[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D267/22
A61M 31/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380103006.1

[43] 公开日 2005 年 12 月 28 日

[11] 公开号 CN 1714085A

[22] 申请日 2003.11.14
[21] 申请号 200380103006.1
[30] 优先权
[32] 2002.11.15 [33] US [31] 60/426,809
[86] 国际申请 PCT/EP2003/012737 2003.11.14
[87] 国际公布 WO2004/045578 英 2004.6.3
[85] 进入国家阶段日期 2005.5.11
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 M·F·普雷斯科特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 药物递送系统

[57] 摘要

本发明涉及一种药物递送装置或系统，其包含：a)适于局部应用或施用于中空管的医疗装置，例如涂层支架或支架－移植物；和与之联用的 b)治疗剂量的抗炎子囊霉素衍生物，如吡美莫司，其例如附着在所述的医疗装置上；它在制备预防和治疗血管损伤后的炎性并发症的药物中的用途；和与之相关的治疗方法。

ISSN1008-4274

1. 一种药物递送装置或系统，其包含:

a) 适于局部应用或施用于中空管的医疗装置；和与之联用的

b) 治疗剂量的游离形式或当存在可药用盐形式时可药用盐形式的抗炎子囊霉素衍生物。

2. 权利要求 1 的装置或系统，其中所述的抗炎子囊霉素衍生物为游离形式或当存在可药用盐形式时可药用盐形式的吡美莫司。

3. 权利要求 1 或 2 的装置或系统，其中所述的医疗装置为适于局部应用或施用于中空管的基于导管的递送装置或腔内装置。

4. 权利要求 1 或 2 的装置或系统，其中所述的医疗装置为基于导管的递送装置、局部注射装置或系统、适于局部应用或施用于中空管的腔内或留置装置、支架、涂层支架、腔内套管、支架-移植物、控释骨架、聚合物或生物学腔内铺面或外膜套。

5. 权利要求 1 或 2 的装置或系统，其中所述的抗炎子囊霉素衍生物以可释放药物的方式附着在所述的医疗装置上。

6. 权利要求 1 或 2 的装置或系统，其包含涂层支架。

7. 游离形式或当存在可药用盐形式时可药用盐形式的子囊霉素衍生物在制备预防和治疗血管损伤后的炎性并发症的药物中的用途，例如:

- 预防或治疗装置置入后的脉管炎症或平滑肌细胞增殖和迁移、或中空管中的动脉瘤扩张、或中空管中的胞外基质降解和蚀损增加、或炎症细胞浸润增加、或细胞增殖增加或细胞凋亡减少、或基质沉积或降解增加、或正性动脉瘤重塑(动脉瘤扩张)增加；或
- 治疗管壁的内膜增厚或动脉瘤扩张；或
- 稳定动脉粥样硬化斑块或稳定动脉瘤部位；或
- 稳定或减轻动脉瘤部位的动脉瘤扩张。

8. 治疗血管损伤后的炎性并发症的方法，例如:

- 在需要其的哺乳动物中预防或治疗装置置入后的脉管炎症或平滑肌细

胞增殖和迁移、或中空管中的动脉瘤扩张、或中空管中的胞外基质降解和蚀损增加、或炎症细胞浸润增加、或细胞增殖增加或细胞凋亡减少、或基质沉积或降解增加、或正性动脉瘤重塑(动脉瘤扩张)增加的方法，该方法包括施用治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物；

- 在需要其的哺乳动物中治疗管壁的内膜增厚或动脉瘤扩张的方法，该方法包括从基于导管的医疗装置或腔内医疗装置中控制递送治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物；
- 在需要其的哺乳动物中稳定动脉粥样硬化斑块或稳定动脉瘤部位或者稳定或减轻动脉瘤部位的动脉瘤扩张的方法，该方法包括施用治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物；

任选地与一种或多种其它活性成分一起使用；

其中抗炎子囊霉素衍生物为游离形式或当存在可药用盐形式时为可药用盐形式。

9. 权利要求8的方法，其中获益的主要病症有狭窄、再狭窄、脉管炎症、血栓形成、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、局部缺血、猝死、中风和/或动脉瘤破裂，且其中抗炎子囊霉素衍生物被从支架中或从涂布在支架上的涂层中施用或与支架联合施用。

药物递送系统

本发明涉及有机化合物，更具体而言，涉及用于预防和治疗炎性疾病或增殖性疾病、特别是脉管炎性疾病和/或过度增殖性疾病和/或基质降解性(matrix degradative)疾病的药物递送系统。

许多患者患有由于灌注主要器官如心脏、肝脏、肾脏和脑的血管进行性阻塞导致的循环疾病。严重的血管阻塞常导致例如局部缺血性损伤、高血压、中风或心肌梗死。限制或阻塞冠状动脉或外周血流的动脉粥样硬化性损害是与局部缺血性疾病相关的发病率和死亡率的主要原因，包括冠心病、中风、动脉瘤和外周性跛行(peripheral claudication)。

