



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106573133 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201580044494.6

(22)申请日 2015.08.18

(30)优先权数据

62/039,302 2014.08.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.02.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/045687 2015.08.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/028774 EN 2016.02.25

(71)申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 P·芒斯特 J·克里亚吉斯

H·斯比塔尼

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 林振波

(51)Int.Cl.

A61M 31/00(2006.01)

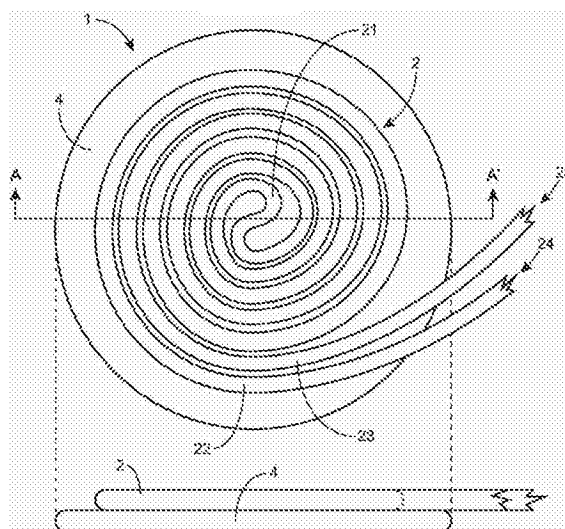
权利要求书3页 说明书21页 附图17页

(54)发明名称

用于局部药物递送的植入物及其使用方法

(57)摘要

在此提供了一种用于将疏水性活性剂递送到靶组织的植入物。该植入物可以包括：支架，该支架限定第一表面以及与该第一表面相对的第二表面，其中，该支架是疏水性活性剂基本上不可渗透的；以及具有该活性剂可渗透的壁的硅胶管，其中该硅胶管的第一长度贴附到该支架的第一表面，其中该硅胶管的两端从该第一表面延伸出来，并且其中，由在该管的在第一长度内的第二长度拟出的路径是迂回的。还提供了一种使用该植入物将疏水性活性剂局部递送到靶组织的方法、以及可用于执行本发明方法的试剂盒。



1. 一种用于将疏水性活性剂递送到靶组织的植入物,该植入物包括:
支架,该支架限定第一表面以及与该第一表面相对的第二表面,其中,该支架是疏水性活性剂基本上不可渗透的;以及
硅胶管,该硅胶管限定第一端以及远离该第一端的第二端,其中,该硅胶管包括活性剂能够渗透的壁,
其中该硅胶管的第一长度贴附到该支架的该第一表面,其中,该硅胶管的该第一端和该第二端从该第一表面延伸出来,并且其中,由该管的在该第一长度内的第二长度拟出的路径是迂回的。
2. 根据权利要求1所述的植入物,其中,该硅胶管是硅橡胶管。
3. 根据权利要求1和2中任一项所述的植入物,其中,该植入物限定第一正交维度、第二正交维度和第三正交维度,并且其中,该硅胶管的长度长于该第一正交维度、第二正交维度和第三正交维度中的最长维度。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的植入物,其中,该迂回路径包括在该支架的该第一表面上一个或多个回折部。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的植入物,其中,该迂回路径包括螺旋样式。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的植入物,其中,该硅胶管的该第一长度覆盖该支架的该第一表面的30%或更大。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的植入物,其中,当该植入物中的大约等于该硅胶管的在该第一端与该第二端之间的内部容积的容积液体通过所施加的压力而移位时,在足够的压力下从该硅胶管的该第一端引入到该植入物中的一定量的液体前行通过该管到达该第二端。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的植入物,其中,该支架基本上是平面的。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的植入物,其中,该支架是聚合物支架。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的植入物,其中,该硅胶管包含足以将治疗有效量的活性剂递送至该靶组织的一定量活性剂。
11. 根据权利要求10所述的植入物,其中,该硅胶管的壁包含足以将治疗有效量的活性剂递送至该靶组织的一定量活性剂。
12. 根据权利要求10至11中任一项所述的植入物,其中,该硅胶管包含足以实现将该活性剂持续递送到该靶组织中的一定量活性剂。
13. 根据权利要求1至12中任一项所述的植入物,其中,该活性剂是类固醇。
14. 根据权利要求13所述的植入物,其中,该类固醇是胆固醇、雌二醇、孕酮、睾酮或其衍生物或合成类似物。
15. 根据权利要求13所述的植入物,其中,该类固醇是抗雌激素。
16. 根据权利要求15所述的植入物,其中,该抗雌激素剂是氟维司群。
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的植入物,其中,该植入物包括一个或多个缝合接片。
18. 根据权利要求1至17中任一项所述的植入物,其中,该植入物还包括附接到该硅胶管的该第一端和该第二端的一个或多个填充端口。
19. 根据权利要求18所述的植入物,其中,该植入物包括填充端口,该填充端口包括:

第一室,该第一室在该填充端口处与该硅胶管的该第一端流体连通;以及
第二室,该第二室在该填充端口处与该硅胶管的该第二端流体连通。

20. 根据权利要求18和19中任一项所述的植入物,其中,该填充端口包括可成像背衬。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的植入物,其中,该填充端口包括一个或多个缝合接片。

22. 一种将疏水性活性剂递送到受试者的靶组织的方法,该方法包括:以足以将治疗有效量的疏水性活性剂局部递送到该靶组织中的方式,将如权利要求1至21中任一项所述的植入物植入该靶组织,其中,所植入的植入物包含该活性剂。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中,在植入该植入物之后,该疏水性活性剂在非靶组织中基本上是检测不到的。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中,在植入该植入物之后,该疏水性活性剂在一周或更久内在非靶组织中基本上是检测不到的。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的方法,其中,该非靶组织包含循环血液。

26. 根据权利要求22至25中任一项所述的方法,其中,该受试者是被诊断为患有或疑似患有癌症的受试者。

27. 根据权利要求22至26中任一项所述的方法,其中,该靶组织包括乳腺组织、前列腺组织、子宫组织、脑组织、皮肤组织、卵巢组织、胃肠组织、膀胱组织、肌肉组织、肝组织、肾组织或胰腺组织。

28. 根据权利要求22至27中任一项所述的方法,其中,该植入包括:

将该植入物的构型改变为递送构型;

将处于该递送构型的植入物定位在该组织中;并且

将所定位的植入物的构型改变为功能构型。

29. 根据权利要求22至28中任一项所述的方法,其中,所植入的植入物中的硅胶管包含干燥形式或液体形式的疏水性活性剂。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中,处于液体形式的疏水性活性剂在有机溶剂中。

31. 根据权利要求22至30中任一项所述的方法,其中,该方法另外包括将该硅胶管装载上该疏水性活性剂。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中,该装载包括:

将包含该疏水性活性剂的溶液引入该硅胶管的第一端中;并且

以足以使该溶液前进通过该硅胶管而到达该第二端的方式对该管中的该溶液施加压力。

33. 根据权利要求31和32中任一项所述的方法,其中,该装载是在植入之后执行的。

34. 根据权利要求32至33中任一项所述的方法,其中,该方法包括:在植入之前将该硅胶管装载上第一疏水性活性剂,并且在植入后将该硅胶管装载上第二疏水性活性剂。

35. 根据权利要求22至34中任一项所述的方法,其中,该方法另外包括在植入后从该硅胶管中除去该疏水性活性剂。

36. 一种试剂盒,包括:

如权利要求1至21中任一项所述的植入物;以及

包装,该包装包括被构型成容纳该植入物的隔室。

37. 根据权利要求36所述的试剂盒,其中,该隔室是无菌隔室。

38. 根据权利要求36和37中任一项所述的试剂盒,其中,该试剂盒另外包含含有该疏水性活性剂的溶液。

39. 根据权利要求36和38中任一项所述的试剂盒,其中,该试剂盒另外包括用于从包含该活性剂的硅胶管中除去疏水性活性剂的洗涤溶液。

40. 一种用于将疏水性活性剂递送到靶组织的植入物,该植入物包括用于容纳该疏水性活性剂的贮库,其中,该贮库包括限定第一端和远离该第一端的第二端的硅胶管,其中:

该硅胶管包括活性剂可渗透的壁,并且

该硅胶管包括回折部,其中,该回折部和该第一端限定该管的第一长度,并且该回折部和该第二端限定该管的第二长度,并且其中,该管的第一长度和该管的第二长度基本上沿着其各自的长度彼此缠绕在一起。

41. 根据权利要求40所述的植入物,其中,当该植入物中的大约等于该硅胶管的在该第一端与该第二端之间的内部容积的容积液体通过所施加的压力而移位时,在足够的压力下从该第一端引入到该植入物中的一定量的液体前进通过该管而到达该第二端。

用于局部药物递送的植入物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C. §119 (e), 本申请要求于2014年8月19日提交的美国临时专利申请号62/039,302的权益, 该申请通过引用以其全部内容并入本文。

背景技术

[0003] 用于药物递送的基于储库的系统提供了使用被动或主动机构将药物递送至患者的方式, 并且包括口服的、皮肤的和可植入的系统。被动系统利用扩散、渗透势或浓度梯度作为它们的驱动力, 而主动系统包括机械抽吸、电解及其它致动方法。基于储库的植入物可以用于全身药物递送应用和靶向药物递送应用两者。

[0004] 乳腺癌是美国妇女中诊断出的最常见的癌症, 是美国妇女癌症死亡的第二主要原因。在美国每年有超过200,000名妇女被诊断患有乳腺癌, 其中5%-10%与遗传性突变(如BRCA1和BRCA2基因突变)相关。这些妇女的治疗包括手术切除乳房或全身性药物雌激素戒断(如通过全身递送的抗雌激素)。

[0005] 在美国患上前列腺癌的负担很重。2009年, 约有192,000名男性被诊断为前列腺癌, 预计27,000名男性将死于这种疾病。约有220万生存的美国男性被诊断患有前列腺癌, 并且一些患有转移性疾病, 这是该疾病的疼痛和功能限制性阶段。前列腺癌是迄今为止在美国男性中最常诊断的癌症, 并且仍然是男性中癌症死亡的第二主要原因。前列腺癌的荷尔蒙治疗包括设计用于影响其正常功能依赖于雄激素(包括睾酮和二氢睾酮等)的细胞的各种治疗。前列腺癌细胞通常对降低雄性激素水平或影响这些荷尔蒙的正常作用的治疗非常敏感。

发明内容

[0006] 在此提供了一种用于将疏水性活性剂递送到靶组织的植入物。该植入物可以包括: 支架, 该支架限定第一表面以及与该第一表面相对的第二表面, 其中, 该支架是疏水性活性剂基本上不可渗透的; 以及具有该活性剂可渗透的壁的硅胶管, 其中该硅胶管的长度贴附到该支架的第一表面, 其中该硅胶管的两端从该第一表面延伸出来, 并且其中, 由在该管的在第一长度内的第二长度拟出的路径是迂回的。还提供了一种使用该植入物将疏水性活性剂局部递送到靶组织的方法、以及可用于执行本发明方法的试剂盒。在一些实施例中, 该硅胶管是硅橡胶(SILASTIC)管。

[0007] 在任何一个实施例中, 该植入物可以限定第一正交维度、第二正交维度和第三正交维度, 并且其中, 该硅胶管的长度长于该第一正交维度、第二正交维度和第三正交维度中的最长维度。

[0008] 在任何一个实施例中, 该迂回路径可以包括在该支架的第一表面上的一个或多个回折部。在一些实施例中, 该迂回路径包括螺旋样式。

[0009] 在任何一个实施例中, 该硅胶管的第一长度可以覆盖该支架的第一表面的30%或更大。

[0010] 在任何一个实施例中,当该植入物中的大约等于该硅胶管的在该第一端与该第二端之间的内部容积的容积液体通过所施加的压力而移位时,在足够的压力下从该硅胶管的该第一端引入到该植入物中的一定量的液体前行通过该管到达该第二端。

[0011] 在任何一个实施例中,该支架是基本上平面的。

[0012] 在任何一个实施例中,该支架可以是聚合物支架。

[0013] 在任何一个实施例中,该硅胶管包含足以将治疗有效量的活性剂递送至该靶组织的一定量活性剂。在一些实施例中,该硅胶管的壁包含足以将治疗有效量的活性剂递送至该靶组织的一定量活性剂。在一些情况下,该硅胶管包含足以实现将该活性剂持续递送到该靶组织中的一定量活性剂。

[0014] 在任何一个实施例中,该活性剂是类固醇。在一些情况下,该类固醇是胆固醇、雌二醇、孕酮、睾酮或其衍生物或合成类似物。在一些实施例中,该类固醇是抗雌激素。在一些情况下,该抗雌激素是氟维司群。

[0015] 在任何一个实施例中,该植入物可以包括一个或多个缝合接片。

[0016] 在任何一个实施例中,该植入物还可以包括附接到该硅胶管的第一端和第二端的一个或多个填充端口。在一些情况下,该植入物包括填充端口,该填充端口包含:第一室,该第一室在该填充端口处与该硅胶管的第一端流体连通;以及第二室,该第二室在该填充端口处与该硅胶管的第二端流体连通。在一些实施例中,该填充端口包括可成像背衬。在某些实施例中,该填充端口包括一个或多个缝合接片。

[0017] 本文还提供了一种将疏水性活性剂递送到受试者的靶组织的方法,该方法包括:以足以将治疗有效量的疏水性活性剂局部递送到该靶组织中的方式,将所公开的任何一个实施例所述的植入物植入该靶组织,其中,所植入的植入物包含该活性剂。在一些实施例中,在植入该植入物之后,该疏水性活性剂在非靶组织中基本上是检测不到的。在某些实施例中,在植入该植入物之后,该疏水性活性剂在一周或更久内在非靶组织中基本上是检测不到的。在一些情况下,该非靶组织包括循环血液。在某些实施例中,该受试者是诊断为患有癌症或疑似患有癌症的受试者。在某些情况下,该靶组织包括乳腺组织、前列腺组织、子宫组织、脑组织、皮肤组织、卵巢组织、胃肠组织、膀胱组织、肌肉组织、肝组织、肾组织或胰腺组织。在一些实施例中,该植入物包括:将该植入物的构型改变为递送构型,将处于该递送构型的植入物定位在该组织中,并且将所定位的植入物的构型改变为功能构型。在一些情况下,所植入的植入物中的硅胶管包含干燥形式或液体形式的疏水性活性剂。在一些情况下,处于液体形式的疏水性活性剂在有机溶剂中。

[0018] 在任何一个实施例中,该方法可以另外包括将该硅胶管装载上该疏水性活性剂。在一些情况下,该装载包括:将含有该疏水性活性剂的溶液引入该硅胶管的第一端,并且以足以使该溶液前行通过该硅胶管到达该第二端的方式对该管中的溶液施加压力。在一些情况下,在植入之后执行装载。在一些情况下,该方法包括:在植入之前将该硅胶管装载上第一疏水性活性剂,并且在植入后将该硅胶管装载上第二疏水性活性剂。

[0019] 在任何一个实施例中,该方法可以另外包括在植入后从该硅胶管中除去该疏水性活性剂。

[0020] 在此还提供了一种用于将疏水性活性剂递送到靶组织的植入物,该植入物含有用于容纳该疏水性活性剂的贮库,其中该贮库包括限定第一端和远离该第一端的第二端的硅

胶管,其中,该硅胶管包括该活性剂可渗透的壁,并且该硅胶管包括回折部,其中,该回折部和该第一端限定该管的第一长度,并且该回折部和该第二端限定该管的第二长度,并且其中,该管的第一长度和第二长度基本上沿着其各自的长度彼此缠绕在一起。在一些情况下,当该植入物中的大约等于该硅胶管的在该第一端和第二端之间的内部容积的容积液体通过所施加的压力而移位时,在足够的压力下从该硅胶管的该第一端引入到该植入物中的一定量的液体前行通过该管到达该第二端。

[0021] 还提供了包括本公开的植入物并且用于实施本发明方法的试剂盒。

附图说明

[0022] 本领域技术人员将理解,以下描述的附图仅是出于说明的目的。这些附图并不旨在以任何方式限制本教导的范围。

[0023] 图1A-C是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0024] 图2A-B是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0025] 图3是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0026] 图4是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0027] 图5是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0028] 图6是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0029] 图7是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0030] 图8是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0031] 图9是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0032] 图10A-B是示出根据本公开的实施例的在用于活性剂递送的植入物中使用的填充端口的图示。

[0033] 图11A-C是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的装载方法的示意图。

[0034] 图12是示出根据本公开的实施例的原位植入靶组织中的用于活性剂递送的植入物的示意图。

[0035] 图13A-B是示出根据本公开的实施例的在乳房组织中植入的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0036] 图14A-D是示出根据本公开的实施例的用于活性剂递送的植入物的各种构型的图示。

[0037] 图15是示出根据本公开的实施例的在前列腺组织中植入的用于活性剂递送的植入物的图示。

[0038] 图16(图A和B)是示出根据本公开的实施例的所测得的从装有氟维司群的**Silastic®**管洗脱到培养基中的氟维司群的活性的图形集合。

[0039] 图17是示出根据本公开的实施例的从装有氟维司群的**Silastic®**管洗脱到培养基中的氟维司群的活性的图像。

[0040] 图18是示出根据本公开的实施例的从装有氟维司群的**Silastic®**管洗脱到培养基中的氟维司群的活性的图像集合。

[0041] 图19是示出根据本公开的实施例的所测得的从装有氟维司群的**Silastic®**管洗

脱到培养基中的氟维司群的量的图形。

[0042] 图20是示出根据本公开的实施例的所测得的从装有氟维司群的**Silastic®**管洗脱到盐水中的氟维司群的量的图形。

[0043] 图21是示出根据本公开的实施例的从在乳腺组织中植入装有氟维司群的植入物的小鼠的乳腺组织中所测得的氟维司群的量的图形。

[0044] 图22示出表1,示出了根据本公开的实施例的从在乳腺组织中植入装有氟维司群的植入物的小鼠的血液中所测得的氟维司群的量。

[0045] 图23是示出根据本公开的实施例的所测得的从装有雌二醇的**Silastic®**管洗脱到培养基中的雌二醇的活性的图形。

[0046] 定义

[0047] 除非另外定义,在此所用的全部技术术语和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。尽管与在此描述的相似或等同的任何方法和材料也可用于本教导的实践或测试,但是现在描述的是一些示例性方法和材料。

