



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652150 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 11

(21) 申请号 200780050511. 2
 (22) 申请日 2007. 11. 30
 (30) 优先权数据
 60/868, 217 2006. 12. 01 US
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2009. 07. 27
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/US2007/024615 2007. 11. 30
 (87) PCT申请的公布数据
 W02008/069961 EN 2008. 06. 12
 (73) 专利权人 韦克福里斯特大学健康科学院
 地址 美国北卡罗来纳州
 (72) 发明人 S·J·霍德格斯 C·A·苏里范
 A·阿塔拉 J·尤
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
 代理人 李进 林森

(51) Int. Cl.
 A61L 29/16(2006. 01)
 A61L 29/14(2006. 01)
 A61L 29/08(2006. 01)
 A61L 31/16(2006. 01)
 A61L 17/04(2006. 01)
 A61L 17/10(2006. 01)
 A61L 15/44(2006. 01)
 A61L 27/54(2006. 01)

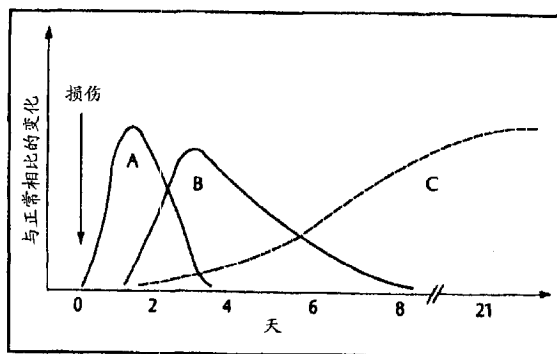
(56) 对比文件
 US 2005/0187609 A1, 2005. 08. 25, 第 165 段, 81-82 段, 51 段, 159 段.
 CN 1665550 A, 2005. 09. 07, 摘要.
 审查员 王镜

权利要求书2页 说明书17页 附图11页

(54) 发明名称
 结合胶原抑制剂的医疗装置

(57) 摘要

本发明提供一种可植入或可插入的生物医学装置,其包含一种基质和在该基质之上或之中的一种胶原抑制剂,及应用该装置的治疗方法。在某些实施方案中,所述装置是一种尿道、输尿管或肾输尿管导管或支架。在某些实施方案中,所述装置是一种可吸收的食管或气管支架。本发明还提供伤口闭合装置,其包含一种基质和在该基质之上或之中的一种胶原抑制剂。本发明还提供外科填料,其包含一种基质和在该基质之上或之中的一种胶原抑制剂。本发明还提供一种在患者中预防粘连的屏蔽材料,其包含一种预形成的或者在原位可形成的屏蔽基质和在该基质之上或之中的一种胶原抑制剂。



CN 101652150 B

1. 一种可植入或可插入的生物医学装置,其包含生物可降解或非生物可降解的基质和在该基质之上或之中的卤夫酮,

所述装置用于经最多 8 日的时间基本洗脱所述卤夫酮,

所述装置是尿道导管、输尿管支架、肾输尿管导管、食管支架、气管支架、喉 / 气管 / 肺支架、鼻支架、涎腺导管支架、胆管支架、肠道支架或鼻泪管支架,或

所述装置是伤口闭合装置、外科填料或在患者中预防粘连的屏蔽材料。

2. 权利要求 1 的装置,其中所述装置是尿道导管、输尿管支架或肾输尿管导管。

3. 权利要求 1 或 2 的装置,其中所述基质包括选自下列的材料:聚乙烯树脂、聚乙烯、聚(氯乙烯)(PVC)、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)、硅酮、树脂乳剂和聚丙烯。

4. 权利要求 1-3 中任一项的装置,其中所述装置用于经最多 5 日的时间洗脱所述卤夫酮。

5. 权利要求 2 的装置,所述装置用于在有需要的患者中治疗尿道或输尿管狭窄,包括局部给予该患者有效治疗所述尿道狭窄的量的卤夫酮。

6. 权利要求 5 的装置,其中所述装置是涂覆了所述卤夫酮的导管。

7. 权利要求 6 的装置,其中所述导管包含硅酮。

8. 权利要求 1 的装置,其中所述装置是伤口闭合装置,其中所述装置用于经最多 5 日的时间基本洗脱所述卤夫酮。

9. 权利要求 8 的装置,其中所述装置用于经 3 小时的时间基本洗脱所述卤夫酮。

10. 权利要求 8 或 9 的装置,其中所述装置是缝线、肘钉、带子或绷带。

11. 权利要求 8-10 中任一项的装置,其中所述基质包含生物可降解的聚合物。

12. 权利要求 8-11 中任一项的装置,其中所述基质包含生物可降解的聚合物,所述聚合物选自聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、丙交酯-乙交酯共聚物、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、乳酸-乙醇酸共聚物、聚(己内酯)、聚碳酸酯、聚酯酰胺、聚酸酐、聚(氨基酸)、聚(原酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚酰胺、聚缩醛、聚(醚酯)、聚乙二醇和聚(原酸酯)的共聚物、聚(二氧杂环己烷酮)、聚(亚烷基烷基化物)、生物可降解的聚氨酯,及其掺合物和共聚物。

13. 权利要求 8-12 中任一项的装置,其中所述基质为由编织、纺织或无纺纤维材料形成的缝线。

14. 权利要求 13 的装置,其中所述纤维材料是丝、棉、人造丝、亚麻线、羊毛、缎子、尼龙、聚脂、聚丙烯、聚四氟乙烯或其组合。

15. 权利要求 1 的装置,其中所述装置是外科填料,其中所述装置用于经最多 5 日的时间基本洗脱所述卤夫酮。

16. 权利要求 15 的装置,其中所述基质包括选自下列的材料:氧化纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、黄原胶、二氧化硅及其混合物。

17. 权利要求 15 或 16 的装置,其中所述基质为干燥粉末的形式。

18. 权利要求 15-17 中任一项的装置,其中所述填料是窦道填料。

19. 权利要求 15-18 中任一项的装置,其中所述装置用于经 3 小时的时间基本洗脱所述卤夫酮。

20. 权利要求 15 的装置,其中所述装置用于在有需要的患者中治疗鼻旁窦创伤,包括

局部给予有效治疗所述创伤的量的卤夫酮。

21. 权利要求 20 的装置,其中所述给药步骤通过用包含所述卤夫酮的窦道填充材料堵塞该鼻旁窦进行。

22. 权利要求 21 的装置,其中所述窦道填充材料包含纤维素化合物。

23. 权利要求 21 或 22 的装置,其中所述窦道填充材料包含窦道填充凝胶。

24. 权利要求 1 的装置,其中所述装置用于在有需要的患者中治疗食管或气管狭窄,包括局部给予该患者有效治疗该种狭窄的量的卤夫酮。

25. 权利要求 24 的装置,其中所述给药步骤通过用包含所述卤夫酮的生物可降解的支架支撑进行。

26. 权利要求 1 的装置,其中所述装置是在患者中预防粘连的屏蔽材料,其包含一种预先形成的或者在原位可形成的屏蔽基质和在所述基质之上或之中的卤夫酮,

其中所述装置用于经最多 5 日的时间基本洗脱所述卤夫酮。

27. 权利要求 26 的装置,其中所述装置用于在有需要的患者中治疗腹部粘连,包括局部给予该患者的腹腔内有效治疗该患者的所述腹部粘连的量的卤夫酮。

28. 一种药剂盒,其包含:

(a) 权利要求 1 的生物医学装置;和

(b) 一种容器,其中所述装置以无菌形式包装在其中。

29. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述容器包括塑料容器或箔容器。

30. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述容器是真空包装。

31. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述基质用单一单位剂量的所述卤夫酮涂覆。

32. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述装置是尿道导管、输尿管支架或肾输尿管导管。

33. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述装置是伤口闭合装置。

34. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述装置是外科填料。

35. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述装置是食管支架、气管支架、喉/气管/肺支架、鼻支架、涎腺导管支架、胆管支架、肠道支架或鼻泪管支架。

36. 权利要求 28 的药剂盒,其中所述装置是在患者中预防粘连的屏蔽材料。

结合胶原抑制剂的医疗装置

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2006 年 12 月 1 日提交的美国临时专利申请系列号 No. 60/868, 217 的权益,其公开的内容结合到本发明中作为参考。

发明领域

[0003] 本发明涉及医疗装置,包括可移植性装置,如导管和支架 (stents),以及伤口闭合装置,如肘钉 (staples) 和缝线。

[0004] 发明背景

[0005] 瘢痕组织在创伤后对组织损伤的响应时形成。这种响应通过多种炎症途径介导,并与胶原、透明质酸、纤连蛋白和蛋白聚糖的复杂基质的形成相关 (Salamone et al. Current Otolaryngology. McGraw Hill, 2006)。虽然相对方便,但瘢痕组织沉积 (瘢痕形成) 的愈合不能取代多胚层再生的功能组织。

[0006] 在美国,每年进行四千五百万例手术,而每例手术都不可避免地形成瘢痕组织 (DeFrances et al. Advance Data From Vital and Health Statistics. 2006May ;371 :14)。手术或其它创伤后管状结构 (如食管、气管支气管树、输尿管、输卵管和肠) 的纤维性粘连形成可导致慢性疾病和死亡。在肌肉、骨骼和皮肤组织中形成的瘢痕组织可导致慢性矫形病症、慢性疼痛、整容变形和生活质量降低。

[0007] 一个实例是鼻旁窦手术。鼻旁窦是哺乳动物面部骨骼中的气腔。这些气腔可由于诸如过敏、感染、肿瘤和放射治疗等各种状况而变得阻塞。当常规医疗失败时,鼻旁窦手术是一种用于建立窦道引流和缓解窦道阻塞症状的常规手术。接近 200,000 慢性窦道疾病患者进行窦道手术,由于不良瘢痕形成,其中超过 50% 的手术病例失败 (Musy et al. American Journal of Otolaryngology. 2004Nov-Dec ;25 (6) :418-22)。修复手术比最初的手术具有更高的并发症率,成功率更低,并伴随着一种生活质量感知性降低 (Jiang et al. Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology. 2002Feb ;111 (2) :155-59)。

[0008] 为试图降低伤口愈合期间瘢痕组织形成,诸如使用抗炎剂和成纤维细胞抑制剂等都是间接且大都无效的。这些药物都是非特异性的,并且不仅抑制成纤维细胞,还抑制上皮细胞迁移。尤其是在鼻旁窦手术中,要创建一个腔穴,其必须具有功能性窦内层 (粘膜) 的再生性上皮形成,以促进窦碎屑的有效的粘膜纤毛清除率;因此,抑制再生性上皮形成的药物是与产生鼻旁窦最佳愈合完全相反的。

[0009] 目前需要能特异性靶向作用于瘢痕组织,而不抑制胚层再生组织进程的新的途径,以减轻瘢痕组织形成和其它与医学介入相关的问题。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供一种可植入或可插入的生物医学装置,其包含一种基质 (substrate) 和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述装置是一种尿道、输尿管或肾输尿管导管或支架。在某些实施方案中,所述基质包括选自下列的材料:乙烯树脂 (vinyl)、聚乙烯、聚 (氯乙烯) (PVC)、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物 (EVA)、硅酮、树脂乳剂

(latex) 和聚丙烯。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0012] 本发明还提供一种在有需要的患者中治疗尿道或输尿管狭窄的方法,其包括局部给予有效治疗所述尿道狭窄的量的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述给药步骤通过用胶原抑制剂涂覆的 (coated) 导管 (例如硅酮导管) 的支架进行。在某些实施方案中,胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0013] 本发明还提供一种伤口闭合装置,其包含一种基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述基质选自生物可降解的基质和非生物可降解的 (惰性) 基质。在某些实施方案中,所述装置是缝线、肘钉、带子和绷带。在某些实施方案中,所述基质包含生物可降解的聚合物,例如聚 (丙交酯)、聚 (乙交酯)、聚 (丙交酯-乙交酯共聚物)、聚 (乳酸)、聚 (乙醇酸)、聚 (乳酸-乙醇酸共聚物)、聚 (己内酯)、聚碳酸酯、聚酯酰胺、聚酸酐、聚 (氨基酸)、聚 (原酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚酰胺、聚缩醛、聚 (醚酯)、聚乙二醇和聚 (原酸酯) 的共聚物、聚 (二氧杂环己烷酮)、聚 (亚烷基烷基化物)、生物可降解的聚氨酯、其掺合物和共聚物等。在某些实施方案中,所述基质由编织、纺织或无纺纤维材料形成的缝线,所述纤维材料是丝、棉、人造丝、亚麻线、羊毛、缎子、尼龙、聚脂、聚丙烯、聚四氟乙烯或及其组合。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0014] 本发明还提供一种外科填料 (如窦道填料),其包含一种基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述基质包括一种选自下列的材料:氧化纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、黄原胶、二氧化硅及其混合物。在某些实施方案中,所述基质为一种干燥粉末形式。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0015] 本发明提供一种在有需要的患者中治疗鼻旁窦创伤的方法,其包括局部给予有效治疗该创伤的量的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述给药步骤通过用包含胶原抑制剂的窦道填充材料 (例如纤维素化合物或凝胶) 堵塞该鼻旁窦进行。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0016] 本发明还提供一种在有需要的患者中治疗食管或气管狭窄的方法,其包括局部给予该患者有效治疗所述狭窄的量的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述给药步骤通过用包含所述胶原抑制剂的生物可降解的支架支撑该狭窄进行。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0017] 本发明还提供一种在患者中预防粘连的屏蔽材料,其包含一种预先形成的或者在原位可形成的屏蔽基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0018] 本发明提供在有需要的患者中治疗腹部粘连的方法,其包括在该患者的腹腔内局部给予有效治疗所述患者的腹部粘连的量的胶原抑制剂。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂选自:普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮及其类似物。

