



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102781488 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 14

(21) 申请号 201080063591. 7

A61L 29/16(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 08

G23C 2/00(2006. 01)

A61F 2/84(2006. 01)

(30) 优先权数据

12/636079 2009. 12. 11 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/055806 2010. 11. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02011/071627 EN 2011. 06. 16

(71) 申请人 雅培心血管系统有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J. J. 斯坦库斯 M. 特罗尔萨斯

S. 候赛尼 S. 佩斯蒂 M. 吴

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 徐晶 杨思捷

(51) Int. Cl.

A61L 29/08(2006. 01)

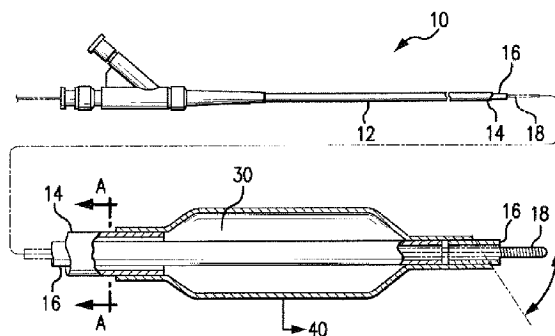
权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 5 页

(54) 发明名称

用于药物-涂布的球囊的具有可调分子结构的涂层

(57) 摘要

提供了药物递送球囊, 所述球囊具有外表面和布置在至少一定长度的球囊表面上的可调的涂层。所述可调的涂层包括第一治疗剂和第一赋形剂, 并且可包括第二治疗剂和第二赋形剂。所述第一和第二治疗剂在球囊充气期间具有不同的溶解速率, 因此提供可调的涂层。



1. 一种涂布具有外表面的医疗装置的方法,所述方法包括:
选择细胞抑制治疗剂;
选择至少一种赋形剂;
将所述细胞抑制剂与赋形剂共混以限定涂层;和
向医疗装置的外表面施用所述涂层,其中所述细胞抑制治疗剂与所述至少一种赋形剂的重量比为约 20:1- 约 1:20,而且其中所述涂层提供向身体管腔的提高了的治疗剂转移效率。
2. 权利要求 1 的方法,所述方法进一步包括:
将增塑剂与所述细胞抑制治疗剂和所述赋形剂共混。
3. 权利要求 2 的方法,其中所述赋形剂与增塑剂的重量比为约 20:1- 约 1:20。
4. 权利要求 1 的方法,其中所述细胞抑制治疗剂与所述至少一种赋形剂的重量比为约 2:1- 约 1:2。
5. 权利要求 1 的方法,其中所述细胞抑制治疗剂为佐他莫司。
6. 权利要求 1 的方法,其中所述赋形剂为聚(乙烯基吡咯烷酮)。
7. 权利要求 2 的方法,其中所述增塑剂为甘油。
8. 权利要求 1 的方法,其中通过直接流体施用向所述医疗装置的外表面施用所述涂层。
9. 权利要求 1 的方法,所述方法进一步包括向已涂布的医疗装置施用热量,以干燥所述涂层。
10. 权利要求 1 的方法,其中所述医疗装置为球囊导管。
11. 一种涂布具有外表面的医疗装置的方法,所述方法包括:
选择细胞抑制治疗剂;
选择至少一种聚合物赋形剂;
将所述细胞抑制治疗剂与至少一种聚合物赋形剂共混以限定涂层;和
向至少一定长度的医疗装置的外表面施用所述涂层,其中所述至少一种聚合物赋形剂的多分散性指数为约 1.05- 约 10,并且提供向身体管腔的提高了的治疗剂转移效率。
12. 权利要求 11 的方法,所述方法进一步包括:
将增塑剂与所述细胞抑制治疗剂和赋形剂共混。
13. 权利要求 11 的方法,其中细胞抑制治疗剂为佐他莫司。
14. 权利要求 11 的方法,其中所述赋形剂为聚(乙烯基吡咯烷酮)。
15. 权利要求 12 的方法,其中所述增塑剂为甘油。
16. 权利要求 11 的方法,其中所述医疗装置为球囊导管。
17. 一种涂布具有外表面的医疗装置的方法,所述方法包括:
选择细胞抑制治疗剂;
选择至少一种赋形剂;
将所述细胞抑制治疗剂与至少一种赋形剂共混以限定涂层;
向至少一定长度的医疗装置的外表面施用所述涂层;和
在身体管腔中插入或移植已涂布的医疗装置,其中所述涂层的溶解速率为约 10 秒- 约 1 小时,并且提供向身体管腔的提高了的治疗剂转移效率。

18. 权利要求 17 的方法,所述方法进一步包括:
将增塑剂与所述细胞抑制治疗剂和赋形剂共混。
19. 权利要求 17 的方法,其中细胞抑制治疗剂为佐他莫司。
20. 权利要求 17 的方法,其中所述赋形剂为聚(乙烯基吡咯烷酮)。
21. 权利要求 18 的方法,其中所述增塑剂为甘油。
22. 权利要求 17 的方法,其中所述向身体管腔的治疗剂转移在小于 5 分钟内发生。
23. 权利要求 17 的方法,其中所述向身体管腔的治疗剂转移在 30 秒或更少的时间内发生。
24. 权利要求 17 的方法,其中所述医疗装置为球囊导管。
25. 一种调整用于医疗装置的涂层的溶解度的方法,所述方法包括:
选择第一细胞抑制治疗剂;
选择第一赋形剂;
将所述第一细胞抑制剂和所述第一赋形剂共混以限定第一涂层,所述第一涂层具有第一溶解速率;
选择第二细胞抑制治疗剂;
选择第二赋形剂;
将所述第二细胞抑制剂和第二赋形剂共混以限定第二涂层,所述第二涂层具有第二溶解速率;其中所述第一和第二溶解速率不同;和
向至少一定长度的医疗装置的外表面施用所述第一和第二涂层,所述不同的溶解速率限定可调的溶解度。
26. 权利要求 25 的方法,其中所述第一赋形剂为分子量小于约 35 k 道尔顿的聚合物。
27. 权利要求 25 的方法,其中所述第二赋形剂为分子量大于约 100 k 道尔顿的聚合物。
28. 权利要求 25 的方法,其中所述第一赋形剂为聚(乙烯基吡咯烷酮)或聚(乙二醇)。
29. 权利要求 25 的方法,其中所述第二赋形剂为聚(乙烯基吡咯烷酮)或聚(乙二醇)。
30. 权利要求 25 的方法,其中所述医疗装置为球囊导管。
31. 一种涂布医疗装置的方法,所述方法包括:
选择治疗剂;
选择至少一种赋形剂;
使所述赋形剂改性;
将所述治疗剂和带电荷的赋形剂共混以限定涂层;和
向可膨胀的构件施用所述改性的赋形剂,其中所述涂层提供期望的递送动力学。
32. 权利要求 31 的方法,所述方法进一步包括使所述赋形剂带有正电荷。
33. 权利要求 31 的方法,所述方法进一步包括使所述赋形剂带有负电荷。
34. 权利要求 31 的方法,其中所述赋形剂包括环状和脂族碳链,而且其中通过调节环状链与脂族链的比率使所述赋形剂改性。
35. 权利要求 34 的方法,其中所调节的比率导致降低的弹性。

36. 权利要求 34 的方法,其中所述改性的赋形剂包括治疗剂,而且其中所调节的比率导致治疗剂降低的释放速率。

37. 权利要求 31 的方法,其中所述赋形剂为聚(酯酰胺)聚合物。

38. 权利要求 31 的方法,其中通过向所述赋形剂接枝低分子量的聚乙二醇分子使所述赋形剂改性,而且其中改性的赋形剂呈现与脉管壁提高的粘着性。

39. 权利要求 31 的方法,其中所述改性的赋形剂具有提高的结晶度。

40. 权利要求 39 的方法,其中所述赋形剂为 L-丙交酯-己内酯共聚聚酯,并且通过调节 L-丙交酯的含量使赋形剂的结晶度改变。

41. 权利要求 40 的方法,其中 L-丙交酯的含量提高,并且所述赋形剂呈现更大的储存稳定性。

42. 权利要求 31 的方法,其中向球囊施用所述涂层。

用于药物 - 涂布的球囊的具有可调分子结构的涂层

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2009 年 12 月 11 日提交的美国临时专利申请序列号 12/636,079 的优先权, 该临时专利申请的内容通过引用而全文结合到本文中。

发明领域

[0002] 所公开的主题涉及从可插入的医疗装置递送药物。更具体地, 所公开的主题涉及包括球囊的医疗装置, 所述球囊用于递送治疗剂, 所述球囊具有在其外表面上沉积的可调的耐久的涂层。

[0003] 发明背景

动脉粥样硬化为影响动脉血管的综合征。动脉粥样硬化的标志是在动脉的壁中慢性炎症响应, 很大部分是由于脂质、胆固醇、白细胞和其它炎性细胞的累积以及在动脉壁上形成斑所致。动脉粥样硬化通常称为动脉硬化。血管成形术为涉及使通常由动脉粥样硬化引起的阻塞的血管机械增宽的血管介入技术。

[0004] 在血管成形术期间, 将具有紧密折叠的球囊的导管插入患者的脉管系统中, 并通向血管的变窄的位置, 在此点使用充气流体 (通常为血管造影术造影介质) 将球囊充气至固定的尺寸。经皮冠脉介入 (PCI), 通常称为冠脉血管成形术, 为用于治疗通常在冠心病中发现的狭窄的冠状动脉的治疗方法。

[0005] 与此相反, 外周血管成形术, 通常称为经皮经腔血管成形术 (PTA), 是指利用除了冠状动脉以外的血管的机械增宽。PTA 最通常用于治疗腿动脉狭窄, 尤其是, 股骨、外部股骨、表面股骨和腿弯动脉。PTA 也可治疗静脉和其它血管的狭窄。

[0006] 虽然通过血管成形术通常能成功地使血管变宽, 但是有时经治疗的血管壁在球囊充气或扩张后由于急性弹回或血管痉挛而经历突然闭合。解决这种坍塌的一个方案是为血管做支架以防止坍塌。支架为一种装置, 通常为金属管或支架 (scaffold), 在血管成形术后将其插入血管中, 以保持血管打开。