[0048] “受试者”是指任何动物,例如小鼠、大鼠、山羊、狗、猪、猴、非人灵长类动物或人。

[0049] 在此使用的“生物相容 (Biocompatible)”是指允许与受试者的组织长时间接触而不引起毒性或显著损伤的材料的性质。

[0050] 在此使用的术语“治疗 (Treat)”、“治疗 (Treatment)”、“治疗 (Treating)”等是指获得所需的药理学和/或生理学效果。该效果就完全地或部分地预防疾病或其症状而言可以是预防性的,和/或就部分地或完全地治愈疾病和/或由疾病引起的不良作用而言可以是治疗性的。在此使用的“治疗”涵盖对受试者 (特别是人) 的疾病的任何治疗,包括: (a) 预防疾病在可能易患该疾病但尚未诊断为患有该疾病的受试者中发生; (b) 抑制疾病,即阻止其发展;以及 (c) 缓解疾病,例如使该疾病消退,例如,完全或部分去除该疾病的症状。

[0051] “活性剂”和“药物”可互换使用,是指当适当地施用于受试者时可对疾病具有治疗和/或预防作用的任何化合物。

[0052] “治疗有效量”是指在必需的剂量和时间段内有效实现所希望的治疗结果的量。

[0053] 关于组织或部位所用的“靶”是指由本公开的植入物或预期由本公开的植入物递送活性剂的受试者体内的组织或位置。靶组织可包括将要由该活性剂治疗的病理组织 (例如,癌组织),或者可包括将要预防或延迟病理 (例如,癌症) 的发生或复发的组织。“非靶组织”可以指不是使用该植入物递送活性剂的预定靶的任何组织。在一些情况下,非靶组织是邻近靶组织的组织。在一些情况下,非靶组织包括全身循环的组织 (如血液)。

[0054] 关于向靶组织递送活性剂所用的“局部 (Local)”是指与非靶组织相比表征该活性剂在受试者体内优先于该靶组织的分布。在一些情况下,局部递送至靶组织的活性剂基本上不存在于非靶组织中的活性剂。

[0055] “疏水性 (Hydrophobic)”和“亲脂性 (Lipophilic)”可互换用于指化合物与环境温度下的水溶液相比更容易溶解于有机溶剂 (例如,二甲基亚砷 (DMSO)、乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺 (DMF)、辛醇、蓖麻油等) 中的性质。由水和辛醇之间的分布系数 ($\log D$) 定义的疏水性化合物的疏水性或亲油性可以为4或更高。

[0056] 在此所用的“管”是指具有限定内部空间的圆柱形壁的细长结构。管可以具有沿着形成该植入物的管的长度的基本上恒定的内径。该细长结构的长度可以比宽度长20倍或更

大。

[0057] 关于管的一端所用的“端部(End)”意在指示管的末端或极端部分。管的端部不一定指的是该管的物理终端,尽管管的端部在某些情况下可能与管中的物理断裂一致,这取决于上下文。

[0058] 关于管所用的“内部容积”是指由内壁限定的该管中的空间的容积。

[0059] 在此所用的“远距离”是指相对于本公开的植入物的被植入或将被植入到要由该植入物递送活性剂的靶组织的部件的物理上不同的位置。

[0060] 关于细长结构的轮廓所用的“轮廓(Outline)”是指表示通过将该结构减小到仅其纵向尺寸(例如通过在沿着该结构的所有点处对该细长结构的轮廓进行轮廓缩减)而形成的细长结构的线。

[0061] 在此所使用的“迂回”是指由不是直线路径的一定长度的管拟出的路径。迂回轮廓可以形成二维或三维的样式。在一些情况下,由一段长度的管拟出的迂回路径可以沿着这个长度的两个点之间方向改变 180° 或更大,例如 270° 或更大、 360° 或更大、 540° 或更大,包括 720° 或更大。

[0062] 在此使用的“正交维度”是指三维空间的三个独立轴线,通常称为X轴、Y轴和Z轴。

[0063] 如关于一段长度的管所用的“回折部”是指由这段长度的管形成的样式,其中沿着该管的路径在这段长度的管的短部内出现约 180° 的回折。管中的回折部导致邻近该回折部的两段管是基本上彼此平行的。在这两段管的平面中测量的回折部的曲率在大小上实质上可以高于邻近该回折部的两段管的曲率(即,是曲率的局部最大值或最小值)。

[0064] 关于将活性剂局部递送到靶组织所用的“单向”意在指示与相对于表面(例如其上贴附有硅胶管的支架的表面)的和第一方向相反的第二方向相比,该活性剂通过组织的扩散或迁移偏向于相对于该表面的第一方向。

[0065] 在描述各种实施例之前,应当理解,本公开的教导并不限于所描述的特定实施例,并且因此当然是可以改变的。还应当理解,本文中使用的术语仅用于描述特定实施例的目的,并且不旨在是限制性的,因为本教导的范围将仅由所附权利要求书限制。

[0066] 在此使用的小节标题仅是为了编排的目的,并且不应被解释为以任何方式限制所描述的主题。虽然结合各种实施例描述了本教导,但是并不旨在将本教导限于这样的实施例。相反地,本发明教导包含本领域技术人员将会理解的各种替代方案、修改及等效方案。

[0067] 在提供一系列值时,应理解的是每个中间值,到下限的第十个单位(除非上下文清晰地另外指示),该范围的上限与下限之间以及任何其他陈述的或在该陈述范围内的中间值均被涵盖在本公开之内。

[0068] 任何公开物的引用内容是针对其在申请日之前的公开,并且不能理解为承认因为先前发明而本权利要求书不能获得比这些公开物更早的申请日。此外,所提供的公开日期可能与实际公开日期不同,实际公开日期可能需要独立地确认。

[0069] 必须注意,除非上下文另外明确指示,否则如在此和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个/一个(a/an)”和“该”包括复数指代物。另外应指出的是,权利要求书可以被起草为排除任何任选的要素。因而,本声明不打算用作结合权利要求要素的叙述使用如“仅仅”、“仅”等排他性术语或使用“负”限制的前提基础。

[0070] 对于本领域技术人员在阅读本披露之后将显而易见的是,本文描述的和示出的每

个单独实施例具有分立的组成和特征,这些特征可以容易地与任何其他几个实施例的特征分离或组合,而不会脱离本教导的范围或精神。可以按照所叙述的事件的顺序或按照逻辑上可行的任何其他顺序来进行任何叙述的方法。

[0071] 本领域技术人员将理解,本公开的实施例在其应用上不限于构造的细节、部件的安排、类别选择、权重、预定信号限制或在本文的说明书中阐述的步骤或附图。本公开可以包括其他实施例,并且可以用许多不同的方式实践或执行。

具体实施方式

[0072] 如以上总结的,本公开提供了一种用于将疏水性活性剂递送到靶组织的植入物,该植入物包括:支架,该支架限定第一表面以及与该第一表面相对的第二表面,其中,该支架是疏水性活性剂基本上不可渗透的;以及具有该活性剂可渗透的壁的硅胶管,其中该硅胶管的长度贴附到该支架的第一表面,其中该硅胶管的两端从该第一表面延伸出来,并且其中,由在该管的在第一长度内的第二长度拟出的路径是迂回的。

[0073] 本发明植入物的硅胶管是疏水性活性剂(例如,抗雌激素或类固醇)可渗透的,并且当该植入物植入受试者中时用作该疏水性活性剂的贮库。该硅胶管可成形为使得由该管拟出的路径形成迂回样式,例如,在支架的表面上,如以下进一步描述的。一旦被植入,装载在该硅胶管中的疏水性活性剂从该硅胶管洗脱到周围组织中。因此,本公开的植入物可以提供疏水性活性剂的持续的长期递送,而不将该硅胶管连接到在靶组织处的用于容纳例如含有该疏水性活性剂的溶液的室或储库。此外,使用单个管作为用于将植入物装载上各种溶液的导管以及用于该活性剂的贮库,由于该管提供了从该管的一端进入该植入物并从另一端离开的循环流动的溶液,促进了溶液交换。

[0074] 本公开的植入物提供了将疏水性活性剂从硅胶管局部递送而用于治疗靶组织,同时减少了疏水性活性剂向非靶组织的扩散,并且因此减少全身副作用和/或毒性。这样可以通过将硅胶管附接到用作疏水性活性剂的扩散屏障的支架(例如,背衬)来实现。因此,本植入物可以在该植入部位提供疏水性活性剂的单向、局部和持续释放。

[0075] 用于递送活性剂的植入物

[0076] 在图1A-C中示出了用于将活性剂递送到靶组织的植入物的实施例。植入物1包括硅胶管2的附贴到支架4的表面的长度。该管包含中心回折部21,使得该管的第一长度22位于该管的第二长度23的旁边。该管的第一长度和第二长度一起形成源自该中心回折部的位置的螺旋样式。规则的螺旋样式允许该管以规则间隔在支架的表面上分布在该中心回折部的位置与该螺旋样式的最外边缘处的管长度之间。该管的第一长度限定远离该管的第二长度的第一端24,并且该管的第二长度限定远离该第一长度的第二端25。该管的第一端和第二端从该植入物伸出。该管作用于在该植入物中容纳活性剂(例如,药物)的贮库,该药物从该管洗脱到周围组织中。

[0077] 该硅胶管可以是**Silastic®** Rx 50管,如图1C中看到的。这种管是由美国食品和药物管理局(FDA)批准的生物医学级硅酮聚合物,作为安全用于植入人体的医疗装置。该管的内径为0.76mm,外径为1.65mm。

[0078] 支架4可以是基本上圆形的形状,并且其大小可以被设定为覆盖靶组织所需要的直径。该支架可以延伸超过由该硅胶管形成的螺旋样式。支架4由任何合适的材料制成,该

材料对于从硅胶管2洗脱的活性剂是基本上不可渗透的,以防止该活性剂从该管朝该支架的方向扩散,并且实现该活性剂从该植入物的单向递送(还参见图12)。

[0079] 对于该支架表面上的管的给定长度,该长度的管可以在平行于该支架的表面的平面内限定该管的外壁外部的第一侧,以及在该管的外壁外部的与该第一侧相反的第二侧。对于如上所述的具有中心回折部以及管的第一长度和第二长度的螺旋样式的硅胶管,该管的第一长度和该管的第二长度之间的距离以及该管的第一长度与该管的第二长度移动离开该中心回折部的速率可以限定在该管的第一长度部分的第一侧的该管的第一长度部分与该管的第二长度部分之间的距离以及在该管的第一长度部分的与该第一侧相反的第二侧的该管的第一长度部分与该管的第二长度部分之间的距离。例如,在图2A-B中,硅胶管2的第一长度22和第二长度23之间的距离以及该管的第一长度和该管的第二长度移动离开中心回折部21的速率使得在该管的第一长度部分的第一侧的该管的第一长度部分与该管的第二长度部分基本上沿着该螺旋样式彼此接触,并且在该管的第一长度部分的与该第一侧相反的第二侧的该管的第一长度部分与该管的第二长度部分基本上沿着该螺旋样式彼此接触。通过调节该管的第一长度和该管的第二长度之间的距离以及该管的第一长度和该管的第二长度移动离开该中心回折部的位置的速率,呈螺旋样式的贴附到支架4的硅胶管2的总长度可以改变,以控制待治疗靶区域的尺寸以及容纳在植入物1的贮库中的药物的量,并有助于实现所期望的药物释分布。还可以调节硅胶管在支架上的分布以改善植入物的柔性并且便于在外科手术期间植入物的卷起或折叠,如在此所述。

[0080] 本植入物可以是可成像的植入物,其可在植入后通过任何合适的成像方法成像。因此,该植入物可包含可使用任何合适的方法(例如,乳房X线照相术、超声波成像、磁共振成像(MRI)等)成像的材料。可成像材料可以包含在植入物的任何合适的部件中,例如在硅胶管、支架和/或填充端口中,以下进行进一步描述。可成像材料可以是用于成像的任何合适的材料。在一些实施例中,该可成像材料包括金属,包括非磁性金属、陶瓷或不透射线材料。不透射线材料可以包括不锈钢、铂、金、铍、钽、钨、银、铯、镍、铷或其它不透射线金属、不透射线金属的混合物、不透射线金属的氧化物、钡盐、碘盐、碘化材料、及以上的组合。在一些情况下,该可成像材料是造影剂,例如,钆、铁、铂、锰及其化合物。

[0081] 参考展示本植入物的替代实施例的图3、图4、图5和图6,硅胶管2包括多个回折部21,邻近该管的第一端24的第一回折部21'限定该管的在该第一端与该第一回折部之间的第一长度22,远离该第一回折部且靠近该管的第二端25的第二回折部21''限定该管的在该第二端与该第二回折部之间的第二长度23,并且包括第一回折部和第二回折部的成对的连续回折部限定该管的多个内部长度26,其中该管的第一长度、第二长度和内部长度彼此相邻,以便形成该管的例如级联的多排弧形的(图3和图5)或平行的(图4和图6)长度。如以上讨论的,该管的相邻的第一长度、第二长度和内部长度的外壁之间的距离可以变化,取决于所期望的药物洗脱分布和该植入物的处理特性。在一些情况下,该管的相邻的第一长度、第二长度和内部长度的外壁基本上沿着该管的长度彼此接触。在一些情况下,该管的相邻的第一长度、第二长度与内部长度的外壁之间可以存在间隙。

[0082] 该硅胶管贴附的表面限定了一种形状,该形状可以是用于附接硅胶管的任何合适的形状,并且可以基于待由该活性剂治疗的靶组织和/或该植入部位的物理尺寸而进行调节。在一些情况下,该支架的形状基本上是圆形的(图1A、图2A、图3、图5、图6)或者是矩形的

(图4)。

[0083] 图7和图8展示了用于药物递送的本植入物的另一个实施例。该植入物可以包括硅胶管2,该硅胶管包含限定该管的第一长度22和第二长度23的终端环路27形式的回折部。管的第二长度可以基本上是直的并且限定中心轴线,管的第一长度通过围绕并沿着该中心轴线缠绕而围绕该中心轴线形成螺旋结构。该管的第一长度的在螺旋的连续完整匝处的相邻部分的外壁之间的间距或距离可以根据需要进行调节,并且可以使得这些部分之间存在间隙(图7)或使得该管的第一长度的在螺旋的连续完整匝处的相邻部分的外壁可以彼此接触(图8)。因此,可以调节螺旋的节距以控制含在植入物1中的药物的量,并且有助于实现所期望的药物释分布。

[0084] 图9示出了用于药物递送的本植入物1的实施例,其中硅胶管2包括位于远端的单个回折部21。该回折部限定该管的第一长度22和第二长度23,其中该管的第一长度和第二长度以双螺旋形式彼此缠绕在一起。可以调节螺旋的间距以及从该第一长度和第二长度的端部到该回折部的管总长度,以适合靶组织尺寸并且控制容纳在植入物1的贮库中的药物的量,以实现所需要的药物释放分布。

[0085] 参考图10A-B,示出了远距离填充端口8的设计,其可以连接到硅胶管2以形成可再填充的封闭系统。该远距离填充端口包含固体可检测背衬9,其允许例如,如果背衬是磁性的,则利用磁力仪经皮定位该端口。在端口10、11中有两个单独的室,每个室分别送入该硅胶管(例如**Silastic®**硅胶管)的第一端24和第二端25。该端口还在其基部处包含缝合接片14,以允许在植入时缝合到软组织,从而帮助对抗该端口的转动或移动。

[0086] 图11A-C示出了本植入物的硅胶管2可以通过置换初始内容物202(例如,用于将该管装载上药物)来填充置换溶液204的方式。该初始内容物可以是气体(例如,空气)或初始溶液(例如,有机溶剂),并且该置换溶液可以是药物溶液。该硅胶管连接到远距离填充端口,如图10A-B所示,并且通过将该溶液引入到连接到该管的第一端的第一远距离填充端口室中而将该置换溶液通过管24的第一端引入该管(图11A)。通过任何合适的方法使该溶液移动通过该管,包括重力流动、近端施加到管24的第一端的正背压和/或近端施加到管25的第二端的负真空压力。当溶液迁移到植入物的硅胶管中时(图11B),硅胶管的初始内容物被置换、推动通过该管的第二端并经由第二远距离填充端口室除去。最终,该管的初始内容物被完全置换(图11C),而没有通过该管引入任何气穴或其它不均匀性。

[0087] 在某些情况下,例如,在通过该硅胶管的液体流是非湍流的情况下,该第一端和第二端在植入物内连接,使得当该植入物中大约等于该硅胶管的在该第一端和第二端之间的内部容积的容积液体被所施加的压力置换时,在持续压力下从该第一端引入该植入物一定量的液体将要从该第二端离开该植入物。

[0088] 如图12所示,当如图11A-C所示装载药物时,具有贴附到支架4的硅胶管2的植入物1可以提供该药物在放置该植入物的组织中的局部单向递送。该植入物被定位成使得该植入物中的药物优先扩散到靶组织32,同时该支架防止该药物扩散到非靶组织34。

[0089] 参考图13A,示出了植入物1,其具有植入乳房42中的支架4,例如乳房植入物。该植入物置于胸大肌44的表面。在支架4的前表面上看到与上面覆盖的乳房组织直接接触的用作药物洗脱递送系统的硅胶管2,例如**Silastic®**管。药物(例如抗雌激素药物)从该管中的含药溶液洗脱到乳房组织42中,但是该乳房植入物阻止该药物扩散到胸大肌44并防止该药

