



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456936 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580024790.X

(22)申请日 2015.03.13

(30)优先权数据

14/210,118 2014.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/055366 2015.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/136106 EN 2015.09.17

(71)申请人 W.L.戈尔及同仁股份有限公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 P·D·德拉姆赫勒 R·L·克里克

T·J·约翰逊 T·A·霍兰德

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 陶启长 陶家蓉

(51)Int.Cl.

A61M 25/00(2006.01)

A61M 31/00(2006.01)

A61K 31/337(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

权利要求书6页 说明书39页 附图12页

(54)发明名称

药物组合物和涂层

(57)摘要

本发明提供用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置表面的无表面活性剂的固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

1. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置表面的无表面活性剂的固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

2. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述微粒涂层通过如下方式来形成:对施加在所述装置上的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液进行蒸发从而形成固体微粒组合物,其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

3. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述微粒涂层通过如下方式形成:将粉末形式的至少一种有机添加剂和所述治疗剂合并,然后将所述粉末施加在所述装置上,随后任选进行热处理步骤,从而形成固体微粒组合物,其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

4. 如权利要求2所述的医疗装置,其中所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液是选自水、丙酮或其混合物的溶剂中的溶液。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的医疗装置,其中所述微粒涂层中的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂为晶体形式。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的医疗装置,其中各至少一种有机添加剂在纯形式时在高于约80°C的温度熔化。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的医疗装置,其中所述或各至少一种有机添加剂是具有在25°C下确定的与所述治疗剂基本相同的汉森溶解性参数的分散分量值的物质。

8. 如权利要求7所述的医疗装置,其中所述或各至少一种有机添加剂在25°C下确定的汉森溶解性参数的分散分量是16至21MPa^{0.5}

9. 如权利要求1-8中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层包含共熔混合物形式的治疗剂和所述至少一种有机添加剂的晶体颗粒

10. 如权利要求1-8中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层包含共结晶形式的治疗剂和所述至少一种有机添加剂的晶体颗粒

11. 如权利要求1-10中任一项所述的医疗装置,其中包含所述治疗剂和所述至少一种非聚合物有机添加剂的基本所有所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的医疗装置,其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的部分所述微粒涂层在所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点的温度处或附近熔化。

13. 如权利要求12所述的医疗装置,其中在所述有机添加剂在纯形式时的熔点的温度处或附近熔化的所述至少一种添加剂的部分为涂层中所述有机添加剂的1-70% (以重量计),例如1-50%或1-20%。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的医疗装置,其中20-100% (以重量计)的微粒涂层表现出比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点温度低的熔点,例如30-100%、40-100%、50-100%、60-100%、70-100%、80-100%、90-100%。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的医疗装置,其中各至少一种有机添加剂的分子量低于750Da。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的医疗装置,其特征在于,各至少一种有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱,和糖精钠。

17. 如权利要求16所述的医疗装置,其特征在于,各至少一种有机添加剂独立地选自以下列表:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层包含一种有机添加剂。

19. 如权利要求1-17中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层包含两种有机添加剂。

20. 如权利要求1-17中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和至少一种有机添加剂组成。

21. 如权利要求1-17中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和一种有机添加剂组成。

22. 如权利要求1-17中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和两种有机添加剂组成。

23. 如权利要求18或21所述的医疗装置,其中所述有机添加剂是琥珀酸。

24. 如权利要求19或22所述的医疗装置,其中所述两种有机添加剂是咖啡因或琥珀酸。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的医疗装置,其中所述固体涂层中的治疗剂浓度为5-95重量%,例如30-90或70-80%。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述固体涂层施加到包含尼龙的装置的表面。

27. 如权利要求1-25中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述固体涂层施加到包含ePTFE的装置的表面。

28. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的固体微粒涂层,所述表面包含选自尼龙和ePTFE的材料,所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂;其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。

29. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的固体微粒涂层,所述表面包含选自尼龙和ePTFE的材料,所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂;其中所述涂层通过如下方式来形成:对施加在所述装置上的所述治疗剂和所述

至少一种有机添加剂的溶液进行蒸发从而形成固体微粒组合物,其中至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸,并且其中所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液是选自水、丙酮或其混合物的溶剂中的溶液。

30. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的固体微粒涂层,所述表面包含选自尼龙和eRTFE的材料,所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂;其中所述微粒涂层通过如下方式形成:将粉末形式的至少一种有机添加剂和所述治疗剂合并,然后将所述粉末施加在所述装置上,随后任选进行热处理步骤,从而形成固体微粒组合物,其中至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。

31. 如权利要求28-30中任一项所述的医疗装置,其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的基本所有所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化。

32. 如权利要求28-30中任一项所述的医疗装置,其中部分所述微粒涂层包含至少一种有机添加剂,其在所述有机添加剂在纯形式时的熔点的温度处或附近熔化。

33. 如权利要求32所述的医疗装置,其中在所述有机添加剂在纯形式时的熔点的温度处或附近熔化的所述至少一种添加剂的部分为涂层中所述有机添加剂的1-70重量%,例如1-50重量%或1-20重量%。

34. 如权利要求28-34中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层包含一种有机添加剂。

35. 如权利要求28-34中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层包含两种有机添加剂。

36. 如权利要求28-34中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和至少一种有机添加剂组成。

37. 如权利要求28-34中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和一种有机添加剂组成。

38. 如权利要求28-34中任一项所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和两种有机添加剂组成。

39. 如权利要求34或37所述的医疗装置,其中所述有机添加剂是琥珀酸。

40. 如权利要求34或37所述的医疗装置,其中所述琥珀酸以其 α 结晶多晶型物的形式存在于所述涂层中。

41. 如权利要求35或38所述的医疗装置,其中所述两种有机添加剂是咖啡因或琥珀酸。

42. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述微粒涂层包含下述组分的混合物(a)以这样一种形式存在的至少一种有机添加剂和所述治疗剂:其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化,和(b)以这样一种形式存在的所述至少一种有机添加剂:其在所述有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述

治疗剂在配制入所述涂层时对环氧乙烷灭菌稳定。

43. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述涂层通过如下方式来形成:对施加在所述装置上的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液进行蒸发从而形成固体微粒组合物,所述组合物包含(a)含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的组分,其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化,和(b)在所述至少一种有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化的组分;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

44. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述微粒涂层通过如下方式形成:将粉末形式的至少一种有机添加剂和所述治疗剂合并,然后将所述粉末施加在所述装置上,随后任选进行热处理步骤,从而形成固体微粒组合物,所述组合物包含(a)含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的组分,其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化,和(b)在所述至少一种有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化的组分;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

45. 如权利要求42-44中任一项所述的医疗装置,其中组分(b)中的所述至少一种有机添加剂的部分为所述涂层中所述有机添加剂的1-70重量%,例如1-50%或1-20%。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的医疗装置,其中在含有所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的所述固体涂层与所述装置的表面材料之间设置附着层。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的医疗装置,其包含施加在含有所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的所述固体涂层上的保护性顶涂层。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述装置是气囊导管。

49. 如权利要求1-47中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述装置是支架。

50. 如权利要求1-47中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述装置是支架-移植体。

51. 如权利要求1-47中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述装置是移植体。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的医疗装置,其特征在于,所述含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的涂层有合适的附着性,使得使用测试方法C,在振荡期间紫杉醇的损失少于40%,例如少于30%,少于25%,少于20%,少于15%,少于10%或少于5%。

53. 如权利要求48所述的医疗装置,其特征在于,所述涂层有合适的紫杉醇释放和组织转移特性,使得使用测试方法A,在1小时时间点处组织中的测量药物浓度为至少50 μg 药物/g组织($\mu\text{g}/\text{g}$),例如至少60 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、至少70 $\mu\text{g}/\text{g}$ 或至少80 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

54. 如权利要求49所述的医疗装置,其特征在于,所述涂层有紫杉醇释放和组织转移特性,使得使用测试方法B,在24小时时间点处组织中的测量药物浓度为至少1 μg 药物/g组织($\mu\text{g}/\text{g}$),例如至少2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、至少5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 或至少10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

55. 如权利要求1-54中任一项所述的医疗装置,其中所述治疗剂在配制入所述涂层中对环氧乙烷灭菌稳定。

56. 如权利要求1-54中任一项所述的医疗装置,其中在用测试方法D灭菌后,保留至少

80%，如至少85%、90%或95%的治疗剂化学含量。

57. 如权利要求1-56中任一项所述的医疗装置，用于预防或治疗人体血管中的狭窄或再狭窄。

58. 制备权利要求1、28或42所述的医疗装置的方法，所述方法包含步骤：在溶剂中溶解所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂以形成溶液，用所述溶液涂覆所述装置，和蒸发所述溶剂。

59. 如权利要求58所述的方法，其中所述溶剂选自水、丙酮或其混合物。

60. 制备权利要求1、28或42所述的医疗装置的方法，所述方法包含步骤：合并粉末形式的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂，然后将所述粉末施加在所述装置上以形成固体微粒组合物，和任选施加后续热处理步骤。

61. 一种预防或治疗狭窄或再狭窄的方法，包括向人体中的所述血管中瞬时性或永久性地插入如权利要求1-60中任一项所述的医疗装置。

62. 一种包含治疗剂和至少一种有机添加剂的固体微粒组合物，其中含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的所述固体微粒组合物的至少部分在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化；其中所述治疗剂是紫杉醇并且其中所述至少一种有机添加剂选自以下列表：对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠。

63. 一种包含下述组分的混合物的固体微粒组合物：(a) 微粒形式的至少一种有机添加剂和治疗剂：其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化，和 (b) 颗粒形式的所述至少一种有机添加剂的组分：其在所述至少一种有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化；其中所述治疗剂是紫杉醇并且其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表：对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠。

64. 如权利要求62或63所述的固体微粒组合物，其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表：水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。

65. 如权利要求62-64中任一项所述的固体微粒组合物，其包含一种有机添加剂。

66. 如权利要求62-64中任一项所述的固体微粒组合物，其包含两种有机添加剂。

67. 如权利要求62-64中任一项所述的固体微粒组合物，其由所述治疗剂和至少一种有机添加剂组成。

68. 如权利要求62-64中任一项所述的固体微粒组合物，其由所述治疗剂和一种有机添加剂组成。

69. 如权利要求62-64中任一项所述的固体微粒组合物，其由所述治疗剂和两种有机添加剂组成。

70. 如权利要求65或68所述的固体微粒组合物，其中所述有机添加剂是琥珀酸。

71. 如权利要求66或69所述的固体微粒组合物，其中所述有机添加剂是咖啡因和琥珀酸。

72. 如权利要求62-71中任一项所述的固体微粒组合物，其为施加在表面上的涂层形

式。

73. 一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂,所述有机添加剂独立选自下表:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠;其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;并且其中所述治疗剂是紫杉醇。

74. 如权利要求73所述的医疗装置,其特征在于,各至少一种有机添加剂独立地选自以下列表:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。

75. 如权利要求73或74所述的医疗装置,其中所述涂层包含一种有机添加剂。

76. 如权利要求73或74所述的医疗装置,其中所述涂层包含一种有机添加剂。

77. 如权利要求73或74所述的医疗装置,其中所述涂层包含两种有机添加剂。

78. 如权利要求73或74所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂组成。

79. 如权利要求73或74所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和一种有机添加剂组成。

80. 如权利要求73或74所述的医疗装置,其中所述涂层由所述治疗剂和两种有机添加剂组成。

81. 如权利要求75或79所述的医疗装置,其中所述有机添加剂是琥珀酸。

82. 如权利要求76或80所述的医疗装置,其中所述两种有机添加剂是咖啡因或琥珀酸。

83. 如权利要求73-82中任一项所述的医疗装置,其中在用测试方法D灭菌后,保留至少80%,如至少85%、90%或95%的治疗剂化学含量。

84. 根据权利要求1-83中任一项所述的灭菌的医疗设备或固体微粒组合物。

85. 如权利要求84所述的灭菌的医疗设备,其经环氧乙烷灭菌。

药物组合物和涂层

技术领域

[0001] 本发明涉及固体紫杉醇组合物,具有含固体紫杉醇组合物的涂层的医疗装置和制造该组合物和涂层的方法。

背景技术

[0002] 通过将医疗装置引入人的血管系统来治疗各种医疗病症越来越常见。例如,用于治疗血管疾病的医疗装置包括支架、支架移植物、移植物、导管、气囊导管、导线、插管等。

[0003] 在局部血管疾病的情况中,可能不希望全身给予药物,因为药物可能对非治疗目标的身体部分有不需要的的影响,或者因为带病血管系统的治疗需要通过全身给药可能无法实现的高浓度药物。因此,通常需要以局部方式向血管组织给予药物。用于局部药物递送的几种装置是已知的,包括用可洗脱药物涂覆的支架,还称为药物洗脱支架(DES),和用可洗脱药物涂覆的气囊导管,还称为药物洗脱气囊(DEB)。

[0004] 用各种涂覆技术在DES上涂覆药物。当DES插入血管器官,药物可缓慢释放入周围血管组织,提供长期治疗效果。或者,药物可从涂层快速释放,植入后短期内仅有最少量的药物残留在支架上。若医疗装置不是永久植入,快速药物释放特性的涂层特别有优势,因该情况中需要在治疗时间快速递送药物至血管组织。该装置的示例为DEB。

[0005] 基于非支架的局部递送系统例如DEB在治疗血管疾病中也有效。用各种涂覆技术在DEB上涂覆药物。当DEB插入患者靶位置并在靶位置膨胀时治疗开始,其中DEB压向血管组织以递送药物。使用DEB时,一个优势是在膨胀之前涂层中的药物保留在气囊表面,并且在膨胀后快速释放并转移至血管组织。使用DEB进行血管疾病的局部治疗的潜在缺点之一是药物释放不希望地远离靶位置。这种不希望的释放可在从包装移出和插入身体期间、向治疗位置的轨迹和治疗位置处、气囊扩张期间发生,或随着装置退出身体而在治疗后发生。此类不需要的释放可导致涂层和微粒的物理移位、药物扩散、装置接触治疗位置附近的区域,或由于血流而将药物洗离气囊的表面。使用DEB进行血管疾病的局部治疗的另一潜在缺点是,装置膨胀期间药物与气囊表面附着太强,导致气囊缩小并在药物可被释放并被血管组织吸收之前退出。因此,递送至靶血管组织的药物量太低并且难以测量或预期,而且药物向血管组织的施加可能不均匀。

[0006] 常用于血管疾病的局部治疗的药物是紫杉醇。紫杉醇可用各种涂覆技术涂覆在DEB上。一种技术包括将紫杉醇与赋形剂使用粉末方法以干燥形式,或使用溶剂方法在溶液或在悬液中结合。然后将紫杉醇-赋形剂组合以粉末形式,或通过施涂溶液或悬液之后进行干燥步骤来施涂于DEB表面。

[0007] 当产生紫杉醇-赋形剂组合时,以及当在医疗装置例如DEB上涂覆该组合时,有多种必须考虑的因素。通常,将药物和赋形剂结合,并且用药物-赋形剂组合涂覆医疗装置是一种复杂的技术。它们包括常见的配制困难,如口服或可注射药物的那些,以及维持附着直至其达到目标部位并随后以需要的释放和吸附动力学将药物递送至目标组织的其他困难。DEB涂层通常含有极少或不含液体形式的组分,其通常用于稳定化的药物。国际申请

WO2009/051614 (Lutonix公司) 公开了含治疗剂和添加剂的涂层,其具有疏水部分和药物亲和部分,据称其在医疗装置上形成有效药物递送涂层而无需使用油和液体。

[0008] 另一关键需求是治疗剂在配制入涂层时必须在灭菌过程中基本完整的存活。

[0009] 因此,需要开发适于血管疾病的局部治疗的紫杉醇-赋形剂组合。尤其需要开发用于DEB和含紫杉醇-赋形剂组合的其他类似医疗装置的涂层,其可以局部方式快速递送紫杉醇至靶血管组织以治疗血管疾病。该涂层应在运送中对DEV具有良好的附着但以有效和高效的方式快速释放紫杉醇至靶血管组织,在这里紫杉醇应快速穿透血管组织。治疗剂在配制入涂层中时还应对灭菌稳定,尤其是环氧乙烷灭菌。

[0010] 对于紫杉醇-赋形剂在装置上合并并且旨在长期保留在体内的医疗装置,例如支架和支架移植物,快速递送紫杉醇至靶血管组织并非必需特征。然而,当紫杉醇涂层快速递送时,或相对更慢速递送时,两种情况下该装置的涂层应具有与用于DEB的涂层相同的优势性质,例如运送中的良好粘附性和良好的紫杉醇灭菌稳定性。

发明内容

[0011] 发明人制备了新型紫杉醇-赋形剂固体组合物,其表现出降低的熔融吸热。该紫杉醇-赋形剂固体组合物已包被在各种医疗装置中并且证明了合适的粘附性,从而降低装置插入和示踪 (tracking) 期间不需要的紫杉醇释放程度,同时提供紫杉醇向靶组织的合适的释放特性。本发明组合物和涂层中存在的紫杉醇对灭菌稳定,尤其是环氧乙烷灭菌。此外,当紫杉醇-赋形剂涂层包被在已经涂覆有固定的具有生物活性的肝素 (作为其他治疗剂的示例) 时,在移除外部紫杉醇-赋形剂涂层后,肝素活性得以保存。

[0012] 在一个方面,本发明提供用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂的固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对环氧乙烷灭菌稳定。

附图说明

[0013] 图1A-C显示分别根据实施例1所示制备的紫杉醇-PABA组合物(A)、紫杉醇-琥珀酸组合物(B)、和紫杉醇-己二酸组合物(C)的差示扫描量热法(DSC)热分析图;

[0014] 图2显示在根据实施例3b所述制备的涂层上进行的附着测试(实施例4)的结果;

[0015] 图3显示在根据实施例3b所述制备的涂层上进行的体外组织测试(实施例5)的结果;

[0016] 图4显示根据实施例3b所述制备的涂覆气囊在体内展开后其上残留的紫杉醇%(实施例6);

[0017] 图5显示根据实施例3b所述制备的涂覆气囊在体内展开后7天在猪肾动脉组织中的紫杉醇水平(实施例6);

[0018] 图6显示根据实施例3b所述制备的涂覆气囊在体内展开后28天在猪肾动脉组织中的紫杉醇水平(实施例6);

[0019] 图7显示根据实施例13制备的紫杉醇-琥珀酸涂覆气囊(紫杉醇:琥珀酸=82:18重量/重量)的DSC热分析图,并与图1B所示紫杉醇-琥珀酸组合物比较;

[0020] 图8显示根据实施例13制备的紫杉醇-琥珀酸涂覆气囊(紫杉醇:琥珀酸=18:82重量/重量)的DSC热分析图,并与紫杉醇-琥珀酸涂覆气囊(紫杉醇:琥珀酸=82:18重量/重量)比较,后者的DSC热分析图示于图7;

[0021] 图9显示含紫杉醇、琥珀酸和咖啡因的本发明三元组合物的DSC热分析图(实施例14)。

[0022] 图10显示琥珀酸样品(下部曲线)和涂覆有琥珀酸的气囊的样品(上部曲线)的XRPD图谱(实施例15)。

[0023] 图11显示涂覆有琥珀酸的气囊的样品(上部曲线)和根据实施例3b制备的涂覆有本发明紫杉醇-琥珀酸涂层的气囊的样品(下部曲线)的XRPD图谱(实施例15)。

[0024] 图12显示下述的DSC热分析图:a:咖啡因粉末;b:来自丙酮/水的紫杉醇浇铸;c:来自水的咖啡因浇铸;d:根据实施例2制备的紫杉醇-咖啡因固体组合物2-7。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明涉及新型紫杉醇-赋形剂固体组合物,其表现出降低的熔融吸热。该组合物具体用于涂覆医疗装置。

