



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1859918 B

(45) 授权公告日 2010.07.07

(21) 申请号 200480028282.0
 (22) 申请日 2004.08.27
 (30) 优先权数据
 60/510,684 2003.10.09 US
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2006.03.29
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/CA2004/001579 2004.08.27
 (87) PCT申请的公布数据
 W02005/032562 EN 2005.04.14
 (73) 专利权人 罗伯特·约翰·佩特雷拉
 地址 加拿大安大略省
 (72) 发明人 罗伯特·约翰·佩特雷拉
 (74) 专利代理机构 北京连和连知识产权代理有
 限公司 11278
 代理人 姜兆元
 (51) Int. Cl.
 A61K 31/728 (2006.01)
 A61P 19/04 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 03041724 A1, 2003.05.22, 说明书第9页
 倒数第二段至第10页第二段。
 蒋丽霞等. 透明质酸及其衍生物在医
 学上的应用. 中国修复重建外科杂志 14

5. 2000, 14(5), 第315-318页。
 J. Karlsson et al. Comparison of
 two hyaluronan drugs and placebo in
 patients with knee osteoarthritis.
 A controlled, randomized, double-
 blind, parallel-design multicentre study.
 Rheumatology 41. 2002, 41 第1241页左栏最后一
 段。
 福岛等. 对髌胫束炎的 Artz 的使用经
 验. 药理和治疗 (Jpn Pharmacol Ther) 21
 7. 1993, 21(7), 第329页左栏第7-11行, 右栏第
 6-8行、第331页左栏倒数第5-7行、第332页右
 栏倒数第2行至第333页左栏第1行。
 罗瑞明. 透明质酸(HA)的国内外研究现
 状. 宁夏农学院学报 22 1. 2001, 22(1), 第
 62-64页。
 宗田大. 对膝痛的透明质酸制剂的注射疗
 法. 诊断和治疗 38 8. 2001, 38(8), 第710页右
 栏第四段, 第713页左栏第二段。

审查员 陈红霞

权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称
 透明质酸在制备治疗急性和过劳扭伤、拉伤
 的药物中的应用

(57) 摘要
 本发明涉及一种治疗动物或人软组织的急性
 或慢性损伤的方法, 该方法包括在上述损伤软
 组织周围施用一疗效剂量的 HA。该方法通过向关节
 周围施用包括 HA 和药用载体的组合物, 来治疗扭
 伤、拉伤和胫骨痛症。本发明可用于促进其他对扭
 伤或拉伤的伴随治疗的效果。

CN 1859918 B

1. 一种通过施用于损伤软组织周围来治疗动物或人软组织的急性或慢性损伤的组合物,其特征在于由有效治疗量的透明质酸和药用载体组成,其中透明质酸的分子量为大于 500kDa 而小于 750kDa,透明质酸的含量为每剂 8-10mg,该透明质酸的体积剂量为 0.8-1.0ml。

2. 透明质酸在制备权利要求 1 所述的通过施用于损伤软组织周围来治疗动物或人软组织的急性或慢性损伤的组合物中的应用,其特征在于透明质酸的分子量为大于 500kDa 而小于 750kDa,透明质酸的含量为每剂 8-10mg,该透明质酸的体积剂量为 0.8-1.0ml。

3. 根据权利要求 2 所述的应用,其特征在于所述损伤软组织周围为关节周围和 / 或韧带周围。

4. 根据权利要求 3 所述的应用,其特征在于所述关节周围为踝关节周围。

5. 一种通过施用于损伤软组织周围来治疗动物或人的扭伤、拉伤或胫骨痛症的组合物,其特征在于由有效治疗量的透明质酸和药用载体组成,其中透明质酸的分子量为大于 500kDa 而小于 750kDa,透明质酸的含量为每剂 8-10mg,该透明质酸的体积剂量为 0.8-1.0ml。

6. 透明质酸在制备权利要求 3 所述的通过施用于损伤软组织周围来治疗动物或人的扭伤、拉伤或胫骨痛症的组合物中的应用,其特征在于透明质酸的分子量为大于 500kDa 而小于 750kDa,透明质酸的含量为每剂 8-10mg,该透明质酸的体积剂量为 0.8-1.0ml。

7. 根据权利要求 6 所述的应用,其特征在于所述损伤软组织周围为髌胫骨束周围。

透明质酸在制备治疗急性和过劳扭伤、拉伤的药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及使用透明质酸治疗动物和人的扭伤与拉伤。

