

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 105664263 A

(43) 申请公布日 2016.06.15

(21) 申请号 201610050061.8

A61K 9/70(2006.01)

(22) 申请日 2010.03.17

A61K 47/02(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/337(2006.01)

12/712, 134 2010.02.24 US

A61P 35/00(2006.01)

(62) 分案原申请数据

201080064497.3 2010.03.17

(71) 申请人 斯佩克特尼克斯公司

地址 美国科罗拉多

(72) 发明人 E·T·米哈尔 D·J·勒纳

M·J·波尔曼

(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 谭玮

(51) Int. Cl.

A61L 29/08(2006.01)

A61L 29/10(2006.01)

A61L 29/14(2006.01)

A61L 29/16(2006.01)

权利要求书2页 说明书18页 附图2页

(54) 发明名称

水溶性或非水溶性的治疗剂向体腔表面的局部递送

(57) 摘要

揭示了用于将不溶于水的治疗剂局部递送至正常或患病体腔的组织的方法和装置。用非持久性的涂层涂覆一次性医疗装置的可扩张结构,例如球囊导管的球囊,所述非持久性的涂层与碘络合且在其中分散有基本不溶于水的治疗剂。将一次性医疗装置插入体腔,扩张以使得非持久性涂层接触抵靠体腔并将所述基本不溶于水的治疗剂传递到体腔组织。

1. 用于插入到脉管系统中的导管组件,该导管组件包括:
具有外表面的可扩张结构;
设置在所述可扩张结构的外表面上的与碘络合的非持久性涂层,其中所述非持久性涂层包含与碘络合的聚合物基质;以及
分散在所述与碘络合的基质中的基本不溶于水的治疗剂。
2. 如权利要求1所述的导管组件,其中所述聚合物基质是连续聚集体聚合物基质,所述连续聚集体聚合物基质在水性溶剂中是可均匀溶解并且可以从所述可扩张结构的外表面去除的,且在非水性溶剂中至少部分可溶。
3. 如权利要求2所述的导管组件,其中所述连续聚集体聚合物基质包含可完全溶解在含范围为100%至80%的非水性溶剂以及0%至20%的水性溶剂的溶液中的两亲聚合物或共聚物。
4. 如权利要求2所述的导管组件,其中所述碘与聚合物络合,所述聚合物选自:聚(HEMA)、聚乙二醇(PEG)、甲基纤维素以及N-乙烯基吡咯烷酮与含反应性双键的单体的共聚物。
5. 如权利要求4所述的导管组件,其中所述连续聚集体聚合物基质在水性溶剂中是可均匀溶解的并且可以从所述可扩张结构的外表面去除的。
6. 如权利要求5所述的导管组件,其中所述聚(HEMA)的Mn分子量在8KD以下。
7. 如权利要求4所述的导管组件,其中所述非持久性涂层是生物溶蚀性的,从而浸泡在37℃的牛血清中180秒内去除了90体积%的所述持久性涂层。
8. 如权利要求4所述的导管组件,其中所述聚(HEMA)与单体共聚化。
9. 如权利要求8所述的导管组件,其中所述单体是甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)或者丙烯酸。
10. 如权利要求4所述的导管组件,其中所述含反应性双键的单体选自:苯乙烯、丙烯酸、乙酸乙烯酯和乙烯基己内酰胺。
11. 如权利要求4所述的导管组件,其中存在于所述涂层中的所述碘为所述涂层干重量的1-30%重量比。
12. 如权利要求4所述的导管组件,其中所述不溶于水的治疗剂是紫杉醇。
13. 涂覆导管球囊的方法,该方法包括:
将所述导管球囊在包含聚合物、碘、有机溶剂以及基本不溶于水的治疗剂的涂覆溶液中浸涂,其中所述聚合物选自:聚(HEMA)、聚乙二醇(PEG)、甲基纤维素以及N-乙烯基吡咯烷酮与含反应性双键的单体的共聚物;以及
干燥所述导管球囊以在所述导管球囊上形成水溶性涂层,其中所述聚合物与所述水溶性涂层中的所述碘络合。
14. 如权利要求13所述的方法,其中所述基本不溶于水的治疗剂选自:抗增殖剂、抗血小板试剂、抗炎剂、抗血栓形成剂和血栓溶解剂。
15. 如权利要求14所述的方法,其中所述基本不溶于水的治疗剂是紫杉醇。
16. 如权利要求13所述的方法,其中使用基于吗啉的引发剂(ME-Br)通过原子转移自由基聚合反应(ATRP)来制备所述聚(HEMA)。
17. 如权利要求13所述的方法,其中所述PEG的分子量为1.5KD至50KD。

18. 如权利要求13所述的方法,其中所述聚(HEMA)的Mn约为7KD。

水溶性或非水溶性的治疗剂向体腔表面的局部递送

[0001] 本申请是申请日为2010年3月17日、申请号为201080064497.3、发明名称为“水溶性或非水溶性的治疗剂向体腔表面的局部递送”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请涉及并要求2010年2月24日提交的美国专利申请第12/712,134号的优先权,并且该申请参考包括在此。

技术领域

[0004] 本发明的实施方式涉及医疗治疗剂递送领域。更具体地,本发明的实施方式涉及用于向正常或患病体腔的表面局部递送水溶性或非水溶性的治疗剂的方法和装置。

[0005] 发明背景

[0006] 在内皮细胞内衬和上皮细胞内衬的体腔壁中会发生与显著的发病率和死亡率有关的散发、遗传、环境和医源性疾病。例如,在动脉壁中发生动脉粥样硬化和术后再狭窄。在胃肠道壁中发生腺癌、食管静脉曲张和胆管癌。这些疾病全身药物治疗的功效可能受到患病组织的药物递送不足和/或非患病组织的剂量限制性组织毒性作用的限制。药物向体腔壁中的患病组织局部递送可以克服这些限制:可以实现药物的治疗浓度而不引起全身毒性。

发明内容

[0007] 本发明的实施方式揭示了一种涂覆一次性医疗装置(medical disposable device)的可扩张结构,例如球囊导管的球囊的新方法,其可用于向体腔表面局部递送治疗剂。该方法能够形成具有高水平治疗剂(例如紫杉醇)的涂层,采用设计成能够通过简单可重复、因而可容易制造的应用工艺,在球囊表面上形成均一治疗剂密度的涂层的独特化学配方。这种新的涂覆方法可用于局部递送均一剂量的水溶性或非水溶性的治疗剂以治疗体腔壁中发生的各种疾病。此外,该新的涂覆方法可容纳针对独特治疗目标的治疗水平的治疗剂的组合(例如紫杉醇和醋酸地塞米松)以提高该方法的治疗功效。

[0008] 在一个实施方式中,涂覆溶液是在具有外表面的可扩张结构(例如用于脉管系统的冠状动脉或外周动脉的血管成形术球囊)上单次浸涂,从而在所述可扩张结构的外表面上形成两亲聚合物涂层。所述涂覆溶液可以包含主要或者排他性地是非水溶剂中的两亲聚合物或者共聚物,治疗剂或者治疗剂的组合(例如,紫杉醇和醋酸地塞米松)以及可任选的增塑剂和/或蜡。在一个实施方式中,两亲聚合物或共聚物与碘络合,碘不是共价结合于两亲聚合物或共聚物。涂覆溶液也可包含多种两亲聚合物或共聚物。涂覆之后,将球囊干燥并折叠用于递送。

[0009] 涂覆的一次性医疗装置可以在治疗操作中使用。在一个实施方式中,将涂覆的一次性医疗装置插入体腔,扩张以使非持久性的两亲聚合物涂层接触抵靠体腔。当涂层在体内暴露于水性液体如血液时立即发生水合作用,导致非持久性的两亲聚合物涂层溶解并且治疗剂释放进入体腔的组织中。在一个实施方式中,血液中的聚合物或者共聚物的显著溶

解性或者完全溶解性可以防止与两亲聚合物涂层有关的血栓危害,并允许在治疗操作时从一次性医疗装置快速并均匀地去除涂层。因此,两亲聚合物涂层在可通过体液去除方面是生物溶蚀性的,且是非持久性的。在一个实施方式中,在180秒的体内膨胀中从装置中去除了至少50体积%的两亲聚合物涂层。在一个实施方式中,在300秒的体内膨胀中从装置去除了至少90%的两亲聚合物涂层,更优选地180秒或者90秒的体内膨胀中从装置去除了至少90%的两亲聚合物涂层。并且,两亲聚合物涂层的主动溶出可能有助于疏水、基本不溶于水的治疗剂如紫杉醇从装置(例如球囊)转移至组织。

[0010] 根据本发明的实施方式,两亲聚合物或共聚物可以与碘络合。显示络合的碘增加了不溶于水的治疗剂如紫杉醇、雷帕霉素和依维莫司在水性条件中的溶解度。这表明络合的碘可以在体内额外地帮助不溶于水的治疗剂的组织摄取。在一个实施方式中,干燥的两亲聚合物涂层包含分散在包含至少一种与碘络合的两亲聚合物或共聚物以及任选的增塑剂和/或蜡的聚合物基质中的治疗剂。

[0011] 所述两亲聚合物或者共聚物可以是完全或者部分两亲的。在一个实施方式中,涂层的连续聚集体聚合物基质在水性溶剂中是可均匀溶解的并且是可以从导管组件的可扩张结构的外表面去除的,在非水溶剂中至少部分可溶。在水性溶剂中显著可溶或者完全可溶是有利的,因为血液中的完全溶解性可以防止与两亲聚合物涂层有关的血栓危害。在涂覆过程中在非水性溶剂中具有至少部分溶解性是有利的,其中两亲聚合物或共聚物以及非水溶性治疗剂溶解在同一溶液中。

