

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480019279.2

[51] Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 12 月 26 日

[11] 公开号 CN 101094650A

[22] 申请日 2004.5.6

[21] 申请号 200480019279.2

[30] 优先权

[32] 2003.5.7 [33] US [31] 10/431,701

[86] 国际申请 PCT/US2004/014118 2004.5.6

[87] 国际公布 WO2004/110347 英 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.5

[71] 申请人 AF 药物公司

地址 美国密执安

[72] 发明人 R·E·菲谢尔 T·A·菲谢尔
S·T·菲谢尔 C·M·沃尔多夫

[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
代理人 唐晓峰

权利要求书 5 页 说明书 80 页 附图 13 页

[54] 发明名称

减少瘢痕组织形成的组合物和方法

[57] 摘要

本发明描述西罗莫司与西罗莫司类似物处置伤口愈合和减少瘢痕组织形成的用途。也针对据信相互作用于 mTOR 蛋白的非西罗莫司化合物，它们具有相似的效果。具体而言，针对不同的介质，例如生成微粒、泡沫、凝胶、喷雾和生物粘合剂，它们可以在牵涉开放或封闭手术部位的手术程序期间给药。供长期植入的涂层医用装置是一种使用上述组合物的方法。

1、附着于载体的药物，该药物选自由西罗莫司、他克莫司、everolimus 及其类似物和衍生物组成的组，其上附着有药物的载体选自由微粒、凝胶、干凝胶、生物粘合剂、泡沫和液体组成的组。

2、权利要求 1 的附着于载体的药物，其中该载体包括生物相容性材料。

3、权利要求 1 的附着于载体的药物，其中该载体包括生物降解性材料。

4、权利要求 1 的附着于载体的药物，其中该微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组。

5、权利要求 4 的微粒，包括这样一种聚合物，选自由聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯、聚-乙醇酸、聚-乳酸、透明质酸、改性多糖、聚(氧化乙烯)、卵磷脂和磷脂组成的组。

6、权利要求 1 的附着于载体的药物，其中该载体包括这样一种材料，选自由聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯、聚-乙醇酸、聚-乳酸、透明质酸、改性多糖、聚(氧化乙烯)、卵磷脂、磷脂、纤维蛋白密封剂、聚氧乙烯、聚氧丙烯、聚氧乙烯与聚氧丙烯的嵌段聚合物、聚乙二醇、异丁烯酸酯和氰基丙烯酸酯。

7、权利要求 1 的附着于载体的药物，其中该载体以控释方式释放所述药物。

8、权利要求 1 的附着于载体的药物，其中该载体是有颜色的。

9、一种介质，包括这样一种化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述介质选自由微粒、凝胶、干凝胶、生物粘合剂和泡沫组成的组。

10、权利要求 9 的介质，其中所述介质包括生物相容性材料。

11、权利要求 9 的介质，其中所述介质包括生物降解性材料。

12、权利要求 9 的介质，其中所述微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组。

13、权利要求 9 的介质，其中所述介质是有颜色的。

14、权利要求 9 的介质，其中所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。

15、权利要求 9 的介质，进一步包括第二化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

16、一种装置，所述装置包括这样一种贮器，它包括权利要求 9 的介质，并且能够向手术部位递送所述权利要求 9 的介质。

17、权利要求 16 的装置，其中所述递送是喷雾的形式。

-
- 18、权利要求 16 的装置，其中所述递送是气溶胶的形式。
- 19、权利要求 16 的装置，其中所述装置包括导管。
- 20、权利要求 16 的装置，其中所述装置适用于内窥镜手术。
- 21、权利要求 16 的装置，其中所述装置适用于荧光镜手术。
- 22、一种医用装置，其中至少一部分所述装置涂有权利要求 9 的介质。
- 23、一种方法，包括：
- a) 提供：
- i) 包括这样一种化合物的介质，所述化合物选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述介质选自由微粒、凝胶、干凝胶、生物粘合剂和泡沫组成的组；和
- ii) 患者的手术部位；
- b) 使所述手术部位与所述介质接触。
- 24、权利要求 23 的方法，其中所述手术部位包括封闭性手术部位。
- 25、权利要求 23 的方法，其中步骤(a)的所述介质被置于装置内。
- 26、权利要求 25 的方法，其中步骤(b)的所述介质以喷雾的方式接触所述手术部位。
- 27、权利要求 26 的方法，其中所述喷雾是气溶胶的形式。
- 28、权利要求 25 的方法，其中所述装置包括导管。

29、权利要求 25 的方法，其中所述装置适用于内窥镜手术。

30、权利要求 29 的方法，其中所述导管向封闭性手术部位递送介质。

31、权利要求 25 的方法，其中所述装置适用于荧光镜手术。

32、权利要求 23 的方法，其中所述介质包括生物相容性材料。

33、权利要求 23 的方法，其中所述介质包括生物降解性材料。

34、权利要求 23 的方法，其中所述微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组，所述微粒是微球。

35、权利要求 23 的方法，其中所述介质是有颜色的。

36、权利要求 23 的方法，其中所述介质进一步包括第二化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

37、包括生物相容性材料的微球的集合，用于放置在手术程序的部位或附近，以减少瘢痕组织和粘连，该微球的直径在 0.1 与 100 微米之间，并且具有附着于该微球的细胞抑制性与抗增殖药物，适合于历经一段时间释放。

38、向手术部位递送包括微粒的凝胶或液体的方法，所述微粒具有所附着的化合物，选自由西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物组成的组。

39、凝胶或液体，包括至少一种化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述化合物附着于微粒。

减少瘢痕组织形成的组合物和方法

发明领域

本发明涉及借助药理活性的组织愈合和过多瘢痕防止领域。具体而言，本发明涉及西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物（即雷帕霉素及其衍生物）减少和/或防止手术后瘢痕组织形成和/或粘连的用途。

背景

过多的手术后瘢痕组织形成、粘连和血管狭窄是采用经典的开放性和关节镜/腹腔镜检查程序的腹部、神经、脊柱、血管、胸部或其他类型手术之后的主要问题。

在机体通常引发完全而迅速的伤口愈合反应、产生经过再造、修复的组织之后，作为损伤的自然愈合过程的一部分形成瘢痕组织。不过在某些情形中，正常的愈合过程可能导致过多的瘢痕组织。

在一些种类的手术或损伤之后，过多瘢痕组织的产生是影响手术和愈合结果的主要问题。例如在眼睛中，手术后瘢痕形成能够决定手术的后果。特别是在致盲疾病青光眼中，目前采用若干抗瘢痕形成制度来改善青光眼手术结果，但是因为严重的并发症，临床用途是有限的。其他消极影响手术后果的过多瘢痕组织产生的实例包括粘连松解手术、血管成形术、脊柱手术、血管手术和心脏手术。

前人为解决手术后瘢痕形成问题所作的努力采用高细胞毒性的有丝分裂抑制剂，例如蒽环素、柔红霉素、丝裂霉素 C 和 doxorubin。Kelleher, 美国专利 No. 6, 063, 396。相似地，细胞抑制剂的管腔内给药据报道抑制或减少动脉再狭窄。Kunz et al., 美国专利 No. 5, 981, 568。

技术现状是缺乏手术后和创伤后的化合物处置，以显著减少瘢痕组织的形成，所用化合物的医学风险低和治疗益处高。

定义

本文所用的术语“附着”表示介质或载体与化合物之间的任意相互作用。附着可以是可逆的或不可逆的。这类附着可以是但不限于共价键合、离子键合、范德华力或摩擦等。化合物附着于介质或载体时，它被浸渍、掺入、涂层、悬浮、溶解、混合等。

本文所用的术语“接触”表示生物组织与附着于介质的药物化合物之间的任意物理关系。这类物理关系可以是但不限于喷射、层压、浸渍、内置或外置等。

本文所用的术语“伤口”表示机体的损伤，伴有正常组织结构完整性的破坏。在一种意义上，该术语打算涵盖“手术部位”。在另一种意义上，该术语打算涵盖伤口，包括但不限于挫伤性伤口、切开性伤口、划割性伤口、非穿透性伤口（也就是不存在皮肤破坏、但是存在其下结构损伤的伤口）、开放性伤口、穿透性伤口、穿孔性伤口、穿刺性伤口、脓毒性伤口、皮下伤口、灼伤等。涉及可以按照本发明成功处置的伤口或溃疡的病征是皮肤疾病。

本文所用的术语“手术部位”表示任意为特定医学目的而打开的皮肤或内部器官。手术部位可以是“开放的”，医务人员直接物质性进入有关区域，正如传统手术一样。作为替代选择，手术部位可以是“封闭的”，医务人员利用远程装置实施程序，例如但不限于导管，其中可以利用荧光镜观察活动；内窥镜（即腹腔镜），其中可以利用光纤系统观察活动。手术部位可以包括但不限于器官、肌肉、肌腱、韧带、结缔组织等。

本文所用的术语“器官”非限制性地包括静脉、动脉、淋巴管、食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠、直肠、膀胱、输尿管、胆囊、胆管、胰管、心包、腹膜和胸膜。

本文所用的术语“皮肤”非常广泛地涵盖皮肤的表皮层，如果暴露的话，还有其下真皮层。由于皮肤是机体最多暴露的部分，它特别容易受到各种损伤，例如但不限于破裂、切割、擦伤、灼伤和冻伤或

者由不同疾病引起的损伤。

本文所用的术语“吻合术”表示这样一种手术程序，其中各自具有一个腔的两只血管或器官被放置得如此接近，以便刺激生长，通过生成连续的组织而连接两只血管或器官。优选地，所要连接的机体器官是静脉、动脉和一部分肠道。最优选地，所要连接的器官是动脉。本领域技术人员将认识到，本发明所针对的吻合术程序不仅适用于血管手术的所有区域，而且适用于其他连接器官的手术程序。能够实施的吻合术的实例包括但不限于动脉吻合术、静脉吻合术、动-静脉吻合术、淋巴管吻合术、胃食管吻合术、胃十二指肠吻合术、胃空肠吻合术、在空肠、回肠、结肠与直肠之间与之中的吻合术、输尿管膀胱吻合术、胆囊或胆管与十二指肠的吻合术和胰管与十二指肠的吻合术。另外，吻合术可以连接人工移植物与具有腔的机体器官。在一种实施方式中，本发明针对使介质与患者的动-静脉吻合处接触，其中所述患者表现晚期肾疾病的症状，并且正在接受透析。

本文所用的术语“互通”表示两只器官交换体液的能力，通常以所连接的器官对方式从一只器官流向或者扩散至另一只。可能流经吻合处的体液的实例包括但不限于液体和半固体，例如血液、尿液、淋巴液、胆汁、胰液、食物和脓性排出物。

本文所用的术语“介质”表示任意材料或材料的组合，它们充当递送化合物至处置点（例如伤口、手术部位等）的载体或媒介物。因此出于所有实践的目的，术语“介质”被视为术语“载体”的同义词。在一种实施方式中，介质包含载体，其中所述载体附着于药物或化合物，所述介质促进所述载体向处置点的递送。在另一种实施方式中，载体包含所附着的药物，其中所述载体促进所述药物向处置点的递送。优选地，介质选自由泡沫、凝胶（包括但不限于水凝胶）、干凝胶、微粒（即微球、脂质体、微囊等）、生物粘合剂和液体。本发明所具体针对的是包含微粒与水凝胶、生物粘合剂、泡沫或液体的组合的介质。优选地，水凝胶、生物粘合剂和泡沫包含任意一种本文所涵盖的聚合物或其组合。本发明所针对的任意介质可以包含控释制剂。例如，

在一些情况中，介质构成药物递送系统，它提供药物的控制与持续释放，时间持续大约1天至6个月。

本文所用的术语“干凝胶”表示任意包含硅酮与氧的组合的装置，具有大量气泡和所包埋的化合物。所得玻璃状基质能够在基质的溶解期间控制释放所包埋的化合物。

本文所用的术语“材料”表示任意可用于产生介质的化学品。例如，脂质体介质由磷脂材料构成；微粒或水凝胶介质由聚合物材料构成，其中所述聚合物材料例如是聚(交酯-共-乙交酯)共聚物和透明质酸。

本文所用的术语“瘢痕组织形成的减少”表示任意反映伤口愈合改善的组织反应。具体而言，针对病症的改善，例如但不限于细胞创伤后的增生或副反应。并不针对必须避免所有瘢痕组织。如果瘢痕形成或增生的量与未经处置的患者相比减少了就足矣。

本文所用的术语“泡沫”表示这样一种分散体，其中以体积计大部分气体是气泡的形式，并且分散在液体、固体或凝胶内。气泡的直径通常相对大于气泡之间的层厚度。

本文所用的术语“凝胶”表示当悬浮在溶剂中时，任意在不同程度上生成中等粘度液体或胶冻样产物的材料。凝胶也可以涵盖含有一定量水的固体或半固体胶体。这些胶体溶液在本领域中经常被称为水溶胶。一种特定类型的凝胶是水凝胶。

本文所用的术语“水凝胶”表示当悬浮在溶剂中时，通常为水或极性溶剂，例如包含但不限于明胶和果胶及其片段与衍生物，任意在不同程度上生成胶冻样产物的材料。通常，水凝胶能够在水中溶胀，在其结构内保留大部分水而不溶解。在一种实施方式中，本发明针对这样一种凝胶，它在体温以下是液体，当在体温下时生成坚固的凝胶。

本文所用的术语“喷雾”表示任意穿过空气吹出、喷射或下落的液体或粒子混悬液。喷雾可以是微细粒子或液滴的喷射流。喷雾可以是气溶胶。

“气溶胶”在本文中被定义为一种物质（或多种物质）的液体或

固体粒子在气体中的混悬液，例如但不限于分散体。气溶胶可以包含固体或液体分散体。本发明针对由各种类型雾化器和喷雾器产生气溶胶。“雾化器”是没有挡板的气溶胶发生器，而“喷雾器”采用挡板产生更小的粒子。在一种实施方式中，本发明针对使用商业上可获得的 Aerogen™ 气溶胶发生器，它包含振动元件和带有锥形孔的圆顶形有孔平板。当平板每秒振动数千次时，微量泵送作用导致液体从锥形孔抽出，产生低速气溶胶，具有精确限定的液滴大小范围。Aerogen™ 气溶胶发生器不需要推进剂。“折流 (baffling)” 是向前运动被物体、也就是被“挡板”所中断。使气溶胶击中容器或管路的侧面，可以实现折流。更典型地，在气溶胶路径中设置一种结构（例如球状物或其他屏障）（例如参见美国专利 No. 5,642,730，引用在此作为参考）。本发明针对挡板的用途，目的是随着气溶胶退出递送装置，延缓它的速度。

本文所用的术语“化合物”或“药物”表示任意能够通过给药达到所需效果的药理活性物质。化合物或药物可以是合成或有机的，蛋白质或肽，寡核苷酸或核苷酸，多糖或糖。化合物或药物可以具有任意多种活性，活性可以是刺激性的或抑制性的，例如抗生活性、抗病毒活性、抗真菌活性、甾族活性、细胞毒性、细胞抑制性、抗增殖、抗炎、止痛或麻醉活性，或者可以用作造影剂或其他诊断剂。在优选的实施方式中，本发明针对这样的化合物或药物，它们能够与 mTOR 蛋白结合，减少伤口和手术后粘连，和/或减少伤口和手术后瘢痕形成。在另一种实施方式中，本发明针对这样的化合物或药物，它们是细胞抑制性的，相信主要通过中断细胞分裂周期的 G0 或 G1 期发挥作用，从而抑制增殖而不杀死细胞。术语化合物或药物不打算表示任意无药理学活性的材料，例如但不限于供产生任意一种特定介质的聚合物或树脂。

本文所用的术语“雷帕霉素”表示由药物西罗莫司代表的化合物。雷帕霉素是抗真菌的抗生素，它可以是从链霉菌天然提取的，例如吸水链霉菌，也可以是化学合成的或者借助遗传工程细胞培养工艺生产

的。

本文所用的术语“类似物”表示任意具有母体化合物的实质性结构-活性关系的化合物，以便类似物具有与母体化合物相似的生化活性。例如，西罗莫司具有很多类似物，它们在 2-、7-或 32-位被取代。本领域技术人员应当理解，术语“衍生物”在本文中与术语“类似物”是可互换使用的。

本文所用的术语“给药”或“给予”化合物或药物表示任意向患者提供化合物或药物的方法，以便该化合物或药物对该患者具有预期效果。例如，一种给药方法是借助间接的机理，采用一种医用装置，例如但不限于导管、喷枪、注射器等。第二种示范性给药方法是借助直接的机理，例如口服摄取、透皮贴剂、外用、吸入、栓剂等。

本文所用的术语“生物相容性”表示任意不在宿主中引起实质性有害反应的材料。当向活体中引入外来物体时，总要考虑该物体将诱发免疫反应，例如炎症反应，这将对宿主产生消极影响。在本发明的上下文中，根据所设计的应用来评价生物相容性：例如，绷带被视为与皮肤是生物相容性的，而植入医用装置被视为与机体内部组织是生物相容性的。优选地，生物相容性材料包括但不限于生物降解性和生物稳定性材料。

本文所用的术语“生物降解性”表示任意这样的材料，它能够被活细胞或生物体或者其过程所生化作用，包括水，分解为更低分子量的产物，以便改变分子结构。

本文所用的术语“生物腐蚀性”表示任意这样的材料，它从所附着的表面开始机械磨损，而不产生任意长期炎性效果，以便不改变分子结构。在一种意义上，生物腐蚀代表“生物降解”的最终阶段，其中稳定的低分子量产物经历最终的溶解。

本文所用的术语“生物再吸收性”表示任意这样的材料，它被同化进入或穿过机体组织。生物再吸收过程可能利用生物降解和/或生物腐蚀。

本文所用的术语“生物稳定性”表示任意这样的材料，它停留在

生理环境内达预期的时间，导致医学上有益的效果。

本文所用的术语“补充性药物化合物”表示任意在医学上安全的化合物，作为本发明所针对的介质的一部分给药。包含补充性药物化合物的介质的给药包括但不限于全身、局部、植入或任意其他手段。补充性药物化合物的活性可以相似于或不同于能够是细胞抑制性的或与 mTOR 蛋白结合的化合物。优选地，补充性药物化合物包括但不限于抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂。

本文所用的术语“互补性药物化合物”表示任意在医学上安全的化合物，与本发明所针对的介质单独给药。互补性药物化合物的给药包括但不限于口服摄取、透皮贴剂、外用、吸入、栓剂等。优选地，互补性药物化合物包括但不限于西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂。

本文所用的术语“胶体系统”或“胶体”表示这样一种物质，它由分散遍及另一物质的粒子组成，这些粒子太小以致不能用普通光学显微镜分辨，但是又不能穿过半透膜。所有三维尺寸没有必要都在胶体系统内：纤维作为胶体可以仅表现二维尺寸，薄膜作为胶体可以仅具有一维尺寸。胶体系统的单元没有必要是离散的：连续的网络结构也属于此类，它的基本单元是胶体尺寸的（例如多孔性固体、凝胶和泡沫）。流体胶体系统可以由两种或多种组分组成，称为溶胶，例如蛋白溶胶、金溶胶、乳剂、在临界胶团浓度以上的表面活性剂溶液、或者气溶胶。在混悬液中，固体粒子分散在液体中；在胶体混悬液中，粒子的大小位于胶体范围内。

本文所用的术语“剂量计量元件”是控制化合物给药量的元件。该元件能够但是不必测量所给予的化合物的量。在优选的实施方式中，该元件是仅以限定容积量的容器为特征的（例如贮器）。在优选的实施方式中，由厂商或医院专业人员（例如护士、药师、医生等）填充限定容积量，再给予全部容积量。在另一种实施方式中，贮器被构造

成透明或半透明的气缸，带有可见的测量标识（例如记号、数字等），利用该标识作为引导进行填充至所需的点（例如小于全部容量）。

本文所用的术语“流体驱动元件”是沿装置的方向移动流体的元件。在一些实施方式中，流体驱动元件包含受压缩空气驱动的活塞，所述压缩空气贮存在气罐中。在其他实施方式中，它包含一个泵。在其他实施方式中，它包含手动活塞（以注射器的方式）。

本文所用的术语“患者”是人或动物，并且不必是入院治疗的。例如，门诊患者、在家接受护理的人员也是“患者”。

本文所用的术语“医用装置”广泛地表示任意用于医学程序的器械。具体而言，任意在医学程序或疗法期间接触患者的器械在本文中都被称为医用装置。类似地，任意在医学程序或疗法期间向患者给予化合物或药物的器械在本文中也被称为医用装置。“直接的医学植入物”包括但不限于尿道与血管内导管、透析分流器、伤口引流管、皮肤缝线、血管移植物与可植入网、眼内装置、可植入的药物递送系统和心脏瓣膜等。“伤口护理装置”包括但不限于通用伤口敷料、非粘合性敷料、灼伤敷料、生物移植物材料、封闭带与敷料、和手术被单。

“手术装置”包括但不限于内窥镜系统（也就是导管、血管导管、手术工具，例如解剖刀、牵引器等）和给予介质的临时药物递送装置（例如药物端口、注射针头等）。当包含细胞抑制性或抗增殖药（例如西罗莫司或西罗莫司类似物）的介质附着于医用装置的表面时，医用装置是“涂层的”。这种附着可以是永久性的或暂时性的。若是暂时的，附着可以导致细胞抑制性或抗增殖药的控制释放。

术语“细胞抑制性”表示任意这样的化合物，它的主要抗增殖作用机理干扰细胞周期 G0 或 G1 期的进展。在一种实施方式中，西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类似物是细胞抑制性的，干扰（即终止）细胞周期从 G1 期进展下去。

术语“内窥镜”表示任意这样的医用装置，它能够插入活体内，用于包括但不限于观察手术程序、实施手术程序、向手术部位施用介质的任务。阐明内窥镜的仪器包括但不限于关节镜、腹腔镜、子宫镜、

细胞镜等。不打算将内窥镜的用途限于中空的器官。尤其针对的是穿过皮肤插入内窥镜，例如关节镜或腹腔镜，直到封闭的手术部位。

本文所用的术语“液体”表示最小粘性的介质，借助包括但不限于喷射、倾倒、挤压、飞溅、注射等方法施用于手术部位。

本文所用的术语“作为液体分配”表示喷射、倾倒、挤压、飞溅、注射等。

本文所用的术语“液体给药”表示任意使介质包含响应于重力或者受到压力而流动或流出的能力的方法。

本文所用的术语“液体喷雾”表示包含响应于压力产生微细分散液滴的液体给药，其中微细分散的液滴因重力沉降在手术部位上。

本文所用的术语“可倾倒的液体”表示包含低粘度液体响应于重力流动或流出的液体给药。本发明所针对的低粘度液体（在室温下）的粘度范围在1与15,000厘泊之间，优选在1与500厘泊之间（也就是与饱和葡萄糖溶液相似），更优选在1与250厘泊之间（也就是与机油相似）。

本文所用的术语“可挤压的液体”表示包含高粘度液体响应于压力流动或流出的液体给药。本发明所针对的高粘度液体（在室温下）的粘度范围在5,000与100,000厘泊之间，优选在25,000与50,000厘泊之间（也就是与蛋黄酱相似），更优选在15,000与25,000厘泊之间（也就是与熔融玻璃相似），更优选在5,000与15,000厘泊之间（也就是与蜂蜜相似）。

本文所用的术语“微粒”表示任意可以附着化合物或药物的微观载体。优选地，本发明所针对的微粒是能够具有控释性质的制剂。

本文所用的术语“PLGA”表示乳酸与羟基乙酸的聚合物或共聚物混合物。本文所用的交酯聚合物在化学上等价于乳酸聚合物，乙交酯聚合物在化学上等价于羟基乙酸聚合物。在一种实施方式中，PLGA针对交酯与乙交酯聚合物的交替混合物，被称为聚(交酯-共-乙交酯)聚合物。

概述

本发明涉及组织愈合和瘢痕防止的领域。在一种实施方式中，使用药物化合物减少和/或防止瘢痕组织形成。在另一种实施方式中，使用西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物（即西罗莫司及其衍生物）减少和/或防止手术后瘢痕组织形成。在另一种实施方式中，使用能够中断细胞周期 G0 或 G1 期的化合物减少和/或防止过多的瘢痕组织。在另一种实施方式中，使用能够与 mTOR 蛋白结合的化合物减少和/或防止瘢痕组织形成。

