



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104363891 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 18

(21) 申请号 201380031003. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 08

A61K 9/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61F 2/915(2013. 01)

61/644, 720 2012. 05. 09 US

A61F 2/958(2013. 01)

13/834, 339 2013. 03. 15 US

A61M 25/10(2013. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/337(2006. 01)

2014. 12. 12

A61K 31/715(2006. 01)

A61K 31/727(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/040104 2013. 05. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/169879 EN 2013. 11. 14

(71) 申请人 库克医药技术有限责任公司

地址 美国印第安纳

(72) 发明人 J · E · 巴比克 G · B · 雪莉

A · R · 萨拉萨姆 C · 格拉贝里

A · R · 巴内特

(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 焦丽雅

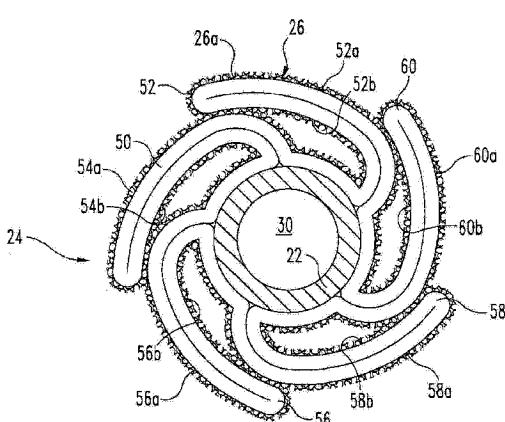
权利要求书4页 说明书17页 附图7页

(54) 发明名称

包含水不溶性治疗剂和添加剂的有涂层的医  
疗设备

(57) 摘要

一种医疗设备包括可植入结构以及包括水不  
溶性治疗剂和一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝  
素、葡聚糖和硫酸葡聚糖，及其生理学上可接受的  
盐的添加剂的涂层。一种或多种添加剂可以以有  
效提高水不溶性治疗剂从涂层中释放出来的速率  
的含量存在。可植入医疗设备结构可以是可膨胀  
结构，如气囊或支架。还描述了制备和使用这样的  
可植入医疗设备和涂层的方法。



1. 一种医疗设备,包括:  
具有表面的可植入医疗设备结构;和  
由表面携带并且包括以下物质的涂层:
  - (i) 水不溶性治疗剂;和
  - (ii) 一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖及其生理学上可接受的盐的添加剂。
2. 权利要求 1 的医疗设备,其中可植入医疗设备结构是可膨胀结构。
3. 权利要求 2 的医疗设备,其中可膨胀结构是气囊。
4. 权利要求 3 的医疗设备,其中气囊是血管成形术气囊。
5. 权利要求 3 或 4 的医疗设备,其中气囊具有折叠状态的气囊壁。
6. 权利要求 2 的医疗设备,其中可膨胀结构是支架。
7. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中水不溶性治疗剂是免疫抑制剂、抗增殖剂、微管稳定剂、再狭窄抑制剂或雷帕霉素的哺乳动物靶标的抑制剂。
8. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中水不溶性治疗剂是紫杉烷化合物。
9. 权利要求 8 的医疗设备,其中紫杉烷化合物是紫杉醇。
10. 权利要求 1 至 7 任一项的医疗设备,其中治疗剂是大环内酯免疫抑制剂。
11. 权利要求 10 的医疗设备,其中大环内酯抑制剂是西罗莫司、吡美莫司、他克莫司、依维莫司、佐他莫司、novolimus、myolimus、temsirolimus、deforolimus 或 biolimus。
12. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中涂层直接粘附于可植入医疗设备结构的表面上。
13. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中水不溶性治疗剂以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围的重量比包括在涂层中。
14. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中水不溶性治疗剂以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 2:1 范围的重量比包括在涂层中。
15. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中一种或多种添加剂包括肝素。
16. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中一种或多种添加剂以有效提高水不溶性治疗剂从涂层释放出来的速率的含量存在。
17. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中在 37°C 下在静止条件下浸入七(2,6-O-甲基)-β-环糊精的 0.2% 水溶液中时,一种或多种添加剂以有效提高水不溶性治疗剂从涂层释放出来的速率的含量存在。
18. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中水不溶性治疗剂是再狭窄抑制剂。
19. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中一种或多种添加剂包括肝素或其生理学上可接受的盐,具有约 2000 至约 40000 道尔顿范围的重均分子量。
20. 前述任一项权利要求的医疗设备,其中一种或多种添加剂包括肝素钠。
21. 一种医疗设备,包括:  
导管轴;  
安装在导管轴上的可充气气囊;和  
由可充气气囊携带并且包括以下物质的涂层:
  - (i) 水不溶性治疗剂;和

(ii) 一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖及其生理学上可接受的盐的添加剂。

22. 权利要求 21 的医疗设备,其中涂层直接粘附于可充气气囊的气囊壁上。

23. 权利要求 22 的医疗设备,其中:

水不溶性治疗剂是再狭窄抑制剂;和

再狭窄抑制剂以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围的重量比包括在涂层中。

24. 权利要求 21 至 23 任一项的医疗设备,其中:

水不溶性治疗剂是紫杉醇;

涂层包含约 1 微克 /mm<sup>2</sup> 至约 10 微克 /mm<sup>2</sup> 水平的紫杉醇;和

涂层包含低于紫杉醇水平的并且在约 0.05 至约 2 微克 /mm<sup>2</sup> 范围的肝素钠。

25. 一种医疗设备,包括:

具有表面的可植入医疗设备结构;和

由表面携带的并且包括以下物质的涂层:

(i) 紫杉醇或大环内酯免疫抑制剂;和

(ii) 至少一种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖及其生理学上可接受的盐的添加剂。

26. 权利要求 25 的医疗设备,其中可植入医疗设备结构是可膨胀结构。

27. 权利要求 26 的医疗设备,其中可膨胀结构是气囊。

28. 权利要求 26 的医疗设备,其中气囊是脉管血管成形术气囊。

29. 权利要求 27 或 28 的医疗设备,其中气囊具有折叠状态的气囊壁。

30. 权利要求 26 的医疗设备,其中可膨胀结构是支架。

31. 权利要求 25 至 30 任一项的医疗设备,其中至少一种添加剂包括肝素或其生理学上可接受的盐,具有约 2000 至约 40000 道尔顿的重均分子量。

32. 权利要求 25 至 31 任一项的医疗设备,其中涂层直接粘附于可植入医疗设备结构的表面上。

33. 权利要求 25 至 32 任一项的医疗设备,其中紫杉醇或大环内酯免疫抑制剂以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围的重量比包括在涂层中。

34. 权利要求 25 至 32 任一项的医疗设备,其中紫杉醇以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 2:1 范围的重量比包括在涂层中。

35. 权利要求 25 至 32 任一项的医疗设备,其中涂层包括紫杉醇和肝素钠,并且其中紫杉醇以相对于肝素钠的约 12:1 至约 7:1 范围的重量比包括在涂层中。

36. 权利要求 35 的医疗设备,其中紫杉醇以相对于所述肝素钠的约 12:1 至约 9:1 范围的重量比包括在涂层中。

37. 权利要求 25 至 36 任一项的医疗设备,其中涂层包括约 0.1 至约 10 微克 /mm<sup>2</sup> 水平的紫杉醇或大环内酯抑制剂,并且其中涂层包括约 0.05 至 2 微克 /mm<sup>2</sup> 水平的一种或多种添加剂。

38. 一种用于制造医疗设备的方法,包括:

将包含液体、水不溶性治疗剂和一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡

聚糖,及其生理学上可接受的盐的添加剂的可流动介质施加于可植入医疗设备结构的表面或由可植入医疗设备结构携带的涂层的表面;和

从介质除去液体,以形成包含水不溶性治疗剂和一种或多种添加剂的涂层。

39. 权利要求 38 的方法,其中液体包括水。

40. 权利要求 38 或 39 的方法,其中液体包括有机溶剂。

41. 权利要求 40 的方法,其中有机溶剂是水混溶的。

42. 权利要求 38 至 41 任一项的方法,其中液体包括低于约 20% 体积的水。

43. 权利要求 38 至 42 任一项的方法,其中所述除去包括蒸发。

44. 权利要求 38 至 43 任一项的方法,其中可植入医疗设备结构是可膨胀结构。

45. 权利要求 38 至 44 任一项的方法,其中可植入医疗设备结构是气囊。

46. 权利要求 45 的方法,其中气囊是脉管血管成形术气囊。

47. 权利要求 45 或 46 的方法,其中气囊具有折叠状态的气囊壁。

48. 权利要求 38 至 44 任一项的方法,其中可膨胀医疗设备结构是支架。

49. 权利要求 38 至 48 任一项的方法,其中水不溶性治疗剂是紫杉烷。

50. 权利要求 49 的方法,其中紫杉烷是紫杉醇。

51. 权利要求 38 至 48 任一项的方法,其中水不溶性治疗剂是雷帕霉素的哺乳动物靶标的抑制剂。

52. 权利要求 51 的方法,其中抑制剂是大环内酯免疫抑制剂。

53. 权利要求 38 至 52 任一项的方法,其中至少一种添加剂包括肝素或生理学上可接受的肝素盐,具有约 2000 至约 40000 道尔顿范围的重均分子量。

54. 权利要求 38 至 53 任一项的方法,其中水不溶性治疗剂以相对于一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围的重量比存在于可流动介质中。

55. 权利要求 38 至 54 任一项的方法,其中一种或多种添加剂以有效提高水不溶性治疗剂从涂层释放出来的速率的含量存在。

56. 权利要求 38 至 55 任一项的方法,其中水不溶性治疗剂是再狭窄抑制剂。

57. 权利要求 38 至 56 任一项的方法,其中一种或多种添加剂包括肝素钠。

58. 一种用于治疗病人的方法,包括:

将根据权利要求 1 至 37 任一项的医疗设备的可植入医疗设备结构植入病人中。

59. 一种涂层,包括 (i) 水不溶性治疗剂和 (ii) 一种或多种选自肝素、硫酸肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖,及其生理学上可接受的盐的添加剂,用于从可植入医疗设备结构传送水不溶性治疗剂。

60. 权利要求 59 的涂层,其中将可植入医疗设备结构构造成用于临时性或永久性植入病人的脉管壁血管中,并且其中水不溶性治疗剂是再狭窄抑制剂。

61. 权利要求 59 或 60 的涂层,其中水不溶性治疗剂是紫杉醇。

62. 权利要求 59 至 61 任一项的涂层,其中可植入医疗设备结构是可膨胀结构。

63. 权利要求 59 至 62 任一项的涂层,其中至少一种添加剂包括肝素或其生理学上可接受的盐。

64. 权利要求 59 至 63 任一项的涂层,其中肝素或其生理学上可接受的盐以约 0.05 至约 2 微克 /mm<sup>2</sup> 的水平存在于涂层中。

65. 权利要求 59 至 64 任一项的涂层，其中：

水不溶性治疗剂以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围的重量比存  
在于涂层中。

66. 权利要求 59 至 65 任一项的涂层，其中：

所述至少一种添加剂以有效提高水不溶性治疗剂从涂层中释放出来的速率的含量存  
在于涂层中。

## 包含水不溶性治疗剂和添加剂的有涂层的医疗设备

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2012 年 5 月 9 日提交的美国临时申请 No. 61/644,720 和 2013 年 3 月 15 日提交的美国申请 No. 13/834,339 的益处, 将这两篇申请按引用并入本文中。

### 发明领域

[0003] 本发明总体涉及医疗物质和设备, 及其制备和使用方法。在其特定的方面中, 本发明涉及具有可植入结构和涂层的医疗设备, 所述涂层包含水不溶性治疗剂和一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖及其生理学上可接受的盐的添加剂。

[0004] 发明背景

[0005] 治疗剂的局部传送在许多医学病症的治疗中是有用的。说明性地, 身体脉管内的治疗剂的局部传送和 / 或传送至内部身体组织的选定部分可以消除或降低对治疗剂全身传送的需求, 因此最小化治疗剂对不需要治疗的身体区域或整体上健康的病人的任何潜在不利影响。

[0006] 最小入侵的可植入医疗设备, 如导管和支架 (stent), 可以提供用于将治疗剂传送至内部身体组织的平台。例如, 气囊导管和 / 或支架可以用于将治疗剂直接传送至身体脉管 (如动脉或静脉) 内的目标部位。通过使用气囊导管局部给药治疗剂而得到有益治疗的病症的一个实例是治疗剂的传送结合经皮腔内血管成形术 (PTA), 这是一种用于扩张血管狭窄部分的技术。在这样的情况中, 可以在 PTA 过程中将涂有治疗剂的导管气囊放置在闭塞的内腔或目标部位, 并且给气囊充气, 使得血管内腔扩张。导管气囊紧贴脉管壁, 用于将治疗剂传送至脉管壁。将气囊放气, 然后从目标部位和病人内腔取出导管, 由此允许血液通过狭窄减轻后的内腔更自由地流动。

[0007] 尽管 PTA 和相关程序有助于缓解管腔内狭窄, 但这样的狭窄或阻塞在许多情况下会复发。这些称为再狭窄的复发阻塞的诱因可能是由于身体对外科手术程序的应答。血管的再狭窄可以在程序后的几个月内发展, 并且可能需要另一个血管成形术程序或外科旁路术来矫正。平滑肌细胞 (SMC) 从内腔的中层增殖并转移至内膜层引起过度的胞外基质 (ECM) 的产生, 认为这是再狭窄发展的主要诱因之一。组织的过度增厚使得血管的内腔狭窄, 限制或阻断通过脉管的血流。可以在 PTA 过程中从导管局部传送抑制再狭窄的治疗剂和 / 或通过放置构造成在 PTA 程序后持续释放治疗剂的支架来传送。