[0012] 在一个实施方式中,干燥的两亲聚合物涂层包含至少一种与碘络合的两亲聚合物或共聚物以及至少一种未与碘络合的两亲聚合物或共聚物。在一个实施方式中,干燥涂层中25-100重量%的总两亲聚合物或共聚物与碘络合。例如,干燥涂层可包含0-75重量%不能与碘络合的两亲聚合物和25-100重量%碘化PVP作为两亲聚合物组分。

[0013] 在一个实施方式中,球囊上存在的干燥涂层中碘与碘可络合的两亲聚合物和/或共聚物的重量比(I/P)为1-30%,治疗剂(药物)与聚合物基质的重量比(D/P)为25-100%,药物密度约为0.1-10.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。在一个实施方式中,导管球囊上存在干燥涂层,药物是紫杉醇,两亲聚合物是PVP。干燥涂层中碘与PVP的重量比(I/P)为1-30%,紫杉醇与聚合物基质的重量比(D/P)为25-100%,紫杉醇密度约为0.1-5.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

附图说明

[0014] 图1A是当球囊处于扩张位置时球囊导管的侧视图。

[0015] 图1B是当球囊处于扩张位置时浸渍在涂覆溶液中的球囊导管的等距视图。

[0016] 图1C是具有涂覆的球囊表面的球囊导管的侧视图。

[0017] 图2A的侧视图显示了被可收缩的护套所覆盖并插入体腔的球囊导管的未扩张球囊的外表面上设置的两亲聚合物涂层。

[0018] 图2B的侧视图显示了邻近局部治疗剂递送至体腔内的病灶区的球囊导管的未扩张球囊的外表面上设置的两亲聚合物涂层。

[0019] 图2C的侧视图显示了球囊导管的扩张球囊的外表面上设置的两亲聚合物涂层与局部治疗剂递送至体腔内的病灶区之间的界面。

具体实施方式

[0020] 本发明的实施方式揭示了用于将水溶性或不溶于水的治疗剂局部递送至正常或患病体腔的表面的方法和装置。

[0021] 下面参考附图描述本文所述的各个实施方式。然而,某些实施方式可以省去一个或多个这些具体的细节来实现,或者与其它已知的方法和构型组合来实现。在以下描述中,涉及许多具体的细节,例如具体的构型、组成和方法等,以提供对本发明的透彻理解。在其它例子中,为了避免对本发明造成不必要的理解困难,没有特别具体地描述公知的方法和制造技术。说明书中提及的“一个实施方式”或“一种实施方式”表示连同实施方式描述的具体特征、构型、组成或性质包括在本发明的至少一个实施方式中。因此,在说明书中各种地方出现的短语“在一个实施方式中”或“在实施方式中”不一定都涉及同一个实施方式。而且,具体的特征、构型、组成或性质可以任何合适的方式组合在一个或多个实施方式中。

[0022] 在一个方面,本发明的实施方式揭示了一种一次性医疗装置,其中两亲聚合物涂层设置在可扩张结构的外表面上。两亲聚合物涂层包括至少一种治疗剂和至少一种两亲聚合物或共聚物。两亲聚合物涂层可任选地包含其它组分如增塑剂和/或蜡。所述治疗剂可以是水溶性或不溶于水的。当两亲聚合物涂层在体内暴露于水性液体如血液时立即发生水合作用,导致两亲聚合物涂层溶解并且将治疗剂释放进入体腔的组织中。因此,两亲聚合物涂层在可通过体液去除方面是生物溶蚀性的,且是非持久性的。在一个实施方式中,血液中的聚合物或者共聚物的显著溶解性或者完全溶解性防止了与两亲聚合物涂层有关的血栓危害,并允许在治疗操作时从一次性医疗装置快速并均匀地去除涂层。

[0023] 在一个实施方式中,一次性医疗装置是具有可扩张球囊的导管,其具有分散在涂层中的包含治疗剂的两亲聚合物涂层。将导管推进至体腔内使球囊与靶组织对齐,球囊扩张至2-20大气压而使两亲聚合物涂层与靶组织相接触,导致两亲聚合物涂层溶解并且治疗剂有效载荷在体内快速释放至靶组织,因为该装置接触靶组织的时间较短,例如约5至300秒。因为该装置仅使用较短的时间,然后就从体内取出,将其视作“一次性医疗装置”而非“可植入”装置。

[0024] 本文所用术语两亲表示在水性溶剂例如但不限于体内血液中是至少部分可溶的,以及在非水性溶剂例如但不限于乙醇、甲醇和/或异丙醇中是至少可溶解的。因此,根据本发明的实施方式,“两亲聚合物涂层”以及“两亲聚合物或共聚物”在水性和非水性溶剂中均是至少部分可溶的。

[0025] 在一些实施方式中,两亲聚合物或者共聚物是完全两亲的,表示在水性溶剂和非水性溶剂中是完全可溶的。在水性溶剂中完全可溶是有利的,因为在血液中的完全溶解性可以防止与两亲聚合物涂层有关的血栓危害,并允许在治疗剂操作时从一次性医疗装置快速并均匀地去除涂层。在涂覆过程中在非水性溶剂中完全可溶是有利的,因为可扩张结构可以被浸涂到溶解了两亲聚合物或共聚物以及非水溶性治疗剂的非水性涂覆溶液中。

[0026] 在一些实施方式中,两亲聚合物或共聚物不是完全两亲的。例如,两亲聚合物或共聚物在水性溶剂中可以展现出显著溶解性或者完全溶解性以防止与两亲聚合物涂层有关的血栓危害,并允许在治疗操作时从一次性医疗装置快速并均匀地去除涂层。同样,所述两亲聚合物或共聚物在非水性溶剂中可以仅具有部分溶解性。在一些情况下,可以向涂覆溶

液中加入水以溶解两亲聚合物或者共聚物。例如,可以将两亲聚合物或共聚物以及非水溶性治疗剂溶解于水性溶剂与非水性溶剂的混合物中来制备涂覆溶液。在一个实施方式中,涂覆溶液主要含有非水性溶剂。在一个实施方式中,所述涂覆溶液含有比例范围为100%-80%的非水性溶剂与0%-20%的水性溶剂。

[0027] 在一个实施方式中,虽然在两亲聚合物涂层中包含的另外的组分不一定在水性和非水性溶剂中均可溶解,但是两亲聚合物涂层的聚集体聚合物基质在水性和非水溶解中至少是部分可溶的。例如,本发明的实施方式可采用水溶性和/或不溶于水的治疗剂,以及不溶于水的蜡或其他组分,这些组分相互分散在两亲聚合物涂层的聚集体聚合物基质中。在一个实施方式中,可以在两亲聚合物涂层的聚合物基质中包含少量重量百分数的疏水性聚合物或共聚物。例如,可加入少量疏水聚合物或共聚物来延长涂层在体内的寿命或稍微延迟治疗剂的释放速率,同时仍然允许涂层在体内快速且均一地溶出。

[0028] 在一个实施方式中,两亲聚合物涂层可以包含分散在两亲聚合物或共聚物中的基本不溶于水的组分,所述两亲聚合物或共聚物是显著可溶于或者完全可溶于水性溶剂的但是并不完全溶解于非水性溶剂中。在该实施方式中,涂层的连续聚集体聚合物基质在水性溶剂(例如,牛血清或者体内的血液)中是均匀可溶的且可以从基材上均匀去除,但是在非水性溶剂中仅部分可溶的且可以从基材上部分去除。

[0029] 在一个实施方式中,两亲聚合物涂层可以包含分散在两亲聚合物或共聚物中的基本不溶于水的组分,所述两亲聚合物或共聚物在水性溶剂和非水性溶剂中都是完全可溶解的。在该实施方式中,涂层的连续聚集体聚合物基质在水性溶剂(例如,牛血清或者体内的血液)以及非水性溶剂中都是均匀可溶的且可以从基材上均匀去除。两亲聚合物涂层的具体溶解速率取决于所述两亲聚合物和/或共聚物的具体溶解速率,以及在涂层中包含的任意额外的成分,例如增塑剂、蜡、疏水聚合物或共聚物等。在一个实施方式中,选择在水性溶剂中具有足够高的溶解性的两亲聚合物或共聚物从而用于涂层仅与体液接触一小段时间的接触和进行过程中。在一个实施方式中,选择可溶于非水性溶剂或者水性/非水性涂覆溶液的两亲聚合物或共聚物,在所述非水性溶剂或者水性/非水性涂覆溶液中还溶解了基本不溶于水的治疗剂。

[0030] 两亲聚合物或共聚物

[0031] 在一个方面,本发明的实施方式揭示了包含一种或多种两亲聚合物或共聚物的两亲聚合物涂层。在一个实施方式中,所述两亲聚合物或共聚物是非离子型热塑性聚合物或共聚物。在一个实施方式中,所述两亲聚合物是羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、甲基纤维素羟丙基甲基纤维素或者N-乙烯基吡咯烷酮与含其他反应性双键的单体,例如苯乙烯、丙烯酸、乙酸乙烯酯或者乙烯基己内酰胺的共聚物。PVP在水性溶剂中的溶解速率高于PEG。聚合物的分子量也是溶解速率的影响因素。在一个实施方式中,PEG的分子量为1.5KD至50KD。

[0032] 两亲聚合物还可以是聚(甲基丙烯酸羟乙酯),也称为聚(HEMA)。在一个实施方式中,所述聚(HEMA)的数均分子量(M_n)在约8KD以下。在一个实施方式中,所述聚(HEMA)的数均分子量(M_n)为约7KD。在一个实施方式中,两亲聚合物可以是具有例如,但不限于甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)或者丙烯酸的单体的HEMA的共聚物。共聚物可以是嵌段或者无规共聚物。