本发明的一个方面针对附着于载体的药物，该药物选自由西罗莫司、他克莫司、everolimus 和该药物的类似物与衍生物组成的组，其上附着药物的载体选自由微粒、凝胶、干凝胶、生物粘合剂、泡沫和液体组成的组。在一种实施方式中，载体包含生物相容性材料。在另一种实施方式中，载体包含生物降解性材料。在一种实施方式中，微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，微粒包含这样一种聚合物，选自由聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯（包括但不限于聚乙醇酸和聚乳酸）、透明质酸、改性多糖、壳聚糖、纤维素、葡聚糖、聚氨酯、聚丙烯酸、伪聚(氨基酸)、聚羟基丁酸酯类共聚物、聚酐、聚甲基丙烯酸甲酯、聚(氧乙烯)、卵磷脂和磷脂组成的组。在一种实施方式中，载体包含这样一种材料，选自由明胶、胶原、纤维素酯、硫酸葡聚糖、聚硫酸戊聚糖、壳多糖、糖类、白蛋白、纤维蛋白密封剂、合成聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、聚氧丙烯、聚氧乙烯与聚氧丙烯的嵌段聚合物、聚乙二醇、丙烯酸酯、丙烯酰胺、异丁烯酸酯（包括但不限于异丁烯酸 2-羟基乙基酯）、聚(原酸酯)、氰基丙烯酸酯、明胶-间苯二酚-醛型生物粘合剂、聚丙烯酸及其共聚物和嵌段共聚物组成的组。在另一种实施方式中，载体包含这样一种聚合物，选自由聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯（包括但不限于聚乙醇酸和聚乳酸）、透明质酸、改性多糖、壳聚糖、纤维素、葡聚糖、聚氨酯、聚丙烯酸、伪聚(氨基酸)、聚羟基丁酸酯类共聚物、聚酐、聚甲基丙烯酸甲酯、聚(氧乙烯)、卵磷脂和磷脂组成的组。在

一种实施方式中，载体以控释方式释放所述药物。在一种实施方式中，载体是有颜色的。在一种实施方式中，载体进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。

本发明的一个方面针对包含这样一种化合物的介质，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述介质选自由微粒、凝胶、生物粘合剂、水凝胶、干凝胶、泡沫及其组合组成的组。在一种实施方式中，所述介质包含生物相容性材料。在一种实施方式中，所述介质包含生物降解性材料。在一种实施方式中，所述介质提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，微粒包含这样一种聚合物，选自由聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯(包括但不限于聚乙醇酸和聚乳酸)、透明质酸、改性多糖、壳聚糖、纤维素、葡聚糖、聚氨酯、聚丙烯酸、伪聚(氨基酸)、聚羟基丁酸酯类共聚物、聚酐、聚甲基丙烯酸甲酯、聚(氧乙烯)、卵磷脂和磷脂组成的组。在一种实施方式中，介质包含这样一种材料，选自由明胶、胶原、纤维素酯、硫酸葡聚糖、聚硫酸戊聚糖、壳多糖、糖类、白蛋白、纤维蛋白密封剂、合成聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、聚氧丙烯、聚氧乙烯与聚氧丙烯的嵌段聚合物、聚乙二醇、丙烯酸酯、丙烯酰胺、异丁烯酸酯(包括但不限于异丁烯酸 2-羟基乙基酯)、聚(原酸酯)、氰基丙烯酸酯、明胶-间苯二酚-醛型生物粘合剂、聚丙烯酸及其共聚物和嵌段共聚物组成的组。在另一种实施方式中，介质包含这样一种聚合物，选自由聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯(包括但不限于聚乙醇酸和聚乳酸)、透明质酸、改性多糖、壳聚糖、纤维素、葡聚糖、聚氨酯、聚丙烯酸、伪聚(氨基酸)、聚羟基丁酸酯类共聚物、聚酐、聚甲基丙烯酸甲酯、聚(氧乙烯)、卵磷脂和磷脂组成的组。在一种实施方式中，所述介质是有颜色的。在一种实施方式中，所述介质进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉

素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述介质进一步包含给予这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的一个方面针对这样一种组合物，包含：a) 介质；和 b) 附着于所述介质的化合物，所述化合物选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组。在一种实施方式中，所述介质包含生物相容性材料。在另一种实施方式中，所述介质包含生物降解性材料。在一种实施方式中，所述介质提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述介质选自由微粒、液体、泡沫、凝胶、水凝胶、干凝胶和生物粘合剂组成的组。在另一种实施方式中，所述介质是喷雾。在一种实施方式中，所述介质包含微粒。在一种实施方式中，所述微粒是微囊包封粒子。在一种实施方式中，所述微囊包封粒子选自由微囊、微球和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述介质是有颜色的。在一种实施方式中，所述介质进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述组合物进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的一个方面针对这样一种组合物，包含：a) 微粒；和 b) 附着于所述微粒的化合物，所述化合物选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组。在一种实施方式中，所述微粒包含生物相容性材料。在另一种实施方式中，所述微粒包含

生物降解性材料。在一种实施方式中，所述微粒是微球。在一种实施方式中，所述微粒是微囊包封粒子。在一种实施方式中，所述介质提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述微囊包封粒子选自由微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述微粒是有颜色的。在一种实施方式中，所述微粒进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述组合物进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的一个方面针对这样一种组合物，包含：a)微粒，其中所述微粒包封这样一种化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组；和 b)附着有所述微粒的生物相容性与生物降解性材料。在一种实施方式中，所述微粒选自由微球、微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述微粒提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述微粒是澄清的。在另一种实施方式中，所述微粒是有颜色的。在一种实施方式中，所述微粒进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述生物相容性与生物降解性材料选自由聚交酯-聚乙交酯聚合物、交酯/乙交酯共聚物、聚(交酯-共-乙交酯)聚合物（即 PLGA）、透明质酸、改性多糖和任意其他已知是生物相容性与生物降解性的熟知物质组成的组。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物包含能够与 mTOR 蛋白结合的化合物。在一种实施方式中，所述能够与 mTOR 蛋白结合的化合物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-

雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述组合物进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含大量补充性药物化合物。在一种实施方式中，所述补充性药物化合物选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的另一方面是这样一种组合物，包含：a)生物相容性与生物降解性水凝胶；和b)化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述化合物附着于所述水凝胶。在一种实施方式中，所述水凝胶包含这样一种材料，选自由明胶、果胶、胶原、血红蛋白、碳水化合物、透明质酸、纤维素酯、Carbopol®、合成聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、丙烯酸酯和异丁烯酸酯及其共聚物。在一种实施方式中，所述水凝胶提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物包含能够与 mTOR 蛋白结合的化合物。在一种实施方式中，所述能够与 mTOR 蛋白结合的化合物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述组合物进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述生物相容性和生物降解性水凝胶进一步包含大量补充性药物化合物。在一种实施方式中，所述补充性药物化合物选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，细胞抑制性药物化合物附着于掺入到所述水凝胶内的聚合物介质。在一种实施方式中，所述聚合物介质是生物降解性的，具有不同于所述水凝胶的释放速率和生物降解特征。在另一种实施方式中，所述聚合物介质选自由聚交酯-聚乙交酯聚合物、交酯/乙交酯共聚物、聚(交酯-共-乙交酯)聚合物(即 PLGA)、

透明质酸或其他相似聚合物组成的组。在一种实施方式中，所述水凝胶包含掺入细胞抑制药的微粒。

本发明的另一方面针对这样一种组合物，包含：a)生物相容性生物粘合剂；和b)化合物，选自由西罗莫司、everolimus、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述化合物附着于所述生物粘合剂。在一种实施方式中，所述生物粘合剂是生物降解性的。在一种实施方式中，所述生物粘合剂提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述生物粘合剂包含这样一种材料，选自由纤维蛋白、纤维蛋白原、polycarbophil 钙、聚丙烯酸、明胶、羧甲基纤维素、天然树胶（例如卡拉牙胶和黄蓍胶）、藻胶、氰基丙烯酸酯、壳聚糖、羟丙基甲基纤维素、淀粉、果胶或其混合物。在一种实施方式中，所述生物粘合剂进一步包含烃类凝胶基质，其中所述基质由聚乙烯和矿物油组成。在一种实施方式中，所述基质具有预先选择的 pH 水平，其中所述 pH 水平维持所述基质的稳定性。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物包含能够与 mTOR 蛋白结合的化合物，选自由他克莫司、everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述组合物进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述组合物进一步包含大量补充性药物化合物。在一种实施方式中，所述补充性药物化合物选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的另一方面针对包含这样一种化合物的凝胶，选自由西罗莫司、everolimus、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组。在一种实施方式中，所述凝胶包含水凝胶。在一种实施方式中，所述凝胶提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述凝胶是有颜色的。在一种实施方式中，所述凝胶进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，

所述西罗莫司类似物选自自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述凝胶进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述凝胶进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述凝胶进一步包含这样一种补充性药物化合物，选自自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。一种实施方式针对这样一种手术装置，其中至少一部分所述装置包含所附着的凝胶，其中包含西罗莫司与西罗莫司类似物。

本发明的另一方面针对包含这样一种化合物的泡沫，选自自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组。在一种实施方式中，所述泡沫进一步包含干凝胶。在一种实施方式中，所述泡沫提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述泡沫是有颜色的。在一种实施方式中，所述泡沫进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述泡沫进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述泡沫进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中，所述泡沫进一步包含这样一种补充性药物化合物，选自自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。一种实施方式针对这样一种手术装置，其中至少一部分所述装置包含所附着的泡沫，其中包含西罗莫司与西罗莫司类似物。

本发明的一个方面针对这样一种方法，包含：a) 提供：i) 包含这样一种化合物的介质，所述化合物选自自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述介质选自自由微

粒、凝胶、干凝胶、水凝胶、生物粘合剂、泡沫及其组合组成的组；和 ii) 患者，其中所述患者具有手术部位；和 b) 使所述手术部位与所述介质接触。在一种实施方式中，所述手术部位包含封闭的手术部位。在另一种实施方式中，所述手术部位包含开放的手术部位。在一种实施方式中，步骤 a) 的所述介质被置于能够向所述手术部位递送所述介质的装置中。在一种实施方式中，所述装置通过刷涂递送所述介质。在一种实施方式中，所述装置借助液体给药递送所述基质。在一种实施方式中，所述液体给药包含液体喷雾。在一种实施方式中，所述液体喷雾是气溶胶的形式。在一种实施方式中，所述液体给药包含可倾倒的液体。在另一种实施方式中，所述液体给药包含可挤压的液体。在一种实施方式中，所述装置包含导管。在一种实施方式中，所述装置被构造成用于内窥镜手术。在一种实施方式中，所述介质包含生物相容性材料。在一种实施方式中，所述介质包含生物降解性材料。在一种实施方式中，所述微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述介质是有颜色的。在一种实施方式中，所述介质进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含给予 tumstatin。在一种实施方式中，所述介质进一步包含给予这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予这样一种互补性药物化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的一个方面针对这样一种方法，包含：a) 提供：i) 包含这

样一种化合物的介质，所述化合物选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组，其中所述介质选自由微粒、凝胶、干凝胶、水凝胶、生物粘合剂、泡沫及其组合组成的组；和 ii) 患者，其中所述患者具有伤口；和 b) 使所述伤口与所述介质接触。在一种实施方式中，所述伤口是外部的。在另一种实施方式中，所述伤口是内部的。在一种实施方式中，步骤 a) 的所述介质被置于能够向所述伤口递送所述介质的装置中。在一种实施方式中，所述装置通过刷涂递送所述介质。在一种实施方式中，所述装置借助液体给药递送所述介质。在一种实施方式中，所述液体给药包含液体喷雾。在一种实施方式中，所述液体喷雾是气溶胶的形式。在一种实施方式中，所述液体给药包含可倾倒的液体。在另一种实施方式中，所述液体给药包含可挤压的液体。在一种实施方式中，所述装置包含导管。在一种实施方式中，所述装置被构造成用于内窥镜手术。在一种实施方式中，所述介质包含生物相容性材料。在一种实施方式中，所述介质包含生物降解性材料。在一种实施方式中，所述微粒选自由微球、微囊包封粒子、微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述介质是有颜色的。在一种实施方式中，所述介质进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含给予 tumstatin。在一种实施方式中，所述介质进一步包含给予这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予这样一种互补性药物化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的另一方面针对这样一种方法，包含：a)提供：i)组合物，包含介质和附着于所述介质的化合物，所述化合物选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组；和 ii)患者，其中所述患者具有手术部位；和 b)使所述手术部位与所述组合物接触。在一种实施方式中，所述手术部位包含封闭的手术部位。在一种实施方式中，步骤 a)的所述组合物被置于包含贮器的装置中，其中所述装置能够向手术部位递送所述组合物。在一种实施方式中，所述介质包含生物相容性材料。在一种实施方式中，所述介质包含生物降解性材料。在一种实施方式中，所述介质选自由微粒、凝胶、干凝胶、水凝胶、生物粘合剂、泡沫及其组合组成的组。在另一种实施方式中，所述介质提供所述化合物的控制释放。在一种实施方式中，所述微粒是微囊包封粒子。在一种实施方式中，所述微囊包封粒子选自由微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，步骤 a)的所述组合物以喷雾的方式接触所述手术部位。在一种实施方式中，所述装置通过刷涂递送所述组合物。在一种实施方式中，所述装置借助液体给药递送所述基质。在一种实施方式中，所述液体给药包含液体喷雾。在一种实施方式中，所述液体喷雾是气溶胶的形式。在一种实施方式中，所述液体给药包含可倾倒的液体。在另一种实施方式中，所述液体给药包含可挤压的液体。在一种实施方式中，所述装置包含导管。在一种实施方式中，所述方法进一步包含观察所述手术部位与内窥镜装置的所述接触。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含观察所述手术部位与荧光镜装置的所述接触。在一种实施方式中，介质是有颜色的。在一种实施方式中，所述介质进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含给予

tumstatin。在一种实施方式中，所述介质进一步包含给予这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予这样一种互补性药物化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的另一方面针对这样一种方法，包含：a)提供：i)组合物，包含微粒和附着于所述微粒的化合物，所述化合物选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组；和 ii)患者，其中所述患者具有手术部位；和 b)使所述手术部位与所述组合物接触。在一种实施方式中，所述手术部位包含封闭的手术部位。在另一种实施方式中，所述手术部位包含开放的手术部位。在一种实施方式中，步骤 a)的所述组合物被置于包含贮器的装置中，其中所述装置能够向手术部位递送所述组合物。在一种实施方式中，所述装置通过刷涂递送所述组合物。在一种实施方式中，所述装置借助液体给药递送所述组合物。在一种实施方式中，所述液体给药包含液体喷雾。在一种实施方式中，所述液体喷雾是气溶胶的形式。在一种实施方式中，所述液体给药包含可倾倒的液体。在另一种实施方式中，所述液体给药包含可挤压的液体。在一种实施方式中，所述装置包含导管。在一种实施方式中，所述方法进一步包含观察所述手术部位与内窥镜装置的所述接触。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含观察所述手术部位与荧光镜装置的所述接触。在一种实施方式中，所述微粒包含生物相容性材料。在一种实施方式中，所述微粒包含生物降解性材料。在一种实施方式中，所述微粒是微球。在一种实施方式中，所述微粒是微囊包封粒子。在一种实施方式中，所述微囊包封粒子选自由微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述微粒是有颜色的。在一种实施方式中，所述微囊包封粒子进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-

雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含给予 tumstatin 和反义 c-myc。在一种实施方式中，所述介质进一步包含给予这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予这样一种互补性药物化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

本发明的另一方面针对这样一种方法，包含：a) 提供：i) 患者，其中所述患者具有开放的手术部位；ii) 生物相容性介质，其中所述介质附着于这样一种化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组；和 iii) 含有所述介质的医用装置，其中所述医用装置能够向所述手术部位给予所述化合物；b) 通过从所述医用装置给予所述介质，使所述手术部位与所述介质接触；和 c) 借助所述化合物的药理活性减少过多手术后瘢痕组织和/或粘连的形成。在一种实施方式中，所述介质是生物降解性的。在一种实施方式中，所述介质提供西罗莫司或西罗莫司类似物的控释给药。在一种实施方式中，所述介质包含微囊包封粒子。在另一种实施方式中，所述介质选自由凝胶、泡沫、敷料和生物粘合剂组成的组。在一种实施方式中，所述化合物借助液体给药接触所述手术部位。在一种实施方式中，所述接触选自由喷射、刷涂、缠绕和层压组成的组。在一种实施方式中，所述微囊包封粒子选自由微粒、微球、微囊和脂质体组成的组。在一种实施方式中，所述介质由这样一种材料构成，选自由聚交酯-聚乙交酯聚合物、交酯/乙交酯共聚物、聚(交酯-共-乙交酯)聚合物（即 PLGA）、透明质酸、改性多糖和任意其他已知是生物相容性与生物降解性的熟知物质组成的组。在一种实施方式中，所述西罗莫司类似物包含能够与 mTOR 蛋白结合的化合物，选自由 everolimus、

CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予反义 c-myc。在另一种实施方式中，所述方法进一步包含给予 tumstatin。在一种实施方式中，所述医用装置选自由自我含有的喷雾容器、气体推进的喷雾容器、喷雾导管、液体分配导管、刷子和注射器组成的组。在一种实施方式中，所述喷雾可以包含单一剂量的所述化合物。在一种实施方式中，所述喷雾可以包含接触所述化合物的微囊包封粒子。在一种实施方式中，所述介质是有颜色的。在一种实施方式中，所述介质进一步包含射线不透性标记物，其中所述标记物是借助 X-射线光谱学可视化的。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予这样一种补充性药物化合物，选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，所述方法进一步包含给予这样一种互补性药物化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中，所述互补性药物化合物的给药开始于所述手术部位暴露于手术程序之前。在另一种实施方式中，所述互补性药物化合物的给药在所述手术部位暴露之后持续长达 6 个月。

本发明的另一方面针对这样一种方法，包含：a) 提供：i) 患者，其中所述患者具有封闭的手术部位；ii) 生物相容性介质，其中所述介质附着于这样一种化合物，选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物及其药学上可接受的盐组成的组；和 iii) 含有所述介质的医用装置，其中所述医用装置能够向所述手术部位给予所述介质；b) 通过从所述医用装置给予所述介质，使所述手术部位与所述介质接触；和 c) 借助所述化合物的药理活性减少过多手术后瘢痕组织和/或粘连的形成。在一种实施方式中，所述介质是生物降解性的。在一种实施方式中，所述方法进一步包含用内窥镜可视化所述手术部位的步骤，以引

导和检验所述介质给药。在一种实施方式中,所述西罗莫司类似物包含能够与 mTOR 蛋白结合的化合物,选自由 everolimus、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素组成的组。在一种实施方式中,所述介质进一步包含反义 c-myc。在另一种实施方式中,所述介质进一步包含 tumstatin。在一种实施方式中,所述医用装置选自由导管和所述内窥镜组成的组。在一种实施方式中,所述导管能够层压所述介质。在一种实施方式中,所述导管能够喷射所述介质。在一种实施方式中,所述导管能够进行所述介质的液体给药。在另一种实施方式中,所述导管能够刷涂所述介质。在一种实施方式中,所述导管倾倒所述介质。在另一种实施方式中,所述介质选自由微粒、泡沫、凝胶、水凝胶、液体喷雾和生物粘合剂组成的组。在一种实施方式中,所述方法进一步包含给予这样一种补充性药物化合物,选自由抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中,所述方法进一步包含给予这样一种互补性药物化合物,选自由西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物、抗炎药、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。在一种实施方式中,所述互补性药物化合物的给药开始于所述手术部位暴露于手术程序之前。在另一种实施方式中,所述互补性药物化合物的给药在所述手术部位暴露之后持续长达 6 个月。

本发明的一个方面针对这样一种装置,包含: i) 贮器,含有包含西罗莫司与西罗莫司类似物的介质; ii) 与所述贮器连接的流体驱动元件; iii) 具有第一末端和第二末端的通道,其中所述第一末端与所述贮器连接; 和 iv) 位于所述通道第二末端的挤出端口,由此所述流体驱动元件导致所述介质从所述挤出端口挤出。

本发明的一个方面针对一种装置,所述装置包含贮器,其中包含包含西罗莫司与西罗莫司类似物的介质,并且能够向手术部位递送所述介质。在一种实施方式中,所述递送是喷雾的形式。在一种实施方

式中，所述递送是气溶胶的形式。在一种实施方式中，所述装置包含导管。在一种实施方式中，所述装置是内窥镜。在一种实施方式中，所述内窥镜是腹腔镜。一种实施方式针对手术装置，其中至少一部分所述装置包含所附着的包含西罗莫司与西罗莫司类似物的介质。

本发明的另一方面针对一种装置，所述装置包含贮器，其中包含西罗莫司与西罗莫司类似物，并且能够向手术部位递送所述西罗莫司与所述西罗莫司类似物。在一种实施方式中，所述递送是喷雾的形式。在一种实施方式中，所述递送是气溶胶的形式。在一种实施方式中，所述装置包含导管。在一种实施方式中，所述装置包含腹腔镜装置。在一种实施方式中，所述装置是手术装置，其中至少一部分所述装置涂有西罗莫司与西罗莫司类似物。

本发明的这些和其他实施方式和应用在阅读本发明的详细说明、包括有关附图之后将为本领域普通技术人员所显而易见。

附图的简要说明

图 1 阐述一种包封西罗莫司分子的脂质体的实施方式。

图 2 阐述一种浸渍有细胞抑制性抗增殖化合物的微球的实施方式。

图 3 阐述一种其表面粘附有细胞抑制性抗增殖化合物的微球的实施方式。

图 4 阐述一种包含控释西罗莫司或西罗莫司类似物的微球的实施方式。

图 5 阐述一种给予西罗莫司介质的喷雾罐的实施方式。

图 6 显示一种附着于注射器的喷雾器尖端的实施方式。

图 7 借助横截面阐述一种含有递送介质的内窥镜导管的内窥镜轴的实施方式。

图 8 显示一种供介质给药的内窥镜导管的实施方式。注：典型的大小是长度 = 200cm；直径 = 2.5mm，3 区长度(w/孔) = 4cm。注：雌性路厄锁 81 容易安装到注射器或其他活塞装置或喷雾罐上。

图 9 显示一种泡沫气罐的实施方式。

图 10 显示一种手术敷料的实施方式。

图 11 显示两种示范性侧孔导管的实施方式。

图 12 显示一种狭缝端口喷雾导管尖端的实施方式特写。

图 13 显示一种生物粘合剂施用器的实施方式。

发明的详细说明

本发明涉及组织愈合和减少瘢痕组织形成的领域。更具体地，本发明涉及西罗莫司与西罗莫司类似物（即西罗莫司及其衍生物）减少手术后瘢痕组织形成的用途。本发明也针对能够与 mTOR 蛋白结合的化合物减少和/或防止瘢痕组织形成的用途。化合物与 mTOR 蛋白的结合可以是直接的或间接的、竞争性的或非竞争性的。也针对变构激动剂或拮抗剂，它们分别可以增加或减少化合物与 mTOR 蛋白结合的功效。本发明也针对抗增殖的细胞抑制性化合物（即西罗莫司与西罗莫司类似物）的实施方式，它们据信主要通过中断细胞分裂周期 G0 或 G1 期来发挥作用，使细胞死亡不会发生。

西罗莫司及其衍生物目前作为抗增殖的细胞抑制药上市销售，为液体形式，供口服给药，每天 1-5 剂，每剂 1-100mg。这些已公开的口服介质由常规的片剂、胶囊剂、颗粒剂和粉剂组成。Guitard et al., *Pharmaceutical Compositions*, 美国专利 No. 6,197,781（引用在此作为参考）。

直到最近，上述液体西罗莫司组合物的临床用途尚无针对过多瘢痕组织的减少。西罗莫司（即雷帕霉素）可用于治疗手术后粘连和瘢痕组织，其中该药物附着于一片材料，放置在受伤区域上。随着西罗莫司从该片材料上释放，它发挥它的抗增殖作用。Fischell et al., *Surgically Implanted Devices Having Reduced Scar Tissue Formation*, 美国专利 No. 6,534,693 (2003)。

本发明的一个方面针对以控释方式（也就是从 1 天到 6 个月）向手术部位或伤口递送西罗莫司或其他细胞抑制剂。在本文所述一些实

施方式中，针对包含特定聚合物制剂的特定介质，它提供受控制的药物释放能力，其中聚合物采取微粒、凝胶、泡沫或液体的形式。在一种实施方式中，细胞抑制性化合物的局部给药伴有所述细胞抑制性化合物的全身给药。