[0027] 医疗装置和材料

[0028] 本发明医疗装置适用于广泛应用,包括例如体内的医学治疗应用范围。示例性的应用包括用作转移药物至植入的血管移植物、放置植入的血管移植物或“修饰”植入的血管移植物的导管气囊,用作支架、支架移植物、导管、永久或临时假体、或其他类型的医疗植入物,在体内治疗靶组织和治疗任何任何体腔、空间、或中空器官通道,如血管、泌尿道、肠道、鼻腔、神经鞘、椎间区、骨腔、食道、宫腔空间、胰腺和胆管、直肠和之前已经介入的具有可植入血管移植物、支架、假体或其他类型的医疗植入物的身体空间。

[0029] 本发明医疗装置的其他示例包括留置监测装置、人工心脏瓣膜(小叶、支架和/或封套)、起搏器或除颤器电极、导丝、心脏导管、缝合、血栓过滤器、心肺转流术回路、插管、塞子、药物递送装置、组织补片装置、血泵、贴片、骨质假体、长期输注管线、动脉管线、连续蛛网膜下腔输注装置、进料管、CNS分流器(例如,心室胸腔分流器、心室-心房(VA)分流器、或心室腹腔(VP)分流器)、心室腹腔分流器、心室心房分流器、门体分流器和腹水分流器、从血管中过滤或去除阻塞如栓塞和血栓的装置、恢复堵塞的身体通道的开放程度的扩张装置、选择性递送器件来阻塞或填充通道或空间的阻塞装置、和用作穿腔设备如导管的居中机械装置。在一个实施方式中,本发明的医疗装置可用于治疗支架再狭窄或处理先前放置的药物洗脱结构已失效的组织位置。在另一个实施方式中,本文医疗装置可用于建立、连接或维持动静脉可及位点,例如,在肾透析期间使用的那些。

[0030] 本发明的医疗装置的可为永久或临时的其他示例为导管。导管的示例包括但不限于中心静脉导管,外周静脉导管,血液透析导管,导管如涂覆的导管包括可植入静脉导管,隧道静脉导管,可用于血管造影术、血管成形术或心脏或外周静脉或动脉中的超声过程的动脉导管,肝动脉输注导管,CVC(中央静脉导管),外周静脉导管,外周插入的中央静脉导管(PIC管线),流动定向气囊肺动脉导管,总肠胃外营养导管,长期停留导管(例如,长期停留胃肠道导管和长期停留泌尿生殖道导管),腹膜透析导管,CPB导管(心肺旁路),泌尿导管和

微导管(例如,用于颅内应用)。

[0031] 在一个实施方式中,医疗装置是可膨胀的元件,根据本发明其可为气囊、可膨胀导管、支架、支架-移植物、自膨胀结构、气囊可膨胀结构、自膨胀和气囊自膨胀结构组合、移植物或机械、可通过例如使用扭力或纵向力而膨胀的辐射膨胀装置。可膨胀元件还可包括由于气动的或液压的压力而膨胀的那些、由于磁力而膨胀的那些、由于使用能量(例如热、电、或超声(压电)能量)而膨胀的那些。可通过膨胀所述装置将可膨胀元件暂时置于任何管腔中(例如血管)然后通过扭力或纵向力使所述装置塌陷来移出。

[0032] 在一个实施方式中,医疗装置是支架,如二分性支架,气囊可伸展支架或自伸展支架。支架构造成编带,绕线形式,激光切割形式,沉积材料,3D打印构建体,或其组合,或采取其他结构形式,包括具有长度可调节性的那些,其向腔内壁或区域提供支持。支架由包括金属、金属合金如不锈钢和镍-钛合金(NiTi)、聚合物、陶瓷、生物可降解材料(如生物可降解聚合物、陶瓷、金属和金属合金)或其组合的生物相容性材料构成。支架可以是基本单一的形式,或包含分开的组件,例如,环。无论是单一或由组件组成,支架结构可通过支杆、铰链、连接器、或者完全或部分沿支架排列或覆盖支架的材料接合在一起。在一个实施方式中,直接结构用US2009/0182413(戈尔企业控股公司(Gore Enterprise Holdings, Inc.)),通过引用纳入本文中所述的含氟聚合物形成的“网”接合。

[0033] 在一个实施方式中,医疗装置是支架,如二分性支架,气囊可伸展支架或自伸展支架。在一个实施方式中,医疗装置是由金属、金属合金、聚合物、陶瓷、生物可降解材料或其组合形成的支架。

[0034] 在另一实施方式中,所述医疗装置是支架-移植物。支架-移植物将至少一个支架元件与移植物组件组合。移植物以备设置成管状部分,具有封闭的壁和带开口的壁。移植物材料包括生物相容性材料,如含氟聚合物,包括聚四氟乙烯(PTFE)和膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)。其他合适的移植物材料包括聚合物,如聚对苯二甲酸乙二酯和超高分子量聚乙烯(UHMWPE)。移植物材料可具有不同强度、密度、尺寸、多孔性和其他功能特性,并且可以是膜、挤出物、静电纺丝材料、涂层、沉积物或模塑制品。移植物可单独使用或者移植物材料可完全或部分沿支架结构排列或覆盖支架结构。在一个实施方式中,支架-移植物可采用US5,876,432中所述的形式(戈尔企业控股公司,通过引用纳入本文)。

[0035] 在另一个实施方式中,医疗装置是支架-移植物,其中由聚合物,合适地,生物相容的聚合物形成移植物。合适地,移植物由含氟聚合物如膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)形成。

[0036] 可用各种材料如聚合物和引物层来覆盖支架、支架-移植物和移植物。在一个实施方式中,支架或移植物结构经修饰以增强装置容纳或释放施加到装置中的治疗剂的能力。例如,可在加载治疗剂的支架支杆中形成凹点或盲孔。当涂覆在支架、支架-移植物或移植物上时,本发明组合物以局部化的方式释放治疗剂,从而涂覆有本发明组合物的支架、支架-移植物或移植物本文指药物洗脱支架(DES)。

[0037] 在一实施方式中,所述可膨胀的元件是一医疗气囊。本文中有用的气囊可通过使用任何常规方法来形成,例如挤出、吹塑和其他塑性技术。气囊可以是柔顺的或半柔顺的或非柔顺的并且可具有任何长度、直径、尺寸和形状。气囊还可称为“可顺从的(conformable)”或“顺从(conforming)”、“长度可调”或“可转向的(steerable)”气囊。在一个实施方式中,可膨胀气囊可包括由包裹膜构建的气囊,纤维缠绕型气囊、长度可变气囊、

分段气囊和/或具有可控或可变膨胀概况的气囊。在其他实施方式中,气囊可用材料覆盖或可包含多于一层或可具有复合结构。在一个实施方式中,气囊表面或结构经修饰以增强气囊容纳或释放施加到其中的治疗剂的能力。例如,气囊可折叠为将治疗剂保持在其折叠中的方式。当涂覆在气囊上时,本发明组合物以局部方式释放治疗剂,从而涂覆有本发明组合物的气囊本文指药物洗脱气囊(DEB)。

[0038] 根据本发明,医疗气囊可用本领域技术人员已知的任何材料形成。通常使用的材料包括热塑料弹性体和非弹性体聚合物和热固性材料。合适的材料示例包括但不限于聚烯烃、聚酯、聚氨酯、聚酰胺、聚醚嵌段酰胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚苯硫醚、聚苯醚、聚醚、硅酮、聚碳酸酯、苯乙烯类聚合物、氟聚合物、其共聚物或混合物。这些类别中的一些同时是热固性和热塑性聚合物。可用的聚酰胺包括但不限于尼龙12、尼龙11、尼龙9、尼龙6/9和尼龙6/6。合适的氟聚合物包括例如聚四氟乙烯(PTFE)或膨胀的聚四氟乙烯(ePTFE)。这些材料的一些共聚物的示例包括以PEBAX®的商品名购自宾夕法尼亚州费城的埃尔夫阿托化学北美公司(Elf Atochem North America)的聚醚-嵌段-酰胺。另一种合适的共聚物是聚醚酯酰胺。合适的聚酯共聚物包括,例如,聚对苯二甲酸乙二醇酯和聚对苯二甲酸丁二酯,聚醚醚和聚酯弹性体共聚物,如以HYTREL®的商品名购自特拉华州威名顿市的杜邦公司(DuPont)的那些。本文也可采用嵌段共聚物弹性体,如具有苯乙烯末端嵌段的那些共聚物,和由丁二烯、异戊二烯、乙烯/丁烯、乙烯/丙烯等形成的中间嵌段。其他苯乙烯类嵌段共聚物包括丙烯腈-苯乙烯和丙烯腈-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物。此外具体的热塑性弹性体嵌段共聚物也可在本文使用,其中所述嵌段共聚物由聚酯或聚酰亚胺硬段和聚醚软段制成。聚酯/聚醚嵌段共聚物的具体示例为聚(对苯二甲酸丁二醇酯)-共-聚(四氢呋喃)聚合物,例如DSM工程塑料公司的ARNITEL® EM 740和前述杜邦公司(DuPont de Nemours&Co,)的HYTREL®聚合物。

[0039] 在一个实施方式中,医疗装置是由聚烯烃、聚酯、聚氨酯、聚酰胺、聚醚嵌段酰胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚苯硫醚、聚苯醚、聚醚、硅酮、聚碳酸酯、苯乙烯类聚合物、氟聚合物、其共聚物或混合物形成的气囊。合适地,气囊由以下聚合物形成:聚酰胺例如尼龙或氟聚合物例如膨胀型PTFE(ePTFE),聚四氟乙烯(PTFE),氟化乙烯丙烯(FEP),全氟碳共聚物,例如四氟乙烯全氟烷基乙烯基醚(TFE/PAVE)共聚物,四氟乙烯(TFE)和全氟甲基乙烯基醚(PMVE)的共聚物,TFE与包括乙酸、醇、胺、酰胺、磺酸功能性基团等的功能性单体的共聚物,如美国专利号8,658,707(戈尔公司(W.L.Gore and Associates),通过引用纳入本文)所述,及其组合。

[0040] 在一个实施方式中,本发明药物装置包含用于外周动脉阻塞性疾病患者的经皮穿刺动脉成形术(PTA)的医疗气囊。在另一实施方式中,所述医疗装置包含用于经皮穿刺冠状动脉成形术(PTCA)的医疗气囊。在另一实施方式中,本发明提供的医疗装置可用于治疗冠状动脉狭窄或阻塞。

[0041] 在一个实施方式中,可膨胀元件用多孔材料覆盖,其上施加有本发明的涂层。在一个实施方式中,可膨胀元件覆盖材料是氟聚合物例如聚四氟乙烯(PTFE)或膨胀型PTFE(ePTFE)。膨胀型PTFE的结构特征是通过原纤互连的结,如美国专利号3,953,566和4,187,390(戈尔公司,通过引用纳入本文)所述。在一个实施方式中,氟聚合物可膨胀元件覆

盖包括具有带原纤的材料结构或原纤维与结点的ePTFE。在另一个实施方式中,原纤维或原纤维与结点在大小、尺寸或方向上随着可植入可膨胀元件覆盖的尺寸变化而变化。在一个实施方式中,可膨胀元件是气囊,其上至少部分设置有覆盖物,所述覆盖物至少部分由ePTFE制成,并且至少部分ePTFE气囊上设置的覆盖物是本发明涂层。

[0042] 在一个实施方式中,可膨胀元件包含具有围绕本发明涂层的至少一部分的覆盖物。该覆盖物还可描述为套管。在一个实施方式中,所述覆盖物可从所述涂层上方移除。在一个实施方式中,所述覆盖物设置在适用于可膨胀元件的本发明涂层的上方。覆盖物可包含任意生物相容材料,包括具有多孔性或渗透性的任意材料。在一个实施方式中,多孔性或渗透性随着材料变形或者尺寸改变而变化。

[0043] 可表现随着覆盖物尺寸变化而变化的多孔性或渗透性的材料包括,但不限于,原纤化结构,例如膨胀的含氟聚合物(例如,膨胀的聚四氟乙烯(ePTFE))或者膨胀的聚乙烯(如美国专利第6,743,388号(Sridharan等)所述,该文通过引用纳入本文);纤维结构(如编织的织物、未编织的纤维垫、微纤维、或纳米纤维);从电纺或闪蒸纺丝等工艺制备的材料;由熔体或可溶液化加工材料组成的聚合物材料例如含氟聚合物、聚酰胺、聚氨酯、聚烯烃、聚酯、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)和三亚甲基碳酸酯(TMC)等等;具有开口的膜,该开口可在加工(例如,激光一或机械一钻孔)中创建;开孔泡沫;微孔膜,该膜包括含氟聚合物、聚酰胺、聚氨酯、聚烯烃、聚酯、PGA、PLA和TMC等等;多孔聚乙醇酸-共聚-三亚甲基碳酸酯(PGA:TMC)材料(如美国专利第8,048,503号(戈尔企业控股公司(Gore Enterprise Holdings, Inc.))所述,该文通过引用纳入本文);或上述的组合。上述材料的加工可用于在第一封闭状态和第二更多孔或渗透状态之间调控、提高或控制多孔性或渗透性。这种加工可在第一状态帮助闭合所述材料结构(因此降低多孔性或渗透性),在第二状态帮助开放所述材料结构,或两者的组合。可有助于关闭材料结构的此类加工包括但不限于:压延、涂覆(间断或连续)、压实、致密化、凝聚、热循环,或回缩等。可有助于开放结构材料的此类加工包括但不限于:膨胀、穿孔、切割、图案致密化和/或涂覆等。在另一实施方式中,所述材料在原纤之间或通过原纤互联的节点之间包含孔,例如在ePTFE中。

[0044] 本领域技术人员应理解多种方法,所述方法通过测试第一状态和比较在第二状态下进行的测试来表征多孔性或渗透性变化。这些方法包括但不限于以一定压力差穿过材料结构的气体或液体流表征、确定不同流冲击通过材料结构的压力差例如入水压力或泡点的标准,和如从图像中所测的视觉标准(例如扫描电镜或光学显微镜的图像)。

[0045] 在一个实施方式中,该覆盖材料是含氟聚合物,如膨胀型PTFE(ePTFE),聚四氟乙烯(PTFE),氟化乙烯丙烯(FEP),全氟碳共聚物,例如四氟乙烯全氟烷基乙烯基醚(TFE/PAVE)共聚物,四氟乙烯(TFE)和全氟甲基乙烯基醚(PMVE)的共聚物,TFE与包括乙酸、醇、胺、酰胺、磺酸功能性基团等的功能性单体的共聚物,如美国专利号8,658,707(戈尔公司(W.L.Gore and Associates),通过引用纳入本文)所述,及其组合。在另一实施方式中,氟聚合物覆盖物具有随着覆盖物尺寸变化而变化的材料结构。在一个实施方式中,氟聚合物覆盖物包括具有带原纤的材料结构或原纤维与结点的ePTFE。在另一个实施方式中,原纤维或原纤维与结点在大小、尺寸或方向上随着覆盖物的尺寸变化而变化。在一个实施方式中,可膨胀元件是气囊,其上至少部分设置有覆盖物,所述覆盖物至少部分由ePTFE制成,并且ePTFE的材料结构在气囊膨胀后变化。

[0046] 在另一实施方式中,可膨胀元件是气囊,其上至少部分设置有本发明涂层,其随后至少部分用覆盖物例如套管来覆盖,所述覆盖物至少部分由ePTFE制成,并且ePTFE的材料结构在气囊膨胀后变化。在一个实施方式中,覆盖物的多孔性或渗透性足够低,从而防止涂层中的材料大幅移动穿过覆盖物。在另一实施方式中,覆盖物的多孔性或渗透性随着气囊的膨胀而增加,允许涂层中的至少一些材料从气囊表面脱离。在一个实施方式中,脱离的材料是本发明的紫杉醇-赋形剂固体组合物。一旦紫杉醇-赋形剂固体组合物穿过外部覆盖物,其被递送至治疗位置。

[0047] 在一个实施方式中,覆盖物基本疏水并且用US2013/0253426 (W.L. 戈尔及同仁股份,通过引用纳入本文)所述方法处理以使其亲水。在另一实施方式中,覆盖物包含ePTFE的膜或膜管。

[0048] 在本发明另一实施方式中,可用纹理、凸出、线、叶片、尖峰、刻痕、凹陷、沟、涂层、颗粒等来修饰覆盖物材料的表面或向外构造。在本发明另一实施方式中,可用针、导管等来修饰覆盖物材料的表面或外在构造。这些修饰可用于多种目的,如修饰将(或已经)向其中递送治疗剂的组织、控制本发明系统的放置、和引导流体转移。这类纹理可有助于增加治疗剂转移至更深的组织上,或更深入地和/或进入更深的组织中。这类纹理可由覆盖材料组成,或可由附加材料组成。

[0049] 在本发明的另一实施方式中,渗透性微结构的位置可不同。例如,覆盖物可经构建从而仅其部分微结构是可以变化地渗透的。这样一种构造在不希望转移发生的地方是需要的,例如,在本发明可膨胀的医疗器械的一或两端部。这在多重药物洗脱装置用于特定解剖学时可能是需要的,但其对于重叠治疗位置,即递送过多药物至具体位置时,是不需要的。

[0050] 在另一实施方式中,覆盖物可含有或用辐射不透性标记物标记,或者其整体被构建为辐射不透性。临床医师使用这类辐射不透性指示剂以合适地追踪并放置本发明的可膨胀医疗装置。

[0051] 在一个实施方式中,医疗装置是可膨胀元件。在另一实施方式中,医疗装置是气囊、支架、支架-移植物或移植物。

[0052] 本发明的固体组合物可施加到装置的全部表面或仅装置的部分表面。某些装置可具有外表面和内表面,其中之一或二者均可经涂覆。例如,包括但不限于人工血管、血管移植物、支架和支架-移植物的管状基材具有内表面或腔,其可独立于外表面涂覆。包含内表面和外表面的装置可能仅需要涂覆外表面。相反,仅内表面可能需要本发明的涂层。在一个实施方式中,涂层的量或厚度可在医疗装置的表面上变化。涂层可在装置的整个表面上连续,或在装置的仅一部分或分开的部分上不连续。涂层也可以经“雕刻”或修饰以产生所需的表面形貌或用纹理修饰,如上所述。

[0053] 在一个实施方式中,多达99%,例如,多达95%、90%、75%、50%或25%的医疗装置表面积涂覆有本发明涂层。在一个实施方式中,装置的内表面和外表面均涂覆。在另一实施方式中,仅装置的外表面经涂覆。

[0054] 医疗装置,尤其是医疗装置的表面,可由上述的一种或多种材料组成。医疗装置可包含、由金属或合成或天然有机或无机聚合物或陶瓷组成、或基本由其组成、或由其形成,但不限于此。

