。

[0051] 能以靶向的、位点特异性的方式，例如用以下和在图13A-18F中描述的递送设备，将抗生素递送至一种神经。这允许使用比当全身给药时更低的剂量，考虑到这些抗生素中的一些对中枢神经系统的影响，这是一个优势。这还最小化对靶神经附近区域中的其他组织的损害。

[0052] 图10示出了过量的一种兴奋性氨基酸是如何可以影响神经功能的。兴奋性氨基酸靶向突触后神经细胞中的神经递质受体。过量的兴奋性氨基酸1300过度激活了该钠通道250和钙通道260的神经递质受体，这导致在突触后神经细胞中摄取高量的钠和钙离子。这些高钠和钙离子浓度导致细胞组分的破坏、细胞凋亡、以及神经功能的损伤。兴奋性氨基酸包括谷氨酸一钠、软骨藻酸和其他的。

[0053] 能以靶向的、位点特异性的方式，例如用以下和在图13A-18F中描述的递送设备，将过量的兴奋性氨基酸递送至一种神经。这允许使用比当全身给药时更低的剂量。考虑到除神经细胞外，钙通道240中还富含许多其他类型的细胞，这也避免了对除了神经细胞之外的细胞的功能的损伤。

[0054] 图11示出了一种非甾体抗炎剂(NSAID)是如何可以影响神经功能的。NSAID靶向环氧合酶(COX)酶。NSAID阻滞COX-1和COX-2酶，这抑制了前列腺素和血栓素的产生并降低突触信号传送。此外，前列腺素的一个子类涉及治愈并且给予前列腺素E2增强了治愈。像其他镇痛药，NSAID能以不同的方式作用于外周和中枢神经系统。NSAID包括吲哚美辛、阿司匹林、布洛芬、萘普生、塞来昔布和其他的。

[0055] 能以靶向的、位点特异性的方式，例如用以下和在图13A-18F中描述的递送设备，将NSAID递送至一种神经。由于在肾脏中对NSAID的药品不良反应(ADR)，这与全身给药相比是有利的。在肾脏中阻滞前列腺素产生是不可取的，因为前列腺素在维持正常的小球灌注和肾小球滤过率中是必要的。

[0056] 用于影响神经功能的药剂可包括具有单一组分的药剂，连同具有两种或多种组分的组合的药剂。使用组合的药剂来影响神经细胞的功能存在几点优势。首先，不同的药剂作用于神经细胞上不同的靶标并提高作用效力。第二，可能存在协同效应，其中一种第一药

剂防止这些神经细胞的兴奋（释放神经递质、极化和/或开启通道）并且一种第二药剂防止复极化。第三，两种或多种药剂的协同效应允许该配制剂内的这些组分的浓度相对于使用单一药剂被降低而仍然达到所希望的效力。

[0057] 用于影响神经功能的药剂的第一个实施例包括：(1) 地高辛（一种强心苷）、(2) 卡托普利（一种 ACE 抑制剂）、以及 (3) 吲哚美辛（一种 NSAID)。该地高辛剂量可以是大致 0.2-2.0mg/kg。该卡托普利剂量可以是大致 2-20mg/kg。该吲哚美辛剂量可以是大致 0.2-20mg/kg。

[0058] 地高辛是经 FDA 批准的，实现为可注射配制剂，并且作为通用类是可获得的。地高辛的药物代谢动力学和药效学特性对于影响神经功能是所希望的。地高辛是极端疏水的并且围绕神经和神经束的高脂质含量允许地高辛渗透外部富含脂质的鞘。地高辛在健康的个体中具有 36-48 小时的半衰期并被肾脏排泄出，这降低了对给药区域外部的位点的扩散相关的影响的风险。具有亲脂属性的其他强心苷包括蟾蜍灵、乌本苷和其他的。

[0059] 卡托普利是经 FDA 批准的，作为通用类是可获得的，具有流线型的合成，实现为可注射的配制剂，具有得到确认的安全性曲线，并且具有得到确认的剂量方案。卡托普利被肾脏排泄出，具有 1.9 小时的短的半衰期。

[0060] 吲哚美辛是经 FDA 批准的，实现为可注射配制剂，并且作为通用类是可获得的。吲哚美辛具有 4.5 小时的半衰期并且该药剂的大部分被肾脏排泄出。

[0061] 用于影响神经功能的药剂的第二个实施例包括：

[0062] (1) 地高辛（一种强心苷）、以及 (2) 吲哚美辛（一种 NSAID)。

[0063] 用于影响神经功能的药剂的第三个实施例包括：

[0064] (1) 地高辛（一种强心苷）、以及 (2) 氯化锂（一种钠通道阻滞剂）。

[0065] 用于影响神经功能的药剂的第四个实施例包括：

[0066] (1) 乌巴苷（一种强心苷）、(2) 卡巴咪嗪（一种钠通道阻滞剂）、以及 (3) 卡托普利（一种 ACE 抑制剂）。

[0067] 用于影响神经功能的药剂的第五个实施例包括：

[0068] (1) 甲硝唑（一种抗生素）、(2) 卡托普利（一种 ACE 抑制剂）、以及 (3) 吲哚美辛（一种 NSAID)。

[0069] 用于影响神经功能的药剂的第六个实施例包括：

[0070] (1) 地高辛（一种强心苷）、(2) 氯化锂（一种钠通道阻滞剂）、以及 (3) 氨氯地平（一种钙通道阻滞剂）。

[0071] 实例 1

[0072] 使用大鼠坐骨神经阻滞模型评价不同药剂在影响神经功能中的功效。用 0.3cc 药剂配制剂在多个大鼠组靠近坐骨切迹的左腿中进行注射。这些大鼠组、药剂、以及剂量列在下表中：

[0073]

组	药剂	剂量 (mg/kg)
1	乙醇	100%

2	胍乙啶	5.77
3	地高辛	1.06
4	卡巴咪嗪	1.44
5	苯妥英	3.82
6	地高辛 + 卡巴咪嗪	0.27、0.36
7	地高辛 + 卡托普利 + 吲哚美辛	0.27、5.88、0.22

[0074] 图 12A-12D 示出了这些不同药剂对大鼠左腿肌肉的结果。基于以下四种测试来测量这些药剂的效果 :(1) 神经传导、(2) 感觉能力、(3) 运动机能、以及 (4) 施加的压力。

[0075] 图 12A 示出了神经传导测试的结果。该神经传导测试评价了电流从一个电极向下经坐骨神经并传播至一个第二电极以形成完整的电路的能力。神经传导是以 2 种频率 (1-10Hz 以刺激腿抽搐以及 50-100Hz 以刺激腿强直) 进行评价的。神经传导上的损伤是在药剂注射之后的第 1、2、3、7、14、21、以及 30 天进行评价的。Y 轴标度表示阻滞的严重性 (在 0-3 的标度上,其中 0 = 无阻滞,1 = 轻微阻滞,2 = 中等阻滞,3 = 严重阻滞)。

[0076] 图 12B 示出了感觉能力测试的结果。该感觉能力测试评价了感觉神经功能。使用尖嘴钳来挤压大鼠后肢的足垫来测试感觉伤害感受的能力。声音响应或脚从钳子的机械撤出被检测为压力增加。在第 1、2、3、7、14、21 和 30 天对大鼠进行评估。Y 轴标度表示感觉伤害感受阻滞的严重性 (在 0-3 的标度上,其中 0 = 无阻滞,1 = 轻微阻滞,2 = 中等阻滞,3 = 严重阻滞)。

[0077] 图 12C 示出了运动机能测试的结果。运动机能测试评价了大鼠迈步、走路、以及协调它们下肢的能力。在第 1、2、3、7、14、21 和 30 天进行这些测试。Y 轴标度表示神经肌肉阻滞的严重性 (在 0-3 的标度上,其中 0 = 无阻滞,1 = 轻微阻滞,2 = 中等阻滞,3 = 严重阻滞)。

[0078] 图 12D 示出了施加压力测试的结果。施加压力测试评价了大鼠在平整表面上施加压力或承受重量的能力,这是通过数字计重秤来测量的。在第 1、2、3、7、14、21 和 30 天进行这些测试。Y 轴标度表示承受重量能力的损伤 (在 0-3 的标度上,其中 0 = 无损伤,1 = 轻微损伤,2 = 中等损伤,3 = 严重损伤)。

[0079] 这些数据表明强心苷,单独或与一种 ACE 抑制剂以及 NSAID 的组合,在影响外周神经功能的能力上超越了胍乙啶。此外,强心苷在损伤感觉伤害感受的能力上超越了其他测试药剂,包括乙醇。

[0080] 当与卡托普利和吲哚美辛结合使用时比单独使用时需要更少量的地高辛来影响神经功能。这种协同效应可归因于在相同神经细胞内、在相邻细胞处、或在围绕这些神经细胞、神经细胞束、或神经细胞接合点的局部微环境中,卡托普利和吲哚美辛的效应。例如,卡托普利的联合给药具有抑制血管紧张素 II 产生和降低神经刺激的效应,导致注射组织中的神经活性降低 (例如去甲肾上腺素产生)。此外,吲哚美辛的联合给药阻滞 COX-2 活性和前列腺素产生,并因此降低治愈,这延长了地高辛和卡托普利的效应。

[0081] 用于影响神经功能的药剂的单独部分可使用不同途径进行给予。对于地高辛、卡托普利和吲哚美辛，地高辛能以位点特异性的方式局部给予，而卡托普利和吲哚美辛可口服地或静脉内地给予。这些协同效应仍然可见，因为影响神经功能的三种单独机制的组合效应似乎需要每种组分的更小的剂量或局部浓度。

[0082] 图 13A 示出了在 72 小时处来自用地高辛注射的大鼠的后肢的组织学。这些神经束 9000 包括显示水肿和轴突退化迹象的神经轴突。这些神经束处于神经束膜炎 9001 的包围中。

[0083] 图 13B 示出了在 30 天处来自用地高辛注射的大鼠的后肢的组织学。这些神经束 9002 包括退化的神经。围绕这些退化神经束的炎症性病灶的缺乏也被指定为 9003。

[0084] 下表是三种不同药剂对这些神经细胞的效应的一个概述：

[0085]

药剂	时间点	坐骨神经病理报告	炎症性病症
苯妥英	72 小时	正常	正常
	30 天	正常	神经束膜炎
地高辛	72 小时	正常	神经束膜炎
	30 天	带有一些水肿的退化；神经内膜缺失；神经碎片化；呈现轴突退化	无炎症
地高辛 + 卡托普利 + 吲哚美辛	72 小时	带有水肿的神经退化	无炎症
	30 天	带有一些肿胀的轴突退化；无增生（hypercellularity）	无炎症

[0086] 对于在荧光透视下进行的局部递送，小量的不透射线的造影剂（可商购的药剂，像欧乃派克 (Omnipaque) 和其他的）可包含在一种配制剂中而不危害其功效。这些造影剂对该药剂是在临床被递送至靶位置手术期间提供可视化确认。离子的造影剂和非离子的造影剂两者都可以使用。实例包括泛影酸盐（海帕克 (Hypaque)50）、甲泛影（甲泛影钠 (Isopaque)370）、碘克酸（低渗显影葡胺 (Hexabrix)）、碘帕醇（埃索维由 (Isovue)370）、碘海醇（欧乃派克 350）、碘昔兰（奥西兰 (Oxilan)350）、碘普胺（优维显 (Ultravist)370）、以及碘克沙醇（威视派克 (Visipaque)320）。

[0087] 局部递送药剂以影响神经功能可能不是永久的，持续从几个月到几年。随着该神经细胞再生长并向肾脏传输信号或从肾脏传输信号，该交感神经系统可能回到其退化的、过度活跃的病症中。如果延长的效应是希望的，可包含药剂，这些药剂可防止神经细胞局部再生长而不引起对中枢神经系统或外围组织的不利影响，以永久地损伤或影响神经功能并

防止神经过度活跃。这些药剂包括多种神经生长抑制剂，这些神经生长抑制剂可在一种延时释放配制剂中使用。

[0088] 在神经细胞损伤或神经细胞死亡之后，神经生长抑制剂防止该神经的再生长。神经生长抑制剂可延长对神经功能从数月至数年的影响，或甚至使对神经功能的影响变成永久的。

[0089] 一种神经生长抑制剂可以是单一的药剂，或包括两种或多种药剂。神经生长抑制剂可包括小分子抑制剂、激酶抑制剂、中和或阻滞抗体、髓鞘质衍生的分子、硫酸蛋白多糖和 / 或细胞外基质组分。

[0090] 小分子抑制剂可包括但不限于环腺苷酸类似物和靶向包括精氨酸酶 I、软骨素酶 ABC、β - 分泌酶 BACE1、尿激酶型纤溶酶原激活物以及组织型纤溶酶原激活物的酶的分子。精氨酸酶的抑制剂包括但不限于 N- 羟基 -L- 精氨酸以及 2(S)- 氨基 -6- 二羟硼基己糖酸 (boronohexonic acid)，β - 分泌酶抑制剂包括但不限于 N- 苄氧基羰基 -Val-Leu- 亮氨酸缩醛、H-Glu-Val-Asn- 抑胃酶氨酸 -Val-Ala-Glu-Phe-NH_2、H-Lys-Thr-Glu-Glu-Ile-Ser-Glu-Val-Asn-Stat-Val-Ala-Glu-Phe-OH。尿激酶型和组织型纤溶酶原激活物的抑制剂包括但不限于丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1、替拉太宁、以及纤溶酶原激活物抑制剂 -2。

[0091] 激酶抑制剂可靶向但不限于靶向蛋白激酶 A、PI3 激酶、ErbB 受体、Trk 受体、Jaks/STAT、以及成纤维细胞生长因子受体。激酶抑制剂可包括但不限于星孢素、H89 二盐酸化物、cAMPS-Rp、三乙基铵盐、KT5720、沃特曼宁、LY294002、IC486068、IC87114、GDC-0941、吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、AZ623、K252a、KT-5555、环他西素 (Cyclotraxin-B)、来他替尼、托法替尼、鲁索利替尼、SB1518、CYT387、LY3009104、TG101348、WP-1034、PD173074、以及 SPRY4。

[0092] 中和或阻滞抗体可靶向但不限于靶向激酶、酶、整联蛋白、神经调节蛋白、细胞周期蛋白 D1、CD44、甘丙肽、营养不良聚糖、排斥导向分子、神经营养因子、细胞因子、以及趋化因子。靶神经营养因子可以包括但不限于神经生长因子、神经营养蛋白 3、脑源性神经营养因子、以及神经胶质 - 细胞系源性神经营养因子。靶细胞因子和趋化因子可包括但不限于白介素 -6、白血病抑制因子、转化生长因子 β1、以及单核细胞趋化蛋白 1。

[0093] 髓鞘质源性分子可包括但不限于髓鞘质相关糖蛋白、少突胶质细胞髓鞘质糖蛋白、勿动蛋白 -A/B/C、导向蛋白 4D、导向蛋白 3A、以及肝配蛋白 B3。

[0094] 硫酸蛋白多糖可包括但不限于硫酸角质素蛋白多糖和硫酸软骨素蛋白多糖，例如神经聚糖、短小蛋白聚糖、多功能蛋白聚糖、磷酸蛋白聚糖、聚集蛋白聚糖、以及 NG2。

[0095] 细胞外基质组分可包括但不限于层粘连蛋白、纤维蛋白原、纤维蛋白、以及纤维连接蛋白的所有已知亚型。

[0096] 纤维连接蛋白结合至整联蛋白，例如神经膜细胞和神经元上的 α5β。为了迁移神经膜细胞黏附至纤维连接蛋白，并且纤维连接蛋白充当这些细胞的化学诱导剂和促细胞分裂剂。纤维连接蛋白帮助该黏附以及再生轴突的突起。因此靶向纤维连接蛋白以损伤神经再生长的药剂可包括 (1) 纤维连接蛋白的亚型，该纤维连接蛋白拮抗而不是促进整联蛋白信号发送，(2) 针对某些纤维连接蛋白亚型的阻滞 / 中和抗体，其促进整联蛋白信号发送，和 / 或 (3) 降低纤维连接蛋白 / 整联蛋白结合、整联蛋白内化或整联蛋白分组的阻滞 / 中和抗体。靶向纤维连接蛋白的人源化单克隆抗体的一个实例是拉德瑞图马博 (Radretumab)。

[0097] 层粘连蛋白介导神经元和神经膜细胞黏附至细胞外基质，其对于再生长充当一个引导和“运转”信号。层粘连蛋白链例如 α2、α4、β1 和 γ1 在外周神经损伤之后被上调，并且通过 β1 整联蛋白例如 α1β1、α3β1、α6β1 以及 α7β1 整联蛋白发送信号至神经元和神经膜细胞。因此靶向层粘连蛋白以损伤神经再生长的药剂可包括 (1) 中和层粘连蛋白的效应的抗体，(2) 拮抗而不是促进轴突再生长的层粘连蛋白亚型，和 / 或 (3) 降低层粘连蛋白 / 整联蛋白结合、整联蛋白内化或整联蛋白分组的阻滞 / 中和抗体。