[0033] 根据本发明实施方式的HEMA单体是部分或者完全溶于水和低级醇,然而,当通过传统合成方法例如自由基聚合反应或者阳离子聚合反应制造聚合物时,聚合物在水中溶胀但不可溶。该性质适用于软性隐形眼镜,其与水接触溶胀并软化但不溶解于眼中,但是不适合作为用于快速释放到组织中的疏水治疗剂的涂层,其希望聚合物的溶解和溶蚀能实现快速释放。

[0034] J.V.M.Weaver等在《大分子》2004,37,2395-2403中描述了另一种替代的合成方法,其中通过使用基于吗啉的引发剂(称为ME-Br)的原子转移自由基聚合反应(ATRP)来合成了聚(HEMA)。作者确定使用所揭示的合成方法,所得的聚(HEMA)具有基于分子量的水中溶解响应,其中数均分子量(Mn)在约8KD以下的聚合物具有水溶性。Mn在10KD与14KD之间的聚合物显示出了反向温度溶解性,随着聚合度的增加浊点增加,而那些高于约15KD的聚合物在任意温度下都不溶于水。

[0035] 根据本发明的一些实施方式,如实施例10和11所述,揭示了对于J.V.M.Weaver等所用过程的改善。在这些实施方式中,发现合成的10KD和7KD的聚(HEMA)显示出与J.V.M.Weaver等揭示的那些相似的溶解性。发现10K聚(HEMA)是不溶于水的,而7KD聚(HEMA)是水溶性的。在一个实施方式中,所述7KD聚(HEMA)适合用作两亲聚合物。

[0036] 在一个实施方式中,两亲聚合物或共聚物与碘络合,碘不是共价结合于两亲聚合物或共聚物。例如,PVP、PEG、HPC以及聚(HEMA)可以与碘络合,预期其他合适的聚合物,例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素以及N-乙基吡咯烷酮与含其他反应性双键的单体,例如苯乙烯、丙烯酸、乙酸乙烯酯或者乙烯基己内酰胺的共聚物也可以与碘络合。在一个实施方式中,与碘络合的聚(HEMA)的数均分子量(Mn)在约8KD以下,例如7KD以下。在一个实施方式中,与碘络合的PEG的分子量为1.5KD至50KD。与碘络合的PVP也称为聚维酮-碘。意外地,如表I和表II的结果所示,非离子型两亲聚合物与碘的络合可提高不溶于水的治疗剂如紫杉醇、雷帕霉素和依维莫司在体内的溶解度并且因而有利于不溶于水的治疗剂的组织摄取。这可减轻医疗步骤的时间要求和机械压力的量和/或可扩张结构的持续膨胀导致的代谢不足。在一个实施方式中,涂层中碘可络合的两亲聚合物和/或共聚物络合的碘的量是干燥的碘可络合两亲聚合物和/或共聚物重量的1至30重量%。

[0037] 在一个实施方式中,干燥的涂层包含至少一种与碘络合的两亲聚合物或共聚物和至少一种未与碘络合的两亲聚合物或共聚物。在一个实施方式中,干燥涂层中总两亲聚合物或共聚物的25-100重量%与碘络合。例如,聚合物基底中总两亲聚合物和/或共聚物的25-100重量%可以是聚维酮-碘。

[0038] 与碘络合的也可实现额外的功能。这可赋予两亲聚合物涂层以琥珀色,帮助在体外的视觉观察该涂层以及涂覆过程。此外,由于碘的核半径较大,这将在荧光镜检查中提供放射不透性;可扩张结构在荧光下可见,并可以监测两亲聚合物涂层随时间的溶解。

[0039] 在一个实施方式中,两亲聚合物或共聚物是离子型热塑性共聚物或共聚物。例如,两亲聚合物或共聚物可以是聚(甲基乙基醚-交替-马来酸单丁基醚)(以商品名Gantrez ES-425从新泽西州韦恩的国际专业产品公司(International Specialty Products(ISP), Wayne,NJ)获得)或聚(甲基乙基醚-交替-马来酸单乙基醚)(以商品名Gantrez ES-225从新泽西州韦恩的国际专业产品公司(ISP)获得)。

[0040] 在一个实施方式中,两亲聚合物或共聚物是完全两亲的。HPC(非碘化)、碘化HPC、

PVP(非碘化)、碘化PVP(聚维酮-碘)、PEG(非碘化)、碘化PEG、Mn在约8KD以下的聚(HEMA)(非碘化)、Mn在约8KD以下的碘化聚(HEMA)、聚(甲基乙烯基醚-交替-马来酸单丁基醚)和聚(甲基乙烯基醚-交替-马来酸单乙基醚)无需使用任何水而在低级醇中可溶解,提供了低的表面张力和快速蒸发。本文所用术语“低级醇”表示碳原子数等于或小于4的醇。它们也可以在水中自由溶解,导致体内快速溶出。在一个实施方式中,当希望治疗剂转移在膨胀的90至300秒内发生时,这是有利的。如果上述两亲聚合物或共聚物在单独使用或组合使用的足量乙醇中溶解,它们也可以和丙酮自由混溶。在一个实施方式中,如果治疗剂包括紫杉醇,这是有利的,因为紫杉醇在低级醇(例如乙醇、2-丙醇、正丁醇)和温热丙酮的混合物中高度可溶,溶剂组合能够实现高的药物载量。

[0041] 在另一个实施方式中,两亲聚合物或共聚物可能不是完全两亲的。例如,甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素在非水性溶剂中并非完全可溶,然而一些级别在包含约10%水和90%非水性溶剂的溶液中是可溶的。还预期其他合适的共聚物,例如N-乙烯基吡咯烷酮与含其他反应性双键的单体,例如苯乙烯、丙烯酸、乙酸乙烯酯或者乙烯基己内酰胺的共聚物在非水性溶剂中可能不是完全可溶的,但是可溶解于含有比例范围为100%-80%的非水性溶剂与0%-20%的水性溶剂的溶液中。

[0042] 在一个实施方式中,两亲聚合物涂层在聚合物基质中可任选地包含增塑剂。增塑剂尤其适用于提高延展性和防止涂层在干燥状态中弯曲或折叠时发生破裂或分层。合适的增塑剂包括,但不限于,丙二醇、柠檬酸三乙酯、甘油以及癸二酸二丁酯。在一个实施方式中,两亲聚合物是基于PVP(碘化或非碘化)的,存在的增塑剂的含量为PVP的30至85重量%。在一个实施方式中,两亲聚合物是基于HPC(碘化或非碘化)的,存在的增塑剂的含量为HPC的5至15重量%。在一个实施方式中,增塑剂还可以是至少部分两亲的聚合物。例如,分子量在10KD以下的PEG是合适的增塑剂。在一个实施方式中,增塑剂是PEG 400。

[0043] 在一个实施方式中,两亲聚合物涂层在聚合物基质中可任选地包含蜡。蜡状表面有助于两亲聚合物涂层相对于体腔表面和/或相对于两亲聚合物涂层上的任选保护性护套的滑顺品质。合适的蜡包括但不限于:蜂蜡、巴西棕榈蜡、聚丙二醇、聚二甲基硅氧烷(PDMS)和PDMS衍生物。

[0044] 在一个实施方式中,两亲聚合物涂层在聚合物基质中可任选地包含少量疏水聚合物或共聚物以稍微延长涂层在体内的寿命或稍微延缓治疗剂的释放速率,同时仍然允许涂层在体内快速且均一地溶出。

[0045] 在一个实施方式中,涂层的连续聚集体聚合物基质在水性溶剂中是可均匀溶解的并可以从可扩张结构的外表面去除,在非水性溶剂中至少部分可溶。该涂层适合用于例如在90至300秒内发生治疗剂转移的接触和进行过程中。在一个实施方式中,涂层可溶于牛血清中,从而浸泡在37℃的牛血清中300秒内,更优选为90秒内去除了90体积%的涂层。例如,当使用碘化或者非碘化PVP或HPC时,可以实现所述溶解。在一个实施方式中,涂层可溶于牛血清中,从而浸泡在37℃的牛血清中180秒内去除了50体积%的涂层。例如,当使用碘化或非碘化PVP、HPC或者PEG(MW为1.5KD至50KD)时,可以实现该实施方式。在一个实施方式中,涂层可溶于牛血清中,从而浸泡在37℃的牛血清中180秒内去除了90体积%的涂层。例如,当使用Mn为7KD的碘化或非碘化聚(HEMA)时,可以实现该实施方式。预期其他碘化或非碘化聚合物,例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素以及N-乙烯基吡咯烷酮与含其他反应性双键

的单体,例如苯乙烯、丙烯酸、乙酸乙烯酯或者乙烯基己内酰胺的共聚物以及聚(甲基乙烯基醚-交替-马来酸单丁基醚)和聚(甲基乙烯基醚-交替-马来酸单乙基醚)也应该展现出适用于例如在90至300秒内发生治疗剂转移的接触和进行过程中的合适的溶解速率。

[0046] 治疗剂

[0047] 在另一方面,本发明的实施方式揭示了用于递送治疗剂以治疗体腔壁中发生的各种疾病的设备和方法。根据本发明有用的治疗剂可以单独使用或组合使用。治疗剂可以是非水溶性(即溶剂可溶)和/或水溶性的。在一个实施方式中,干燥涂层中治疗剂(药物)与聚合物基质的重量比(D/P)为25-100%。如本文所用,D/P比率中的D包括涂层中的所有药物,除非D/P比率特别用于表示涂层中的单一药物。如本文所用,D/P比率中的P包括所有的两亲聚合物和/或共聚物,以及额外的组分例如分散或者以其他方式均匀结合到聚合物基质中的增塑剂和蜡。D/P取决于两亲聚合物和/或共聚物的分子量以及例如增塑剂和/或蜡的额外组分的存在。D/P比率超过100%可导致较长的体内溶出时间,因而递送球囊膨胀等于或小于300秒时在治疗操作期间药物递送效率较低。此外,D/P比率超过100%可增加微粒产生的可能性,尤其是对于不溶于水的药物。D/P比率在25%以下可能需要过度的涂层厚度以实现一次性医疗装置上所需的治疗剂载量。在一个实施方式中,D/P比率为35-60%。