本发明的另一方面针对多种给予包含所附着的化合物的介质的装置和方法。优选地，这些装置和方法包括但不限于喷雾罐、带有活塞的贮器、用于内窥镜检查程序的导管递送、预混介质和在给药时混合的介质。

西罗莫司与大多数西罗莫司类似物已知不易溶于水溶液。通常需要非极性溶剂或两亲性材料制成液体溶液（即，例如橄榄油）。否则，西罗莫司与西罗莫司类似物的水性混合物仅限于胶体混悬液或分散体。本发明针对提高西罗莫司溶解度的方法。为此，为了致力于这个问题，针对经过改性的西罗莫司衍生物。

按照已知方法可以制备西罗莫司的可溶性单酰与二酰衍生物。Rakhit, 美国专利 No. 4,316,885（引用在此作为参考）。这些衍生物使用无菌溶液或混悬液的形式，其中含有其他溶质或悬浮剂，例如足以使溶液等渗的盐水或葡萄糖、胆汁盐、阿拉伯胶、明胶、脱水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯 80（山梨糖醇的油酸酯及其与环氧乙烷共聚的酸酐）等。此外，可以使用西罗莫司的水溶性前体药物，包括但不限于甘氨酸盐、丙酸盐和吡咯烷酮基丁酸盐。Stella et al., 美国专利 No. 4,650,803（引用在此作为参考）。

作为替代选择，针对西罗莫司或西罗莫司类似物的氨基烷基化作用，以生成功能性西罗莫司衍生物。Kingsbury et al. Synthesis Of Water-Soluble (Aminoalkyl) camptothecin Analogues: Inhibition Of Topoisomerase I And Antitumor Activity, J. Med. Chem. 34: 98 (1991)。Kingsbury 等的出版物教导了若干水溶性喜树碱类似物的合成，向喜树碱环系引入氨基烷基。这些衍生物保留了它们的生物功效。

作为替代选择，针对通过单氨基甲酸酯键键合酚性基团与二胺而

改性的西罗莫司或其类似物，因为具有提高了的溶解度。例如，已知通过单氨基甲酸酯键键合酚性基团与二胺的衍生物，提高了喜树碱的水溶性。Sawada et al., Synthesis And Antitumor Activity Of 20(S)-Camptothecin Derivatives: Carbamate-Linked, Water Soluble Derivatives Of 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin, Chem. Pharm. Bull 39: 1446 (1991)。

已知放置在一片材料上的 β -放射性同位素减少瘢痕组织形成。尽管有效，不过有限的货架寿命和与放射性同位素临床用途有关的安全性问题使它们就手术室或医生诊室的日常使用而言不太理想。Fischell et al., 美国专利 No. 5,795,286 (引用在此作为参考)。

本领域公开过不同减少瘢痕组织形成的手段和方法，但是没有用到细胞抑制性化合物的药理活性。例如，不同材料的生物降解性网、凝胶、泡沫和屏障膜片是商业上可获得的或者处于临床试验中，它们打算减少不希望的瘢痕组织生长和手术后粘连。这些屏障膜的作用机理不是药理学上的，而是牵涉受损组织的物理隔离，由此防止粘连。

西罗莫司与相关化合物的作用

本发明针对细胞抑制性抗增殖化合物的给药，例如但不限于西罗莫司、他克莫司 (FK506) 和任意西罗莫司类似物，包括但不限于 everolimus (即 SDZ-RAD)、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素。在一种实施方式中，本发明针对非西罗莫司化合物，例如但不限于反义 c-myc (Resten-NG) 和 tumstatin。

mTOR 的抑制

细胞抑制性抗增殖化合物已知减少细胞增殖，例如西罗莫司 (即西罗莫司) 及其功能性类似物。最初作为抗真菌剂被发现的细菌性大环内酯西罗莫司是一种有力的免疫抑制剂、有希望的抗癌化合物和抗增殖化合物。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信西罗莫司与其

细胞受体 FK506-结合蛋白 (FKBP12) 生成复合物, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶 (mTOR) 的功能。目前的认识表明, 通过充分介导氨基酸, mTOR 支配转译调节信号和其他细胞功能, 与磷脂酰肌醇 3-激酶途径集中在下游效应器上。最近的发现已经揭示在致有丝分裂信号与 mTOR 之间存在经由脂质第二信使磷脂酸的新联系, 这提示了 mTOR 可能参与营养素和有丝分裂原信号的整合。一种假设提示了在磷脂酸与 mTOR 之间的这种可能相互作用被西罗莫司结合所抑制。Chen et al., A Novel Pathway Regulating The Mammalian Target Of Sirolimus (mTOR) Signaling. *Biochem Pharmacol.* 64: 1071-1077 (2002)。

西罗莫司或西罗莫司类似物与 mTOR 蛋白的结合可以是直接的或间接的, 或者依赖于促进性化合物的结合, 例如变构激动剂。相反, 西罗莫司或西罗莫司类似物与 mTOR 蛋白的结合可能依赖于抑制性化合物的结合, 例如变构拮抗剂。所以, 本领域技术人员将理解, 由西罗莫司或西罗莫司类似物的存在引起的 mTOR 蛋白活性变化可能不仅仅依赖于与西罗莫司或西罗莫司类似物的结合。

细胞周期中断

尽管没有必要理解发明的机理, 不过据信细胞抑制性抗增殖剂、例如西罗莫司与西罗莫司类似物的主要作用是干扰细胞周期 G0 或 G1 期的进展。其他能够与 mTOR 蛋白结合的化合物也被预期减少细胞增殖, 因此减少手术或表皮伤口部位的过多瘢痕组织形成。能够与 mTOR 蛋白结合的化合物可以或者可以不具有西罗莫司或西罗莫司类似物的结构相似性, 它们也可以不具有相似的 mTOR 结合部位。在本发明内也针对其他干扰细胞周期 G0 或 G1 期的细胞抑制性抗增殖剂, 当被恰当分配至手术或其他损伤部位时, 有效地减少瘢痕组织。

西罗莫司及其类似物影响多种细胞类型。在防止血管成形术后血管增生的情况下, 相信在血管斯滕特氏印模部位所释放的西罗莫司的主要机理是抑制生长激素与细胞因子介导的平滑肌细胞增殖的细胞周期 G1 期。在其作为抗排斥药的应用中, 西罗莫司是全身给药的, 以防止 T-细胞增殖和分化。Moses, J. W., *Brachytherapy And Drug*

Eluting Stents, J Invasive Cardiology, 15: 30B-33B (2003)。

glib-1 癌基因表达发生在瘢痕组织和瘢痕疙瘩中, 其中瘢痕疙瘩表达比普通瘢痕组织更大的过度增殖特征和 glib-1 表达。由于西罗莫司已知抑制 glib-1 癌基因表达, 预期西罗莫司也抑制瘢痕疙瘩中的 glib-1 表达。Kim et al., Are Keloid Really "Glib-loids": High-Level Expression Of Glib-1 Oncogeny In Keloid. J. Am Acad Dermatol 45 (5): 707-711 (2001)。在一种实施方式中, 本发明针对在西罗莫司或西罗莫司类似物给药后减少瘢痕疙瘩形成。

非西罗莫司相关化合物的作用

细胞毒性/抗增殖化合物

其他细胞毒性化合物(也就是紫杉醇和其他抗癌化合物)可以或者可以不与 mTOR 蛋白结合, 并且具有抗增殖效果, 但是通常是细胞毒性的。这些细胞毒性化合物干扰增殖, 在部分程度上通过干扰 G2 或 M 期成功的细胞分裂, 导致细胞死亡。因为细胞死亡的副产物本身和自发是炎性和刺激性的, 相信用细胞抑制效果而非细胞毒性效果终止细胞增殖是优选的。事实上, 在药物涂层的斯滕特氏印模试验中, 用涂有细胞抑制药(西罗莫司)的斯滕特氏印模处理过的动脉显示比用涂有细胞毒性药(paclitaxel)的斯滕特氏印模处理过的血管更少的新生内膜组织生长。Grube et al., Taxus I: Six And Twelve Month Results From A Randomized, Double Blind Trial On Slow Release Paclitaxel Eluting Stent For De Novo Coronary Lesions. Circulation 107: 38-42 (2003); and Morice et al., A Randomized Comparison Of Sirolimus-Eluting Agent With A Standard Stent For Coronary Revascularization. N Engl J Med 346: 1773-1780 (2002)。

本发明也针对细胞毒性抗增殖的非西罗莫司化合物, 包括但不限于抗癌化合物, 例如紫杉醇、放线菌素-D、左旋苯丙氨酸氮芥(alkeran)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、顺铂、BiCNU、阿霉素、多柔比星、cerubidine、伊达霉素、光辉霉素、突变霉素、氟尿嘧啶、甲

氮蝶呤、硫鸟嘌呤、toxotere、依托泊苷、长春新碱、伊立替康、hycamptin、matulane、vumon、hexalin、羟基脲、gemzar、oncovin 和 etopophos。优选地，细胞毒性抗增殖的非西罗莫司化合物是与西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物联合使用的。作为替代选择，也可以单独使用细胞毒性抗增殖的非西罗莫司化合物。

非西罗莫司 mTOR 结合

本发明的一种实施方式针对能够抑制 mTOR 蛋白的化合物减少过多瘢痕形成。一种示范性化合物是 tumstatin，这是 IV 型胶原的 28 千道尔顿片段，它显示抗血管生成和促细胞程序死亡活性。tumstatin 已知充当蛋白质合成的内皮细胞-特异性抑制剂，不过，本领域没有关于任何减少过多瘢痕组织能力的推测。尽管没有必要理解发明，不过相信 tumstatin 通过 $\alpha V\beta 3$ 整合蛋白发挥作用，抑制局灶性粘连激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B、mTOR，防止真核引发因子 4E 蛋白 (eIF4E) 从 4E-结合蛋白 1 上离解。

西罗莫司的目前临床应用

尽管有西罗莫司的若干已知用途，不过没有一个包括西罗莫司与一种介质的组合，其中该介质是微球、凝胶、液体、生物粘合剂或泡沫的形式。而且，没有一个已知用途针对使用这样一种组合物防止损伤后的过多瘢痕组织生长。以这样一种方式，西罗莫司能够被容易地给药至伤口部位，不会遗漏病患组织的任何部分。

瘢痕组织减少

附着于一片材料的西罗莫司（即雷帕霉素）已知是手术后粘连与瘢痕组织处置的有用处置。Fischell et al., Surgically Implanted Devices Having Reduced Scar Tissue Formation, 美国专利 No. 6,534,693 (2003)。本文所用的瘢痕形成也针对继发于例如植入物、创伤、手术或全身与局部疾病/感染损伤的任意机体神经、血管、导管/管状（例如胰腺、胆或输卵管）空间变窄。在一种实施方式中，本发明针对西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物在包含一种介质的组合

物中的给药，以减少瘢痕形成，所述介质包括但不限于泡沫、凝胶、生物粘合剂，它可以或者可以不附着于敷料或医用装置。进而，本发明针对西罗莫司在组合物中的长期给药，以防止瘢痕组织形成，所述组合物提供西罗莫司或相关化合物的控制释放。

移植术

西罗莫司(即 Rapamune[®]: Wyeth, Madison, NJ)已知是一种免疫抑制剂，在肾移植术的长期免疫抑制疗法中是有效的。观察表明，西罗莫司与环孢菌素 A (CsA) 协同起效。例如，在盲法剂量-控制试验中，2 或 5mg/天西罗莫司与 CsA 和甾类联合给药后 12 个月内急性排斥发作的比率分别降低至 19% 和 14%。推测西罗莫司延缓血管平滑肌细胞的增殖，这是与慢性排斥有关的免疫-闭塞性过程的重要组分。Kahan, Sirolimus: A Comprehensive Review. Expert Opin Pharmacother 2: 1903-17 (2001)。

mTOR 抑制剂(即西罗莫司)的给药已知导致肾移植受体的后果改善，它减少排斥的风险，增加同种移植物的功能和使用期限。Gourishankar et al., New Developments In Immunosuppressive Therapy In Renal Transplantation. Expert Opin Biol Ther 2: 483-501 (2002)。

他克莫司和西罗莫司是两种被视为胰腺移植术最佳免疫抑制策略的免疫抑制化合物。具体而言，这些化合物的应用有助于实质性降低同种移植物排斥的比率，提高移植物的存活率。Odorico et al., Technical And Immunosuppressive Advances In Transplantation For Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. World J Surg 26: 194-211 (2002)。在西罗莫司类似物 SDZ RAD (everolimus, Certican[®]) 的给药后，已经报道过相似的肾移植术成功效果。Nashan, Early Clinical Experience With A Novel Sirolimus Derivative. Ther Drug Monit 24: 53-8 (2002)。

血管斯滕特氏印模

西罗莫司已知是管腔内血管医用装置的涂层和治疗内膜增生、收

缩性血管再造和所致血管瘢痕形成与损伤-诱发的血管炎症的方法。Falotico et al., Compound/Compound Delivery Systems For The Prevention And Treatment Of Vascular Disease. 已公布的美国专利申请 No. 2002/0007214A1, 已公布的美国专利申请 No. 2002/0007215A1, 美国专利申请 No. 2001/0005206A1, 美国专利申请 No. 2001/007213A1, 美国专利申请 No. 2001/0029351A1; 和 Morris et al., Method Of Treating Hyperproliferative Vascular Diseases. 美国专利 No. 5,665,728。这些病症一般被称为过度增殖性血管疾病,可以由下列原因所导致:血管导管插入术、血管刮除术、经皮经腔/冠状血管成形术、血管手术、血管内皮增殖、内膜增生、外来物体性内皮增殖和阻塞性增殖/增生,包括特定的条件,例如但不限于纤维形成的、内皮的或内膜的。

涂有西罗莫司(即西罗莫司)、放线菌素-D或紫杉醇的血管斯滕特氏印模可减少损伤动脉血管成形术或再造管术后的血管增殖和再狭窄。不过,这些组合物从未用于减少手术程序部位的血管增殖。Hossainy et al., Process For Coating Stents. 美国专利 No. 6,153,252。

西罗莫司已经证明体外抑制平滑肌细胞(SMC)增殖和移行,通过阻断 G1-S 转变之前的细胞周期而体内减少新生内膜形成。进而,西罗莫司药物洗脱性斯滕特氏印模消除斯滕特氏印模植入后的再狭窄。paclitaxel(紫杉醇:微管稳定剂)具有相似的抗增殖效果。不过,paclitaxel 据信通过抑制细胞分裂所必需的纺锤体形成来发挥作用。Chieffo et al., Drug-Eluting Stents. *Minerva Cardioangiol* 50: 419-29 (2002)。

瘢痕疙瘩

涉及瘢痕的是被称为瘢痕疙瘩的损伤。瘢痕疙瘩由以前的创伤部位引起。瘢痕疙瘩是相当可观的发病来源,原因是持续的生长、瘙痒和物理外观。临床上,瘢痕疙瘩区别于瘢痕之处在于瘢痕疙瘩持续生长超过原有损伤的界限。已经观察到,西罗莫司和他克莫司(即 FK506,

抗增殖剂)有效治疗瘢痕疙瘩。Kim et al., Are Keloid Really "Glib-loids": High-Level Expression Of Glib-1 Oncogene In Keloid. J. Am Acad Dermatol 45 (5): 707-711 (2001)。

TNF- β 配体

而且,西罗莫司衍生物与组织生长因子- β 配体的组合已知防止眼部瘢痕组织的形成和/或促进结缔组织或软组织的增殖供伤口愈合。Donahoe et al., Methods And Compositions For Enhancing Cellular Response To TGF-Ligands. 美国专利 No. 5,912,224。

显然,本领域仍然缺乏对西罗莫司与西罗莫司类似物在手术程序期间或之后都可以有效减少或防止在任意活组织上形成瘢痕组织的关注。

本发明的优选实施方式

过多瘢痕组织产生是一些类型伤口愈合的已知病态后果。实例包括但不限于肥大性灼伤瘢痕、手术粘连(即,例如腹部、血管、脊柱、神经、胸部和心脏)、乳房移植手术后的囊挛缩和眼部手术与耳部手术后的过多瘢痕形成。

本发明所针对的特定化合物向手术部位或伤口的递送包括但不限于微粒、凝胶、水凝胶、泡沫、生物粘合剂、液体、干凝胶或手术敷料。确切而言,在提供化合物、例如西罗莫司的控制释放的不同实施方式中生产这些介质。

临床应用

灼伤

灼伤损伤是在愈合过程期间瘢痕组织发育所熟知的。本发明针对借助本文所述任意一种组合物和方法施用西罗莫司与西罗莫司类似物,以有利于愈合,减少和/或防止瘢痕组织和灼伤伤口的粘连。

自20世纪70年代早期以来,灼伤诱发的肥大性瘢痕形成的临床控制主要集中于压力的应用。尽管准确的作用机理是未知的,不过压

力似乎在临床上增强瘢痕成熟过程。在早期瘢痕控制中使用绷带，它可以是缠绕和不缠绕的，或者是由软性材料制成的。定制压力服装一般用于限定的瘢痕控制，将插入物置于凹处，以帮助压迫。Staley et al., Use Of Pressure To Treat Hypertrophic Burn Scars. Adv Wound Care 10: 44-46 (1997)。不过，显然这些途径在有帮助的同时仍然允许严重的和使人衰弱的瘢痕形成的发展。

后四十年来，有效外用化疗的进一步发展、灼伤伤口切除术的重新引入和生物敷料的使用都已显著减少侵入性灼伤伤口感染的发生，有助于提高存活率。不过，目前可用的皮肤代用品是不完美的，研究努力是继续开发非抗原性与无致病性生理学有效组织（即合成皮肤）所必需的。这种途径最终将提高伤口闭合，减少瘢痕形成，由此减少对再造手术的需求。Greenfield et al., Advances In Burn Wound Care. Crit Care Nurs Clin North Am 8: 203-15 (1996)。

减少灼伤患者瘢痕形成的特定抗增殖药（即西罗莫司与西罗莫司类似物）的出现将为灼伤患者提供巨大的益处。具体而言，通过控制瘢痕组织的过度生长，将允许正常愈合过程占主导地位。因此，对灼伤后愈合的医药处置、以提供灼伤瘢痕的美容和临床处置的需求将最小化。本发明具体针对减少瘢痕的方法，包含：a)提供：i)西罗莫司或西罗莫司类似物或者其他细胞抑制性抗增殖剂，ii)灼伤患者；和b)在减少瘢痕形成的条件下向所述灼伤患者给予所述西罗莫司或西罗莫司类似物。优选地，所述西罗莫司、西罗莫司类似物或其他活性化合物是在皮肤灼伤部位被局部递送的，伴有或者没有所述活性化合物，例如西罗莫司的全身并行给药。

心包炎

心包炎是心包（也就是心脏的囊样包裹物）的炎症和肿胀，它可以发生在心脏病发作后的数天或数周内。牵涉心包炎的临床病症的实例包括但不限于德雷斯勒氏综合征、心肌梗塞后、心损伤后和心肌切除术后。

心包炎可以发生在心脏病发作（即，例如急性心肌梗塞）后 2 至

5天内,或者可以在这样一种发作之后发生长达11周,可以牵涉症状的反复发作。心包炎也可以由开放性心脏手术、心脏刺伤伤口和胸部钝伤所致。

发生在心脏病发作后不久的心包炎是由心包囊对血液的炎性反应或者由心脏肌肉中死亡或严重受伤的组织的存在所导致的。在炎症期间,免疫系统有时误杀健康细胞。当发炎心包摩擦心脏时发生疼痛。

早期心包炎使7%至10%心脏病发作恶化。仅在1%的心脏病发作后患者中见到德雷斯勒氏综合征。风险包括以前的心脏病发作、开放性心脏手术或胸部创伤。

在一种实施方式中,本发明针对减少心脏手术后瘢痕和炎症的方法,其中向表现心包炎症状的患者给予西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物或另一种细胞抑制性抗增殖药。在另一种实施方式中,本发明针对减少瘢痕和炎症的方法,其中向接受心脏手术的患者给予西罗莫司、他克莫司、西罗莫司类似物或另一种细胞抑制性抗增殖药,以防止心包炎。

手术粘连

手术后粘连是纤维性瘢痕组织形成或者纤维蛋白基质,在与手术程序有关的损伤后在组织或器官之间形成。这类损伤包括局部缺血、外来物体反应、出血、磨损、切开和感染-相关性炎症。在美国,每年除去下腹粘连的成本据估计在入院患者治疗费用中超过二十亿美元。粘连也形成在心脏、脊柱、神经、胸膜和其他胸部手术之后。在一种实施方式中,本发明针对减少肺手术后的胸膜粘连。在另一种实施方式中,本发明针对减少心脏手术后的心脏粘连。

手术后伤害部位在组织或器官中形成粘连,所述组织或器官在正常情况下仍然是分离的,但是在手术后前几天内被纤维蛋白基质连接在一起。在正常的环境下,器官之间的大多数纤维蛋白基质在愈合过程期间降解。当纤维蛋白基质不能降解时,形成永久的粘连,把组织和/或器官连接在一起。妇科或一般腹部手术后这类不希望的粘连形成能够引起多种并发症,包括疼痛、不育和肠梗阻。

粘连被视为接受妇科和一般腹部手术程序的患者的严重后遗症。例如，手术后输卵管、卵巢和子宫等结构之间粘连的存在是疼痛和不育的主要原因。

腹部粘连是小肠梗阻的主要原因，占病例的 54%至 74%。而且，大约 80%至 90%腹部粘连由手术所致。

根据在一些大型多中心研究中进行的次级腹腔镜测定，骨盆粘连见于 55%至 100%提高生育力的程序。

在减少组织创伤、从而缩短恢复时间的尝试中，已经开发了最小化组织操作的特殊显微手术医用程序。不过，即使遵循这些工艺，手术后粘连也可能发生在某些手术程序中的多数患者中。因此，普遍相信最小化手术后粘连形成的最佳途径是使用特殊显微手术工艺与抗粘连方案联合。

向开放性手术部位液体喷用碳氟化合物后减少手术后粘连是已知的。这些碳氟化合物通过涂覆组织和减少表面张力来发挥作用，从而当紧密接近时防止被涂组织的粘连。Niazi, S., Use Of Fluorocarbons For The Prevention Of Surgical Adhesions. 美国专利 No. 6,235,796。

另一种借助物理屏障手段减少手术组织粘连的方法采用双室喷雾罐或瓶，在喷嘴处混合两种聚合物溶液。这种混合引发亲核-亲电交联反应，生成固化聚合物基质。聚合物混合物也能作为生物粘合性聚合物基质的一部分向手术部位递送生长因子。聚合物基质经由组织表面涂层防止手术后粘连形成，能够除去瘢痕组织。具体针对胶原或透明质酸的合成聚合物，并且可以加入天然蛋白质，以提高基质的生物粘合性质。Rhee et al., Method Of Using Crosslinked Polymer Compositions In Tissue Treatment Applications. 美国专利 No. 6,116,139（引用在此作为参考）。

作为替代选择，已知借助另一种类型屏障、即热性胶凝化聚合物的给药来防止或减少手术后粘连。热性凝胶在其给药期间的胶凝化取决于它的相转变温度。本领域已知通过混合改性聚合物（即纤维素酯

或 Carbopol®) 与组成性聚合物 (即聚氧烯烃共聚物), 可以改变热性凝胶的相转变温度。Flore et al, Methods And Compositions For The Delivery Of Pharmaceutical Agents And/Or The Prevention Of Adhesions. 美国专利 No. 6,280,745 (引用在此作为参考)。'745 专利解释了防止手术后瘢痕形成和粘连的原因是凝胶的真实物理存在 (也就是充当生长的人工屏障), 而不是用水凝胶递送的任意化合物的药理作用。

本发明针对包含细胞抑制性与抗增殖化合物 (即, 例如西罗莫司、他克莫司和/或西罗莫司类似物) 的介质向手术部位或其他组织损伤区域的给药, 借助药理作用防止或减少瘢痕组织形成和手术后粘连。在优选的实施方式中, 经由液体给药工艺、经由热性胶凝聚合物、经由生物粘合剂或者经由微粒, 包含细胞抑制性或抗增殖化合物的介质是容易向手术区给药的。