背景技术

[0002] 每年有千百万人因为韧带（扭伤）或肌腱结构（拉伤）发生急性损伤或过劳损伤而接受治疗。扭伤可分为一级（韧带轻度撕裂）、二级（韧带较大程度撕裂，出现血凝块和中等功能损伤）和三级扭伤（韧带完全断裂，功能和机械稳定性丧失）。症状包括疼、热、红、肿和功能丧失。扭伤治疗主要是抗炎和镇痛。轻度至中等扭伤（一级和二级）的治疗通常是在家里对扭伤部位进行停止活动、冷敷、加压包扎和患肢抬高的处理（这就是所谓的“RICE”治疗，RICE 为 rest-ice-compression-elevation 的缩写），并服用非甾体抗炎药（NSAIDs）抗炎镇痛，如阿司匹林、布洛芬和萘普生，或者用各种器材将扭伤部位固定住，如支架或石膏绷带。严重损伤可能需要上夹板、铸石膏模，甚至做手术固定。拉伤可能是由肌腱单元的创伤，或者是非适度或过劳损伤引起，症状表现为疼、肿、受伤肌肉活动困难。拉伤治疗包括冷或热加压、固定和 / 或服用非甾体抗炎药。扭伤和拉伤会损害韧带或肌腱结构，包括但不限于和以下关节和器官相连的韧带和腱：脚、足底筋膜、踝、膝盖、膝骨 - 股骨结构、髌、髂胫束、背、肩、肘、腕、手、颞和颈。

[0003] 透明质酸（后面简称“HA”），也称作玻璃酸、透明质酸盐或透明质酸钠，它是所有关节组织中的一种大量非硫酸化的葡胺聚糖。HA 是一种天然的线性多聚糖，包含（ β -1, 4）-D- 葡糖醛酸 -（ β -1, 3）-N- 乙酰基 -D- 氨基葡糖的双糖单位。HA 以一种高分子量多聚体（约 10^6 - 10^7 Da）的形式存在于自然界。正常人的滑液中，HA 的分子量大约在 $6-7 \times 10^6$ Da 之间，浓度约 2-4mg/ml。滑膜细胞合成的 HA 使滑液具有粘弹性，对维持软骨的营养状态起重要作用。关节炎中 HA 的浓度和分子量均降低。已发现向关节腔注射外源性高分子量 HA（大于 5×10^6 Da），可改善骨关节炎或类风湿关节炎患者的功能（Maheu 等，*Int. J. Clin. Pract.* 56 :804-813, 2002 ;Matsuno 等，*Inflamm. Res.* 48 :154-159, 1999）。三到五周的关节腔注射可显著改善骨关节炎患者的疼痛和功能状态，停止治疗后疗效可持续至少 6 个月到 1 年（Maheu 等，*Int. J. Clin. Pract.* 56 :804-813, 2002）。据信，关节腔注射 HA 可以使骨关节炎中观察到的 HA 降解反应逆向进行，恢复滑液粘性（粘弹性补充疗法）（Balazs 和 Denlinger, *J. Rheumatol.* 20 :3-9, 1993）。还发现关节腔注射 HA 可改善膝盖急性损伤患者的关节功能（Zattono 等，*Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 15 :53-69, 1995）。尽管提到关节腔注射 HA 可用于各种情况，但由于关节腔注射过程中，关节腔的定位比较困难，所以其治疗过程非常复杂。注射不当可能会导致各种并发症。

[0004] 已知大多数对扭伤和拉伤的医疗办法，不管是抗炎还是 / 或者镇痛，都已证明作用不够充分。多数治疗的疗效有限，或者副作用明显。

[0005] 所以，仍需要研发治疗扭伤和拉伤的新型制剂和方法。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种对需要治疗的动物或人的扭伤和 / 或拉伤的治疗方法。该方法包括施用透明质酸, 其中透明质酸是在受治疗软组织周围施用。软组织可选自但不限于肌肉、筋膜、腱和韧带。具体来说, 该方法包含选自在关节周围、韧带周围、筋膜周围和肌腱周围施用的施用方式。

