



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105283169 B

(45)授权公告日 2018.11.30

(21)申请号 201480028712.2

帕特里克·伽尔

(22)申请日 2014.04.25

(74)专利代理机构 北京德恒律治知识产权代理有限公司 11409

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105283169 A

代理人 章社杲 李伟

(43)申请公布日 2016.01.27

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/815,910 2013.04.25 US

(56)对比文件

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.17

WO 2013/006947 A1,2013.01.17,

CN 102712825 A,2012.10.03,

WO 2004/014447 A1,2004.02.19,

WO 2013/006947 A1,2013.01.17,

US 2005/0100577 A1,2005.05.12,

US 2004/0220665 A1,2004.11.04,

US 2011/0223212 A1,2011.09.15,

CN 1964748 A,2007.05.16,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/035527 2014.04.25

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2014/176545 EN 2014.10.30

审查员 许慧

(73)专利权人 创新涂层技术有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 克莉丝汀·塔顿 劳里·拉维

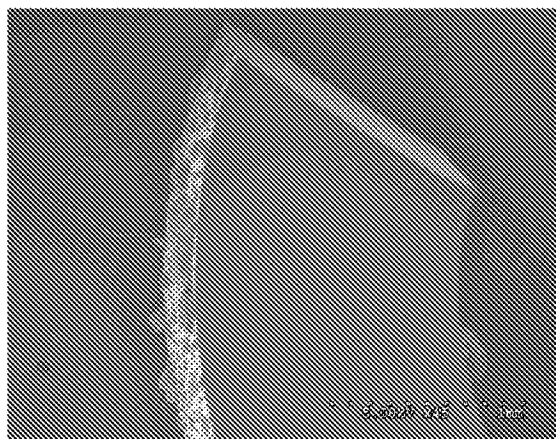
权利要求书2页 说明书18页 附图3页

(54)发明名称

用于高水溶性药物的控释的包衣

(57)摘要

本发明涉及包括疏水性包封层并允许水溶性药物的控释的多层包衣。包封层用柔性层包住水溶性或亲水性药物并且与水溶性药物层良好地亲密接触。因此,包封层与水溶性药物相适应并且可以控制药物的释放。有利的是,包衣中的大切口或裂缝不会导致水溶性药物渗漏或迸发出来;相反,包封层继续提供药物的调节释放。本发明还包括制备包衣的方法、使用包衣的方法以及包括包衣的制品。



1. 一种药物洗脱制品, 包括:
基底和多层包衣, 所述多层包衣包括:
底漆层, 设置在所述基底上, 所述底漆层包括聚合物、从所述聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团, 以及一个或多个硅氧烷基团; 所述聚合物为聚马来酸衍生物;
亲水性药物层, 设置在所述底漆层上并且含有高水溶性药物; 和
疏水性包封层, 设置在所述亲水性药物层上, 所述疏水性包封层包括所述底漆层的所述聚马来酸衍生物、聚异丁烯或聚马来酸衍生物和聚异丁烯的混合物,
其中, 在所述亲水性药物层中, 所述高水溶性药物不与粘合剂材料混合, 并且在所述多层包衣经历穿孔或切口后, 其仍能够提供药物的控释。
2. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述基底包括硅酮。
3. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述疏水性包封层还包括聚苯乙烯嵌段共聚物。
4. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述疏水性包封层的所述聚合物包括从所述聚合物悬垂的一个或多个非共价连接基团, 选择所述非共价连接基团以与所述基底相互作用。
5. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述疏水性包封层不包括潜在反应性基团。
6. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述疏水性包封层与高水溶性药物的重量比率为至少0.7:1。
7. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述疏水性包封层以与高水溶性药物至少基本上相等的重量存在。
8. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述疏水性包封层与高水溶性药物的重量比率范围为2:1至2.5:1。
9. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述高水溶性药物包括硝酸银、葡萄糖酸氯己定或它们的组合。
10. 根据权利要求1所述的药物洗脱制品, 其中, 所述一个或多个潜在反应性基团包括光反应性基团。
11. 根据前述任一权利要求所述的药物洗脱制品, 其中, 所述聚马来酸衍生物包括(烷烃-马来酸)共聚物。
12. 一种在基底上形成多层包衣的方法, 所述方法包括以下步骤:
在基底上设置底漆组合物, 所述底漆组合物包括用作底漆的聚马来酸衍生物、从所述聚马来酸衍生物悬垂的一个或多个潜在反应性基团, 以及一个或多个硅酮亲和基团;
固化所述底漆组合物以形成底漆层;
将高水溶性药物的水溶液涂覆到所述底漆层上以形成高水溶性药物层, 所述高水溶性药物层具有第一重量值;
将包封聚合物的非水溶液涂覆到所述高水溶性药物层上以形成包封层, 所述包封层具有第二重量值, 其中所述包封层聚合物存在于溶剂中, 所述溶剂与所述药物层不相溶, 并且所形成的所述多层包衣中的药物层不含有粘合剂材料。
13. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 涂覆所述水溶液的步骤包括将高水溶性药物的

水溶液喷涂到所述底漆层上。

14. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 涂覆所述非水溶液的步骤包括将包封聚合物的非水溶液浸涂到所述高水溶性药物层上。

15. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述第二重量值大于或等于所述第一重量值。

16. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述非水溶液包括C₅-C₁₂烷烃以及至少可溶于所述C₅-C₁₂烷烃中的包封聚合物。

17. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述非水溶液包括聚异丁烯。

18. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述非水溶液包括聚马来酸衍生物。

19. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述非水溶液包括聚苯乙烯嵌段共聚物。

20. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述一个或多个潜在反应性基团包含光反应性基团, 并且所述硅酮亲和基团包含硅氧烷基团。

21. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述基底包括硅酮。

22. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述高水溶性药物包括硝酸银、葡萄糖酸氯己定或它们的组合。

23. 根据权利要求12至22中任一项所述的方法, 其中, 所述固化步骤包括照射所述底漆层。

用于高水溶性药物的控释的包衣

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求于2013年4月25日提交的美国专利申请号61/815910且名称为“RELEASE COATINGS FOR HIGHLY WATER SOLUBLE DRUGS” (代理人案号470.00060160)的权益,其全部内容结合于此。

技术领域

[0003] 本发明构思总体上涉及从多层包衣释放高水溶性药物。本发明还涉及生产和使用这些多层药物释放包衣的方法。

背景技术

[0004] 一般而言,药物递送领域可以被描述为包括在体内输送药物化合物的方法、制剂、技术和系统,以实现一种或多种期望的治疗效果。药物递送技术可涉及在体内全身给药和/或位点特异性递送一种或多种药物。为了实现期望的治疗效果,全身和位点特异性方法通常考虑药物存在的量和持续时间。

[0005] 药物递送可以涉及药物从医用制品的表面释放,例如药物从在医用制品的表面上提供的包衣释放。在这些方面中,药物递送技术可以考虑调节药物从这类包衣的释放曲线以实现该药物的所需剂量。递送亲水性药物可能面临挑战。含有亲水性或亲脂性药物的包衣的药物洗脱速率在最初当制品接触体液或血液时通常非常快。这就是所谓的“突释效应”。包括位于含药物层上方的面层的多层包衣已被用于控制药物的释放。然而,包衣中的小缺陷,包括破裂、擦伤和切口或甚至通过面层的水吸收,可导致亲水性药物的快速突释。因此,难以设计出稳定地截留或包住水溶性药物并允许水溶性药物在数天或数周的时间内控释的包衣。

发明内容

[0006] 一般而言,本发明涉及包含多个包衣层的包衣。本发明的多层包衣包括允许水溶性药物的控释的包封层。该包封层的独特之处在于它用柔性层包住水溶性或亲水性药物并且与水溶性药物层良好地亲密接触。因此,包封层与水溶性药物相适应并且可以控制药物的释放。有利的是,包衣中的大切口或裂缝不会导致水溶性药物渗漏或迸发出来;相反,包封层继续提供药物的调节释放。

[0007] 在一个实施例中,药物洗脱制品可以包括:基底、设置在基底上的底漆层、设置在底漆层上的含高水溶性药物的亲水性药物层以及设置在亲水性药物层上的疏水性包封层。底漆可包括聚合物、从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团以及一个或多个非共价连接基团,选择非共价连接基团以与基底相互作用。在一些实现方式中,疏水性包封层可以包括底漆层的聚合物。

[0008] 在另一个实施例中,且如图1所示,本发明的药物洗脱制品(10)可以包括:基底(4)、设置在基底上的底漆层(3)、设置在底漆层上的亲水性或水溶性药物层(2)和设置在亲

水性或水溶性药物层上的疏水性或烷溶性包封层(1)。

[0009] 在其他实施例中,药物洗脱制品可以包括:基底、设置在基底上的含高水溶性药物的水溶性药物层以及设置在亲水性药物层上的C₅-C₁₂烷溶性包封层。

[0010] 在又一个实施例中,且如图2所示,本发明的药物洗脱制品(20)可以包括:基底(4)、设置在基底上的亲水性或水溶性药物层(2)和设置在亲水性或水溶性药物层上的疏水性或烷溶性包封层(1)。

[0011] 还预期制备和使用包封层的方法和包括包封层的制品。因此,另一实施例包括一种方法,该方法包括:在基底上设置底漆层,固化底漆层,在底漆层上涂覆高水溶性药物的水溶液以形成高水溶性药物层,和在高水溶性药物层上涂覆包封聚合物的非水溶液以形成包封层。

[0012] 本发明的上述概要并不旨在描述本发明的每个公开的实施例或每种实现方式。下面的描述更具体地例示了示例性实施例。在整个申请的几个地方,通过列举实例来提供指导,这些实例可以以各种组合使用。在每一种情况下,所列举的列表仅作为代表性组,并且不应被解释为是排他性的列表。

附图说明

[0013] 可以结合附图考虑本发明的各种实施例的详细说明来更全面地理解本发明,其中:

[0014] 图1是示例性药物洗脱制品的示意图;

[0015] 图2是另一示例性药物洗脱制品的示意图;

[0016] 图3是设置在硅橡胶制品上的底漆层的俯视图的SEM照片;

[0017] 图4是设置在硅橡胶制品上的底漆上的硝酸银层的俯视图的SEM照片;和

[0018] 图5A是设置在硅橡胶制品上的底漆上的硝酸银层上的包封层的俯视图的SEM照片;和图5B是设置在硅橡胶制品上的底漆上的硝酸银层上的包封层的截面图的SEM照片。

[0019] 这些图不必按比例绘制。图中所用的相同的数字指代相同的组件。然而应当理解,给定图中指代组件所用的数字并不旨在限制标有相同数字的另一图中的组件。

具体实施方式

[0020] 在一般意义上,本发明涉及允许水溶性药物的控释的多层包衣。特别难以设计出稳定地截留或包住水溶性药物并且还允许水溶性药物的控释的包衣。如本文所述的本发明的多层包衣允许水溶性药物的控释,多层包衣包括“包封层”。该包封层的独特之处在于它用柔性层包住水溶性或亲水性药物并与水溶性药物层良好地亲密接触。此外,当施加到医用制品时该包封层也与该制品相适应并且当适用隧穿和插入技术时与放置装置有利地相互作用。因此,该包封层与水溶性药物相适应并且可以通过厚度、制剂或两者控制药物在至少1-2天至数周或数月的释放。

[0021] 有利的是,包衣的大裂缝、切口或缺口不会导致水溶性药物渗漏或迸发出来;相反,包封层继续提供药物的控释。在许多实施例中,多层包衣是柔性的,并且不干扰整体材料性质,诸如医用制品的伸长率、柔韧性或扭转。本发明还包括制备该包衣的方法、使用该包衣的方法以及包含该包衣的制品。然而本发明并非局限于此,对本发明的各个方面的认

识将通过下面提供的实施例的讨论而获得。

[0022] 本文使用的所有科学和技术术语具有本领域通常使用的含义,除非另有规定。本文所提供的定义是为了便于理解本文频繁使用的某些术语,并不意味着限制本发明的范围。

[0023] 根据本发明的构思,预期多层包衣可以提供包含在多层包衣内的亲水性药物的控释。因而本发明的包衣由两个或多个包衣层构成;即,至少一个亲水性药物层和一个疏水性包封层。任选地,可包括底漆层。为了制备多层包衣,制备包括所需试剂(例如,亲水性药物、包封聚合物以及任选的底漆聚合物)的包衣组合物(例如,溶液)。然后将包衣组合物施加到基底上,形成包衣层。本文所用的词语“层”指的是用于基底的预期用途(诸如全部或一部分)的足够尺寸(诸如厚度和覆盖面积)的包衣。层是设置在表面上的一定量的独特的包衣组合物。每种独特的包衣组合物可施加到一个或多个应用中的基底或层,以实现该基底或层上的包衣组合物的所需量。

[0024] 如本文所使用的,例如,当元件、组件或层例如被描述为在另一元件、基底或层“上”或“设置在其上”时,它可以直接位于特定元件、基底或层上,或介入元件、基底或层可以位于特定元件、基底或层上。例如,当元件、基底或层例如被称作“直接在”另一元件、基底或层上时,不存在介入元件、基底或层。

[0025] 术语“疏水”是指“极微溶”、“几乎不溶”或“不溶”于水的任何分子或溶质。极微溶意指例如需要约1000到10,000份溶剂来溶解1份溶质。几乎不溶意指例如需要超过10,000份溶剂来溶解1份溶质。不溶是指溶质不能溶于水。

[0026] 术语“亲水”是指至少“微溶”于水的溶质。微溶是指例如需要约100至1000份溶剂来溶解1份溶质。亲水也可以指至少“微溶”、至少“可溶”、至少“易溶”或者至少“极易溶”于水的溶质。微溶是指例如需要约30至100份溶剂来溶解1份溶质。可溶是指例如需要约10至30份溶剂来溶解1份溶质。易溶意指例如需要约1至10份溶剂来溶解1份溶质。极易溶(在此也称为“高度可溶”)是指需要小于1份溶剂来溶解1份溶质。

[0027] 术语“水溶液”是指含有溶解于水的亲水性溶质的任何溶液。术语“非水溶液”是指含有溶解于水以外的溶剂的疏水性溶质的任何溶液。

[0028] 本发明的一个目的是使药物能够从制品可控洗脱。为实现此目的,本发明描述了多层包衣,其包括允许药物从包衣控释的包封层。如本文所使用的,“控释”是指药物以期望的剂量(包括剂量速率和总剂量)和治疗持续时间释放入患者体内。例如,可以选择多层包衣(包括包衣的各组分的量和比例)的具体制剂来实现药物的期望释放曲线。释放曲线可包括每单位时间从包衣释放的药物的量。一般而言,药物的体内释放动力学被认为包括短期(“突发”)释放组分和较长期释放组分。如本文所用,药物释放的调节(加速或减速)可包括这些释放动力学组分的一种或两种。

[0029] 因此,根据本发明的构思,以满足特定治疗应用的方式控制药物洗脱动力学。如本文所述,药物的“洗脱”包括涉及萃取的释放或通过材料与体液的接触而释放药物的任何过程。本发明构思提供了一种或多种药物的可控洗脱,以提供期望的药物洗脱速率曲线。

[0030] 在一个实施例中,如图1所示,本发明的药物洗脱制品(10)可以包括:基底(4)、设置在基底上的底漆层(3)、设置在底漆层上的亲水性或水溶性药物层(2)和设置在亲水性或水溶性药物层上的疏水性或烷溶性包封层(1)。在许多实施例中,亲水性或水溶性药物层

(2)基本上不含粘合剂材料。

[0031] 将亲水性药物涂覆到医用制品上而不使用粘合剂材料以控制亲水性药物从医用制品表面的释放的能力是本发明构思的一个独特方面,其提供了优于常规技术的优点。

[0032] 如常规技术中所用的,粘合剂材料可包括与药物结合(例如,与药物混合或以其他方式与药物配制)以增强药物在包衣层或基质内的滞留。更具体地,粘合剂材料可与药物混合,以配制作作为包衣层沉积在表面上的独特的包衣组合物。粘合剂材料可包括被选择以增强药物在包衣或基质内滞留的一种或多种聚合物。例如,包含聚合物基质的粘合剂材料可与药物结合以提供沉积在表面上的粘合剂/药物包衣组合物。在粘合剂/药物包衣层内,粘合剂可以将药物截留在基质内,从而将药物保持在基质内和基底表面上。这种滞留可以包括物理滞留(例如,截留)和/或化学滞留(例如,通过药物和聚合物基质之间的化学相互作用)。可以通过这种相互作用保留药物的聚合物基质的实例包括:生物可降解聚合物(例如,当它们降解或侵蚀时可释放药物)、溶胀性聚合物(溶胀即可释放药物)、包含可水解链的聚合物(一旦水解即释放药物)等。因此,甚至包括药物的常规多层包衣将提供由聚合物与药物结合而构成的聚合物包衣层(例如,可以将药物分散或以其他方式与聚合物混合,或者甚至偶联至聚合物组分)。

[0033] 与利用粘合剂材料保留药物的常规技术相反,本发明的构思不要求粘合剂材料。根据本发明的构思,亲水性或水溶性药物层用作药物的储层用于从多层包衣洗脱。使用基本上不含粘合剂材料的水溶性药物层的能力可提供意想不到的特征。如本文所预期,如果层中有不显著量的粘合剂材料,基于水溶性药物层的总重量,例如小于5wt%,或小于4wt%,或小于3wt%,或小于2wt%,或小于1%的粘合剂材料,则水溶性药物层基本上不含粘合剂材料。换句话说,在许多方面,药物层主要或完全由亲水性药物构成。例如,水溶性药物层可含有约95wt%或更高、或96wt%或更高、或97wt%或更高、或98wt%或更高、或99wt%或更高的量的药物。

[0034] 包括处于这些高水平的药物的能力可以提供重要的益处,例如,可以最大化给药含药物包衣后提供给患者的亲水性药物的量。此外,本发明的构思可以简化药物释放包衣的配制,因为亲水性药物不与粘合剂材料混合(并且因此不需要担心药物和粘合剂材料(包括适合的溶剂)的相容性)。因为本发明的包衣不包含粘合剂,这些多层包衣可以更薄,并且更可能保留潜在医用制品的整体性质。

[0035] 在一些方面中,本发明的构思提供了药物洗脱制品,其包括包含设置在底漆层上的高水溶性药物的亲水性药物层,其中亲水性药物层不是由分散或散布在粘合剂材料中的药物组成。

[0036] 令人惊奇的是,单独的药物可以仅作为药物和水的简单水溶液施加,因为可以预期该药物需要粘合剂材料从而附着至基底。出人意料的是,本发明的包括含有药物水溶液的亲水性药物层的包衣提供了药物从包衣的可控洗脱。这种特征甚至在多层包衣受到例如切口或裂缝损害的情况下可以观察到。

[0037] 本发明的包衣可提供到各种基底。在一些方面中,多层包衣可以与以其他方式难以涂覆的基底结合使用。在一些实施例中,基底是医用制品。包封层是柔性的,因此可有利地与医用制品一起使用,因为它可以不干扰整体材料性质,诸如许多药物释放包衣可以具备的伸长率、柔韧性和扭转。

[0038] 当与医用制品结合使用时,本发明的包衣可被应用于由各种材料制成的医用制品。用于制造医用制品的适合的材料包括但不限于:金属、矿物或陶瓷、织物、复合材料、碳基材料和聚合物。