[0019] 本发明还提供包括胶原抑制剂的基质在上述治疗方法中的用途。

[0020] 本发明还提供包括可移植的或可插入的生物医学装置的药剂盒。

- [0021] 通过以下给出的说明书更详细地对本发明加以解释。
- [0022] 附图简述
- [0023] 图 1. 伤口愈合的三个时期的示意图。A :炎症, B :纤维组织形成, C :成熟。
- [0024] 图 2. 在 200x 放大率下, 涂覆 HF-Br 的 3-0Vicryl 缝合材料 (A) 和未涂覆的 3-0Vicryl 缝合材料 (B) 的扫描电子显微镜检查。
- [0025] 图 3. 通过在 243nm 下的 UV 光谱法测定, 体外 HF-Br 洗脱显示快速的药物释放。
- [0026] 图 4. 组织学结果。4A :伤口面积。4B :成纤维细胞计数。Vic :未涂覆的 3-0Vicryl 缝合材料。VicNBC :未涂覆的 3-0Vicryl 缝合材料 ;然后局部应用 N- 丁基 -2- 氰基丙烯酸酯胶。HFVic :涂覆卤夫酮溴化物的 3-0Vicryl 缝合材料。VicNBCHF :未涂覆的 3-0Vicryl 缝合材料 ;然后局部应用 N- 丁基 -2- 氰基丙烯酸酯胶和卤夫酮溴化物的混合物。HF-Br :卤夫酮溴化物。
- [0027] 图 5. $\alpha 1$ 胶原基因表达。将 $\alpha 1$ 胶原基因表达的相对量用 18S(5A) 和 GAPDH(5B) RNA 的表达水平标准化。然后将这些值除以正常皮肤中 $\alpha 1$ 胶原基因表达的相对量。
- [0028] 图 6. 2、6 和 12 周的炎症分级。
- [0029] 图 7. 2、6 和 12 周的伤口面积。
- [0030] 图 8. 通过 Sircol™ 溶解胶原测定法, 测定 HF-Br 处理伤口和对照伤口中盐溶解性胶原的百分含量。盐溶解性胶原是新形成胶原的代表。
- [0031] 图 9. 2 和 12 周样本的刚度 (9A)、极限抗张负荷 (Ultimate Tensile Load) (9B) 和延伸百分率 (9C)。
- [0032] 图 10. 窦道填料的体外洗脱研究。1 小时内 80% 药物洗脱。
- [0033] 图 11. HF 窦道堵塞伤口中成纤维细胞数目的降低。
- [0034] 图 12. A :非 -HFBr PLA 植入 (4X), B :HFBr 电纺 (electrospun) 植入物 (4X)。马森氏三色染料 (蓝色是胶原)。注意胶原囊厚度的降低 (用箭头标记)。
- [0035] 图 13. 大鼠模型中使用的涂覆在硅酮尿道支架上的 HFBr 的 SEM 图像。
- [0036] 图 14. 2- 周大鼠尿道的马森三色染色。A :样本具有涂覆 HF 的支架。B :样本具有未涂覆的支架。在载玻片 A1 (2.5x) 和 A2 (10x) 中, 没有新的胶原沉积 (无海绵体纤维化 (spongiofibrosis)), 但仅为一种炎症反应。在载玻片 B1 (2.5x) 和 B2 (10x) 中, 有明显新的胶原沉积 (海绵体纤维化)。
- [0037] 图 15. 3 个月兔尿道的马森氏 (Masson's) 三色染色。A :样本具有涂覆 HF 的支架。B :样本具有未涂覆的支架。在载玻片 A 中, 存在很少胶原沉积 (很少蓝色染色), 具有正常的尿道结构。在载玻片 B 中, 存在很多胶原沉积 (更多蓝色染色), 但注意在 3 个月, 胶原变得更组织化, 不同于 2 周观察到的无定形胶原。
- [0038] 图 16. 大鼠体内卤夫酮水平。HF 的浓度在阴茎组织和血清中测定。血清与阴茎组织中 HF 水平之间存在几乎 10 倍的差别。包括标准误差条。
- [0039] 图 17. HF 洗脱。
- [0040] 优选实施方案的详述
- [0041] 本文摘引的所有美国专利参考文献的公开内容如同全文引用一样结合到本发明中作为参考。
- [0042] 经过瘢痕 (纤维状) 组织沉积的愈合是对损伤的正常反应。在人体中, 可将伤口

愈合反应分为三个时期：炎症期、纤维组织形成和成熟期。该过程的步骤广泛重叠，并最好可理解为是一种连续过程，而非一系列不连续的步骤（图 1）。

[0043] 虽然不希望受任何特定理论的束缚，但是伤口的愈合过程开始于一种血管完整性的紊乱，其使得内皮下的胶原暴露于血小板。这个事件是导致血液外渗并触发急性炎症应答的开始步骤。这种响应激活导致细胞向伤口有序性和可预见性迁移的局部和系统性因素。首先出现在伤口中的细胞是嗜中性粒细胞，接着是单核细胞和成纤维细胞。成纤维细胞是纤维组织形成过程中主要类型的细胞。这时期的特征是成纤维细胞增殖和迁移。该阶段成纤维细胞的主要功能是加工间质基质和 I-型胶原。正是这种胶原构成了纤维组织，其特征是称之为瘢痕组织的临床实体。当纤维组织形成阶段完成时，成熟的终末期出现在伤口变成蜂窝状并经历数月至数年再塑型 (remodeling) 的过程中。在再塑型期过程中，伤口聚集拉伸强度。在各种介质和酶的影响下，再塑型被认为是代表基质合成和分解之间的相互作用。

[0044] 本发明提供改善医疗过程（如手术）或其它创伤之后伤口愈合的组合物、设置和治疗方法。在某些实施方案中，本发明提供局部给予伤口或创伤部位的胶原抑制剂。“狭窄”或“狭小”指身体的管道、通道或管状结构或器官的狭窄。

[0045] 可通过本发明治疗的“患者”包括为医疗目的的人类患者和为兽医和实验室目的的动物患者。其它适合的动物患者一般为哺乳动物患者，如灵长类、牛、羊、山羊、猪、马、猫、犬、兔类、啮齿类（如大鼠和小鼠）动物等。最优选是人类患者。人患者包括胎儿、新生儿、婴儿、青少年、成人和老年人。

[0046] 本文所用的“治疗”指对患有或面临患有形成瘢痕或与瘢痕组织产生和 / 或胶原产生相关的并发症风险的患者赋予有益作用的任何类型的治疗或预防，包括患者病况（例如一或多种症状）的改善、瘢痕进展的延迟、症状发病的延迟或者症状进展的延缓等。这样，术语“治疗”还包括为防止症状开始的预防性治疗患者。本文所用的“治疗”和“预防”不必指治愈或完全根除症状，但指对患病患者赋予有益作用的任何类型的治疗，包括患者病况（例如一或多种症状）的改善、疾病进展的延缓等。

[0047] 本文所用的“治疗有效量”、“有效治疗量”等指足以在具有伤口或损伤部位的患者中产生所需效果的胶原抑制剂的量。它包括患者病况（例如一或多种症状）的改善、疾病进展的延迟等。

[0048] 本文所用的“药学上可接受的”指根据疾病的严重程度和治疗的必要性，所述化合物或组合物适合给予患者以达到本文所述的治疗作用，而没有不适当的有害副作用。

[0049] I. 胶原抑制剂

[0050] 用于实施本发明的“胶原抑制剂”是已知的，包括抑制胶原合成的所有药物。参见，例如美国专利号 6,046,340 和 5,092,841 ;PCT 公布号 W0/2005/112999。胶原是生物体内细胞外基质的主要蛋白质组分。存在至少 12 种类型的胶原，其中 I、II 和 III 型最为常见。它们主要在愈合过程中通过成纤维细胞在体内合成，并通过前体前胶原蛋白的合成形成。

[0051] 在某些实施方案中，优选 I 型胶原（也称为 I 型胶原）的抑制剂。瘢痕组织的主要组分，I 型 α 胶原，一般形成一种 300nm 长的蛋白，其由三个亚单位组成：两个 $\alpha 1(I)$ 链和一个 $\alpha 2(I)$ 链。在成纤维细胞中，I-型胶原的确立通过 $\alpha 1$ 胶原基因的激活控制。因

此,在某些实施方案中,优选 α -1 胶原基因表达的抑制剂。

[0052] 本发明所用的“胶原抑制剂”的实例包括,但不限于普卡霉素、丝裂霉素 C、曲尼司特、卤夫酮、d-青霉胺、 β -氨基丙腈、冈田酸(okadaic acid)、LY294002(PI-3K 抑制剂)、5-氟尿嘧啶、其类似物等。

[0053] 普卡霉素(MIT 或光辉霉素(plicamycin))是一种与 DNA 的富含 GC 的区域结合的光辉霉素(aureolic acid)多聚乙酰类(polyketide)抗生素,一般用作化学治疗剂。参见,例如美国专利号 5,723,448。丝裂霉素 C 是一种在眼、鼻窦和导管内具有已知的瘢痕抑制作用的已知成纤维细胞抑制剂。

[0054] 曲尼司特(2-(2,3-二甲氧基肉桂酰基)氨基苯甲酸)也是已知的并在诸如美国专利号 5,385,935;6,239,177;和 6,376,543 中描述。

[0055] “卤夫酮”或“卤夫酮溴化物”(7-溴-6-氯-3-[3-(3-羟基-2-哌啶基)-2-氧代丙基]-4(3H))是已知的并在诸如美国专利 Nos. 5,449,678;6,420,371;6,028,078;6,090,814;和 6,159,488 中描述。卤夫酮是一种喹唑啉酮化合物,其在家畜和养禽业中一直被用作抗球虫(anti-coccidal)药物。偶然发现当全身性给予鸡该药物时,出现皮肤变薄。对这一现象的进一步研究导致了发现卤夫酮的作用机制是抑制 α -1 胶原基因启动子(Granot I et al. Poult Sci. 1991 Jul;70(7):1559-63)。该化合物的药理学对兽药用途已做了广泛的研究,并作为用于治疗人类硬皮病的罕用药获得 FDA 批准。

[0056] II. 基质

[0057] 基质包括任何生物相容性基质,并且可以是生物可降解的或非生物可降解的。

[0058] 生物可降解的或生物可吸收的基质可由生物可降解聚合物形成。可使用任何适合的聚合物,包括但不限于聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯-乙交酯共聚物)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚(己内酯)、聚碳酸酯、聚酯酰胺、聚酸酐、聚(氨基酸)、聚(原酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚酰胺、聚缩醛、聚(醚酯)、聚乙二醇和聚(原酸酯)的共聚物、聚(二氧杂环己烷酮)、聚(亚烷基烷基化物)、生物可降解的聚氨酯和其掺合物和共聚物。参见,例如美国专利号 7,097,857。

[0059] 根据某些实施方案,本发明提供一种伤口愈合装置,其包含一种基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。该基质可以包括、或由下列物质组成或基本组成:生物可降解基质(如白蛋白、胶原、合成聚氨基酸、醇溶蛋白、多糖等,或者生物可降解的聚合物,如聚乳酸、聚乙醇酸、聚(丙交酯-乙交酯共聚物)、聚己内酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚酸酐、聚氨基酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚氰基丙烯酸酯和可降解聚氨酯)或非生物可降解的(惰性)基质,如硅酮和丝、或者聚乙烯醇、聚乙烯、聚氨酯、聚丙烯、聚己内酯、聚丙烯酸酯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚苯乙烯、聚氧乙烯、聚氟乙烯、聚(乙烯基咪唑)、氯磺化聚烯烃、聚氧化乙烯、聚四氟乙烯、尼龙、及其共聚物和组合。所述装置可以采用任何适合的形式,如缝线、肘钉、带子和绷带。在某些实施方案中,所述胶原抑制剂在一种涂覆在惰性或非生物可降解的基质之上的生物可降解的聚合物之中运载。