[0007] 虽然支架的出现消除了血管成形术操作后突然脉管闭合的许多并发症, 在做支架约 6 个月内, 可形成血管的再狭窄, 一种称为再狭窄的病症。发现再狭窄响应血管成形术操作的损伤, 并且其特征为平滑肌细胞的生长—与在损伤上的伤疤形成类似。作为一种方案, 开发药物洗脱支架来解决血管狭窄的再次发生。药物洗脱支架的一个实例为金属支架, 该金属支架已涂布已知干涉再狭窄过程的药物。某些药物洗脱支架的潜在的缺点称为后支架血栓形成, 这是血液在支架内凝结成块的情况。

[0008] 认为药物洗脱球囊在治疗动脉粥样硬化中是对药物洗脱支架的可行的备选。在使用药物洗脱球囊和药物洗脱支架治疗的患者中, 在评价再狭窄和主要不良心脏事件 (例如心脏病发作、分流术、重复狭窄或死亡) 的比率的研究中, 与使用药物洗脱支架治疗的患者 (其中再狭窄为 20.8% 并且 MACE 比率为 22.0%) 相比, 使用药物洗脱球囊治疗的患者仅经历 3.7% 再狭窄和 4.8% MACE (主要不良冠脉事件)。(参见, PEPCAD II 研究, Rotenburg, 德国)。

[0009] 虽然药物洗脱球囊为可行的备选,并且由PEPCAD II研究提出,在一些情况下看起来具有比药物洗脱支架更大的效力,由于在药物涂布的球囊表面和血管壁之间非常短的接触时间,药物洗脱球囊存在挑战。特别是,球囊可能仅被充气小于1分钟,并且通常充气仅30秒。因此,有效的治疗量的药物必须在30秒至1分钟时间段内转移至脉管壁。对于外周脉管系统,容许的充气时间可大于1分钟,但是仍以分钟计量。因为需要短的充气时间,药物或涂层转移所需要的时间也因此较短,因此,针对经由药物涂布的球囊进行的药物递送存在挑战——一个在药物洗脱支架中不存在的挑战,药物洗脱支架一旦植入就保留在患者的脉管系统中。

[0010] 其它考虑为关于药物涂布的球囊将药物转移至脉管壁的机理的当前的理论。例如,一种理论是,当球囊膨胀时,药物机械破碎或从涂层溶解,扩散至脉管壁,随后渗透进入脉管壁。第二理论是,当球囊膨胀时,球囊涂层转移至脉管壁,随后药物从与脉管壁粘附的涂层渗透进入脉管壁。另一个理论是,球囊膨胀在脉管壁中产生撕裂和显微裂纹,并且部分涂层插入撕裂和显微裂纹中。药物随后从在撕裂和裂纹中的涂层渗透进入脉管壁。又一个理论是,当球囊膨胀时,在高浓度下在脉管壁上形成溶解的药物和涂层赋形剂层作为分界层。药物从该分界层扩散和渗透进入脉管壁。在大多数的这些理论中,由于球囊充气,当涂层破碎时,药物从球囊转移至循环或血管壁组织,并且在1分钟内,并优选在30秒内发生。因此,需要具有高效的向脉管壁的药物转移的药物涂布的球囊。

[0011] 已提出药物-涂布的球囊的各种实施方案,包括具有直接在球囊表面上布置的治疗剂的球囊和具有各种保护性鞘的球囊。然而,在球囊和裸露的金属支架创伤后,不是所有的实施方案在降低再狭窄中导致有效的响应。

[0012] 因此,需要药物洗脱球囊,更具体地,涂布有治疗剂的球囊,该球囊提供治疗剂从球囊的表面有效的递送动力学。

[0013] 发明概述

所公开主题的目的和优点将在以下的说明中进行描述,并且根据以下的说明是显然的,并且可由所公开主题的实践得知。通过在书面说明书及其权利要求以及由附图中具体指出的方法和系统,将实现和获得所公开主题的另外的优点。

[0014] 根据所公开的主题的一方面,提供了用于涂布医疗装置的方法,所述医疗装置包括具有外表面的主体。例如,医疗装置为药物递送球囊或球囊导管。所述方法包括选择细胞抑制治疗剂,选择至少一种赋形剂,和将所述细胞抑制剂与赋形剂共混以限定涂层。在一个实施方案中,细胞抑制治疗剂与至少一种赋形剂的重量比为约20:1-约1:20,并且限定涂层,其提供向身体管腔的提高了的治疗剂转移效率。在另一个实施方案中,细胞抑制治疗剂和聚合物赋形剂限定涂层,其中至少一种聚合物赋形剂的多分散性指数为约1.05-约10,并且提供向身体管腔的提高了的治疗剂转移效率。

[0015] 所述方法可包括加入或将增塑剂与所述细胞抑制治疗剂和所述赋形剂共混。例如,但不限于,增塑剂包括甘油。在一个实施方案中,赋形剂与增塑剂的重量比为约20:1-约1:20,并且细胞抑制治疗剂与至少一种赋形剂的重量比为约20:1-约1:20。

[0016] 在另一个实施方案中,医疗装置为具有涂层的药物递送球囊,所述涂层可调整至具有约10秒-约1小时的溶解速率。对于治疗剂,使用球囊充气的递送在小于60秒并优选小于30秒内发生。

[0017] 在所公开的主题的又一方面,提供了一种用于调整用于施用于医疗装置的涂层的溶解度的方法。在一个实施方案中,在将细胞抑制治疗剂和赋形剂共混之前,将赋形剂改性,以实现期望的递送动力学。在一个实施方案中,通过使赋形剂带正电荷,将赋形剂改性。在另一个实施方案中,赋形剂包括环状和脂族碳链,并且通过调节环状链与脂族链的比率,将赋形剂改性。有利地,调节的链比率导致降低的弹性和/或治疗剂降低的释放速率。例如但不限于,赋形剂可为聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(乙二醇)或聚(酯酰胺)聚合物。

[0018] 通过向赋形剂接枝低分子量聚乙二醇分子,可将赋形剂改性。关于这一点,改性的赋形剂呈现与脉管壁提高的粘着性。在另一个实施方案中,通过提高赋形剂的结晶度,将赋形剂改性。例如并且不限于,赋形剂为 L-丙交酯-己内酯共聚酯,并且通过调节 L-丙交酯的含量,使赋形剂的结晶度改变。关于这一点,可提高 L-丙交酯的含量,从而限定具有更大的储存稳定性的涂层。

[0019] 所公开的主题的涂层可适用于医疗装置的任何表面。在一个实施方案中,将其施用于医疗装置的外表面。根据一个实施方案,通过直接流体施用,将涂层施用于医疗装置的表面。所述方法可进一步包括向已涂布的医疗装置施用热量,以干燥所述涂层。

[0020] 应理解的是,前述描述为示例性的,并且旨在为本领域的普通技术人员提供要求保护的所公开主题的进一步说明。包括附图以说明所公开的主题的各种实施方案,以提供对所公开的主题的进一步理解。所公开的主题的示例性实施方案不旨在限制权利要求的范围。

[0021] 附图简述

现在将结合附图来描述所公开的主题,其中:

图 1A 描述所公开的主题的医疗装置的代表性平面图,其显示作为球囊导管,用于说明并且不是限制。

[0022] 图 1B 为根据所公开的主题的一个实施方案在图 1A 中沿着线 A-A 取的截面图。

[0023] 图 2 为根据所公开的主题的一个实施方案说明药物释放百分比作为药物、赋形剂与增塑剂比率(D:E:P)的函数的图。

[0024] 图 3 为根据所公开的主题的一个实施方案,证明佐他莫司:PVP:甘油涂层以 10:1:0.4(左侧小图)和 2:1:0.4(右侧小图)在载玻片上的划痕测试的结果的光学显微照片(100 倍放大)。

[0025] 图 4 为根据所公开的主题的一个实施方案,证明佐他莫司:PVP:吐温 20(2:1:0.67)(左侧小图)和佐他莫司:PVP:吐温 80(2:1:0.4)(右侧小图)的载玻片涂层的划痕测试的结果的光学显微照片(100 倍放大)。

[0026] 图 5 为根据所公开的主题的一个实施方案,证明佐他莫司:PEG-PE(2:1)(左侧小图)和佐他莫司:PEG-PE(1:1)(右侧小图)的载玻片涂层的划痕测试的结果的光学显微照片(50 倍放大)。

[0027] 图 6 为根据所公开的主题的一个实施方案,证明佐他莫司:PEG-PE(1:2)在明视野下(左侧小图,50 倍放大)或正交偏振棱镜下(右侧小图,200 倍放大)的载玻片涂层的划痕测试的结果的光学显微照片。

[0028] 发明详述

现在详细参考所公开的主题的各方面。所公开的主题的方法将结合本文提供的装置、

附图和实施例的详细说明进行描述。

[0029] 如本文所公开的, 呈现的装置和方法可用于在患者的管腔内递送和 / 或治疗患者的管腔。特别是, 所公开的主题特别适用于治疗患者的心血管系统 (例如血管成形术的表现) 和递送球囊可膨胀的医疗装置, 例如支架、过滤器和线圈。

[0030] 如本文所公开的, 提供了用于递送治疗剂的球囊导管, 所述球囊包括外表面, 该外表面具有在至少一定长度的外表面上布置的可调的和耐久的涂层。所述可调的和耐久的涂层包括治疗剂和赋形剂。基于治疗剂和赋形剂所选的物质和浓度, 可调整涂层的体内溶解度、涂层的生物溶解度。

[0031] 参考图 1, 为了说明并且不是限制的目的, 根据所公开的主题的球囊导管装置的示例性实施方案示意性示于图 1A 和 1B。如在图 1A 和 1B 中所描述的, 球囊导管装置 10 通常包括具有近侧端并且具有远侧端的伸长的导管轴 12 和位于最接近导管轴的远侧端的可膨胀的球囊 30。可膨胀的球囊具有外表面和在导管轴的远侧端部分布置的内表面。根据所公开的主题, 将可调的涂层 40 施用于至少一定长度的球囊导管, 可调的涂层包括第一治疗剂和第一赋形剂, 并且可包括第二治疗剂和第二赋形剂, 其中所述第一和第二治疗剂在球囊充气期间具有不同的溶解速率。根据一个优选的实施方案, 通过举例并且不是限制, 如在图 1A 中说明的, 将涂层施用于至少一定长度的球囊导管的外表面。

