



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103143069 B

(45) 授权公告日 2016.05.04

(21) 申请号 201310051405.3

(22) 申请日 2006.02.21

(30) 优先权数据

60/654,175 2005.02.18 US

(62) 分案原申请数据

200680009073.0 2006.02.21

(73) 专利权人 阿布拉西斯生物科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 N·P·德赛 陶春林 于成志

王庆伟 P·苏恩-施昂

(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 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 31/00(2006.01)

A61L 31/16(2006.01)

A61L 31/10(2006.01)

(56) 对比文件

WO 01/01890 A1, 2001.01.11,

US 5319112 A, 1994.06.07,

WO 01/54745 A2, 2001.08.02,

Jeffrey G. Supko et al., Preclinical

pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent. 《Cancer Chemotherapy And Pharmacology》.1995, 第36卷(第4期), 第305-315页.

Nguyen-Hai Nam, Combretastatin A-4 Antimitotic Antitumor Agents. 《Current Medicinal Chemistry》.2003, 第10卷(第17期), 第1697-1722页.

肖越勇等. 生物可降解性紫杉醇支架预防血管再狭窄的实验研究. 《中华放射学杂志》.2004, 第38卷(第5期), 第534-538页.

审查员 杨静

权利要求书1页 说明书25页

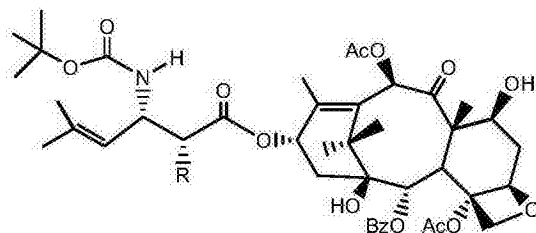
(54) 发明名称

用于整合入医疗装置的疏水性改善的药物

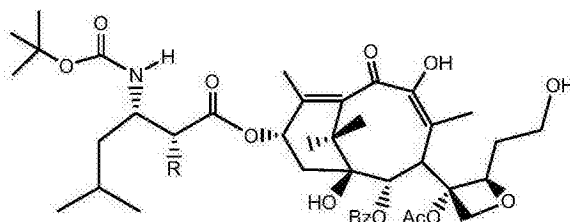
(57) 摘要

本发明提供了包含已知抑制细胞增殖和迁移的药物的疏水性类似物的医疗装置。合适的药物的实例包括,例如格尔德霉素抗生素、秋水仙素、考布他汀、喜树碱、紫杉烷类和雷帕霉素及其类似物。可将所述药物整合入装置或包被在装置上。

1. 包含药剂的医疗装置,所述药剂包含下式的紫杉烷的疏水性类似物:



其中 R 是 OH、OCOPh 或 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$,
或



其中 R 是 OH、OCOPh 或 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 。

2. 权利要求 1 的装置,其中将所述药剂包被在所述装置的主体上或整合在其主体内。
3. 权利要求 1 的装置,其中在聚合物存在的情况下将所述药剂整合在所述装置上或其内。
4. 权利要求 2 的装置,其中所述药剂包被在所述装置的主体上,并且所述类似物按重量计算以所述药剂的 0.0001% 至 30% 的量存在于药剂中。
5. 权利要求 3 的装置,其中所述聚合物选自基于内酯的聚酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、和这些聚合物的混合物。
6. 权利要求 3 的装置,其中所述装置是支架,且其中所述聚合物选自聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯)乙酸乙烯酯、聚(羟基)乙基甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚四氟乙烯和纤维素酯。
7. 权利要求 6 的装置,其中将所述药剂包被在所述装置的主体上或整合在其主体内。
8. 权利要求 7 的装置,其中所述药剂包被在所述装置的主体上,并且所述类似物按重量计算以所述药剂的 0.0001% 至 30% 的量存在于药剂中。
9. 权利要求 6 的装置,其中所述聚合物选自基于内酯的聚酯、聚酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、和这些聚合物的混合物。
10. 权利要求 5 或 9 的装置,其中所述聚合物为基于内酯的共聚酯。
11. 权利要求 5 或 9 的装置,其中所述聚合物为聚(醚酯)共聚物。

用于整合入医疗装置的疏水性改善的药物

[0001] 本申请是申请日为2006年2月21日、申请号为200680009073.0 (PCT/US2006/005799)、发明名称为“用于整合入医疗装置的疏水性改善的药物”的中国专利申请的分案申请。本申请者要求2005年2月18日提交的美国临时专利申请号60/654,175的利益。

技术领域

[0002] 本发明涉及用治疗性活性剂包被的递送装置。更特别地,本发明涉及用治疗性活性剂的疏水类似物包被的支架等及其使用方法。

背景技术

[0003] 在身体内存在许多允许必需物质流动的通道。这些通道包括,例如,动脉和静脉、食道、胃、小肠和大肠、胆管、输尿管、膀胱、尿道、鼻通道、气管及其他气道、男性和女性生殖道。损伤、各种手术过程或疾病可导致这些身体通道的变窄、衰弱和/或闭塞,从而导致严重的并发症和/或甚至死亡。

[0004] 冠心病是西方国家年龄超过40岁的男性和年龄超过50岁的女性中死亡的主要原因。大多数冠状动脉相关性死亡是由于动脉粥样硬化造成的。限制或闭塞冠状动脉血流的粥样硬化病变是缺血性心脏病相关性死亡率的主要原因且在美国每年导致500,000-600,000例死亡。为阻止疾病过程和预防其中心肌自身受到危害的更晚期的疾病状态,通过经皮穿刺冠状动脉成形术(PTCA)或冠状动脉旁路搭桥术(CABG)进行直接干预。

[0005] PTCA是其中将小顶端气囊导管向下穿过狭窄的冠状动脉,然后将其展开以重新打开动脉的方法。该疗法的主要有利方面是用该方法获得成功的患者不需要经历更具侵入性的冠状动脉旁路搭桥术的手术方法。PTCA的主要困难是在PTCA后立即(急性再闭塞)和长期(再狭窄)的两种情况下发生血管成形术后血管闭合的问题。

[0006] 急性再闭塞的机制似乎包括几个因素且可能由于血管的回缩导致,结果是动脉闭合和/或血小板沿着新打开的血管的受损长度方向上沉积,然后形成血纤蛋白/红细胞血栓。近年来,已研究了作为预防PTCA后急性再闭塞的工具的血管内支架。支架用作支撑架,用于物理支撑开放且如果需要扩张通道的壁。通常支架能够被压缩,从而其可通过导管被插入小腔,然后当其到达需要的位置时扩张至更大的直径。公开已被用于PTCA方法的支架的专利文献中的实例包括授予PalmaZ的美国专利No. 4,733,665、授予Gianturco的美国专利No. 4,800,882和授予Wiktor的美国专利No. 4,886,062。与气囊血管成形术相比,通过支架的机械干预已减少了再狭窄比率。然而,再狭窄仍然是具有在20-40%范围内变动的发生率的重大临床问题。当再狭窄确实在受支架支撑的区段发生时,其治疗可能是非常具有挑战性的,因为与只用气囊治疗的损伤相比,临床选择受到更多的限制。

[0007] 更近以来,解决办法从纯粹的机械装置转向装置与药剂结合。有时称为“包被的”或“含药的”支架,药物释放支架(drug eluting stent)是已用已知干扰再狭窄过程的药物(药物)包被的常用金属支架。医生和公司开始检测已知阻止导致再狭窄的生物学过程的许

多种药物。药物释放支架在将 20-30% 范围内变化的再狭窄减少至一位数中已取得了巨大的成功。目前两种药物释放支架, Cordis CYPHER™ 西罗莫司释放支架和 Boston Scientific TAXUS™ 紫杉醇洗脱支架系统, 已接受 FDA 的批准, 允许在美国销售 (2003 年 4 月, Cypher 支架; Taxus™ 支架在 2004 年 3 月被批准) 和收到 CE 标志以在欧洲销售。此外, Cook V Flex Plus 可在欧洲获得。Medtronic 和 Guidant 都具有处于临床试验早期阶段的药物释放支架项目, 且有望在 2005 或 2006 年可能获得批准。

[0008] 再狭窄的机理

[0009] 在正常的动脉壁中, 平滑肌细胞 (SMC) 以低速率 ($<0.1\%$ /天; ref) 增殖。血管壁中的 SMC 以特征在于 80 至 90 的细胞质容积被收缩装置占据的收缩表型的形式存在。内质网、高尔基体和游离核糖体非常少且位于核周区域。细胞外基质围绕着 SMC 且富含据认为负责在收缩表型状态中维持 SMC 的肝素样糖氨聚糖 (glycosylaminoglycan)。

[0010] 在血管成形术 / 支架术过程中当冠状动脉内气囊式导管的压力膨胀时, 动脉壁内的内皮细胞和平滑肌细胞受损。细胞衍生的生长因子, 例如, 血小板衍生的生长因子 (PDGF)、基本的成纤维细胞生长因子 (bFGF)、表皮生长因子 (EGF) 等促进了中层 SMC 中的增殖和迁移反应, 所述因子从附着至被破坏的动脉腔表面的血小板, 侵入的巨噬细胞和 / 或白细胞 (例如, PDGF) 中释放出来, 或直接来自 SMC (例如, bFGF)。这些细胞进行从收缩型至合成型的表型改变, 所述合成型的特征在于只有少数收缩纤维束, 但具有大量的粗面内质网、高尔基体和游离核糖体。在培养基中, 增殖 / 迁移通常在受伤后 1 至 2 天内开始并第 2 天达到高峰, 此后迅速下降 (Campbell 等人, in *Vascular Smooth Muscle Cells in Culture*, Campbell, J. H. 和 Campbell, G. R., Eds, CRC Press, Boca Raton, 1987, pp. 39-55); Clowes, A. W. 和 Schwartz, S. M., *Circ. Res.* 56:139-145, 1985)。

