

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710180126.1

[51] Int. Cl.

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 5 日

[11] 公开号 CN 101134119A

[22] 申请日 2003.5.27

[21] 申请号 200710180126.1

分案原申请号 03811914.5

[30] 优先权

[32] 2002.5.24 [33] US [31] 60/383,419

[71] 申请人 血管技术国际股份公司

地址 瑞士楚格

[72] 发明人 W·L·亨特 D·M·格雷维特

P·M·托莱克斯 R·T·利金斯

T·A·E·洛斯

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

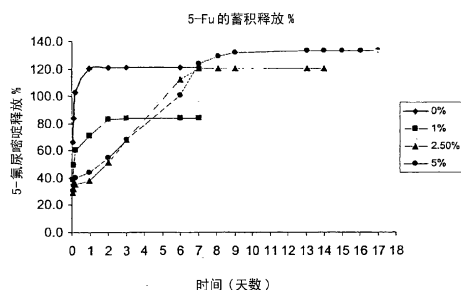
权利要求书 3 页 说明书 115 页 附图 1 页

[54] 发明名称

用于涂覆医用植入物的组合物和方法

[57] 摘要

本发明提供了医用植入物，它释放蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲和/或铂复合物，由此抑制或减少与所述植入物相关的感染的发生率。



棕榈酸对 5-氟尿嘧啶从聚氢酯
样品中的释放曲线的作用

1. 医用植入物，它释放蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。

2. 权利要求 1 所述的医用植入物，其中用组合物全部或部分地包覆或涂覆所述的植入物，所述的组合物包括蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。

3. 权利要求 1 或 2 所述的医用植入物，其中所述的蒽环霉素为多柔比星或米托蒽醌。

4. 权利要求 1 或 2 所述的医用植入物，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

5. 权利要求 1 或 2 所述的医用植入物，其中所述的叶酸拮抗剂为甲氨蝶呤。

6. 权利要求 1 或 2 所述的医用植入物，其中所述的鬼臼毒素为依托泊苷。

7. 权利要求 2 所述的医用植入物，其中所述的组合物进一步包括聚合物。

8. 权利要求 7 所述的医用植入物，其中所述的聚合物为生物可降解的或非生物可降解的聚合物。

9. 权利要求 7 所述的医用植入物，其中所述的聚合物为聚氨酯。

10. 权利要求 7 所述的医用植入物，其中所述的聚合物为聚(丙交酯-乙交酯)。

11. 权利要求 7—10 中任意一项所述的医用植入物，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

12. 权利要求 1 或 2 所述的医用植入物，其中所述的医用植入物为血管导管、假体心脏瓣膜、心脏起搏器、植入式心脏复律除颤器、血管移植术、耳、鼻或咽喉植入物、泌尿植入物、气管内导管或气管切开导管、透析导管、CNS 分流器、矫形植入物或眼植入物。

13. 一种组合物，包括聚合物和蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼

白毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物，其中所述的蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物在所述组合物中所含的浓度低于 10^{-4} M。

14. 权利要求 13 所述的组合物，其中所述的蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物在所述组合物中所含的浓度低于 10^{-5} M、 10^{-6} M 或 10^{-7} M 中的任意一种。

15. 权利要求 13 或 14 所述的组合物，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

16. 一种减少或抑制与医用植入物相关的感染的方法，包括给患者导入医用植入物的步骤，所述的医用植入物上已经包覆或涂覆了蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。

17. 权利要求 16 所述的方法，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

18. 权利要求 1 的医用植入物，其用于减少或抑制与医用植入物相关的感染的方法中。

19. 权利要求 18 所述的医用植入物，其中所述的组合物进一步包括聚合物。

20. 权利要求 19 所述的医用植入物，其中所述的聚合物为生物可降解的或非生物可降解的聚合物。

21. 权利要求 19 所述的医用植入物，其中所述的聚合物为聚氨酯。

22. 权利要求 19 所述的医用植入物，其中所述的聚合物为聚(丙交酯-乙交酯)。

23. 权利要求 19—22 中任意一项所述的医用植入物，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

24. 权利要求 13 的组合物在制备用于减轻或抑制与医用植入物相关的感染的医用植入物中的应用。

25. 权利要求 24 所述的应用，其中所述的聚合物为生物可降解的或非生物可降解的聚合物。

26. 权利要求 24 所述的应用，其中所述的聚合物为聚氨酯。

27. 权利要求 24 所述的应用，其中所述的聚合物为聚(丙交酯-乙交酯)。

28. 权利要求 24—27 中任意一项所述的应用，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

29. 一种制备医用植入物的方法，包括用蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物包覆或涂覆医用植入物的步骤。

30. 权利要求 29 所述的方法，其中所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶。

31. 权利要求 29 所述的方法，其中通过浸入或浸渍包覆或涂覆所述的医用植入物。

用于涂覆医用植入物的组合物和方法

本申请是国际申请日为 2003 年 5 月 27 日，国际申请号 PCT/US03/1671，中国申请号 03811914.5 的发明名称为“用于涂覆医用植入物的组合物和方法”的分案申请。

发明背景

发明领域

本发明一般涉及药物组合物、方法和装置，且更具体的说，本发明涉及减少与医用植入物相关的感染的可能性的组合物和方法。

相关领域的描述

与医用植入物相关的感染代表了一个主要的保健问题。例如，5%的入院使用急诊监护设备的患者发生医院内感染。在美国医院内感染(医院内感染)是占第 11 位的死亡原因且每年花费的成本在 20 亿美元以上。在美国医院内感染每年直接导致 19,000 人死亡，且另有 58,000 人以上发生医院内感染。

医院内感染的 4 种最常见的原因：尿道感染(28%)；手术部位感染(19%)；呼吸道感染(17%)；和血流感染(16%且正在上升)。占绝大部分百分比的这些感染与植入的医用植入物的细菌定居相关，所述的医用植入物诸如有福利导管(尿道感染)；手术引流管、网织物、缝合线、人工关节、血管移植物(伤口感染)；气管内导管和气管切开导管(呼吸道感染)；和血管输注导管(血流感染)。尽管任何感染物均可以感染医用植入物，但是葡萄球菌(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、白色化脓葡萄球菌)、肠球菌(大肠杆菌)、革兰氏阴性需氧杆菌和铜绿假单胞菌是常见的原因。一旦医用植入物被细菌定居，则必须频繁更换它，从而导致患者的发病率增加且用于保健系统的成本增加。通常受感染的装置是作为可以导致明显的发病率乃至死亡的弥漫性感染源。

在抗击这一重要的临床难题的尝试中，已经给装置涂覆了抗菌药。有代表性的实例包括美国专利 US 5,520, 664 (“带有长效抗菌药表面处理的导管”) (“Catheter Having a Long-Lasting Antimicrobial Surface

Treatment"))、美国专利 US 5,709, 672 (“具有改善的抗菌/抗真菌特性的基于硅化橡胶和聚合物的导管” (“Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties”))、美国专利 US 6,361, 526 (“抗菌骨膜切开术用管” (“Antimicrobial Tympanostomy Tubes”))、美国专利 US 6,261, 271(“抗感染和抗血栓形成医用制品及其制备方法” (“Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation”))、美国专利 US 5,902, 283(“抗菌药浸渍的导管和其它医用植入物” (“Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants”))、美国专利 US 5,624, 704(“抗菌药浸渍的导管和其它医用植入物以及浸渍导管的方法和使用抗菌药的其它医用植入物” (“Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an antimicrobial agent”))和美国专利 US 5,709, 672(“具有改善的抗菌/抗真菌特性的基于硅化橡胶和聚合物的导管” (“Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties”))。

然而, 使用这些装置的一个困难在于它们可以被耐抗生素涂覆层的细菌定居。这可以产生至少两种不同的临床问题。第一种情况是该装置作为体内感染源, 导致局部或弥漫性感染的发生。第二种情况是, 如果发生感染, 那么不能用用于该装置涂覆层的抗生素治疗。微生物的抗生素耐药的菌株的发展始终是一个明显的保健难题, 不仅是对受感染的患者, 而且是对发生它的保健机构。

因此, 本领域中存在对具有减少的与感染相关的可能性的医用植入物的需求。本发明公开了可以减少医用植入物上感染的可能性的这类装置(以及用于制备这类装置的组合物和方法), 且进一步提供了其它相关的优点。

附图简述

附图 1 表示棕榈酸对 5-氟尿嘧啶从聚氨酯样品中的释放曲线的作用。

发明概述

简单的说,本发明提供了用于预防、减少或抑制与医用植入物相关的感染的可能性的组合物和方法。更具体的说,本发明在一个方面中提供了可释放化疗剂的医用植入物或装置,其中所述的化疗剂减少、抑制或预防医用装置或植入物上或与之相关的外源性微生物(例如细菌、真菌或病毒)的生长或传播。例如,本发明在一个方面中提供了释放蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物的医用植入物或装置。在不同的实施方案中,给所述植入物整个或部分涂覆一种组合物,该组合物包括蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。

本发明的其它方面提供了医用植入物的制备方法,包括给医用植入物施加(例如涂覆该植入物)蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物的步骤。在某些实施方案中,将所需的治疗剂涂覆在医用植入物是和/或是其从医用植入物中释放,其涂覆和/或释放的剂量和/或浓度低于该活性剂用于治疗癌症时的一般剂量和/或浓度。

可以使用本文提供的方法生产各种医用植入物,包括:例如导管(例如血管和透析导管)、心脏瓣膜、心脏起搏器、植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator)、移植物(例如血管移植物)、耳、鼻或咽喉植入物、泌尿植入物、气管内导管或气管切开导管(tracheostomy tube)、CNS 分流器、矫形植入物或眼植入物。在某些实施方案中,导管(例如血管和透析导管)、心脏瓣膜、心脏起搏器、植入式心脏复律除颤器、移植物(例如血管移植物)、耳、鼻或咽喉植入物、泌尿植入物、气管内导管或气管切开导管、CNS 分流器、矫形植入物或眼植入物以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的剂量和/或浓度释放氟嘧啶(fluoropyrimide)(例如 5-FU)。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的导管,所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中,该导管释放氟嘧啶,而在另一个实施方案中,所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中,所述的导管进一步包括聚合物,其中所述的活性剂从导管上的聚合物中释放。在某些实施方案中,所述的导管含有聚合物,该聚合物为聚氨酯或聚(丙交酯-乙交酯)(PLG)。在相关的

实施方案中,所述的导管为血管导管或透析导管。在其它实施方案中,所述的导管以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放导管上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的心脏瓣膜,所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中,该心脏瓣膜释放氟嘧啶,而在另一个实施方案中,所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中,所述的心脏瓣膜进一步包括聚合物,其中所述的活性剂从心脏瓣膜上的聚合物中释放。在某些实施方案中,所述的心脏瓣膜含有聚合物,该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关的实施方案中,所述的心脏瓣膜为假体心脏瓣膜。在其它实施方案中,所述的心脏瓣膜以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放心脏瓣膜上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的心脏起搏器,所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中,该心脏起搏器释放氟嘧啶,而在另一个实施方案中,所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中,所述的心脏起搏器进一步包括聚合物,其中所述的活性剂从心脏起搏器上的聚合物中释放。在某些实施方案中,所述的心脏起搏器含有聚合物,该聚合物为聚氨酯或 PLG。在其它实施方案中,所述的心脏起搏器以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放心脏起搏器上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的植入式心脏复律除颤器,所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中,该植入式心脏复律除颤器释放氟嘧啶,而在另一个实施方案中,所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中,所述的植入式心脏复律除颤器进一步包括聚合物,其中所述的活性剂从植入式心脏复律除颤器上的聚合物中释放。在某些实施方案中,所述的植入式心脏复律除颤器含有聚合物,该聚合物为聚氨酯或 PLG。在其它实施方案中,所述的植入式心脏复律除颤器以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放植入式心脏复律除颤器上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的移植物,所述的活性剂选自

蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，该移植物释放氟嘧啶，而在另一个实施方案中，所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中，所述的移植物进一步包括聚合物，其中所述的活性剂从移植物上的聚合物中释放。在某些实施方案中，所述的移植物含有聚合物，该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关的实施方案中，所述的移植物为血管移植物或血液透析通道移植物 (hemodialysis access graft)。在其它实施方案中，所述的移植物以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放移植物上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的耳、鼻或咽喉移植物，所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，所述的耳、鼻或咽喉移植物释放氟嘧啶，而在另一个实施方案中，所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中，所述的耳、鼻或咽喉移植物进一步包括聚合物，其中所述的活性剂从耳、鼻或咽喉移植物上的聚合物中释放。在某些实施方案中，所述的耳、鼻或咽喉移植物含有聚合物，该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关的实施方案中，所述的耳、鼻或咽喉移植物为骨膜切开术用管 (tympanostomy tube) 或鼻窦支架。在其它实施方案中，所述的耳、鼻或咽喉移植物以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放耳、鼻或咽喉移植物上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的泌尿移植物，所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，该泌尿移植物释放氟嘧啶，而在另一个实施方案中，所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中，所述的泌尿移植物进一步包括聚合物，其中所述的活性剂从泌尿移植物上的聚合物中释放。在某些实施方案中，所述的泌尿移植物含有聚合物，该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关的实施方案中，所述的泌尿移植物为输尿管、输尿管支架、尿道支架、膀胱括约肌或阴茎植入物 (penile implant)。在其它实施方案中，所述的泌尿移植物以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放泌尿移植物上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的气管内导管或气管切开导管，所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树

碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，所述的气管内导管或气管切开导管释放氟嘧啶，而在另一个实施方案中，所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中，所述的气管内导管或气管切开导管进一步包括聚合物，其中所述的活性剂从气管内导管或气管切开导管上的聚合物中释放。在某些实施方案中，所述的气管内导管或气管切开导管含有聚合物，该聚合物为聚氨酯或 PLG。在其它实施方案中，所述的气管内导管或气管切开导管以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放气管内导管或气管切开导管上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的 CNS 分流器，所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，所述的 CNS 分流器释放氟嘧啶，而在另一个实施方案中，所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中，所述的 CNS 分流器进一步包括聚合物，其中所述的活性剂从 CNS 分流器上的聚合物中释放。在某些实施方案中，所述的 CNS 分流器含有聚合物，该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关实施方案中，所述的 CNS 分流器为脑室胸腔脑脊液(ventriculopleural)分流器、AV 分流器或 VP 分流器。在其它实施方案中，所述的 CNS 分流器以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放 CNS 分流器上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的矫形植入物，所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，所述的矫形植入物释放氟嘧啶，而在另一个实施方案中，所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中，所述的矫形植入物进一步包括聚合物，其中所述的活性剂从矫形植入物上的聚合物中释放。在某些实施方案中，所述的矫形植入物含有聚合物，该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关实施方案中，所述的矫形植入物为假体关节或固定装置。在其它实施方案中，所述的矫形植入物以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放矫形植入物上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了释放活性剂的眼植入物，所述的活性剂选自蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物。在一个实施方案中，所述的眼植入物释放氟嘧啶，而在另一个实施方

案中,所述的氟嘧啶为 5-FU。在其它实施方案中,所述的眼植入物进一步包括聚合物,其中所述的活性剂从眼植入物上的聚合物中释放。在某些实施方案中,所述的眼植入物含有聚合物,该聚合物为聚氨酯或 PLG。在相关实施方案中,所述的眼植入物为眼内人工晶状体(intraocular lens)或接触镜片。在其它实施方案中,所述的眼植入物以低于用于治疗癌症的一般剂量和/或浓度的浓度释放眼植入物上存在的活性剂。

本发明在其它方面中提供了包括聚合物和蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物的组合物,其中所述的蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物在所述组合物中所含的浓度低于 10^{-4} M、 10^{-5} M、 10^{-6} M 或 10^{-7} M 中的任意一种。

本发明还提供了用于减少或抑制与医用植入物相关的感染的方法,包括将已经涂覆了蒽环霉素、氟嘧啶、叶酸拮抗剂、鬼臼毒素、喜树碱、羟基脲或铂复合物的医用植入物导入患者体内的步骤。

在上述不同的实施方案中,所述的蒽环霉素为多柔比星或米托蒽醌,所述的氟嘧啶为 5-氟尿嘧啶,所述的叶酸拮抗剂为甲氨蝶呤,且所述的鬼臼毒素为依托泊苷。在其它实施方案中,所述的组合物进一步包括聚合物。

参照下列详细描述和附图显然可以得出本发明的这些和其它方面。此外,本文列出了各种用于更具体地描述某些步骤或组合物(例如化合物或活性剂及这类化合物或活性剂的制备方法等)的参考文献,且由此将这些参考文献的全部内容引入作为参考。当涉及 PCT 申请时,也应理解还将在先申请或引述的美国申请的全部内容引入本文作为参考。

发明详述

在描述本发明前,列出下文使用的某些术语的定义有助于理解本发明。

"医用植入物"指的是植入或插入体内的装置或物体。有代表性的实例包括血管导管、假体心脏瓣膜、心脏起搏器、植入式心脏复律除颤器、血管移植物、耳、鼻或咽喉植入物、泌尿植入物、气管内导管或气管切开导管、透析导管、CNS 分流器、矫形植入物和眼植入物。

本文所用的术语"约"或"主要由.....组成"指的是任意所示结构、值或范围的 $\pm 15\%$ 。应理解本文引述的任何数值范围包括该范围内的任意整数,且如果合适,还包括其部分(例如浓度),诸如整数的十分之一和百分之一(除非另有说明)。

简单的说,如上所述,本发明公开了减少医用植入物感染的可能性的医用植入物(以及制备医用植入物的组合物和方法)。更具体的说,如上所述,感染是植入外部物体、诸如医用装置常见的并发症。外部物质为微生物粘着和定居提供了理想的部位。还推定存在宿主防御外部物质周围的微环境中感染的能力消弱。在大部分情况中,尽管并非不可能,但是这些因素使医用植入物特别易受感染并使这类感染难以根除。

作为感染结果的医用植入物失效,无论是否需要替换植入物,均导致显著的发病率、死亡率和大量的保健系统成本。由于存在各种能够导致医用植入物的感染物,所以显然不能满足抑制植入式装置上的不同谱系的细菌和真菌生长的疗法的需求。本发明通过提供可以从植入式装置中释放且在极低剂量下具有抗菌活性的药物而满足了这一需求。此外,这些活性剂具有应耐受化疗剂的附加优点,涂覆层中所用的药物可以不为用于抵抗随后的感染的药物(即如果发生细菌耐药性,那么它针对的是不用作抗生素的活性剂)。

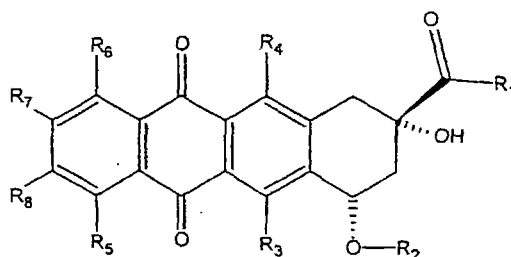
下面更具体地讨论(i)活性剂、(II)组合物和制剂、(III)装置和(IV)临床应用。

I. 活性剂

简单的说,各种活性剂(本文也称作'治疗剂'或'药物')可以与或不与载体(例如聚合物;参见下面的地 II 部分)一起用于本发明的上下文中。下面更具体地讨论(A)蒽环霉素(例如多柔比星和米托蒽醌)、(B)氟嘧啶(例如 5-FU)、(C)叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)、(D)鬼臼毒素(例如依托泊苷)、(E)喜树碱、(F)羟基脲和(G)铂复合物(例如施铂锭)。

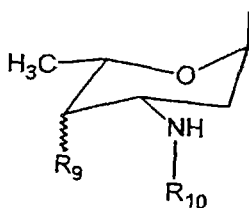
A. 蒽环霉素类

蒽环霉素具有下列一般结构,其中 R 基团可以为不同的有机基团:



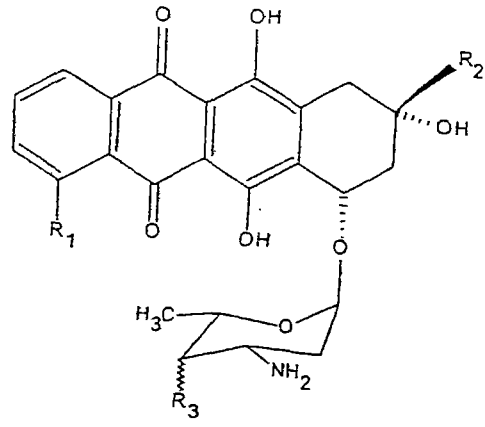
按照美国专利 US 5,594,158, 合适的 R 基团如下: R_1 为 CH_3 或 CH_2OH ; R_2 为 daunosamine 或 H; R_3 和 R_4 独立为 OH、 NO_2 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、H 或来源于它们的基团之一; R_5 为氢、羟基或甲氧基; 且 R_{6-8} 均为氢。另一方面, R_5 和 R_6 为氢且 R_7 和 R_8 为烷基或卤素或反之亦然。

按照美国专利 US 5,843,903, R_1 可以为缀合的肽。按照美国专利 US 4,296,105, R_5 可以为醚连接的烷基。按照美国专利 US 4,215,062, R_5 可以为 OH 或醚连接的烷基。 R_1 还可以通过非 C(O) 的基团与蒽环霉素的环连接, 所述非 C(O) 的基团诸如为在末端含有 C(O) 连接部分的烷基或支链烷基, 诸如 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2-\text{X})\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$, 其中 X 为 H 或烷基(例如, 参见美国专利 US 4,215,062)。 R_2 可选为通过官能基 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})-\text{Y}$ 连接的基团, 其中 Y 为诸如苯基或取代的苯环这类基团。 R_3 可选为下列结构:



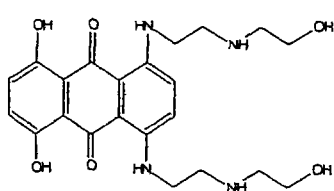
其中 R_9 为环平面内或外的 OH 或为第二个糖部分, 诸如 R_3 。 R_{10} 可以为 H 或与诸如芳族基团、含有至少一个环氮的饱和或部分饱和的 5 或 6 元杂环这类基团形成仲胺(参见美国专利 US 5,843,903)。另一方面, R_{10} 可以来源于含有 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NHR}_{11})(\text{R}_{12})$ 结构的氨基酸, 其中 R_{11} 为 H; 或 R_{10} 可以与 R_{12} 形成 C_{3-4} 元亚烷基。 R_{12} 可以为 H、烷基、氨基烷基、氨基、羟基、巯基、苯基、苄基或甲硫基(参见美国专利 US 4,296,105)。

典型的蒽环霉素为多柔比星、柔红霉素、伊达比星、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星和卡柔比星。合适的化合物具有如下结构:

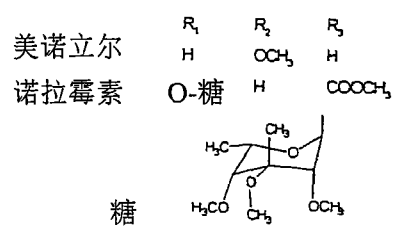


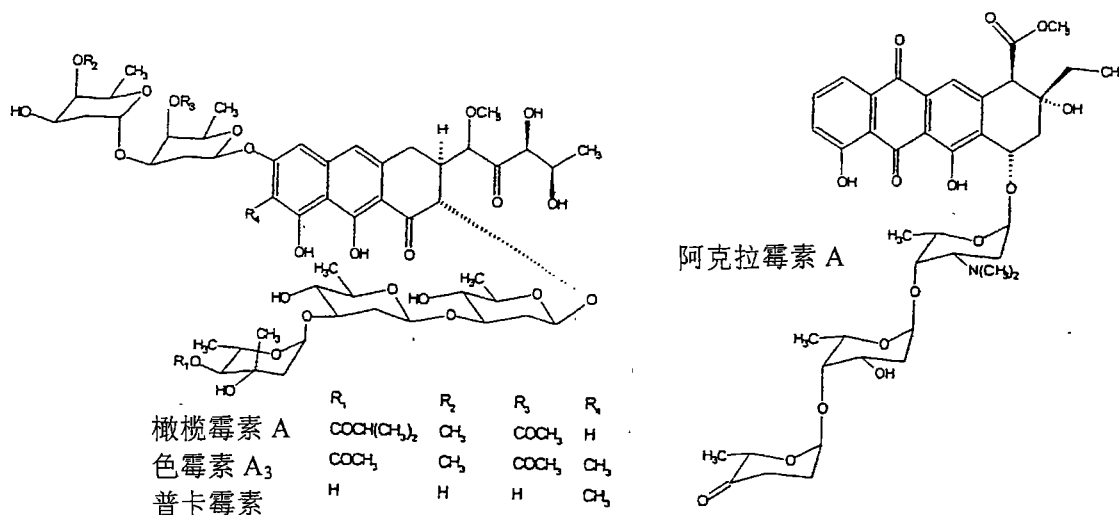
	R ₁	R ₂	R ₃
多柔比星	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	环平面外 OH
表柔比星(多柔比星 的 4'差向异构体)	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	环平面内 OH
柔红霉素	OCH ₃	C(O)CH ₃	环平面外 OH
伊达比星	H	C(O)CH ₃	环平面外 OH
吡柔比星	OCH ₃	C(O)CH ₂ OH	
佐柔比星	OCH ₃	C(CH ₃)(=N)NHC(O)C ₆ H ₅	OH
卡柔比星	OH	C(O)CH ₃	环平面外 OH