物的全身循环。

[0090] 参考图13B,在前面俯视图中示出了具有贴附到其上的硅胶管2(例如**Silastic®**管)的植入物1。该管在每个方向上的延续部被引导到远距离填充端口8。该远距离填充端口可以皮下植入,在此其提供了可通入到该植入物中的硅胶管的内容物中的通路,用于引入和/或除去溶液。该远距离填充物可以植入在任何方便的位置,如在腋窝中(如图13B所示)或在乳房皱襞处。

[0091] 本植入物具有足够的柔韧性,以便允许医疗从业者(例如,外科医生)将该植入物卷起或卷成更紧凑的结构并且便于在手术期间植入物的放置。图14A-D展示了本植入物可以被卷起以便植入的各种方式。从初始平面构型(图14A)开始,在一种情况下,支架4的两个相对端部在硅胶管2的侧面上翻卷,以形成适于递送到植入部位的构造(图14B)。除了卷起这些端部之外,可以折叠支架的中心以进一步减小该植入物的横截面轮廓的宽度,以形成适于递送的构造(图14C)。此外,整个支架在硅胶管的侧面上从一端翻卷到另一端,以形成适于递送的构造(图14D)。一旦该植入物被放置在所关注的组织中,该植入物展开成其功能构型,其可以类似于该初始平面构型(图14A)。该植入物可以通过任何合适的手段(如贴附到该植入物的一个或多个缝合接片)固定就位。

[0092] 图15以矢状视图示出了本植入物1的实施例在前列腺52中的放置。硅胶管2具有缠绕的双螺旋形式,如图9所示,并且其尺寸设计成适合前列腺。双填充端口8附接到该硅胶管的端部并且在皮肤下方植入以允许根据需要填充和除去药物。

[0093] 硅胶管

[0094] 硅胶管可以是任何生物相容性管,其对于所关注的疏水性活性剂是可渗透的,并且允许该活性剂通过该管的壁扩散。该硅胶管可以是生物医学级的、铂固化的弹性硅胶管。合适的硅胶管包括可从道康宁有限公司(Dow Corning Co.)获得的SILASTIC硅胶管。在一些情况下,硅胶管是具肖氏值约50的SILASTIC-Rx50。在例如美国专利号3,279,996和4,012,497描述了其它示例性硅胶管,这两项专利都通过引用结合在此。

[0095] 不希望被理论所限制,**Silastic®**聚合物可以允许在菲克扩散定律下的各种类固醇的扩散。来自该管的类固醇扩散速率主要受到溶质在聚合物基质中的溶解度的限制,而不是由流体边界层所限制,并且将通过该活性剂(例如化学预防剂)的溶解度和量而调整。

[0096] 该硅胶管可具有适合用于本植入物的任何物理和材料性质(例如,内直径、壁厚、柔性、拉伸强度等)。在一些情况下,沿着附接到该支架上和/或与该靶组织直接接触的管的长度,物理和材料性质可以是基本上均匀的,以便提供活性剂的受控递送。

[0097] 硅胶管可具有适于在所需的持续时间内将活性剂递送到靶组织的任何尺寸。硅胶管的内径可以为0.1mm或更大,例如0.3mm或更大、0.5mm或更大,包括0.6mm或更大,并且可以为5.0mm或更小,例如3.0mm或更小、1.0mm或更小,包括0.9mm或更小。在一些情况下,该硅胶管的内直径在0.1至5.0mm的范围内,例如0.1mm至3.0mm、0.3mm至1.0mm,包括0.5mm至0.9mm。该硅胶管的外直径可以为0.5mm或更大,例如0.8mm或更大、1.0mm或更大,包括1.2mm或更大,并且可以为10mm或更小,例如5.0mm或更小、3.0mm或更小,包括2.0mm或更小。在一些情况下,该硅胶管的内径在0.5mm至10mm的范围内,例如0.8mm至5.0mm、1.0mm至3.0mm,包括1.2mm至2.0mm。硅胶管的壁厚可以是0.1mm或更大,例如0.2mm以上、0.3mm以上,包括0.4mm以上,并且可以是3.0mm以下,例如1.0mm以下、0.8mm以下,包括0.6mm以下。在一些情

况下,硅胶管的壁厚在0.1mm至3.0mm的范围内,例如0.1mm至1.0mm、0.2mm至0.8mm,包括0.3mm至0.6mm。

[0098] 硅胶管的长度可以根据所需管量(壁的容积和/或内部容积)、植入物、靶组织和/或植入部位的大小、药物从该植入物的释放分布等来变化。

[0099] 硅胶管在本植入物中成形,以用作活性剂的贮库、活性剂的缓释来源,并且允许简单且有效地交换该管的内容物。硅胶管可在该管的第一端和第二端之间包含至少一个回折部,并且该管的长度可以拟出迂回路径,使得该管道的较长的总长度可以包含在尺寸小于该管的总长度的空间中,而不是该管是直的或者不是迂回的。在一些情况下,该管形成单个回折部,并且相对于回折部限定的管的两个长度彼此缠绕成双螺旋形式。在一些情况下,该管附接到支架并且拟出该支架表面上的迂回路径,如本文进一步详细描述。

[0100] 支架

[0101] 该支架可以是任何一种生物相容性的实心的但柔性的支架,其对于所关注的疏水性活性剂是基本上不可渗透的,并且防止该活性剂从该支架的一侧扩散到另一侧。该支架可以由对于疏水性活性剂基本上不可渗透的材料(例如聚合物材料)制成,和/或可以有效地防止该疏水性活性剂从该支架的一侧扩散到另一侧的结构特征(厚度、形状等)。该支架可以是膜、薄膜或柔性片。在一些情况下,该支架可以是乳房植入物。

[0102] 当植入生理环境中时,该支架可以是不可降解的。因此,当植入在该靶组织处时,该支架可足以抵抗通过化学方式、物理方式和/或酶方式的降解,以在植入物的使用期间保持其作为支架和用于活性剂扩散的屏障的功能。

[0103] 在一些实施例中,该支架是由生物相容性聚合物材料制成的。在选择用于该支架的聚合物材料时要考虑的一些相关因素包括:聚合物与植入物的生物环境的相容性,活性剂与聚合物的相容性,易制性,生理环境中的半衰期等。根据这些特性的相对重要性,可以改变这些组成。本领域公知几种这样的聚合物及其制备方法。例如,参见美国专利号4,304,765、4,668,506、4,959,217、4,144,317和5,824,074,由纽约的世界科学出版公司(Interscience Publishers, Inc.)出版的“《Encyclopedia of Polymer Science and Technology》”(聚合物科学与技术百科全书)最新版第3卷,纽约,以及由俄亥俄州(Ohio)克利夫兰(Cleveland)的CRC出版社(CRC Press)出版的Scott, J.R. 和Roff, W.J. 的《Handbook of Common Polymers》(常见聚合物手册),这些文献都通过引用结合在此。

[0104] 所关注的聚合物可以是均聚物、共聚物、直链的、支链的或交联的衍生物。合适的聚合物包括:聚氨基甲酸酯或聚脲、交联聚乙酸乙烯酯等,具有4%–80%酯含量的乙烯-乙烷基酯共聚物,如乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、乙烯-乙烷基己酸酯共聚物、乙烯-丙酸乙酯共聚物、乙烯-丁酸乙酯共聚物、乙烯-乙烷基戊酸酯共聚物、乙烯-乙烷基三甲基乙酯共聚物、乙烯-乙烷基二乙基酯共聚物、乙烯-乙烷基3-甲基丁酸乙酯共聚物、乙烯-乙烷基3-3-二甲基丁酸乙酯共聚物、乙烯-丁酸酯共聚物以及乙烯-苯甲酸乙酯共聚物或其混合物。

[0105] 另外的实例包括聚合物,如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑聚氯乙烯、增塑聚酰胺、增塑尼龙、增塑软尼龙、增塑聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、硅酮、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚偏二氯乙烯、聚丙烯腈、交联聚乙烯吡咯烷酮、氯化聚乙烯、聚三氟氯乙烯、聚乙烯三氟氯乙烯、聚四氟乙烯、聚乙烯四氟乙烯、聚4,

4'-异亚丙基二亚苯基碳酸酯、聚氨酯、聚全氟烷氧基、聚偏二氟乙烯、偏二氯乙烯-丙烯腈共聚物以及氯乙烯-富马酸二乙酯共聚物。

[0106] 聚合物的一些其它实例包括：聚二甲基硅氧烷、乙烯-丙烯橡胶、硅氧烷-碳酸酯共聚物、偏二氯乙烯-氯乙烯共聚物、氯乙烯-丙烯腈共聚物、偏二氯乙烯-丙烯腈共聚物、聚烯烃类，聚乙烯基烯烃类，聚苯乙烯，聚卤代烯烃类，聚乙烯类，如聚乙酸乙烯酯，交联聚乙烯醇，交联聚乙烯醇缩丁醛，乙烯丙烯酸乙酯共聚物，聚乙基己基丙烯酸酯，聚氯乙烯，聚乙烯醇缩醛，增塑乙烯乙酸乙烯酯共聚物，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯，聚丙烯酸酯，聚甲基丙烯酸酯，聚氧化物类，聚酯类，聚酰胺类以及聚碳酸酯类或其混合物。

[0107] 该支架的形状和尺寸可以根据靶组织和/或植入位点的大小、实现所期望的植入物的药物释放分布所需要的管量等而变化。在一些实施例中，该支架基本上是平面的。该支架可以具有任何合适的厚度，并且平均厚度可以是0.01mm或更大，例如0.1mm或更大、0.5mm或更大、1mm或更大、5mm或更大、10mm或更大，包括20mm或更大，并且平均厚度可以是40mm或更小，例如30mm或更小、20mm或更小、10mm或更小、5mm或更小、1mm或更小，包括0.5mm或更小。在一些实施例中，支架的厚度的范围是0.01mm至30mm，例如0.1mm至20mm、0.1mm至10mm、0.5mm至10mm，包括1mm至5mm。该支架可以是圆形的、卵形的、矩形的、正方形的等。在一些情况下，该支架基本上是圆形的，平均直径是0.1cm或更大，例如1cm或更大、2cm或更大、5cm或更大、8cm或更大、10cm或更大，包括30cm或更大，并且平均直径是100cm或更小，例如50cm或更小、20cm或更小、10cm或更小，包括5cm或更小。在一些实施例中，基本上圆形的支架的平均直径在0.1cm到100cm的范围内，例如1cm到50cm，包括1cm到20cm。

[0108] 该支架可以足够柔韧，使得植入物可以折叠和/或卷成适于通过例如外科手术切口递送到植入部位的构造。

[0109] 在硅胶管贴附到与支架的第二表面相对的第一表面的本公开的实施例中，该硅胶管可以沿着该第一表面拟出迂回路径。该迂回路径可以是任何合适的样式，包括螺旋形的、级联长度的管等。

[0110] 在迂回样式中彼此相邻的管部分之间的距离可以变化。在一些情况下，在沿着该迂回路径的位置处，该管的相邻长度的外壁之间的最小距离为该管的外径的0倍或更大，例如0.1倍或更大、0.2倍或更大、0.3倍或更大、0.5倍或更大、0.75倍或更大，包括1.0倍或更大，并且为该管的外径的2.0倍或更小、例如1.5倍或更小、1.0倍或更小、0.8倍或更小、0.6倍或更小、0.5倍或更小、0.4倍或更小，包括0.3倍或更小。在一些情况下，在沿着该迂回路径的位置处，该管的相邻长度的外壁之间的最小距离在该管的外径的0至2.0倍的范围内，例如0至1.0倍、0至0.8倍、0.1至0.6倍，包括0.1至0.4倍。

[0111] 在一些实施例中，通过拟出迂回路径，该硅胶管覆盖该支架第一表面的大部分区域。在一些情况下，该硅胶管覆盖该支架的第一表面的10%或更大，例如20%或更大、30%或更大、40%或更大、50%或更大、60%或更大、70%或更大，包括80%或更大，并且覆盖该支架的第一表面的100%或更小，例如90%或更小、80%或更小、70%或更小、60%或更小、包括50%或更小。在一些情况下，硅胶管覆盖支架的第一表面的面积的10%至100%，例如20%至90%、30%至80%，包括40%至70%。

[0112] 硅胶管可以使用任何方便的方法附接到支架的表面。在一些实施例中，可以用布置在该表面和该管之间的生物相容性粘合剂或者通过使用固定手段(如将该管缝在或缝合

到该支架上的缝合线等)将该硅胶管附接到该支架的表面。

[0113] 该植入物可包括用于将植入物固定在植入部位处的组织的任何合适的元件。在一些情况下,该植入物包括一个或多个缝合接片。可以使用任何合适的缝合接片。在一些实施例中,该支架包括一个或多个缝合接片,其可以用于在植入部位处固定该植入物。在一些情况下,一个或多个缝合接片可以贴附到硅胶管上用于在植入部位处固定该植入物时使用。

[0114] 活性剂

[0115] 用于在本植入物中递送的活性剂是疏水性/亲脂性活性剂。由水和辛醇之间的分布系数(logD)定义的疏水性化合物的疏水性或亲油性可以为4或更大,例如4.5或更大、5或更大,并且可以为10或更小,例如9.5或更小,包括9或更小。因此,疏水性化合物的疏水性(如由水和辛醇之间的logD定义)可以在4至10或4.5至9的范围内。

[0116] 该活性剂可以是用于由本植入物局部递送到植入部位的任何合适的活性剂。在一些情况下,该活性剂是用于例如乳腺癌、前列腺癌等的抗癌药物或癌症化学预防药物。

[0117] 在一些实施例中,该疏水性活性剂是类固醇。在一些实施例中,类固醇活性剂是雌激素,包括雌二醇或其它雌二醇受体激动剂。该类固醇活性剂可以包括:17 β 雌二醇、17 α 雌二醇及其羟基化代谢物,伴有或不伴有随后的葡萄糖醛酸化、硫酸化、酯化或O-甲基化;雌二醇前体;活性雌二醇代谢物,如雌酮和雌三醇;活性类似物,如霉菌雌激素和植物雌激素,包括香豆雌酚、异戊烯化黄酮、异黄酮(例如,染料木黄酮、黄豆苷原、鹰嘴豆素A、芒柄花黄素和香豆雌酚)。

[0118] 在一些实施例中,类固醇活性剂是能够积极影响(多种)雌二醇受体的活性或增强雌二醇对其受体的结合和/或活性的调节剂,如选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括他莫昔芬及其衍生物,包括4-羟基他莫昔芬、氯米芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、巴多昔芬、拉索昔芬、奥美昔芬、替勃龙和艾多昔芬;选择性雌激素受体下调剂(SERD),包括氟维司群、乙胺雌酚和萘福昔定;高剂量雌二醇,如己烯雌酚和乙炔雌二醇;以及睾酮。氟维司群的logD为约8.47,他莫昔芬为约6.122,雷洛昔芬为约5.406。

[0119] 在一些实施例中,类固醇活性剂是孕激素,如孕酮或孕酮类似物。其它合适的孕激素可以包括例如烯丙雌醇、地屈孕酮、利奈孕酮、炔诺孕酮、异炔诺酮(norethindrel)、炔诺酮、醋酸炔诺酮、孕二烯酮、左炔诺孕酮、甲羟孕酮和醋酸甲地孕酮。

[0120] 在一些实施例中,类固醇活性剂是孕酮受体的调节剂或抑制剂。合适的类固醇活性剂可以包括米非司酮(RU-486)或其类似物,如11 β -(4-二甲基氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(E-甲基-1-丁炔基)-4,9-雌二烯-3-酮和11 β -(4-乙酰基苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-甲基-1-丁炔基)-4,9-雌二烯-3-酮。

[0121] 在一些实施例中,类固醇活性剂是睾酮或其前体或衍生物,如睾酮的17 β -烷酰基酯,包括C₁₋₁₅饱和的或不饱和的直链或支链烷酰基酯,如睾酮-17-醋酸和睾酮-17-丙酸酯、甲基睾酮、雄烯二酮、肾上腺固酮、脱氢表雄酮、羟甲烯龙、氟甲睾酮、美雄酮和睾内酯、孕烯醇酮、17 α -甲基去甲睾酮、诺乙雄龙、二氢睾酮、达那唑、羟甲烯龙、雄酮、司坦唑醇、乙雌烯醇、氧雄龙、勃拉睾酮和甲氢睾酮、丙酸睾酮、环戊丙酸睾酮、苯乙酸睾酮、和庚酸睾酮、醋酸睾酮、正丁基环己基羧酸睾酮(testosterone buciclate)、庚酸睾酮、癸酸睾酮(testosterone decanoate)、癸酸睾酮(testosterone caprate)、异己酸睾酮、其异构体和衍生物及以上的组合物。

[0122] 在一些实施例中,类固醇活性剂是皮质类固醇。皮质类固醇的实例包括氟轻松、曲安奈德、可的松、泼尼松龙、氟米龙、地塞米松、甲羟松、氯替泼诺、氟扎可特、氢化可的松、泼尼松、倍他米松、泼尼松、甲基强的松龙、己酸丙炎松(riamcinolone hexacatonide)、醋酸帕利米松、二氟拉松、醋酸氟轻松、其衍生物、及其混合物。

[0123] 在一些实施例中,该脂质活性剂是胆固醇或其衍生物。胆固醇衍生物可包括7 β -羟基胆固醇7-酮胆固醇、7-酮胆固醇乙酸酯、25-羟基胆固醇、24,25-环氧胆固醇、二乙炔胆固醇、胆固醇-4-烯-3,6-二酮、胆固醇-4-烯-3-酮、胆固醇山萆酸酯、胆固醇苯甲酸酯、胆固醇丁酸酯、胆固醇癸酸酯、胆固醇己酸酯、胆固醇辛酸酯、胆固醇基-3,5-二硝基苯甲酸酯、胆固醇甲酸酯、胆固醇基- β -D-葡萄糖苷、胆固醇半琥珀酸酯、胆固醇庚酸酯、胆固醇十七酸酯、胆固醇异戊酸酯、胆固醇异丁酸酯、胆固醇异戊酸酯、胆固醇月桂酸酯、胆固醇亚油酸酯、胆固醇甲基琥珀酸酯、胆固醇肉豆蔻酸酯、胆固醇神经酸酯、胆固醇对硝基苯甲酸酯、胆固醇油酸酯、胆固醇油醇碳酸酯、胆固醇棕榈酸酯、胆固醇十六碳烯酸酯、胆固醇棕榈油酸酯、胆固醇基磷酸胆碱、胆固醇聚乙二醇、胆固醇丙酸酯、胆固醇丙基碳酸酯、胆固醇-1-碳酸酯、胆固醇(苾-1-基)己酸酯、胆固醇硬脂酸酯、胆固醇对甲苯磺酸酯、胆固醇戊酸酯、硫酸胆固醇和胆固醇硫酸酯。

