



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101765422 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200880100449.8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.06.05

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 9/16 (2006.01)

11/765,040 2007.06.19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/065869 2008.06.05

(87) PCT申请的公布数据

W02008/157057 EN 2008.12.24

(71) 申请人 华沙整形外科股份有限公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 W·F·麦克凯 J·M·扎内拉

C·M·霍博特

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张宜红

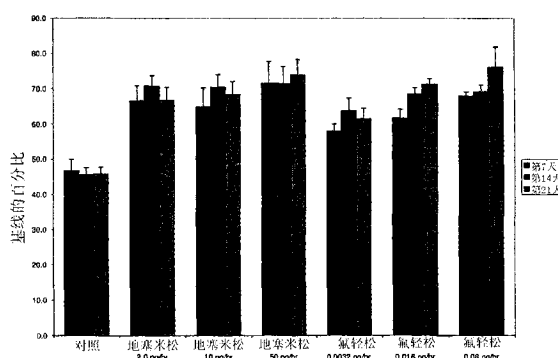
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 1 页

(54) 发明名称

局部给药的低剂量皮质类固醇

(57) 摘要

本发明提供使用局部递送的低剂量皮质类固醇以治疗任何炎症性疾病引起的疼痛,炎症性疾病包括坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征或跗管综合征。更具体地,局部递送的低剂量皮质类固醇可经由药泵或生物可降解药物贮存器释放到患者的疼痛部位处或附近的硬膜外隙、神经周隙或孔隙。



1. 一种组合物,用于治疗哺乳动物中的疼痛,所述组合物包括生物相容性生物可降解聚合物和皮质类固醇,其中所述生物相容性生物可降解聚合物以不超过每天每 kg 所述哺乳动物体重 $100\text{ }\mu\text{g}$ 的速度释放所述皮质类固醇,其中所述皮质类固醇被释放在所述哺乳动物中的疼痛部位处或附近。

2. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述生物相容性生物可降解聚合物选自清蛋白、胶原、明胶、合成聚(氨基酸)、谷醇溶蛋白、糖胺聚糖、透明质酸、肝素、多糖、海藻酸盐、壳聚糖、淀粉、葡聚糖、聚(丙交酯-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙二醇(PG)、聚-3-羟基丁酸、聚碳酸亚丙基酯、聚己酸内酯(PCL)、聚戊内酯、聚(α -羟基酸)、聚内酯、聚氨基酸、聚酞、聚缩酮、聚(芳基化物)、聚(原酸酯)、聚(原碳酸酯)、聚磷酸酯、聚(酯-酰胺)、聚(丙交酯-氨基甲酸乙酯)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物(polyactive)、甲基丙烯酸酯、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PEO(pluronic)、PEO-PP0-PAA 共聚物和 PLGA-PEO-PLGA 掺合物、其共聚物以及其组合。

3. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述皮质类固醇选自地塞米松、倍他米松、去炎松、丙酮缩去炎松、双醋去炎松、丙酮缩去炎松己酸酯、二丙酸氯地米松、二丙酸氯地米松一水合物、特戊酸氟地塞米松、双醋二氟拉松、氟轻松、氟米龙、醋酸氟米龙、丙酸氯氟美松、去羟米松、氟甲睾酮、氟泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、环戊丙酸氢化可的松、丙丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、醋酸可的松、醋酸对氟米松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、强的松龙、醋酸强的松龙、强的松龙磷酸钠、强的松龙叔丁乙酯、特戊酸氯可托龙、氟轻松、醋酸地塞米松 21、戊酸倍他米松 17、异氟泼尼龙、9-氟可的松、6-羟基地塞米松、二氯松、甲氯松、氟泼尼定、多倍他索、卤泼尼松、卤米松、氯倍他松、二氟可龙、醋酸异氟泼尼龙、氟羟基雄烯二酮、倍氯米松、氟地塞米松、二氟拉松、氟轻松、氯倍他索、可的松、对氟米松、氯可托龙、半琥珀酸强的松龙 21、间苯磺酸强的松龙、强的松龙叔丁乙酯和棕榈酸丙酮缩去炎松 21。

4. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述皮质类固醇是氟轻松。

5. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述皮质类固醇是地塞米松。

6. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述疼痛与选自炎症性疾病、发炎、坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征和跗管综合征的疾病有关。

7. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述疼痛部位包括手术部位、硬膜外隙、神经周隙、孔隙或背根神经节。

8. 一种组合物,用于减轻哺乳动物中的疼痛,所述组合物包括生物相容性生物可降解聚合物和皮质类固醇,其中所述生物相容性生物可降解聚合物以不超过每天每 kg 所述哺乳动物的体重 $50\text{ }\mu\text{g}$ 的速度释放所述皮质类固醇,其中所述皮质类固醇被释放在所述哺乳动物中的疼痛部位处或附近。

9. 权利要求 8 所述的组合物,其中所述生物相容性生物可降解聚合物选自清蛋白、胶原、明胶、合成聚(氨基酸)、谷醇溶蛋白、糖胺聚糖、透明质酸、肝素、多糖、海藻酸盐、壳聚糖、淀粉、葡聚糖、聚(丙交酯-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙二醇(PG)、聚-3-羟基丁酸、聚碳酸亚丙基酯、聚己酸内酯(PCL)、聚戊内酯、聚(α -羟基酸)、聚内酯、聚氨基酸、聚酞、聚缩酮、聚(芳基化物)、聚(原酸酯)、聚(原碳酸酯)、聚磷酸酯、聚(酯-酰胺)、

聚(丙交酯-氨基甲酸乙酯)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物(polyactive)、甲基丙烯酸酯、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PE0(pluronic)、PEO-PP0-PAA 共聚物和 PLGA-PE0-PLGA 掺合物、其共聚物以及其组合。

10. 权利要求 8 所述的组合物,其中所述皮质类固醇选自地塞米松、倍他米松、去炎松、丙酮缩去炎松、双醋去炎松、丙酮缩去炎松己酸酯、二丙酸氯地米松、二丙酸氯地米松一水合物、特戊酸氟地塞米松、双醋二氟拉松、氟轻松、氟米龙、醋酸氟米龙、丙酸氯氟美松、去羟米松、氟甲睾酮、氟泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、环戊丙酸氢化可的松、丙丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、醋酸可的松、醋酸对氟米松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、强的松龙、醋酸强的松龙、强的松龙磷酸钠、强的松龙叔丁乙酯、特戊酸氯可托龙、氟轻松、醋酸地塞米松 21、戊酸倍他米松 17、异氟泼尼龙、9-氟可的松、6-羟基地塞米松、二氯松、甲氯松、氟泼尼定、多倍他索、卤泼尼松、卤米松、氯倍他松、二氟可龙、醋酸异氟泼尼龙、氟羟基雄烯二酮、倍氯米松、氟地塞米松、二氟拉松、氟轻松、氯倍他索、可的松、对氟米松、氯可托龙、半琥珀酸强的松龙 21、间苯磺酸强的松龙、强的松龙叔丁乙酯和棕榈酸丙酮缩去炎松 21。

11. 权利要求 8 所述的组合物,其中所述皮质类固醇是氟轻松或地塞米松。

12. 权利要求 8 所述的组合物,其中所述疼痛与选自炎性疾病、发炎、坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征和跗管综合征的疾病有关。

13. 权利要求 8 所述的组合物,其中所述疼痛部位包括手术部位、硬膜外隙、神经周隙、孔隙或背根神经节。

14. 用于治疗哺乳动物中疼痛的方法,其包括选择局部递送皮质类固醇的部位,在所述哺乳动物中或上放置用于将所述皮质类固醇递送在所述部位的植入物;其中所述植入物以不超过每天每 kg 所述哺乳动物的体重 100 μ g 的速度释放所述皮质类固醇。

15. 权利要求 14 所述的方法,其中所述植入物是生物可降解药物贮存器,其包括皮质类固醇和生物可降解聚合物。

16. 权利要求 15 所述的方法,其中放置所述生物可降解药物贮存器在所述部位包括使用注射器和针、导管或套管。

17. 权利要求 14 所述的方法,其中所述植入物包括药泵、所述皮质类固醇和导管,其中所述导管将所述皮质类固醇从所述泵递送到所述疼痛部位。

18. 权利要求 14 所述的方法,其中所述疼痛与选自炎性疾病、发炎、坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征和跗管综合征的疾病有关。

19. 权利要求 14 所述的方法,其中所述部位包括手术部位、硬膜外隙、神经周隙、孔隙或背根神经节。

20. 权利要求 14 所述的方法,其中所述皮质类固醇选自地塞米松、倍他米松、去炎松、丙酮缩去炎松、双醋去炎松、丙酮缩去炎松己酸酯、二丙酸氯地米松、二丙酸氯地米松一水合物、特戊酸氟地塞米松、双醋二氟拉松、氟轻松、氟米龙、醋酸氟米龙、丙酸氯氟美松、去羟米松、氟甲睾酮、氟泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、环戊丙酸氢化可的松、丙丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、醋

酸可的松、醋酸对氟米松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、强的松龙、醋酸强的松龙、强的松龙磷酸钠、强的松龙叔丁乙酯、特戊酸氯可托龙、氟轻松、醋酸地塞米松 21、戊酸倍他米松 17、异氟泼尼龙、9- 氟可的松、6- 羟基地塞米松、二氯松、甲氯松、氟泼尼定、多倍他索、卤泼尼松、卤米松、氯倍他松、二氟可龙、醋酸异氟泼尼龙、氟羟基雄烯二酮、倍氯米松、氟地塞米松、二氟拉松、氟轻松、氯倍他索、可的松、对氟米松、氯可托龙、半琥珀酸强的松龙 21、间苯磺酸强的松龙、强的松龙叔丁乙酯和棕榈酸丙酮缩去炎松 21。