[0007] 现在对在受伤软组织周围施用 HA 治疗像扭伤和拉伤等软组织损伤的方法作出说明。这是相对前述的其他临床指征所使用的关节腔施用 HA 而言的。具体来说当组织是韧带或肌腱时, 在受伤或容易受伤的韧带或肌腱组织的关节周围、韧带周围、筋膜周围或肌腱周围施用 HA, 会产生一种内部支架或生物适合的内部支撑物 (即内部支具或支架), 给受伤组织提供结构以及形态、功能稳定性, 从而使受伤组织开始愈合。在损伤愈合时, 这种支撑通过限制受伤部位进行使损伤进一步恶化的运动, 并且 / 或者防止损伤进一步恶化, 来保护受伤部位。本发明的方法在制备和施用时比较简单。HA 的稳定性强, 在最小毒性剂量下仍有疗效。

[0008] 本发明的方法是使用约 0.3-3000kDa (之间的任何范围) 有效剂量的纯 HA 来治疗动物或人的扭伤或拉伤。

[0009] 具体来说, 所属技术领域的技术人员应该知道, HA 可以以包含适合药用载体的组合物形式提供。

[0010] 本发明的一个方面是提供治疗症状为组织损伤和 / 拉伤的受伤软组织的方法, 该治疗方法包括给上述受伤软组织施用 HA, 其中上述施用是在关节周围、韧带周围、筋膜周围或肌腱周围施用。

[0011] 本发明的另一方面是在关节周围、韧带周围、筋膜周围和 / 或肌腱周围施用 HA 来治疗扭伤和 / 或拉伤的软组织。软组织可以包括但不限于肌肉、筋膜、腱和韧带。

[0012] 本发明的再一方面是在关节周围、韧带周围、筋膜周围和 / 或肌腱周围施用 HA 来治疗胫骨痛症。

[0013] 本发明的一个方面是提供一种有效治疗包括人在内的动物的韧带扭伤或肌腱拉伤的方法。具体来说, 是在关节周围 (韧带周围、筋膜周围和 / 或肌腱周围) 施用 HA。

[0014] 本发明的另一方面是提供一种治疗扭伤或拉伤且对受体毒性最小的方法。

[0015] 本发明的再一方面是一种形成内部支架的方法, 来提供结构、形态功能稳定性, 使包括但不限于韧带、腱和肌肉的结构开始愈合。

[0016] 本发明的再一方面是一种提供内部支架或内部支撑物 (即内部支具或支架), 来提供结构、形态功能稳定性, 使扭伤和 / 或拉伤组织开始愈合, 然后在关节周围 (韧带周围、筋膜周围和 / 或肌腱周围) 施用 HA。

[0017] 本发明的再一方面是一种促进对包括人在内的动物扭伤或拉伤的伴随治疗的方法。具体来说, 这种治疗可包括但不限于使用 NSAIDs (例如但不限于阿斯匹林、布洛芬和萘普生), 环加氧酶-2 抑制剂、皮质甾类

[0018] 本发明的再一方面是一种促进对包括人在内的动物扭伤或拉伤的伴随治疗的方法。具体来说, 这种治疗可包括但不限于使用 NSAIDs (例如但不限于阿斯匹林、布洛芬和萘普生), 环加氧酶-2 抑制剂、皮质甾类药物和 RICE 法。

[0019] 本发明的另一方面是一种促进扭伤或拉伤恢复的方法。

- [0020] 本发明的另一方面是提供一种促进对扭伤或拉伤的物理治疗的方法。
- [0021] 本发明的另一方面是提供一种促进对扭伤或拉伤进行热敷或冷敷治疗的愈合效果的方法。
- [0022] 本发明的另一方面是提供一种促进对扭伤或拉伤进行超声波治疗的愈合效果的方法。
- [0023] 本发明的另一方面是提供一种促进对扭伤或拉伤进行电刺激治疗的愈合效果的方法。
- [0024] 本发明的再一方面是一种促进对扭伤或拉伤进行加压治疗的愈合效果的方法。
- [0025] 本发明的又一方面是一种促进对扭伤或拉伤进行抬升治疗的愈合效果的方法。
- [0026] 本发明的另一方面是提供一种促进对扭伤或拉伤进行固定治疗的愈合效果的方法。其中,这种固定的器材包括但不限于支架或石膏绷带。
- [0027] 本发明的又一方面是一种促进对扭伤或拉伤进行手术治疗的愈合效果的方法。
- [0028] 在阅读了以下对公开的实施例和权利要求所作的详细说明后,本发明的上述以及其他目的、特征和优点将会显而易见。