[0124] 胆固醇衍生物可以另外包括羊毛甾醇、14-去甲-羊毛甾醇、14-去甲-24,25-二氢羊毛甾醇、 Δ 7-胆固醇烯醇、4 α -甲基- Δ 7-胆固醇烯醇、4 α -甲基- Δ 8-胆固醇烯醇、脱氢胆固醇、胆固醇烯酮、胆固醇烷酮、胆固醇烷醇、粪固醇(粪甾醇)、粪胆固醇、1 α -羟基胆固醇、7 α -羟基-4-胆固醇烯-3-酮、5 β -胆固醇烷-3 α ,7 α ,12 α ,26-四醇、7 α ,12 α -二羟基-4-胆固醇烯-3-酮、5 β -胆固醇烷-3 α ,7 α ,12 α -三醇、5 β -胆固醇烷-3 α ,7 α -二醇、5 β -胆固醇烷-3 α ,7 α ,26-三醇、5-胆固醇烯-3 β ,7 β -二醇、5-胆固醇烯-3 β ,20 α -二醇、5-胆固醇烯-3 β ,22(R)-二醇、5-胆固醇烯-3 β ,22(S)-二醇、5-胆固醇烯-3 β ,25-二醇、5 α -胆固醇-7-烯-3 β -醇、5 α -胆固醇-3 β -醇-7-酮、5 α -胆固醇-3 β -醇、5 β -胆固醇-3 α -醇、 α 1-谷甾醇、 β -谷甾醇、 γ -谷甾醇、豆甾醇、豆甾醇烷醇、岩藻甾醇、菜油甾醇、麦角甾醇、 α -麦角甾醇、 β -麦角甾醇、 γ -麦角甾醇、二酮甾醇、麦角固醇、胆固醇烷、胆固醇烯、粪胆固醇烷、麦角胆固醇烷、羊毛胆固醇烷和菜油胆固醇烷。

[0125] 胆固醇衍生物可以另外包括乙酸胆固醇、花生酸胆固醇、山萆酸胆固醇、胆固醇丁酸酯、胆固醇二十二烷酸酯、胆固醇十二酸酯、胆固醇二十碳酸酯、胆固醇反油酸酯、胆固醇芥酸酯、胆固醇十七酸酯、胆固醇庚酯、胆固醇乙酸酯、胆固醇亚油酸酯、胆固醇 α -亚麻酸酯、胆固醇 γ -亚麻酸酯、胆固醇壬酸酯、胆固醇辛酸酯、胆固醇油酸酯、胆固醇棕榈酸酯、胆固醇棕榈油酸酯、胆固醇戊酸酯、胆固醇丙酸酯、胆固醇二十四烷酯、胆固醇神经酸酯、胆固醇甲基醚、胆固醇乙基醚、胆固醇正丙基醚、胆固醇2-丙基醚、胆固醇1-正丁基醚、胆固醇2-正丁基醚、胆固醇异丁基醚和胆固醇叔丁基醚。

[0126] 在一些实施例中,该疏水性活性剂是细胞信号传导途径的介质的抑制剂,如聚腺苷二磷酸(ADP)核糖聚合酶(PARP)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(m-TOR)、Raf激酶和表皮生长因子受体(EGFR)的抑制剂。在一些实施例中,该疏水性活性剂是DNA甲基化的修饰剂,如组蛋白脱乙酰酶抑制剂或脱甲基化试剂。在一些实施例中,该疏水性活性剂是免疫调节剂,如细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTL-4)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)的抑制剂。

[0127] 该疏水性活性剂可以以任何合适的方式配制,用于在将植入物植入受试者的靶组

织之前或之后装载本植入物的硅胶管。该疏水性活性剂可以溶解在任何合适的溶剂(例如,有机溶剂)中。该有机溶剂可以包括乙醇、甲醇、苯甲醇、苯甲酸苄酯、二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、蓖麻油等、及以下的组合。其它有机溶剂包括四氢呋喃聚乙二醇醚、丙二醇、聚乙二醇400、**Lutrol®**和二氢硫辛酸。

[0128] 在一些实施例中,该疏水性活性剂存在于本植入物的硅胶管中。该疏水性活性剂可以存在于该硅胶管的壁内,在该硅胶管的内壁的表面上和/或以液体形式存在于该硅胶管的内部容积中,例如溶解在该管中的溶液中。在一些实施例中,该活性剂存在于该管中,其浓度为每厘米管0.0001mg或更大,例如0.001mg或更大、0.005mg或更大、0.01mg或更大、0.05mg或更大、0.1mg或更大,包括1mg或更大,并且其浓度为每厘米管10mg或更小,例如5mg或更小、1mg或更小、0.1mg或更小、0.5mg或更小,包括0.1mg或更小。在一些实施例中,该活性剂存在于该管中,其浓度为每厘米管0.0001mg至10mg,例如0.001mg至1mg,包括0.01mg至0.1mg。

[0129] 填充端口

[0130] 在一些实施例中,本植入物包括填充端口,该填充端口被构型成在植入之前和之后提供通入该硅胶管的内部容积的通路。该填充端口可包括一个或多个室/内腔,其中每个内腔可以连接到该硅胶管的从该植入物的留置在该靶组织处或打算留置在该靶组织处的部分伸出的端部。因此,本植入物的硅胶管的两端中的每一端可以连接到填充端口的室。可以通过将该溶液施加到填充端口、允许该溶液置换该管的内容物并通过该第二填充端口除去被置换的内容物而将任何合适的溶液引入该植入物的硅胶管中。在一些实施例中,该填充端口是具有两个室的双内腔填充端口,每个室在该填充端口处与该硅胶管的一端处于流体连通。该填充端口可以在受试者的任何方便的部位进行皮下植入。

[0131] 该填充端口可以具有可以便于使用该植入物的其他特征。在一些实施例中,该填充端口包括可检测到的背衬。在一些情况下,该填充端口包括磁性背衬,以便于使用磁力仪来定位该填充端口。在一些情况下,该可检测背衬是可成像背衬,例如与成像系统相容的背衬,如乳房X线照相术、超声波检查、磁共振成像(MRI)等。在一些情况下,该填充端口包括在其基部处的缝合接片,其用于在植入之后将该填充端口缝合到组织。

[0132] 方法

[0133] 疏水性活性剂的递送方法

[0134] 在此还提供了通过将本公开的植入物置于靶组织中而将疏水性活性剂局部递送到受试者的靶组织的方法。将植入物定位在靶组织中,使得活性剂从硅胶管中释放并在一段时间内以持续的方式递送到靶组织。在该植入物包括该硅胶管所附接的支架的情况下,植入物可以定向成使得该支架用于防止或减少活性剂扩散到非靶组织(如肌肉和其它高度血管化的组织)中,以减少脱靶副作用和/或全身副作用。因此,本公开的植入物可实现将活性剂局部递送至靶组织。

[0135] 在一些实施例中,植入包括将植入物折叠或卷起成适于将植入物递送到植入部位的构型。这种递送构型将取决于硅胶管和支架(如果存在的话)的材料性质,并且取决于硅胶管和/或支架的形状。因此,在一些情况下,支架的两个相对边缘可朝向中间卷起,将硅胶管包裹在折叠部内,以减小植入物的宽度。在一些实施例中,植入物的中间可以另外折叠以形成脊,以进一步减小植入物的宽度。在其他情况下,该支架可以从一端卷到另一端,将硅

胶管包裹在折叠部内,以减小植入物的宽度。可以使用任何其他合适的方法来减小支架的最长尺寸的长度并且便于将植入物插入植入部位。

[0136] 一旦植入物以其递送构型放置在植入部位,支架可展开成其功能构型。该功能性构型是提供将活性剂局部、单向递送到靶组织的构型,如在此所述。处于其功能构型的植入物还可以使用任何合适的手段固定在植入部位,包括缝合到靶组织。

[0137] 在植入过程之前,植入物可以装载或不装载活性剂。

[0138] 该靶组织可以是用于植入本植入物而用于递送疏水性活性剂的任何合适的靶组织。在一些实施例中,靶组织是乳房组织。在一些情况下,具有支架的植入物可以手术放置在胸大肌上方和乳房组织下方,其中硅胶管所附接的支架的表面面向腹侧(或前部)方向、朝向乳房组织,并且支架的相对表面面向背侧(或后部)方向,朝向胸大肌。在一些实施例中,靶组织是前列腺组织。在一些情况下,没有支架的植入物可以通过直肠切口定位在前列腺中。在一些实施例中,靶组织是子宫组织、脑组织、皮肤组织、卵巢组织、胃肠组织、膀胱组织、肌肉组织、肝组织、肾组织或胰腺组织。

[0139] 没有通过本植入物递送活性剂或通过本植入物以与靶组织相比降低的水平递送活性剂的非靶组织可以包括血液(例如全血、血清等),并且还可以包括其它组织,取决于靶组织。在一些情况下,当靶组织是乳房组织时,非靶组织可以包括胸肌。

[0140] 受试者可以是任何合适的受试者,例如人类受试者,其可能需要通过给予疏水性活性剂而进行治疗。在一些情况下,受试者是诊断患有疾病(例如,癌症,如乳腺癌或前列腺癌)的受试者。在一些情况下,受试者是具有疾病(例如,癌症,如乳腺癌)发展风险的受试者。在这种情况下,活性剂可以是抗癌药物,其可以降低受试者的肿瘤负荷、减缓癌症进展、延迟或防止肿瘤发生和/或延缓或防止肿瘤复发。

[0141] 当装载有活性剂时,提供本植入物而将一定量的活性剂释放到周围环境(例如,周围组织)中。在一些情况下,该植入物以每天每厘米管1ng或更大(例如每天每厘米管3ng或更大、每天每厘米管5ng或更大、每天每厘米管7ng或更大,包括每天每厘米管10ng或更大)的平均速率来释放活性剂,并且以每天每厘米管50ng或更小(例如每天每厘米管40ng或更小、每天每厘米管30ng或更小、每天每厘米管20ng或更小,包括每天每厘米管10ng或更小)的平均速率来释放活性剂。在一些情况下,该植入物以每天每厘米管1至50ng(例如每天每厘米管子1至30ng、每天每厘米管2至20ng,包括每天每厘米管3至10ng)的平均速率来释放活性剂。

[0142] 在一些实施例中,该植入物的在靶组织中的活性剂的平均水平实现为50nM或更大,例如75nM或更大、100nM或更大、125nM或更大,包括150nM或更大,并且在靶组织中的活性剂的平均水平实现为1000nM以下,例如800nM以下、600nM以下、400nM以下,包括300nM以下。在一些实施例中,该植入物的在靶组织中的活性剂的平均水平实现为50至1000nM的范围内,例如75至600nM、100至400nM,包括100至300nM的范围内。

[0143] 该植入物可递送有效量的活性剂,以在功能上改变该靶组织中的细胞功能和/或生化信号通路。细胞功能和生物化学信号通路可以包括由该活性剂直接或间接靶向的受体的表达水平(蛋白质或mRNA)和/或肿瘤细胞的增殖。

[0144] 在一些实施例中,该植入物将治疗有效量的活性剂递送到该靶组织。

[0145] 使用本发明植入物将该活性剂特异性递送到靶组织可以以显著低于该靶组织中

的水平存在于非靶组织中。在一些实施例中,特异性递送到靶组织的活性剂存在于非靶组织中(如在血液中),与靶组织相比其百分比降低50%或更大,例如75%或更大、80%或更大、85%或更大、90%或更大、95%或更大、98%或更大、99%或更大,最多至约100%,并且其百分比降低100%以下、99%以下、98%以下、97%以下、95%以下、90%以下、85%以下,包括80%以下。在一些实施例中,特异性递送到靶组织的活性剂存在于非靶组织中(如在血液中),与靶组织相比其百分比降低至50%至100%的范围内,例如75%至100%、85%至100%、90%至100%,包括95%至100%。

[0146] 在一些实施例中,特异性递送至靶组织的活性剂可以以10nM以下(例如8nM以下、5nM以下,包括4nM以下)的平均水平存在于非靶组织中(如在血液中)。在一些实施例中,特异性递送至靶组织的活性剂在该非靶组织中(例如在血液中)是基本上不能检测到的。

[0147] 本公开的植入物可以使用单一装载剂量的活性剂来将该活性剂持续释放到该靶组织中。在一些情况下,该活性剂以单一装载剂量的活性剂释放到该靶组织中达5天或更大,例如1周或更大、5周或更大、10周或更大、20周或更大、50周或更大、2年或更大、5年或更大,包括10年或更大,并且释放60年以内,例如50年以内、40年以内、10年以内、1年以内,包括26周以内。在一些实施例中,该活性剂用单次装载剂量的活性剂释放到该靶组织中持续达5天至60年的范围,例如1周至50年、5周至40年、10周至10年,包括20周至1年。装载和重新装载该植入物的方法

[0148] 包括用于疏水性活性剂的硅胶管贮库的本发明植入物可以在植入之前或之后被装载和重新装载。这样允许以简单的方式控制剂量、药物类型或从该植入物中除去活性剂。在一些情况下,该管可以在端部连接到填充端口,如上所述。可通过将溶液施加到该管的一端来填充该管,例如经由该填充端口上的室,使溶液通过该管流向该管的相对端。可以通过重力流将该溶液推进穿过该管,或者可以向该管施加压力。

[0149] 该压力可以是该溶液最初施加的端部推动该溶液的正压力,或者可以是施加到该管的相对端的负压,以将该溶液吸入该管中。

[0150] 在该管在整个植入物中内直径基本上均匀的情况下,该溶液的稳定的渐变流允许该溶液填充该管而不会引入气泡或局部不均匀性。

[0151] 使用这种方法,可以用含有活性剂的溶液填充该管。在填充之后除去(例如通过蒸发)该溶剂可以导致该活性剂沉积在该管的壁的内表面上,从而用该活性剂装载该管。该溶液也可以留在该管中,并且该管可以在两端密封,从而用该活性剂装载该管。装载在该管中的活性剂可以通过用溶液填充该管而从该管中除去,该活性剂可以从该溶液中扩散出该管的壁。还可以改变该管中的活性剂的浓度,切换该管中存在的活性剂的类型等。

[0152] 当植入时,例如通过乳房X射线摄影术、超声波成像、磁共振成像(MRI)等,可以植入包括该硅胶管和/或填充端口的植入物和活性剂。因此,该植入物和活性剂的可成像性质可以促进从该植入物重新填充和/或除去溶液。

[0153] 在一些实施例中,该管可以在该管的制造过程中装载活性剂,如通过硅酮弹性体的室温硫化。

[0154] 效用

[0155] 用于递送疏水性活性剂的本发明植入物及其使用方法可用于需要向靶组织局部地持续递送活性剂,具有减少的副作用以及减少的给药次数。例如,本发明植入物可以用于

乳腺癌的预防性干预。因此,在一些实施例中,本公开的植入物可以装载抗雌激素(如氟维司群),并且手术放置在疑似或有高风险乳腺癌发展的患者的乳腺组织中。通过局部递送可以显著降低全身药物的暴露以及所产生的毒性,增加了顺应性。对于不愿放弃其受孕机会或不愿在其生命的某个阶段除去其乳房的女性患者,本发明植入物可以提供必要的降低风险,直到降低风险的手术会更容易接受的将来的某个时间点。此外,可再填充的和可翻转的管以及该植入物的可成像性质将允许剂量改变或完全除去,从而使得能够调节生活事件所需的可塑性。

[0156] 在某些实施例中,本发明植入物通过将疏水性活性剂局部递送至癌性组织而用于治疗癌症。治疗结果可以包括减小肿瘤的大小,减缓癌症的进展和/或消除肿瘤。在一些情况下,癌症是激素反应性癌症,如乳腺癌和前列腺癌。在一些情况下,癌症是子宫癌、脑癌、皮肤癌、卵巢癌、胃肠癌、膀胱癌、肝癌、肾癌或胰腺癌。

[0157] 试剂盒

[0158] 本文还提供了包括本发明植入物并且可用于实施本公开的方法的试剂盒。该试剂盒还可以包括包括用于保持该植入物的隔室(例如无菌隔室)的封装。该封装可以是用于保持本发明植入物的任何合适的该封装。在例如美国专利号3,755,042、4,482,053、4,750619、美国申请公开号20050268573、20100133133中描述了植入物封装的示例以及植入物的封装方法描述,这些发明通过引用结合在此。

[0159] 在一些情况下,包装中的植入物预先装载有活性剂。在一些实施例中,该试剂盒包括一种或多种用于装载、重新装载或卸载本发明植入物的硅胶管的各种溶液,如上所述。根据需要,可以在单独的容器中提供该试剂盒的不同组分。

[0160] 本发明试剂盒还可以包括使用本发明植入物和实施本发明方法的说明书。通常将说明书记录在合适的记录介质上。例如,说明书可以印刷在基质(如纸或塑料等)上。因此,说明书可作为包装说明书而存在于该试剂盒中,在该试剂盒或其组分的容器的标签(即与包装或分包装相关)等中。在其它实施例中,说明书作为存在于合适的计算机可读存储介质上的电子存储数据文件(例如CD-ROM、数字通用盘(DVD)、闪存驱动器、蓝光盘™等)而存在。在其它实施例中,实际说明书并不存在于该试剂盒中,但是提供了用于从远距离源获得这些的方法(例如经由互联网)。这个实施例的示例是包括web地址的试剂盒,其中可以从该web地址查看说明书和/或下载说明书。如同说明书一样,用于获得说明书的方法记录在合适的基质上。