[0098] 胶原蛋白和纤维蛋白，当以一种纵向的方式定向、以低浓度被添加至一个间隙时，促进该间隙的神经修复。然而，纤维蛋白（并且或许是胶原蛋白）在一些情况下阻碍神经再生。首先，凝胶内的未组织化纤维蛋白原可通过使生长路径混乱而延迟神经再生。第二，缺乏纤维蛋白溶酶，例如组织纤溶酶原激活剂或血纤蛋白溶解酶原的小鼠在坐骨神经被压碎之后具有加剧的损伤。这被认为是归因于纤维蛋白沉积，伴随纤维蛋白耗竭挽救该小鼠。体外试验显示纤维蛋白下调神经膜细胞髓鞘质产生并使它们保持在增殖、非髓鞘状态。因此，可使用至少几种不同的药剂来损伤神经再生长。首先，能以高浓度以未组织化状态经由损伤位点处的凝胶注射添加胶原蛋白或纤维蛋白原或其组合。第二，可使用小分子抑制剂或针对组织纤溶酶原激活剂或血纤蛋白溶解酶原的中和抗体。第三，可通过添加多种肽来模仿纤维蛋白沉积，这些肽具有结合序列精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬酰胺的异源二聚体整联蛋白受体。

[0099] 神经营养因子促进神经元的生长。这些包括神经生长因子、神经营养蛋白 3、脑源性神经营养因子。因此靶向神经营养因子以损伤神经再生长的药剂可包括针对神经营养因子或其各自受体的中和 / 阻滞抗体。

[0100] 神经胶质生长因子 (GGF) 是在外周神经再生期间通过神经元产生的，并刺激了神经膜细胞的增殖。因此靶向 GGF 以损伤神经再生长的药剂可包括针对 GGF 的阻滞 / 中和抗体。

[0101] 环腺苷磷酸 (cAMP) 是影响该神经元生长状态的一种第二信使。cAMP 激活蛋白激酶 A，该蛋白激酶 A 诱导 IL-6 和精氨酸酶 I 的转录。精氨酸酶 I 合成多胺，这被认为是 cAMP 促进神经突增生的一种方式。这个促进神经突增生的途径的常识允许许多用于抑制神经突增生的靶标的识别。例如，可靶向 cAMP 和蛋白激酶 A。尽管该立体专一性 cAMP 硫代磷酸酯类似物激活了蛋白激酶 A，其他构象例如拮抗的 Rp-cAMP 抑制蛋白激酶 A 活性，并因此可被使用。可使用抑制蛋白激酶 A 的小分子或防止 cAMP 结合蛋白激酶 A、或防止经由一种替代机制激活蛋白激酶 A 的中和 / 阻滞抗体。蛋白激酶 A 的抑制剂的实例包括 H89 二盐酸化物、cAMPS-Rp、三乙基铵盐、以及 KT5720。沿该途径继续，可使用精氨酸酶 I 的小分子抑制剂并可使用多胺合成以降低神经突增生。精氨酸酶 I 的抑制剂可以包括但不限于 2(S)- 氨基 -6- 二羟硼基己糖酸以及其他硼酸抑制剂。

[0102] 髓鞘质相关的抑制剂是 CNS 中通过少突胶质细胞表达的髓磷脂的组分，其在体外和体内损伤神经突增生。髓鞘质相关的抑制剂包括勿动蛋白 -A、髓鞘质相关糖蛋白 (MAG)、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白 (OMgp)、肝配蛋白 -B3、以及导向蛋白 4D。勿动蛋白 A、MAG 以及 OMgp 与勿动蛋白 -66 受体 1 以及成对的免疫球蛋白样受体 B 相互作用，以限制轴突生长。另外，勿动蛋白 C（勿动蛋白 A 的一种亚型）在神经膜细胞中的转基因表达延迟外周神经再生。这些中的任一种都可以用来损伤神经再生长。

[0103] 在神经损伤之后，硫酸软骨素蛋白多糖 (CSPG) 被胶质瘢痕中的反应性星形胶质细胞上调。它们包括神经聚糖、多功能蛋白聚糖、短小蛋白聚糖、磷酸蛋白聚糖、聚集蛋白聚糖以及 NG2。已知干扰 CSPG 功能促进 CNS 中神经生长。因此，CSPG 可被用以降低神经再生长。

[0104] 在 CNS 中发现了非髓鞘质源性轴突再生抑制剂，但不源自髓鞘质。它们包括排斥性导向分子 (RGM) 以及导向蛋白 3A。在大鼠脊髓受伤之后，靶向这些分子的抗体或小分子抑制剂促进功能性恢复。因此，这些分子可被用以降低神经再生长。此外，这些分子激活 Rho A，该 Rho A 激活 ROCK2 激酶，这表明激活 ROCK2 的小分子或抗体可被用以降低神经突增生。ROCK2 抑制剂的实例包括抑制环核苷酸依赖性激酶和 Rho- 激酶的法舒地尔盐酸化物、是一种细胞渗透性 Rho- 激酶抑制剂的 HA1100 盐酸化物、是一种选择性 Rho- 激酶 (ROCK) 抑制剂的二盐酸化物、以及是 p160ROCK 亚型的一种选择性抑制的二盐酸化物。

[0105] 延时释放的配制剂可包括使用由包含这些药剂的可生物降解的聚合物基质制成的微球体，生物溶蚀的基质、以及具有延长药剂释放速率和降解属性的可生物降解的水溶胶或流体。随着该聚合物降解该药剂被释放，并且经一周至几个月的时间段无毒性残余物被从身体中去除。对于用于延长向靶定位点给予药剂的可生物降解的控释的微球体有用的聚合物包括聚酐、聚乳酸 - 乙醇酸共聚物、以及聚原酸酯。聚乳酸、聚乙醇酸、以及乳酸和乙醇酸的共聚物是优选的。其他聚合物基质包括聚乙二醇水凝胶、甲壳质、以及聚己酸内酯共聚物。

[0106] 图 14A-14H 示出了递送导管 400 的一个实施例。

[0107] 图 14A-14B 示出了递送导管 400 的侧视图和端视图。递送导管 400 包括一个球囊 410、一个近端盖 420、一个远端盖 430、多个针状壳体 440、以及多个递送针状物 450。

[0108] 图 14C 示出了递送导管 400 的另一端视图。递送导管 400 包括一个针状管腔 405 和一个充气管腔 406。递送导管还可包括一个或多个转向管腔 407 和一个导丝管腔 408。

[0109] 图 14D 示出了递送导管 400 的装配视图。球囊 410 包括一个近端部分 412 和一个远端部分 414。近端盖 420 被耦合至球囊 410 的近端部分 412。远端盖 430 被可滑动地耦合至球囊 410 的远端部分 414。球囊 410 的远端部分 414 可以包括防止远端盖 430 滑掉的一个停止器 413。针状壳体 440 具有一种基本上螺旋形的构型。每个针状壳体 440 包括一个近端部分 442 和一个远端部分 444。针状壳体 440 的近端部分 442 被耦合至近端盖 420。针状壳体 440 的远端部分 444 被耦合至远端盖 430。每个针状壳体 440 包括一个针状管腔 445。一个递送针状物 450 被可滑动地配置在每个针状管腔 445 之内。递送针状物 450 可被耦合至一个歧管 456，该歧管将药剂分散至递送针状物 450。

[0110] 图 14E 示出了远端盖 430 的放大视图。远端盖 430 自由地沿着球囊 410 的远端部分 414 滑动或围绕其旋转。

[0111] 图 14F-14G 示出了针状壳体 440 的放大视图。针状壳体 440 包括一个针状管腔 445，该管腔在靠近针状端口 446 处形成。针状管腔 445 与针状端口 446 处于流体连通。针状端口 446 在针状壳体 440 的面向外部的表面形成。递送针状物 450 可以通过针状端口 446 推进并可以从中收回。针状管腔 445 可包括一个斜坡 449，该斜坡引导递送针状物 450 穿出针状端口 446。针状壳体 440 可包括一个成像标记 448。成像标记 448 可以是一种不透射线材料、涂层或其他适合用于帮助将针状壳体 440 可视化的标记。递送针状物 450 包

括一个递送管腔 455。递送针状物 450 包括一个尖端 459，该尖端被配置以穿透血管壁。图 14F 示出针状壳体 440，其中递送针状物 450 被收回。图 14G 示出针状壳体 440，其中递送针状物 450 通过针状端口 446 推进。

[0112] 球囊 410 具有足够的刚性来维持近端盖 420 和远端盖 430 之间的空间，还有足够的弹性来弯曲 90 度或更多。像球囊 410 一样，针状壳体 440 也是有足够的弹性来弯曲 90 度或更多的，这允许递送导管 400 通过分枝的血管，例如从主动脉到肾动脉中。

[0113] 图 15A-15D 示出了用于使用递送导管 400 的一种方法的一个实施例。图 15A 示出递送导管 400 推进到血管 V 中并且球囊 410 被定位在一个或多个靶位点 T 处或其附近。图 15B 示出球囊 410 扩大并且针状壳体 440 与血管 V 的壁 W 接触。图 15C 示出递送针状物 450 推进以离开针状壳体 440 并进入壁 W。图 15D 示出递送针状物 450 向靶位点 T 递送一种或多种药剂。在递送完成之后，针状物 450 收回针状壳体 440 并且使球囊 410 泄气。

[0114] 图 16A-16H 示出了递送导管 500 的另一个实施例。

[0115] 图 16A-16B 示出了递送导管 500 的侧视图和端视图。递送导管 500 包括一个球囊 510、一个近端盖 520、一个远端盖 530、多个针状壳体 540、以及多个递送针状物 550。

[0116] 图 16C 示出了递送导管 500 的另一端视图。递送导管 500 包括一个针状管腔 505 和一个充气管腔 506。递送导管还可包括一个或多个转向管腔 507 和一个导丝管腔 508。

[0117] 图 16D 示出了递送导管 500 的装配视图。球囊 510 包括一个近端部分 512 和一个远端部分 514。近端盖 520 被耦合至球囊 510 的近端部分 512。远端盖 530 被耦合至球囊 510 的远端部分 514。每个针状壳体 540 包括一个近端部分 542 和一个远端部分 544。针状壳体 540 的近端部分 542 被固定地耦合至近端盖 520。针状壳体 540 的远端部分 544 通过远端盖 530 自由地滑动。每个针状壳体 540 包括一个针状管腔 545。一个递送针状物 550 被可滑动地配置在每个针状管腔 545 之内。递送针状物 550 可被耦合至一个歧管 556，该歧管将药剂分散至递送针状物 550。

[0118] 图 16E 示出了远端盖 530 的放大视图。远端盖 530 包括一个或多个开口 535，通过其针状壳体 540 可自由地滑动。

[0119] 图 16F-16G 示出了针状壳体 540 的放大视图。针状壳体 540 包括一个针状管腔 545，该管腔在靠近针状端口 546 处形成。针状管腔 545 与针状端口 546 处于流体连通。针状端口 546 在针状壳体 540 面向外部的表面形成。递送针状物 550 可以通过针状端口 546 推进并可以从中收回。针状管腔 545 可包括一个斜坡 549，该斜坡引导递送针状物 550 穿出针状端口 546。针状壳体 540 可包括一个成像标记 548。成像标记 548 可以是一种不透射线材料、涂层或其他适合用于帮助将针状壳体 540 可视化的标记。递送针状物 550 包括一个递送管腔 555。递送针状物 550 包括一个尖端 559，该尖端被配置以穿透血管的壁。图 16F 示出针状壳体 540，其中递送针状物 550 被收回。图 16G 示出针状壳体 540，其中递送针状物 550 通过针状端口 546 推进。

[0120] 图 16H 示出递送导管 500 被以 90 度角弯曲。球囊 510 具有足够的刚性来维持近端盖 520 和远端盖 530 之间的空间，还有足够的弹性来弯曲 90 度或更多。像球囊 510 一样，针状壳体 540 也是有足够的弹性来弯曲 90 度或更多的，这允许递送导管 500 通过分枝的血管，例如从主动脉到肾动脉中。针状壳体 540 自由滑动通过远端盖 530，这允许针状壳体 540 在一个弯曲的内部进一步滑动通过远端盖 530，而不允许针状壳体 540 在一个弯曲的

外部滑动这么远以通过远端盖 530。远端盖 530 可以具有足够的长度或以另外的方式被配置以防止针状壳体 540 的远端部分 544 完全滑出远端盖 530。

[0121] 图 17A-17D 示出了用于使用递送导管 500 的一种方法的一个实施例。图 17A 示出递送导管 500 推进到血管 V 中并且球囊 510 被定位在一个或多个靶位点 T 处或其附近。图 17B 示出球囊 510 扩大并且针状壳体 540 与血管 V 的壁 W 接触。图 17C 示出递送针状物 550 推进以离开针状壳体 540 并进入壁 W。图 17D 示出递送针状物 550 向靶位点 T 递送一种或多种药剂。在递送完成之后，针状物 550 收回针状壳体 540 并且使球囊 510 泄气。

[0122] 图 18A-18E 示出了递送导管 600 的又另一个实施例。

[0123] 图 18A-18B 示出了递送导管 600 的侧视图和端视图。递送导管 600 包括一个球囊 610、一个近端盖 620、一个远端盖 630、多个针状支撑物 640、多个递送针状物 650、以及一个鞘 660。

[0124] 图 18C 示出了递送导管 600 的另一端视图。递送导管 600 包括一个针状管腔 605 和一个充气管腔 606。递送导管还可包括一个或多个转向管腔 607 和一个导丝管腔 608。

[0125] 图 18D 示出了递送导管 600 的装配视图。球囊 610 包括一个近端部分 612 和一个远端部分 614。近端盖 620 被耦合至球囊 610 的近端部分 612。远端盖 630 被耦合至球囊 610 的远端部分 614。每个针状支撑物 640 包括一个近端部分 642 和一个远端部分 644。针状支撑物 640 的近端部分 642 被耦合至近端盖 620。针状支撑物 640 的远端部分 644 被耦合至远端盖 630。每个针状支撑物 640 包括一个递送管腔 645。一个递送针状物 650 被耦合至每个针状支撑物 640 的一侧，该支撑物与递送管腔 645 是流体联通的。递送针状物 650 是向外偏置的，并且可以被鞘 660 约束或展开，该鞘被可滑动地定位于递送针状物 650 周围。针状支撑物 640 可被耦合至一个歧管 656，该歧管将药剂分散至递送管腔 645。

[0126] 图 18E 示出了针状支撑物 640 和递送针状物 650 的放大视图。针状支撑物 640 包括一个递送管腔 645，该管腔在靠近递送针状物 650 处形成。递送针状物 650 包括一个递送管腔 655。针状支撑物 640 的递送管腔 645 与针状物 650 的递送管腔 655 处于流体联通。递送针状物 650 包括一个尖端 659，该尖端被配置以穿透血管壁。针状支撑物 640 可包括一个成像标记 648。成像标记 648 可以是一种不透射线材料、涂层或其他适合用于帮助将针状支撑物 640 可视化的标记。

[0127] 球囊 610 具有足够的刚性来维持近端盖 620 和远端盖 630 之间的空间，还有足够的弹性来弯曲 90 度或更多。像球囊 610 一样，针状支撑物 640 也是有足够的弹性来弯曲 90 度或更多的，这允许递送导管 600 通过分枝的血管，例如从主动脉到肾动脉中。

[0128] 图 19A-19E 示出了用于使用递送导管 600 的一种方法的一个实施例。图 19A 示出递送导管 600 推进到血管 V 中并且球囊 610 被定位在一个或多个靶位点 T 处或其附近。图 18B 示出鞘 660 部分地从递送针状物 650 中收回。图 18C 示出鞘 660 完全地从递送针状物 650 中收回，其中递送针状物 650 指向外部。图 18D 示出球囊 610 扩大并且递送针状物 650 被迫进入壁 W。图 18E 示出递送针状物 650 向靶位点 T 递送一种或多种药剂。在递送完成之后，使球囊 610 泄气并将鞘 660 经针状物 650 收回。

[0129] 递送导管 400、500、以及 600 能够将小体积的药剂 (0.005-0.5ml、或 0.05-0.3ml 每注射位点 (或 0.05-3ml 总体积，或 0.5-1ml 总体积)) 注射到身体内非常局部化的位点。这些递送导管能够特异性地靶向神经细胞和该神经细胞的部分，并局部地影响神经功能，

并提供来自退化的和过度活跃的交感神经系统的治疗益处。这样的低体积降低了药剂进入到体循环中的损失，并降低对外围组织和器官的损伤。

[0130] 与之相比，由射频消融术诱导的组织损伤区域和胍乙啶诱导的去神经是相当宏观的。RF 消融需要沿肾动脉产生五至八处伤害；典型地，尺度范围大小在 2-3mm 之间。将大约 6ml 的胍乙啶注射到血管壁中，引起一个大的、单一的、大约 10mm 的损伤区域。另外，可存在与该 RF 消融临床程序相关的显著的疼痛；在消融期间常常给患者服镇静剂。不需要在手术期间进行镇静，以上所述的递送导管通过精确地递送微体积的药剂每注射位点而减少了组织损伤和该手术期间的疼痛手术期间。