[0060] 在某些实施方案中,所述装置是缝线。缝线可由如上所述的生物可降解聚合物形成(其可以是单元固体的形式),或者可由编织、纺织或无纺纤维材料(如丝、棉、人造丝、亚麻线、羊毛、缎子、尼龙、聚脂或其混合物)形成。参见,例如美国专利号 5,685,860 和 6,224,630。在某些实施方案中,缝线包括聚丙烯(例如 prolene 或 marlex)和/或聚四氟

乙烯 (PTFE) (如 Gore-Tex)。

[0061] 本发明还提供外科填料 (如窦道填料), 其包含基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。该填料可以采用任何适合的形式, 包括但不限于在美国专利号 5, 263, 927 和 4, 291, 687 中描述的那些。

[0062] 所述填料的基质材料可以由任何适合的材料形成, 这些材料包括但不限于甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、微晶纤维素、黄原胶、二氧化硅, 及其混合物。参见, 例如美国专利号 7, 135, 197。一般常用氧化纤维素作为伤口填料以达到止血作用。在某些实施方案中, 基质以一种干燥, 优选无菌的粉末形式提供 (例如其可与胶原抑制剂混合)。

[0063] 在某些实施方案中, 可用一种屏蔽材料在患者中预防粘连, 其组合性包含一种预先形成的或者在原位可形成的屏蔽基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。基质可以是任何适合的材料, 并且原位形成时, 可使用任何适合的交联剂。适合的实例包括但不限于在美国专利号 6, 638, 917 中描述的那些。所述基质或材料可以是生物可吸收的 (例如止血材料) 或者非生物可吸收的 (例如非吸收性筛网, 如常用于疝修复中的那些)。

[0064] 本发明的另一方面是一种可移植的或可插入的生物医学装置, 其包含一种基质和在该基质之上或之中的胶原抑制剂。在某些实施方案中, 所述装置是一种尿道、输尿管或肾输尿管导管或支架。各种鼻、食管和气管支架也是已知的。颅、上颌骨和下颌骨骨板包括生物可吸收的基质 (如聚-L-乳酸-聚乙醇酸骨板 (PLLA/PGA)) 和非生物可吸收性基质 (如钛)。

[0065] 在某些实施方案中, 非生物可吸收的支架 (即为预防腔狭窄所设计的一种管) 处于体内各处。实例包括但不限于尿道导管、输尿管支架、肾输尿管导管、食管支架、气管造口术支架、胃饲管、经鼻胃管、喉/气管/肺支架、鼓膜切开术管、鼻支架、涎腺导管支架、胆管支架、肠道支架、鼻泪管支架。

[0066] 以下描述其它实例。基质可由任何适合的生物可降解的或非生物可降解的材料组成。在某些实施方案中, 基质 (例如形成导管的基质) 包含诸如乙烯树脂、聚乙烯、聚(氯乙烯) (PVC)、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物 (EVA)、硅酮、树脂乳剂和聚丙烯的材料。参见例如美国专利号 7, 025, 753。可通过以下进一步讨论的任何适合的技术, 将胶原抑制剂涂覆在这些带有或不带有载体 (如生物可降解的聚合物) 的基质材料上。

[0067] 通过在形成产品或装置的基质之上或之中包含胶原抑制剂, 可用于进行本发明的装置或产品的特定实施例, 其包括但不限于以下 (各个领域):

[0068] 泌尿学:

[0069] 涂覆的尿道导管

[0070] 涂覆的输尿管支架

[0071] 涂覆的肾输尿管导管

[0072] ENT:

[0073] 涂覆的窦道填充材料

[0074] 可注射窦道填充材料

[0075] 涂覆的食管支架

- [0076] 涂覆的气管造口管
- [0077] 涂覆的胃饲管
- [0078] 涂覆的经鼻胃管
- [0079] 涂覆的喉 / 气管 / 肺支架
- [0080] 用于声带加强 (Vocal Fold Augmentation) 可注射材料
- [0081] 涂覆的鼓膜切开术管
- [0082] 涂覆的鼻中隔的夹板
- [0083] 涂覆的鼻支架
- [0084] 涂覆的涎腺导管
- [0085] 涂覆的喉植入物
- [0086] 用于涎放射性纤维化的可注射凝胶
- [0087] 涂覆的颅、上颌骨和下颌骨可吸收性或非可吸收性骨板
- [0088] 塑形外科学 / 皮肤病学 :
- [0089] 涂覆的硅酮埋植剂 (或涂覆的其它组成物的埋植剂)
- [0090] 增强美容的可注射材料 (填充剂)
- [0091] 预防肥大型瘢痕的霜 / 凝胶 / 喷雾剂
- [0092] 预防瘢痕形成的涂覆的硅酮片
- [0093] 预防烧伤瘢痕 / 挛缩的霜 / 凝胶 / 喷雾剂 / 硅酮片
- [0094] 涂覆的皮肤移植物材料
- [0095] 用于伤口愈合的涂覆的缝线
- [0096] 涂覆的皮肤肘钉 / 体内肘钉
- [0097] 涂覆的“角膜接触片 (Steri-Strips)” 伤口愈合胶粘剂
- [0098] 普通外科学 :
- [0099] 用于预防手术粘连的涂覆的片或喷雾剂
- [0100] 涂覆的胆道支架
- [0101] 涂覆的肠道支架
- [0102] 眼科学 :
- [0103] 涂覆的鼻泪管支架
- [0104] 血管外科学 :
- [0105] 涂覆的血管内支架
- [0106] 心脏病学 :
- [0107] 涂覆的血管内心脏支架
- [0108] 整形外科学 :
- [0109] 涂覆的可吸收性和非可吸收性骨板
- [0110] 其它方面 :
- [0111] 涂覆的其它植入性人工医疗装置 (血管通路装置、胰岛素泵等)
- [0112] 用于制造可吸收性血管支架、心血管支架、肘钉、缝线的涂覆的
- [0113] 合成聚合物 [如聚乙醇酸 (PGA)、聚乳酸 (PLA) 和聚 (乳酸 - 乙醇酸共
- [0114] 聚物) (PLGA)]

[0115] 可将本发明的装置、材料和组合物用于治疗人类患者和供兽医或实验室目的的动物患者中,如狗、猫、马、牛、羊、猴等。

[0116] III. 制剂

[0117] 在某些实施方案中,本发明的胶原抑制剂以一种基质上的涂层形式提供。可将胶原抑制剂通过任何适合的技术涂覆在基质上,如浸渍、喷雾、喷雾干燥等。可将胶原抑制剂以其本身形式或者与载体材料或者膜形成材料,如生物可降解的聚合物(例如如上所述)一起应用。可通过任何适合的技术,如混合、共同挤出等,将胶原抑制剂混合到材料(如粉末或生物可降解的材料)中。在某些实施方案中,包括有效量的胶原抑制剂在或者邻近植入或插入的基质上抑制瘢痕形成和/或胶原形成。

[0118] 在某些实施方案中,对于缝线和/或填充材料,涂覆过程包括一或多个下列步骤:(a) 制备植入所要求的尺寸和形状的材料;(b) 制备胶原抑制剂的溶液(如 $0.5\mu\text{g/ml}$ 的HFBr);(c) 然后浸渍材料,并立即在 -80°F 下冷冻大约24小时;(d) 然后将冷冻的材料冻干(即真空干燥);(e) 将材料灭菌,例如利用使用环氧乙烷或 γ 辐射。

[0119] 根据某些实施方案,用胶原抑制剂涂覆和/或浸渍支架材料(例如用于食管、气管、血管等)包括一或多个下列步骤:(a) 将粉末形式的干燥胶原抑制剂(如HFBr)与也为粉末形式的支架材料(如PLLA、PGA、Vicryl(聚催乳激素(polygalactin)))混合(例如以50:50比率);(b) 然后将粉末材料电纺成所要求的形状(在某些实施方案中,该过程得到浸渍了胶原抑制剂的支架,其允许自由制成植入所要求的形状);(c) 将支架灭菌,例如使用环氧乙烷或 γ 辐射。

[0120] 根据某些实施方案,包含胶原抑制剂的伤口胶包括一或多个下列步骤:(a) 将胶原抑制剂(如 $0.5\mu\text{g/ml}$ 的HFBr)与适合的胶物质(如丙烯酸酯材料)以50:50混合;然后(b) 直接施用于伤口上。

[0121] 根据某些实施方案,用胶原抑制剂涂覆支架(例如永久性导管)包括一或多个下列步骤:(a) 将支架称重;(b) 用血浆反应器修饰支架表面,或者用微波水湿润支架约30-60秒;(c) 将支架浸渍于胶原抑制剂(如卤夫酮)中,在液氮中或 -80°C 下冷冻;(d) 将支架冻干(如过夜);(e) 将支架称重;(f) 将支架浸渍于1%PEG(经 $0.2\mu\text{m}$ 滤膜过滤的 $3500-5000\text{g/mol}$);(g) 在液氮中或 -80°C 下冷冻PEG,然后冻干过夜;(h) 将支架浸渍于胶原抑制剂(如卤夫酮)中,冷冻并冻干过夜;(i) 将支架称重;和(j) 灭菌。

[0122] 根据某些实施方案,用胶原抑制剂涂覆支架(例如永久性导管)包括一或多个下列步骤:(a) 将支架称重;(b) 用血浆反应器修饰支架表面,或者用微波水湿润支架(例如用PBS湿润并用PBS浸湿的纱布覆盖)约30-60秒;(c) 将支架在2%PLGA-COOH浸蘸冷却;(d) 在覆盖下干燥;(e) 用湿透的纱布(如用PBS)覆盖,然后微波处理约30-60秒(或者用血浆反应器);(f) 用卤夫酮涂覆支架(如浸渍),在液氮中冷冻并冻干过夜;(g) 称重支架,估算药物含量;和(h) 灭菌。

[0123] 本领域技术人员将清楚在不背离本文公开的本发明的精神下,可通过常规方法,在需要时对所有以上的方法进行修饰和最优化。

[0124] IV. 给药的剂量和途径

[0125] 在优选实施方案中,可将本发明的胶原抑制剂局部(即定位性)给予伤口或损伤部位。在某些实施方案中,可将包括胶原抑制剂的组合物通过涂渍的缝线给予、通过与凝胶

或适当的伤口胶结合给予、通过涂渍和 / 或浸渍的胶原抑制剂在本文所述的适当的基质上给予。

[0126] 在某些实施方案中,局部给予一或多种毫微 (10^{-9}) 或微微 (10^{-12}) 摩尔剂量的胶原抑制剂即足以抑制开放伤口中的 I-型胶原产生。在某些实施方案中,一般将胶原抑制剂作为填充材料(例如在鼻旁窦手术后的窦道中)用于预防手术瘢痕组织的形成。

[0127] 在某些实施方案中,可通过在不足 30 分钟内洗脱 / 吸收药物给予胶原抑制剂。在某些实施方案中,给药在较长的时间内完成,如在 30 分钟、1、2 或 3 小时以及长至 5、6、7 或 8 日的时间内基本洗脱。在某些实施方案中,在尽可能获得更早期伤口愈合的纤维组织形成的阶段的时间内(如 3-7 日)洗脱胶原抑制剂。

[0128] 在某些实施方案中,可将 HF 在一段时间内以 0.5、1.0 或 1.5-2.0、2.5、3.0、3.5 或 4.0mg/kg 的单一或总剂量给予。在某些实施方案中,总剂量为 0.5-10mg。在某些实施方案中,将 HF 以毫微 (10^{-9}) 或微微 (10^{-12}) 摩尔剂量给予。

[0129] 本发明的某些实施方案在下列非限定的实施例更详细地加以解释。

实施例

[0130] 实施例 1 :I-型胶原抑制剂对皮肤创伤愈合的作用

[0131] 卤夫酮作为一种抑制瘢痕形成的全身性药物一直被用于实验动物模型中 (Pines et al. General Pharmacology. 1998Apr ;30(4) :445-50 ;Pines et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2003Ju ;9(7) :417-25)。但是,作为该目的的局部药物,有关其效力了解甚少。

[0132] 大鼠的伤口愈合和瘢痕组织形成的实验模型是熟知的,并且所有的都为背侧皮肤切口 (Kapoor et al. The American Journal of Pathology. 2004 ;165 :299-307)。大鼠在背部具有相对厚的真皮,其近似于人真皮的厚度。

