



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102869393 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 09

(21) 申请号 201080063725. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 11. 08

A61L 29/08(2006. 01)

A61L 29/16(2006. 01)

(30) 优先权数据

12/636124 2009. 12. 11 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/055809 2010. 11. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02011/071628 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

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 徐晶 杨思捷

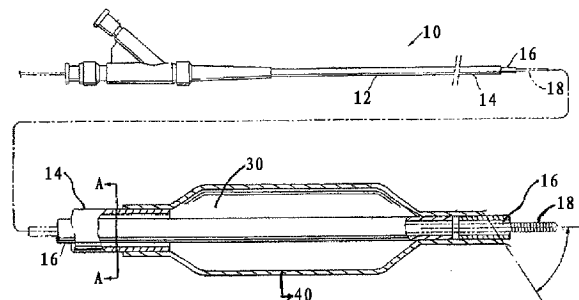
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 2 页

(54) 发明名称

用于药物-涂布的球囊的具有可调溶解度特性的涂层

(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,以及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. 一种用于递送治疗剂的球囊,所述球囊包含:
具有外表面的主体 ;和
在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括具有第一溶解速率的第一治疗剂和第一赋形剂,以及具有第二溶解速率的第二治疗剂和第二赋形剂,所述第二溶解速率不同于第一溶解速率,以限定可调溶解度。
2. 权利要求 1 的球囊,其中所述第一治疗剂与第二治疗剂不同。
3. 权利要求 1 的球囊,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。
4. 权利要求 1 的球囊,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。
5. 权利要求 3 的球囊,其中所述第一赋形剂为聚乙烯基吡咯烷酮或聚乙二醇。
6. 权利要求 4 的球囊,其中所述第二赋形剂为聚乙烯基吡咯烷酮或聚乙二醇。
7. 权利要求 1 的球囊,其中所述第一或第二赋形剂为可生物降解的聚合物。
8. 权利要求 7 的球囊,其中所述可生物降解的聚合物为 D, L- 丙交酯 - 乙交酯共聚物。
9. 权利要求 7 的球囊,其中所述第一和第二治疗剂具有相同的化学式,而且其中所述第一赋形剂为 D, L- 丙交酯 - 乙交酯共聚物,而第二赋形剂为 L- 丙交酯 - ϵ - 己内酯共聚物。
10. 权利要求 1 的球囊,其中所述第一或第二赋形剂为蛋白聚合物。
11. 权利要求 1 的球囊,其中第一或第二治疗剂中的至少一种为细胞抑制药物。
12. 权利要求 11 的球囊,其中所述细胞抑制药物为佐他莫司。
13. 权利要求 1 的球囊,其中所述第一和第二治疗剂二者均为紫杉醇。
14. 权利要求 1 的球囊,其中所述第一和第二治疗剂二者均为佐他莫司。
15. 权利要求 12 的球囊,其中所述第一治疗剂为西罗莫司,而第二治疗剂为佐他莫司。
16. 权利要求 1 的球囊,其中所述涂层包括第三治疗剂和第三赋形剂。
17. 权利要求 1 的球囊,其中所述涂层包括吸附于球囊的表面的第一和第二层。
18. 权利要求 17 的球囊,其中所述第一层由第一治疗剂和第一赋形剂组成,而第二层由第二治疗剂和第二赋形剂组成。
19. 权利要求 18 的球囊,其中所述第一和第二层各自具有一定的溶解速率,第一层的溶解特性不同于第二层的溶解特性。
20. 权利要求 1 的球囊,其中第一或第二赋形剂中的至少一种为羧基化的芳族化合物。
21. 权利要求 1 的球囊,其中第一或第二赋形剂中的至少一种被卤化。
22. 权利要求 1 的球囊,其中第一或第二赋形剂中的至少一种被烷基化。
23. 权利要求 1 的球囊,其中所述第一治疗剂从涂层释放,而第二治疗剂与涂层一起释放。
24. 权利要求 1 的球囊,其中将至少一种赋形剂与造影剂共混。
25. 权利要求 24 的球囊,其中所述造影剂为碘普罗胺。
26. 权利要求 1 的球囊,其中所述球囊不含支架。
27. 一种用于递送药物的球囊,所述球囊包含:
具有外表面的主体 ;和
在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括细胞抑制药物和至少