[0055] 因此,例如医疗装置,尤其是医疗装置的表面由合成或天然有机或无机聚合物或

材料组成,包括但不限于以下材料,如:聚烯烃、聚酯、聚氨酯、聚酰胺、聚醚嵌段酰胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚苯硫醚、聚苯醚、聚醚、硅酮、聚碳酸酯、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、橡胶、硅橡胶、聚羧基酸、聚烯丙基胺、聚烯丙基醇、聚丙烯酰胺、和聚丙烯酸、苯乙烯类聚合物、聚四氟乙烯及其共聚物、膨胀型聚四氟乙烯及其共聚物,其衍生物及其混合物。这些类别中的一些同时是热固性和热塑性聚合物。本文所用属于“共聚物”应用于指代由2个或更多个单体,例如,2、3、4、5等形成的任意聚合物。也可使用生物可吸收性材料,如聚(D,L-丙交酯)和聚乙交酯及其共聚物。也可使用包含三嵌段共聚物如乙交酯-碳酸丙二醇酯三嵌段共聚物(PGA:TMC)的无纺、生物可吸收性网材料(描述于US 7,659,219;Biran等)。可用的聚酰胺包括但不限于尼龙12、尼龙11、尼龙9、尼龙6/9和尼龙6/6。这些材料的一些共聚物的示例包括以PEBAX®的商品名购自宾夕法尼亚州费城的埃尔夫阿托化学北美公司(Elf Atochem North America)的聚醚-嵌段-酰胺。另一种合适的共聚物是聚醚酯酰胺。合适的聚酯共聚物包括,例如,聚对苯二甲酸乙二酯和聚对苯二甲酸丁二酯,聚酯醚和聚酯弹性体共聚物,如以HYTREL.RTM的商品名购自特拉华州威名顿市的杜邦公司(DuPont)的那些。本文也可采用嵌段共聚物弹性体,如具有苯乙烯末端嵌段的那些共聚物,和从丁二烯、异戊二烯、乙烯/丁烯、乙烯/丙烯等形成的中间嵌段。其他苯乙烯类嵌段共聚物包括丙烯腈-苯乙烯和丙烯腈-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物。此外具体的热塑性弹性体嵌段共聚物也可在本文使用,其中所述嵌段共聚物由聚酯或聚酰亚胺硬段和聚醚软段制成。其他可用的材料是聚苯乙烯、聚(甲基)甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈、聚(乙酸乙烯酯)、聚(乙烯醇)、含氯聚合物如聚(氯乙烯)、聚甲醛、聚碳酸酯、聚酰胺、聚酰亚胺、聚氨酯、酚类、氨基-环氧化物树脂、聚酯、硅酮、纤维素基塑料、和橡胶样塑料。这些材料的组合可利用或不利用交联。可任选地用填料和/或着色剂掺混聚合材料,如金、钡或钽填料以赋予聚合材料辐射不透性。聚合材料可任选地使用本领域已知的方法在其表面上修饰同时保留整体性质,如酸或碱蚀刻、水解、氨解、等离子修饰、等离子体接枝、电晕放电修饰、化学蒸气沉积、离子植入、离子喷溅、臭氧化、光修饰、电子束修饰、α束修饰等。合适地,医疗装置的表面包含尼龙。

[0056] 在一个实施方式中,医疗装置,尤其是医疗装置的表面是生物相容的,并且包含聚醚-嵌段-酰胺例如PEBAX®或由其组成。

[0057] 医疗装置,尤其是医疗装置的表面,可包含氟化聚合物,如含氟聚合物,如膨胀型PTFE(ePTFE),聚四氟乙烯(PTFE),氟化乙烯丙烯(FEP),全氟碳共聚物,例如四氟乙烯全氟烷基乙烯基醚(TFE/PAVE)共聚物,四氟乙烯(TFE)和全氟甲基乙烯基醚(PMVE)的共聚物,TFE与包括乙酸、醇、胺、酰胺、磺酸功能性基团等的功能性单体的共聚物,如美国专利号8,658,707(戈尔公司,通过引用纳入本文)所述,及其组合。还考虑上述带和不带聚合物链之间的交联,膨胀型聚乙烯、聚乙烯氯、聚氨酯、硅酮、聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、弹性体及其混合物、掺混物和共聚物或衍生物的组合。ePTFE具有与本发明涂层特别相容的多孔微结构。合适地,医疗装置的表面包含ePTFE。

[0058] 医疗装置,尤其是医疗装置的表面可包含金属,包括,但不限于生物相容性金属、钛、不锈钢、高氮不锈钢、金、银、铯、锌、铂、铷、铜和镁,及其组合。合适的合金包括钴-铬合金如L-605,MP35N,埃尔吉洛伊耐蚀游丝合金(Elgiloy),钛合金,包括镍-钛合金(如镍钛诺(Nitinol)),和铌合金如Nb-1%Zr等。在一个实施方式中,医疗装置是支架,并且包含选自

不锈钢、钽、钛合金和钴合金的生物相容性金属。医疗装置,尤其是医疗装置的表面可包含陶瓷基材,包括但不限于硅氧化物、铝氧化物、氧化铝、二氧化硅、羟基磷灰石、剥离、氧化钙、聚硅烷醇和磷氧化物。

[0059] 在本发明一个实施方式中,涂层施加至包含尼龙的装置表面。在另一实施方式中,涂层施加至包含ePTFE的装置表面。在另一实施方式中,医疗装置的部分或全部表面包含分别包含尼龙或ePTFE。在另一实施方式中,涂层施加至包含尼龙的气囊表面。在另一实施方式中,涂层施加至包含ePTFE的气囊表面。在另一实施方式中,涂层施加至包含TFE与包括乙酸、醇、胺、酰胺、磺酸功能性基团等的功能性单体的共聚物的气囊表面。

[0060] 涂层

[0061] 本发明的紫杉醇-赋形剂固体组合物用于涂覆医疗装置。在用作医疗装置上涂层的情况下,紫杉醇-赋形剂固体组合物在本文中称为“本发明涂层”或“本发明的涂层”。

[0062] 紫杉醇-赋形剂固体组合物包含治疗剂紫杉醇和非聚合物有机添加剂的至少一种赋形剂。

[0063] 紫杉醇是一种用于治疗多种癌症并用于预防和治疗再狭窄的市售制剂。已知紫杉醇以多种不同的物理形式存在,包括无定形、玻璃态和晶体形式,其中晶体形式还可分化成多种不同的多晶型物。此外,晶体紫杉醇可以无水或水合形式存在。晶体紫杉醇的可接受熔点是约220℃,取决于加热条件和多晶型物形式(Liggins等,“紫杉醇的固态特征(Solid-state characterization of paclitaxel)”,*J.Pharm.Sci.*1997,卷86,第1458-1463页)。已知固体形式中,紫杉醇的特定形式可影响药物的物理性质。具体地,紫杉醇与表面的附着可能受到其物理形式,以及其从表面溶解到周围环境中的速率的影响。因此,在第一种情况中,配制用于固体递送的紫杉醇可能有困难,并且无法容易地预测配制固体形式的紫杉醇和赋形剂的效果。

[0064] 本发明涂层还包含非聚合物有机添加剂的至少一种赋形剂。术语“非聚合的”对本领域技术人员而言明显表示一种不含多个重复单体单元的物质。一般而言,聚合物将由至少5个重复单体单元,例如,至少6个、至少7个、至少8个或至少9个重复单体单元组成。引用聚合物往往包括共聚物。聚合物的示例包括蛋白质,其在此不适合用作本发明的有机添加剂。聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)和泊洛沙姆是不适合用作本发明的有机添加剂的聚合物的示例。因此,本发明涂层和聚合物具体不含聚(乳酸-co-乙醇酸)(PLGA)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)或聚乙二醇(PEG)。聚合的,且因而不适合作为本发明涂层和组合物中的有机添加剂的材料的一个示例是虫胶。

[0065] 在一个实施方式中,涂层不含增塑剂,即,不含有增塑剂。增塑剂(也称为分散剂)在本文中定义为增加材料,通常是聚合物的塑性或流动性的化合物。增塑剂可以是单体、寡聚或多聚形式。增塑剂的示例包括乙酸,甲酸,1-丁醇,2-丁醇,乙醇,2-甲基-1-丁醇,2-甲基-1-丁醇,1-戊醇,1-丙醇,2-丙醇,乙酸乙酯,甲酸乙酯,乙酸异丙酯,乙酸甲酯,乙酸丙酯,苯甲醚,叔丁基甲基醚,乙醚,枯烯,庚烷,戊烷,丙酮,甲乙酮,甲基异丁基酮,二甲亚砜,甘油,聚乙二醇,聚乙二醇单甲基醚,山梨糖醇,失水山梨糖醇,柠檬酸酯包括柠檬酸乙酰基三丁基酯、柠檬酸乙酰基三乙基酯、柠檬酸三丁基酯、柠檬酸三乙丁基酯等,蓖麻油,二乙酰化甘油单酯,癸二酸二丁酯,邻苯二甲酸二乙酯,乙酸甘油酯,分馏椰子油,和乙酰化甘油单酯。

[0066] 有机添加剂是水解稳定的,即,在水存在下抗化学反应/分解。水解不稳定的化合物将在水性溶液中经不可逆化学转化,例如,酯或酰胺或酸酐水解。相反,水解稳定的化合物在水性溶液中不会经历不可逆转化。化合物可经历可逆质子交换,或可逆水合物形成,但仍然被认为是水解稳定的。当化合物接触水性溶液并导致化学转化时,并且如果所得的化合物(降解产物)无法通过简单pH调节转回原始化合物,则该原始化合物不是水解稳定的。

[0067] 在一个实施方式中,如果接触pH 7.4的缓冲盐水持续1-24小时(例如,5小时,10小时,15小时或24小时),用超高效液相色谱(UPLC)或高效液相色谱(使用与“评估方法”中所述相似的方法)分析时没有显示化学反应或降解,则化合物是水解稳定的。在一个实施方式中,如果在上述处理之后,至少80%,例如,至少90%或95%的化合物恢复成未降解形式,则该化合物被认为是水解稳定的。

[0068] 特定化合物是否是水解稳定的可取决于pH。在一个实施方式中,有机添加剂在生理pH下是水解稳定的。在一个实施方式中,生理pH是pH 7.4。

[0069] 已知某些化学功能基团,如酯,尤其是琥珀酰亚胺酯、磺基琥珀酰亚胺酯、酰卤、缩醛、半缩醛和酸酐易于水解,因此含有这类官能团的化合物可能在第一种情况中不适合用作本发明涂层中的有机添加剂。然而,可通过例如相邻功能基团的位阻或电子效果,通过保留化合物的官能团来增强这类功能基团的水解稳定性。因此,虽然存在已知易于水解的功能基团在第一次评价中可能表明化合物不适于成为有机添加剂的目的,但应整体评价该化合物。至少以下物质不适合用作本发明的有机添加剂,因为它们不是水解稳定的:葡糖酸内酯、马来酸酐、二甘醇酸酐和乙酸酐。

[0070] 早期的实验表明,香草醛不适合用作有机添加剂,因为其易于在溶液中降解。因此,香草醛不适合用作本发明的有机添加剂。在一个实施方式中,涂层不含香草醛。在一个实施方式中,有机添加剂不含酚醛官能团。在另一个实施方式中,本发明涂层不含有酚醛官能团的化合物。

[0071] 汉森溶解性参数的使用可辅助理解或合理化包含两种或更多种组分的组合物的性质(Mohammed等,International Journal of Pharmaceutics 2011,卷407第63-71页和Albers等,Journal of Pharmaceutical Sciences 2011,卷100第667-680页)。在一个实施方式中,有机添加剂是具有在25°C下确定的与紫杉醇基本相同的汉森溶解性参数的分散分量值的物质。在一个实施方式中,“基本相同”表示在紫杉醇的汉森溶解性参数的分散分量值的 $\pm 3.0\text{MPa}^{0.5}$ 内(25°C下确定)。合适地,25°C下确定的有机添加剂的汉森溶解性参数的分散分量是16至21 $\text{MPa}^{0.5}$ 。

[0072] 有机添加剂一般会有低分子量。例如,有机添加剂的分子量低于1200Da、低于990Da、低于750Da、低于500Da、低于400Da或低于300Da。在一个实施方式中,有机添加剂的分子量为约50Da至约400Da,例如,约80Da至约350Da。有机添加剂不是蛋白质。在一个实施方式中,涂层不含蛋白质。在另一个实施方式中,有机添加剂不是治疗剂。在一个实施方式中,有机添加剂不是阿斯匹林。

[0073] 在纯的形式下,有机添加剂一般将具有超过80°C,例如超过90°C,超过100°C,超过110°C或超过120°C的熔点。纯的形式下具有低于80°C的熔点的化合物一般有弱的分子间相互作用,潜在导致化合物是物理不稳定的。能够与紫杉醇和/或有机添加剂形成配位溶剂合物,如水合物的化合物一般有物理稳定性。

[0074] 在一个实施方式中,所述(至少一种)有机添加剂独立选自下表:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠。使用这些有机添加剂本发组合物和涂层的形成如实施例1和3所述。合适地,所述(至少一种)有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸。在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸。在另一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因。

[0075] 在一个实施方式中,有机添加剂不是水杨酸钠。在一个实施方式中,有机添加剂不是水杨酸钙。在一个实施方式中,有机添加剂不是水杨酸镁。

[0076] 在一个实施方式中,有机添加剂不是含有镁离子的物质,例如,镁盐。

[0077] 在一个实施方式中,有机添加剂不是抗坏血酸或其盐,例如L-抗坏血酸或其盐。

[0078] 当配制成涂层时,治疗剂应合适地能够耐受基本完整的灭菌过程。如果在无老化灭菌后显示不超过20%的降解,例如不超过15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的降解,则涂层内的治疗剂被定义为灭菌后基本完整,或被认为对灭菌稳定。如果灭菌后化学上改变,则认为治疗剂降解。相反,如果涂层在灭菌后保留至少80%的治疗剂化学含量,例如在灭菌后至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或基本全部的治疗剂化学含量,则涂层中的治疗剂被定义为在灭菌后基本完整,或被认为对灭菌稳定。

[0079] 可使用高效液相色谱(HPLC)技术,如超高效液相色谱(UPLC),例如评价方法部分所述的使用UPLC的方法,和/或通过质谱来确定灭菌后涂层中完整治疗剂的量。

[0080] 合适的灭菌过程包括但不限于使用环氧乙烷、蒸气过氧化氢、等离子态过氧化氢、干热灭菌、高压蒸汽灭菌、二氧化氯灭菌、 γ 射线灭菌或电子束灭菌。在一个实施方式中,治疗剂在环氧乙烷灭菌、蒸气过氧化氢灭菌、等离子态过氧化氢灭菌或电子束灭菌后基本完整。在一个实施方式中,治疗剂对于环氧乙烷灭菌、蒸气过氧化氢灭菌、等离子态过氧化氢灭菌或电子束灭菌(或事实上多重灭菌方法)稳定。使用环氧乙烷灭菌是可植入医疗装置如支架、支架移植物、气囊和气囊导管的最常用,经证明且易于采用的灭菌技术。因此,在一个实施方式中,在使用环氧乙烷灭菌后,治疗剂基本是完整的。在另一个实施方式中,治疗剂对环氧乙烷灭菌稳定。

[0081] 在测试方法部分中提供了具体评价方法“测试方法D”、“测试方法E”、“测试方法F”和“测试方法G”来分别评价对使用环氧乙烷、电子束、蒸汽过氧化氢、和等离子态过氧化氢灭菌的稳定性。

[0082] 本发明的一个方面中提供了已经灭菌,例如环氧乙烷灭菌的本文所述的涂覆医疗装置。

[0083] 在实施例12a中,涂覆有紫杉醇-咖啡因涂层和紫杉醇-琥珀酸涂层(根据实施例3b制备)按照测试方法D测试,并且发现其在环氧乙烷灭菌后保留>80%的紫杉醇化学含量

[0084] 在实施例12b中,各种紫杉醇-有机添加剂组合物用测试方法D测试,发现其在环氧乙烷灭菌后保留88.5%-100%的紫杉醇化学含量。

[0085] 当一起配制成固体涂层并经过环氧乙烷灭菌时,已经观察到具有某些功能基团如伯酰胺(-C(O)NH₂)和伯烷基胺(烷基-NH₂)与紫杉醇不相容。这种化合物的示例是烟酰胺,其(如实施例12c所述)在与紫杉醇配制并涂覆到气囊时,当用环氧乙烷对气囊进行灭菌时导

致几乎完全的紫杉醇降解。因此,含有这类官能团的化合物可能导致紫杉醇在环氧乙烷灭菌下降解,因此可能不适合用作本发明的涂层中的有机添加剂。然而,可通过分子的其余官能团改变这类化合物与紫杉醇的相互作用,例如,与芳基官能团相邻的伯酰胺或伯烷基胺基团可经一定程度地调节使得该化合物不会在环氧乙烷灭菌条件下导致紫杉醇降解。以下物质至少不适合用作本发明的有机添加剂,因为它们导致紫杉醇在环氧乙烷灭菌条件下降解:烟酰胺和水杨酸钠。

[0086] 因此,有机添加剂不是烟酰胺(也称为尼克酰胺)或水杨酸钠。在一个实施方式中,涂层不含烟酰胺。

[0087] 如下详述,本发明涂层可通过将含治疗剂和赋形剂的溶液移取至待涂覆的装置上来制备。难以使用这种方法来实现合适的涂层,除非两种组分都可溶于溶液。发明人发现不可能形成有机添加剂在溶剂系统中的溶解性低的涂层。例如,硫胺-HCl在丙酮、乙醇及其水性混合物中溶解性低,并且在气囊上配制紫杉醇-硫胺-HCl的尝试是不成功的。因此,在一个实施方式中,有机添加剂不是硫胺-HCl。在另一个实施方式中,涂层不含硫胺-HCl。

[0088] 合适地,有机添加剂不是D-泛醇。合适地,有机添加剂不是蓖麻油酸。合适地,有机添加剂不是间苯二酚。合适地,有机添加剂不是异麦芽糖。

[0089] 涂层无表面活性剂,即,不含有表面活性剂。表面活性剂在本文中限定为两性并含有疏水性和亲水性基团的化合物,并包括离子型、非离子型、两性离子、两性和芳族表面活性剂。表面活性剂可以是单体、寡聚或多聚形式。表面活性剂的示例包括但不限于聚山梨酯(Tween[®] 20, Tween[®] 40, Tween[®] 60)、PEG-脂肪酸酯、PEG mega-3脂肪酸酯、PEG醚(如 Triton X-100/octoxynol-9)和醇(如泰洛沙泊)、甘油脂肪酸酯、去水山梨糖醇脂肪酸酯、PEG、甘油脂肪酸酯、PEG去水山梨糖醇脂肪酸酯、PEG糖酯、泊洛沙姆(其可以 Synperonics[®]、Pluronic[®]和Kolliphor[®]的商品名销售)、抗坏血酸棕榈酸盐和对-异壬基苯氧基聚缩水甘油(0lin10-G[®]或Surfactant10-G[®])。

[0090] 在一个实施方式中,本发明涂层不含环糊精。

[0091] 在一个实施方式中,本发明涂层不含无机组分(例如,具有无机阳离子和无机阴离子的盐)。合适地,本发明涂层是生物可吸收的或生物稳定的。

[0092] 在一个实施方式中,所述涂层由治疗剂和至少一种有机添加剂组成。在该实施方式中,涂层不含除了紫杉醇或至少一种本文所述有机溶剂之外的组分。

[0093] 在一个实施方式中,涂层包含一种有机添加剂。在一个实施方式中,涂层由紫杉醇治疗剂和一种有机添加剂组成,如本文所述。在该实施方式中,本发明涂层是二元组合物(如实施例1和3中本发明二元组合物和涂层的示例所述)。在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸。在另一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因。

[0094] 在一个实施方式中,涂层包含两种有机添加剂。在一个实施方式中,涂层由紫杉醇治疗剂和两种有机添加剂组成,如本文所述。在该实施方式中,本发明涂层是三元组合物(如实施例14中本发明三元组合物所述)。在一个实施方式中,所述的两种添加剂是咖啡因和琥珀酸。在一个实施方式中,涂层包含三种或更多种有机添加剂。

[0095] 在另一实施方式中,本发明涂层不是三元组合物,即,涂层由超过或少于三种组分组成。在另一实施方式中,本发明涂层不是四元组合物,即,涂层由超过或少于四种组分组