[0008] 从这些和其他最小入侵程序中的涂层传送治疗剂由于对传送过程中具有持久的涂层并且当植入需要局部治疗的区域中时又能有效传送治疗剂的需求而变得复杂。因为天然生物环境是含水的, 可能发生的是含有水不溶性治疗剂的涂层在转移至预计传送部位的过程中是足够持久的, 但随后不能在该部位最佳地传送治疗剂。因此, 对能够有益地将水不溶性治疗剂局部传送至计划用于治疗的部位的组合物、涂层和有涂层的可植入医疗设备存在需求。

[0009] 发明概述

[0010] 在一个方面中, 本发明提供了一种医疗设备, 其包括具有表面的可植入医疗设备

结构以及由表面携带的涂层。所述涂层包括 (i) 水不溶性治疗剂；和 (ii) 一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖，及其生理学上可接受的盐的添加剂。可植入医疗设备结构可以是可膨胀的结构，如气囊或支架。一种或多种添加剂可以有效改变涂层释放水不溶性治疗剂速率的含量存在。水不溶性治疗剂可以是再狭窄抑制剂，其在特定的实施方案中是紫杉醇或大环内酯免疫抑制剂，如西罗莫司、吡美莫司、他克莫司、依维莫司、佐他莫司、novolimus、myolimus、temsirolimus、deforolimus 或 biolimus、佐他莫司、西罗莫司、吡美莫司、biolimus、他克莫司或依维莫司。

[0011] 在另一个方面中，本发明提供了一种医疗设备，其包括导管轴和安装在导管轴上的可充气气囊。涂层通过可充气气囊来携带，并且包括 (i) 水不溶性治疗剂；和 (ii) 一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖，及其生理学上可接受的盐的添加剂。涂层可以包括含量能有效提高涂层的水不溶性治疗剂的释放速率的所述一种或多种添加剂。涂层可以直接粘附在可充气气囊的气囊壁上，或粘附在气囊的气囊壁上直接的或携带的另一个涂层上。水不溶性治疗剂可以是再狭窄抑制剂。水不溶性治疗剂可以相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围的重量比包括在涂层中。水不溶性治疗剂可以是紫杉醇，并且这时，涂层可以包括约 1 微克 /mm<sup>2</sup> 至约 10 微克 /mm<sup>2</sup> 水平的紫杉醇。当涂层包括这些水平或其他水平的紫杉醇时，涂层可以包括水平低于紫杉醇的肝素钠，例如，约 0.05 至约 2 微克 /mm<sup>2</sup> 的范围。

[0012] 在另一个方面中，本发明提供了一种医疗设备，其包括具有表面的可植入医疗设备结构以及由表面携带的涂层。所述涂层包括 (i) 紫杉醇或大环内酯免疫抑制剂，和 (ii) 至少一种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖，及其生理学上可接受的盐的添加剂。可植入医疗设备结构可以是可膨胀的结构，如气囊或支架。涂层可以包括含量能有效提高涂层的水不溶性治疗剂的释放速率的所述一种或多种添加剂。医疗设备可以在涂层中包括相对于所述一种或多种添加剂的约 20:1 至约 1:1 范围重量比的紫杉醇或大环内酯。一种或多种添加剂可以包括具有约 2000 至约 40000 道尔顿范围的重均分子量的肝素或其生理学上可接受的盐。涂层可以包括约 12:1 至约 7:1 范围重量比的紫杉醇和肝素钠。

[0013] 在另一个实施方案中，本发明提供了一种用于制造医疗设备的方法。该方法包括将包含液体、水不溶性治疗剂和一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖，及其生理学上可接受的盐的添加剂的可流动介质施加于可植入医疗设备结构的表面或由可植入医疗设备结构携带的涂层的表面。该方法还包括从介质除去液体，以形成包含水不溶性治疗剂和一种或多种添加剂的涂层。可流动介质的液体可以包括水和 / 或有机溶剂。除去液体的步骤可以包括蒸发液体。可植入医疗设备结构可以是气囊或支架。

[0014] 在另一个方面中，本发明提供了一种涂层，其包括 (i) 水不溶性治疗剂和 (ii) 一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖，及其生理学上可接受的盐的添加剂。涂层可以用于从可植入医疗设备结构传送水不溶性治疗剂。在这样的实施方案中，可植入医疗设备结构可以构造成用于病人血管中的临时性或永久性植入，和 / 或水不溶性治疗剂可以是再狭窄抑制剂。在特定的实施方案中，水不溶性治疗剂是紫杉醇和 / 或一种或多种包括肝素或其生理学上可接受的盐的添加剂。在涂层包括紫杉醇和肝素钠的情况下，可以包括相对于彼此约 12:1 至约 7:1 范围的重量比的它们。

[0015] 本发明的再一个方面提供了用于治疗病人的方法，包括将以上和 / 或本文中别处

详述的医疗设备或涂层植入病人体内。

[0016] 在浏览本文中的描述时,本发明的其他方面和实施方案及其优势将是本领域普通技术人员显而易见的。

[0017] 附图简述

[0018] 图 1 提供了根据本发明一个实施方案的充气状态的治疗剂传送气囊导管的透视图。

[0019] 图 2 提供了沿中心纵轴的图 1 的气囊导管的气囊安装区域的横截面图。

[0020] 图 3 提供了沿线 3-3 并且以箭头方向观察的图 1 的气囊导管的导管轴的横截面图。

[0021] 图 4 提供了折叠状态下的图 1 的气囊导管的透视图。

[0022] 图 5 提供了沿线 5-5 并且以箭头方向观察的图 4 的气囊导管的横截面图。

[0023] 图 5a 提供了说明了图 5 中所示的可替换涂覆模式的横截面图。

[0024] 图 5b 提供了说明了图 5 中所示的另一种可替换涂覆模式的横截面图。

[0025] 图 6 提供了沿纵轴的图 1 的气囊导管的横截面图并且说明了可替换的涂层构造。

[0026] 图 7 提供了沿纵轴的图 1 的气囊导管的横截面图并且说明了另一种可替换的涂层构造。

[0027] 图 8 提供了根据本发明一个实施方案的治疗剂传送支架的透视图。

[0028] 图 9 提供了根据本发明一个实施方案的在其上具有有涂层的气囊可膨胀支架的有涂层的治疗剂传送气囊导管的透视图。

[0029] 图 10 提供了根据本发明一个实施方案的充气状态下的治疗剂传送的刻痕气囊导管 (scoring balloon catheter) 的侧视图。

[0030] 图 11 提供了图 10 的刻痕气囊导管扩张元件和邻近的气囊壁膜部分的放大横截面图。

[0031] 发明详述

[0032] 为了促进理解本发明原理的目的,现在将参照实施方案,其中一些在附图中说明的,并且将使用特定的语言来描述这些实施方案。然而,将理解不是打算对本发明的范围进行限制。考虑了所述实施方案中的任何改变和进一步的修改以及如本文中所述的本发明的原理的任何进一步的应用将是本发明所属领域技术人员通常可预见的。

[0033] 如以上所公开的,在特定的方面中,本发明涉及携带涂层的医疗设备,所述涂层包括 (i) 水不溶性治疗剂和 (ii) 一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖,以及这些中任一种的生理学上可接受的盐的添加剂(这样的涂层有时候在下文中称为“治疗剂释放层”或“TA 释放层”),并且涉及这样的医疗设备的制备和使用方法。在以下的讨论中,公开了水不溶性治疗剂、肝素或其盐、硫酸乙酰肝素或其盐、葡聚糖、硫酸葡聚糖或其盐、可植入医疗设备结构或其他方面的各种潜在特征或选择。将理解每个这样公开的单个或多个特征可以与以上概述中讨论的概括特征组合,以形成本发明公开的实施方案。

[0034] 医疗设备可以是具有适用于临时性或永久性植入人或兽病人体内的可植入医疗设备结构的各种设备中的任何一种。常常使用具有可植入体内通道中的结构的医疗设备。体内通道例如可以是消化系统、泌尿生殖系统、胆道系统或心血管系统的通道。优选包括可植入心血管系统中的设备结构的医疗设备,包括例如可植入人或动物病人的心血管系统中

血液流动的脉管或腔室的那些。通道可以例如是管状通道，如动脉或静脉，或可以是较大的腔室，如心脏的心室或心房。还考虑了包括在心血管和其他体内通道之间跨越或桥接的结构的可植入医疗设备。可植入医疗设备可以适合整个或仅有一部分植入心血管通道或其他体内通道中。

[0035] 例如，医疗设备可以是或包括导管、线锯导引器、支架、线圈、针、移植物、滤器、气囊、切割式气囊、刻痕气囊，或这些的任意组合。合适的滤器包括例如腔静脉滤器，如可以从 Cook Incorporated, Bloomington Indiana, USA 获得的 **Cook Select®** 和 **Cook Günther Tulip®** 和 **Cook Gianturco-Roehm Bird's Nest®** 滤器。合适的支架包括不具有鞘覆盖物的那些，例如，可以从 Cook Incorporated 获得的 **Cook Zilver®** 支架。合适的支架还包括具有鞘覆盖物的那些。合适的线圈包括栓塞线圈。合适的线锯导引器包括例如传统的线锯导引器以及具有连接的用于在血管内腔膨胀的可膨胀结构（如，线圈）的线锯导引器，其中可膨胀结构可以任选携带一种或多种如本文中公开的涂层。在特定的优选实施方案中，这些和其他植入物具有至少一部分是构造成在展开过程中膨胀，使得接触它们植入的通道壁，以在通道内固定。在这点上，在本发明的实施方案的范围内考虑了自膨胀和力可膨胀（例如，气囊可膨胀）支架或其他可植入医疗设备。此外，考虑了可植入医疗设备可以构造成通过最小入侵外科手术技术来引入，尤其是经皮引入，或可以构造成通过侵入性外科手术来引入，例如，其中将血液通道中打算植入的部位通过外科手术从病人的外部暴露，用于引入可植入的医疗设备。可植入医疗设备还可以经皮取回，例如，经皮可取回支架、滤器或框架（例如，螺旋框）。从本文中的描述，可植入医疗设备及其相关的引入程序中的这些和其他变化将是相关领域的技术人员显而易见的。

[0036] 可植入医疗设备可以从任何合适的材料或材料的组合制得。说明性地，可植入医疗设备可以包括金属，如不锈钢、钽、钛、镍钛合金、钴、铬、镍、钼、锰、金、铂、铬镍铁合金、铱、银、钨、埃尔吉洛伊非磁性合金、这些中任意的合金、铁合金、钯合金、铼合金，或另一种生物相容性金属；碳或碳纤维；含钙无机材料，如陶瓷；由陶瓷和金属组分组成的材料（金属陶瓷）；或聚合材料。用于可植入医疗设备结构构造的材料可以是生物可降解的或非生物可降解的。可以使用的非生物可降解（也称为“生物耐久性”）聚合物包括例如醋酸纤维素、硝酸纤维素、硅酮、聚对苯二甲酸乙酯、聚氨酯、聚酰胺、聚酯（例如，尼龙）、聚原酸酯、聚酐、聚醚砜、聚碳酸酯、聚丙烯、高分子量聚乙烯和聚四氟乙烯，或这些的混合物。可以使用的生物可降解聚合物包括例如聚乳酸（PLA）、聚乙醇酸（PGA）、聚（乳酸-共-乙醇酸）（PLGA）、聚酐、聚己内酯、聚羟基丁酸酯戊酸酯，或这些的混合物。还可以使用生物可降解金属，包括例如生物可降解镁合金。

[0037] 在本文中的一些优选实施方案中，可植入医疗设备将是或包括气囊导管，如血管成形术气囊导管、刻痕气囊导管或切割式气囊导管。这样的气囊导管可以包括至少一个安装在导管轴上的气囊，导管轴限定了与气囊内部流体连通的膨胀内腔。导管轴还限定了导向器内腔，用于接收伸长的导线或其他用于导管的导向器。导向器内腔可以从气囊远侧的远端开口延伸至气囊近侧的近端开口。近端导向器内腔开口可以出现在接近气囊区域（例如，接近气囊近端约 10cm 内）的导管轴的侧壁，并且将其放置，以在气囊导管使用过程中停留在病人体内，例如出现在“快速-交换”气囊导管构造中，或可以出现在气囊导管

使用过程中放置在停留病人外部的区域中的导管轴上，例如出现在所谓的“导丝球囊系统（over-the-wire）”的气囊导管构造中。气囊导管可以包括多个气囊，通常在这种情况下，只有两个气囊，安装在导管轴上彼此纵向间隔的位置上。在这样的情况下，气囊可以共享由导管轴限定的共有膨胀内腔，或各自具有由导管轴限定的分开的膨胀内腔。在这样只具有两个或两个或更多个气囊的气囊导管中，在以上讨论的快速 - 交换或 over-the-wire 类型构造中，导向器内腔的远端开口可以出现在最远端气囊的远侧，而导向器的近端开口可以出现在最近端气囊的近侧。如本文中所述的，气囊导管的一个或多个气囊可以携带 TA 释放层以及优选另一个涂层。