[0131] 递送导管 400、500、以及 600 是：(i) 足够灵活以到达靶位点（该导管足够灵活以到达该肾动脉），(ii) 外形小以在引入和递送期间最小化损伤，(iii) 被配置以在药剂递送期间提供灌注，(iv) 由在荧光透视下增强可视性的材料构造以帮助准确地定位该设备并将这些药剂递送至组织内的精确位置，以及 (v) 配置有对于将药剂递送和分散至靶位点（体内的解剖学位置、组织内靶位点、神经细胞束内的靶位点、以及神经细胞内的靶位点）来说合适的数量、位置、以及深度的针状物，同时降低进入到循环中的系统损失并降低对附属组织或器官的损伤。

[0132] 球囊 410、510、和 610 可配置有帮助保持递送导管 400、500 和 600 在适当位置并协助推进递送针状物 450、550 和 650 穿过血管壁 W 至动脉外膜中的神经细胞束的部件。球囊 410、510 和 610 可由顺应性材料例如尼龙或聚氨酯制造。球囊 410、510 和 610 可在非常低的压力（例如大致 1-2 个大气压）下扩大以防止对血管壁 W 造成损伤。

[0133] 递送导管 400、500 和 600 可被配置以在该手术期间提供血液灌注。针状壳体 440 和 540、以及针状支撑物 640 的大小、数量、以及形状可这样配置以使得球囊 410、510 和 610 不接触血管壁 W，并且限制血管壁仅接触针状壳体 440 和 540、以及针状支持物 640。球囊 410、510 和 610 定位递送导管 400、500 和 600，协助使针状壳体 440、540、以及 640 顺从血管壁 W，并帮助使递送针状物 450、550 和 650 推进到靶位点。

[0134] 递送针状物 450、550 和 650 可由镍钛诺、不锈钢、或埃尔吉洛伊非磁性合金制造，为了具有足够的刚度和强度来穿透血管壁 W。递送针状物 450、550 和 650 可被涂覆有金、铂或铂－铱合金、钽、或钨的不透射线的涂层以提高可视性并将递送针状物 450、550 和 650 在荧光检查下的推进可视化。

[0135] 递送针状物 450、550 和 650 可由具有非常高的磁导率的磁性材料制造以使它们响应磁场中的外界刺激。磁性材料的实例包括碳钢、镍和基于钴的合金、阿里尼科合金（铝、镍和钴的一个组合）、海波可合金、钕－铁硼以及钐－钴。使用外部计算机控制的控制台系统例如由趋实体 (Stereotaxis) 制造的那些，可以推进递送针状物 450、550 和 650 进入磁场中的血管壁 W 中。使用声波通过血液传播的外部导引超声系统可被用以协助将递送针状物 450、550 和 650 精确穿透至血管壁 W 中。可使用血管内的微机电系统操作递送针状物 450、550 和 650，使用外部和 / 或内部导引，该系统可推进递送针状物 450、550 和 650 进入血管壁 W。

[0136] 可将其他成像模式整合至递送导管 400、500 和 600 中以精确地定位身体内的靶区域并局部地在血管壁 W 内递送药剂。这些包括血管内超声 (IVUS) 和光学相干断层成像术 (OCT) 成像，两者都具有将该血管壁的不同的层（内皮、内膜、中膜和外膜）进行区分的能

力。可将小型化的 IVUS 和 OCT 传感器沿递送导管 400、500 和 600 的轴嵌入并用以追踪递送针状物 450、550 和 650 进入动脉外膜的推进。IVUS 传感器以 20-40MHz 频率范围发送声波；通过外部计算机化的超声设备接收来自该血管壁的反射声音，该设备重构并显示该血管壁围绕该传感器的实时超声图像。类似地，OCT 传感器采用近红外线使用干涉测量的方法在计算机显示屏上产生该血管壁的实时高分辨率影像（近似微米）。两种传感器都可以定位于递送导管 400、500 和 600，接近球囊 410、510 和 610 的近端、中间、或远端段处的针状端口 446 和 546。一旦查清递送针状物 450、550 和 650 的位置，就递送该药剂并且将递送针状物 450 和 550 收回。

[0137] 以上给出的说明和实例描述了影响围绕肾动脉的神经的功能以控制高血压症。然而，通过局部递送药剂来影响沿着人体的交感神经系统的不同位置的神经功能，所述的设备、方法、药剂、以及递送方法可被用于治疗其他疾病。这些疾病包括但不限于糖尿病、刺痛、耳鸣、纤维肌痛、冲动控制障碍、睡眠障碍、疼痛障碍、疼痛管理、充血性心力衰竭、睡眠呼吸暂停、慢性肾脏疾病、以及肥胖症。以下列出了其他潜在靶点和疾病状态。

[0138]

疾病状态或病症	交感神经系统中的靶位置
肺动脉高压，心率失常，长期饥饿	迷走神经
胰腺炎，肝炎，慢性肾脏疾病	腹腔神经节（肾和肾上腺神经等）
肾上腺功能，高血压症	腹腔神经节，内脏大神经
膀胱失禁	骨盆神经
高血压症，青光眼	颈动脉和神经丛
坐骨神经痛	坐骨神经
水痘，带状疱疹	脊神经节

[0139]