[0011] 子代人工细胞迁移至动脉平滑肌的内膜层并继续增殖。增殖和迁移持续进行直至被破坏的腔内皮层再生, 此时内膜内的增殖停止, 这通常在受伤后 7 至 14 天内发生。在接下来的 3-6 个月期间发生的内膜增厚的持续增加归因于细胞外基质而非细胞数目的增加。因此, SMC 迁移和增殖是对血管受损的急性反应而内膜超常增生是更长期的反应。(Liu 等人, *Circulation*, 79:1374-1387, 1989)。

[0012] 支架术在非血管应用中的用途

[0013] 许多类型的肿瘤 (良性和恶性的) 可导致对身体通道的壁的破坏或管腔闭塞, 从而减缓或阻止物质流过通道。受癌症影响的身体通道的闭塞不仅威胁生命, 而且其还限制患者的生活质量。

[0014] 对于大部分引起赘生性闭塞的癌症的主要疗法是手术切除和 / 或化学治疗法、放射治疗法或激光治疗法。不幸的是, 等到肿瘤在身体通道中产生闭塞时, 通常已不能做手术且其将对常规的治疗法不起反应。对于该问题的一个方法一直以来是插入管腔内支架。然而, 在赘生性闭塞中使用支架的明显缺点是肿瘤经常能够通过支架的小间隙生长入腔内。此外, 支架在腔内的存在可诱导反应性或炎症性组织 (例如血管、成纤维细胞和白细胞) 向内生长至支架表面。如果该向内生长 (由肿瘤细胞和 / 或炎症性细胞组成) 到达支架的内表面且危害腔, 那么结果是插入支架以矫正的身体通道的再闭塞。

[0015] 尽管不是肿瘤, 然而却涉及增殖的其他疾病同样可闭塞身体通道。例如, 由良性前列腺增生引起的前列腺尿道狭窄是影响 60% 的年龄超过 60 岁的所有男性和 100% 的年

龄超过 80 岁的所有男性的严重问题。目前的药理学治疗,例如 5 α 还原酶抑制剂(例如, **Finasteride**[®])或 α 肾上腺素能神经阻断药(例如, **Terazosin**[®])通常只在有限的患者人群中有效。

[0016] 此外,可进行的手术方法(例如,前列腺的经尿道切除(TURP s)、开放性前列腺切除术或腔内泌尿外科方法例如激光前列腺切除术、微波的使用、低温疗法、冷冻手术或支架术)通常导致许多并发症例如出血、感染、失禁、阳痿和复发性疾病。

发明内容

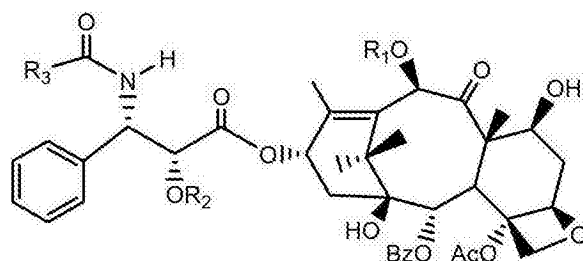
[0017] 本发明提供了包含已知抑制细胞增殖和迁移的药物的疏水性类似物的医疗装置。合适的药物的实例包括,例如格尔德霉素抗生素、秋水仙素、考布他汀(combrestatin)、喜树碱、紫杉烷类和雷帕霉素及其类似物。可将所述药物整合入装置或包被在装置上。

[0018] 本发明也提供了治疗身体通道中的狭窄的方法,其包括放置包含已知抑制细胞增殖和迁移的药物的疏水性类似物的可植入的医疗装置。合适的药物的实例包括,例如,格尔德霉素抗生素、秋水仙素、考布他汀、喜树碱、紫杉烷类和雷帕霉素及其类似物。可将所述药物整合入装置或包被在装置上。

[0019] 本发明还提供了已知抑制细胞增殖和迁移的药物的疏水性类似物。合适的药物的实例包括,例如,格尔德霉素抗生素、秋水仙素、考布他汀、喜树碱、紫杉烷类和雷帕霉素及其类似物。可将所述药物整合入装置或包被在装置上。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含药物的医疗装置,所述药物包含下式的紫杉烷的疏水性类似物:

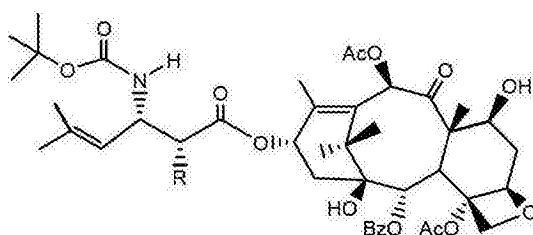
[0021]



[0022] 其中, R₁是 H 或 Ac; R₂是 H、COPh 或 CO(CH₂)₄CH₃; 且 R₃是 Ph 或 OtBu, 其中紫杉烷的类似物不是紫杉醇或多西他齐。

[0023] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含药物的医疗装置,所述药物包含下式的紫杉烷的疏水性类似物:

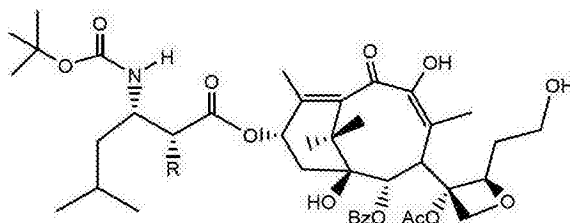
[0024]



[0025] 其中 R 是 OH、OCOPh 或 OCO(CH₂)₄CH₃。

[0026] 或

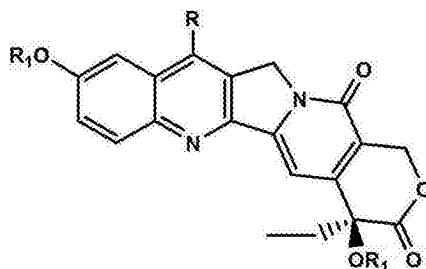
[0027]



[0028] 其中 R 是 OH、OCOPh 或 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 。

[0029] 在另一个实施方案,本发明提供了包含药物的医疗装置,所述药物包含喜树碱或下式的喜树碱的疏水性类似物:

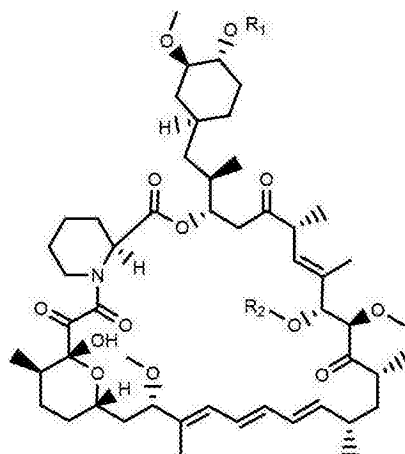
[0030]



[0031] 其中, R 是 H、甲基或乙基; R_1 是 H 或 $\text{CO}(\text{X})$, 其中 X 是 $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ 烷基、苯基、 $\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{tBu}$ 、 CH_2OMe 、 CH_2NH_2 。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含药物的医疗装置,所述药物包含雷帕霉素或下式的雷帕霉素的疏水性类似物:

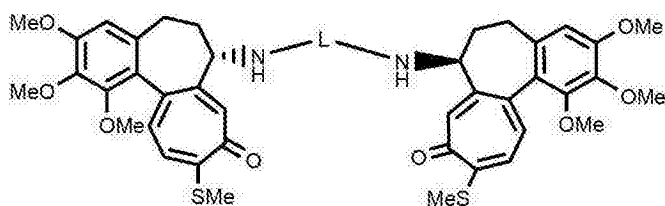
[0033]



[0034] 其中, R_1 是 H 且 R_2 是 H 或 COPh 。

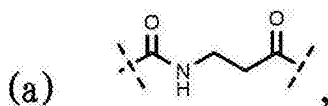
[0035] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含下式的疏水性二聚体的医疗装置:

[0036]

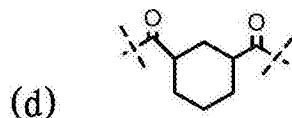
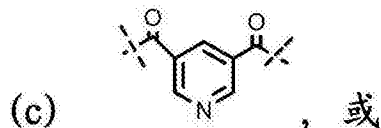
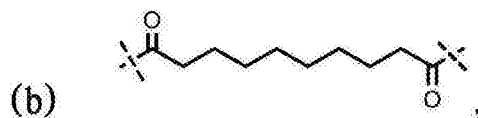


[0037] 其中 L 是:

[0038]

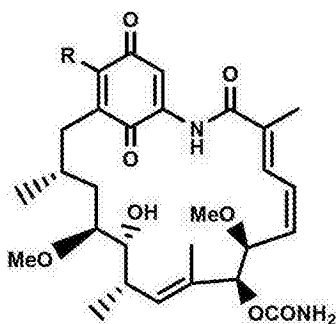


[0039]



[0040] 在进一步的实施方案中,本发明提供了包含药物的医疗装置,所述药物包含格尔德霉素或下式的格尔德霉素的疏水性类似物:

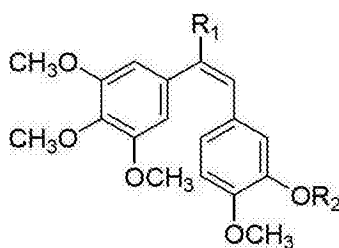
[0041]



[0042] 其中, R 是 OMe、NHCHCH₂、NH(CH₂)₆CH₃、N(CH₂)₅、NCH₂CHCH₃或 NHCH(CH₃)(CH₂)₄CH₃。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含药物的医疗装置,所述药物包含考布他汀或下式的考布他汀的疏水性类似物:

[0044]



[0045] (a): R₁是 H; R₂是 H

[0046] (b): R₁是 CO₂H; R₂是 H

[0047] (c): R₁是 CO₂H; R₂是 COCH₃

[0048] (d): R₁是 H; R₂是 COCH₃

[0049] (e): R₁是 H; R₂是 CO(CH₂)₄CH₃

[0050] (f): R₁是 H; R₂是 CO(CH₂)₁₀CH₃

[0051] (g): R₁是 H; R₂是 CO(CH₂)₆(CH₂CH=CH)₂(CH₂)₄CH₃

[0052] (h): R₁是 H; R₂是 CO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃

[0053] 发明详述

[0054] 药物的疏水性和功效

[0055] 本发明提供了治疗身体通道中的狭窄的医疗装置和方法,其包括将包含已知抑制细胞增殖和迁移的药物的疏水性类似物的医疗装置放置入身体通道内。本发明的医疗装置包括,但不限于,支架、导管、气囊、线锯导引器(wire guide)、插管、中央线(central line)、脉管瓣膜、用于治疗动脉瘤的假体器官等。

[0056] 目前,用紫杉醇和雷帕霉素(西罗莫司)包被的支架被批准用于冠状 PTCA 方法,与空金属支架相比,其在降低再狭窄率中是有用的。尽管支架公司的焦点一直集中在努力获得可有效地减少支架位置处的超常增生和再狭窄的这些及其他化合物,但不容易被认识到的是所述药物的疏水性在药物(在其从装置例如血管内支架释放后)在组织例如血管中的渗透、持续时间、驻留和功效中起着重要作用。

[0057] 本发明化合物是已知的母体化合物的新类似物或前体药物且其目的在于,与已知细胞毒性活性的其母体化合物(例如,紫杉醇、多西他奇、雷帕霉素(西罗莫司)、格尔德霉素、秋水仙素、考布他汀等)相比,增加疏水性。令人吃惊的是确定化合物的疏水性类似物以更大的依赖于其疏水性的亲和力结合血管中的细胞组分例如,蛋白、细胞膜等。这些化合物已用于装置例如血管内装置中,包括如支架,其中释放的药物必须保留在血管壁中以预防或减少再狭窄发生率。

[0058] 在另一个方面,发现抑制表皮生长因子受体(EGFR)的化合物用于预防细胞的增殖和迁移和用于治疗再狭窄。

[0059] EGF 受体在细胞增殖和迁移中的作用

[0060] 使用 EGF Gen 缀合物将金雀异黄素(Gen)(5,7,4'-三羟基异黄酮)(存在于大豆中的天然存在的酪氨酸激酶抑制剂(Aikya 等人,1987,J.Biol.Chem,262:5592-5595;Uckun 等人,1995,Science267:886-891))靶向乳腺癌细胞中的 EGF 受体/PTK 复合物导致 EGF 受体酪氨酸激酶和与 Src 家族 PTK 结合的 EGF 受体的显著抑制(Uckun 等人,1998,Clinical Cancer Research,4:901-912)。

[0061] 增殖性血管平滑肌细胞也表达高水平的 EGF 受体(Saltis 等人,1995,Atherosclerosis,118:77-87)。此外,再狭窄的非侵袭性小动物模型证明新内膜的肌成纤维细胞在被分析的 8 只小鼠的 8 只(100%)中是 EGF 受体阳性的(Trieu 等人,2000,J.Cardiovasc.Pharmacology,35:595-605),所述再狭窄模型使用光敏化玫瑰红诱导对 C57B1/6 小鼠的股动脉的血管损伤,从而导致模拟冠状动脉的 PTCA 后再狭窄的新内膜超常增生。值得注意的是,使用抗 EGF 受体抗体对受伤的股动脉的新内膜的染色比对未受伤的股动脉的中膜和/或内膜的染色更强(Trieu 等人,2000,J.Cardiovasc.Pharmacology,35:595-605)。在概念实验的证明中,EGF 金雀异黄素经显示在该再狭窄小鼠模型中是有效的(Trieu 等人,2000,J.Cardiovasc.Pharmacology,35:595-605)。

[0062] 这些发现表明 EGF 受体功能和 EGF 受体结合的信号转导事件可能是促成血管损伤后新内膜超常增生的肌成纤维细胞的迁移和增殖所必需的。因此推测血管平滑肌细胞上的 EGF 受体可能是使用 EGF 受体定向的酪氨酸激酶抑制剂进行的再狭窄预防的合适的靶。近年来已显示多伴侣分子(multichaperone)热激蛋白(Hsp)90 介导许多种蛋白包括 EGF R 的成熟和稳定性(Zhang 等人(2004)J.Mol.Med.82:488-499.)。本发明化合物,特别是格尔德霉素的衍生物和类似物是 HSP90 的有效抑制剂,从而用于减少细胞的增殖和迁移和用于

再狭窄的治疗。

[0063] 聚合物和装置的涂层

[0064] 可通过许多方法例如由 Hossainy 等人 (美国专利 6, 153, 252) 描述的方法将药物装载在支架或其他合适的医疗装置上。

[0065] 可用于本申请中的涂层的成膜聚合物可以是可吸收的或不可吸收的并且必须是生物相容的,以使对血管壁的刺激减少至最小。所述聚合物,依赖于想要的释放速率或想要的聚合物的稳定程度,可以是非降解性的或生物可吸收的,生物可吸收的聚合物是优选的,因为,与非降解性聚合物不同,其在植入后不长期存在,从而不引起任何不利的、慢性局部反应。此外,生物可吸收的聚合物不存在这样的风险,即在一段较长的时期内存在由生物环境的应力引起的支架和涂层之间的粘附丧失,这可使涂层脱离从而甚至在支架被包入组织后带来进一步的问题。

[0066] 可使用的合适的成膜生物可吸收的聚合物包括聚合物,所述聚合物选自脂肪族聚酯、聚(氨基酸)、共聚(醚酯)、聚亚烷基草酸酯、聚酰胺、聚亚胺基碳酸酯、多正酯类、聚氧酯(polyoxaester)、聚氨基酯、包含酰胺基的聚氧酯、聚(酐)、聚磷腈、生物分子及其混合物。对于本发明的目的,脂肪族聚酯包括丙交酯(其包括乳酸 D-、L- 和内消旋丙交酯)、 ϵ 己内酯、乙交酯(包括羟乙酸)、羟基丁酸酯、羟基戊酸酯、对二氧六环酮、聚亚丙基碳酸酯(及其烷基衍生物)、1, 4- 二氧杂环庚烷(dioxepan)2 酮、1, 5- 二氧杂环庚烷 2 酮、6, 6- 二甲基 1, 4- 二噁英 -2- 酮的均聚物和共聚物及其聚合物的混合物。对于本发明,聚(亚胺基碳酸酯)包括由 Kemnitzer 和 Kohn, 在 Handbook of Biodegradable Polymers, 由 Domb, Kost 和 Wisemen 编著, Hardwood Academic Press, 1997, pages 251-272 中描述的聚(亚胺基碳酸酯)。对于本发明,共聚(醚酯)包括 Journal of Biomaterials Research, 第 22 卷, 第 993-1009 页, 1988 由 Cohn 和 Younes 和 Cohn, Polymer Preprints (ACS Division of Polymer Chemistry) 第 30(1) 卷, 第 498 页, 1989 (例如 PEO/PLA) 中描述的共聚醚酯。对于本发明,聚亚烷基草酸酯包括美国专利 4, 208, 511、4, 141, 087、4, 130, 639、4, 140, 678、4, 105, 034 和 4, 205, 399 中描述的聚亚烷基草酸酯, 所述专利在此引用作为参考。聚磷腈, 基于共聚-、三聚- 和更多混合单体的、由 L 丙交酯、D, L 丙交酯、乳酸、乙交酯、羟乙酸、对二氧六环酮、聚亚丙基碳酸酯和 ϵ 己内酯制备的聚合物是例如由 Allcock in The Encyclopedia of Polymer Science, 第 13 卷, 第 31-41 页, Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 1988 和 由 Vandorpe, Schacht, Dejardin 和 Lemmouchi in the Handbook of Biodegradable Polymers, 由 Domb, Kost 和 Wisemen 编著, Hardwood Academic Press, 1997, 第 161-182 页(其在此引用作为参考)描述的聚合物。聚酐是来自式 $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ (其中 m 是在 2 至 8 的范围内变动的整数)的二酸及其与多至 12 个碳的脂肪族 α 、 ω 二酸的共聚物。在下列美国专利 5, 464, 929、5, 595, 751、5, 597, 579、5, 607, 687、5, 618, 552、5, 620, 698、5, 645, 850、5, 648, 088、5, 698, 213 和 5, 700, 583 (其在此引用作为参考) 中的一个或多个专利中描述了聚氧杂酯(polyoxaesters)、聚氧杂酰胺(polyoxaamides) 和包含胺基和 / 或酰氨基的聚氧酯。多正酯类是例如由 Heller 在 Handbook of Biodegradable Polymers, 由 Domb, Kost 和 Wisemen 编著, Hardwood Academic Press, 1997, 第 99-118 页(其在此引用作为参考)中描述的多正酯类。对于本发明,成膜多聚体生物分子包括可在人体中酶促降解或在人体中通过水解降解的天然发生