[0032] 伸长的导管轴 12 包括外部管状构件 14 和内部管状构件 16。外部管状构件 14 限定可在导管轴 12 的近侧端部分和远侧端部分之间布置的充气管腔 20。具体地, 如图 1B 所说明的, 在内部管状构件 16 和外部管状构件 14 之间的共轴关系限定环形充气管腔 20。可膨胀的构件 30 放置成与充气管腔 20 流体联通。在压力下充气管腔可供应流体, 并且相对于可膨胀的构件建立负压。可膨胀的构件 30 可因此充气 and 放气。伸长的导管制成一定大小并且设置用于通过弯曲的解剖学结构递送, 并且可进一步包括导线管腔 22, 该导线管腔 22 允许导管沿着导线 18 递送。如图 1B 所说明的, 内部管状构件 16 限定用于导线 18 的导线管腔 22。虽然图 1A 和 1B 说明导线管腔具有沿着导线 (over-the-wire) 的 (OTW) 结构, 但是导线管腔可设置为快速 - 交换 (RX) 结构, 这是本领域众所周知的。

[0033] 如本文所公开的, 涂层关于其溶解度可调。因此, 药物递送球囊由于其可调整性能提供期望的递送动力学。赋形剂的选择在确定效力因素中是关键, 所述效力因素例如, 在递送期间治疗剂的保留, 在展开期间治疗剂的释放、全身剂量最小化、治疗剂递送效率和治疗效果最大化和防止颗粒产生和相关的血栓症, 以及其它因素。

[0034] 根据所公开的主题使用的“可调的”是指能调整或调节用于期望的功能。因此, 可调的涂层是指根据本文讨论的各种参数可调节的涂层。

[0035] 如本文所公开的, 球囊包括包含治疗剂和赋形剂的可调的涂层。根据一个实施方案, 可调的涂层包括第一治疗剂和第一赋形剂, 以及第二治疗剂和第二赋形剂。涂层具有可基于每一种治疗剂和赋形剂选择的物质和浓度调整的生物溶解度。优选, 各治疗剂具有不同的溶解速率。涂层可包括另外的治疗剂和赋形剂。

[0036] 根据所公开的主题, 涂层的溶解度可通过改变多个因素而调节, 包括赋形剂类型、赋形剂的组成和分子量、赋形剂或聚合物性质的调整, 例如水溶解度、辛醇 / 水分配系数、HLB (亲水 - 亲油平衡) 值、玻璃化转变温度、相对于晶体聚合物的无定形程度和取向。此外, 通过改变治疗剂浓度、治疗剂与赋形剂的比率或涂层厚度, 可调节涂层的溶解度或溶解

速率。因此,这些因素可变化,以提供具有期望的溶解度和药物递送动力学的涂层。

[0037] 在球囊充气期间提供溶解速率的可调的涂层通常可表征为快速、可溶、中等、缓慢、超慢和不可溶。取决于治疗剂将被递送至其中的靶组织或脉管系统,可调整涂层使得溶解速率提供有效药物递送和吸收。“快速”涂层溶解速率通常溶解时间小于 1 分钟。“可溶”涂层溶解速率通常溶解时间为约 1 分钟 - 约 1 小时。“中等”涂层溶解速率通常溶解时间为约 1 小时 - 约 2 周。“缓慢”涂层溶解速率通常溶解时间为约 2 周 - 约 3 个月。“超慢”涂层溶解速率通常溶解时间为约 3 个月 - 2 年。“不可溶”涂层溶解速率通常溶解时间大于 2 年。然而,应注意涂层组合物的具体溶解取决于在输入因素之间的相互影响,因此,本文提供的溶解速率作为范围记载。

[0038] 赋形剂包括适于递送治疗剂的各种基于油的、生物可溶的和耐久的或生物耐久的物质。生物溶解度说明在相关的生物学介质(例如血液)中的溶解度。不旨在在身体中降解或仅非常缓慢降解的物质为生物耐久的。

[0039] 根据一个优选的实施方案,所公开的主题的赋形剂为水溶性的。赋形剂可包括非离子亲水聚合物。非离子亲水聚合物包括但不限于聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP,聚乙炔吡咯烷酮)、丝-弹力蛋白样聚合物、聚(乙烯醇)、聚(乙二醇)(PEG)、普卢兰尼克(PEO-PPO-PEO)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(环氧乙烷)(PEO)、PVP-乙酸乙烯酯(共聚乙炔吡咯烷酮)、聚山梨醇酯 80(吐温 80)和聚山梨醇酯 20(吐温 20)。优选,非离子亲水聚合物的分子量可小于 50 kDa,用于快速溶解度。赋形剂也可包括脂肪酸。此外,赋形剂可为改善涂层的铺展和均匀性的润滑性材料。

[0040] 根据一个实施方案,赋形剂由生物相容的增塑剂组成。或者,可将增塑剂加入到赋形剂中,以保持其柔软和易变。增塑剂可允许更大的涂层柔韧性和伸长,以防止在充气期间涂层裂纹或脆性。增塑剂包括但不限于甘油、乙醇、二甲基亚砜、乳酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、聚氧乙烯 EL、维生素 E、生育酚、液体 PEG (MW<1000)、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯、三醋精、丙二醇、甘油、2-pyrrolidone,和它们的组合。优选,使用生物相容的增塑剂。

[0041] 根据又一个实施方案,糖、多糖或纤维素制品可用作用于颗粒的粘合剂。多糖包括但不限于葡聚糖、磺化葡聚糖、氢化葡聚糖、硫酸软骨素、透明质酸钠、透明质酸、透明质烷、壳聚糖、藻酸钠、蔗糖、果胶、甘露醇、羧甲基纤维素(CMC)钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。某些带负电荷的多糖提供粘膜粘合效果,以增强组织药物保留。此外,当与更加对水分敏感的活性成分(例如细胞抑制药物)或水分敏感的赋形剂共混时,糖(例如甘露醇)提供降低的吸湿效果。水溶性纤维素材料可增强涂层强度或脆性。

[0042] 根据又一个实施方案,抗絮凝剂可用作赋形剂。例如,基于肝素的多糖可提供最小形成血栓的表面以防止血液在球囊表面上凝结成块或使通过该操作诱导的血小板活化最小化。基于肝素的多糖包括但不限于肝素、硫酸肝素、肝素二糖、肝素级分(heparin fraction)1、肝素级分 2、低分子量肝素、肝素铵、肝素钙、肝素锂、肝素钠和肝素锌钠。低分子量肝素包括 centaxarin、高碘酸盐-氧化的肝素、肝素钠末端-酰胺化的、肝素钠和亚硝酸分层的。

[0043] 根据所公开的主题的一个优选的实施方案,赋形剂具有粘膜粘合性质。粘合剂的该粘膜粘合性质将导致在与脉管壁粘附的涂层内更长的药物保留。特别是,带正电荷的赋形剂例如壳聚糖、带负电荷的赋形剂例如一些多糖(例如,羧甲基纤维素、透明质酸钠、藻酸钠)和一些非离子亲水聚合物呈现粘膜粘合性质。任何上述羧化的材料也可被酯例如硝基苯酚酯或 NHS-酯(N-羟基琥珀酰亚胺)轻微活化用于提高的粘膜粘合性。或者,任何上述材料可被轻微硫酸化用于提高的粘膜粘合性和连续的溶解性。

[0044] 此外或备选,赋形剂为或包括造影剂,包括但不限于碘普罗胺(Ultravist)、碘克酸(Hexabrix)、碘佛醇(Optiray)、碘帕醇(Isovue)、Diatrioxate(Conray)、碘克沙醇(Visipaque)、碘海醇(Omnipaque)和碘曲仑。在中等涂层厚度下,与单独的药物相比,较低分子量(<1 kDa)亲水造影剂例如碘普罗胺(Ultravist)将能够更快速治疗释放和使脉管壁的涂层粘度稍高。造影剂为亲油的,并且可有助于药物吸收和保留进入组织壁。根据一个实施方案,由于它们对平滑肌和内皮细胞的效果的更良性的历史,可使用 Ultravist 和 Optiray。

[0045] 根据又一个实施方案,赋形剂可由其分子结构与在造影剂中使用的结构类似但是不含碘取代基的羧化的芳族物质组成。这些带负电荷的羧化的芳族结构可被烷基化(C2-C12)以优化药物组织吸收,或出于相同的原因被氟、氯或溴卤化。带负电荷的结构对于组织粘附性是有益的。

[0046] 表 1 提供可根据所公开的主题使用的赋形剂的溶解度数据的非限制性实例。

[0047] 表 1:使用所选赋形剂,治疗剂的溶解度增强

溶液 (5%w/w)	佐他莫司溶解度 ($\mu\text{g/ml}$, n=3)
磷酸盐缓冲盐水	0.53
PVPC-17	5.6 ± 1.6
羟丙基- β -环糊精	11.6 ± 3.1
PEG400	31.5 ± 3.5
甘油	43.2 ± 30.1
5% γ -环糊精	55.3 ± 34.3
维生素 ETPGS	512 ± 49.5
吐温 20	732 ± 94.7
18:0PEG2000PE (PEG-PE)*	1020 ± 417

*1, 2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (铵盐)

如表 1 所说明的,与单独的盐水相比,赋形剂对于细胞抑制药物佐他莫司提供提高的溶解度。赋形剂维生素 E TPGS、吐温 20 和 PEG-PE 证明佐他莫司溶解度的最大提高。

[0048] 表 2 提供在球囊充气期间涂层溶解速率的非限制性实例和代表性赋形剂实例。

[0049] 表 2:对于球囊涂层,递送动力学和预期的变量范围的实例

涂层溶解速率 (在球囊充气期间)	涂层溶解时间	代表性赋形剂实例
快速	<1 分钟	聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP) (MW<60kDa) 或聚(乙二醇)(PEG) (较低的 MW<35kDa)
可溶	1 分钟-1 小时	聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP) (MW>60kDa) 或聚环氧乙烷(PEO) (较高的 MW>100kDa)
中等	1 小时-2 周	丝-弹力蛋白样蛋白聚合物
缓慢	2 周-3 个月	可生物降解的聚合物例如 D, L-丙交酯-乙交酯共聚物 (PLGA) (50:50)
超慢	3 个月-2 年	可生物降解的聚合物例如 L-丙交酯- ϵ -己内酯共聚物 (PLLA:PCL) (70:30)
不可溶	>2 年	耐久的聚合物例如偏二氟乙烯-六氟丙烯共聚物

如上表 2 所说明的,对于“快速”涂层溶解速率,代表性赋形剂实例包括但不限于分子量小于约 60 kDa 的聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)或分子量小于约 35 kDa 的聚乙二醇(PEG)。该代表性实例预期的药物递送机理和动力学包括在充气期间使用涂层释放治疗剂。此外,