情绪改变	迷走神经，下颚和蝶腭神经节

[0140] 尽管前述已参照了本发明的具体实施例，但本领域的普通技术人员应当理解的是，在不脱离本发明的原理和精神的情况下，可对这些实施例做出改变。

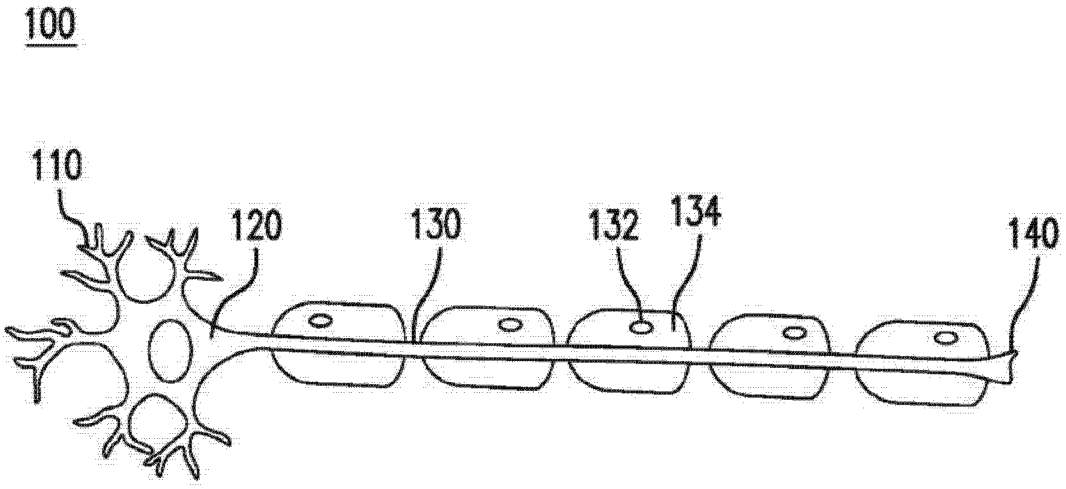


图 1A

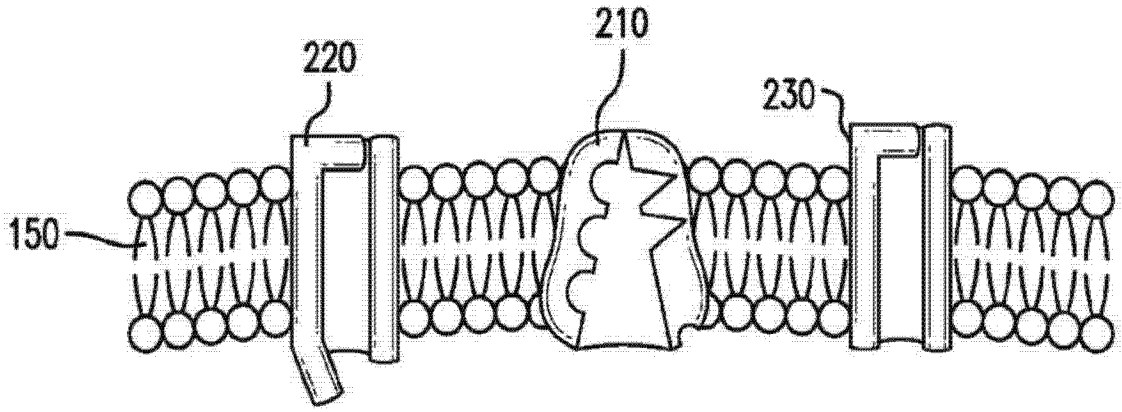


图 1B

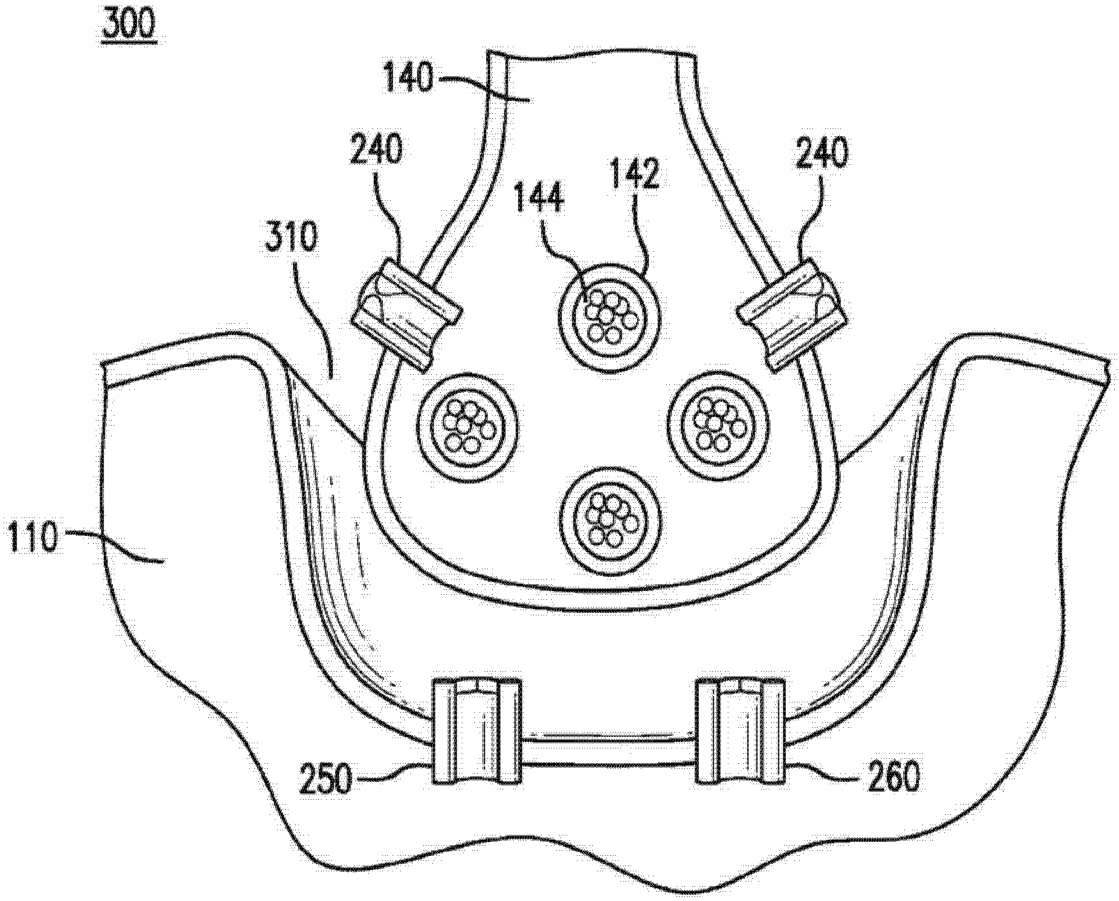


图 1C

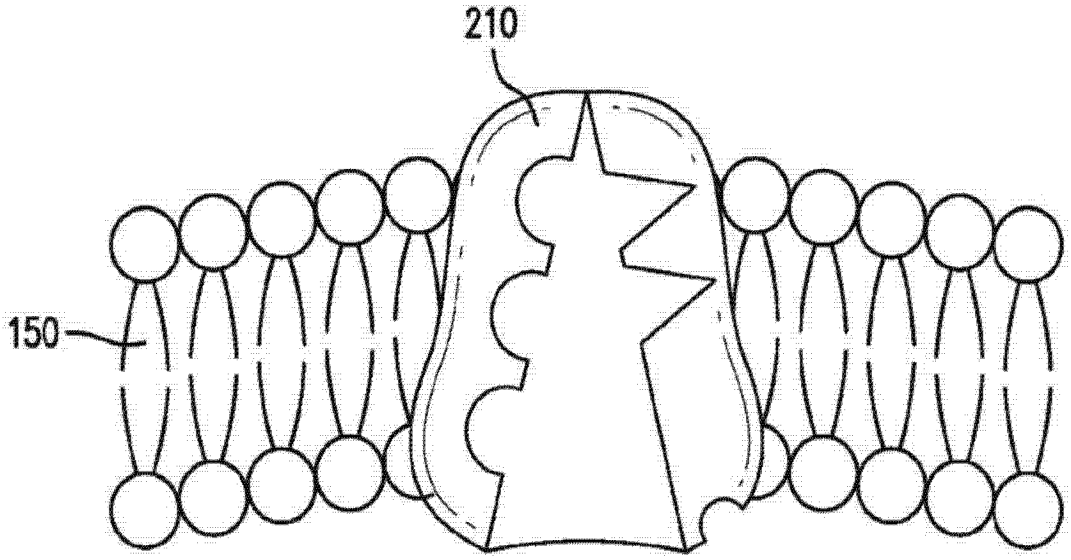


图 2A

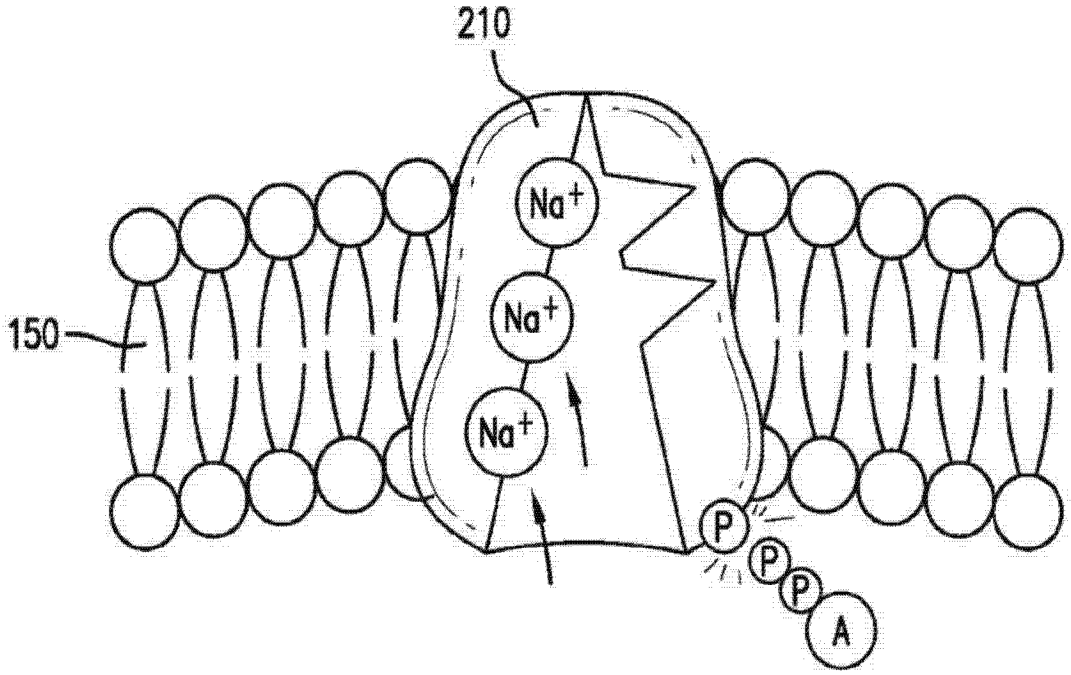


图 2B

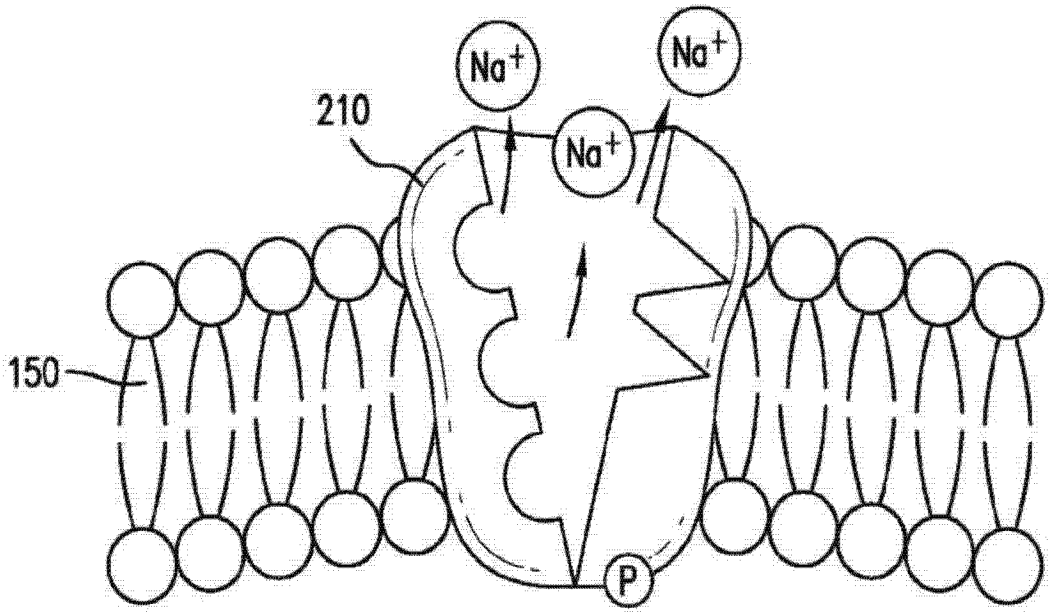


图 2C

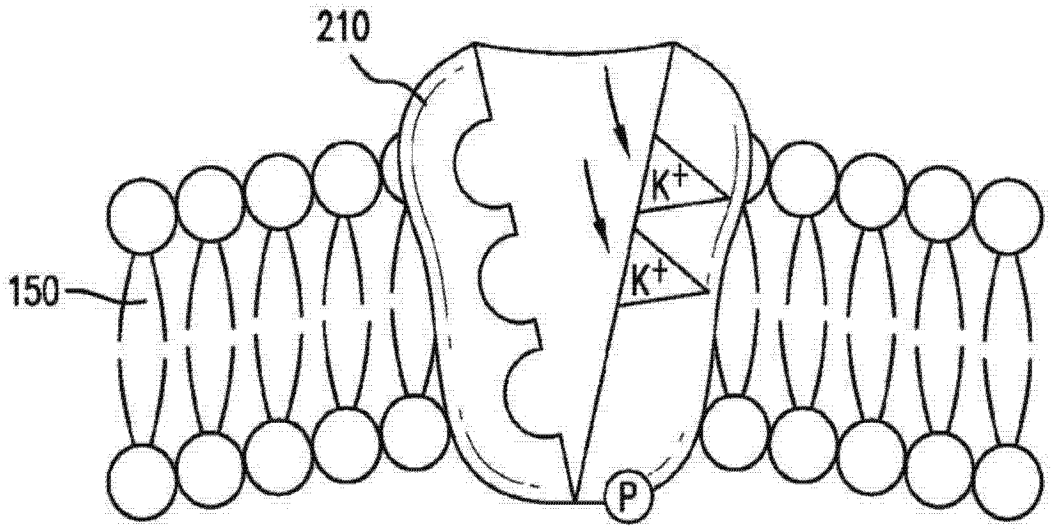


图 2D

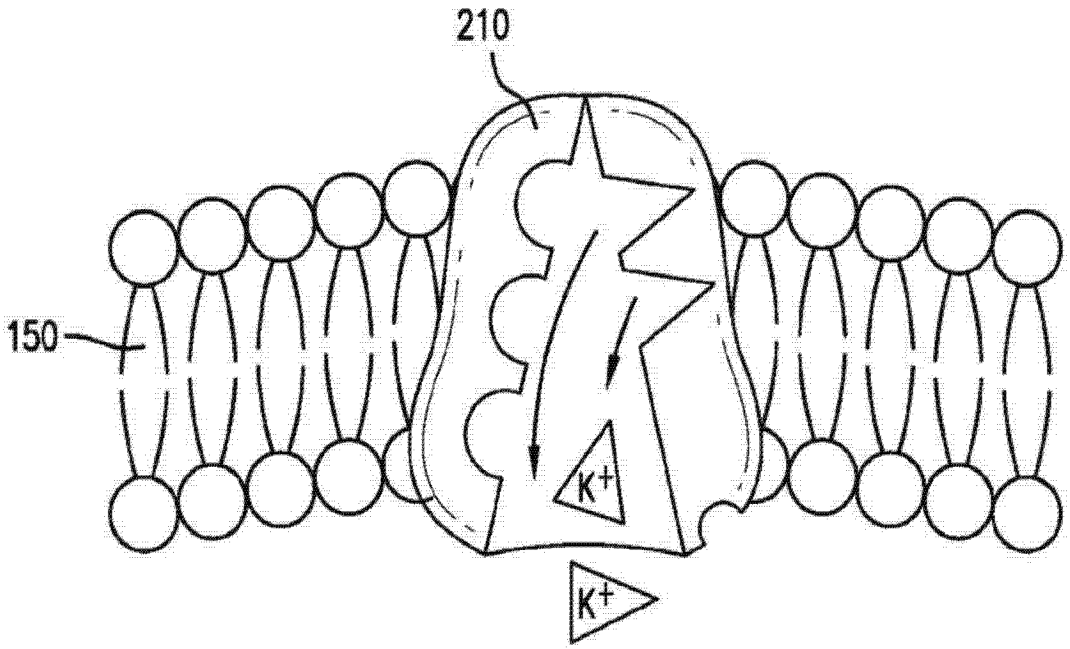


图 2E

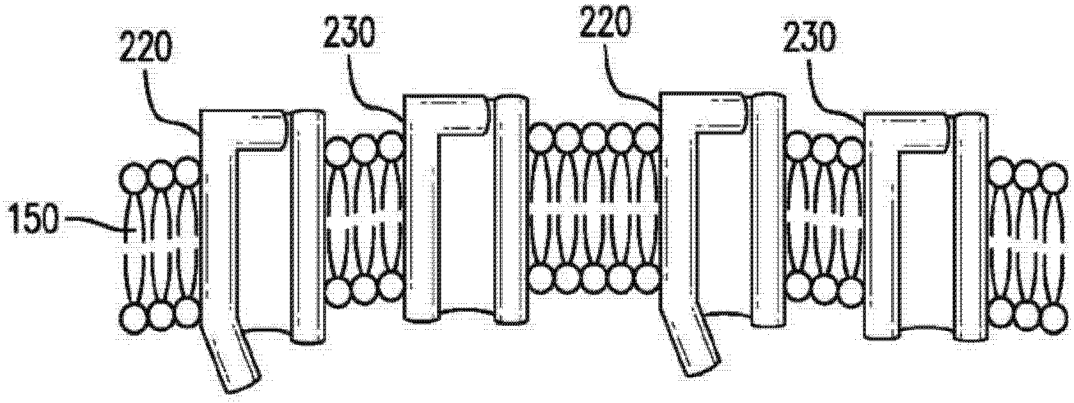


图 3A

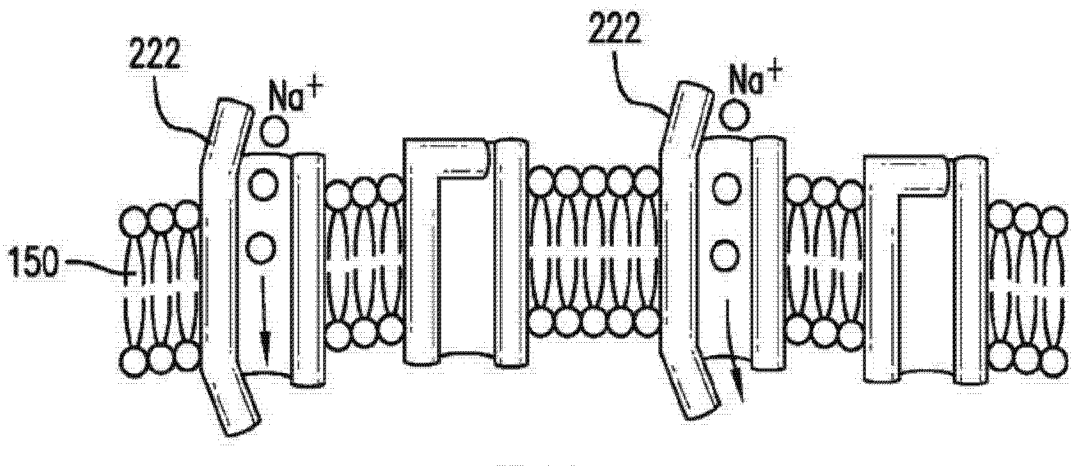


图 3B