[0038] 本文中的气囊导管的气囊可以构造成用于血管成形术，和 / 或可以具有由合适的球壁材料制成的球壁，通常是聚合球壁材料。聚合的或其他球壁材料可以是弹性材料的，如在说明性的情况下，为硅酮弹性体、乳胶橡胶弹性体、尼龙弹性体或聚氨酯弹性体气囊膜，其中由于气囊壁材料的膨胀和变薄，气囊在充气时可以膨胀。这样的弹性材料气囊应用中的气囊壁材料的顺应性通常高于 20%，并且更常见地高于 50%，和 / 或这样的弹性材料气囊的爆破压力通常在约 1.1 至约 2 个大气压的范围内。在其他实施方案中，聚合的或其他气囊壁材料可以是无弹性的，如在非顺应或半顺应气囊的情况下（例如，血管成形术和 / 或支架传送气囊中常用的），其中由于气囊壁材料从初始的折叠构造解开气囊壁材料的折叠，气囊在充气时可以膨胀。非顺应性和半顺应性气囊的典型爆破压力将超过 10 个大气压，例如，在约 10 至约 30 个大气压的范围内。所谓的非顺应性气囊中的气囊壁材料的典型顺应性低于约 10%，并且对于所谓的半顺应性气囊中的气囊壁材料的典型顺应性为约 10% 至约 20%。用于非顺应性或半顺应性气囊的优选气囊壁材料包括聚酰胺（例如，如尼龙气囊中的）、聚对苯二甲酸乙酯（PET），或聚氨酯聚合物。适用于脉管壁血管（如，静脉或动脉）中的优选非顺应性或半顺应性气囊将包括至少一个区段，其在气囊充气状态下，限定了伸长的，通常是构造成接触脉管壁的圆柱状的外表面，在这样的接触过程中，气囊的大小优选能扩张脉管。这样伸长的，通常是圆柱状的外表面的至少一部分，并且优选全部，可以携带如本文中讨论的 TA 释放层，作为通常是圆柱状外表面携带的单独涂层或结合由通常是圆柱状外表面携带的一个或多个另外的涂层。

[0039] 在本文中的其他优选实施方案中，可植入医疗设备将是或包括支架。这样的支架可以是例如力可膨胀支架，如气囊可膨胀支架，或自膨胀支架。支架可以由各种金属和合金中的任何一种制成，包括以上所述的那些。可以以各种方式形成支架的结构，以提供合适的腔内支持结构，其具有用于在植入时接触脉管壁的外表面以及面对脉管内腔并且通常与外表面相对的内表面。例如，支架可以从金属丝网结构、激光切割套管、单独的连通环或另一种样式或设计制得。在这些或其他构造中，支架可以包括多个支杆，各自具有用于接触脉管壁的外表面和用于面对脉管内腔的内表面。在特定的实施方案中，可以以一个或多个自膨胀“Z- 支架”或 Gianturco 支架的形式来构造支架，各自可以包括由一系列弯的区段相互连接的一系列基本上直的区段。弯曲的区段可以包括急弯或尖端。Gianturco 支架可以排列成 Z 字形构造，其中以相对于彼此的角度来设定直的区段，并且通过弯的区段来连接。在其他实施方案中，支架可以从有槽的管形成，所述管通常包括一系列纵向邻接的区段和连接其中放置的区段的样式。这样的支架可以是力可膨胀的，如气囊可膨胀的，或自膨胀的，如以上所讨论的。这种类型的自膨胀支架可以由弹性金属制成，优选超弹性金属合金，如超

弹性镍 - 钛 (Ni-Ti) 合金, 如可以从 Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA 商业购得的**ZILVER®**镍钛合金支架。以上或本文中别处讨论的任一种支架可以具有携带如本文中讨论的 TA 释放层的支架表面, 作为由携带 TA 释放层的支架表面携带的唯一涂层, 或结合放置在 TA 释放层下面和 / 或上面的一个或多个其他涂层。此外, 没有携带 TA 释放层的支架的表面任选可以是裸露的 (未涂覆的), 或可以携带一个或多个不同于 TA 释放层的涂层。另外, 在支架安装在用于传送的气囊导管的气囊上的情况下, 气囊表面可以携带如本文中所述的 TA 释放层和优选其他层, 和 / 或支架的表面可以携带如本文中所述的 TA 释放层和优选其他层。鉴于本文中的教导, 这些和其他变化的实践在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0040] 本发明的可植入医疗设备具有 TA 释放层, 其包括一种 (即, 至少一种) 水不溶性治疗剂。本文中关于治疗剂所用的术语“水不溶性”是指在 25°C 的水中具有低于 2 毫克 / 毫升 (mg/ml) 溶解度的治疗剂。更优选, 水不溶性治疗剂在 25°C 的水中具有低于 1mg/ml 的溶解度, 甚至更优选低于 0.1mg/ml, 并且在特定的实施方案中, 低于 10 微克 / 毫升 (10 µg/ml)。

[0041] TA 释放层还包括一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖及其生理学上可接受的盐的添加剂 (下文中有时候称为“H/D 添加剂”)。应当清楚短语“一种或多种选自肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖和硫酸葡聚糖及其生理学上可接受的盐的添加剂”并且因此“H/D 添加剂”包括其中单独使用每种所列的添加剂 (不存在其他的) 的实施方案以及其中使用两种或多种添加剂混合物的实施方案。因此, H/D 添加剂可以是: 单独的肝素或单独的肝素盐; 单独的硫酸乙酰肝素或单独的硫酸乙酰肝素盐; 单独的葡聚糖; 单独的硫酸葡聚糖或单独的硫酸葡聚糖盐; 肝素和肝素盐的混合物; 硫酸乙酰肝素和硫酸乙酰肝素盐的混合物; 硫酸葡聚糖和硫酸葡聚糖盐的混合物; 肝素和 / 或其盐和硫酸乙酰肝素和 / 或其盐的混合物; 肝素和 / 或其盐和葡聚糖的混合物; 肝素和 / 或其盐和硫酸葡聚糖和 / 或其盐的混合物; 硫酸乙酰肝素和 / 或其盐和葡聚糖的混合物; 硫酸乙酰肝素和 / 或其盐和硫酸葡聚糖和 / 或其盐的混合物; 葡聚糖和硫酸葡聚糖和 / 或其盐的混合物; 肝素和 / 或其盐, 硫酸乙酰肝素和 / 或其盐, 葡聚糖, 和硫酸葡聚糖和 / 或其盐的混合物; 或肝素和 / 或其盐, 硫酸乙酰肝素和 / 或其盐, 葡聚糖, 和硫酸葡聚糖和 / 或其盐的混合物。常常优选使用肝素、硫酸乙酰肝素和 / 或硫酸葡聚糖的生理上可接受盐形式, 如上所述单独或在混合物中, 作为实例, 包括其钠、钾和 / 或钙盐。

[0042] 在将混合物用作 H/D 添加剂的情况下, 肝素、硫酸乙酰肝素、葡聚糖、硫酸葡聚糖或其生理学上可接受的盐中的一种可以构成超过 50%, 通常超过约 80%, 更常见地超过约 90%, 并且在优选的实施方案中, 超过约 95% 重量的 H/D 添加剂。在一些情况下, 由于一种或多种所列添加剂物质作为另一种中的杂质存在, H/D 添加剂混合物通常以低于约 2% 重量的水平出现。

[0043] 在有益的实施方案中, 治疗剂和 H/D 添加剂, 将构成超过 50% 重量, 更优选超过约 75% 重量, 并且最优选超过约 90% 重量的 TA 释放层。在特定的方面中, TA 释放层由或基本上由一种或多种水不溶性治疗剂 (优选只有一种) 和 H/D 添加剂组成。术语“基本上由……组成”及其语法变化, 用于本发明的包括水不溶性治疗剂和 H/D 添加剂的涂层时, 表

示涂层可以含有具体说明的那些以外的其他组分,只要其他组分本质上没有改变涂层的治疗作用。术语“本质上改变”,用于本文中的涂层时,是指与由水不溶性治疗剂和H/D添加剂组成的相应涂层的有效性相比,涂层的治疗作用的提高或降低超过约20%。在特定的方面中,例如,考虑了通过常规实验,或由于所用的起始材料,简单的生理学上可接受的无机阳离子、阴离子或其他潜在的惰性成分可以包括在涂层中,通常以相对少的含量(例如,低于约15%重量,更常见地低于约10%重量的涂层)存在,本质上没有改变涂层的治疗作用。

[0044] 如本文中所用的术语“治疗作用”表示诱发、提高或另外引起人或兽病人的病症、疾病进展或与疾病相关或抵抗屈从于疾病的生理状况改善的作用,所述疾病例如为再狭窄。关于治疗剂使用的术语“治疗有效量”表示给予人或兽病人治疗作用的治疗剂含量。

[0045] 优选的水不溶性治疗剂包括水不溶性抗增殖剂、免疫抑制剂和再狭窄抑制剂。在特定的实施方案中,使用是再狭窄抑制剂的抗增殖剂或免疫抑制剂,施用于脉管的内壁时,其可以有效抑制脉管的再狭窄。在这点上,“再狭窄抑制”包括预防或降低再狭窄的程度。在其中脉管壁由于扩张,例如,扩张过程中使用气囊导管的气囊和/或通过支架的扩张受伤的程序后,可以观察到引起的再狭窄被抑制。

[0046] 在本发明的特定方面中,包括水不溶性再狭窄抑制剂作为TA释放层中的治疗剂。水不溶性再狭窄抑制剂可以是TA释放层中的唯一治疗剂,或可以结合TA释放层中的一种或多种其他治疗剂。水不溶性再狭窄抑制剂可以是:微管稳定剂,如紫杉醇、紫杉醇类似物或紫杉醇衍生物或其他紫杉烷化合物;大环内酯免疫抑制剂,如西罗莫司(雷帕霉素)、吡美莫司、他克莫司、依维莫司、佐他莫司、novolimus、myolimus、temsirolimus、deforolimus或biolimus;抗增殖剂;平滑肌细胞抑制剂;雷帕霉素的哺乳动物靶标的抑制剂(mTOR抑制剂);或这些中任意两种,或两种或多种的混合物。这些或其他水不溶性再狭窄抑制剂,包括本文中鉴定的每种药剂或药剂类型,更优选在25°C的水中具有低于1mg/ml的溶解性,甚至更优选低于0.1mg/ml,并且在特定的实施方案中,低于10微克/ml。紫杉醇、西罗莫司、吡美莫司、他克莫司、依维莫司、佐他莫司、novolimus、myolimus、temsirolimus、deforolimus和biolimus是用于本文中的优选水不溶性再狭窄抑制剂(已知每种具有低于约10微克/ml的水溶解性)。在特定的优选实施方案中,紫杉醇是TA释放层中的唯一治疗剂。

[0047] 水不溶性治疗剂可以以任何合适的水平掺入TA释放层中。通常,水不溶性治疗剂将以约0.0001至约1000微克/mm<sup>2</sup>,更常见为约0.01至约100微克/mm<sup>2</sup>,并且在特定的优选形式中,为约0.1至约10微克/mm<sup>2</sup>的水平掺入TA释放层中。在将两种或多种治疗剂包括在TA释放层中的情况下,上述水平适用于所有治疗剂的组合重量,或适用于单独的治疗剂。还将理解由于制造差异或有意的设计标准,TA释放层可以在涂层的不同区域含有不同水平的治疗剂。因此,本发明涉及其中在涂层覆盖的整个区域中治疗剂的水平基本上均匀的TA释放层,或其中TA释放层覆盖的一个区域与TA释放层覆盖的另一个区域相比治疗剂水平基本上不同的TA释放层。在特定的优选实施方案中,将紫杉醇以约1微克/mm<sup>2</sup>至约10微克/mm<sup>2</sup>范围,更优选约2微克/mm<sup>2</sup>至约6微克/mm<sup>2</sup>的范围的水平掺入TA释放层中,作为TA释放层中的唯一治疗剂或结合一种或多种其他治疗剂。在本发明特别有益的可植入医疗设备中,在支架(包括例如本文中所述的任一种支架)的表面上和/或在气囊导管(包括例如本文中所述的任一种气囊导管)的气囊表面上携带这样含有紫杉醇的TA释放

层。

[0048] 通常以治疗有效量将水不溶性治疗剂掺入 TA 释放层中。在这点上,将理解在治疗剂是再狭窄抑制剂的情况下,将再狭窄抑制剂以可植入医疗设备(例如,气囊或支架)展开使得从 TA 释放层将治疗剂传送至待通过可植入医疗设备治疗的动脉、静脉或其他脉管或通道壁时有效抑制再狭窄的含量掺入涂层中。如将认识到的,治疗上有效的治疗剂水平将根据所用的特定治疗剂、所用的可植入医疗设备、植入位点、待治疗的病症、包括治疗剂的涂层组成和其他潜在因素而改变。鉴于本文中的公开内容,通过常规实验,获得水不溶性治疗剂的治疗有效量将在本领域普通技术人员的能力范围之内。

[0049] 如以上所公开的,将治疗剂结合 H/D 添加剂掺入 TA 释放层中。用作 H/D 添加剂或在 H/D 添加剂中时,在特定的实施方案中,肝素和 / 或肝素盐可以具有约 2000 道尔顿至约 40000 道尔顿范围的平均分子量。更常见地,肝素将具有约 10000 道尔顿至约 30000 道尔顿范围的平均分子量。在这点上,如本文中关于肝素或关于硫酸乙酰肝素、葡聚糖或硫酸葡聚糖所用的,术语“分子量”是指组合物的重均分子量 ( $M_w$ ),如在相关领域中实施人员通常所用的。