潜在的粘膜粘合聚合物提高药物在组织或脉管系统上的保留时间。或者,或此外,亲油性添加剂提高药物在组织中的吸收。

[0050] 如上表 2 所说明的,对于“可溶”涂层溶解速率,代表性赋形剂实例包括但不限于分子量大于约 60 kDa 的聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP)或分子量大于约 100 kDa 的聚(乙二醇)(PEG)。该代表性实例预期的药物递送机理和动力学与“快速”涂层溶解速率类似,然而,稍慢的溶解时间使得在充气之前在球囊递送期间较少的药物被洗掉。

[0051] 如上表 2 所说明的,对于“中等”涂层溶解速率,代表性赋形剂实例包括但不限于丝-弹力蛋白样蛋白聚合物。该代表性实例预期的药物递送机理和动力学提供增强的全身药物损失保护和缺少短期溶解度,因此使得增强的颗粒具有安全性。对于“中等”溶解速率,治疗剂不与涂层共同释放而是从涂层释放。在球囊充气期间通过机械作用治疗剂释放动力学和转移至组织显著增强。通常,这些类型的涂层材料可为亲水的并且当水合时可溶胀至某一程度以助于快速药物释放。

[0052] 如上表 2 所说明的,对于“缓慢”涂层溶解速率,代表性赋形剂实例包括但不限于可生物降解的聚合物例如 D, L-丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA)(50:50)。来自可生物降解的疏水聚合物的涂层将提供增强的全身药物损失保护和更好的颗粒安全性分布。治疗剂不与涂层共同释放而是从涂层释放。在球囊充气期间通过机械作用药物释放动力学和转移至组织显著增强。当使用可生物降解的聚合物时,各种技术可提供更快速药物释放分布,例如使用薄涂层、具有低玻璃化转变温度(T_g)的聚合物和无定形材料或低晶体材料。

[0053] 如上表 2 所说明的,对于“超慢”涂层溶解速率,代表性赋形剂实例包括但不限于可生物降解的聚合物例如 L-丙交酯- ϵ -己内酯共聚物(PLLA:PCL)(70:30)。药物递送机理和动力学与“缓慢”涂层溶解速率类似,然而降解时间显著延长。在储存下这些涂层将具有更长期的降解和机械稳定性。

[0054] 如上所说明的,对于“不可溶”涂层溶解速率,代表性赋形剂实例包括但不限于耐久的聚合物例如偏二氟乙烯-六氟丙烯共聚物。药物递送机理和动力学与“缓慢”和“超慢”涂层溶解速率二者类似,然而材料不可生物降解。比起其它类型,在储存下,这些不可溶涂层将具有最大的化学和机械稳定性。

[0055] 根据一个实施方案,赋形剂为耐久的或生物耐久的赋形剂。耐久的赋形剂的某些代表性的实例在表 3 中提供。

[0056] 表 3、耐久的赋形剂的实例

赋形剂	具体描述
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯	涂布试剂, 可改善涂层强度和与增塑剂组合, 以降低脆性
PVP/PEO+丙烯酸酯+光引发剂+PVP 交联剂	UV 可固化的涂层在递送期间将保留药物并且在球囊膨胀后快速释放药物, 光滑
聚乙烯乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯	涂布试剂, 可改善涂层强度和与增塑剂组合, 以降低脆性
聚(ϵ -己内酯) (PCL); 与丙交酯和/或乙交酯共聚的聚(己内酯)	柔性材料, 低 Tg 和低结晶度材料可提供快速药物释放
聚(DL-丙交酯)	柔性材料, 可溶于各种溶剂用于喷涂加工, 可改善涂层强度和与增塑剂组合, 以降低脆性
L-丙交酯- ϵ -己内酯共聚物(PLCL) (50:50)	柔性材料, 可溶于各种溶剂用于喷涂加工, 可改善涂层强度和与增塑剂组合, 以降低脆性
PCL-PEG (二和三嵌段共聚物); 与己内酯、丙交酯、乙交酯和/或其它共聚单体共聚的聚(碳酸亚丙酯); 与己内酯、乙交酯和/或其它共聚单体共聚的聚(丙交酯)-PEG(二和三嵌段共聚物)丙交酯	柔性材料, 可调整 PEG 长度, 用于改变吸水程度和释放速率
聚乙烯乙酸乙烯酯	柔性材料: 生物相容的
PVDF 和 PVDF 共聚物(例如, Solef)	血液相容的, 低形成血栓性, 柔性材料, 具有良好的温度稳定性, 可溶于丙酮, 用于喷涂加工
基于亮氨酸、丙氨酸、苯基丙氨酸、任何其它氨基酸的 PEA, 或它们的组合	聚合物结构可精细调整以调整药物混溶性和释放分布, 可溶于各种溶剂用于喷涂加工
磷酸胆碱衍生的聚合物, 包括丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、PEA 和脂族聚酯	不形成血栓的聚合物结构, 其可精细调整以调整药物混溶性和释放分布, 可溶于各种溶剂用于喷涂加工
丝-弹力蛋白样聚合物	热交联的, 生物相容的
基于 PEG 的硫醇-烯(thiol-ene)交联的凝胶	增强的粘膜粘合性, 低形成血栓性
聚丙烯酸(卡波姆)	粘膜粘合, 溶胀, 但是不溶于水性介质
PBMA 共聚物; HPMA; PHEMA- PAAm 共聚物	良好的粘着性
含有 PEO 或其它亲水柔软链段的亲水聚氨酯	血液相容的, 柔性材料, 可调整吸水性和药物释放速率, 具有柔软链段 MW 和含量

根据所公开的主题的耐久的赋形剂将治疗剂与球囊或装置表面粘合, 并且在递送至治疗位置期间保护治疗剂。例如, 在球囊在治疗部位膨胀后, 球囊将接触脉管壁, 治疗剂将快速释放以引起期望的有益效果。在充气期间和之后, 生物耐久的赋形剂将保留在球囊上, 没有颗粒损失。为了以足够的速率从这些聚合物释放药物, 需要具有超过渗透作用(percolation)的高药物浓度, 其中药物与聚合物比率为约 1:1 或更高。

[0057] 根据一个实施方案, 需要底层涂层以允许良好和充分的粘着性, 使得例如支架和涂层可以安全的方式移除。

[0058] 根据所公开的主题, 球囊的外表面具有在至少一定长度的外表面上布置的可调的

涂层。优选,可调的涂层包括第一治疗剂和第一赋形剂以及第二治疗剂和第二赋形剂。根据一个优选的实施方案,第一和第二治疗剂在球囊充气期间具有不同的溶解速率。因此,期望的涂层溶解速率可为可调的,并且如所期望的实现用于药物动力学或安全性分布。可使治疗剂的递送改变和优化,以满足治疗需要。此外,根据所用的赋形剂,治疗剂可从赋形剂或涂层释放或与赋形剂或涂层一起释放。根据一个实施方案,第一治疗剂从涂层释放,而第二治疗剂与涂层一起释放。

[0059] 在一个实施方案中,第一治疗剂与第二治疗剂不同。或者,然而,治疗剂可相同。

[0060] 根据另一个实施方案,涂层还可包括第三治疗剂和第三赋形剂。治疗剂和赋形剂可同时施用于球囊表面或者它们可单独施用。

[0061] 根据又一个实施方案,所公开的主题包括具有可调的涂层的球囊,所述涂层包括细胞抑制药物和至少一种赋形剂,其中在涂层中至少一种聚合物组分的多分散性指数为约 1.05-约 10,更优选为 1.05-5。多分散性指数 (PDI) 为在给定的聚合物样品中分子质量分布的度量。计算的 PDI 为重均分子量除以数均分子量。其说明在一批次聚合物中单一分子质量的分布。在聚合物赋形剂分子中,较小的 PDI 值提供更一致的溶解速率。

[0062] 已发现涂层可为可调的,以实现期望的溶解和药物递送动力学。关于这一点,赋形剂或改性的赋形剂的选择对于限定呈现效力因素的涂层可能是重要的,所述效力因素例如但不限于:在递送期间治疗剂如何保留、在球囊充气期间治疗剂如何释放、全身药物剂量最小化、治疗剂递送效率和治疗效果最大化、防止颗粒损失、相关的血栓症和栓子事件。

[0063] 因此,在所公开的主题的一方面,提供了用于涂布医疗装置(例如药物涂布的球囊)的方法。涂层包括细胞抑制治疗剂和具有可调的分子结构的赋形剂。本文使用的短语“可调的分子结构”是指选择适当的赋形剂组成、分子结构、官能团和形态,包括适当的改性,以得到期望的涂层溶解和药物递送动力学。通过设计输入变量可调整分子结构,例如单体/聚合物组成、芳香性、亲水性、分子电荷、中和性、脂族链长度、官能团的密度、分子量、水溶解度、辛醇/水分配系数、HLB 值、玻璃化转变温度和 % 结晶度。所公开的主题的方法由于其可调整性而有利地能提供期望的递送动力学。

[0064] 根据所公开的主题,所述方法包括选择细胞抑制治疗剂和赋形剂,并将细胞抑制剂和赋形剂共混或混合以限定涂层。所述方法可进一步包括调整涂层的分子结构,使得对于产品性能重要的涂层的具体特性可调节和优化。这些特性中的一些包括涂层溶解度、涂层亲水性、涂层粘着性和内聚性、在灭菌和储存下涂层稳定性、药物释放动力学、药物溶解度和稳定性以及安全性分布包括颗粒危险和再次内皮愈合。