一种赋形剂,所述可调涂层具有约 10 秒 - 约 1 小时的溶解速率。

28. 权利要求 27 的球囊,其中将至少一种赋形剂与造影剂共混。

29. 权利要求 27 的球囊,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。

30. 权利要求 27 的球囊,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。

31. 权利要求 27 的球囊,其中所述细胞抑制药物为佐他莫司。

32. 权利要求 27 的球囊,其中所述涂层还包括增塑剂。

33. 权利要求 32 的球囊,其中所述增塑剂为甘油。

34. 权利要求 27 的球囊,其中所述溶解速率为约 10 秒 -10 分钟。

35. 权利要求 27 的球囊,其中所述赋形剂为亲水性的。

36. 权利要求 35 的球囊,其中所述赋形剂为聚乙烯基吡咯烷酮。

37. 一种用于递送药物的球囊,所述球囊包含:

具有外表面的主体 ;和

在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括细胞抑制药物和至少一种赋形剂,其中所述细胞抑制药物与赋形剂的重量比为约 20:1- 约 1:20。

38. 权利要求 37 的球囊,其中所述细胞抑制药物与赋形剂的重量比为约 2:1- 约 1:2。

39. 权利要求 37 的球囊,其中所述细胞抑制药物为佐他莫司。

40. 权利要求 37 的球囊,其中所述涂层还包括增塑剂。

41. 权利要求 40 的球囊,其中所述赋形剂与增塑剂的重量比为约 20:1- 约 1:20。

42. 权利要求 41 的球囊,其中所述赋形剂与增塑剂的重量比为约 10:1- 约 1:1。

43. 权利要求 40 的球囊,其中所述增塑剂为甘油。

44. 权利要求 37 的球囊,其中所述至少一种赋形剂为聚乙烯基吡咯烷酮。

45. 权利要求 37 的球囊,其中所述至少一种赋形剂包括具有两种不同的分子量的聚乙烯基吡咯烷酮的共混物。

46. 一种用于递送药物的球囊,所述球囊包含:

具有外表面的主体 ;和

在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括细胞抑制药物和至少一种聚合物赋形剂,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。

47. 权利要求 46 的球囊,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 5。

48. 权利要求 46 的球囊,其中所述细胞抑制药物为佐他莫司。

49. 权利要求 46 的球囊,其中所述涂层还包括增塑剂。

50. 权利要求 49 的球囊,其中所述增塑剂为甘油。

51. 权利要求 46 的球囊,其中所述赋形剂为聚乙烯基吡咯烷酮。

用于药物 - 涂布的球囊的具有可调溶解度特性的涂层

[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, 124 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。动脉粥样硬化是在动脉的壁中慢性炎症响应, 其很大部分是由于脂质、巨噬细胞、泡沫细胞的累积以及在动脉壁中形成斑所致。虽然疾病的病理生理学本身显示从纤维化到充满脂质到钙化的若干不同类型的损害, 但是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剂) 将球囊充气至期望的尺寸和压力。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。介入心脏病专家通过为血管做支架以防止急性弹回和血管痉挛来解决该问题。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,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个实施方案,提供用于将至少一种治疗剂递送至脉管系统或组织的药物递送球囊。球囊导管具有伸长的管状构件,所述管状构件具有近侧端、远侧端和之间的管腔。可膨胀的球囊与伸长的管状构件的远侧端连接。球囊具有外表面,所述外表面具有在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调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。根据本发明的主题,第一和第二治疗剂在球囊充气期间具有不同的溶解速率。不同的溶解速率限定可调溶解度。涂层具有基于所选的治疗剂和赋形剂可调的生物溶解度。

[0015] 根据一个实施方案,第一治疗剂与第二治疗剂不同。根据所公开的主题,根据赋形剂的分子量可改变涂层的溶解度。根据一个实施方案,赋形剂为分子量小于约35 k道尔顿的聚合物。根据又一个实施方案,赋形剂为分子量大于约100 k道尔顿的聚合物。根据另一个实施方案,涂层包括第三治疗剂和第三赋形剂。

[0016] 根据所公开的主题,通过选择某种类型的赋形剂可调整涂层的溶解度。根据所公

开的主题的一个优选的实施方案,赋形剂包括聚乙烯基吡咯烷酮、丝-弹性蛋白样蛋白聚合物、可生物降解的聚合物和聚偏二氟乙烯、羧基化的芳族化合物。根据一个实施方案,第一赋形剂与第二赋形剂相同。或者,第一赋形剂与第二赋形剂不同。