[0050] 用作 H/D 添加剂或用于 H/D 添加剂中时,硫酸乙酰肝素和 / 或硫酸乙酰肝素盐,可以具有约 1000 道尔顿至约 70000 道尔顿范围的分子量  $M_w$ 。本领域技术人员将认识到硫酸乙酰肝素是与肝素相似的硫酸化葡糖胺聚糖,但硫酸化比肝素略高。此外,已经报道了在动物中,肝素只通过肥大细胞来产生,而硫酸乙酰肝素实质上可以通过所有细胞来产生。

[0051] 在其他实施方案中,TA 释放层包括葡聚糖和 / 或硫酸葡聚糖或其盐。已知葡聚糖(dextran)是复合的分支葡聚糖(glucan)。葡聚糖可以通过公知的硫酸化技术转化成其衍生物硫酸葡聚糖。本文中使用的葡聚糖、硫酸葡聚糖和 / 或硫酸葡聚糖盐可以具有通常在约 1000 道尔顿至约 2000000 道尔顿范围中任何合适的分子量  $M_w$ 。更优选,葡聚糖使用时将具有约 1000 至 10000 道尔顿范围的分子量  $M_w$ ,并且硫酸葡聚糖和 / 或硫酸葡聚糖盐使用时将具有约 1000 至约 1000000 道尔顿,更优选约 1000 道尔顿至约 100000 道尔顿,并且最优先约 1000 道尔顿至约 20000 道尔顿范围的分子量  $M_w$ 。

[0052] H/D 添加剂可以有效改变 TA 释放层的水不溶性治疗剂传送的含量包括在 TA 释放层中。水不溶性治疗剂与 H/D 添加剂或与 H/D 添加剂的任何单独组分的重量比,可以在约 20:1 至约 1:1 的范围内。优选,这样的重量比将在约 20:1 至约 2:1 的范围内,更优选约 15:1 至约 3:1 的范围内。在进一步的实施方案中,这样的重量比将在约 12:1 至约 7:1 的范围内,或更具体地,在约 12:1 至约 9:1 的范围内;这些重量比可以用于特定的实施方案中,其中治疗剂是紫杉醇和 / 或 H/D 添加剂是单独的肝素或单独的肝素盐或构成至少 95% 重量的肝素或肝素盐,对于这些目的,肝素钠提供了优选的肝素盐。除了上述重量比以外或替换上述重量比,H/D 添加剂,或其任何单独的组分,可以以约 0.05 至约 2 微克 / $\text{mm}^2$  的水平包括在 TA 释放层中,更优选约 0.05 至约 1 微克 / $\text{mm}^2$ ,并且最优先约 0.1 至约 1 微克 / $\text{mm}^2$  的 TA 释放层。在这些实施方案中, H/D 添加剂,或其任何单独的组分,可以以低于水不溶性治疗剂的水平存在。

[0053] H/D 添加剂可以有效提高水不溶性治疗剂在可植入医疗设备结构植入部位从 TA 释放层释放出来的速率的含量包括在 TA 释放层中。这种能力例如可以在体内测试或在体外测试中得到证明,其中在 37°C 的温度下,在静止状态或搅拌状态下,观察 H/D 添加

剂的水平提高水不溶性治疗剂在水中或在含水介质（如，血清或 0.2 重量% 七 (2,6-O- 甲基) - β - 环糊精 (HCD) 水溶液）中的释放速率。

[0054] 在特定的实施方案中，TA 释放层将由可植入医疗设备结构来携带，并能有效地在可植入医疗设备结构植入后约 5 分钟或更短的时间段内将治疗有效量的水不溶性治疗剂传送至病人组织。更优选，这样的时间段为约 3 分钟或更短，甚至更优选约 2 分钟或更短，并且最优选约 1 分钟或更短，例如，在约 20 秒至约 1 分钟的范围内。当 TA 释放层由临时性可植入医疗设备结构（例如，气囊导管的气囊，包括本文中所述的任何气囊导管以及在任何涂层排列中）的表面携带时，这样构造成相对快速传送的涂层尤其有益。

[0055] 将理解在特定的实施方案中，TA 释放层可以包括除了水不溶性治疗剂和 H/D 添加剂以外的其他成分。例如，可以包括这样的其他成分来改变 TA 释放层的物理、化学和 / 或生物特性。说明性的可能的其他成分包括例如改变水不溶性治疗剂从 TA 释放层释放出来的成分和 / 或改变 TA 释放层对可植入医疗设备的表面或依次粘附在可植入医疗设备的另一个涂层的物理稳定性或粘附性的成分。TA 释放层中的其他成分例如可以是生物耐久性聚合物；生物可降解聚合物，如聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA)、聚 ( 乳酸 - 共 - 乙醇酸 ) (PLGA)、聚酐、聚己内酯、聚羟基丁酸酯戊酸酯、聚乙二醇 (PEG)，或这些中的任意或全部的混合物；造影剂，如碘化造影剂，例如，碘比醇、碘海醇、碘美普尔、碘异酞醇、碘喷托、碘普罗胺、碘佛醇、碘昔兰、碘曲仑、碘沙葡胺；具有亲水性部分和疏水性部分的分子，如表面活性剂（例如，非离子型表面活性剂，如聚山梨酸酯表面活性剂）；或一种或多种水溶性治疗剂；脲；丁酰基 - 三 - 己基柠檬酸盐；或这些中的任意或全部混合物。

[0056] 各种涂层模式中的任一种可以用于在医疗设备上构成材料涂层。TA 释放层可以直接粘附于可植入医疗设备结构的表面上，并且在可植入结构上提供最外层表面，和 / 或在可植入结构上构成整个的整体材料涂层。在其他实施方案中，粘附于医疗设备可植入结构的整体材料涂层可以包括一种或多种放置在 TA 释放层下面的不同涂层（例如，作为直接粘附于医疗设备表面的聚合或其他底层涂层，或不同的治疗剂涂层），一种或多种放置在 TA 释放层上面的不同涂层（例如，作为聚合的或其它保护性的或扩散屏障涂层），或两者。同样，可以存在一种或多种邻近 TA 释放层的不同涂层，和 / 或可以在可植入医疗设备彼此离散的位置携带多个 TA 释放层。TA 释放层可以出现在可植入医疗设备中（例如，在支架中）限定的孔穴中，如孔、槽或洞或可以部分覆盖或完全覆盖可植入医疗设备或可植入医疗设备的给定表面（例如，内表面、外表面或侧表面）。可以利用这些和其他整体设备涂层排列。

[0057] TA 释放层可以由可植入医疗设备结构的任何合适表面来携带。TA 释放层可以由，并且在一些实施方案中只由，构造成植入设备时接触病人组织的可植入医疗设备的一个或多个表面来携带。例如，在一些实施方案中，TA 释放层由气囊导管的气囊的表面，或由支架的表面，来携带，所述表面构造成植入气囊时（通常是临时性的）或植入支架时（通常是永久性的）接触脉管壁。在特定的实施方案中，在如上讨论的进行充气以提供基本上圆柱状外表面的气囊导管的气囊的情况下，TA 释放层由这样的基本上圆柱状的外表面来携带，部分或完全覆盖所述的基本上圆柱状的表面。在具有如上讨论的外表面的情况下，TA 释放层可以由外表面来携带，部分或完全覆盖所述外表面。

[0058] 第一 TA 释放层可以结合另一个包括水不溶性治疗剂但不含 H/D 添加剂的涂层，或结合包括低的 H/D 添加剂：水不溶性治疗剂重量比低于第一 TA 释放层的第二 TA 释放层，

使得其他的涂层和第二 TA 释放层以慢于第一 TA 释放层的速率释放水不溶性治疗剂。例如,包括水不溶性治疗剂但不含 H/D 添加剂的涂层可以至少部分上面覆盖或下面覆盖了包括相同或另一种治疗剂的 TA 释放层。在一个实施方案中,支架可以包括 TA 释放层,其至少部分覆盖在包括水不溶性治疗剂但不含 H/D 添加剂的涂层上。这种构造允许治疗剂从 TA 释放层快速传递,接着从不含 H/D 添加剂的涂层更有梯度地传送治疗剂。两层可以由一个或多个层隔开。这样的构造可以结合以上讨论的涂层模式来使用。

[0059] 第一 TA 释放层可以存在于可植入设备的一个表面上,而包括水不溶性治疗剂但不含 H/D 添加剂的另一层或包括低的 H/D 添加剂:水不溶性治疗剂重量比低于第一 TA 释放层的第二 TA 释放层存在于另一个表面上。例如,气囊可膨胀支架和气囊组合可以包括具有包括水不溶性治疗剂但不含 H/D 添加剂的涂层的支架和涂有包括相同或另一种治疗剂的 TA 释放层的气囊。这样的构造允许从气囊较快地释放治疗剂的剂量并从支架较慢地释放治疗剂。

[0060] 可以通过任何合适的方法作为可植入医疗设备的一部分来结合 TA 释放层和存在的任何其他涂层。可以在可植入医疗设备的表面上形成 TA 释放层和任何其他涂层。例如,可以通过包括浸渍、喷雾、喷淋、滴落或其他施加含有涂层成分的介质的方法来形成 TA 释放层或其他涂层,并且任选,可以从介质除去如溶剂这样的物质,留下粘附在可植入医疗设备上的涂层。喷雾涂层是将涂层材料施加至可植入医疗设备表面的一种优选形式,并且在特定的实施方案中,将利用超声波喷雾涂层或压力喷雾涂层。在喷雾涂层或其他涂层操作过程中,可植入医疗设备可以相对于喷雾器或其他涂层成分施用器移动。这可以通过移动可植入医疗设备(包括,例如,旋转设备或至少待涂覆的部分)、移动喷雾器或其他施用器,或两者来进行。通常将利用多个施加通过或步骤来提高 TA 释放层或其他涂层的厚度并且控制水不溶性治疗剂、H/D 添加剂或施加于可植入医疗设备的其他成分的水平。在喷雾或其他施加过程中,邻近希望涂层区域的可植入医疗设备的区域可以任选遮盖起来,以防止涂层材料施加至遮盖的区域,和 / 或可以移动施加了涂层材料的部分,以选择性地在设备所需的一个或多个区域中留下 TA 释放层或其他涂层。

[0061] 可以在液体中组合水不溶性治疗剂和 H/D 添加剂(和优选其他成分),以形成在可植入医疗设备上为 TA 释放层形式使用的涂层介质。这种组合物可以是液体乳液、悬浮液、溶液的形式或任何其他合适的可流动形式。优选作为溶液提供的涂层介质。

[0062] 在特定的方面中,溶液或其他涂层介质的液体可以含有水、有机溶剂,或其组合。在一些实施方案中,涂层介质是在含水有机溶剂中包括肝素、硫酸乙酰肝素、硫酸葡聚糖、葡聚糖,或其混合物和水不溶性治疗剂的溶液。在这些实施方案中,水不溶性治疗剂在水中可以具有任何范围的溶解性,与以上讨论的相同。水不溶性治疗剂(例如,在水中具有低于约 10 微克 / ml 的溶解性)可以在含水有机溶剂中与肝素、硫酸肝素、硫酸葡聚糖和 / 或葡聚糖一起成功地溶剂化,例如,所述含水有机溶剂在期望将涂层施加于可植入医疗设备的水平下,例如,通过喷雾施加、浸渍施加或其他,具有不超过约 20% 体积水,更优选不超过约 10% 体积水,并且在特定的形式中,不超过约 3% 体积水。这样的涂层介质中的有机溶剂理想地是挥发性有机溶剂,其包括一种在室温(约 25°C)和大气压(即,一个大气压)下为液体的有机化合物或其组合。一种或多种有机化合物可以是水混溶性的和 / 或可以具有 1 至约 6 个碳原子。作为实例,液体有机溶剂化合物可以是醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;酯;

醚；酮；二甲亚砜；二甲基乙酰胺；乙腈；乙酸乙酯；或这些中彼此任意的和 / 或另一种有机溶剂化合物的混合物。

[0063] 包括用于 TA 释放层的成分的用作涂层介质的含水有机溶剂溶液可以以任何合适的方式来制备。在一种方式中，将 H/D 添加剂溶解于水中，形成水溶液，并且将水不溶性治疗剂溶解于有机溶剂中，形成治疗剂溶液，并且随后将水溶液与治疗剂溶液混合。优选在其中治疗剂和 HD 添加剂保持溶解于所形成的含水有机溶剂中的条件下进行这种组合。对于这些目的，优选将水溶液缓慢和 / 或逐步加入治疗剂溶液中。

[0064] 在特定的制备方法中，使用合适的施加方法（例如，如以上讨论的那些），将一定含量的如本文中所述的液体涂层介质施加于医疗设备的可植入结构的表面，并且除去溶剂，通常通过蒸发，以在表面上形成 TA 释放层。为此，可以在任何合适的条件下使溶剂蒸发，包括可以加热、冷却或环境（室温）的温度条件，和 / 或可以是大气压（即，一个大气压）、高于大气压或低于大气压的压力条件，和 / 或在不同的湿度条件下，包括降低的湿度条件（例如，低于 30%，或低于 20% 湿度）。