其它合适的蒽环霉素为具有如下结构的安曲霉素、米托蒽醌、美诺立尔、诺拉霉素、阿克拉霉素 A、橄榄霉素 A、色霉素 A₃ 和普卡霉素:



米托蒽醌





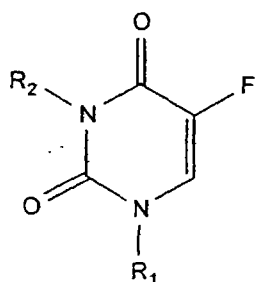
其它有代表性的蒽环霉素包括 FCE 23762 多柔比星衍生物(Quaglia 等《液相色谱杂志》(J. Liq. Chromatogr.) 17 (18): 3911-3923,1994)、annamycin(Zou 等,《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 82 (11):1151-1154, 1993)、ruboxyl(Rapoportet 等《控释杂志》(J. Controlled Release) 58 (2): 153-162,1999)、蒽环霉素二糖多柔比星类似物(Pratesi 等,《临床癌症研究》(Clin. Cancer Res.) 4 (11): 2833-2839,1998)、N-(三氟乙酰基)多柔比星和 4'-O-乙酰基-N-(三氟乙酰基)多柔比星(Berube & Lepage,《合成通讯》(Synth. Commun.) 28 (6): 1109-1116,1998)、2-吡咯啉并多柔比星(Nagy 等《美国国家科学院学报》(Proc.Nat'l Acad. Sci. U. S. A.) 95 (4):1794-1799, 1998)、二糖多柔比星类似物(Arcamone 等,《国家癌症研究院杂志》(J. Nat'l Cancer Inst.) 89 (16): 1217-1223,1997)、4-脱甲氧基-7-O-[2,6-双脱氧-4-O-(2,3,6-三脱氧-3-氨基- α -L-来苏-己糖吡喃糖基)- α -L-来苏-己糖吡喃糖基]adriamicinone 多柔比星二糖类似物(Monteagudo 等,《碳水化合物研究》(Carbohydr. Res.) 300(1):11-16, 1997)、2-吡咯啉并多柔比星(Nagy 等《美国国家科学院学报》(Proc. Nat'l Acad. Sci. U. S. A.) 94 (2): 652-656, 1997)、吗啉基多柔比星类似物(Duran 等,《癌症化疗与药理学》(Cancer Chemother. Pharmacol.) 38 (3): 210-216,1996)、烯氨基丙二酰基- β -丙氨酸多柔比星衍生物(Seitz 等,《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) 36 (9): 1413-16,1995)、头孢菌素多柔比星衍生物(Vrudhula 等,《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 38 (8): 1380-5,1995)、hydroxyrubicin(Solary

等,《国际癌症杂志》(Int. J. Cancer) 58 (1): 85-94,1994)、甲氧基吗啉基多柔比星衍生物(Kuhl 等,《癌症化疗与药理学》(Cancer Chemother. Pharmacol.) 33(1): 10-16, 1993)、(6-顺丁烯二酰亚氨基己酰基)蒽多柔比星衍生物(Willner 等《生物缀合物化学》(Bioconjugate Chem.) 4 (6): 521-7,1993)、N-(5,5-二乙酰氧基戊-1-基)多柔比星(Cherif & Farquhar,《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 35 (17): 3208-14,1992)、FCE23762 甲氧基吗啉基多柔比星衍生物(Ripamonti 等,《英国癌症杂志》(Br. J. Cancer) 65 (5): 703-7,1992)、N-羟基琥珀酰亚胺酯多柔比星衍生物(Demant 等,《生物化学与生物物理学学报》(Biochim. Biophys. Acta) 1118 (1): 83-90,1991)、多脱氧核苷酸多柔比星衍生物(Ruggiero 等,《生物化学与生物物理学学报》(Biochim. Biophys. Acta) 1129 (3): 294-302, 1991)、吗啉基多柔比星衍生物(EPA 434960)、米托蒽醌多柔比星类似物(Krapcho 等,《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 34 (8): 2373-80,1991)、AD198 多柔比星类似物(Traganos 等,《癌症研究》(Cancer Res.) 51 (14): 3682-9,1991)、4-脱甲氧基-3'-N-三氟乙酰基多柔比星 (Horton 等 Drug Des. Delivery 6 (2): 123-9,1990)、4'-epidoxorubicin(Drzewoski 等,《波兰药理学与药物学杂志》(Pol. J. Pharmacol. Pharm.) 40 (2): 159-65,1988; Weenen 等,《欧洲癌症临床肿瘤学杂志》(Eur. J. Cancer Clin. Oncol.) 20 (7): 919-26, 1984)、烷基化氰基吗啉基多柔比星衍生物(Scudder 等,《国家癌症研究院杂志》(J. Nat'l Cancer Inst.) 80 (16): 1294-8,1988)、脱氧二氢 idoxorubicin (EPA 275966)、阿霉素(Kalishevskaya 等, Vestn. Mosk. Univ., 16 (Biol. 1): 21-7,1988)、4'-脱氧多柔比星(Schoelzel 等《白细胞研究》(Leuk. Res.) 10 (12): 1455-9,1986)、4-脱甲氧基-4'-o-甲基多柔比星(Giuliani 等, Proc. Int. Congr. Chemother. 16 : 285-70-285-77,1983)、3'-脱氨基-3'-羟基多柔比星(Horton 等《抗生素杂志》(J. Antibiot.) 37 (8): 853-8,1984)、4-脱甲氧基多柔比星类似物(Barbieri 等《药物临床实验研究》(Drugs Exp. Clin. Res.) 10 (2): 85-90,1984)、N-L-亮氨酸多柔比星衍生物(Trouet 等,蒽环霉素类(Anthracyclines) —《国际肿瘤症状联合药物治疗学报》(Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.), 179-81, 1983)、3'-脱氨基-3'-(4-甲氧基-1-哌啶基)多柔比星衍生物(U. S. 4,314, 054)、3'-脱氨基-3'-(4-吗啉基)多柔比星衍生物(U.

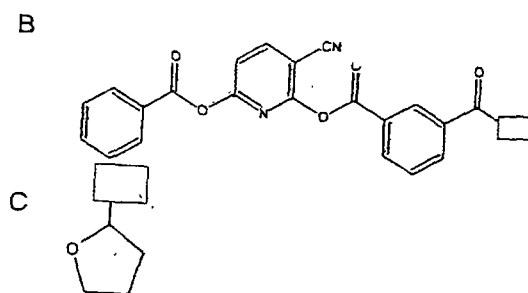
S. 4,301, 277)、4'-脱氧多柔比星和 4'-o-甲基多柔比星(Giuliani 等,《国际癌症杂志》(Int. J. Cancer) 27(1): 5-13,1981)、糖苷配基多柔比星衍生物(Chan & Watson,《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 67 (12): 1748-52,1978)、SM 5887 (《日本药学》(Pharma Japan) 1468 : 20,1995)、MX-2(《日本药学》(Pharma Japan) 1420 : 19,1994)、4'-脱氧-13(S)-二氢-4'-碘多柔比星(EP 275966)、吗啉基多柔比星衍生物(EPA 434960)、3'-脱氨基-3'-(4-甲氧基-1-哌啶基)多柔比星衍生物(U. S. 4,314, 054)、多柔比星-14-戊酸酯、吗啉基多柔比星(U. S. 5,004, 606)、3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基多柔比星、3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基)-13-二氢多柔比星、(3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基)柔红霉素、3'-脱氨基-3'-(3"-氰基-4"-吗啉基)-3-二氢柔红霉素和 3'-脱氨基-3'-(4"-吗啉基-5-亚氨基多柔比星和衍生物(U. S. 4,585, 859)、3'-脱氨基-3'-(4-甲氧基-1-哌啶基)多柔比星衍生物(U. S. 4,314, 054)和 3-脱氨基-3-(4-吗啉基)多柔比星衍生物(U. S. 4,301, 277)。

B. 氟嘧啶类似物

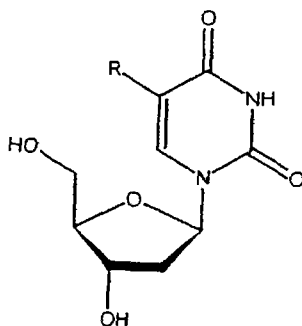
在另一个方面中,所述的治疗剂为氟嘧啶类似物,诸如 5-氟尿嘧啶或其类似物或衍生物,包括卡莫氟、去氧氟尿苷、乙嘧替氟、呋氟脉嘧啶和氟尿苷。典型的化合物具有如下结构:



	R ₁	R ₂
5-氟尿嘧啶	H	H
卡莫氟	C(O)NH(CH ₂) ₅ CH ₃	H
去氧氟尿苷	A ₁	H
氟尿苷	A ₂	H
乙嘧替氟	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	B
呋氟脉嘧啶	C	H



其它合适的氟嘧啶类似物包括 5-FudR(5-氟-脱氧尿苷)或其类似物或衍生物, 包括 5-碘脱氧尿苷(5-IudR)、5-溴脱氧尿苷(5-BudR)、氟尿苷三磷酸(5-FUTP)和氟脱氧尿苷酸(5-dFUMP)。典型的化合物 具有如下结构:



5-氟-2'-脱氧尿苷: R = F

5-溴-2'-脱氧尿苷: R = Br

5-碘-2'-脱氧尿苷: R = I

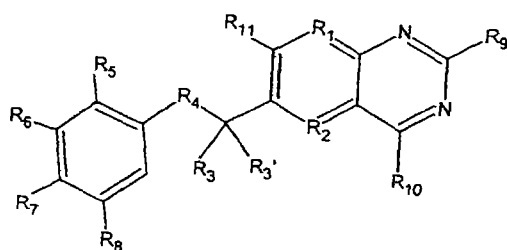
氟嘧啶类似物的其它有代表性的实例包括 5-氟尿嘧啶的 N3-烷基化类似物(Kozai 等 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (19): 3145-3146,1998)、含有 1,4-氧杂庚环部分的 5-氟尿嘧啶衍生物(Gomez 等《四面体》(Tetrahedron) 54 (43): 13295-13312,1998)、5-氟尿嘧啶和核苷类似物(Li, 《抗癌研究》(Anticancer Res.) 17 (1A): 21-27,1997)、顺式-和反式-5-氟-5,6-二氢-6-烷氧基尿嘧啶(Van der Wilt 等, 《英国癌症杂志》(Br. J. Cancer) 68 (4): 702-7, 1993)、环戊烷 5-氟尿嘧啶类似物(Hronowski & Szarek, 《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.) 70 (4): 1162-9,1992)、A-OT-氟尿嘧啶(Zhang 等, 《中国医药工业杂志》(Zongguo Yiyao Gongye Zazhi) 20 (11): 513-15,1989)、N4-三甲氧基苯甲酰基-5'-脱氧-5-氟胞苷和 5'-脱氧-5-氟尿苷(Miwa 等《化学药

物简报》(Chem. Pharm. Bull.) 38 (4): 998-1003,1990)、1-己基氨基甲酰基-5-氟尿嘧啶(Hoshi 等, J. Pharmacobio-Dun. 3 (9): 478-81, 1980; Maehara 等, 《化疗》(Chemotherapy)(Basel) 34 (6): 484-9,1988)、B-3839(Prajda 等, 《体内》(In Vivo) 2 (2): 151-4,1988)、尿嘧啶-1-(2-四氢呋喃基)-5-氟尿嘧啶(Anai 等《肿瘤学》(Oncology) 45 (3):144-7, 1988)、1-(2'-脱氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃基)-5-氟尿嘧啶 (Suzuko 等, 《分子药理学》(Mol. Pharmacol.) 31 (3):301-6, 1987)、去氧氟尿苷(Matutura 等, Oyo Yakuri 29 (5): 803-31,1985)、5'-脱氧-5-氟尿苷(Bollag & Hartmann, 《欧洲癌症杂志》(Eur. J. Cancer)16 (4): 427-32,1980)、1-乙酰基-3-O-甲苯甲酰基-5-氟尿嘧啶(Okada, Hiroshima 《药物科学杂志》(J. Med. Sci.)28(1): 49-66,1979)、5-氟尿嘧啶-m-甲酰基苯磺酸酯(JP 55059173)、N'-(2-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶(JP 53149985)和 1-(2-四氢呋喃基)-5-氟尿嘧啶(JP 52089680)。

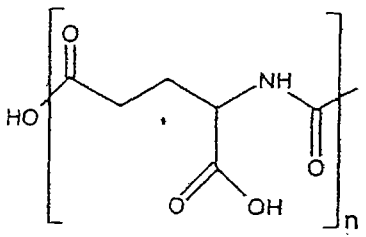
认为这些化合物通过用作嘧啶的抗代谢物起治疗剂的作用。

C. 叶酸拮抗剂

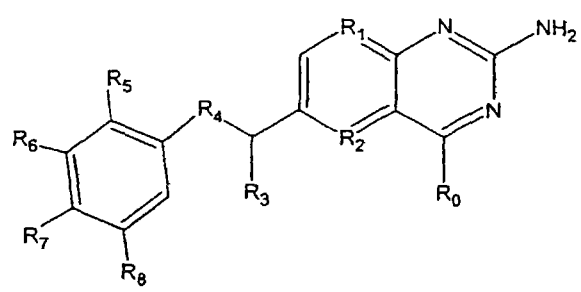
在另一个方面中,治疗剂为叶酸拮抗剂,诸如甲氨蝶呤或其衍生物或类似物,包括依达曲沙、三甲曲沙、雷替曲塞、吡曲克辛、二甲叶酸、拓优得和蝶罗呤。甲氨蝶呤类似物具有如下一般结构:



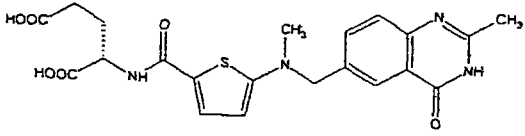
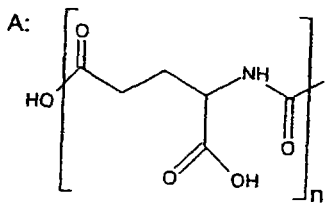
符号 R 基团可以选自有机基团,特别是美国专利 US5,166, 149 和 US5,382, 582 中所述的那些基团。例如, R₁ 可以为 N, R₂ 可以为 N 或 C(CH₃), R₃ 和 R_{3'} 可以为 H 或烷基,例如 CH₃, R₄ 可以为单键或 NR, 其中 R 为 H 或烷基。R₅, 6, 8 可以为 H、OCH₃ 或它们可选为卤素或氢基。R₇ 为如下一般结构的侧链:



其中就甲氨蝶呤而言， $n = 1$ ，就蝶罗呤而言， $n = 3$ 。侧链上的羧基可以被酯化或成盐，诸如 Zn^{2+} 盐。 R_9 和 R_{10} 可以为 NH_2 或可以为烷基取代的。
典型的叶酸拮抗剂化合物具有如下结构：



	R_0	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
甲氨蝶呤	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	$A(n=1)$	H
依达曲沙	NH_2	N	N	H	$CH(CH_2CH_3)$	H	H	$A(n=1)$	H
三甲曲沙	NH_2	CH	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
蝶罗呤	OH	N	N	H	NH	H	H	$A(n=3)$	H
二甲叶酸	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	$A(n=1)$	H
Peritrexim	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	单键	OCH_3	H	H	OCH_3



拓优得

其它有代表性的实例包括 6-S-氨基酰氧基甲基硫嘌呤衍生物(Harada 等,《化学药物简报》(Chem. Pharm. Bull.) 43 (10): 793-6, 1995), 6-硫嘌呤(6-MP)(Kashida 等,《生物药物简报》(Biol. Pharm. Bull.) 18 (11): 1492-7, 1995)、7,8-聚亚甲基咪唑并-1,3,2-二氮杂磷杂壬环类(diazaphosphorines)(Nilov 等, Mendeleev Commun. 2: 67, 1995)、硫唑嘌呤(Chifotides 等《无机生物化学杂志》(J. Inorg. Biochem.) 56 (4): 249-64, 1994)、甲基-D-吡喃葡萄糖苷硫嘌呤衍生物(Da Silva 等,《欧洲药物化学杂志》(Eur. J. Med. Chem.) 29 (2): 149-52, 1994)和 s-炔基硫嘌呤衍生物(Ratsino 等, Khim.-Farm. Zh. 15 (8): 65-7, 1981)、二氢吡啶环和含有修饰的鸟氨酸或谷氨酸的甲氨蝶呤衍生物(Matsuoka 等《化学药物简报》(Chem. Pharm. Bull.) 45 (7): 1146-1150, 1997)、含有烷基取代的苯环 C 的甲氨蝶呤衍生物(Matsuoka 等《化学药物简报》(Chem. Pharm. Bull.) 44 (12): 2287-2293, 1996)、含有苯并噁嗪或苯并噻嗪部分的甲氨蝶呤衍生物(Matsuoka 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 40(1): 105-111, 1997)、10-脱氮杂氨蝶呤类似物 (DeGraw 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 40 (3): 370-376, 1997)、5-脱氮杂氨蝶呤和 5,10-双脱氮杂氨蝶呤甲氨蝶呤类似物(Piper 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 40 (3): 377-384, 1997)、含有二氢吡啶部分的甲氨蝶呤衍生物(Matsuoka 等,《化学药物简报》(Chem. Pharm. Bull.) 44 (7): 1332-1337, 1996)、亲脂性酰胺甲氨蝶呤衍生物(Pignatello 等《药物与生物药物技术世界会议》(World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol.) 563-4, 1995)、含有 L-苏型-(2S,4S)-4-氟谷氨酸和 DL-3,3-二氟谷氨酸的甲氨蝶呤类似物(Hart 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 39(1): 56-65, 1996)、甲氨蝶呤四氢喹唑啉基类似物(Gangjee, 等,《杂环化学杂志》(J. Heterocycl. Chem.) 32(1): 243-8, 1995)、N-(α -氨基酰基)甲氨蝶呤衍生物(Cheung 等《蝶啶类》(Pteridines) 3 (1-2): 101-2, 1992)、生物素甲氨蝶呤衍生物(Fan 等《蝶啶类》(Pteridines) 3 (1-2): 131-2, 1992)、D-谷氨酸 D-erythrou、苏型-4-氟谷氨酸甲氨蝶呤类似物(McGuire 等《生物化学与药理学》(Biochem. Pharmacol.) 42 (12): 2400-3, 1991)、 β,γ -亚甲基氨蝶呤类似物(Rosowsky 等,《蝶啶类》(Pteridines) 2 (3): 133-9, 1991)、10-脱氮杂氨蝶呤(10-EDAM)类似物(Braakhuis 等,“蝶啶类生物化学—蝶

啉类叶酸衍生物国际研讨会学报”(Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.), 1027-30, 1989)、 γ -四唑甲氨蝶呤类似物(Kalman 等“蝶啉类生物化学—蝶啉类叶酸衍生物国际研讨会学报”(Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.), 1154-7, 1989)、N-(L- α -氨基酰基)甲氨蝶呤衍生物(Cheung 等, 《杂环》(Heterocycles) 28 (2): 751-8, 1989)、氨蝶呤的间位和邻位异构体(Rosowsky 等, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 32 (12): 2582, 1989)、羟甲基甲氨蝶呤(DE 267495)、 γ -氟甲氨蝶呤(McGuire 等, 《癌症研究》(Cancer Res.) 49 (16): 4517-25, 1989)、聚谷氨酰基甲氨蝶呤衍生物(Kumar 等《癌症研究》(Cancer Res.) 46 (10): 5020-3, 1986)、偕-二磷酸酯甲氨蝶呤类似物(WO 88/06158)、 α -和 γ -取代的甲氨蝶呤类似物(Tsushima 等《四面体》(Tetrahedron) 44 (17): 5375-87, 1988)、5-甲基-5-脱氮杂甲氨蝶呤类似物(4,725, 687)、N8-酰基-N α -(4-氨基-4-脱氧蝶酰基)-L-鸟氨酸衍生物(Rosowsky 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 31 (7): 1332-7, 1988)、8-脱氮杂甲氨蝶呤类似物(Kuehl 等《癌症研究》(Cancer Res.) 48 (6): 1481-8, 1988)、阿西维辛甲氨蝶呤类似物(Rosowsky 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 30 (8): 1463-9, 1987)、聚合顺铂甲氨蝶呤衍生物(Carraher 等《聚合物科学技术》(Polym. Sci. Technol.) (Plenum), 35(Adv. Biomed. Polym.): 311-24, 1987)、甲氨蝶呤- β -二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺(Kinsky 等, 《生物化学与生物物理学学报》(Biochim. Biophys. Acta) 917 (2): 211-18, 1987)、甲氨蝶呤聚谷氨酸酯类似物(Rosowsky 等“蝶啉类生物化学—蝶啉类叶酸衍生物国际研讨会学报—化学、生物与临床方面”(Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects): 985-8, 1986)、聚- γ -谷氨酰基甲氨蝶呤衍生物(Kisliuk 等“蝶啉类生物化学—蝶啉类叶酸衍生物国际研讨会学报—化学、生物与临床方面”(Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects): 659-62, 1986)、碘乙酰基赖氨酸甲氨蝶呤类似物(Delcamp 等“蝶啉类生物化学—蝶啉类叶酸衍生物国际研讨会学报—化学、生物与临床方面”(Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects): 807-9,

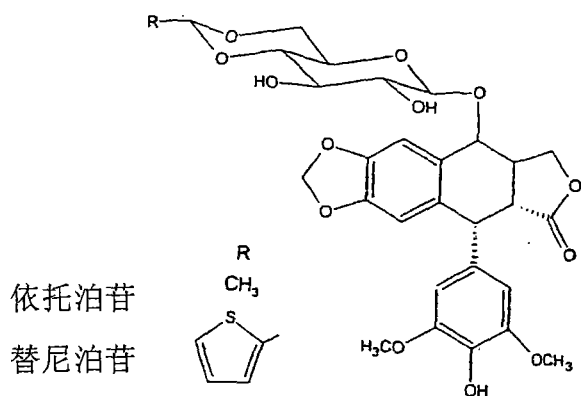
1986)、含有 2 ω -二氨基链烷酸 (alkanoid acid) 的甲氨蝶呤类似物(McGuire 等《生物化学与药理学》(Biochem. Pharmacol.) 35(15): 2607-13, 1986)、聚谷氨酸酯甲氨蝶呤类似物(Kamen & Winick, 《酶学方法》(Methods Enzymol.)122(Vitam. Coenzymes, Pt. G): 339-46, 1986)、5-甲基-5-脱氮杂类似物(Piper 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)29(6): 1080-7, 1986)、喹唑啉甲氨蝶呤类似物(Lever & Vestal, 《杂环化学杂志》(J. heterocycl. Chem.)22(1): 5-6, 1985)、半胱磺酸和高半胱磺酸甲氨蝶呤类似物(4,490, 529)、 γ -叔丁基甲氨蝶呤酯类(Rosowsky 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)28 (5): 660-7,1985)、氟化甲氨蝶呤类似物(Tsushima 等, 《杂环》(Heterocycles) 23(1) : 45-9, 1985)、叶酸酯甲氨蝶呤类似物(Trombe, 《细菌学杂志》(J. Bacteriol.) 160 (3): 849-53,1984)、磷酰基谷氨酸类似物(Sturtz & Guillaumot, 《欧洲药物化学杂志—化疗》(Eur. J. Med. Chem.--Chim. Ther.) 19 (3): 267-73,1984)、聚(L-赖氨酸)甲氨蝶呤缀合物(Rosowsky 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)27 (7): 888-93,1984)、二赖氨酸和三赖氨酸甲氨蝶呤衍生物(Forsch & Rosowsky, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 49 (7): 1305-9,1984)、7-羟基甲氨蝶呤(Fabre 等《癌症研究》(Cancer Res.)43 (10): 4648-52,1983)、聚- γ -谷氨酰基甲氨蝶呤类似物(Piper & Montgomery, 《实验生物药物进展》(Adv. Exp. Med. Biol.,) 163 (Folyl Antifolyl Polyglutamates) : 95-100,1983)、3',5'-二氯甲氨蝶呤(Rosowsky & Yu, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)26 (10): 1448-52,1983)、重氮酮和氯甲基酮甲氨蝶呤类似物(Gangjee 等《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 71 (6): 717-19,1982)、10-炔丙基氨蝶呤和烷基甲氨蝶呤同系物(Piper 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)25 (7): 877-80,1982)、甲氨蝶呤的凝集素衍生物(Lin 等 JNCI 66 (3): 523-8,1981)、聚谷氨酸酯甲氨蝶呤衍生物(Galivan, 《分子药理学》(Mol. Pharmacol.) 17 (1) : 105-10,1980)、卤化甲氨蝶呤衍生物(Fox, JNCI 58 (4):J955-8, 1977)、8-烷基-7,8-二氢类似物 (Chaykovsky 等, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)20(10) :J1323-7, 1977)、7-甲基甲氨蝶呤衍生物和二氯甲氨蝶呤(Rosowsky & Chen, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)17 (12):J1308-11, 1974)、亲脂性甲氨蝶呤衍生物和 3',5'-二氯甲氨蝶呤(Rosowsky, 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)16 (10) :J1190-3, 1973)、