具体实施方式

- [0029] 本发明涉及一种新颖的治疗肌肉、筋膜、腱和韧带等受伤软组织的方法。本发明中,施用分子量为 0.3-3000kDa、使病情缓解的疗效剂量的 HA,来治疗诸如扭伤、拉伤或胫骨痛症的损伤。这种损伤可以是急性或慢性损伤。HA 会形成一个支架,来提供结构和形态功能稳定性,并在其施用后使扭伤和 / 拉伤开始愈合。
- [0030] 具体来说,这种损伤可以是前胫骨肌肉从骨头上撕裂的胫骨痛症。HA 可以单独施用,也可以制成包含药用载体的药物组合物。
- [0031] 本发明的方法可以和所属技术领域的普通技术人员常用的治疗扭伤和 / 或拉伤的已知方法配合使用。这些治疗方法包括但不限于使用非甾类抗炎药 (NSAIDs)、RICE 治疗、石膏绷带、支架、环加氧酶-2 抑制剂、皮质甾类药物、恢复、物理治疗、热敷和 / 或冷敷治疗、超声波、电治疗、手术及其组合。
- [0032] HA 是在受伤组织的外部(即周围、附近)施用,通过这种方式,它可在关节周围、韧带周围和 / 或肌腱周围施用。关节周围注射方法是所属技术领域的普通人员已知的方法。通常是在关节附近进行皮下注射,特别是肌腱和韧带的根部或头部附近(韧带周围和 / 或肌腱周围)。虽然不想受以下观点的限制,但据信 HA 会渗透到组织界面的周围和界面之间,来支撑支架上的这些组织,作为促进愈合过程的内部支架形式。
- [0033] 这里使用的“透明质酸 (HA)”包括但不限于玻璃酸、透明质酸盐、透明质酸的盐类、透明质酸同源物、透明质酸类似物、透明质酸衍生物、透明质酸配合物、透明质酸酯、透明质酸片段、透明质酸亚单位,它们都能形成内部支架,提供结构和形态功能稳定性,在关节周围使用后开始愈合,还能促进扭伤和 / 或拉伤所用的其他治疗药物的活性。
- [0034] 本发明所用的 HA 可以是所属技术领域的技术人员知道的、具有不同分子量的各

种形式。具体来说,HA 的平均分子量约为 30-750kDa、50-750kDa、500-750kDa、大约 30kDa 到 750kDa 以上,或者约大于 750kDa。这些 HA 形式中没有约小于 30kDa 的类型。本发明可使用的其他形式包括平均分子量约为 30-750kDa、50-750kDa、500-750kDa、大约 30kDa 到 750kDa 以上,或者大于 750kDa,还包括分子量约小于 30kDa 的 HA。在一实施例中,本发明使用的 HA 的平均分子量约为 30-750kDa、50-750kDa、500-750kDa、大约 30kDa 到 750kDa 以上,或者大于 750kDa,还包括分子量约为 24kDa 的 HA 类型。

[0035] 在本发明的一个方面,本发明使用的 HA 形式的平均分子量小于 50kDa,或小于 30kDa。在一实施例中,可在本发明中使用的 HA 的平均分子量约为 24kDa。在另一实施例中,可使用的 HA 的平均分子量约在 0.3-30kDa 之间。在另一实施例中,可使用的 HA 的平均分子量约在 10-30kDa 之间。

[0036] HA 具有非常粘、带负电和亲水的特性。对 HA 进行分离、纯化、分馏或修饰的各种方法都是所属技术领域的技术人员熟知的方法。还可以从所属技术领域的技术人员都知道的很多经销商或制造商那里很容易的购买到各种形式的 HA,如加拿大 Bioniche Life Sciences 公司、美国 AnikaTherapeutics 公司、瑞士 Chemedica 公司、意大利 Fidia 公司、美国 Genzyme (Biomatrix) 公司、美国 Hyalologic 公司、美国 Hyalose 公司、美国 Lifecore 公司、日本 Seigakaku 公司、意大利 Societa Prodotti Antibiotici 公司和日本 Tedec Meiji 公司。还可以从下面的供应商购买到特定的透明质酸组合物:BioMatrix 公司, Ridgefield, N. J. 公司 (Synvisc™, hylan 流体和 lylan 凝胶的比例为 90 : 10),意大利 Fidia S.p.A., Abano Terme 公司 (Hyalgan™,从公鸡鸡冠提取的透明质酸钠(分子量约 500,000-700,000)),日本东京科研制药株式会社 (Artz™,从公鸡鸡冠提取的 1%透明质酸溶液,分子量约 700,000),瑞典 Pharmacia AB, Stockholm 公司 (Healon™,从公鸡鸡冠提取的透明质酸钠,分子量约 4×10^6),美国马萨诸塞州剑桥 Genzyme 公司 (Surgicoat™,重组透明质酸),美国新罕布什尔州朴次茅斯市 PronovaBiopolymer 公司。(透明质酸 FCH,从兽疫链球菌培养物中制备的高分子量透明质酸(例如分子量约 $1.5-2.2 \times 10^6$);透明质酸盐 MV,分子量约 $1.0-1.6 \times 10^6$,以及透明质酸盐 LV,分子量约 $1.0-1.6 \times 10^6$);瑞士 Calbiochem-Novabiochem AB, Lautelfingen(从链球菌变种中制备的透明质酸的钠盐(1997 年公司目录号 385908));美国纽约州帕切斯市 Intergen 公司(从公鸡鸡冠提取的透明质酸,分子量大于 1×10^6);伊利诺州芝加哥市 Diosynth 公司和新泽西州埃迪逊市 Amerchol 公司和日本东京协和发酵工业株式会社。