[0039] 适合的金属包括例如铝、铬、钴、铁、钽、钛及其合金,以及镍钛诺和其它镍钛合金,和不锈钢。适合的矿物或陶瓷的实例包括氧化铝、羟基磷灰石、石英、蓝宝石、二氧化硅和玻璃。示例性碳基材料包括热解碳以及由热降解(热裂解、热解)得到的碳材料或有机化合物。

[0040] 本发明的包衣在与由硅酮(聚(二甲基硅氧烷))制成的医用制品结合时可以特别有用。在其它方面,本发明的构思可以与许多其它聚合物材料结合使用。示例性的合成聚合物包括:Praylene™(用于各种化学汽相沉积的聚(对-亚二甲苯)聚合物的贸易术语)、聚酰胺(诸如聚醚嵌段酰胺,例如PEBAX™)、聚酯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚(甲基)丙烯酸酯、聚乙酸酯、聚乙酸乙烯酯、磺酸取代的聚合物、聚丙烯酰胺聚乙二醇、聚乙烯亚胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-乙交酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、季胺取代的聚合物、导电聚合物(例如,聚乙烯基吡啶、聚乙炔、聚吡咯)、聚(对亚苯基对苯二甲酰胺)、聚磷腈、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚硅氧烷、无机合成弹性体、有机聚合物或其共聚物或它们的任意组合。

[0041] 在一些实施例中,本发明的包衣适用于由天然聚合物形成的基底,诸如多糖、蛋白质、核酸或有机聚合物。

[0042] 医用制品可包括可植入装置,旨在将这类装置在患者内放置短时间或延长的时间。因此,在一些实现方式中,本发明的构思可以应用于旨在与组织和/或体液接触以发挥功能的基底。此外,医用制品可以包括与组织和/或体液接触但未植入体内(非植入)的装置。

[0043] 示例性可植入医用制品包括但不限于:血管装置,诸如导丝、支架、支架移植物、覆膜支架、导管(一次性使用和长期使用)、瓣膜、远端保护装置、动脉瘤堵塞装置、中隔缺损闭合;心脏装置,诸如人工心脏和心脏辅助装置,诸如去纤颤器、心脏起搏器和起搏电极;骨科装置,诸如关节植入物和骨折修复装置;牙科装置,诸如牙科植入物和修复装置;眼科装置及青光眼排水分流器;泌尿装置,诸如阴茎、括约肌、尿道、膀胱和肾装置;合成假体,诸如乳房假体和人工器官;手术闭合;腹腔镜固定装置;腔镜外科组件;气管、食道或支气管;耳管组件;固定装置(板、螺钉、平头钉、销、钉子);分流器;透析组件;过滤器;端口;传感器;支架;贴片等。在一些实现方式中,医用制品是导管,诸如硅酮导管。

[0044] 非植入医用制品也可以提供有本发明的包衣,这类制品包括如透皮给药装置(诸如贴剂、绷带、敷料等);透析装置和相关管道、导管、膜和移植物;自体输血装置;血管和外科装置,包括各种导管(旋切术、血管造影术、凝块抽出术、血管成形术、电生理学等)、主动脉内气囊泵,心内抽吸装置、血泵、血液充氧装置(包括管和膜)、血液过滤器、血液温度监测器、血液灌流单元、血浆萃取单元、过渡护套、扩张器、子宫内压力装置、呼吸回路连接器、管心针(血管和非血管)、导丝(冠状动脉、外周,等);扩张器(例如,泌尿系统等);手术器械(例如,手术刀等);内窥镜装置(诸如内窥镜手术组织提取器、食管听诊器);和一般医疗和医疗相关装置,包括血液储存袋、脐带胶带、膜、伤口敷料(包括绷带)、创面处理装置、针、经皮闭合装置、转换器保护装置、子宫出血贴片、夹具、套管;以及诊断幻灯片(诸如寡核苷酸阵列、微阵列、蛋白质芯片和荧光原位杂交(FISH)幻灯片);色谱支持材料;细胞培养装置;生物传

传感器等。

[0045] 在一些实现方式中,一个或多个底漆层可以包括在本发明的药物洗脱医用制品中。当包括时,底漆层可有利于促进基底和另一元件、基底或层之间的粘合。通常,底漆层的存在可改善包衣层到基底的粘附。优选地,底漆层直接设置在基底上。

[0046] 在许多实施例中,底漆层包括底漆剂,底漆剂包括聚合物、从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团以及一个或多个非共价连接基团,其中非共价连接基团被选择为与施加底漆剂的基底相互作用。在一些实现方式中,底漆剂可以设置在基底上,并且非共价连接基团可起到与基底连接的作用。可以将外部能量施加到涂覆的基底以激活潜在反应性基团,并且在一些情况下,在底漆剂本身和基底之间形成共价键。因此,非共价连接基团和潜在反应性基团均与基底表面相互作用。

[0047] 根据本发明的方面,底漆剂包括一种或多种聚合物。如本文所使用的,“聚合物”是通过共价连接被称为“单体”的较小分子而形成的化合物。存在于聚合物分子的单体可以相同或不同。如果单体是不同的,则聚合物也可被称为共聚物。底漆剂的聚合物组分可以用作用于连接非共价连接基团、潜在反应性基团或非共价连接基团和潜伏反应性基团两者的主链。在这些方面,非共价连接基团、潜在反应性基团或非共价连接基团和潜在反应性基团两者可以被描述为从聚合物“悬垂”。反过来,底漆剂的“聚合物主链”可以被识别为聚合物而不包含悬垂的非共价连接基团和/或潜在反应性基团。聚合物可以从商业来源获得或可由期望的单体或不同单体的组合聚合来合成。聚合物合成的方法是本领域众所周知的。

[0048] 各种聚合物可用于本发明的底漆剂。用于底漆剂的适合的聚合物包括但不限于:合成聚合物(诸如硅酮、硅橡胶)及其衍生物、共聚物或组合,聚合物的共混物或混合物。在一些实施例中,包括在本发明的底漆剂中的聚合物包括聚马来酸衍生物。优选地,聚马来酸为共聚物(诸如烯烃-马来酸共聚物)的衍生物。在一些实施例中,聚马来酸衍生物是包括交替的聚烯烃和聚(马来酸酐)的共聚物的衍生物。优选地,交替共聚物包括约50摩尔%的聚烯烃和约50摩尔%的聚(马来酸酐)。可以使用美国公开号US2012/0258313A1中描述的任何聚合物(Wen et al.,“Coating Agents and Coated Articles”,公开于2012年10月11日)。

[0049] 底漆剂还包括从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团。潜在反应性基团可被选择为使得它们与将涂底漆或涂覆的基底相容。相容性包括但不限于,一旦经受活化能量,潜在反应性基团即与基底反应。包衣试剂到基底的共价键合可以通过激活包衣试剂的潜在反应性基团而发生。

[0050] 潜在反应性基团可以是当暴露于适当的能量源时可变得有化学反应性的光反应性基团或热反应基团。在一些实现方式中,潜在反应性基团可以是光反应性基团。如本文所用的,短语“潜在光反应性基团”和“光反应性基团”可互换使用,并且是指化学部分,该化学部分可以足够稳定以在环境贮存条件下保持非活性状态(基态),但当经受适当的反应条件时可经历从非活性状态到活性状态的转换。类似地,短语“潜在热反应性”和“热反应基团”可以互换使用并且具有相同的意义。对于这种潜在反应性基团,适合的反应条件可包括暴露于外部能量源。适合的外部能量源包括光源(诸如UV光或紫外光)或热源。其他示例性的反应条件可包括化学反应条件,例如,氧化剂和还原剂(氧化还原对)的存在下。

[0051] 通常,光反应性基团响应于具体应用的外部刺激以经历活性物质的生成并且生成物共价键合至相邻的化学结构,例如,由相同或不同的分子所提供。适合的光反应性基团描

述于例如美国专利第5002582号 (Guire等人) 中。

[0052] 光反应性基团可被选择为响应于各种类型的光化能量。通常, 选择可以使用紫外光或可见光辐射而光活化的基团。例如, 适合的光反应性基团包括: 芳基酮、叠氮化物、重氮化物、二氮环丙烯、酮类和醌类。光反应性基团在吸收电磁能量后生成诸如自由基的活性物质, 包括: 例如氮宾、卡宾和酮的激发态。

[0053] 在一些实现方式中, 光反应性基团可以是芳基酮, 诸如苯乙酮、二苯酮、蒽酮和蒽状杂环化合物 (蒽酮的杂环类似物, 诸如在10位置上具有N、O或S的那些) 或它们的取代的 (例如, 环取代的) 衍生物。芳基酮的实例包括蒽酮的杂环衍生物, 包括吡啶酮、氧杂蒽酮和噻吨酮以及它们的环取代衍生物。其他适合的光反应性基团包括醌, 诸如蒽醌。

[0054] 示例性叠氮化物包括芳基叠氮化物, 诸如苯基叠氮化物和4-氟-3-硝基苯基叠氮化物; 酰基叠氮化物 ($-CO-N_3$), 诸如苯甲酰叠氮化物和对甲基苯甲酰基叠氮化物; 叠氮甲酸酯 ($O-CO-N_3$), 诸如叠氮甲酸乙酯和苯基叠氮甲酸酯; 磺酰基叠氮化物 ($-SO_2-N_3$), 诸如苯磺酰基叠氮化物; 和磷酰基叠氮化物 ($(RO)_2PON_3$), 诸如二苯基磷酰基叠氮化物和二乙基磷酰基叠氮化物。

[0055] 示例性重氮化合物包括: 重氮烷 ($-CHN_2$), 诸如重氮甲烷和二苯基重氮甲烷; 重氮酮 ($-CO-CHN_2$), 诸如重氮乙酰苯酮和1-三氟甲基-1-重氮基-2-戊酮; 重氮醋酸酯 ($O-CO-CHN_2$), 诸如重氮基醋酸叔丁酯和苯基重氮醋酸酯; 和 β -酮- α -重氮醋酸酯 ($-CO-CN_2-CO-O-$), 诸如 α -重氮乙酰乙酸叔丁酯。重氮化合物也是热反应基团。