脱氮杂甲氨蝶呤类似物(Montgomery 等《纽约科学院年鉴》(Ann. N. Y. Acad. Sci.)186 : J227-34, 1971)、MX068(《日本药物》(Pharma Japan), 1658: 18,1999)和半胱磺酸和高半胱磺酸甲氨蝶呤类似物(EPA 0142220)。

认为这些化合物起叶酸的抗代谢物的作用。

D. 鬼臼毒素

在另一个方面中,治疗剂为鬼臼毒素或其衍生物或类似物。这种类型的典型化合物为依托泊苷或替尼泊苷,它们具有如下结构:

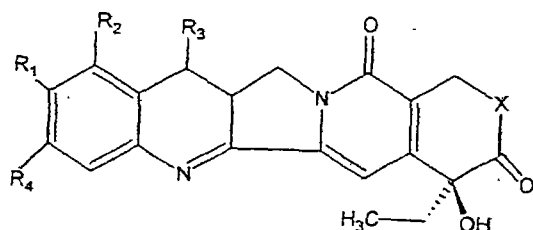


鬼臼毒素的其它有代表性的实例包括 Cu(II)-VP-16(依托泊苷)复合物(Tawa 等《生物有机药物化学》(Bioorg. Med. Chem.) 6 (7): 1003-1008, 1998)、含有吡咯甲脒基的依托泊苷类似物(Ji 等,《生物有机化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. Lett.) 7 (5): 607-612,1997)、4 β -氨基依托泊苷类似物(Hu, University of North Carolina Dissertation, 1992)、 γ -内酯环-修饰的芳氨基依托泊苷类似物(Zhou 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)37 (2): 287-92,1994)、N-葡萄糖基依托泊苷类似物(Allevi 等,《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) 34 (45): 7313-16,1993)、依托泊苷 A-环类似物(Kadow 等,《生物有机药物化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. Lett.) 2(1) : 17-22,1992)、4'-脱羟基-4'-甲基依托泊苷(Saulnier 等,《生物有机药物化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. Lett.) 2 (10): 1213-18,1992)、摆动环(pendulum ring)依托泊苷类似物(Sinha 等《欧洲癌症杂志》(Eur. J. Cancer) 26 (5): 590-3,1990)和 E-环脱氧依托泊苷类似物(Saulnier 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)32 (7): 1418-20,1989)。

认为这些化合物起拓扑异构酶 II 抑制剂和/或 DNA 裂解剂的作用。

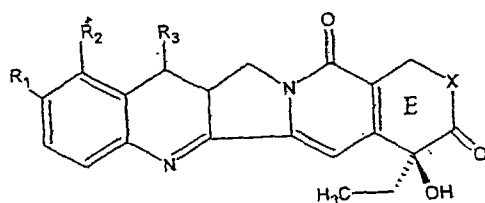
E. 喜树碱

在另一个方面中, 治疗剂为喜树碱或其类似物或衍生物。喜树碱具有如下一般结构。



在该结构中, X 一般为 O, 但可以为其它基团, 例如, 21-内酰胺衍生物上的 NH。R₁ 一般为 H 或 OH, 但可以为其它基团, 例如末端羟基化的 C₁₋₃ 烷。R₂ 一般为 H 或含有氨基的基团, 诸如(CH₃)₂NHCH₂, 但可以为其它基团, 例如 NO₂、NH₂、卤素(例如美国专利 US 5,552, 156 中公开的)或含有这些基团的短烷。R₃ 一般为 H 或短烷基, 诸如 C₂H₅。R₄ 一般为 H, 但可以为其它基团, 例如带有 R₁ 的亚甲二氧基。

典型的喜树碱化合物包括托泊替康、伊立替康(CPT-11)、9-氨基喜树碱、21-内酰胺-20(S)-喜树碱、10,11-亚甲二氧基喜树碱、SN-38, 9-硝基喜树碱、10-羟基喜树碱。典型的化合物具有如下结构:



	R ₁	R ₂	R ₃
喜树碱	H	H	H
托泊替康	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
SN-38	OH	H	C ₂ H ₅

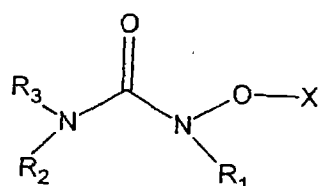
X:就大部分类似物而言为 O, 就 21-内酰胺类似物而言为 NH

喜树碱具有本文所示的 5 个环。标记为 E 的环必须完整(内酯而非羧酸酯形式)以便有最大的活性和最低的毒性。

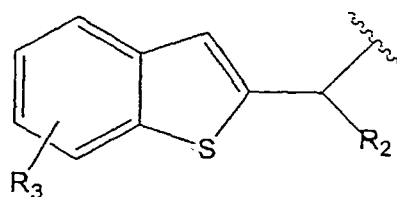
认为喜树碱起拓扑异构酶 I 抑制剂和/或 DNA 裂解剂的作用。

F. 羟基脲类

本发明的治疗剂可以为羟基脲。羟基脲类具有下列一般结构：



合适的羟基脲类例如公开在美国专利 US6,080,874 中，其中 R_1 为：

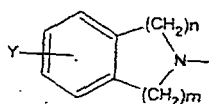


且 R_2 为含有 1-4 个碳的烷基且 R_3 为 H、酰基、甲基、乙基及其混合物之一，诸如甲基醚。

其它合适的羟基脲类例如公开在美国专利 US5,665,768 中，其中 R_1 为环链烯基，例如 N-[3-[5-(4-氟苯硫基)-呋喃基]-2-环戊烯-1-基] N-羟基脲； R_2 为 H 或含有 1-4 个碳的烷基且 R_3 为 H；X 为 H 或阳离子。

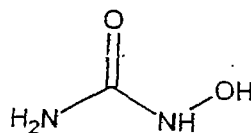
其它合适的羟基脲类例如公开在美国专利 US4,299,778 中，其中 R_1 为被一个或多个氟原子取代的苯基； R_2 为环丙基；且 R_3 和 X 为 H。

其它合适的羟基脲类例如公开在美国专利 US5,066,658 中，其中 R_2 和 R_3 与相邻的氮一起形成：



其中 m 为 1 或 2, n 为 0-2 且 Y 为烷基。

在一个方面中, 所述的羟基脲具有如下结构:

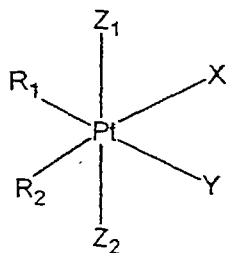


羟基脲

认为这些化合物通过抑制 DNA 合成起作用。

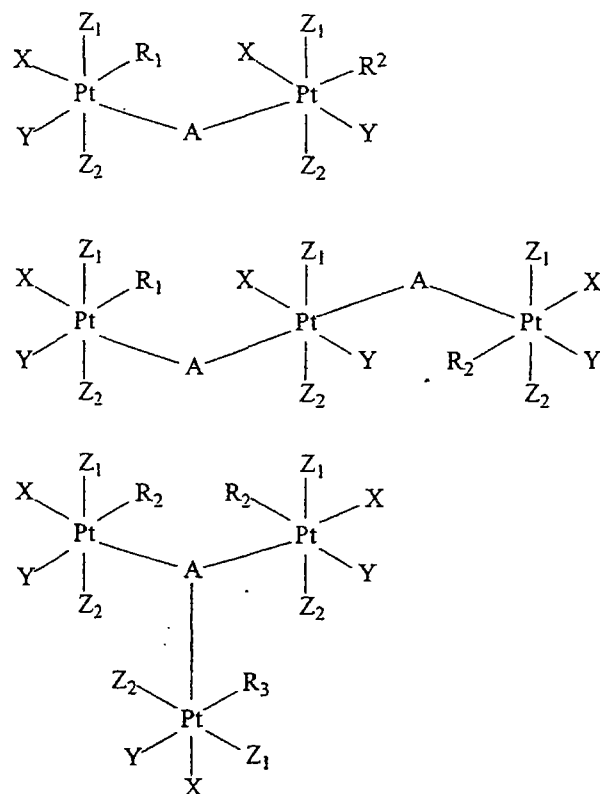
G. 铂复合物

在另一个方面中, 治疗剂为铂化合物。一般来说, 合适的铂复合物可以为 Pt(II)或 Pt(IV)的复合物, 且含有如下这种基本结构:

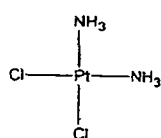


其中 X 和 Y 为阴离子离去基, 诸如硫酸盐、磷酸盐、羧酸盐和卤素; R_1 和 R_2 为可以任意进一步被取代的烷基、胺、氨基烷基, 且基本上为惰性或桥连的基团。就 Pt(II)复合物而言, Z_1 和 Z_2 均不存在。就 Pt(IV)而言, Z_1 和 Z_2 可以为阴离子基团, 诸如卤素、羟基、羧酸盐、酯、硫酸盐或磷酸盐。例如, 参见美国专利 US4,588, 831 和 US4,250, 189。

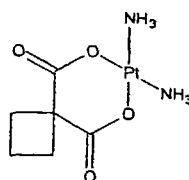
合适的铂复合物可以含有多个 Pt 原子。例如, 参见美国专利 US5,409, 915 和 US5,380, 897。例如如下类型的二铂和三铂复合物:



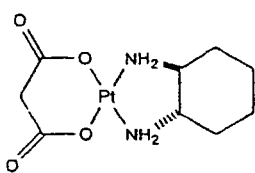
典型的铂化合物为具有如下结构的施铂锭、卡铂、奥沙利铂和米帕：



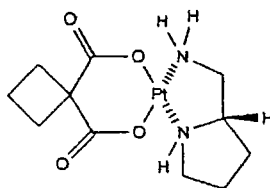
施铂锭



卡铂



奥沙利铂



米帕

其它有代表性的铂化合物包括 (CPA)₂Pt[DOLYM] 和 (DACH)Pt[DOLYM] 施铂锭 (Choi 等《药物研究档案》(Arch. Pharmacol Res.) 22 (2): 151-156, 1999)、顺式-[PtCl₂(4,7-H-5-甲基-7-氧代)1,2,4-[三唑并[1,5-a]嘧啶]₂] (Navarro 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 41(3): 332-2338, 1998)、[Pt(顺式-1,4-DACH)(反式-Cl₂)(CBDCA)]•1/2MeOH 施铂锭

(Shamsuddin 等《无机化学》(Inorg. Chem.)36(25): 5969-5971, 1997)、4-吡哆酸酯二胺羟基铂(pyridoxate diammine hydroxy platinum)(Tokunaga 等《药物科学》(Pharm. Sci.)3(7): 353-356, 1997)、Pt(II)...Pt(II)(Pt₂[NHCHN(C(CH₂)(CH₃))]₄)(Navarro 等《无机化学》(Inorg. Chem.)36(25): 7829-7835, 1996)、254-S 施铂锭类似物(Koga 等《神经病学研究》(Neurol. Res.)18(3): 244-247, 1996)、含有 o-苯二胺配体的施铂锭类似物(Koeckerbauer & Bednarski, 《无机生物化学杂志》(J. Inorg. Biochem.)62(4): 281-298, 1996)、反式,顺式-[Pt(OAc)₂I₂(烯)](Kratochwil 等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)39(13): 2499-2507, 1996)、含有雌激素 1,2-二芳基乙二胺配体(带有含硫的氨基酸和谷胱甘肽)的施铂锭类似物(Bednarski《无机生物化学杂志》(J. Inorg. Biochem.)62(1): 75, 1996)、顺式-1,4-二氨基环己烷施铂锭类似物(Shamsuddin 等《无机生物化学杂志》(J. Inorg. Biochem.)62(4): 291-301, 1996)、顺式-[Pt(NH₃)(4-氨基 TEMP-O){d(GpG)}]的 5' 取向异构体(Dunham & Lippard《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.)117(43): 10702-12, 1995)含有螯合二胺的施铂锭类似物(Koeckerbauer & Bednarski, 《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.)84(7): 819-236, 1995)、含有 1,2-二芳基乙二胺配体的施铂锭类似物(Otto 等《癌症研究与临床肿瘤学杂志》(J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121(1): 31-8, 1995)、(乙二胺)铂(II)复合物(Pasini 等, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4: 579-85, 1995)、CI-973 施铂锭类似物(Yang 等《国际肿瘤学杂志》(Int. J. Oncol.) 5 (3): 597-602, 1994)、顺式-二胺二氯铂(II)及其类似物顺式-1,1-环丁烷羧酸(2R)-2-甲基-1,4-丁二胺铂(II)和顺式-二胺(甘醇酸)铂(Claycamp & Zimbrick《无机生物化学杂志》(J. Inorg. Biochem.)26 (4): 257-67, 1986; Fan 等《癌症研究》(Cancer Res.) 48 (11): 3135-9, 1988; Heiger-Bernays 等,《生物化学》(Biochemistry) 29 (36): 8461-6, 1990; Kikkawa 等,《临床实验癌症研究杂志》(J. Exp. Clin. Cancer Res.) 12 (4): 233-40, 1993; Murray 等,《生物化学》(Biochemistry) 31 (47): 11812-17, 1992; Takahashi 等,《癌症化疗药理学》(Cancer Chemother. Pharmacol.)33(1): 31-5, 1993)、顺式-胺-环己胺-二氯铂(II)(Yoshida 等《生物化学药理学》(Biochem. Pharmacol.) 48 (4): 793-9, 1994)、偕-二膦酸酯施铂锭类似物 (FR 2683529)、

(内消旋-1,2-双(2,6-二氯-4-羟基苯基)乙二胺)二氯铂(II)(Bednarski 等,《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)35 (23): 4479-85,1992)、含有 tethered 丹酰基的施铂锭类似物(Hartwig 等《美国化学协会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) 114 (21): 8292-3,1992)、铂(II)多胺类(Siegmann 等, Inorg. Met.-Containing Polym. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.), 335-61,1990)、顺式-(3H)二氯(乙二胺)铂(II)(Eastman,《生物化学年鉴》(Anal. Biochem.) 197 (2): 311-15,1991)、反式-二胺二氯铂(II)和顺式-(Pt(NH₃)₂(N₃-胞嘧啶)Cl)(Bellon & Lippard,《生物物理学与化学》(Biophys. Chem.) 35 (2-3): 179-88,1990)、3H-顺式-1,2-二氨基环己烷二氯铂(II)和 3H-顺式-1,2-二氨基环己烷-丙二酸铂(II)(Oswald 等,《化学、病理学与药理学研究通讯》(Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.) 64(1): 41-58,1989)、二氨基羧酸铂(EPA296321)、含有反式-(D,1)-1,2-二氨基环己烷载体配体的铂类似物(Wyrick & Chaney,《标记化合物和与放射性药物杂志》(J. Labelled Compd. Radiopharm.) 25 (4): 349-57,1988)、氨基烷氨基蒽醌-衍生的施铂锭类似物(Kitov 等,《欧洲药物化学杂志》(Eur. J. Med. Chem.) 23 (4): 381-3,1988)、螺铂、卡铂、异丙铂和 JM40 铂类似物(Schroyen 等《欧洲临床癌症肿瘤学杂志》(Eur. J. Cancer Clin. Oncol.) 24 (8): 1309-12, 1988)、含有二配位基叔二胺的顺铂衍生物(Orbell 等《无机化学学报》(Inorg. Chim. Acta) 152 (2): 125-34,1988)、铂(II)、铂(IV)(Liu & Wang,《山东医科大学学报》(Shandong Yike Daxue Xuebao) 24(1): 35-41,1986)、顺式-二胺(1,1-环丁烷二羧酸-)铂(II)(卡铂, JM8)和乙二胺-丙二酸铂(II)(JM40)(Begg 等,《肿瘤放疗学》(Radiother. Oncol.) 9 (2): 157-65,1987)、JM8 和 JM9 施铂锭类似物(Harstrick 等, Int. J. Androl. 10(1); 139-45, 1987)、(NPr₄)₂((PtCl₄). 顺式-(PtCl₂-(NH₂Me)₂))(Brammer 等,《化学协会与化学通讯杂志》(J. Chem. Soc., Chem. Commun.) 6: 443-5,1987)、脂族三羧酸铂复合物(EPA 185225)和顺式-二氯(氨基酸)(叔丁胺)铂(II)复合物(Pasini & Bersanetti,《无机化学学报》(Inorg. Chim. Acta) 107 (4): 259-67,1985)。认为这些化合物通过结合 DNA 起作用,即起 DNA 的烷基化剂的作用。

II. 组合物和制剂

如上所述,可以用各种方式配制本文所述的治疗剂且由此它们还可以包括载体。在这方面,各种载体可以选自聚合物或非-聚合物来源。仅作为实例提供下面更具体讨论的基于聚合物和非-聚合物的载体和制剂,但它们不起限定作用。

在本发明的一个实施方案中,可以使用各种聚合物以包含和/或转运上述一种或多种活性剂,包括:例如生物可降解和非生物可降解的组合物。生物可降解的组合物有代表性的实例包括清蛋白、胶原蛋白、明胶、脱乙酰壳多糖、透明质酸、淀粉、纤维素及其衍生物(例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素)、藻酸盐、酪蛋白、葡聚糖、多糖类、血纤蛋白原、聚(L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯)、聚(L-丙交酯-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-乙交酯)、聚(乙交酯)、聚(碳酸亚丙基酯)、聚(羟基戊酸酯)、聚(羟基丁酸酯)、聚(己内酯)、聚(烷基碳酸酯)和聚(原酸酯类)、聚酯类、聚(羟基戊酸)、聚二噁酮、聚(苹果酸、聚(丙醇二酸)、聚酞类、聚磷腈类、聚(氨基酸)、这类聚合物的共聚物和这类聚合物的混合物(一般参见 Illum, L., Davids, S. S. (eds.) "控释药物转运中的聚合物" ("Polymers in Controlled Drug Delivery") Wright, Bristol, 1987; Arshady, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 17: 1-22, 1991; Pitt, 《国际药物杂志》(Int. J. Phar.) 59: 173-196, 1990; Holland 等《控释杂志》(J. Controlled Release) 4: 155-0180, 1986)。不可降解的聚合物的有代表性的实例包聚(乙烯-乙烷基乙酸酯)("EVA")共聚物、硅橡胶、丙烯酸聚合物(例如聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚(羟乙基甲基丙烯酸酯)、聚甲基甲基丙烯酸酯、聚烷基氰基丙烯酸酯)、聚乙烯、聚丙烯、聚酰胺类(例如尼龙 6,6)、聚氨酯(例如聚(酯尿烷类)、聚(醚尿烷类)、聚(酯-脲)、聚(碳酸酯尿烷类))、聚醚类(例如聚(环氧乙烷)、聚(环氧丙烷)、伯洛沙姆类和聚(丁二醇)和乙烯基聚合物[例如聚乙烯吡咯烷酮、聚(乙烯醇)、聚(乙烷基乙酸邻苯二甲酸酯)]。还可以研发属于阴离子型聚合物(例如藻酸盐、角叉胶、羧甲基纤维素和聚(丙烯酸)或阳离子型聚合物(例如脱乙酰壳多糖、聚-L-赖氨酸、聚乙烯亚胺和聚(烯丙基胺))的聚合物(一般参见: Dunn 等《应用聚合物科学杂志》(J. Applied Polymer Sci.) 50: 353-365, 1993; Cascone 等, 《材料科学杂志—药

用材料》(J. Materials Sci. : Materials in Medicine) 5: 770-774,1994 ; Shiraishi 等,《生物药物简报》(Biol. Pharm. Bull.)16 (11): 1164-1168, 1993; Thacharodi 和 Rao,《国际药物杂志》(Int'l J. Pharm.) 120 : 115-118,1995 ; Miyazaki 等,《国际药物杂志》(Int'l J. Pharm.) 118 : 257-263,1995)。特别优选的聚合物载体包括聚(乙烯-乙烯基乙酸酯)、聚氨酯、酸、聚(己内酯)、聚(戊内酯)、聚酞类、聚(己内酯)或聚(乳酸)与聚乙二醇(例如 MePEG)的共聚物及其混合物。

其它有代表性的聚合物包括:羧酸聚合物、聚乙酸酯类、聚丙烯酰胺类、聚碳酸酯类、聚醚类、聚酯类、聚乙烯类、聚乙烯醇缩丁醛类、聚硅烷类、聚脲类、聚氨酯类、多氧化物、聚苯乙烯类、聚硫化物、聚砜类、polysulfonides、聚卤乙烯类、吡咯烷酮类、橡胶、热固性聚合物、交联性丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物、乙烯丙烯酸共聚物、苯乙烯丙烯酸共聚物、乙烯基乙酸酯聚合物和共聚物、乙烯基乙缩醛聚合物和共聚物、环氧、蜜胺、其它氨基树脂、酚类聚合物及其共聚物、水不溶性纤维素酯聚合物(包括乙酸丙酸纤维素、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、硝酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素及其混合物)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇类、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、聚醚类、多糖类、亲水性聚氨酯、聚羟基丙烯酸酯、葡聚糖、黄原胶、羟丙基纤维素、甲基纤维素,和 N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯基内酰胺、N-乙烯基丁内酰胺、N-乙烯基己内酰胺、其它含有极性侧基的乙烯基化合物、含有亲水性酯化基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、羟基丙烯酸酯和丙烯酸及其组合的均聚物和共聚物;纤维素酯类和醚类、乙基纤维素、羟乙基纤维素、硝酸纤维素、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、聚氨酯、聚丙烯酸酯、天然和合成的高弹体、橡胶、乙缩醛、尼龙、聚酯、苯乙烯聚丁二烯、丙烯酸树脂、聚偏氯乙烯、聚碳酸酯、乙烯基化合物的均聚物和共聚物、聚氯乙烯、聚氯乙烯乙酸酯。

涉及聚合物及其制剂的有代表性的专利的实例包括如上所述的 PCT 公开号 WO72827、98/12243、98/19713、98/41154、99/07417、00/33764、00/21842、00/09190、00/09088、00/09087、2001/17575 和 2001/15526 (及其相应的美国申请)和美国专利 US 4,500, 676,4, 582,865, 4,629, 623,4, 636,524, 4,713, 448, 4,795,741,4, 913,743、5,069,899、5,099, 013、5,128, 326、

5, 143, 724、5, 153, 174、5, 246, 698、5, 266, 563、5, 399, 351、5, 525, 348、5, 800, 412、5, 837, 226、5, 942, 555、5, 997, 517、6, 007, 833、6, 071, 447、6, 090, 995、6, 099, 563、6, 106, 473、6, 110, 483、6, 121, 027、6, 156, 345、6, 179, 817、6, 197, 051、6, 214, 901、6, 335, 029、6, 344, 035, 将所有这些文献的全部内容引入作为参考。

可以形成各种形式的具有所需释放特性和/或具体的所需特性的聚合物。例如, 可以形成在与特定的引发情况、诸如 pH 接触时释放治疗剂的聚合物(例如, 参见 Heller 等, “化学上自我调节的药物转运系统” (“Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems”) —《药用聚合物》(Polymers in Medicine) III, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1988, pp. 175-188; Kang 等, 《应用聚合物科学杂志》(J. Applied Polymer Sci.) 48: 343-354, 1993; Dong 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 19: 171-178, 1992; Dong 和 Hoffman, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 15: 141-152, 1991; Kim 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 28: 143-152, 1994; Cornejo-Bravo 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 33: 223-229, 1995; Wu 和 Lee, 《药物研究》(Pharm. Res.) 10(10): 1544-1547, 1993; Serres 等, 《药物研究》(Pharm. Res.) 13 (2): 196-201, 1996; Peppas, “pH-和稳定-敏感性转运系统” (“Fundamentals of pH-and Temperature-Sensitive Delivery Systems”) —Gurny 等(eds.) —《脉冲释药系统》(Pulsatile Drug Delivery), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993, pp. 41-55; Doelker, “纤维素衍生物” (“Cellulose Derivatives”) 1993 —Peppas 和 Langer (eds.), 《生物聚合物》(Biopolymers) I, Springer-Verlag, Berlin)。PH-敏感性聚合物的有代表性的实例包括基于聚(丙烯酸)-的聚合物和衍生物(包括: 例如均聚物, 诸如聚(氨基酸)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、这类均聚物的共聚物、和聚(丙烯酸)和丙烯酰基单体的共聚物, 诸如上述的那些聚合物)。其它 pH 敏感性聚合物包括多糖类, 诸如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙酸苯三酸纤维素、脱乙酰壳多糖和藻酸盐。另外其它的 pH 敏感性聚合物包括 pH 敏感性聚合物和水溶性聚合物的任意混合物。