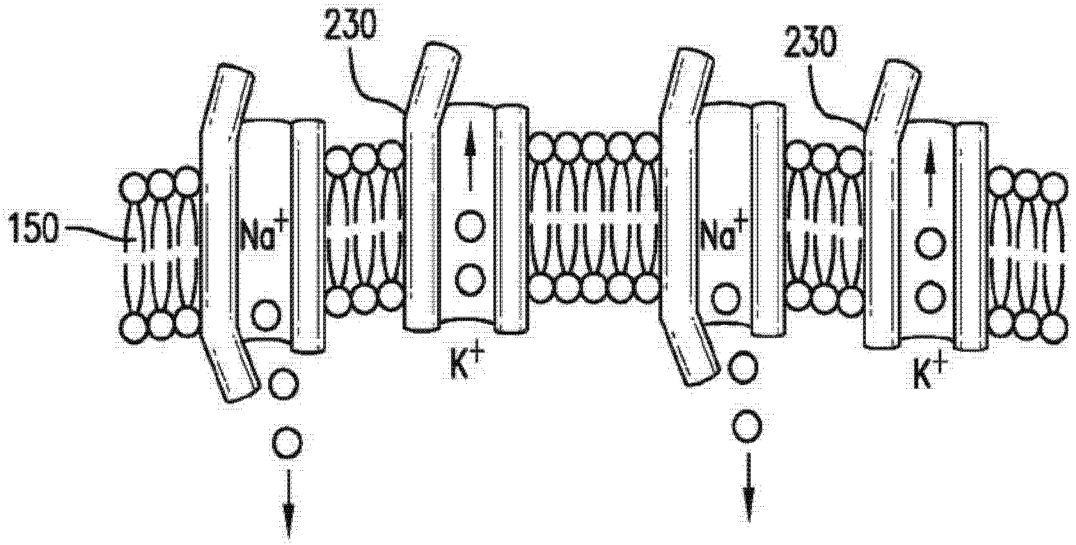


图 3C

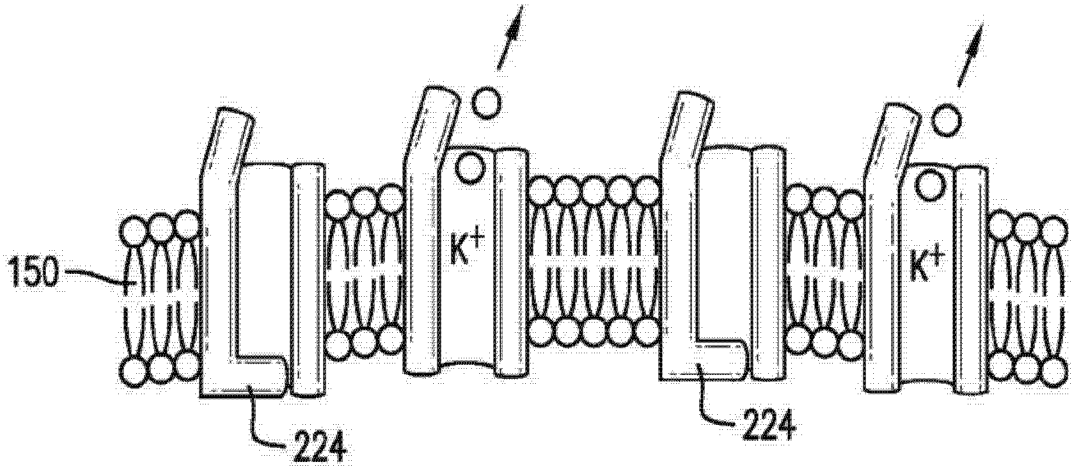


图 3D

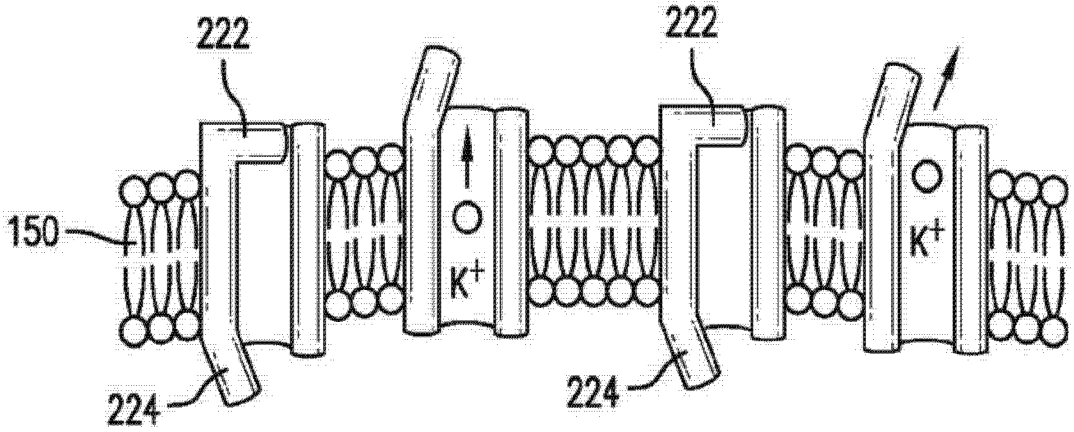


图 3E

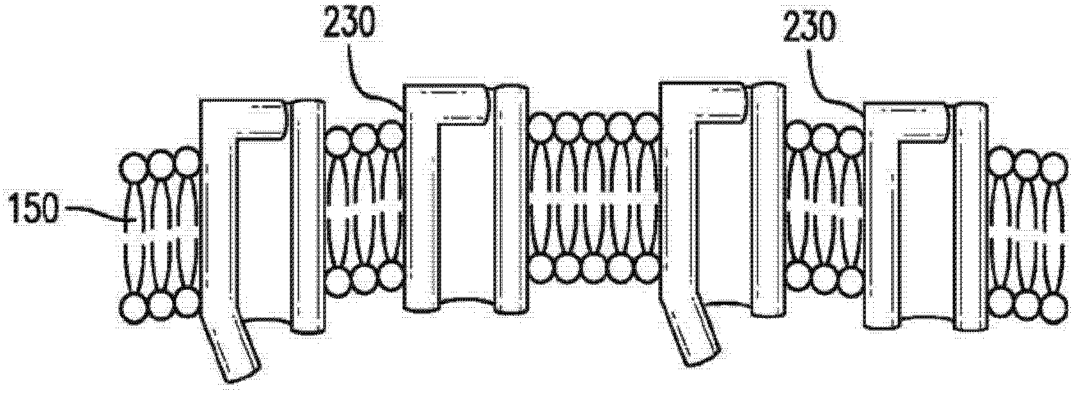


图 3F

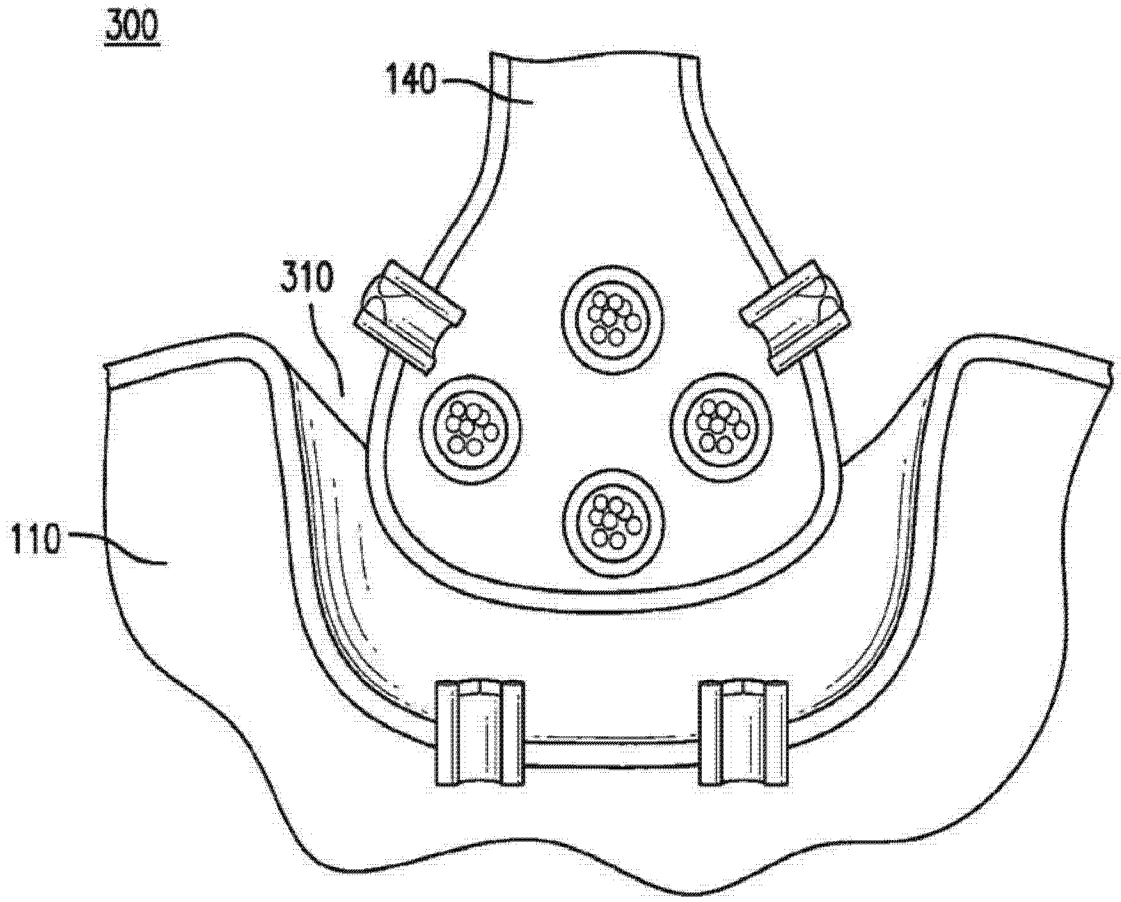


图 4A

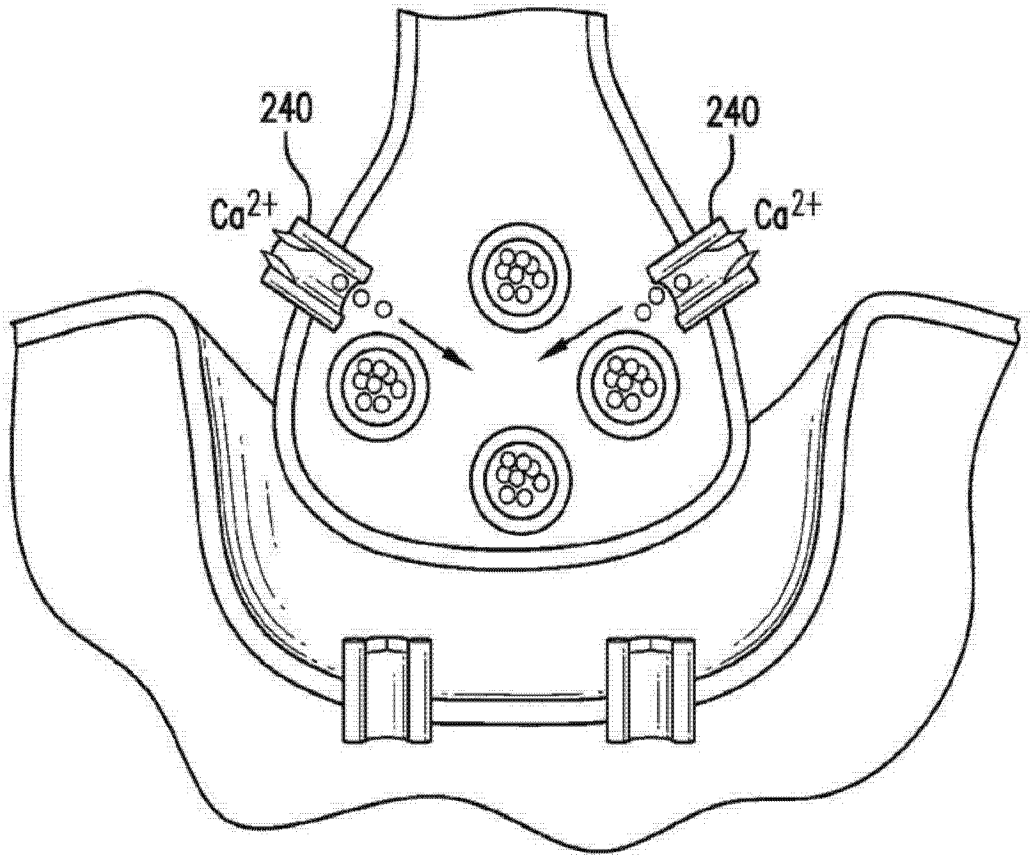


图 4B

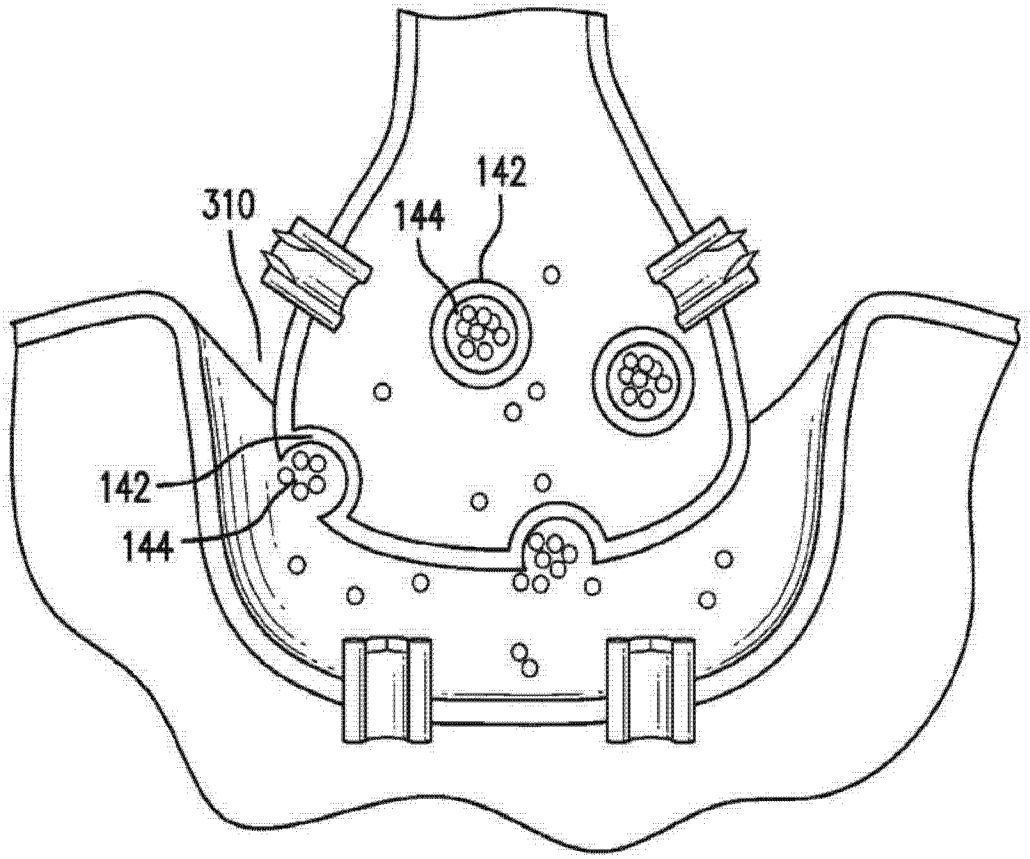


图 4C

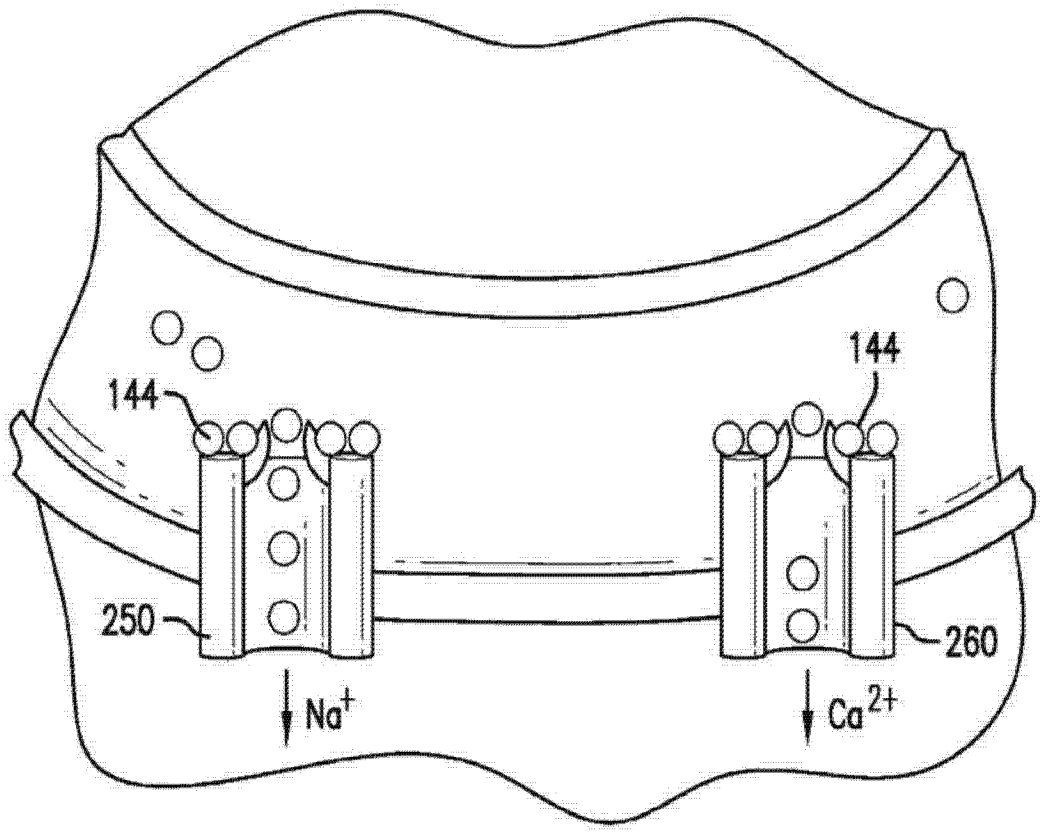


图 4D

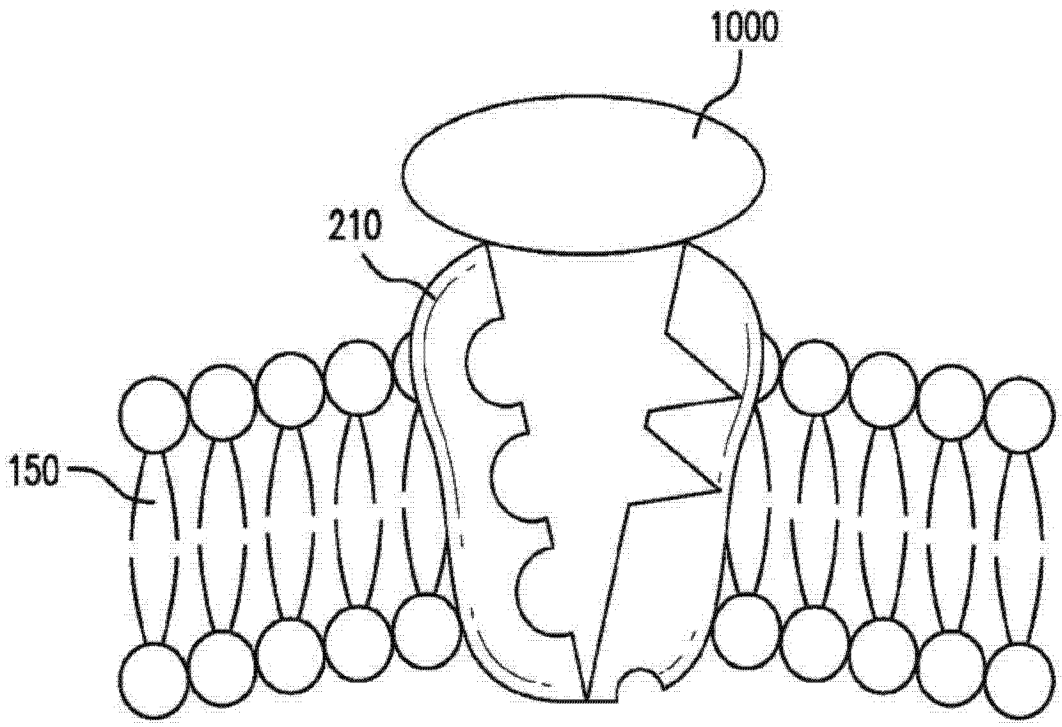


图 5

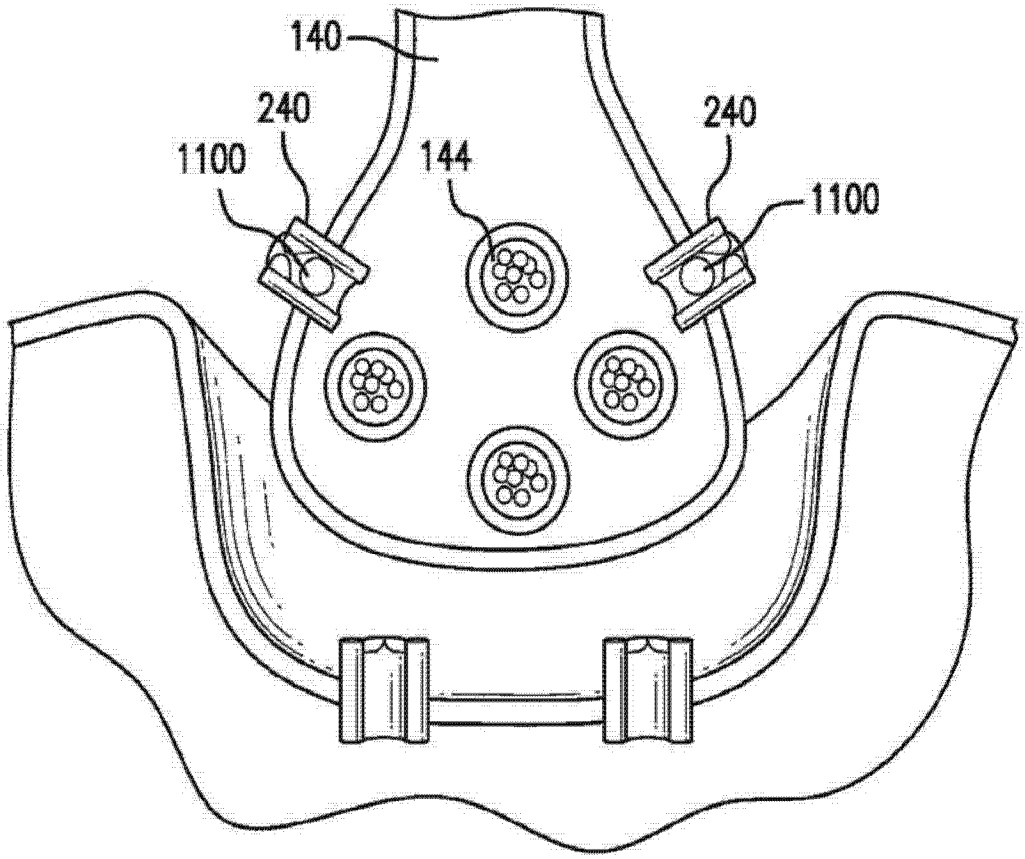


图 6

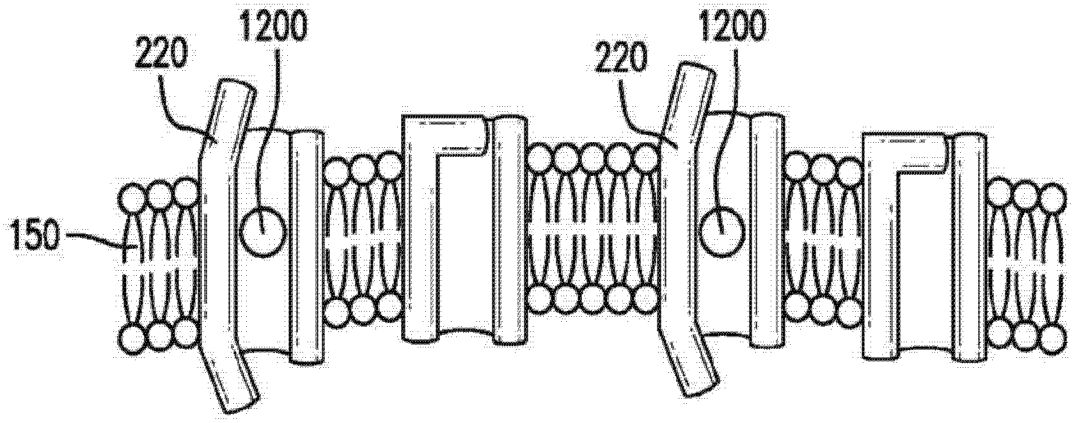


图 7

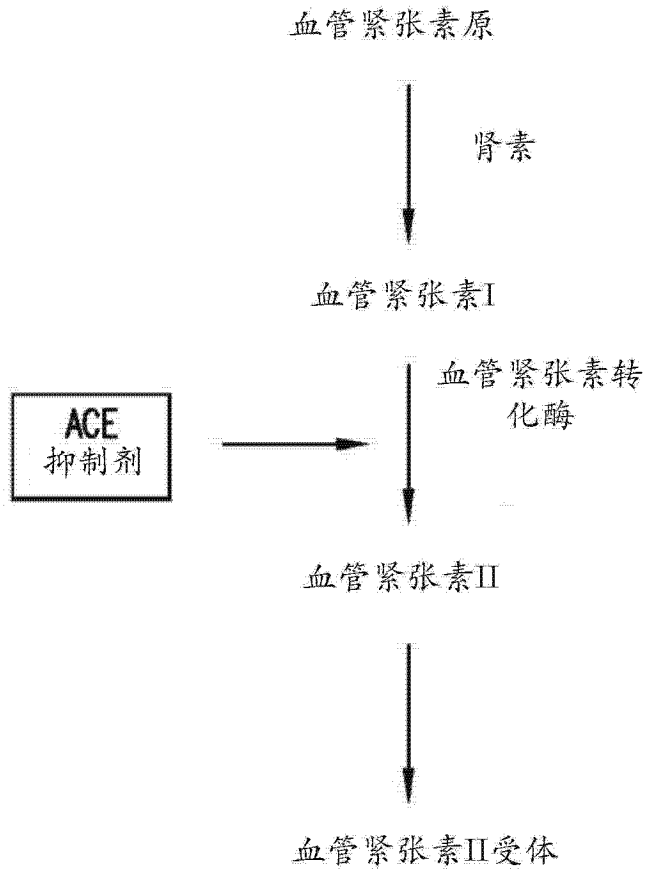

血管紧张素原
肾素
血管紧张素I
ACE
抑制剂
血管紧张素转