[0065] 例如并且不是限制,通过调节若干输入参数,赋形剂的分子结构可改变和调整,如下表 4 所描述的。

[0066] 表 4: 影响分子结构和赋形剂或涂层特性的输入

赋形剂改性	提高效果	降低效果	实例
单体/聚合物组成	赋形剂或涂层组合物的选择对于所有的涂层特性具有大的影响。		聚(乙烯基吡咯烷酮) (PVP) 或造影剂用于可溶性涂布试剂。薄的偏二氟乙烯-六氟丙烯共聚合物 (PVDF-HFP) 用于持久的涂层。
单体/聚合物组成 - 分子内吸引力: H 键相对于空间阻碍	在聚合物链之间的高相互作用可提供提高的涂层机械稳定性、内聚性、较高的结晶度和更大的分子填充密度。	在链之间的更多的空间可提供更大的无定形含量和较低的结晶度用于材料更快速的溶解性和降低的稳定性。	在 L-丙交酯-己内酯共聚物中提高的 L-丙交酯含量可导致较高的结晶度。聚氨酯脲呈现提高的 H-键合和机械稳定性。
亲水性	将提供更快速吸水、更快速的药物释放和更快速的涂层溶解。	更缓慢的吸水、更缓慢的药物释放和更缓慢的涂层溶解。	非离子亲水聚合物例如 PVP 和聚乙二醇(PEG) 为水溶性的并提供快速涂层溶解和药物递送。作为聚氨酯中的柔软链段可提高或降低 PEG 含量以提高或降低亲水性。非离子疏水性聚合物例如 PVDF-HFP 或 PCL 为水不溶性的。
分子电荷或中性	带电荷的分子倾向于具有粘膜粘合性质。	较低电荷或更中性类的物质可呈现较少的粘膜粘合性质。	带电荷的多糖例如羧甲基纤维素、透明质酸钠、壳聚糖和藻酸钠可呈现粘膜粘合性质以及复杂的和/或物理粘合带负电荷的分子。
环状链	环状链将提高链刚性(较高的 Tg), 因此减慢释放速率。结果是弹性也将降低。	较低的链刚性(较低的 Tg), 更快速释放速率和较高的 % 伸长率。	调节在聚(酯酰胺) (PEA) 聚合物中环状与脂族链的比率。
脂族链长度	提高的碳链长度将提供材料提高的柔韧性(较低的 Tg), 用于较高的 % 伸长率和更缓慢的药物释放。	降低的碳链长度将提供材料提高的劲度(较高的 Tg), 用于较低的 % 伸长率和更快速的药物释放。	调节在聚(酯酰胺) (PEA) 聚合物中烃链的长度。
官能团的密度	接枝的信号或其它分子例如 RGD 序列的提高了的密度, 用于细胞附着。	官能团和连接的配体的较低的密度可允许降低的空间阻碍和提高的生物利用度。	RGD 接枝的低 MW PEG 可提供释放的涂层与血管内皮细胞壁的提高了的粘着性。

分子量	较高分子量材料将倾向于在各种喷洒溶剂中和在水性介质中具有较高的喷洒粘度和较低的溶解度。通常，较高的分子量用于提供提高的机械强度和涂层与某些截止值的内聚性。较高的 MW 还将解释为更缓慢的释放速率。	较低分子量将倾向于在各种喷洒溶剂中和在水性介质中具有较低的喷洒粘度和提高的溶解度。较低的 Mw 还将解释为更快速释放速率。	较低分子量(< 60 kDa)聚(乙烯基吡咯烷酮)由于其在水性和有机介质中的低喷洒粘度和高溶解度而容易喷涂。
玻璃化转变温度	提高的 EtO 灭菌稳定性和更缓慢的药物释放。较少的柔性涂层用于降低的处理和导管加工性能。	降低的 EtO 灭菌稳定性导致涂层流动和更快速的药物释放。更柔性涂层用于增强的导管加工性能。	某些低 Tg 聚(ϵ -己内酯)基的材料可提供非常快速突释药物，在 1 天最多 99%+ 释放。向非离子亲水聚合物例如聚(乙烯基吡咯烷酮)中加入增塑剂例如甘油可降低干燥涂层 Tg 以提高涂层柔韧性。
%结晶度	较高的储存稳定性，较慢的药物释放，较少的柔性涂层。	较低的储存稳定性，更快速溶解度，更快速的药物释放，更柔性涂层。	提高或降低在 L-丙交酯-己内酯共聚聚酯共聚物中的 L-丙交酯含量。向 PVDF 共聚物中加入 HFP 以提高涂层柔韧性和药物释放。

根据所公开的主题，通过以下方法可将涂层施用于医疗装置，例如浸涂、移液涂布、注射器涂布、空气辅助的喷涂、静电喷涂、压电喷涂、喷洒干燥、气动喷洒、超声喷洒、喷洒并形成图案、静电旋涂、直接流体施用或本领域技术人员已知的其它手段。涂层可在至少一定长度的或整个球囊或医疗装置之上施用。通过举例，并且不是限制，可与当前公开的主题一起使用的某些涂布方法描述于 Hansen 的美国专利号 6,669,980；Worsham 的美国专利号 7,241,344；和 Stenzel 的美国公布号 20040234748，它们通过引用而全文结合到本文中。根据所公开的主题的一个实施方案，医疗装置为可适用于折叠的或充气的球囊的球囊导管和涂层。此外，涂层可直接施用进入折叠的球囊的折叠。涂层特性受到工艺变量的影响。例如，对于浸涂过程，涂层品质和厚度可随着变量的影响而变化，例如浸渍的数量、速率和深度以及干燥时间和温度。

[0067] 根据一个实施方案，球囊可喷洒在耐久的赋形剂溶液中包封的治疗剂。喷洒溶剂可由以下类别 III 溶剂组成，包括但不限于丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、枯烯、二甲基亚砷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、庚烷、己烷、环己烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲乙酮、甲基异丁基酮、环己酮、2-甲基-1-丙醇、戊醇 (pentanol)、1-戊醇、1-丙醇和乙酸丙酯，或它们的共混物。

[0068] 可与类别 III 溶剂一起使用或共混的另外的喷洒溶剂包括类别 II 喷洒溶剂。类别 II 喷洒溶剂包括但不限于乙腈、氯仿、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二甲基氧基乙烯、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷酮、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢呋喃、四氢化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯和二甲苯。

[0069] 根据所公开的主题,赋形剂和治疗剂涂布过程可无菌发生,或随后接着终端灭菌方法(例如电子束、 γ 辐照或环氧乙烷灭菌)。

[0070] 根据所公开的主题,赋形剂与治疗剂在涂层中一起使用,其重量比率为1:20-20:1。赋形剂:药物,优选1:10-10:1,更优选1:2-2:1。优选,涂层包括增塑剂。关于这一点,赋形剂与增塑剂的重量的比率为约20:1-约1:20,更优选10:1-1:1。

[0071] 根据所公开的主题的另一个实施方案,涂层包括各种层。在一个实施方案中,涂层包括吸附于球囊表面的第一和第二层。第一层通常由一种治疗剂和一种赋形剂组成,而第二层通常由第二治疗剂和第二赋形剂组成。药物涂布的球囊设计使得第一和第二层各自具有一定的溶解速率。优选,第一层的溶解分布不同于第二层的溶解分布。提供具有各种溶解分布的层使得涂层能调整至优化的范围。

[0072] 根据又一个实施方案,所公开的主题包括通过在身体管腔中移植或插入医疗装置提高向身体管腔的治疗剂转移效率的方法。医疗装置包括可膨胀的构件,其具有外表面和在医疗装置的外表面上布置的涂层,涂层包括治疗剂和赋形剂。

[0073] 例如并且不是限制,治疗剂或药物可包括抗增殖、抗炎、抗肿瘤、抗血小板、抗絮凝剂、抗纤维蛋白、抗血栓形成、抗有丝分裂、抗生素、抗过敏和抗氧化剂化合物。因此,治疗剂可为(同样不限于)合成的无机或有机化合物、蛋白、肽、多糖和其它糖、脂质、DNA和RNA核酸序列、反义低聚核苷酸、抗体、受体配体、酶、粘着性肽、血块试剂包括链激酶和组织纤溶酶原激活剂、抗原、激素、生长因子、核糖酶和逆转录病毒载体。然而,优选,治疗剂包括细胞抑制药物。本文使用的术语“细胞抑制”是指减轻细胞增殖、允许细胞迁移和不诱导细胞毒性的药物。为了说明的目的而不是限制,这些细胞抑制药物包括大环内酯抗生素、雷帕霉素、依维莫司、佐他莫司、biolimus、novolimus、myolimus、temsirrolimus、deforolimus、雷帕霉素的结构衍生物和功能类似物、依维莫司的结构衍生物和功能类似物、佐他莫司的结构衍生物和功能类似物和任何大环内酯免疫抑制药物。本文使用的术语“抗增殖”是指用于抑制细胞生长的药物,例如化疗药物。抗增殖药物的一些非限制性实例包括紫杉烷类、紫杉醇和protaxel。

[0074] 因此,根据一个优选的实施方案,提供了用于递送细胞抑制药物的球囊。球囊的外表面包括可调的涂层,可调的涂层包括第一细胞抑制药物和第一赋形剂以及第二细胞抑制药物和第二赋形剂。第一和第二细胞抑制药物优选在球囊充气期间具有不同的溶解速率。各种溶解速率允许更有效和高效的治疗剂的递送。

[0075] 参考球囊结构,优选聚合可膨胀的球囊材料。例如,用于形成球囊主体的聚合物材料可为顺从的、非顺从的或半顺从的聚合物材料或聚合物共混物。

[0076] 在一个实施方案中,聚合物材料为顺从的,例如但不限于聚酰胺/聚醚嵌段共聚物(通常称为PEBA或聚醚-嵌段-酰胺)。优选,嵌段共聚物的聚酰胺和聚醚链段可通过酰胺或酯键连接。聚酰胺嵌段可选自本领域已知的各种脂族或芳族聚酰胺。优选,聚酰胺为脂族的。一些非限制性实例包括尼龙12、尼龙11、尼龙9、尼龙6、尼龙6/12、尼龙6/11、尼龙6/9和尼龙6/6。优选,聚酰胺为尼龙12。聚醚嵌段可选自本领域已知的各种聚醚。聚醚链段的一些非限制性实例包括聚四亚甲基醚、四亚甲基醚、聚乙二醇、聚丙二醇、聚五亚甲基醚和聚六亚甲基醚。也可利用市售可得的PEBA材料,例如,由Arkema(法国)供应的PEBAX®材料。由聚酰胺/聚醚嵌段共聚物形成球囊的各种技术为本领域已知的。一种这样

的实例公开于 Wang 的美国专利号 6, 406, 457, 其内容通过引用结合到本文中。

[0077] 在另一个实施方案中,球囊材料由聚酰胺形成。优选,聚酰胺具有相当大的拉伸强度、耐起针孔,即使在折叠和伸展后,并且通常耐划痕,例如公开于 Pinchuk 的美国专利号 6, 500, 148 的那些,其内容通过引用结合到本文中。适用于球囊的聚酰胺材料的一些非限制性实例包括尼龙 12、尼龙 11、尼龙 9、尼龙 69 和尼龙 66。优选,聚酰胺为尼龙 12。用于构成非顺从的球囊的其它合适的材料为聚酯,例如聚(对苯二甲酸乙二醇酯)(PET)、Hytrell 热塑性聚酯和聚乙烯。