成。

[0096] 本发明涂层描述为微颗粒,因为当用肉眼视检时,它们看起来不透明/白色并且不是玻璃态(即透明)。此外,当使用显微技术,如扫描电子显微镜(SEM)在合适放大倍数,例如5000倍下分析涂层时,可观察到大量大约1 μ m长度的个体颗粒。

[0097] 包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的本发明涂层的关键特征在于,至少一定比例(至少部分)的涂层显示出降低的熔融吸热。熔融吸热在差示扫描量热法(DSC)中测得。因此,本文所述的“熔点”和“峰值熔融吸热”应理解为等同的。当一定比例的包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的涂层在比纯的紫杉醇或至少一种有机添加剂的熔点低的温度下以单一相熔融时观察到“降低的熔融吸热”。如果涂层或组合物含有超过一种有机添加剂,降低的熔融吸热低于涂层中存在的所有有机添加剂的熔点。

[0098] 显示出降低的熔点的涂层的“至少一定比例”或“至少部分”已在涵盖以下情况,当包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的完整涂层显示出降低的熔点时,即,涂层的其余部分(除了限定的“比例”或“部分”以外)也可显示出同样降低的熔点。

[0099] 显示出降低的熔点的包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的涂层的比例在较低的温度下以单一相熔化,即观察到紫杉醇和至少一种有机添加剂同时熔化的单个降低的熔点。

[0100] 在至少一些实施方式中,观察到包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的本发明涂层主要是晶体形式。

[0101] 涂层可包含低共熔混合物形式的紫杉醇和至少一种有机添加剂的晶体颗粒,其中低共熔混合物显示出降低的熔点。低共熔混合物在本文中定义为两种或更多种组分的紧密掺混的物理混合物,其以具有低于其任意组分的熔点的熔点的单一相熔化。当两种(或更多种)不同晶体组分在分子大小或分子性状上错配使得粘性相互作用相对强于吸附相互作用,导致两种或更多种晶格结构团聚,而不是产生新的晶格结构时往往形成低共熔混合物。因此,预期这种紫杉醇-有机添加剂涂层的X射线粉末衍射(“XRPD”)图案具有与紫杉醇和其他有机添加剂的单个XRPD图案的叠加相同或基本相似的XRPD图案。这种涂层的XRPD图不会具有与个体组分不同的独特晶格排列,因此,不会看到对应于紫杉醇和有机添加剂的峰以外的峰(Cherukuvada等,2014,Chem. Comm,卷50,第906-923页)。不希望受理论限制,发明人相信低共熔药物涂层组合物的依数性和高热动力学函数(例如,自由能、焓和熵)将使得能够将药物从涂层快速转移到相邻组织,同时在转移到相邻组织之前最小化药物从涂层的非特异性损失。

[0102] 或者,涂层可包含含有紫杉醇和至少一种有机添加剂的晶体材料的颗粒,有时称为“共结晶”,其中晶体材料显示出降低的熔点。当两种(或更多种)单个组分具有强的吸附相互作用产生基本单一的连续晶相时,与低共熔系统相比更可能形成共结晶。因此,可能预期共结晶紫杉醇-有机添加剂涂层材料显示出与紫杉醇或有机添加剂不同的独特的XRPD图案(Cherukuvada等,2014,Chem. Comm,卷50,第906-923页)。

[0103] 广为接受的是,对于粘性相互作用在哪点对于吸附相互作用占据优势(以得到低共熔物)和相反(以得到共结晶)还没有基本规律或结构指南。应注意到,对于本发明的工作而言,并不需要确定涂层的精确结构性质(即,低共熔,共结晶或其混合物),因为上述所有实施方式的关键特征是具有降低的熔点。

[0104] 如上所述,紫杉醇可具有任选含量的响应溶剂,例如可存在于溶剂合物例如水合物形式的组合物中。在一个实施方式中,紫杉醇以无水紫杉醇存在于涂层和组合物中。在另一实施方式中,紫杉醇以紫杉醇水合物存在于涂层和组合物中。在另一实施方式中,无水和水合形式的紫杉醇均可存在于本发明涂层和组合物中。

[0105] 本发明涂层中紫杉醇和至少一种有机溶剂的相对含量应使得涂料的至少部分表现出降低的熔点。这将在一定程度上取决于至少一种有机添加剂的性质,但是可易于通过改变两种组分的比率并通过DSC分析所得的涂层来确定是否存在所需的降低的熔点而确定。

[0106] 在一个实施方式中,包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的微粒涂层的几乎全部在比纯的紫杉醇或至少一种有机添加剂的熔点低的温度下以单一相熔化。在这一实施方式中,涂层的DSC热图显示出单一降低的熔点并且没有可观察到的对应于纯紫杉醇或至少一种纯有机添加剂熔化的吸热。图1A-1C中所示的热分析图的示例,其证实了本发明紫杉醇-PABA(对氨基苯甲酸)、紫杉醇-琥珀酸和紫杉醇-己二酸组合物的样品(根据实施例1制备)都在比纯紫杉醇或PABA、琥珀酸和己二酸各自的吸热更低的温度处表现出单一熔融吸热。

[0107] 在一个实施方式中,20-100%(重量)的涂层显示出降低的熔点(即,低于纯的治疗剂和至少一种有机添加剂的熔点的温度下的熔点),如30-100%、40-100%、50-100%、60-100%、70-100%、80-100%、90-100%或几乎全部的涂层显示出降低的熔点。在其中少于100%的涂层或组合物处于显示降低的熔点的形式的实施方式中,其余材料将是纯的紫杉醇,或纯的至少一种(如果存在)有机添加剂,或其混合物。

[0108] 在一个实施方式中,一定比例的包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的微粒涂层在低于纯的紫杉醇或至少一种有机添加剂的熔点的温度下熔化,并且其余包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的微粒涂层在纯的至少一种有机添加剂的熔点处或附近熔化。在这一实施方式中,涂层的DSC热图显示在至少一种纯有机添加剂的已知熔点处或附近的单一降低的熔点和吸热。在一个实施方式中,“接近”已知熔点或已知熔点“附近”表示在纯有机添加剂的已知熔点的 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ 以内,例如, $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 以内、 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 以内、 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 以内、 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 以内、或 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 以内。图8显示在约 160°C 处具有降低的熔融吸热的该热分析图的示例(对应于紫杉醇-琥珀酸)和约 185°C 处的吸热,对应于琥珀酸在纯形式时的熔点(约 189°C)。在这一实施方式中,在纯的有机添加剂的熔点的温度下或附近熔化的有机添加剂的比例合适地低于在单一降低的熔点下熔化的紫杉醇-有机添加剂材料中的有机添加剂的比例。在包含两种有机添加剂的涂层中,DSC热图可能显示单一降低的熔点和对用与纯的有机添加剂之一或两者的已知熔点的一个或两个吸热。

[0109] 在一个实施方式中,在或接近纯的有机添加剂的熔点的温度下熔化的有机添加剂的比例占涂层或组合物中有机添加剂的1-80%(重量%),例如,1-70%、1-60%、1-50%、1-40%、1-30%、1-20%、1-10%、1-5%或1-2%。

[0110] 在另一实施方式中,一定比例的包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的微粒涂层在低于纯的紫杉醇或至少一种有机添加剂的熔点的温度下熔化,并且其余包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的微粒涂层在纯的紫杉醇的熔点处或附近熔化。在这一实施方式中,涂层的DSC热图将显示在紫杉醇的已知熔点下或附近的单一降低的熔点和吸热。在这一实施方式中,在纯的紫杉醇的熔点的温度下或附近熔化的紫杉醇的比例合适地低于在单一降低的

熔点下熔化的紫杉醇-有机添加剂材料中的紫杉醇的比例。

[0111] 在一个实施方式中,在纯的紫杉醇的熔点的温度下或附近熔化的紫杉醇的比例占涂层和组合中紫杉醇的1-80% (重量%),例如,1-70%、1-60%、1-50%、1-40%、1-30%、1-20%、1-10%、1-5%或1-2%。

[0112] 在另一实施方式中,包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的一定比例的微粒涂层在低于纯的紫杉醇或至少一种有机添加剂的熔点的温度下熔化,并且其余包含紫杉醇和至少一种有机添加剂的微粒涂层显示两次熔化吸热:一次在纯的紫杉醇的熔点或附近,并且另一次在纯的至少一种有机添加剂的熔点或附近。在这一实施方式中,涂层的DSC热图将显示单一降低的熔点和在紫杉醇的已知熔点下或附近的一次吸热和在至少一种有机添加剂的已知熔点下或附近的另一次吸热。在这一实施方式中,在纯的紫杉醇的熔点的温度下或附近熔化的紫杉醇的比例合适地低于在单一降低的熔点下熔化的紫杉醇-有机添加剂材料中紫杉醇的比例,并且在纯的至少一种有机添加剂的熔点的温度下或附近熔化的有机添加剂的比例合适地低于在单一降低的熔点下熔化的紫杉醇-有机添加剂材料中有机添加剂的比例。

[0113] 可通过DSC分析来确定1) 显示降低的熔点的紫杉醇/有机添加剂组合物;和2) 具有等于或接近纯紫杉醇和/或有机添加剂的熔点的紫杉醇/有机添加剂组合物的相对比例,因为相关吸热下的面积可与涂层整体中的各组分1) 或2) 的相对量相关(以重量计,如果需要,其可转化成摩尔比)。代表性评估示于实施例13。

[0114] 如上所述,可通过超高效液相色谱(UPLC)和/或通过质谱分析本发明涂层或组合物来确定涂层或组合物中紫杉醇的量。当固体涂层中紫杉醇的重量%已知时,如在二元涂层或组合物(即,紫杉醇+仅一种有机添加剂)的情况下,则有机添加剂的重量%可容易地确定为100-紫杉醇重量%。

[0115] 在一个实施方式中,固体组合物或涂层中治疗剂紫杉醇的重量%为约5重量%至约95重量%,例如,约10重量%至约95重量%、约20重量%至约95重量%、约30重量%至约90重量%、约45重量%至约85重量%、约55重量%至约70重量%、约40重量%至约80重量%、约25重量%至约95重量%、约30重量%至约85重量%、约70重量%至约95重量%,70重量%至约80重量%或约75重量%至约80重量%。

[0116] 在一个实施方式中,有机添加剂是PABA并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%为约30重量%至约90重量%,例如约40重量%至约80重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是PABA并且固体组合物或涂层中紫杉醇:PABA的比率(重量%)为约3:7至约9:1,例如约2:3至约4:1。

[0117] 在一个实施方式中,有机添加剂是羟苯甲酸甲酯并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%为约45重量%至约85重量%,例如约55重量%至约70重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是羟苯甲酸甲酯并且固体组合物或涂层中紫杉醇:羟苯甲酸甲酯的比率(重量%)为约4:5至约9:1,例如约1:1至约7:3。

[0118] 在一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%为约70重量%至约95重量%,例如约75重量%至约90重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因并且固体组合物或涂层中紫杉醇:咖啡因的比率(重量%)为约7:3至约95:5,例如约3:1至约9:1重量%。

[0119] 在一个实施方式中,有机添加剂是水杨酸钙并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%为约70重量%至约90重量%,例如约75重量%至约80重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是水杨酸钙并且固体组合物或涂层中紫杉醇:水杨酸钙的比率(重量%)为约7:3至约9:1,例如约3:1至约4:1。

[0120] 在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%为约70重量%至约90重量%,例如约75重量%至约85重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸并且固体组合物或涂层中紫杉醇:琥珀酸的比率(重量%)为约7:3至约9:1,例如约3:1重量%至约6:1。

[0121] 当有机添加剂是琥珀酸时,在一个实施方式中,所述琥珀酸以其 α 结晶多晶型物的形式存在于所述涂层中。

[0122] 在一个实施方式中,有机添加剂选自下组:对氨基苯甲酸(PABA)、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、茶碱、和糖精钠,并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%是约30重量%至约90重量%,如约50重量%至约90重量%。

[0123] 在一个实施方式中,有机添加剂选自下组:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、茶碱、和糖精钠,并且紫杉醇:有机添加剂的比率(重量%)是约3:7至约9:1,如约1:1至约9:1。

[0124] 在一个实施方式中,有机添加剂选自下组:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸,并且固体组合物或涂层中紫杉醇的重量%为约30重量%至约90重量%,如约50重量%至约90重量%。

[0125] 在一个实施方式中,有机添加剂选自以下列表:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸,并且紫杉醇:有机添加剂的比率(重量%)为约3:7至约9:1,如约1:1至约9:1。

[0126] 本发明涂层不需要直接施加在医疗装置的表面。涂覆有本发明组合物的医疗装置的实施方式还可包括位于本发明组合下层或覆盖本发明组合物的其他涂料。此类其他涂料与本发明涂层分开并且不同。此类其他涂料可用于增加装置表面与本发明组合物之间的附着或可用于限制或计量治疗剂从组合物中的洗脱。这些其他混合物可包括其他治疗剂(例如前述那些),单独使用或与各种赋形剂或运载剂联用。在一个实施方式中,其他涂层的量或厚度可在医疗装置的表面上变化。其他涂层可在装置的整个表面上连续,或在装置的仅一部分或分开的部分上不连续。其他涂层也可以经“雕刻”或修饰以产生所需的表面形貌或纹理。

[0127] 在一个实施方式中,附着层位于固体涂层和医疗装置的表面材料之间。在紫杉醇-赋形剂涂层下分开且不同的附着层改善了药物涂层与医疗装置表面的附着,并且进一步维持了涂层的完整性,尤其是在输送到待治疗的组织期间。在一个实施方式中,附着层包含聚合物,其合适地是生物相容的并避免对身体组织的刺激。这类聚合物的示例包括但不限于聚烯烃,聚异丁烯,乙烯- α -烯烃共聚物,丙烯酸聚合物和共聚物,聚乙烯氯,聚乙烯基甲基醚,聚偏二氟乙烯和聚偏二氯乙烯,含氟聚合物,例如,膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)、聚四氟乙烯(PTFE)、氟化乙烯-丙烯(FEP),全氟碳共聚物,例如,四氟乙烯全氟烷基乙烯基醚(TFE/

PAVE) 共聚物, 四氟乙烯 (TFE) 和全氟甲基乙基醚 (PMVE) 的共聚物, TFE 与包括乙酸、醇、胺、酰胺、磺酸功能性基团等的功能性单体的共聚物, 如美国专利号 8,658,707 (戈尔及同仁公司, 通过引用纳入本文, 及其组合), 聚丙烯腈, 聚乙烯酮, 聚苯乙烯, 聚乙酸乙烯酯, 乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物, 丙烯腈-苯乙烯共聚物, ABS 树脂, 尼龙 12 及其嵌段共聚物, 聚己内酯, 聚甲醛, 聚醚, 环氧树脂, 聚氨酯, 人造丝-三乙酸酯, 纤维素, 醋酸纤维素, 丁酸纤维素, 赛璐酚, 硝酸纤维素, 丙酸纤维素, 纤维素醚, 羧甲基纤维素, 几丁质, 聚乳酸, 聚乙醇酸, 聚乳酸-聚环氧乙烷共聚物, 聚乙二醇, 聚丙二醇, 聚乙烯醇, 弹性体聚合物如硅酮 (例如, 聚硅氧烷和取代的聚硅氧烷), 聚氨酯, 热塑性弹性体, 乙烯乙酸乙烯酯共聚物, 聚烯烃弹性体, EPDM 橡胶及其混合物。

[0128] 在另一个实施方式中, 包含除紫杉醇以外的治疗剂的其他涂层在固体涂层和装置的表面材料之间。所述涂层是与紫杉醇-赋形剂涂层分开且不同的层, 并且可提供除了紫杉醇提供的益处以外的治疗益处, 即, 允许辅助疗法与紫杉醇-有机添加剂结合。例如, 本发明涂层可施加在已经涂覆有固定生物活性肝素涂层的医疗装置上, 同时保持两个涂层的活性 (即紫杉醇-有机添加剂组合物的抗增殖效应和肝素的抗凝血酶 III (ATIII) 结核活性, 如已知分析方法所测)。因此, 具有肝素粘合的下涂层的本发明的涂覆医疗装置在移植后具有使亚急性血栓减少的附加益处。实施例 7 描述了该实施方式, 其中包含尼龙和 ePTFE 的血管支架用肝素粘合表面涂覆。然后肝素涂覆的支架再用本发明的紫杉醇-赋形剂组合物 (紫杉醇-咖啡因) 涂覆。如实施例 8 所示, 双重涂覆的支架具有高度的耐久性。此外, 如实施例 9 所述, 当紫杉醇-赋形剂涂层从支架表面移除时, 下面的肝素粘合表面保留了其 ATIII 活性。在一个实施方式中, 其他涂层包含除紫杉醇以外的治疗剂。或者, 包含除紫杉醇以外的治疗剂的所述其他涂层会覆盖本发明涂层的部分或全部。如上所述, 该涂层是覆盖紫杉醇-有机添加剂涂层的分开且不同的层。

[0129] 在一个实施方式中, 其他涂层含选自下组的治疗剂: 西洛他唑、热激蛋白、双香豆素、佐他莫司、卡维地洛; 抗血栓剂如肝素、肝素类衍生物、尿激酶、右旋苯丙氨酸脯氨酸精氨酸氯甲基酮 (dextrophenylalanine proline arginine chloromethylketone); 消炎剂如地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶和美沙拉秦、西罗莫司、和热激蛋白 (及相关的类似物); 抗肿瘤/抗增殖/抗有丝分裂剂如紫杉烷主域-结合药物, 例如紫杉醇及其类似物、大环内酯、浙皮海绵内酯、多西他赛、紫杉醇蛋白质结合的颗粒如 **ABRAXANE®** (ABRAXANE 是阿博利斯生物科学公司 (ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC) 的注册商标)、紫杉醇与合适的环糊精 (或像环糊精的分子) 的复合物、雷帕霉素及其类似物、雷帕霉素及其类似物与合适的环糊精 (或像环糊精的分子) 的复合物, 17 β -雌二醇、17 β -雌二醇与合适的环糊精的复合物、双香豆素、双香豆素与合适的环糊精的复合物、 β -拉帕醌及其类似物、5-氟尿嘧啶、顺铂、长春花碱、长春新碱、大环内酯, 内皮他丁、血管他丁、血管肽素、能够阻断平滑肌细胞增殖的单克隆抗体和胸腺嘧啶抑制剂; 裂解剂、麻醉剂如利多卡因、布比卡因和罗哌卡因; 抗凝血剂如 D-Phe-Pro-Arg 氨基甲酮、含有 RGD 的肽化合物、模拟 HSP20 的 AZX100 细胞肽 (美国顶点治疗公司 (Capstone Therapeutics Corp., USA))、肝素、水蛭素、抗凝血酶化合物、血小板受体拮抗剂、抗凝血酶抗体、抗血小板受体抗体、阿司匹林、前列腺素抑制剂、血小板抑制剂、和螯抗血小板肽; 血管细胞生长促进因子如生长因子、转录激活子和翻译启动子; 血管细胞生长抑制剂如生长因子抑制剂、生长因子抗体拮抗剂、转录阻抑

物、辅助抑制剂、抑制性抗体、针对生长因子的抗体、由生长因子和细胞毒素组成的双功能性分子、由抗体和细胞毒素组成的双功能性分子；蛋白质激酶和酪氨酸激酶抑制剂（例如，酪氨酸磷酸化抑制剂、染料木黄酮、喹喏啉）；前列环素类似物；降胆固醇剂；血管生成素；杀菌剂如三氯生、头孢菌素、氨基葡萄糖苷和呋喃妥因；细胞毒剂、细胞生长抑制剂和细胞增殖影响因子；血管舒张剂；干扰内源血管作用机理的制剂；白细胞募集抑制剂如单克隆抗体；细胞因子；激素；辐射不透性示例例如碘化造影剂、金或钨；及其组合。合适地，其他涂层包含肝素。