的物质,例如血纤蛋白、血纤蛋白原、胶原、弹性蛋白和可吸收的生物相容性多糖例如壳聚糖、淀粉、脂肪酸(及其酯)、葡萄糖聚糖(glucosoglycan)和透明质酸。

[0067] 也可使用具有相对低的慢性组织反应的合适的成膜非降解性聚合物例如聚氨基甲酸酯、硅酮、聚(甲基)丙烯酸酯、聚酯、聚烷基氧化物(聚环氧乙烷)、聚乙烯醇、聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮以及水凝胶例如由交联的聚乙烯吡咯烷酮和聚酯形成的水凝胶。如果其他聚合物可溶解、固化或在支架上聚合那么也可使用其。这些聚合物包括聚烯烃、聚异丁烯和乙烯 α 烯烃的共聚物;丙烯酸酯聚合物(例如异丁烯酸酯)和共聚物、乙烯基卤化物聚合物(vinyl halide polymer)和共聚物,例如聚氯乙烯;聚乙烯醚,例如聚乙烯基甲基醚;聚偏乙烯卤化物例如聚偏氟乙烯和聚偏氯乙烯;聚丙烯腈、聚乙烯酮;聚乙烯芳香化合物例如聚苯乙烯;聚乙烯酯例如聚乙酸乙烯酯;乙烯单体之间以及与烯烃的共聚物,例如乙烯甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS树脂和乙烯乙酸乙烯酯共聚物;聚酰胺,例如尼龙66和聚己内酰胺;醇酸树脂;聚碳酸酯;多聚甲醛;聚酰亚胺;聚醚;环氧树脂;聚氨酯;人造丝;三醋酸纤维人造丝、纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素;赛璐玢;硝酸纤维素;丙酸纤维素;纤维素醚(例如,羧甲基纤维素和羟烷基纤维素);及其混合物。本申请的聚酰胺也可包括式 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ 和 $\text{NH}(\text{CH}_2)_x\text{NHCO}(\text{CH}_2)_y\text{CO}$ 的聚酰胺,其中 n 优选地是6至13中的整数; x 是在6至12的范围内变动的整数; y 是在4至16的范围内变动的指数。上面提供的目录是举例说明性的而非限定性的。

[0068] 用于涂敷的聚合物必须是成膜聚合物,所述聚合物具有高至足以是非蜡状或发粘的分子量。所述聚合物也必须附着至支架且在沉积在支架上后不容易变形而被血液动力应力移位。所述聚合物分子量应当高至足以提供足够的韧性,从而使该聚合物在支架的操作或张开过程中不被擦掉且在支架的展开过程中必须不破裂。用于本发明的聚合物的熔点应当具有高于 40°C ,优选地高于大约 45°C ,更优选地高于 50°C 和最优选地高于 55°C 的熔化温度。

[0069] 用于本申请的优选涂层是生物可吸收的弹性体,更优选地脂肪族聚酯弹性体。在适当的比例中,脂肪族聚酯共聚物是弹性体。弹性体提供了有利方面,即其倾向于很好地附着至金属支架且可经受显著的变形而不破裂。当展开被包被的支架时,涂层的高伸张度和良好的附着力提供了优于其他聚合物涂层的表现。合适的生物可吸收的弹性体的实例描述于美国专利5,468,253,其在此引用作为参考。优选地,基于脂肪族聚酯的生物可吸收的生物相容性弹性体,包括但不限于选自 ϵ -己内酯和乙交酯(优选地具有从大约35:65至大约65:35,更优选地45:55至35:65的 ϵ -己内酯对乙交酯的摩尔比)的弹性体共聚物、 ϵ -己内酯和丙交酯(包括L-丙交酯、D-丙交酯、其混合物或乳酸共聚物)(优选地具有从大约35:65至大约90:10和更优选地从大约35:65至大约65:35和最优选地从大约45:55至30:70或从大约90:10至大约80:20的 ϵ -己内酯对丙交酯的摩尔比)的弹性体共聚物、对二氧环己酮(1,4-二噁英-2-酮)和丙交酯(包括L-丙交酯、D-丙交酯和乳酸)(优选地具有大约40:60至大约60:40的对二氧环己酮对丙交酯的摩尔比)的弹性体共聚物、 ϵ -己内酯和对二氧环己酮(优选地具有从大约30:70至大约70:30的 ϵ -己内酯对对二氧环己酮摩尔比)的弹性体共聚物、对二氧环己酮和聚亚丙基碳酸酯(优选地具有从大约30:70至大约70:30的对二氧环己酮对聚亚丙基碳酸酯的摩尔比)的弹性体共聚物、聚亚丙基碳酸酯和乙交酯(优选地具有大约从30:70到70:30的聚亚丙基碳酸酯对乙交酯的摩尔比)的弹

性体共聚物、聚亚丙基碳酸酯和丙交酯(包括 L 丙交酯、D 丙交酯、其混合物或乳酸共聚物)(优选地具有从大约 30:70 至大约 70:30 的聚亚丙基碳酸酯对丙交酯的摩尔比)的共聚物及其混合物。如本领域内熟知的,这些脂肪族聚酯共聚物具有不同的水解速率,因此,弹性体的选择可部分地基于涂层吸附的要求。例如,ε 己内酯共聚乙交酯共聚物(分别为 45:55 的摩尔百分比)膜在模拟的生理缓冲液中 2 周后丢失 90% 的其初始强度,而 ε 己内酯共聚丙交酯共聚物(分别为 40:60 摩尔百分比)在相同的缓冲液中 12 和 16 周之间丢失其所有强度。可使用快速水解和慢速水解聚合物的混合物调节强度保持的时间。

[0070] 优选的生物可吸收的弹性体聚合物应当具有从大约 1.0dL/g 至大约 4dL/g 的固有粘度、优选地从大约 1.0dL/g 至大约 2dL/g 的固有粘度和最优选地从大约 1.2dL/g 至大约 2dL/g 的固有粘度,所述粘度是在 25℃ 下在每分升 0.1 克(g/dL)的在六氟异丙醇(HFIP)中配制的聚合物的溶液中确定的。

[0071] 选择溶剂以使聚合物的粘度、沉积水平、药物的溶解度、支架的湿润和溶剂的蒸发速率存在适当的平衡,从而恰当地包被支架。在优选的实施方案中,选择所述溶剂以使药物和聚合物在溶剂中都是可溶的。在一些情况下,必须选择溶剂以使涂层聚合物可溶于该溶剂和以使药剂分散在该溶剂的聚合物溶液中。在该情况下,选择的溶剂必须能够悬浮药物的小颗粒而不使其凝聚或团聚成当使用时可阻塞支架的缝隙的颗粒聚积物。尽管目的是在加工过程中使溶剂从涂层中完全干燥,但极为有利的是所述溶剂是无毒性、无致癌性和对环境无害的。也可使用混合溶剂系统控制粘性和蒸发速率。在所有情况下,溶剂必须不与药物反应或使其失活或不与涂层聚合物反应。优选溶剂包括但不限于:丙酮、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、甲苯、二氯甲烷、氯仿、1,1,2-三氯乙烷(TCE)、各种氟利昂、二噁烷、乙酸乙酯、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基乙酰胺(DMAC)。

[0072] 成膜生物相容性聚合物涂层通常用于减少通过支架的血液的局部湍流以及有害的组织反应。所述涂层也可用于对支架放置的位置施用药物活性物质。一般地,置于支架上的聚合物涂层的量可随聚合物和支架的设计以及涂层的预期效果变化而变化。作为指导方针,涂层的量可在大约 0.5 至大约 20% 的包被后的支架总重量的范围内变动,优选地在大约 1 至 15% 的范围内变动。依赖于要使用的聚合物的量,可以一个或多个包被步骤进行聚合物涂层。不同的聚合物也可用于支架涂层中的不同层。事实上,使用稀释的第一涂层溶液作为底涂层以提高随后涂层(其可包含药物活性物质)的粘附性是非常有利的。

[0073] 此外,表面涂层可用于延迟药物的释放,或其可用作递送不同药物活性物质的基质。支架上的表面涂层的量可变化,但通常低于大约 2000 μg,优选地表面涂层的量将在大约 10 μg 至大约 1700 μg 的范围内变动,最优选地在大约 300 μg 至大约 1600 μg 的范围内变动。快速和慢性水解共聚物的涂层的分层可用于阶段性释放药物或控制置于不同层中的不同药剂的释放。聚合物混合物也可用于控制不同药物的释放速率或提供想要的涂层平衡(例如,弹性、刚性等)和药物递送特征(例如,释放特征谱)。在溶剂中具有不同溶解度的聚合物可用于建立可用于递送不同药物或控制药物的释放特征谱的不同聚合物层。例如因为 ε 己内酯共聚丙交酯弹性体可溶于乙酸乙酯而 ε 己内酯共聚乙交酯弹性体不溶于乙酸乙酯。可使用乙酸乙酯作为溶剂制备的涂层溶液,用 ε 己内酯共聚乙交酯弹性体包被覆盖包含药物的 ε 己内酯共聚乙交酯弹性体的第一层。此外,共聚物内不同的单体比例、聚合物结构或分子量可导致不同的溶解度。例如,45/55 ε 己内酯共聚乙交酯在室温下溶于丙酮,