[0161] 本说明书中引用的所有出版物和专利申请都通过引用结合在此,如同每个单独的出版物或专利申请被具体地且单独地指明是通过引用结合在此。

[0162] 示例

[0163] 如可以从以上提供的公开所理解的,本公开具有广泛多样的应用。因此,提出以下实施例以便向本领域普通技术人员提供如何制造和使用本公开的实施例的完整公开和描述,并且不旨在限制发明人认作其发明的范围,它们也不旨在表示以下实验是所进行的全部或唯一的实验。本领域的技术人员将易于认识到多种可以改变或修饰以产生本质上相似结果的非关键参数。就所使用的数字(例如量、维度等)而言,已努力确保其精确度,但仍应考虑有一些实验误差和偏差。

[0164] 示例1:材料与amp;方法

[0165] 除非另有说明,否则这些示例中使用的材料和方法的一般描述如下所述。

[0166] 氟维司群的制备

[0167] 在无菌条件下将氟维司群 (25mg) 溶解在1.5mL乙醇中。所得溶液为27.4mM,用于下述所有实验。

[0168] **Silastic®**管

[0169] 所用的管是铂金固化的、半透明的**Silastic®**硅胶管。这是FDA批准的产品。

[0170] 药物装载

[0171] 将**Silastic®**管 (0.76mm I.D.和1.65mm O.D.) 切成10cm长的管,并且使用具有1cm的空隙的20号针的1ml结核菌素注射器装载氟维司群溶液。使这些管干燥预定时间以使其干燥,在该管内留下氟维司群的残留物。这些管用粘合剂密封并且固化48小时,导致不可分离的密封,或用‘钛手术钳™’夹住。在进一步测试之前确认密封。

[0172] 在盐水中的药物释放

[0173] 在37°C在盐水中孵育并摇动装载氟维司群的**Silastic®**管。每84小时收集盐水并用新鲜盐水代替。通过液相色谱-质谱法测定每个盐水样品中释放的氟维司群的浓度(参见下文)。使用每毫升管0.076mg氟维司群进行初步实验。

[0174] 培养基中的药物释放

[0175] 将每个密封的(10cm)试管浸入包含5mL培养基(杜氏培养基(DMEM)+10%胎牛血清(FBS)+青霉素和链霉素)的10cm培养管中,接近乳腺组织周围的间质组织。将这些试管在摇床上在37°C培养箱中放置1、2、5、10、15、21和30天。在每个时间点后收集培养基并储存在-80°C而用于进一步分析蛋白质印迹,通过MTS(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑)进行活性/增殖实验,并且通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行定量。另外的迭代是在相同的密封试管上进行重复洗涤并在第1、2、5、10、15、21和30天收集培养基。

[0176] 所收集的培养基的结果

[0177] MCF-7培养物增殖并接种在6cm培养皿中,每皿300,000个细胞,并允许以单层粘附过夜。在第0天,用收集的含药物的培养基(如上所述)代替每个培养皿中的含有预先指定的时间段(1、2、5、10、15、21、30天)的氟维司群洗脱液的培养基。适当的参照样品包括无药物培养基,以及直接给予100nM氟维司群(对照)。在暴露3天后,通过质谱法、蛋白质印迹分析和抗增殖方法来评价从特定试管洗脱的药物的药物浓度和生物效应。

[0178] 蛋白质印迹法

[0179] 细胞裂解物(如上所述)用于评估雌激素受体、孕酮受体和PS2的初次尝试的下调。

[0180] MTS测定

[0181] 将单独的培养物置于96孔形式(每孔1000个细胞)中,与一组未处理的对照组和用100nM氟维司群处理的培养物一起暴露于从孵育1、2、5、10、15、21、30天的试管中收集的培养基3天。在暴露结束时,用在培养基中稀释的MTS染料(每孔200 μ l)来替换培养基,并在37°C下孵育长达2小时。在时间点(1小时、1.5小时和2小时)结束时测量光密度(490nm),并以吸光度比值(天/未处理)来绘图。LC-MS/MS

[0182] 使用经验证的LC-MS/MS方法来用于氟维司群的定量。通过使用正己烷-异丙醇(90:10,v/v)的液-液萃取程序来制备样品。将提取物浓缩(使用室温下的氮气流),并用2容

积的流动相缓冲液进行衍生化,并且注入与Sciex API 5000™三重四极杆质谱仪偶联的Sciex超高效液相色谱仪(UPLC)。获取数据并通过**Analyst®** MS软件进行分析。体内测定

[0183] 将具有氟维司群的**Silastic®**贮库皮下植入并邻近CD-1雌性小鼠的腹股沟乳腺脂肪垫。在第一周每天监测小鼠的体重减轻、活动、充分梳理和一般行为,随后是隔天监测直到10个月。在1周、2周、3周、4周、6周和9周后将小鼠安乐死并收集血液和器官(图21和22)。确定血液中氟维司群的水平以确保达到所估计的氟维司群水平。肉眼检查器官的明显病理(例如颜色、大小和一般状况),并且在9周时间内没有显示。

[0184] 血浆和组织的收集和处理

[0185] 将来自麻醉的CD-1雌性小鼠的血液经由心脏穿刺收集在涂覆有K₂乙二胺四乙酸(EDTA)的**Vacutainer®**管中。通过在6,000×g离心10分钟来分离血浆,并储存在-80℃下。收集血液后,采集暴露于经由管给予氟维司群的小鼠的乳腺脂肪垫,并对由组织摄取的氟维司群的量进行定量。在冰上将采集的组织在盐水中匀浆,然后进行液-液相提取,并且通过如上所述的LC-MS/MS来评价其氟维司群的水平。

[0186] 示例2:使用**Silastic®**管作为氟维司群贮库

[0187] 我们的初步数据表明,**Silastic®**管能够充当氟维司群贮库。用干燥的氟维司群(0.076mg/cm)装载**Silastic®**管(9cm,医用级Rx500D 1.65mm, ID 0.76,图1C),并且置于组织培养基中,使时间增加达30天。然后将含有在各个时间由管释放的药物的培养基加入到培养的MCF7ER阳性乳腺癌细胞中并生长72小时。在72小时评估跨越临床可实现的浓度(10-50nM)和最高达10μM的浓度的氟维司群的抗增殖作用的浓度曲线,显示所有浓度足以阻断雌激素受体信号传导和扩散。如**Silastic®**试管动力学所预期的,由于初始延迟,来自该管的氟维司群的药物转移与直接添加到培养基中的100nM氟维司群相当。在2-5天内进行充分的试管平衡,以达到与直接用氟维司群(100nM)处理的细胞相当的生长抑制和雌激素受体下调(图16,图A和图B)。每日冲洗实验进一步证明,从每24小时的时间段内的药物释放是可比的并且持续至少28天。在细胞培养模型中,每周氟维司群释放也是一致的,如通过ER和PR下调(图16,图B中的插图)测量的,达到和超过12周(图17和图18)。进一步的数据显示,这种方法适用于雷洛昔芬、4-羟基他莫昔芬和雌二醇的药物转移(参见示例5)。

[0188] 图16,图A-B:**Silastic®**管(9cm)装载0.68mg氟维司群,并且在37℃下在5mL培养基中孵育指定时间(图A)或每24小时采集,并补充新鲜培养基(图B)。然后使用培养基培养MCF7细胞72小时,并且通过MTS测定(图A)来测定细胞的增殖并采集细胞而用于蛋白质和蛋白印迹法显示而用于ER和PR表达(图B)。图B中的插图显示了足够的氟维司群释放以抑制ER和PR表达至少28天。作为阳性对照,MCF7细胞直接用100nM氟维司群处理(图A中的最后一根柱),其浓度足以下调ER表达并阻止细胞生长。

[0189] 图17:从**Silastic®**植入物释放的氟维司群足以抑制乳腺癌细胞(MCF7)中达到12周的靶标(例如雌激素受体(ER))。对照组包括用临床可实现剂量(100nM)的氟维司群(+)处理的未经处理的MCF7乳腺癌细胞(-)和MCF7乳腺癌细胞。

[0190] 图18:从**Silastic®**管中释放的氟维司群维持MCF7和T47D细胞中的ER表达的下调超过12周。作为阴性对照,对细胞不进行处理或用装载乙醇的管孵育的培养基进行处理。作为阳性对照,用100nM氟维司群直接处理细胞。

[0191] 如上所述,氟维司群从装载的**Silastic®**管到培养基中的释放是使用LC-MS/MS来测量的,并且持续长达22周(图19)。

[0192] 图19:从培养基中的**Silastic®**管中释放的氟维司群。每半周(84小时)采集培养基。

[0193] 使用LC-MS/MS测量氟维司群从装载的**Silastic®**管释放到盐水溶液中(图20)。5周后,释放的氟维司群的速率保持稳定,平均为7.77ng/cm管*天,超过7个月。基于这个释放速率和该装置中的氟维司群的量,推测的释放持续时间超过10年。

[0194] 图20:四个**Silastic®**装置装载氟维司群并浸入盐水中,并在37℃下连续摇动。每84小时收集盐水并用新鲜盐水代替。通过液相色谱质谱法在收集的盐水中对氟维司群进行定量。

[0195] 示例3:在哺乳动物组织中定位和持续释放氟维司群

[0196] 图21:将包含氟维司群的**Silastic®**装置植入雌性小鼠(CD-1)体内,与其腹股沟乳腺组织相邻。给小鼠植入2cm含有0.076mg/cm干氟维司群的RX50**Silastic®**管,邻近腹股沟乳腺脂肪垫。在指定的周数后,将小鼠安乐死并采集组织。使用液相色谱质谱法在4只小鼠的血液和乳腺组织中测量氟维司群的浓度。

[0197] 在第4周,除了一只小鼠之外,氟维司群在血液中不能检测到($<4\text{nM}$;图22中的表1),而在所有小鼠的乳腺组织中都可检测到显著的氟维司群。

[0198] 示例4:使用**Silastic®**管作为雌二醇贮库

[0199] 使用类似于示例2中所述的条件,监测从装载雌二醇并置于培养基中的**Silastic®**管中释放的雌二醇的作用。观察到孕激素受体(PgR)mRNA表达的持续增加长达15天(图23)。

[0200] 图23:在将其在组织培养基中孵育指定天数之前,将药物(E2)装载到3个独立的硅胶管中、干燥并密封。然后取出试管,用培养基处理MCF7细胞。对于E2实验,通过在FBS剥离培养基中生长48小时,首先耗尽MCF7细胞的E2。然后,在含有释放的E2的培养基处理24小时后,采集细胞,并使用来自美国应用生物系统公司(Applied Biosystems)的探针,通过定量实时(qRT)-聚合酶链反应(PCR)来对孕酮受体mRNA进行定量。作为对照,对MCF7细胞不进行处理并直接用10nM的E2进行处理。

[0201] 示例5:氟维司群装载的**Silastic®**管的制剂

[0202] 制剂的两个关键方面是溶解度和稳定性。氟维司群是高亲脂性化合物,这样排除了其在水性赋形剂中的制剂。对于临床使用,通过在10%乙醇、10%苯甲醇、15%苯甲酸苄酯中溶解至多50mg/mL并加蓖麻油至100%,氟维司群已经开发为长效(~1个月)肌内制剂(**Faslodex®**阿斯利康制药公司(AstraZeneca Pharmaceuticals))。已经开发了表现出稳定性并且相当于或大于用**Faslodex®**制剂实现的溶解度浓度的另外的制剂。这些制剂使用有机溶剂、糖原质、二氢硫辛酸和泊洛沙姆的组合。除了干粉和**Faslodex®**氟维司群制剂外,还评估了三种另外的制剂:(1)50%糖原质/50%丙二醇(200mg/mL), (2)50%糖原质/50%聚乙二醇400(200mg/mL)以及(3)20mg**Lutrol®**,在二氢硫辛酸中(350mg/mL)。因此,总共如下所述比较五种氟维司群制剂。对于每种制剂,使用描述性统计来估计包括随时间的C_{max}、T_{max}、消除速率、半衰期和AUC(Area_under_Curve)的PK参数以进行比较。

[0203] 示例6:体内山羊模型中的抗雌激素植入物的评估

[0204] 为了评估**Silastic®**抗雌激素植入物在模拟人类女性乳腺系统和解剖结构的大型动物模型中的有效性,使用雌性高山山羊。使用高山山羊模型,测试植入物:1) 手术下腺体放置的可行性,2) 氟维司群远端进入乳腺组织的定向递送,3) 氟维司群随时间通过乳腺组织的浓度和扩散,4) 被释放的氟维司群在主要器官和血液中的生物分布,5) 在该植入物附近的纤维化囊形成,以及6) 得到的器官病理和毒性。通过在3只雌性高山山羊的乳腺下区域手术植入单个装置(直径10cm,包含装载有每厘米管0.076mg的氟维司群的5米SILASTIC管)来评估这六项结果。每7天收集血液和乳腺组织活检并评估氟维司群浓度。在第28天,处死山羊并检查器官的明显病理。收集主要器官、血液和乳腺组织,并在每个器官、血液和乳腺组织中测定氟维司群浓度。另外,在研究开始和结束时进行血液化学检查和全血细胞计数以评估潜在的毒性。在每次活检期间通过在远离该植入物到乳头的中间距离处取样组织来测量氟维司群通过乳房组织的扩散。在研究结束时一起收集植入物和周围组织,并通过免疫组织化学分析来评估纤维化囊形成。

[0205] 示例7:确定从**Silastic®**管中释放的氟维司群的用于防止肿瘤形成的功效

[0206] 两个群组15只4-6周龄的雌性无胸腺裸鼠Cr1、NU (Ncr) -Foxn1tm小鼠(共30只小鼠)在腹股沟乳腺脂肪垫中植入 5×10^6 个乳腺癌细胞(1:1v/v,含matrigelTM)。在肿瘤细胞植入前两天,将第60天释放的雌激素沉淀物皮下植入每只小鼠的侧腹。群组1植入装载有载体的4cm的**Silastic®**管。群组2植入装载有配制的氟维司群的4cm的**Silastic®**管。对于群组1和群组2,在细胞植入前5天将**Silastic®**管置于靠近腹股沟脂肪垫细胞植入的皮下空间中。每周三次过卡尺测量和称重来评估肿瘤体积。每天监测动物的毒性,如果肿瘤的最大直径超过1.5cm,总体积超过2000mm³,或当小鼠表现出疼痛或痛苦时,对其进行安乐死。

[0207] 初步工作表明,从**Silastic®**管释放的氟维司群足以消除ER信号传导并减少MCF7细胞的体外细胞增殖。为了确定这些药效学效应是否延伸到体内肿瘤,在安乐死后立即采集肿瘤,并且分成四部分来进行蛋白质、RNA、免疫组织化学分析和氟维司群提取。对于每项技术评估ER、ER应答基因的表达和关键增殖基因/蛋白质(包括PgR、细胞周期蛋白D1和E、pS2、EBAG9、p21、p27、c-Myc和Ki-67)的表达。如上所述,通过LC-MS/MS测定血浆、器官和肿瘤组织中的氟维司群的浓度。从**Silastic®**管释放的氟维司群基于中值(或从观察到的数据分布的分割点)被二分为低和高两组。在二分化的氟维司群组之间对ER、ER应答基因的表达和关键增殖基因/蛋白表达进行比较。T检验用于组间各表达的平均差异。

[0208] 虽然已经参考本公开的具体实施例描述了本公开的实施例,但是本领域技术人员应当理解,在不脱离本公开的真实精神和范围的情况下,可以进行各种改变并且可以代替等效物。此外,可以进行许多修改以使特定情况、材料、物质组成、工艺、工艺步骤或步骤适应本公开的目的、精神和范围。所有这些修改都旨在处于所附权利要求书的范围内。