外部血管瘢痕形成

本发明针对向外部血管部位施用的包含细胞抑制性与抗增殖化合物 (即西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物) 的介质。在一种实施方式中, 该化合物减少或防止瘢痕组织形成或组织粘连。

永久血液透析方式的出现已经使在晚期肾疾病患者中使用长期血液透析成为可能。尽管自体动静脉瘘管仍然是导管的选择, 不过它们的构造不总是可行的。由聚四氟乙烯 (PTFE) 制成的修复移植物通常是血液进入的二线选择。不过, 这些移植物面临效率降低和并发症数量增加。Anderson et al., Polytetrafluoroethylene Hemoaccess Site Infections, American Society for Artificial Internal Organs Journal, 46 (6): S18-21 (2000)。在一种实施方式中, 本发明针对包含西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类似物的介质向患有 PTFE 移植物并发症的患者的给药。在一种实施方式中, 将介质喷到 PTFE 移植物上。在另一种实施方式中, 将介质附着于包围 PTFE 移植物的手术包衣。在一种实施方式中, 将介质附着于手术套管 (也就是管状绷带或网), 在 PTFE 移植程序期间将其放置在脉管系统的外表面上。

耳部瘢痕形成

本发明的一个方面针对在耳朵中和周围施用西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的方法，以防止进行性耳内恶化（即胆脂瘤）。已知耳内、包括耳鼓瘢痕形成的过程与其他组织是非常相似的。获得性胆脂瘤的上皮病理学似乎具有三个先决条件：(1)耳鼓处独特的解剖学情形（紧靠在一起的两个不同的上皮层）；(2)中耳粘膜下组织的慢性破坏（感染、炎症）；和(3)伤口愈合（即增殖期）。中耳感染和细胞坏死对粘膜下空间的破坏启动伤口愈合级联。在伤口愈合中，结缔组织成纤维细胞和巨噬细胞一般扮演关键角色。细胞因子被认为促进粘膜缺损的重新上皮化和瘢痕组织发育同时作用于耳鼓外表面的完整鳞状细胞层。由此诱导未受伤上皮层的增殖。胆脂瘤基质总是被一层结缔组织所包围，即基质周层。炎症的持续存在导致基质周层中的永久伤口愈合、成纤维细胞（肉芽组织）的增殖和上皮（基质）的增殖。推测由于伤口愈合，成纤维细胞和巨噬细胞的细胞因子是胆脂瘤起源、生长和骨破坏的驱动力。Milewski C., Role Of Perimatrix Fibroblasts In Development Of Acquired Middle Ear Cholesteatoma. A Hypothesis. HNO 46: 494-501 (1998)。

本发明针对包含细胞抑制性与抗增殖化合物的介质向耳部的给药，所述化合物包括但不限于西罗莫司、他克莫司和/或西罗莫司类似物，以便借助药理作用防止或减少这类过多的瘢痕组织。

眼部瘢痕形成

本发明的一个方面针对在手术或创伤之后或期间向眼部组织施用西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的方法。不同的眼部病症已知与角膜瘢痕形成和成纤维细胞增殖有关，包括眼部凝结与灼伤、机械与化学损伤、眼部感染（例如角膜-结膜炎）和其他眼部病症。一些病症已知是在其他眼部病症的手术处置后出现的。这种不需要的组织生长是容易新血管化的，因此变得永久性建立和灌注。组织瘢痕形成或成纤维细胞增殖是难以治疗的病症。目前，通过对眼部区域进行进一步手术或者外用或注射甾类来治疗。不过，甾类确实增加副作用，例

如感染、白内障和青光眼。其他非甾类药、象消炎痛具有非常小的抗瘢痕形成效果(Williamson J. et al., British J. of Ophthalmology 53: 361 (1969); Babel, J., Histologie Der Crtisonkatarakt, p. 327. Bergmann, Munich (1973))。

本领域已知施用人白细胞弹性酶(HLE)抑制剂(也就是被寡肽取代的氨基甲酸酯)可以减少角膜瘢痕形成、新血管化或成纤维细胞增殖。Digenis et al. Methods Of Treating Eye Conditions With Human Leukocyte Elastase (HLE) Inhibitory Agents. 美国专利 No. 5,922,319。弹性酶(人白细胞弹性酶和组织蛋白酶G)似乎负责与炎症、关节炎和肺气肿有关的一些慢性组织破坏。因此,关于它们的抗增殖效果相对于瘢痕组织形成的减少而言,弹性酶抑制剂的作用不牵涉 mTOR 蛋白。

进行性瘢痕形成可能导致失明,尤其是在牵涉视网膜的情况下。视网膜再附着手术失败的最普遍原因是在神经视网膜的两个表面上形成纤维细胞收缩膜。这种眼内纤维化被称为增殖性玻璃体视网膜病,导致致盲的牵引性视网膜脱落,原因是该膜的收缩属性。收缩是细胞-介导的事件,被认为依赖于向细胞外基质的运动和粘连。Sheridan et al., Matrix Metalloproteinases: A Role In The Contraction Of Vitreo-Retinal Scar Tissue. Am J Pathol 159: 1555-66 (2001)。

角膜伤口愈合经常引起不透明瘢痕组织的形成。受损角膜的基底成纤维细胞表达胶原 IV,有助于基层样结构的形成。在正常情况下,基底胶原基质在角膜发育期间发生在正交层中,而碱灼伤角膜已知以混乱方式发育。受损伤角膜基底成纤维细胞的胶原 IV 表达增强与下列观念是一致的,即它们可能有助于受损伤角膜中基层样结构的形成。Ishizaki et al., Stromal Fibroblasts Are Associated With Collagen IV In Scar Tissues Of Alkali-Burned And Lacerated Corneas. Curr Eye Res 16: 339-48 (1997)。

医用装置

本发明的一个方面针对施用西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似

物的方法，以减少医用装置植入物放置后的瘢痕组织形成和粘连。

直接医学植入物周围的过多瘢痕组织形成和炎症是受到特别关注的。例如，经皮功能性植入物穿过皮肤的长时间永久放置尚未变为现实。为获得最终成功所付出的努力必须经历多种失败机理。例如，这些机理可以是外在的或内在的，导致皮肤-植入物界面的剪切和撕裂。外力被定义为借助外部环境施用于皮肤或植入物的那些力。内力是不得不直接或间接对付机体生长和细胞成熟的那些，例如成熟中的瘢痕组织的退缩和鳞状上皮的表面移行。完整的皮肤-植入物界面对于提供密封以抵抗微生物侵入而言是重要的。皮肤必需保持完整，因为化脓的伤口使植入物的除去成为强制性措施。Hall et al., Some Factors That Influence Prolonged Interfacial Continuity. J Biomed Mater Res 18: 383-93 (1984)。

用于再造或美容手术的植入物、例如乳房植入物也具有过多瘢痕组织形成的问题。乳房植入物已知在瘢痕胶囊周围发育，可能硬化和收缩，导致不适、外壳因破裂而软化、不对称和患者不满。这种现象已知随着时间的推移发生在多达 70%的植入患者中。大多数并发症的原因是后期渗漏、感染和胶囊挛缩。Ersek et al., Texture Surface, Nonsilicone Gel Breast Implants: Four Years' Clinical Outcome. Plast Reconstr Surg 100: 1729-39 (1997)。

青光眼植入物也被怀疑因瘢痕形成而失败。青光眼植入物被设计成增加流体从眼中流出，目的是降低眼内压力和防止视神经损伤。植入物由硅酮管组成，一端被插入前室内，另一端附着于硅酮平板，该平板与结膜下方球体外部缝合。随着硅酮平板被装入纤维胶囊，形成一个空间，可以向其中排放流体，周围组织可以从中吸收流体，青光眼“植入物”在手术后前 3 至 6 周变为“引流管”。在理想情况下，包围该平板的胶囊（即过滤泡）的大小和厚度是这样的，穿过胶囊的流体的量等于在 8 至 14mmHg 眼内压力下由眼睛产生的流体的量。最普遍的这些植入物的长期并发症是手术后 2 至 4 年过滤泡失效，原因是该装置周围形成厚的纤维胶囊。平滑引流平板相对于巩膜表面的微

小运动可能是青光眼植入物失效机理的全部，这刺激伤口愈合反应的
低水平活化，增加胶原瘢痕形成，增加纤维胶厚度。Jacob et al.
Biocompatibility Response To Modified Baerveldt Glaucoma
Drains. J Biomed Mater Res 43: 99-107 (1998)。

本发明的另一方面针对用包含西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类
似物的介质涂覆医用装置。本文所用的“涂覆”表示任意附着于医用
装置的化合物。例如，这类附着包括但不限于表面吸附、浸入制品材
料、共价或离子键合和简单摩擦粘附于医用装置表面。

西罗莫司或西罗莫司类似物可以以一些方式附着于医用装置，并
且采用任意数量的生物相容性材料（即聚合物）。不同的医用装置采
用不同的含有西罗莫司的聚合物。例如，与不锈钢一起采用乙烯-共-
乙酸乙烯酯和聚异丁烯酸丁酯聚合物。Falotico et al., 美国专利申
请 20020016625。若医用装置是由其他材料制成的，包括表现超弹性
的材料，例如镍和钛的合金，可以更有效地采用其他聚合物。在一
种实施方式中，将化合物、例如但不限于西罗莫司、他克莫司或西罗
莫司类似物直接掺入到聚合基质中，喷到导管的外表面上，以便聚合
喷雾附着于所述导管。在另一种实施方式中，所述化合物然后将随着
时间从聚合基质上洗脱下来，进入周围组织。在一种实施方式中，所
述化合物预期保持附着在导管上达至少一天，长达大约六个月。

在一种实施方式中，本发明针对涂在不锈钢医用装置（即，例如
永久性植入物）上的西罗莫司水凝胶聚合物。优选地，将不锈钢植入
物用苯乙烯丙烯酸水性分散体聚合物（55%固体）刷涂，在 85°C 下干燥
30 分钟。下面，向这种聚合物表面外涂一种控释水凝胶组合物，由聚
乙烯吡咯烷酮（PVP）9.4gm、乙醇 136.1gm、丁内酯 30.6gm、0.0625%
硝基纤维素的环己烷酮溶液 3.8gm、西罗莫司（溶于橄榄油）10mg/ml
组成。然后将涂层在 85°C 下干燥 25 小时备用。本发明不打算受上述
西罗莫司浓度所限。本领域技术人员应当认识到，可以使用不同西罗
莫司浓度，例如但不限于 1.0 - 10mg/ml，优选 0.1 - 5mg/ml，更优选
0.001 - 1mg/ml。

在另一种实施方式中，可以与西罗莫司连同采用多层非腐蚀性聚合物。优选地，聚合基质包含两层：内部基层，包含第一聚合物和所掺入的西罗莫司，和外部第二聚合物层，充当扩散屏障，防止西罗莫司洗脱太快和进入周围组织。在一种实施方式中，外层或顶部涂层的厚度决定了西罗莫司从基质中洗脱的速率。优选地，聚合基质的总厚度为约 1 微米至约 20 微米或以上。本发明的另一种实施方式针对将聚合物/西罗莫司混合物喷到或浸到导管上。

腔内变窄

过多瘢痕组织的形成和所致体腔腔内变窄是牵涉机体器官的疾病、损伤性创伤、植入物或手术之后的熟知现象。这类变窄的机理包括纤维形成、内皮与内膜过度增殖或增生。也许最熟知的病症是再狭窄，它是全身或局部过度增殖性血管疾病之后的血管腔变窄病症，或者是血管手术、损伤性创伤或医用装置植入的并发症。其他过度腔变窄的实例发生在导管/管手术之后，包括但不限于胰腺、胆和输卵管手术。

尽管不打算限制本发明，不过相信下列关于动静脉瘘管阻塞的实例提供充分的教导。

血管通路并发症包括但不限于动静脉瘘管，这是血液透析患者的主要问题。最普遍的并发症是吻合部位的进行性狭窄。在大多数情况下，狭窄发生在静脉吻合部位。

血管通路受到 DOQI（透析结果质量主动性）的支配。在 21 世纪早期，国家肾脏基金会 (NKF) 宣布扩展 DOQI 研究的范围，以包括“肾疾病与功能障碍的所有阶段和它们的监测与管理”。DOQI 已经在四个领域开发和公布了临床实践指南 - 血液透析、腹膜透析、贫血、血管通路和营养。

因而，按照 DOQI，随着它们的失败，将需要血管通路的患者用下列透析血管通路移植物系列处理：i) Cimino 移植物，它是下前臂径向动脉/颈静脉 A-V 瘘管（即天然移植物）；ii) 上臂天然瘘管，连接肱动脉与颈或基底静脉；和 iii) 上臂 PTFE 袢，连接肱动脉与正中肘

前静脉。

涉及移植工艺的主要失败是：i)即使 70% Cimino 移植是适用的，也有 50%在前十年中失败，并且 30%生成血栓或不能成熟（也就是经历内皮化和愈合）；ii)形成被称为“窃血”的病症，它是以经过移植的高血流速率（即 300-500ml/min）为特征的，导致手与下臂血流缺乏；和 iii) PTFE 移植通常在静脉吻合部位发展为内膜增厚。

一种补救这些问题的途径是施用血管周内皮细胞植入物，以抑制在慢性动静脉吻合后所观察到的内膜增厚。Nugent et al., Perivascular Endothelial Implants Inhibit Intimal Hyperplasia In A Model Of Arteriovenous Fistulae: A Safety And Efficacy Study In The Pig. J Vase Res 39 (6): 524-33 (2002)。在一种实施方式中，本发明针对减少透析患者动静脉吻合术后瘢痕组织形成的方法。在另一种实施方式中，所述患者患有晚期肾疾病。在另一种实施方式中，患者具有人工移植。

本发明的另一方面针对冠状或外周旁路移植手术后血管并发症的治疗。熟知动脉移植具有比自体静脉移植更高的成功率。不过，静脉移植仍然是优选的，因为它们更容易收获和插入，并且更加可用。使用静脉移植的主要缺点在于，手术后 1-6 个月内有 10%-18% 失败，主要原因是夸张的内膜增生。增生可能伴有新生内膜增厚和动脉粥样硬化斑。因此，静脉移植效力的提高在血管手术领域仍然是长久以来的需求。

本发明针对提高血管移植效力的方法，在任意导致脉管系统内皮和平滑肌细胞直接创伤的手术操作（即，例如缝合）之后给予包含西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的介质。在一种实施方式中，所述介质的给药减少据信由内侧平滑肌细胞的内在适应性反应所导致的吻合性与静脉移植性内膜增生。

移植术

本发明的一个方面针对在器官移植期间与之后向患者给予的、包含细胞抑制性与抗增殖化合物（例如西罗莫司、他克莫司和西罗莫司

类似物)的介质。在一种实施方式中,该方法导致移植术后瘢痕形成的防止或减少。本领域熟知西罗莫司与相关化合物有效减少移植物-宿主排斥级联。不过,本发明提出关于在这种临床背景中西罗莫司防止瘢痕形成的新用途。

药物递送系统

本发明针对若干药物递送系统,它们提供大致均匀的分步,具有可控制的释放速率,可以向开放或封闭的手术部位给药。下面描述多种不同的介质,它们可用于创建药物递送系统。本发明不打算限于任意一种介质或载体。注意,任意介质或载体可以与另一种介质或载体组合;例如,在一种实施方式中,附着于化合物的聚合物微粒载体可以与凝胶介质组合。

本发明所针对的载体或介质包含这样一种材料,选自由明胶、胶原、纤维素酯、硫酸葡聚糖、聚硫酸戊聚糖、壳多糖、糖类、白蛋白、纤维蛋白密封剂、合成聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、聚氧丙烯、聚氧乙烯与聚氧丙烯的嵌段聚合物、聚乙二醇、丙烯酸酯、丙烯酰胺、异丁烯酸酯(包括但不限于异丁烯酸 2-羟基乙基酯)、聚(原酸酯)、氰基丙烯酸酯、明胶-间苯二酚-醛型生物粘合剂、聚丙烯酸及其共聚物和嵌段共聚物组成的组。

本发明的一个方面针对包含若干组分的医用装置,包括但不限于包含西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类似物的贮器、导管、喷雾器或管子。在一种实施方式中,所述医用装置向患者给予内部或外部喷雾。在另一种实施方式中,所述医用装置向患者给予内部或外部凝胶。

本发明的一种实施方式针对药物递送系统,包含西罗莫司、他克莫司(FK506)和西罗莫司类似物,例如但不限于 everolimus (即 SDZ-RAD)、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素。

其他在 31 和 42 位包含单酯和二酯的西罗莫司衍生物已经显示可

用作抗真菌剂(美国专利 No. 4,316,885)和水溶性雷帕霉素前体药物(美国专利 No. 4,650,803)。30-去甲氧基雷帕霉素也已在文献中有过描述(C. Vezina et al. J. Antibiot. (Tokyo), 1975, 28 (10), 721; S. N. Sehgal et al., J. Antibiot. (Tokyo), 1975, 28 (10), 727; 1983, 36 (4), 351; N. L. Pavia et al., J. Natural Products, 1991, 54(1), 167-177)。

已经尝试过雷帕霉素的大量其他化学修饰。这些包括制备雷帕霉素的单与二酯衍生物(WO 92/05179)、雷帕霉素的 27-肟(EP0 467606)、雷帕霉素的 42-氧代类似物(美国专利 No. 5,023,262)、二环雷帕霉素(美国专利 No. 5,120,725)、雷帕霉素二聚物(美国专利 No. 5,120,727)、雷帕霉素的甲硅烷基醚(美国专利 No. 5,120,842)和芳基磺酸盐与氨基磺酸盐(美国专利 No. 5,177,203)。最近合成了雷帕霉素的天然存在的对映体形式(K. C. Nicolaou et al., J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 4419-4420; S. L. Schreiber, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7906-7907; S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 9345-9346)。

作为替代选择,介质也可以包含非西罗莫司化合物,例如但不限于反义 c-myc 和 tumstatin。可以单独或者与西罗莫司与西罗莫司类似物联合递送其他药物化合物,例如但不限于抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂。

微粒

本发明的一个方面针对包含微粒的介质。优选地,微粒包含脂质体、纳米粒、微球、纳米球、微囊和纳米囊。优选地,一些由本发明所针对的微粒包含聚(交酯-共-乙交酯)、脂族聚酯(包括但不限于聚乙醇酸和聚乳酸)、透明质酸、改性多糖、壳聚糖、纤维素、葡聚糖、聚氨酯、聚丙烯酸、伪聚(氨基酸)、聚羟基丁酸酯类共聚物、聚酐、聚甲基丙烯酸甲酯、聚(氧乙烯)、卵磷脂和磷脂。

脂质体

本发明的一个方面针对能够附着和释放西罗莫司与西罗莫司类似

物的脂质体。脂质体是微观球状脂质双层，包围由两亲性分子、例如磷脂制成的水性内核。例如，图 1 证明一种脂质体实施方式，其中西罗莫司分子 2 被捕获在磷脂胶团 8 的疏水性尾部 4 之间。水溶性药物可以被包埋在内核中，脂溶性药物、例如西罗莫司可以被溶解在壳样双层中。脂质体具有特殊的特征在于，它们能够使水溶性和水不溶性化学品一起用在介质中，无需使用表面活性剂或其他乳化剂。正如本领域熟知的，通过在水性介质中强行混合磷脂，自发生成脂质体。将水溶性化合物溶于能够使磷脂水合的水溶液。因此一旦生成脂质体，这些化合物被捕获在水性脂质体中心内。脂质体壁是磷脂膜，保存脂溶性材料，例如油。脂质体提供所掺入的化合物的控制释放。另外，脂质体能够涂有水溶性聚合物，例如聚乙二醇，以增加药动学半衰期。本发明的一种实施方式针对精炼脂质体生产的超高剪切技术，导致稳定的单层（单一的层）脂质体，具有经过特殊设计的结构特征。脂质体的这些独特性质允许同时贮存在正常情况下不混溶的化合物和能够实现它们的控制释放。

本发明针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的阳离子和阴离子脂质体以及具有中性脂质的脂质体。优选地，阳离子脂质体包含带负电的材料如下，混合这些材料与脂肪酸脂质体组分，使它们发生电荷联系。显然，阳离子或阴离子脂质体的选择依赖于最终脂质体混合物的所需 pH。阳离子脂质体的实例包括脂转染剂、脂转染胺和 lipofectace。

本发明的一种实施方式针对这样一种介质，它包含提供西罗莫司与西罗莫司类似物的控制释放的脂质体。优选地，能够控制释放的脂质体：i) 是生物降解性的和无毒的；ii) 携带水和油溶性化合物；iii) 使反抗性化合物增溶；iv) 防止化合物氧化；v) 促进蛋白质稳定化；vi) 控制水合；vii) 借助双层组成的变化来控制化合物释放，例如但不限于脂肪酸链长、脂肪酸脂质组成、饱和与不饱和脂肪酸的相对含量和物理构型；viii) 具有溶剂依赖性；ix) 具有 pH 依赖性；和 x) 具有温度依赖性。

脂质体组合物被广泛地分为两类。常规脂质体一般是稳定化天然卵磷脂(PC)的混合物,可能包含合成的同链磷脂,后者可能含有或者可能不含有糖脂。特殊的脂质体可以包含: i) 两性性脂肪酸; ii) 附着抗体供组织-靶向疗法的能力; iii) 涂有材料,例如但不限于脂蛋白和碳水化合物; iv) 多重包封; 和 v) 乳剂相容性。

脂质体可以容易地借助如下方法在实验室中制备,例如但不限于声波处理和振动。作为替代选择,化合物-递送脂质体是商业上可获得的。例如, Collaborative Laboratories, Inc. 已知制造定制的脂质体,满足特定的递送要求。

微球、微粒和微囊

微球和微囊是有用的,原因是它们能够维持一般均匀的分布,提供稳定的控制化合物释放,生产和分配都是经济的。优选地,有关递送凝胶或化合物-浸渍凝胶是澄清的,或者作为替代选择,所述凝胶是有颜色的,容易为医务人员观察。本领域技术人员应当认识到,术语“微球、微囊和微粒”(即,按微米级测量)与它们各自的对应语“纳米球、纳米囊和纳米粒”(即,按纳米级测量)是同义的。也很显然,本领域互换使用术语“微/纳米球、微/纳米囊和微/纳米粒”,正如本文所讨论的。

微球是可在商业上得到的(Prolease[®], Alkerme's: Cambridge, Mass.)。例如,将冷冻干燥的西罗莫司介质在适合的溶剂中均质化,喷雾制造 20 至 90 μ m 的微球。然后遵循这样的工艺,在纯化、包封和贮存期间维持持续释放的完整性。Scott et al., Improving Protein Therapeutics With Sustained Release Formulations, Nature Biotechnology, Volume 16: 153-157 (1998)。

利用生物降解性聚合物修饰微球组合物,可以提供控制西罗莫司释放速率的能力。Miller et al., Degradation Rates of Oral Resorbable Implants {Polylactates and Polyglycolates: Rate Modification and Changes in PLA/PGA Copolymer Ratios, J. Biomed. Mater. Res., Vol. 11: 711-719 (1977)}。

作为替代选择,利用水中干燥法制备持续或控制释放的微球制备物,其中首先制备生物降解性聚合物金属盐的有机溶剂溶液。随后,向该生物降解性聚合物金属盐溶液加入已溶解或分散的西罗莫司介质。西罗莫司与生物降解性聚合物金属盐的重量比例如可以是约 1:100,000 至约 1:1,优选约 1:20,000 至约 1:500,更优选约 10,000 至约 1:500。下面,将含有生物降解性聚合物金属盐和西罗莫司的有机溶剂溶液倒入水相,以制备油/水乳剂。然后蒸发除去油相中的溶剂,得到微球。最后,将这些微球回收,洗涤,冻干。之后,可以将微球在减压下加热,以除去残留的水和有机溶剂。

其他可用于生产与生物降解性聚合物金属盐和西罗莫司混合物相容的微球的方法有: i) 在逐渐加入凝聚剂期间的相分离; ii) 水中干燥法或相分离法,其中加入抗絮凝剂,以防止粒子附聚; 和 iii) 喷雾干燥法。

本发明在一方面针对包含微球或微囊的介质,能够递送控释化合物达大约 1 天至 6 个月。在一种实施方式中,微球或微粒可以是有颜色的,允许医务人员能够随着其分配清楚地看见介质。在另一种实施方式中,微球或微囊可以是澄清的。在另一种实施方式中,微球或微粒浸渍有射线不透性荧光染料。