21. 权利要求 14 所述的方法, 其中所述皮质类固醇是氟轻松或地塞米松。

22. 用于减轻哺乳动物中疼痛的方法, 其包括选择局部递送皮质类固醇的部位, 在所述哺乳动物中或上放置用于将所述皮质类固醇递送在所述部位的植入物; 其中所述植入物以不超过每天每 kg 所述哺乳动物的体重 $50 \mu\text{g}$ 的速度释放所述皮质类固醇。

局部给药的低剂量皮质类固醇

技术领域

[0001] 本发明提供使用局部递送的低剂量皮质类固醇治疗任何炎性疾病引起的疼痛, 炎性疾病包括坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病 (myelopathy)、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征或跗管综合征。更具体地, 局部递送的低剂量皮质类固醇可通过药泵或生物可降解药物贮存器 (drug depot) 被释放到患者的疼痛部位处或附近的硬膜外隙、神经周隙或孔隙 (foraminal space)。

背景技术

[0002] 疼痛与许多医学疾病有关并且影响了数百万美国人。美国疼痛基金会 (American Pain Foundation) 报道, 超过五千万美国人遭受着慢性疼痛, 其包括 20% 的遭受关节 (关节炎或其它疾病) 和背疼的 60 岁及以上的人。此外, 每年将近两千五百万美国人经历着由于受伤或手术过程引起的急性疼痛。疼痛处理所涉及的成本已经被估计在每年一千亿美元。除了其经济负担外, 疼痛对患病个体的生活质量具有极大影响并且是急性和慢性残疾最常见的原因之一。

[0003] 当身体组织, 包括神经纤维在内, 受到病原体、损伤、炎性病症或者有害刺激如伤害或有害的机械刺激、热和 / 或冷刺激或化学刺激的损伤时, 人的身体感到疼痛。与损伤的细胞和神经纤维关联的肥大细胞通过分泌炎性介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、组胺、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6、IL-8 和神经生长因子 (NGF) 而开始发炎过程。

[0004] 这些介质引起其它细胞如单核细胞、嗜中性白细胞和类似细胞迁移到创伤部位。此外, 这些介质也有助于一些白细胞如吞噬细胞激活其自身的炎性介质。炎性介质, 如损伤的或刺激的神经细胞和纤维分泌的 NGF, 已经显示增加了活性神经纤维的数目, 尤其是涉及伤害模态传输的感觉纤维 A 和 C。A δ 纤维——A 纤维的亚类——主要带有快痛, 即突然且强烈感觉型的疼痛性质。C 纤维主要负责缓慢强烈性疼痛性质的传输。

[0005] 疼痛以及疼痛所侵袭的面积范围经常可由异常性疼痛和痛觉过敏的测量来限定。异常性疼痛是对另外的非有害刺激的疼痛反应。换句话说, 异常性疼痛是指由通常不引起疼痛反应的刺激产生的疼痛, 这种刺激如光压、衣服在皮肤上的运动或者温和热或冷的施加。

[0006] 痛觉过敏是对疼痛的极端敏感性。即, 温和和有害刺激可被感觉为非常疼痛的刺激。此外, 痛觉过敏通常由初级和次级痛觉过敏区域构成。初级痛觉过敏是指直接来自于直接损伤组织的疼痛感觉。次级痛觉过敏是指紧挨最初组织损伤周围的组织发出的极疼痛敏感性的感觉。因此次级痛觉过敏涉及这样的情形, 其中对疼痛增加的感受已经延伸过直接损伤并到达周围表面上未损伤的邻近组织。涉及疼痛的炎性介质与各种疾病联合, 所述疾病非限定性地可包括: 骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、腱炎、腕管综合征、跗管综合征、脊髓病等。

[0007] 一般而言, 炎性是对任何有害刺激正常且必要的反应, 而且可以从局部反应变为广泛反应。炎性反应一般遵循下列事件次序, 所述事件包括: 1) 引起炎性介质释放的最初

损伤,所述炎性介质如组胺、5-羟色胺、白细胞激肽、SRS-A、溶酶体酶、淋巴激活素、前列腺素等;2) 血管舒张,其包括增加的血管渗透性和渗出;3) 白细胞迁移、趋化性和吞噬;和4) 结缔组织细胞的增生。

[0008] 皮质类固醇在本领域中已知可用于治疗炎症。皮质类固醇影响了身体的所有组织并且产生各种细胞作用。这些类固醇调节糖类、脂质、蛋白质生物合成和新陈代谢,以及水和电解质平衡。影响细胞生物合成或新陈代谢的皮质类固醇被称为糖皮质激素而影响水和电解质平衡的那些是盐皮质激素。糖皮质激素和盐皮质激素都从肾上腺的皮质释放。皮质醇是从肾上腺分泌的最有效的糖皮质激素。

[0009] 对于坐骨神经痛的治疗,皮质类固醇已经被注射到腰硬膜外隙。这些类固醇通过减轻血管舒张和吞噬细胞透过组织的能力调节炎症。目前坐骨神经痛的金标准非手术治疗是类固醇加酒的硬膜外注射。这些注射的临床益处是争论的实质。该方法没有固定的指导方针,并且并发症与用于减少神经性疼痛的类固醇大推注有关。

[0010] 美国专利号 6,468,527 ('527 专利) 公开了基于生物体的密封剂组合物以及制备方法和用途。'527 专利中公开的生物密封剂包括将血纤维蛋白原和凝血酶以及皮质类固醇组合,其中皮质类固醇被用于重构来自冷冻状态的凝血酶。类固醇被传递至目标区域并且通过血纤维蛋白原向纤维蛋白凝块的自然转化保持在该目标区域。

[0011] 美国专利号 5,336,505 ('505 专利) 公开了可生物消化的原酸酯聚合物,其适于制备可生物消化的药物组合物如植入物、软膏、乳膏、凝胶和类似物。'505 专利公开了具体的聚原酸酯递送皮质类固醇的用途。

发明内容

[0012] 通过提供局部递送的低剂量皮质类固醇治疗任何炎性疾病引起的疼痛,本发明克服了现有技术的缺陷,所述炎性疾病包括坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征或跗管综合征。更具体地,局部递送的低剂量皮质类固醇可经由药泵或生物可降解药物贮存器被释放到患者的疼痛部位处或附近的硬膜外隙、神经周隙或孔隙。

[0013] 本发明的一个目的是其中生物可降解药物贮存器包括由天然或合成的生物相容性生物可降解材料制成的植入物。天然聚合物包括但不限于蛋白质,如清蛋白、胶原、明胶、合成聚(氨基酸)和谷醇溶蛋白;糖胺聚糖,如透明质酸和肝素;多糖,如海藻酸盐、壳聚糖、淀粉和葡聚糖(dextrans);和其它天然发生或化学改性的生物可降解聚合物。合成的生物相容性生物可降解材料包括但不限于聚-3-羟基丁酸、聚碳酸亚丙基酯、聚己酸内酯(PCL)、聚戊内酯、聚(α -羟基酸)、聚内酯、聚氨基酸、聚酐、聚缩酮、聚(芳基化物)、聚(原酸酯)、聚(原碳酸酯)、聚磷酸酯、聚(酯-酰胺)、聚(丙交酯-氨基甲酸乙酯)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物(polyactive)、甲基丙烯酸酯、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PE0(pluronic)、PEO-PP0-PAA 共聚物和 PLGA-PE0-PLGA 掺合物及其共聚物以及其任意组合。本发明的另一目的是其中生物可降解药物贮存器由可植入生物相容性生物可降解聚合物制成,其包括微粒、微球、胶囊、凝胶、涂层、基质、薄片、丸剂、小球的组合物或其它药学上可递送组合物以及其任意组合。

[0014] 本发明的另一目的是其中生物可降解药物贮存器被置于患者疼痛部位处或附近,

所述疼痛可包括由发炎、机械刺激、化学刺激、热刺激或其任意组合引起的人身体内任何区域中的疼痛。

[0015] 本发明的一个实施方式包括具有生物可降解药物贮存器,其中生物相容性生物可降解聚合物将低剂量皮质类固醇局部释放在患者疼痛部位处或附近,其包括神经刺激区域周围的硬膜外隙、神经周隙或孔隙或者背根神经节。

[0016] 本发明的另一实施方式包括具有生物可降解药物贮存器,其中生物相容性生物可降解聚合物由颗粒大小约 $0.1\ \mu\text{m}$ 至约 $1000\ \mu\text{m}$ 的微粒组成,更优选地 $1\ \mu\text{m}$ 至 $200\ \mu\text{m}$,并且与局部递送的低剂量皮质类固醇联合。

[0017] 本发明的另一实施方式包括具有生物可降解药物贮存器,其中皮质类固醇包括地塞米松、倍他米松、去炎松、丙酮缩去炎松、双醋去炎松、丙酮缩去炎松己酸酯、二丙酸氯地米松、二丙酸氯地米松一水合物、特戊酸氟地塞米松、双醋二氟拉松、氟轻松、氟米龙、醋酸氟米龙、丙酸氯氟美松、去羟米松、氟甲睾酮、氟泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、环戊丙酸氢化可的松、丙丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、醋酸可的松、醋酸对氟米松、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、强的松龙、醋酸强的松龙、强的松龙磷酸钠、强的松龙叔丁乙酯、特戊酸氯可托龙、氟轻松、醋酸地塞米松 21、戊酸倍他米松 17、异氟泼尼龙、9- 氟可的松、6- 羟基地塞米松、二氯松、甲氯松、氟泼尼定、多倍他索、卤泼尼松、卤米松、氯倍他松、二氟可龙、醋酸异氟泼尼龙、氟羟基雄烯二酮 (fluorohydroxyandrostenedione)、倍氯米松、氟地塞米松、二氟拉松、氟轻松、氯倍他索、可的松、对氟米松、氯可托龙、半琥珀酸强的松龙 21、间苯磺酸强的松龙、强的松龙叔丁乙酯和棕榈酸丙酮缩去炎松 21。