[0017] 所述治疗剂可包括抗增殖、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。根据一个优选的实施方案,所述治疗剂为细胞抑制药物,例如,佐他莫司。

[0018] 根据另一个实施方案,所述涂层包括吸附于球囊的表面的第一和第二层。第一层由第一治疗剂和第一赋形剂组成,而第二层由第二治疗剂和第二赋形剂组成。关于这一点,第一和第二层各自具有一定的溶解速率,第一层的溶解特性不同于第二层的溶解特性。

[0019] 根据另一个实施方案,所公开的主题包括用于递送药物的球囊。所述球囊包括外表面,所述外表面具有在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括细胞抑制药物和至少一种赋形剂,所述可调涂层具有约 10 秒-约 1 小时的溶解速率。优选,溶解速率为 10 秒-10 分钟,并且赋形剂为亲水性的。

[0020] 根据又一个实施方案,所公开的主题包括用于递送药物的球囊。所述球囊包括外表面,所述外表面具有在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括细胞抑制药物和至少一种赋形剂,其中所述细胞抑制药物与赋形剂的重量比为约 20:1-约 1:20。根据一个实施方案,所述涂层还包括增塑剂,并且赋形剂与增塑剂的重量比为约 20:1-约 1:20。

[0021] 根据又一个实施方案,所公开的主题包括用于递送药物的球囊。所述球囊包括外表面,所述外表面具有在至少一定长度的外表面上布置的可调涂层,所述可调涂层包括细胞抑制药物和至少一种赋形剂,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,更优选为 1.05-5。

[0022] 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。

[0023] 附图简述

现在将结合附图来描述所公开的主题,其中:

图 1A 为根据所公开的主题的医疗装置的平面图的代表性实施方案;并且图 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,用于举例说明而不是用于限制。

[0024] 图 2 为根据所公开的主题的一个实施方案,作为药物、赋形剂与增塑剂的比率(D:E:P)和聚(乙烯基吡咯烷酮)K值的函数,说明药物释放百分比的图。

[0025] 图 3 为根据所公开的主题的一个实施方案,作为释放类型和赋形剂的函数,说明释放的依维莫司的量的图。

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] 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涂层。所述可调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。

[0029] 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，以及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。

[0030] 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，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。

[0031] 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。

[0032] 如本文所公开的，“可调”是指对于期望的功能能够调整或调节。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。

[0033] 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，并且可包括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。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 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。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,聚乙烯吡咯烷酮)、丝-弹性蛋白样聚合物、聚(乙烯醇)、聚(乙二醇)(PEG)、普卢兰尼克(PEO-PP0-PEO)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(环氧乙烷)(PEO)、PVP-乙酸乙烯酯(共聚聚乙烯吡咯烷酮)、PEG-磷酸乙醇胺(PEGPE)、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。

[0037] 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、二甲基亚砷、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。

[0038] 根据又一个实施方案,糖、多糖或纤维素制品可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。

[0039] 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 1、肝素级分 2、低分子量肝素、肝素铵、肝素钙、肝素锂、肝素钾和肝素锌锂。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。

[0040] 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。任何上述羧基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。

[0041] 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)、Diatrixate (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。

[0042] 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基化的芳族物质组成。这些带负电荷的羧基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。

[0043] 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。

[0044] 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
PVP C-17	5.6 \pm 1.6
羟丙基- β -环糊精	11.6 \pm 3.1
PEG 400	31.5 \pm 3.5
甘油	43.2 \pm 30.1
5% γ -环糊精	55.3 \pm 34.3
维生素 E TPGS	512 \pm 49.5
吐温 20	732 \pm 94.7
18:0 PEG 2000 PE (PEG-PE)*	1020 \pm 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。

[0045] 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。

[0046] 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 < 60 kDa) 或聚乙二醇 (PEG) (较低的 MW < 35 kDa)
可溶	1 分钟-1 小时	聚(乙烯基吡咯烷酮) (PVP) (MW > 60 kDa) 或聚环氧乙烷 (PEO) (较高的 MW > 100 kDa)
中等	1 小时-2 周	丝-弹性蛋白样蛋白聚合物
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氯乙烯-六氟内酯共聚物

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。

[0047] 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。

[0048] 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-弹性蛋白样蛋白聚合物。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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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,其中涂层包括至少一种聚合物组分,所述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 值应提供更一致的溶解速率。