为了阻止疾病发展和预防累及心肌或其它器官或血管本身的更严重的疾病状态，在病变部位使用医学血管再造术和/或修复术，例如经皮腔内冠状血管成形术(PCTA)、经皮腔内血管成形术(PTA)、支架植入术、动脉粥样斑块切除术或其它类型的基于导管的血管再造/局部药物递送技术，经管腔应用或经血管外表面/外膜应用，例如那些移植物或其它用于修复动脉瘤的装置以及旁路移植术。超声或其它导致含药微泡或脂质体或其它用于局部递送的载药装置活化或递送的技术也被用作血管再造期间局部药物递送的手段或血管再造的手段。除了在血管再造后的天然动脉中或在旁路移植物内、在移植吻合部位或动脉瘤部位或在损伤后或血栓形成后的静脉中见到的增生性狭窄、闭塞或限制性重塑之外，还有发生在动脉瘤部位的病理性外向性重塑(或球样膨胀)，尽管进行了手术或腔内处理以修复和稳定这些部位，但其仍可能出现。使用血管内装置例如支架或套管(sleeve)或其它血管内装置和/或其它局部递送方法例如外膜包套(adventitial wrapping)的动脉瘤的稳定/修复还可以与局部药物递送/洗脱一起进行以增强管壁的稳定作用或预防动脉瘤向邻近的脉管部位发展。因此，血管再造术例如血管成形术和/或支架植入术和/或其它类型的基于导管的局部递送以及血管

内装置和外膜套(adventitial wrap)被用于各种各样的血管病理情况中并且均可被用作向管壁递送药物以预防再闭合和/或预防动脉瘤发展和/或修复或稳定脉管的平台。

再狭窄如各种血管再造术后动脉粥样硬化性冠状动脉的再狭窄或恶化的动脉瘤(向外扩张)如各种血管内动脉瘤修复后主动脉的动脉瘤在约 10 至 80%接受这些治疗的患者中出现，这取决于所用的手术方法以及动脉或静脉的部位。除了打开被动脉粥样硬化阻塞的动脉外，一般而言，血管再造、尤其是使用支架的血管再造损伤血管壁内的内皮细胞和平滑肌细胞，因此引发或加剧血栓形成反应和炎症反应，之后常发生增生反应或有时发生其中管壁退化的反应。细胞衍生的生长因子如血小板衍生的生长因子、内皮衍生的生长因子、平滑肌衍生的生长因子(例如PDGF、组织因子、FGF)以及细胞因子、趋化因子、淋巴因子或内皮细胞释放的蛋白酶、浸润巨噬细胞、淋巴细胞或白细胞或由平滑肌细胞本身释放的这些因子可引发平滑肌细胞的增殖反应和迁移反应以及其它炎症事件或引发基质沉积或其反面、即基质降解以及血管壁内的新血管形成。对血管平滑肌细胞的影响通常在血管再造和/或装置置入后 1 至 2 天内开始并且持续数天、数周或甚至数月，这取决于所用的血管再造术或血管内装置。

最初的动脉粥样硬化损害或动脉瘤内的细胞以及在损伤部位和支架植入或移植部位聚集的炎症细胞以及介质内的平滑肌细胞迁移、增殖和/或分泌大量胞外基质蛋白和/或蛋白酶。在动脉或静脉中，增殖、迁移和胞外基质合成持续进行，直至受损的内皮层被修复，届时内膜中的增殖变慢。支架植入后新形成的组织称为新生内膜、内膜增厚或再狭窄损伤，其通常导致管腔变窄。由于构成性重塑例如血管重塑，可能发生进一步的管腔变窄，导致管腔面积的进一步降低。在动脉瘤中，在血管内动脉瘤修复后，炎症细胞如淋巴细胞和单核细胞聚集，且炎症细胞和平滑肌细胞均分泌蛋白酶，其使基质进一步降解。

然而，再狭窄是经皮冠状动脉介入中的一个主要问题，动脉瘤稳定的缺乏是用于动脉瘤的血管内支架/移植物置入中的一个主要问题，患者需进

行重复的处理和手术。再狭窄是新生内膜、即平滑肌样细胞在胶原基质中的组合物形成的结果。动脉瘤发展是管壁扩张的结果，通常由炎症细胞聚集、基质降解和平滑肌细胞凋亡导致。