[0018] 本发明的一个目的包括具有生物可降解药物贮存器,其中皮质类固醇是氟轻松并且通过生物相容性生物可降解聚合物以不超过大约 $10\ \mu\text{g/kg/天}$ 的速度释放在患者疼痛部位处或附近。递送速度也可在大约 $1.6\ \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 $2.56 \times 10^{-4}\ \mu\text{g/kg/天}$ 的范围内。

[0019] 本发明的一个目的包括具有生物可降解药物贮存器,其中皮质类固醇是地塞米松并且通过生物相容性生物可降解聚合物以不超过大约 $100\ \mu\text{g/kg/天}$ 的速度释放在患者疼痛部位处或附近。递送速度也可在大约 $20.0\ \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 $0.001\ \mu\text{g/kg/天}$ 的范围内。

[0020] 本发明的另一目的包括具有生物可降解药物贮存器,其中局部递送的低剂量皮质类固醇与生物可降解聚合物混合,用于在患者疼痛部位处或附近控制释放,其包括所述皮质类固醇的装载量占聚合物的大约 0.1% 至大约 99% (w/w),更优选地大约 1% 至大约 80%,更优选地大约 1% 至大约 50%,最优选地大约 1% 至大约 30%。

[0021] 本发明的另一目的是其中生物可降解药物贮存器具有局部递送的低剂量皮质类固醇,其与微粒联合,包括在合适载体中,其中所述局部递送的低剂量皮质类固醇相对于所述微粒的重量百分数为聚合物的大约 0.1% 至大约 99% (w/w),更优选地大约 1% 至大约 80%,更优选地大约 1% 至大约 50%,最优选地大约 1% 至大约 30%。本发明的一个目的是其中生物可降解药物贮存器还包括药学上可接受的赋形剂。

[0022] 本发明的一个实施方式包括具有用于治疗患者疼痛的生物可降解药物贮存器,其中患者的疼痛由炎性疾病引起,炎性疾病包括坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征或跗管综合征。

[0023] 本发明的另一实施方式提供治疗患者疼痛的方法,其包括下列步骤:i) 选择用于局部递送皮质类固醇的疼痛部位;ii) 将生物可降解药物贮存器放置在选择的部位处或附近;和iii) 将局部递送的低剂量皮质类固醇释放在所选部位处或附近。

[0024] 本发明的一个目的是其中治疗患者疼痛的方法包括由包括坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征或跗管综合征在内的炎性疾病所引起的疼痛。

[0025] 本发明的另一实施方式包括治疗患者疼痛的方法,其中生物可降解药物贮存器的递送包括使用注射器和针或者导管以在患者疼痛部位处或附近注射该贮存器。

[0026] 本发明的一个目的是其中治疗疼痛的方法包括通过将具有粘性固体或凝胶形式的植入物放置在所述患者疼痛部位处或附近递送生物可降解药物贮存器,所述植入物包括微粒、微胶囊、胶囊、凝胶、涂层、基质、薄片、丸剂、小球或其它药学上可递送组合物或其组合。

[0027] 本发明的一个目的是其中治疗患者疼痛的方法包括在手术期间通过在患者中使用硬膜外针/导管(catheter)或套管(canula)组件或者在手术期间放置在患者中,将生物可降解药物贮存器放置在患者疼痛部位处或附近。

[0028] 本发明的另一目的包括治疗患者疼痛的方法,其中患者疼痛部位包括硬膜外隙、神经周隙或孔隙或背根神经节。

[0029] 本发明的一个目的是其中治疗患者疼痛的方法包括为氟轻松、地塞米松或其组合的皮质类固醇。

[0030] 本发明的一个实施方式是其中治疗患者疼痛的方法是皮质类固醇的给药以不超过 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 的速度施加。根据化合物的具体活性,速度的范围也可为大约 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 1pg/kg/天 。更特别地,皮质类固醇以大约 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 的速度施加。最特别地,皮质类固醇以大约 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 的速度施加。

[0031] 本发明的一个目的是其中治疗患者疼痛的方法包括使药泵将包括局部释放的低剂量皮质类固醇的组合物递送在患者疼痛部位处或附近。

[0032] 本发明的另一实施方式包括治疗患者疼痛的方法,其中局部递送的低剂量皮质类固醇通过药泵递送,并且包括局部释放的低剂量皮质类固醇在内的组合物包括氟轻松、地塞米松或其组合。

[0033] 本发明的另一实施方式包括治疗患者疼痛的方法,其中所述药泵以不超过 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 的速度施加局部释放的低剂量皮质类固醇。根据患者疼痛部位处或附近的化合物的具体活性,速度的范围可为大约 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 1pg/kg/天 。更特别地,皮质类固醇以大约 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 的速度施加。最特别地,皮质类固醇以大约 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 的速度施加。

[0034] 本发明的另一实施方式包括具有治疗患者疼痛的方法,其中患者的疼痛由包括坐骨神经痛、椎间盘脱出、狭窄、脊髓病、下背痛、关节面疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质溶解、腱炎、腕管综合征或跗管综合征在内的炎性疾病引起。

附图说明

[0035] 图1图解了在大鼠CCI模型中各种剂量的地塞米松和氟轻松对热刺激缩足反射潜

伏期 (thermal paw withdrawal latency) 的影响。

[0036] 图 2 图解了在大鼠 CCI 模型中各种剂量的地塞米松和氟轻松对机械异常性疼痛反应的影响。

具体实施方式

[0037] 定义

[0038] “局部释放的低剂量”、“局部递送的低剂量”或“局部施加的低剂量”都是指局部递送的皮质类固醇的量,用于减轻由发炎引起的疼痛,其中其低于一般全身给予遭受这种疼痛的患者的剂量。例如,在人中每天递送的皮质类固醇局部释放的低剂量可非限制性地包括可的松:2.5mg/天;强的松:0.5mg/天;甲波尼龙:0.4mg/天;去炎松:0.4mg/天;倍他米松:7.5 μ g/天;地塞米松:7.5 μ g/天;氢化可的松:2.0mg/天;氟轻松0.3 μ g/天。皮质类固醇局部释放的低剂量应当具有这样的剂量,所述剂量不超过100 μ g/kg/天、90 μ g/kg/天、80 μ g/kg/天、70 μ g/kg/天、60 μ g/kg/天、50 μ g/kg/天、40 μ g/kg/天、30 μ g/kg/天、20 μ g/kg/天和10 μ g/kg/天(以及100与10之间的每个整数)。

[0039] “生物可降解药物贮存器”、“药物贮存器(drug depot)”、“该贮存器”或“贮存器”是指医生放入身体中以将局部递送的低剂量皮质类固醇释放到患者的疼痛部位的任何外来植入物。该外来植入物可非限制性地包括:微粒、微球、胶囊、凝胶、涂层、基质、薄片、丸剂、小球或其它合适的药学上可递送组合物;其全部可以,或者可以不,由生物可降解聚合物制成。生物可降解聚合物降解成身体容易去除或分解或慢慢溶解并且从无损伤的身体中清除的非毒性残余物。聚合物可在体内固化或者,可选地体外固化,形成固体基质,所述固体基质将控制释放的药物结合到达发炎区域。合适的生物可降解聚合物可非限制性地包括天然或合成的生物相容性生物可降解材料。天然聚合物包括但不限于蛋白质,如清蛋白、胶原、明胶、合成聚(氨基酸)和谷醇溶蛋白;糖胺聚糖,如透明质酸和肝素;多糖,如海藻酸盐、壳聚糖、淀粉和葡聚糖;和其它天然发生或化学改性的生物可降解聚合物。合成的生物相容性生物可降解材料包括但不限于聚(丙交酯-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙二醇(PG)、聚-3-羟基丁酸、聚碳酸亚丙基酯、聚己酸内酯(PCL)、聚戊内酯、聚(α -羟基酸)、聚内酯、聚氨基酸、聚酐、聚缩酮、聚(芳基化物)、聚(原酸酯)、聚(原碳酸酯)、聚磷酸酯、聚(酯-酰胺)、聚(丙交酯-氨基甲酸乙酯)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物(polyactive)、甲基丙烯酸酯、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PE0(pluronic)、PEO-PP0-PAA 共聚物和 PLGA-PE0-PLGA 掺合物及其共聚物以及其任意组合。

[0040] “患者”是指任何动物,优选地哺乳动物,其中哺乳动物可包括但不限于狗、猫、牛、马、绵羊、公羊、骆驼、猴子、类人猿或人。

[0041] “药泵”是指任何这样的装置,所述装置可由医生或兽医放入身体中,或者可选地在身体外部,其通过机械或电机泵送动作经由植入的导管将局部递送的低剂量皮质类固醇释放到身体内的发炎部位。

[0042] “神经源性炎症”是指由与人身体内刺激的或损伤的神经细胞或纤维等相关的炎症相关细胞局部释放炎性介质而引起的炎症。

[0043] “递送”是指用于将药物放入患者中的任何手段。这样的手段可非限制性地包括将

释放药物到目标区域的生物可降解药物贮存器放到患者中,或者将释放药物到目标区域中的药泵连接或插入在患者中,或者将释放药物到目标区域中的药泵插入到患者中。本领域技术人员认识到,生物可降解药物贮存器可通过各种方法递送,例如放置到钻孔部位,通过注射器、导管或导管组件注入,或者通过枪型装置强力注入,或者在手术期间放入患者的手术部位。此外,各种泵送机器也可将药物递送到目标区域,例如渗透泵、体间泵、输注泵、可植入小型泵、蠕动泵或其它药物泵,或者通过将导管插入在目标部位处或附近而局部给药的系统——其中导管被活动连接到药物递送泵。

[0044] 术语“治疗 (treatment)”和“治疗 (treating)”患者是指减少、减轻、停止、阻塞或预防患者中的疼痛症状。对于本文描述的发明,“治疗 (treatment)”和“治疗 (treating)”包括部分减轻以及完全减轻症状一段时间。该时间段可以是小时、天、月或者甚至年。