[0130] 在一个实施方式中，医疗装置还包含覆盖涂层表面上的保护性顶涂层。顶涂层可进一步使紫杉醇-赋形剂层在其接触目标组织之前，例如，在装置组装和包装期间，传递到待治疗的部位期间，或者如果该装置是气囊或支架，在挤压涂层与目标组织直接接触之前的膨胀的第一时间期间的损失最小化。在压碎装载期间顶涂层特别有用，例如当可膨胀医疗装置例如气囊、支架、支架-移植物或移植物在收缩至其未膨胀形式之前于其膨胀形式下被涂覆时。涂覆装置的收缩形式通常在使用前长期存放。顶涂层可防止储存期间或展开装置时的膨胀期间本发明涂层的损失。或者或此外，顶涂层可具有润滑性质亦减小转移时装置上的摩擦力。合适地，顶涂层可降解或溶解并会缓慢释放到体腔中同时保护药物层。若顶涂层包含更多的疏水高分子量添加剂，其溶蚀会更慢。表面活性剂是具有长脂肪链的更疏水结构的示例，例如吐温20和油酸聚甘油酯。高分子量添加剂包括聚环氧乙烷、聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮。疏水药物本身可作为顶层组分。例如，紫杉醇或雷帕霉素是疏水的。其可用于顶层。另一方面，顶层不能溶蚀太慢或实际上其可能会在靶位置展开期间减缓药物释放。可用作顶层的其他添加剂包括与药物或涂层发生强烈相互作用的添加剂，例如对-异壬基苯氧基聚缩水甘油、PEG月桂酸酯、吐温20、吐温40、吐温60、PEG油酸酯、PEG硬脂酸酯、PEG月桂酸甘油酯、PEG油酸甘油酯、PEG硬脂酸甘油酯、月桂酸聚甘油酯、油酸聚甘油酯、肉豆蔻酸聚甘油酯、棕榈酸聚甘油酯、聚甘油基-6月桂酸酯、聚甘油基-6油酸酯、聚甘油基-6肉豆蔻酸酯、聚甘油基-6棕榈酸酯、聚甘油基-10月桂酸酯、聚甘油基-10油酸酯、聚甘油基-10肉豆蔻酸酯、聚甘油基-10棕榈酸酯、PEG单月桂酸去水山梨糖醇酯、PEG单月桂酸去水山梨糖醇酯、PEG单油酸去水山梨糖醇酯、PEG硬脂酸去水山梨糖醇酯、PEG油酰醚、PEG月桂酰醚、辛苯聚醇、单人参醇、泰洛沙泊、蔗糖单棕榈酯、蔗糖单月桂酸酯、癸酰-N-甲基葡萄糖酰胺、n-癸基- $[\beta]$ -D-吡喃葡萄糖苷、n-癸基- $[\beta]$ -D-麦芽吡喃糖苷、n-十二烷基- $[\beta]$ -D-吡喃葡萄糖苷、n-十二烷基- $[\beta]$ -D-麦芽苷、庚酰基-N-甲基葡萄糖胺、n-庚基- $[\beta]$ -D-吡喃葡萄糖苷、n-庚基- $[\beta]$ -D-硫葡萄糖苷、n-己基- $[\beta]$ -D-吡喃葡萄糖苷、任酰-N-甲基葡萄糖胺、n-酰基- $[\beta]$ -D-吡喃葡萄糖苷、辛酰基-N-甲基葡萄糖胺、n-辛基- $[\beta]$ -D-吡喃葡萄糖苷、辛基- $[\beta]$ -D-硫吡喃葡萄糖苷；半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酸和甲硫氨酸；醋酸酐、苯酐、抗坏血酸、2-吡咯烷酮-5-羧酸、吡咯烷酮羧酸钠，乙二胺四乙酸二酐，马来酸酐、琥珀酸酐、二甘醇酐、戊二酸酐、二乙酰硫胺、苯磷硫胺，泛酸；乙氧羰硫胺；环硫胺、右泛醇、烟酰胺、烟酸、5-磷酸吡哆醛、烟酰胺抗坏血酸、核黄素、磷酸核黄素、硫胺素、叶酸、二磷酸甲萘氢醌、亚硫酸氢钠甲萘醌、甲萘多昔、维生素B12、维生素K5、维生素K6、和维生素U；白蛋白、免疫球蛋白、酪蛋白、血红蛋白、溶菌酶、免疫球蛋白、 α -2巨球蛋白、纤连蛋白、玻连蛋白、血纤蛋白原、脂肪酶、苯扎氯铵、苄索氯铵、十二烷基三甲基溴化铵、十二烷基硫酸钠、二烷基二甲基苄基氯化铵和磺基琥珀酸钠的二烷基酯、L-抗坏血酸及其盐、D-葡萄糖抗坏血酸

及其盐、氨丁三醇、三乙醇胺、二乙醇胺、葡甲胺、葡萄糖胺、胺醇、葡庚糖酸、葡萄糖酸、羟基酮、羟基内酯、葡糖酸内酯、葡庚糖酸内酯、葡辛糖酸内酯、古罗糖酸内酯、甘露糖酸内酯、核糖酸内酯、乳糖酸、氨基葡萄糖，谷氨酸、苜醇、苯甲酸、羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸丙酯、赖氨酸醋酸盐、龙胆酸、乳糖酸、乳糖、芥子酸、香草酸、香兰素、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、山梨醇、木糖醇、环糊精、(2-羟基丙基)-环糊精，对乙酰氨基酚，布洛芬，视黄酸、赖氨酸醋酸盐、龙胆酸、儿茶素，儿茶素没食子酸、替来他明、氯胺酮，丙泊酚，乳酸、乙酸、任何有机酸和有机胺的盐、聚甘油醇、甘油、多甘油、半乳糖醇、双(乙二醇)、三(乙二醇)、四(乙二醇)、五(乙二醇)、聚(乙二醇)低聚物、双(丙二醇)、三(丙二醇)、四(丙二醇)和五(丙二醇)、聚(丙二醇)低聚物、聚乙二醇和聚丙二醇嵌段共聚物、PTFE、ePTFE和其衍生物或组合。

[0131] 如上所述，本发明的涂覆医疗装置可包括其他涂层，例如附着层、含治疗剂的其他层或顶涂层。应注意这类其他层被认为是与包含紫杉醇和至少一种有机添加剂并表现出低熔点的本发明涂层不同并分开的层。例如，当本发明涂层(即以低熔点形式的含紫杉醇和至少一种有机添加剂的涂层)是无表面活性剂的，所述医疗装置可具有含表面活性剂并位于本发明涂层之下或覆盖本方法涂层的不同且分开的涂层。相似地，虽然在一个实施方式中，本发明涂层不含蛋白质，但医疗装置可具有含蛋白质并位于本发明涂层之下或覆盖本方法涂层的其他涂层。因此，其他涂层中的组分不会形成表现出低熔点的紫杉醇-赋形剂材料的部分。

[0132] 在医疗装置具有除本发明的涂层以外的多个涂层的情况中，可能难以确认是否存在降低的熔点。然而，在这种情况下，不对应于任意涂层组分的熔点的存在表明显示出降低的熔点的紫杉醇-有机赋形剂材料的形成，尤其是如果也不存在对应于紫杉醇和有机赋形剂的特征性熔化吸热。

[0133] 如上所述，开发用于医疗装置的固体药物涂层的特别挑战在于实现对装置的充分粘附使得涂层在运输中不会损失/破坏，同时有合适的释放特性使得药物将从涂层转移到目标组织之间的平衡，即，如果涂层的粘附太强，涂层将持久但将释放不足量的药物并将导致次优的功效。相反，涂层可能有出色的释放特性，但是如果涂层对装置没有充分附着，则不足量的药物将到达目标组织，并且药物在目标组织以外的区域中的无意释放可能对患者是不利的。

[0134] 本发明的涂层提供了对医疗装置的良好粘附(由此最小化或消除装置转移期间的涂层损失)和合适的释放特性使得紫杉醇以有效和高效的方式被递送到目标组织之间的良好平衡。本发明的紫杉醇-赋形剂组合物如实施例3所述涂覆在气囊上，并且用附着测试来评估涂层的耐久性，如实施例4所述。实验结果总结在图2中，其中可看出加入赋形剂增加了涂层与气囊的附着，这通过振荡期间含赋形剂的所有涂层的药物涂层损失的降低%来反映。如实施例4所示，仅紫杉醇涂层的附着初步认定为非常差从而不包括在测试中。实施例5和6描述体外和体内测试来检测根据实施例2涂覆的气囊在从气囊表面向血管组织转移紫杉醇的功效。如图3、5和6所示，观察到从气囊表面到靶组织的显著的紫杉醇转移。

[0135] 在一个实施方式中，本发明涂层具有合适的附着，使得使用测试方法C(如实施例4所述)在振荡期间只有少于40%的紫杉醇损失，例如少于30%，少于25%，少于20%，少于15%，少于10%或少于5%。

[0136] 在一个实施方式中，本发明涂层具有合适的释放和特性，使得使用测试方法A时，

本发明的涂覆气囊向测试组织释放至少50 μ g药物/g组织(μ g/g),例如至少60 μ g/g、至少70 μ g/g或至少80 μ g/g的紫杉醇,如实施例5所示。

[0137] 本发明组合物的释放特性可确定其在涂覆特定类型医疗装置中的适用性。表现出非常快速释放紫杉醇的本发明涂层特别适用于DEB上,其中膨胀的气囊接触靶组织持续相对少量的时间即被移除。相反地,表现出相对慢速释放紫杉醇的涂层更适用于在DES(或支架或支架移植体(SSG))上,其在血管内保留。

[0138] 治疗方法

[0139] 用本发明新型紫杉醇-赋形剂涂覆的医疗装置用于医学治疗。

[0140] 本发明的一个方面中提供了用于治疗人或动物体内组织的具有上述涂层的医疗装置。待治疗的组织包括任何人体腔、空间、或中空器官通道,如血管、泌尿道、肠道、鼻腔、神经鞘、椎间区、骨腔、食道、宫腔空间、胰腺和胆管、直肠和之前已经介入的具有可植入血管移植体、支架、假体或其他类型的医疗植入物的身体空间。

[0141] 具有上述涂层的医疗装置可用于从血管内去除障碍如血栓和栓塞,用作恢复堵塞的体内通道畅通的扩张装置,用作选择性的递送器件以堵塞或填充通道或空间的堵塞装置,以及作为穿腔仪器如导管的居中机械。

[0142] 本发明的一个方面中提供了用于预防或治疗人体血管中的狭窄或再狭窄的具有上述涂层的医疗装置。本发明的另一个方面中提供了用于预防或治疗人体血管中的狭窄或再狭窄的具有上述涂层的医疗装置,其中之前放置的洗脱构件已经失效。在另一个实施方式中,具有上述涂层的医疗装置可用于建立或维持动静脉可及位点,例如,在肾透析期间使用的那些。

[0143] 在一个实施方式中,具有上述涂层的医疗装置可用于外周动脉阻塞性疾病患者的经皮穿刺动脉成形术(PTA)。

[0144] 本发明的另一个方面中提供了预防或治疗狭窄或再狭窄的方法,包括向人体内的所述血管中瞬时或永久插入具有上述涂层的医疗装置。

[0145] 上述具有表现出低熔融吸热的紫杉醇-赋形剂固体组合物用于涂覆医疗装置的外表面,但本身还可用于药物组合物。

[0146] 在一个实施方式中,提供一种包含治疗剂和至少一种有机添加剂的固体微粒组合物,其中所述固体微粒组合物的至少部分在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇并且其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠。

[0147] 在一个实施方式中,提供一种包含下述组分的混合物的固体微粒组合物:(a)以微粒形式存在的至少一种有机添加剂和治疗剂,其比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化,和(b)以颗粒形式存在的所述至少一种有机添加剂的组分,其所述至少一种有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定,其中所述治疗剂是紫杉醇并且其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司

匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠。

[0148] 合适地,所述固体组合物包含至少一种有机添加剂,所述有机添加剂选自:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。在一个实施方式中,所述固体组合物包含琥珀酸作为单一有机添加剂或作为许多有机添加剂之一。在一个实施方式中,提供以施加在表面上的涂层形式的本文上述的固体微粒组合物。合适地,所述表面为医疗装置的外表面。应注意上述所有关于本发明涂层的实施方式同等应用于所有本发明固体组合物。

[0149] 在另一实施方式中,提供上述固体微粒组合物,用于预防或治疗狭窄或再狭窄。在其他实施方式中,提供上述固体微粒组合物,用于治疗癌症,尤其是卵巢、乳腺、肺、食道、头和颈部区域、膀胱、前列腺、脑、肝、结肠的癌症和淋巴瘤。固体微粒组合物可以采用任何合适的方法给药,例如通过口、吸入、胃肠外(注射和输注)、含服、舌下、鼻、直肠或透皮给药和因此适合的药物组合物。

[0150] 本发明的涂覆医疗装置通常包含单剂量的紫杉醇。递送的紫杉醇的剂量将取决于许多因素,包括涂覆面积的大小、涂覆装置与目标组织接触的时间长度、以及涂层中紫杉醇的量。合适地,医疗装置具有含有平均 $0.1-10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的紫杉醇,如 $0.2-8\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 、 $0.5-5\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 、或 $1-4\mu\text{g}/\text{mm}^2$,例如, $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 、 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 或 $4\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的紫杉醇的涂层。表面涂覆的表面积并不考虑多孔基材的多孔性。如果基材为多孔性基材,那么这些计算不考虑多孔性对表面积的影响。例如,具有本发明紫杉醇-赋形剂涂层的圆柱体管状ePTFE人造血管(由多孔性材料制成)的管状移植物内表面的表面积的计算方法为任何圆柱几何体的面积计算方法,即 $2\pi rL$:其中r是移植物内部半径;L为轴向长度; π 是圆周率。重要的是,注意到本文不考虑ePTFE的多孔性和它对表面积的影响。因此,切成方块进行分析的非多孔性基材的表面积为长乘宽。

[0151] 本发明的涂覆医疗装置通常含总计 $0.1-300\text{mg}$ 紫杉醇,例如 $0.1-250\text{mg}$ 、 $0.1-200\text{mg}$ 、 $0.1-150\text{mg}$ 、 $0.1-100\text{mg}$ 、 $0.1-90\text{mg}$ 、 $0.1-80\text{mg}$ 、 $0.1-70\text{mg}$ 、 $0.1-60\text{mg}$ 、 $0.1-50\text{mg}$ 、 $0.1-40\text{mg}$ 、 $0.1-30\text{mg}$ 、 $0.2-20\text{mg}$ 、 $0.2-10\text{mg}$ 或 $0.2-5\text{mg}$ 。在一个实施方式中,涂覆的医疗装置是气囊并且涂层含有总共 20mg 紫杉醇。在一个实施方式中,涂覆的医疗装置是支架并且涂层含有总共 10mg 紫杉醇。在一个实施方式中,涂覆的医疗装置是支架移植物并且涂层含有总共 10mg 紫杉醇。

[0152] 制备本发明组合物和涂层的方法

[0153] 可通过多种方法制备固体紫杉醇-赋形剂微粒组合物。一种方法涉及添加赋形剂饱和溶液至含浇铸紫杉醇膜的瓶中。搅拌混合物直至形成沉淀,然后过滤并干燥以产生微粒组合物。合适地,至少一种有机添加剂溶于丙酮或丙酮/水混合物,例如,约50/50至约95/5、约60/40至约90/10,约70/30至约90/10或约70/30至约75/25丙酮/水(v/v),如90/10、75/25或70/30丙酮/水(v/v)。示例性的过程如实施例1所示。

[0154] 本发明制备涂料的其他方法通过蒸发施加在装置上的紫杉醇和至少一种有机溶剂的溶液。合适地,紫杉醇和至少一种有机添加剂的溶液是选自水、丙酮及其混合物的溶剂中的溶液,例如,约50/50至约95/5、约60/40至约90/10,约70/30至约90/10或约70/30至约75/25丙酮/水(v/v),如90/10、75/25或70/30丙酮/水(v/v)。因此,本发明的一个方面是提供制备具有本文所述的涂层的医疗装置,包括步骤:在溶剂中溶解所述治疗剂和所述至少

一种有机添加剂以形成溶液,用所述溶液涂覆所述装置,和蒸发所述溶剂。。

[0155] 本发明涂层可用包含最少溶剂,或事实上无溶剂的方法施加在医疗装置上。例如,可使用干粉方法,其包括在施加到装置之前将粉末形式的紫杉醇和至少一种有机添加剂合并以形成固体颗粒组合物,任选地之后进行热处理。紫杉醇和至少一种有机添加剂的粉末混合物适合喷涂在装置上,其任选地包含粘合剂层(如上所述),其之后可进行热处理,例如,以将层固定在装置表面上。

[0156] 因此,本发明的一个方面是提供制备具有本文所述的涂层的医疗装置,包括步骤:合并粉末形式的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂,然后将所述粉末施加在装置上以形成固体微粒组合物。随后可应用其他热处理步骤,例如,将涂层粘在医疗装置表面上。

[0157] 可使用通过蒸发紫杉醇和至少一种有机添加剂的溶液来形成本发明涂层的多种方法。可将紫杉醇和至少一种有机添加剂的溶液移取至自身旋转的装置的外表面上,例如,一次将90-100 μ l的涂层溶液移取至装置上。或者,可将装置简单地浸入紫杉醇和至少一种有机添加剂的溶液中,去除,然后空气干燥。浸入和干燥过程可重复多次以实现所需的涂层厚度或紫杉醇加载。可使用其他技术如浇注、纺丝、喷涂、喷墨打印、静电技术、刷涂、分散涂覆、粉末涂覆、或其组合来形成涂层。

[0158] 在施加涂层后,可能需要干燥步骤。可随时间控制涂层干燥环境,如通过控制/调节空气组成、流速和流动模式、空气温度、局部加热(例如,加热灯)等,由此控制涂层的物理性质。

[0159] 在一个实施方式中,有机添加剂是PABA并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)为约30重量%至约90重量%,例如约40重量%至约80重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是PABA并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:PABA的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约3:7至约9:1,例如约2:3至约4:1。

[0160] 在一个实施方式中,有机添加剂是PABA并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:PABA的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约3:7至约9:1,例如约2:3重量%至约4:1,其中浸入/吸移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0161] 在一个实施方式中,有机添加剂是苯甲酸甲脂并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)为约45重量%至约85重量%,例如约55重量%至约70重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是苯甲酸甲脂并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:苯甲酸甲脂的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约4:5至约9:1,例如约1:1至约7:3。

[0162] 在一个实施方式中,有机添加剂是苯甲酸甲脂并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:苯甲酸甲脂的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约4:5至约9:1,例如约1:1重量%至约7:3,其中浸入/吸移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0163] 在一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)为约70重量%至约95重量%,例如约75重量%至约90重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:咖啡因的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约7:3至约95:5,例如约3:1至约9:1重量%。

[0164] 在一个实施方式中,有机添加剂是咖啡因并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:咖啡因的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约7:3至约95:5,例如约3:1至约9:1,其中

浸入/转移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0165] 在一个实施方式中,有机添加剂是水杨酸钙并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)为约70重量%至约90重量%,例如约75重量%至约80重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是水杨酸钙并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:水杨酸钙的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约7:3至约9:1,例如约3:1至约4:1。