[0065] 在其他制备方法中，可以将 H/D 添加剂的水溶液和水不溶性治疗剂的有机溶剂溶液就在施加于待涂覆的医疗设备的可植入结构的表面之前不久或在施加于待涂覆的医疗设备的可植入结构的表面时彼此混合。说明性地，在喷雾施加过程中，可以通过分开的进料管将分开的溶液加入喷雾嘴中，它们在那可以在从喷嘴出来之前立即混合。在另一个喷雾施加过程中，可以将包括 H/D 添加剂的水溶液和有机溶剂治疗剂溶液分开喷至待涂覆的医疗设备的表面上，在相同时间或接近相同时间喷涂。分开的溶液由此可以在气囊上至少有一定程度的混合，并且此后使溶剂蒸发，以形成涂层。

[0066] 在特定的实施方案中，由医疗设备表面携带的 TA 释放层，例如，如本文中所述形成的，可以由特定的微粒固体组成，所述颗粒固体包括水不溶性治疗剂和 H/D 添加剂的混合物。这样的混合物优选基本上是同质混合物。这种微粒固体 TA 释放层可以具有本文中讨论的任一种其他物理、组成或功效特征。另外地或替换地，TA 释放层可以全部由从可植入医疗设备结构可释放的材料组成，或可以具有粘附于可植入医疗设备结构的并且可释放地含有水不溶性治疗剂和 H/D 添加剂的生物耐久性聚合物层，其中随着治疗剂和 H/D 添加剂的释放，生物耐久性层仍然粘附于设备结构。这样的生物耐久性聚合物层可以包括聚合基质，例如，使用如本文中鉴定的合适生物耐久性聚合物制得，并且在特定的形式中，将是可释放地在其孔中含有包括水不溶性治疗剂和 H/D 添加剂的混合物的生物耐久性多孔层。

[0067] 如以上所讨论的，在特定的实施方案中，医疗设备将具有可植入的、可膨胀的部分（例如，气囊或支架）。在这些实施方案中，可膨胀部分可以部分地或完全地在膨胀状态（包括部分或完全膨胀）或收缩或其他通常具有小于膨胀状态的最大横截面轮廓的传送状态下覆盖 TA 释放层。在优选的实施方案中，在医疗设备具有可膨胀部分（如，气囊或支架）的情况下，这样的可膨胀部分将在膨胀状态下涂覆，优选包括完全围绕可膨胀部分圆周延伸的涂层（360° 涂层），使得在可膨胀部分在脉管中展开时，脉管的整个圆周可以接受 TA 释放层的水不溶性治疗剂的传送。在膨胀状态下这样涂覆后，可膨胀部分可以转变成非膨胀构造。例如，在气囊导管的气囊的情况下，在膨胀状态（例如，充气的）下用 TA 释放层涂覆后，可以将气囊转变成折叠状态。这样的转变可以方便地进行，例如，通过从气囊壁形成褶状物，并且围绕气囊导管的基础轴放射状地折叠褶状物。通常，在这些实施方案中使用

2至6个褶状物。已知的气囊折叠机可以用于这些目的，其通常包括接触气囊以形成褶状物的自动化工具，使用施加于气囊内部的真空辅助，此后，将褶状物放射状地围绕导管轴缠绕。合适的这样的设备可以从例如 Machine Solutions, Inc. of Flagstaff Arizona, USA 获得。在可膨胀支架的情况下，在膨胀状态下涂覆 TA 释放层后，可以将支架构造成适用于传送的较小特征状态。在自膨胀支架的情况下，可以通过放射状地压缩并且由此能弹性恢复地使支架变形，并且可能将支架装载至传送导管中，来完成这一步骤。在力可膨胀支架的情况下，可以通过卷边并且由此使支架塑性地变性，例如在气囊可膨胀支架的情况下，围绕气囊导管的气囊，来完成这一步骤。对于这些目的，合适的卷边设备是已知的，并且可以用于本文中。

[0068] 在特定的方面中，本文中所述的有涂层的医疗设备，优选包括携带 TA 释放层的支架和 / 或气囊导管，可以构造成，并且用于，以包括将水不溶性治疗剂释放至身体通道的壁组织的方式治疗任何合适的身体通道。身体通道可以例如是静脉、动脉、胆管、输尿管、消化道的身体通道或一部分。如本文中所述的有涂层的医疗设备可以用于治疗冠状动脉、颈动脉或外周动脉或静脉，包括例如肾动脉或静脉、髂动脉或静脉、股动脉或静脉、腘动脉或静脉、锁骨下动脉或静脉、颅内动脉或静脉、主动脉、腔静脉，或其他。在优选的实施方案中，有涂层的医疗设备将治疗或预防身体通道中的狭窄或再狭窄，如本文中鉴定的那些中的任一种，尽管对于本发明的其他实施方案，考虑了其他病症的治疗。

[0069] 在特定的实施方案中，将有涂层的医疗设备构造成，并且用于，治疗外周动脉或静脉的狭窄。这样的动脉的实例包括，但不限于，股动脉、股浅动脉（低于股深动脉分支的动脉）、腘动脉和下腘动脉。这样的静脉的实例包括，但不限于，股静脉、腘静脉和较小的 / 较大的大隐静脉。

[0070] 现在参照图 1-5，显示了根据本发明的治疗剂传送气囊导管 20 的一个实施方案。气囊导管 20 包括导管轴 22 和安装在其上的气囊 24。如本文中所述的包括 TA 释放层 26a 的材料涂层 26 由气囊 24 携带。导管轴 22 包括第一内腔 28 和第二内腔 30。内腔 28 构造成用于气囊 24 的充气，而内腔 30 构造成接收导向器 32 或其他导向元件，以结合气囊导管 20 一起使用。气囊 24 包括设计成接收用于气囊 24 充气的液体或其他流体的内区 34。气囊 24 具有束缚气囊内部 34 的内壁 36 和外壁表面 38。TA 释放层 26 直接粘附于气囊 24 的外壁表面 38。

[0071] 气囊导管 20 还包括安装于轴 22 的导管毂 40。导管毂 40 限定了与气囊充气内腔 28 流体连通的第一开口 42，以及与轴 22 限定的内腔 30 流体连通的第二开口 44。毂 40 和内腔 28 的开口 42 与开口 46 连通至气囊 24 的内部 34，用于气囊 24 的充气流体的通过。毂 40 以及由导管轴 22 限定的内腔 30 的开口 44 延伸至内腔 30 的远端开口 48，远端开口 48 位于气囊 24 的远侧。

[0072] 参照图 5，仍然结合图 1-4 中显示的特征，气囊 24 包括气囊壁 50，例如，由常规气囊膜限定，通常由聚合材料制得，如以上讨论的那些中的一种。如图 4 和 5 中所示的气囊壁 50 是折叠状态的，在气囊 24 插入脉管（如，动脉或静脉）的过程中有用。在其折叠状态下，气囊 24 包括褶状物 52、54、56、58 和 60。如所示的，褶状物 52-60 以螺旋模式排列，每个褶状物以卷曲状态围绕其出现处的导管轴 22 的一部分成圆周状延伸，褶状物重叠并且由此沿着其长度的至少一部分彼此接触。在这种折叠排列下，褶状物 52、54、56、58 和 60

包括外部暴露的褶状物表面 52a、54a、56a、58a 和 60a，以及内部未暴露的褶状物表面 52b、54b、56b、58b 和 60b。相应地，材料涂层 26，其在说明的实施方案中，包括涂层 26a，具有放置在外部暴露的褶状物表面 52a-60a 上的外部暴露的部分，和放置在内部未暴露褶状物表面 52b-60b 上的内部未暴露部分。还是在这种排列中，因为褶状物 52-60 彼此重叠，材料涂层 26 及其 TA 释放层 26a 的区域与材料涂层 26 及其 TA 释放层 26a 的其他区域接触。参照图 5，应当理解确定其中所示的特征是说明性的，并且在实际中，气囊 24 通常是围绕导管轴 22 紧密打褶和缠绕的，并且因此常常在褶状物 52-60 的内部上很少或没有开口空间。

[0073] 现在参照图 6，显示了具有与图 1-5 的那些气囊导管 20 相似特征的气囊导管的另一个实施方案，但其中材料涂层 26 包括第一涂层 26a，其是如本文中所述的 TA 释放层，和不同于 TA 释放层并且放置在涂层 26a 下面的第二涂层 26b。在特定的实施方案中，涂层 26a 可以是如上讨论的聚合底层。

[0074] 参照图 7，显示了与图 1-5 的气囊导管 20 相似的气囊导管的另一个实施方案，除了其中材料涂层 26 包括第一涂层 26a，其是如本文中所述的 TA 释放层，直接粘附于气囊 24 的外表面 38，和放置在涂层 26a 上面的第二涂层 26b。在特定的实施方案中，图 7 的涂层 26b 可以是聚合保护层和 / 或聚合扩散屏障层，可操作控制治疗剂通过扩散屏障层的释放。

[0075] 图 5a 和 5b 显示了与图 1-5 中所示的相似气囊导管实施方案，除了具有不同的材料涂层 26 的涂层模式。特别地，在图 5a 中，包括 TA 释放层 26a 的材料涂层 26 只由褶状物 52-60 的外部暴露表面 52a-60a 携带。例如，在充气状态下通过涂覆选择的在折叠时将放置为外部暴露褶状物表面 52a-60a 的气囊 24 的表面区域，或在折叠状态下通过涂覆气囊 24 的在折叠和涂覆状态下只涂覆外部暴露的褶状物表面 52a-60a，来制备这种构造。图 5b 公开了气囊导管实施方案，其中材料涂层 26 只由内部未暴露褶状物表面 52b-60b 来携带。例如，在充气状态下通过涂覆选择的在折叠时将放置为内部未暴露褶状物表面 52b-60b 的气囊 24 的表面区域，或在充气状态下通过完全圆周地涂覆气囊 24，褶皱并折叠气囊，然后除去外部暴露褶状物表面 52a-60a 上的材料涂层 26 部分，例如机械去除和 / 或使用能够除去材料涂层 26 的溶剂或其他介质，来制备这种构造。图 5a 和 5b 实施方案的 TA 释放层 26a 可以以任何合适的方式来施加，包括使用本文中所述的那些方法中的任何一种。此外，在其他实施方案中，图 5a 和 5b 实施方案的材料涂层 26，可以是多层涂层，如本文中显示和描述的那些，包括结合图 6 和 7 显示和描述的那些。

[0076] 图 8 说明了本发明的另一个实施方案。支架 70 包括限定了中央内腔 74 的支架体 72。支架体 72 包括多个纵向邻近的区段 76，其包括限定了围绕内腔 74 的圆周路径的支杆和连接支杆区段 78 和邻近区段 76 的模式。包括 TA 释放层 86a 的涂层 86（参见分解部分，右下角）由支架 70 的表面携带。在说明的实施方案中，TA 释放层 86a 直接粘附于支架 72 的表面上作为唯一涂层，尽管在其他实施方案中，支架涂层 86 可以是多层涂层，如本文中显示和描述的那些，包括结合图 6 和 7 显示和描述的那些涂层。支架 72 具有构造成接触脉管壁（如，病人的动脉或静脉壁）的外支杆表面 80。支架 72 具有相对于外表面 80 并且通常面对内腔 74 的内支杆表面 82。支架 72 在外和内支杆表面 80 和 82 之间还具有支杆侧壁表面 84。支杆外表面 80 在支架 72 外表面的至少一部分上，并且在特定的实施方案中，在支架 72 的整个或基本上整个外表面上携带材料涂层 26。支架 72 理想地是自膨胀支架，并且优选由有弹性材料制成，优选超弹性金属合金，如超弹性镍 - 钛 (Ni-Ti) 合金，如例如从

Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA 可商业购得的 **ZILVER®** 镍钛合金支架中出现的。可以使用本文中公开的用于支架或其他的方法和材料来制造支架 72，并且支架上存在的 TA 释放层 26a 和任何其他涂层可以具有任何本文中教导的组成并且可以以任何合适的方式结合至支架 72 上，包括本文中公开的那些中的任何一种。

[0077] 图 9 说明了本发明的另一个实施方案。图 9 的可植入医疗设备 20' 与图 4 中所示的相似，除了还具有安装在气囊 24 上的气囊可膨胀支架 90。支架 90 具有近端 92 和远端 94。在具有安装在气囊上的支架的这个或其他气囊导管中，支架 90，气囊 24，或两者，都可以在其表面上携带 TA 释放层。在说明的实施方案 20' 中，支架 90 具有由其外表面携带的包括 TA 释放层 96a 的材料涂层 96，气囊 24 具有由气囊 24 表面携带的包括 TA 释放层 26a 的材料涂层 26。可以在气囊 24 上携带涂层 26a，使得最接近地延伸支架 90 的近端 92 和最远地延伸支架 90 的远端 94。以这种方式，当气囊 24 在脉管（如，动脉或静脉）中充气以扩张脉管并植入支架 90 时，TA 释放层的治疗剂可以在支架 90 近端和远端延伸的区域中施加于脉管。在 TA 释放层的治疗剂是或包括再狭窄抑制剂的情况下，这可以抑制另外由于支架 90 近端 92 或远端 94 处或附近经历的边缘效应产生的再狭窄。