[0056] 其他光反应性基团包括二氮环丙烯 ($-CHN_2$), 诸如3-三氟甲基-3-苯基二氮环丙烯, 和烯酮 ($CH=C=O$), 诸如乙烯酮和二苯乙烯酮。

[0057] 光反应性基团可以是非离子的或离子的。示例性的非离子光反应性基团包括四(4-苯甲酰基苄基醚) 或季戊四醇的四(4-苯甲酰基苄基酯)。在US2012/0258313A1 (Wen等人)、美国专利第6278018号 (Swan) 和美国专利第5714360号 (Swan等人) 中讨论了示例性的离子光反应性基团。

[0058] 在一些实现方式中, 潜在反应性基团可以包括一种或多种热反应基团。当暴露于UV光是不切实际 (例如, 用于管状医用制品的内腔) 或是不期望的 (例如, 当包衣材料含有UV光敏组分) 时, 热活化可能是有利的。热反应基团在表现出低传输UV光的包衣中也可以是有利的。

[0059] 热反应基团可以包括原子间具有热敏 (不稳定) 键的原子对。这种原子对的实例包括氧-氧 (过酯和过氧化物)、氮-氧和氮-氮。在本实施例中有用的热反应基团的实例包括4, 4' 偶氮双(4-氰基戊酸) 和过氧化苯甲酰的类似物。产生热能的外部能量源可用于激活热反应基团。

[0060] 在一些实施例中, 潜在反应性基团可包括一个或多个氮宾基 (nitrenogenic)。例如, 潜在的反应性基团可包括全卤基苯基叠氮化物 (PHPA), 诸如全氟苯基叠氮化物 (PFPA)。全氟苯基叠氮化物通常可以衍生自4-叠氮基-2,3,5,6-四氟苯甲酸。“氮宾基” 是当暴露于反应能量源时成为氮烯基的化学部分。叠氮基是氮宾基的例子。反过来, “氮烯基” (通常也被称为“氮烯” 或“氮烯中间体”) 是被视为卡宾基的氮类似物的氮基的一种特殊形式。类似卡宾, 氮烯基通常被视为具有高反应性的中间体且通常条件下可能不可分离。重要的氮烯反应包括但不限于: 在C-H、N-H、O-H和C-C键 (单键和双键) 中的添加或插入。

[0061] 在一些实现方式中,潜在反应性基团可包括化学反应性基团。适合的化学反应性基团可被称为氧化还原引发剂、氧化还原催化剂或氧化还原活化剂。在一般情况下,有机和无机氧化剂与有机和无机还原剂的组合用于生成进行聚合的自由基。氧化还原引发的描述可见于《聚合原理》,第2版,Odian G., John Wiley和Sons, 201-204 (1981) 页,该部分结合于此作为参考。

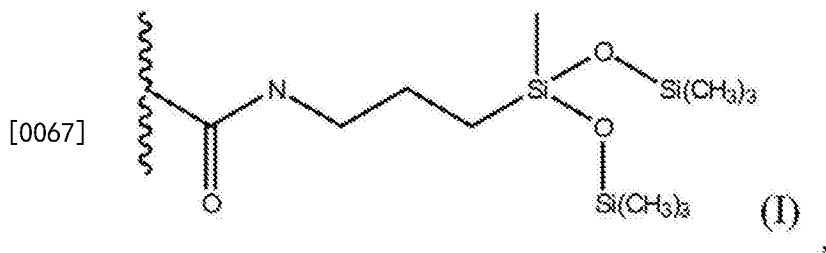
[0062] 也可以使用利用不损害生物系统的能量的光引发剂基团和热活化引发剂基团。在实施例中,具有长波长UV和可见光活化频率的光引发剂基团被偶联到聚合物的主链。在其他实施例中,可见光活化的光引发剂可以悬垂至聚合物。

[0063] 底漆剂与基底的共价键合可以通过底漆剂的潜在反应性基团的活化而发生。底漆剂可暴露于反应能量源,诸如光或热能,以活化潜在的反应性基团,从而促进包衣在基底上的形成。在一些实施例中,潜在反应性基团优选包括当暴露于适当的能量源(诸如UV光或紫外光)时可具有化学反应性的光反应性基团。在其他实施例中,潜在反应性基团可以包括当暴露于适当的能量源(诸如热源)时可具有反应性的热反应基团。

[0064] 底漆剂还包括被选择以与基底相互作用的非共价连接基团。对于特定底漆剂的非共价连接基团的选择由此可以考虑以下因素,如待涂覆的基底、待利用的底漆剂的其它组分(诸如包括在底漆剂中的聚合物和潜在反应性基团)、溶剂体系、反应条件等。底漆剂特别有利于促进粘附至包含硅橡胶的制品。因此,在其中基底包括硅酮的实施例中,底漆剂的非共价连接基团可以包括硅酮亲和基团。

[0065] 根据本发明的方面,非共价连接基团可以被选择以提供与基底有利的相互作用、关联、吸引或亲和。术语“非共价连接基团”是表征在底漆剂的实施例上或中与基底和部分发生相互作用、吸引或亲和的短语。在基底与非共价连接基团的接触过程中或当使非共价连接基团足够接近基底时,非共价连接基团可与基底进行相互作用。

[0066] 示例性的非共价连接基团包括硅烷基、硅氧烷基、羧基、季胺基、聚酰胺、C₄-C₂₀烷基、聚乙二醇、丙烯酸酯、聚丙烯酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯和聚醚。在一些实现方式中,非共价连接基团可以包括亲脂基团。在其他实施例中,非共价连接基团可以是3-氨基丙基甲基双(三甲基甲硅烷氧基)硅烷与聚(马来酸酐-交替-1-十八碳烯)的酸酐基团的反应产物,以形成由下式表示的悬垂酰胺硅氧烷基:



[0068] 其中波浪线表示聚合物。

[0069] 在一些实现方式中,非共价连接基团可包括儿茶酚基基团,其能够与表面相互作用。一个示例性实例包括儿茶酚胺(即,多巴胺或4-(2-氨基乙基)苯-1,2-二醇)。

[0070] 在一些方面中,非共价连接基团与基底的相互作用可以独立地归因于许多不同的因素。通过举例,一些独立地贡献于非共价连接基团与基底的相互作用的因素包括但不限于:(i) 电荷-电荷相互作用(例如,诸如胺基和磺酸基团之间);(ii) 氢结合相互作用;(iii)

偶极相互作用(例如,诸如羰基之间);(iv)波动偶极相互作用(例如,诸如芳族基团之间或烃基团之间的相互作用);(v)反离子效应;和(vi)疏水/亲水相互作用。

[0071] 用于本发明的优选的底漆剂公开于美国专利申请公开2012/0258313A1 (Wen等人),其全部内容结合于此作为参考。

[0072] 有利的是,底漆层也可以增加药物层的耐久性。如本文所用,术语“耐久性”是指包衣的耐磨性,或当经受使用过程中通常遇到的力(例如,法向力、剪切力等)时药物层保持在基底表面上的能力。更耐用的药物层不容易通过磨损从基底除去。药物层的耐久性可通过使基底(诸如医疗装置)经受模拟使用条件的条件来评估,如实例4中所演示的。

[0073] 根据本发明的构思,多层包衣包括疏水性包封层,现将描述该组分的特征。本发明的包封层包括聚合物。对于本发明的包封层有用的聚合物是疏水的,并且在本文中也可以称为包封聚合物。疏水包封聚合物的有用的类别的实例是众所周知的,并且可以包括例如聚异丁烯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚(马来酸酐)、聚烯烃、聚丁二烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯嵌段共聚物、聚苯乙烯嵌段聚烯烃共聚物及其衍生物、组合和/或共聚物。如本文所用的,“衍生物”指的是连接到聚合物主链上的基团。

[0074] 通常,任何疏水包封聚合物可用于本文所描述的包封层。在一些方面中,包封层的聚合物包括聚(马来酸)或衍生的聚(马来酸酐)。在一些实施例中,包封层聚合物是包括交替的聚烯烃和聚(马来酸酐)的共聚物。优选地,交替共聚物包括约50摩尔%的聚烯烃和约50摩尔%的聚(马来酸酐)。该包封层的疏水包封聚合物的重均分子量(M_w)优选在约30000 M_w 至约4500000 M_w 的范围内。在许多实施例中,包封层的疏水包封聚合物显示至少1000000的 M_w 。在一个实施例中,疏水性包封层包括聚异丁烯。优选地,包封层包括具有至少1000000的 M_w 的聚异丁烯。在可选实施例中,疏水性包封层包括聚苯乙烯嵌段共聚物。

[0075] 包封层优选地至少可溶于有机溶剂中。含有溶解在有机溶剂中的溶质的溶液也可以被称为非水溶液。在一些实施例中,有机溶剂是烷烃溶剂。烷烃(具有化学式 C_nH_{2n+2} 的饱和烃)的非限制性实例包括直链烷烃,诸如甲烷(CH_4)、乙烷(C_2H_6)、丙烷(C_3H_8)、丁烷(C_4H_{10})、戊烷(C_5H_{12})、己烷(C_6H_{14})、庚烷(C_7H_{16})、辛烷(C_8H_{18})、壬烷(C_9H_{20})、癸烷($C_{10}H_{22}$)、十一烷($C_{11}H_{24}$)、十二烷($C_{12}H_{26}$)和十六烷($C_{16}H_{34}$);和支链烷烃,诸如2-甲基丁烷、2-甲基戊烷、2,4-二甲基戊烷、3-甲基戊烷等。也可以使用环烷烃(为 C_nH_{2n}),诸如环己烷、环戊烷等。烷烃通常由碳原子数提及;例如,戊烷是 C_5 烷烃,己烷是 C_6 烷烃,庚烷是 C_7 烷烃等。在某些实施例中,包封层至少可溶于 C_5 - C_{12} 烷烃。优选地,包封层至少可溶于 C_6 或 C_7 烷烃。