[0037] 这里所用的“结构”是指与包括但不限于韧带、筋膜和肌肉的关节有关的结构。

[0038] 这里所用的“反应”一词是指在关节周围施用后,通过形成提供结构的内部支架来改善扭伤和 / 或拉伤。

[0039] 这里所用的“促进”是指大于添加剂程度的协同作用程度

[0040] 这里所用的“协同作用”是指两个以上的制剂之间的相互协调作用。

[0041] 本发明提供一种在受伤软组织附近(周围)施用 HA 的方法。HA 可单独提供,也可以包含 HA 和药用载体的组合物形式提供,其中,在例如有扭伤、拉伤或胫骨痛症的动物(包括人)的关节周围、韧带周围、筋膜周围施用一定量的上述组合物,来形成可提供结构的内部支架,并减轻和 / 或消除损伤的相关症状。这种 HA 组合物可单独用于治疗扭伤和 / 拉伤,也可和其它治疗形式结合使用,以促进扭伤和 / 拉伤的疗效。其它的制剂和治疗方法包括

但不限于抗炎药、NSAIDs、皮质甾类药物、环加氧酶-2 抑制剂、RICE 治疗、物理治疗、恢复治疗、热敷和冷敷治疗、超声波治疗、电治疗（如常用于治疗肌骨骼和关节损伤的压电和其它形式经皮电治疗）、抬高、加压、固定、固定器材、支架、石膏绷带和手术。

[0042] 以下方法可增强 HA 的疗效，该方法包括但不限于，用化学方法补充 HA、将 HA 络合到生物或化学载体上、或者将 HA 连接到组织型或细胞型定向配体或抗体上。

[0043] 给动物（包括人）施用有效剂量的 HA 的治疗手段可预防、治疗或消除急性或慢性软组织疾病，该疾病包括但不限于扭伤、拉伤和胫骨痛症。

[0044] 药用载体

[0045] HA 可单独施用，也可和药物载体一起施用，该载体包括但不限于液体载体、固体载体或二者结合。

[0046] 液体载体为水载体、非水载体或二者结合，包括但不限于：水悬浮液、二甲基亚砜、乙醇、油乳剂、油包水乳剂、双相佐剂（water-in-oil-in-water）、临配（site-specific）乳剂、稳定（long-residence）乳剂、粘性乳剂、微乳液和纳米乳液。固体载体为生物载体、化学载体或二者结合，包括但不限于：粒子、微粒子、纳米粒子、微球体、纳米球体、细菌细胞壁提取物和可生物降解或不可生物降解的天然或合成聚合物。使 HA 络合到固体载体上的方法包括但不限于直接吸附到固体载体表面、直接或者通过连接部分和固体载体表面共价结合、与用作固体载体的聚合物共价结合或静电结合。另外，也可补充非离子或离子聚合物，如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯（TWEENS），使 HA 固定。

[0047] 优选的水载体包括但不限于水、盐水和药用缓冲液，如磷酸缓冲液。优选的非水载体包括但不限于矿物油或中性油，其包括但不限于甘油二酯、甘油三酯、磷脂、脂、油及其混合物，其中油含有适当比例的多不饱和与饱和脂肪酸。例如包括但不限于大豆油、菜籽油、棕榈油、橄榄油和 myglyol，其中脂肪酸可以是饱和或不饱和脂肪酸。另外，尽管已使用了用来向反应细胞提供药物组合物的药用载体，但是也还可使用赋形剂。这些赋形剂包括但不限于抗氧化剂、缓冲液和抑菌剂，还可以包括悬浮剂和增稠剂。