[0078] 设备 20' 和支架 90 的气囊导管的气囊和其他组成部分，可以使用本文中针对其或其他所公开的方法和材料来制造。材料涂层 26 和 / 或材料涂层 96 可以分别包括直接粘附于气囊 24 或支架 90 表面的单独的 TA 释放层 26a 或 96a，尽管在其他实施方案中，气囊材料涂层 26 或支架材料涂层 96 可以是多层涂层，如本文中显示和描述的那些，包括结合图 6 和 7 显示和描述的那些。设备 20' 的气囊和 / 或支架上存在的 TA 释放层和任何其他涂层可以具有本文中教导的任何组成并且可以以任何合适的方式，包括本文中公开的那些中的任何一种结合至气囊 24 和 / 或支架 90 上。

[0079] 图 10 和 11 描绘了本发明的另一个实施方案。图 10 提供了根据一个实施方案的治疗剂传送刻痕气囊的侧视图。图 11 提供了图 10 的包括扩张元件的气囊的一部分的放大横截面图。更具体地，治疗剂传送刻痕气囊导管 100 包括导管轴 102 和安装在其上的气囊 104。气囊 104 已经与其连接，并且优选与其气囊壁膜 106、相对于在扩张元件 108 之间横跨的气囊壁膜 106 向外发射的多个扩张元件 108 完整地形成。如本文中所述的包括 TA 释放层 110a 的材料涂层 110 由气囊 104 携带，并且在特定说明的实施方案中，由气囊壁膜 106 和扩张元件 108 两者来携带。所绘的扩张元件 108 是三边形 (trizod) 元件；然而，其他形状也适用于本发明的实施方案中，并且可以通过分开连接的或包埋的物件或材料替代与气囊壁膜完整形成的来提供扩张元件。导管轴 102 包括第一内腔 112 和第二内腔 114。内腔 112 构造成用于气囊 104 的扩张，而内腔 114 构造成接收导向器或其他导向部件，以结合气囊导管 100 一起使用。在所绘的实施方案中，TA 释放层 26a 直接粘附于气囊 104 的外壁表面上，并且特别地，粘附于气囊壁膜 106 和扩张元件 108 的外表面上。将理解在其他实施方案中，TA 释放层可以是包括多层的材料涂层的一部分，包括以上所述的那些多层涂层中的任何一种，并且因此可以在 TA 释放层的下面或上面具有其他涂层。另外地或替换地，TA 释放层或掺入其的材料涂层可以围绕气囊 104 完全圆周状地延伸，同时涂覆扩张元件 108 以及在扩张元件 108 之间横跨的气囊壁膜 106（如图 10 和 11 中所示），或可以涂覆气囊 104 的选择性部分。说明性地，扩张元件 108 可以完全或部分涂覆 TA 释放层或包括其的其他材料涂层，而在扩张元件 108 之间横跨的气囊壁膜 106 可以未涂覆或至少无 TA 释放层或包括

其的其他材料涂层；或，在扩张元件 108 之间横跨的气囊壁膜 106 可以完全或部分涂覆 TA 释放层或包括其的其他材料涂层，而扩张元件 108 可以未涂覆或至少无 TA 释放层或包括其的其他材料涂层。这些和其他涂层安排在本文中将是合适的。同样，尽管显示了膨胀状态的气囊 104，但将理解本文中的实施方案将包括折叠状态的气囊 104，包括例如以上描述的那些折叠状态中的任何一种，以及由此提供的结构特征。

[0080] 以下实施例说明了本发明。本文中所述的实施例和实施方案只是用于说明性的目的，并且本领域技术人员能够想到根据其的改变或变化，而没有脱离本发明的范围。

## 具体实施方式

[0081] 实施例 1

[0082] 紫杉醇 / 肝素钠涂覆的气囊导管

[0083] 组 A：将 10.2mL 水加入 0.714g 肝素钠中，并且将混合物置于涡旋混合装置中，直至肝素钠溶解。在振动台上将这一溶液逐滴加入溶解于 500mL 乙醇中的 6g 紫杉醇溶液中。所得到的溶液是含有约 10:1 重量比的紫杉醇和肝素钠的 2% 含水乙醇溶液。将该溶液加入 Sonotek 超声波涂层装置中，并且喷雾施加于具有 4cm 气囊长度和 7mm 充气直径的 **Cook Advance®** 18LP 气囊导管的充气血管成形术气囊的外表面上。将涂层喷嘴相对于气囊移动，以将具有约 10:1 重量比的干固体紫杉醇：肝素钠的均匀的紫杉醇和肝素硫酸钠的混合物层施加于气囊，蒸发溶剂，以形成固体。持续喷雾涂层，直至在气囊的气囊壁表面上直接形成含有大约  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  紫杉醇和大约  $0.3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  肝素钠的涂层。

[0084] 组 B：以与以上组 A 相同的方式制备这组中的气囊导管，除了涂层溶液含有 10:2 重量比的紫杉醇和肝素钠。气囊壁上形成的涂层相似地具有 10:2 的紫杉醇 : 肝素钠重量比并且包括大约  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  紫杉醇和大约  $0.6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  肝素钠。

[0085] 实施例 2

[0086] 紫杉醇 / 肝素钠涂覆的气囊导管的溶解测试

[0087] 将按照实施例 1 中的组 A 制备的气囊导管接受紫杉醇溶解测试，与相似地制备的气囊导管相比，所述气囊导管之不同在于具有含有大约  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  紫杉醇的仅有紫杉醇的涂层。特别地，在大约 37°C 下，在静止状态下，将气囊导管的有涂层的气囊浸入 0.2% 重量 / 体积的七 (2,6- 双 -0- 甲基 )-β - 环糊精溶液中。在不同的暴露时间获取溶解介质的样品，并且进行分析，以确定已经释放的气囊上最初存在的紫杉醇的百分比。结果表明根据实施例 1 组 A 制备的导管中的气囊的紫杉醇释放更快。在静止状态下 5 分钟浸渍后，根据实施例 1 组 A (10:1 重量比的紫杉醇 : 肝素钠) 制备的气囊释放了平均大约 0.7% 初始存在的紫杉醇剂量，而仅有紫杉醇的气囊释放了平均大约 0.4% 初始存在的紫杉醇剂量。

[0088] 实施例 3

[0089] 紫杉醇 / 肝素钠涂覆的气囊导管的持久性测试

[0090] 将按照实施例 1 制备的气囊导管接受涂层持久性测试，与相似制备的气囊导管相比，所述气囊导管之不同在于具有含有大约  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  紫杉醇的仅有紫杉醇的涂层。特别地，将气囊导管的有涂层的气囊通过充满水的传送鞘几次，接着使气囊充气。此后将气囊上剩余的涂层材料收集在乙醇中的 0.5% 醋酸的溶解介质中，对其进行分析，以确定气囊上保留的初始紫杉醇剂量的百分比。将来自多次这样的运行的数据平均，并且产生其中具有大约

10:1的紫杉醇：肝素钠重量比的组A涂覆的气囊证明了与仅有紫杉醇的气囊实质上相等的持久性，而具有10:2的紫杉醇：肝素钠重量比的组B涂覆的气囊证明了较低的持久性（并且对于紫杉醇，更快速的释放能力）。

[0091] 实施例4

[0092] 紫杉醇 / 肝素钠涂覆的气囊导管的流动回路测试

[0093] 将根据实施例1组A制备的有涂层的气囊导管在工作台流动回路测试中与相似制备的气囊导管相比，所述气囊导管之不同在于具有含有大约 $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 紫杉醇的仅有紫杉醇的涂层。特别地，将切断的猪髂动脉排列在具有管道的流动回路中，泵和加热到37°C的猪血清储库用于向回路进料。将包括切断的动脉的回路部分浸没在也是维持于37°C的水浴中。在引入有涂层的气囊导管之前，在回路中建立约510ml/分钟速率的回路（120mm Hg压力）。将导管的有涂层的气囊以电流通过由Y-接头配件提供的侧支的方向引入回路中并前进至切断的动脉。然后将气囊充气60秒的时间段，将涂层接触动脉并将动脉扩张，此后，将气囊放气，并且从回路中取出气囊导管。然后收集切断的动脉，并且用**Pronase®** (Merck Chemical) 消化处理过的区段，并且从甲基叔丁醚中的消化组织获取紫杉醇的提取物，并分析确定传送至动脉组织的气囊上的初始紫杉醇剂量的百分比。将多个重复的结果平均，产生平均约0.1%的仅有紫杉醇涂覆的气囊的初始紫杉醇剂量的传送和平均0.3%至0.4%的实施例1组A的气囊的初始紫杉醇剂量的传送。

[0094] 实施例5

[0095] 紫杉醇 / 肝素钠涂覆的气囊导管的体内测试

[0096] 将根据实施例1组A制备的有涂层的气囊导管在猪的体内测试中与相似制备的气囊导管相比，所述气囊导管之不同在于具有含有大约 $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 紫杉醇的仅有紫杉醇的涂层。特别地，在每个测试中，将导管有涂层的气囊通过传送鞘引入服过镇静药的猪的髂动脉中，传送鞘是通过颈动脉经皮引入的。将气囊通过鞘前进，从鞘的远端开口展开，然后充气60秒的时间段，以将涂层接触动脉并扩张动脉。然后取出气囊导管和鞘，并且立即将猪处死，用于立即收集处理过的髂动脉区段。然后使用**Pronase®** (Merck Chemical) 通过酶消化收集的组织区段，并在甲基叔丁醚中提取消化的组织。分析提取物，以确定传送至动脉组织的气囊上的初始紫杉醇剂量的百分比。将多个重复的结果平均，产生了实施例1组A的气囊导管的平均传送百分比高于仅有紫杉醇的气囊导管的平均传送百分比。

[0097] 实施例6

[0098] 紫杉醇 / 硫酸葡聚糖涂覆的气囊导管

[0099] 组A：将2100mg具有8000道尔顿的重均分子量M<sub>w</sub>的葡聚糖硫酸钠(DSS)溶解于3.5mL水中。在振动台上将该溶液缓慢加入溶解于70mL二甲亚砜中的4200mg紫杉醇溶液中。然后加入21mL乙醇，形成基本上清澈的溶液。所得到的溶液是含有2:1重量比的紫杉醇和DSS的3.7%含水DMSO-乙醇溶液。将该溶液加入Nordson EFD压力喷雾涂层装置中并且喷雾施加于气囊导管充气的血管成形术气囊的外表面上。将涂层喷嘴相对于气囊移动，以将具有约2:1重量比的干固体紫杉醇:DSS的均匀的紫杉醇和DSS的混合物层施加于气囊，蒸发溶剂，以形成固体。在气囊区域施加辐射热，以加速溶剂的蒸发。持续喷雾涂层，直至在气囊的气囊壁表面上直接形成含有大约 $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 紫杉醇和大约 $1.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ DSS的涂层。将由此制备的气囊接受与实施例2-5中描述的类似测试。体内测试与实施例5中的相

似,产生了其中该实施例 6 组 A 的气囊导管平均传送的百分比高于相应的仅有紫杉醇的气囊导管平均传送的百分比的结果。

[0100] 组 B:将 30mg 具有 8000 道尔顿的重均分子量  $M_w$  的葡聚糖硫酸钠 (DSS) 溶解于 1mL 水中。在振动台上将该溶液缓慢加入溶解于 10mL 乙醇中的 180mg 紫杉醇溶液中。所得到的溶液是含有 6:1 重量比的紫杉醇和 DSS 的 9% 含水乙醇溶液。将该溶液加入 Nordson EFD 压力喷雾涂层装置中并且喷雾施加于气囊导管充气的血管成形术气囊的外表面上。在涂覆之前,将气囊表面进行等离子清洗。将涂层喷嘴相对于气囊移动,以将具有约 6:1 重量比的干固体紫杉醇 :DSS 的均匀的紫杉醇和 DSS 的混合物层施加于气囊,蒸发溶剂,以形成固体。持续喷雾涂层,直至在气囊的气囊壁表面上直接形成含有大约  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  紫杉醇和大约  $0.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ DSS 的涂层。将由此制备的气囊接受与实施例 2-5 中描述的类似测试。

[0101] 实施例 7

[0102] 紫杉醇 / 葡聚糖涂覆的气囊导管

[0103] 将 20mg 具有约 1500 重均分子量  $M_w$  的葡聚糖溶解于 3mL 水中。在振动台上将该溶液缓慢加入溶解于 20mL 乙醇中的 120mg 紫杉醇溶液中。所得到的溶液是含有 6:1 重量比的紫杉醇和葡聚糖的 13% 含水乙醇溶液。将该溶液加入 Nordson EFD 压力喷雾涂层装置中并且喷雾施加于气囊导管充气的血管成形术气囊的外表面上。将涂层喷嘴相对于气囊移动,以将具有约 6:1 重量比的干固体紫杉醇 : 葡聚糖的均匀的紫杉醇和葡聚糖的混合物层施加于气囊,蒸发溶剂,以形成固体。持续喷雾涂层,直至在气囊的气囊壁表面上直接形成含有大约  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  紫杉醇和大约  $0.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ DSS 的涂层。将由此制备的气囊接受与实施例 2-5 中描述的类似测试。