[0078] 在另一个实施方案中,球囊由聚氨酯材料形成,例如 TECOTHANE® (Thermedics)。TECOTHANE® 为由二异氰酸亚甲酯(MDI)、聚四亚甲基醚二醇(PTMEG)和 1, 4-丁二醇增链剂合成的热塑性芳族聚醚聚氨酯。目前优选 TECOTHANE® 等级 1065D,其肖氏硬度为 65D,断裂伸长率为约 300%,并且屈服拉伸强度高,为约 10,000 psi。然而,可使用其它合适的等级,包括 TECOTHANE®1075D,其肖氏 D 硬度为 75。其它合适的顺从的聚合物材料包括 ENGAGE® (DuPont Dow Elastomers (乙烯 α -烯烃聚合物)和 EXACT® (Exxon Chemical),均为热塑性聚合物。其它合适的顺从的材料包括但不限于弹性硅酮、胶乳和氨酯。

[0079] 顺从的材料可交联或未交联,这取决于具体应用所需的球囊材料和特性。目前优选的聚氨酯球囊材料不交联。然而,其它合适的材料,(例如聚烯烃聚合物 ENGAGE® 和 EXACT®) 优选交联。通过使球囊顺从的材料交联,最终的充气的球囊尺寸可控制。可使用常规的交联技术,包括热处理和电子束暴露。在交联后,初始加压、膨胀和预收缩,球囊随后将响应给定的充气压力以受控方式膨胀至可重现的直径,并从而避免支架(如果用于支架递送系统)过度膨胀至不期望的大的直径。

[0080] 在一个实施方案中,球囊由低拉伸设置聚合物(例如硅酮-聚氨酯共聚物)形成。优选,硅酮-聚氨酯为醚氨酯,更具体地,为脂族醚氨酯,例如 PURSIL AL 575A 和 PURSIL AL10 (Polymer Technology Group) 和 ELAST-EON 3-70A (Elastomedics),其为硅酮聚醚氨酯共聚物,更具体地,为脂族醚氨酯共聚硅氧烷。在一个备选的实施方案中,低拉伸设置聚合物为二烯聚合物。可使用多种合适的二烯聚合物,例如,但不限于异戊二烯例如 AB 和 ABA 聚(苯乙烯-嵌段-异戊二烯)、氯丁橡胶、AB 和 ABA 聚(苯乙烯-嵌段-丁二烯)例如苯乙烯丁二烯苯乙烯(SBS)和苯乙烯丁二烯橡胶(SBR)和 1, 4-聚丁二烯。优选,二烯聚合物为异戊二烯,包括异戊二烯共聚物和异戊二烯嵌段共聚物例如聚(苯乙烯-嵌段-异戊二烯)。目前优选的异戊二烯为苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,例如可得自 Kraton, Inc 的 Kraton 1161K。然而,可使用多种合适的异戊二烯,包括可得自 Apex Medical 的 HT 200、可得自 Kraton 的 Kraton R 310 和可得自 Dupont Elastomers 的异戊二烯(即,2-甲基-1, 3-丁二烯)。可用于所公开的主题的氯丁橡胶等级包括可得自 Apex Medical 的 HT 501 和可得自 Dupont Elastomers 的氯丁橡胶(即,聚氯丁二烯),包括可得自 Dupont Elastomers 的氯丁橡胶 G、W、T 和 A 类型。

[0081] 根据所公开的主题的另一方面,将球囊的外表面改性。关于这一点,球囊表面可包括起纹理的表面、粗糙的表面、空隙、脊柱状结构、通道、表面砂眼、孔或微胶囊或它们的组合,如以下所描述的。

[0082] 根据所公开的主题,球囊不包括支架或不含支架。然而,支架可在已涂布的球囊上安装。支架将不会不利地影响涂层完整性或药物递送。可使用的支架的类型包括但不限于

裸露的金属支架、球囊可膨胀的支架、自膨胀支架、药物洗脱支架、预愈合 (prohealing) 支架和自膨胀脆性斑移植植物。球囊可独立于支架涂布或与支架涂布过程结合。支架涂层可含有与球囊导管或可膨胀的构件相同或不同的治疗剂。然而,在球囊导管或可膨胀的构件上的具体涂层优选具有与在支架上的治疗涂层不同的释放动力学。

[0083] 在所公开的主题的一个实施方案中,球囊由多孔弹性材料形成,所述多孔弹性材料具有至少一个在球囊表面的壁中形成的空隙。例如,球囊的整个横截面可含有多个空隙。或者,多个空隙可沿着所选长度的球囊外表面分布。例如并且不是限制,多个空隙可仅沿着球囊的工作剖面分布。空隙限定在球囊的外表面内的开口空间。优选,治疗剂在由横跨球囊外表面的横截面的多个空隙限定的空间内分散。

[0084] 在操作中,当球囊充气时,治疗剂从孔中释放或排出。关于这一点,球囊表面特别是空隙凹面的聚合物材料的硬度足够柔性以允许当球囊充气时,包含在多个空隙内的治疗剂和 / 或涂层驱除。含有治疗剂的排出的涂层释放至脉管管腔中或释放至围绕和接触充气球囊的组织中。

[0085] 在另一个实施方案中,球囊包括设置以当球囊充气时接触或渗透脉管的动脉壁的突出部。含有治疗剂的涂层在突出部上布置,并且当充气时,涂层和 / 或治疗剂涂布动脉壁的组织。或者,球囊可包括两个嵌套结构的同心球囊。在两个同心球囊之间布置含有治疗剂的涂层。因此,在两个同心球囊之间的空间;一个是内球囊,另一个是外球囊,用作储器。关于这一点,当内和外同心球囊充气时,突出部可包括用于驱除涂层和 / 或治疗剂的孔。例如,如 Hektner 的美国专利号 6,991,617 所描述的,其内容通过引用结合到本文中。在另一个实施方案中,球囊可包括设置以在球囊表面上形成脊的纵向突出部。如 Wang 的美国专利号 7,273,417 所描述的,其内容通过引用而全文结合到本文中,脊可由围绕球囊的圆周等距离间隔隔开的长丝形成。然而,或者可使用更大或更小数目的脊。纵向脊可被球囊的聚合物材料完全或部分包封。

[0086] 在所公开的主题的又一个实施方案中,球囊可包括在其外表面上的微胶囊。关于这一点,微胶囊设置以包括涂层和 / 或治疗剂。当球囊充气时,位于球囊的表面上的微胶囊接触动脉壁的组织。或者,微胶囊可在球囊表面的壁中形成。通过微胶囊破碎和 / 或从微胶囊扩散进入动脉壁,涂层和 / 或治疗剂可从微胶囊释放。根据在 Dror 的美国专利号 5,1023,402 或 Grantz 的美国专利号 6,129,705 以及其中引用的专利中所公开的方法,可制造微胶囊,它们各自通过引用而全文结合到本文中。

[0087] 根据所公开的主题的另一个方面,如果期望,保护性鞘可用于保护涂层在已涂布的球囊通过身体管腔移动期间从球囊被摩擦掉。鞘优选由弹性 (elastic) 和弹性 (resilient) 材料制成,这些弹性材料符合球囊形状,特别是当球囊充气时能膨胀。鞘优选包括沿着其一定长度的孔。在操作中,球囊充气引起鞘的孔变宽,用于向动脉壁的组织释放涂层和 / 或治疗剂。优选,鞘的厚度小于 10 密耳。然而,其它厚度也是可能的。

[0088] 在另一个实施方案中,鞘具有至少一个弱的纵向线,使得当球囊充气时鞘破裂,并且在脉管的动脉壁的组织上释放涂层和 / 或治疗剂。优选,鞘由已知适用于球囊导管的聚合物材料形成。优选,鞘材料为当其分裂以将更多的身体管腔暴露于涂层时还将弹性回复的弹性材料。弱的线可通过本领域已知的各种技术提供。然而,一种非限制性实例包括使鞘材料穿孔。在操作中,在其为放气状态时将鞘放置在已涂布的球囊之上。当已涂布的球

囊充气时,在弱的线处鞘膨胀至超过其弹性限度的程度,并且破裂以暴露,因此向动脉壁或脉管管腔的组织释放涂层和 / 或治疗剂。例如,参见 Amundson 的美国专利号 5,370,614,其内容通过引用而全文结合到本文中。

[0089] 根据另一个实施方案,外部含纤维涂层可在医疗装置或球囊导管上静电旋涂或拉伸,以防止在递送期间药物损失。在球囊充气期间,涂层拉伸并使得涂层溶解和释放。纤维直径和材料性质可精细调整用于最优孔尺寸和释放含有治疗剂的颗粒。在可膨胀的构件上的含纤维涂层描述于 R. von Oepen 的美国专利申请序列号 12/237,998 和 K. Ehrenreich 的美国专利申请序列号 12/238,026,它们的内容通过引用而全文结合到本文中。

[0090] 应注意术语“一个”实体或“一种”实体是指一个或多个该实体。例如,一种蛋白是指一种或多种蛋白或至少一种蛋白。因此,术语“一个”、“一种”、“一种或多种”和“至少一种”在本文中可互换使用。术语“包含”、“包括”和“具有”也可互换使用。此外,术语“量”和“水平”也可互换,并且可用于描述浓度或具体的量。此外,术语“选自”是指在后面所列的组中的一个或多个成员,包括两个或更多个成员的混合物(即,组合)。

[0091] 术语“约”或“大约”是指对于由本领域普通技术人员确定的具体值,在可接受的误差范围内,其部分取决于该值如何测量或确定,即,测量系统的限度。例如,根据本领域的实践,“约”可指在 3 个或多于 3 个标准偏差内。或者,“约”可指给定值的最多 $\pm 20\%$ 的范围,优选最多 $\pm 10\%$,更优选最多 $\pm 5\%$,还更优选最多 $\pm 1\%$ 。或者,具体关于生物学系统或过程,该术语可指在数值的数量级内,优选在 5 倍内,更优选在 2 倍内。涉及到药物组合物,术语“约”是指对于由管理官方批准的产品品质控制标准可接受的范围。