化酶
血管紧张素II
血管紧张素II受体

图 8

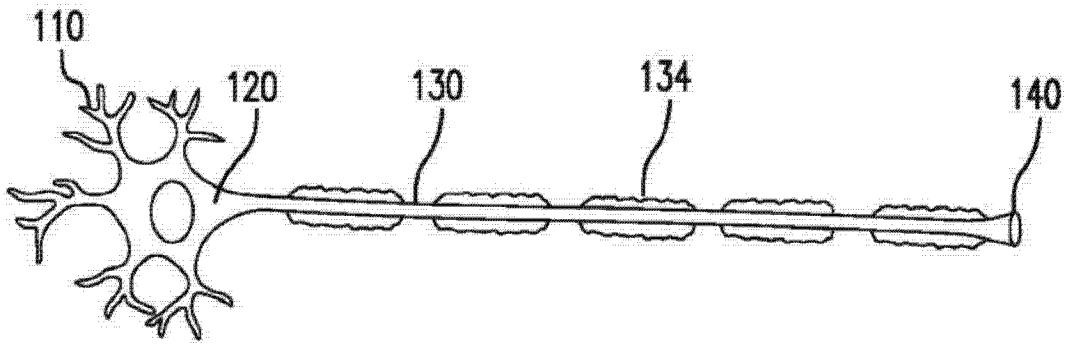

110
120
130
134
140

图 9

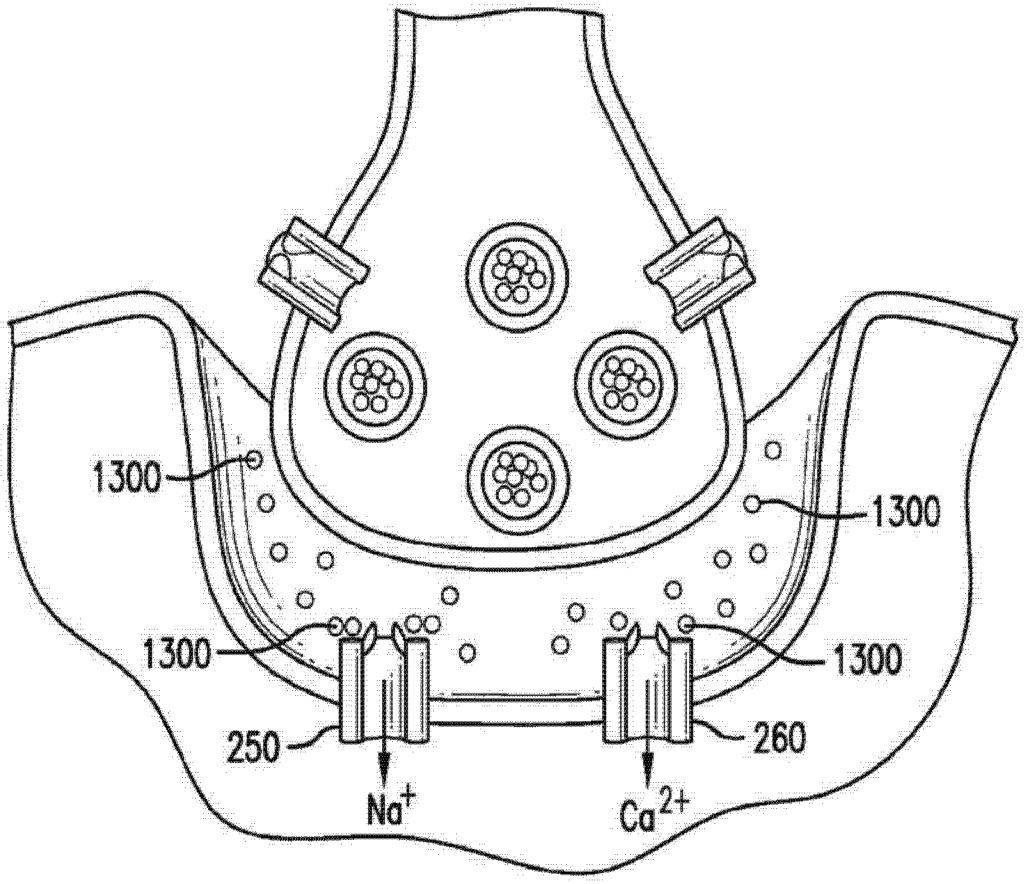

1300
1300
1300
1300
250
260
Na^+
Ca^{2+}

图 10

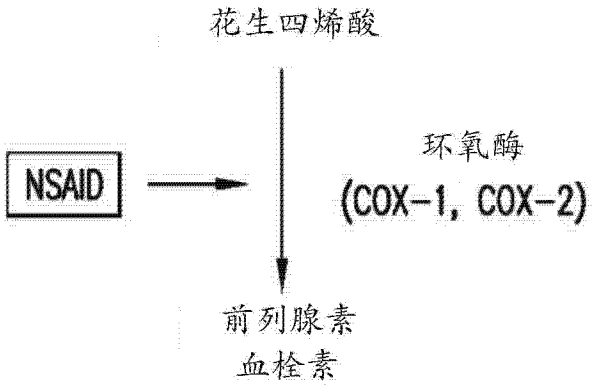

花生四烯酸
NSAID
环氧酶
(COX-1, COX-2)
前列腺素
血栓素

图 11

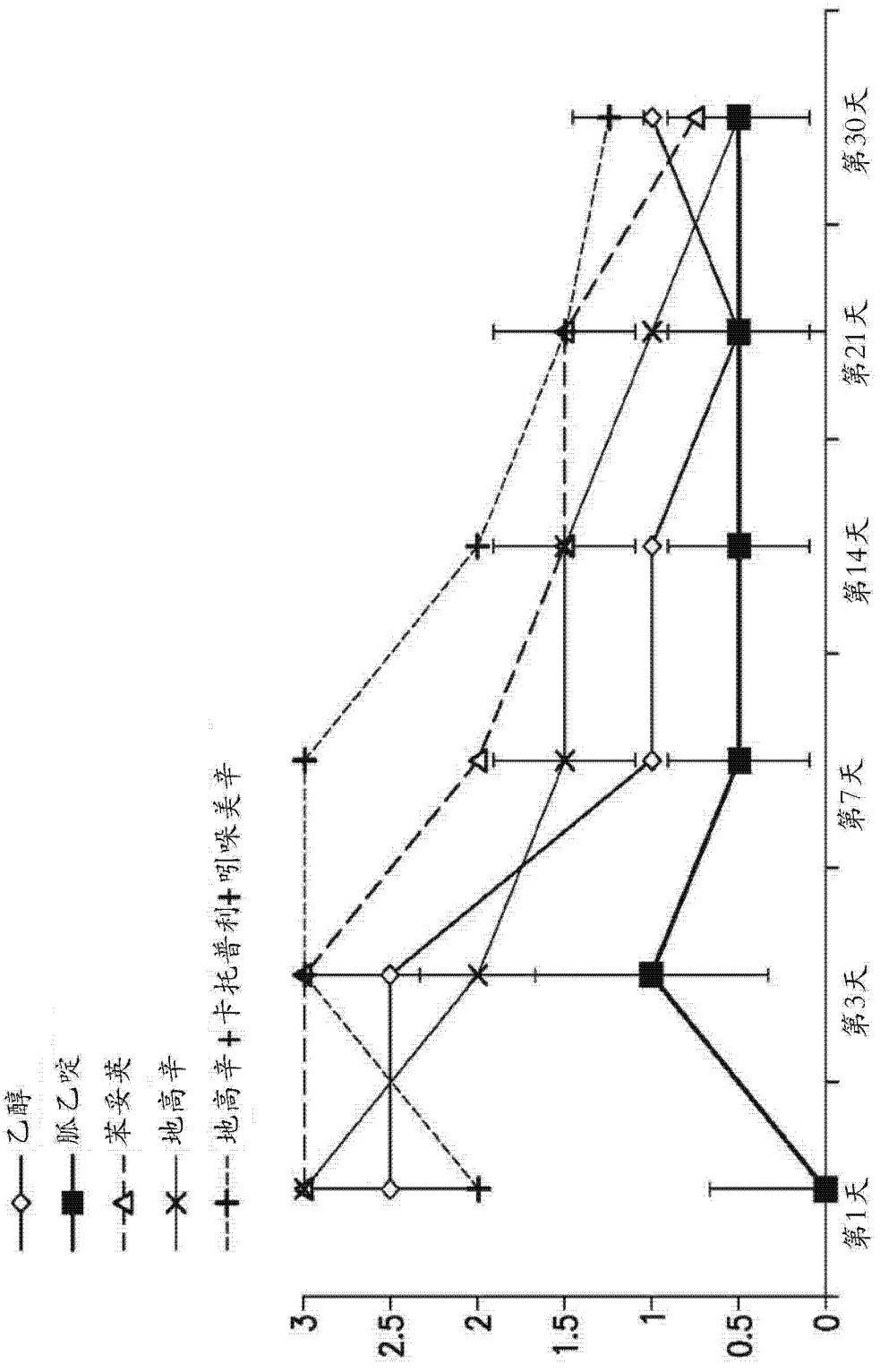

乙醇
脒乙啶
苯妥英
地高辛
地高辛+卡托普利+吲哚美辛
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
第1天
第3天
第7天
第14天
第21天
第30天

图 12A

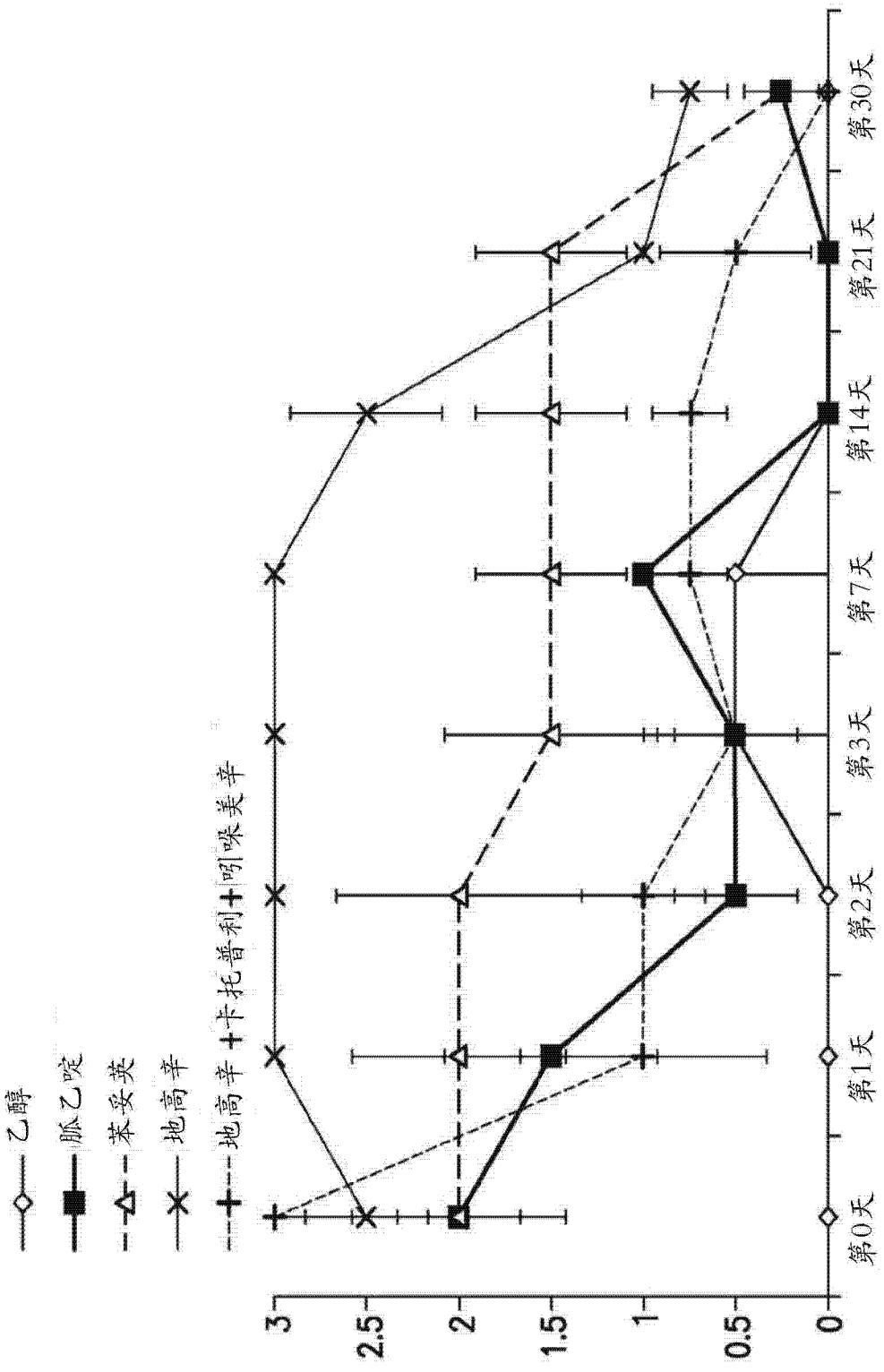

乙醇
脲乙啶
苯妥英
地高辛
地高辛+卡托普利+吲哚美辛
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
第0天
第1天
第2天
第3天
第7天
第14天
第21天
第30天