[0133] 总共 9 只动物进行手术 ;三只对照和六只治疗动物。在每只对照动物的背部做四个全厚度皮肤切口。将两个前端切口用未涂覆的 3-0Vicryl 和 N- 丁基 -2- 氰基丙烯酸酯胶封闭 ;将后端的切口只用 Vicryl 封闭。在实验动物中,在背部做四个全厚度伤口 ;将两个前端切口用未涂覆的 Vicryl 封闭,向该封闭的伤口处局部施用 HF-Br 与 N- 丁基 -2- 氰基丙烯酸酯的混合物 (将 0.5cc 的 HF-Br 加入到 0.5cc 的氰基丙烯酸 N- 丁基酯胶中)。将两个后端伤口用 HF-Br 涂覆的 3-0Vicryl 封闭。然后将两只治疗动物和一只对照动物在 2、6 和 12 周无痛致死,取出软组织样本进行分析。

[0134] 缝线涂渍 :将 3-0Vicryl 可吸收缝线称重,置于 1ml 血清吸量管中。然后向吸量管中充满 1cc 的 Halocur™ 卤夫酮溴化物 0.5mg/ml **Halocur**® (口服卤夫酮,0.5mg/mL),源自挪威的 Intervet InternationalBV),在 -80°C 下冷冻 24 小时,并冻干。记录涂渍前后的重量,用扫描电子显微镜 (SEM) 显示缝线上涂渍的药物 (粒性物质) (图 2)。对所涂渍缝的视觉检查表明有一种黄色涂层,进一步证实黄色 Halocur 已粘连。

[0135] 将缝线用环氧乙烷灭菌以供手术之用。涂渍之前和之后记录的重量表明在涂渍的缝线上有平均 $96\ \mu\text{g}/\text{cm}$ 的药物。

[0136] 为测定卤夫酮洗脱,进行一种体外洗脱研究。使用卤夫酮从涂渍的 Vicryl 缝线中释放到磷酸盐缓冲盐水 (PBS),来评估体内药物释放的动力学。将一 2.5cm 片段的 HF-Br 涂渍的 Vicryl 置于 1.5mL 的 PBS 中,在 37°C 下孵育。在 5、15、30 和 45 分钟以及 1、2、4、8、24、

48、72 和 96 小时时,将所述片段转移至新的 1.5mL 等份 PBS 中,用 UV 分光光度计在 243nm 处,测定前一分试样中卤夫酮的量。UV 分光光度法的数据表明在体外 HF-Br 向 PBS 中的快速释放(图 3)。接近有 90% 的药物总量在 30 分钟内释放,并且该药物在 2 小时内几乎清除。

[0137] 伤口的肉眼观察:2 周时对照伤口中可观察到的红斑和硬结比 HF-Br 治疗的伤口更多(未显示数据)。在稍后的时间点上其外观未观察到明显差别。

[0138] 收集软组织样本,包埋在石蜡中并切片(5 μ m)。将切片用苏木精和伊红(H&E)和马森氏三色染料。炎症评分根据 Storch 方法(Surgical Infections. 2002 ;3 :89-98)记录。用光学显微镜和 Zeiss™ 数字图像捕获软件系统,将瘢痕组织沉着的面积大致估计并计算。结果见图 4 中所示。

[0139] 为测定 $\alpha 1$ 胶原基因表达(仅在动物缝合中),在邻近缝合材料的伤口边缘处,取出 2mm 皮肤钻取活组织检查。将样本快速冷冻、粉碎,然后用 Trizol 试剂提取 RNA。使用大鼠 1- α -2 胶原扩增组合(ampliset),应用实时 qPCR 测定基因表达。将 $\alpha 1$ 胶原基因表达的相对量用 18S 和 GAPDH RNA 的表达水平标准化。然后将这些值除以正常皮肤中 $\alpha 1$ 胶原基因表达的相对量,分开。结果表明在用 HF 局部治疗的伤口中,1- α -2 胶原基因表达受到抑制(图 5)。

[0140] 炎症响应可用 H&E 染色观察(未显示),HF-Br 治疗的样本中炎症评分一直低于对照组(图 6)。马森氏三色染色法显示 HF-Br 治疗的样本中胶原沉着(瘢痕)的横断面积也一直低于对照组(未显示)。

[0141] 在 HF-Br 治疗组(322,107 μ m²)和对照组(865,743 μ m²)(未显示)之间,2 周的伤口面积的近似值显示出 2.7 倍的胶原染色差别。2、6 和 12 周的伤口面积在图 7 中显示。

[0142] 为评估新形成的胶原的水平,将组织样本浸渍于 1M NaCl 的 0.05M Tris 中。然后将盐可溶性胶原与一种 Sircol™ 染料检测系统结合,用 UV 分光光度计在 243nm 处测定含量。所有 2 周的样本中盐可溶性胶原的组织百分含量都较高。在各时间点处,HF-Br 处理样本和对照样本之间未检测到盐可溶性胶原水平的明显差异(图 8)。

[0143] 皮肤创伤组织样本的拉伸强度通过用张力计测定断裂点来评估。将动物处死后,收集组织样本,立即进行分析。将样本连接到张力计上,施加压力直至伤口破裂。将这种破坏压力记录为拉伸强度。

[0144] 收集皮肤样本,使得瘢痕平面与施加压力的方向垂直。将样本冷冻,再融化,然后在张力计(Instron™ Norwood, MA)上通过磁夹固定。然后施加压力直至样本破裂。然后在 2 和 12 周时,对三个对照样本和三个 HF-Br 处理的样本计算极限拉伸负荷、延伸百分率和刚度。以平均值报告。从 2-12 周,所有组织样本的平均刚度、极限拉伸负荷和延伸百分率都增加(图 9)。治疗样本和对照样本之间未检测到显著差异。

[0145] 结论:涂覆 HF-Br 的缝线将药物局部传递给皮肤伤口,降低瘢痕组织的形成,同时保持相对于对照伤口的拉伸强度。1 型胶原含量在对照组和实验组伤口中是相同的。还可将 HF 以氰基丙烯酸酯为基质的伤口胶形式局部用于有效伤口的愈合。

[0146] 实施例 2:鼻旁窦填料

[0147] 卤夫酮溴化物(HF-Br)是一种 α -1 胶原基因的抑制剂,在一种鼻旁窦手术的啮鼠动物模型中检测其抑制瘢痕组织形成的能力。在人和动物的研究中,已发现全身性给予该

化合物能抑制瘢痕组织的形成,虽然没有检查在鼻窦 (sinonasal) 手术中其对瘢痕组织形成的影响。本研究的目的是测定在鼻旁窦手术的动物模型中局部使用 HF-Br 是否能预防瘢痕化。

[0148] 卤夫酮溴化物的效力引导我们假设以低剂量局部应用将足以抑制开放伤口中 1-型胶原的产生,并且实际上将没有系统性的副作用的影响。基于这种假设,我们混合了可局部用作一种窦中的填充材料的卤夫酮溴化物制剂,以预防术后瘢痕组织的形成。

[0149] 鼻旁窦损伤和伤口愈合研究中啮齿动物模型的用途已通过先前小鼠中的研究建立 (Bomer et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998Nov ;124(11) :1227-32),但尚未考察卤夫酮溴化物在该方面的用途。我们研究了一种在伤口愈合研究中有用的窦道手术的大鼠模型,其中微观 CT 评价和组织学数据证实除去筛骨组织与人窦道手术后所观察的类似,同时具有少量的关键结构 (未显示数据)。

[0150] 将卤夫酮与适合的材料混合,该材料可吸收血液和流体以帮助止血或作为一种药物传递介质。为此目的,我们选用一种纤维素衍生物。

[0151] 所述填充材料如下制备,步骤 1:制备植入所要求的尺寸和形状的材料。将纤维素窦道填充材料 (Merocel) 切成 5mm 条带,步骤 2:制备 HFBr 0.5 μ g/ml 溶液 (Halocur[®] (口服卤夫酮. 0.5mg/mL),挪威 Intervet International BV),步骤 3:然后将材料浸渍,并立即在 -80F 下冷冻 24 小时,步骤 4:然后将冷冻的材料冻干 (真空干燥),步骤 5:使用环氧乙烷或 γ 辐射,将材料灭菌。目检涂渍的 Merocel 显示一种黄色涂层,进一步提供黄色 Halocur 已粘附的证明。

[0152] 检测局部应用卤夫酮 / 纤维衍生物填充物预防大鼠鼻旁窦中瘢痕组织的形成。将大鼠成对的、解剖学上相同的鼻旁窦一侧用作对照,另一侧用作试验。将对照的窦道充填一种未涂渍的纤维素衍生物的填充材料 (Merocel)。另一 (试验) 窦道填充卤夫酮溴化物涂渍的纤维素衍生物化合物的填充材料。将第二组动物进行鼻旁窦手术,并且未放置任何的填充材料。两种填充物制品均提供适当的止血作用,并如在人体临床情况一样需要除去。将手术的伤口用可吸收性皮内缝术封闭。对大鼠进行窦道手术,放置填充物 5 日。收集窦道样本并分析。

[0153] 下表 1 表示在置于大鼠窦道中的 Merocel 填充物上的药物的重量。干重是药物涂渍前填充物的重量。湿重代表用药物涂渍后填充物的重量。药物重表示作为填充物涂渍剂使用的药物总量。该数字通过湿重减去干重计算。平均药物重是 1-10 药物重量的平均值,并给出其标准差。

[0154] 表 1:HFBr- 涂渍的纤维素衍生物 (Merocel) 窦道填料的质量

| [0155] | 填料 | 干重 (g) | 湿重 (g) | 药物重 (g) |
|--------|----|--------|--------|---------|
| [0156] | 1 | 0.0243 | 0.0301 | 0.0058 |
| [0157] | 2 | 0.0244 | 0.0309 | 0.0065 |
| [0158] | 3 | 0.0276 | 0.037 | 0.0094 |
| [0159] | 4 | 0.0253 | 0.0326 | 0.0073 |
| [0160] | 5 | 0.0245 | 0.0351 | 0.0106 |
| [0161] | 6 | 0.0264 | 0.0344 | 0.008 |
| [0162] | 7 | 0.0246 | 0.0315 | 0.0069 |

| | | | | |
|--------|-----------|---------|--------|--------|
| [0163] | 8 | 0.0282 | 0.0347 | 0.0065 |
| [0164] | 9 | 0.0266 | 0.0344 | 0.0078 |
| [0165] | 10 | 0.0274 | 0.0397 | 0.0123 |
| [0166] | 平均药物重 (g) | 0.00811 | | |
| [0167] | 标准差 | 0.00201 | | |

[0168] 体外洗脱研究表明 80% 的药物在 1 小时内洗脱 (图 10)。体内洗脱研究在术后 5 日在移出的填料上进行, 将填料置于 10mL PBS 中 8hrs, 然后将 300uL 等分试样置于分光光度计中 (用术后除去的对照填料作为空白)。术后 5 日填料中证明未有药物 (未显示), 表明总量的药物已释出。

[0169] 成纤维细胞计数显示在 HF 窦道填塞的伤口中成纤维细胞数降低 (图 11)。当与非-HF-涂渍纤维素填充物比较时 (未显示), 用马森氏三色染色法染色的胶原显示在 HF 窦道填塞的伤口中染色胶原降低。

[0170] 结论: 局部给予 HF-Br 降低鼻旁窦中术后瘢痕形成。

[0171] 实施例 3: 鼻旁窦填充凝胶

[0172] 另一种在窦道中使用的涂渍纤维素填充物是一种窦道填充凝胶。该制剂可通过将卤夫酮 (HF-Br) (**Halocur®**) (口服卤夫酮, 0.5mg/mL, 挪威 Intervet International BV) 与羧甲基纤维素 (CMC) 混合制备, 并以无菌粉末形式储存。在手术时, 将该混合物用无菌水重新配制形成凝胶, 然后再慢慢滴入到窦道中, 用于止血和瘢痕控制。

[0173] 将液体形式的卤夫酮与粉末形式的纤维素衍生物混合形成一种可注射的凝胶。将该凝胶冻干, 在手术时再用蒸馏水重新配制。通过称量小心控制该药物化合物中存在的卤夫酮的量, 其量为总化合物干重的 0.03%。

[0174] 实施例 4: 用洗脱药物的可吸收性食管支架治疗食管狭窄

[0175] 食管狭窄或狭小指对上皮内层破坏响应的瘢痕组织沉积的继发性食管狭窄。瘢痕组织沉积可在胃食管返流疾病 (GERD)、癌症的辐射或化疗、手术、创伤或炎症之后继发性发生。这种瘢痕的收缩缩小食管腔, 并可导致吞咽无力、营养不足、抽吸和死亡 (Ruigomez et al. Am J Gastroenterol. 2006 ;101 :2685-2692)。当管 (腔) 结构受伤时, 防护性上皮内层被破坏, 并被形成一种环状瘢痕的瘢痕组织代替。这种环状瘢痕收缩和减低腔体的横断面积, 降低通过该结构的流量。