[0048] 在一个实施方式中,干燥涂层中治疗剂(药物)的密度约为 $0.1-10.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。药物密度可能取决于诸如具体药物和聚合物基质选择等因素而改变。在一个实施方式中,干燥涂层设置在导管球囊上,药物是紫杉醇,两亲聚合物是PVP,干燥涂层中紫杉醇的密度约为 $0.1-3.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

[0049] 在一个实施方式中,非水溶性和/或不溶于水的治疗剂特别适合用作主要或排他性地包含非水性溶剂的涂层组合物中的组分。例如,非水溶性的抗增殖剂如紫杉醇可以与另一种治疗剂如抗炎剂地塞米松组合使用。在一个实施方式中,单独或组合地局部递送至正常或患病体腔表面的治疗剂可以分为抗增殖剂、抗血小板试剂、抗炎剂、抗血栓形成剂和血栓溶解剂等类别。这些类别可以进一步细分。例如,抗增殖剂可以是抗有丝分裂试剂。抗有丝分裂试剂抑制或影响细胞分裂,因而不发生参与细胞分裂的正常过程。抗有丝分裂试剂的一个亚类包括长春花生物碱。非水溶性长春花生物碱的代表性例子包括但不限于:紫杉醇(包括生物碱本身及其天然产生的形式和衍生物,以及它们的合成和半合成形式),长春新碱,依托泊甙,靛玉红和蒽环类抗生素,例如柔红霉素、道诺霉素和普卡霉素。抗有丝分裂试剂的其它亚类包括抗有丝分裂的烷化剂,例如非水溶性福莫司汀,和抗有丝分裂的代谢物,例如非水溶性硫唑嘌呤、霉酚酸、来氟米特、特立氟胺、氟尿嘧啶和阿糖胞苷。抗有丝分裂的烷化剂通过共价修饰DNA、RNA或蛋白质而影响细胞分裂,从而抑制DNA复制、RNA转录、RNA翻译、蛋白质合成或上述过程的组合。

[0050] 还可使用的非水溶性抗炎剂的例子包括但不限于:地塞米松、氯泼尼松、氢化可的松、雌二醇、曲安西龙、莫米松、氟替卡松、氯倍他索和非甾体抗炎剂,例如对乙酰氨基酚、布洛芬和舒林酸。花生四烯酸代谢物前列环素或前列环素类似物是作用于血管的抗增殖剂的例子。

[0051] 也可使用对细胞增殖、免疫调节和炎症具有多效性的治疗剂。这种非水溶性试剂的例子包括但不限于:大环内酯及其衍生物、例如西罗莫司(例如雷帕霉素)、他克莫司、依维莫司、坦西莫司。

[0052] 抗血小板试剂是通过以下机制起作用的治疗实体：(1)抑制血小板粘附于表面，通常是血栓形成表面，(2)抑制血小板聚集，(3)抑制血小板活化，或(4)上述作用的组合。用作血小板粘附抑制剂的非水溶性抗血小板试剂包括但不限于：抑制与gpIIbIIIa或 $\alpha.v.\beta.3$ 结合的替罗非班和基于RGD(Arg-Gly-Asp)的肽(聚乙二醇化(Pegylated))，阻断P-选择蛋白或E-选择蛋白与其相应的配体结合的化合物。抑制ADP-介导的血小板聚集的试剂包括但不限于西洛他唑。

[0053] 抗血栓形成试剂包括能够干涉凝血途径的任何阶段的化学和生物学实体。具体的非水溶性实体的例子包括但不限于：抑制因子Xa活性的小分子。也包括直接凝血酶抑制剂，例如阿加曲班、伊诺加群。

[0054] 可使用的其它非水溶性治疗剂是细胞毒药物，例如细胞调亡诱导剂，和拓扑异构酶抑制剂，包括伊立替康和多柔比星，以及调节细胞分化的药物如组蛋白脱乙酰酶的抑制剂，包括丙戊酸。

[0055] 可使用的其它非水溶性治疗剂包括：抗血脂药(anti-lipaedemic agents)，包括但不限于非诺贝特、氯贝丁酯和罗格列酮；基质金属蛋白酶抑制剂，例如巴马司他(batimistat)；内皮缩血管肽-A受体的拮抗剂，例如达卢生坦。

[0056] 在另一实施方式中，可使用水溶性治疗剂。水溶性抗有丝分裂试剂包括大环内酯A、大环内酯B和大环内酯D以及所有其它大环内酯类。水溶性抗血小板试剂包括抑制与gpIIbIIIa或 $\alpha.v.\beta.3$ 结合的基于RGD(Arg-Gly-Asp)的肽。水溶性抗血栓形成试剂包括：能够直接或间接抑制FXa和凝血酶类的肝素类药物，例如肝素、硫酸肝素、低分子量肝素，例如商品名Clivarin.RTM.的化合物；合成寡糖，例如商品名Arixtra.RTM.的化合物。也可使用可定义为有助于降解血栓(血块)的试剂的水溶性血栓溶解剂作为辅助试剂，因为溶解血块的作用有助于分散包埋在血栓纤维蛋白基质内的血小板。血栓溶解剂代表性的例子包括但不限于：尿激酶或重组尿激酶，尿激酶前体或重组尿激酶前体、组织纤维蛋白溶酶原激活剂或其重组形式以及链激酶。其它水溶性治疗剂包括抗血小板和抗内皮缩血管肽应用的重组抗体。

[0057] 当用于上述或其它治疗时，可采用治疗有效量的纯形式的非水溶性或水溶性治疗剂之一，或其药学上可接受的盐、酯或前药形式。或者，治疗剂可以药物组合物的形式给予，所述药物组合物包括感兴趣的化合物以及一种或多种药学上可接受的辅料。本文所用术语“治疗有效量”的本发明治疗剂表示足够以合理的效益/风险比应用于任意医疗用途以治疗病症的治疗剂的用量。然而，应理解，本发明实施方式的治疗剂和组合物总的日计量将由主治医师在合理医疗判断的范围内进行确定。对于任何特定患者具体的治疗有效剂量水平将取决于多种因素，包括：治疗的病症和病症的严重性；采用的具体化合物的活性；患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径、采用的具体化合物的排泄率；治疗的持续时间；与采用的具体化合物组合或同时使用的药物；医疗领域公知的其它因素。例如，本领域技术人员公知，治疗剂的起始剂量低于实现理想治疗效果所需的剂量并逐步增加剂量直到实现理想效果。

[0058] 涂覆工艺

[0059] 可以通过各种技术形成包含一种或多种治疗剂以及两亲聚合物或共聚物的两亲聚合物涂层，包括沉积、喷涂和浸涂。图1A-图1C显示了一个具体的实施方式，通过将一次性

医疗装置的可扩张结构(例如球囊导管的球囊)浸到涂覆溶液或涂覆混合液中形成两亲聚合物涂层。采用本发明的实施方式,浸涂工艺可以采用简单且可重复的单次浸渍提供跨球囊表面的均一的治疗剂密度,从而消除了多次浸渍以使治疗剂载入涂层的需要。

[0060] 图1A显示了球囊导管110以及处于扩张位置(例如膨胀)的未涂覆的球囊112。如图1B所示,未涂覆的扩张球囊112可浸渍到涂覆溶液或混合液114中,然后以0.05至0.4英寸/分钟的速率从涂覆溶液114中取出。如上所述,涂覆溶液114可包含水性或更优选非水性溶剂、两亲聚合物或共聚物以及治疗剂。涂覆溶液114可任选地包含额外的组分如增塑剂和/或蜡。

[0061] 在一个实施方式中,涂覆溶液114的粘度至少是5cps并且小于约75cps。将扩张球囊112浸入涂覆溶液114中之后,然后将扩张球囊112从涂覆溶液中取出,如图1C所示,导致在扩张球囊112上形成均一涂层116。在一个实施方式中,任选地在涂覆之前可采用气体(例如氩气、氧气)等离子体处理导管以提高涂层粘附性。

[0062] 在一个实施方式中,两亲聚合物或共聚物以及非水溶性治疗剂的使用使得需要使用非水性溶剂来溶解聚合物或共聚物和治疗剂。在其它实施方式中,其中治疗剂和/或两亲聚合物或共聚物不完全溶于非水性溶液中,则可以使用水性溶液或者包含水性和非水性溶剂的溶液。与水性溶液相比,涂覆溶液中主要或排他性地为非水性溶剂提供了快速蒸发、较低的表面张力以及改善的基底润湿性,有助于获得涂覆均一性。在一个实施方式中,合适的溶液可含有比例范围为100%-80%的非水性溶剂与0%-20%的水性溶剂。例如,涂覆溶液114中可单独使用或结合使用沸点低于水的溶剂,例如乙醇、甲醇或甲乙酮、异丙醇(2-丙醇)和/或丁醇,它们在环境条件下快速蒸发,结果降低了重力诱导的表面缺陷如下陷。浸渍到主要或排他性地是非水性溶剂的涂覆溶液中能够形成具有高水平治疗剂的涂层,并且能够形成通过简单可重复、因而可容易制造的应用工艺跨球囊表面具有均一治疗剂密度的涂层。例如,当HPC(非碘化)、碘化HPC、PVP(非碘化)、碘化PVP(聚维酮-碘)、PEG(非碘化)、碘化PEG、Mn在约8KD以下的聚(HEMA)(非碘化)、Mn在约8KD以下的碘化聚(HEMA)、聚(甲基乙烯基醚-交替-马来酸单丁基醚)和聚(甲基乙烯基醚-交替-马来酸单乙基醚)溶解在足量乙醇中时,它们还自由地与丙酮混溶。在一个实施方式中,如果治疗剂包括紫杉醇,这是有利的,因为紫杉醇在低级醇(例如乙醇、2-丙醇、正丁醇)和丙酮的混合物中高度可溶,溶剂组合能够实现高的药物载量。在一个实施方式中,治疗剂是雷帕霉素或依维莫司。在一个包含甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和/或N-乙基吡咯烷酮与含其他反应性双键的单体,例如苯乙烯、丙烯酸、乙酸乙烯酯或者乙烯基己内酰胺的共聚物的实施方式中,溶液含有水的比例最高达非水性溶剂/水性溶剂为80/20。