图 12B

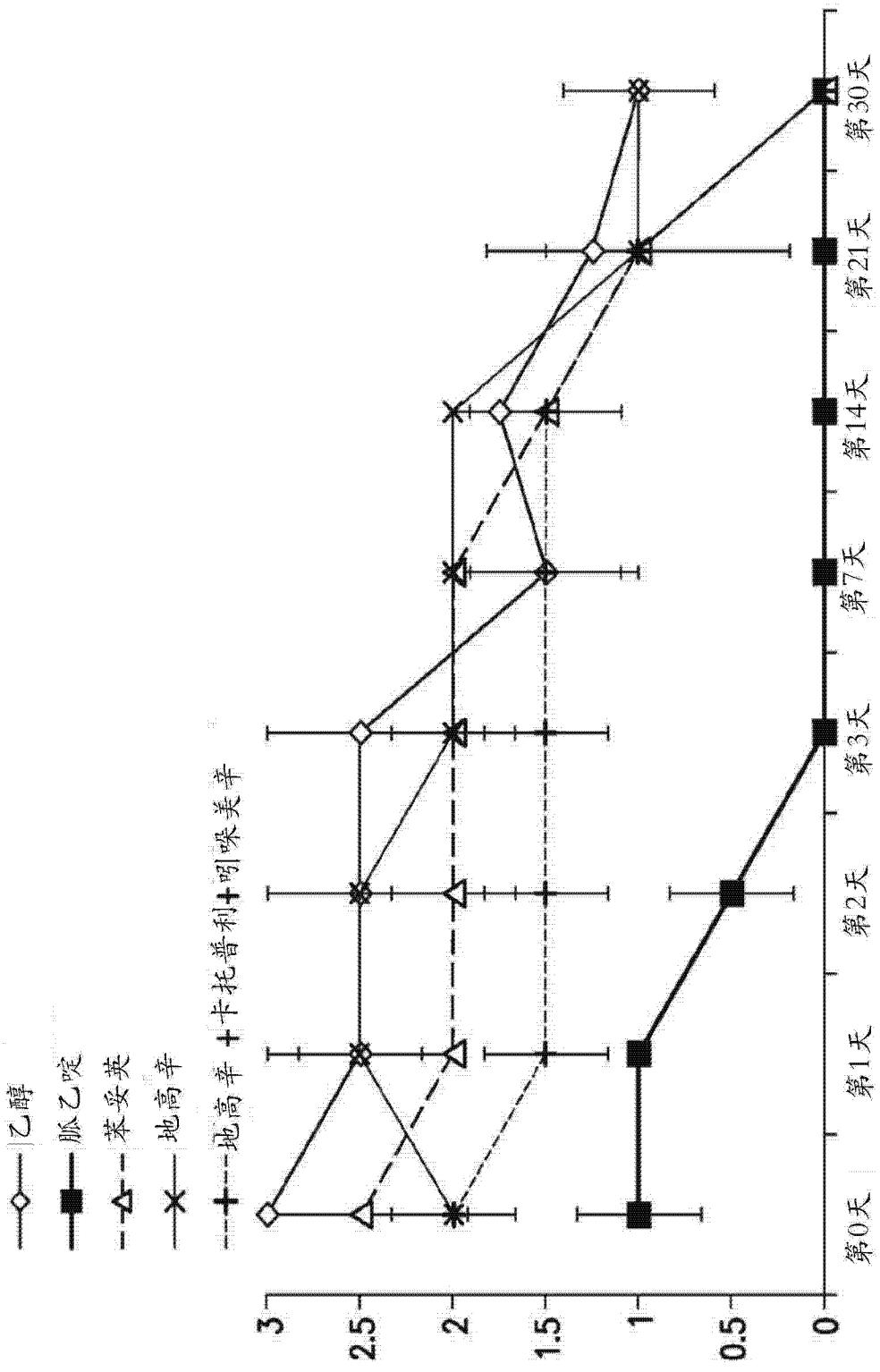

乙醇
脒乙啶
苯妥英
地高辛
地高辛+卡托普利+吲哚美辛
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
第0天
第1天
第2天
第3天
第7天
第14天
第21天
第30天

图 12C

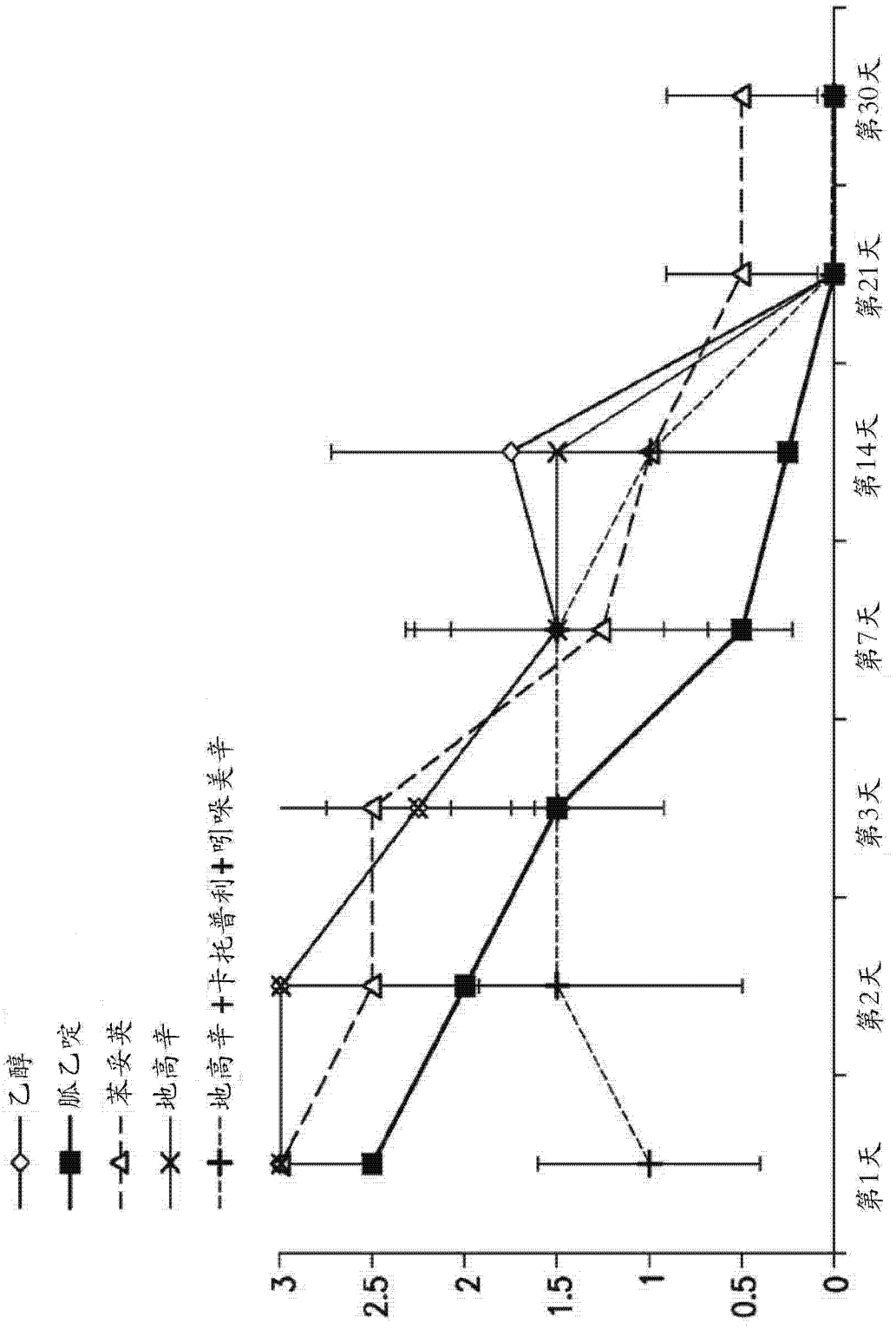

乙醇
脒乙啶
苯妥英
地高辛
地高辛+卡托普利+吲哚美辛
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
第1天
第2天
第3天
第7天
第14天
第21天
第30天

图 12D

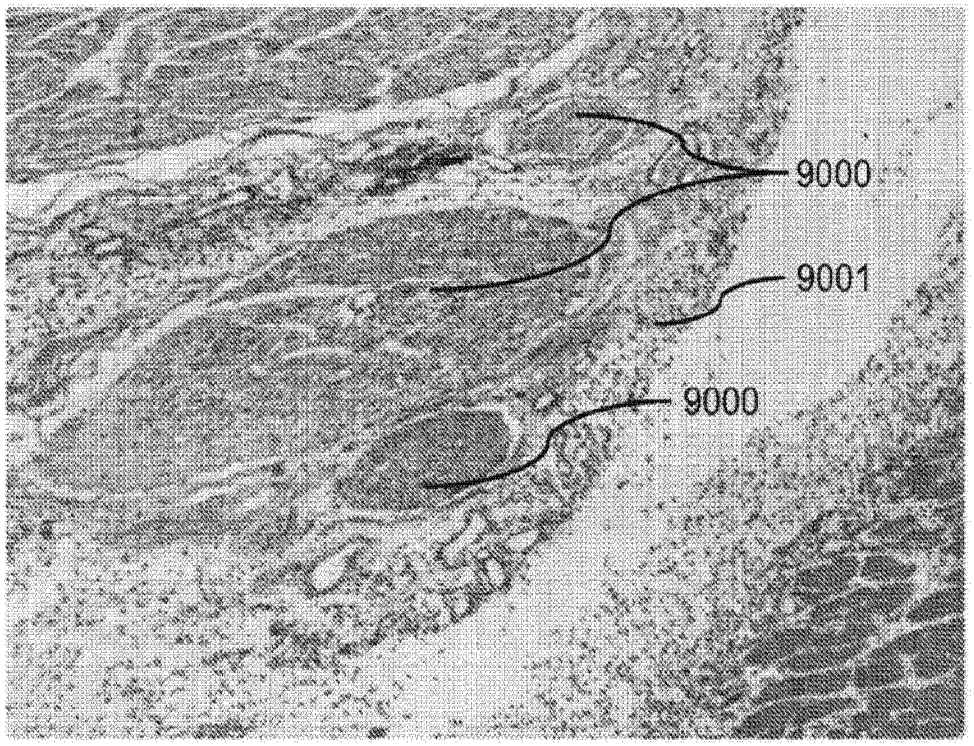


图 13A

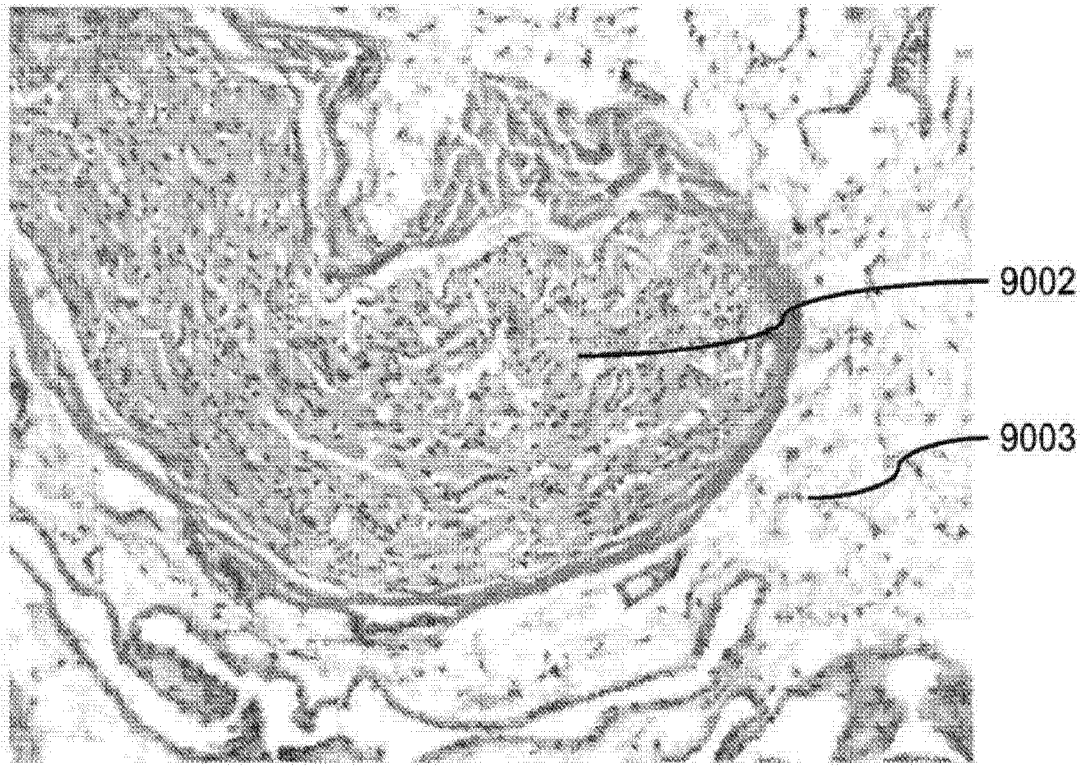


图 13B

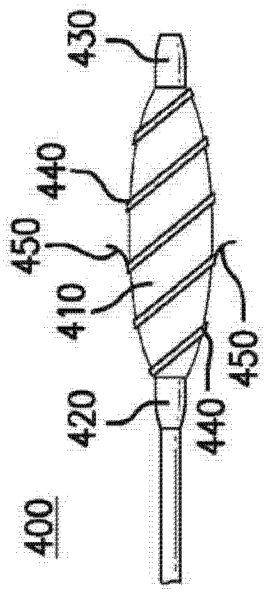


图 14A

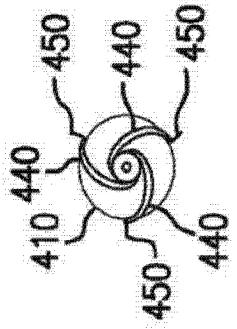


图 14B

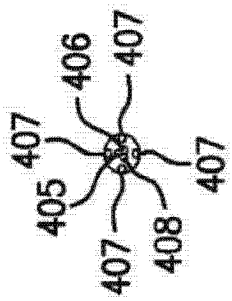
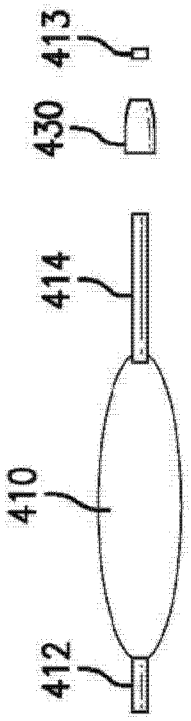
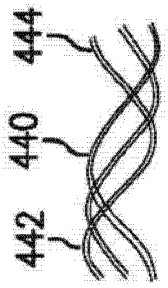