[0076] 在一些实现方式中,包封聚合物包括底漆剂的聚合物。在这些方面中,那么包括在底漆层中的聚合物主链和包括在疏水性包封层中的聚合物主链相同。在一些实施例中,底漆剂的聚合物和包封聚合物包括聚(马来酸酐)衍生物。任选地,包封聚合物还可以包括一个或多个非共价连接基团。当包括时,适合的非共价连接基团包括本文中关于底漆剂所描述的那些。任选地,包封聚合物还可以包括从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团。当包括时,适合的潜在反应性基团包括本文中关于底漆剂所描述的那些。在进一步的实现方式中,包封聚合物包括底漆剂的聚合物、从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团以及一个或多个非共价连接基团。

[0077] 因此,在一些实现方式中,本发明的构思提供了药物洗脱制品,其包括:(a)基底;(b)设置在基底上的底漆层,底漆包括聚合物、从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团

以及一个或多个非共价连接基团,选择非共价连接基团以与基底相互作用;(c)设置在底漆层上的包括高水溶性药物的亲水性药物层;和(d)设置在亲水性药物层上的疏水性包封层,包封层包括底漆层的聚合物,其中包封层不包括潜在反应性基团。在一些实现方式中,本发明的构思提供了药物洗脱制品,其包括:(a)基底;(b)设置在基底上的底漆层,底漆包括聚合物、从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团以及一个或多个非共价连接基团,选择非共价连接基团以与基底相互作用;(c)设置在底漆层上的包括高水溶性药物的亲水性药物层;和(d)设置在亲水性药物层上的疏水性包封层,包封层包括底漆层的聚合物,其中包封层不包括非共价连接基团。

[0078] 包封层可以包括在有机溶剂中约5mg/ml至约100mg/ml的量的聚合物。在其中包封层中包括一种以上聚合物的实施例中,各聚合物可以以约5mg/ml至约100mg/ml的量存在于有机溶剂中。示例性包封层的制剂阐述于实例5中。

[0079] 本发明的包封层的独特之处在于它用柔性层包住水溶性或亲水性药物层并且与水溶性药物良好地亲密接触。本发明的包封层特别有利于洗脱水溶性药物并因此优选施加在水溶性药物的层上方。

[0080] 在另一个实施例中,如图2所示,本发明的药物洗脱制品(20)可以包括:基底(4)、设置在基底上的亲水性或水溶性药物层(2)和设置在亲水性或水溶性药物层上的疏水性或烷溶性包封层(1)。本文公开了用于基底、亲水性或水溶性药物层和疏水性或烷溶性包封层的适合的制剂。在这些实施例中,省略了底漆层。在一些方面中,疏水性或烷溶性包封层包括C₅-C₁₂烷溶性包封层。任选地,药物洗脱制品还可包括设置在基底和水溶性药物层之间的底漆层。底漆组合物可以是如在本发明中阐述的任何组合物。例如,底漆可包括聚合物、从聚合物悬垂的一个或多个潜在反应性基团以及一个或多个非共价连接基团,选择非共价连接基团以与基底相互作用。优选的底漆可包括包含聚马来酸衍生物的聚合物、包含光反应性基团的一个或多个潜在反应性基团和包含硅氧烷基团的非共价连接基团。

[0081] 本发明的多层包衣有利于亲水性药物的控释。如本领域技术人员所理解的,亲水性药物是具有极性基团使其能够与水和其他极性物质相互作用或被水和其他极性物质溶解的药物。因此,术语水溶性药物和亲水性药物在本文中可以互换使用。

[0082] 任何高水溶性药物可用于本发明的药物层。高水溶性药物可以有机的或无机的。如本文所用的,术语水溶性药物还包括药学上有用的盐,包括但不限于银盐,诸如硝酸银。其它有用的水溶性药物可以包括:生理活性多肽、抗菌素(包括抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗寄生虫剂)、抗肿瘤剂、解热剂、镇痛药、消炎药、镇咳祛痰剂、镇静剂、肌肉松弛剂、抗癫痫药、抗溃疡药、抗抑郁药、抗过敏剂、强心剂、抗心律不齐剂、血管扩张剂、降血压利尿剂、抗糖尿病药、抗凝血剂、止血剂、抗结核药、激素制剂、麻醉拮抗剂、硬化剂(sclerotics)、防污剂和抗感染药。高水溶性药物可以形成高浓度的水溶液,有利的是,其允许高浓度的药物负载在基底上。

[0083] 本发明的水溶性药物至少“可溶”于水(即,只需要10至30份溶剂来溶解1份溶质)。优选地,本发明的水溶性药物“极易溶”于水(即,需要小于1份溶剂来溶解1份溶质)。示例性的极易溶药物是硝酸银;1克水可以在几分钟内溶解2克以上硝酸银。

[0084] 在一些实现方式中,本发明的水溶性药物可以小于“微溶”于有机溶剂(即,需要多于100至1000份溶剂来溶解1份溶质)。在这样的情况下,本发明的至少可溶于有机溶剂的包

封层可表现出本发明的水溶性药物层的非常低的溶解度。

[0085] 阅读本发明后,应理解根据本文所讨论的任何高水溶性药物可用于本发明的多层包衣。因此本发明的构思提供了可与各种高水溶性药物一起使用的多层包衣、制品、方法和系统。

[0086] 在一些实施例中,包封聚合物以与亲水性药物至少基本上相等的重量存在。包封聚合物与亲水性药物的克重量比为至少0.7:1.0,至少0.85:1.0,至少1:1,或至少2:1,或至少2.5:1。在一些实施例中,亲水性药物以包封聚合物与亲水性药物的克重量比不大于10:1存在。在其他实施例中,包封聚合物与亲水性药物的克重量比在约1.2:1至约2.5:1的范围内。

[0087] 本发明的实施例包括用于在基底上施加或形成包衣的方法。示例性方法可以包括:在基底上设置底漆层;固化底漆层;将水溶性药物的水溶液涂覆到底漆层上以形成水溶性药物层,水溶性药物具有第一重量值;将包封聚合物的非水溶液涂覆到水溶性药物层上以形成包封层,包封层具有第二重量值。令人惊奇的是,单独的药物可以仅作为药物和水的简单水溶液施加,因为可以预期该药物需要粘合剂材料从而附着至基底。包封层单独能够调节高水溶性药物的释放,这也是令人惊奇的。这种构造的优点包括多层包衣内的药物的较高负载水平。此外,可以使用简单的工艺中药物负载测定方法。

[0088] 在许多实施例中,将底漆层包衣作为溶液方便地施加到基底上。与底漆剂相容的合适溶剂也公开于美国专利申请公开2012/0258313,其全部内容结合于此作为参考。示例性溶剂包括:烷烃、异丙醇、酮、氯仿、醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸甲酯、水、二恶烷、醚、甲苯、石油醚以及它们的混合物。可以通过标准浸渍法施加根据本发明的构思的底漆层包衣。可以在施加底漆包衣之前清洁选定的医用制品。简要地说,将基底在含有底漆剂(聚合物、潜在反应性基团和非共价连接基团)的包衣组合物中浸泡合适的时间,然后干燥以除去剩余的溶剂。在其中底漆包衣包括光反应性基团的实施例中,可以通过UV照射来固化涂覆的基底。更具体地说,制品可被插入(即“浸渍”)在底漆溶液中,留在溶液中,从底漆溶液取出,并且在室温下空气干燥,如实例1中所述。其它有用的包衣施加方法包括喷涂、刷涂、涂抹和静电沉积。

[0089] 在许多实施例中,将水溶性药物层作为水溶液方便地施加到基底上。该水溶液可以是(意外地)不含或基本上不含粘合剂材料。本发明中描述的水溶性药物层优选通过任何喷涂法施加。高水溶性药物的水溶液可用于在基底上负载高浓度的药物。该药物溶液可被喷涂到制品上,如实例1所述。一旦涂覆,制品可以在环境温度或升高的温度下空气干燥。其它包衣施加方法包括浸渍、刷涂、涂抹和静电沉积。

[0090] 本发明的水性药物层的施加可以提供许多优点。例如,水溶性药物可以是高浓度的水溶液,并且因此可以在基底上提供较高浓度的基本上均匀的药物负载,这通过其他方法不能实现。此外,可用更少的喷雾时间负载较高浓度的药物。此外,喷涂防止形成药物浓度梯度和例如由浸渍方法导致的气泡。

[0091] 在大多数实施例中,疏水性包封层被施加在水溶性药物层上方。优选地,包封层直接设置在药物层上。将包封层包衣作为溶液或在其不可溶的应用溶剂中的分散体方便地施加到水溶性药物层上,因此不会改变水溶性药物层。用于包封层溶液的一种施加方法是浸涂,即通过将制品插入包封层溶液中,取出制品,以及在环境温度或升高的温度下干燥制

品。用于包封层的另一施加方法是喷涂工艺。本发明提供了有助于其易用性的几个益处。虽然其他涂面层技术需要喷涂,但本发明的包封层可以通过喷涂或浸涂来施加。此外,疏水性包封层包衣与亲水性药物层不溶,并且因此将不会改变药物层。在一些实现方式中,彼此不溶的包衣层的使用可以保持每个包衣层的独特的化学组分。

[0092] 令人惊奇的是,包封层提供了药物从水溶性药物层的控释。该包封可以通过厚度、制剂或两者控制药物从至少1-2天至数周或数月的释放。各层的厚度可以使用朗道-列维奇(Landau-Levich)等式来确定:

$$[0093] \quad h = 0.94 \frac{(\eta \cdot v)^{2/3}}{(\gamma_{LV})^{1/6} (\rho \cdot g)^{1/2}} ;$$