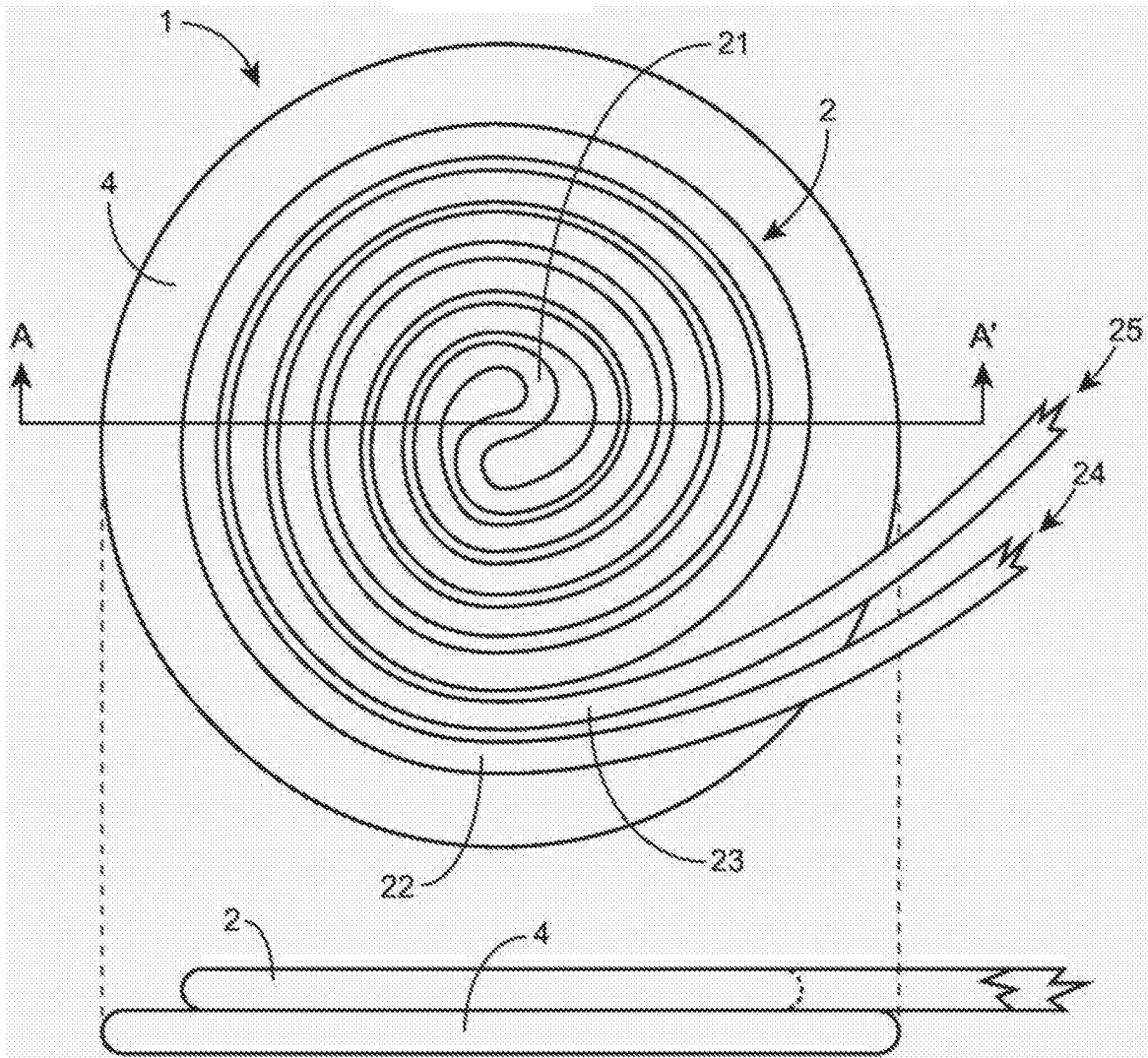


图1A

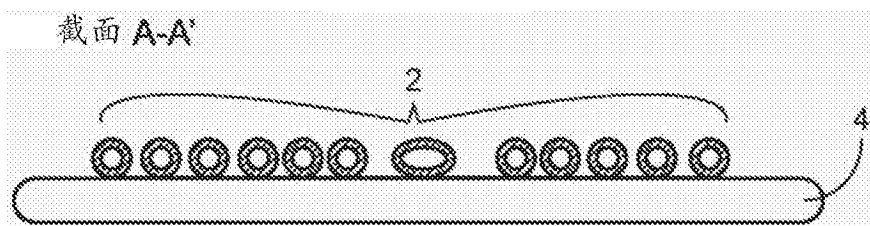


图1B

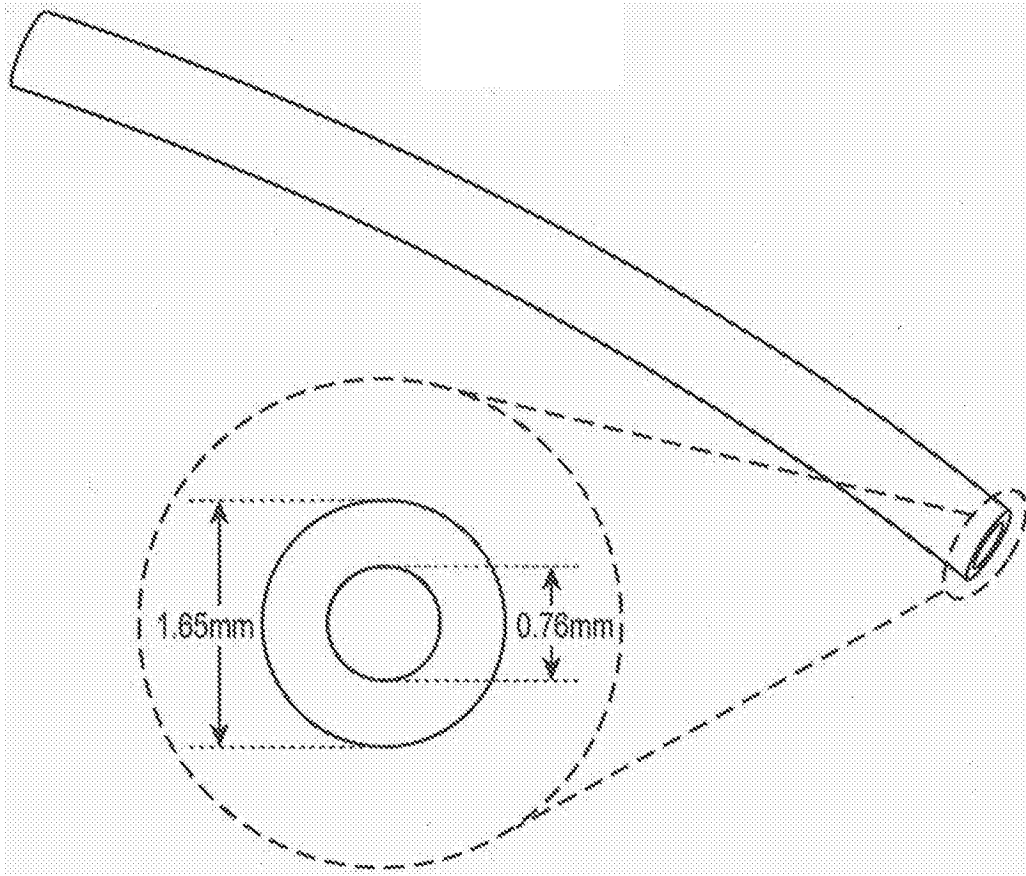


图1C

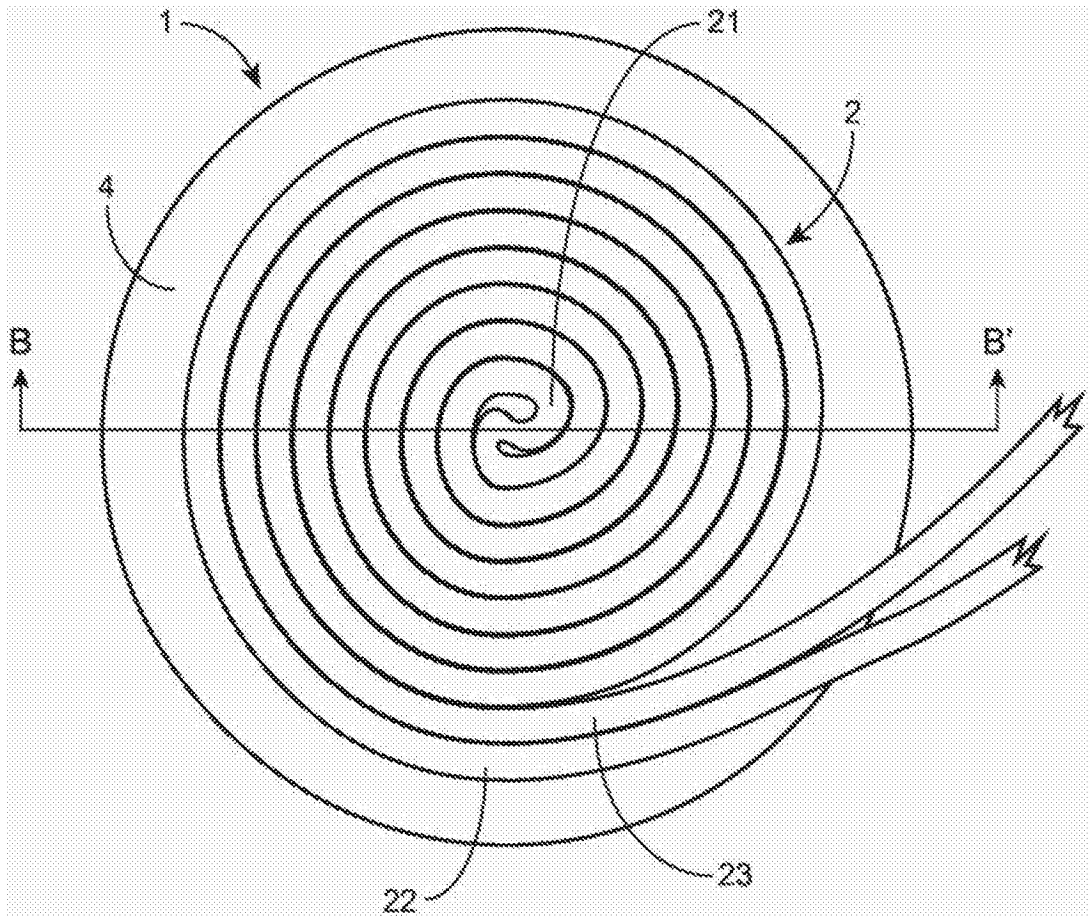


图2A

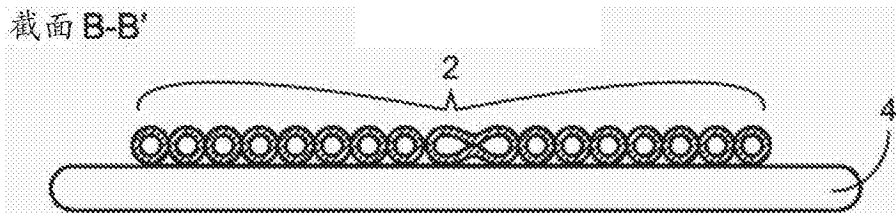


图2B

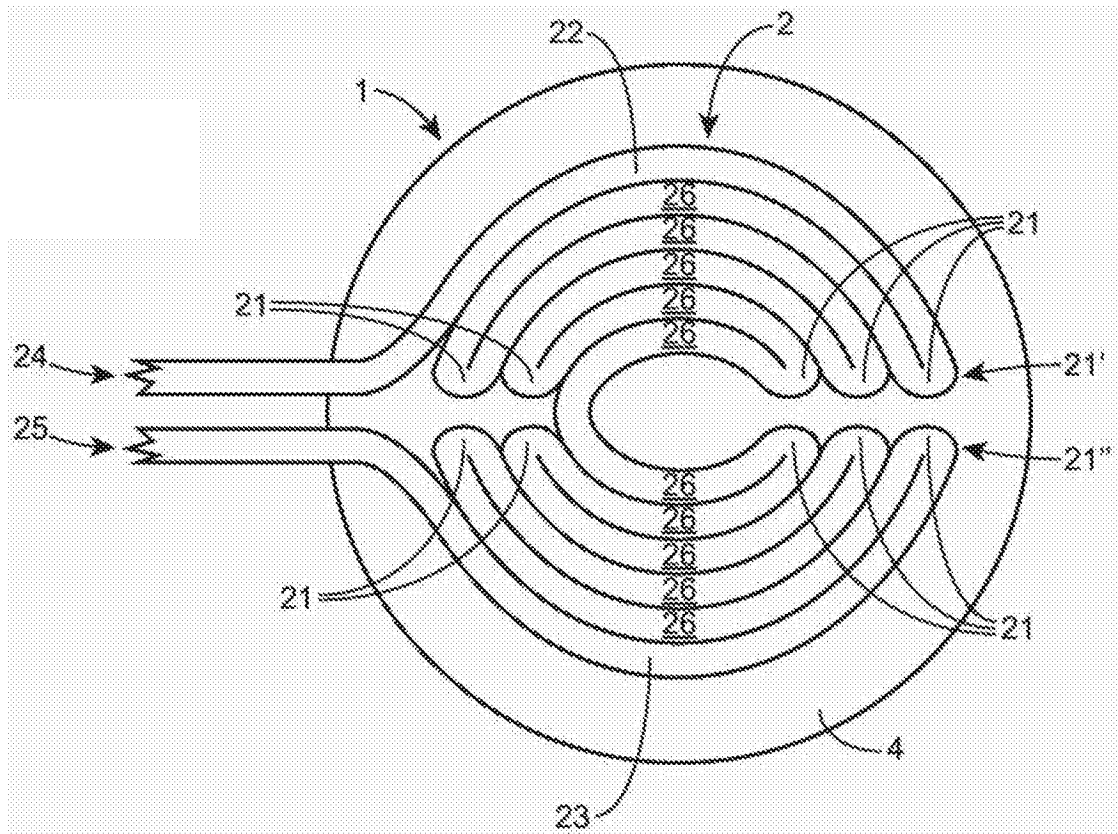


图3

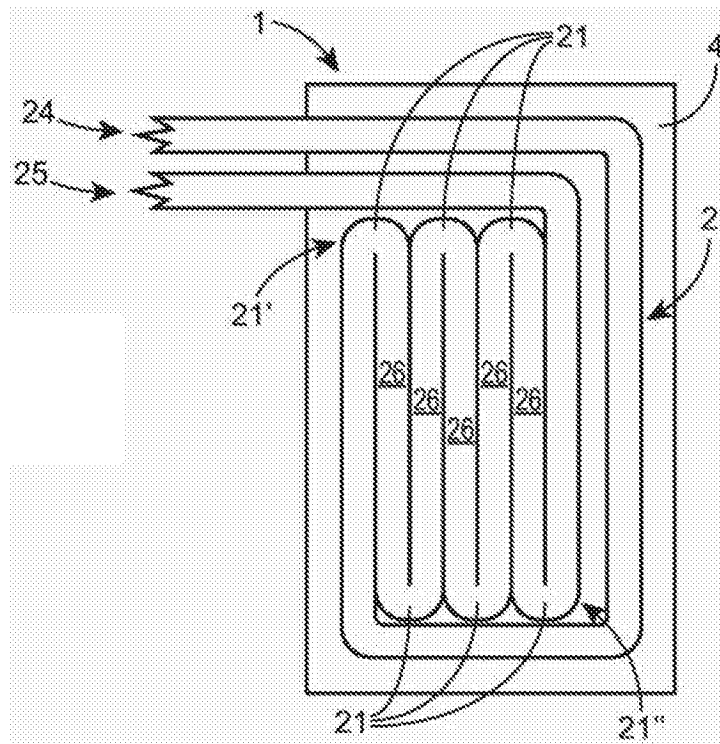


图4

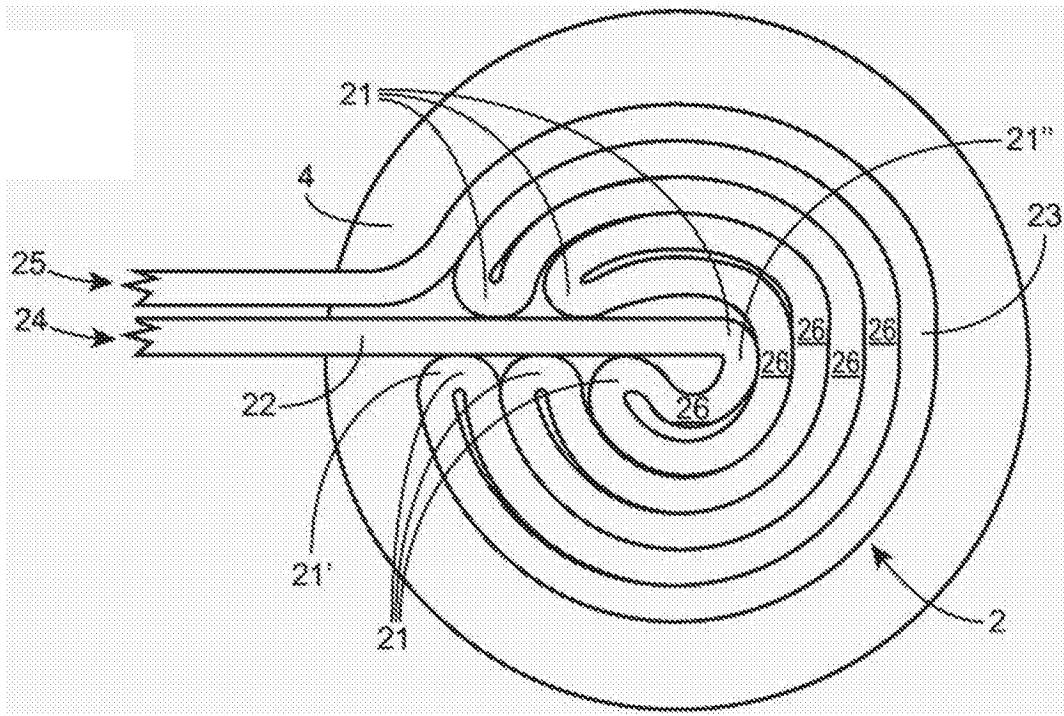


图5

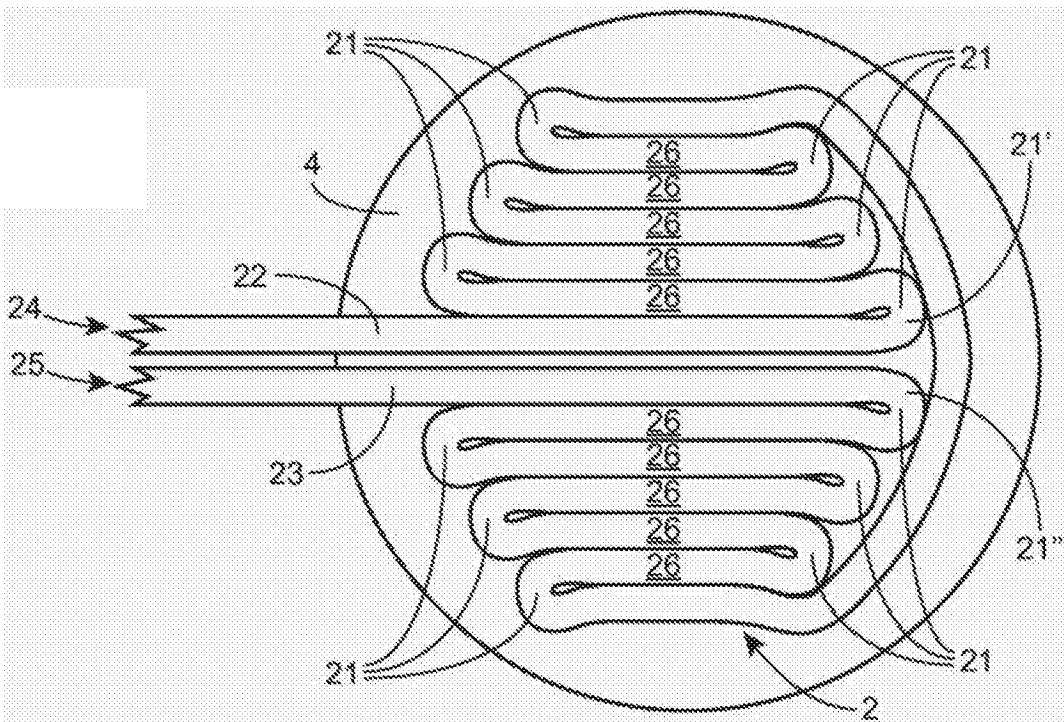


图6

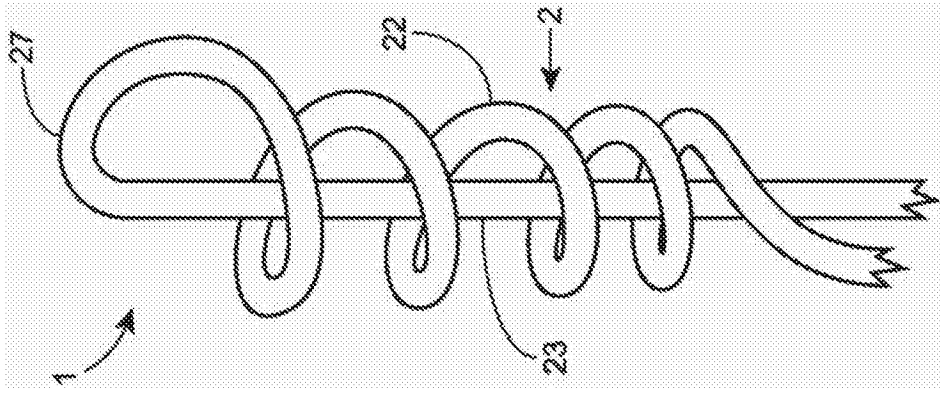


图7

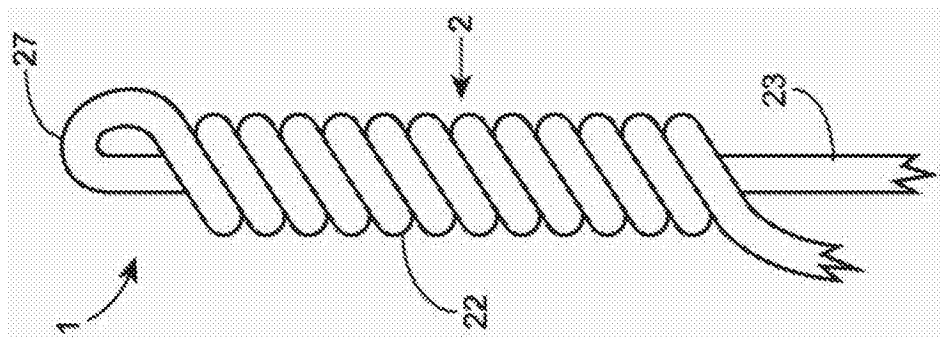


图8

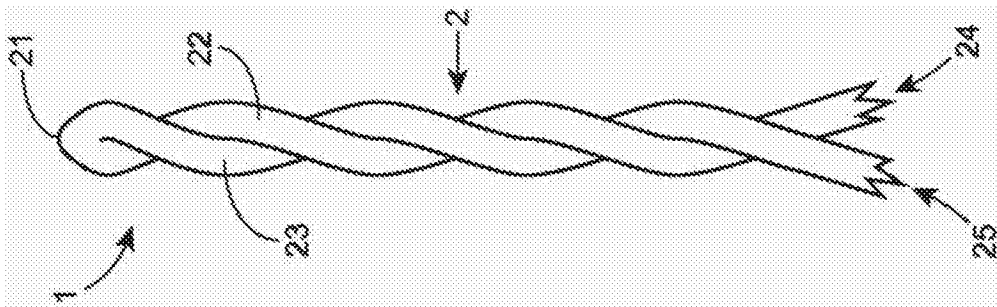


图9

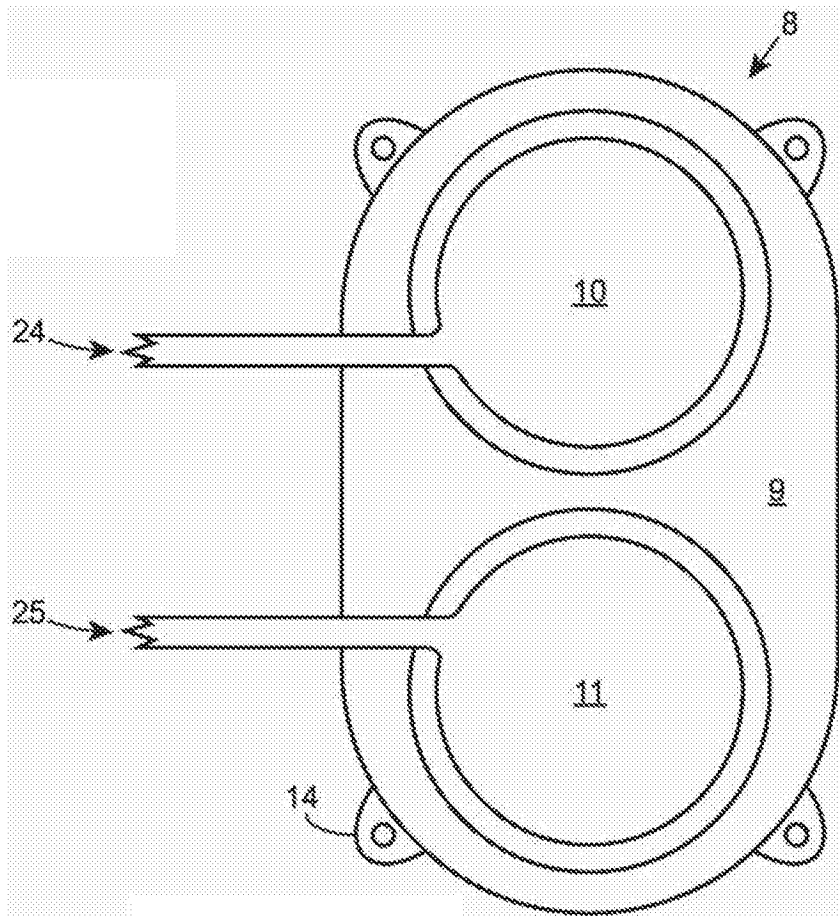


图10A