同样, 可以形成温度敏感性聚合物(例如, 参见: Chen 等 “与生物粘合性聚丙烯酸主链接枝的温度敏感性伯洛沙姆的阴道药物转运用新水凝胶” (“Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a Bioadhesive Polyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery”) — Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22: 167-168, Controlled Release Society, Inc., 1995; Okano, “用于短暂释放的药物转运的刺激反应性水凝胶的分子设计” (“Molecular Design of Stimuli-Responsive Hydrogels for Temporal Controlled Drug Delivery”) — Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22: 111-112, Controlled Release Society, Inc., 1995; Johnston 等, 《药物研究》(Pharm. Res.) 9 (3):425-433, 1992; Tung, 《国际药物杂志》(Int'l J. Pharm.) 107 : 85-90, 1994 ; Harsh 和 Gehrke, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 17 : 175-186, 1991 ; Bae 等, 《药物研究》(Pharm. Res.) 8 (4): 531-537, 1991 ; Dinarvand 和 D'Emanuele, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 36: 221-227, 1995 ; Yu 和 Grainger, “新热敏性两亲凝胶: 聚-N-异丙基丙烯酰胺-丙烯酸钠-n-N-烷基丙烯酰胺的网状结构的合成和理化表征” (“Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels : Poly N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate-co-n-N-alkyl acrylamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization”) — Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, pp. 820-821; Zhou 和 Smid, “缔合星状聚合物的物理水凝胶” (“Physical Hydrogels of Associative Star Polymers”) Polymer Research Institute, Dept. of Chemistry, College of Environmental Science and Forestry, State Univ. of New York, Syracuse, NY, pp. 822-823; Hoffman 等, “刺激反应性水凝胶中的孔大小和水‘结构’的表征” (“Characterizing Pore Sizes and Water 'Structure' in Stimuli-Responsive Hydrogels”) — Center for Bioengineering, Univ. of Washington, Seattle, WA, p. 828; Yu 和 Grainger, “交联 N-异丙基丙烯酰胺网状结构中的热敏性溶胀性: 阳离子、阴离子和两性水凝胶” (“Thermo-sensitive Swelling Behavior in Crosslinked N-isopropylacrylamide Networks : Cationic, Anionic and Ampholytic Hydrogels”) — Dept. of Chemical & Biological Sci. , Oregon Graduate

Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, pp. 829-830; Kim 等, Pharm. Res. 9 (3): 283-290,1992 ; Bae 等, 《药物研究》(Pharm. Res.) 8 (5): 624-628,1991 ; Kono 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 30: 69-75,1994 ; Yoshida 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 32: 97-102, 1994; Okano 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 36: 125-133,1995 ; Chun 和 Kim, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 38: 39-47,1996 ; D'Emanuele 和 Dinarvand, 《国际药物杂志》(Int'l J. Phamm.) 118 : 237-242,1995 ; Katono 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 16 : 215-228,1991 ; Hoffman, “含有生物活性物质的热逆变水凝胶” ("Thermally Reversible Hydrogels Containing Biologically Active Species") —Migliaresi 等(eds.), 《药用聚合物》(Polymers in Medicine) III, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1988, pp. 161-167; Hoffman, “热逆变聚合物和水凝胶在治疗剂和诊断剂中的应用” ("Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics") —第三届药物转运系统最新进展国际研讨会 (Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems) , Salt Lake City, UT, Feb. 24-27,1987, pp. 297-305; Gutowska 等, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 22:95-104, 1992; Palasis 和 Gehrke, 《控释杂志》(J. Controlled Release) 18 : 1-12,1992 ; Paavola 等, 《药物研究》(Pharm. Res.) 12 (12): 1997-2002,1995)。

热胶凝聚合物的有代表性的实例包括：均聚物，诸如聚(N-甲基-N-正丙基丙烯酰胺)、聚(N-正丙基丙烯酰胺)、聚(N-甲基-N-异丙基丙烯酰胺)、聚(N-正丙基甲基丙烯酰胺)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、聚(N,n-二乙基丙烯酰胺)、聚(N-异丙基甲基丙烯酰胺)、聚(N-环丙基丙烯酰胺)、聚(N-乙基甲基丙烯酰胺)、聚(N-甲基-N-乙基丙烯酰胺)、聚(N-环丙基甲基丙烯酰胺)和聚(N-乙基丙烯酰胺)。此外，可以通过制备上述单体之间形成的共聚物或通过将这类均聚物与其它水溶性聚合物、诸如丙烯酰基单体(例如丙烯酸及其衍生物，诸如甲基丙烯酸、丙烯酸酯及其衍生物，诸如甲基丙烯酸丁酯、丙烯酰胺和 N-正丁基丙烯酰胺)合并制成热胶凝聚合物。

其它有代表性的热胶凝纤维素醚衍生物的实例诸如有羟丙基纤维素、

甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素和伯洛沙姆类，诸如 F-127。

可以用本发明的聚合物制成各种形式，包括：例如棒形装置、小丸、厚块、颗粒、胶束、薄膜、塑模、缝合线、线、凝胶、霜剂、软膏剂、喷雾剂或胶囊(例如，参见 Goodell 等，《美国医院药物杂志》(Am. J. Hosp. Pharm.) 43: 1454-1461, 1986; Langer 等，“大分子从聚合物中的控释”("Controlled release of macromolecules from Polymers")—《用于生物医用的生物医用聚合物、聚合物材料和药物》(Biomedical Polymers, Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use), Goldberg, E. P., Nakagim, A. (eds.) Academic Press, pp. 113-137, 1980; Rhine 等，《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 69: 265-270, 1980; Brown 等，《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 72: 1181-1185, 1983; 和 Bawa 等，《控释杂志》(J. Controlled Release) 1: 259-267, 1985)。可以通过溶于聚合物、包藏在聚合物基质中、通过共价键结合或包囊在微囊中混入活性剂。在本发明某些优选的实施方案中提供了非胶囊剂形式的治疗组合物，诸如包衣的微球(大小在纳米—微米范围)、糊剂、各种大小的线或缝合线、薄膜和喷雾剂。

可以用于携带和/或转运本文提供的活性剂的其它化合物包括基于维生素的组合物(例如，基于维生素 A、D、E 和/或 K，例如参见 PCT 公开号 WO 98/30205 和 WO 00/71163)和脂质体(参见美国专利 US 5,534,499、5,683,715、5,776,485、5,882,679、6,143,321、6,146,659、6,200,598 和 PCT 公开号 WO 98/34597、WO 99/65466、WO00/01366、WO00/53231、WO 99/35162、WO 00/117508、WO 00/125223、WO 00/149,268、WO 00/1565438 和 WO 00/158455)。

优选将本发明的治疗组合物制成适合于应用的形式。在本发明的某些方面中，治疗组合物应是生物相容性的且在几天至几个月的期限内释放一种或多种活性剂。此外，本发明的治疗组合物优选应保持稳定几个月且能够在无菌条件下生产并维持。

在本发明的某些方面中，可以将本发明的治疗组合物制成 50 nm—500m 之间的任意大小，这取决于具体的应用。另一方面，还易于将这类组合物制成可固化成薄膜或涂层的“喷雾剂”施用。可以由各种大小的微球

制备这类喷雾剂,包括:例如 0.1 μm —9 μm 、10 μm —30 μm 和 30 μm —100 μm 。

还可以将本发明的治疗组合物制备成各种"糊剂"或凝胶形式。例如,在本发明的一个实施方案中提供了在一种温度(例如大于 37°C 的温度)下为液体、而在另一种温度(例如环境温度或低于 37°C 的任意温度)下为固体或半固体的治疗组合物。还包括聚合物,诸如伯洛沙姆 F-127,它们在低温(例如 4°C)下为液体,而在体温下为凝胶。易于按照本文提供的公开内容制备这类"热糊剂(thermopastes)"。

在本发明的其它方面中,可以将本发明的治疗组合物制成薄膜。优选这类薄膜一般小于 5、4、3、2 或 1 mm 厚,更优选小于 0.75 mm 或 0.5 mm 厚,且最优选小于 500 μm 。这类薄膜优选是柔性的,具有良好的拉伸强度(例如大于 50、优选大于 100 和更优选大于 150 或 200 N/cm^2)、良好的粘合性(即易于与潮湿或湿润的表面粘合)且具有受控的渗透性。

在本发明的某些实施方案中,所述的治疗组合物还可以包括其它组分,诸如表面活性剂(例如伯洛沙姆类,诸如 F-127、L-122、L-92、L-81 和 L-61)。

在本发明的其它方面中提供了适合于包含和释放疏水化合物的聚合物,即含有疏水化合物与碳水化合物、蛋白质或多肽的载体。在某些实施方案中,聚合物载体含有或包括一个或多个疏水化合物区、袋或颗粒。例如,在本发明的一个实施方案中,可以将疏水化合物混入包含疏水化合物的基质,随后将基质混入聚合物载体内。在这方面可以使用各种基质,包括:例如碳水化合物和多糖类,诸如淀粉、葡聚糖、甲基纤维素和透明质酸、蛋白质或多肽类,诸如清蛋白、胶原蛋白和明胶。在可选的实施方案中,可以将疏水化合物包含在疏水芯内且这种疏水芯包含在亲水壳体内。

同样可以用于包含和转运本文所述的活性剂的其它载体包括:羟丙基 β -环糊精(Cserhati 和 Hollo,《国际药物杂志》(Int. J. Pharm.) 108 : 69-75,1994)、脂质体(例如,参见 Sharmaetal,《癌症研究》(Cancer Res.) 53: 5877-5881,1993 ; Sharma 和 Straubinger,《药物研究》(Pharm. Res.) 11 (60): 889-896,1994 ; WO 93/18751; 美国专利 US 5, 242,073)、脂质体/凝胶(WO 94/26254)、纳米囊(Bartoli 等,《微囊化杂志》(J. Microencapsulation)

7 (2): 191-197,1990)、胶束(Alkan-Onyuksel 等,《药物研究》(Pharm. Res.) 11 (2): 206-212,1994)、植入物(Jampel 等,《眼视力科学研究》(Invest Ophthalm. Vis. Science) 34 (11): 3076-3083,1993 ; Walter 等,《癌症研究》(Cancer Res.) 54: 22017-2212,1994)、纳米粒(Violante 和 Lanzafame PAACR)、改性纳米粒(美国专利 US 5,145, 684)、纳米粒(表面改性的)(美国专利 US 5,399, 363)、紫杉醇乳剂/溶液(美国专利 US 5,407, 683)、胶束(表面活性剂)(美国专利 US 5,403, 858)、合成磷脂化合物(美国专利 US 4,534, 899)、产气分散体(美国专利 US 5,301, 664)、泡沫、喷雾剂、凝胶、洗剂、霜剂、软膏剂、分散囊泡、颗粒或小滴固体或液体气溶胶、微乳(美国专利 US5,330,756)、聚合壳体(纳米囊和微囊)(美国专利 US 5,439, 686)、基于 taxoid 的在表面活性剂中的组合物(美国专利 US 5,438,072)、液体乳剂(Tarret 等《药物研究》(Pharm Res.)4: 62-165,1987)、纳米球(Hagan 等,《控释生物活性材料国际研讨会学报》(Proc. Intern. Symp.Control Rel. Bioact. Mater.) 22,1995 ; Kwon 等,《药物研究》(Pharm Res.) 12 (2): 192-195; Kwon 等,《药物研究》(Pharm Res.) 10 (7): 970-974; Yokoyama 等,《控释杂志》(J. Contr. Rel.) 32: 269-277,1994 ;Gref 等,《科学》(Science) 263: 1600-1603,1994 ; Bazile 等,《药物科学杂志》(J. Pharm. Sci.) 84: 493-498,1994)和植入物(美国专利 US 4,882, 168)。

还可以将本文提供的活性剂配制成无菌组合物(例如通过用环氧乙烷处理或通过照射该组合物), 将其与防腐剂或其它适合于对人给药的适宜赋形剂一起包装。类似地, 可以给本文提供的装置(例如涂覆的导管)灭菌并将其制成适合于植入人体。

III. 医用植入物

A. 有代表性的医用植入物

可以用本文提供的治疗剂涂覆各种植入物或装置, 否则就将其构建成含有和/或释放所述的治疗剂。有代表性的实例包括: 心血管装置(例如植入式静脉导管; 静脉通道; 隧道式静脉导管; 长期输注管线或通道, 包括肝动脉输注导管、起搏器和起搏器导联(例如, 参见美国专利 US 4,662, 382、4, 782,836、4,856, 521、4, 860,751、5,101, 824、5, 261,419、5,284, 491、

6, 055,454、6,370, 434 和 6,370,434)、植入式除颤器(美国专利 US 3,614, 954、3,614,955、4,375, 817、5, 314,430、5,405, 363、5, 607,385、5,697, 953、5, 776,165、6,067, 471、6,169, 923 和 6,152, 955)); 神经/神经外科装置(例如脑室腹膜分流器、心室心房分流器、神经刺激装置、脑硬膜片和预防椎板切除术后硬膜外纤维化的植入物、用于连续蛛网膜下输注的装置); 胃肠装置(例如长期内置式导管、进食管、门体分离器、腹水分离器、用于药物转运的腹膜植入物、腹膜透析导管和用于预防手术粘连的悬浮体或固体植入物); 生殖泌尿装置(例如: 子宫植入物, 包括子宫内装置(IUDs)和预防子宫内膜增生的装置, 输卵管植入物, 包括可逆式灭菌装置、输卵管支架、失禁用人造括约肌和尿道周植入物、输尿管支架、长期内置式导管、膀胱增大器、或用于的输精管吻合术的包裹物或夹板、中枢静脉导管(例如, 参见美国专利 US 3,995, 623、4, 072,146、4, 096,860、4,099, 528、4, 134,402、4,180,068、4, 385, 631、4, 406,656、4,568, 329、4,960, 409、5, 176,661、5,916, 208); 泌尿导管(例如, 参见美国专利 US 2,819, 718、4,227,533、4,284,459、4,335, 723、4,701, 162、4, 571,241、4,710, 169 和 5,300, 022)); 假体心脏瓣膜(例如, 参见美国专利 US 3,656, 185、4, 106,129、4,892,540、5,528, 023、5,772, 694、6,096, 075、6,176,877、6,358, 278 和 6,371, 983); 血管移植物(例如, 参见美国专利 US3, 096,560、3, 805, 301、3,945, 052、4, 140,126、4,323, 525、4, 355, 426、4, 475, 972、4,530, 113、4, 550,447、4,562, 596、4, 601,718、4,647, 416、4, 878,908、5,024, 671、5, 104, 399、5, 116,360、5,151, 105、5, 197,977、5,282, 824、5, 405,379、5,609, 624、5,693, 088 和 5,910, 168); 眼科植入物(例如多植入物和用于新生血管性青光眼的其它植入物、下翼状胬肉用洗脱接触镜片的药物、failed dacrocystalrhinostomy 用夹板、洗脱角膜多新血管用接触镜片的药物、用于糖尿病性视网膜病的植入物、高危角膜移植物用洗脱接触镜片的药物); 耳鼻喉科装置(例如小骨植入物、作为 transtemporal 引流选择的胶耳或慢性耳炎用咽骨管夹板或支架); 整形外科植入物(例如乳腺植入物或颞植入物); 导管套和矫形植入物(例如牙骨质矫形假体)。

B. 带有治疗剂的医用植入物的制造方法

可以用各种形式的本发明治疗剂组合物包覆、涂覆植入物和其它手术或医用装置、使这些植入物和其它手术或医用装置接触各种形式的本发明治疗剂组合物、将植入物和其它手术或医用装置与各种形式的本发明治疗剂组合物合并、给植入物和其它手术或医用装置加载、填充、结合各种形式的本发明治疗剂组合物,或者使植入物和其它手术或医用装置适合于释放各种形式的本发明治疗剂组合物,包括使用下列方式进行,例如:(a) 将治疗剂或组合物直接固定在植入物或装置上(例如通过用聚合物/药物喷在植入物或装置上成膜或通过将植入物或装置浸入聚合物/药物溶液或通过其它共价键或非共价键方式);(b) 通过用诸如水凝胶这类物质涂覆植入物或装置,随后使其吸附治疗组合物(或上述治疗因子);(c) 通过使治疗组合物涂覆的线交织(或使聚合物自身形成线)成植入物或装置;(d) 通过将植入物或装置插入由治疗组合物组成或由其涂覆的套或网织物;(e) 用治疗剂或组合物构建植入物或装置自身;或(f) 另外通过使植入物或装置适合于释放治疗剂。在本发明的优选实施方案中,所述的组合物在储存过程中和插入时应固定地与植入物或装置粘合。治疗剂或组合物还应优选在储存过程中、插入前或插入体内后温至体温时不发生降解(如果需要)。此外,应优选均匀分布的治疗剂平滑和均匀地涂覆或包覆植入物或装置的所需面积。在本发明的优选实施方案中,治疗剂或组合物一旦展开,就应将治疗因子以均匀、可预计的、延长释放方式提供入植入物或装置周围的组织。就血管支架而言,组合物除具有上述特性外,还应不使支架产生血栓形成(导致形成血块)或导致血流中出现明显的紊乱(超过预计支架自身在未涂覆情况下产生的血栓形成或紊乱)。

在本发明的某些实施方案中,可以使治疗剂直接沉积在装置的所有或部分上(例如,参见美国专利 US6,096,070 和 US6,299,604)或将治疗剂与应用于这种所有或部分上的转运系统或载体(例如如上所述的聚合物、脂质体或维生素)混合(参见上述"组合物和制剂"部分中所列的专利、专利申请和参考文献)。

在本发明的某些方面中,可以使用共价结合使治疗剂与医用植入物结合。例如,就相对难溶于水或不溶于水的化合物而言,可以将该化合物以特定的浓度溶于有机溶剂。为这种应用选择的溶剂不会使聚合物装置表面

溶解或溶胀。然后可以将医用植入物浸入溶液、取出且随后干燥(风干和/或真空干燥)。另一方面,可以将该药物溶液喷在植入物表面。可以使用目前的喷雾涂覆技术完成上述步骤。用于装置涂覆方法的释放期限可以相对较短且可以为药物在所置于的体液中的溶解度的函数。

在另一个方面中,可以将治疗剂溶于溶剂,这种溶剂具有溶胀或部分溶解聚合物植入物表面的能力。随溶剂/植入物聚合物组合的不同,可以将植入物浸入药物溶液一定时间期限,使得药物可以扩散入聚合物装置表面层。另一方面,可以将药物溶液喷在植入物的所有或部分表面。药物的释放曲线取决于药物在聚合物层表面上的溶解度。使用这种手段可以确保溶剂不会使医用植入物显著变形或在尺寸上发生改变。

如果植入物由使用上述溶剂方法不会使治疗剂混入表层的材料组成,那么可以用等离子聚合法处理装置表面,使得薄聚合物层沉积在装置表面。这类方法的实例包括用聚对亚苯基二甲基涂覆装置和使用各种单体,诸如氢环硅氧烷单体、丙烯酸、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯单体。然后可以使用上述浸入涂覆或喷雾涂覆法将治疗剂混入植入物涂覆的表面。

就具有一定程度的水溶性的治疗剂而言,这些化合物在装置上保留的相对较短。就含有离子基团的治疗剂而言,能够以离子方式使这些活性剂与带相反电荷的具有疏水成分的化合物复合。例如,含有胺基的治疗剂可以与诸如十二烷基硫酸钠这类化合物(SDS)复合。含有羧基的化合物可以与三十二烷基甲基氯化铵(TDMAC)复合。例如,米托蒽醌带有两个仲胺基团且可以作为氯化物盐使用。可以将该化合物加入到十二烷基硫酸钠中以便形成复合物。将该复合物溶于随后可以加入涂覆或喷雾涂覆的有机溶剂。多柔比星带有胺基且由此也可以与 SDS 复合。然后提供浸入涂覆或喷雾涂覆使该复合物施加在装置上。例如,甲氨蝶呤含有 2 个羧酸基团且由此可以与 TDMAC 复合,且然后被涂覆在医用植入物上。

就具有形成离子复合物或氢键的能力的治疗剂而言,可以通过使用具有与治疗剂形成离子键或氢键的能力的有机化合物可以改变这些活性剂从装置中的释放。如上所述,可以制备带离子电荷的治疗剂与带相反电荷的疏水化合物之间的复合物,此后将该复合物涂布在医用植入物上。在另

一个实施方案中,可以在生产过程或涂覆过程中将具有与治疗剂形成离子键或氢键作用能力的化合物混入植入物。另一方面,可以将该化合物混入涂布在植入物上的涂覆聚合物或在加载治疗剂的过程中混入植入物或加载在植入物上。这些活性剂可以包括脂肪酸(例如棕榈酸、硬脂酸、月桂酸)、脂族酸、芳香酸(例如苯甲酸、水杨酸)、脂环族酸、脂族醇类(十八烷醇、月桂醇、鲸蜡醇)和芳族醇类 alco 多官能醇类(例如柠檬酸、酒石酸、季戊四醇)、脂类(例如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺)、碳水化合物、糖类、精胺、脂族和芳香胺类、天然和合成氨基酸、肽类或蛋白质。例如,可以将脂肪酸、诸如棕榈酸用于调节 5-氟尿嘧啶从植入物中释放。

就具有形成离子复合物或氢键的能力的治疗剂而言,可以通过使用具有与治疗剂形成离子键或氢键的能力的聚合物改变这些活性剂从植入物中的释放。例如,含有胺基的治疗剂可以与聚合物的磺酸或羧酸侧基或端基形成离子复合物。可以用于本申请的聚合物实例包括、但不限于可以使用丙烯酸、甲基丙烯酸、苯乙烯磺酸钠、苯乙烯磺酸、马来酸或 2-丙烯酰氨基-2-甲基丙磺酸制备的聚合物和共聚物。通过聚合后磺化修饰的聚合物也可以用于本申请。例如,可以用含有高氟化树脂的聚合物、即一种磺化的氟聚合物涂覆或制备所述的医用植入物。然后将装置医用装置浸入包括含有胺的治疗剂的溶液。还可以通过喷雾涂覆法涂布含胺的治疗剂。甲氨蝶呤和多柔比星是可以用于本申请的实例。

已知植入物表面上存在细菌可以导致 pH 局部减小。就含有离子交换基团、例如羧基的聚合物而言,这些聚合物可以在治疗剂的释放上具有局部增加作为存在细菌的结果的 pH 局部减小。就含有羧酸基团的治疗剂而言,带有含侧端基的伯、仲、叔或季胺类的聚合物可以用于调节治疗剂的释放。

可以使用几种化学方法使带有可利用官能基的治疗剂与医用植入物共价结合。如果用于生产植入物的聚合物材料带有可利用表面官能基,那么它们可以用于活性剂的共价结合。例如,如果植入物表面含有羧酸基团,那么这些基团可以被转化成活化的羧酸基团(例如酰基氯类、琥珀酰亚胺基衍生物、4-硝基苯基酯衍生物等)。这些活化的羧酸基团随后可以与存在于治疗剂(例如甲氨蝶呤、米托蒽醌)上的胺官能基反应。

就不含适宜官能基的表面而言,可以通过等离子处理方案将这些基团被引入聚合物表面。例如,可以通过等离子处理法引入羧酸基团(例如将 O_2 和/或 CO_2 用作原料气体混合物中的成分)。还可以使用气流中的丙烯酸或甲基丙烯酸引入羧酸基团。这些羧酸基团随后被转化成活化的羧酸基团(例如酰基氯类、琥珀酰亚胺基衍生物、4-硝基苯基酯衍生物等),它们随后与存在于治疗剂上的胺官能基反应。

除与植入物表面的直接共价结合外,带有可利用官能基的治疗剂还可以通过连接物与医用植入物共价结合。这些连接物上可降解或不可降解的。优选可以通过水解或酶裂解的连接物。这些连接物可以包括偶氮、酰胺、硫酯、酸酐或磷酸酯键。

为了进一步调节治疗剂从医用植入物中的释放,可以用聚合物进一步涂覆部分或整体医用植入物。聚合物涂层可以包括上述聚合物。可以通过浸入涂覆法、喷雾涂覆法或等离子沉积法涂布聚合物。如果需要,可以使用热、化学或照射(例如可见光、紫外光、e-光、 γ 射线、x-线照射)技术进一步交联该涂层以便进一步调节治疗剂从医用植入物中的释放。

这种聚合物涂层可以进一步含有试剂,这些试剂可以增加涂层的柔韧性(例如增塑剂-甘油、柠檬酸三乙酯)、润滑性(例如透明质酸)、生物相容性或血相容性(例如肝素)。

上述方法描述了将治疗剂混入医用植入物或结合在其上的方法。还可以将其它抗菌剂或抗真菌剂混入医用植入物或结合在其上。可以在混入上述治疗剂前、在该步骤同时或在其后将这些抗菌剂或抗真菌剂混入医用植入物或结合在其上。可以使用的活性剂包括、但不限于银化合物(例如氯化银、硝酸银、氧化银)、银离子、银颗粒、碘聚维酮/碘、氯己定、2-p-磺胺酰苯胺基乙醇、4,4'-亚磺酰基二苯胺、4-磺胺基水杨酸、醋地砒、磺胺苯砒、阿米卡星、阿莫西林、两性霉素B、氨苄西林、萘啶青霉素、阿哌环素、安普霉素、阿贝卡星、阿扑西林、叠氮氯霉素、阿奇霉素、氨曲南、杆菌肽、班贝霉素、比阿培南、溴莫普林、布替罗星、卷曲霉素、羧苄西林、卡波霉素、卡芦莫南、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢曲秦、头孢拉宗、头孢林定、头孢地尼、头孢托仑匹伏酯、头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟(cefmenoxime)、头孢米诺、头孢地嗪、头孢尼西、头