而相似分子量的 35/65 ϵ 己内酯共聚乙交酯共聚物基本上不溶于按重量计算 4% 的溶液中。第二涂层(或多个另外的涂层)可用作最外层以延迟第一层中包含的药物的药物递送。可选择地,所述第二层可包含不同的药物,从而提供连续的药物递送。可通过改变第一聚合物的层然后改变其他层来提供不同药物的多层。正如本领域技术人员容易认识到的,可使用许多分层方法提供需要的药物递送。

[0074] 涂层

[0075] 可通过将一种或多种治疗剂与涂层聚合物混合在涂层混合物中来配制涂层。所述治疗剂可以以液体、细分的固体或任何其他合适的物理形式存在。任选地,所述混合物可包含一种或多种添加剂例如,无毒辅助物质例如稀释剂、载体、赋形剂、稳定剂等。其他合适的添加剂可与聚合物和药物活性剂或化合物一起配制。例如,可向生物相容性疏水涂层中加入选自前面描述的生物相容性成膜聚合物的亲水性聚合物,从而改变释放特征谱(或可向亲水性涂层中加入疏水性聚合物以改变释放特征谱)。一个实例是向脂肪族聚酯涂层中加入选自聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素及其组合的亲水性聚合物以改变释放特征谱。可通过监测治疗剂在体外和 / 或体内的释放特征谱确定合适的相对量。

[0076] 涂层应用的最佳条件是在聚合物和药物具有共同的溶剂时。这提供了作为真溶液的湿涂层。不太想要的,但仍然可用的是包含药物的涂层,所述药物以固体形式分散在配制于溶剂中的聚合物溶液中。在分散条件下,必须注意确保分散的药物粉剂的颗粒大小(原始的粉剂大小及其聚集物以及结块的大小两者)小至足以不产生不规则的涂层表面或需要保持没有涂层的支架的缝隙。在将分散相用于支架且我们想要提高涂层表面的光滑度或确保所有的药物颗粒完全封装在聚合物中时,或在我们可能想要减慢在分散相或溶液中沉积的药物的释放速率时,我们可使用用于提供药物的持续释放的相同聚合物的或进一步限制药物扩散出涂层的另一种聚合物的纯(只含聚合物)表面涂层。可通过前面描述的使用紧轴(mandrel)的浸渍涂敷或通过喷雾涂敷来涂敷表面涂层(在喷雾涂敷期间涂层的丢失对于纯表面涂层问题不大,因为未包含昂贵的药物)。如果药物比聚合物更容易溶于涂层溶剂且沉积药物之前纯涂层再溶解,那么表面涂层的浸渍涂敷可能产生问题。可能必需限制浸渍花费的时间,这样药物就不会被抽提至无药物的浴液中。干燥应当快速,这样之前沉积的药物就不会完全扩散入表面涂层。通过浸渍涂敷或喷雾涂敷或刷涂或浸渍 / 旋转涂敷或其组合将聚合物 / 药物混合物涂敷在支架表面,然后使溶剂蒸发留下膜从而使药物包含在聚合物内。

[0077] 医疗装置的涂层中的治疗剂的量将依赖于所用的特定药物、包含治疗剂的医疗装置和被治疗的医疗状况。一般地,代表性的治疗剂的量按涂层重量计算为大约 0.0001% 至大约 70%, 更具代表性地为大约 0.0001% 至大约 60%, 最具代表性地为大约 0.0001% 至大约 45%。也可使用更低的治疗剂的量,例如按涂层重量计算为大约 0.0001% 至大约 30%。

[0078] 聚合物是生物相容的(例如,不引起任何不利的组织反应或促进附壁血栓的形成)和可降解的,例如基于内酯的聚酯或共聚酯,例如,聚交酯化合物、聚己酸内酯-乙交酯、多正酯类、聚酐;聚氨基酸;多糖;聚磷腈;聚(醚-酯)共聚物,例如,PEO PLLA 或其混合物。非吸收性生物相容性聚合物也是合适的候选物。聚合物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(羟乙基甲基丙烯酸

甲酯(poly(hydroxyethyl methacrylate)、聚乙烯吡咯烷酮；聚氨基甲酸酯；氟化聚合物例如聚四氟乙烯；上述聚合物中任一种的纤维素酯和共聚物也是合适的。总之，本领域中描述的用于包被在医疗装置上的聚合物适合用于本申请。

[0079] 无聚合物涂层

[0080] 聚合物可能并非总是必需的，如在将装置例如支架(其主体结构经修饰从而包含微孔或通道)浸入治疗剂的溶液进行足够的时间以使溶液渗透入小孔的情况下就不需要聚合物，所述治疗剂溶液的浓度在 0.001wt% 至饱和的范围内变动，该溶液配制于有机溶剂例如丙酮、二氯甲烷或其他溶液剂中。也可浓缩浸渍溶液以改善装载效率。在已使溶剂蒸发后，将支架短暂地浸入新配制的溶剂中以除去多余的结合在表面的药物。将选自第一实验方法中确定的任一聚合物的溶液如上所述用于支架。该聚合物的外层将起着药物释放的扩散控制器的作用。

[0081] 包含药剂的涂层中使用的聚合物的量和类型将依赖于需要的释放特征谱和所用的药物的量的变化而变化。所述产物可包含相同或不同的聚合物(具有不同的分子量)的混合物以为给定的制剂提供想要的释放特征谱或一致性。

[0082] 可吸收聚合物在与体液(包括血液等)接触后，立即进行渐进降解(主要通过水解)，同时伴随着分散的药物的持久和长时间释放(与从等渗盐溶液的释放相比)。非吸收性和可吸收性聚合物可通过扩散释放分散的药物。这可导致有效量(例如， $0.001 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 分钟至 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 分钟)的药物的延长递送(例如，1 至 2,000 小时，优选地 2 至 800 小时)。可针对接受治疗的患者、病痛的严重度、处方医生的判断等来定制剂量。

[0083] 可在体外和体内模型中检测药物和聚合物的个体制剂以获得想要的药物释放特征谱。例如，可用包被在支架上的和置于搅动或循环的流体系统(例如 PBS4% 牛血清白蛋白)的聚合物(或混合物)配制药物。可采集循环流体的样本以确定(例如通过 HPLC)释放特征谱。可在合适的猪系统中建立药物化合物从支架涂层至腔内壁内的释放模型。然后通过合适方法例如通过在特定的时间上采集样品然后就药物浓度(使用 HPLC 检测药物浓度)测定样品来监控药物释放特征谱。可使用由 Hanson 和 Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA85:3184-3188(1988) 描述的 ^{111}In -血小板成像(^{111}In -platelet imaging)方法在动物模型中建立血栓形成模型。按照该方法或相似的方法，本领域技术人员能够配制许多种支架涂层制剂。

[0084] 被递送的药物

[0085] 所述涂层可用于递送治疗剂和药剂，特别是药剂的疏水性类似物或前体药物，包括但不限于：抗增殖/抗有丝分裂剂包括天然产物例如长春花生物碱(例如，coclchicines、长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、紫杉烷类(例如，紫杉醇、多西他奇)、埃博霉素、考布他汀、表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxin)(例如，依托泊苷、替尼泊苷)、喜树碱、抗生素(例如，更生菌素(放线菌素 D)、柔红霉素、阿霉素和伊达比星)、格尔德霉素、格尔德霉素(例如，格尔德霉素、17AAG)、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博来霉素、光辉霉素(光神霉素)和丝裂霉素 C、酶(例如，L-门冬酰胺酶)；抗增殖的/抗有丝分裂烷化剂，例如，氮芥(例如，双氯乙基甲胺、环磷酰胺和类似物、美法兰、瘤可宁)、氮丙啶和安替比林甲胺甲烷(methylmelamines)(例如，六甲密胺和塞替派)、烷基磺酸盐类、白消安、亚硝基脲(卡莫司汀(BCNU)和类似物、链脲佐菌素)、trazenes dacarbazine(DTIC)；抗增殖的/抗

有丝分裂的抗代谢物例如叶酸类似物（甲氨喋呤）、嘧啶类似物（例如，氟尿嘧啶、氟尿嘧啶脱氧核苷和阿糖胞苷）、嘌呤类似物和相关抑制剂（例如，巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和 2- 氯脱氧腺苷（2- 氯脱氧腺苷））；表皮生长因子 EGF 抑制剂、铂配位络合物（例如，顺铂、碳铂）、甲基苄肼、羟基脲、邻氯苯对氯苯二氯乙烷、氨鲁米特；激素（例如，雌激素）；抗凝血剂（例如，肝素、合成肝素盐和凝血酶的其他抑制剂）；纤维蛋白溶解剂（例如，组织纤维蛋白溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶）；抗血小板的：（例如，阿司匹林、双嘧达莫、抵克力得、氯吡格雷、阿昔单抗）；antimigratory；抑制分泌的试剂（例如，breveldin）；抗炎药：例如肾上腺皮质类固醇（皮质醇、可的松、醋酸氟氢可的松、强的松、泼尼松龙、6 α -甲基强的松龙、曲安奈德、倍他美松和地塞米松）、非甾体试剂（水杨酸衍生物例如，阿司匹林；对氨基苯酚衍生物例如，对乙酰氨基酚；吲哚和茚乙酸类（例如，吲哚美辛、舒林酸和依托度酸）、杂芳基醋酸（例如，托麦汀、双氯芬酸和痛力克）、芳基丙酸（例如，依布洛芬和衍生物）、邻氨基苯甲酸（例如，甲氯芬那酸）、烯醇式酸（吡罗昔康、替诺昔康、苯丁唑酮和 oxyphenthatrazone）、萘丁美酮、金化合物（例如，金诺芬、硫代葡萄糖金、硫代苹果酸金钠）；免疫抑制剂：（例如，环孢霉素 A、他克莫司（免疫抑制剂 FK506）、西罗莫司（雷帕霉素）、硫唑嘌呤、麦考酚酸莫酯（mycophenolate mofetil））；生成血管的：血管内皮生长因子（VEGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）；一氧化氮供体；反义寡核苷酸及其组合。