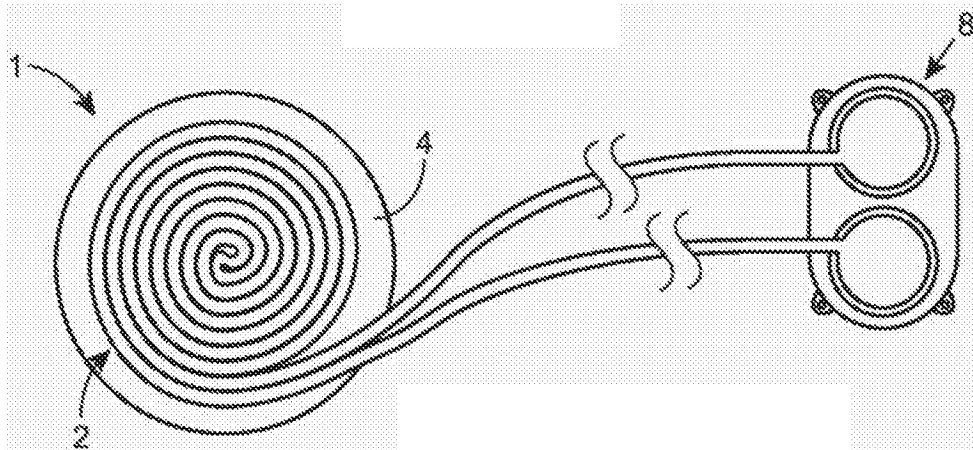


图10B

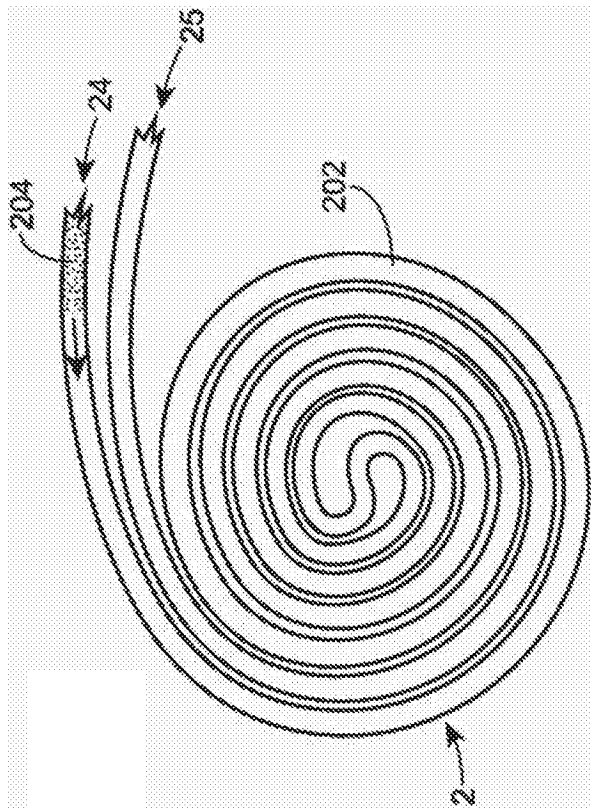


图11A

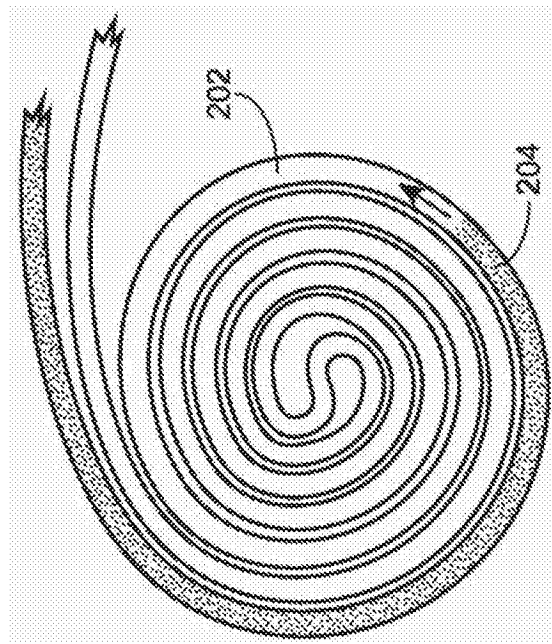


图11B

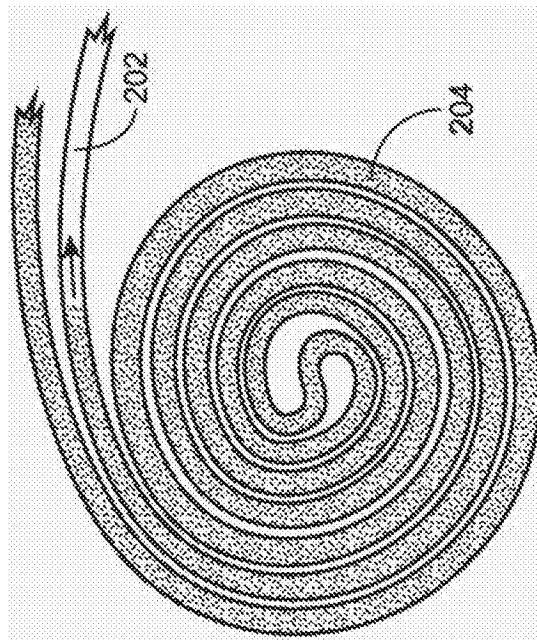


图11C

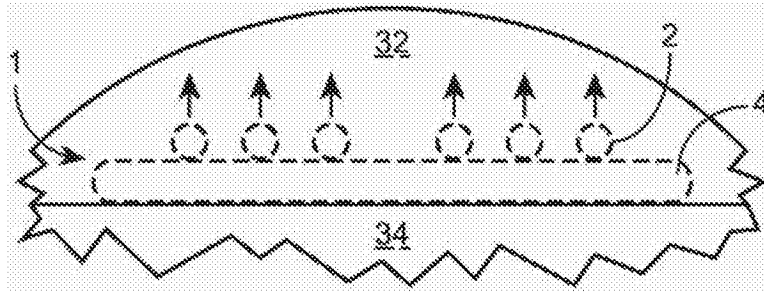


图12

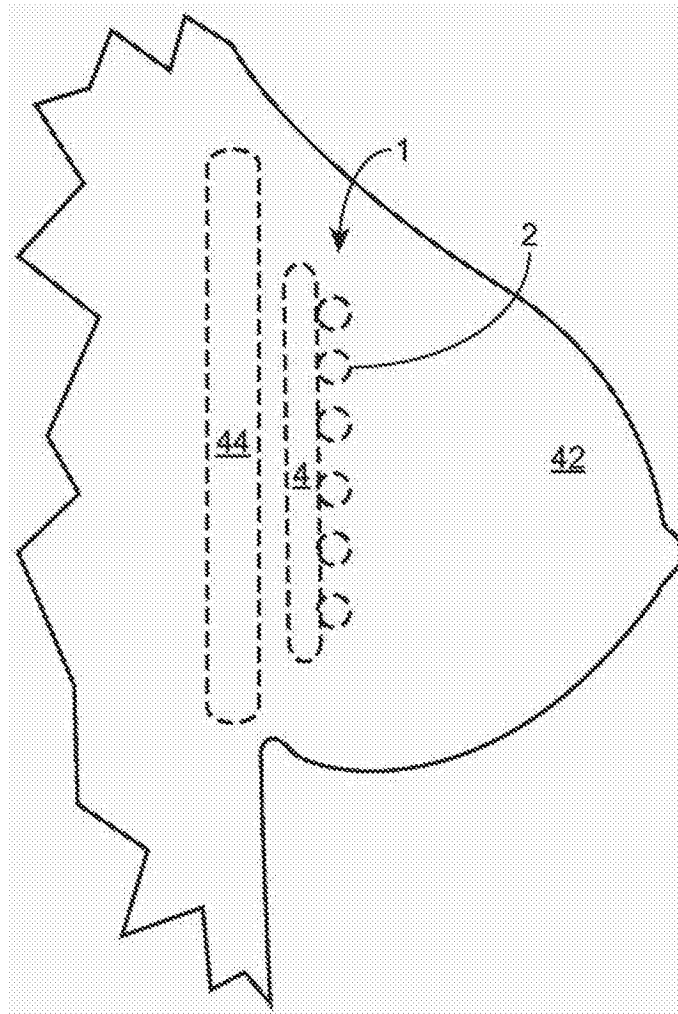


图13A

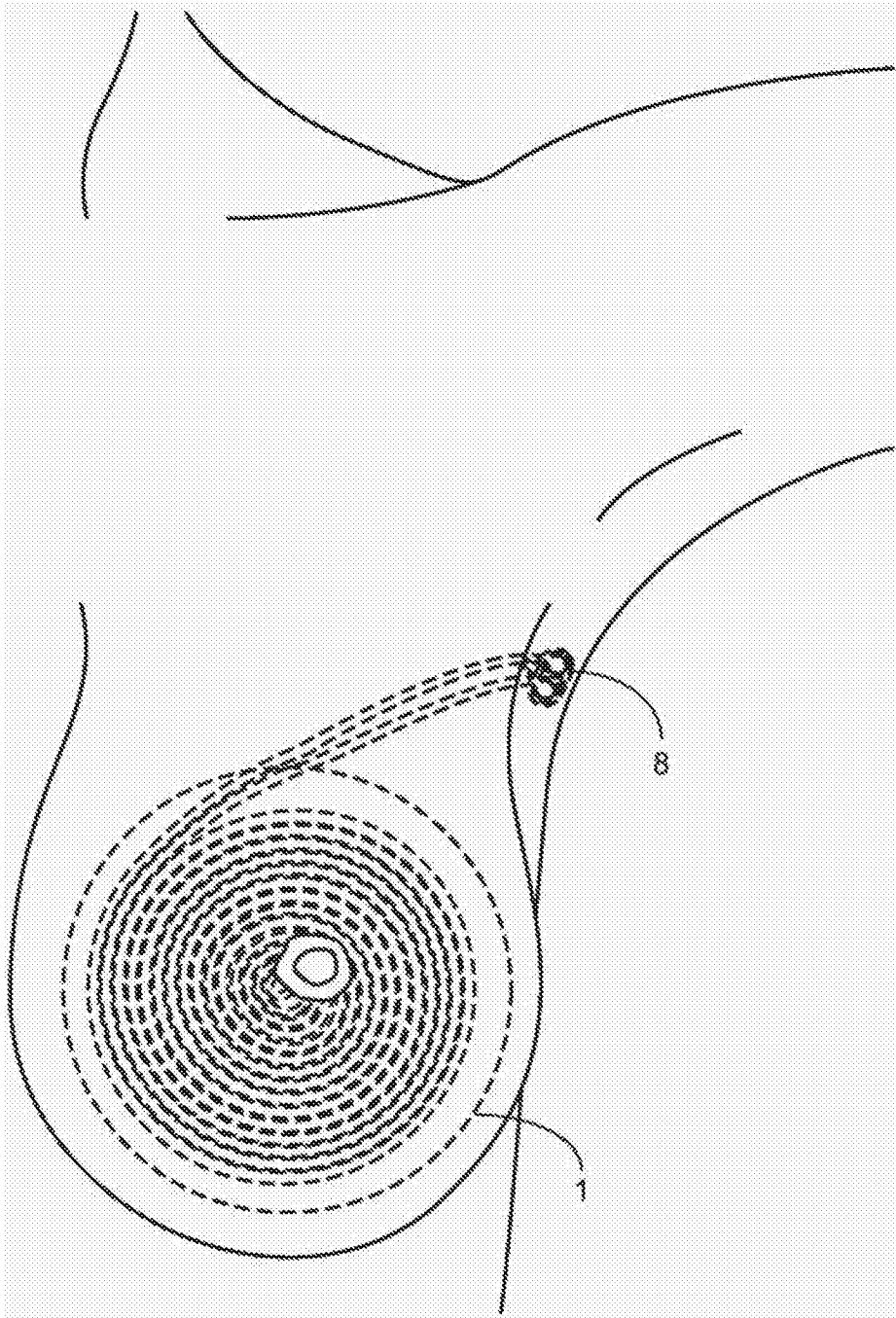


图13B

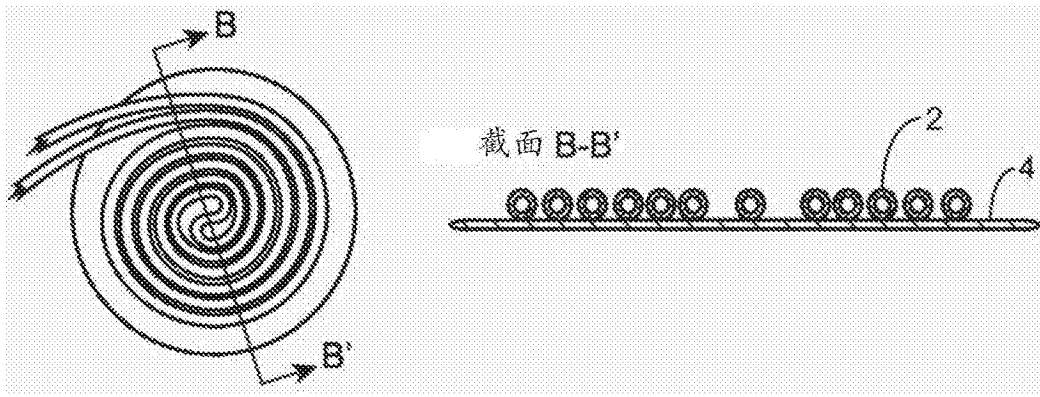


图14A

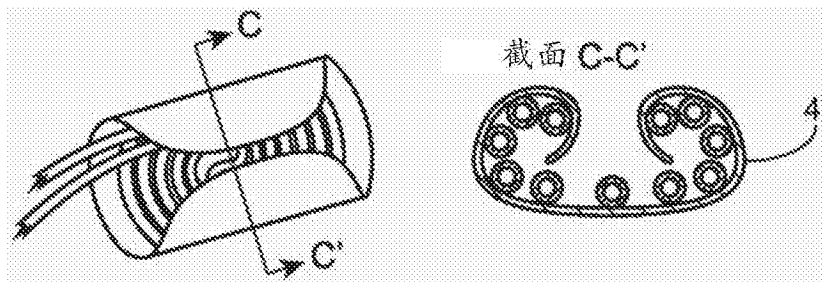


图14B

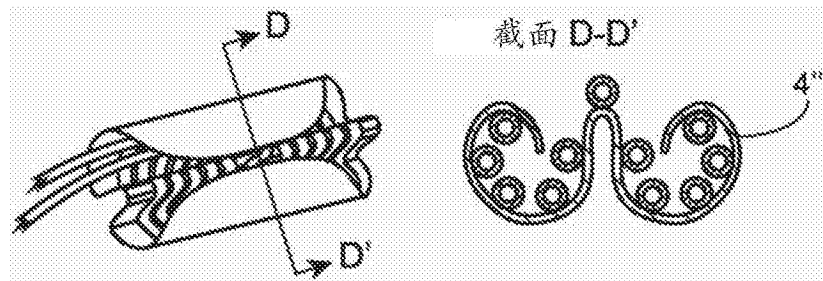


图14C

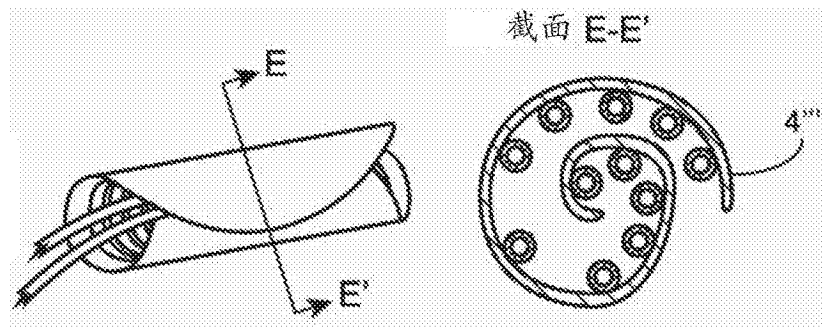


图14D

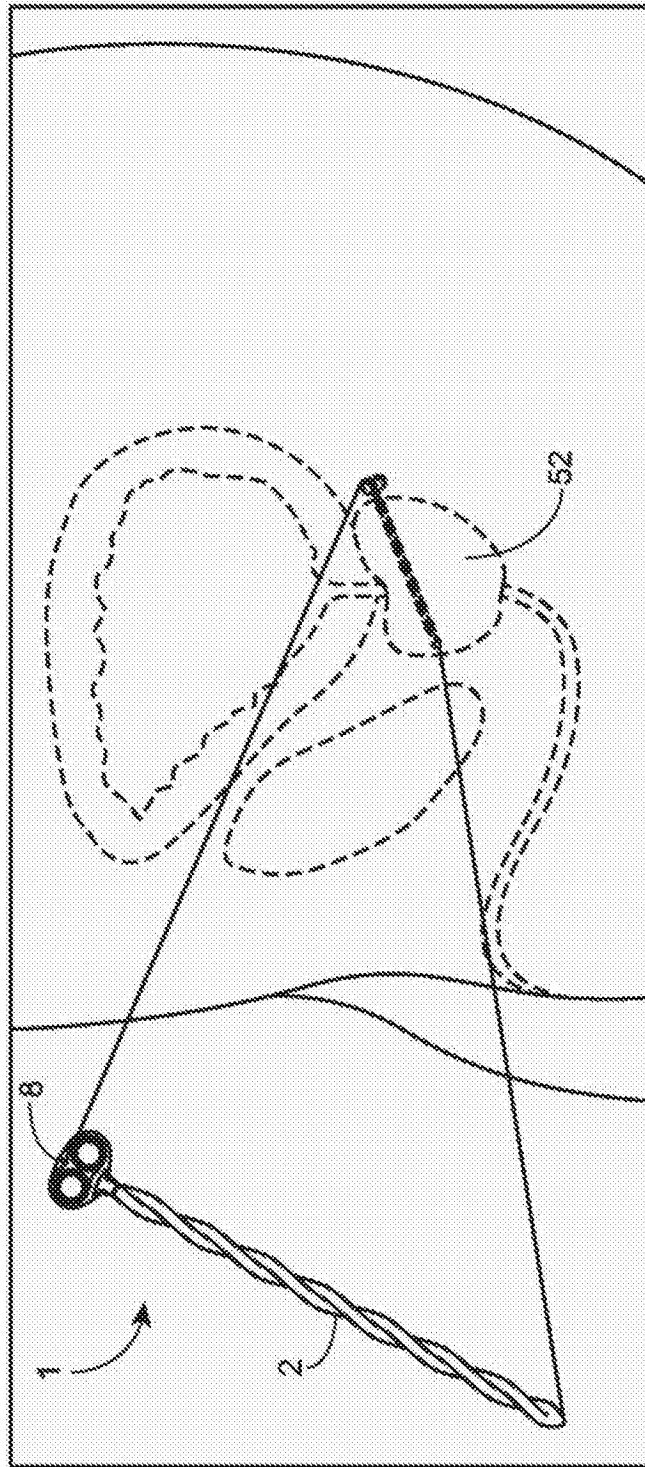


图15

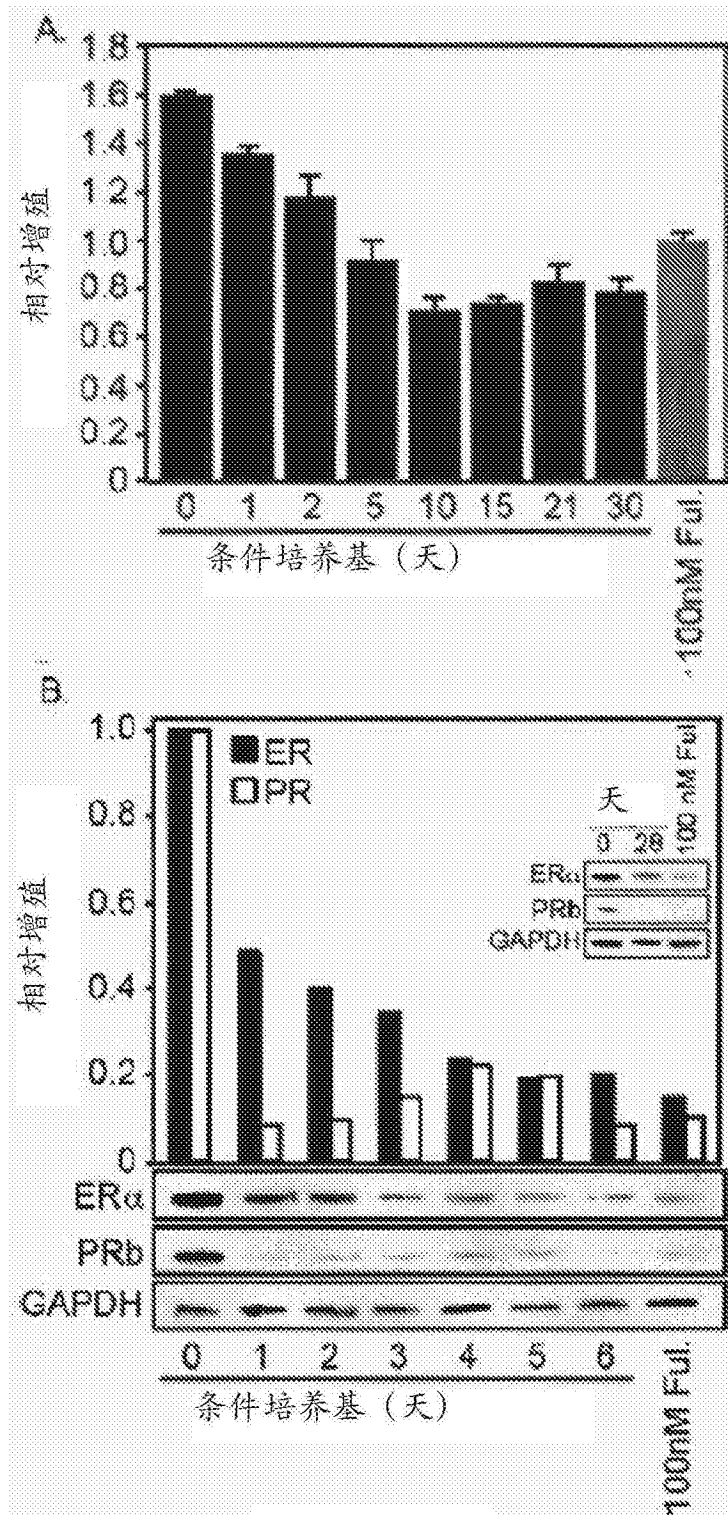