[0045] “患者疼痛部位”是指身体内引起疼痛的任何区域,如引起坐骨神经痛的神经根、引起背疼的生长到椎间盘环状裂缝中的神经纤维、具有骨关节炎的膝关节或者从硬膜外或神经周隙辐射的疼痛。患者所感知的疼痛可得自炎症反应、机械刺激、化学刺激、热刺激以及异常性疼痛。

[0046] 可选地,患者疼痛部位可包括本发明中生物可降解药物贮存器或药物贮存器所应用的身体内的任何地方,包括但不限于正引起损伤的任何部位或将要引起发炎的任何部位,诸如手术部位。

[0047] 此外,患者疼痛部位可包括脊柱中的一个或多个部位,诸如在颈椎、胸椎或腰椎之间,或者可包括发炎或损伤关节的直接区域内的一个或多个部位,诸如肩、臀或其它关节。生物可降解药物贮存器或药物贮存器的植入可与修复断裂、去除肿瘤等的手术同时发生,或者可以在由于早期创伤、损伤、手术或其它炎症引起物而经受疼痛尤其慢性疼痛的个体中进行。

[0048] 患者疼痛部位也包括所感知的疼痛区域,其中药物被存放在组织内,例如神经系统的神经根或者脑的区域或者在其附近(例如大约 10cm 内,或者优选地大约 5cm 内)。

[0049] “在患者疼痛部位处或附近或邻近”是指本发明中生物可降解药物贮存器或药物贮存器所应用的身体内的任何地方,其直接邻近损伤组织或者引起炎症疼痛的神经纤维,或者在所述损伤组织或者神经细胞或纤维的大约 0.1cm 至大约 10cm 内,优选地,距离损伤或发炎部位 5cm 以下。

[0050] 下面给出了本发明各种实施方式的描述。尽管这些实施方式主要意欲治疗身体的硬膜外隙或神经周隙中或周围与神经源性发炎相关的疼痛,但是它不应当被推断为本发明只是用于这些应用。对具体词语和指代的任何和所有使用仅仅是为了详述本发明的不同实施方式。

[0051] 此外,正如本领域技术人员所想到的,本发明的任何和所有变化和进一步的改变意欲在本发明的范围内。非限制性实例是预防发炎所引发的骨科疾病。

[0052] 皮质类固醇和药物剂量的选择

[0053] 与本发明相关的皮质类固醇可以是任何天然发生的或合成的类固醇激素。天然发生的皮质类固醇是由肾上腺皮质或者一般地人体分泌的。皮质类固醇可具有糖皮质激素和/或盐皮质激素活性。对于本发明,皮质类固醇的非限制性实例可包括:地塞米松、倍他米松、去

炎松、丙酮缩去炎松、双醋去炎松、丙酮缩去炎松己酸酯、二丙酸氯地米松、二丙酸氯地米松一水合物、特戊酸氟地塞米松、双醋二氟拉松、氟轻松、氟米龙、醋酸氟米龙、丙酸氯氟美松、去羟米松、氟甲睾酮、氟泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、环戊丙酸氢化可的松、丙丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、醋酸可的松、醋酸对氟米松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、强的松龙、醋酸强的松龙、强的松龙磷酸钠、强的松龙叔丁乙酯、特戊酸氯可托龙、氟轻松、醋酸地塞米松 21、戊酸倍他米松 17、异氟泼尼龙、9- 氟可的松、6- 羟基地塞米松、二氯松、甲氯松、氟泼尼定、多倍他索、卤泼尼松、卤米松、氯倍他松、二氟可龙、醋酸异氟泼尼龙、氟羟基雄烯二酮、倍氯米松、氟地塞米松、二氟拉松、氟轻松、氯倍他索、可的松、对氟米松、氯可托龙、半琥珀酸强的松龙 21、间苯磺酸强的松龙、强的松龙叔丁乙酯和棕榈酸丙酮缩去炎松 21。

[0054] 本发明包括采用每天递送局部释放的低剂量皮质类固醇以治疗疼痛。局部释放的低剂量可包括通过泵或药物贮存器释放的皮质类固醇的任何日剂量，其可低于一般给予遭受炎症性疼痛的患者的全身剂量。例如，在人中每天递送的皮质类固醇局部递送的低剂量可非限制性地包括可的松：2.5mg/天；强的松：0.5mg/天；甲泼尼龙：0.4mg/天；去炎松：0.4mg/天；倍他米松：7.5 μg/天；地塞米松：7.5 μg/天；氢化可的松：2.0mg/天；氟轻松 0.3 μg/天。该剂量不超过 100 μg/kg/天、90 μg/kg/天、80 μg/kg/天、70 μg/kg/天、60 μg/kg/天、50 μg/kg/天、40 μg/kg/天、30 μg/kg/天、20 μg/kg/天和 10 μg/kg/天（以及 100 与 10 之间的每个整数）。

[0055] 在某些实施方式中，该剂量由生物可降解药物贮存器提供或者由各种类型的药物泵递送，然而该药物将以低剂量提供在炎症目标区域处或近邻处。期望的是，本发明的皮质类固醇被仔细配制用于以局部释放的低剂量递送，从而以可控且直接的方式对炎症进行期望的调节。此外，生物可降解药物贮存器或药物泵可递送从快速或直接的释放至持续释放的连续范围中的低剂量皮质类固醇。

[0056] 对于患者中足够的分配和吸收，药物的可控释放可在期望的时间段在期望的部位发生。有利地，当生物可降解药物贮存器被植入时，药物的可控释放能被导向深的、复杂的、疼痛的或危险的部位，所述部位通过传统方法或其它方法难以接近。

[0057] 用于皮质类固醇控制释放的聚合物贮存器

[0058] 局部释放的低剂量皮质类固醇可通过将类固醇分散在生物相容性生物可降解聚合物中以可控且持续的方式递送，所述生物相容性生物可降解聚合物在身体组织内随着时间分解。此外，植入物或皮质类固醇可被合并并在保护性涂层内，所述保护性涂层延迟了皮质类固醇从聚合物基质中的释放。生物相容性生物可降解聚合物应当优选地通过水解、通过表面侵蚀或通过整体侵蚀降解。然而，聚合物贮存器的表面侵蚀对于某些应用可为优选的，因为它确保局部递送的低剂量皮质类固醇的释放不但是持续的而且具有期望的释放速度。

[0059] 许多生物可降解聚合物可被用于将皮质类固醇释放到发炎部位。当聚合物和皮质类固醇被混合在一起时，生物可降解聚合物将类固醇合并到聚合物基质中，从而药物可能在身体内的目标区域持续释放。生物可降解药物贮存器可在少于大约两年的期间内在体内降解，其中至少 50% 的药物贮存器在大概从大约 3 个月至大约一年内溶解。

[0060] 在本发明的一种实施方式中，生物可降解聚合物可非限制性地包括天然或合成的生物相容性生物可降解材料。天然聚合物包括但不限于蛋白质，如清蛋白、胶原、明胶、合成

聚(氨基酸)和谷醇溶蛋白;糖胺聚糖,如透明质酸和肝素;多糖,如海藻酸盐、壳聚糖、淀粉和葡聚糖;和其它天然发生或化学改性的生物可降解聚合物。合成的生物相容性生物可降解材料包括但不限于下列组,所述组包括:聚(丙交酯-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙二醇(PG)、聚-3-羟基丁酸、聚碳酸亚丙基酯、聚己酸内酯(PCL)、聚戊内酯、聚(α -羟基酸)、聚内酯、聚氨基酸、聚酐、聚缩酮、聚(芳基化物)、聚(原酸酯)、聚(原碳酸酯)、聚磷酸酯、聚(酯-酰胺)、聚(丙交酯-氨基甲酸乙酯)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物(polyactive)、甲基丙烯酸酯、聚(N-异丙基丙烯酰胺)、PEO-PP0-PE0(pluronic)、PEO-PP0-PAA 共聚物和 PLGA-PEO-PLGA 掺合物及其共聚物以及其任意组合。这些聚合物可用于制备本文所公开的可控释放或持续释放组合物。

[0061] 聚(d, l-乳酸-乙醇酸)(PLGA)可从 Alkermes of Cambridge, MA 商业上得到。合适的 Alkermes 产品包括 00 DL 7E、8515 DLG 7E、7525 DLG7E、6535 DLG 7E、5050 DLG 7E(Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL);Lactel™, (Durect, Pelham, AL);和 Resomer™(BoeringerIngelheim)和聚(d, l-乳酸)(d, l-PLA),其中给出了该产品的丙交酯和乙交酯的摩尔百分数组成。例如,7525 DLG 7E 具有 75%丙交酯和 25%乙交酯的摩尔百分比。如上所示,可生物侵蚀的共聚物在宽范围的分子量以及乳酸和乙醇酸比内可以得到。

[0062] 如果不是从厂商购买,那么生物可降解聚合物可通过美国专利号 4, 293, 539(Ludwig 等)中提出的方法制备,其公开内容在此以其全部内容通过引用并入。Ludwig 通过在易除去的聚合催化剂(例如,强酸离子交换树脂诸如 Dowex HCR-W2-H)的存在下乳酸和乙醇酸的缩合制备这样的聚合物。

[0063] 微粒

[0064] 不是将局部释放的低剂量皮质类固醇并入均质的生物可降解药物贮存器中,而是药物贮存器可采取小型生物可降解微粒的形状,即,制成以不超过 100 μ g/kg/天、90 μ g/kg/天、80 μ g/kg/天、70 μ g/kg/天、60 μ g/kg/天、50 μ g/kg/天、40 μ g/kg/天、30 μ g/kg/天、20 μ g/kg/天和 10 μ g/kg/天(以及 100 与 10 之间的每个整数)的速度释放皮质类固醇的生物可降解微粒。根据患者疼痛部位处或附近的化合物的具体活性,释放速度的范围可为大约 100 μ g/kg/天至大约 1pg/kg/天。更具体地,皮质类固醇以大约 50 μ g/kg/天至大约 100pg/kg/天的速度施与。最具体地,皮质类固醇以大约 30 μ g/kg/天至大约 500pg/kg/天的速度施与。微粒的制备或者制备生物可降解微粒的方法在本领域中是已知的。来自上述生物可降解聚合物中任何一种的微粒可通过喷雾干燥、溶剂蒸发、相分离、流化床包衣或其组合进行制备。