控释微囊可以利用已知包封工艺生产,例如离心挤出、盘式包衣和空气悬挂。利用在技术现状中熟知的工艺,这些微球/微囊经过加工可以达到特定的释放速率。例如,Olisphere[®] (Macromed) 是一种控释微球系统。这些特定的微球在 5 - 500 μ m 之间的均匀大小范围内是可用的,由生物相容性和生物降解性聚合物组成。本领域熟知微球的特定聚合物组合物控制药物释放速率,以便定制微球是可能的,包括突释效应的有效管理。ProMaxx[®] (Epic Therapeutics, Inc.) 是一种蛋白质-基质药物递送系统。该系统是水性的,适用于标准药学药物递送模型。确切而言,ProMaxx[®] 是递送小分子和大分子药物的生物腐蚀性蛋白微球,可以根据微球大小和所需药物释放特征来定制。

在一种实施方式中,微球或微粒包含 pH 敏感性包封材料,它在小

于内部肠系膜 pH 的 pH 下是稳定的。内部肠系膜的典型范围是 pH 7.6 至 pH 7.2。所以，微囊应当维持 pH 小于 7。不过，如果预计到 pH 的变异性，可以基于微囊溶解所需的不同 pH 标准选择 pH 敏感性材料。因此，将根据需要溶解的 pH 环境选择所包封的化合物，并且贮存在为维持稳定性而经过预先选择的 pH 中。可用作包封剂的 pH 敏感性材料的实例有 Eudragit® L-100 或 S-100 (Rohm GMBH)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸盐、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸盐、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸盐、乙酸纤维素邻苯二甲酸盐和乙酸纤维素苯三酸盐。在一种实施方式中，脂质构成微囊的内涂层。在这些组合物中，这些脂质可以是但不限于脂肪酸偏酯和己糖醇酐，和食用脂肪，例如甘油三酯。Lew C. W., Controlled-Release pH Sensitive Capsule And Adhesive System And Method. 美国专利 No. 5,364,634 (引用在此作为参考)。

本发明的一种实施方式针对微球或微囊，包含西罗莫司、他克莫司 (FK506) 和西罗莫司类似物，例如但不限于 everolimus (即 SDZ-RAD)、CCI-779、ABT-578、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素和 2-去甲基-雷帕霉素。作为替代选择，微球或微囊也可以包含非西罗莫司化合物，例如但不限于反义 c-myc 和 tumstatin。可以单独或者与西罗莫司与西罗莫司类似物联合递送其他互补性药物化合物，例如但不限于抗炎剂、皮质甾类、抗血栓形成剂、抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、止痛剂和麻醉剂。

在一种实施方式中，本发明所针对的微粒包含明胶或者其他具有与明胶相似电荷密度的聚合阳离子 (即聚-L-赖氨酸)，用作复合物生成初级微粒。初级微粒是组成如下的混合物：i) 明胶 (60 花，A 型，来自猪皮肤)，ii) 4-硫酸软骨素 (0.005%-0.1%)；iii) 戊二醛 (25%，1 级)，和 iv) 盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺 (盐酸 EDC) 和超纯蔗糖 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.)。明胶的来源不被认为是关键的；它可以来自牛、猪、人或其他动物来源。通常，聚合阳离子在 19,000 - 30,000 道尔顿之间。然后向与硫酸钠的复合物加

入硫酸软骨素，或者加入乙醇作为凝聚剂。

在微粒的形成之后，化合物（即，例如西罗莫司）直接粘结于微粒表面，或者使用“桥”或“间隔剂”间接附着。明胶赖氨酸基团的氨基容易被衍生化，以提供化合物的直接偶联部位。作为替代选择，间隔剂（也就是连接分子和靶配体上的衍生部分）、例如抗生物素蛋白-生物素也可用于间接偶联靶配体至微粒。微粒的稳定性受到由盐酸EDC诱发的戊二醛-间隔剂交联的量的控制。控释介质也凭经验取决于戊二醛-间隔剂交联的最终密度。

表1确定一种西罗莫司微囊递送系统的实施方式。这种特定实施方式通过使外部微囊表面与粘合剂接触，生成含有化合物的微囊生物粘合性凝胶。

表1：示范性微囊西罗莫司递送系统

组分	重量%
微囊	
60%聚乙烯与40%矿物油的增塑烃凝胶	80.0
粘合剂（与微囊混合）	
瓜耳胶	6.0
羧甲基纤维素	6.0
黄蓍胶	4.0
果胶	3.0
活性成分	
西罗莫司	1.0

这种实施方式的生物粘合剂允许微囊放置在内部肠系膜内持续一段时间，供本文所针对的化合物的递送。本领域技术人员应当认识到可以向上述实施例掺入不同浓度的西罗莫司（即，例如0.001% - 30%）。

在一种实施方式中，本发明针对这样的微粒，通过喷雾干燥包含纤维蛋白原或凝血酶与西罗莫司与西罗莫司类似物的组合物而成。优选地，这些微粒是可溶性的，所选择的蛋白质（即纤维蛋白原或凝血酶）创建微粒的壁。所以，西罗莫司与西罗莫司类似物被掺入到微粒

的蛋白质壁之内和之间。Heath et al., *Microparticles And Their Use In Wound Therapy*. 美国专利 No. 6,113,948 (引用在此作为参考)。在向活组织施用微粒之后,随后在纤维蛋白原与凝血酶之间的反应生成组织密封剂,由此释放所掺入的化合物到邻近的周围区域。在一种实施方式中,所释放的化合物具有减少瘢痕组织形成和/或防止组织粘连的药理活性。

在一种实施方式中(图2),本发明针对包含生物相容性、生物降解性材料的微球10,其中浸渍(即包封)有细胞抑制性或抗增殖化合物(即西罗莫司或西罗莫司类似物)。所针对的化合物12以完全溶解或胶体的形式存在。

在一种实施方式中(图3),本发明针对包含生物相容性、生物降解性材料的微球10,其中该微球10表面粘附有细胞抑制性或抗增殖化合物(即西罗莫司或西罗莫司类似物)。

在另一种实施方式中(图4),本发明针对包含内部部分22的微球20,所述22包含被细胞抑制性、抗增殖化合物(即西罗莫司或西罗莫司类似物)的化合物层12包围的生物相容性、生物降解性材料,所述12继而被第二生物相容性、生物降解性材料层26所包围。第二层26能够控制化合物层12的释放速率。优选地,化合物层12历经大约1天至6个月的时间释放。在一种特定实施方式中,化合物层12可以被包含在层26内或者内部部分22内。

图2或图3中示范性微球的直径应当大约在0.1与100微米之间;优选20-75微米;更优选40-60微米。本领域技术人员将理解,微球的形状不必是精确的球状;只要是非常小的能够被喷雾或铺展到手术部位之中或之上(即开放或封闭的)的粒子即可。在一种实施方式中,微粒由生物相容性和/或生物降解性材料构成,选自由聚交酯、聚乙交酯、交酯/乙交酯共聚物(PLGA)、透明质酸、改性多糖和任意其他熟知材料组成的组。

本发明针对微粒与本文所述另一种介质的组合。例如,微粒可以与这样一种介质组合,包括但不限于泡沫、水凝胶、凝胶或液体。在

一种实施方式中，产生控释的介质。本发明的说明提供多种介质的若干示范性实施方式。任意控释介质不打算限于本文所述组合。

液体给药

本发明的一个方面针对包含可流动液体的介质的给药。优选地，液体介质可以利用多种工艺给药，包括但不限于喷雾、倾倒、挤压等。

在一种实施方式中，本发明针对包含液体、泡沫、水凝胶、生物粘合剂等液体喷雾介质，含有或者没有微粒。本发明的一种实施方式针对包含西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的喷雾介质。优选地，在内窥镜检查程序期间，例如但不限于腹腔镜或关节镜检查，可以利用导管将喷雾直接给药至封闭性手术部位上。作为替代选择，可以借助压力源（也就是包含压力调节器和喷嘴尖端的喷雾罐或气缸）生成所述化合物的喷雾，在开放性手术部位上产生液滴喷雾。在另一种实施方式中，也可以利用喷雾器（即，例如雾化器）产生气溶胶喷雾。在另一种实施方式中，向开放性手术部位给予喷雾。

本发明的一种实施方式（图5）针对加压喷雾罐1，它能够喷雾细胞抑制性抗增殖化合物（即西罗莫司与西罗莫司类似物）到手术或伤口部位中。按压罐体2顶部的启动按钮3，导致化合物喷雾5退出喷嘴4。所针对的喷雾5包含含有西罗莫司或西罗莫司类似物的介质，选自由水性混合物、微粒、泡沫和生物粘合剂组成的组。作为替代选择，喷嘴4附着于医用管路6，或者也可以利用喷雾器（见图6）喷雾化合物到手术部位。本领域技术人员将理解，本发明不打算限制从罐中喷雾。

本发明的一个方面针对借助手持式施药器以平稳受控的方式向内部组织或器官施用西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的介质的方法。在一种实施方式中，施药器包括泵、延长管（它是足够细的，以穿过内窥镜腔）、与泵密封连接的延长管近端、和附着于延长管远端的施药器尖端。泵的活动使介质以平稳受控的方式穿过尖端到达内部组织，泵不会接触液体。在一种实施方式中，泵是一种微量吸移管，它包括具有手动活塞的手持部分，所述活塞不会与所要分配的液体有

直接的物理接触。该装置可以进一步包括伤口封闭装置，包括至少两只从延长管远端延伸的封闭针。在另一种实施方式中，施药器可以是一种注射器，具有从注射器远端延伸的管子。在另一种实施方式中，延长管是足够大的，供医务人员的手紧握，向开放性手术部位施用介质。在一种实施方式中，施药器包含两只合并形成单一施药器尖端的延长管。优选地，两只延长管含有不同的介质，以单一混合物的方式施用于组织。在一种实施方式中，延长管含有西罗莫司、他克莫司和他克莫司类似物的粉末介质。

在一种实施方式中，本发明针对喷雾包含西罗莫司与西罗莫司类似物的介质到开放性手术部位的方法。优选地，所喷雾的介质包含需要纤维蛋白原活化的生物粘合剂。气体-推进的装置已知喷以第一次施用，包含能够胶凝化或固化的第一种药物，然后喷以第二种药物的第二次施用，激活所述第一种药物胶凝化或固化。Epstein G., Gas Driven Spraying Of Mixed Sealant Agents. 美国专利 No. 6,461,361 (引用在此作为参考)。作为替代选择，在喷雾期间混合第一种和第二种药物，以便它们随着喷雾接触活组织而生成固体基质。具体而言，一种类型的无菌气体喷射性生物粘合剂喷雾施药器采用蛋白质溶液(即凝血酶)与凝结溶液(即纤维蛋白原)的组合。Fukunaga et al., Applicator For Applying A Biocompatible Adhesive. 美国专利 No. 5,582,596 (引用在此作为参考)。作为替代选择，气溶胶化纤维蛋白原/凝血酶生物粘合剂的计量施用是已知的，响应于在形状上与手枪相似的手持式激发机构，两只注射器逐步机械性前进。Coelho et al., Sprayer For Fibrin Glue. 美国专利 No. 5,759,171 (引用在此作为参考)。在另一种实施方式中，悬浮在液体载体中的微球被喷雾。在另一种实施方式中，热性胶凝的聚合物被喷雾到开放性手术部位中。

在一种实施方式中，本发明针对喷雾包含西罗莫司与西罗莫司类似物的介质到封闭性手术部位和周围组织的方法。优选地，向封闭性手术部位施用液体充当由内窥镜手术装置展开一片材料的附属措施。在一种实施方式中，内窥镜装置具有多个在该片材料展开期间驱逐液

体(即盐水)的开口。Tilton et al., Instrumentation For Endoscopic Surgical Insertion And Application Of Liquid, Gel And Like Material. 美国专利 No. 6,416,506 (引用在此作为参考)。作为替代选择,内窥镜施药装置(即,例如适用在腹腔镜中的喷雾装置)也是所针对的,以选择性地引导包含西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的组织生物粘合剂的喷雾施用。Trumbull, H. R., Laparoscopic Sealant Applicator. 美国专利 No. 6,228,051(引用在此作为参考)。作为替代选择,适合经由导管用在内窥镜或荧光镜装置中的喷雾管或装置也是所针对的,以选择性地引导包含细胞抑制性药物化合物(例如西罗莫司或其类似物)的液体或凝胶介质喷雾或流动到手术部位。

本发明针对能够向有关区域(即,例如开放或封闭性手术部位)递送多种液体和凝胶基质、包括热塑性聚合物的腹腔镜装置,包含细胞抑制性与抗增殖药物(即,例如西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物)、生物活性剂和/或水不溶性热塑性聚合物。在一种实施方式中,本发明针对使用在退出管状延伸杆室后气溶胶化的气体压力下喷射包含西罗莫司和/或西罗莫司类似物的喷雾的装置。Fujita et al., Method For Remote Delivery Of An Aerosolized Liquid. 美国专利 No. 5,722,950 (引用在此作为参考)。作为替代选择,可以借助穿过所植入的内科-外科管壁的狭缝生成喷雾,所述植入管例如气管、胸部或套管导管。优选地,喷雾可以是气溶胶、粗喷雾或液体流,这取决于穿过管壁进入管腔的冲孔的数量和大小。Sheridan D., Medico-Surgical Tube Including Improved Means For Administering Liquid Or Gas Treatment. 美国专利 No. 5,207,655 (引用在此作为参考)。在一种实施方式中,本发明针对喷雾尖端 71,其中介质从小口 72 喷出(见图 6)。优选地,所述喷雾 71 包含路厄锁 73,从而实现与任意标准医用连接器的相容性。

在腹腔镜或关节镜检查程序期间可以使用示范性内窥镜轴 44 (图 7),包含可见的光学纤维 48 和第一腔 47 与第二腔 46。第一腔 47 能够用于操作手术切割工具(未显示),第二腔 46 能够用于利用内窥镜

递送导管 43 向手术部位给予西罗莫司与西罗莫司类似物 12。

在另一种实施方式中，导管包含手术切割装置和包含西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的介质递送所共用的腔。在一种实施方式中，西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类似物可以以液体喷雾、可倾倒液体、可挤压液体、泡沫、凝胶、水凝胶或材料片的形式给药。在另一种实施方式中，西罗莫司化合物是如本文所述的微粒形式。在一种实施方式中，包含所述微粒的介质通过减少腹腔镜或关节镜检查程序后瘢痕组织形成来减少手术后并发症。

在另一种实施方式中，将内窥镜递送导管插入器官腔 46，向封闭性手术部位递送介质。图 8 显示一种典型内窥镜递送导管的实施方式。使雌性路厄锁适配器 81 与贮器（未显示）连接，允许包含西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类似物的介质流过导管腔 82，在侧面端口 83 退出导管。

本发明针对包含向开放性手术部位倾倒介质的方法。在一种实施方式中，从手持式容器倒出液体介质，其中柔韧性管能够引导液体介质的流动。优选地，所述手持式容器包括但不限于瓶子、平皿或混合托盘。在另一种实施方式中，通过遥控或医疗助手手动可以使固定容器倾斜，从中倒出液体介质。优选地，所述固定容器包括但不限于带有控制介质流动的阀门的施药管。在另一种实施方式中，将介质从管子施用至开放性手术部位。在另一种实施方式中，通过挤压挤压瓶施用介质。

生物粘合剂

本发明的一个方面针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的生物粘合性介质。优选地，生物粘合性介质的不同实施方式包含被设计用在活生物体内部的生物相容性与生物降解性贴剂。在一种实施方式中，生物粘合性贴剂历经至少 1 天至 6 个月的时间释放恒定剂量的化合物。本领域技术人员将认识到，这种实施方式优于大多数目前用于皮肤表皮层的常规透皮贴剂。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信生物粘合性贴剂将比施用局部作用短时间的外用药物更快地愈合伤口。另

外，长效生物粘合性贴剂没有为多种敷料变化而加入更多药物的不便和成本。一些生物粘合剂是利用如上所定义的液体给药工艺来施用的。

本发明的一种实施方式针对这样一种生物粘合剂，它包含西罗莫司与西罗莫司类似物与包含牙釉质基质的伤口愈合剂的组合。Gestrelus et al., Matrix Protein Compositions For Wound Healing. 美国专利 No. 6,503,539 (引用在此作为参考)。作为替代选择，Liquiderm™ 粘合剂和 Dermabond® 外用皮肤粘合剂 (Closure Medical Corporation) 也是与本发明相容的。Dermabond® 粘合剂已知是封闭切口和裂口中缝线和钉的重要代用品。Liquiderm™ 粘合剂被刷在伤口上，密封伤口以防灰尘和病菌，由此创建愈合环境。

本发明的一种实施方式针对这样一种生物粘合剂，在戊二醛溶液中包含西罗莫司与西罗莫司类似物、和由血红蛋白与白蛋白混合物组成的粘合性材料。优选地，涂层充当控制化合物释放的存储，提供手术后的外部血管结构支撑。Ollerenshaw et al., Vascular Coating Composition, 美国专利 No. 6,372,229 (引用在此作为参考)。

本发明的一个方面针对采用包含西罗莫司与西罗莫司类似物的生物粘合剂的吻合方法。生物粘合剂已知可用于吻合术。Black et al., Sutureless Anastomotic Technique Using A Bioadhesive And Device Therefore, 美国专利 No. 6,245,083 (引用在此作为参考)。不过，用西罗莫司与西罗莫司类似物浸渍生物粘合剂以减少手术后瘢痕形成是新颖的。

在一种实施方式中，本发明针对采用生物粘合剂连接器官的方法，至少一只器官具有内腔，所述生物粘合剂包含交联的蛋白质材料和这样一种化合物，选自由西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物组成的组。优选地，器官被保持同位（也就是用手或手术装置），利用本发明浸渍有化合物的生物粘合剂将器官连接在一起。通过切割器官壁产生小孔，可有利于这种连接，以允许向一只器官引入另一个。当小孔保持在一起时，在施用本发明生物粘合剂的两只器官的界面形成吻合部位。例如，利用可扩充的气囊可以使装置附着于每一器官，气囊在

充气时在器官内变得稳定。可扩充的气囊可以借助延伸穿过小孔的装置附着于彼此。因此，动脉切开部位被扩大，同时保持所要吻合的器官在施用生物粘合剂时接触。所用生物粘合剂的量足以密封所连接的器官，以便小孔互通，由此使液体和化合物能够从一只器官通过小孔移动至另一只。一旦生物粘合剂定型，两只器官的腔可以通过所连接的小孔来互通。

本发明针对适用于吻合术的生物粘合剂，它是无毒的，具有粘合生物组织的能力，快速达到稳定（通常在约 30 秒至约 5 分钟内），优选地在湿润条件中定型，粘结生物组织与合成材料，提供足以使经历吻合连接的器官稳定的强度。优选地，本发明针对用于吻合术的包含西罗莫司与西罗莫司类似物的生物粘合剂组合物，其中所述组合物由蛋白质材料和交联剂组成。Kowanko N., Adhesive Composition And Method, 美国专利 No. 5,385,606（引用在此作为参考）。'506 生物粘合剂组合物含有两种组分：i) 27-53 重量%蛋白质材料；和 ii) 二-或多-醛，重量比为每 20-60 份蛋白质含有 1 份。为了生产生物粘合剂，混合这两部分，在所要粘结的表面反应。粘结形成是迅速的，一般仅需一分钟即可完成。所得粘连是强大的，能够提供撕扯强度在 400-1300g/cm²之间的粘结。

另一种与本发明相容的适合生物粘合剂是这样制备的，缩合二元羧酸与含硫氨基酸或其衍生物之一。这些产物含有反应性硫醇 SH 官能，它可以氧化生成二硫桥，得到可能或者可能不交联的聚合物。Constancis et al., Adhesive Compositions For Surgical Use. 美国专利 No. 5,496,872（引用在此作为参考）。

本发明的一种实施方式针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的双组分生物粘合剂的挤出。在一种实施方式中，本发明涉及利用生物粘合剂以对边或端边方式连接或吻合管状器官。例如，可以通过具有混合尖端的挤出装置施用'506 专利的双组分生物粘合剂。在一种实施方式中，将生物粘合剂挤出到开放手术区域中两只器官的界面上，其中医务人员可以自由开放地接近吻合部位。在另一种实施方式中，可以

借助通过内窥镜引导的导管施用生物粘合剂（见下）。

以进行冠状旁路手术为例，可以例证吻合术实施方式的细节。本发明的一种实施方式针对内部乳房动脉（下称“IMA”）、也称内部胸动脉与左冠状动脉分支吻合的方法，包含：i)从胸壁分离 IMA；ii)在预吻合部位近侧位置钳住；iii)在预吻合部位远侧切开所述 IMA；iv)升高宿主动脉；v)切开所述 IMA，从而创建第一小孔；vi)分离所述宿主动脉；vii)切开所述宿主动脉，从而创建第二小孔；viii)在所述 IMA 中插入双气囊导管，以便所述导管穿过所述第一小孔，伸入所述第二小孔；ix)向所述宿主动脉内所述导管的第一气囊充气，以便使所述第二小孔稳定；x)定位所述第一和第二小孔，以便它们正好并列；xi)向所述 IMA 内所述导管的第二气囊充气，以便使所述第一小孔稳定；xii)在所述并列第一与第二小孔周围施用包含西罗莫司与西罗莫司类似物的生物粘合剂，以便达到足以维持吻合的强度；xiii)从所述吻合处除去所述导管；和 xiiii)结扎所述吻合处。

本发明的一种实施方式针对包含水凝胶（见下）和这样一种化合物的生物粘合性贴剂，选自由西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物组成的组。在临床背景中，医务人员将向伤口施用含有化合物的贴剂，用绷带覆盖之。绷带维持水凝胶与伤口接触，防止水凝胶干燥。作为替代选择，细胞抑制性与抗增殖化合物（即，例如西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物）可以直接掺入水凝胶中或者附着于微粒，其中所述微粒驻留在水凝胶内。在一种实施方式中，包含微粒的生物粘合剂提供所述化合物的控制释放介质。

生物粘合剂已知包含纤维蛋白胶、氰基丙烯酸酯、polycarbophil 钙、聚丙烯酸、明胶、羧甲基纤维素、天然树胶（例如卡拉牙胶和黄蓍胶）、藻胶、壳聚糖、羟丙基甲基纤维素、淀粉、果胶或其混合物。作为替代选择，粘合剂可以与由聚乙烯和矿物油组成的烃凝胶基质组合，具有经过预先选择的 pH 水平，以维持凝胶稳定。

在一种实施方式中，将粘合性凝胶调节至预先选择的 pH，其中凝胶包含微囊。然后将粘合性生物凝聚系统在递送活性成分的条件下置

于手术部位中。

泡沫

本发明的一个方面针对包含泡沫和西罗莫司与西罗莫司类似物的介质。本领域熟知泡沫介质一般是从以前制造的水凝胶或凝胶生产的。因此，本领域技术人员将理解，本文公开的任意水凝胶介质都可以转化为对应的泡沫介质。很多不同的泡沫组合物是本领域已知的，因此，下文仅打算作为一种由本发明所针对的泡沫的实例。本发明不打算受这种类型泡沫的限制。

本发明的一种实施方式针对包含水可溶胀性聚合物凝胶和西罗莫司与西罗莫司类似物的泡沫，它是这样生产的，借助冻干用水溶胀的凝胶的一般过程，或者向凝胶内部引入气泡。优选地，包含向凝胶内部引入气泡的制备泡沫的方法包括如下列文献所公开的过程：英国专利 No. 574,382、日本专利未决公开 No. 平 5-254029、8-208868 与 8-337674 和日本未审专利公报 No. 平 6-510330 等。确切而言，当本发明水可溶胀性凝胶泡沫是借助下列过程制备的时，得到这样一种水可溶胀性聚合物凝胶泡沫，与那些出版物所公开的那些泡沫相比，具有更高的水可吸收性和更高的稳定性。

一种制备泡沫的方法的实例包含：i) 向包含这样一种化合物的凝胶内部引入气泡，选自由西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物组成的组，ii) 向酯化多糖溶液或聚胺溶液引入气泡，以便发生发泡，和 iii) 使所述发泡溶液分别与所述聚胺溶液或所述酯化多糖接触，导致胶凝化。在另一种实例中，方法包含：i) 向酯化多糖与聚胺的混合溶液引入气泡，以便发生发泡，和 ii) 完成胶凝化。