[0056] 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、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。

[0057] 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。

[0058] 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。

[0059] 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)。

[0060] 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重量比为约 20:1-约 1:20,更优选 10:1-1:1。

[0061] 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,第一层的溶解特性不同于第二层的溶解特性。提供具有各种溶解特性的层使得涂层能调整至优化的范围。

[0062] 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。

[0063] 例如并且不是限制,所述至少一种治疗剂可包括抗增殖、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 and 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。

[0064] 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。

[0065] 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。

[0066] 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 US 6, 406, 457, 其内容通过引用结合到本文中。

[0067] 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)、Hytre1 热塑性聚酯和聚乙烯。

[0068] 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。

[0069] 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直径。

[0070] 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。

[0071] 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。

[0072] 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。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。

[0073] 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。

[0074] 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。

[0075] 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 US 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。

[0076] 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。

[0077] 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。

[0078] 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。

[0079] 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。

[0080] 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)。

[0081] 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的品质控制标准可接受的的范围。

实施例

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 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(乙烯基吡咯烷酮) (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，也就是，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。

[0085] 实施例 B

为了提供中等涂层溶解时间，丝 - 弹性蛋白样蛋白聚合物可用于配制细胞抑制药物，并由有机含水共混溶剂涂布球囊。例如依维莫司可与物理交联的丝 - 弹性蛋白样蛋白聚合物以 1:1 的 D:E 比率配制。如图 3 所证明的，对于 1:1 的依维莫司：丝 - 弹性蛋白，可得到中等涂层溶解和药物释放，其中约三分之一的依维莫司在递送时溶解，另外的三分之一在膨胀时递送，剩余三分之一的依维莫司在水合涂层内保留在球囊上。物理交联的丝 - 弹性蛋白样蛋白聚合物在递送时经过几分钟的水合将溶胀，但是经过数周 (对于中等涂层溶解时间) 最终将会溶解。

[0086] 实施例 C

为了提供在递送时缓慢涂层溶解时间和降低的药物损失，生物可吸收的弹性聚合物例如 L- 丙交酯 - 乙交酯共聚物 (PLLA-PCL) 50-50 可与依维莫司一起以 2:1 的 D:E 比率由有机溶剂配制。如图 3 所示，当 PLLA-PCL 制剂浸渍释放时，小于 2 μg 或 1% 的依维莫司载荷被释放。该缓慢溶解涂层预期经过数月最终将被生物吸收。