[0065] 随着溶剂蒸发,皮质类固醇,如果在有机溶剂中可溶的话,可通过如下步骤被夹带在生物可降解聚合物中:将聚合物溶解在挥发性有机溶剂中,将局部释放的低剂量皮质类固醇添加到有机相中,将有机相乳化在包含表面活性剂或聚合物如聚乙烯醇的水中,以及最后在真空下去除溶剂以形成离散的、硬化的单块微粒。

[0066] 相分离方法将水溶性试剂夹带在聚合物中以制备微粒。相分离涉及生物可降解聚合物的凝聚。通过加入非溶剂诸如硅油,聚合物然后从有机溶剂中萃取出来。

[0067] 可选地,微粒可通过在公开的国际专利申请 W0 95/13799 中描述的 1995 年 Ramstack 等的方法制备,其公开内容在此以其全部内容并入。Ramstack 等的方法实质上提

供包括活化剂和聚合物的第一相,以及第二相,它们通过静态混合机被泵到淬火液中以形成包含活化剂的微粒。第一和第二相可任选地是基本不溶解的,并且第二相优选地不含对于聚合物和活化剂来说的溶剂并且包括乳化剂的水溶液。

[0068] 在流化床包衣中,药物与聚合物一起被溶解在有机溶剂中。溶液然后通过 Wurster 空气悬浮包衣装置进行处理以形成最终的微胶囊产物。

[0069] 生物可降解药物贮存器可制成大小分布范围适合局部渗入或注射的微粒。微粒的直径和形状可进行处理以改变释放特性。例如,对于局部释放的低剂量皮质类固醇,较小直径微粒将具有较快的释放速度以及增加的组织渗透性。然而,较大直径微粒将具有相反的效果。

[0070] 此外,其它颗粒形状,诸如,例如圆柱形,也可以改变局部释放的低剂量皮质类固醇的释放速度,这是由于相对于球形这些可选的几何形状所固有的表面积与质量之比增加。可注射的微粒的直径大小范围在例如直径大约 1 微米至大约 200 微米。在更优选的实施方式中,微粒的直径范围为大约 5 微米至大约 120 微米。

[0071] 释放局部递送的低剂量皮质类固醇的可生物降解微粒可被乳化在合适的含水或非水载体中,所述载体可包括但不限于水、盐水、药学上可接受的油、低熔蜡、脂肪、脂质、脂质体以及任何其它药学上可接受的物质,所述物质是亲脂性的、在水中基本上不溶解并且通过患者身体的自然过程可生物降解和/或可消除。植物如蔬菜或种子的油被包括在内。实例包括油,其由玉米(corn)、芝麻、奶油(cannoli)、大豆、蓖麻、花生、橄榄、落花生、玉米(maize)、杏仁、亚麻、红花、向日葵、油菜、椰子、棕榈、巴西棕榈树和棉籽油制成;蜡,如巴西棕榈蜡、蜂蜡和动物脂;脂肪,如甘油三酸酯、脂质如脂肪酸和酯以及脂质体如红细胞影(red cell ghosts)和磷脂层。

[0072] 生物可降解聚合物的皮质类固醇装载量

[0073] 当局部递送低剂量皮质类固醇与生物可降解聚合物混合以控制释放到患者疼痛部位中或附近时,所述皮质类固醇的有用装载量为聚合物的大约 0.1%至大约 99% (w/w),更优选地大约 1%至大约 80%,更优选地大约 1%至大约 50%,最优选地为聚合物的大约 1%至大约 30%。

[0074] 当皮质类固醇被包括在合适的载体内——包括局部递送的低剂量皮质类固醇的微粒被悬浮其中——时,所述皮质类固醇的重量百分数为,例如,所述皮质类固醇占聚合物的大约 0.1%至大约 99% (w/w),更优选地大约 1%至大约 80%,更优选地大约 1%至大约 50%,最优选地占聚合物的大约 1%至大约 30%。

[0075] 局部递送的低剂量皮质类固醇的释放

[0076] 局部递送的低剂量皮质类固醇可以下列百分数装载量结合到生物可降解聚合物或其它可控释放制剂中:按重量计 0.0001%和 99.9%或以上之间,优选按重量计 0.5%和 60%或以上之间,以及更优选地按重量计 1%和 40%以上之间。

[0077] 除了皮质类固醇的形式和生产方法外,通过操纵结合在聚合物中的药物百分数以及基质或制剂的形状来调整药物贮存器以递送指定装载量的局部释放的低剂量皮质类固醇是可能的。每天释放的药物量随着结合到制剂如基质中的药物百分数(例如,大约 1 至大约 50 至 90%)而成比例地增加。在优选的实施方式中,使用的是结合有大约 5-30%药物的聚合物基质或其它制剂,尽管根据特定药物、所用的制备和装载装置的方法以及聚合物,

结合实质上更多的药物是可能的。

[0078] 随着生物可降解聚合物在身体组织或体液内经历逐步的生物侵蚀,皮质类固醇被释放到发炎部位。生物可降解聚合物贮存器的皮质类固醇药物动力学释放型可以是一级、零级、两相或多相的,以提供对发炎相关的疼痛的期望治疗。在任何药物动力学事件中,聚合物的生物侵蚀和皮质类固醇的随后释放可导致皮质类固醇从聚合物基质控制释放。根据化合物在患者疼痛部位处或附近的具体活性,释放速度的范围可在大约 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 1pg/kg/天 。另外的皮质类固醇的释放速度可包括大约 $95 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 10pg/kg/天 ; 大约 $90 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 25pg/kg/天 ; 大约 $85 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 50pg/kg/天 ; 大约 $80 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 75pg/kg/天 ; 大约 $75 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 ; 大约 $70 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 250pg/kg/天 ; 大约 $65 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 ; 大约 $60 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 750pg/kg/天 ; 大约 $55 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 1ng/kg/天 ; 大约 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 10ng/kg/天 ; 大约 $45 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 25ng/kg/天 ; 大约 $40 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 50ng/kg/天 ; 大约 $35 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 75ng/kg/天 ; 大约 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100ng/kg/天 ; 大约 $25 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 250ng/kg/天 ; 大约 $20 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500ng/kg/天 ; 和大约 $15 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 750ng/kg/天 。在另一实施方式中,皮质类固醇的剂量为大约 $15 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 50pg/kg/天 。在另一实施方式中,剂量为大约 $10 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 75pg/kg/天 。在另一实施方式中,剂量为大约 $5 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 。在另一实施方式中,剂量为大约 $20 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 。可选地,释放速度的范围可为大约 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 , 以及甚至大约 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 。

[0079] 赋形剂

[0080] 皮质类固醇从生物可降解聚合物基质中的释放速度可通过向制剂中加入药学上可接受的赋形剂进行调整和稳定。赋形剂可包括添加到生物可降解聚合物贮存器的任何可用的成份,其不是皮质类固醇或生物可降解聚合物。药学上可接受的赋形剂可非限制性地包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、PEG、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、无菌盐水、糖浆和甲基纤维素。调节皮质类固醇从生物可降解药物贮存器的释放速度的赋形剂也可非限制性地包括孔隙形成剂、pH 改性剂、还原剂、抗氧化剂和自由基清除剂。

[0081] 皮质类固醇通过聚合物贮存器的递送

[0082] 本发明的生物可降解组合物的肠胃外给药可主要受到肌肉内注射的影响。对于大部分身体空间,针的使用可以接受。为了将生物可降解药物贮存器注射到孔隙,规格为大约 18-23 规格的针是适合的。然而,如果选择针 / 导管组合递送生物可降解药物贮存器,那么规格大小为大约 16-18 规格的针——导管通过其被引入——是适合的。

[0083] 在另一实施方式中,导管的远端可正好终止在孔隙内部,例如神经根的 3cm 内。该实施方式可包括:药物被释放在与坐骨神经痛相关的炎性疼痛部位附近。

[0084] 对于本发明的聚合物贮存器,对于应用于各个身体部位,孔大小范围是有要求的(例如 28 至 14 规格)。这种灵活性也允许包埋在塑料注入导管中的穿针可拆卸。对于某些治疗由发炎引起的疼痛的方法,使用的是较细的针。较细的针具有相同的孔但较长,并且因此看起来较细。

[0085] 皮质类固醇经由聚合物贮存器的给药准确地将药物递送至身体的特定区域。正因

为如此,可避免或最小化对病人不利的事件。

[0086] 皮质类固醇通过药物泵的递送

[0087] 局部释放的低剂量皮质类固醇可通过药物泵局部递送到目标区域。该泵将药连续且准确地递送至身体的特定区域。该组件可避免或最小化对病人不利的事件,如对口服药物的反胃或成瘾。