图16

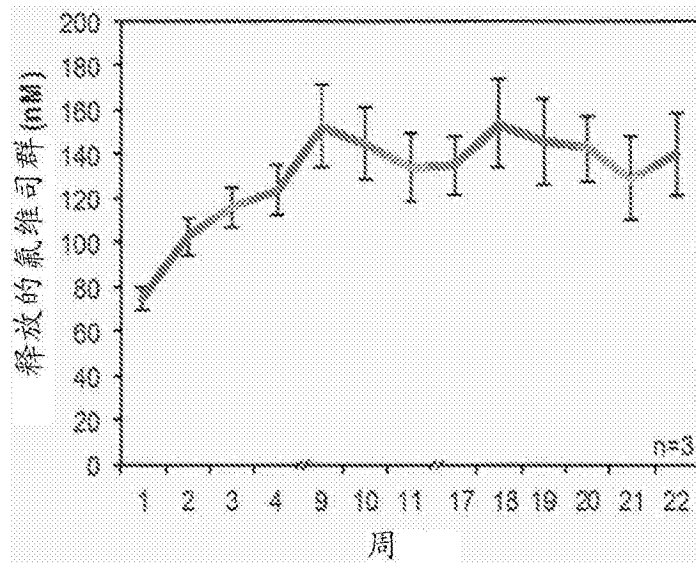


图19

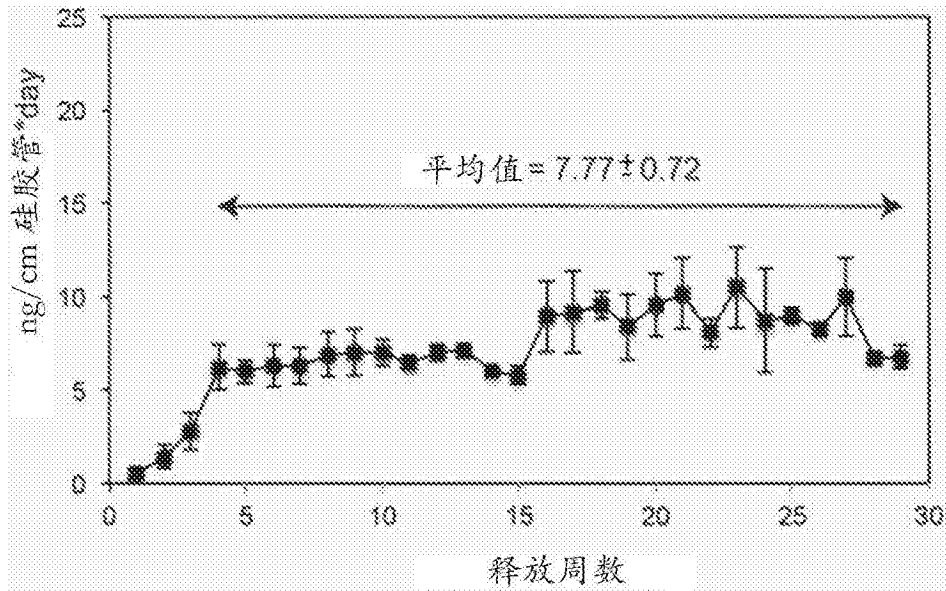


图20

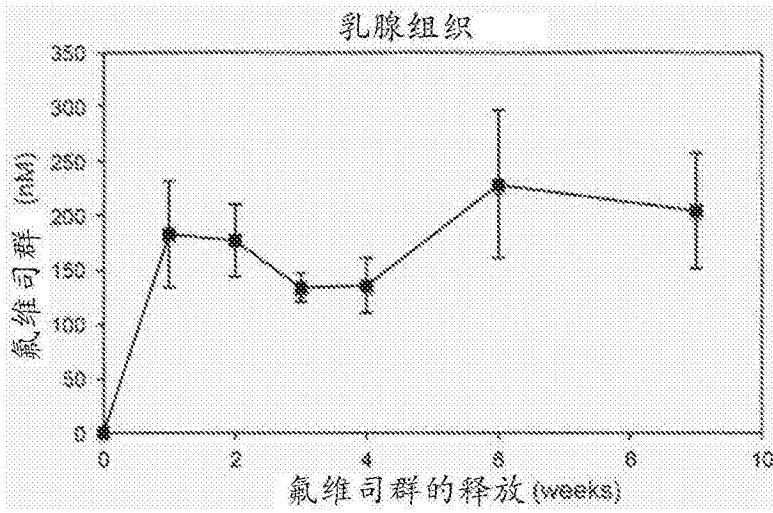


图21

| 周 | 复制 | 氟维司群 (ng/ml) |
|----|----|--------------|
| 周1 | A | < 4 |
| | B | < 4 |
| | C | < 4 |
| | D | < 4 |
| 周2 | A | < 4 |
| | B | < 4 |
| | C | < 4 |
| | D | < 4 |
| 周3 | A | < 4 |
| | B | < 4 |
| | C | < 4 |
| | D | < 4 |
| 周4 | A | < 4 |
| | B | < 4 |
| | C | < 4 |
| | D | 2.2 |
| 周5 | A | < 4 |
| | B | < 4 |
| | C | < 4 |
| | D | < 4 |
| 周9 | A | < 4 |
| | B | < 4 |
| | C | < 4 |
| | D | < 4 |

图22

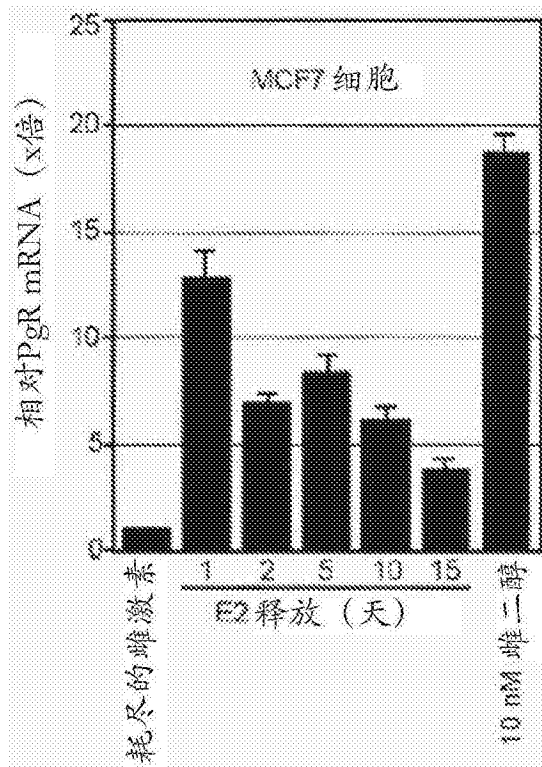


图23