[0104] 描述本发明内容中 (尤其是在以下权利要求的内容中) 的术语“一个 (a)”和“一个 (an)”和“该 (the)”和相似内容解释为同时涵盖单数和复数,除非本文中另外指出或与内容明显矛盾。本文中数值范围的描述仅仅是用于用作单独提及落入该范围内的每个分开值的速记方法,除非本文中另外所示,并且将每个分开值结合至说明书中,如同在本文中单独引用。可以以任何合适的顺序进行本文中所述的所有方法,除非本文中另外指出或与内容明显矛盾。本文中提供的所有实施例或示例性语言 (例如,“如”) 的使用只是用来更好地说明本发明,并且没有给本发明的范围加以限制,除非另外要求。说明书中应当没有语言解释为表示作为本发明实施必需的任何非要求的要素。

[0105] 尽管在附图和之前的描述中详细说明和描述了本发明,但认为它们是说明性的,并且在性质上不是限制性的,将理解仅仅显示和描述了优选的实施方案,并且希望在本发明精神内的所有变化和改变得到保护。此外,本文中引用的所有参考文献表示本领域技术人员的水平,并且将其全部按引用并入本文中。

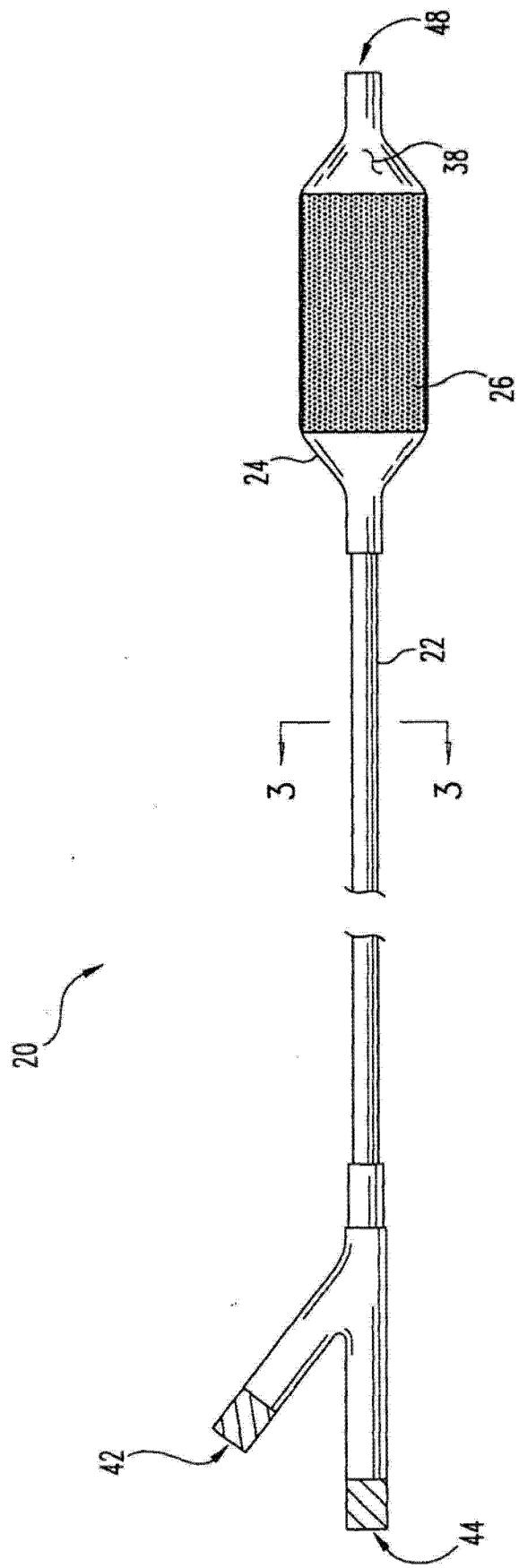


图 1

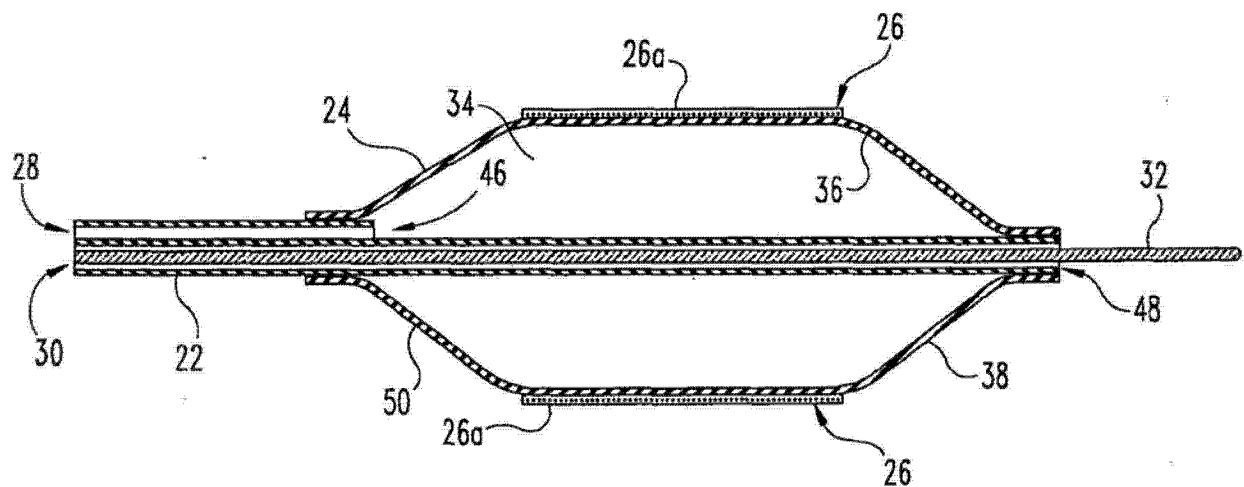