[0176] 目前对腔道狭窄病症的疗法是寻求将有关狭窄器官的片段伸展 (膨胀) 和支撑起来、移除受累的器官片段、绕过受累的器官或者整个置换该器官 (器官移植)。伴随这些途径的组织损伤最终导致形成更多的瘢痕组织和瘢痕组织沉积之后的连续的组织损伤循环、收缩和狭窄。已用金属支架有限地成功设法抵抗收缩力, 但与这种方法相关的主要缺点是该支架引起持续的组织损伤, 其刺激更多的胶原产生, 并且最后必须移除。为此, 在本发明的某些实施方案中, 提供一种可吸收的支架。

[0177] 一线治疗食道狭窄疾病的金标准一直是内窥镜扩张术。这种内镜操作失败是常见的, 并且需要一种极度恐怖的打开方法以移除食道, 并用胃或游离的组织转移重建。任一种治疗法的最常见的并发症是复发性狭窄及需要重复膨胀和支架 (Pereira-Lima et al. Am J Gastroenterol. 1999 ;94 :1497-1501)。

[0178] 由于食管狭窄手术途径的低成功率, 一直使用辅助的手术技术对抗这种伤口收缩

的过程,并防止狭窄复发。这些方法包括在狭窄治疗之后长期使用非吸收性支架支撑以及局部注射各种药物(皮质激素、丝裂霉素 C、秋水仙碱等),努力降低复发的发病率。这些努力无一成功,因此必须寻找一种解决这个问题的新的治疗范例。

[0179] 放置可吸收性食管支架,其在狭窄消退后局部给予胶原抑制剂。这些支架不需要移除,这使对患者的风险最小化。洗脱药物的可吸收性食管支架不仅改善食管狭窄的治疗,还对治疗解剖位置中的其它腔道(如尿道、支气管树、肠和血管)狭窄具有运用意义。证据表明口服给予或局部注射卤夫酮可安全治疗和预防腔道狭窄疾病。有关其作为局部药物的效用了解很少,但局部用药具有优势,原因是其能将药物直接传递至组织中,并可避免将会干扰全身性胶原动态平衡和血液凝固的全身给药剂量。例如,在最近的 I 期临床研究中,每日 3.5mg 的全身给药剂量伴随出血。基于这个事实,我们认为药物传递的理想方法将是局部作用于一种可吸收性的药物涂渍的支架。这种支架可将药物直接给予损伤部位,而具有很小或没有全身性作用,并且支架本身将被消化,而没有有害作用。

[0180] 对于研制这种支架的目标,日本研究者最近在小规模人体临床试验中展现了有前途的结果,其中一种可吸收性针织非药物涂渍的聚乳酸(PLA)支架可有效且安全地用于治疗良性食管狭窄(Tanaka et al. Digestion 2006Oct ;74 :199-205)。

[0181] 我们假定一种可吸收性 HFBr 涂渍的食管支架在大鼠食管狭窄形成模型中能减缓瘢痕组织的形成,那么为预防瘢痕形成和腔道狭窄,我们局部应用洗脱可吸收性药物形式的 HF-Br 的食管支架。

[0182] 先前的动物模型一直使用一种腐蚀性的灼伤模型(氢氧化钠)来达到食管损伤。我们注意到食管的 pH 可通过氢氧化钠充分改变,使得有效改变局部应用的 HFBr 的活性,因此我们使用电烙灼伤模型。

[0183] 使用电纺技术制备一种聚乳酸(PLA)/HFBr 浸渍材料,我们将其皮下植入大鼠中。我们发现这种材料易于吸收,并降低纤维(瘢痕)囊形成(图 12)。电纺使用电荷形成一种精细纤维垫。电纺的标准方案由带有金属针的喷丝头、注射器泵、高压电源和接地集电极构成。将聚合物、溶胶、混合物溶液(在我们这里是 PLA/HFBr 熔解溶液)装于注射器中,将该液体通过注射器泵推至针尖,在顶端形成一个液滴。当向针施加电压时,首先将液滴拉伸,然后形成一种带电的液体射流(jet)。然后通过静电排斥将射流伸长并持续抖动,直至其沉积于接地集电极上。由于带电的射流中混合不稳定性而引起的抖动以及伴随着的液体蒸发使射流伸展至所要求的直径。

[0184] 对于食管狭窄,我们使用这种相同的步骤旋转管状结构,其将具有 2.5-3mm 的外径(接近于成年大鼠食管的直径)。我们记录所用的 PLA 的量,并控制所用的药物的量(基于人体数据(de Jonge et al. Eur J Cancer. 2006Aug ;42(12) :1768-74)和我们在大鼠中使用 HFBr 的现有经验,最大量为 0.5mg)。当支架一装配完成,我们即使用扫描电子显微镜法研究该物质,寻求 PLA 和 HFBr 的平均分布。我们将各样本称重并测定长度,然后按以前在鼻旁窦和缝合材料中进行的那样进行药物的洗脱研究。简言之,我们将制造的支架置于 PBS 中,然后在指定的时间点使用分光光度法测定药物水平以建立药物分布($\mu\text{g}/\text{ml}$)曲线。开始我们在 5min、10min、20min、40min、60min、2h、4h、8hr、12h、24h、48h、72h 和 96h 时间点测定,或者直至释放的药物超过 80%。我们利用这些数据评价每支架单位长度药物的量。

[0185] 利用上述大鼠模型检测我们的假设,即局部 HFBr 将抑制食道中瘢痕组织的形成。

使用三组动物：1 组为正常大鼠，2 组为未放置支架的腐蚀性食管损伤大鼠，3 组为放置 PLA/HFBr 支架的腐蚀性食管损伤大鼠。所有动物均进行术前称重、食管 X 线照片和抽取血清进行药物 (HFBr) 水平的测试。

[0186] 2 和 3 组动物进行手术。在 3 组中，将预制的支架通过灼伤时的灼伤伤口的远端一小的食管切开口插入，并用一 6.0 单乔缝线 (monocryl suture) 固定以确保支架保持在损伤部位。将食管切开口用一种间断的可吸收的缝线封闭。用可吸收缝线以标准方式闭合伤口，将动物唤醒并使之恢复。在 3 组动物中，将 5 只动物在第 1、2、3、4 和 5 日无痛致死，经颈动脉抽取血清，测定 HFBr 的系统水平。在这些相同的动物中，打开食管，对支架的完整性进行粗略评价。在 2、6、12 和 24 周，将所有各组中剩余的动物称重，进行无痛致死和食管 X 线照片。将收集的食管样本固定于福尔马林中，用石蜡包封，切片，并用苏木精和伊红和马森氏三色染剂染色。我们使用光学显微镜法和数码技术测定瘢痕组织沉积的量，以测定瘢痕面积。进行实时 PCR 测定，以定量 1α -型胶原活性的效能。利用之前和之后的重量作为吞没功能性的标记，并在各组间比较。

[0187] 实施例 5：大鼠模型中腹部粘连的治疗

[0188] 在大体腔（如腹部）手术期间，瘢痕组织形成并在该腔内引起重要的器官在称之为粘连形成的过程中粘在一起。这些粘连引起正常器官功能丧失，并可导致慢性疼痛和死亡。预防粘连的形成将改善术后的结果。因此，在手术过程中或之后，可将一或多种胶原抑制剂局部应用至内部器官上。

[0189] 在动物的腹腔内创建粘连，将该动物用阻断瘢痕组织形成的胶原抑制剂（例如卤夫酮溴化物）治疗。通过植入可吸收性材料或非可吸收性筛网，将药物直接置于腹腔中，目的是预防术后关键器官间粘连形成。将腹腔手术打开，通过用纱布海绵轻轻摩擦关键器官使产生粘连。然后将卤夫酮溴化物涂渍的可吸收性止血材料直接施用于腹腔中，然后将伤口缝合。

[0190] 采用大鼠作为动物模型。大鼠腹部粘连形成的实验模型已有详述，所有均采用腹部正中切口。在各个大鼠的腹部切一开口，然后进行内脏摩擦来建立模拟的人体手术。使用单独的对照和实验大鼠。在各实验动物中，植入 HF-Br 涂渍的可吸收性材料。在各对照动物中，植入未涂渍 HF-Br 的可吸收性材料。在第三对照组中，未植入可吸收性材料。在第 2、6、12 和 24 周，将动物无痛致死，通过腹壁中形成的粘连面积的百分比来定量粘连形成的量，并评估粘连的外观。收集软组织样本，利用苏木精 - 伊红染剂、马森氏三色染剂染色法分析粘连形成，并测定胶原含量。在第 12 周还测定腹壁的拉伸强度。在第 1、2、3 和 4 日，将各实验组中的一只大鼠无痛致死，进行心内取血，评估 HF-Br 的血浆水平。

[0191] 我们用 HF-Br 涂渍氧化纤维素（未显示），然后将其用作腹部粘连的填充材料。

[0192] 实施例 6：涂渍的输尿管和尿道导管材料

[0193] 腔体狭窄，如尿道或输尿管狭窄，对泌尿科医生来讲是一种很烦恼的问题。尿道狭窄由海绵纤维化所引起，海绵大部分由 I 型胶原组成的，起因于胶原形成的不平衡和尿道损伤后的破坏 (Baskin et al. J Urol. 1993. Aug. 150 (2Pt 2) :642-7)。尿道狭窄一般通过支架术后膨胀和 / 或切口治疗，但这种技术失败率高。应用预防狭窄形成的药物（如 MMC、甾类、秋水仙碱）仅能局限性地改善治疗效果。

[0194] 口服给予和局部注射卤夫酮也已显示能防止胶原沉积和泌尿科狭窄的动物模

型中输尿管和尿道狭窄形成 (Turk et al. J Endourol. 2000Mar ;14(2) :145-7 ;Nagler et al. J Urol. 2000Nov ;164(5) :1776-80 ;Jaidane et al. J Urol. 2003Nov ;170(5) :2049-52)。

[0195] 但是,口服给药和注射给药并不理想。虽然已显示给予实体瘤患者高达 3.5mg/ 每日的口服剂量仅有极小的副作用 (Jiang et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005Mar ;49(3) :1169-76),但在本发明的某些实施方案中,可将胶原抑制剂(如卤夫酮)通过涂渍支架提供。在尿道狭窄疾病的情况下,这将是最好的可能疗法,原因是可将其在进行很小改变下结合到目前的治疗技术中,同时提供改善的效果。

[0196] 短的尿道狭窄一般用一种直接的可视的尿道内切开术 (DVIU) 治疗,或者将狭窄处切口,接着大约 4 日进行导管支架,希望新的瘢痕将在支架周围愈合,留下一个大口径的尿道。不幸的是,伤口愈合不能完全控制,并且新的切口通过 I- 型胶原沉积愈合,其可能收缩,引起狭窄的高复发率。涂渍胶原抑制剂的导管是该疗法的一种理想辅助物,因为可将其在切开狭窄处之后插入,通过将少量胶原抑制剂传递到关键的特定部位而预防复发。

[0197] 卤夫酮溴化物 (HF) 是一种已知的作为有效的 I 型胶原抑制剂的物质,并且先前研究已表明口服和局部给予卤夫酮可防止管腔狭窄,包括尿道狭窄。但是,先前研究未证明 HF 涂渍的支架能够阻止尿道狭窄形成的能力。本研究的目的是用 HF 成功地涂渍尿道支架,然后在尿道狭窄疾病的小动物模型中,检测 HF 涂渍的支架是否能预防海绵纤维化。

[0198] Halocur® (口服卤夫酮,0.5mg/mL) 自挪威的 Intervet InternationalBV 获得。大鼠支架由 SMI 的硅酮管 (0.30mm×0.64mm) 制成,而家兔支架是 8fr 硅酮佛利阶 (foley) 导管 (Bard)。支架按如下所述涂渍:1. 用 PBS 润湿支架,用 PBS 浸泡的纱布覆盖,微波 40 秒;2. 将支架在 2% PLGA-COOH 中蘸渍冷却;3. 在罩下冷却;4. 用 PBS 浸泡的纱布覆盖,微波(或血浆)30 秒;5. 用卤夫酮涂渍(浸渍)支架,在液氮中冷冻,冻干过夜;6. 涂渍之前和之后测定重量,以估算药物含量。通过测定支架重量的变化、外观和 SEM 成像研究和洗脱动力学研究,证明导管上卤夫酮的存在。

[0199] 首先进行测定涂渍药物的最简单的方法,即重量变化的测定。将 3cm 长的硅酮管在用 Halocur 涂渍之前和之后称重。涂渍后平均重量变化大约为 1mg,表明在管上涂渍了少量的药物。目检也证实在通常为白色外观的硅酮上有一黄色涂层,进一步证实黄色 Halocur 已粘附在管上。

[0200] 在用 Halocur 涂渍之前和之后还进行硅酮管的扫描电子显微镜检查。涂渍的管清晰表明在其表面有一层药物,而未涂渍的管十分光滑。这进一步证实 Halocur 被成功地涂渍在硅酮管上。