在另一种实施方式中，制备泡沫的方法包含：i) 向能够发泡的包含这样一种化合物的溶液引入气泡，选自由西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物组成的组，和 ii) 加入发泡剂，以便生成水不溶性气体和发生发泡。优选地，所述气体生成来自加热或化学反应，例如但不限于使用碳酸铵、偶氮二甲酰胺、对-甲苯磺酰肼、丁烷、己烷和乙醚。任意制备泡沫的方法可以进一步包含机械搅拌该溶液，由此将所送入

的气体扩散至水溶液中发泡，等等。

任意制备泡沫的方法可以进一步包含离子型或非离子型表面活性剂（即“表面活性试剂”），它是在必要时产生气泡的试剂，目的是使泡沫稳定。在一种实施方式中，离子型表面活性剂例如包括阴离子型表面活性剂，例如硬脂酸钠、十二烷基硫酸钠、 α -烯磺酸盐和磺基烷基酰胺；阳离子型表面活性剂，例如烷基二甲基苄基铵盐、烷基三甲基铵盐和烷基吡啶鎓盐；和两性表面活性剂，例如咪唑啉表面活性剂。在另一种实施方式中，非离子型表面活性剂例如包括聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基苯基醚、甘油脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯等。

低分子量表面活性剂已知刺激活组织或生理活性物质（即酶等）和使其变性。优选地，本发明的泡沫实施方式针对无毒的表面活性剂。本发明所针对的泡沫包含无毒的表面活性剂，它是聚集在气泡表面的复合分子的集合。优选地，这类表面活性剂包括但不限于食用泡沫中的脂肪或蛋白质或者修面霜中的化学添加剂。尽管没有必要理解发明，不过相信表面活性剂通过保持气泡隔离和排斥它们表面上的水、从而防止表面张力瓦解泡沫结构来发挥作用。从手持式气罐中喷出的泡沫能够随着空气进入喷雾，扩充至液体体积的约 100 倍。泡沫之于液体的优点是泡沫随着扩充过程的发生，填充小缝和其他难以到达的隐藏空间。

尽管没有必要理解发明，不过相信酯化多糖本身表现两亲性质，充当使气-液界面稳定的气泡产生剂。所以，在一些实施方式中，表面活性剂在酯化多糖的存在下可能不是必要的。由于酯化多糖除了两亲性质以外还具有反应性，酯化多糖可以被称为“反应性表面活性剂多糖”。

在一些实施方式中，表面活性剂也可以是但不限于蛋白质，例如白蛋白、明胶或白蛋白、或者卵磷脂。

在一种实施方式中，制备泡沫的方法进一步包含加入气泡稳定剂。优选地，气泡稳定剂包括但不限于高级醇，例如十二烷基醇、十四烷

醇或十六烷醇；氨基醇，例如乙醇胺；水溶性聚合物，例如羧甲基纤维素；等等。作为替代选择，气泡稳定剂可以是多糖，包含天然多糖，例如琼脂糖、琼脂胶、直链淀粉、支链淀粉、arabinan、isolichenan、curdlan、琼脂、角叉菜胶、gellan 胶、黑曲霉多糖和昆布糖。尽管没有必要理解发明，不过相信气泡稳定剂防止气泡在交联完成之前的消失。

在一种实施方式中，本发明针对包含泡沫和这样一种化合物的加压气罐，例如但不限于西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物。正如图 9 所描绘的，加压气泡气罐 80 具有常见的圆柱体。泡沫气罐 80 包括与其偶联的可移动分配阀门 75，通过手指孔 62 可以摸到。阀门 75 是按照常规制造工艺构造的，限定了向上延伸的阀门通道 76 和侧向延伸的突起 77。阀门 75 经过操作可以通过阀门通道 76 排放加压泡沫内容物。常见的圆锥形帽 60 在其顶端限定了喷嘴孔 61 和向下延伸的喷嘴通道 65。阀门 75 也部分延伸至帽 60 内的喷嘴通道 65。

凝胶

水凝胶介质包含亲水性聚合物共价性或离子性交联的三维网络，它通过溶胀和达到平衡来相互作用于水溶液。可以在制造过程期间向水凝胶介质加入化合物，例如但不限于西罗莫司与西罗莫司类似物。水凝胶介质技术涵盖很多类型的组合物，因此，术语“水凝胶”不表示任意特定的组合物，而是确定了具有特定性质的组合物。例如，通过提供物理屏障或者通过药物与水凝胶的化学附着，水凝胶可以提供包括在其中的药物化合物的控制释放。

水凝胶主要是以具有在水溶液中溶胀的能力为特征的。溶胀比和溶解度受到水凝胶的特定组成的控制。溶胀比越高，附着于或包含在水凝胶内的掺入化合物的释放速率越大。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信高溶胀比导致更开放的水凝胶内结构和更接近地模拟活组织，因此有利于水凝胶与组织之间的扩散过程。高溶胀比也涉及水凝胶组合物的总体亲水性，提供更好的吸收性质。

在一种实施方式中，本发明针对具有提供化合物的控制释放能力

的水凝胶基质，它是这样制备的：i) 在 4°C 下向 750ml 双蒸水加入肝素 (400mg, 0.036mmol)；ii) 在 4°C 下向 1.0ml 双蒸水加入人血清白蛋白 (550mg, 0.0085mmol)；和 iii) 在 4°C 下向 250ml 双蒸水加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 (即 EDC 溶液, 94mg)。将肝素溶液以及 1ml 白蛋白溶液首先混合在含有小搅拌杆和所需浓度化合物 (即, 例如西罗莫司) 的 2ml 聚乙烯-聚丙烯注射器内。随后, 加入 EDC 溶液, 形成最终的混合物。所有步骤都是在 4°C 下进行的。

24 小时后, 将注射器置于甲苯中, 随着溶胀从注射器中除去水凝胶。从注射器中挤出白蛋白-肝素水凝胶后, 然后用磷酸盐缓冲盐水平衡水凝胶, 以除去未偶联的材料。

通过改变基质中的肝素含量, 可以控制所附着的化合物的释放速率。

本发明的一种实施方式针对水凝胶层压品, 包含西罗莫司与西罗莫司类似物和交联的亲水性-粘合性聚合物。这类组合物形成吸收性产品, 例如绷带。优选地, 水凝胶聚合物一般是合成的聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯、丙烯酸酯和异丁烯酸酯及其共聚物。Kundel, Hydrogel Laminate, Bandages and Composites And Methods For Forming The Same, 美国专利 No. 6, 468, 383 (引用在此作为参考)。作为替代选择, 与本发明相容的水凝胶可以这样生成, 交联碳水化合物、例如葡聚糖与马来酸或者透明质酸与聚氯乙烯。Kim et al., Dextran-Maleic Acid Monoesters And Hydrogels Based Thereon. 美国专利 No. 6, 476, 204; Giusti et al., Biomaterial Comprising Hyaluronic Acid and Derivatives Thereof In Interpenetrating Polymer Networks (IPN). 美国专利 No. 5, 644, 049 (均引用在此作为参考)。

另一种实施方式针对包含能够控制释放西罗莫司与西罗莫司类似物的透明质酸的水凝胶介质。尽管这些组合物被公开作为外用的和可注射的聚合物溶液, 不过本发明针对水凝胶内的透明质酸聚合物溶液, 在体内定时释放化合物, 例如但不限于西罗莫司与西罗莫司类似物。Drizen et al., Sustained Release System. 美国专利 No. 6, 063, 405

(引用在此作为参考)。

本发明所针对的一个方面包含包含西罗莫司或西罗莫司类似物的水凝胶介质，其中所述水凝胶具有受控制的胶凝化时间。在一种实施方式中，水凝胶是由一种或多种合成和/或天然水溶性聚合物、和一种或多种含有或释放二价或多价阳离子的化合物制成的。至少一种聚合物单体是酸或其盐，能够与二价或多价阳离子反应生成分子间聚合物离子交联。这类水凝胶涉及组织培养骨架的用途已有详细讨论。Ma P. X., *Ironically Crosslinked Hydrogels With Adjustable Gelation Time*. 美国专利 No. 6,497,902 (引用在此作为参考)。具体而言，受控制的胶凝化时间被教导是下列因素的函数：i) 阳离子溶解度；ii) 阳离子浓度；iii) 含有阳离子的化合物的混合物/比例；iv) 聚合物浓度；和 v) 胶凝化温度。

在一种实施方式中，本发明针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的水凝胶向开放性手术部位的给药。在另一种实施方式中，本发明针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的水凝胶经由导管向封闭性手术部位的给药（也就是在腹腔镜检查程序期间），所述水凝胶在与活组织接触后转变为凝胶。在一种实施方式中，胶团水凝胶内核充当西罗莫司与西罗莫司类似物的贮器。在另一种实施方式中，水凝胶包含附着于西罗莫司与西罗莫司类似物的微粒。本发明所针对的西罗莫司与西罗莫司类似物在药理学上有效减少瘢痕组织和提高伤口或手术切口愈合。

本发明的一种实施方式针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的控制释水凝胶介质，它是通过交联一种蛋白质（即白蛋白、酪蛋白、纤维蛋白原、 γ -球蛋白、血红蛋白、铁蛋白和弹性蛋白）与一种多糖（即肝素、类肝素、硫酸软骨素和葡聚糖）而生成的。调节化合物从水凝胶介质中释放的决定性因素是：i) 凝胶组成；ii) 交联度；和 iii) 凝胶表面处理。具体而言，已知水凝胶可释放的化合物包括激素、细胞抑制剂、抗生素、肽、蛋白质、酶和抗凝剂。Feijen J., *Biodegradable Hydrogel Matrices For the Controlled Release Of*

Pharmacologically Active Agents. 美国专利 No. 4,925,677 (引用在此作为参考)。作为替代选择,通过在聚合物交联之间插入可水解的间隔剂,本发明所针对的化合物从水凝胶介质中的控制释放是可能的。在一种实施方式中,针对修改水凝胶降解速率,以提供1天至6个月的溶解速率。Hennink et al., Hydrolyzable Hydrogels For Controlled Release. 美国专利 No. 6,497,903 (引用在此作为参考)。

作为替代选择,水凝胶介质本身可以充当化合物贮库,其中扩散作用创建化合物向周围组织的定时释放递送。Kennedy et al., Semisolid Therapeutic Delivery System And Combination Semisolid, Multiparticulate, Therapeutic Delivery System. 美国专利 No. 6,488,952 (引用在此作为参考)。在一种实施方式中,本发明针对包含脂质体的水凝胶,所述脂质体包含共价附着于医用装置、例如伤口敷料的西罗莫司与西罗莫司类似物。优选地,本发明所针对的水凝胶介质包含这样一种材料,选自由明胶、果胶、胶原和血红蛋白组成的组。DiCosmo et al., Compound Delivery Via Therapeutic Hydrogels, 美国专利 No. 6,475,516 (引用在此作为参考)。在一种特定的实施方式中,水凝胶包含含有西罗莫司或西罗莫司类似物的微粒。

本发明的一种实施方式针对提供包含导管的医用装置的方法,所述导管能够将包含西罗莫司与西罗莫司类似物的水凝胶放置在封闭性手术部位。Sahatjian et al., Compound Delivery, 美国专利 No. 5,674,192 (引用在此作为参考)。优选地,所述水凝胶包含被设计为伤口愈合剂的第二化合物,例如但不限于牙釉质基质。Gestrelius et al., Matrix Protein Compositions For Wound Healing, 美国专利 No. 6,503,539 (引用在此作为参考)。

本发明的一个方面针对热性-可逆性凝胶技术,该技术基于由聚氧乙烯和聚氧丙烯单元制成的生物相容性泊咯沙姆的使用。优选地,这些泊咯沙姆包含任意在商标 Pluronic[®]或 Tetronics[®]下销售的聚合物或共聚物。Tetronics[®]凝胶-生成性大分子单体含有四个共价连接的

聚合嵌段，其中至少一个聚合嵌段是亲水性的，通过共同的可交联基团连接，被公开为一种热胶凝性药物递送装置。Pathak 等的美国专利 No. 6,410,645（引用在此作为参考）。这些凝胶被讨论为具有热敏性和亲脂性，可以用于给予药物和组织涂层供医药应用。其他具有疏水性聚合嵌段的 Tetronics® 多元醇已知也是药物递送装置。Haslam 等的美国专利 4,474,751、4,474,752、4,474,753 和 4,478,822（均引用在此作为参考）。

在一种实施方式中，泊咯沙姆 407（即 Pluronic® F-127）是主要成分，能够被制成多种具有特定物理与化学性质的制剂。热性-可逆性凝胶的最显著的物理特征是在升温至体温后从液体变为凝胶的能力。这种特征允许以液体状态处理聚合物产品，并且在患者机体之中或之上转化为所需固体状态（即凝胶）。一种以液体状态给予热性凝胶的特定优点包括在适当位置胶凝化之前模制为机体/组织轮廓。因而，热性凝胶维持与组织表面接触，充当物理保护屏障，另外充当药物向邻近组织递送的载体。通常，热性凝胶是由已知无毒性、无刺激性和药理惰性的材料构成的。进而，热性凝胶在体内溶解，被正常排泄过程清除。

本发明针对包含附着于微粒的西罗莫司与西罗莫司类似物的生物相容性热性凝胶介质。在一种实施方式中，微粒能够控制西罗莫司与西罗莫司类似物的释放。在一种实施方式中，热性凝胶介质包含聚合物凝胶，例如但不限于 Flogel®（Alliance Pharmaceutical Corp）。优选地，以冷却的液体向组织和器官施用聚合物凝胶，例如 Flogel®，随着升温至体温固化为凝胶，创建保持微球在适当位置的物理屏障，同时热性凝胶和微球发生生物腐蚀，释放细胞抑制性化合物，以便防止过多瘢痕组织。

干凝胶

本发明的一个方面针对包含西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的介质的长期控释装置和方法。在一种实施方式中，该介质包含干凝胶，以商业上可获得的产品 Xerocell™（Gentis, Berwyn, PA）为例。

干凝胶包含大量遍布在玻璃状基质中的微观空气泡。在一种实施方式中，本发明针对包含干凝胶和西罗莫司、他克莫司和/或西罗莫司类似物的控释介质。优选地，干凝胶以历经大约几小时至一年以上的控释行为实现完全的控制。

本发明的一个方面针对包含将包含西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的干凝胶放置在手术部位或附近的方法。在一种实施方式中，所述手术部位在干凝胶之上和周围愈合。在一种实施方式中，干凝胶提供西罗莫司、他克莫司和/或西罗莫司类似物的控制释放，以便减少手术瘢痕和/或粘连组织形成。

手术敷料/带

本发明的一个方面针对包含介质和西罗莫司与西罗莫司类似物的手术敷料和手术带。这类敷料和带的说明性实例包括但不限于材料片、手术药签、纱布垫、封闭条、压缩绷带、手术带等。例如，本发明的一种实施方式针对层压复合材料，包含第一非编织纤维层、弹性层、熔吹粘合纤维层和第二非编织纤维层，其中所述复合材料包含浸渍在所述第二非编织层中的西罗莫司与西罗莫司类似物。Menzies et al., Laminated Composites, 美国专利 No. 6,503,855 (引用在此作为参考)。

在一种实施方式中(图10)，本发明针对生物相容性材料片或网，包含浸渍(即附着)、涂覆或放置于材料片或网的西罗莫司与西罗莫司类似物。这类材料片可以被放置在内部机体组织之间，以防止手术后粘连和/或瘢痕组织的形成。在一种实施方式中，材料片是生物降解性的(SurgicelTM, Johnson & Johnson)。在另一种实施方式中，所述材料片构成手术缝线。在另一种实施方式中，所述材料片构成手术钉。在另一种实施方式中，所述材料片构成眼扣。在另一种实施方式中，所述材料片构成圆柱管。

在一种实施方式中，本发明针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物介质的湿敷产品。优选地，这些敷料由具有聚氨酯凝胶内核的柔韧性膜组成。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信湿敷产品减少硬痂

的形成，减少瘢痕形成的可能性。例如，这些敷料可以包括但不限于目前作为 Elastoplast[®] (Active Gel Strips; Beiersdor, Inc.) 上市的那些。

在一种实施方式中，本发明针对由硅酮与聚四氟乙烯 (PTFE) 的独特掺合物和西罗莫司与西罗莫司类似物介质生成的半透膜。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信 PTFE 提供内部强化机理，由此产生非常薄的软硅酮片，具有显著增强的物理强度。例如，这些敷料可以包括但不限于目前作为 Silon-IPN[™] (Bio Med Sciences) 上市的那些。

在一种实施方式中，本发明针对包含半透薄膜背衬上聚氨酯膜-基质和西罗莫司与西罗莫司类似物的敷料。优选地，亲水性膜含有清洁剂、增湿剂和超吸收性淀粉共聚物。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信排除了在敷料变化期间手动清创和清洁的需要，减少了患者的不适和敷料变化的时间与成本。例如，这些敷料可以包括但不限于目前作为 PolyMem[®] (Ferris Mfg., Inc.) 上市的那些。

在一种实施方式中，本发明针对包含西罗莫司与西罗莫司类似物的封闭条。优选地，所述皮肤封闭可用在提供腹内手术后皮肤封闭的方法中。作为替代选择，这些封闭可以用于任意传统缝线或者涂有西罗莫司与西罗莫司类似物的缝线。尽管没有必要理解发明的机理，不过相信本发明所针对的皮肤封闭的优点是：i) 更低的感染率和总发病率；ii) 更低的成本；iii) 与常规方法相比在手术室内的时间的减少；和 iv) 外来体性肉芽肿、绞窄、组织坏死和蜂窝织炎的避免。Pepicello et al., Five Year Experience With Tape Closure Of Abdominal Wounds. Surg Gynecol Obstet 169: 310-4 (1989)。

标记剂

本发明针对向本文所讨论的任意介质掺入任意颜色作为标记剂。在一种实施方式中，所需有色介质包含标记物，其中包含有色染料或染料，例如蓝色染料“亮蓝 R”，也称“库马斯[™]亮蓝 R-250”（作为“Serva Blue”分布，Serva）。所得介质具有蓝色，与体积组织颜色形成良好的反差，使容易在手术期间看见介质。在另一种实施方式中，

本发明针对由两种包含西罗莫司与西罗莫司类似物的液体构成的凝胶、薄膜或喷雾，当一起喷雾时固化形成明亮颜色材料，历经约一周逐渐分解。

本发明的一种实施方式针对提供具有有色标记剂的生物相容性与生物降解性微球或水凝胶的方法，以便医务人员能够充分覆盖可能形成瘢痕组织和/或粘连的预定区域。

本发明也针对向本文所讨论的任意介质掺入射线不透性标记物。在一种实施方式中，所述射线不透性标记物包含一种钡化合物。在一种实施方式中，所述射线不透性标记物是用 X-射线光谱学可视化的。

就本文所述的任意应用而言，已经描述过的一种或多种细胞抑制性抗增殖剂的全身应用可以联合采用，以进一步最小化瘢痕组织的产生。全身应用可以是借助口腔、注射或者任意其他熟知的将化合物以全身方式置于人体内的手段。

尽管本文讨论了仅仅某些化合物的用途，例如西罗莫司与西罗莫司类似物和能够与 mTOR 蛋白结合和/或中断细胞周期 G0 或 G1 期的那些，不过应当理解，可以提供补充性药物化合物，以改善患者的结果。具体而言，可以加入抗生素和/或止痛剂和/或抗炎剂，以防止感染和/或减少疼痛。进一步理解，如果也作为常规给药方式给予西罗莫司与西罗莫司类似物，任意联合使用西罗莫司与西罗莫司类似物和至少一种补充性药物化合物的患者可以具有改善了的反应。

鉴于上述教导，各种其他修饰、调整和替代设计当然也是可能的。因此，此时应当理解，在所附权利要求的范围内，可以以不同于本文具体所述的方式实施发明。

实验

下列实施例起到阐述本发明某些优选实施方式 and 方面的作用，不被解释为限制其范围。

在下列实验内容中，采用下列缩写：g（克）；mg（毫克）； μ g（微克）；M（摩尔）；mM（毫摩尔）； μ M（微摩尔）；nm（纳米）；

L (升); ml (毫升); μ l (微升); $^{\circ}$ C (摄氏度); m (米); sec (秒)。

实施例 I

疏水性化合物的控释微球

本例描述能够以控释方式给予西罗莫司的微球的生产。

按照 Vook 等的美国专利 No. 6,447,796 (引用在此作为参考) 制备控释微球药物组合物, 它是无突发的, 提供西罗莫司化合物历经 24 小时至 100 天的持续程序化释放。通过使用末端-封端与未封端的生物相容性、生物降解性聚(交酯-共-乙交酯)共聚物 (PLGA), 这些微球特别适合于疏水性药物。末端-封端的聚合物具有被官能化为酯的末端残基, 未封端的聚合物具有以羧酸存在的末端残基。

本例所针对的 PLGA 共聚物的分子量为 10 至 100kDa, 比例为 50:50, 不过本领域技术人员将理解, 其他比例也是可能的。简而言之, 利用熟知的溶剂蒸发工艺来制备西罗莫司/PLGA 微球, 每 100mg PLGA 有 0.1 - 2.0mg 西罗莫司。预期蒸发工艺导致微球内核负载率是理论最大值的 10%、20%、40%和 50%。进行经验测试, 以测定导致这些所预言的内核负载效率的、西罗莫司与 PLGA 共聚物浓度的适当比例。

例如, 有用的方案如下:

- 1) 预加热水浴至 15°C 。
- 2) 在蒸馏水中制备 1%聚乙烯醇溶液。
- 3) 在二氯甲烷-饱和的蒸馏水中制备 1%聚乙烯醇溶液。
- 3) 在 3.5g 二氯甲烷中共同溶解适量西罗莫司和 PLGA。
- 4) 向 25ml 1%聚乙烯醇在二氯甲烷-饱和的蒸馏水中的溶液加入 PLGA-西罗莫司溶液。
- 5) 在 50ml 离心管中, 将混合物在 10,000rpm 下均质化 30 秒。
- 6) 向 500ml 1%聚乙烯醇的蒸馏水溶液加入经过均质化的混合物。
- 7) 在 15°C 下, 在 650rpm 下搅拌 1/2 小时。
- 8) 在 25°C 下, 在 650rpm 下搅拌 4 小时。
- 9) 过滤收集微球。

10) 洗涤所收集的微球。

10) 真空干燥所收集的微球过夜。

预期微球所显示的平均直径范围在 2.5 - 200 μm 之间, 优选在 4.0 - 75 μm 之间, 更优选在 5.0 - 10.0 μm 之间。涉及内核负载能力的释放率预期为: i) 利用 10% 的内核负载率, 40.19% 的西罗莫司在 10 天内释放; ii) 利用 20% 的内核负载率, 71.58% 的西罗莫司在 6 天内释放; iii) 利用 40% 的内核负载率, 48.09% 的西罗莫司在 6 天内释放; iv) 利用 50% 的内核负载率, 39.84% 的西罗莫司在 6 天内释放。按照这种方法制备的含有西罗莫司的微球的给药可以借助本文针对的任意方法进行。

实施例 II

脂质体包封

本例描述制备包封西罗莫司的脂质体的方法。

从卵磷脂酰胆碱 (EPC) 和胆固醇 (Ch) (比例 4:3) 制备多层囊 (即脂质体)。具体而言, 在氮气氛下干燥 EPC (14.4mg = 18.3 μmol)、5.6mg 胆固醇 (13.7 μmol) 与 0.1mg 西罗莫司在非极性有机溶剂、例如二氯甲烷或氯仿中的混合物, 将得到前脂质体脂质膜。然后转化所得干燥脂质膜为包封西罗莫司的多层囊的脂质体混悬液如下, 用 1ml 等渗磷酸盐缓冲液 pH 8.1 水合干燥脂质膜, 在配制期间平稳摇动。最后, 向混悬液加入 1% wt/体积的山梨糖醇, 山梨糖醇与磷脂的摩尔比为 3:1。

最终的脂质体混悬液然后直接浸入变性乙醇中, 在 -25 $^{\circ}\text{C}$ 下冷冻干燥。在冷冻干燥前后西罗莫司与 1ml 脂质体混悬液的缔合率 (即包封效率) 预期为大约 80%。