[0048] 组合治疗

[0049] HA 可单独施用，也可以和其它治疗形式结合施用，其他形式包括但不限于抗炎药、NSAIDs、皮质甾类药物、环加氧酶-2 抑制剂、RICE 治疗、物理治疗、恢复治疗、热敷和冷敷治疗、超声波治疗、电治疗、抬高、加压、固定、固定器材、支架、石膏绷带和手术。上述治疗剂，如抗炎药、NSAIDs、皮质甾类药物和环加氧酶-2 抑制剂，可按照所属技术领域的普通技术人员熟知的剂量和给药途径施用。例如，抗炎药、NSAIDs、皮质甾类药物和环加氧酶-2 抑制剂可口服。皮质甾类药物还可通过静脉局部施用到关节中或者以皮质甾类药物施用领域内的普通技术人员熟知的其它途径施用。

[0050] 根据本发明，HA 的施用途径包括但不限于关节周围、韧带周围、筋膜周围或肌腱周围注射。可以使用所属技术领域的技术人员熟知的任何适合器材，如注射器，来注射 HA 或 HA 组合物。

[0051] 具体来说，HA 的每剂施用量约为 0.001-1000mg，更具体的是约为 0.1-100mg、1-10mg 和 0.1-5mg。每剂体积可约为 0.01-5.0 毫升 / 剂，具体来说约为 0.1-2.0 毫升 / 剂、0.5-1.0 毫升 / 剂或 0.01-1.0 毫升 / 剂。组合物溶液中，HA 的浓度可以约为 5-100mg/ml，具体来说是 5-50mg/ml 以及它们之间的任何范围。HA 通常在扭伤、拉伤或胫骨痛症部位的

周围施用。

[0052] HA 单独施用或者与其它治疗形式结合施用、剂量、安排和使用方法应该由使用所属技术领域的技术人员熟知方法的医生来决定,并取决于疾病类型、病情严重程度、疾病部位和其它临床因素,如受治疗者的身高、体重和身体状况。同样,HA 可以由医生控制使用 1 次、2 次或多次,并由医生控制使用量和使用浓度。HA 或者 HA 与其它治疗形式结合可以在单剂治疗、多剂治疗中使用或施用,或者按治疗方案,在和受治疾病、受体状况和使用途径相宜的一段时间内持续注射。另外,可以在使用 HA 之前、同时或之后使用或施用上述治疗剂和治疗方法。

[0053] 以下实施例将对本发明做进一步说明,但并非对其加以任何限制。相反,所属技术领域的技术人员阅读本说明书后,在不脱离本发明精神和 / 或权利要求范围的情况下,对本发明的各种其他实施例、各种更改和等同替换会显而易见。

[0054] 实施例 1

[0055] HA 制备

[0056] HA 的平均分子量可以为 30-750kDa、50-750kDa、500-750kDa、30kDa 到 750kDa 以上,或者大于 750kDa。这些 HA 形式中没有小于 30kDa 的 HA 类型。本发明可使用的其他形式包括平均分子量为 30-750kDa、50-750kDa、500-750kDa、30kDa 到 750kDa 以上,或者大于 750kDa 的 HA,还包括分子量小于 30kDa 的 HA,其包括分子量为 0.3-30kDa、10-30kDa 或约 24kDa 的 HA。在一实施例中,本发明使用的 HA 的平均分子量为 30-750kDa、50-750kDa、500-750kDa、30kDa 到 750kDa 以上,或者大于 750kDa,还包括平均分子量约为 24kDa 的 HA 类型。

[0057] 本发明可使用的另一形式的 HA 的平均分子量小于 50kDa 或小于 30kDa。在一实施例中,本发明可使用的 HA 的平均分子量约为 24kDa。在另一实施例中,可使用的 HA 的平均分子量大约在 0.3-30kDa 之间。在另一实施例中,可使用的 HA 的平均分子量约在 10-30kDa 之间。