[0087] 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。

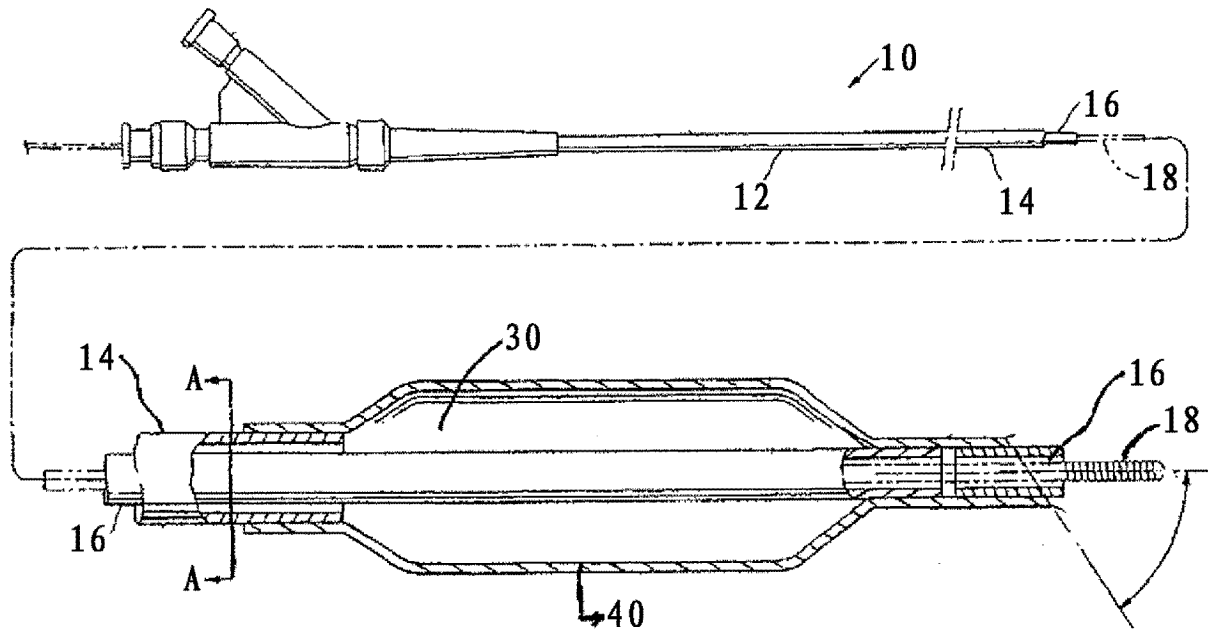


图 1a