[0094] 其中, h = 厚度, γ_{LV} = 液体-蒸气表面张力, η = 粘度, g = 重力, ρ = 密度, 以及 V = 取出速率。粘度和取出速率通过2/3的幂与浸涂厚度关联, 且这些变量是负相关的用于实现特定的厚度。例如, 使用具有较快取出的低粘度溶液可以产生与使用具有较慢取出的高粘度溶液基本上相等的厚度的层。本领域技术人员应理解, 可以调整任何变量以获得合适的层厚度。

[0095] 有利的和意外的是, 本发明的多层包衣的切口或裂缝不会导致水溶性药物渗漏或迸发出来; 相反, 本发明的多层包衣可继续提供药物的控释, 即使在包衣因此被损害的情况下。常规包衣中的小缺陷, 包括破裂、擦伤和切口, 或甚至通过聚合面层的水吸收, 可导致亲水性药物的快速爆发释放。如实例6展示的, 在没有任何面层的情况下, 亲水性药物层通常在几分钟内从基底洗脱。然而, 将本发明的包封层包衣施加至水溶性药物层上方的独特之处在于它用柔性包封层包住水溶性药物层, 柔性包封层与水溶性药物层良好地亲密接触, 并且控制药物的释放。包封层包衣与水溶性药物层相适应并且如本文所述可以通过厚度和制剂控制药物的洗脱。即使有大切口或破裂的包衣也不会导致亲水性药物迸发出来; 与此相反, 本发明的多层包衣可以继续提供亲水性药物的控释, 即使当包衣被破坏或损伤。如实例7中所观察到的, 即使在包衣经历大量穿孔/切片后该包封层包衣仍有效地包住药物。

[0096] 除非另有指明, 说明书和权利要求书中使用的表示特征尺寸、量和物理性质的所有数字应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此, 除非有相反的指示, 上述说明书和所附权利要求中列出的数值参数是近似值, 其可根据利用本文公开的教导由本领域技术人员寻求获得的所需性质而变化。

[0097] 由端点表述的数值范围包括该范围内包含的所有数字(例如, 1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4和5)以及该范围内的任何范围。

[0098] 如本说明书和所附权利要求中所用的, 单数形式“一”, “一个”, 和“该”涵盖具有复数个指代的实施例, 除非该内容另外被明确指出。

[0099] 词语“优选的”和“优选地”指的是在某些情况下可提供某些益处的本发明的实施例。然而, 在相同或其他情况下也可以优选其他实施例。此外, 一个或多个优选实施例的表述并不意味着其它实施例没有用, 并且不打算从本发明的范围排除其他的实施例。

[0100] 术语“包括”及其变型不具有这些术语出现在说明书和权利要求书中的限制性含义。

[0101] 如本说明书和所附权利要求中所用的, 术语“或”通常以其包括“和/或”的意义使用, 除非该内容另外被明确指出。

[0102] “包含”、“包含”或类似术语是指包括但不限于,即包括但不限于。

[0103] 应当指出的是,“顶”和“底”(或其它术语如“上”和“下”)严格用于相对的描述,并不意味着其中所描述的元件位于制品的任何整体方向。

[0104] 通过以下实例说明本发明。但是应当理解,具体的实例、材料、量和程序应根据本文所阐述的本发明的范围和精神进行宽泛地解释。

[0105] 实例

[0106] 本发明将通过下面的实例进一步更详细地解释;然而,本发明的范围不应解释为限于这些实例的范围。

[0107] 在实例中,如Wen等人于2012年10月11日的美国公开号2012/0258313A1“Coating Agents and Coated Articles”的实例1所述制备被称为“Photo-POMAS”(光聚(十八烯-交替-马来酸酐)硅烷)的试剂。该试剂购自Innovative Surface Technologies公司(St.Paul,MN)。

[0108] 实例1.一般涂覆程序

[0109] A.底漆层:

[0110] 使用30mg/ml Photo-POMAS在异丙醇中的溶液浸涂硅酮导管(外径0.5毫米)。最初,用不起毛的布用异丙醇摩擦清洁硅橡胶六次。然后,将导管以2厘米/秒的速率插入到涂覆溶液中,在溶液中保留30秒,并以0.5厘米/秒从涂覆溶液取出。在室温下空气干燥底漆包衣10分钟,然后用254纳米的光(40毫瓦/平方厘米)UV照射一分钟。

[0111] B.硝酸银层:

[0112] 通过将20克硝酸银(USP等级,99.8-100.2%,Sigma Aldrich,St.Louis,MO)溶解在10ml蒸馏水中来制备硝酸银的水溶液。将此硝酸银溶液用具有Valvemate 2000的低容量低压EFD 7856-46SS喷头(Nordson EFD,East Providence,RI)喷涂在底漆涂覆件上。使用80psi的背压,喷嘴冲程设置为13.5。将导管横向夹具固定在旋转速率为8.5rpm的旋转心轴上,并且将喷头经由ExactaCoat xyz绘图仪(Sonotek Corp,Milton,NY)以1.5毫米/秒沿导管的长度26厘米在导管之上移动0.5英寸的距离。将硝酸银水溶液通过注射泵以0.2毫升/分钟供应入喷阀,同时用铝箔避光。一旦涂覆,即从心轴取下导管并垂直悬挂空气干燥,室温下避光24小时。

[0113] C.包封层:

[0114] 制备30mg/ml聚异丁烯(Mw 420万,BASF Ludwigshafen,德国)和10mg/ml Photo-POMAS在己烷中的溶液。将涂覆有硝酸银的导管在聚异丁烯:Photo-POMAS溶液中浸涂,即通过以2厘米/秒插入,然后以0.5厘米/秒立即取出并在室温下空气干燥过夜。

[0115] 实例2.硝酸银的缓慢洗脱

[0116] 制备洗脱溶液,即通过将20ml离子强度调节剂(硝酸钠溶液,Orion940011,ThermoFisher Scientific,Waltham,MA)加入至1升蒸馏水中,然后加入0.03克碳酸氢钠。在37℃下将如实例1所述涂覆有89.9mg总硝酸银的导管放置在加盖500ml锥形烧瓶中的150ml该洗脱溶液中,并用50rpm回转式振荡。每日更换洗脱溶液,并且每个洗脱变化的银含量的测定使用银离子选择电极(Orion IonPlus银/硫化物电极,ThermoFisher Scientific,Waltham,MA)和仪表(Orion Star 214pH/ISE仪表,ThermoFisher Scientific,Waltham,MA)。表1以mg/L银离子示出所得银含量。

[0117] 表1.

[0118]

天	0.01	1	2	3	4	5	7	9	10
每天测量									
mg/L Ag ⁺ 离子	16.1	86.4	40.9	17.1	17.5	16.3	16.3	23.8	5.36
mg AgNO ₃	3.8	20.4	9.6	4.0	4.1	3.9	3.9	5.6	1.3
洗脱的 AgNO ₃ 累积 %	4.2	26.9	37.7	42.2	46.8	51.1	55.3	61.6	63

[0119] 实例3. 硝酸银负载

[0120] 将如实例1涂覆的底漆涂覆件以一式三份进行称重,然后如实例1所述用不同的喷嘴冲程容量涂覆硝酸银。干燥过夜后,将导管以一式三份再次称重。表2包含示出取决于喷嘴宽度的硝酸银的不同施加的重量。可以施加硝酸银的第二涂覆,重复实例1B中的条件。室温下干燥过夜后的重量也示于表2中。

[0121] 表2.

[0122]

喷涂参数	第一涂覆	第二涂覆, 额外的 AgNO ₃ wt
1200 mg/ml AgNO ₃ , 13 冲程容量, 旋转速率 7.5, 以 1.75 mm/sec 移动	34.1 ± 0.5 mg	42.0 ± 0.3 mg
2000 mg/ml, 13.5 冲程容量, 旋转速率 12, 以 1.5 mm/sec 移动	93.8 ± 0.1 mg	-----
2000 mg/ml, 13.8 冲程容量, 旋转速率 12, 1.5 mm/sec 移动	128.3 ± 0.2 mg	-----

[0123] 实例4. 通过底漆层促进粘合

[0124] 如实例1B所述在有和没有底漆层(实例1A)的情况下用硝酸银涂覆硅橡胶导管。通过沿长度为26厘米的有腈手套的手同时摩擦涂覆的硝酸银导管,重复三次,来比较两个导管的硝酸银粘附。对于未涂底漆的样品硝酸银包衣的损失可被检测为腈手套上的白色粉末,而涂底漆的样品没有。重量损失示于表3中。结果表明包括底漆层的包衣相比缺乏底漆层的包衣提供了更耐久的包衣(磨损无硝酸银损失)。

[0125] 表3.

[0126]

	硝酸银涂覆之前的重量	硝酸银涂覆之后的重量	磨损后的重量	由于磨损导致的硝酸银损失
涂底漆的硝酸银导管	6.6891 g	6.8186 g 129.5 mg 硝酸银	6.8189	-0.3 mg (增加)
未涂底漆的硝酸银导管	6.7767 g	6.9064 g 129.7 mg 硝酸银	6.8934 g	12.7 mg

[0127] 实例5.包封层制剂

[0128] 如下比较各种包封层的制剂。在实例1C的条件下,将实例1A/1B所述的有底漆层的硝酸银涂覆的导管涂覆各种包封层。表4中列出的包封层是下列聚合物的组合:聚异丁烯(Mw 4.2百万和1百万,来自BASF,Ludwigshafen,德国)、聚甲基丙烯酸丁酯(Mw 337000, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、Photo-POMAS和聚苯乙烯嵌段-聚(乙烯-无规-丁烯)-嵌段-聚苯乙烯(Mw 89000, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)。如实例2使包封层经受缓慢洗脱,结果在表4中。

[0129] 表4.