一大类被称为支架的介入装置被引入，其目的在于降低球囊血管成形术的再狭窄率和减少主动脉动脉瘤手术的并发症。

临床研究显示与血管成形术相比再狭窄率降低并且与使用支架的手术相比使用血管内动脉瘤修复的动脉瘤发展减少。用于血管再造和动脉瘤的支架植入术的目的是通过提供放射状支持的支架法(scaffolding process)来保持动脉腔。通过自膨机制或使用球囊扩张将通常由不锈钢或合成材料制成的支架植入动脉中或作为移植物的一部分置入主动脉中。支架植入术产生尽可能大的内腔并且将动脉扩张至尽可能大的程度。支架植入术还可提供保护性结构以支持由于血管再造术或动脉瘤而进行了病理切割的脆弱血管。已经证实：作为标准血管成形术的一部分的支架植入可改善经皮冠状动脉血管再造的急性结果，但支架内再狭窄以及支架近端和远端的狭窄和损害部位对于手术血管再造的难以接近性限制了使用支架的长期成功。支架内再狭窄损害的绝对数随支架植入术的数量增加、进行支架植入的相关损害的复杂性以及对更小动脉进行支架植入而增加。新生内膜增生/生长主要于支架植入后 6 个月内出现在支架植入的区域内或支架植入区域的近端或远端。新生内膜是蛋白聚糖基质内平滑肌细胞的聚集，其使先前扩大的内腔变窄。同样已经证实：用于修复动脉瘤的血管内装置的使用可改善动脉瘤修复的结果。

已经进行过尝试用各种药学活性剂口服治疗支架植入后的再狭窄或血管内装置置入后的动脉瘤，然而，这些尝试大都失败了。

支架装置领域中的一个新进展是使用释放或洗脱具有抗增殖活性和/或抗炎活性的药理学活性剂的支架。

然而，仍然需要其它有效的治疗方法和使用用于预防和治疗由于支架植入造成损伤例如血管损伤、包括例如手术损伤例如血管再造术导致的损伤、例如心脏吻合部位或其它器官移植部位的损伤后出现的内膜增厚或再

狭窄的或用于预防和治疗支架植入后或移植后、例如血管内动脉瘤修复后出现的动脉瘤扩张的药物递送系统。

还出现了支架植入的其它应用，即用于易损斑块或动脉瘤的稳定。易损斑块是那些易于破裂或溃烂的动脉粥样硬化损害，其可导致血栓形成并因此引起不稳定型心绞痛、心肌梗死或猝死。所述斑块通常不限制流动，例如它们不引起阻塞血管超过50%的狭窄。然而，与打开狭窄的血管以便使更多的血液流过(如通过血管再造来实现)不同，不限制流动的、例如其中狭窄小于 50%的易损斑块可以进行支架植入以稳定易损斑块以便其不发生破裂。动脉瘤是血管、通常是主动脉的向外扩张，，其可能破裂并引起出血。所述的动脉瘤可以进行支架植入或通过血管内技术用含有支架和移植物元件的装置进行修复。

子囊霉素衍生物具有抗炎和/或免疫抑制特性并且可被用于例如抑制免疫反应或治疗炎性皮肤病。

令人惊奇的是，现已发现：当局部应用于包括狭窄或动脉瘤或易损斑块在内的血管疾病损害部位时或当例如与局部应用于血管疾病损害部位的介入装置联用进行全身性使用时，任选地与其它活性剂例如抗增殖化合物或蛋白酶抑制剂一起施用的抗炎子囊霉素衍生物、尤其是吡美莫司具有有益作用。

因此，本发明涉及预防和治疗血管损伤后的炎性并发症、特别是血管损伤、包括例如手术损伤例如血管再造术导致的损伤、例如还有心脏或其它移植物中的血管损伤后出现的内膜增厚或再狭窄的方法；涉及预防或治疗用于动脉瘤的血管内支架移植后的动脉瘤发展或破裂的方法；并涉及对需要其的哺乳动物例如患者施用治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物。

另外，抗炎子囊霉素衍生物还可有利地抑制和甚至可能逆转哺乳动物的与疾病或病理状况相关的血管生成。因此，对有动脉粥样硬化斑块或动脉瘤的患者的相应治疗可有利地导致动脉粥样硬化斑块和动脉瘤部位的稳定，并因此可抑制与导致血栓形成等的斑块不稳定性和破裂或动脉瘤扩张相关的血管生成，从而降低血栓形成、不稳定型心绞痛、心肌梗死、猝死、