实施例 III

水凝胶组合物

本例提供这样一种组合物, 其中西罗莫司被掺入到水凝胶中, 以便扩散释放西罗莫司。

这种水凝胶组合物将掺入和保留大量 H_2O , 最终在水性环境的存在下达到平衡含量。本文描述了甘油单油酸酯 (即 GMO), 不过本领域技

术人员将认识到,很多具有关于粘性/刚性的相似物理/化学性质的聚合物、烃组合物和脂肪酸衍生物都能够生产出出于本发明目的的水凝胶。

首先,将 GMO 加热至其熔点以上(即 40°C-50°C)。其次,加入温热的水类缓冲液(也就是电解质溶液),例如磷酸盐缓冲液或生理盐水,或者含有所需浓度任意如本文所讨论的西罗莫司混悬液或水溶性西罗莫司衍生物的半极性溶剂,生成三维水凝胶组合物。

选择 GMO 作为凝胶聚合物是有利的,原因是它的两亲性质。具体而言, GMO 将提供主要为脂质类的水凝胶,由此掺入亲脂性化合物,例如西罗莫司。

在室温下(即 20°C-25°C),这种水凝胶将存在由大约 5%-15% H₂O 和 95%-85% GMO 组成的层状相中。这种层状相是适度粘性的流体,容易操作、倾倒和注射。不过,当这种水凝胶暴露于生理温度和 pH 时(也就是大约 37°C 和 pH 7.4),产生由大约 15%-40% H₂O 和 85%-60% GMO 组成的立方相(也就是液体结晶性凝胶),预期具有大约 35-40 重量%的平衡水分(也就是在过量水存在下的最大水分)。这种立方相是非常粘的,将超过 1.2 百万厘泊(cp)。

实施例 IV

热可逆性凝胶

本例证明西罗莫司可以被掺入到具有足以控制释放的内部胶团组分的热可逆性凝胶聚合物组合物中。

这种聚合物组合物是以商标为 Flogel[®] (Alliance Pharmaceuticals; San Diego, CA) 的组合物为代表的,包含式 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_b(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_a(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_b\text{H}$ 的聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物,其中 a 是这样一种整数,以便根据羟基数量的测定,由 $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_a$ 代表的疏水性基质的平均分子量为至少约 900,优选至少约 2500,最优选至少约 4000。也可以生产相似的聚合物组合物,聚氧丙烯疏水性基质的平均分子量为约 4000,总平均分子量为约 12,000,含有氧乙烯基的量占共聚物总重量的约 70 重量%。优选的共聚物是三嵌段共聚物,含有两个聚氧乙烯嵌段,侧面与中心聚氧丙烯嵌段相接,上市销售的商标为

Pluronic® F-127 (BASF Corp, Parsippany, N. J.)。

本例中，将与西罗莫司混合的如本文所讨论的 Pluronic® F-127 置于水中，Pluronic® F-127 自我装配，以致除去聚氧丙烯基团与水之间的接触（也就是说，自我装配受到疏水效应的驱动）。这些经过自我装配的单元被称为胶团，西罗莫司药物分子被捕获其中。胶团的结构和它们之间的相互作用强烈地依赖于温度。随着温度因胶团组织化为三维立方矩阵而增加，注意到溶液粘度大大增加（即凝胶相形成）（见实施例 III）。加入改性聚合物可以控制这种胶凝化时间，包括但不限于纤维素衍生物。

将 Pluronic® F-127-西罗莫司溶液维持在+4°C 下直至备用。在将冷溶液放置在活组织之上或之中时，溶液将在组织表面胶凝化形成固体基质。在随后的基质受控溶解期间，西罗莫司将被缓慢释放到邻近环境中，以防止瘢痕组织和粘连形成。热可逆性凝胶的溶解速率可以受到化合物的控制，包括但不限于脂肪酸皂衍生物。预期胶凝化基质在给药后第一天期间开始溶解，在给药后二十一天后完全溶解。

实施例 V

纤维蛋白类微粒生物粘合剂

本例描述含有西罗莫司化合物的粉状纤维蛋白生物粘合剂的制备。具体而言，组合物包含含有纤维蛋白原-凝血酶基质和西罗莫司的微粒。这种方案需要制备两种独立的粉末（也就是纤维蛋白原粉末和凝血酶粉末），仅在使用前混合在一起。Heath et al., 美国专利 No. 6,113,948（引用在此作为参考）。

简而言之，第一粉末包含纤维蛋白原和蔗糖，第二粉末包含凝血酶、CaCl₂、西罗莫司和甘露糖醇。首先用 600mg 蔗糖配制纤维蛋白原。然后在下列条件下，利用带有收集容器的微型喷雾干燥机喷雾干燥所得组合物：

入口温度：100°C

出口温度：65°C

雾化压力：1.0 巴

雾化类型: Schlick 970/0

送料速率: 1g/min

预期最终赋形剂负载率为 20%，纤维蛋白原理论活性为 10mg/100mg。这表明纤维蛋白原的生物活性得以完全保留。

第二粉末是这样制备的，将 1g D-甘露糖醇溶于含有任意如本文所述可溶形式西罗莫司的 10ml 40mM CaCl_2 ，浓度足以达到 2mg/15cm² 组织表面的最终浓度。使用所得溶液再生 1 小瓶凝血酶。喷雾干燥条件在本质上与第一粉末相同，除了出口温度为 62°C、送料速率降低至 0.75g/min 以外。

凝血酶凝结测定法应当揭示 91.86 单位/100mg 的凝血酶活性，这将相当于 93 单位/100mg 的理论活性。这表明凝血酶的生物活性得以完全保留。

然后将第一与第二微粒粉末混合在玻璃小瓶中，放置在辊式混合机上达 20 分钟，形成 50:50 掺合物。然后向生物组织施用这种活化混合物。

实施例 VI

含有 PLGA 微球的双组分生物粘合剂

本例描述由蛋白类材料和交联剂组成的西罗莫司-洗脱性生物粘合剂组合物。

冻干新鲜的冷冻人血浆，得到干燥的血浆固体。然后，向这种固体加入水，生成含有 45 重量%固体的粘性溶液，得到溶液 A。然后向溶液 A 加入按照实施例 I 制备的西罗莫司-洗脱性微球。创建水性 10% (w/w) 戊二醛混合物，制备溶液 B。生物粘合性质可以这样测试，向所要键合的表面上轻微喷以两个矩形 (即 2.5cm x 2.5cm) 块的溶液 B。然后向表面涂以溶液 A 至厚度 1-2mm，再次喷以溶液 B。这种过程将导致溶液 A 与溶液 B 的重量比为 7:1。然后在溶液 A 施用约 10 秒内连接表面，固定直至完全愈合，一般为 15-60 秒，这依赖于温度和混合溶液 A 与溶液 B 的有效性。

如果颠倒溶液 A 和溶液 B 的施用顺序，或者如果同时施用溶液 A

和溶液 B, 或者如果在施用前不久预先混合溶液 A 和溶液 B, 那么预期观察到本质上相同的键合强度。西罗莫司洗脱可以这样测试, 将包括生物粘合剂层的样品放置在填充有 25ml 磷酸盐缓冲等渗盐水 (PBS: pH 7.4; 37°C) 的玻璃小瓶中。可以按照预定的间隔除去缓冲溶液, 向小瓶填充新鲜的 PBS。然后通过 1:1 氯仿混合, 提取所除去的 PBS 中的西罗莫司。分离氯仿, 通过聚乙烯熔融玻璃和 YLON+GL0.45 μ m 滤器 (Millipore) 过滤。可以借助 280nm 下的 UV 光谱一式三份测定西罗莫司的释放量, 与标准校正曲线比较。

实施例 VII

泡沫霜剂

本例描述含有西罗莫司的药物泡沫霜剂组合物。

在涡轮扩散器中合并下列成分, 生产霜剂: 西罗莫司 1%; 白凡士林 12%; 液体石蜡 74%; 白蜡 3%; 氢化蓖麻油 5%; 和甲基葡萄糖二油酸酯 5%。涡轮扩散器的运行将首先一起熔化凡士林、石蜡、葡萄糖和蜡组分, 在升温至 72°C 的同时缓慢搅拌。然后向混合物加入氢化蓖麻油, 然后用中心涡轮均质化器均质化。冷却至室温后, 向混合物加入西罗莫司, 然后在 500mmHg 的轻微真空下用涡轮扩散器均质化。将所得霜剂填充到适合的容器中。

实施例 VIII

泡沫霜剂气罐

本例描述西罗莫司泡沫霜剂施用气罐的填充要求和组合物。

每一气罐内的组合物

西罗莫司: 10mg

鲸蜡硬脂醇 USP: 160mg

矿物油 USP: 3640mg

正丁烷/丙烷/异丁烷混合物: 150mg

55:25:20 (Purifair™ 3.2)

在具有加热外套和搅拌叶片的第一不锈钢容器中, 使 3.2kg 鲸蜡硬脂醇 (USP) 熔化在 43.8kg 矿物油 (USP) 中至温度 65 $\pm$ 0.5°C, 同时搅

拌。在带有加热与冷却水套、搅拌叶片、刮刀和中心涡轮均质化器的第二不锈钢涡轮真空扩散器中,将29kg矿物油(USP)和按照实施例VII制备的4kg西罗莫司泡沫霜剂放置在一起。在轻微真空(500mmHg)和低速下搅拌30分钟,混合这两种组分。然后将上述鲸蜡硬脂醇的矿物油溶液冷却至45°C,加入到西罗莫司/矿物油混合物中,并且在轻微真空下连续搅拌另外10分钟,同时冷却混合物至室温。然后借助填充机将混合物细分到大约20,000只气罐中。然后将气罐用聚乙烯阀密封,填充推进气Purifair™ 3.2,在阀门中插入聚乙烯管,以有利于在按压阀门时递送完全。

实施例 IX

弹性泡沫

本例描述西罗莫司泡沫骨架化组合物的生产。

借助环打开聚合作用合成具有35/65摩尔组成的 ϵ -己内酯-乙交酯(PCL/PLGA)无规共聚物。Bezwada et al., Elastomeric Medical Device. 美国专利 No. 5,468,253 (引用在此作为参考)。加入二甘醇引发剂,调节浓度至1.15mmol/mol单体,得到干燥的聚合物,具有下列特征: i) 在25°C下,在六氟异丙醇中的内在共聚物粘度为1.59dL/g; ii) 根据质子NMR的PCL/PGA摩尔比为35.5/64.5,含有约0.5%残留单体; iii) 玻璃化转变温度和熔点分别为大约-10°C和65°C。

下面制备含有所需浓度西罗莫司的5% (w/w) 35/65 PCL/PGA 聚合物/1,4-二噁烷溶液如下,轻微加热至60±0.5°C,连续搅拌至少4小时,但是不超过8小时。溶液是在带有磁搅拌杆的烧瓶中制备的。然后利用干燥氮通过超粗孔隙率滤器(也就是Pyrex牌提取套管,带有熔融玻璃盘)过滤溶液,得到澄清均匀的溶液。

然后将溶液冻干,例如利用实验室规模的冻干器-Freezemobile 6 (Virtis™)。在干燥氮气氛下将冷冻干燥器预先设置在20°C,平衡大约30分钟。仅在真正开始循环之前将PCL/PGA聚合物溶液倒入模子中。玻璃模子是优选的,但是由任意下列材料制成的模子也是可行的: i) 1,4-二噁烷惰性的; ii) 具有良好的热传递特征; 和 iii) 具有容易

除去泡沫的表面。预期获得最好结果的玻璃模子或平皿重 620 克，光学玻璃厚 5.5mm，并且是圆柱形的，外部直径 21cm，内部直径 19.5cm。下面按顺序进行下列步骤，以制备 2mm 厚的泡沫片：

i) 将含有溶液的玻璃平皿小心放置（不倾斜）在维持在 20°C 的冻干器货架上。开始周期，保持货架温度在 20°C 达 30 分钟供热调节。

ii) 然后冷却货架至 -5°C，使溶液冷却至 -5°C。

iii) 在 -5°C 下冷冻 60 分钟后，施加真空，借助升华作用引发二噁烷的初级干燥；需要在 -5°C 真空下初级干燥大约一小时，以除去大多数溶剂。在这一干燥阶段结束时，真空水平通常将达到约 50mTorr 或以下。

iv) 下面，分两个阶段进行在 50mTorr 真空或以下的次级干燥，以除去所吸附的二噁烷。在第一阶段，升高货架温度至 +5°C 达大约 1 小时。在第二阶段，升高温度至 20°C 达大约 1 小时。

v) 在第二阶段结束时，使冻干器恢复至室温，用氮破坏真空。然后在开门之前用干燥氮净化冻干室达大约 30 分钟。

正如本领域技术人员将知道的，本文所述条件是典型性的，运行范围依赖于若干因素，例如：溶液的浓度；聚合物分子量和组成；溶液的体积；模子参数；机器变量，象冷却速率、加热速率；等等。上述过程预期得到具有随机微观结构的弹性泡沫。

实施例 X

借助导管的喷雾施用

本例提供在适当的媒介中给予西罗莫司的方法和装置，正如本文所描述的，利用伴随导管在内窥镜检查程序期间给以喷雾。

“侧孔导管”具有微小的圆形侧孔，在封闭的远端附近切成导管（例如图 11）。这种导管是由柔韧性、延长的、生物相容性聚合物管路所构造的，它是中空的和薄壁的，应当具有均匀的直径，为 2 至 20 French，但是优选 5 至 10 French。导管上的射线不透性记号允许经由荧光镜容易跟踪导管位置。导管含有包含西罗莫司的介质。在实践中，按照标准许可程序将导管插入到内窥镜系统的腔中，小心地移动，

以便导管的远端定位于施用部位之中或附近。然后从附着于雌性路厄锁的注射器样贮器中，在轻微压力下注射西罗莫司的药物溶液，推向导管的远端，穿过侧孔出现在施用部位上。作为替代选择，喷雾罐或其他器械在压力下可以附着于路厄锁，经由侧孔喷雾给药。

作为替代选择，“狭缝导管”（图 12）也由柔韧性导管 90 组成，包含中空的、薄壁的、生物相容性聚合物材料 92，其中存在极薄的狭缝 95，它是在封闭远端 97 附近按规则间隔用激光切割的。这些狭缝是足够紧密的，以便浸入物将不会脱逸，除非导管内的流体压力达到导致狭缝同时扩张和暂时打开的临界点。这种导管也含有外在的射线不透性标记物，以帮助装置的定位。

这些狭缝导管也与自动的、活塞驱动的、脉冲输注装置协同使用，它们能够在导管近端递送低体积调节的药物输注液脉冲。在递送脉冲时，导管内的压力瞬间上升，从而导致狭缝瞬间打开，以给予西罗莫司。狭缝导管优选于侧孔导管，因为在前者类型中，喷雾是沿着全部导管长度均匀递送的，而来自“侧孔”导管的喷雾主要是从最近的侧孔给药的。

实施例 XI

借助单剂分配器的喷雾施用

本例描述能够施用单剂西罗莫司、他克莫司和西罗莫司类似物的单剂喷雾分配器。为本领域技术人员所理解的是，可以改变和调整下述基本概念，以内部或外部给予单一剂量。例如，下述分配器可以被重新构造成用导管操作，供给药至机体内的管腔内部位。依赖于手术部位的大小，医务人员可以在任意一个特定部位分配一个或多个罐。

分配器装置

用于以约 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 速率喷雾单剂西罗莫司、打算覆盖约 50cm^2 伤口的分配器装置将具有气缸，含有预定剂量的含有西罗莫司、他克莫司或西罗莫司类似物的液体介质。活塞将以密封方式在气缸内它隔离气缸的贮存位置与启动位置之间滑动。出口通道将连接气缸与出口管口，当活塞从贮存位置滑动到启动位置时，从装置中排出全部单剂液

体。Martin et al., Device For Dispensing A Single Dose Of Fluid. 美国专利 No. 6,345,737 (引用在此作为参考)。

液体介质

西罗莫司将被溶解在橄榄油中,浓度为 1mg/ml。作为替代选择,按照已知方法制备西罗莫司的可溶性单酰基与二酰基衍生物。Rakhit, 美国专利 No. 4,316,885 (引用在此作为参考)。这些衍生物采用无菌溶液或混悬液的形式,其中含有其他溶质或悬浮剂,例如足以使溶液等渗的盐水或葡萄糖、胆汁盐、阿拉伯胶、明胶、脱水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯 80(与环氧乙烷共聚化的山梨糖醇油酸酯及其酸酐)等。此外,可以使用西罗莫司的水溶性前体药物,包括但不限于甘氨酸盐、丙酸盐和吡咯烷酮基丁酸盐。Stella et al., 美国专利 No. 4,650,803 (引用在此作为参考)。

控制释放

作为替代选择,使用按照实施例 I 制备的微球或者使用按照实施例 III 制备的脂质体制备上述液体介质。

实施例 XII

气溶胶化

本例描述一种向有关区域提供西罗莫司气溶胶喷雾的方法。

喷雾器

喷雾器将根据任意如本文所讨论的可施用实施例的西罗莫司溶液或混悬液转化为治疗性气溶胶雾,这借助压缩气体、通常为空气或氧的加速通过狭窄的文丘里管口。确切而言,表现控释能力的西罗莫司介质的实施方式是优选的。西罗莫司在液体载体中的含量占制剂的至多 5% w/w,但是优选小于 1% w/w。载体通常为水或稀的水醇溶液,优选借助例如氯化钠的加入使与体液等渗。溶解度增强剂是本领域熟知的,可以根据需要加入,这依赖于所需的浓度。可选的添加剂包括防腐剂,如果制剂不是无菌制备的话,例如羟基苯甲酸甲酯、抗氧化剂、挥发油、缓冲剂和表面活性剂。

本发明针对很多装置产生气溶胶的用途,下列示范性装置不打算

限制发明。喷雾器装置具有一个杠杆，激活与外部加压空气或其他气体推进剂源直接连接的空气弹簧-阀门接点，以便空气进入空气室。空气通道将从空气室延伸到气溶胶化器械的远端。空气通道终止于含有小孔气溶胶化尖端的延长杆。

流体室尖端也包括与空气通道互通的小孔。在将西罗莫司流体室尖端插入到空气通道孔中时，没有空气离开空气室。不过，在将流体室尖端从空气通道孔中撤回时，空气和流体混合成气溶胶，通过分配尖端退出器械。

液体介质

西罗莫司将被溶解在橄榄油中，浓度为至少 10mg/ml。作为替代选择，按照已知方法制备西罗莫司的可溶性单酰基与二酰基衍生物。Rakhit, 美国专利 No. 4,316,885 (引用在此作为参考)。这些衍生物采用无菌溶液或混悬液的形式，其中含有其他溶质或悬浮剂，例如足以使溶液等渗的盐水或葡萄糖、胆汁盐、阿拉伯胶、明胶、脱水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯 80 (与环氧乙烷共聚化的山梨糖醇油酸酯及其酸酐) 等。此外，可以使用西罗莫司的水溶性前体药物，包括但不限于甘氨酸盐、丙酸盐和吡咯烷酮基丁酸盐。Stella et al., 美国专利 No. 4,650,803 (引用在此作为参考)。

实施例 XIII

多腔导管

本例描述能够同时共同给予若干西罗莫司溶液或者混合西罗莫司溶液与非西罗莫司溶液为单一组合物的导管。具体而言，所针对的是混合两种独立的组分，目的是喷雾含有西罗莫司的生物粘合剂。

施用双组分产品、例如医用组织生物粘合剂的装置具有在前端与管状体连接的平头部件。多腔管预期与管状体互通。平头部件的背面也具有两个套管连接部分。多腔管由三个腔构成，它们从多腔管内端平行延伸至排放端。两个腔 (分别) 与两个注射器连接，它们的内腔可以含有含西罗莫司组合物。注射器的活塞杆通过桥连元件偶联，以便二者是同时操作的，允许两个腔中的组合物是等量混合和给药的。

两个套管连接被部分地包括在平头部件中，与优选由金属制成的刚性套管连接。两个金属套管在平头部件中是这样取向的，以便它们以 V-形延伸。第三个腔是连接管的末端，与软的柔韧性空气管连接。空气管也从由两个金属套管所构成的 V-形尖端直接延伸至平头部件的后端。

空气管通过连接管与多腔管的第三个腔是直接互通的。来自两个注射器腔的组合物的精确流动和空气流动预期开始于导管封闭时，一起形成来自多腔管排放端的微细喷射。来自两个注射器腔的组合物被空气流动喷雾成最佳混合物，以便向处置部位供应足量的所分散的西罗莫司生物粘合剂。由于来自两个注射器腔的组合物和空气在不同的腔中是单独运输的，仅当经过多腔管的排放端时才混合含有化合物的材料。因此，来自两个注射器腔的含化合物材料部分被准确给药，西罗莫司生物粘合剂的组成总是正确的。

实施例 XIV

生物粘合剂施用装置

本例描述一种生物粘合剂施用装置的实施方式（见图 13）。

施用器被构造成一对注射器 105 和 106，各自具有活塞 101 和 102，它们可在各自注射器体空洞内全收回位置与全压缩位置之间滑动。每支注射器 105 和 106 分别含有不同的材料（即，例如凝血酶与纤维蛋白），在混合时变为粘合性化合物。注射器一端合并并在共同的混合区域 120，其中混合区域 120 适合于与注射器 105 和 106 的每个出口连接。活塞 101 和 102 将推动各自的介质从每支注射器 105 和 106 出来，由此发生混合，然后从喷嘴 122 退出为单一的液流。经过混合的粘合性介质退出施用器后，混合物将在靶组织部位上硬化为生物粘合剂。