图 14C





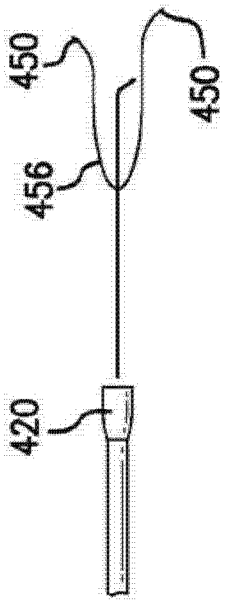


图 14D

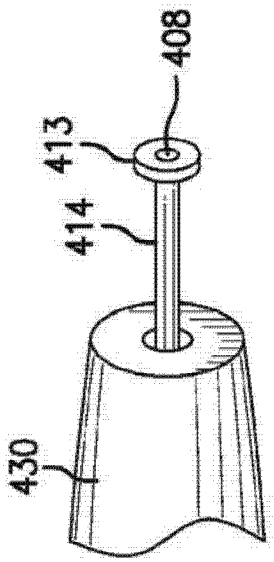


图 14E

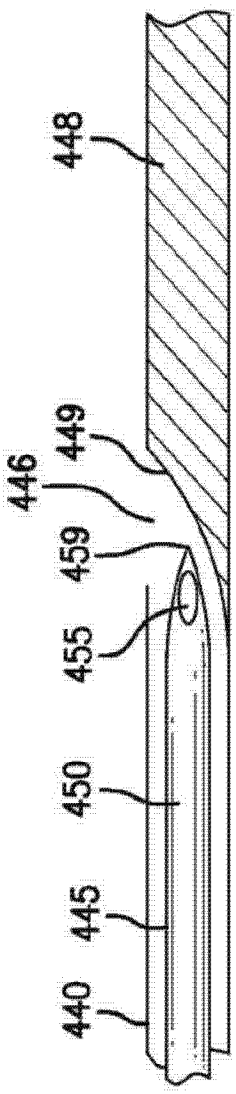


图 14F

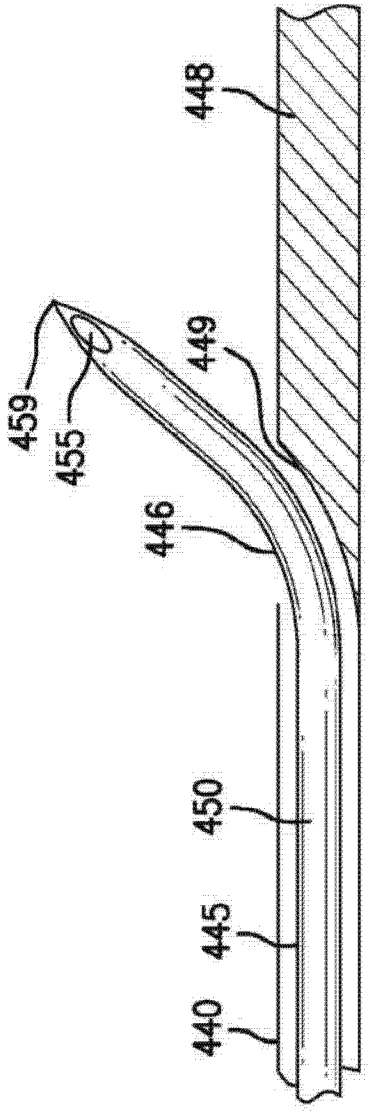


图 14G

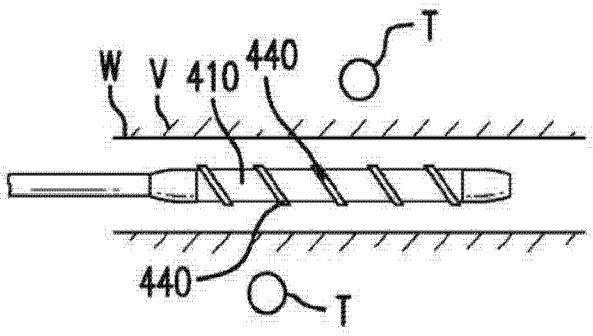


图 15A

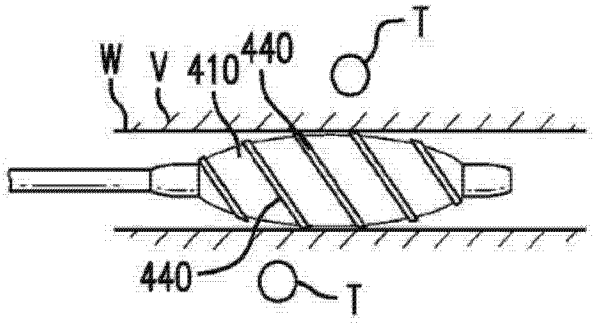


图 15B

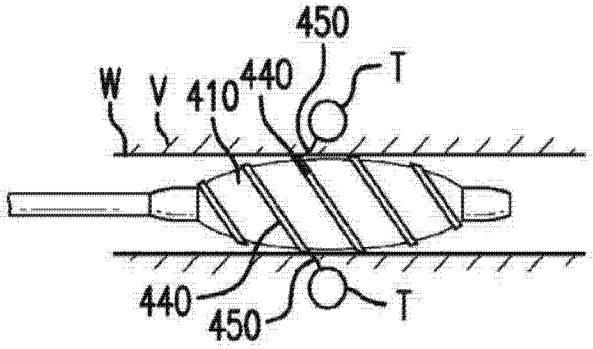


图 15C

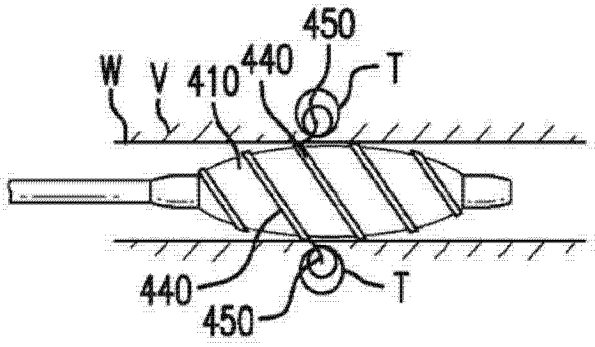


图 15D

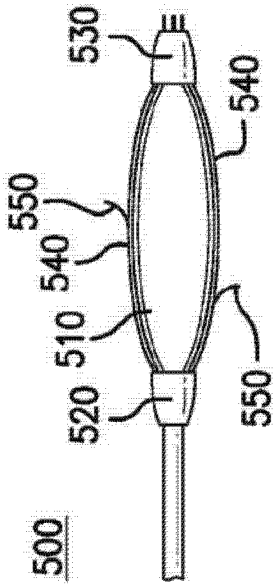


图 16A

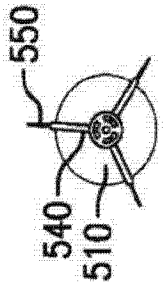


图 16B

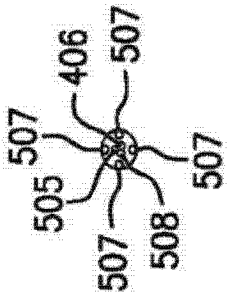


图 16C

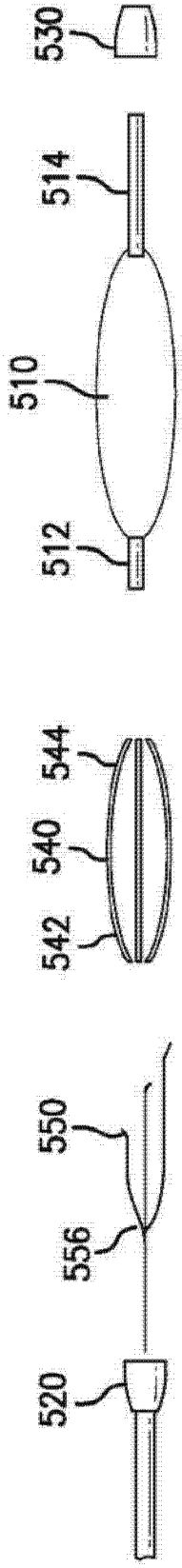


图 16D

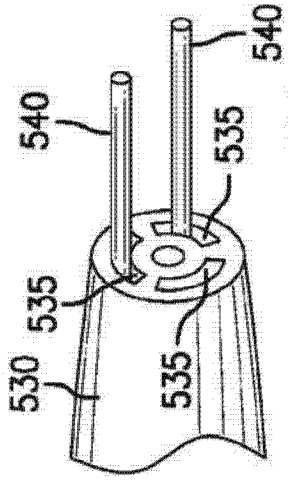


图 16E

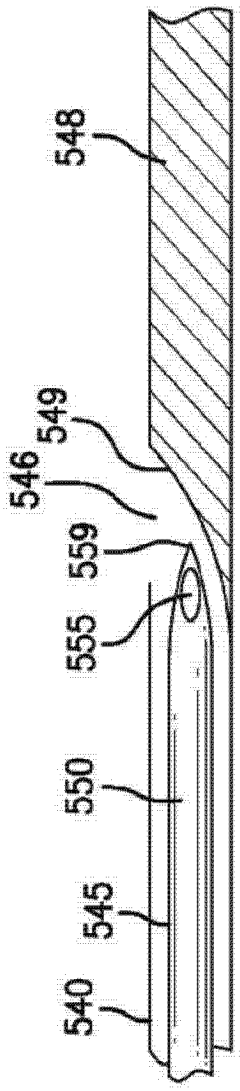


图 16F

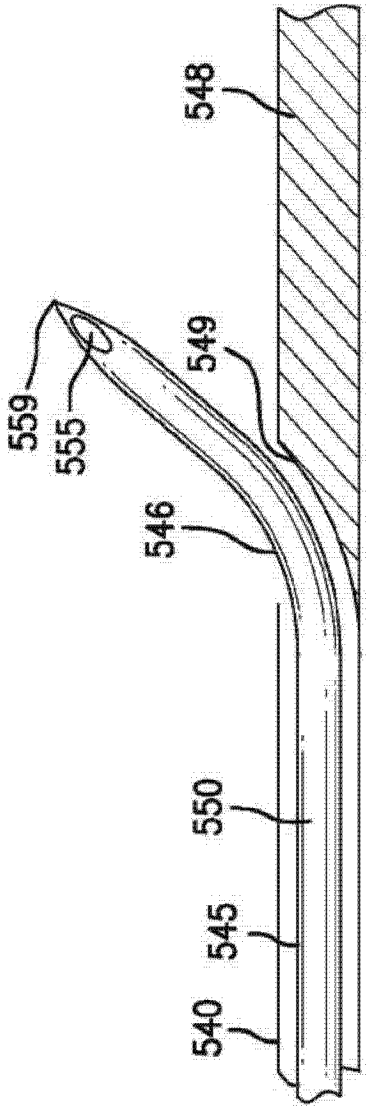


图 16G

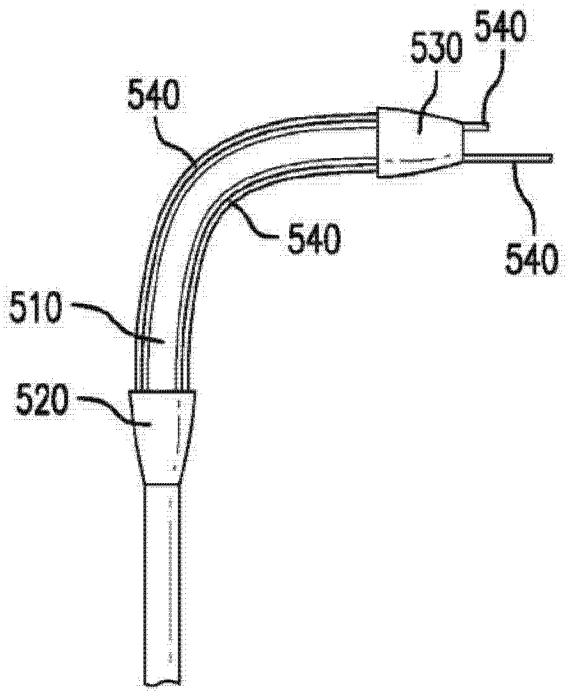


图 16H

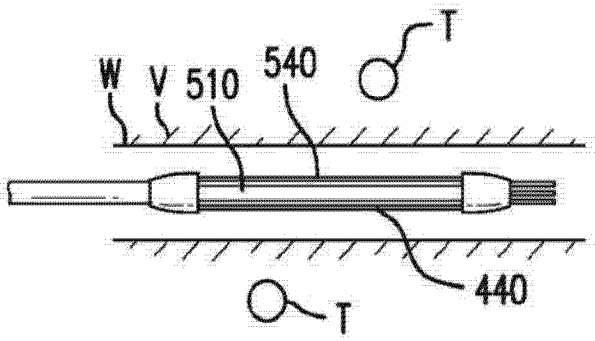


图 17A

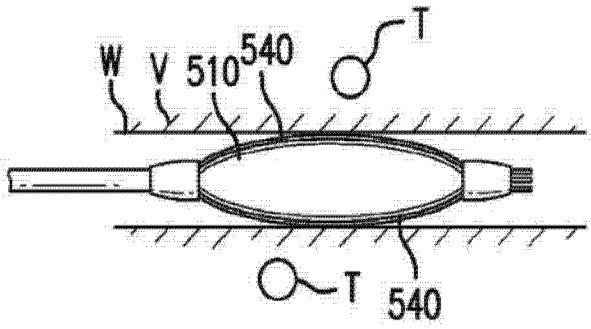


图 17B

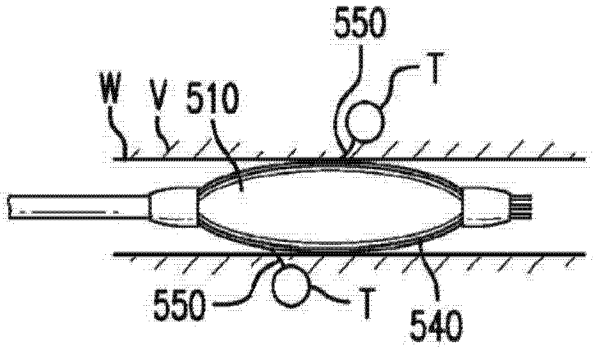


图 17C

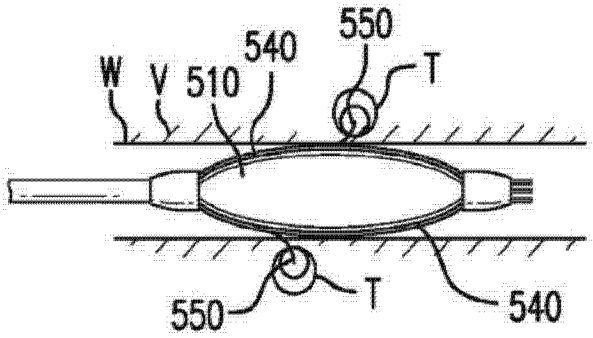


图 17D

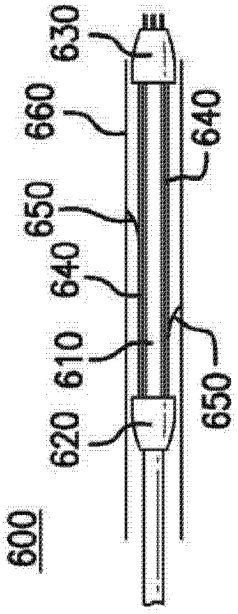


图 18A

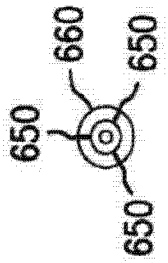


图 18B

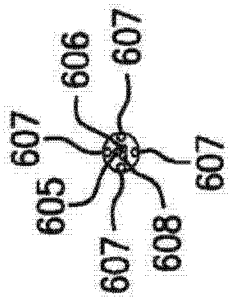


图 18C

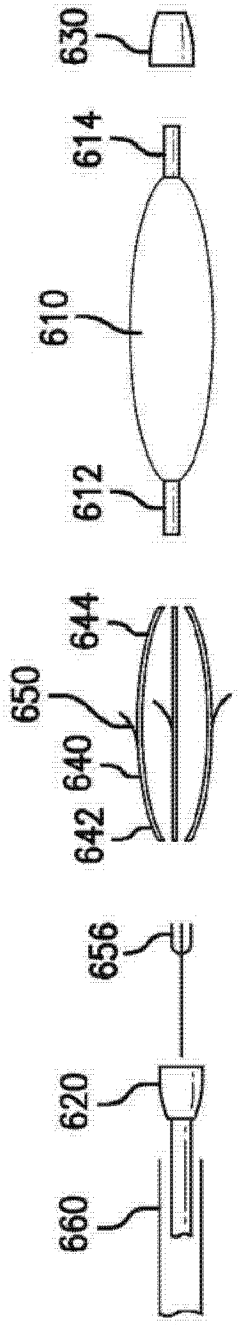


图 18D

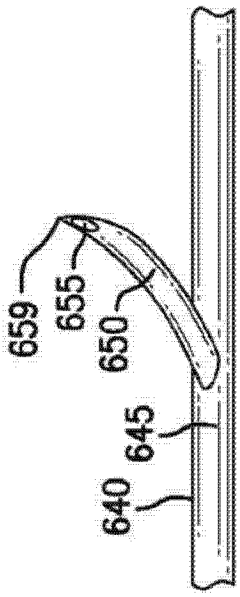


图 18E

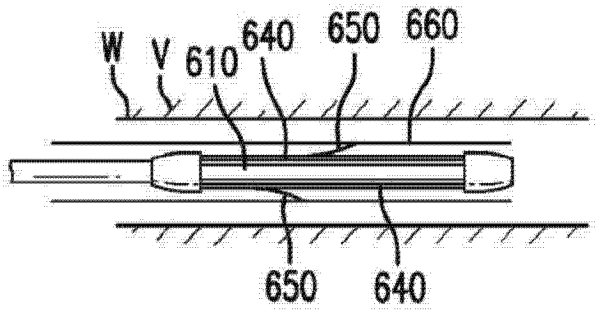


图 19A

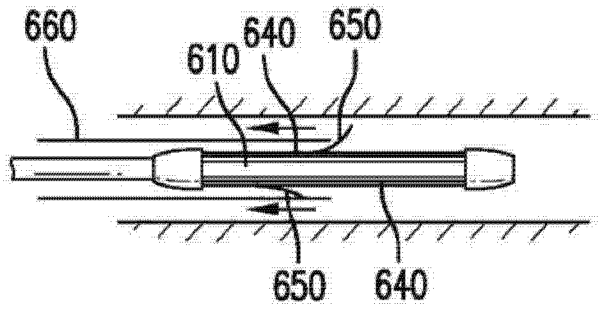


图 19B

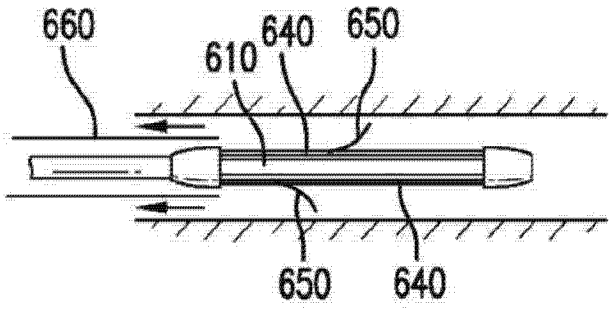


图 19C

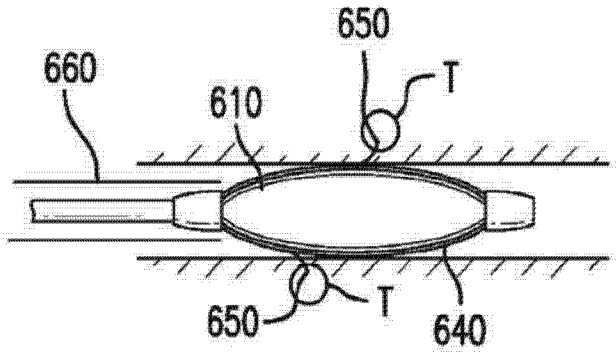


图 19D

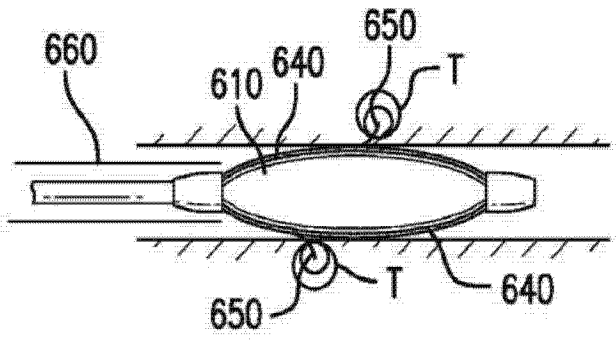


图 19E