实施例

[0092] 借助以下呈现的实施例来进一步描述本申请。利用这些实施例仅用于说明,绝不是要限制所公开的主题或任何举例说明的术语的范围和含义。

[0093] 实施例 A

为了模拟药物从药物涂布的球囊释放,开发三步体外释放方法。该方法由在 37°C 猪血清中序贯浸渍释放 1 分钟,在 37°C 猪血清中充气释放 1 分钟和在 50% 乙腈溶液中提取释放组成,各步骤设计成分别模拟在递送期间球囊释放至损害,在充气时的药物递送和在球囊上保留药物。通过液相色谱质谱(LCMS)测量在猪血清上清液中所得到的佐他莫司浓度,并通过高效液相色谱法(HPLC)测量提取的药物。

[0094] 该体外释放方法用于以药物:赋形剂:增塑剂比率(D:E:P)的函数和PVP K-值,评价来自佐他莫司(Zot):聚(乙基吡咯烷酮)(PVP):甘油药物涂布的球囊的药物释放。对于模拟涂层溶解速率和从药物涂布的球囊药物递送的组合的浸渍释放和充气释放,在图2中显示较高的药物与赋形剂比率的例如D:E:P为20:1:0.4(w/w)导致“可溶”涂层溶解速率,其中溶解时间为1分钟-1小时,在2分钟内释放小于5%的药物。对于较低的D:E:P比率以及提高增塑剂的量,Zot:PVP:甘油制剂证明“快速”溶解速率,即,小于1分钟,在2分钟内释放最多90%的药物。对于较低分子量或PVP K-值(例如PVP C-15),在浸渍释放期间涂层溶解速率和药物释放进一步提高至30%,与之相比,在相同的1:1:0.4的D:E:P比率的PVP C-30涂层证明小于5%的浸渍释放。C-15和C-30的K-值指定低内毒素级别的PVP K值。

[0095] 实施例 B

在载玻片上涂层的划痕测试用于定性评价关于硬度和粘性的涂层机械性质。图 3-6 为在载玻片上涂布的药物递送球囊涂层制剂的光学显微照片。为了产生光学显微照片,将涂层制剂用移液管吸取在载玻片上,随后将载玻片在 50°C 下烘焙 1 小时。在光学显微镜下观察,使用钢心轴划涂层,以评价它们在干燥状态下的硬度、脆性和耐破碎性。如下评价粘性:在涂层上放置另一个干净的载玻片,将它们压在一起,并且记录将它们拆开所需的力(如果有的话)。

[0096] 观察到,将佐他莫司:PVP:甘油的药物与赋形剂比率从 2:1:0.4 (图 3,右侧小图)提高至 10:1:0.4 (图 3,左侧小图)导致提高的硬度和降低的粘性。在划痕后这些涂层的代表性光学显微照片示于图 3。具有 10:1:0.4 比率(左侧小图)的涂层比蜡状的 2:1:0.4 比率的涂层(右侧小图)更硬。

[0097] 实施例 C

佐他莫司:PVP:吐温 20 涂层的定性机械性质通过在载玻片上沉积的涂层的划痕测试评价。图 4 (左侧小图)的代表性光学显微照片显示 2:1:0.67 比率的佐他莫司:PVP:吐温 20 呈现柔软和蜡状涂层。在图 4 (右侧小图)中 2:1:0.4 比率的佐他莫司:PVP:吐温 80 显示得到稍微脆性、薄弱和厚块涂层。

[0098] 实施例 D

通过在载玻片上沉积的涂层的划痕测试评价佐他莫司:PEG-PE 涂层的定性机械性质。图 5 (左侧小图)的代表性光学显微照片显示 2:1 的佐他莫司:PEG-PE 呈现柔软和蜡状涂层。在图 5 (右侧小图)中 1:1 的佐他莫司:PEG-PE 显示导致柔软、蜡状和发粘的涂层。该涂层在划痕后经历可见的流动。在图 6 (左侧小图)中显示 1:2 的佐他莫司:PEG-PE 呈现硬的和蜡状涂层,并且在偏振光下观察为双折射(右侧小图)。该药物:赋形剂系统呈现低共熔行为,其中 1:1 比率涂层最柔软,并且任一种组分的组成越大,则涂层越硬。此外,在 1:2 的较低的药物:赋形剂比率下,双折射说明 PEG-PE 组分结晶。

[0099] 所公开的主题可以其它具体的形式体现,而不会背离其精神或本质特性。所描述的实施方案在所有方面认为是仅为说明性的,而不是限制性的。因此,所公开的主题将包括在所附权利要求及其等同权利要求范围内的修改和变化。本文引用的所有参考文献通过具体引用而全文结合到本文中。