孢哌酮、头孢雷特、头孢噻肟、头孢替坦、头孢替安、头孢唑兰、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢匹罗、头孢丙烯、头孢沙定、头孢他啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢曲松、头孢菌素、头孢氨苄、头孢来星、头孢菌素类 C、头孢拉定、氯霉素、金霉素、环丙沙星、克拉霉素、克林沙星、克林霉素、氯莫霉素、多粘菌素、环青霉素、氨苄砒、地美霉素、地百里砒、地贝卡星、双氢链霉素、地红霉素、多西环素、依诺沙星、恩维霉素、依匹西林、红霉素、氟氧头孢、福提霉素、庆大霉素、葡胺苯砒、苯丙砒(glucosulfone solasulfone)、短杆菌肽 S、短杆菌肽、格帕沙星、胍甲环素、海他西林、亚胺培南、异帕米星、交沙霉素、卡那霉素、白霉素、林可霉素、洛美沙星、鲁斯霉素、赖甲环素、甲氯环素、美罗培南、美他环素、小诺米星、麦迪霉素、二甲胺四环素、拉氧头孢、莫匹罗星、那氟沙星、那他霉素、新霉素、奈替米星、诺氟沙星、竹桃霉素、土霉素、p-磺胺酰苄胺、帕尼培南、巴龙霉素、帕珠沙星、阿地西林、匹哌环素、吡哌酸、多粘菌素、普利霉素、喹那西林、核糖霉素、利福米特、利福平、利福霉素 SV、利福喷汀、利福昔明、利托菌素、利替培南、洛他霉素、罗利环素、罗沙米星、罗红霉素、柳氮磺嘧啶、山环素、西索米星、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、链霉素、琥珀氨苄砒、磺胺柯定、磺胺洛西酸、磺胺米柯定、磺胺酸、阿地砒、替考拉宁、替马沙星、替莫西林、四环素、四氧普林、甲砒霉素、噻唑砒、硫链丝菌素、替卡西林、替吉莫南、妥布霉素、托氟沙星、甲氧苄啶、丙大观霉素、曲伐沙星、结核放线菌素、万古霉素、偶氮丝氨酸、克念菌素、氯苯甘醚、制皮菌素、非律平、制霉色基素、美帕曲星、制霉菌素、寡霉素、环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、依诺沙星、罗索沙星、氨氟沙星、氟罗沙星、替马沙星、洛美沙星、表霉素 A 或杀结核菌素等。

IV: 临床应用

为了进一步理解本发明，任选更具体地讨论本文提供的组合物、方法和装置的各种临床应用。

简单的说，如上所述，在本发明的一个方面中提供了用于预防、减少和/或抑制与医用装置或植入物相关的感染的方法，包括将可释放化疗剂

的医用植入物导入患者体内的步骤,其中所述的化疗剂可减少、抑制或预防外部微生物(例如细菌、真菌或病毒)的生长或传播。本文所用的减少、抑制或预防外部微生物在患者体内生长或传播的活性剂指的是外部微生物的生长或传播以统计学显著性的方式在至少一种临床结果中得到减少、抑制或预防,或通过本领域技术人员的措施减少、抑制或预防外部微生物生长或传播作为确定相同临床结果的诊断标准。在一个优选的实施方案中,用蒽环霉素(例如多柔比星和米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-FU)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)、鬼臼毒素(例如依托泊苷)、喜树碱、羟基脲和/或铂复合物(例如施铂錠)包覆或涂覆医用植入物。

用于本发明上下文中的特别优选的活性剂应具有小于或等于 10^{-4} M、 10^{-5} M、 10^{-6} M 或 10^{-7} M 中的任意一个的 MIC。此外,特别优选的活性剂适合于以低于 10%、5%乃至 1%一般用于化疗应用浓度的浓度应用(Goodman 和 Gilman's《治疗剂的药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics.) Editors J. G. Hardman, L. L. Limbird. Consulting editor A. Goodman Gilman Tenth Edition. McGraw-Hill Medical publishing division. 第 1 版, 2001, 2148 pp.)。最后,应将所述的装置制成无菌的且适合于人体应用。

A. 与血管导管-相关的感染

在美国每年有超过 3 千万患者接受输注疗法。实际上,全部住院患者中有 30%在其住院过程中放置一种血管导管。各种医用装置医用输注疗法,包括、但不限于外周静脉导管、中枢静脉导管、总外周营养导管、外周插入的中枢静脉导管(PIC 线)、完全植入的静脉内通道装置、顶端气囊血流导向肺动脉导管、动脉输血导管和长期中枢静脉通道导管(Hickman 导管, Broviac 导管)。

令人遗憾的是,证实血管通道导管被各种细菌感染且是常见的血流感染的原因。在美国医院每年 100,000 例血流感染的病例中,许多与存在的血管内装置有关。例如,55,000 例血流感染是因中枢静脉导管导致的,而剩余病例中的决大部分比例与外周静脉导管和动脉输血导管相关。

与存在血管内装置相关的菌血症并非普通的临床关注问题:发生这种

类型感染的所有患者中有 50%的结果是死亡(每年的死亡病例超过 23,000),而在那些存活的患者中,其住院平均延长了 24 天。与血流感染相关的并发症包括蜂窝织炎、脓肿形成、脓毒性血栓性静脉炎和感染性心内膜炎。因此,存在降低与血管内导管感染相关的发病率和死亡率的巨大临床需求。

导致感染的细菌进入的最常见的部位是沿皮肤上插入装置的部位行进。扩散到装置外部的皮肤菌群最终进入血流。其它的可能的感染源包括污染的输液、导管输液管连接插孔和医院人员污染。导管放置的时间越长,则感染的发生率越会增加,而在原位保留 72 小时以上的任意装置特别易感。最常见的感染物包括常见的皮肤菌群,诸如占全部感染的 2/3 的凝固酶阴性葡萄球菌(表皮葡萄球菌,腐生葡萄球菌)和金黄色葡萄球菌(特别是 MRSA-甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌)。凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)是最常见的从住院患者血液中分离的微生物。CNS 感染倾向于无痛;通常在污染(即植入过程中医用装置接触来自皮肤的 CNS 细菌)与临床疾病发作之间的长潜伏期后发生。令人遗憾的是,临床上最明显的 CNS 感染由耐多种抗生素的细菌菌株导致,从而使得它们特别难以治疗。已知导致与血管通道导管相关的感染的其它微生物包括肠球菌(例如大肠杆菌、VRE-万古霉素-耐药的肠球菌)、革兰氏阴性需氧杆菌、铜绿假单胞菌、克雷伯氏菌属的种类、粘质沙雷氏菌、洋葱伯克霍尔德氏菌、弗氏柠檬酸杆菌、棒杆菌属的种类和念珠菌属的种类。

大部分与血管通道导管血管的感染的病例需要除去导管并使用全身抗生素疗法(但几乎没有抗生素是有效的),万古霉素是选择的药物。如上所述,与涉及血管通道导管血管的感染相关的死亡率很高,而发病率和与治疗存活者相关的成本也极为显著。

因此,研发能够减少血流感染发生率的血管通道导管是极其重要的。由于不可能预先预计导管被感染,所以任何预计需要放置几天以上的导管均可以得益于减少装置的细菌定居发生率的治疗涂层。理想的治疗涂层应具有一种或多种下列特性:(a) 杀伤、预防或抑制各种潜在感染物、包括上述大部分或所有种类的定居的能力;(b) 杀伤、预防或抑制耐多种抗生素的细菌(诸如 CNS 和 VRE)定居的能力;(c) 使用不能用于治疗应发生血

流感染的治疗剂(即可以不需要用广谱抗生素涂覆装置, 因为如果耐抗生素的细菌菌株在装置上出现, 那么它可以危害对患者的系统性治疗, 这是由于感染物耐能够有用的治疗剂导致的)。

几类抗癌药特别适合于混入血管导管用涂层, 即蒽环霉素(例如多柔比星和米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-FU)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)。这些活性剂对血管导管感染最常见原因的 CNS(表皮葡萄球菌)和金黄色葡萄球菌具有高度的抗菌活性。特别优选的活性剂为多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和类似物及其衍生物, 它们对大肠埃希氏杆菌和铜绿假单胞菌也具有活性。重要的是应注意并非所有的抗癌药都适合于实施本发明, 作为几种活性剂, 包括 2-巯嘌呤、6-巯嘌呤、羟基脲、阿糖胞苷、顺铂、杀结核菌素、紫杉醇和喜树碱对导致与血管通道导管相关的感染的已知微生物不具有抗菌活性。

1. 中枢静脉导管

就本发明的目的而言, 应理解术语"中枢静脉导管"包括用于将流体转运至身体大(中枢)静脉(例如颈静脉、肺静脉、股静脉、髂静脉、下腔静脉、上腔静脉、腋静脉等)的任意导管或线。这类导管的实例包括总外周营养导管、外周插入的中枢静脉导管(PIC 线)、完全植入的静脉内通道装置、顶端气囊血流导向肺动脉导管、动脉输血导管和长期中枢静脉通道导管(Hickman 导管, Broviac 导管)。这类导管的有代表性的实例描述在美国专利 US3,995, 623、4, 072,146、4,096, 860、4, 099,528、4,134, 402、4, 180,068、4,385, 631、4, 406,656、4,568, 329、4, 960,409、5,176, 661、5,916, 208 中。

如上所述, 在美国每年有 55,000 例血流感染由中枢静脉导管造成, 导致 23,000 例死亡。导管放置的时间越长, 特别是如果使用 72 小时以上, 则感染的危害越会增加。中枢静脉导管感染的几种并发症还包括心内膜炎和大静脉的化脓性静脉炎。如果装置被感染, 那么必须新的部位更换它(管线上更换不可接受), 而这又使患者处于另一个发生插入的机械性并发症的危险中, 诸如出血、气胸和血胸。此外, 还需要全身抗生素疗。有效的疗法可以减少装置感染的发生率、减少血流感染的发生率、减少并发症(诸如心内膜炎和化脓性静脉炎)的发生率、延长中枢静脉导管的有效性和

/或减少更换导管的需求。这可以使放置中枢静脉导管的患者的死亡率和发病率降低。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在血管导管表面上的涂层。可以以几种方式将药物涂布在中枢静脉导管系统上:(a) 作为涂布在导管的血管内部分外表面和/或跨皮肤的导管节段上的涂层;(b) 作为涂布在导管的血管内部分的内表面和外表面和/或跨皮肤的导管节段上的涂层;(c) 混入包括导管的血管内部分的聚合物;(d)混入或涂布在导管周围的皮下"套"的表面;(e) 以输液的溶液形式;(f) 混入导管中心、连接处和/或输注管或作为涂层涂布在导管中心、连接处和/或输注管上;和(g) 上述任意组合。

给中枢静脉导管涂覆药物或将药物混入中枢静脉导管使得在导管表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了血管导管的细菌定居发生率(和随后发生血液产生的感染),而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体使药物与导管表面结合,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的中枢静脉导管时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积和设计的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在中枢静脉导管上的方法无关。

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成装置的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布在

中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ — 5 mg 范围。每单位面积装置上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的装置部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将多柔比星涂布在装置表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从装置表面的释放速率结合使用,以便在装置表面维持 10^{-7} — 10^{-4} M 的多柔比星最低浓度。必须确保装置表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M ; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从装置表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1-30 天期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成装置的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ — 5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ — 1 mg 范围。每单位面积装置上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的装置部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在装置表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时,应将上述给药参数与药物从装置表面的释放速率结合使用,以便在装置表面维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保装置表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M ; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,米托蒽醌从装置表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案

中, 药物在 1-30 天期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成装置的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积装置上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的装置部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在装置表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时, 应将上述给药参数与药物从装置表面的释放速率结合使用, 以便在装置表面维持 10^{-4} — 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保装置表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从装置表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1-30 天期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成装置的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布在中枢静脉导管(和输注系统的其它部分)上的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。

每单位面积装置上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的装置部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在装置表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时,应将上述给药参数与药物从装置表面的释放速率结合使用,以便在装置表面维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的依托泊苷最低浓度。必须确保装置表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,依托泊苷从装置表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1-30 天期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高中枢静脉导管涂层的抗菌活性。类似地,蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。由于导管的血栓形成与感染危险增加有关,所以蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以与抗血栓形成药和/或抗血小板药(例如肝素、硫酸葡聚糖、达那肝素、来匹卢定、水蛭素、AMP、腺苷、2-氯腺苷、阿司匹林、保泰松、吲哚美辛、甲氯芬那酸酯、hydrochloroquine、双嘧达莫、依洛前列素、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽、替罗非班、链激酶和/或组织纤溶酶原激活物)联用以提高功效。

2. 外周静脉导管

就本发明的目的而言,应将术语"外周静脉导管"理解为包括用于将流体转运至身体较小(外周)的浅静脉的任意导管或线。

外周静脉导管具有的感染率远低于中枢静脉导管,特别是如果将它们放置 72 小时以下则更是如此。一种解释为插入股静脉(所谓的"股线")的外周导管具有显著高的感染率。导致外周静脉导管上的感染的微生物与上述微生物(对中枢静脉导管所述)相同。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在外周血管导管表面的涂层:(a) 作为涂布在导管的血管内部分外/或内表面和/或跨皮肤的导管节段上的涂层;(b) 混入包括导管的血管内部分的聚合物;(c) 混入或涂布在导管周围的皮下"套"的表面;(e) 以输液的溶液形式;(f) 混入导管中心、连接处和/或输注管或作为涂层涂布在导管中心、连接处和/或输注管上;和(g) 上述任意组合。

对该实施方案所用的配制和给药方案与对中枢静脉导管所述的相同。

3. 动脉线和传感器

动脉线用于抽出动脉血液气体、获得精确的血压读数并转运流体。将它们放入外周动脉(一般为桡动脉)并通常持续放置几天。动脉线具有极高的感染率(12-20%的动脉线受到感染),且致病微生物与上述(对中枢静脉导管所述)相同。

在优选的实施方案中,以几种方式将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在动脉线上的涂层。可以药物涂布在外周静脉导管系统上:(a) 作为涂布在导管的血管内部分外/或内表面和/或跨皮肤的导管节段上的涂层;(b) 混入包括导管的血管内部分的聚合物;(c) 混入或涂布在导管周围的皮下"套"的表面;(e) 以输液的溶液形式;(f) 混入导管中心、连接处和/或输注管或作为涂层涂布在导管中心、连接处和/或输注管上;和(g) 上述任意组合。

对该实施方案所用的配制和给药方案与对中枢静脉导管所述的相同。

B. 假体心脏瓣膜心内膜炎(PVE)

假体心脏瓣膜,无论是机械心脏瓣膜还是人造生物心脏瓣膜,都存在

发生感染的显著危险。实际上,在瓣膜置换术的5年内有3-6%的患者发生瓣膜感染,且人工瓣膜感染性心内膜炎占有所有心内膜炎病例的15%之多。发生感染的危险并不平均-这种危险最大的可能是在术后第一年内,而峰值发病率在术后第二个月至第三个月之间。机械瓣膜特别在术后3个月内易发生感染且微生物学提示属于医院内感染。因此,涉及用于预防术后几个月内瓣膜定居和感染的药物涂层可以非常有利地预防这种重要的医学难题。尽管手术和灭菌技术有了显著发展,但是人工瓣膜感染性心内膜炎的发生率在最近40年来没有改变。

假体心脏瓣膜的有代表性的实例包括那些描述在美国专利 US3,656,185、4,106,129、4,892,540、5,528,023、5,772,694、6,096,075、6,176,877、6,358,278 和 6,371,983 中的例子。

在瓣膜植入后的早期,缝合成环和环形物的人工瓣膜的内皮尚未愈合。血小板和血栓在该部位上累积为微生物的粘着和定居提供了极佳的位置。细菌可以在手术自身过程中发育或在术后早期发生菌血症的结果增加(通常来自静脉导管、用于测定心输出量的导管、胸部导管或伤口感染的污染)。PVE 的常见原因包括凝固酶阴性葡萄球菌(表皮葡萄球菌;30%)、金黄色葡萄球菌(23%)、革兰氏阴性肠球菌(肠杆菌科、铜绿假单胞菌;14%)、真菌(白色念珠菌、曲霉:12%)和白喉棒杆菌。人造生物心脏瓣膜的 PVE 大部分限于小叶(且罕有发生在环),而在机械心脏瓣膜中的大部分 PVE 病例均涉及到环(82%)。

令人遗憾的是,单独用抗菌疗法根除感染性微生物通常是困难的或不可能的。结果是许多发生并发症的患者需要重复开胸手术以置换感染的瓣膜,从而导致显著的发病率和死亡率。尽管在医学上可以成功地治疗感染,但是人造生物心脏瓣膜中小叶的受损减少了瓣膜的寿命。特别存在问题的是发生因金黄色葡萄球菌导致的感染的患者,因为他们存在 50-85%的死亡率和总计 50-65%的再手术率。因表皮葡萄球菌导致的感染也难以治疗,因为它们中的大部分是因耐所有目前可利用的 β -内酰胺抗生素的微生物导致的。其它人工瓣膜感染性心内膜炎的并发症包括瓣膜功能障碍(狭窄、反流)、脓肿形成、栓塞性并发症(诸如中风、CNS 出血、大脑炎)、传导异常和死亡(55-75%的患者在术后前 2 个月内发生感染)。

有效的治疗瓣膜涂层可以减少人工瓣膜感染性心内膜炎的发生率、降低死亡率、减少并发症的发生率、延长假体心脏瓣膜的有效性和/或减少对置换瓣膜的需求。这可以使带有假体心脏瓣膜的患者死亡率和发病率较低。

在优选的实施方案中，将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在人造生物心脏瓣膜或机械心脏瓣膜上的涂层。可以以几种方式将药物涂布在人工瓣膜上：(a) 作为涂布在环(特别是机械瓣膜)表面上的涂层；(b) 作为涂布在瓣膜小叶(特别是人造生物心脏瓣膜)表面上的涂层；(c) 混入包括环的聚合物；和/或 (d) 上述任意组合。

给假体心脏瓣膜涂覆药物或将药物混入假体心脏瓣膜使得在导管表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率和随后 PVE 的发生，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体使药物与瓣膜的环和/或小叶结合，但是几种聚合物载体特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的假体心脏瓣膜时，确切的给药剂量随装置的大小、表面积和设计的不同而改变。然而，某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数，可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药，而与将药物涂布在假体心脏瓣膜上的方法无关：

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例，无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成假体心脏瓣膜的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布在假体心脏瓣膜上的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中，涂布在假体心脏瓣膜上的药物总量应在 1 μ g—5 mg 范围。每单位面积瓣膜上的剂量(即作为药

物涂布和/或混入的瓣膜部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将多柔比星涂布在瓣膜表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从瓣膜表面的释放速率结合使用,以便在瓣膜表面维持 10^{-7} - 10^{-4} M 的多柔比星最低浓度。必须确保瓣膜表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从瓣膜表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成假体心脏瓣膜的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在假体心脏瓣膜上的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ -5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布在假体心脏瓣膜上的药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ -1 mg 范围。每单位面积瓣膜上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的瓣膜部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在瓣膜表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时,应将上述给药参数与药物从瓣膜表面的释放速率结合使用,以便在瓣膜表面维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保瓣膜表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,米托蒽醌从瓣膜表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物

或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成假体心脏瓣膜的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在假体心脏瓣膜上的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布在假体心脏瓣膜上的药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积瓣膜上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的瓣膜部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ - $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在瓣膜表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时,应将上述给药参数与药物从瓣膜表面的释放速率结合使用,以便在瓣膜表面维持 10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保装置表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,5-氟尿嘧啶从瓣膜表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成假体心脏瓣膜的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在假体心脏瓣膜上的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布在假体心脏瓣膜上的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。每单位面积瓣膜上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的瓣膜部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在瓣膜表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同

速率释放依托泊苷时,应将上述给药参数与药物从瓣膜表面的释放速率结合使用,以便在瓣膜表面维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的依托泊苷最低浓度。必须确保瓣膜表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,依托泊苷从瓣膜表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高假体心脏瓣膜涂层的抗菌活性。类似地,蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。由于导管的血栓形成与感染危险增加有关,所以蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以与抗血栓形成药和/或抗血小板药(例如肝素、硫酸葡聚糖、达那肝素、来匹卢定、水蛭素、AMP、腺苷、2-氯腺苷、阿司匹林、保泰松、吲哚美辛、甲氯芬那酸酯、hydrochloroquine、双嘧达莫、依洛前列素、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、链激酶和/或组织纤溶酶原激活物)联用以提高功效。

C. 心脏起搏器感染

总体来讲,稍高于 5% 的心脏起搏器在植入后被感染。心脏起搏器以两种一般方式发生感染;(a) 涉及脉冲发生器袋和/或导联皮下部分的感染;和(b) 涉及经静脉血管内电极和/或发生器单元的感染。描述起搏器和起搏器导联的专利的有代表性的实例包括美国专利 US4,662, 382、4,

782,836、4,856,521、4,860,751、5,101,824、5,261,419、5,284,491、6,055,454、6,370,434 和 6,370,434。

最常见类型的起搏器感染包括放置后短期内的皮下发生器单元或导线。认为这种类型的感染是放置时皮肤菌群在手术部位的污染导致的结果。表皮葡萄球菌(65-75%的病例)、金黄色葡萄球菌、链球菌、棒杆菌属、痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*)、肠杆菌科和念珠菌属的种类是这种类型感染的常见原因。此时治疗这种感染相对直接,除去装置的感染部分,用抗生素治疗患者并将新起搏器插在不同部位。令人遗憾的是,发生器袋的感染随后可以扩散至心外膜电极,导致更严重的并发症,诸如心包炎、纵隔炎和菌血症。

经静脉电极的血管内部分的感染造成了更显著的临床难题。认为这种感染是由沿装置进入装置的血管内和心内部分的定步器的皮下部分感染导致的。这种感染倾向于在后期存在(术后 1-6 个月)且可以导致脓毒症、心内膜炎、肺炎、支气管炎、肺栓塞、心赘生物且甚至会导致死亡。凝固酶阴性葡萄球菌(占感染的 56%)、金黄色葡萄球菌 (27%)、肠杆菌科(6%)、铜绿假单胞菌(3%)和白色念珠菌(2%)是这种严重形式的起搏器感染最常见的原因。对这种形式的感染的治疗更为复杂。必须除去发生器和电极(通常以手术方式),需要延长抗生素期限且必须插入完全新的起搏器系统。如果单独用抗生素治疗,那么与这种情况相关的死亡率可能十分高:41%;如果用除去电极并用抗生素治疗,那么死亡率为 20%。

有效的心脏起搏器涂层可以减少皮下感染和随后沿心脏的心外膜和心内膜感染的发生率。在临床上,这可以使总感染率下降并减少更严重的并发症的发生率,诸如脓毒症、心内膜炎、肺炎、支气管炎、肺栓塞、心赘生物且甚至会导致死亡。有效的涂层还可以延长起搏器的有效性并减少需要放置的起搏器的次数,从而使带有这些植入物的患者的死亡率和发病率较低。

在优选的实施方案中,将蒽环霉素(例如多柔比星和米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-FU)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)配制成涂布在心脏起搏器元件表面的涂层。可以以几种方式将药物涂布在起搏器上:(a) 作为发生器单元表面上的涂层;(b) 作为涂布在导线的皮

下部分表面上的涂层；(c) 插入皮下插入部位周围的皮下"套"或涂布在其上；(d) 作为涂布在心外膜电极表面上的涂层；(e) 作为涂布在经静脉电极表面上的涂层；和/或(f) 上述任意的组合。

给人造心脏起搏器涂覆药物或将药物混入人造心脏起搏器使得在导管表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率和随后感染并发症的发生，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体使药物与发生器单元、导联和电极结合，但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙基基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的心脏起搏器时，确切的给药剂量随装置的大小、表面积、设计和涂覆的起搏器的部分的不同而改变。然而，某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数，可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药，而与将药物涂布在心脏起搏器上的方法无关：

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例，无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成起搏器元件的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布在起搏器上的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中，涂布在起搏器上的药物总量应在 1 μ g—5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的起搏器部分的表面积的函数的药物量)应在 0.01 μ g-100 μ g/mm² 表面积的范围。在特别优选的实施方案中，应以 0.1 μ g/mm²-10 μ g/mm² 的剂量将多柔比星涂布在起搏器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时，应将上述给药参数与药物从起搏器表面的释放速率结合使用，以便在起搏器表面维持 10⁻⁷-10⁻⁴ M 的多柔比星最低浓度。必须确保起搏器表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超

过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 多柔比星从起搏器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成起搏器的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布在起搏器上的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布在起搏器上的药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的起搏器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在起搏器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时, 应将上述给药参数与药物从起搏器表面的释放速率结合使用, 以便在起搏器表面维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保起搏器表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 米托蒽醌从起搏器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成起搏器的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布在起搏器上的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的

范围)。在特别优选的实施方案中,涂布在起搏器上的药物总量应在 $10\mu\text{g}$ — 25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的起搏器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在起搏器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时,应将上述给药参数与药物从起搏器表面的释放速率结合使用,以便在起搏器表面维持 10^{-4} — 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保起搏器表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,5-氟尿嘧啶从起搏器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成心脏起搏器的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25mg (在 $0.1\mu\text{g}$ — 25mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ — 5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的起搏器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在起搏器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时,应将上述给药参数与药物从起搏器表面的释放速率结合使用,以便在起搏器表面维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的依托泊苷最低浓度。必须确保起搏器表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,依托泊苷从起搏器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的

讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高起搏器涂层的抗菌活性。类似地, 蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。由于导管的血栓形成与感染危险增加有关, 所以蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以与抗血栓形成药和/或抗血小板药(例如肝素、硫酸葡聚糖、达那肝素、来匹卢定、水蛭素、AMP、腺苷、2-氯腺苷、阿司匹林、保泰松、吲哚美辛、甲氯芬那酸酯、hydrochloroquine、双嘧达莫、依洛前列素、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、链激酶和/或组织纤溶酶原激活物)联用以提高功效。