[0201] 然后进行药物释放研究,以测定涂渍支架所释放的卤夫酮的量和药物释放的调速。使用我们的专利技术,将长度约为 3cm 的支架用卤夫酮涂渍。然后将这些支架以 24 小时间隔置于室温下的 PBS 溶液中。每 24 小时间隔期后,将支架置于新的 PBS 溶液中,将先前的溶液用 UV 分光光度法(吸收波长 243nm)分析卤夫酮的浓度。每日继续该过程,直至 PBS 中卤夫酮的量下降到不可测定的水平。从支架中持续释放卤夫酮大约 4 日,大量释放在首个 24 小时之内,随后 3 日逐渐变少(图 17)。这些结果进一步证实硅酮支架已被成功地涂渍了 Halocur,并且这种涂层在数日内提供了药物的持续释放。

[0202] 动物手术(大鼠和兔):使用已确定的动物模型,通过电烙术,在尿道中形成尿道

伤疤 (Jaidane et al. J. Urol. 2003 Nov. 170 (5) :2049-52)。将未涂渍 (对照) 或 HF- 涂渍 (实验) 的支架插入到尿道中, 用永久性缝线缝合。对兔进行会阴尿道造口术。将大鼠在术后 2 周时无痛致死, 家兔在术后 3 个月无痛致死, 此时切断阴茎 (含尿道支架) 和周围的皮下组织。

[0203] 将样本固定于 10% 多聚福尔马林 (paraformalin) 中, 包封于石蜡块中。然后将样本切片 (5 μ m), 制成载玻片, 用马森氏三色染剂和 α 1 胶原抗体染色。

[0204] 局部组织和血清中 HF 分析 (在大鼠中): 将组织样本切碎, 在 40mL 的 PBS 中孵育 24 小时, 离心, 然后将样本取出, 通过分光光度法进行 HF 浓度分析。还从死后心脏中取血 (1mL), 加入到 5mL 的 PBS 中, 离心, 通过分光光度法对血清进行 HF 浓度分析。

[0205] 结果: 将硅酮支架用卤夫酮成功地涂渍。在两种动物模型中, 利用电烙术技术, 均有效地诱发疤痕, 且疤痕形成的特征在于在损伤的组织内胶原沉积增加 (见图 14 和图 15)。在外观检查中, 在带有未涂渍支架的阴茎中观察到明显的胶原沉积 (海绵纤维化), 而在带有 HF- 涂渍支架的阴茎的海绵组织中无新的胶原沉积。这种结果在大鼠和兔动物模型中均观察到 (分别为图 14 和图 15)。在阴茎周围组织和血流血清中检测 HF, 但组织中 HF 水平明显高于血清中的水平 (图 16)。

[0206] 结论: HF 涂渍的支架对损伤响应时不导致新的尿道周胶原蛋白沉积, 因此引起较少的损伤区域的疤痕化。这可能与降低狭窄形成有关。HF 出现在与药物洗脱支架邻近的组织 and 血清中, 并且可观察到局部组织中的浓度明显高于血清中。

[0207] 实施例 7: 人体试验

[0208] 招募 10 名接受 DVIU 疗法 (< 2cm 长) 治疗的可比较性尿道狭窄的男性患者, 将其分成 2 个治疗组。A 组 (5 人) 用 DVIU 治疗, 然后植入硅酮尿道 Foley 导管支架 4 日。B 组 (5 人) 用 DVIU 治疗, 然后植入 I- 型胶原抑制剂涂渍的硅酮导管支架 4 日。

[0209] I- 型胶原抑制剂涂渍的硅酮尿道导管由一种 Bard 全硅酮 16 法式 Foley 导管构成 (已在人体中广泛应用), 其涂渍有特定的 I 型胶原抑制剂卤夫酮, 大约为 0.375mg Halocur. 溶液形式的卤夫酮。所使用的导管是通过常规销售购买的供医院使用的 Bard 16 法式 100% 硅酮 Foley 导管, 因此为无菌包装。然后从其包装中取出导管, 按如上所述用药物 Halocur (0.5mg/ml 卤夫酮溶液) 涂渍。Halocur 从 Intervet 公司得到, 该公司大量生用于控制治疗新生儿豚内小球隐孢子虫 (*Cryptosporidium parvum*) 的高质量的 Halocur。当涂渍导管后, 立即包装, 将制剂在 UV 或 γ 辐射下灭菌, 以供患者使用。

[0210] 移除导管后 (并且一年每 3 个月), 患者立即按标准方式进行尿流量测定评价。年末时, 所有患者进行逆行尿道造影照片, 评估尿道开放性。

[0211] 当观察到患者使用支架有任何不良反应时, 定性评价 I 型胶原抑制剂涂渍的导管的安全性。通过测定尿流率和逆行尿道造影片上的尿道管径, 定量评价尿道狭窄的复发率。将尿流量测定结果通过测定最大流率 (或 Qmax) 进行客观比较, 通过分析流量曲线的形状进行主观比较 (表明正常流量的正常单向增加、稳定期和单向降低的单模式与表明梗阻流动的多形态扩展性模式相比较)。逆行尿道造影片研究将通过在最窄点测定尿道宽度进行客观比较, 以评估每个病例中狭窄的复发率。

[0212] 实施例 8: 导管涂渍

[0213] 以下是我们采用成像研究 (显微镜和外观观察)、重量变化和 4 日内洗脱数据, 证

明能够用卤夫酮涂渍的一系列输尿管和尿道导管材料：

[0214] 一般设备材料：硅酮、硅橡胶、树脂乳剂、聚氨酯、镍钛金属互化物、PLGA。

[0215] Boston 科学产品：Percuflex 支架、Flexima 支架、Pebax 材料。

[0216] Cook 支架：聚氨酯、Sof-flex、AQ 支架、Endo-sof 支架。

[0217] Bard 支架：聚氨酯、树脂乳剂、针织支架、Lubricath foley、嵌入支架、合成橡胶涂渍的导管、银涂渍的导管。

[0218] 涂渍支架步骤如下：1. 用 PBS 润湿支架，用 PBS 浸泡的纱布覆盖且微波照射 40 秒；2. 将支架在 2% PLGA-COOH 中蘸渍冷却；3. 在罩下冷却；4. 用 PBS 浸泡的纱布覆盖，微波（或血浆）30 秒；5. 用卤夫酮涂渍（浸渍）支架，在液氮中冷冻并冻干过夜；6. 涂渍之前和之后测定重量，以估算药物含量。