[0063] 可以在单一容器中混合治疗剂、溶剂、聚合物和其它组分如增塑剂来制备涂覆溶液114。也可以进行一些混合和/或溶解操作然后合并多种溶液以形成涂覆溶液114。例如,如果两亲聚合物或共聚物与碘络合,可以制备络合的聚合物溶液。例如, I₂可溶于醇(或者非水性溶剂/水性溶剂的比例高至80/20的溶液)中,然后将干燥聚合物粉末加入到I₂和醇中。可以对溶液施加搅拌和/或加热以溶解聚合物。例如,0.05克的I₂溶解在12克2-丙醇中。然后加入1.00克PVP(360KD,ISP)。连续震荡悬浮液直到PVP溶解,约1小时。在一个实施方式中,所得溶液是20%聚维酮-碘的2-丙醇溶液。

[0064] 然后可以将治疗剂溶解在独立的醇、醇和丙酮溶液、或者非水性溶剂/水性溶剂的

比例高至80/20的溶液中。例如,40℃下,0.1克紫杉醇溶解在0.1克乙醇和0.18克50%的PEG-400的丙酮溶液中。然后将该溶液冷却至室温,加入0.55克20%聚维酮-碘的2-丙醇溶液。在一个实施方式中,合并的涂覆溶液中药(即紫杉醇)与聚合物基质(即碘化-PVP和PEG-400)的比率(D/P)为50%,溶液中31.8%是非挥发性溶质,非挥发性溶质中33%是药物(即紫杉醇)。涂覆之后,球囊干燥、缩小并折叠用于递送。在一个实施方式中,球囊干燥之后但在缩小和折叠用于递送之前,球囊可任选地浸涂包含蜡的单独的涂覆溶液以在两亲聚合物涂层上形成薄蜡涂层(未示出),而不是将蜡结合到两亲聚合物涂层中。

[0065] 治疗剂局部递送工艺

[0066] 图2A-图2C显示了一个具体实施方式,包含治疗剂和两亲聚合物或共聚物的两亲聚合物涂层局部递送至体腔表面。如图2A所示,提供了未扩张球囊212上设置有两亲聚合物涂层216的球囊导管210并将其插入体腔220。导管210在未扩张球囊212上可额外包含任选的保护性护套218,从而在导管插入体腔220时防止两亲聚合物涂层216过早溶解。在一个实施方式中,体腔220可以是包括病灶区222的动脉,例如未受干预的原发性动脉粥样硬化或再狭窄病损。在一个实施方式中,体腔220可以是胆总管或胆总管的分支,病灶区222是管腔内肿瘤。

[0067] 如图2B所示,将未扩张的球囊212定位在邻近病灶区222的地方,保护性护套218回缩。然后,球囊212扩张(通过膨胀或其它方式)以使扩张球囊212上的两亲聚合物涂层接触抵靠存在病灶区222的体腔。在一个实施方式中,扩张球囊212是球囊导管,球囊扩张至2-20大气压。由于两亲性,当涂层216在体内接触水性液体例如血液后立即溶解。在一个实施方式中,在180秒的体内膨胀中从球囊中去除了至少50体积%的两亲聚合物涂层。在一个实施方式中,在300秒的膨胀中从球囊中去除了至少90体积%的两亲聚合物涂层。在一个实施方式中,取决于具体的配方,在较短时间,例如180秒或者90秒的体内膨胀中从球囊中去除了至少90体积%的两亲聚合物涂层。

[0068] 在血管成形术的临床应用中,在接触和进行过程中,优选球囊212仅扩张持续5至300秒。该时间限制是由于医疗操作的类型,因为球囊膨胀较长的使用时间可能导致对手术治疗目的有害的局部或邻近组织损伤。该损伤可能是由于球囊持续膨胀导致的机械压力和/或代谢不足,包括但不限于组织体系结构、组织炎症、细胞死亡和器官内反应性瘢痕的诱导。在一个实施方式中,经涂覆的血管成形术球囊可以采用标准技术追踪至靶损伤,任选地保护性护套回缩,血管成形术球囊抵靠动脉壁扩张。立即发生涂层的水合并导致治疗剂释放进入组织,涂覆聚合物或共聚物溶解,两亲聚合物涂层中的一些从球囊转移至动脉壁。这一涂膜(paving)可用作药物储器并且是暂时的。血液中聚合物或共聚物的显著溶解性或者完全溶解性防止与涂层相关的血栓危害的出现。并且,聚合物或共聚物基质的这种主动溶出有助于疏水和基本不溶于水的治疗剂如紫杉醇从球囊转移至组织。根据本发明的实施方式,在所述过程中,涂层中含有的显著部分的治疗剂可以被转移至腔附近的组织。在一个实施方式中,在接触和进行过程的一小时内,涂层中含有的至少5%的治疗剂被引入到血管腔组织中。在一个实施方式中,在接触和进行过程的一小时内,涂层中含有的至少25%的治疗剂被引入到血管腔组织中。

[0069] 下面将参考以下关于PET和尼龙12试样的涂层的非限制性实施例阐述本发明的一些实施方式。溶液百分比是重量百分比。

[0070] 实施例1:

[0071] 将1(1.0)克7.5%的60K道尔顿HPC的乙醇溶液与0.15克1%丙二醇(增塑剂)的丙酮溶液、0.075克紫杉醇和0.08克正丁醇混合。将混合物在水浴中加热以溶解紫杉醇;得到澄清溶液。以约10英寸/分钟的浸渍速度对PET试样浸涂(单次浸渍)并在室温下干燥,得到略呈乳白状的干燥涂层。每个试样约3cm²的试样表面被涂覆。重量分析确定的平均涂层密度为6μg/mm²,隐含的紫杉醇密度为3μg/mm²。干燥涂层的延展性足以承受180度弯曲而不发生断裂或分层。

[0072] 将上述涂覆的试样浸没到37℃的3ml水中,搅拌的同时保持3分钟,然后取出试样,用9ml二甲亚砜(DMSO)稀释混浊的悬浮液,以得到澄清溶液。在260nm和280nm进行定量UV分析,标准曲线显示回收率88%。该结果表明了两亲聚合物涂层的快速溶出且药物在体外释放。预计体内环境中存在具有表面活性作用的血清蛋白,这将增加药物和涂覆聚合物在体内的溶出速率。

[0073] 实施例2:

[0074] 将0.075克紫杉醇与0.9克20%聚维酮-碘的2-丙醇溶液、0.06克10%丙二醇的2-丙醇溶液和0.04克丙酮混合。以约10英寸/分钟的浸渍速度对PET试样浸涂(单次浸渍)并在室温下干燥,得到澄清琥珀色的干燥涂层。沉积约2.5μg/mm²的紫杉醇。

[0075] 将上述试样浸没到37℃的1.5ml水中保持30秒。所有涂层在水中溶解,溶液是完全透明的琥珀色,而不像实施例1那样混浊。

[0076] 实施例3:

[0077] 制备实施例2的相同配方,只是采用非碘化的PVP代替相同分子量(40K道尔顿)的聚维酮-碘。以约10英寸/分钟的浸渍速度对PET试样浸涂(单次浸渍)并在室温下干燥,得到澄清水白的干燥涂层。沉积约2.5μg/mm²的紫杉醇。

[0078] 将该试样浸没到37℃的1.5ml水中保持30秒。所有涂覆聚合物溶解在水中,溶液显示针状结晶的悬浮液。24小时后该悬浮液变得更加混浊,而上述实施例2的琥珀色溶液仍然透明。这表明聚维酮-碘改变了紫杉醇的水溶性。

[0079] 实施例4:

[0080] 在40℃下将0.1克雷帕霉素(购自马萨诸塞州沃本的LC实验室)溶解在0.08克10%丙二醇的2-丙醇溶液和0.053克丙酮中。溶液冷却至室温,然后加入到1.2克20%聚维酮-碘的2-丙醇溶液中。该配方浸涂(单次浸渍)在尼龙12试样上,并在室温下干燥30分钟。将上述试样浸没到37℃的1ml水中保持1分钟。所有涂层溶解在水中,溶液是澄清琥珀色。

[0081] 实施例5:

[0082] 制备实施例4的相同配方,只是采用非碘化的C-30PVP代替聚维酮-碘。该配方浸涂(单次浸渍)在尼龙12试样上,并在室温下干燥30分钟。将上述试样浸没到37℃的1ml水中保持1分钟。所有涂层溶解在水中,溶液由于不溶于水的雷帕霉素而混浊。

[0083] 实施例6:

[0084] 在40℃下将0.1克依维莫司(购自马萨诸塞州沃本的LC实验室)溶解在0.08克10%丙二醇的2-丙醇溶液和0.053克丙酮中。溶液冷却至室温,然后加入到1.2克20%聚维酮-碘的2-丙醇溶液中。该配方浸涂(单次浸渍)在尼龙12试样上,并在室温下干燥30分钟。将上述试样浸没到37℃的1ml水中保持1分钟。所有涂层溶解在水中,溶液是澄清琥珀色。

[0085] 实施例7:

[0086] 制备实施例6的相同配方,只是采用非碘化的C-30PVP代替聚维酮-碘。该配方浸涂(单次浸渍)在尼龙12试样上,并在室温下干燥30分钟。将上述试样浸没到37℃的1ml水中保持1分钟。所有涂层溶解在水中,溶液由于不溶于水的依维莫司而混浊。

[0087] 在600nm和700nm进行光散射实验,比较实施例2、4和6(包含聚维酮-碘)和实施例3、5和7(包含非碘化PVP)中药物(紫杉醇、雷帕霉素和依维莫司)和聚合物洗脱的水溶液。结果如下表I所示,与实施例3、5和7的非碘化PVP洗脱的水溶液相比,紫杉醇、雷帕霉素和依维莫司在实施例2、4和6的聚维酮-碘洗脱的水溶液中的溶解度出现非常令人意外的增加。因此,非常意外地发现,碘络合的PVP聚合物可能有助于不溶于水的治疗剂在体内的组织摄取。

[0088] 表I. 光密度测量

[0089]

实 施 例	治 疗 剂	波 长	聚 合 物	光 密 度	溶 解 度 增 加
2	紫杉醇	600 nm	PVP-碘化	0.120	2.99
3	紫杉醇	600 nm	PVP (非碘化)	0.359	-
4	雷帕霉素	600 nm	PVP-碘化	0.079	3.10
5	雷帕霉素	600 nm	PVP (非碘化)	0.245	-
6	依维莫司	600 nm	PVP-碘化	0.068	2.38
7	依维莫司	600 nm	PVP (非碘化)	0.162	-
2	紫杉醇	700 nm	PVP-碘化	0.089	3.19
3	紫杉醇	700 nm	PVP (非碘化)	0.284	-
4	雷帕霉素	700 nm	PVP-碘化	0.056	3.66
5	雷帕霉素	700 nm	PVP (非碘化)	0.205	-
6	依维莫司	700 nm	PVP-碘化	0.051	2.66
7	依维莫司	700 nm	PVP (非碘化)	0.136	-

[0090] 下面将参考以下关于尼龙12试样的涂层的非限制性实施例阐述本发明的一些实施方式。溶液百分比是重量百分比。

[0091] 实施例8:

[0092] 将0.2克的碘(西格玛-阿尔德里奇(Sigma-Aldrich)公司)加入到10克的甲醇中,加热搅动溶解。然后加入4.29克的PEG(4K道尔顿,Fluka公司),温和加热搅动溶解。将0.20克的紫杉醇加入到1.66克的上述PEG-碘溶液中。温和加热并搅动以溶解紫杉醇。

[0093] 将尼龙12试样用制剂涂覆然后干燥约1小时。然后将试样浸没到37℃的1.5ml牛血清中保持3分钟。在板读数计上测定200毫升血清样品在600和700nm的光密度。

[0094] 实施例9:

[0095] 制备不含碘的实施例8的相同配方作为反例。将尼龙12试样用制剂涂覆然后干燥约1小时。然后将试样浸没到37℃的1.5ml牛血清中保持3分钟。在板读数计上测定200毫升血清样品在600和700nm的光密度。

[0096] 在600nm和700nm进行光散射实验,比较实施例8(碘化PEG)和实施例9(非碘化PEG)中药物(紫杉醇)和聚合物洗脱的牛血清溶液。结果如下表II所示,与实施例9的非碘化PEG洗脱的牛血清溶液相比,紫杉醇在实施例8的PEG洗脱的牛血清溶液中的溶解度出现非常令人意外的增加。因此,非常意外地发现,碘络合的PEG聚合物可能有助于不溶于水的治疗剂在体内的组织摄取。

[0097] 表II. 光密度测量

[0098]

实施例	治疗剂	波长	聚合物	光密度	溶解度增加
血清空白样	-	600 nm	-	0.099	-
8	紫杉醇	600 nm	碘化 PEG-4KD	0.109	1.13
9	紫杉醇	600 nm	PEG-4KD (非碘化)	0.123	-
血清空白样	-	700 nm	-	0.062	-
8	紫杉醇	700 nm	碘化 PEG-4KD	0.069	1.26
9	紫杉醇	700 nm	PEG-4KD (非碘化)	0.087	-

[0099] 实施例10:

[0100] 根据以下过程合成基于吗啉的引发剂(ME-Br)。将18ml的4-(2-羟乙基)吗啉溶解在200ml的甲苯中。加入21.2ml的三乙胺(用Na₂SO₄干燥)。将混合物在冰浴中冷却。在30分钟内搅拌逐滴加入18.36ml的2-溴异丁酰溴化物(2-bromoisobutyryl bromide)。将混合物在冷却浴中再搅拌一小时,然后在室温下搅拌40小时。滤除沉淀的三乙胺盐并用50ml甲苯洗涤。从合并的溶液中旋转蒸发溶剂。用NMR分析产物棕色油,发现是高度纯的。它无需进一步纯化即可使用。

[0101] 根据以下ATRP过程使用ME-Br引发剂合成10KD的聚合物。将4.076克上述ME-Br引发剂装载到设有搅拌棒的100ml的圆底烧瓶中。制备并加入0.0280克三[(2-吡啶基)甲基]胺(TPMA)、0.0215CuBr₂和0.0795克偶氮二异丁腈(AIBN)的100ml乙醇溶液。向该溶液中加入100ml HEMA,在该烧瓶上封盖,在冰浴中冷却并用氮气吹扫2小时。60℃反应3小时。实现了30%的转化。聚合物在醚中沉淀,用醚洗涤并干燥。GPC的分子量为10000克每摩尔。发现10KD材料是不溶于水的。

[0102] 实施例11:

[0103] 根据实施例10中所述过程合成基于吗啉的引发剂(ME-Br)。根据以下过程合成7KD聚合物。将12.24克上述ME-Br引发剂装载到设有搅拌棒的100ml的圆底烧瓶中。制备并加入

0.0280克三[(2-吡啶基)甲基]胺(TPMA)、0.0215CuBr₂和0.0795克偶氮二异丁腈(AIBN)的100ml乙醇溶液。向该溶液中加入100ml HEMA,在该烧瓶上封盖,在冰浴中冷却并用氮气吹扫2小时。60℃反应2小时。实现了32%的转化。聚合物在醚中沉淀,用醚洗涤,再重溶于甲醇,在醚中重新沉淀并干燥。GPC的分子量为7,000克每摩尔。发现7KD材料是水溶性的。

[0104] 实施例12:

[0105] 根据实施例11的过程制备30%7KD聚(HEMA)的2-丙醇溶液。将0.12克10%丙二醇的2-丙醇溶液、0.06克丙酮和0.1克紫杉醇加入到0.79克所述溶液中。使用缓慢加热以形成澄清溶液。将该含紫杉醇的溶液用于浸涂在尼龙12试样上。将试样在室温下干燥。所得的涂层是澄清的且没有明显的相分离。

[0106] 实施例13:

[0107] 根据实施例11的过程制备30%7KD聚(HEMA)的2-丙醇溶液,同时基于聚(HEMA)加入7%水平的碘。得到澄清琥珀色溶液。将0.12克10%丙二醇的2-丙醇溶液、0.06克丙酮和0.1克紫杉醇加入到0.79克所述溶液中。使用缓慢加热以形成琥珀色溶液。将该含紫杉醇的溶液用于浸涂在尼龙12试样上。将试样在室温下干燥。所得的涂层是澄清琥珀色的且没有明显的相分离。

[0108] 将实施例12和13中的试样搅动浸没在37℃的1.5ml成年牛血清中并保持3分钟。随后的重量分析显示通过该过程两者都去除了90%的涂层。在板读数计上测定200毫升血清样品在600和700nm的光密度。结果如下表III所示,与实施例12的非碘化聚(HEMA)洗脱的牛血清溶液相比,紫杉醇在实施例13的碘化聚(HEMA)洗脱的牛血清溶液中的溶解度出现增加。因此表明,与生物系统接触时碘增加了涂层中含的疏水性材料的溶解性。表III中的数据还表明使用ATRP引发剂(ME-Br)合成的聚(HEMA)形成了完全两亲的涂层,该完全两亲的涂层实现了水溶性以及因此导致的药物的快速释放;所述聚(HEMA)能够与碘络合,导致了基本不溶于水的疏水性药物如紫杉醇的溶解度的增加;所述使用ATRP引发剂(ME-Br)合成的聚(HEMA)可用于将药物试剂快速释放到组织中的医疗装置的涂层;将碘加入到聚(HEMA)中可增加溶解性以及基本不溶于水的疏水性药物如紫杉醇的组织摄取。

[0109] 表III. 光密度测量

[0110]

实施例	治疗剂	波长	聚合物	光密度	溶解度增加
血清空白样	-	600 nm	-	0.144	-
11	紫杉醇	600 nm	碘化 -7KD- 聚 (HEMA)	0.150	1.09
10	紫杉醇	600 nm	聚 (HEMA) -7KD (非碘化)	0.163	-
血清空白样	-	700 nm	-	0.102	-
11	紫杉醇	700 nm	碘化 -7KD- 聚 (HEMA)	0.107	1.10
10	紫杉醇	700 nm	聚 (HEMA) -7KD (非碘化)	0.118	-

[0111] 临床研究1

[0112] 在45℃,将0.1克紫杉醇溶解在0.1克乙醇和0.18克50%PEG-400的丙酮溶液中。然后将该溶液冷却至室温,加入0.55克20%聚维酮-碘的2-丙醇溶液。所得涂覆溶液中D/P比率为50%,包含31.8重量%非挥发性组分,紫杉醇占非挥发性组分的33.3重量%。