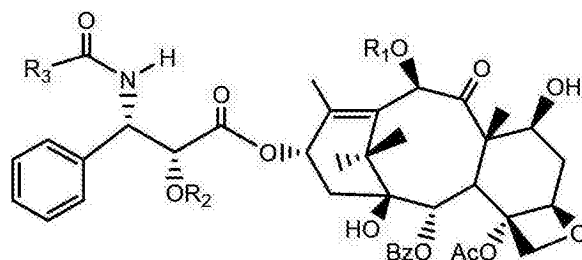
[0086] 下列实例进一步举例说明了本发明,但当然不应当以任何方式解释为对其范围的限定。

[0087] 实施例 1

[0088] 紫杉烷类和类似物

[0089] 下列紫杉烷类和类似物是适合用于支架或其他医疗装置上的本发明化合物。

[0090]



[0091] 紫杉醇: $R_1=Ac$, $R_2=H$, $R_3=Ph$

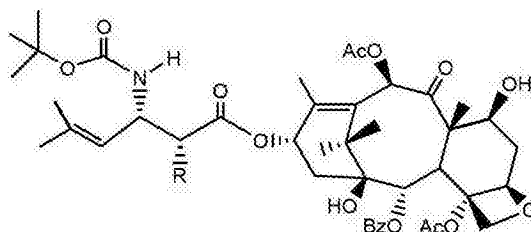
[0092] 化合物 1: $R_1=Ac$, $R_2=COPh$, $R_3=Ph$

[0093] 多西他奇 1: $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=OtBu$

[0094] 化合物 2: $R_1=H$, $R_2=COPh$, $R_3=OtBu$

[0095] 化合物 3: $R_1=H$, $R_2=CO(CH_2)_4CH_3$, $R_3=OtBu$

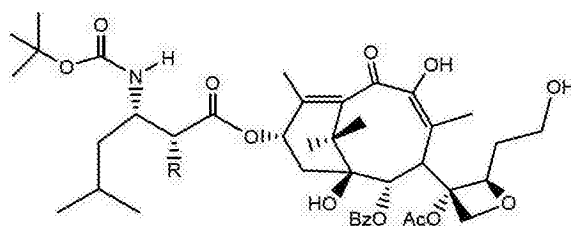
[0096]



[0097] 化合物 4

[0098] 或

[0099]



[0100] 化合物 5

[0101] 除了化合物 4 和 5 外, 由本发明提供其类似物, 其中 R 可以是 OH、OCOPh 或 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 。

[0102] 实施例 2

[0103] 2' 苯甲酰多西他奇 (2) 的制备

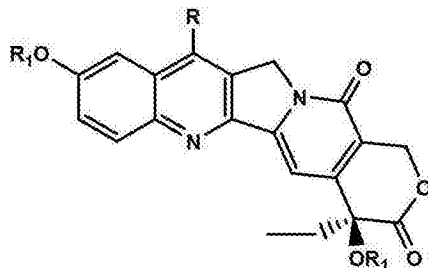
[0104] 此处提供本发明的紫杉烷类的一种合成的实施例。向二氯甲烷中配制的多西他奇 (201mg, 0.25mmol) 溶液 (6mL) 中加入三乙胺 (42 μL , 0.30mmol), 然后在, 0°C 下加入苯甲酰氯 (29 μL , 0.25mmol)。在室温下搅拌该混合物 2 小时, 之后 TLC 显示起始物质的消失。在通过加入饱和的碳酸氢钠溶液猝灭反应后, 用乙醚萃取所述混合物。用盐水洗涤有机层, 通过无水硫酸镁进行干燥、过滤和在真空中浓缩。用快速硅胶柱层析 (己烷:DCM, 1:1) 纯化残余物以提供白色泡沫状产物 (181mg, 80%)。 ^1H NMR(CDC13, 500MHz): δ 8.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.45 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.25 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.58-5.45 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 4.94 (dd, $J=9.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.27 (dd, $J=10.9, 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。ESI MS: $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{NO}_{15}\text{Na}$ (M+Na) $^{+}$ 计算值: 934。实测值: 934。

[0105] 实施例 3

[0106] 喜树碱和类似物

[0107] 下列喜树碱和类似物是适合用于支架或其他医疗装置上的本发明化合物。在美国专利申请 60/532, 231 和 60/531, 941 以及 PCT 专利申请 PCT/US04/43719 和 PCT/US04/43978 中描述的这些类似物也引用作为参考。

[0108]

[0109] 化合物 3 $R=\text{H}$; $R_1=\text{H}$ [0110] 化合物 6 $R=\text{Et}$; $R_1=\text{H}$ [0111] 化合物 7 $R=\text{H}$; $R_1=\text{COCH}_2\text{CH}_3$

- [0112] 化合物 8R=H; $R_1=\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
[0113] 化合物 9R=H; $R_1=\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$
[0114] 化合物 10R=H; $R_1=\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_x$
[0115] 化合物 11R=H; $R_1=\text{COCH}_2\text{NH}-\text{COOtBu}$
[0116] 化合物 12R=H; $R_1=\text{COCH}_2\text{OMe}$
[0117] 化合物 13R=H; $R_1=\text{COCH}_2\text{NH}_2$
[0118] 化合物 14R=H; $R_1=\text{COPh}$
[0119] 化合物 15R=Et; $R_1=\text{COCH}_2\text{CH}_3$
[0120] 化合物 16R=H; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
[0121] 化合物 17R=Et; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
[0122] 化合物 18R=Et; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
[0123] 化合物 19R=Et; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
[0124] 化合物 20R=Et; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$
[0125] 化合物 21R=Et; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
[0126] 化合物 22R=H; $R_1=\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$
[0127] 实施例 4

[0128] 喜树碱 10, 20-DI O 己酸酯 (10) 的制备

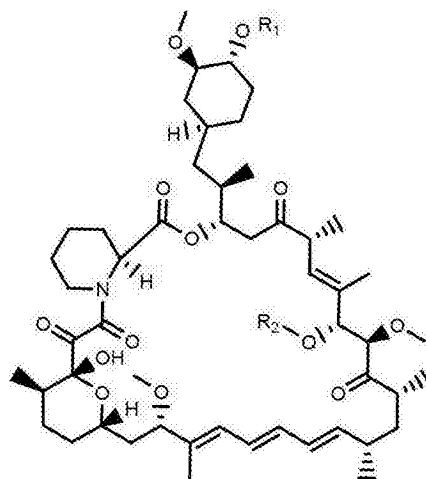
[0129] 此处提供了本发明的喜树碱类的任一种的合成的实例。在室温下, 在搅拌的条件下向圆底烧瓶中加入 10 羟基喜树碱 (1.8g, 4.94mmol)、己酸酐(hexanoic anhydride) (50mL) 和少数几滴浓硫酸。在大约 100 °C 下搅拌反应混合物过夜 (大约 15 小时)。在冷却至室温后, 在搅拌的条件下逐步地将混合物倒入 300mL 石油醚中。在将混合物搅拌大约 45 分钟后, 通过过滤收集沉淀并用二氯甲烷和 5%NaHCO₃ 进行分离。用盐水洗涤有机层, 通过 Na₂SO₄ 进行干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩。通过使用四氢呋喃 / 二氯甲烷 (5-10%) 洗脱进行快速硅胶柱层析来纯化残余物, 从而提供白色固体状的想要的产物 (2.4g, 86%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 0.83 (t, J=7.5Hz, 3H)、0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.96 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.31 (m, 4H)、1.40 (m, 4H)、1.64 (m, 2H)、1.79 (m, 2H)、2.13 (dq, J=14.0, 7.5Hz, 1H)、2.26 (dq, J=14.0, 7.5Hz, 1H)、2.48-2.39 (m, 2H)、2.63 (t, J=7.5Hz, 2H)、5.25 (d, J=3.3Hz, 2H)、5.38 (d, J=17.2, 1H)、5.64 (d, J=17.2, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.55 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H)、7.66 (d, J=2.5Hz, 1H)、8.18 (d, J=9.1Hz, 1H)、8.31 (s, 1H); (C₃₂H₃₆N₂O₇+H)⁺ 和 (C₃₂H₃₆N₂O₇+Na)⁺ 的计算值 : 561 和 583。实测值 : 561 和 583。

[0130] 实施例 5

[0131] 雷帕霉素和类似物

[0132] 下列雷帕霉素和类似物是适合用于支架或其他医疗装置上的本发明化合物。

[0133]