D. 植入式心脏复律除颤器(ICD)的感染

总体来讲, 大约 5-10%的植入式心脏复律除颤器在植入后被感染(如果实施手术放置, 那么发生率最高)。类似于心脏起搏器, 植入式心脏复律除颤器以两种一般方式发生感染; (a) 涉及装置的皮下部分的感染(皮下电极和脉冲发生器单元); 和(b) 涉及胸腔内元件的感染(速率敏感电极、SVC 线圈电极和心外膜电极)。描述 ICD's 和相关元件的有代表性的实例描述在美国专利 US3,614, 954、3,614, 955、4,375, 817、5, 314,430、5,405, 363、5, 607,385、5,697, 953、5,776, 165、6, 067,471、6,169, 923 和 6,152, 955。

大部分感染出现在放置后短期内且认为是手术部位皮肤菌群的污染导致的结果。表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、棒杆菌属、疮疱

丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*)、肠杆菌科和念珠菌属的种类是这种类型感染的常见原因。令人遗憾的是,治疗通常包括除去整个系统和延长的抗生素疗法。

有效的 ICD 涂层可以减少与诸如皮下感染、脓毒症和心包炎这类与感染相关的副作用的发生率。有效的 ICD 涂层还可以延长 ICD 的有效性并减少需要放置的次数,从而使带有这些植入物的患者的死亡率和发病率较低。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶、和/或依托泊苷配制成涂布在 ICD 元件表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为脉冲发生器单元表面上的涂层;(b) 作为涂布在导线的皮下部分表面上的涂层;(c) 插入皮下插入部位周围的皮下"套"或涂布在其上;(d) 作为涂布在 SVC 线圈电极表面上的涂层;(e) 作为涂布在心外膜电极表面上的涂层;和/或(f) 上述任意的组合。

给假体心脏瓣膜涂覆药物或将药物混入假体心脏瓣膜使得在 ICD 表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率和随后感染并发症的发生,而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体使药物与发生器单元、导联和电极结合,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙基乙酸酯))及其混合物。

因为植入式心脏复律除颤器具有与在心脏起搏器中发现类似的许多设计特征,所以涂覆 ICDs 中的多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和依托泊苷的给药指导原则与上述对心脏起搏器所述的相同。

E. 血管移植感染

合成的血管移植物的感染率为 1-5%,且在跨腹股沟区的植入物中最高(诸如主动脉股动脉植入物和股腘植入物)。尽管感染可以因相邻污染组

织或血源性移植(hematogenous seeding)感染的感染扩展所导致,最常见的感染原因是上述过程中污染。实际上,全部病例的一半以上在术后前3个月内存活。感染最常见的原因包括金黄色葡萄球菌(占病例的25-35%)、肠杆菌科、铜绿假单胞菌和凝固酶阴性葡萄球菌。

因血管移植物感染导致的并发症包括脓毒症、皮下感染、假性动脉瘤形成、植入物血栓形成、出血、脓毒性或血栓形成栓塞和移植物血栓形成。实际上,在所有病例中,治疗需要除去植入物且合并全身抗生素治疗。通常必须以阶段方式进行手术(完全切除受感染的移植物、相邻受感染组织的清创术、使健康动脉残干发育、通过未感染的途经再灌注),从而进一步增加了与这种情况相关的发病率和死亡率。例如,如果主动脉移植物受到感染,那么存活者中分别有37%的死亡率和21%的比例实施腿部截肢。

血管移植物有代表性的实例描述在美国专利 US3,096,560、3,805,301、3,945,052、4,140,126、4,323,525、4,355,426、4,475,972、4,530,113、4,550,447、4,562,596、4,601,718、4,647,416、4,878,908、5,024,671、5,104,399、5,116,360、5,151,105、5,197,977、5,282,824、5,405,379、5,609,624、5,693,088 和 5,910,168 中。

有效的血管移植物涂层可以减少并发症的发生率,诸如脓毒症、出血、血栓形成、栓塞、截肢且甚至会导致死亡。有效的涂层还可以减少需要放置的血管移植物的次数,从而使带有这些植入物的患者的死亡率和发病率较低。

在优选的实施方案中,将蒽环霉素(例如多柔比星和米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-FU)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)配制成涂布在血管移植物成分表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在移植物外表面上的涂层;(b) 作为涂布在移植物内(腔)表面上的涂层;和/或 (c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层。

给血管移植物涂覆药物或将药物混入血管移植物使得在移植物表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率和随后感染并发症的发生,而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合药物,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT

Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))胶原蛋白及其混合物。

在制造各种结构和大小的血管移植物时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积、设计和涂覆的移植物的部分的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在血管移植物上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血管移植物成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在血管移植物上的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 1 μ g—5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血管移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 0.01 μ g-100 μ g/mm² 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 0.1 μ g/mm²-10 μ g/mm² 的剂量将多柔比星涂布在血管移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从血管移植物表面的释放速率结合使用,以便在血管移植物表面维持 10⁻⁷-10⁻⁴ M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10⁻⁴ M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从血管移植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化

合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血管移植物成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在血管移植物上的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血管移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在血管移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时,应将上述给药参数与药物从血管移植物表面的释放速率结合使用,以便在血管移植物表面维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保血管移植物表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,米托蒽醌从血管移植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血管移植物成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在血管移植物上的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血管移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在血管移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时,应将上述给药参数与药物从血管移植物表面的释放速率结合使用,以便在血管移植物表

面维持 10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保血管移植物表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从血管移植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血管移植物成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ -25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ -5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血管移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在血管移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从血管移植物表面的释放速率结合使用, 以便在血管移植物表面维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的依托泊苷最低浓度。必须确保血管移植物表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从血管移植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例

如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高血管移植物涂层的抗菌活性。类似地, 蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。由于血管移植物的血栓形成与感染危险增加有关, 所以蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以与抗血栓形成药和/或抗血小板药(例如肝素、硫酸葡聚糖、达那肝素、来匹卢定、水蛭素、AMP、腺苷、2-氯腺苷、阿司匹林、保泰松、吲哚美辛、甲氯芬那酸酯、hydrochloroquine、双嘧达莫、依洛前列素、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、链激酶和/或组织纤溶酶原激活物)联用以提高功效。

F. 与耳、鼻和咽喉植入物相关的感染

涉及耳、鼻和咽喉相关的细菌感染是儿童和成年人中常见的情况。为了控制持续感染继发的慢性阻塞, 植入的医用导管的应用是通常的治疗形式。特别地, 通常用鼓膜造孔管的手术植入治疗慢性中耳炎且通常用手术引流和放置鼻窦支架治疗慢性鼻窦炎。

鼓膜造孔管

急性中耳炎是最常见的细菌感染、手术疗法最常见的适应征、听力丧失的主要原因和儿童语言发育受损的常见原因。据估计仅在美国每年治疗 5 岁以下儿童中的这种疾病的成本在 5 亿美元。实际上, 所有儿童中的 85% 至少有一次中耳炎发作且每年 600,000 人需要手术疗法。中耳炎的流行在增加且对严重的病例而言, 手术疗法比保守治疗更为成本有效。

急性中耳炎(中耳细菌感染)的特征在于咽鼓管功能障碍, 导致中耳的清除机制衰竭。中耳炎最常见的原因因为肺炎链球菌(30%)、流感嗜血菌(20%)、粘膜炎布兰汉氏球菌(12%)、马化脓链球菌(3%)和金黄色葡萄球菌(1.5%)。最终的结果是细菌、白细胞和流体累积, 在没有通过咽鼓管引流的能力的情况下, 上述结果导致中耳的压力增加。对许多病例而言, 抗生

素疗法是充分的疗法且疾病消退。然而,就大部分患者而言,疾病频繁复发或没有完全消退。在带有渗漏液的复发性中耳炎或慢性中耳炎中,存在连续的流体和细菌累积,从而在通过鼓膜时产生压力梯度,导致疼痛和听力受损。鼓膜穿孔(一般放置了鼓膜造孔管)减轻了压力梯度且有利于中耳的引流(通过外耳而不是通过咽鼓管—"咽鼓管旁道"形式)。

手术放置鼓膜造孔管是最广泛应用的中耳炎疗法,因为尽管它不能治愈,但是它可以改善听力(由此改善语言的发育)并减少急性中耳炎的发生率。鼓膜造孔管放置是最常见的手术之一,在美国每年有130万次手术放置。近来所有较小儿童和占较大比例的大儿童因放置而需要全身麻醉。由于全身麻醉在儿童中存在较高的显著副作用发生率(且代表着与手术相关的单一最大风险和成本),所以需要限制儿童接触麻醉的次数。咽鼓管插入的常见并发症包括慢性耳液溢(通常因肺炎链球菌、流感嗜血菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌或念珠菌属感染所致)、因肉芽组织形成和感染导致的外部身体反应、阻塞(通常因肉芽组织、细菌和/或血块而阻塞)、鼓膜穿孔、鼓膜硬化、鼓膜萎缩(退缩、肺膨胀不全)和胆脂瘤。

有效的鼓膜造孔管涂层可以使插入便利、根据需保持固定、无需麻醉就易于在办公室内取下、耐感染并防止管内肉芽组织形成(这种肉芽组织形成不仅可以导致阻塞,而且"完全粘住"管,使得必须在麻醉状态下以手术方式取下管)。有效的鼓膜造孔管还可以:减少并发症的发生率,诸如慢性耳液溢(通常因肺炎链球菌、流感嗜血菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌或念珠菌属所致);维持开放(预防肉芽组织、细菌和/或血块导致的阻塞);和/或减少鼓膜穿孔、鼓膜硬化、鼓膜萎缩和胆脂瘤。因此,研发不被肉芽组织阻塞、不固定形成瘢痕且倾向于受感染程度较低的管(由此减少对取下/更换管的需求)会成为显著的医学进步。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在鼓膜造孔管外表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在鼓膜造孔管外表面上的涂层;(b) 作为涂布在鼓膜造孔管内(腔)表面上的涂层;(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层;和/或(d) 混入包括鼓膜造孔管的聚合物。

给鼓膜造孔管涂覆药物或将药物混入鼓膜造孔管使得在移植物表面

局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率(和随后中耳感染并发症的发生),而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合鼓膜造孔管,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯—丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

存在两种鼓膜造孔管的一般设计:索环形管,它倾向于固定1年以下,而具有较低的鼓膜永久性穿孔发生率(1%);和T-管,它可以固定几年,但具有较高比例的永久性穿孔(5%)。在制造各种结构和大小的鼓膜造孔管时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积和设计的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在鼓膜造孔管上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成鼓膜造孔管成分的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布在血管移植物上的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 1 μ g—5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的鼓膜造孔管部分的表面积的函数的药物量)应在 0.01 μ g-100 μ g/mm² 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 0.1 μ g/mm²-10 μ g/mm² 的剂量将多柔比星涂布在鼓膜造孔管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从鼓膜造孔管表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持 10⁻⁷-10⁻⁴ M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10⁻⁴ M;不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案

方案中,多柔比星从鼓膜造孔管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在1周-6个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成鼓膜造孔管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的鼓膜造孔管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在鼓膜造孔管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时,应将上述给药参数与药物从鼓膜造孔管表面的释放速率结合使用,以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,米托蒽醌从鼓膜造孔管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在1周-6个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的5-氟尿嘧啶用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成鼓膜造孔管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的鼓膜造孔管部分的表面积的函

数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ - $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在鼓膜造孔管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时,应将上述给药参数与药物从鼓膜造孔管表面的释放速率结合使用,以便将维持 10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,5-氟尿嘧啶从鼓膜造孔管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成鼓膜造孔管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ -25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ -5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的鼓膜造孔管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在鼓膜造孔管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时,应将上述给药参数与药物从鼓膜造孔管表面的释放速率结合使用,以便维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,依托泊苷从鼓膜造孔管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 周-6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功

效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高鼓膜造孔管涂层的抗菌活性。类似地,蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

鼻窦支架

鼻窦是骨定位后称作的颅骨内包含的 4 对空心区(筛骨、上颌骨、额骨和蝶骨)。它们均衬有与骨直接连接的呼吸粘膜。在炎症损伤后,诸如上呼吸道感染或过敏性鼻炎,可以发生化脓形式的鼻窦炎。有时因纤毛功能改变或引流窦的通道(骨性)阻塞而可以保持分泌。不完全的引流使窦倾向于一般受流感嗜血菌、肺炎链球菌、粘膜炎莫拉氏菌、韦荣氏球菌属、消化球菌属、疮疱丙酸杆菌和某些真菌种类感染。

当开始的治疗、诸如抗生素、鼻内类固醇喷雾和减充血剂无效时,必须对受感染的窦进行手术引流。手术疗法通常包括骨的清创术以除去结构阻塞并除去部分粘膜。有时将支架(实际支持骨通道(osteal open)腔的环形管)保留在骨(osteal)内以确保甚至在有术后膨胀的情况下仍然可以维持引流。一般由不锈钢或塑料构成的支架保持固定几天或几周,此后将其除去。

令人遗憾的是,支架可以受到感染或通过肉芽组织使其失效而生长过度。有效的鼻窦支架涂层可以使插入便利、根据需保持固定、无需麻醉就易于在办公室内取下、耐感染并防止支架内肉芽组织形成(这种肉芽组织形成不仅可以导致阻塞,而且"完全粘住"支架,使得必须以手术方式摘除)。因此,研发不被肉芽组织阻塞、不固定形成瘢痕且倾向于受感染程度较低的支架会成为显著的医学进步。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在鼻窦支架外表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在鼻窦支架外表面上的涂层;(b) 作为涂布在鼻窦支架内(腔)表面上的

涂层；(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层；和/或(d) 混入包括窦支架的聚合物。

给窦支架涂覆药物或将药物混入窦支架使得在管表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率(和随后鼻窦炎的发生)，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体结合窦支架表面，但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

当窦支架倾向于因相同细菌导致的相同并发症和感染时，涂覆窦支架的多柔比星，米托蒽醌，5 氟尿嘧啶和依托泊苷的给药指导原则与上述对鼓膜造孔管所述的相同。

G. 与泌尿植入物相关的感染

在尿道中使用植入的医用装置的频率比任何其它身体系统高，且这些医用装置具有一定程度的最高感染率。实际上，如果固定放置延长的时间期限，那么大部分泌尿装置都会受到感染且最常见的原因是医院内感染。

泌尿(福利)导管

在美国每年要给住院患者插入 4 百万—5 百万条膀胱导管。导管插入的期限是患者发生临床上显著的感染的重要危险因素—进行导管插入的患者的感染率每天增加 5-10%。尽管可以用短期抗生素治疗(需要或不需除去导管)，但是严重的并发症仍然频发且可能极其严重。感染可以达到肾，导致急性肾盂肾炎，从而导致瘢痕形成和长期的肾脏损害。最关注的问题可能在于 1-2%有发生革兰氏阴性菌脓毒症的危险(这种危险性高于在插入导管的患者中有 3 倍以上高且占全部病例的 30%)，可能极难治疗，且可以导致感染性休克和死亡(达患者的 50%)。因此，存在对生产能够减

少插入导管的患者的尿道感染的发生率的改进泌尿导管的明显医学需求。

最常见的感染原因是一般在肠或会阴中发现的细菌，它们能够行进到导管而进入通常无菌的膀胱。作为插入的导管可以携带细菌进入膀胱、通过导管周围的渗出物鞘进入和/或跨官腔内进入导管内。几个种类的细菌能够粘着在导管上并形成成为生长提供保护位置的生物膜。由于使用了短期导管插入，所以单一的微生物感染最为常见，且一般由大肠埃希氏杆菌、肠球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯氏菌属、变形菌属、肠杆菌属、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和腐生葡萄球菌所感染。长期插入导管的患者倾向于由上述所有微生物和斯氏普罗威登斯菌、摩氏摩根氏菌和念珠菌属导致的多微生物感染。经证实全身或局部应用抗生素明显无效，因为它有仅选择药物耐药的细菌的倾向。

有效的泌尿导管涂层易于使插入膀胱，抗感染并防止导管中生物膜的形成。有效的涂层可以预防或减少尿道感染、肾盂肾炎和/或脓毒症的发生率。在优选的实施方案中，将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在泌尿导管表面的涂层。可以以几种方式涂布药物：(a) 作为涂布在泌尿导管外表面上的涂层；(b) 作为涂布在泌尿导管内(腔)表面上的涂层；(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层；和/或(d) 混入包括泌尿导管的聚合物。

给泌尿导管涂覆药物或将药物混入泌尿导管使得在移植物表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率(和随后尿道感染和菌血症的发生)，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体结合泌尿导管表面，但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的泌尿导管(例如福利导管、耻骨上导尿管)时，确切的给药剂量随装置的大小、表面积和设计的不同而改变。然而，

某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在泌尿导管上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成泌尿导管成分的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的泌尿导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围内。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将多柔比星涂布在泌尿导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从泌尿导管表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持 10^{-7} — 10^{-4} M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从泌尿导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 小时—1 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成泌尿导管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的泌尿导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围内。在特别优选的实施方案中,应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在泌尿导管表面。当不同的

聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时,应将上述给药参数与药物从泌尿导管表面的释放速率结合使用,以便维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,米托蒽醌从泌尿导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 小时-1 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成泌尿导管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ -250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ -25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的泌尿导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ - $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围内。在特别优选的实施方案中,应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在泌尿导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时,应将上述给药参数与药物从泌尿导管表面的释放速率结合使用,以便将维持 10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,5-氟尿嘧啶从泌尿导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 小时-1 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成泌尿导管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的泌尿导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围内。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在泌尿导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从泌尿导管表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从泌尿导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 小时-1 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高泌尿导管涂层的抗菌活性。类似地, 蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

输尿管支架

输尿管支架是带有排列在末端侧面和螺管上的孔的空心管以防止移动。输尿管支架用于减少阻塞(因结石或恶性肿瘤)、有利于结石通过或使输尿管吻合愈合或在术后或创伤后渗漏。将它们经过膀胱通过向内放置或通过肾脏经皮放置。微生物的生物膜在输尿管支架上形成达 90%, 且 30%

发生明显的细菌尿，支架放置的时间越长，则发生率越高。铜绿假单胞菌上最常见的病原体，而肠球菌、金黄色葡萄球菌和念珠菌属也导致感染。有效的治疗通常需要除去支架并实施抗生素疗法。

令人遗憾的是，输尿管支架可以被感染或形成使其失效的尿盐的壳。有效的输尿管支架涂层易于使插入便利、可根据需要长期固定、易于取下、抗感染并防止尿盐的形成。因此，研发不会因肉芽组织阻塞、不在固定时形成瘢痕且倾向于感染的程度较低的输尿管支架是有益的。

在优选的实施方案中，将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在输尿管支架表面的涂层。可以以几种方式涂布药物：(a) 作为涂布在输尿管支架外表面上的涂层；(b) 作为涂布在输尿管支架内(腔)表面上的涂层；(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层；和/或(d) 混入包括输尿管支架的聚合物。

给输尿管支架涂覆药物或将药物混入输尿管支架使得在移植物表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率(和随后肾盂肾炎和菌血症的发生)，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体结合输尿管支架表面，但是几种聚合物载体特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯—丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙基乙酸酯))及其混合物。

因为输尿管支架倾向于因相同细菌导致的相同并发症和感染，所以涂覆输尿管支架中多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和依托泊苷的给药指导原则与上述对泌尿导管所述的相同。然而，不同于对泌尿导管所述的制剂，药物释放应在 2—24 小时期限内发生。

尿道支架

尿道支架用于治疗再发性尿道狭窄、逼尿肌外括约肌协同失调和因两

性前列腺肥大导致的膀胱出口梗阻。这些支架一般可自我扩张且由金属高温合金、钛、不锈钢或聚氨酯构成。感染最常见是因凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌、沙雷氏菌属和念珠菌属所致。处理受感染的支架通常需要全身抗生素疗法并除去装置。

有效的尿道支架涂层易于使插入便利、可根据需要长期固定、易于取下、抗感染并防止尿盐的形成。因此，研发不会因肉芽组织阻塞、不在固定时形成瘢痕且倾向于感染的程度较低的尿道支架是有益的。

在优选的实施方案中，将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在尿道支架表面的涂层。可以以几种方式涂布药物：(a) 作为涂布在尿道支架外表面上的涂层；(b) 作为涂布在尿道支架内(腔)表面上的涂层；(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层；和/或(d) 混入包括尿道支架的聚合物。

给尿道支架涂覆药物或将药物混入尿道支架使得在支架表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率(和随后肾盂肾炎和菌血症的发生)，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体结合尿道支架表面，但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

因为尿道支架倾向于因相同细菌导致的相同并发症和感染，所以涂覆输尿管支架中多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和依托泊苷的给药指导原则与上述对泌尿导管所述的相同。然而，不同于对泌尿导管所述的制剂，药物释放应在2—24小时期限内发生。

假体膀胱括约肌

假体膀胱括约肌用于治疗失禁且一般由尿道周植入物组成。放置假体膀胱括约肌可能因感染凝固酶阴性葡萄球菌(包括表皮葡萄球菌)、金黄色

葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、沙雷氏菌属和念珠菌属而发生并发症(通常在术后前 6 个月)。感染的特征在于发热、红斑、硬结和从手术部位流脓液。通常的感染途经是通过手术时的切口且尽管有最好的无菌手术技术,但是仍有达 3%的假体膀胱括约肌受到感染。为了有助于克服这一难题,通常在手术过程中用抗生素溶液进行冲洗。

治疗假体膀胱括约肌的感染需要完全除去装置并使用抗生素疗法;通常必须在清除感染后将装置的放置延后 3-6 个月。有效的假体膀胱括约肌涂层可以抗感染并减少再干预的发生率。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在假体膀胱括约肌表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在假体膀胱括约肌外表面上的涂层;和/或(b) 混入包括假体膀胱括约肌的聚合物。

给假体膀胱括约肌涂覆药物或将药物混入假体膀胱括约肌使得在支架表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率(和随后尿道炎和/或伤口感染的发生),而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合假体膀胱括约肌表面,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640™[CT Biomaterials]、HYDROSLIP C™ [CT Biomaterials]、HYDROTHANE™ [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙基乙酸酯))及其混合物。

因为假体膀胱括约肌倾向于与泌尿导管相同的细菌导致的感染,所以涂覆假体膀胱括约肌中多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和依托泊苷的给药指导原则与上述对泌尿导管所述的相同。然而,不同于对泌尿导管所述的制剂,药物释放应在 2-24 小时期限内发生。

阴茎植入物

阴茎植入物用于治疗勃起机能障碍且一般为有弹性的棒、铰链棒或带有泵的可膨胀装置。放置阴茎植入物可能因感染凝固酶阴性葡萄球菌(包

括表皮葡萄球菌)、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、沙雷氏菌属和念珠菌属而发生并发症(通常在术后前 6 个月)。这种类型的装置或插入途经不影响感染的发生率。感染的特征在于发热、红斑、硬结和从手术部位流脓液。通常的感染途经是通过手术时的切口且尽管有最好的无菌手术技术,但是仍有达 3%的阴茎植入物受到感染。为了有助于克服这一难题,通常在手术过程中用抗生素溶液进行冲洗。

治疗阴茎植入物的感染需要完全除去装置并使用抗生素疗法;通常必须在清除感染后将装置的放置延后 3-6 个月。有效的阴茎植入物涂层可以抗感染并减少再干预的发生率。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在阴茎植入物表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在阴茎植入物外表面上的涂层;和/或(b) 混入包括阴茎植入物的聚合物。

给阴茎植入物涂覆药物或将药物混入阴茎植入物面获得了局部杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率(和随后局部感染和装置失效的发生),而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合阴茎植入物表面,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。

因为阴茎植入物倾向于与泌尿导管相同的细菌导致的感染,所以涂覆假体膀胱括约肌中多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和依托泊苷的给药指导原则与上述对泌尿导管所述的相同。然而,不同于对泌尿导管所述的制剂,药物释放应在 2—24 小时期限内发生。

H. 与气管内导管和气管切口导管相关的感染

气管内导管和气管切开导管用于在需要辅助呼吸时维持气道。气管内导管倾向于在紧急环境下用于建立气道,而气管切开导管在需要延长呼吸或在上呼吸道存在固定的阻塞时使用。在住院患者中,医院性肺炎每年出现 300,000 次且是医院获得性感染(尿道感染后)第二种最常见的原因和 ICU 患者中最常见的感染。在重症监护病房中,医院内肺炎是常见的死亡原因,其致死率超过 50%。存活者平均需要在医院停留 2 周以上且每年的

治疗成本接近 20 亿美元。

细菌性肺炎是需要插管的患者中过高的发病率和死亡率的最常见原因。在选择插管的患者(即选择手术)中, 1%以下发生医院性肺炎。然而, 患有严重 ARDS (成人呼吸窘迫综合征)的患者有 50%以上的机会发生医院性肺炎。认为新微生物定居在插管患者的口咽、被吞入而污染胃、被吸入而种植在气道下部且最终污染气管内导管。细菌粘着在管上、形成双分子层且作为可以雾化和被携带入远侧的肺中的细菌的多种来源。长期的气管切开导管也通常被已知导致肺炎的致病菌所定居。在通气的患者中肺炎的最常见原因是金黄色葡萄球菌(17%)、铜绿假单胞菌(18%)、肺炎克雷伯氏菌(9%)、肠杆菌属(9%)和流感嗜血菌(5%)。治疗需要使用抗生素的侵略性的疗法。