[0113] 使两个2.0×20沿导线的球囊导管(购自明尼苏达州普利茅斯的ev3有限公司)膨胀,在2-丙醇中超声清洗30秒。然后在维持球囊以0.17英寸/分钟旋转的同时,将导管在室温下干燥,并在氩气氛中等离子体处理18秒。在球囊以30rpm旋转的同时,将球囊浸入所得涂覆溶液中并相对于水平成30度角取出。干燥时,球囊上干燥涂层的量约为1.1-1.2mg。第一个球囊以0.17英寸/分钟取出,导致干燥后球囊表面上紫杉醇的密度约为2.8μg/mm²。第二个球囊以0.15英寸/分钟取出,导致干燥后球囊表面上药物的密度为2.4μg/mm²。

[0114] 在三个新西兰白兔中测试紫杉醇组织摄取的体内功效。经切口向下暴露颈动脉和股动脉,将导管直接插入动脉区段,膨胀至标称直径保持60秒,然后缩小并去除。缩小后40分钟取出治疗的动脉区段并立即储存在干冰上。对紫杉醇进行液相色谱-质谱(LC/MS)的后续分析表明,第一个球囊在组织中的平均药物浓度为500μg紫杉醇/克组织,第二个球囊为381μg紫杉醇/克组织。

[0115] 临床研究2

[0116] 如实施例8所述制备紫杉醇的碘化-PEG溶液,不同之处在于使用的PEG的分子量为10K道尔顿(Fluka公司)。使三个2.5×20沿导线的球囊导管(购自ev3有限公司)膨胀,在2-丙醇中超声清洗30秒。在等离子体喷射器中维持球囊以30rpm旋转的同时,将导管在室温下干燥,并在氩气氛中等离子体处理18秒。然后将球囊浸入涂覆溶液中并取出。干燥后,球囊上的干燥涂层的量约为1.8mg至1.9mg,球囊表面上的药物密度约为3μg/mm²。将干燥导管

装入套中。

[0117] 在三个新西兰白兔中测试紫杉醇组织摄取的体内功效。经切口向下暴露颈动脉和股动脉,将导管直接插入动脉区段,膨胀至标称直径保持60秒,然后缩小并去除。缩小后40分钟取出治疗的动脉区段并立即储存在干冰上。对紫杉醇进行LC/MS的后续分析表明,组织中的平均药物浓度为867 $\mu\text{g/g}$ (μg 药物/ g 组织)。

[0118] 在两种临床研究中,组织对紫杉醇的平均摄取量大于SeQuent® Please产品小册子编号6050120中提供的数据(得自德国柏林BB血管体系公司(B.Braun Vascular Systems)),据报道缩小后大致相同的时间段(约40分钟)在猪冠状动脉中该产品的组织浓度约为325 μg 紫杉醇/克组织,其中无聚合物的涂层中紫杉醇的药物载量为3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

[0119] 脉管系统疾病

[0120] 可利用本发明实施方式的一个治疗领域是治疗脉管系统的管腔病症。通常,管腔病症可分为天然(动脉粥样硬化、血栓栓塞)或医源性(再狭窄)疾病。这些管腔病症包括但不限于:动脉粥样硬化、粥样病损、易损斑块、血栓栓塞、血管移植物疾病、动静脉瘘疾病、动静脉移植物疾病和再狭窄。

[0121] 动脉粥样硬化是一种血管壁的复杂疾病,涉及炎症、增殖、脂质沉积和血栓形成的相互作用。动脉粥样硬化促进动脉粥样化斑块的形成,可能在几年中缓慢加剧,导致临床表现为心绞痛的管腔进行性梗阻。动脉粥样化斑块也称为“易损斑块”,由于动脉壁中白细胞(主要是巨噬细胞)和脂质(包括胆固醇)的不稳定集中并且变得特别易于破裂。通常认为易损包括的破裂是破裂部位快速形成血块导致管腔突发血栓阻塞的结果,引起心脏病发作或中风的临床表现。在破裂之前易损斑块可能不会显著阻塞管腔,因此它们是阻塞前病损。料想理想的治疗目标是在其破裂之前通过治疗易损斑块来防止管腔阻塞。具体说,本发明的实施方式可应用于具有可扩张尖端以允许与管腔粥样或易损斑块部位均一旦完全接触并递送治疗剂的导管。与全身递送所能实现的相比,治疗剂的局部递送能够实现所述治疗剂高得多的靶向局部浓度。此外,局部递送方案使得能够使用由于在实现功效所需的浓度下生物利用度的缺乏和/或不良或毒性副作用而不能成为全身递送候选物的治疗剂。

[0122] 再狭窄

[0123] 可利用本发明实施方式的一个治疗领域是抑制再狭窄进程。再狭窄是涉及响应经皮或外科血管干预激活的炎症和增殖的复杂过程的结果。这些经皮或外科干预的例子包括但不限于:血管搭桥移植物的血运重建、动静脉瘘、动静脉移植物,冠状动脉、股动脉和颈动脉的经皮血运重建。动脉壁发生的动脉粥样硬化斑块可降低流动截面面积而限制下游器官流量。流动截面面积可通过使病损移位(例如,可扩张球囊或支架)或去除病损(例如,经皮管腔斑块定向术或经皮腔内斑块旋切术)进行恢复。在血运重建后几个月至几周,动脉壁平滑肌细胞的局部增殖可在初始动脉粥样硬化斑块部位产生流动阻塞。紫杉醇是一种包含络合紫杉烷环的二萜分子,通过促进微管聚合作用抑制胞质分裂。紫杉醇能够在球囊血管成形术之后在哺乳动物动脉中抑制平滑肌细胞增殖和再狭窄。由血管形成术后仍然保留的植入金属支架递送几天到几周的时间内,紫杉醇在经皮冠状动脉重建术后抑制体内再狭窄。短暂暴露于紫杉醇(20分钟或更短)可长时间抑制平滑肌细胞增殖(14天)。临床研究表明,由具有药物涂层的可扩张球囊在短时间(几分钟)内递送时,紫杉醇也可以在股动脉和冠状动脉血管重建术之后有效抑制再狭窄。

[0124] 再狭窄是涉及平滑肌细胞增殖和炎症过程的复杂分子过程。地塞米松是能够在哺乳动物动脉中进行球囊血管成形术之后降低炎症和再狭窄的糖皮质激素。这就提示,由具有两种治疗剂涂层的可扩张球囊递送抗有丝分裂试剂如紫杉醇和抗炎剂如地塞米松可能产生有益的临床效果。

[0125] 肺部疾病

[0126] 可利用本发明实施方式的另一个治疗领域是正常或患病气道的管腔表面用于治疗或预防肺部和气道的局灶性病。该实施方式可以与常用于促进到达和观察治疗靶区域的刚性或柔性支气管镜联用。

[0127] 通常,气道区域赘生物的局灶性病可分为良性或恶性。原发性肿瘤物可分为上皮、间充质或淋巴样肿瘤,已描述了超过20种气管肿瘤。

[0128] 类癌瘤占气管支气管树腺瘤的约85%。腺样囊性癌是最常发的气管腺瘤。腺样囊性癌(或圆柱瘤)是第二大常发的恶性瘤,也是第二大常见的原发性气管肿瘤。

[0129] 肺癌的常规治疗可涉及肿瘤外科手术切除、化疗或放疗,以及这些方法的组合。决定哪种治疗合适可能需要考虑肿瘤的定位和程度以及患者的总体健康状况。辅助治疗的一个例子是在肿瘤外科手术切除之后进行化疗或放疗以确保所有肿瘤细胞均被杀死。

[0130] 根据具体的肿瘤类型和行为以及诊断时间,肿瘤可能存在或不存在物理阻塞或突出进入气道管腔。料想恢复功能性管腔开放的一种方法可以通过用球囊使肿瘤移位或降低肿瘤体积以实现机械恢复,然后局部递送药物以抑制肿瘤生长和/或肿瘤存活。采用本发明实施方式的局部药物递送可能是将化疗药递送至肿瘤管腔面以有效对抗良性或恶性肿瘤的一种有效方法。具体地,本发明的实施方式可以应用于导管或气管镜,进行性或退行性推进至局部药物递送的目标部位。料想本发明的实施方式能够实现生物活性剂(治疗剂)局部递送至正常或患病气道管腔的表面,可单独使用或与外科手术切除、化疗和放疗联用。与全身递送所能实现的相比,治疗剂的局部递送能够实现所述治疗剂高得多的靶向局部浓度。此外,局部递送方案使得能够使用由于在实现功效所需的浓度下生物利用度的缺乏和/或不良或毒性副作用而不能成为全身递送候选物的治疗剂。治疗剂的靶向局部递送可用于降低肿瘤大小以便于外科手术切除,并且不再需要可能导致各种不良反应的全身化疗或放疗和/或降低全身化疗或放疗的持续时间或强度。

[0131] 胃肠道疾病

[0132] 可利用本发明实施方式的另一治疗领域是胃肠道疾病,包括但不限于食道、胆道、结肠和小肠的良性和恶性肿瘤。

[0133] 食道肿瘤是由于食道平滑肌或上皮细胞的分裂失控引起的。肿瘤可以是良性(例如平滑肌瘤)或恶性(鳞状细胞癌或腺癌)。这些肿瘤可生长入管腔并损害食道的功能性截面积,导致吞咽困难(异常吞咽)和营养不良。

[0134] 料想恢复功能性管腔开放的一种方法可以通过用球囊或金属扩张器使肿瘤移位或降低肿瘤体积(例如激光消融)以实现机械恢复,然后局部递送治疗剂以抑制肿瘤生长和/或肿瘤存活。采用本发明实施方式的局部药物递送可能是将化疗药递送至肿瘤管腔面以有效对抗良性或恶性食道肿瘤的一种有效方法。具体地,本发明的实施方式可以应用于导管或内窥镜,进行性或退行性推进至局部药物递送的目标部位。以这种方式有效的化疗药包括但不限于:微管稳定剂(例如紫杉烷,包括紫杉醇和大环内酯),拓扑异构酶I抑制剂