[0134] 雷帕霉素 : $R_1=R_2=H$

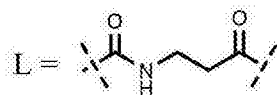
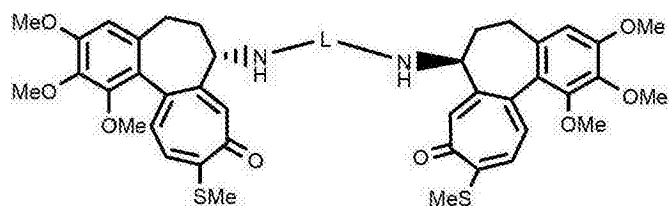
[0135] 化合物 23: $R_1=H$, $R_2=COPh$

[0136] 实施例 6

[0137] 秋水仙素和类似物

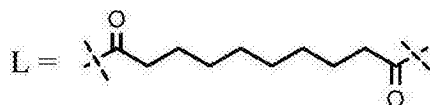
[0138] 本发明的医疗装置在其上包含秋水仙素类似物。最优选的是二聚体结构。下列二聚体是适合用于支架或其他医疗装置上的本发明化合物。

[0139]



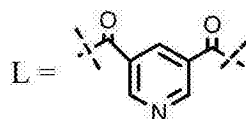
[0140] 化合物 24

[0141]



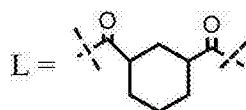
[0142] 化合物 25

[0143]



[0144] 化合物 26

[0145]



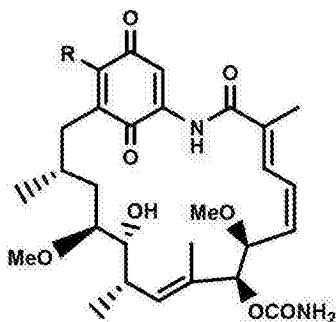
[0146] 化合物 27

[0147] 实施例 7

[0148] 格尔德霉素和类似物

[0149] 下列格尔德霉素抗生素、格尔德霉素和类似物是适合用于支架或其他医疗装置的本发明化合物。在 Tian 等人 (Bioorganic and Medicinal Chemistry 2004, 12, 5317-5329) 的出版物中公开的这些化合物也引用作为参考。

[0150]



[0151] 格尔德霉素 :R=OMe

[0152] 17-AAG:R=NHCHCH₂

[0153] 化合物 28:R=NH(CH₂)₆CH₃

[0154] 化合物 29:R=N(CH₂)₅

[0155] 化合物 30:R=NCH₂CHCH₃

[0156] 化合物 31:R=NHCH(CH₃)(CH₂)₄CH₃

[0157] 实施例 8

[0158] 17- 甲基氮丙定基 -17- 脱甲氧基格尔德霉素 (30) 的制备

[0159] 此处提供本发明的格尔德霉素中的一种的合成的实例。向火焰干燥的三口烧瓶中加入格尔德霉素 (425mg, 0.75mmol) 和无水 THF (40mL)。在氩的气氛下逐滴向该溶液中加入 2- 甲基氮丙啶 (719 μL, 4.5mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 7 小时, 之后 TLC 显示起始物质消失。在旋转蒸发仪上浓缩反应混合物直至干燥。将所得的呈褐色的油在 60℃ 溶解在 4mL 异丙醇中并在室温下保持至少 24 小时直至大多数想要的产物从溶剂中重结晶。通过玻璃移液器小心地移出上清液, 用冷乙醚洗涤固体并在真空下干燥以提供想要的产物 (400mg, 89.9%)。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz): δ 8.80 (brs, 1H)、7.27 (s, 1H)、6.93 (d, J=11.0Hz, 1H)、6.57 (t, J=11.1Hz, 1H)、5.89-5.81 (m, 2H)、5.19 (d, J=4.4Hz, 1H)、4.80 (brs, 2H)、4.32 (d, J=9.6Hz, 1H)、4.12 (s, 1H)、3.58-3.50 (m, 2H)、3.45-3.40 (m, 1H)、3.35 (s, 3H)、3.28 (s, 3H)、2.78-2.71 (m, 1H)、2.60-2.52 (m, 1H)、2.50-2.40 (m, 2H)、2.33-2.31 (m, 1H)、2.18 (d, J=5.9Hz, 1H)、2.02 (s, 3H)、1.60 (s, 3H)、1.46 (t, J=5.5Hz, 3H)、1.30-1.26 (m, 1H)、1.02-0.89 (m, 6H)、0.88 (t, J=6.8Hz, 1H)。ESI-MS:C₃₁H₄₃N₃O₈+Na (M+Na)⁺ 计算值:608. 实测值:608。

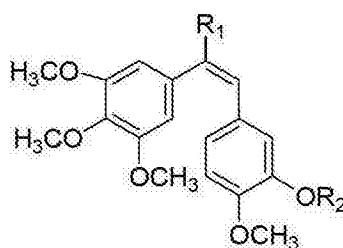
[0160] 实施例 9

[0161] 考布他汀和类似物的制备

[0162] 下列考布他汀和类似物是适合用于支架或其他医疗装置上的本发明化合物。合成考布他汀及其类似物。下面是合成的化合物的结构。在 Keira Gaukronger 等人 (The Journal of Organic Chemistry 2001, 66, 8135-8138) 的出版物中公开的这些化合物也引

用作为参考。

[0163]



[0164] 考布他汀 : $R_1=H$; $R_2=H$

[0165] 化合物 33: $R_1=COOH$; $R_2=H$

[0166] 化合物 34: $R_1=COOH$; $R_2=COCH_3$

[0167] 化合物 35: $R_1=H$; $R_2=COCH_3$

[0168] 化合物 36: $R_1=H$; $R_2=CO(CH_2)_4CH_3$

[0169] 化合物 37: $R_1=H$; $R_2=CO(CH_2)_{10}CH_3$

[0170] 化合物 38: $R_1=H$; $R_2=CO(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$

[0171] 化合物 39: $R_1=H$; $R_2=CO(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$

[0172] 实施例 10

[0173] 考布他汀 - 己酰酯 (36) 的制备

[0174] 此处提供了本发明的考布他汀的一种的合成的实例。向火焰干燥的圆底烧瓶中加入考布他汀 (0.19g, 0.60mmol) 和无水二氯甲烷 (10mL)。在氩气氛下加入三乙胺 (0.21mL, 1.51mmol), 然后将混合物冷却至 $0^{\circ}C$ 。加入己酰氯 (0.13mL, 0.91mmol) 并在 $0^{\circ}C$ 下搅拌混合物至室温过夜, 之后 TLC 显示起始物质的消失。加入乙酸乙酯, 然后用 5%NaHCO₃、水洗涤混合物, 干燥混合物 (Na₂SO₄), 然后浓缩, 从而产生残留物。通过在硅胶上进行柱层析 (洗脱剂: 0-20% 在己烷中配制的乙酸乙酯) 纯化残留物, 从而产生油状化合物 36 (0.24g, 97%): ¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.11 (1H, dd, J=8.51, J=2.13, H6'), 7.00 (1H, d, J=2.09, H2'), 6.84 (1H, d, J=8.51, H5'), 6.51 (2H, s, H2, 6), 6.47 (1H, d, J=12.23, H1a), 6.44 (1H, d, J=12.22, H1a'), 3.83 (3H, s, 4-OCH₃), 3.80 (3H, s, 4'-OCH₃), 3.71 (6H, s, 3, 5-OCH₃), 2.52 (2H, t, J=7.49, CH₂CO), 1.73 (2H, m, CH₂CH₂CO), 1.37 (4H, m, 2xCH₂), 0.91 (3H, t, J=6.94, CH₃); ESI-MS: (C₂₄H₃₀O₆Na) 计算值 437, 发现值 437 (MNa⁺); HPLC 保留时间 28.512 分钟, 99.63%。

[0175] 实施例 11

[0176] 本发明化合物的增加的疏水性

[0177] 为增加药物 (所述药物为从装置例如支架释放入血管壁或其他脉管或组织的壁的药物) 的渗透和驻留, 修饰几种药物以增加其疏水性。增加的疏水性导致对细胞壁的脂质组分和靶组织的其他组分的更强的结合, 产生更多的驻留, 从而延长和提高了例如抑制或预防细胞的增殖和迁移的活性, 所述细胞参与球囊腔内成形术和血管支架术后的再狭窄。通过从使用乙腈 (ACN)/ 水作为流动相的 C18HPLC 柱获得的相对洗脱时间测量本发明化合物的疏水性。洗脱时间越长, 化合物疏水性越高。还计算化合物的 LogP 值 - 值越高, 化合物的疏水性越强。下表显示本发明化合物的洗脱时间和 logP。

[0178]

母体化合物和疏水性类似物	HPLC 保持 时间(分钟)		LogP***
	条件 1*	条件 2*	
紫杉烷灰和类似物			
紫杉醇		10.5	4.55
多西他奇		9.0	4.20
化合物 1		22.7	6.90
化合物 2		22.3	6.55
化合物 3		25.6	6.44
化合物 4		23.2	3.19
化合物 5		11.0**	4.08
喜树碱和类似物			
1. 化合物 32	6.1	1.9	1.59
化合物 7	19.8	6.1**	3.24

[0179]