[0058] 瓶装 HA 可在室温 (10°C -30°C) 下便利储存。

[0059] 实施例 2

[0060] 在关节周围施用 HA 对踝关节扭伤的疗效

[0061] 本研究是根据《良好临床操作规范》(Good Clinical Practice, GCP) 并按照国际协调会议与赫尔辛基宣言的要求进行的。第一天 (受伤的 48 小时内),在病人签订知情同意后,检查病人,评估他们是否满足所有入选标准并且不具有排除标准。入选标准包括:年龄在 18 岁以上、一级或二级侧踝关节扭伤并在 48 小时内施用了研究药物、患者承受全部重量后根据 100mm 视觉模拟评分法评估为中度 (45-60mm) 或重度 (大于 60mm) 踝疼痛。该视觉模拟评分法在整个临床调查期间使用。患有两侧踝关节扭伤、同侧膝盖损伤、三级扭伤或前 6 个月内曾扭伤踝关节的病人被排除。最近使用过可能会干扰结果的抗炎药、肌肉弛缓药或某类神经药物的病人也被排除。另外,对 NSAIDs 或磺胺类药物敏感或过敏的病人以及有严重 GI (血糖生成指数)、肾或肝病病史的病人也被排除。患有其他风湿疾病或有滥用药物或酗酒史的病人也被排除。

[0062] 登记完后,向病人关节周围注射 HA (研究 1)、环加氧酶 -2 抑制剂或 NSAID (研究 2)。使用规格为 25-27 的针头和 3cc 注射器,分别在第 1 天和第 4 天 (+/-1 天) 向关节周围

注射平均分子量为 500-750kDa 的 HA。不使用麻醉药,注射 8-10mgHA (0.8-1.0ml HA)。连续口服环加氧酶-2 抑制剂塞来昔布 (celecoxib) 200mg BID 或非甾体抗炎药萘普生 500mg BID 7 天 (研究 2)。

[0063] 在治疗之前,然后在第 4 天和第 8 天 (研究结束) 时进行临床评估。疗效测定如下:1) 病人踝关节承重疼痛评估 VAS (100mm 视觉模拟评分);2) 病人综合评估 (1-5 级;非常差-非常好);3) 病人满意度评估 (10 点量表);以及 4) 医生满意度评估 (10 点量表)。

[0064] 结果如表 1 和表 2 所示。表 1 中,7 个病人注射了 HA。表 2 中,199 个病人服用塞来昔布,198 个病人服用了萘普生。

[0065] 表 1

[0066] 病人在第 1 天和第 4 天注射 HA 之后的病人踝关节承重疼痛评估 VAS (100mm 视觉模拟评分) 平均值、病人综合评估增加 (提高 1 级以上) 的人数百分比、病人满意度评估 (10 点量表) 平均值以及医生满意度评估 (10 点量表) 平均值。

[0067]

治疗	平均值		百分比		平均值		平均值	
	VAS 承重 (100mm)		病人综合评估增加		病人满意度评估 (10 点量表)		医生满意度评估 (10 点量表)	
	第 4 天	第 8 天	第 4 天	第 8 天	第 4 天	第 8 天	第 4 天	第 8 天
关节周围 HA 注射	52.0	15.1	100%	100%	4.6	9.0	7.7	9.9

[0068] 表 2

[0069] 病人在第 1 天和第 4 天服用塞来昔布或萘普生之后的病人踝关节承重疼痛评估 VAS (100mm 视觉模拟评分) 平均值、病人综合评估值增加 (提高 1 级以上) 的人数百分比、病人满意度评估 (10 点量表) 平均值以及医生满意度评估 (10 点量表) 平均值。

[0070]

治疗	平均值		百分比		平均值		平均值	
	VAS 承重 (100mm)		病人综合评估增加		病人满意度评估 (10 点量表)		医生满意度评估 (10 点量表)	
	第 4 天	第 8 天	第 4 天	第 8 天	第 4 天	第 8 天	第 4 天	第 8 天
塞来昔布	31.9	15.0	71%	89%	n.d.	8.8	n.d.	8.7
萘普生	29.0	15.3	72%	90%	n.d.	8.7	n.d.	8.6

[0071] 表 1 显示了踝关节扭伤病人在关节周围注射 HA 之后的疗效。该疗效与服用环加氧酶-2 抑制剂塞来昔布和非甾体抗炎药萘普生的疗效 (表 2) 进行比较。