中风和动脉瘤扩张以及出血的危险；优选与适于局部应用或施用于中空管的医疗装置例如支架联用。

本发明特别涉及药物递送装置或系统，其包含：

a) 适于局部应用或施用于中空管的医疗装置，例如基于导管的递送装置或腔内装置，尤其是涂层支架或支架-移植物；和与之联用的

b) 治疗剂量的抗炎子囊霉素衍生物，任选地与治疗剂量的一种或多种其它活性成分一起使用，优选每一种均以可释放药物的方式被附着在所述医疗装置上；

下文中简称为“本发明的装置”。

本发明的装置优选包含血管内装置，例如支架或支架-移植物，尤其是涂层支架。

本发明还涉及抗炎子囊霉素衍生物在制备预防和治疗血管损伤后的炎性并发症的药物中的用途，例如：

- 例如全身性地、优选局部施用预防或治疗装置置入后的脉管炎症或平滑肌细胞增殖和迁移、或中空管中的动脉瘤扩张、或中空管中的胞外基质降解和蚀损增加、或炎症细胞浸润增加、或细胞增殖增加或细胞凋亡减少、或基质沉积或降解增加、或正性动脉瘤重塑(动脉瘤扩张)增加；或
- 治疗管壁的内膜增厚或动脉瘤扩张；或
- 稳定动脉粥样硬化斑块或稳定动脉瘤部位；或
- 稳定或减轻装置置入后的例如主动脉或其它脉管中的动脉瘤部位的动脉瘤扩张；

优选与以上 a)项下所定义的医疗装置联用。

在本文中“子囊霉素衍生物”应理解为是母体化合物子囊霉素的拮抗剂、激动剂或类似物，其保留了母体化合物的基本结构并且调节母体化合物的至少一种生物学特性例如免疫学特性。

在本文中“抗炎子囊霉素衍生物”被定义为在例如变应性接触性皮炎动物模型中显示出明确的抗炎活性但对全身免疫反应仅有低抑制力的子囊霉素衍生物，即，局部施用后其在鼠类变应性接触性皮炎模型中具有不超

过约 0.04 % w/v 浓度的最小有效剂量(MED)，而且口服施用后在大鼠同种异体肾移植模型中其效力至少比他克莫司(MED 14 mg/kg)低 10 倍(Meingassner, J.G. 等，Br. J. Dermatol. 137 [1997] 568-579; Stuetz, A. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 20 [2001] 233-241)。所述化合物优选为亲脂性的。

抗炎子囊霉素衍生物可以为游离形式或当存在可药用盐形式时为可药用盐形式。

适宜的抗炎子囊霉素衍生物有例如:

- (32-脱氧-32-表-N1-四唑基)子囊霉素(ABT-281) (J. Invest. Dermatol. 12 [1999] 729-738, 730 页，图 1);
- {1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-乙基-6,16,20-三羟基-4-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧杂-22-氮杂三环[18.6.1.0(1,22)]十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮(EP 569337 中的实施例 6d 和 71)，

  下文中称为 “ASD 732”;
- {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-17-乙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮(EP 626385 中的实施例 8);

  下文中称为 “5,6-脱氢子囊霉素”; 和
- 33-表氯-33-脱氧子囊霉素(ASM 981)，即

  {[1E-(1R,3R,4S)]1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-氯-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基-17-乙基-1,14-二羟基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-18-烯-2,3,10,16-四酮(EP 427680 中的实施例 66a);

  下文中称为吡美莫司(INN) (Elidel^{R})。

特别优选的是吡美莫司；除非另有具体说明，否则其在本文中为游离

形式。

抗炎子囊霉素衍生物可按常规方法制备和施用。

通过代码号、通用名或商品名识别的活性成分的结构可得自标准纲要"The Merck Index"或得自计算机数据库，例如 Patents International (如 IMS World Publications)。其相应内容在此引入作为参考。本领域任何技术人员完全能够识别所述活性成分，并且基于这些文献也能够制备并在体外和体内用标准试验模型试验其药学适应症和特性。

抗炎子囊霉素衍生物可作为唯一的活性成分或与至少一种其它药理学活性剂例如与以下活性剂一起使用：

- 免疫抑制剂，例如促分裂原活化激酶调节剂或抑制剂，如例如雷帕霉素，例如西罗莫司或依维莫司；
- EDG受体激动剂，例如FTY720;
- 另一种抗炎药，例如类固醇，例如皮质类固醇，例如地塞米松或泼尼松;
- NSAID，例如环加氧酶抑制剂，例如COX-2抑制剂，例如塞来考昔、罗非考昔、艾托考昔或伐地考昔;
- 抗血栓形成剂或抗凝剂，例如肝素或IIb/IIIa抑制剂;
- 抗增殖剂，例如微管稳定剂或去稳定剂，包括但不限于紫杉烷类，例如紫杉醇、泰素或多西他塞;
- 长春花生物碱，例如长春碱，尤其是硫酸长春碱、长春新碱，尤其是硫酸长春新碱和长春烯碱;
- discodermolides或埃坡霉素(epothilone)或其衍生物，例如埃坡霉素B或其衍生物;
- 星孢素和相关的小分子，例如UCN-01、BAY 43-9006、苔藓虫素(Bryostatin) 1、哌立福辛、利莫福辛(limofosine)、米哚妥林、RO318220、RO320432、GO 6976、Isis 3521、LY333531、LY379196、SU5416、SU6668或AG1296;
- 抑制PDGF受体酪氨酸激酶的化合物或抗体或与PDGF结合或减少PDGF受体表达的化合物，例如STI571、CT52923、RP-1776、GFB-111