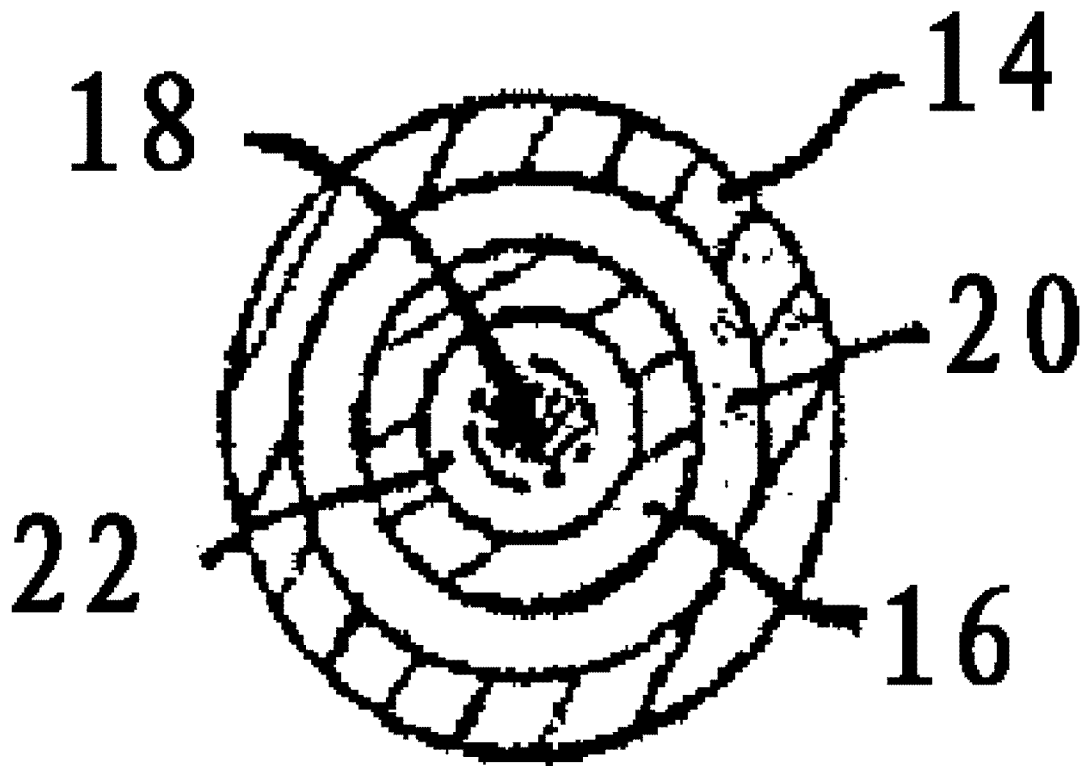


图 1b

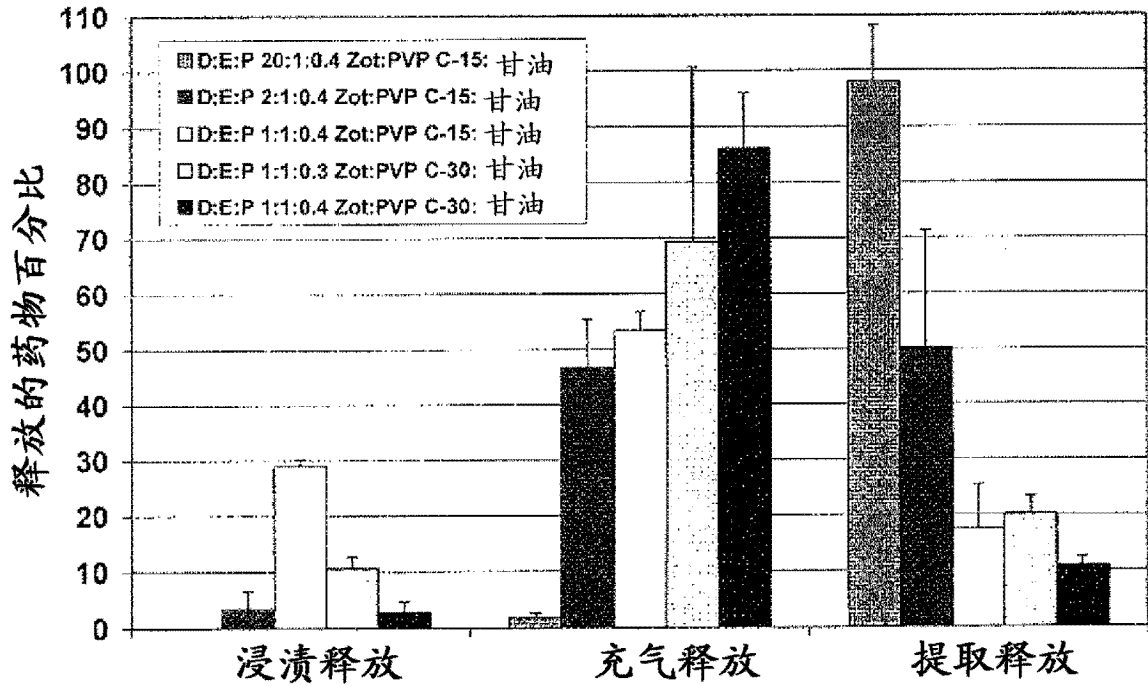


FIG. 2.

图 2

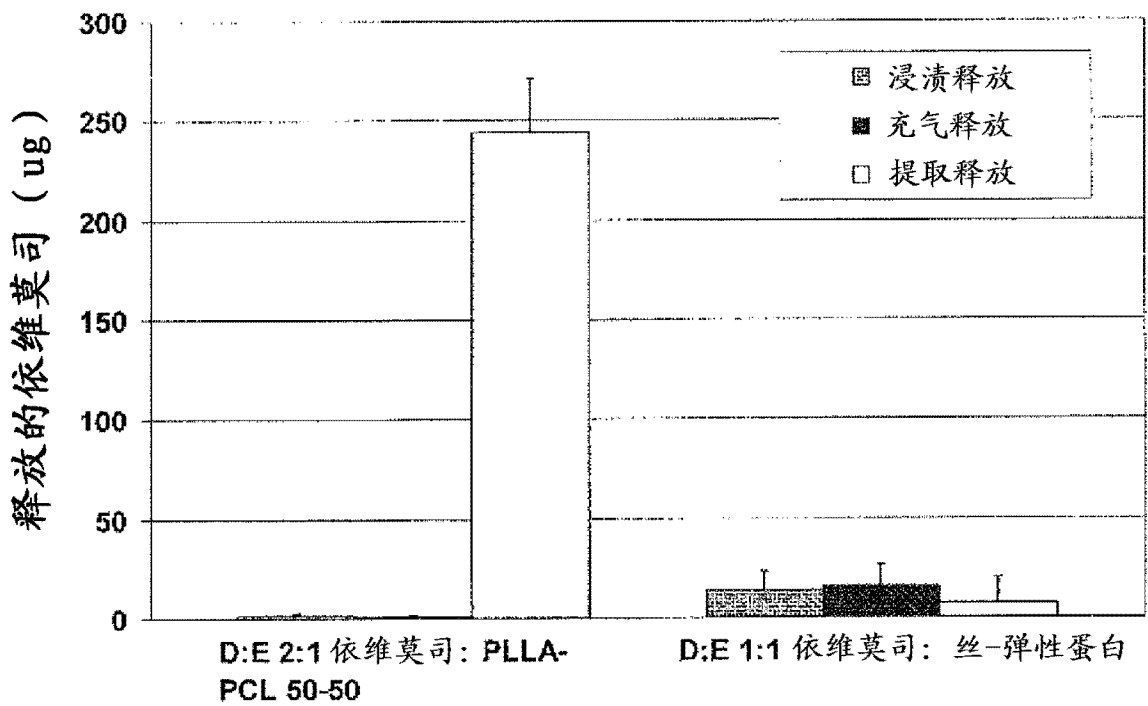


图 3