化合物 8	21.9		4.11
化合物 9	22.0		4.78
化合物 10	25.3		5.85
化合物 11	20.9		3.61
化合物 12	14.1		1.42
化合物 13	6.1		-0.41
化合物 14	22.9		6.06
化合物 6	7.8	2.2	2.26
化合物 15	20.8	9.3**	3.91
化合物 16			6.52
化合物 17		31.2	9.99
化合物 18		31.2	11.24
化合物 19		31.2	10.55
化合物 20		30.6	11.94
化合物 21		40.2	7.98
化合物 22		30.5	11.65
雷帕霉素和类似物			
雷帕霉素		25.6**	5.93
化合物 23 (苯甲酰雷帕霉素)		32.6**	8.50
秋水仙素和类似物			
化合物 24		12.8	5.93
化合物 25		19.3	8.5
化合物 26		11.6	5.75
化合物 27		9.1	6.74
格尔德霉素和类似物			

[0180]

格尔德霉素		10.8	-0.6
17AAG		14.9	0.01
化合物 28		14.9	1.67
化合物 29		23.9	-0.13
化合物 30		11.1/11.6	-0.37
化合物 31		30.3/30.7	1.57

[0181] 条件 1*

[0182] 流动相 -A: 乙腈

[0183] B: (30% 乙腈 : 70% 75mM 醋酸铵缓冲液 (pH6.4)) 和 5mMTBAP

[0184] A/B(0:100) 从 0 至 6 分钟 ; 至 A/B(100:0) 从 6 至 20 分钟 ; 在第 25 分钟至 A/B(0:100)

[0185] 流速 -0.8mL/ 分钟

[0186] 柱温度 -35° C

[0187] 条件 2*

[0188] 流动相 -A : 乙腈

[0189] B: 水

[0190] A/B(50 : 50) 从 0 至 10 分钟 ; 至 A/B(90 : 10) 从 10 至 30 分钟 ; 在第 40 分钟至 A/B(50 : 50)

[0191] 流速 -1mL/ 分钟

[0192] 柱温度 -35° C

[0193] ** 将柱温度设置在 70° C

[0194] *** 使用 www.molinspiration.com 上的 Molinspiration Property Calculation Services 计算 LogP。并用 CambridgeSoft Corporation 的 ChemDraw Ultra 计算格尔德霉素和类似物的 LogP。

[0195] 本发明化合物的驻留 / 洗脱时间清楚地显示, 与母体化合物 (例如紫杉醇、多西他奇、喜树碱、雷帕霉素、秋水仙素和格尔德霉素) 相比, 疏水性增加。

[0196] 实施例 12

[0197] 本发明的疏水性化合物对培养中的 MX-1 乳房肿瘤细胞的毒性活性

[0198]

母体化合物和疏水性类似物	对 MX-1 的细胞毒性, IC ₅₀ (uM) ****
紫杉烷类和类似物	
紫杉醇	73, 4, (0.5)

多西他奇	48, 8
化合物 1	30, (0. 9)
化合物 2	38, (1. 3)
化合物 3	2
喜树碱和类似物	
化合物 32	13
化合物 7	45
化合物 8	152
化合物 9	23
化合物 10	8
化合物 11	221
化合物 12	372
化合物 13	242
化合物 14	740
化合物 6	267
化合物 15	28

[0199]

化合物 16	4
化合物 17	2000
化合物 18	无活性
化合物 19	无活性
化合物 20	无活性
化合物 21	295

化合物 22	无活性
雷怕霉素和类似物	
雷怕霉素	27, (5)
化合物 23(苯甲酰雷怕霉素)	10
秋水仙素和类似物	
化合物 24	37, (21)
化合物 25	155, (39)
化合物 26	361, (83)
格尔德霉素和类似物	
格尔德霉素	0. 5
17AAG	3
化合物 28	20
化合物 30	0. 3
化合物 31	12. 8

[0200] () 内的数据表示药物的纳米颗粒白蛋白形式。

[0201] 实施例 13

[0202] 作为组织中持续性的替代指标的化合物对白蛋白的结合

[0203] 本发明化合物对蛋白白蛋白的结合的 K_b 用作本发明化合物对蛋白和细胞组分的结合亲和力的指标(参见下表)。更小的数表示更大的结合亲和力。

[0204]

母体化合物和疏水性类似物	白蛋白的结合, K_b (uM)
紫杉烷类和类似物	
紫杉醇	39. 8

多西他奇	5.45
化合物 1	103
化合物 2	8.8
化合物 4	85
化合物 5	279
喜树碱	
化合物 32	1201
化合物 6	484
雷帕霉素和类似物	
雷帕霉素	102
秋水仙素和类似物	
化合物 24	109
化合物 25	30
化合物 26	28
化合物 27	52

[0205] 实施例 14

[0206] 使用聚合物在装置上进行药物涂敷

[0207] 在丙酮或二氯甲烷中配制疏水性本发明的药物(例如格尔德霉素类似物、17-AAG、雷帕霉素类似物、紫杉烷类似物、秋水仙素类似物或喜树碱类似物)的溶液。将该溶液与聚合物媒介物溶液混合,从而产生在 0.001wt% 至 30wt% 范围内变动的药物终浓度。通过浸渍涂敷将所述聚合物/药物混合物涂敷于支架表面,然后使溶剂蒸发留下膜,从而使药物包含在支架上的聚合物内。

[0208] 实施例 15

[0209] 不使用聚合物在装置上进行药物涂层

[0210] 将医疗装置例如血管内支架浸入在有机溶剂中配制的浓度在 0.001-wt% 至饱和的范围内变动的格尔德霉素类似物、17-AAG、雷帕霉素类似物、紫杉烷类似物、喜树碱类似

物的溶液中,进行足够的时间以使溶液能够完全接触装置,所述有机溶剂是例如丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯或其他挥发性溶剂。之后取出装置并使溶剂蒸发。任选地,可在溶剂蒸发后,如上所述,将选自上面确定的任一种的聚合物的溶液用于支架。该聚合物的外层用作药物释放的扩散控制器。

[0211] 实施例 16

[0212] 使用可吸收聚合物的涂层

[0213] 将基于 45:55 摩尔百分比的 ϵ -己内酯和乙交酯的共聚物的可吸收弹性体(具有 1.58(0.1g/dL 在 25℃ 下于六氟异丙醇 [HFIP] 中配制的)的固有粘度)按重量计算以百分之五(5%)的浓度溶解在丙酮中,然后分开地按重量计算以百分之十五(15%)的浓度溶解在 1,1,2-三氯乙烷中。弹性体的合成描述于美国专利 5,468,253 中,其在此引用作为参考。也可使用上述其他合适的聚合物。可使用微热以增加溶解速度。可在有或没有药剂存在的情况下配制高浓度的涂层。通过在百分之五(5%)的溶液中浸渍涂敷同时将支架置于 0.032 英寸(0.81mm)直径的紧轴上来将只有聚合物的初始底涂层涂敷在 Guidant Multilink 2.5x15mm 支架上。从浸渍浴液中取出在其上具有支架的紧轴并在涂层干燥前在紧轴上沿长度以一个方向移动支架。该擦拭运动对陷于支架和紧轴之间的涂层产生了高剪应力。该高剪切率迫使涂层通过小孔向外切入从其形成支架的管中。该擦拭作用起着迫使涂层脱离小孔并使其保持清洁的作用。使“预涂敷的支架”在室温下风干。该底涂层大约为 100 微克的涂层。在 1-2 小时的风干后,再将该支架装在 0.0355 英寸(0.9mm)干净的紧轴上,然后将其浸入第二、浓缩的包被溶液中。该溶液可以是无药物的或可在涂层溶液中包含按重量计算大约百分之六(6%)的药物,此外包含按重量计算大约百分之十五(15%)的聚合物。重复浸渍和擦拭过程。将最终包被的支架风干 12 小时,然后置于 60℃ 的真空干燥箱(处于 30in. Hg 真空)中进行 24 小时干燥。该方法提供了具有大约 270 微克的聚合物和大约 180 微克的药物的包被的支架。

[0214] 此处引用的所有参考资料,包括出版物、专利申请和专利,以相同的程度引用作为参考,就如同各参考资料单个地和明确地表明以其全文在此处引用作为参考。

[0215] 除非在此另外指出或通过上下文清楚地否定,术语“一”和“一个”以及“此”和相似的指示物在描述本发明的上下文中(特别是下列权利要求的上下文中)的用途被解释为涵盖单数和复数。除非另外指出,术语“包含”、“具有”、“包括”被解释为开放式术语(即,表示“包括,但不限于”)。此处除非另外指出,此处的值的范围的详述只是意在用作单个地表示落在所述范围内的各分开的值的速记法,且将各分开的值包含入说明书中就如同其单个地在此引用一样。除非此处另外指出或通过上下文清楚地否定,可以任何合适的顺序进行此处描述的所有方法。除非另外声明,此处提供的任何和所有实施例或示例性语言(例如,“例如”)的用途只是意在更好地举例说明本发明而不对本发明的范围施以限定。本说明书中的非语言措辞应当解释为表示作为实施本发明所必需的任何非要求保护的成分(non-claimed element)。

[0216] 此处描述了本发明的优选实施方案,包括本发明者知道的用于进行本发明的最佳方法。在阅读上述描述后这些优选实施方案的变化对于本领域技术人员来说可变得显而易见。本发明者预期技术人员会适当使用这些变化,本发明者预计本发明可以除了如此处明确描述的方法外实施本发明。因此,本发明包括在由可适用的法律所允许的由其所附的权

利要求中引述的主题的所有改变和等同物。此外,除非此处另外指出或通过上下文清楚地否定,上述组成部分以其所有可能的变化的任何组合都包含在本发明中。