或吡咯并[3,4-c]-β-咔啉-二酮;

- 影响GRB2的化合物，例如IMC-C225;
- 他汀类药物，例如具有HMG-CoA还原酶抑制活性的他汀类药物，例如氟伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀或尼伐他汀(nivastatin);
- 可增强管腔内皮的内皮再生的化合物、蛋白质、生长因子或刺激生长因子生成的化合物，例如FGF、IGF; 基质金属蛋白酶抑制剂，例如巴马司他、马马司他、托卡特、CGS 27023、RS 130830或AG3340;
- 激酶调节剂(即拮抗剂或激动剂)，例如JNK、ERK1/2、MAPK或STAT;
- 异山梨醇化合物; 或
- NF-κB抑制剂。

因此，本发明还可以例如通过局部施用或递送抗炎子囊霉素衍生物以及与其一起使用的至少一种其它药理学活性剂例如上述活性剂来实施。

此外，本发明还涉及治疗血管损伤后的炎性并发症的方法，例如:

- 在需要其的哺乳动物中预防或治疗装置置入后的脉管炎症或平滑肌细胞增殖和迁移、或中空管中的动脉瘤扩张、或中空管如动脉或静脉中的胞外基质降解和蚀损增加、或炎症细胞浸润增加、或细胞增殖增加或细胞凋亡减少、或基质沉积或降解增加、或正性动脉瘤重塑(动脉瘤扩张)增加的方法，该方法包括全身性地或优选局部施用治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物，例如在装置置入后施用;
- 在需要其的哺乳动物中治疗管壁的内膜增厚或动脉瘤扩张的方法，该方法包括从基于导管的医疗装置或腔内医疗装置中控制递送治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物，任选地与一种或多种其它活性成分一起使用，例如以上所公开的那些; 优选与以上a)项下所定义的医疗装置联用;
- 在需要其的哺乳动物中稳定动脉粥样硬化斑块或稳定动脉瘤部位或者稳定或减轻动脉瘤部位的动脉瘤扩张、例如装置置入后主动脉或其它脉管中的上述情况的方法，该方法包括全身性地或优选局部施用治疗有效量的抗炎子囊霉素衍生物，任选地与一种或多种其它活性成分一起使

用，例如以上所公开的那些；优选与以上a)项下所定义的医疗装置联用。

获益的主要病症有例如狭窄；再狭窄，例如血管再造或新血管形成后的再狭窄；脉管炎症；血栓形成；不稳定型心绞痛；心肌梗死；心力衰竭；局部缺血；猝死；中风；和/或动脉瘤破裂。优选地，抗炎子囊霉素衍生物被从支架中或从涂布在支架上的涂层中施用或与支架联合施用。

本发明的装置可作为在包括冠状动脉、颈动脉、肾动脉、外周动脉、大脑动脉、主动脉或任何其它动脉或静脉部位在内的任何血管部位进行的血管再造术、旁路或移植手术的辅助物用于减轻狭窄或再狭窄或动脉瘤扩张；可用于减轻吻合狭窄例如移植中动脉吻合情况下的狭窄；可用于减轻有或无血管内装置例如支架-移植物或伴有任何其它心脏或移植手术或先天性血管介入的动脉瘤扩张和破裂。

在本文中“治疗”意指预防性和治疗性处理。

“中空管”意指具有输送气体或液体、优选液体、且最优选血液功能的任何生理性中空管，例如脉管、静脉、动脉等，和可能被动脉粥样硬化、血栓形成、再狭窄、动脉瘤和/或脉管炎症侵袭的任何生理性中空管。

“一起使用(施用)”应理解为使用时间接近例如几乎同时使用或在物理上接近或二者均接近。

抗炎子囊霉素衍生物在下文中被称为“药物”。可以与抗炎子囊霉素衍生物一起使用的其它活性成分例如以上所公开的那些活性剂在下文中统称为“辅剂”。

“一种或多种药物”意指药物或药物加辅剂。

“局部”施用优选在血管损伤部位或在损伤部位附近进行。一种或多种药物的局部施用可以例如通过一种或多种以下途径进行：经导管或其它血管内递送系统；鼻内；支气管内；腹膜间(interperitoneally)；或经食管。中空管包括循环系统脉管如血管(动脉或静脉)、组织腔、淋巴通路、包括消化管道在内的消化道、呼吸道、排泄系统管道、生殖系统管道和导管、体腔管道等。一种或多种药物的局部施用或应用可提供所述一种或多种药物的集中递送，在靶组织中达到通过其它施用途径无法获得的组织水平。