(例如伊立替康), 铂衍生物(例如奥沙利铂、顺铂、卡铂), 蒽环类抗生素(道诺霉素、表柔比星), 5-FU和靶向生物治疗(例如抗-VEGF抗体如贝伐单抗)。该方法的优点是高剂量的有效化疗剂能够递送至肿瘤而没有全身毒性, 不一定需要调整患者的饮食以防止食物影响, 以及避免了包括气管压迫、支架迁移和支架阻塞等支架放置的机械并发症。采用水作为溶剂的一部分或全部溶剂, 可将仅可溶于水或者需要水增溶的用于上述适应症的治疗剂, 例如卡铂、顺铂、大环内酯和靶向蛋白如抗体(如抗-VEGF抗体贝伐单抗)配制到所述两亲聚合物涂层中。

[0135] 可以对胆道恶性肿瘤采用类似的方法。胆管癌是最常见的胆道恶性肿瘤。它是由于胆道细胞的失控分裂引起的。这些肿瘤可损害肝脏内或肝脏外胆道系统的功能性管腔, 导致胆汁郁滞, 进而引起胆管炎、瘙痒症、脂肪吸收不良和食欲缺乏。

[0136] 采用本发明的实施方式, 料想恢复功能性管腔开放的一种方法可以通过用球囊、刀片或金属扩张器使肿瘤移位或降低肿瘤体积(例如激光消融)以实现机械恢复, 然后局部递送治疗剂以抑制肿瘤生长和/或肿瘤存活。以这种方式有效的化疗药包括但不限于: 微管稳定剂(例如紫杉烷, 包括紫杉醇和大环内酯), 铂衍生物(例如奥沙利铂、顺铂、卡铂), 蒽环类抗生素(道诺霉素、表柔比星), 5-FU, DNA交联剂(丝裂霉素C)、烷化剂亚硝基脲(洛莫司汀)、干扰素(干扰素 α)和靶向生物治疗(例如EGFR抑制剂如西妥昔单抗(cetuximax))。该方法的优点是高剂量的有效化疗剂能够递送至肿瘤而没有全身毒性, 以及避免了包括支架迁移和支架阻塞等支架放置的机械并发症。

[0137] 对于小肠和结肠恶性肿瘤可以开发类似于上述治疗食道和胆道恶性肿瘤的方法。类似的方法也可用于对非恶性胃肠疾病局部递送治疗剂(例如递送抗炎剂以治疗炎症性肠病)。采用水作为溶剂系统的一部分或全部溶剂系统, 可将仅可溶于水或者需要水增溶的用于上述适应症的治疗剂, 例如卡铂、顺铂、大环内酯、干扰素(干扰素 α)和靶向蛋白如抗体(如EGFR抑制剂西妥昔单抗)配制到所述两亲聚合物涂层中。

[0138] 在上述内容中, 描述了本发明的各种实施方式。然而, 应理解可以进行各种改进和改变而不背离所附权利要求书所限定的本发明较广泛的精神和范围。因此, 说明书和附图应视作示例性而非限制性含义。

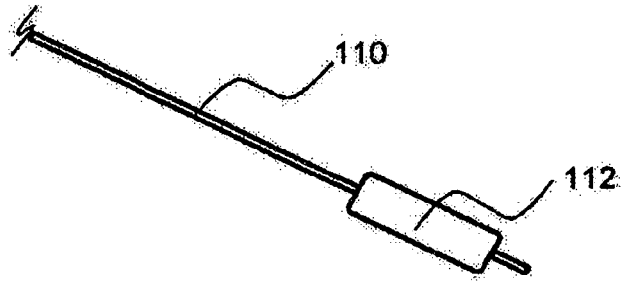


图1A

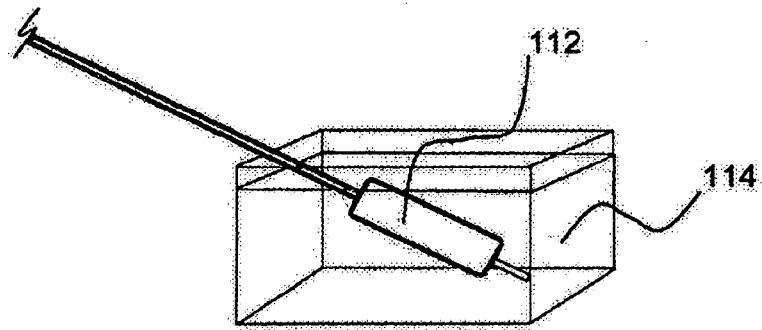


图1B

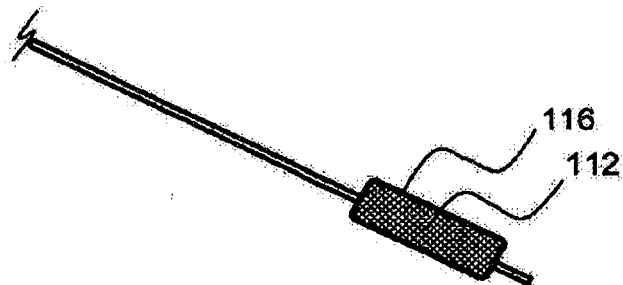


图1C

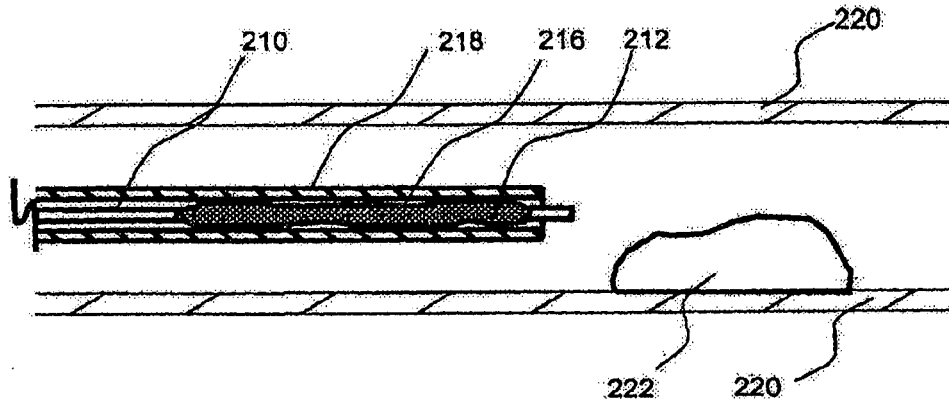


图2A

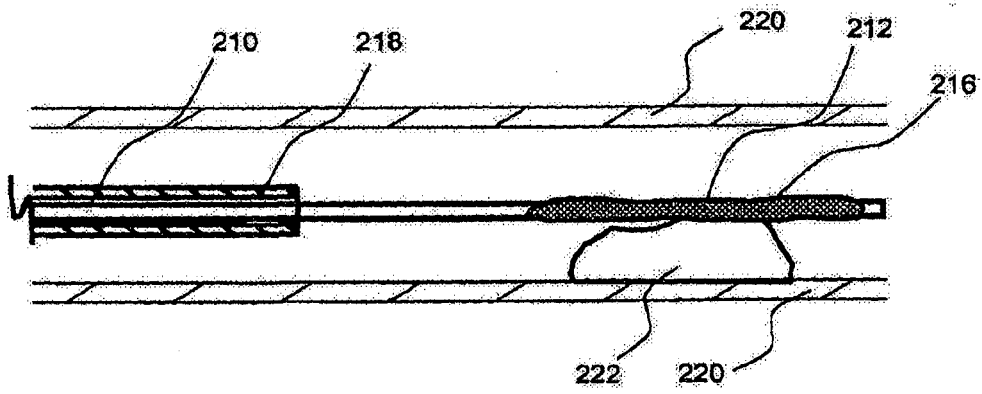


图2B

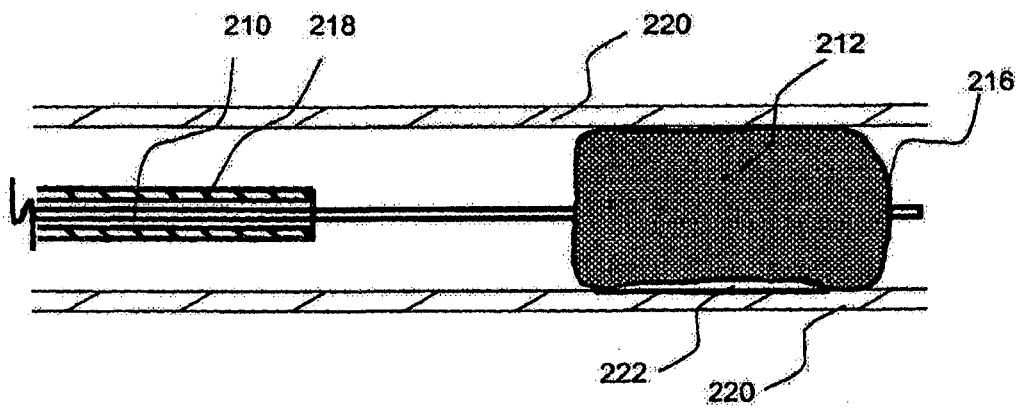


图2C

Abstract

A method and device for local delivery of a water-insoluble therapeutic agent to the tissue of a normal or diseased body lumen is disclosed. An expandable structure of a medical disposable device, such as a balloon of a balloon catheter, is coated with a non-durable coating which is complexed with iodine and has a substantially water-insoluble therapeutic agent dispersed therein. The medical disposable device is inserted into a body lumen, and expanded to contact the non-durable coating against the body lumen and deliver the substantially water-insoluble therapeutic agent to the body lumen tissue.