[0072] 实施例 3

[0073] 关节周围 (肌腱周围) 注射平均分子量为 500-750kDa 的 HA 对髌胫束综合症的疗

效

[0074] 利用髋关节病理学阴性研究(X光照片)对8个症状为近束端单侧疼痛和坚硬的髂胫束(ITB)综合症的中青年患者进行至少3个月(3-9个月)的试验。在一开始以及最初注射后的第7天和第14天分别给病人注射2.5cc10mg/ml、分子量为500-6800kDa的HA。不用麻醉药,使用规格为25的针头和3cc注射器,进行HA注射。在第1、7和14(+/-2天)的治疗之前进行临床评估。疗效测定包括:1)使用100mm VAS进行病人承重评估;2)病人疗效综合评估(绝对量表1-5);3)使用10点VAS评估病人对注射疗程的满意度;以及4)利用奥伯氏试验测定的ITB弹性(阳性或阴性)。结果如表3所示。8个病人施用了HA和跟踪调查评估。第14天,疼痛缓解,病人对疗效和满意度的综合评估增加,奥伯氏试验分数提高。

[0075] 表 3

[0076] 病人在第1天和第14天施用HA之后的病人ITB承重疼痛评估VAS(100mm视觉模拟评分)平均值、病人疗效综合评估增加(提高1级以上)的百分比、病人满意度评估(10点量表)平均值以及奥伯氏试验分数变为阳性的百分比。

[0077]

治疗	平均值 VAS 承重 (100mm)		百分比 病人综合评估增加		平均值 病人满意度评估 (10点量表)		百分比 奥伯氏试验改善(从 阳性变为阴性)	
	第1天	第14天	第1天	第14天	第1天	第14天	第1天	第14天
髂胫骨束 周围HA 注射	61.0	21.3	0%	80%	0	8.7	0	100%

[0078] 实施例 4

[0079] 使用HA治疗胫骨痛症s

[0080] 4个两侧前胫骨疼痛的病人诊断为胫骨痛症。每个病人接受双腿或单腿分别支撑(单腿站立)的基准疼痛评估。使用100mm VAS对疼痛打分。询问病人来确定大于5cm的最大疼痛的区域。然后仅向一条腿上确定区域中的筋膜周围注射。随机选择治疗的腿。不对病人进行其他伴随治疗。无菌条件下使用规格27的针头向病人注射3.0ml HA(如例3所述的HA)。在第4天和第8天重复对病人进行VAS评估以及在确定部位进行HA注射。结果如表4所示。所有病人忍受了所有程序,并完成评估和系列注射。双腿和单腿的VAS基准相同。第8天的跟踪调查中,所治疗腿的VAS比未治疗的腿和双腿的VAS减少的更多。

[0081] 表 4

[0082]

	基准	第 4 天	第 8 天
双腿 (cm)	74.3	71.9	67.7
受治疗腿 (cm)	76.8	58.6	40.1
对照腿 (cm)	77.9	68.2	74.7

[0083]

实施例 5

[0084] 关节周围注射 HA 后内支架的形成

[0085] 按照 Westerberg 等, Nucl. Med. Biol. 22 :251-256, 1995 所述的方法将 ^{11}C 结合到 HA 上。分别使用 24kDa、500-750kDa、包含小于 30kDa HA 的 500-750kDa、大于约 750kDa、包含小于 30kDa HA 的大于约 750kDa 的 HA 用于结合。征募了 12 个踝关节扭伤患者参加试验。这些人被分成 3 个组。第 1 组接受 24kDa ^{11}C -HA 的关节周围注射；第 2 组接受 500-750kDa ^{11}C -HA 的关节周围注射；第 3 组接受包含大量小于 30kDa 的 ^{11}C -HA 的 500-750kDa ^{11}C -HA 的关节周围注射；第 4 组接受大于约 750kDa ^{11}C -HA 的关节周围注射；第 5 组接受包含大量小于 30kDa 的 -HA 的大于约 750kDa ^{11}C -HA 的关节周围注射。HA 的注射量约为 0.8-1.0ml。使用正电子发射断层扫描仪 (PET) 进行 ^{11}C -HA 的结构和定量评估。结果显示关节腔注射 24kDa、500-750kDa、大于约 750kDa、包含大量小于 30kDa ^{11}C -HA 的 500-750kDa、包含大量小于 30kDa ^{11}C -HA 的大于约 750kDa 的 ^{11}C -HA 后, 形成了内部支架。

[0086] 尽管这里详细说明了本发明的优选实施例, 但是所属技术领域的技术人员应该知道, 在不脱离本发明的精神条件下可以对本发明作出各种变更。