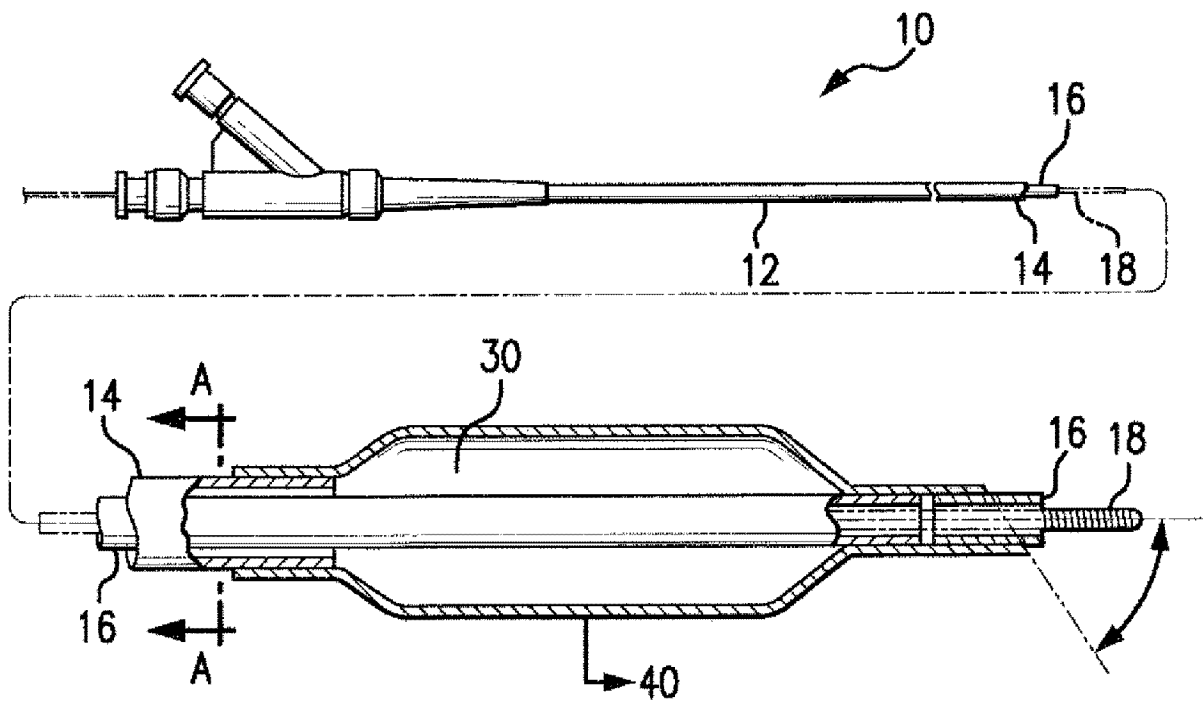


图 1a

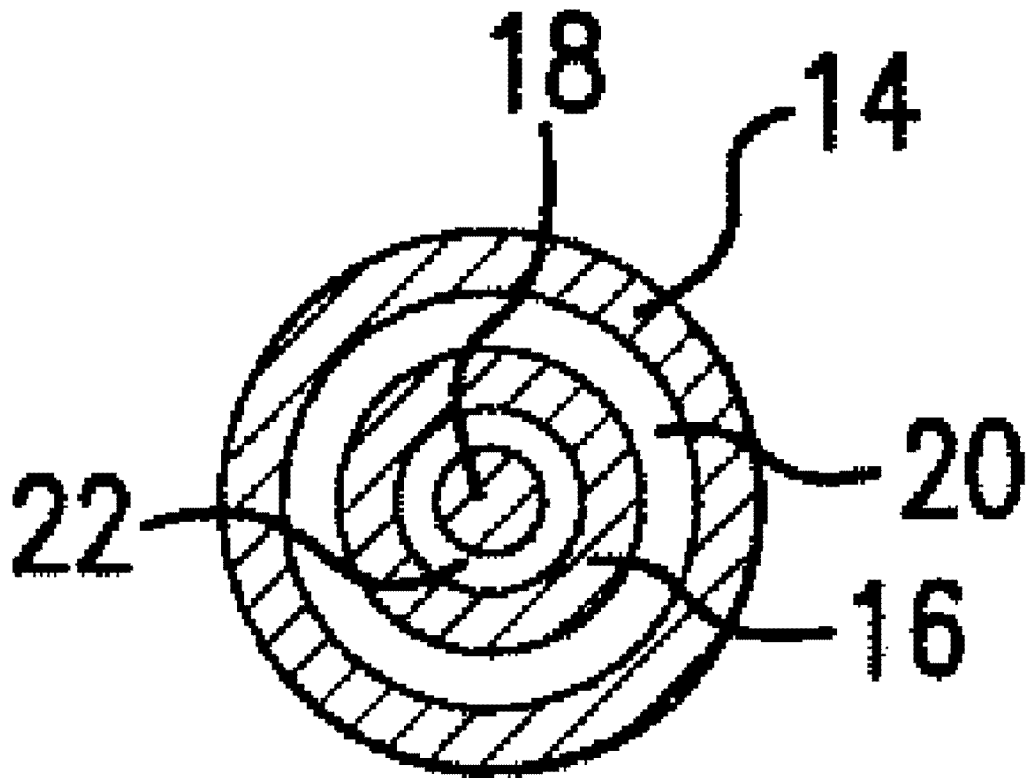


图 1b

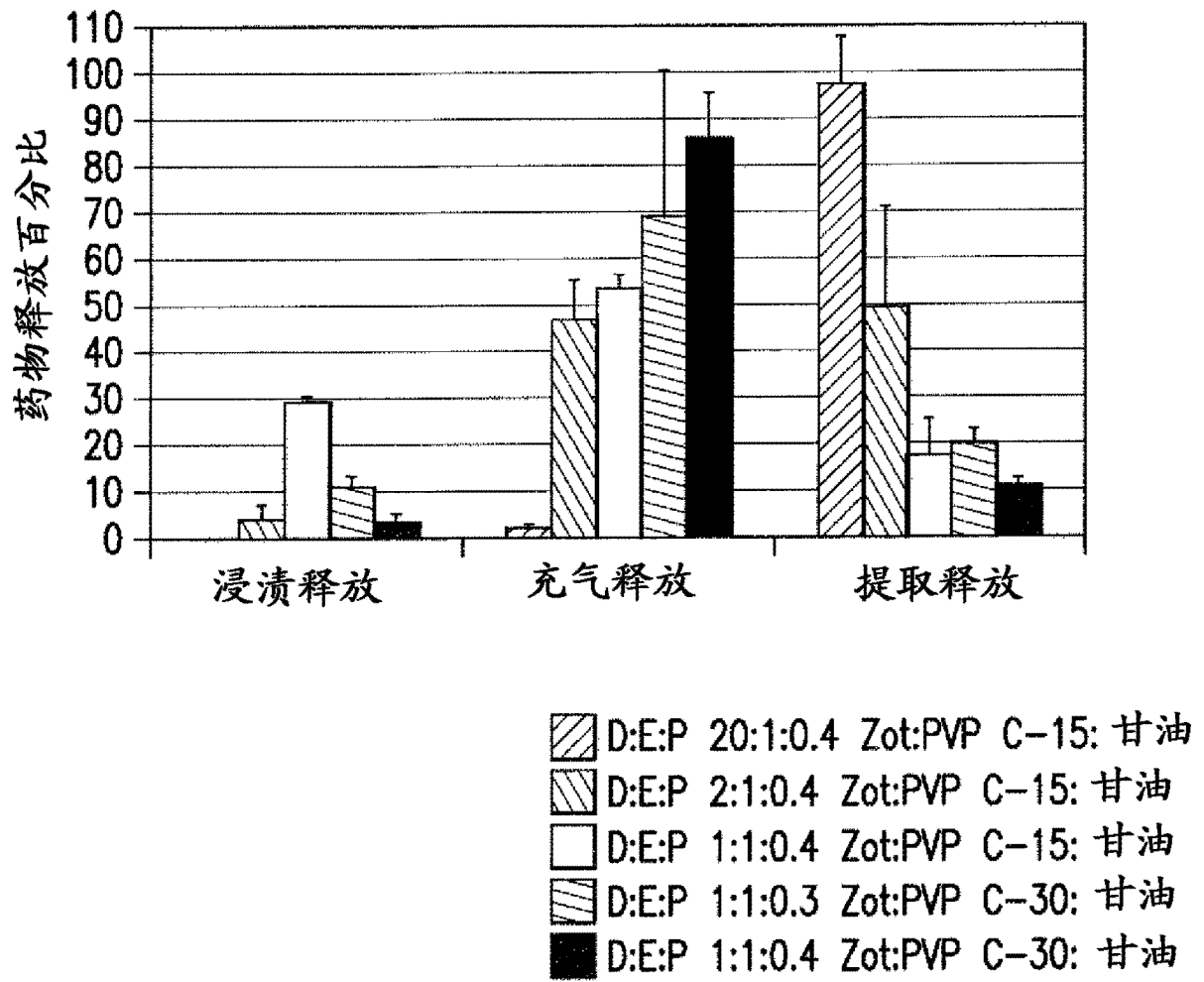


图 2

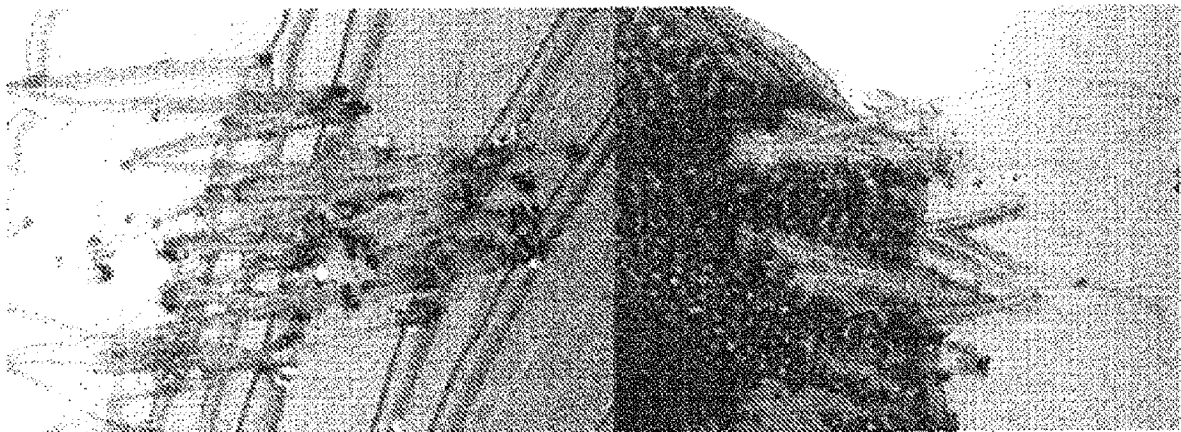


图 3

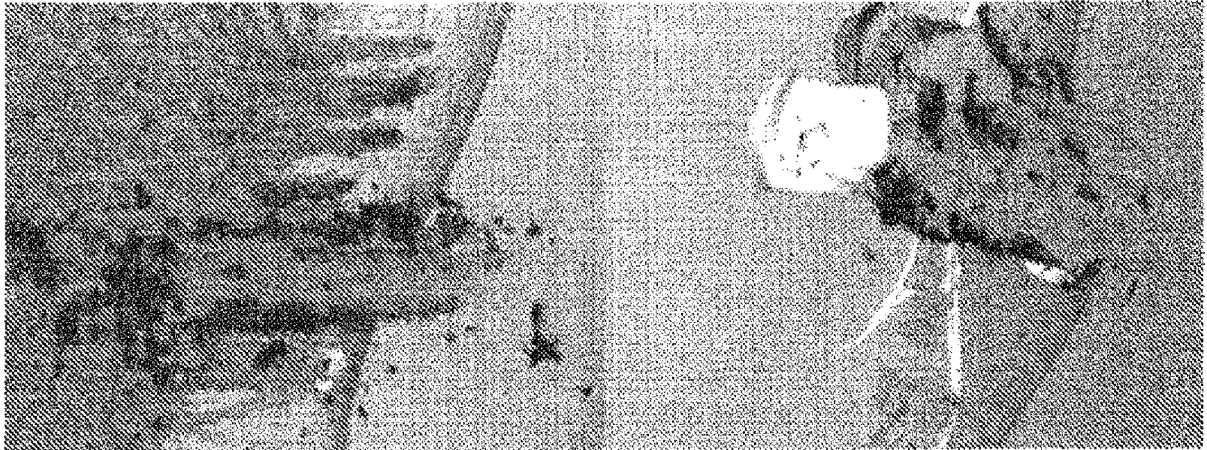


图 4

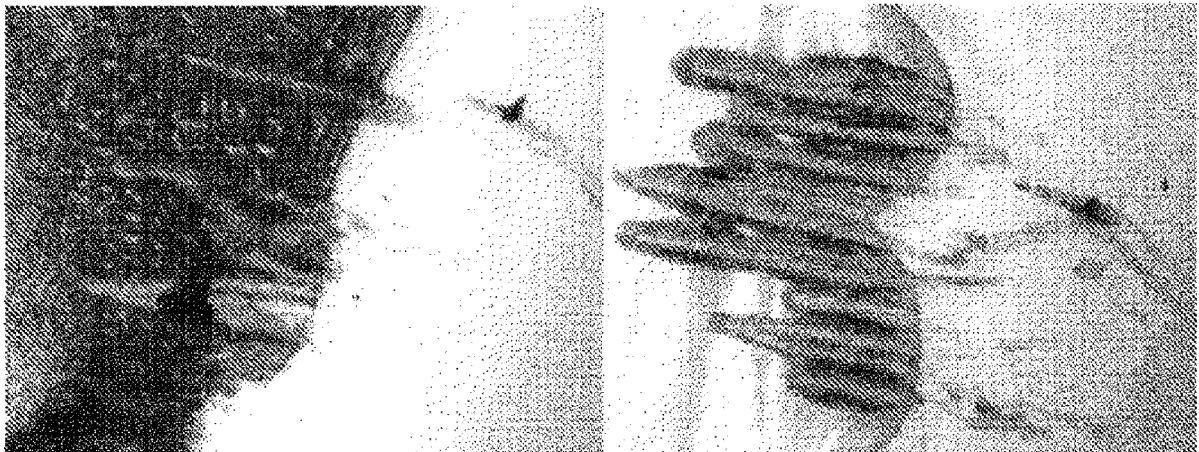


图 5

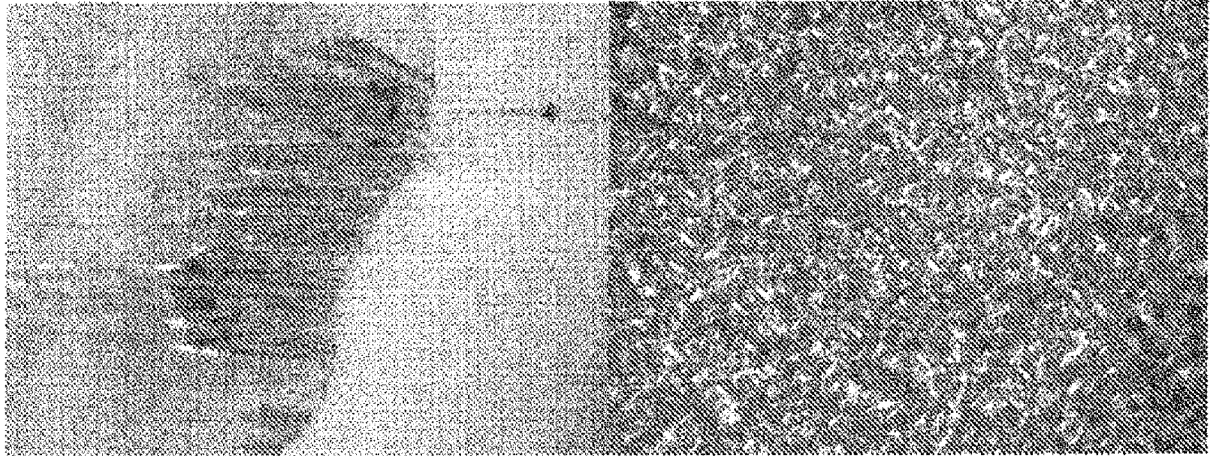


图 6