有效的气管内导管或气管切开导管涂层可以抗感染并防止管上形成生物膜。有效的涂层可以预防或减少肺炎、脓毒症和死亡的发生率。在优选的实施方案中, 将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在气管内导管或气管切开导管表面上的涂层。由于对肺炎克雷伯氏菌的活性, 所以甲氨蝶呤也可以用于该实施方案。由于施铂铈和羟基脲对铜绿假单胞菌具有一定活性, 那么它们也可以在实施本发明的过程中具有一定的用途。可以以几种方式涂布药物: (a) 作为涂布在气管内导管或气管切开导管外表面上的涂层; (b) 作为涂布在气管内导管或气管切开导管内(腔)表面上的涂层; (c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层; 和/或(d) 混入包括气管内导管或气管切开导管的聚合物。

给气管内导管或气管切开导管涂覆药物或将药物混入气管内导管或气管切开导管使得在导管表面局部获得了杀菌药物浓度, 由此降低了细菌定居的发生率(和随后肺炎和脓毒症的发生), 而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言, 并非需要聚合物载体结合气管内导管或气管切开导管表面, 但是几种聚合物载体特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有: 诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、

乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的气管内导管或气管切开导管时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积和设计的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在气管内导管或气管切开导管上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成气管内导管或气管切开导管成分的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的气管内导管或气管切开导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将多柔比星涂布在气管内导管或气管切开导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从气管内导管或气管切开导管表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持 10^{-7} — 10^{-4} M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从气管内导管或气管切开导管释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1 小时—1 个月期限内以有效浓度从气管内导管中释放,而从气管切开导管中的释放可以在 1 天—3 个月的范围。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂

布、混入构成气管内导管或气管切开导管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中，涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的气管内导管或气管切开导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中，应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在气管内导管或气管切开导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时，应将上述给药参数与药物从气管内导管或气管切开导管表面的释放速率结合使用，以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M；不过，就某些实施方案中而言，较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中，米托蒽醌从气管内导管或气管切开导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中，药物在 1 小时-1 个月期限内以有效浓度从气管内导管中释放，而从气管切开导管中的释放可以在 1 天—3 个月的范围。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的；然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物，以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例，无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成气管内导管或气管切开导管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中，涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的气管内导管或气管切开导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中，应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在气管内导管或气管切开导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时，应将上述给药参数与药物从气管内导管或气管切开导管表面的释放速率结合使用，以便将维持

10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从气管内导管或气管切开导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 小时-1 个月期限内以有效浓度从气管内导管中释放, 而从气管切开导管中的释放可以在 1 天-3 个月的范围。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成气管内导管或气管切开导管的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ -25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ -5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的气管内导管或气管切开导管部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在气管内导管或气管切开导管表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从气管内导管或气管切开导管表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从气管内导管或气管切开导管表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 小时-1 个月期限内以有效浓度从气管内导管中释放, 而从气管切开导管中的释放可以在 1 天-3 个月的范围。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依

托泊昔功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为依托泊昔一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊昔)的组合可以用于提高气管内导管或气管切开导管涂层的抗菌活性。类似地,蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊昔)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

I. 与透析导管相关的感染

1997 年,在美国有 300,000 以上的患者患有终末期肾脏疾病。在他们中,63%采用血液透析治疗,9%采用腹膜特性治疗且 38%采用肾移植。血液透析需要一般作为手术生成的动静脉瘘(AVF; 18%)、通过合成的桥形移植物(通常为前臂或腿中的 PTFE 动静脉间位移植物; 50%)或中枢静脉导管(32%)可靠的进入血管系统。腹膜透析需要定期通过腹膜经双胶管管头和通道式腹膜透析导管交换透析液。感染是心脏病后肾衰竭的患者中第二种主要的死亡原因(占全部死亡者的 15.5%)。这些感染中的绝大部分是透析过程本身继发的。

血液透析通道移植物

肾衰竭患者具有特别易于感染的机能障碍性免疫反应。血液透析通道移植物的感染的特征在于早期(1 个月内; 认为是手术并发症)和晚期(1 个月后; 认为与通道护理有关)。超过 2 年期,约 2%的 AVF's 受到感染,而 11-16%的 PTFE 移植物至少有一次受到感染的机会。尽管感染可以因相邻污染的组织或血源性移植(hematogenous seeding)的感染扩展所致,但是最常见的感染原因是手术过程中的污染。最常见的感染原因包括金黄色葡萄球菌、肠杆菌科、铜绿假单胞菌和凝固酶阴性葡萄球菌。

因血液透析通道移植物导致的并发症包括脓毒症、皮下感染、假性动脉瘤形成、心内膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、出血、脓毒性栓塞或血栓形成栓塞、移植物血栓形成和脓毒性死亡(占全部感染的 2-4%)。治疗通常

需要除去部分或全部移植物且合并全身抗生素治疗。

在优选的实施方案中，将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在合成的血液透析通道移植物成分的表面上。可以以几种方式涂布药物：(a) 作为涂布在移植物外表面上的涂层；(b) 作为涂布在移植物内(腔)表面上的涂层；和/或(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层。就 AVF 而言，可以将药物配入手术时放置在瘻外部周围的手术植入物。

给血液透析通道移植物涂覆药物或将药物混入血液透析通道移植物使得在移植物表面局部获得了杀菌药物浓度，由此降低了细菌定居的发生率和随后感染性并发症的发生，而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言，并非需要聚合物载体结合药物，但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有：诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))、胶原蛋白、PLG 及其混合物。

有效的血液透析通道移植物涂层可以减少并发症的发生率，诸如脓毒症、出血、血栓形成、栓塞、心内膜炎、骨髓炎乃至死亡。有效的涂层还可以减少需要更换血液透析通道移植物的次数。

在制造各种结构和大小的血液透析通道移植物时，确切的给药剂量随装置的大小、表面积、设计和涂覆的移植物部分的不同而改变。然而，某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数，可以确定总给药剂量，且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药，而与将药物涂布在血液透析通道移植物上的方法无关：

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例，无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血液透析通道移植物成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布的多柔比星的总剂量不应超

过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血液透析通道移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将多柔比星涂布在血液透析通道移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时, 应将上述给药参数与药物从血液透析通道移植物表面的释放速率结合使用, 以便在表面上维持 10^{-7} — 10^{-4} M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 多柔比星从血液透析通道移植物以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血液透析通道移植物(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血液透析通道移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在血液透析通道移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时, 应将上述给药参数与药物从血液透析通道移植物表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 米托蒽醌从血液透析通道移植物表

面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血液透析通道移植物(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血液透析通道移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在血液透析通道移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时, 应将上述给药参数与药物从血液透析通道移植物表面的释放速率结合使用, 以便将维持 10^{-4} — 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从血液透析通道移植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成血液透析通道移植物(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总

量应在 $1\mu\text{g}-5\text{mg}$ 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的血液透析通道移植植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}-100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2-10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在血液透析通道移植植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时,应将上述给药参数与药物从血液透析通道移植植物表面的释放速率结合使用,以便维持 $10^{-5}-10^{-6}\text{M}$ 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5}M ; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,依托泊苷从血液透析通道移植植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在1周-6个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高血液透析通道移植植物涂层的抗菌活性。类似地,蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。由于血液透析通道移植物的血栓形成与感染危险增加有关,所以蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以与抗血栓形成药和/或抗血小板药(例如肝素、硫酸葡聚糖、达那肝素、来匹卢定、水蛭素、AMP、腺苷、2-氯腺苷、阿司匹林、保泰松、吲哚美辛、甲氯芬那酸酯、hydrochloroquine、双嘧达莫、依洛前列素、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽、替罗非班、链激酶和/或组织纤溶酶原激活物)联用以提高功效。

中枢静脉导管

可以利用各种中枢静脉导管进行血液透析,包括、但不限于完全植入的导管,诸如 Lifesite(VascaInc., Tewksbury, Mass.)和 Dialock(Biolink Corp., Middleboro, Mass.)。中枢静脉导管易于感染且为上述目的的实施方案。

腹膜透析导管

腹膜透析导管一般为可提供进入腹膜通道的双胶管管头和通道式腹膜透析导管。最常见的腹膜透析导管设计为 Tenckhoff 导管、Swan Neck Missouri 导管和 Toronto Western 导管。在腹膜透析过程中,腹膜起半透膜的作用,溶质可以通过它以减量浓度梯度交换。

一般将腹膜透析感染分类为腹膜炎或出口部位/通道感染(即导管感染)。出口部位/通道感染的特征在于发红、硬结或从导管的出口部位或皮下部分中排出脓液。腹膜炎是更为严重的感染,它可导致腹部疼痛、恶心、发热和全身感染的迹象。令人遗憾的是,腹膜透析导管可能在两种类型的感染中起作用。在出口部位/通道感染中,导管自身受到感染。在腹膜炎中,感染通常是细菌沿皮肤通过导管腔或迁移到导管的外表面(导管周围途经)而进入腹膜导致的结果。与腹膜导管相关的感染一般由金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希氏杆菌、草绿色链球菌群(Viridans Group Streptococci)、肠杆菌科、科里氏杆菌属、布兰汉氏球菌属、氨基酸杆菌属、沙雷氏菌属、变形菌属、铜绿假单胞菌和真菌导致。

治疗腹膜炎包括透析液的快速进-出交换、全身抗生素(静脉内和/或腹膜内给药)且通常需要除去导管。并发症包括住院、对转换成另一种透析形式的需求(30%)和死亡率(2%;如果感染因肠球菌、金黄色葡萄球菌或多微生物所致则更高)。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在合成腹膜透析植入物成分表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在植入物外表面上的涂层;(b) 作为涂布在植入物内(腔)表面上的涂层;(c) 作为涂布在管套上的涂层;(d) 作为涂布在深部管套上的涂层;(e) 混入包括植入物的聚合物;和/或 (f) 作为涂布在这

些表面组合上的涂层。

给腹膜透析移植植物涂覆药物或将药物混入腹膜透析移植植物使得在移植植物表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率和随后感染性并发症的发生,而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合药物,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙基乙酸酯))及其混合物。

有效的腹膜透析移植植物涂层可以减少并发症的发生率,诸如住院、腹膜炎、脓毒症乃至死亡。有效的涂层还可以减少需要更换腹膜透析移植植物的次数,从而使带有这些植入物的患者的死亡率和发病率较低。

在制造各种结构和大小的腹膜透析移植植物时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积、设计和涂覆的移植植物部分的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在腹膜透析移植植物上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成腹膜透析移植植物成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的多柔比星的总剂量不应超过25 mg (在0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在1 μ g—5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的腹膜透析移植植物部分的表面积的函数的药物量)应在0.01 μ g-100 μ g/mm² 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以0.1 μ g/mm²-10 μ g/mm² 的剂量将多柔比星涂布在腹膜透析移植植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从腹膜透析移植植物表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持10⁻⁷-10⁻⁴ M 的多柔比星

最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 多柔比星从腹膜透析移植物以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成腹膜透析移植物(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的腹膜透析移植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围内。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在腹膜透析移植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时, 应将上述给药参数与药物从腹膜透析移植物表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 米托蒽醌从腹膜透析移植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成腹膜透析移植物(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还

是不使用聚合物载体涂布, 涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的腹膜透析移植植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ - $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在腹膜透析移植植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时, 应将上述给药参数与药物从腹膜透析移植植物表面的释放速率结合使用, 以便将维持 10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从腹膜透析移植植物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—6 个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成腹膜透析移植植物(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的腹膜透析移植植物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ - $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在腹膜透析移植植物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从腹膜透析移植植物表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从腹膜透析移植植物表面释放以便将抗感染活性维

持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在1周—6个月期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高腹膜透析移植物涂层的抗菌活性。类似地,蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

J. 中枢神经系统(CNS)分流器的感染

脑积水或大脑中的脑脊液(CSF)累积是在因先天性畸形、感染、出血或恶性肿瘤导致的神经外科疾病中常遇到的情况。不可压缩的流体对大脑产生压力,如果不进行治疗,那么会导致大脑损害乃至死亡。CNS 分流器是放置在大脑脑室内的导管以便将 CSF 流体从大脑转移至其它身体区室并减缓流体的压力。通过人造分离器将脑室 CSF 转移至许多引流部位,包括胸膜(脑室胸膜分流器)、颈静脉、大静脉(VA 分流器)、胆囊和腹膜(VP 分离器;最常见)。

令人遗憾的是,CSF 分离器相对易于发生感染,不过,因手术技术的改进而导致发生率从20年前的25%下降到目前的10%。所有分流器并发症中约25%是因发生分流器感染导致的,且这些感染可以导致大量临床问题,诸如室炎、室区室化、脑膜炎、硬膜下脓肿、肾炎(使用VA分流器)、癫痫发作、皮层外套变薄、智力迟钝或死亡。大部分感染伴有发热、恶心、呕吐、不适或颅内压增加的迹象,诸如头痛或意识改变。导致CNS分流器感染的最常见的微生物为凝固酶阴性葡萄球菌(67%;表皮葡萄球菌是常见分离的微生物)、金黄色葡萄球菌(10-20%)、草绿色链球菌、酿脓链球菌、肠球菌属、棒杆菌属、大肠埃希氏杆菌、克雷伯氏菌属、变形菌属

和铜绿假单胞菌。认为大部分感染是因手术过程或术后期操作中操作分流器过程中微生物接种所致。结果是临床上大部分感染出现在术后前几周。

由于相对感染因表皮葡萄球菌导致,所以通常发现导管包覆了细菌产生的"粘液",这阻止了微生物接触免疫系统并使得根除感染变得困难。因此,除了全身和/或室内抗生素疗法,治疗大部分感染需要除去分流器(且通常放置临时体外脑室分流器以减轻脑积水)。如果在治疗过程中使分流器保持固定,那么倾向于发生极差的治疗结果。抗生素疗法伴随有许多抗生素无法有效地通过血脑屏障这一事实发生。

有效的 CNS 分流器涂层可以减少并发症的发生率,诸如室炎、室区室化、脑膜炎、硬膜下脓胸、肾炎(使用 VA 分流器)、癫痫发作、皮层外套变薄、智力迟钝或死亡。有效的涂层还可以减少需要更换 CNS 分流器的次数,从而使带有这些植入物的患者的死亡率和发病率较低。

在优选的实施方案中,将蒽环霉素(例如多柔比星和米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-FU)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)配制成涂布在 CNS 分流器成分表面的涂层。可以以几种方式涂布药物:
(a) 作为涂布在分流器外表面上的涂层;(b) 作为涂布在分流器内(腔)表面上的涂层;和/或(c) 作为涂布在两表面的全部或部分上的涂层。

给 CNS 分流器涂覆药物或将药物混入 CNS 分流器使得在移植物表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率和随后感染性并发症的发生,而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合药物,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM [CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯—丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的 CNS 分流器时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积、设计和涂覆的分流器部分的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的装置

部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在 CNS 分流器上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成 CNS 分流器成分(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的 CNS 分流器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将多柔比星涂布在 CNS 分流器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从 CNS 分流器表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持 10^{-7} — 10^{-4} M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从 CNS 分流器以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物在 1—12 周期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的;然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成 CNS 分流器(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的 CNS 分流器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在 CNS 分流器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托

葱醌时, 应将上述给药参数与药物从 CNS 分流器表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} - 10^{-6} M 的米托葱醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托葱醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 米托葱醌从 CNS 分流器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在优选的实施方案中, 药物在几小时-几个月期限内以有效浓度从 CNS 分流器中释放。在特别优选的实施方案中, 药物在 1 周—12 周期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托葱醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托葱醌功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为米托葱醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成 CNS 分流器(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的 CNS 分流器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ - $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ - $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在 CNS 分流器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时, 应将上述给药参数与药物从 CNS 分流器表面的释放速率结合使用, 以便将维持 10^{-4} - 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从 CNS 分流器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1—12 周期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两

倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成 CNS 分流器(诸如涤纶或特氟隆)的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的 CNS 分流器部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在 CNS 分流器表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从 CNS 分流器表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从 CNS 分流器表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物在 1—12 周期限内以有效浓度释放。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高 CNS 分流器涂层的抗菌活性。类似地, 蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

(g) 体外室引流(EVD)装置和颅内压(ICP)监测装置

EVD 和 ICP 检测装置也用于控制脑积水。治疗剂、剂量、涂层和研发药物涂覆的 EVD's 和药物涂覆的 ICP 监测装置的释放动力学特性与对 CNS 分流器所述的相同。

K. 矫形植入物的感染

植入的矫形装置、诸如假关节、诸如髋、膝、肘、肩、腕、掌和跖的假体发生并发症，这是植入物感染的结果。矫形植入物感染存在各种后遗症，包括疼痛、不动症、假体自身失效、假体损耗/移动、再手术、受侵害肢体损耗乃至死亡。治疗每种感染的成本超过了原始关节成形术自身成本的 3 或 4-倍(超过 50,000 美元/病例)。其它矫形植入物硬件、诸如内和外固定装置、板和螺钉也发生这类感染和与感染相关的并发症。本治疗方法包括进行多次手术以除去感染的自身带有内在危险性的假体且合并使用抗生素。

矫形假体感染的比例在术后前 1 个月内最高，此后连续下降。作为实例，2 年假关节感染的合并发生率约为 5.9%/1,000 个关节；然后从第 2 年到第 10 年该比例降至 2.3%/1,000 个关节。感染率还随关节的不同而改变。膝假体受到感染的次数 2 倍于髋。肩假体感染在 0.5%—3%，肘达 12%，腕为 1.5%—5.0%且踝为 1.4%—2.4%。

存在三种主要感染机理。最常见的是植入时直接或通过伤口的空气中污染导致的植入物定居(假体、固定板、螺钉—任意植入式矫形装置)。第二种方法是从相邻感染病灶扩散，诸如伤口感染、脓肿或窦道。第三种是在全身菌血症中的血源性移植(hematogenous seeding)，可能占有所有植入物感染的约 7%。

危害因素有多种。因全身病患、疾病、局部病患或减少宿主防御能力的药物可以危害宿主。如果患者以前做过手术、存在术后伤口并发症或类风湿性关节炎，那么也易于感染。重复手术会增加感染的可能性，因为报导的感染升高的危险为原始假体置换术的 8 倍。深部感染的存在会增加 6 倍的假体感染危险。各种疾病也会增加感染的危险。例如，类风湿性关节炎患者因使用危害免疫活性能力的药物而存在较高感染的危险，而银屑病患者具有可能因使微生物进入的受损皮肤屏障介导的高比例。

植入物自身和保持其固定的粘固剂可以导致难以理解的局部免疫妥协疾病。不同的植入物材料具有自身固有的感染比例。例如，金属-金属铰链的假膝具有 20 倍于金属-塑料膝的感染危险。

植入的装置早期最易于感染。家兔模型已经显示出仅植入时接种的少量金黄色葡萄球菌是导致感染所需的，而术后3周时菌血(血源性)接种基本上更可能且需要更大量的细菌。这一结果强调了在植入早期开始的抗菌策略的重要性。

所有假关节感染中的65%是因革兰氏阳性球菌(金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、 β -溶血性链球菌、草绿色链球菌群(*Viridans Group Streptococci*))和肠球菌导致的。在单一假体感染中通常可以存在多葡萄球菌菌株。其它微生物包括需氧革兰氏阴性杆菌、肠杆菌科、铜绿假单胞菌和厌氧菌(诸如消化链球菌属和拟杆菌的种类)。多微生物感染占感染的12%。

受感染的植入物的诊断因高度可变的呈现而是困难的：发热、一般性不适、肿胀、红斑、关节痛、植入物松弛乃至急性败血症。爆发性呈现一般因烈性微生物、诸如金黄色葡萄球菌和化脓性 β -溶血性链球菌导致。慢性无痛性过程以凝固酶阴性葡萄球菌更为典型。

控制受感染的矫形植入物通常需要以上使用抗生素和除去受感染装置的手术。手术需要对受感染组织、软组织、骨、牙骨质实施清创术并除去受感染的植入物。在以上使用抗生素的期限(数周、数月且有时1年以确保根除微生物)后，能够植入置换的假体。有些作者主张浸渍粘固剂的抗生素，但引用的相关内容与发生抗生素耐药的的危险有关，尤其是甲氧西林耐药。如果骨丢失广泛，那么通常进行关节固定术，且在某些情况中截肢术是必不可少的。即使在根除感染时，患者仍然可能保留了全身严重损害、具有明显的疼痛并携带高危的再感染。

因此，在临床上极为重要的是研发能够抵抗或减少感染率的矫形植入物。有效的矫形植入物涂层可以减少关节和硬件感染的发生率、减少假体失效、脓毒症、截肢术乃至死亡的发生率且还减少了需要置换矫形植入物的次数，从而使带有这些植入物的患者的发病率较低。

在优选的实施方案中，将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在矫形植入物成分表面上的涂层。可以以几种方式涂布药物：(a) 作为涂布在假体外部的骨内表面上的涂层；(b) 作为涂在假体外(关节)表面上的涂层；(c) 作为涂布两表面的全部或部分上涂层；(d) 作为涂

布在矫形硬件(板、螺钉等)表面上的涂层;(e) 混入包括假关节的聚合物(例如关节表面和其它表面涂层)和硬件(例如聚乳酸螺钉和板);和/或(f) 混入保持矫形植入物固定的粘固剂的成分。

给矫形植入物涂覆药物或将药物混入矫形植入物使得在移植物表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率和随后感染性并发症的发生,而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合药物,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯-丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

还可以将所关注的药物混入医用装置上的磷酸钙或羟磷灰石涂层。

在制造各种结构和大小的矫形植入物时,确切的给药剂量随装置的大小、表面积、设计和涂覆的分流器部分的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的植入物部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在矫形植入物上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成矫形植入物成分的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 1 μ g—5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的矫形植入物部分的表面积的函数的药物量)应在 0.01 μ g-100 μ g/mm² 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 0.1 μ g/mm²-10 μ g/mm² 的剂量将多柔比星涂布在矫形植入物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从矫形植入物表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持 10⁻⁷-10⁻⁴ M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已

知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 多柔比星从矫形植入物以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。如上所述, 植入物感染性污染的危险在前 3 天内最大。因此, 在特别优选的实施方案中, 大部分(或全部)药物在前 72 小时内释放以预防感染, 同时正常的愈合在此后发生。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成矫形植入物的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的矫形植入物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围内。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在矫形植入物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时, 应将上述给药参数与药物从矫形植入物表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 米托蒽醌从矫形植入物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。如上所述, 植入物感染性污染的危险在前 3 天内最大。因此, 在特别优选的实施方案中, 大部分(或全部)药物在前 72 小时内释放以预防感染, 同时正常的愈合在此后发生。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成矫形植入物的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的矫形植入物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在矫形植入物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时, 应将上述给药参数与药物从矫形植入物表面的释放速率结合使用, 以便将维持 10^{-4} — 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过 10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从矫形植入物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。如上所述, 植入物感染性污染的危险在前 3 天内最大。因此, 在特别优选的实施方案中, 大部分(或全部)药物在前 72 小时内释放以预防感染, 同时正常的愈合在此后发生。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成矫形植入物的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的矫形植入物部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在矫形植入物表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从矫形植入物表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致

死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从矫形植入物表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。如上所述, 植入物感染性污染的危险在前 3 天内最大。因此, 在特别优选的实施方案中, 大部分(或全部)药物在前 72 小时内释放以预防感染, 同时正常的愈合在此后发生。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法。基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高矫形植入物涂层的抗菌活性。类似地, 蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

L. 与其它医用装置和植入物相关的感染

植入物常用于实施为各种目的的药物和手术疗法。它们包括这类植入物: 诸如引流管、T 形胆管、夹、缝合线、网织物、屏阻挡层(用于预防粘连)、吻合装置、导管、冲洗液、包装物、支架、U 形钉、下腔静脉过滤器、栓塞形成物、泵(用于转运治疗剂)、止血植入物(海绵)、组织填充物、美容植入物(乳腺植入物、面部植入物、假体)、骨移植物、皮肤移植物、子宫内装置(IUD)、结扎线、钛植入物(特别是牙医学中)、胸管、鼻管、经皮饲管、结肠造口装置、骨蜡和彭罗斯引流管、发塞、耳环、鼻环和与其它穿孔相关的植入物以及较少提及的麻醉剂溶液。任何外部物体在放入体内时都存在发生感染的危险, 特别是在植入后早期。

涂覆药物、给药、表面浓度和这些植入物的释放动力学特性与手术对矫形植入物所述的相同。此外, 可以将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷加入到用于药物的溶液中(储存溶液、冲洗液、盐水、甘露

糖醇、葡萄糖溶液、脂类、营养液和麻醉剂溶液)以防止通过用于控制患者的感染溶液/流体传播的感染。

M. 与眼植入物相关的感染

眼中医用装置植入物的主要感染为与用于白内障手术的眼内人工晶状体植入相关的眼内炎和使用接触镜片继发的感染。

眼内人工晶状体感染

在美国植入人工晶状体的数量在近十年来已经呈指数上升。目前,每年植入 1 百万以上的眼内晶状体,其中绝大部分(90%)置于眼的前房。眼内炎是人工晶状体放置最常见的感染性并发症且在约 0.3%的手术中发生(每年 3,000 例)。大部分是因手术污染所致且在手术过程的 48 小时内发作。