[0130]

己烷中的包封层制剂 mg/ml				mg AgNO ₃	mg 包封层	在 pH 7 的具有 NaNO ₃ 的蒸馏水中的 洗脱图 报告为 mg Ag ⁺ /L					
PIB	PBMA	Photo-POMAS	PS-PEB-PS			15 min	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
15				---	---	507	51.2	5.4	1.4	3.9	---
30				150.5	251.4	14	94.4	36.1	29.2	58.3	33.1
30		5		85.7	160.7	14.5	54	34.7	21.7	20.8	13.8
30		15		90	197.3	10.9	64.6	44.1	49.3	25.7	23.2
20		5	20	107	261.9	5.9	47.3	59.1	26.2	25.3	15.8
20			20	91.9	103.1	7.0	46.1	37.4	45.6	19.2	23.9
10		5	30	103.8	72.7	64.3	244	23.8	4.5	2.6	0.8
			100	84	52.9	186	613	87.1	8.6	---	4.7
	50			---	---	626	31.3	2.0	1.8	1.5	---
20	15			---	---	641	306	3.1	1.1	0.6	

[0131] 实例6.无包封层的包衣

[0132] 如实例1所述,制备无包封层的导管样品。如在硝酸银层之前和涂覆干燥后称量导管而确定的,此样品含有99.4mg硝酸银。称重以一式三份进行。室温下将导管浸渍在实例1所述的100rpm定轨振荡器上的100ml洗脱溶液中3分钟。通过银离子选择电极测得所得溶液含有615mgAg⁺/L;这相当于97.2mg硝酸银。在浸渍在水中3分钟内时所有硝酸银有效地从无包封层的涂覆的导管释放。

[0133] 实例7.包封层的耐久性

[0134] 如实例1所述,制备有包封层的涂覆导管样品,包封层由以下三种聚合物组成:20mg/ml聚异丁烯(分子量420万,Ludwigshafen,德国)、20mg/ml聚苯乙烯-嵌段-聚(乙烯-无规-丁烯)-嵌段-聚苯乙烯(Sigma Aldrich,St.Louis,MO)和5mg/ml Photo-POMAS。该导管含有110.7mg硝酸银。将导管纵向切成两半并切成1cm宽的件,得到54小件有包衣的导管。

[0135] 从导管件观察洗脱,然后于室温下将件置于实例1所述的150rpm定轨振荡器上的

100ml洗脱溶液中10分钟。洗脱期后,通过银离子选择电极测得所得溶液含有147mgAg⁺/L,或仅为总硝酸银含量的21%。结果表明包衣有效地包封药物,即使在包衣有大量穿孔/切片后。

[0136] 实例8. 聚酯薄膜基底上的葡萄糖酸氯己定

[0137] 如下用葡萄糖酸氯己定和包含两种聚合物的包封层涂覆聚酯薄膜件。这些导管中不包括底漆层。作为对照,比较无包封层的聚酯薄膜件(即,仅含有水性药物层)。

[0138] A. 葡萄糖酸氯己定层:

[0139] 用具有Valvemate 2000的低容量低压EFD 7856-46SS喷头(Nordson EFD,East Providence,RI)将20重量%的葡萄糖酸氯己定的水溶液(Sigma Aldrich,St.Louis,MO)喷涂在聚酯薄膜(3"×3"件,Grafix Dura-Lar™,0.003英寸厚)上。使用80psi的背压,喷嘴冲程设置为12-14.5。将聚脂薄膜件水平地夹具固定,并通过ExactaCoat xyz绘图仪(Sonotek Corp,Milton,NY)将喷头以20毫米/秒在10mm喷雾间隔的1英寸正方形图案中在聚酯薄膜之上移动1英寸的距离。葡萄糖酸氯己定水溶液通过注射泵以0.2-0.4毫升/分钟送入喷阀。一旦涂覆,将聚脂薄膜件在通风橱中室温下空气干燥24小时。

[0140] B. 包封层:

[0141] 制备24.6mg/ml聚异丁烯(M_w 420万,BASF Ludwigshafen,德国)和8.2mg/ml Photo-POMAS的己烷中的溶液。通过以2厘米/秒插入将涂覆有葡萄糖酸氯己定的聚脂薄膜件在聚异丁烯:Photo-POMAS溶液中浸涂。在溶液中保留该件10秒,然后以2.0厘米/秒取出。室温下将涂覆的件空气干燥过夜。

[0142] C. 水溶液中的缓慢洗脱:

[0143] 表5中的条件下,于37℃将如上涂覆的聚酯薄膜件分别置于50ml锥形瓶中的45ml 1X磷酸盐缓冲盐水中。在Spectramax M2(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)上通过254纳米的UV吸光度监测随时间的葡萄糖酸氯己定洗脱,并用校准曲线($\epsilon_{254}=42.813$)定量。在每个每日时间点,将洗脱缓冲液更换为新鲜的45ml 1X磷酸盐缓冲盐水。聚酯薄膜对照不含葡萄糖酸氯己定(CHG)。结果表明,当包括包封层时,CHG洗脱是可控的(在药物从聚酯薄膜多快释放的方面,和药物释放的总量方面)。

[0144] 表5.

[0145]

样品	冲程容量	从注射泵流入的溶液	以 mg 计算的 CHG 的洗脱 2 小时	以 mg 计算的 CHG 的洗脱 24 小时	以 mg 计算的 CHG 的洗脱 48 小时	以 mg 计算的 CHG 的洗脱 72 小时
聚酯薄膜对照	NA	NA	0.01	0.01	0.02	0.02
无包封层的 CHG 对照	14.5	0.3	1.63	2.49	2.59	2.65
CHG 1	15	0.4	0.18	0.95	1.22	1.36
CHG 2	12	0.2	0.25	0.43	0.62	0.75

[0146] 实例9. 包封层

[0147] 如实例1A和B所述,用底漆和硝酸银涂覆硅酮管。制备包封层溶液,其含有在己烷中的30mg/ml聚异丁烯(Mw 1-4百万,BASF,Ludwigshafen,德国)和15mg/ml的在美国专利申请“Coating Agents and Coated Articles”(Wen等)的实例12中合成的衍生的聚(马来酸酐-交替-1-十八烯)硅烷。施加底漆层和硝酸银层后,在包封层溶液中浸涂涂覆的管,插入速率为2厘米/秒,停留时间为10秒,并且取出速率为2厘米/秒。所得的涂覆的管避光空气干燥过夜。

[0148] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物的完整公开内容结合于此作为参考。在本申请的公开内容与结合于此作为参考的任何文件的公开内容之间存在任何不一致的情况下,以本申请的公开内容为准。前述详细描述和实例仅为了清楚的理解而给出。应理解从中没有不必要的限制。本发明不限于示出和描述的具体细节,对本领域技术人员显而易见的各种变化将包括在权利要求所限定的范围内。

[0149] 除非另有指明,说明书和权利要求书中所用的表示组件的量、分子量等的所有数字应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,说明书和权利要求中列出的数值参数是近似值,其可根据由本发明寻求获得的所需性质而变化。最起码,并非试图限制等同于权利要求的范围的原理,每个数值参数应当至少按照所报道的显著数字的数目并应用一般舍入技术来解释。

[0150] 尽管阐述本发明的宽范围的数值范围和参数是近似值,但具体实例中阐述的数值尽可能精确地报告。然而,所有数值固有地包含必然由它们各自的试验测量中发现的标准偏差产生的范围。