[0219] 以相同方式涂渍由相同材料制成的支架和其它基质（例如食道和气管产品）。

[0220] 以上例证性说明了本发明，但并不构成对它的限制。本发明通过下列权利要求书限定，且权利要求书的等同内容包括在其中。

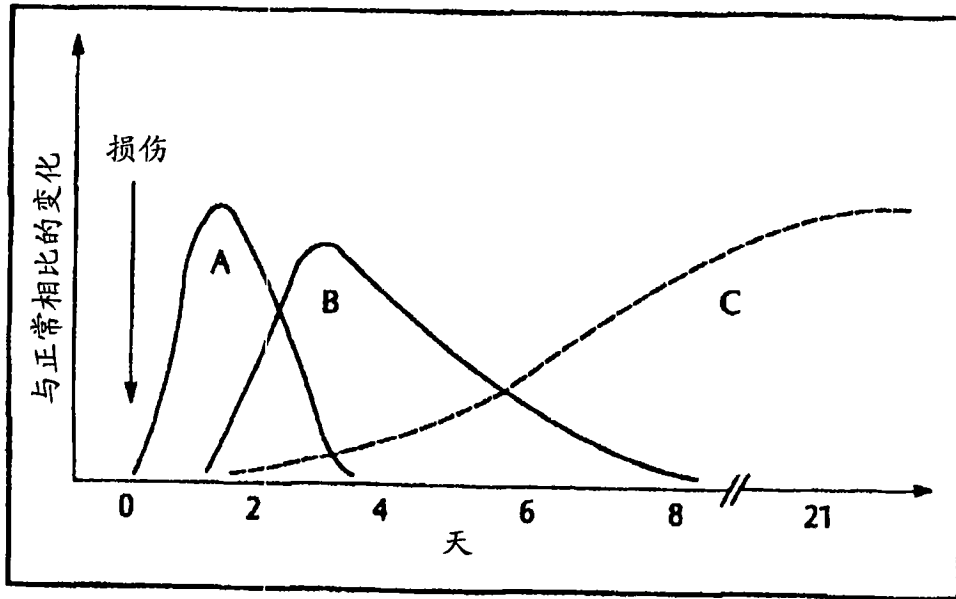


图 1

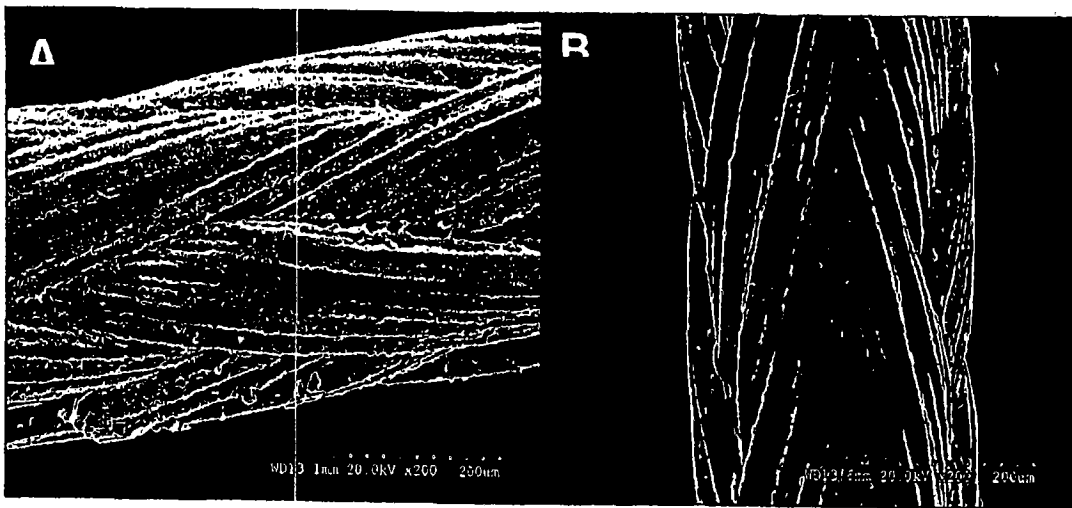


图 2

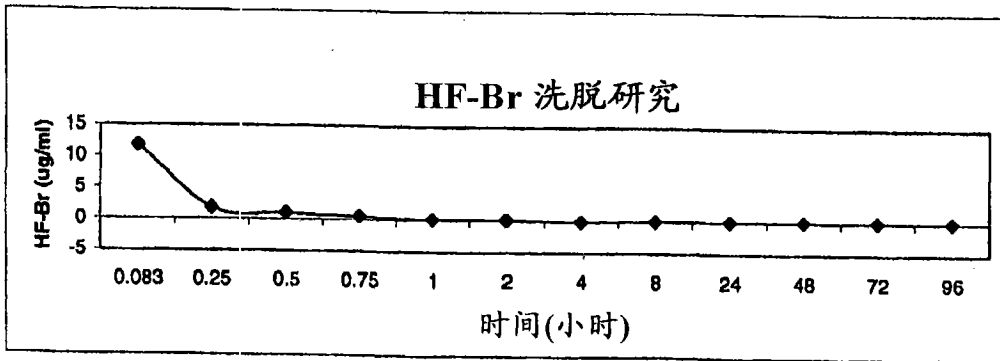


图 3

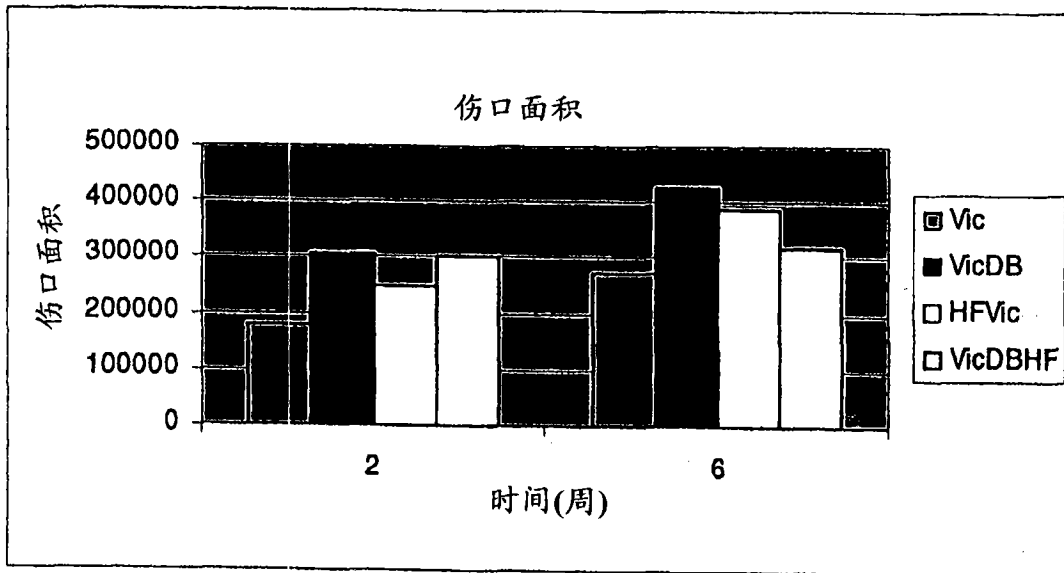


图 4A

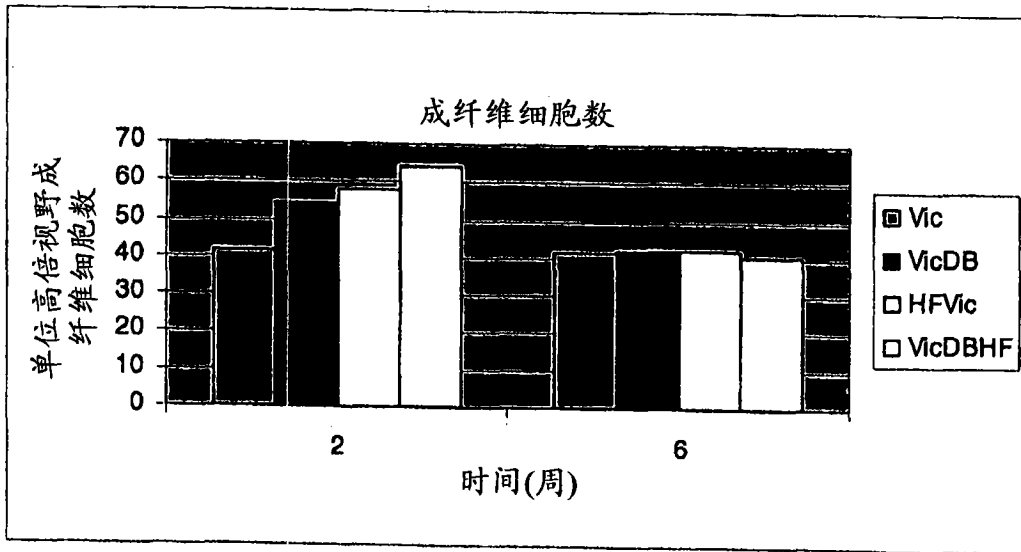


图 4B

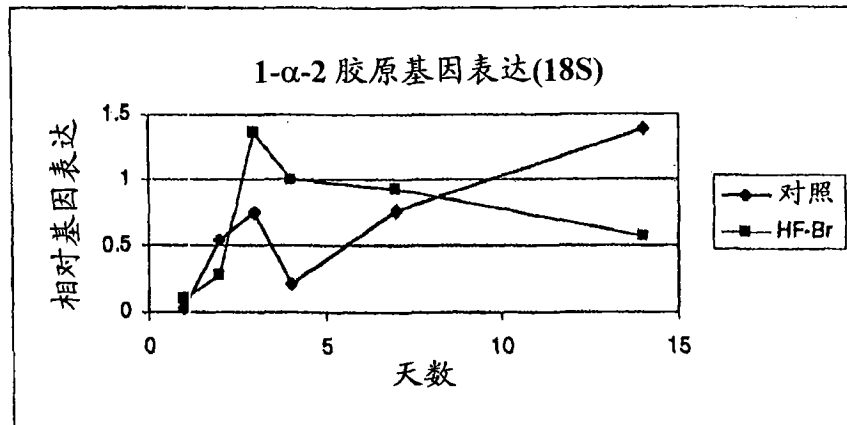


图 5A

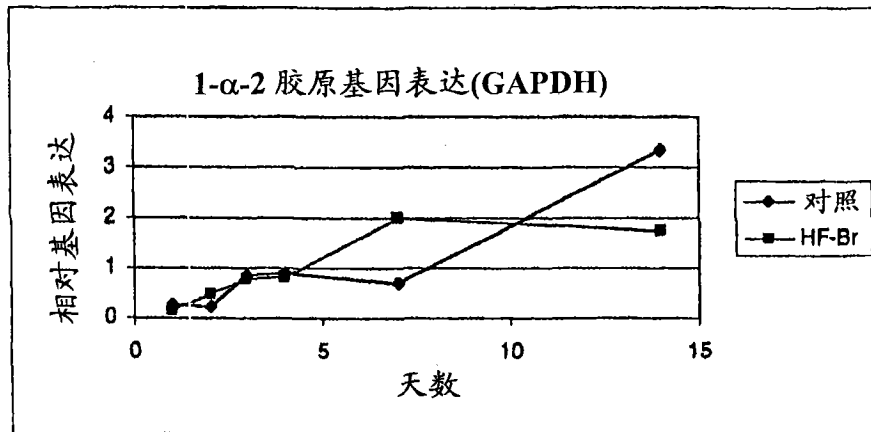


图 5B

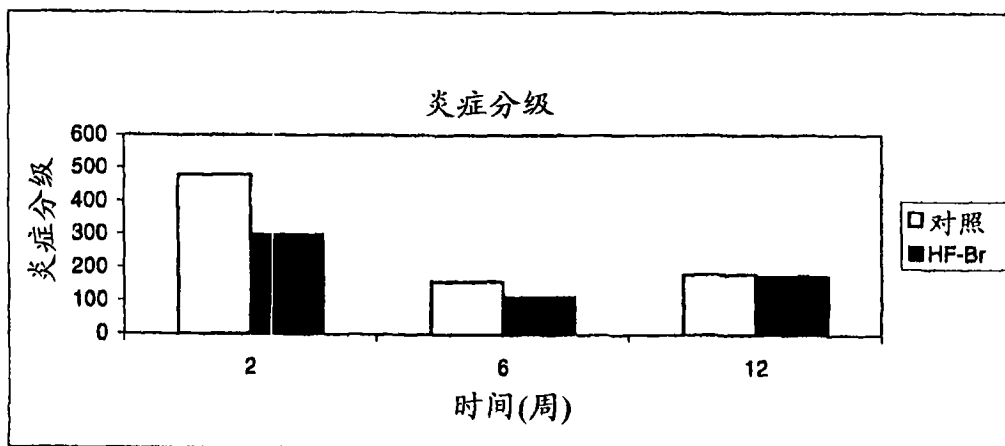


图 6

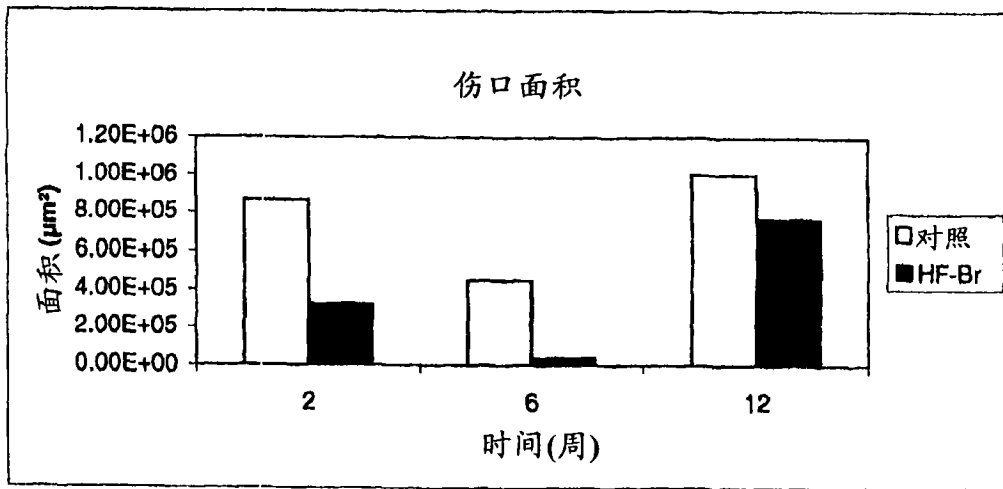