向中空管局部应用或施用(递送)一种或多种药物的手段可以是通过从内部或外部向中空管递送所述一种或多种药物的物理递送。一种或多种药物的局部递送包括基于导管的递送装置、局部注射装置或系统或者适于局部应用或施用于中空管的腔内装置或留置装置。所述的装置或系统包括但不局限于支架、涂层支架、腔内套管(endoluminal sleeve)、支架-移植物、脂质体、控释骨架、聚合物或生物学腔内铺面(endoluminal paving)或其它血管内装置、外膜套、栓塞递送微粒、细胞靶定如基于亲和力的递送、中空管周围的内贴剂、中空管周围的外贴剂、中空管套、外铺面、外支架套管等,在 Eccleston 等 Interventional Cardiology Monitor 1 [1995] 33-40-41; Slepian Intervente. Cardiol. 1 [1996] 103-116; 和 Regar 等,"支架发展和局部药物递送", Br. Med. Bull. 59 [2001] 227-48 中有描述,其公开内容引入本文作为参考。

药物递送可任选地从脉管外至脉管内进行,其中药物被加入应用于动脉或静脉外表面的装置中。

一种或多种药物的全身性施用以常规方式进行,例如口服。

在本文中"生物相容性(的)"意指不引起或引起最小负性组织反应、包括例如血栓形成和/或炎症的材料。

一种或多种药物的递送或应用可以使用例如支架或套管或鞘进行。管腔内支架包含或包被有其中已浸渍或掺入了一种或多种药物的聚合物或其它生物相容性材料例如多孔陶瓷,例如纳米多孔陶瓷。所述支架可以是生物可降解的或者当旨在持久使用时可由金属或合金例如Ni和Ti或另一种稳定的物质制成。也可以将所述一种或多种药物包埋在已改进为含有微孔或管道的支架或移植体的金属内。也可以使用由含有一种或多种药物的聚合物或其它生物相容性材料例如以上所公开的那些材料制成的腔和/或近腔的涂层或外套管进行局部递送。

支架通常可用作留置在导管或脉管的管腔内的管状结构以减轻阻塞。它们可以以非膨胀形式插入导管腔或管腔,然后自动膨胀(自膨式支架)或在第二种原位装置的帮助下膨胀,例如安装有导管的血管成形术球囊,其

在狭窄的脉管或身体通道内膨胀以便剪切和破坏与管壁组分相连的阻塞并获得扩大的管腔。

支架涂层可以以常规方法进行制备，例如通过将药物喷在支架上、将其附着在半合成聚合物上或将其附着在生物学聚合物上。

例如，所述一种或多种药物可通过多种方法和利用任何生物相容性材料掺入支架中或附着在支架上；可将其掺入例如聚合物或聚合物骨架中并喷在支架的外表面上。可在溶剂或溶剂混合物中制备一种或多种药物和聚合物材料的混合物，并同样通过浸涂、刷涂和/或浸涂/旋涂将其涂布于支架表面，使溶剂蒸发以得到包埋有一种或多种药物的薄膜。对于其中一种或多种药物从微孔、撑杆(strut)或管道递送的支架，可另外将聚合物溶液作为外层进行涂布以控制一种或多种药物的释放；或者，可将一种或多种药物包括在微孔、撑杆或管道中并可将辅剂掺入外层中，或相反。也可将药物附着在支架内层中并将辅剂附着在外层中，或相反。所述一种或多种药物也可以通过共价键例如酯、酰胺或酐连接于支架表面，涉及化学衍生化。还可将所述一种或多种药物掺入生物相容性多孔陶瓷涂层、例如纳米多孔陶瓷涂层中。

当药物被全身性地施用时，辅剂可以如上所述局部施用或者也可以全身性地施用。

聚合物材料的例子包括生物可降解的或易蚀性材料，例如基于内酯的聚酯或共聚酯，例如聚丙交酯；聚丙交酯-乙交酯；聚己内酯-乙交酯；聚原酸酯；聚酐；聚氨基酸；多糖；聚磷腈；聚(醚-酯)共聚物，例如 PEO-PLLA 或它们的混合物；以及生物相容性的非降解材料，例如聚二甲基硅氧烷；聚(乙烯-乙酸乙烯酯)；基于丙烯酸酯的聚合物或共聚物，例如聚甲基丙烯酸丁酯、聚(甲基丙烯酸羟乙基甲酯)；聚乙烯吡咯烷酮；氟化聚合物如聚四氟乙烯；和纤维素酯。