图 2

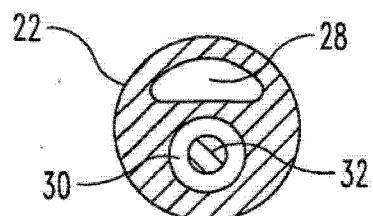


图 3

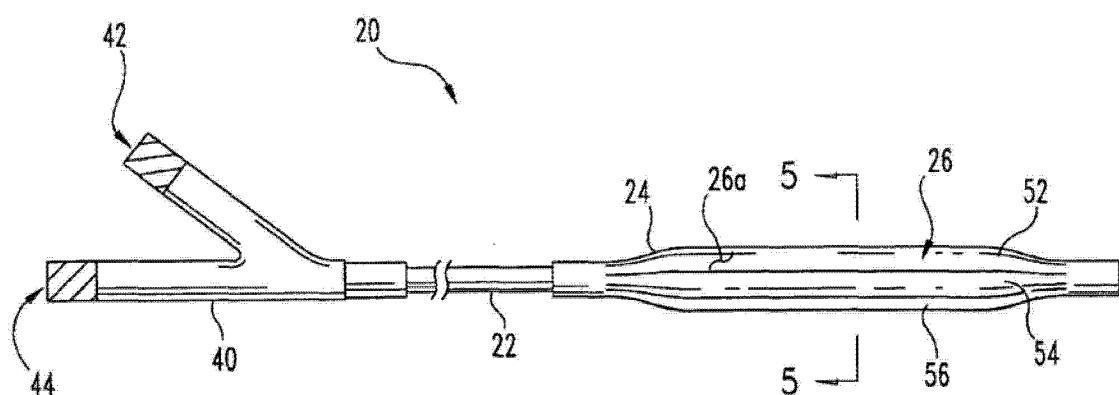


图 4

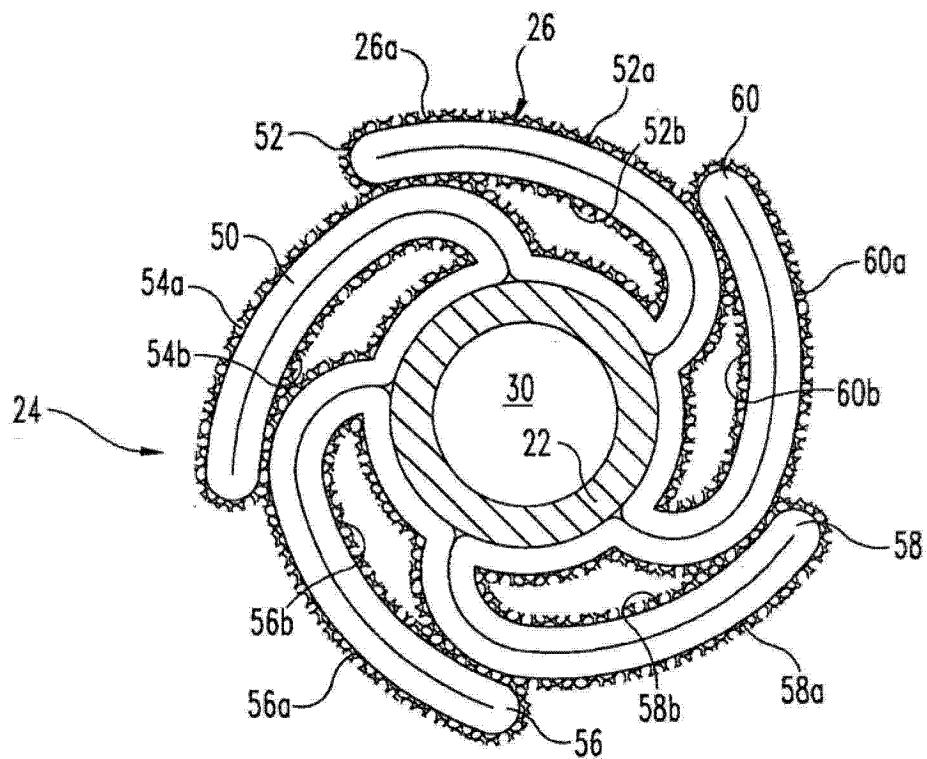


图 5

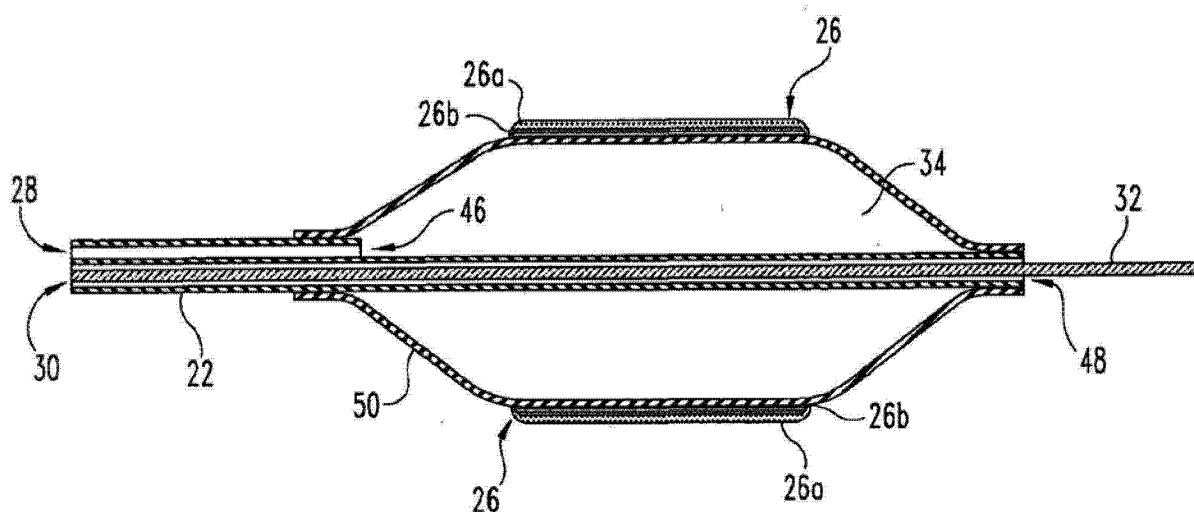


图 6

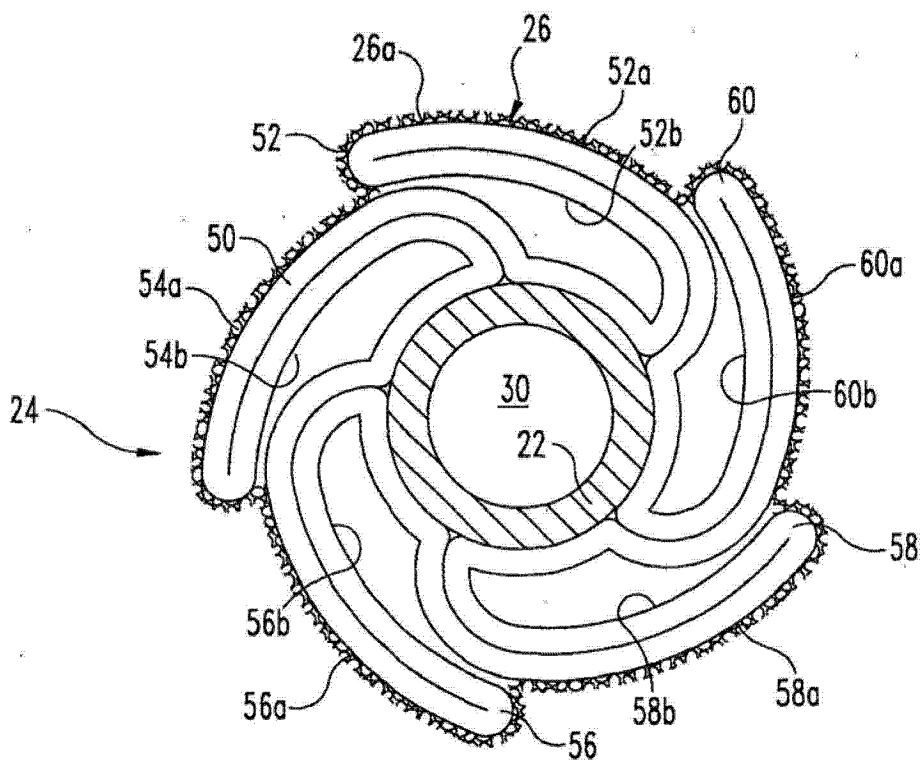


图 5a

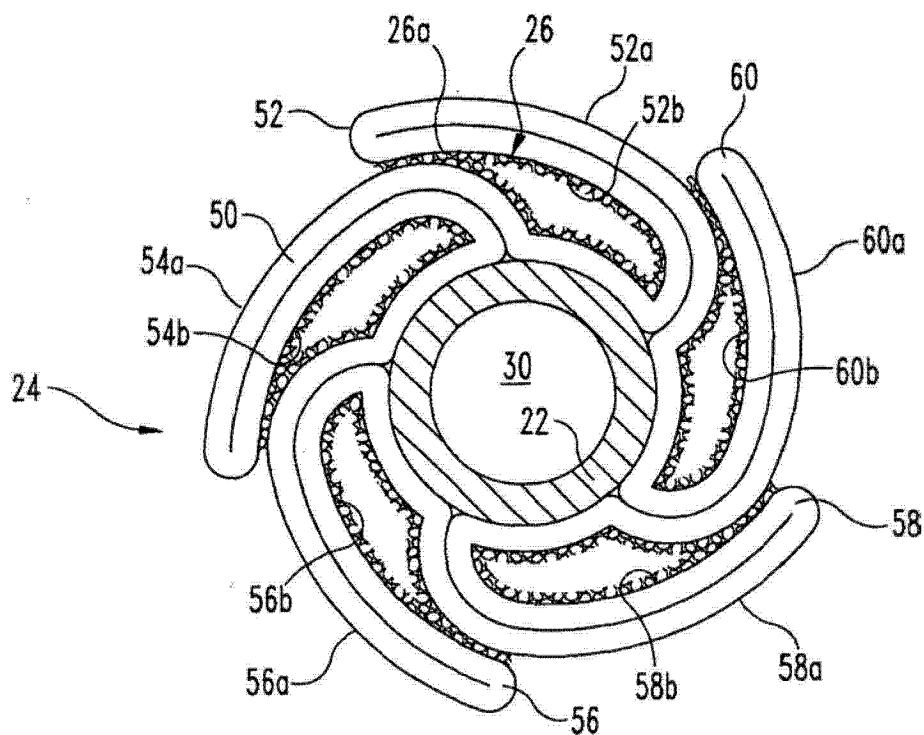


图 5b

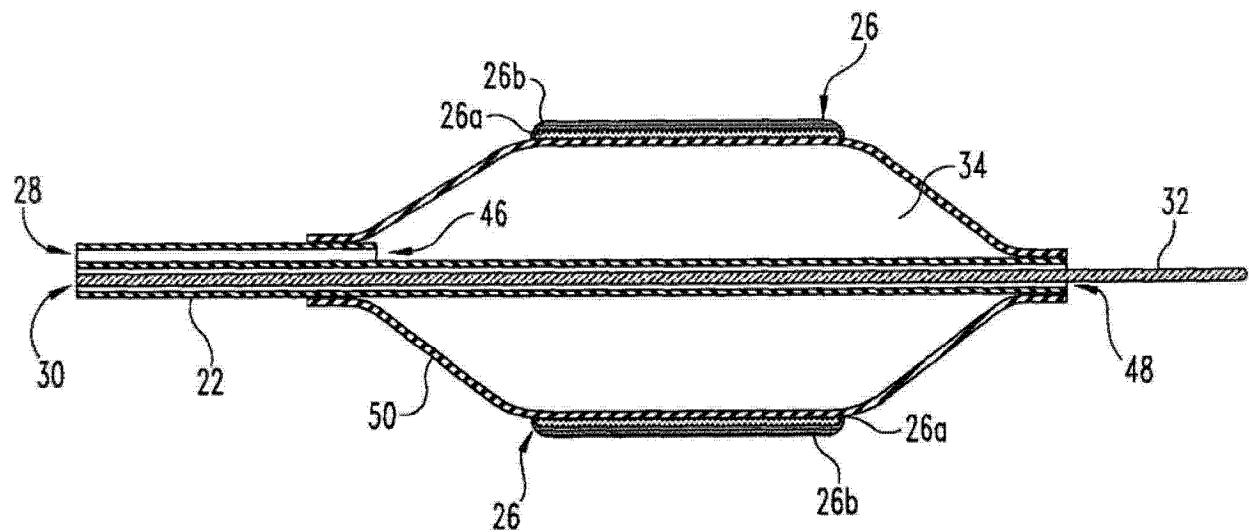


图 7

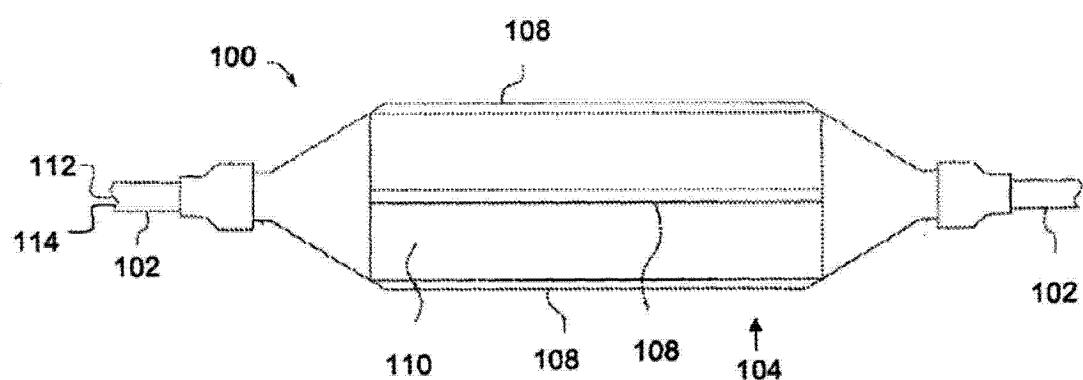
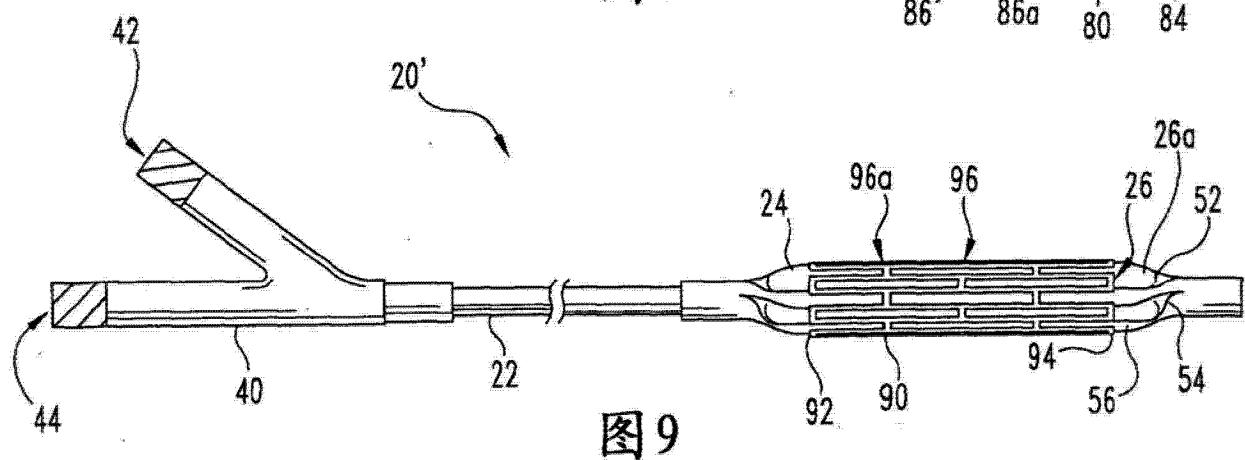
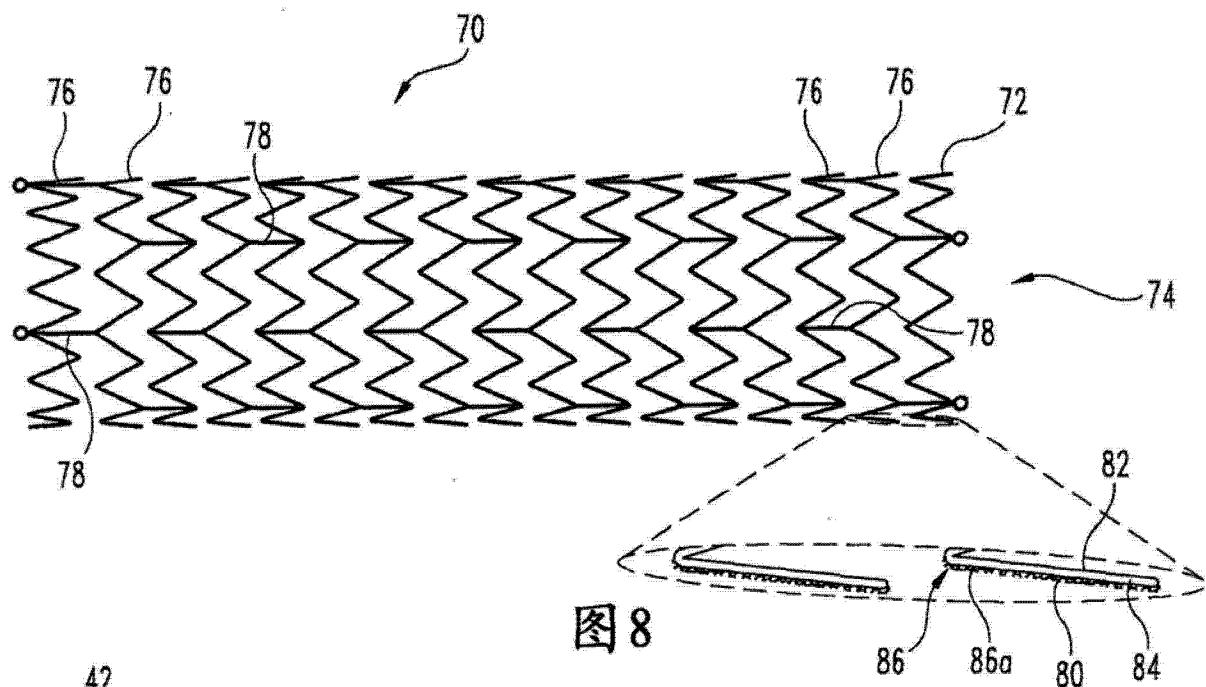


图 10

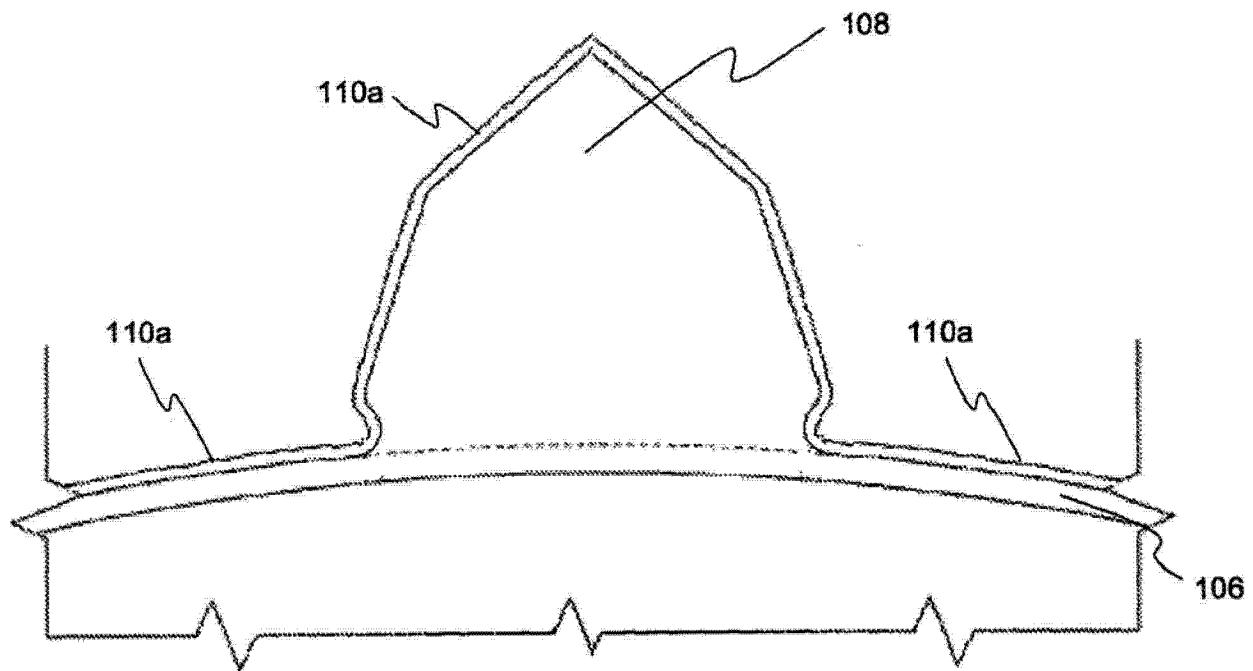


图 11