[0088] 局部递送的低剂量皮质类固醇的可控给药可包括,例如,插入在目标区域的注入泵或可植入小型泵,或者可植入可控释放装置(诸如,例如美国专利号 6,001,386 中所述的装置),或者持续释放递送系统(诸如美国专利号 6,007,843 所述的系统)。给药系统可在患者疼痛部位处或附近提供药物的目标释放速度,其中泵以基本上与预选定的目标释放速度相匹配的速度局部释放低剂量的皮质类固醇。该释放速度不超过 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $90 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $80 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $70 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $60 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $40 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 、 $20 \mu\text{g/kg/天}$ 和 $10 \mu\text{g/kg/天}$ (以及 100 与 10 之间的每个整数)。根据化合物在患者疼痛部位处或附近的具体活性,释放速度的范围可在大约 $100 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 1pg/kg/天 。另外的皮质类固醇的释放速度可包括大约 $95 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 10pg/kg/天 ; 大约 $90 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 25pg/kg/天 ; 大约 $85 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 50pg/kg/天 ; 大约 $80 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 75pg/kg/天 ; 大约 $75 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 ; 大约 $70 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 250pg/kg/天 ; 大约 $65 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 ; 大约 $60 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 750pg/kg/天 ; 大约 $55 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 1ng/kg/天 ; 大约 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 10ng/kg/天 ; 大约 $45 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 25ng/kg/天 ; 大约 $40 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 50ng/kg/天 ; 大约 $35 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 75ng/kg/天 ; 大约 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100ng/kg/天 ; 大约 $25 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 250ng/kg/天 ; 大约 $20 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500ng/kg/天 ; 和大约 $15 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 750ng/kg/天 。在另一实施方式中,皮质类固醇的剂量为大约 $15 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 50pg/kg/天 。在另一实施方式中,剂量为大约 $10 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 75pg/kg/天 。在另一实施方式中,剂量为大约 $5 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 。在另一实施方式中,剂量为大约 $20 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 。可选地,释放速度的范围可为大约 $50 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 100pg/kg/天 ,以及甚至大约 $30 \mu\text{g/kg/天}$ 至大约 500pg/kg/天 。

[0089] 合适泵的一个实例为 **SynchroMed®** (Medtronic、Minneapolis、Minnesota) 泵。该泵具有三个密封室。第一室包含电子模块和电池。第二室包含蠕动泵和药物储存器。第三室包含惰性气体,其提供将药物压到蠕动泵所需的压强。为了填充该泵,药物通过储存器填充口注入到可膨胀储存器。

[0090] 惰性气体在储存器上产生压强,并且压强迫使药物穿过过滤器并且进入泵室。药物然后从泵室泵出该装置并且进入导管,其将引导药物向目标部位,即患者疼痛部位处或附近的位置。

[0091] 药物的递送速度可通过微处理器进行控制。这允许泵被用于在特定时间或者以递送之间固定的间隔递送相似或不同量的药物,因此控制释放速度与期望的目标释放速度相当。

[0092] 可选地,适于药物递送的其它装置也可被用于将局部释放的低剂量皮质类固醇递送在患者疼痛部位处或附近。可适于适应本发明方法的递送装置可包括但不限于例如在下列专利中发现的那些装置:美国专利号 6,551,290 (Elsberry 等),其描述了对于目标特定

药物递送的医用导管 ;美国专利号 6, 571, 125 (Thompson), 其描述了用于可控释放生物活性药剂的可植入医疗器械 ;美国专利号 6, 594, 880 (Elsberry), 其描述了用于将治疗剂递送至器官中选定位置的脑实质内注入导管系统 ;和美国专利号 5, 752, 930 (Rise 等), 其描述了用于将等体积药剂注入隔开的部位的可植入导管。

[0093] 可适于用在本发明方法中的另外的设计被提供在下列中 :例如 Lerner 的美国专利号 6, 913, 763, 其涉及具有反馈调节传递方法的可预先编程的可植入装置 ;美国专利申请 2004/0106914, 其涉及用于化学物质控制释放的微型储存器渗透释放系统 ;Gorman 等的美国专利号 7, 144, 384, 其涉及用于递送液体药物的小型轻质装置 ;US2004/0082908, 其涉及可植入超小型输注装置 ;Forsell 的美国专利号 6, 979, 351, 其涉及可植入陶瓷阀泵组件 ;和 US2004/0065615, 其涉及带有可折叠流体室的可植入注入泵。Alzet® 渗透泵 (Durect Corporation, Cupertino, California) 也可以以适合用在本发明方法中的各种尺寸、泵送速度和持续时间使用。

[0094] 根据病况如疼痛的严重性和持续时间, 医生、兽医或合适的健康护理专家或者病人, 根据病况如疼痛的严重性和持续时间, 可确定低剂量皮质类固醇在患者疼痛部位处或附近的局部给药速度。类固醇给药的持续时间、局部释放剂量之间的间隔、低剂量的体积、剂量施与的连续性或自发性都由医生、兽医或者其它健康护理专家合理地确定。

[0095] 健康护理专家在将药物施与在患者疼痛部位处或附近方面具有选择权。有效量的局部释放的低剂量皮质类固醇以及一种或多种另外的治疗剂, 其中局部施与的低剂量皮质类固醇和 / 或一种或多种另外的治疗剂可以由药物泵进行施用。

[0096] 药物泵释放局部给予的低剂量皮质类固醇可以 (1) 为局部的并且持续的, (2) 在至少一天至大约 12 个月的期间进行, 或者 (3) 为连续的或定期的。此外, 健康护理提供者具有选择具有目标释放速度的药物组合物的选择权。例如, 目标释放速度可为大约 2 周至大约 12 个月。随着病人在治疗过程中提供的反馈, 健康护理提供者可改变该组合。因此, 健康护理提供者具有许多先前不可利用的选择, 尤其对于治疗疼痛, 特别是慢性疼痛。

实施例

[0097] PLGA 颗粒物中 15% 丙酮化氟轻松的制备和释放速率

[0098] 为了制备含有 15% 氟轻松的 PLGA 的生物可降解药物贮存器, 将大约 50 克的 85/15 聚 (D, L- 丙交酯 - 共 - 乙交酯) (PLGA) (Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL) 与 0.75dL/g 分子量为 117kDa 的 IV 置于聚丙烯烧杯并用液氮 (大约 200mL) 冷却 10 分钟。然后使用 UltraCentrifugal Mill ZM 200 (Retsch GmbH & Co., Haan, Germany) 将聚合物磨至大约 80 微米平均直径的细颗粒。收集磨制的聚合物颗粒并置于 10cm 铝称重盘。在真空下在 35°C 将盘置于真空炉 24 小时, 以去除研磨过程产生的任何冷凝物 (condensation)。

[0099] 下一步, 使用分析天平将 3.5 克聚合物称重至铝称重盘。添加 0.7 克丙酮化氟轻松 (Spectrum Chemical, Gardena, CA)。使用刮刀搅拌组分直至聚合物和药物显示均一地混合。下一步, 将 0.46 克聚乙二醇甲醚 (MW 550, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 添加至药物和聚合物混合物。使用刮刀混合组分, 直至混合物显示均匀。

[0100] 然后将混合物装填进 HAAKE MiniLab Rheomex 挤压机 (Model CTW5, Thermo Electron Corp, Waltham, MA), 并通过 0.75mm 直径的模 (温度 120°C, 25rpm) 挤压。然后将

产生的聚合链 (polymeric strand) 切割至大约 0.75mm 长度的柱状颗粒物 (长宽比 = 1)。将切割的颗粒物储存于密封玻璃瓶, 该瓶已用干燥氮净化直至使用。

[0101] 将大约 25mg 颗粒物称重至每个均含有 10mL 磷酸缓冲盐溶液、0.5% SDS (pH 7.4) 的 3 个瓶中。将瓶密封并置于设置在 37°C 的 ModelC24 温育器 / 振荡器 (New Brunswick Scientific Co., Edison, NJ) 并以大约 70RPMs 搅拌。在特定时间点, 去除洗脱缓冲液并使用 UV/Vis 分光光度计在 240nm (Model : Lambda 850, Perkin Elmer, Waltham, MA) 分析药物。用新鲜的缓冲液补充样品瓶并将其放回至温育器 / 振荡器直至下一个时间点。将释放的累积药物绘制为起始药物有效载荷的百分比。

[0102] 在 20 天前, 小于 10% (累积) 的氟轻松从贮存区中流出。在第 20 天, 流出稍微大于 10% (累积) 的氟轻松。到第 40 天, 大约 15% (累积) 的氟轻松从贮存器中流出。到第 60 天, 大约 20% (累积) 的氟轻松从贮存器中流出。

[0103] PLGA 颗粒物中 15% 地塞米松的制备和释放速率

[0104] 为了制备含有 15% 地塞米松的 PLGA 的生物可降解药物贮存器, 将大约 50 克的 85/15 聚 (D, L- 丙交酯 - 共 - 乙交酯) (PLGA) (Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL) 与 0.75dL/g 分子量为 117kDa 的 IV 置于聚丙烯烧杯并用液氮 (大约 200mL) 冷却 10 分钟。然后使用 UltraCentrifugal Mill ZM 200 (Retsch GmbH & Co., Haan, Germany) 将聚合物磨至大约 80 微米平均直径的细颗粒。收集磨制的聚合物颗粒并置于 10cm 铝称重盘。在真空下在 35°C 将盘置于真空炉 24 小时, 以去除研磨过程产生的任何冷凝物。

[0105] 下一步, 使用分析天平将 3.0 克聚合物称重至铝称重盘。然后添加 0.6 克的地塞米松 (Spectrum Chemical, Gardena, CA)。使用刮刀搅拌组分直至聚合物和药物显示均一地混合。然后将 0.41 克聚乙二醇甲醚 (MW 550, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 添加至药物和聚合物混合物。使用刮刀混合组分, 直至混合物显示均匀。

[0106] 然后将混合物装填进 HAAKE MiniLab Rheomex 挤压机 (Model CTW5, Thermo Electron Corp, Waltham, MA), 并通过 0.75mm 直径的模 (温度 120°C, 25rpm) 挤压。然后将产生的聚合链切割至大约 0.75mm 长度的柱状颗粒物 (长宽比 = 1)。将切割的颗粒物储存于密封玻璃瓶, 该瓶已用干燥氮净化直至使用。