当使用聚合物骨架时，其可包括 2 层，例如其中掺入一种或多种药物的底层，例如乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和聚甲基丙烯酸丁酯，和上层，例如聚甲基丙烯酸丁酯，该层不含药物并用作一种或多种药物的扩散控制层。

或者，可将药物包含在底层并将辅剂掺入外层，或者相反。聚合物骨架的总厚度可为约 1 至 20μm 或更厚。

一种或多种药物可通过被动、主动方式或在活化作用例如光活化作用下被洗脱。

随时间推移一种或多种药物从聚合物材料或支架中洗脱并进入周围组织，例如长达约 1 个月至 1 年。局部递送可在疾病部位产生高浓度的一种或多种药物，而循环中化合物的浓度较低。局部递送应用所用的药物量随所用的化合物、待治疗的病症以及所需效果而异。对于本发明的目的，将施用治疗有效量。“治疗有效量”意指足以抑制细胞增殖并导致预防和治疗疾病状态的量。具体而言，对于预防或治疗再狭窄例如血管再造后的再狭窄，局部递送与全身性施用相比需要更少的化合物。

所述药物的效用可在动物试验方法中以及在临床中、例如根据常规方法和/或本文所述的方法得到证实。

下列实施例用以阐述本发明而非对其进行限制。所有温度用摄氏度表示。所使用的缩略语具有以下含义:

ANOVA = 方差分析
BrDU = 溴脱氧尿苷
EEL = 外弹性膜
IEL = 内弹性膜
MW = 分子量
P = 概率
PBS = 磷酸盐缓冲液
PGDF = 血小板衍生的生长因子
PEG = 聚乙二醇
SEM = 偏离均值的标准误差

实施例1: 在大鼠颈动脉球囊损伤模型中比较口服递送和局部递送药物对1天时炎症细胞浸润或9天时早期新生内膜损害形成和21天时晚期新生内膜

损害形成的影响

在大鼠球囊扩张颈动脉模型中，已经有许多化合物显示出2周时可抑制内膜损害形成，然而只有少数化合物证实在4周时有效。在以下的大鼠模型中对本发明所用的化合物进行了试验:

给大鼠口服安慰剂或抗炎子囊霉素衍生物。手术前0至5天开始每天给药并再持续给药达28天。如Clowes等, Lab. Invest. 49 (1983) 208-215所述对大鼠颈动脉致球囊损伤。用流式细胞仪对血管炎症细胞数量进行定量[Hay C等, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 21 (2001) 1948-1954]。在测定损害大小的研究中，处死前给大鼠施用BrDU达24小时。在球囊损伤后1、9或21天时处死大鼠。取出颈动脉并进行流式细胞术或组织学和形态学评价。

在该试验中，可以证实吡美莫司显著减少1天时CD45-阳性白细胞浸润入管壁和外膜和显著减少9天和12天时球囊损伤后新生内膜损害形成的能力。此外，当吡美莫司被局部施用于邻近球囊扩张颈动脉的外膜时(经植入外膜的导管施用，所述导管与含有悬浮于赋形剂中的吡美莫司的Alzet微泵相连)，显示出对第1天时$CD45^+$白细胞浸润和早期(球囊扩张后9天)和晚期(球囊扩张后 21-28 天)新生内膜损害的有效抑制作用以及对限制性重塑的有效抑制作用。

实施例2:在家兔髂支架模型中对28天时支架内再狭窄和近端及远端损害发生的抑制作用

在新西兰白兔髂动脉中进行联合的血管成形术和支架植入术。通过使处于动脉中部的3.0×9.0mm的血管成形术球囊膨胀、然后将导管“后拉”1个球囊长度实施髂动脉球囊损伤。将球囊损伤重复2次，并于6 atm下将3.0×12mm的支架在髂动脉中展开30秒。然后以相同方法在对侧髂动脉上实施球囊损伤和支架展开。在支架展开后进行血管造影。所有动物每天均接受40mg/天的口服阿司匹林作为抗血小板治疗并用标准低胆固醇兔饲料喂养。支架植入后28天，将动物麻醉并实施安乐死，在100mmHg下用乳酸林

格氏液灌注动脉树数分钟，然后在100mmHg下用10%福尔马林灌注15分钟。

切下远端主动脉和近端股动脉之间的血管部分并清除外膜周围的组织。在动脉的三个部分取样：将支架植入部分、近端紧邻支架5mm的动脉和远端紧邻支架5mm的动脉包埋于塑料中。从每个支架的近端、中部和远端部分获取切片。从支架近端和远端的前2mm获取连续切片。用苏木精-曙红和Movat pentachrome染料将切片染色。其它切片用种属特异性抗体染色以使得可进行巨噬细胞的免疫细胞化学识别。使用非特异性同种型抗体作为阴性对照。进行计算机化的求积法以测定IEL、EEL和管腔的面积。测量支架撑杆处和支架撑杆间的新生内膜和新生内膜厚度。测量管面积作为EEL内面积。将从动脉的支架植入区域获取的切片中染色阳性的细胞作为巨噬细胞进行计数。数据表示为均值±SEM。由于对每只动物测量了两个支架植入动脉，故每只动物具有均值这一事实，使用ANOVA进行组织学数据的统计分析。“P”值＜0.05被认为具有统计学显著性。