[0166] 在一个实施方式中,有机添加剂是水杨酸钙并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:水杨酸钙的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约7:3至约9:1,例如约3:1重量%至约4:1,其中浸入/吸移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0167] 在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)为约70重量%至约90重量%,例如约75重量%至约85重量%。在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:琥珀酸的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约7:3至约9:1,例如约3:1重量%至约6:1。

[0168] 在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:琥珀酸的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约7:3至约9:1,例如约3:1重量%至约6:1,其中浸入/吸移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0169] 在一个实施方式中,至少一种有机添加剂独立选自下组:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、茶碱、和糖精钠,并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)是约30重量%至约90重量%,如约50重量%至约90重量%。

[0170] 在一个实施方式中,至少一种有机添加剂独立选自下组:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、茶碱、和糖精钠,并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:有机添加剂(总)的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)是约3:7至约9:1,如约1:1至约9:1。

[0171] 在一个实施方式中,至少一种有机添加剂独立选自下组:对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、茶碱、和糖精钠,并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:有机添加剂(总)的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)是约3:7至约9:1,如约1:1至约9:1,其中浸入/转移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0172] 在一个实施方式中,至少一种有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸,并且吸移/浸入溶液中紫杉醇的重量%(基于添加的固体组分的总重量)为约30重量%至约90重量%,如约50重量%至约90重量%。

[0173] 在一个实施方式中,至少一种有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸,并且吸移/浸入溶液中紫杉醇:有机添加剂(总)的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约3:7至约9:1,如约1:1至约9:1。

[0174] 在一个实施方式中,至少一种有机添加剂独立选自以下列表:对氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙和琥珀酸,并且转移/浸入溶液中紫杉醇:有机添加剂(总)的比率(重量%)(基于添加的固体组分的总重量)为约3:7至约9:1,如约1:1至约9:1,其中

浸入/吸移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0175] 在一个实施方式中,有机添加剂是琥珀酸并且转移/浸入溶液中紫杉醇:琥珀酸的比率(重量%) (基于添加的固体组分的总重量)为约3:1至约6:1,其中浸入/吸移溶液是约70/30至约90/10丙酮/水(v/v)的溶液。

[0176] 一般而言,本发明涂层的平均总厚度为约0.1 μm 至约200 μm ,如约0.2 μm 至约100 μm 。可使用合适的涂层厚度分析仪或量规来测量涂层厚度

[0177] 应注意制备本发明上述涂层或组合物的方法(例如干粉方法和溶剂蒸发方法)都同等适用于制备上述各种涂料和组合物实施方式。

[0178] 本发明的其他实施方式

[0179] 在本发明的一个方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的固体微粒涂层,所述表面由选自尼龙和eRTFE的材料组成,所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂;其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。

[0180] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述微粒涂层包含下述组分的混合物(a)以这样一种形式存在的至少一种有机添加剂和所述治疗剂:其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化,和(b)以这样一种形式存在的所述至少一种有机添加剂:其在所述有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

[0181] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂;其中所述微粒涂层通过对施加在所述装置上的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液进行蒸发从而形成固体微粒组合物来形成,其中至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对环氧乙烷灭菌稳定。

[0182] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的固体微粒涂层,所述表面由选自尼龙和eRTFE的材料组成,所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂;其中所述涂层通过对施加在所述装置上的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液进行蒸发从而形成固体微粒组合物来形成,其中至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化;其中所述治疗剂是紫杉醇;其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表:水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸,并且其中所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液是选自水、丙酮或其混合物的溶剂中的溶液。

[0183] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置,所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层,所述涂层包含治疗剂和至少一种水解

稳定的非聚合物有机添加剂；其中所述涂层通过对施加在所述装置上的所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的溶液进行蒸发从而形成固体微粒组合物来形成，所述组合物包含 (a) 一种组分，其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化，和 (b) 在所述至少一种有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化的组分；其中所述治疗剂是紫杉醇；并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对环氧乙烷灭菌稳定。

[0184] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置，所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层，所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂，所述有机添加剂独立选自下表：对氨基苯甲酸、糖精、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、咖啡因、水杨酸钙、喷替酸、肌酸酐、乙基脲、对乙酰氨基酚、阿司匹林、可可碱、色氨酸、琥珀酸、己二酸、戊二酸、茶碱、和糖精钠；其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化；并且其中所述治疗剂是紫杉醇。

[0185] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置，所述装置具有施加在所述装置表面的无表面活性剂固体微粒涂层，所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂；其中所述微粒涂层通过如下方式形成，将粉末形式的至少一种有机添加剂和所述治疗剂合并，然后将所述粉末施加在所述装置上，随后任选进行热处理步骤，从而形成固体微粒组合物，其中包含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化；其中所述治疗剂是紫杉醇；并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

[0186] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置，所述装置具有施加在所述装置外表面的固体微粒涂层，所述表面由选自尼龙和eRTFE的材料组成，所述涂层包含治疗剂和至少一种有机添加剂；其中所述微粒涂层通过如下方式形成：将粉末形式的至少一种有机添加剂和所述治疗剂合并，然后将所述粉末施加在所述装置上，随后任选进行热处理步骤，从而形成固体微粒组合物，其中至少部分所述微粒涂层在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化；其中所述治疗剂是紫杉醇；其中所述至少一种有机添加剂独立选自以下列表：水杨酸钙、咖啡因、对羟基苯甲酸甲酯、对氨基苯甲酸和琥珀酸。

[0187] 本发明的另一方面提供一种用于递送治疗剂至组织的医疗装置，所述装置具有施加在所述装置外表面的无表面活性剂固体微粒涂层，所述涂层包含治疗剂和至少一种水解稳定的非聚合物有机添加剂；其中所述微粒涂层通过如下方式形成：将粉末形式的至少一种有机添加剂和所述治疗剂合并，然后将所述粉末施加在所述装置上（随后任选进行热处理步骤），从而形成固体微粒组合物，所述组合物包含 (a) 含所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂的组分，其在比所述治疗剂和所述至少一种有机添加剂在纯形式时的熔点低的温度处以单相熔化，和 (b) 在所述至少一种有机添加剂在纯形式时熔化的温度处或附近熔化的组分；其中所述治疗剂是紫杉醇；并且其中所述治疗剂在配制入所述涂层时对灭菌稳定。

[0188] 根据本发明的涂料和组合物预期具有一种或多种下述优点或优势：

[0189] 在压碎装载和储存期间对医疗装置的良好附着，例如用测试方法C所测；

[0190] 在示踪和插入期间对医疗装置的良好附着，例如用测试方法C所测；

[0191] 在接触靶组织后合适释放特性,以及在实施方式中快速释放特性,如测试方法A或测试方法B所测。

[0192] 配置的治疗剂对灭菌的良好稳定性,如下述方法所测:测试方法D(环氧乙烷灭菌)、测试方法E(电子束灭菌)、测试方法F(蒸气过氧化氢灭菌)或测试方法G(等离子过氧化氢灭菌);

[0193] 与其他治疗剂例如肝素的相容性。

[0194] 本发明包括上述所示基团和实施方式的左右组合。

[0195] 本发明中引用的所有专利和专利申请的全部内容通过参考结合于此。

[0196] 定义和缩写

[0197]	DEB	药物洗脱气囊
[0198]	DES	药物洗脱支架
[0199]	DSC	差示扫描量热法
[0200]	ePTFE	膨胀型聚四氟乙烯
[0201]	h	小时
[0202]	HPLC	高效液相色谱
[0203]	ND	未测定
[0204]	PABA	对氨基苯甲酸
[0205]	PEG	聚乙二醇
[0206]	PBS	磷酸盐缓冲盐水
[0207]	PLGA	聚(乳酸-co-乙醇酸)
[0208]	PVP	聚乙烯吡咯烷酮
[0209]	SSG	支架或支架移植物
[0210]	UPLC	超高效液相色谱

实施例

[0211] 通用方法

[0212] 化学品

[0213] 无水晶体紫杉醇购自英第爱纳公司(Indena)。水合晶体紫杉醇购自LC实验室(P-9600ASM-114)。氘代紫杉醇获自多伦多研究化学公司(Toronto Research Chemicals, Inc)。

[0214] 溶剂

[0215] 丙酮(“干”为<0.5%水)购自西格玛。

[0216] 材料

[0217] 获得直径5mm,长度40mm和直径7mm,长度120mm的尼龙气囊导管(巴伐利亚梅金技术(Bavaria Medizin Technologie)公司,德国韦斯林,型号#BMT-035,制品#08GL-504A,5x40mm,制品#08QL-712B,7x120mm)。猪颈动脉获自动物科学公司(Technologies Inc.(德克萨斯州泰勒))。鲁尔配件(#11570)购自Qosina公司(纽约州艾哲伍德)。

[0218] 评价方法

[0219] 括号中给出了各方法所评价的参数。

[0220] 差示扫描量热法 (DSC) 分析 (峰值熔融吸热确定)

[0221] 将固体样品加到DSC盘中。对样品质量进行称重,并且用针孔盖密封盘。使用DSC (型号#Q2000,TA仪器公司(TA Instruments))通过在25℃下平衡,以10℃/分钟上升至100℃,在100℃下保持20分钟(以去除任意痕量溶剂,尤其是丙酮或丙酮:水),以10℃/分钟上升至225℃来检验样品。

[0222] 涂层或组合物分析

[0223] 获取待分析的组合物样品。若分析装置表面上的涂层,所述装置经机械搅动以移除该涂层(例如通过使用不锈钢刮刀来刮取涂层和/或通过用蜡纸相对涂层的表面摩擦)。然后组合物或涂层的样品加入DSC盘中。对样品质量进行称重,并且用针孔盖密封盘。使用DSC(型号#Q2000,TA仪器公司(TA Instruments))通过在25℃下平衡,以10℃/分钟上升至100℃,在100℃下保持20分钟(以去除任意痕量溶剂,尤其是丙酮或丙酮:水),以10℃/分钟上升至225℃来检验样品,从而确立组合物/涂层是否表现所需的低熔点。

[0224] 超高效液相色谱 (UPLC) 分析 (紫杉醇浓度)

[0225] 用Waters公司的仪器(型号#ACQUITY)进行UPLC分析。通过紫杉醇的停留时间来鉴定紫杉醇。紫杉醇的浓度与积分的峰面积直接成比例,其通过外部标准化来确定。样品溶于样品稀释剂中或浸入提取溶剂中并振荡1小时。通过将样品稀释剂中的纯紫杉醇的连续稀释来制备紫杉醇标准品。所有的样品和标准品均在制备期间避光。UPLC色谱参数为:苯基柱(1.7 μ m,2.1x 50mm);流动相,2mM乙酸铵:0.2%乙酸;流速0.6ml/分钟;运行时间3分钟;注射体积2 μ l;吹扫溶剂,甲醇:水(60:40v/v);洗涤溶剂,乙腈;柱温度60℃;UV检测器波长227.0 \pm 1.2nm;取样速率20个点/秒。

[0226] 串联质谱 (检测和定量紫杉醇)

[0227] 串联质谱用Waters Xevo TQ-S仪器进行。使用紫杉醇的钠加成物。质谱参数为:ESI正模式;2kV毛细管;50V源偏置;7.0巴喷雾器;150L/小时圆锥气流;碰撞气体氩气0.15ml/分钟。

[0228] X射线粉末衍射 (涂层分析)

[0229] X射线粉末衍射(XRPD;Rigaku SmartLab衍射计)用于分析涂覆的气囊样品,和单独涂层组分的粉末样品。数据用掠射角、薄膜几何、透射几何和反射几何来收集,显示反射几何提供最高的敏感性。仪器参数:

	几何	聚焦反射
	管阳极	Cu
	管电流	44 mA
	管电压	40 kV
	检测器	D-tex 扫描 PSD
[0230]	单色化	β 滤器
	入射缝	1/3°
	二级缝 1	4.00 mm
	二级缝 2	13.00 mm
	初始角	3.00 °2 θ
	结束角	40.00 °2 θ
	步长	0.04 °2 θ
	扫描速度	3.00°/分钟

[0231] 在用于计算机分析之前,数据经预处理以移除仪器背景并调节2 θ 偏置,并依比例调整到常用区域。

[0232] 测试方法

[0233] 测试方法A-体外组织转移和摄取测试-气囊

[0234] 在体外模型中检验了涂覆的气囊的将紫杉醇从气囊表面转移到血管组织的能力。6-9月龄猪的猪颈动脉约6cm长,修整脂肪组织,并用蜡线将其远端固定在鲁尔配件上。近端和远端的血管直径分为为约5mm和2mm(血管以功能长度变窄)。用12ml PBS冲刷,并钉在解剖盘上,稍稍进行轴向拉紧以使血管拉直。所有5x 40mm(直径x长度)的涂覆气囊插入血管的近端至血管中部,原位保持30秒,膨胀至6atm压力持续1分钟,缩回并移出。用蜡线将鲁尔配件固定在近端。将管连接至近端和远端配件,并且在37°C下以60ml/分钟用PBS冲洗血管1小时。使用UPLC/串联质谱来分析血管紫杉醇含量。本发明的涂层具有合适的紫杉醇释放和从气囊的组织转移特性,使得在1小时时间点处测量的组织中药物浓度是至少20 μ g药物/g组织(μ g/g),例如至少50 μ g/g、至少60 μ g/g、至少70 μ g/g或至少80 μ g/g。

[0235] 测试方法B-体外组织转移和摄取测试-支架

[0236] 在Liao(D.Liao等,Biochem Biophys Res Commun,372(4):668-673,2008.“猪颈动脉的灌注培养中的血管平滑肌细胞增殖(Vascular smooth cell proliferation in perfusion culture of porcine carotid arteries)”)所述的体外模型中检验了涂覆支架将紫杉醇从支架表面转移到血管组织的能力。使用自膨胀支架领域技术人员已知的方式将涂覆支架径向压缩至外径为3.36mm。支架在内径为3.36mm的限制管中限制为压缩状态。将收缩的支架插入猪血管的近端至血管中间,并且展开至其伸展状态。用蜡线将鲁尔配件固定在近端。将管连接至近端和远端配件,并且在37°C下以60ml/分钟用PBS冲洗血管24小

时。移去支架,并且按照通用方法使用LC/MS-MS分析容器的紫杉醇含量。本发明的涂层具有合适的紫杉醇释放和从支架的组织转移特性,使得在24小时时间点处测量的组织中药物浓度是至少1 μ g药物/g组织(μ g/g),例如至少2.5 μ g/g、至少5 μ g/g或至少10 μ g/g。

[0237] 测试方法C-涂层附着测试

[0238] 本测试测量涂层与医疗装置例如支架或气囊导管的附着,并且旨在估算相对其他涂层的涂层附着和耐久度。将整个涂覆装置置于15ml玻璃测试管中。当处在其最小直径时(例如在气囊导管的情况中,处在未膨胀直径时),使装置相对测试管壁敲击30秒。30秒后,从测试管中移出装置。测试管加盖并送至UPLC分析紫杉醇含量。振荡期间紫杉醇损失百分比通过测试管中发现的量除以气囊上涂覆的预估初始量(通过用已知紫杉醇浓度的已知溶液体积移液来预估)来计算。

[0239] 本发明涂层具有合适的附着性,从而在振荡期间紫杉醇的损失少于40%,例如少于30%,少于25%,少于20%,少于15%,少于10%或少于5%。

[0240] 测试方法D-对于环氧乙烷的稳定性

[0241] 本发明的组合物样品或本发明的涂覆装置位于透气性聚乙烯囊袋(例如,Tyvek囊袋)中并在43 $^{\circ}$ C和65%相对湿度下经过至少12小时的预处理,之后在52 $^{\circ}$ F和25%相对湿度下接触600mg/L环氧乙烷12小时。然后在32 $^{\circ}$ F下对室充气至少12小时,直到环氧乙烷浓度低于0.25ppm。

[0242] 灭菌后,如评价方法部分所述,使用UPLC定量来评价装置上的紫杉醇含量或组合物的紫杉醇含量(通过对涂覆的医疗装置进行装置提取,即,将整个装置浸入提取溶剂)。对于各装置,通过用提取的紫杉醇量对灭菌前加载或存在于组合物中的理论紫杉醇的量进行标准化来计算灭菌后的紫杉醇回收百分比。

[0243] 测试方法E-对电子束灭菌的稳定性

[0244] 另一种对本发明组合物进行灭菌的方法是电子束灭菌。将组合物样品置于透气性聚乙烯囊袋(例如,Tyvek囊袋)中并在环境条件下,使用市售灭菌供应商,如伊利诺伊州德尔菲尔德施洁国际公司(Sterigenics International, Inc.),以15-40千戈瑞的剂量辐射。在e-束灭菌后,如测试方法D所述评价装置上的紫杉醇含量。

[0245] 测试方法F-对蒸气过氧化氢灭菌的稳定性

[0246] 另一种对本发明组合物进行灭菌的方法包括蒸气过氧化氢灭菌。将组合物样品置于透气性聚乙烯囊袋(例如,Tyvek囊袋)中并使用市售灭菌腔室,如VHP-MD880系统(俄亥俄州蒙托的思泰瑞公司(Steris Corp., Mentor, Ohio))按照生产商推荐的方案接触蒸气过氧化氢。在蒸气过氧化氢灭菌后,如测试方法D所述评价装置上的紫杉醇含量。

[0247] 测试方法G-对等离子过氧化氢灭菌的稳定性

[0248] 另一种对本发明组合物进行灭菌的方法包括等离子态过氧化氢灭菌。将组合物样品置于透气性聚乙烯囊袋(例如,Tyvek囊袋)中并使用市售灭菌腔室,如Sterrad 100NX系统(加利福尼亚州爱尔文的先进灭菌产品公司(Advanced Sterilization Products))按照生产商推荐的方案接触等离子态过氧化氢。在等离子态过氧化氢灭菌后,如测试方法D所述评价装置上的紫杉醇含量。

[0249] 实施例1:制备紫杉醇-赋形剂固体组合物微粒的方法

[0250] 制备紫杉醇母液。水合紫杉醇(110mg/ml)溶于二氯甲烷。300 μ l溶液分装到4ml透

明玻璃瓶中并且二氯甲烷蒸发过夜,得到浇铸紫杉醇膜。

[0251] 1g的紫杉醇置于7ml透明玻璃瓶中。在瓶中加入1ml的丙酮(干燥)或丙酮:水(75:25v/v),如表1所示。瓶置于台式振荡器上。根据需要加入其它赋形剂或其他溶剂,得到赋形剂饱和的溶液。饱和溶液过滤通过0.2um PTFE滤器进入4ml玻璃瓶中。

[0252] 400μl过滤的溶液加入含浇铸紫杉醇膜的瓶中。用磁力搅拌棒搅拌溶液。内含物变的混浊或不透明,这是由于形成沉淀。混合物过滤通过PTFE滤器。从滤器膜收集湿沉淀,干燥得到紫杉醇-赋形剂固体组合物。

[0253] 实施例2:实施1的紫杉醇-赋形剂固体组合物的热和组成分析。

[0254] 通过使用通用方法所述的方法通过DSC检测实施例1的紫杉醇-赋形剂组合物。各组合物的样品加入DSC盘并干燥过夜。还检测纯紫杉醇和纯赋形剂的样品作为对照。

[0255] 各起始组合物和紫杉醇-赋形剂固体组合物的峰值熔化温度示于表1。紫杉醇-PABA、紫杉醇-琥珀酸和紫杉醇-己二酸组合物的热分析图示于图1A-1C。

[0256] 图12显示紫杉醇-咖啡因(表1的组合物2-7)的热分析图(下图d),以及咖啡因粉末(图a)、丙酮/水中的紫杉醇浇铸(图b)和水中的咖啡因浇铸(图c)的热分析图。