眼内炎的最常见原因为凝固酶阴性葡萄球菌(主要是表皮葡萄球菌)、金黄色葡萄球菌、肠球菌和奇异变形菌。疾病的症状包括视力模糊、眼痛、头痛、畏光和角膜水肿。与白内障手术相关的眼内炎治疗包括玻璃体切开术和使用全身和/或玻璃体内抗生素疗法。尽管大部分病例不需要摘除晶状体,但是在有并发症的病例中,实例可能永久性受损和/或必须摘除晶状体并在以后置换。有效的人工晶状体涂层可以减少眼内炎的发生率并且还可以减少需要置换人工晶状体的次数,从而使带有这些植入物的患者的发病率较低。

在优选的实施方案中,将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷配制成涂布在人工晶状体成分表面上的涂层。可以以几种方式涂布药物:(a) 作为涂布在晶状体外表面上的涂层;(b) 作为涂在晶状体内(腔)表面上的涂层;(c) 作为涂布两表面的全部或部分上涂层;(d) 和/或混入包括晶状体的聚合物。

给人工晶状体涂覆药物或将药物混入人工晶状体使得在晶状体表面局部获得了杀菌药物浓度,由此降低了细菌定居的发生率和随后感染性并发症的发生,而与药物的全身接触可以忽略不计。尽管对某些活性剂而言,并非需要聚合物载体结合药物,但是几种聚合物载特别适用于该实施方案。特别关注的聚合物载体有:诸如聚氨酯类(例如 ChronoFlex AL 85A [CT

Biomaterials]、HydroMed640TM[CT Biomaterials]、HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials]、HYDROTHANETM [CT Biomaterials])、丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(例如聚(乙烯—丙烯酸)、纤维素衍生的聚合物(例如硝基纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如聚(乙烯-乙烯基乙酸酯))及其混合物。

在制造各种结构和大小的眼内人工晶状体时,确切的给药剂量随晶状体的大小、表面积、设计和涂覆的晶状体部分的不同而改变。然而,某些原则可以应用于本领域的应用中。将药物剂量计算为每单位面积(涂覆的晶状体部分的)上的剂量的函数,可以确定总给药剂量且可以测定适宜的活性药物的表面浓度。应在下列给药指导原则下给予单独使用或联用的优选抗癌药,而与将药物涂布在眼内人工晶状体上的方法无关:

(a) 蒽环霉素类. 将蒽环霉素中的多柔比星用作实例,无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成眼内人工晶状体成分的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布,涂布的多柔比星的总剂量不应超过 25 mg (在 0.1 μ g—25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中,涂布药物总量应在 1 μ g—5 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的眼内人工晶状体部分的表面积的函数的药物量)应在 0.01 μ g-100 μ g/mm² 表面积的范围。在特别优选的实施方案中,应以 0.1 μ g/mm²-10 μ g/mm² 的剂量将多柔比星涂布在眼内人工晶状体表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放多柔比星时,应将上述给药参数与药物从眼内人工晶状体表面的释放速率结合使用,以便在表面上维持 10⁻⁷-10⁻⁴ M 的多柔比星最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的多柔比星浓度(即超过 10⁻⁴ M; 不过,就某些实施方案中而言,较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中,多柔比星从眼内人工晶状体以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中,药物以有效浓度释放 1—12 周。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的多柔比星的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于多柔比星功效的化合物,以两倍于上述参数给予功效为多柔比星一半的化合物等)。

将米托蒽醌用作蒽环霉素的另一个实例，无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成眼内人工晶状体的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布的米托蒽醌的总剂量不应超过 5 mg (在 $0.01\mu\text{g}$ —5 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中，涂布药物总量应在 $0.1\mu\text{g}$ —1 mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的眼内人工晶状体部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $20\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的的范围。在特别优选的实施方案中，应以 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将米托蒽醌涂布在眼内人工晶状体表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放米托蒽醌时，应将上述给药参数与药物从眼内人工晶状体表面的释放速率结合使用，以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的米托蒽醌最低浓度。必须确保表面上的药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的米托蒽醌浓度(即超过 10^{-5} M; 不过，就某些实施方案中而言，较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中，米托蒽醌从眼内人工晶状体表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中，药物以有效浓度释放 1—12 周。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的米托蒽醌的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的；然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于米托蒽醌功效的化合物，以两倍于上述参数给予功效为米托蒽醌一半的化合物等)。

(b) 氟嘧啶. 将氟嘧啶中的 5-氟尿嘧啶用作实例，无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成眼内人工晶状体的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布，涂布的 5-氟尿嘧啶的总剂量不应超过 250 mg (在 $1.0\mu\text{g}$ —250 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中，涂布药物总量应在 $10\mu\text{g}$ —25mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的眼内人工晶状体部分的表面积的函数的药物量)应在 $0.1\mu\text{g}$ — $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 表面积的的范围。在特别优选的实施方案中，应以 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将 5-氟尿嘧啶涂布在眼内人工晶状体表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放 5-氟尿嘧啶时，应将上述给药参数与药物从眼内人工晶状体表面的释放速率结合使用，以便将维持 10^{-4} — 10^{-7} M 的 5-氟尿嘧啶最低浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种类细菌和真菌致死的 5-氟尿嘧啶浓度(即超过

10^{-4} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 5-氟尿嘧啶从眼内人工晶状体表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物以有效浓度释放 1—12 周。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的 5-氟尿嘧啶的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于 5-氟尿嘧啶功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为 5-氟尿嘧啶一半的化合物等)。

(c) 鬼臼毒素. 将鬼臼毒素中的依托泊苷用作实例, 无论是作为聚合物涂层涂布、混入构成眼内人工晶状体的聚合物、还是不使用聚合物载体涂布, 涂布的依托泊苷的总剂量不应超过 25 mg (在 $0.1\mu\text{g}$ —25 mg 的范围)。在特别优选的实施方案中, 涂布的药物总量应在 $1\mu\text{g}$ —5mg 范围。每单位面积上的剂量(即作为药物涂布和/或混入的眼内人工晶状体部分的表面积的功能的药物量)应在 $0.01\mu\text{g}$ — $100\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 表面积的范围。在特别优选的实施方案中, 应以 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ — $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的剂量将依托泊苷涂布在眼内人工晶状体表面。当不同的聚合物和非聚合物涂层以不同速率释放依托泊苷时, 应将上述给药参数与药物从眼内人工晶状体表面的释放速率结合使用, 以便维持 10^{-5} — 10^{-6} M 的依托泊苷浓度。必须确保表面药物浓度超过已知使多种细菌和真菌致死的依托泊苷浓度(即超过 10^{-5} M; 不过, 就某些实施方案中而言, 较低的浓度就足够)。在优选的实施方案中, 依托泊苷从眼内人工晶状体表面释放以便将抗感染活性维持几小时至几个月的期限。在特别优选的实施方案中, 药物以有效浓度释放 1—12 周。从本文提供的讨论中显然应看出具有相似功能活性的依托泊苷的类似物和衍生物(如上所述)可以用于本发明的目的; 然后根据类似物或衍生物与母体化合物相比的相对功效调整上述给药参数(例如以上述参数的一半给予两倍于依托泊苷功效的化合物, 以两倍于上述参数给予功效为依托泊苷一半的化合物等)。

(d) 联合疗法. 基于本文提供的讨论内容显然应看出蒽环霉素类(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和鬼臼毒素(例如依托泊苷)的组合可以用于提高眼内人工晶状体

涂层的抗菌活性。类似地，蒽环霉素(例如多柔比星或米托蒽醌)、氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶)、叶酸拮抗剂(例如甲氨蝶呤)和/或鬼臼毒素(例如依托泊苷)可以与常规的抗生素和/或抗真菌药联用以提高功效。

使用接触镜片继发的角膜感染

接触镜片主要用于校正屈光误差，而且还在白内障术后使用(无晶状体(Aphakie lenses))且"绷带"镜片在角膜创伤后使用。2400 万以上的人配带接触镜片且他们中有许多患有因与接触镜片相关的感染导致的溃疡性角膜炎。这些感染实际上一一般是细菌导致的、是角膜损害/缺损继发的和主要由革兰氏阳性球菌和铜绿假单胞菌导致的。

接触镜片的药物-涂覆与上述对人工晶状体所述的相同。此外，可以将多柔比星、米托蒽醌、5-氟尿嘧啶和/或依托泊苷加入到接触镜片的保存溶液中以防止通过受感染的清洗/彼此溶液传播的感染。

本领域技术人员显然应易于将上述活性剂或其衍生物和类似物用于产生上述组合物的变化形式而不会脱离本发明的实质和范围。

实施例

实施例 1

使用微滴肉汤稀释法进行的 MIC 测定

A.不同革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的 MIC 测定

基本上如下列文献中所述进行 MIC 测定：Amsterdam, D. 1996, “液体培养基中抗菌药的敏感性测试”(Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media), p.52-111. In Loman, V., ed. —《实验室药物中的抗生素》(Antibiotics in laboratory medicine), 第 4 版 Williams 和 Wilkins, Baltimore, MD。简单的说, 在 MIC(使用 96 孔聚苯乙烯微量滴定板(Falcon 1177)在需氧条件下进行的最低抑制浓度试验)中测试不同化合物对在铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯氏菌、大肠杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌分离物的抗菌活性并在 37°C 下 Mueller Hinton 肉汤中保温 24 小时。(MHB 用于除 C721(白色化脓葡萄球菌)外的大部分测试, 其使用 Todd Hewitt 肉汤和流感嗜血菌, 该菌使用嗜血菌属测试培养基(HTM))。试验按一式三

份进行。将结果提供在下表 1 中。

表 1
治疗剂对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的最低抑制浓度

细菌菌株	铜绿假 单胞菌	肺炎克雷伯 氏菌	大肠杆菌	金黄色葡萄 球菌	表皮葡萄 球菌	白色化脓 葡萄球菌
	PAE/K7 99	ATCC13883	UB1005	ATCC25923		
	H187	C238	C498	C622	C621	C721
	Wt	wt	wt	wt	wt	wt
药物	革兰氏-	革兰氏-	革兰氏-	革兰氏+	革兰氏+	革兰氏+
多柔比星	10^{-5}	10^{-6}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
米托蒽醌	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-6}
5-氟尿嘧啶	10^{-5}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-4}
甲氨蝶呤	N	10^{-6}	N	10^{-5}	N	10^{-6}
依托泊苷	N	10^{-5}	N	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}
喜树碱	N	N	N	N	10^{-4}	N
羟基脲	10^{-4}	N	N	N	N	10^{-4}
施铂锭	10^{-4}	N	N	N	N	N
杀结核菌素	N	N	N	N	N	N
2-巯嘌呤	N	N	N	N	N	N
6-巯嘌呤	N	N	N	N	N	N
阿糖胞苷	N	N	N	N	N	N

活性以摩尔浓度计

Wt = 野生型

N = 无活性

B. 抗生素耐药菌的 MIC

在如上所述的 MIC 试验中测试不同浓度的下列化合物对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌和万古霉素耐药的小球菌属临床分离物的抗菌活性：

米托蒽醌、施铂锭、杀结核菌素、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、依托泊苷、2-巯嘌呤、多柔比星、6-巯嘌呤、喜树碱、羟基脲和阿糖胞苷。表现出抑制生长的化合物(MIC 值 $< 1.0 \times 10^{-3}$)包括:米托蒽醌(两种菌株)、甲氨蝶呤(万古霉素耐药的小球菌属)、5-氟尿嘧啶(两种菌株)、依托泊苷(两种菌株)和2-巯嘌呤(万古霉素耐药的小球菌属)。

实施例 2

导管-浸渍涂覆-非生物可降解聚合物

通过在 50℃ 下搅拌的同时将 20g ChronoFlex Al 85A (CT Biomaterials) 溶于 100 mL DMAC: THF (40: 60) 制备涂覆溶液。一旦溶解, 则将该聚合物溶液冷却至室温。将 20 mg 米托蒽醌加入到 2 mL 聚氨酯溶液中。将该溶液搅拌至得到均匀混合物为止。将聚氨酯 7 French 管浸入聚合物/药物溶液且然后取出。使涂覆的管风干(80℃)。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 3

导管-浸入涂覆-生物可降解的聚合物

通过将 2 g PLG (50: 50) 溶于 10 mL 二氯甲烷 : 甲醇(70: 30) 制备涂覆溶液。一旦溶解, 则将 20mg 米托蒽醌加入到该聚合物溶液中。一旦该溶液成为均匀溶液, 则将聚氨酯 7 French 管浸入该溶液且然后取出。使涂覆管风干。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 4

导管-浸入涂覆-仅药物

将 1 mL 甲醇加入到 20 mg 米托蒽醌中。将聚氨酯 7 French 管浸入该溶液且然后取出。使涂覆的管风干。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 5

导管-浸入涂覆-药物浸渍

将 0.6 mL 甲醇加入到 20 mg 米托蒽醌中。缓慢加入 1.4 mL DMAC。将聚氨酯 7 French 管浸入该溶液。在不同时间期限(2 分钟、5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟)后,取出管。使涂覆的管风干(80℃)。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 6

鼓膜造孔管-浸入涂覆-非生物可降解的聚合物

通过在 50℃下搅拌的同时将 20g ChronoFlex Al 85A (CT Biomaterials) 溶于 100 mL DMAC: THF (50: 50)制备涂覆溶液。一旦溶解,则将该聚合物溶液冷却至室温。将 20 mg 米托蒽醌加入到 2 mL 聚氨酯溶液中。将该溶液搅拌至得到均匀混合物为止。将不锈钢鼓膜造孔管浸入聚合物/药物溶液且然后取出。使涂覆的管风干(80℃)。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 7

导管-浸入涂覆-非生物可降解的聚合物

通过在 50℃下搅拌的同时将 20g ChronoFlex Al 85A (CT Biomaterials) 溶于 100 mL THF 制备涂覆溶液。一旦溶解,则将该聚合物溶液冷却至室温。将 20 mg 依托泊苷加入到 2 mL 聚氨酯溶液中。将该溶液搅拌至得到均匀混合物为止。将聚氨酯 7 French 管浸入聚合物/药物溶液且然后取出。使涂覆的管风干(80℃)。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 8

导管-浸入涂覆-生物可降解的聚合物

通过 2 g PLG (50: 50)溶于 10 mL 二氯甲烷 : 甲醇(70: 30)制备涂覆溶液。一旦溶解,则将该聚合物溶液冷却至室温。将 20 mg 依托泊苷加入到该聚合物溶液中。一旦该溶液成为均匀溶液,则将聚氨酯 7 French 管浸入聚合物/药物溶液且然后取出。使涂覆的管风干。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 9

导管-浸入涂覆-仅药物

将 1 mL THF 加入到 20 mg 依托泊苷中。将聚氨酯 7 French 管浸入该溶液且然后取出。使涂覆的管风干。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 10

导管-浸入涂覆-药物浸渍

将 0.6 mL 甲醇加入到含有 20 mg 依托泊苷的 1.4 mL DMAC 中。缓慢加入 1.4 mL DMAC。在不同时间期限(2 分钟、5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟)后, 取出管。使涂覆的管风干(80°C)。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 11

鼓膜造孔管-浸入涂覆-非生物可降解的聚合物

通过在 50°C 下搅拌的同时将 20g ChronoFlex Al 85A (CT Biomaterials) 溶于 100 mL DMAC: THF (50: 50)制备涂覆溶液。一旦溶解, 则将该聚合物溶液冷却至室温。将 20 mg 依托泊苷加入到 2 mL 聚氨酯溶液中。将该溶液搅拌至得到均匀混合物为止。将不锈钢鼓膜造孔管浸入聚合物/药物溶液且然后取出。使涂覆的管风干(80°C)。然后在真空中干燥样品以进一步减少涂层中残留的溶剂。

实施例 12

多柔比星与聚合物涂覆的装置的共价结合

将进行和不进行氧等离子预处理步骤的一段聚氨酯 7 French 管浸入 5% (w/w)聚(乙烯-丙烯酸)在 THF 中的溶液。将样品在 45°C 下干燥 3 小时。然后将涂覆的管浸入含有 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDC)和 20 mg/mL 多柔比星的水: 甲醇(30: 70)溶液。在不同时间(15 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟)后, 从溶液中取出管并在 60°C 下干燥 2 小时, 随

后真空干燥 24 小时。

实施例 13

多柔比星与装置表面的共价结合

将进行氧等离子预处理步骤的一段聚氨酯 7 French 管浸入含有 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDC)和 20 mg/mL 多柔比星的水：甲醇(30：70)溶液。在不同时间(15 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟)后，从溶液中取出管并在 60℃下干燥 2 小时，随后真空干燥 24 小时。

实施例 14

5-氟尿嘧啶浸入聚氨酯导管

通过将 100 mg 5-氟尿嘧啶溶入 20ml 无水甲醇制备溶液。将聚氨酯导管浸入该溶液 16 小时。将该导管在 50℃下真空干燥 16 小时。

实施例 15

米托蒽醌浸入聚氨酯导管

通过将 20 mg 米托蒽醌-2HCl 溶入 20ml 无水甲醇制备溶液。将聚氨酯导管浸入该溶液 16 小时。将该导管在 50℃下真空干燥 16 小时。

实施例 16

多柔比星浸入聚氨酯导管

通过将 20 mg 多柔比星-HCl 溶入 20ml 无水甲醇制备溶液。将聚氨酯导管浸入该溶液 16 小时。将该导管在 50℃下真空干燥 16 小时。

实施例 17

使用 5-氟尿嘧啶的聚氨酯浸入涂覆

在 55℃下通过将 125 mg 5-氟尿嘧啶和 2.5 g Chronoflex AL85A (CT Biomaterials)溶于 50 ml THF 制备溶液。将该溶液冷却至室温。在聚氨酯导管的一端称重并浸入该溶液且然后立即取出。将该过程重复 3 次，每次浸入过程之间有 1 分钟间隔时间用于干燥。将导管在 50℃下真空干燥 16

小时。

实施例 18

使用 5-氟尿嘧啶和棕榈酸的聚氨酯浸入涂覆

在 55°C 下通过将 125 mg 5-氟尿嘧啶、62.5 mg 棕榈酸和 2.437 g Chronoflex AL85A (CTBiomaterials) 溶于 50 ml THF 制备溶液。将该溶液冷却至室温。在聚氨酯导管的一端称重并浸入该溶液且然后立即取出。将该过程重复 3 次，每次浸入过程之间有 1 分钟间隔时间用于干燥。将导管在 50°C 下真空干燥 16 小时。

实施例 19

使用 NAFION 和米托蒽醌的导管浸入涂覆

在导管的一端称重并浸入 5% Nafion 溶液(Dupont)且然后立即取出。将该过程重复 3 次，每次浸入过程之间有 1 分钟间隔时间用于干燥。将导管在室温下干燥 2 小时。用 1 mg 米托蒽醌-2HCl 在 40 ml 去离子水中制备溶液。将导管浸入该溶液 5 分钟且然后用去离子水洗涤并在室温下干燥。

实施例 20

使用 NAFION 和多柔比星的导管浸入涂覆

在导管的一端称重并浸入 5% Nafion 溶液(Dupont)且然后立即取出。将该过程重复 3 次，每次浸入过程之间有 1 分钟间隔时间用于干燥。将导管在室温下干燥 2 小时。用 1 mg 多柔比星-HCl 在 40 ml 去离子水中制备溶液。将导管浸入该溶液 5 分钟且然后用去离子水洗涤并在室温下干燥。

实施例 21

释放缓冲液的制备

通过将 8.22 g 氯化钠、0.32 g 磷酸二氢钠(一水合物)和 2.60 g 磷酸氢二钠(无水)加入到烧杯中制备释放缓冲液。加入 1 L HPLC 级水并将该溶液搅拌至所有盐均溶解。如果需要，使用 0.1 N NaOH 或 0.1 N 磷酸将该溶液的 pH 调节至 pH 7.4±0.2。

实施例 22

测定治疗剂从导管中的释放分布的释放研究

将加载有治疗剂的导管样品放入 15 mL 培养管。向该培养管中加入 15 mL 释放缓冲液(实施例 21)。用特氟隆衬的螺帽密封该管并放在 37℃ 烘箱内的旋转轮上。在不同时间点从培养管内取出缓冲液并用新制的缓冲液替代。然后对取出的缓冲液分析在该缓冲溶液中含有的治疗剂的量。

实施例 23

释放缓冲剂中治疗剂的 HPLC 分析

使用下列色谱条件对释放介质中的治疗剂的量进行定量：

治疗剂	柱	流动相	流速(mL/ 分钟)	试验时间 (分钟)	注射体积 (μ L)	检测波 长(nm)
5-氟尿 嘧啶	YMC ODS-AQ 150x4.6 mm, 5 μ m	PBS, pH 6.8	1	8	100	268
多柔比 星	ACE 5 (V02-742) 150x4 mm	20% CAN, 26%甲 醇, 54%PBS (pH 3.6)	1	10	10	254
米托蒽 醌	ACE 5 C18, 150x4 mm, 5 μ m	磷酸盐缓冲液 (pH 2.3)	1	4	10	658

实施例 24

棕榈酸对 5-氟尿嘧啶从聚氨酯薄膜中的释放曲线的作用

用 THF 制备 25%(w/v) Chronoflex AL 85A (CT Biomaterials)溶液。将 50 mg 5-氟尿嘧啶称入 4 支玻璃闪烁小瓶中。向每一小瓶中加入不同量的棕榈酸。将 20 mL 聚氨酯溶液加入到各闪烁小瓶中。在 37℃ 下将样品旋转至固体全部溶解。然后使用流延刀在一片衬垫上将样品塑成薄膜。使样

品风干且然后在真空中干燥过夜。将这些样品的部分进行释放研究(实施例 22)。附图 1 表示棕榈酸对 5-氟尿嘧啶释放曲线的作用。

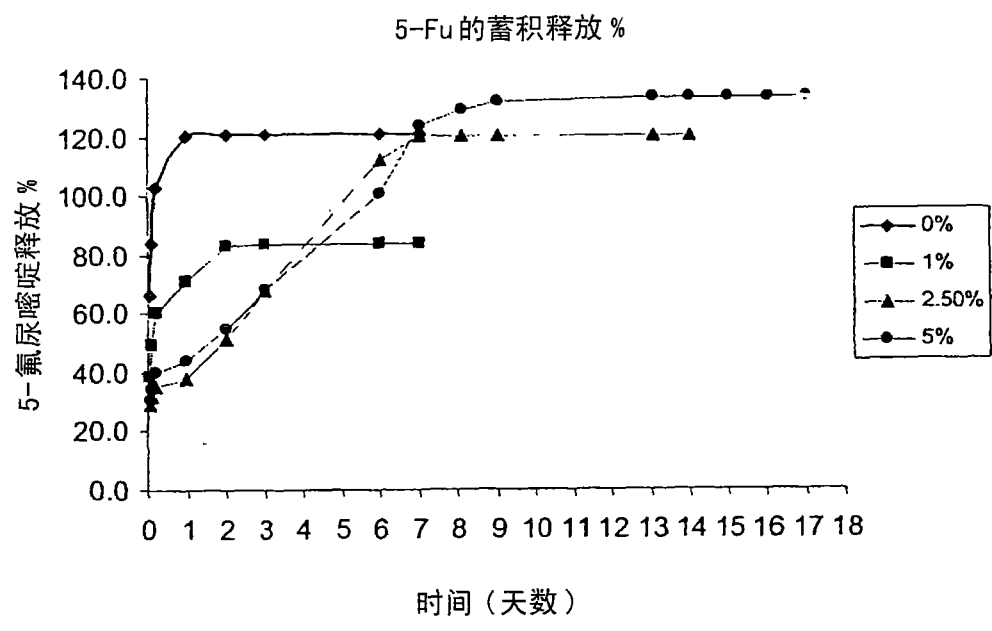
实施例 25

测试药物浸渍的导管对不同细菌菌株的径向扩散试验

将过夜细菌培养基按照 1:5 稀释至终体积为 5 ml 新鲜 Mueller Hinton 肉汤。然后使 100 μ l 稀释的细菌培养物扩散在 Mueller Hinton 琼脂平板上。将含有药物或不含药物的测试材料(例如导管)放在平板的中心。例如, 导管一般有 1 cm 长且直径约为 3 mm(可以由聚氨酯、硅或其它合适的材料制成)并通过加入涂覆或通过使用药物浸渍的涂层加载药物。将该平板在 37°C 下保温 16-18 小时。然后测量测试材料周围的清洁区(例如从导管到细菌生长受到抑制的距离), 表明细菌生长程度受到遏制。可以测试的各种细菌菌株包括、但不限于如下: 大肠杆菌 C498 UB1005、铜绿假单胞菌 H187、金黄色葡萄球菌 C622 ATCC 25923 和表皮葡萄球菌 C621。

检验涂覆了几种浓度(2.5 mg/mL 和 5.0 mg/mL)的 5-氟尿嘧啶的 1 cm 聚氨酯导管对金黄色葡萄球菌的作用。用 2.5mg/mL 5-氟尿嘧啶溶液涂覆并放在如上所述的 Mueller Hinton 琼脂平板上的导管周围的抑制区为 35x39 mm, 而就用 5.0 mg/mL 5-氟尿嘧啶涂覆的导管而言为 30x37 mm。不使用药物的导管没有显示出抑制区。这些结果证实了导管上涂覆 5-氟尿嘧啶在抑制金黄色葡萄球菌生长上的功效。

尽管本文为解释目的描述了本发明的具体实施方案, 但是显然可以根据上述描述进行各种修改而不会脱离本发明的实质和范围。因此, 本发明并不限于它们, 而由后附的权利要求限定。



棕榈酸对 5-氟尿嘧啶从聚氨酯
样品中的释放曲线的作用

图 1