吡美莫司以初始剂量于支架植入前一天通过管饲法被口服施用，然后从支架植入当天起直至支架植入后的第27天以50%初始剂量给药。在该模型中，在吡美莫司存在下可见再狭窄损害形成的范围明显减小，而在安慰剂处理的动物中28天时有广泛的新生内膜形成，具有由在蛋白聚糖/胶原基质中的大量平滑肌细胞组成的损害和明显完全的内皮愈合。另外，与那些用安慰剂处理的动物相比，在用吡美莫司处理的动物中，近端紧邻支架和远端紧邻支架的动脉部分的损害形成也被抑制。而且，与那些用安慰剂处理的动物相比，在吡美莫司样本中，炎症细胞的数量、尤其是支架撑杆周围区域中的那些炎症细胞的数量显著减少。

实施例3：支架的制备

将支架(例如Guidant Corp.的Multi-Link Vision支架；或Medtronic Corp.的DRIVER支架)称重，然后将其安放在旋转的支座或其它支座上以便用被用作药物贮库的聚合物载体或其它合成载体或生物学载体进行涂

布。在一个举例性的载体涂布方法中，当支架旋转时，将溶解在 50:50 甲醇和四氢呋喃混合物中的聚丙交酯乙交酯、0.75mg/ml 的吡美莫司和 0.0015mg/ml 的 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚溶液的 100μl 等分试样涂布在支架上。将涂层后的支架从支座上取下并使其风干。最终称重后，确定支架上的涂层量。

实施例4：在水性溶液中药物从聚合物涂层中的释放

将4片2cm的如以上实施例3中所述进行了涂布的支架置于100ml pH为7.4的PBS中。将来自每个系列的另外4片支架置于100ml PEG/水溶液(40/60 v/v, PEG的MW ＝400)中。将支架片于37℃下在振荡器中进行温育。每天更换缓冲液和PEG溶液并对溶液进行各种检测，以测定释放的吡美莫司浓度。通过所述方法可证明从涂层支架中有稳定的吡美莫司释放。术语“稳定的吡美莫司释放”意指观察到的药物释放速率偏差小于10%。

实施例5：在血浆中药物从聚合物涂层中的释放

还研究了吡美莫司在血浆中的释放。将1cm的涂层支架片置于1ml冻干形式的且通过加入1ml无菌去离子水重构的柠檬酸化人血浆(来自Helena实验室)中。将3组支架血浆溶液于37℃下进行温育并每天更换血浆。对溶液进行各种检测，以测定释放的吡美莫司浓度。通过所述方法可证实在血浆中从涂层支架中有稳定的吡美莫司释放。术语“稳定的吡美莫司释放”意指观察到的药物释放速率偏差小于10%。

实施例6：在体温下药物在可药用聚合物中的稳定性

可对每个样本的最后一片进行PDGF-刺激的受体酪氨酸激酶检测，以测定吡美莫司的活性。可以用游离的吡美莫司进行类似试验。可以用类似于 E. Andrejauskas-Buchdunger 和 U. Regenass 在 Cancer Research 52 (1992) 5353-5358中所述的方法在BALB/c 3T3细胞的PDGF受体免疫复合

体中测定对PDGF-刺激的受体酪氨酸激酶体外活性的抑制作用。通过所述方法可以比较游离吡美莫司和吡美莫司在聚合物涂层中的稳定性。

在实施例 1 至 6 中，吡美莫司可以用 ABT-281、5,6-脱氢子囊霉素或 ASD 732 置换，产生类似的结果。

临床试验

此外，对于天然冠状动脉中的单个、主要损害的血管再造，本发明所用的抗炎子囊霉素衍生物吡美莫司的有利作用可在随机、双盲、多中心试验中被证实，例如按照以下方法进行:

主要终点是支架内晚期管腔损失(术后即刻最小管腔直径与 6 个月时管腔直径之差)。次要终点包括节段内(in-segment)狭窄(血管的支架植入部分加支架植入部分近端和远端各 5mm 的管腔直径)的百分数和靶标支架植入血管部位需要重复血管再造的比例。6 个月后，对用包含吡美莫司的涂层支架处理的组和用非涂层支架处理的安慰剂组中新生内膜增生的程度(表示为平均晚期管腔损失)进行测定比较，例如通过现有的、常规的基于导管的冠状动脉造影和/或通过冠状动脉内超声来进行。