图 7

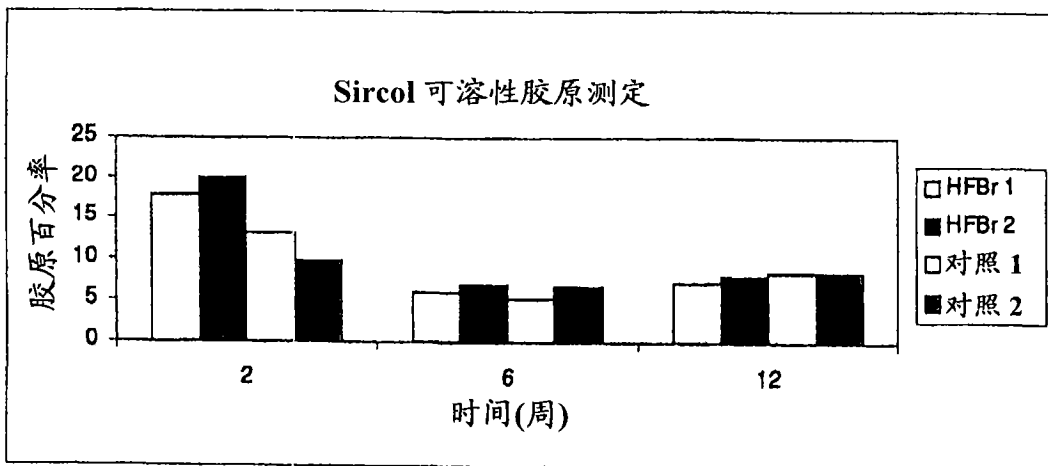


图 8

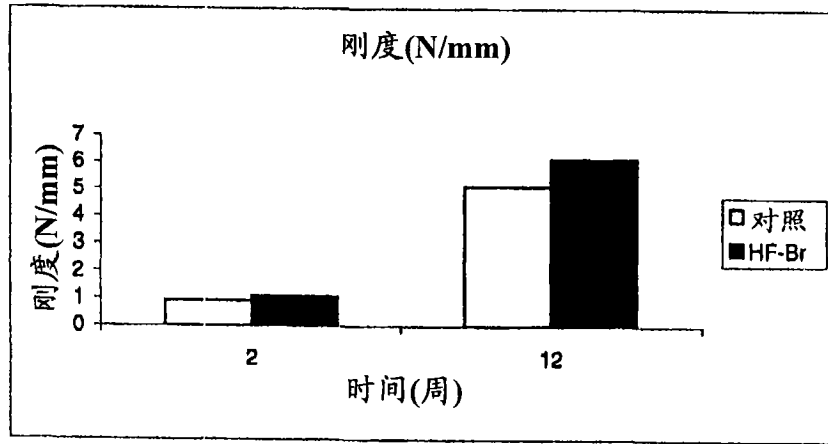


图 9A

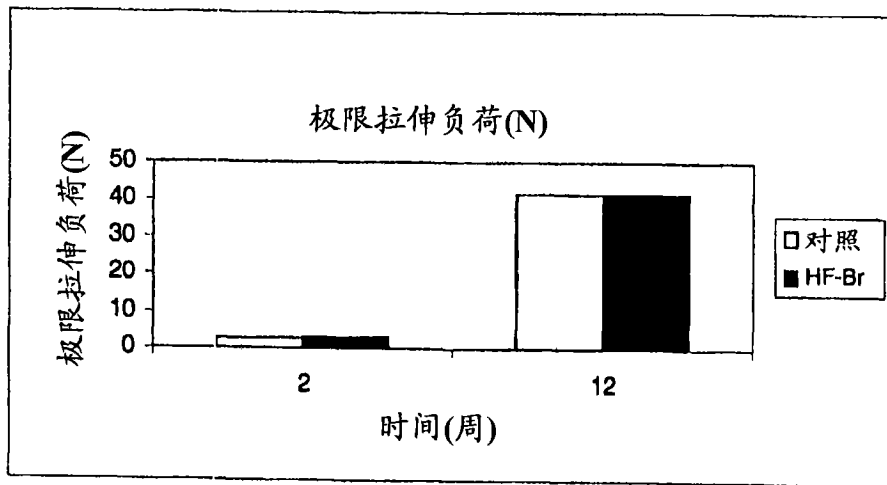


图 9B

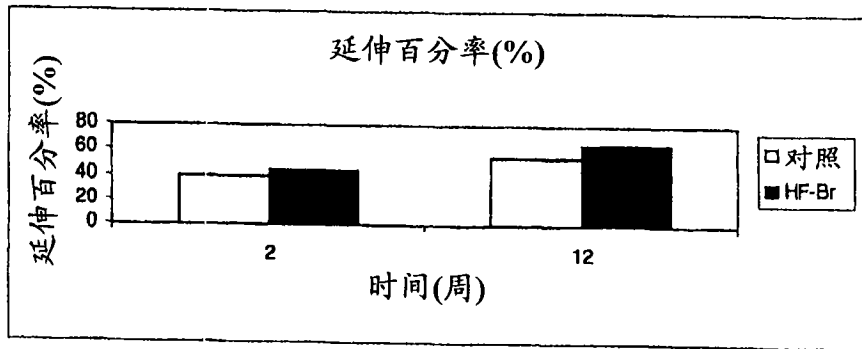


图 9C

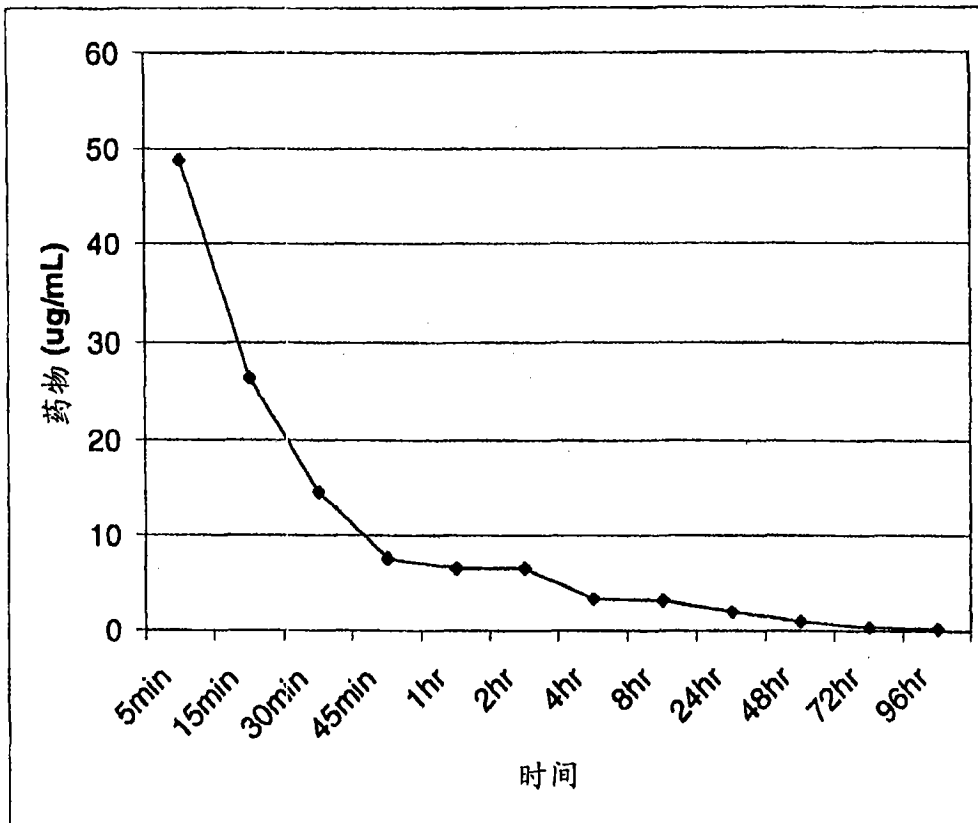


图 10

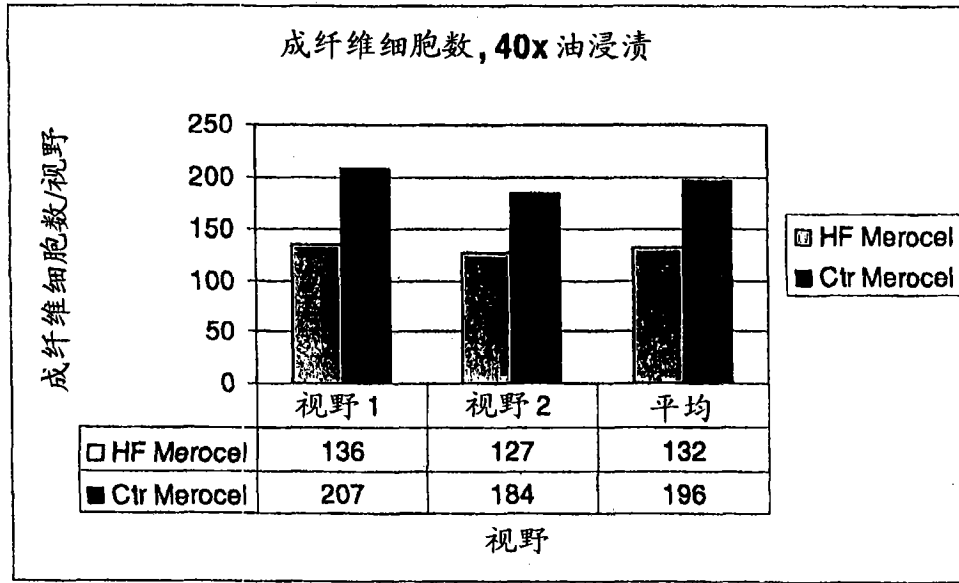


图 11



图 12

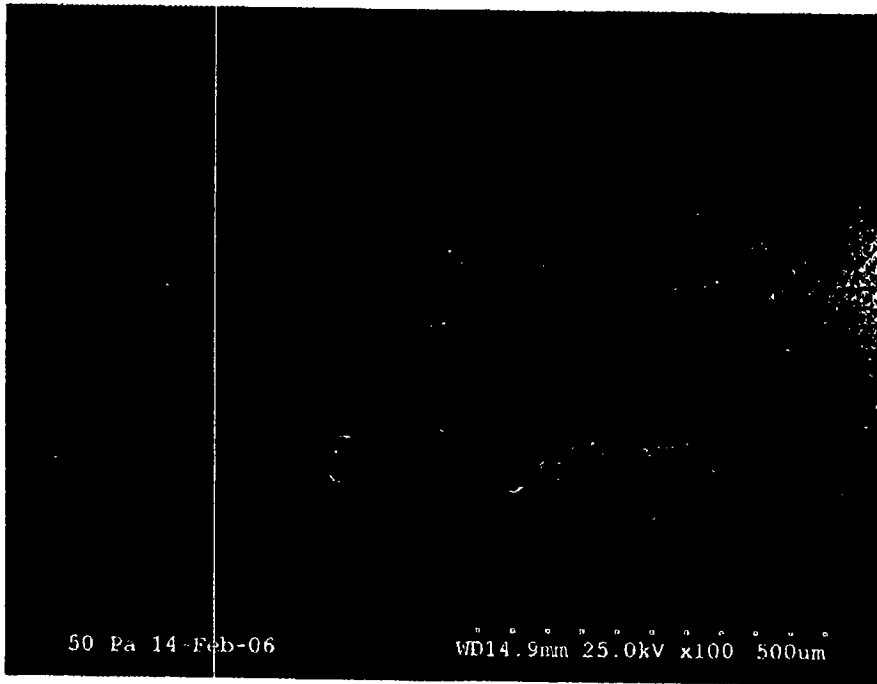


图 13



图 14

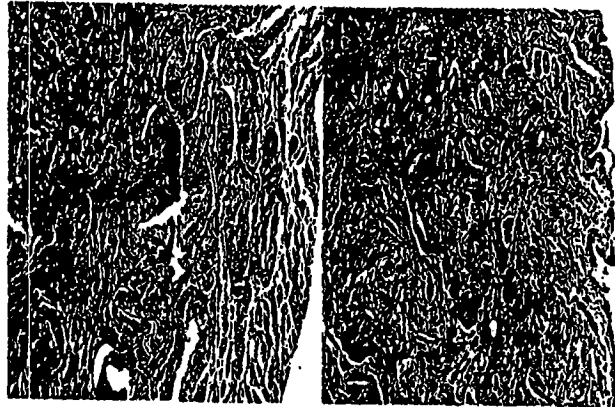


图 15

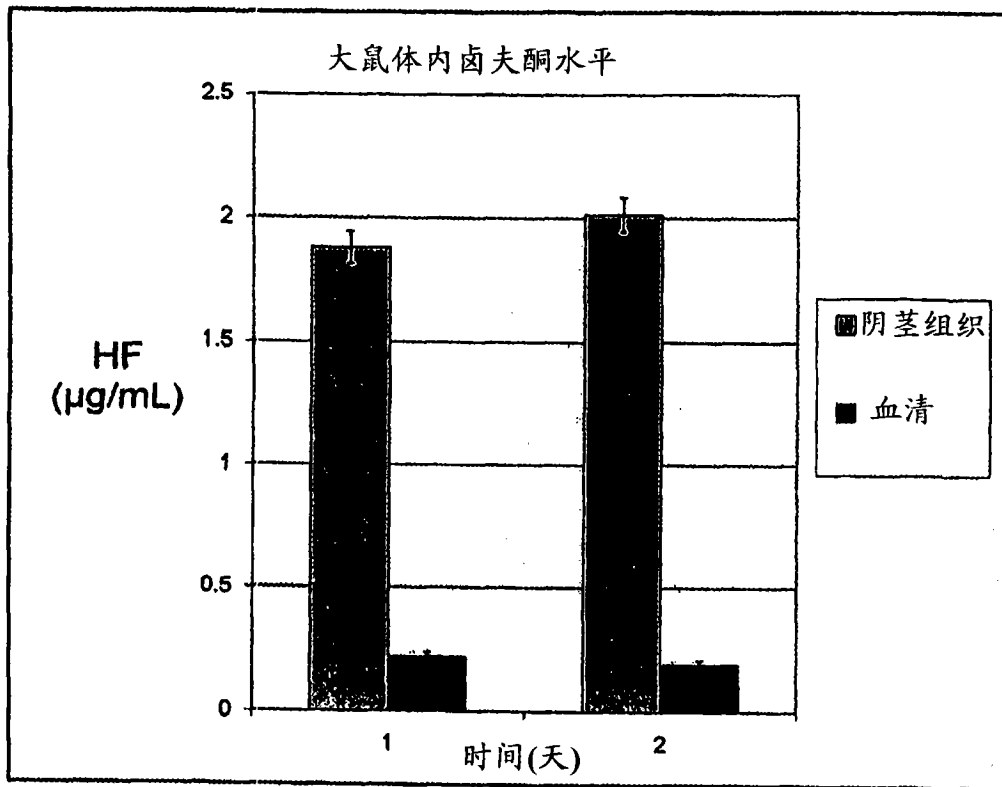


图 16

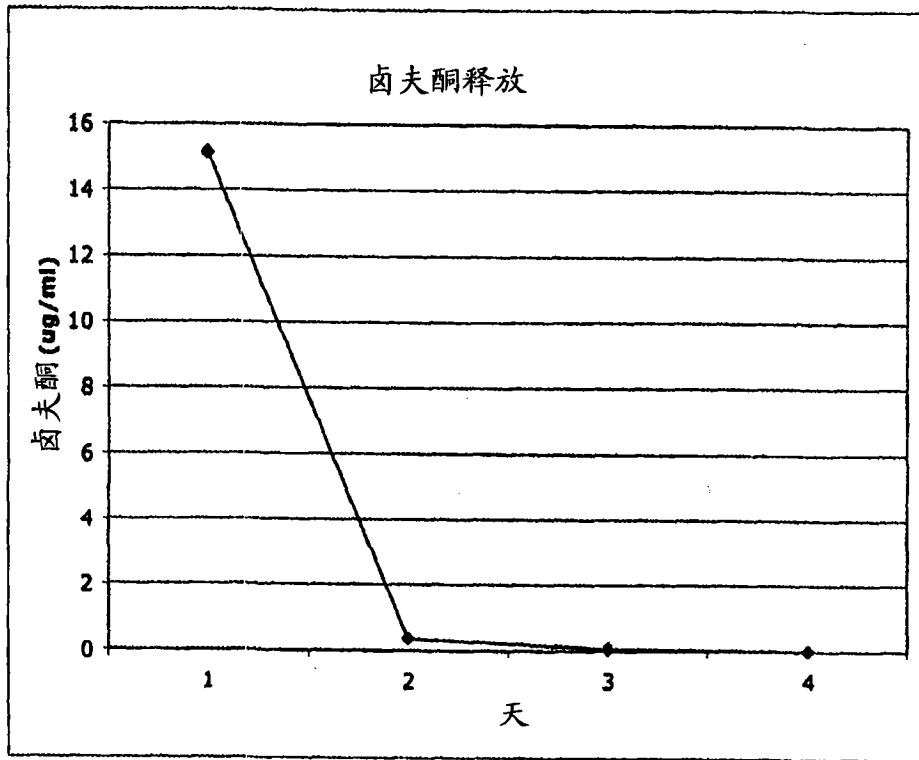


图 17