[0107] 将大约 25mg 颗粒物称重至每个均含有 10mL 磷酸缓冲盐溶液、0.5% SDS (pH 7.4) 的 3 个瓶中。将瓶密封并置于设置在 37°C 的 ModelC24 温育器 / 振荡器 (New Brunswick Scientific Co., Edison, NJ) 并以大约 70RPMs 搅拌。在特定时间点, 去除洗脱缓冲液并使用 UV/Vis 分光光度计在 242nm (Model : Lambda 850, Perkin Elmer, Waltham, MA) 分析药物。用新鲜的缓冲液补充样品瓶并将其放回至温育器 / 振荡器直至下一个时间点。将释放的累积药物绘制为起始药物有效载荷的百分比。

[0108] 在第 2 天, 大约 10% (累积) 的药物流出。到第 10 天, 稍小于 20% (累积) 的药物流出。到第 20 天, 仅稍微大于 20% (累积) 的药物流出。到第 60 天, 流出的药物量逐渐增加至大约 27% (累积)。

[0109] 在大鼠慢性收缩损伤模型中全身施用氟轻松的剂量减少研究

[0110] 本研究的目的是评价丙酮化氟轻松 (Sigma Cat# F8880-25MG; Sigma Aldrich, St. Louis, MO) ——有效的皮质类固醇——的减轻动物模型中神经性疼痛的效力。该动物模型涉及在用类似于 Bennett 和 Xie (1988) 所述的方法诱导慢性收缩损伤 (chronic

constriction injury, CCI) 之后, 雄性 Wistar 大鼠 (300-326g) 中的疼痛相关行为。在 2% 异氟醚麻醉下, 通过钝器解剖分离肌肉 (股二头肌), 将大鼠的共同坐骨神经 (common sciatic nerve) 暴露并在中大腿 (mid-thigh) 去除粘附组织。使用铬肠线 (chromic gut) (4-0 可吸收的缝合线, Jorgensen Laboratories, Inc. Loveland, CO) 将四条松散绷带置于相隔 1mm。

[0111] 在 CCI 诱导后, 每一组 ($n = 7$) 接受经由全身注射的处理。载体对照动物 (组 1) 每三天腹腔内 (IP) 接受 1X 磷酸盐缓冲溶液 (PBS), 从手术日开始 (第 0 天), 从第 0 天开始每 3 天 IP 施用依那西普 (组 2; 3mg/kg)。从第 0 天开始, 组 3、4 和 5 处理的动物每天皮下 (SC) 接受氟轻松 (0.5、5 或 25 μ g/kg)。

[0112] 使用足底痛觉仪器 (Stoelting, Wood Dale, IL) 测量热痛觉过敏。在测试之前, 将每只动物置于足底测试仪上, 其为一个透明塑料室, 而且使其休息 / 适应环境 15 分钟。将辐射 (热) 束刺激应用于每只动物的 CCI 爪。爪收缩后, 自动控制同时中断刺激和计时器。将热源设备设置在强度 50, 并在 15 秒设定最大截止频率 (cut-off) 以防止组织损伤。在 CCI 手术前两天 (损伤前的基线) 以及手术后第 7、14 和 21 天测定每只动物的损伤部位 (右后爪) 的热痛觉过敏爪收缩潜在反应。每次测试得到的数据用单因素方差分析法 (one-way ANOVA) 分析。

[0113] 使用冯弗雷单纤维测试 (von Frey monofilament test) (Stoelting, Wood Dale, IL) 测量机械痛觉。将每只动物的 CCI 爪的趾面如 Chaplan 等 (1994) 所述测试。将每只动物置于一个具有金属丝网底的悬着的透明塑料室中。在测试之前, 将每只动物适应环境 15 分钟。根据 Dixon 的“上下方法 (up-down method)” (1980 年), 通过顺序增加或减少刺激强度, 测定 50% 缩爪的阈值反应。

[0114] 使用屈曲重量为 2.0g 的纤维开始测试, 并通过顺序应用一系列的纤维继续测试, 直至大约 15g。每根纤维上应用足够的压力以导致屈曲效果。5 秒后没有爪上提 / 缩回反应提示使用下一根更高重量的纤维。缩爪表示阳性反应。将该测试继续进行另外的四次测量, 用于计算反应阈值。四次连续的阳性反应得到 0.25g 评分, 五次连续的阴性反应 (即无缩爪) 得到 15g 评分。在手术前一天 (术前基线) 以及第 8、15 和 22 天测定每只动物的机械缩爪阈值。

[0115] 使用公式 $10(X_f + \kappa \delta) / 10,000$, 计算 50% 缩爪阈值 (PWT; Luo 和 Calcutt, 2002, Chaplan 等, 1994), 其中 X_f 是最终使用的冯弗雷纤维 (对数单位), κ 是分析反应模式的值 (来自 Chaplan 等, 1994 发表的表格), 以及 δ 是刺激之间的均差 (对数单位)。每次测试使用单因素方差分析法分析数据。

[0116] 所有动物, 与治疗组无关, 在坐骨神经 CCI 之后, 均发展为姿势异常 (即走路和爪的姿势方面)。所有动物显示防护行为 (即保护受伤的爪), 它们将脚趾放在一起而不是如通常在自然动物所见的将脚趾分开。通常显著的跛行是显而易见的, 在手术后最初几天 (1-6 天) 有些动物抬高 CCI 影响的爪达更长的时间。异常姿势用于减少或避免感官刺激。

[0117] 表 1A 和 1B 分别总结热刺激缩爪潜伏期和冯弗雷阈值反应, 其为用剂量为 0.5、5 或 25 μ g/kg 氟轻松处理的动物每次行为测试的 CCI 前基线值的百分比。

[0118] 表 1A 作为基线百分比的热刺激缩爪氟轻松潜伏期

[0119]

处理		剂量水平		
每天IP		0.5 $\mu\text{g/kg}$	5 $\mu\text{g/kg}$	25 $\mu\text{g/kg}$
第7天	平均值	71.6	79.7	67.4
	SE	4.6	4.8	3.9
	N	7	7	7
第14天	平均值	70.8	83.8	80.9
	SE	2.4	3.7	4.1
	N	5	7	7
第21天	平均值	63.1	80.2	80.0
	SE	4.1	3.0	5.0
	N	5	7	7

[0120] 表 1B 作为基线百分比的冯弗雷纤维“疼痛”氟轻松潜伏期

[0121]

处理		剂量水平		
每天IP		0.5 $\mu\text{g/kg}$	5 $\mu\text{g/kg}$	25 $\mu\text{g/kg}$
第8天	平均值	45.2	54.8	76.3
	SE	9.5	6.8	20.6
	N	7	7	7
第15天	平均值	47.1	57.5	68.9
	SE	8.1	6.7	11.7
	N	5	7	7
第22天	平均值	66.2	55.2	70.3
	SE	32.8	11.7	13.2
	N	5	7	7

[0122] 进行 Fisher LSD 测试用于将每一组与载体对照比较以及将第 7、14 和 21 天进行相互比较。结果显示在所有测试天中,三种剂量的氟轻松相对于载体对照产生热潜伏期的增加 (Fisher LSD, $p < 0.05$)。在第 7 天, LSD 结果显示 5 $\mu\text{g/kg}$ 剂量显著地比 25 $\mu\text{g/kg}$ 剂量更有效 (Fisher LSD, $p < 0.05$)。在第 14 天和第 21 天, 5 和 25 $\mu\text{g/kg}$ 剂量显著地比 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 剂量更有效 (Fisher LSD, $p < 0.05$)。5 和 25 $\mu\text{g/kg}$ 剂量产生相似结效果 (FisherLSD, $p > 0.05$, n. s.)。

[0123] 该研究的数据显示在热刺激后,当与载体对照组比较时,以 0.5、5 和 25 $\mu\text{g/kg/天}$ 的剂量施用的氟轻松显著增加缩爪潜伏期阶段, (ANOVA ; $F(3, 24) = 37.21$, $p < 0.05$)。另外,以 5 和 25 $\mu\text{g/kg/天}$ 的氟轻松对热痛觉过敏的提高显著大于所有测试天的依那西普 (ANOVA ; $p < 0.05$)。以 0.5 $\mu\text{g/kg/天}$ 的氟轻松也趋向于优于依那西普提高热潜伏期;但是,这些提高只在第 7 天有显著统计学意义 (ANOVA ; $p < 0.05$)。数据显示当与载体对照比较时,以 0.5、5 或 25 $\mu\text{g/kg/天}$ 剂量 SC 施用的氟轻松显著改善 (总 ANOVA) 机械疼痛。另外,结果显示氟轻松的三个剂量趋向于优于依那西普改善机械疼痛;但是这些改善不具有

显著统计学意义。

[0124] 当与载体对照比较时,每天 SC 施用 $25 \mu\text{g/kg}$ 氟轻松 21 天导致体重增加显著 ($\sim 50\text{g}$, 到第 22 天的体重差异)。从第 5 天开始,在该组中体重增加一直低于载体对照 ($\sim 10\text{g}$ 差异) 并保持低于载体对照 ($\sim 50\text{g}$ 差异) 直至研究结束。每天 SC 施用 0.5 或 $5 \mu\text{g/kg}$ 氟轻松 21 天对体重增加不具有任何效果。

[0125] 总之,总 ANOVA 显示在热潜伏期氟轻松产生显著增加 [$F(3,24) = 8.40, p < 0.05$]。与依那西普比较, $0.5 \mu\text{g/kg}$ t- 检验结果显示在第 7 天潜伏期的显著增加 (第 7 天 [(12) = $-3.35, p < 0.05$]);但在第 14 天和第 21 天没有增加 (第 14 天 [(12) = $-1.54, n. s.$];第 21 天 [(12) = $0.0, n. s.$])。在所有测试天, $5 \mu\text{g/kg}$ t- 检验结果显示潜伏期的显著增加:第 7 天 [(12) = $-4.58, p < 0.05$];第 14 天 [(12) = $-3.82, p < 0.05$];以及第 21 天 [(12) = $-2.18, p < 0.05$]。当将氟轻松机械阈值与依那西普比较时,总 ANOVA 不显示任何显著差异 ($F[3,24] = +0.67, n. s.$)。