[0151] 所有标题是为了方便读者,而不应被用于限制标题下面的文本的含义,除非如此指定。

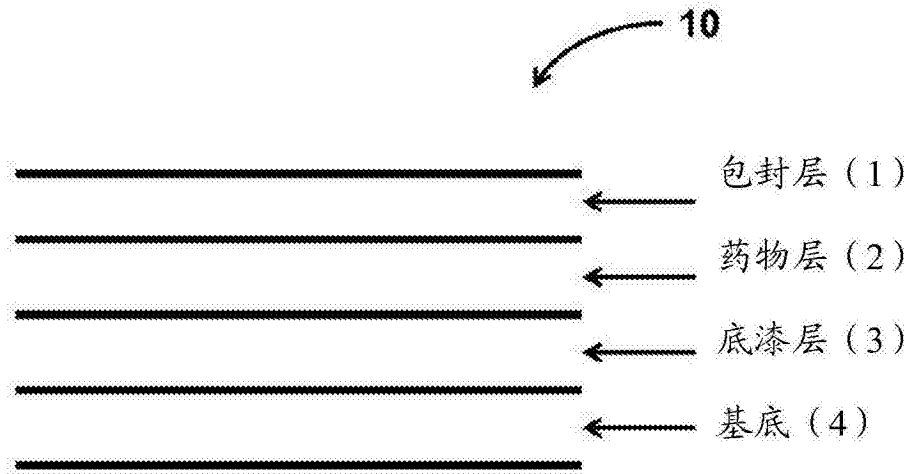


图1

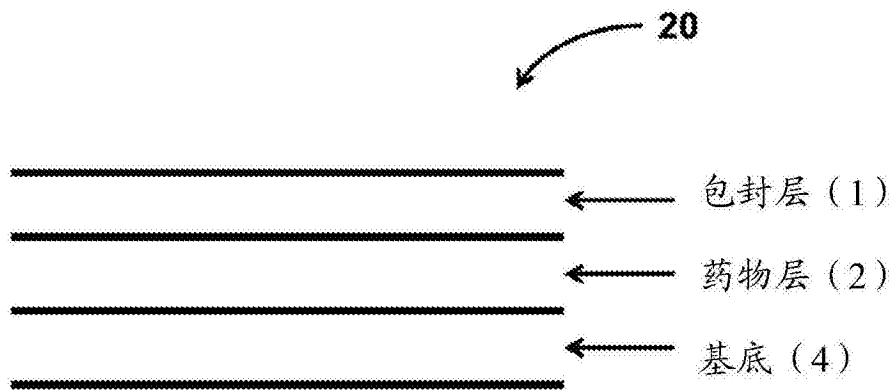


图2

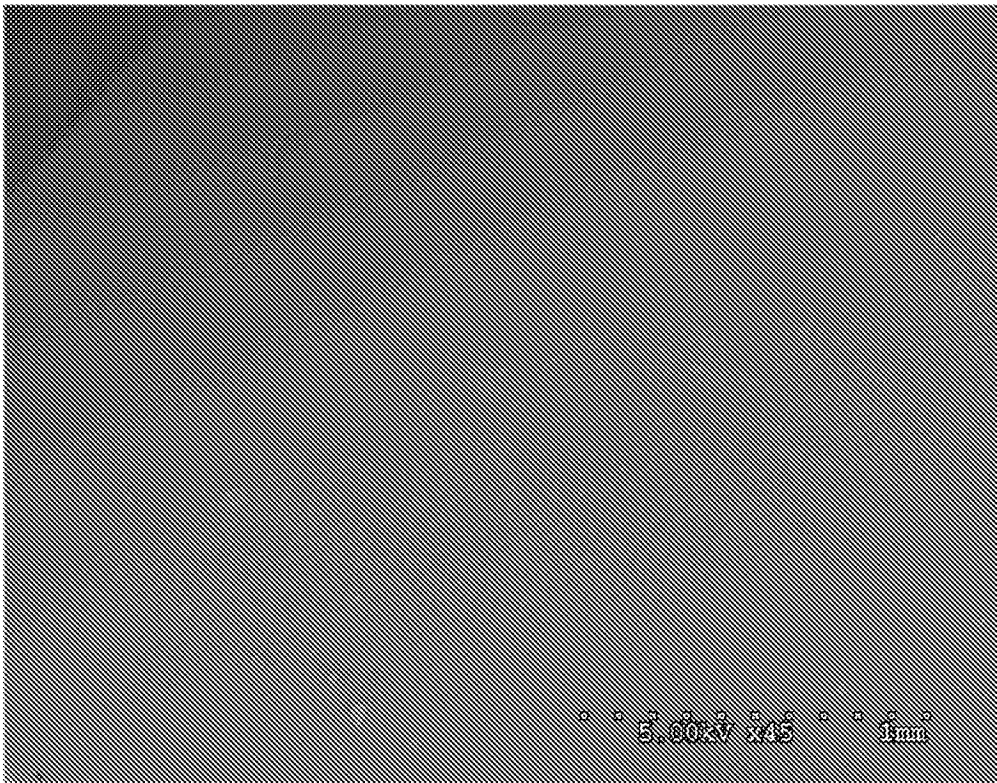


图3

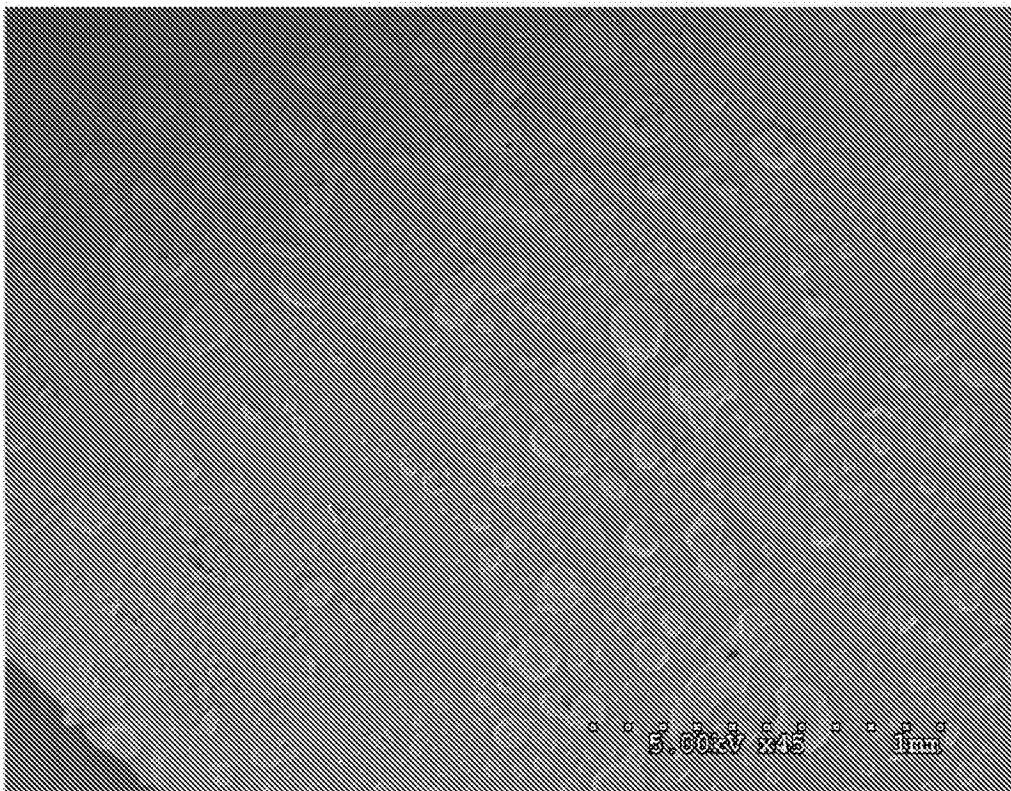


图4

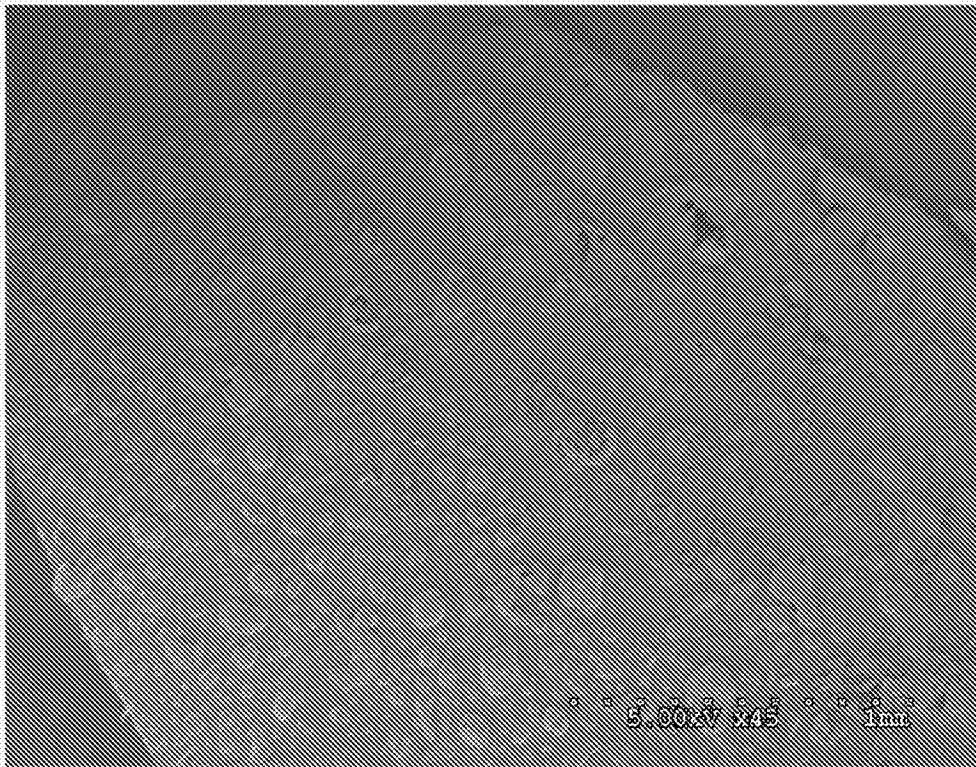


图5A

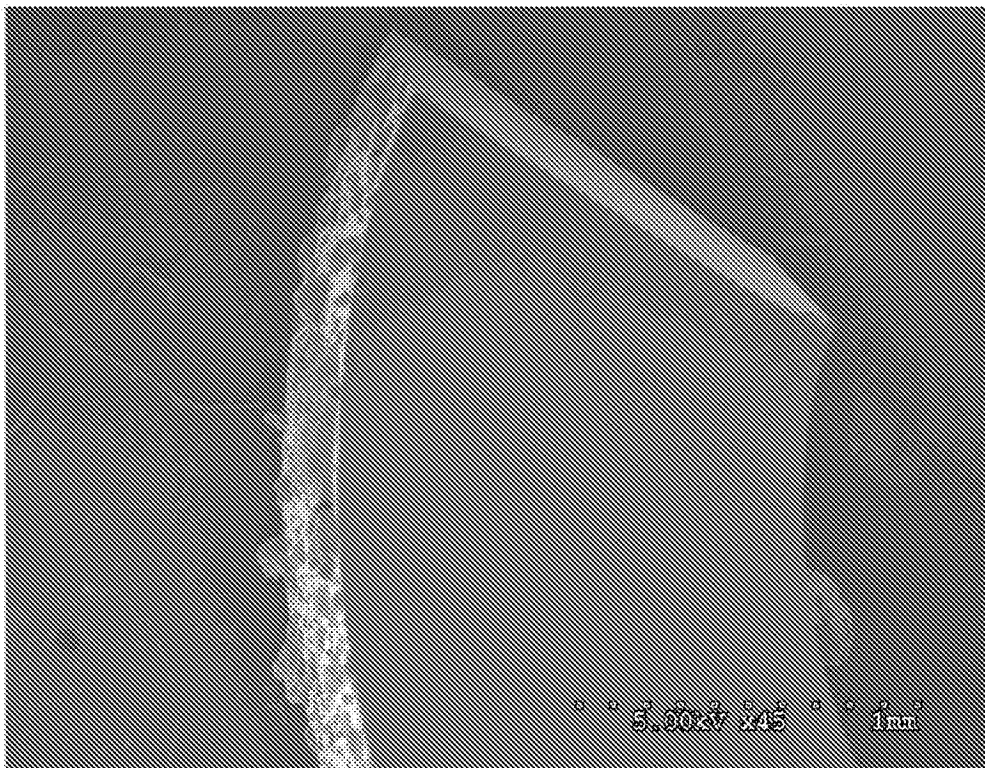


图5B