[0257] 各紫杉醇-赋形剂组合物中的紫杉醇(wt%)的浓度用通用方法中所述的UPLC来测定。各组合物的样品溶于相同溶剂系统,其在分析前发生沉淀(表1)。

[0258] 表1-实施例1的紫杉醇-赋形剂固体组合物的熔点和组成

[0259]

	赋形剂	溶剂	T _m Ex (°C)	T _m Px (°C)	T _m NF (°C)	Ptx:ex (重量/ 重量)	装置 ^d
#	实施例 1 的组合物						
2-1	PABA	75/25 丙酮/水	189	217	140	62:38	DEB
2-2	PABA	丙酮	189	>220	159	77:23	SSG
2-3	糖精	75/25 丙酮/水	>220	217	150	78:22	DEB
2-4	糖精	丙酮	>220	>220	167	68:32	ND
2-5	抗坏血酸	75/25 丙酮/水	193	217	187	35:65	DEB
2-6	羟苯甲酸甲酯	75/25 丙酮/水	127	217	90	61:39	DEB
2-7	咖啡因	75/25 丙酮/水	158 ^a	217	134	87:13	DEB
2-8	水杨酸钙	75/25 丙酮/水	>220 ^b	217	165	77:23	DEB
2-9	三胺五乙酸	75/25 丙酮/水	>220	217	210	90:10	ND
2-10	肌酸酐	75/25 丙酮/水	220	217	171	86:14	ND

[0260]

2-11	乙基脲	75/25 丙酮/水	95	217	92	45:55	ND
2-12	乙酰氨基酚	75/25 丙酮/水	170	217	160	41:59	ND
2-13	阿司匹林	75/25 丙酮/水	144	217	133	35:65	ND
2-14	可可碱	75/25 丙酮/水	>220	217	206	84:16	ND
2-15	色氨酸	75/25 丙酮/水	>220	217	206	74:26	ND
2-16	琥珀酸	丙酮	189	>220	169	84:16	SSG
2-17	糖精 钠	75/25 丙酮/水	>220 ^c	217	121	60:40	ND
2-18	琥珀酸	75/25 丙酮/水	189	217	164	82:18	DEB
2-19	戊二酸	75/25 丙酮/水	98	217	94	36:64	DEB
2-20	己二酸	75/25 丙酮/水	152	217	149	51:49	DEB
2-21	茶碱	75/25 丙酮/水	>220	217	207	80:20	DEB

[0261] T_m Ex-纯赋形剂最大峰值(通过DSC测定); T_m Px-纯紫杉醇最大峰值(通过DSC测定)。

[0262] T_m NF-新形式的最大峰值(通过DSC测定);

[0263] Ptx:ex(wt/wt)-紫杉醇:赋形剂的比例(通过用UPLC测量涂层中紫杉醇重量%来测定);

[0264] ^a观察到升华;^b 176°C下脱水;^c 129°C下脱水;^d优选装置基质的使用

[0265] ND=未检测到

[0266] 可发现实施例1中形成的所有组合物在低熔点以单相熔化。各组合物的优选装置基质的使用基于实施例4的附着测试和实施例5的体外组织转移测试进行分配。

[0267] 实施例3a-使用本发明涂层构建ePTFE包被的气囊

[0268] 获得具有以下典型特征的膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)材料:厚度38.1微米,宽度2.7cm,质量/面积为8.73g/m²,纵向(即“机器方向”)基质拉伸强度(MTS) 283.5MPa,横向的MTS 11.0MPa,纵向破坏力0.112kgf/mm,IPA泡点9.93kPa。

[0269] 获得1.7mm x 170mm不锈钢心轴并将上述的ePTFE材料的长度截至160mm。ePTFE片围绕心轴纵向包裹(即“卷烟型包裹”)约5次,其中机器方向与心轴长度平行。

[0270] 获取其他类型的ePTFE材料用作制造用辅件。该ePTFE具有下述典型特征:厚度8.9微米,宽度24mm,质量/面积为2.43g/m²,纵向MTS 661.9MPa,横向的MTS 9.9MPa,IPA泡点4.83kPa。

[0271] 第二ePTFE材料螺旋包裹在第一ePTFE包裹的管上,以45度间距的第一偏移从先前包裹管的一端至另一端覆盖50%,然后以45度间距的反向偏移从下方的包裹ePTFE管的一端至另一端。产生约4层包裹。

[0272] 心轴和ePTFE包裹于380°C热处理3分钟并冷却至室温。螺旋ePTFE包裹被移除并弃置。

[0273] 获取内径2.16mm且壁厚0.038mm的尼龙管。第一ePTFE材料包裹的管在心轴上修整为长度44mm并从心轴上移出。通过锥形不锈钢心轴增加ePTFE管的内径以贴合尼龙管。然后将ePTFE管以共径向的方式置于尼龙管之上。

[0274] 获取具有0.89mm导线管腔的5mm x 40mm长尼龙气囊导管(Bavaria Medizin技术公司,型号#BMT-035,制品#08GL-504A)。0.89mm不锈钢心轴插入气囊导管的远端导线管腔

以加固气囊附近的导管区域。气囊膨胀至2个大气压。将部分膨胀的气囊手动浸入含Fluorinert FC-72(明尼苏达州圣保罗市3M公司)和四氟乙烯/全氟甲基乙烯基醚(TFE/PMVE)的热塑性含氟弹性共聚物的溶液中,如US7,049,380和US8,048,440(戈尔企业控股公司,通过引用纳入本文)所述。

[0275] 气囊在溶液中保持1秒,移出并温和拍打以移除多余溶液。涂覆的气囊干燥15秒。手动浸涂过程重复3次,得到气囊上的3个涂层。然后通过导管膨胀端口抽真空使气囊回缩至大约其原始压缩直径。

[0276] 如上所述的尼龙管和ePTFE包裹管组装在重压缩和涂覆的气囊上以共径向方式配合,并位于气囊导管辐射不透性标志物带的中心。ePTFE包裹管置于原位而手动移除尼龙管。气囊膨胀至约2-3个大气压,持续30秒。这产生ePTFE包裹管内壁和尼龙气囊上TFE/PMVE涂层之间的附着带。然后回缩气囊至其原始压缩尺寸。

[0277] 实施例3b用紫杉醇-赋形剂涂层制备DEB的方法

[0278] 水合紫杉醇和赋形剂共溶解在丙酮/水(65-75体积%丙酮)中以形成涂层溶液,浓度如表2所示。经皮穿刺动脉成形术气囊导管(“尼龙气囊”-如“材料”中所述)用表2所示的某些紫杉醇-赋形剂组合物涂覆。其他气囊(“ePTFE涂覆气囊”)先通过与ePTFE涂层(实施例3a所述)附连进行修饰,然后用表2所示的某些紫杉醇-赋形剂组合物涂覆。

[0279] 表2-涂覆溶液组成

[0280]

溶液/ 涂层编号	赋形剂	赋形剂 (重量%)	紫杉醇 (重量%)	紫杉醇%* (重量%)	总固体 (g/ml)
3-1	PABA	0.26 - 0.64	2.30 - 2.51	80 - 90	0.022 - 0.027
3-2	PABA	2.53	2.51	50	0.045
3-3	羟苯甲酸甲酯	0.98 - 0.99	2.29	70	0.029
3-4	水杨酸钙	0.71 - 0.80	2.30 - 2.39	75 - 76	0.026 - 0.027
3-5	咖啡因	0.70 - 0.77	2.30	75 - 77	0.026 - 0.027
3-6	琥珀酸	0.32 - 0.60	1.98 - 2.30	79 - 86	0.020 - 0.025
3-7	抗坏血酸	2.75	2.25	45	0.046

[0281] *涂覆溶液的固体组分中紫杉醇的%(wt%)

[0282] 尼龙气囊和ePTFE涂覆气囊的工作区域膨胀至完全直径并通过旋转下移液涂层溶液(90-100ul溶液用于5x 40mm气囊,且420ul溶液用于7x120mm气囊)来涂覆。随着涂层溶液的溶剂蒸发,气囊回缩并重新折叠为其未膨胀直径。涂覆气囊以其折叠状态室温干燥过夜。装载在所有装置上的最终药物是约3 μ g/mm²气囊表面积(通过移取具有已知紫杉醇浓度的已知溶液体积来评估)。包装涂覆气囊并用环氧乙烷接触灭菌。

[0283] 实施例4:附着测试

[0284] 使用测试方法C评估实施例3b所述制备的涂覆气囊的紫杉醇-赋形剂固体组合物对气囊预扩张的附着,如通用方法所述。

[0285] 试验结果如图2所示。图2的星号表示尼龙基质上未检测到涂层。应注意虽然制备紫杉醇涂覆的气囊(用于对照)但并不包括在附着测试中,这是因为即便几乎不进行气囊操作也会损失高水平的药物(视觉定量)。赋形剂对附着强度有影响,如通过紫杉醇微粒化程度和转移至测试管所示。ePTFE上的涂层通常显示出比尼龙上的相同涂层更好的附着性。

[0286] 实施例5:体外组织转移和摄取试验

[0287] 使用测试方法A评估实施例3b所述制备的涂覆气囊将紫杉醇从气囊表面转移至血管组织的能力,如通用方法所述。根据通用方法用LC/MS-MS分析血管的紫杉醇含量,结构如图3所示。图3的星号表示尼龙基质上没有检测到涂层。大约120-240 μ g紫杉醇/g组织从气囊表面转移至猪血管组织。

[0288] 实施例6:体内摄取试验

[0289] 在使用成年猪的外周动脉的体内实验中将实施例3b所述制备的涂覆气囊样品在猪模型中展开。外周动脉的血管造影测定合适的血管尺寸扩大(over-sizing)所需的气囊膨胀压力。气囊导入靶位置,膨胀至所需的膨胀压力持续60秒,回缩并移出。展开后,所用装置送至UPLC分析剩余紫杉醇含量,如通用方法中所述。

[0290] 7天后或28天后处死动物。收获处理的动脉。收获未处理的颈动脉以评估可能的全身药物远程递送。从各动脉上移除脂肪组织,从各动脉径向切片(100 \pm 50mg),使用UPLC/串联质谱分析动脉的紫杉醇含量。对于处理的动脉,通过对指示片段的所有径向切片的紫杉醇水平的平均来计算平均紫杉醇水平。

[0291] 组织样品经均质化并用甲醇中的0.2%乙酸萃取,含2mg/ml氘代紫杉醇作为内标。离心样品移除所有微粒,上清用于分析。对每个实施例3b(通用方法)来说,实现了紫杉醇的保持和分离,使用苯基柱,与乙腈:水中的移动相乙酸钠/乙酸。如通用方法所述,使用紫杉醇的钠加成物通过串联质谱实现紫杉醇的检测和定量。图4显示体内展开和膨胀后气囊上残留存在的紫杉醇(均值 \pm 标准差)。图4的星号表示尼龙基质上没有检测到涂层。所有样品的气囊上的残留低于初始紫杉醇的50%,表明紫杉醇从气囊表面向猪组织发生显著转移。

[0292] 图5和6分辨显示处理的动脉组织片段中的猪动脉组织紫杉醇水平(还参见下表3的28天结果)。图6的星号表示尼龙基质上没有检测到涂层。未处理的血管组织中的紫杉醇水平低数个数量级,每克组织为3-6ng级别的紫杉醇,表面从气囊的紫杉醇递送定位于靶组织中,并且在靶组织保留多至28天。

[0293] 表3-猪模型28天体内紫杉醇水平。

[0294]

#	赋形剂	基质	释放的质量 (mg) ¹	28 天组织浓度 μ g PTX / g 组织	28 天局部药物递送效率(%) ²
3-6	琥珀酸	ePTFE	1.51 \pm 0.02	5.6 \pm 0.4	0.09 \pm 0.02
3-5	咖啡因	尼龙	1.79 \pm 0.13	2.6 \pm 3.4	0.03 \pm 0.03
		ePTFE	1.34 \pm 0.10	0.4 \pm 0.3	0.005 \pm 0.004
3-4	水杨酸钙	尼龙	1.84 \pm 0.04	3.0 \pm 2.6	0.03 \pm 0.02
		ePTFE	1.36 \pm 0.20	3.0 \pm 3.2	0.03 \pm 0.03
3-3	羟基苯甲酸甲酯	尼龙	1.78 \pm 0.04	1.8 \pm 2.1	0.02 \pm 0.03
		ePTFE	1.06 \pm 0.30	1.3 \pm 0.8	0.03 \pm 0.03
3-1	PABA	尼龙	1.84 \pm 0.06	1.6 \pm 1.8	0.02 \pm 0.01
		ePTFE	1.30 \pm 0.17	1.2 \pm 1.0	0.01 \pm 0.01

[0295] ¹:气囊上原始mg数-处理后气囊上残留mg数

[0296] ²:计算为(组织总mg/释放的质量)*100

[0297] 实施例7:用肝素结合的表面预涂覆进行涂覆的血管支架

[0298] 血管支架经预涂覆以形成肝素结合表面,然后用本发明紫杉醇-赋形剂固体组合

物进行覆盖涂覆。按照US2009/0182413A1 (戈尔企业控股公司,通过引用纳入本文) 制备由持久生物相容性膨胀型聚四氟乙烯 (ePTFE) 结构互连的单线镍钛诺支架构成的特征是双组分设计的血管支架 (5mm乘30mm)。按照美国专利号6,461,665 (Carmeda AB,通过引用全文纳入本文) 用肝素结合的表面涂覆持久生物相容性膨胀型ePTFE结构。

[0299] 前述肝素涂覆的血管支架用含紫杉醇和咖啡因的紫杉醇-赋形剂固体组合物的实施方式进行覆盖涂覆。重量比为75:25的紫杉醇和咖啡因溶解在90/10 (v/v) 丙酮/水中以获得20mg/ml紫杉醇溶液。

[0300] 将前述紫杉醇涂覆的血管支架在一个末端关联线用于在涂覆过程期间操控。将它们浸入紫杉醇溶液中,移出,并空气干燥;涂覆过程另外重复10-30次以产生3个涂覆的支架。在涂覆过程结束时,在用DSC检验之前对各涂覆的支架称重(支架装置1具有0.588mg的涂层重量,支架2具有0.642mg的涂层重量,并且支架3具有1.2mg的涂层重量)。将支架收缩到高质量DSC盘中并用o-环和盖 (TA仪器公司,部分#900825.902) 密封并且使用通用方法中所述的DSC方法进行分析(除了样品不在100°C下停留以外);分析未涂覆的血管支架作为参考。对于紫杉醇-咖啡因固体组合物观察到132°C下的单一降低的熔化吸热。该熔点温度与实施1制备的紫杉醇-咖啡因组合物一致。

[0301] 实施例8:用紫杉醇-赋形剂固体组合物涂覆的血管支架的压缩和展开

[0302] 实施例7的涂覆支架经过收缩和展开以检验涂层持久性和稳健性。

[0303] 使用自膨胀支架领域技术人员已知的方式将实施例7的涂覆支架径向压缩至外径为3.36mm。支架在内径为3.36mm的限制管中限制为压缩状态。使用推动棒将支架从限制管中展开。展开后,对支架称重并且比较其在收缩前的重量。

[0304] 表4-涂层持久性的总结

[0305]

支架装置	涂层重量 (mg)	涂层损失 (mg)	涂层损失%
1	0.588	0.085	14.5
2	0.642	0.038	5.9
3	1.2	0.107	8.9

[0306] 平均药物涂层质量损失是9.7%并且确定这表示高度持久性。这种持久性不仅考虑涂覆支架的收缩和伸展,也考虑经历从限制管中拉出的支架,其中支架对限制管内表面进行剪切。

[0307] 实施例9:用紫杉醇-赋形剂固体组合物涂覆的血管支架的肝素活性

[0308] 按照W02009/064372测量实施例8的收缩和展开支架的下面的肝素结合的表面上的肝素活性,其通过引用全文纳入本文。首先通过在40°C下浸入含有甲醇中的0.2%乙酸的玻璃瓶中来从血管支架表面并以300rpm摇晃1小时提取紫杉醇-咖啡因固体组合物。洗涤的支架显示大于1pmol/cm²的治疗上可用的肝素活性。

[0309] 这些结果证实了,在用紫杉醇-赋形剂固体组合物涂覆、包括压缩和膨胀机械应力、和包括展开的机械剪切的情况下,肝素结合的表面上的出人意料的活性。

[0310] 实施例10:用紫杉醇-赋形剂固体组合物涂覆的血管支架在灭菌后的肝素活性

[0311] 通过环氧乙烷对如实施例7所述涂覆的支架灭菌。支架然后经过收缩和展开以检验涂层的持久性和稳健性以及肝素活性的保留。

[0312] 实施例11:用紫杉醇-赋形剂固体组合物和肝素活性涂覆的血管支架的快速组织转移

[0313] 检验实施例8的支架装置号3在体外模型中将紫杉醇从支架表面转移到血管组织中的能力,如测试方法B所述。移去支架,并且按照通用方法使用LC/MS-MS分析容器的紫杉醇含量。大约16 μ g紫杉醇/g组织从支架表面转移至猪血管组织。

[0314] 这些紫杉醇组织水平在报告的紫杉醇-涂覆的血管支架的治疗范围内(24小时20 μ g紫杉醇/g组织),如文献中所述(M.D.Dake等,J Vasc Interven Rad,22(5):603-610,2011,“无聚合物的紫杉醇涂覆的Zilver PTX支架-猪动脉中药物动力学和比较安全性的评价(Polymer-free Paclitaxel-coated Zilver PTX Stents—Evaluation of Pharmacokinetics and Comparative Safety in Porcine Arteries)”)。

[0315] 按照实施例9测量支架在从容器中移出之后的肝素活性,并且测定为超过1pmole/cm²的治疗有用的肝素活性。

[0316] 因此,当覆盖涂覆有本发明紫杉醇-赋形剂涂层的肝素涂覆的血管支架与血管组织接触时,治疗量的紫杉醇从涂层转移至血管组织并且肝素结合的表面保留了治疗有用的肝素活性。因此,当将包含治疗剂第一涂层施加在支架上,之后用本发明的紫杉醇-赋形剂组合物覆盖涂覆时,本发明的涂覆支架具有显示双重治疗活性的潜力。

[0317] 实施例12a:基本用实施例3b的方法制备的涂覆DEB的环氧乙烷稳定性

[0318] 根据实施例3b涂覆的两种ePTFE气囊经灭菌,并且在灭菌后根据测试方法D分析其紫杉醇含量。紫杉醇回收百分比示于下表5。

[0319] 表5-环氧乙烷灭菌后的紫杉醇回收%

[0320]

N#	赋形剂	回收%(标准化至理论值) 平均 \pm 标准差
3-5	咖啡因	97.2 \pm 1.4
3-6	琥珀酸	82.9 \pm 1.5

[0321] 灭菌后,两种样品均显示超过80%的紫杉醇回收,表明这些装置具有在环氧乙烷灭菌后充足的紫杉醇稳定性。

[0322] 实施例12b-用实施例1的方法制备的紫杉醇-赋形剂膜的环氧乙烷稳定性

[0323] 约30mg赋形剂在7mL玻璃瓶中称重并加入6mL的75/25v/v丙酮/水。在各瓶中加入小搅拌棒,所有样品室温搅拌过夜以确保完全溶解。之后以5mg/mL制备浇铸溶剂中的紫杉醇储液。特定体积的紫杉醇储液和赋形剂储液加入新瓶中,获得表6所列的靶紫杉醇/赋形剂重量分数。然后混合瓶并分装入N=6的20mL瓶(各0.5mL)。仅含紫杉醇的对照也加入N=6瓶(各0.25mL)。所有瓶通风橱过夜以蒸发溶剂。干燥后,用切至隔片尺寸的纤维素膜将样品加盖,以允许环氧乙烷和水分渗透。所有样品在透气性聚乙烯囊袋中包装。N=3的各紫杉醇/赋形剂混合物用作未灭菌对照,剩余的(N=3)送至环氧乙烷灭菌(参加测试方法D)。未灭菌对照在分析前室温储存。如评估方法部分所述进行紫杉醇含量分析。通过对各理论初始装载或预灭菌样品进行标准化来计算紫杉醇回收百分比。