[0126] 在大鼠慢性收缩损伤模型中氟轻松和地塞米松的泵递送

[0127] 按照上述实验,在同样的 CCI 大鼠模型中检测局部使用的低剂量丙酮化氟轻松 (Sigma Cat# F8880-25MG;Lot# 043K1167, Sigma Aldrich) 和地塞米松 (Sigma Aldrich) 的效力。CCI 手术如上所述进行,将大鼠随机分配至 7 个处理组中的 1 组 ($n = 7$)。

[0128] 每次 CCI 手术完成后,向所有动物,包括对照,植入 Alzet® 渗透微型泵 (体积流速 $0.5 \mu\text{l/h}$) (Model 2002-Lot No. 10125-05, Durect Corp., Cupertino, CA),其连接到导管 (具有缝合环的无菌导管),以在损伤日 (第 0 天) 开始局部施用地塞米松、氟轻松或 PBS。在神经外隙的肌肉内,将远端导管的尖端与 Prolene 缝合线 (4-0, 不可吸收, Ethicon, Inc., Somerville, NJ) 锚定,将导管尖端尽可能的垂直并接近坐骨神经但不接触神经。将导管的近端连接至加载的渗透输液泵。将泵和导管通过皮肤下的同一切口穿过,并留在肩胛骨之间动物背部上的 SC 空间。然后用手术夹关闭切口。

[0129] 在无菌条件以及 2% 异氟醚麻醉的条件下,在动物背部 (在泵的正上方) 肩胛骨之间产生小切口,以在第 10 天交换泵储存器。

[0130] 在第 10 天和第 22 天收回泵储存器。收集剩余的泵体积、测量并储存于 -20°C , 直至分析。在第 0、5、12、17 和 22 天获得血清样品。在 2-5% 麻醉下,从所有动物眼窝丛 (0.5ml 血液) 取血。收集血液,使其在血清分离器测试管中凝结,并用 3000rpm 离心 10 分钟进行处理。

[0131] 以 0.0032ng/小时 (0.02304ng/kg/天)、 0.016ng/小时 (0.1152ng/kg/天) 和 0.08ng/小时 (0.576ng/kg/天) 剂量施用氟轻松。以 2.0ng/小时 (14.4ng/kg/天)、 10ng/小时 (72ng/kg/天) 和 50ng/小时 (360ng/kg/天) 施用地塞米松。施用 $0.5 \mu\text{l/小时}$ PBS 作为阴性对照。在第 2、7、14 和 21 天测量热痛觉过敏,如上所述诱导并测量。在第 1、8、15 和 22 天测量机械疼痛,如上所述诱导并测量。

[0132] 所有的动物,与治疗组无关,显示如上所述的姿势异常、防护行为以及明显跛行。在手术后最初几天 (1-6 天),一些动物抬高 CCI 影响的爪达更长的时间。这些防御姿势异常见于所有组。观察到的“疼痛”特征表明动物对 CCI 结果的刺激敏感,而且姿势异常用于减少或避免感觉刺激。另外,这些动物似乎都没有由于导管泵植入产生任何姿势异常 (即走路和爪姿势方面)。

[0133] 热缩爪潜伏期测试结果在图 1 中公开。从该图中显而易见的是：对于所有测试的三天，与 PBS 比较，施用 2.0、10 和 50ng/ 小时地塞米松增加直到缩回的时间。同样，与 PBS 比较，以 0.0032、0.016 和 0.08ng/ 小时剂量的氟轻松产生热缩爪潜伏期的增加。两种药物的结果具有显著的统计学意义 ($p < 0.05$)。

[0134] 冯弗雷阈值反应测试结果在图 2 中公开。对于该测试，三个剂量的地塞米松显示了大鼠机械阈值的增加，除了在第 15 天 10ng/ 小时、第 15 天 50ng/ 小时以及第 22 天 50ng/ 小时。另外，所有三个剂量的氟轻松显示每天测试的大鼠的机械阈值的增加。但是，这些测试的结果不具有显著的统计学意义。

[0135] 虽然本文的发明已通过参考具体实施方式进行描述，但是应理解的是这些实施方式仅用于说明本发明的原则和应用。例如，本领域普通技术人员应理解，根据本发明任何实施方式的 DNA 构建体的概念，以及递送这些 DNA 构建体的方法和系统可用于其他疾病而不需过多的实验，其包括但不限于：心肌、外周神经系统、器官（糖尿病）的疾病，脊椎和关节的疾病，以及如肥胖的复杂疾病。因此，应理解的是可对说明性的实施方式进行多种修改，并且可设计其他的安排而不脱离所附权利要求限定的本发明的精神和范围。

[0136] 说明书中引用的所有出版物——专利出版物和非专利出版物——表示本发明所属领域的普通技术人员的技术水平。所有这些出版物通过引用全部并入本文，其程度如同每个单独的出版物被明确并单独地表示通过引用并入一样。

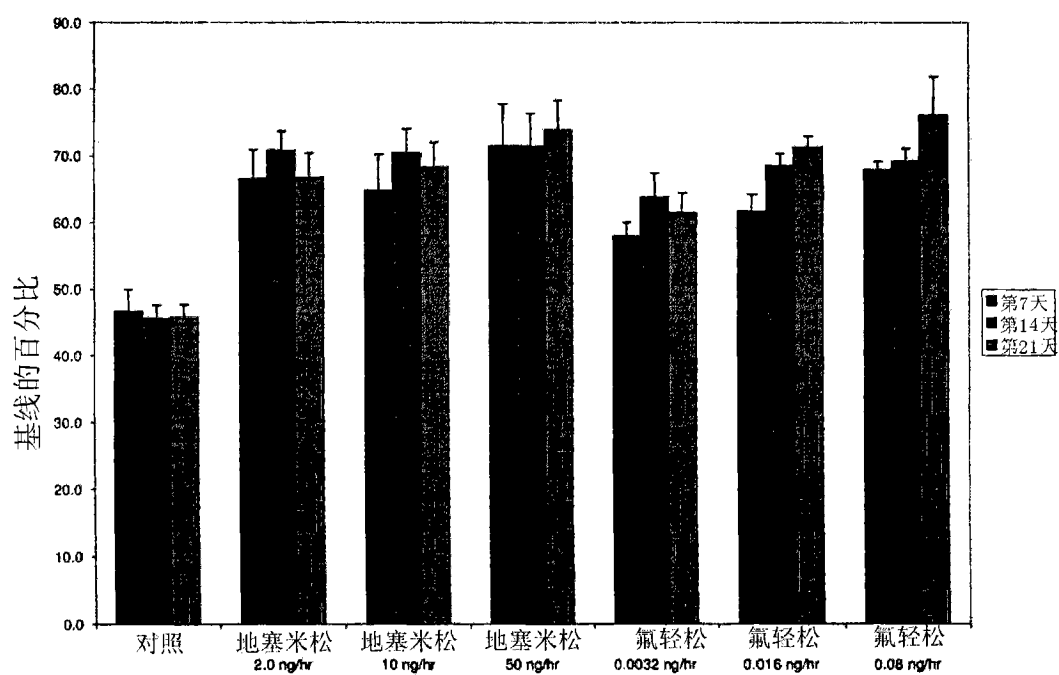


图 1

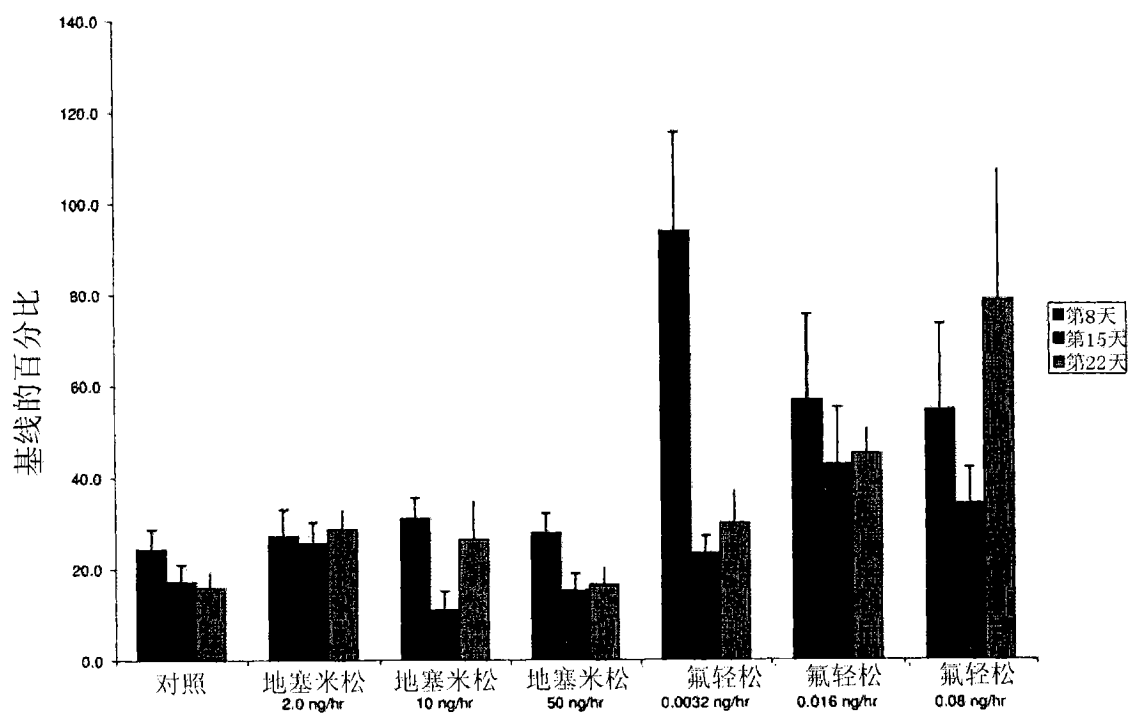


图 2