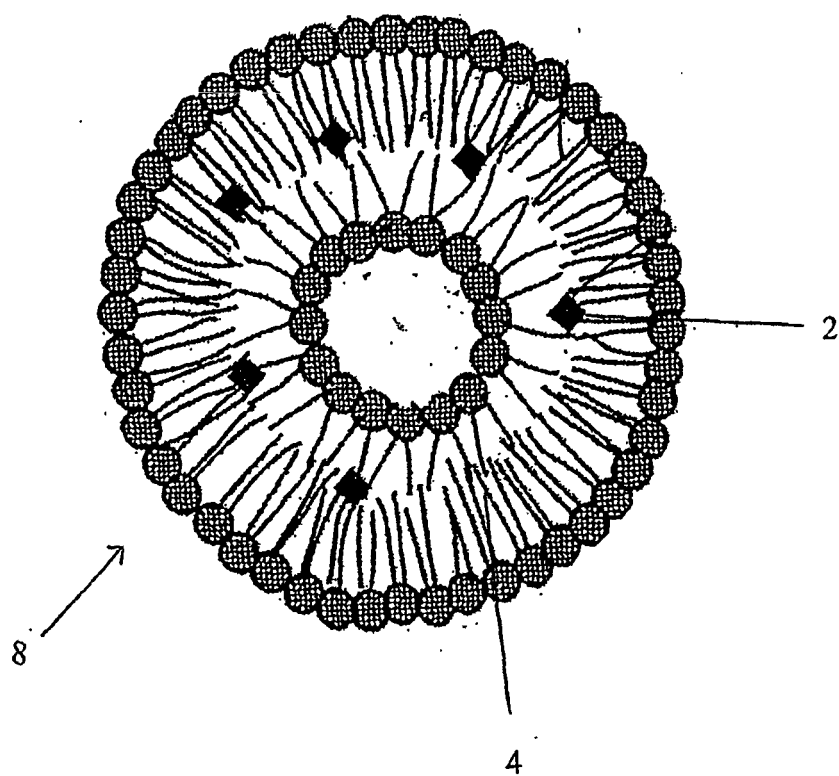


图1

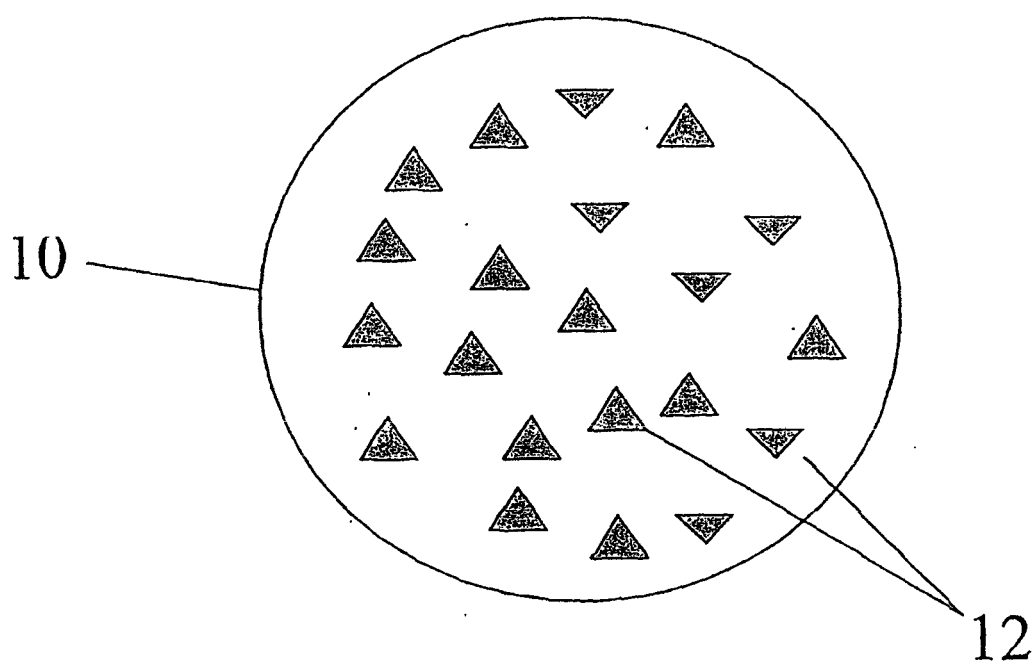


图2

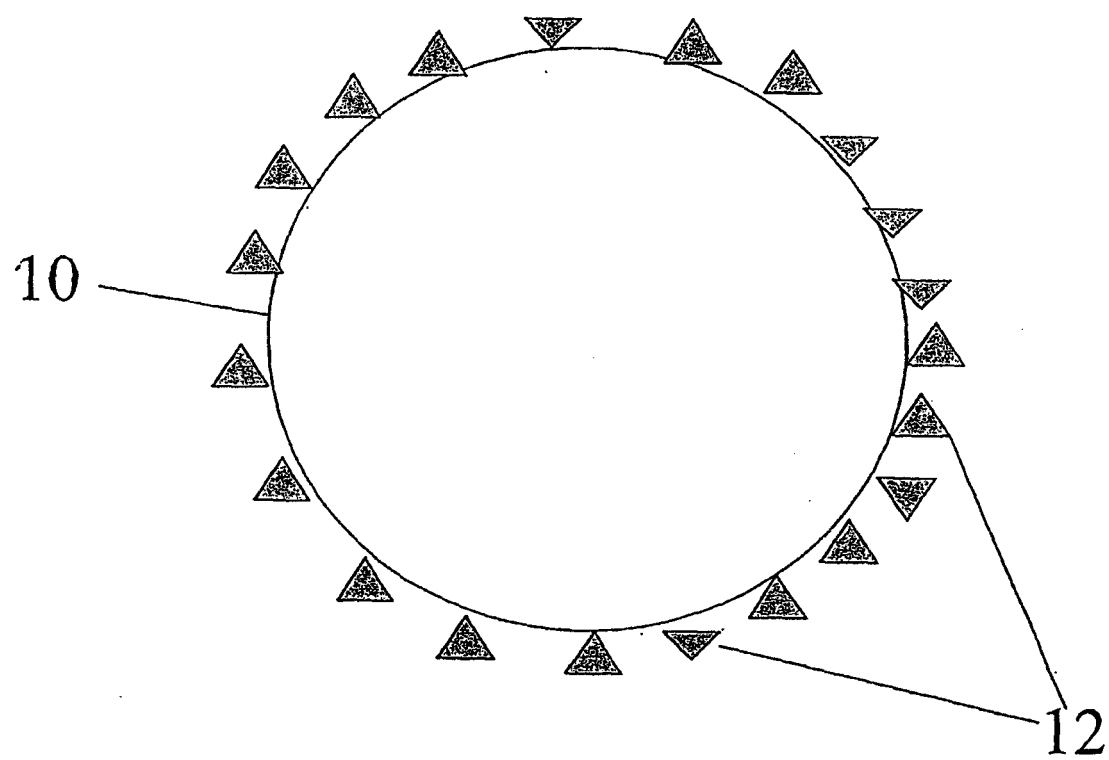


图3

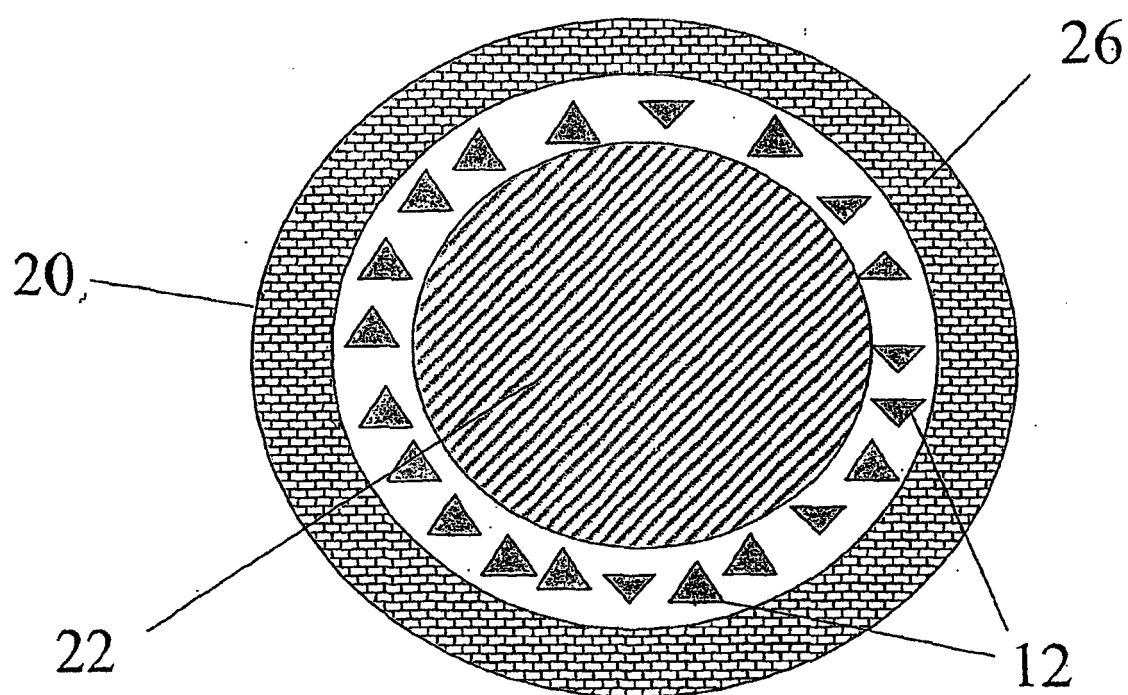


图 4

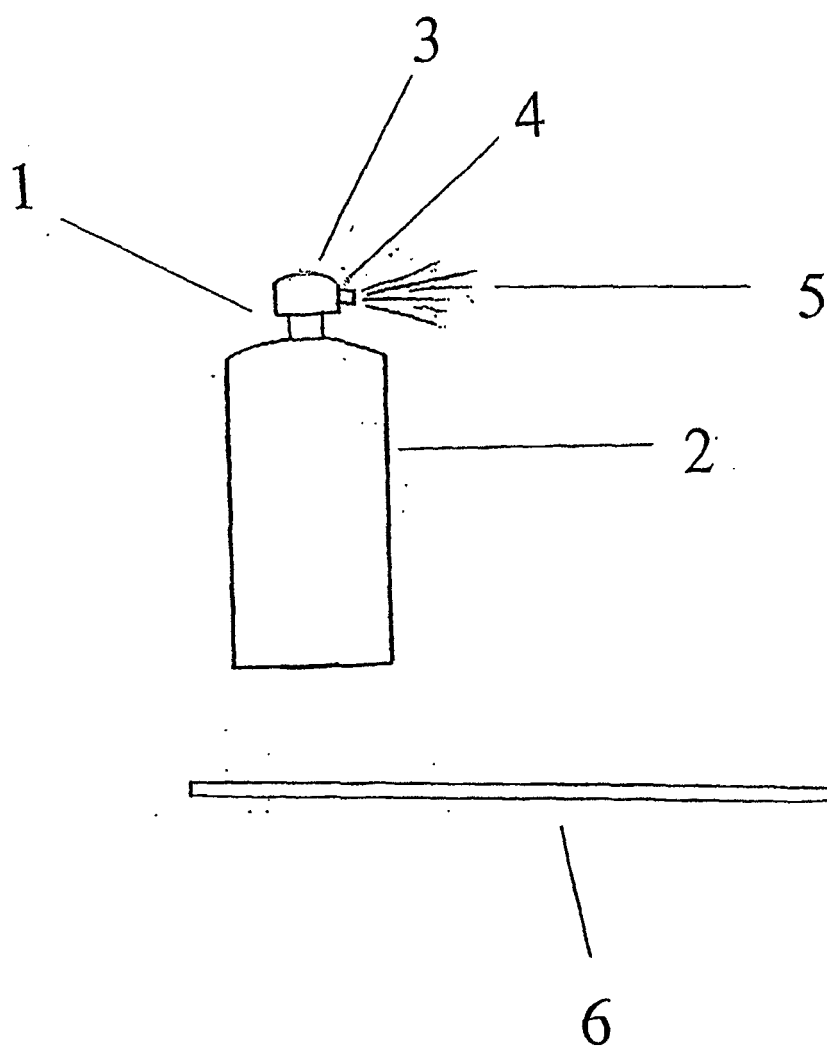


图5

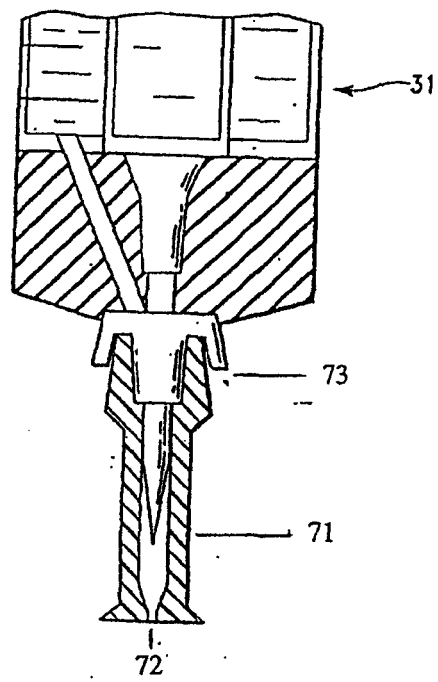


图6

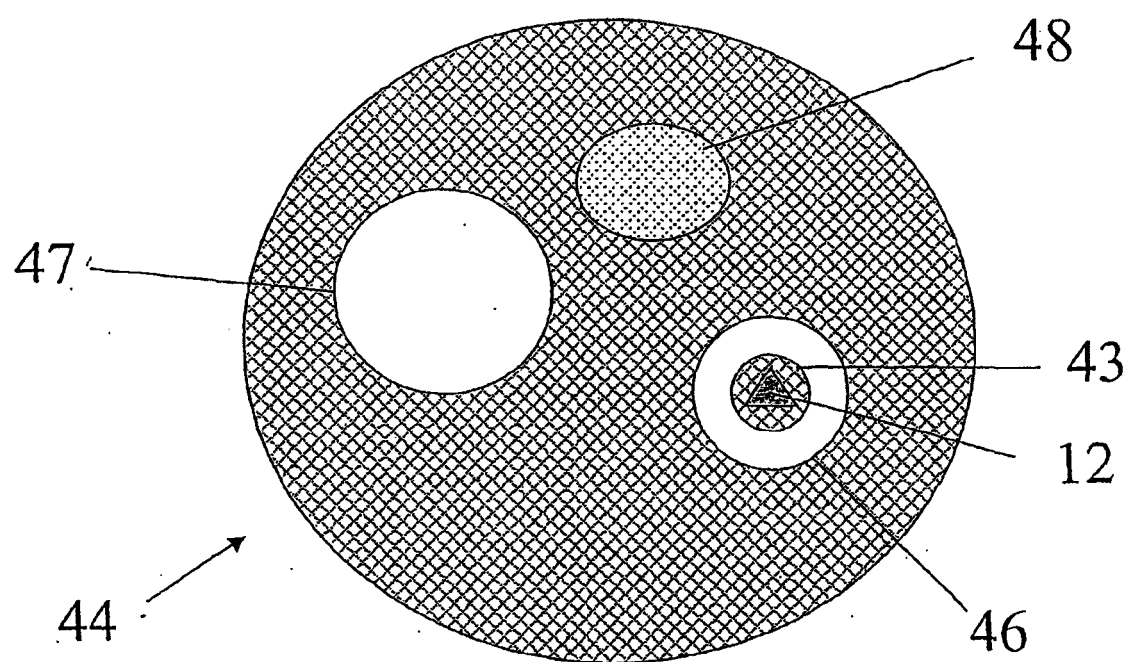


图7

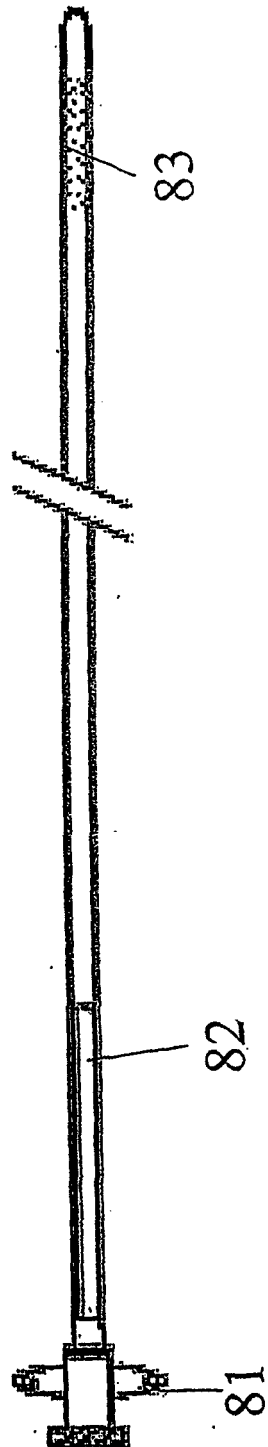


图8

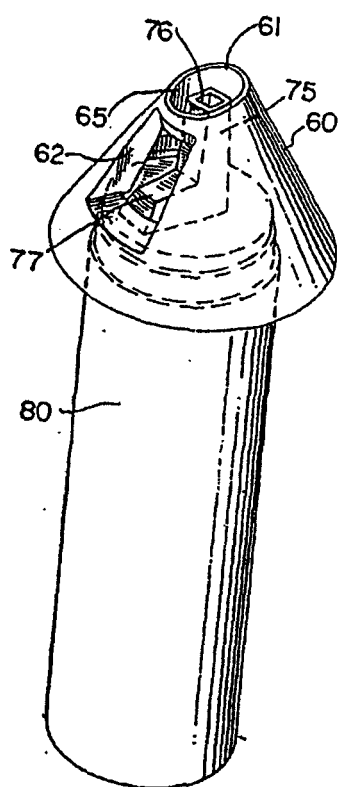


图9



图10

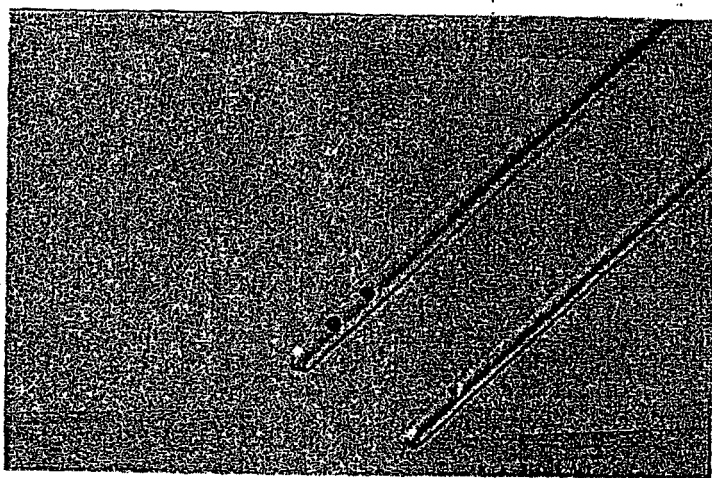


图 11

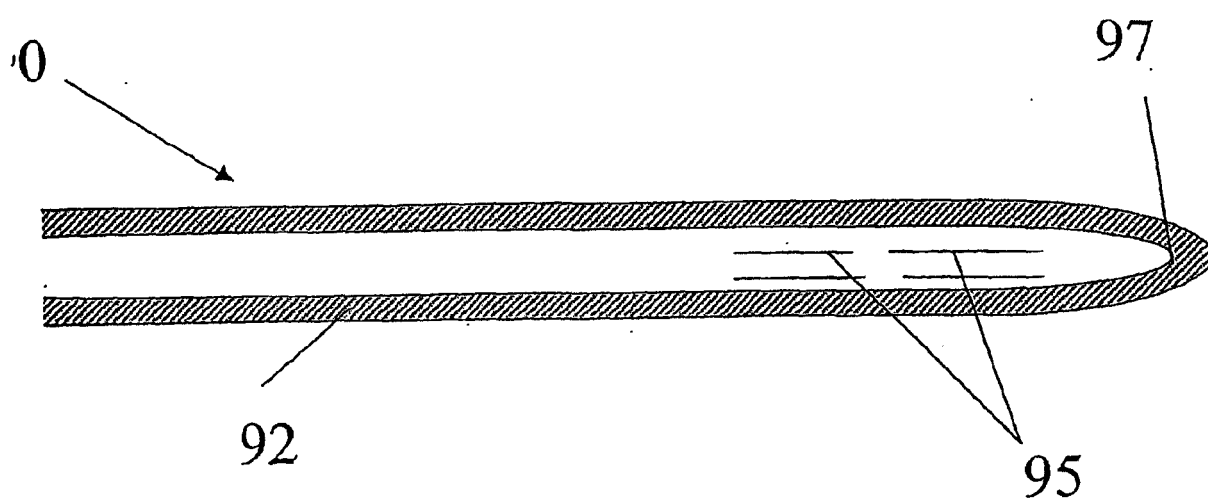


图12

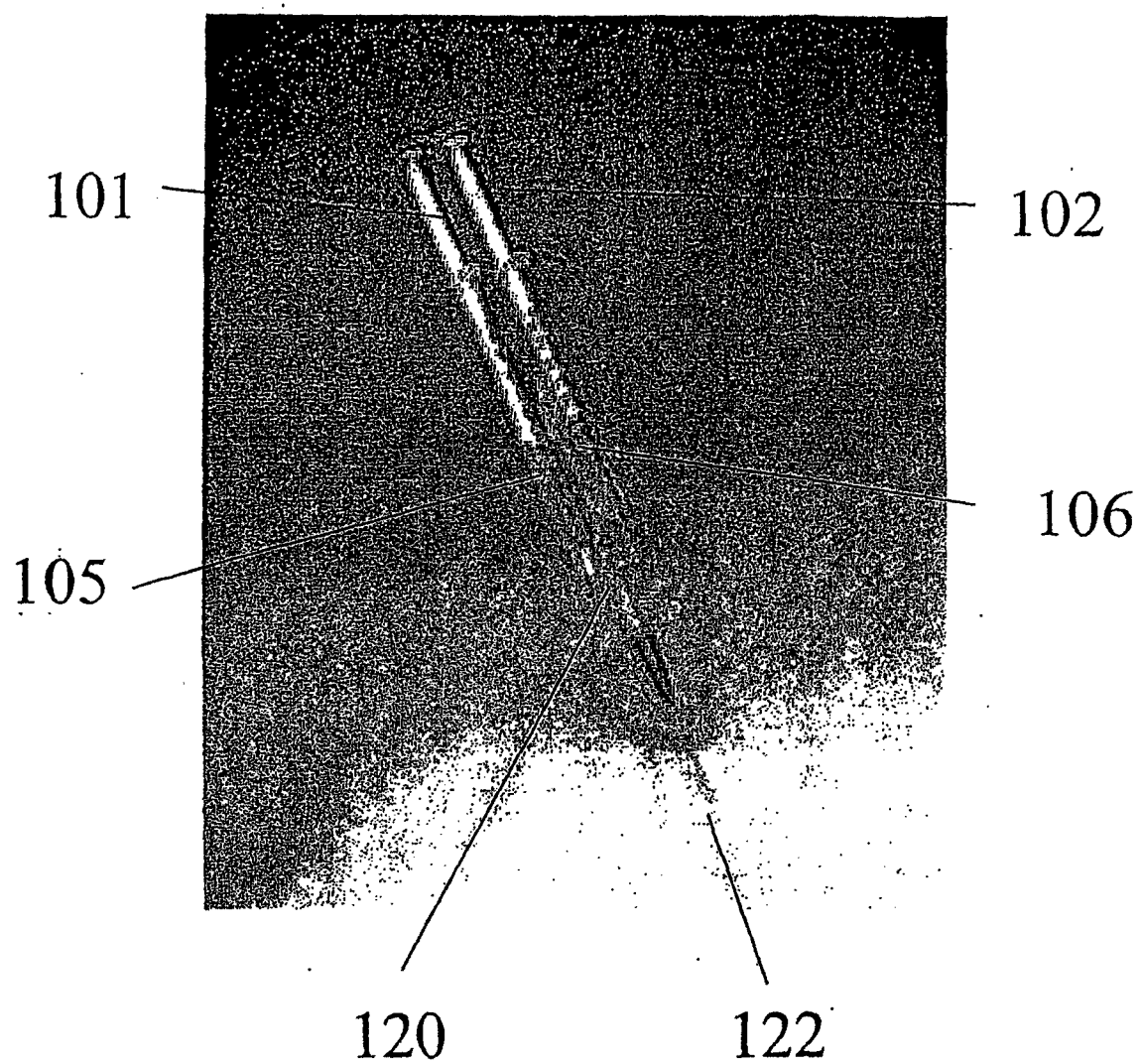


图13

专利名称(译)	减少瘢痕组织形成的组合物和方法		
公开(公告)号	CN101094650A	公开(公告)日	2007-12-26
申请号	CN200480019279.2	申请日	2004-05-06
[标]发明人	RE菲谢尔 TA菲谢尔		
发明人	R·E·菲谢尔 T·A·菲谢尔 S·T·菲谢尔 C·M·沃尔多夫		
IPC分类号	A61K9/14 A61K9/16 A61B17/00 A61B17/06 A61B17/064 A61F13/00 A61K A61K31/785 A61L15/44 A61L27/54 A61L31/16		
CPC分类号	A61K31/785 A61K9/127 A61L29/16 A61L2300/626 A61K9/0014 A61K9/06 A61K47/32 A61K9/1272 A61K9/1676 A61K9/7007 A61K9/1647 A61K47/14 A61L2300/602 A61K47/06 A61K47/10 A61B2017/00831 A61K9/12 A61K31/436 A61K9/0048 A61F2013/00451 A61K9/122 A61L2300/80 A61K9/0024 A61B17/064 A61K9/1658 A61L31/16 A61L15/44 A61K9/1623 A61L27/54 A61L2300/622 A61K9/5078 A61L2300/416 A61K47/44 A61K47/42 A61K9/0046 A61B17/06166 A61P17/02 A61K31/4353 A61K31/44 A61K47/50		
代理人(译)	唐晓峰		
优先权	10/431701 2003-05-07 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明描述西罗莫司与西罗莫司类似物处置伤口愈合和减少瘢痕组织形成的用途。也针对据信相互作用于mTOR蛋白的非西罗莫司化合物，它们具有相似的效果。具体而言，针对不同的介质，例如生成微粒、泡沫、凝胶、喷雾和生物粘合剂，它们可以在牵涉开放或封闭手术部位的手术程序期间给药。供长期植入的涂层医用装置是一种使用上述组合物的方法。

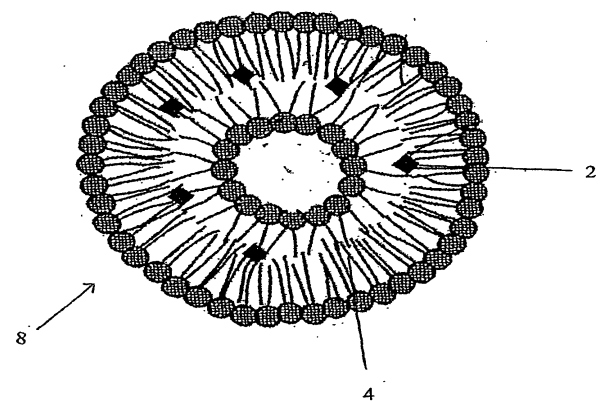


图 1