[0324] 表6-灭菌前后浇铸制剂上的紫杉醇回收%(显示N=3的均值)

[0325]

赋形剂	Ptx:ex (重量/重量)	PTX 回收%, 理论与之前	PTX 回收 %, 之前与之后
水杨酸钙	75/25	99.0	99.3
咖啡因	75/25	98.5	99.1
对氨基苯甲酸	80/20	97.6	100.2
羟基苯甲酸甲酯	70/30	100.5	98.7
琥珀酸	80/20	97.2	100.5
抗坏血酸	45/55	98.4	99.8
糖精	80/20	99.4	99.2
乙酰氨基酚	40/60	97.9	99.5
茶碱	80/20	99.0	99.7
阿司匹林	35/65	99.0	88.5
戊二酸	40/60	92.2	98.5
己二酸	50/50	93.4	98.0
仅 PTX	100/0	98.2	101.7

[0326] 灭菌前,所有样品均显示超过90%的紫杉醇回收。灭菌后,所有样品均显示超过80%的紫杉醇回收。综上,这些结果表明制剂具有充足的紫杉醇对环氧乙烷灭菌的稳定性。

[0327] 实施例12c:紫杉醇-烟酰胺制剂的环氧乙烷灭菌不稳定性

[0328] 紫杉醇/烟碱胺涂覆的气囊如专利申请US2012/0310210A1 (Campbell等,通过引用全文纳入本文)的实施例22所报道。当这些相同的气囊样品经过环氧乙烷灭菌时,通过UPLC对紫杉醇定量显示几乎所有紫杉醇降解(灭菌后的紫杉醇回收为4%,其标准化至未灭菌的样品)。

[0329] 实施例13:用紫杉醇-赋形剂涂层涂覆的DEB的DSC分析

[0330] 30mL的75/25 (v/v) 丙酮/水加入闪烁管。称重600mg紫杉醇并加入瓶中,

[0331] 得到约20mg/mL的紫杉醇浓度。在另一瓶中,加入10mL的99/1 (v/v) 丙酮/水和200mg紫杉醇(也得到约20mg/mL)。用搅拌棒搅拌瓶使紫杉醇溶解。

[0332] 之后使用微天平称取赋形剂加入4或7mL玻璃闪烁瓶中(参见下表7)。两种紫杉醇储液之一加入各瓶中,如表7所示。加入的紫杉醇储液的体积基于赋形剂质量调整,从而得到靶紫杉醇/赋形剂比例。用搅拌棒搅拌各制剂直到赋形剂溶解,这对所有制剂来说需要数分钟,除了13-2在搅拌约30分钟后依然未能溶解。因此未进一步评估制剂13-2。

[0333] 7mm x 120mm尺寸的尼龙气囊以实施例3B所述相同方式涂覆。各气囊表面添加420 μ l涂覆物(通过表面积等比例调节体积,从而得到如实施例3B的相同涂层密度)。还涂覆通过绣花圈(embroidery hoop)支持的ePTFE膜。ePTFE膜具有实施例3A中先描述并用于该实施例以覆盖尼龙气囊的类型。加入100 μ l制剂13-1和13-7至ePTFE膜上分别的位置(各位置100 μ l)并向周围扩散以覆盖约22mm直径的表面积。

[0334] 干燥后,气囊经机械搅动以从尼龙表面移除涂层(使用不锈钢刮刀刮取涂层和/或用蜡纸相对涂层的表面摩擦)。然后产生的沉淀加入预称重的DEC盘。然后再次称重该盘并且如通用方法所述极性DSC分析。

[0335] 相似地,用剪刀裁剪ePTFE膜的涂覆区域并压缩至预称重DSC盘,然后再次称重。还裁剪ePTFE的未涂覆区域(相似大小)并加入预称重的DSC盘,然后再次称重。涂覆的ePTFE样品质量减去未涂覆的PTFE样品质量得到DSC盘中涂层的近似质量。在所有样品上如通用方法所述进行DSC分析。以表1的相同形式计算最大峰值吸热。

[0336] 用与实施例1制备的组合物相同或非常相似的紫杉醇/赋形剂重量比(重量比如表1所示)配置涂层13-1、13-4、13-5、13-6、13-7和13-8。所有6种涂层显示在与对应组合物相同温度附近的单一降低的吸热,如表7的最后两列的对比所示。因此可得出结论,实施例所述的沉淀方法和实施例3b的溶剂蒸发方法与本实施例产生基本相似的材料。

[0337] 图7显示三个DSC热分析图的重叠。较低的图是作为对照的纯琥珀酸的热分析图,中间的图是根据实施例1制备的紫杉醇-琥珀酸组合物(组合物2-18)的热分析图,并且上图是本实施例中形成的响应紫杉醇-琥珀酸涂层(涂层13-7)的热分析图。对于中图和上图(分别为组合物2-18和涂层13-7),观察到降低的熔点(各情况中相同温度附近)并且没有对应于纯琥珀酸的吸热。

[0338] 制备对应于涂层13-1和13-7的涂层用于尼龙气囊,发现其表现出相似的低熔融吸热(对于咖啡因为137-139°C,对于琥珀酸为161°C)。

[0339] 表7:气囊和ePTFE基质上涂覆的制剂与DSC分析

[0340]

N#	赋形剂(ex)	ex 质量(g)	Ptx:ex (重量/重量)	溶液 1 (mL)	溶液 2 (mL)	T _m 涂层 (°C)	T _m NF (°C) (表 1)
13-1	咖啡因	0.0149	87:13	4.979	0	135	134 (3-6)
13-2	咖啡因	0.1344	13:87	1.004	0	ND	-
13-3	咖啡因	0.0171	87:13		5.722	无	-
13-4	PABA	0.0254	62:38	2.075	0	139	140 (3-1)
13-5	水杨酸钙	0.0151	77:23	2.528	0	165	165 (3-8)
13-6	羟苯甲酸甲酯	0.0263	61:39	2.054	0	110	90 (3-6)
13-7	琥珀酸	0.0170	82:18	3.875	0	160	164 (3-18)
13-8	琥珀酸	0.0172	82:18	0	3.911	159	169 (3-16)
13-9	琥珀酸	0.0934	18:82	1.025	0	160, 185	-

[0341] N# = 涂层编号

[0342] Ptx:ex = - 杉醇与赋形剂的比例

[0343] T_m - 实施例13的涂层的最大峰值(通过DSC确定)

[0344] T_m NF - 实施例1中形成的对应组合物的最大峰值(通过DSC确定)(括号中为组合物编号)

[0345] 溶液1=75/25 (v/v) 丙酮/水中的20mg/mL紫杉醇

[0346] 溶液2=99/1 (v/v) 丙酮/水中的20mg/mL紫杉醇

[0347] 涂层13-9具有表1中2-18组合物的紫杉醇/赋形剂重量比的倒数,即18:82替代82:18紫杉醇/琥珀酸。涂层13-9的DSC分析示于图8,其显示两种熔融吸热(不同于观察到单一降低的熔点的组合物13-7和13-8)。160°C处的熔融吸热对应于降低的熔融吸热,而185°C处的熔融吸热非常接近纯琥珀酸的熔点(189°C)。应注意当涂层溶液中有有机溶剂含量增加时,吸热信号强度显著下降(制剂13-7>13-8,并且制剂13-3没有可辨别的吸热)。

[0348] 185°C(即接近纯形式琥珀酸熔点的温度)熔化的琥珀酸的比例用熔解焓值来测定。发现组合物中存在的总琥珀酸(总涂层质量的82%)中,70%对应于纯的晶体琥珀酸(即涂层中琥珀酸的剩余30%应以吸热降低晶体的形式或无定形形式存在)。如下进行计算:

[0349] 原始晶体形式的琥珀酸%=(气囊涂层溶解焓约185°C/对照琥珀酸溶解焓约185°C)*100,其中进入DSC软件的气囊涂层样品质量=加入DSC盘的称重的样品质量*涂层中琥珀酸质量分数(即0.82)。

[0350] 实施例14:表现单一降低熔点的三元制剂

[0351] 通过合并琥珀酸、咖啡因和紫杉醇得到三元制剂。各组分加入3mL的75/25v/v丙酮/水中并搅拌至溶解。然后整个溶液浇铸到一次性铝盘中并干燥。随后将干燥的制剂加入具有针孔盖的DSC盘。用通用方法中所述的相同方法进行DSC分析,除了该样品不在100°C停留。

[0352] 表8:三元制剂的组成和最大峰值

[0353]

编号	赋形剂 1 和 2	赋形剂 (各自的重量%)	紫杉醇 (重量%)	% 紫杉醇 * (重量%)	总固体 (g/ml)	T _m NF (°C)
14-1	琥珀酸, 咖啡因	0.3	2.3	79	0.023	111

[0354] *涂覆溶液的固体组分中紫杉醇的% (wt%)

[0355] T_m NF-新形式的最大峰值(通过DSC测定);

[0356] 如图9所示,三元组合物14-1表现出单一吸热(约100-150°C),其比单独起始组分的低(参见表1的单独T_m's)。

[0357] 实施例15:具有紫杉醇-琥珀酸涂层的DEB的XRPD分析

[0358] 根据实施例3a制备并根据实施例3b用紫杉醇和琥珀酸涂覆(溶液/涂层编号3-6)的气囊样品通过从气囊区段的一端切下方形片用于分析。得到的片段大小为约6mm x 6mm。各片段在低背景硅固定器中固定并用双面胶原位保持用于XRPD分析。碳胶带和透明胶带(scotch tape)的测试显示优选后者,因为其允许气囊片段平放并与样品参考平面并行。通过轻轻包入与用于保持气囊片段的相同低背景硅固定器中将购得的琥珀酸样品制成粉末样品。粉末与参考平面水平包装。

[0359] 还从具有仅琥珀酸涂层的气囊(即无本发明涂层)收集数据。

[0360] 购得的琥珀酸样品的仅用琥珀酸涂覆的气囊的XRPD图谱示于图10(上图为涂覆有琥珀酸的气囊,下图为购得的琥珀酸)。用琥珀酸涂覆的气囊的图谱未显示可归因于购得的

琥珀酸的峰值,而是在 27 和 $32^{\circ}20$ 处观察到小的峰。如图11所示(上图是涂覆有琥珀酸的气囊;下图是具有紫杉醇-琥珀酸涂层的气囊),在获自具有本发明紫杉醇-琥珀酸组合物的气囊的图谱中证实观察到相同的峰(其中 $26^{\circ}20$ 处的峰也在下图中观察到)。

[0361] 琥珀酸已知具有多晶型。琥珀酸的 α 和 β 结晶多晶型的参考图谱获自国际衍射数据库中心(ICDD PDF 4 2013:00-31-1898 [α], 00-49-2105 [β])。ICDD图谱与涂覆有琥珀酸的气囊的图谱和与涂覆有紫杉醇和琥珀酸的气囊之间的比较得到以下结果:1) 琥珀酸参考材料(购置)为 β 结晶多晶型;2) 气囊涂层中的至少一些琥珀酸以 α 结晶多晶型存在。令人惊讶的是,当琥珀酸单独涂覆在气囊表面时,或者当与紫杉醇组合涂覆以形成本发明涂层时,形成了相同的 α 结晶多晶型。

[0362] 本申请中涉及的所有参考文献,包括专利和专利申请,均以最大程度纳入本文作为参考。

[0363] 除非上下文另有要求,否则,在本说明书和所附权利要求书中,词语“包括”和其变体如“包含”和“含有”应理解为包括所指的整数、步骤、多个整数的组或多个步骤的组的意思,但并不表示排除任何其他整数、步骤、多个整数的组或多个步骤的组。

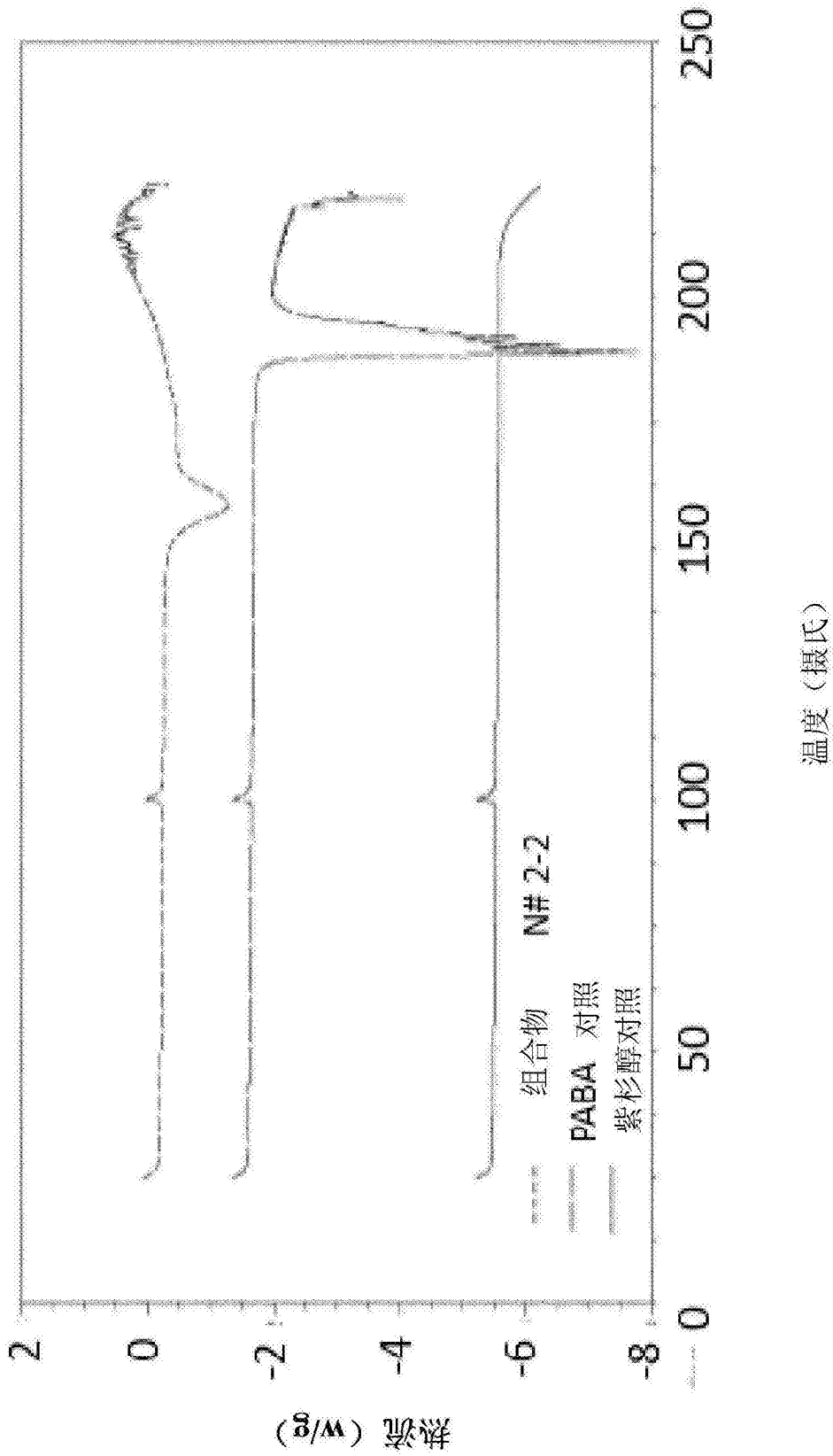


图1A

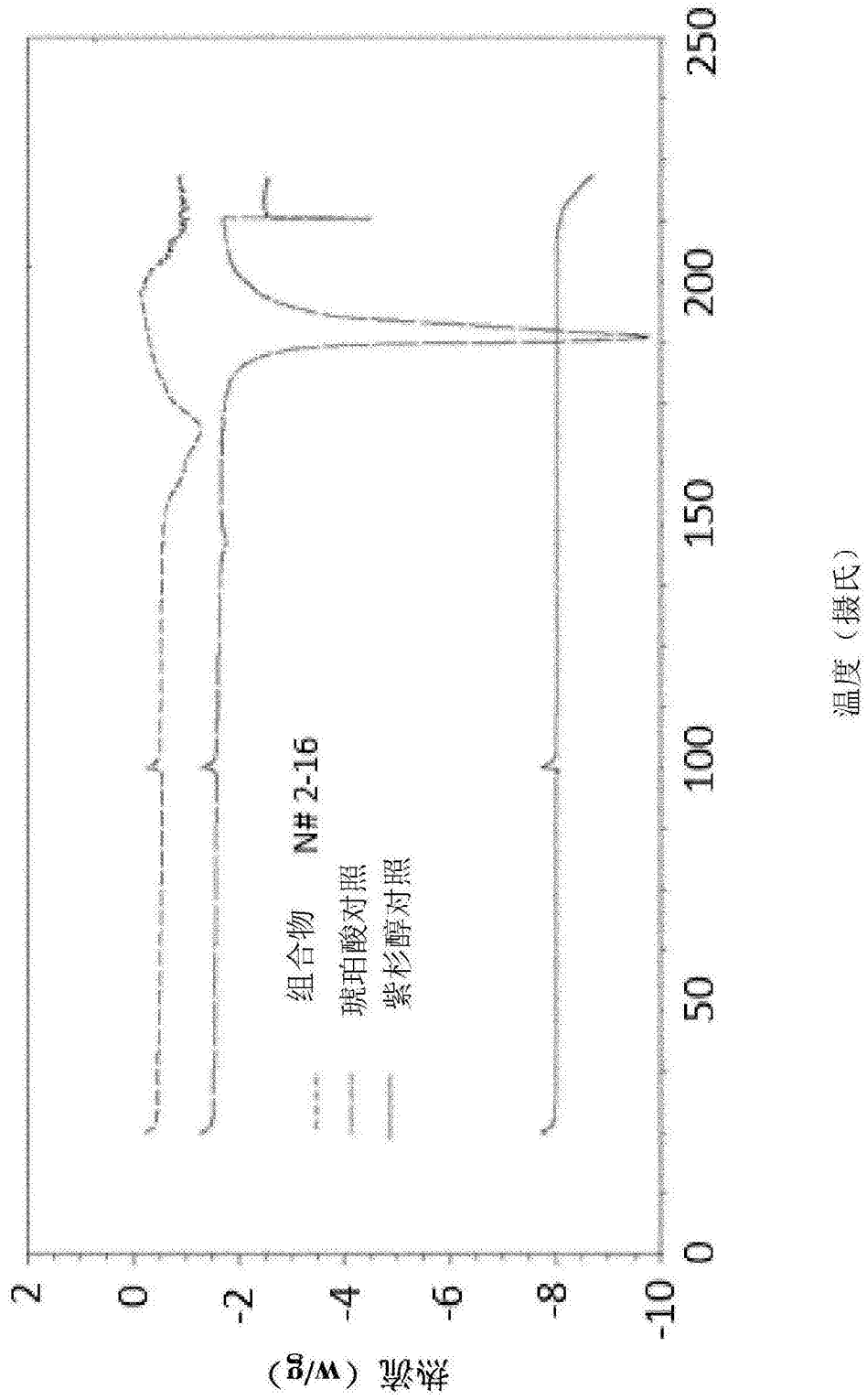


图1B

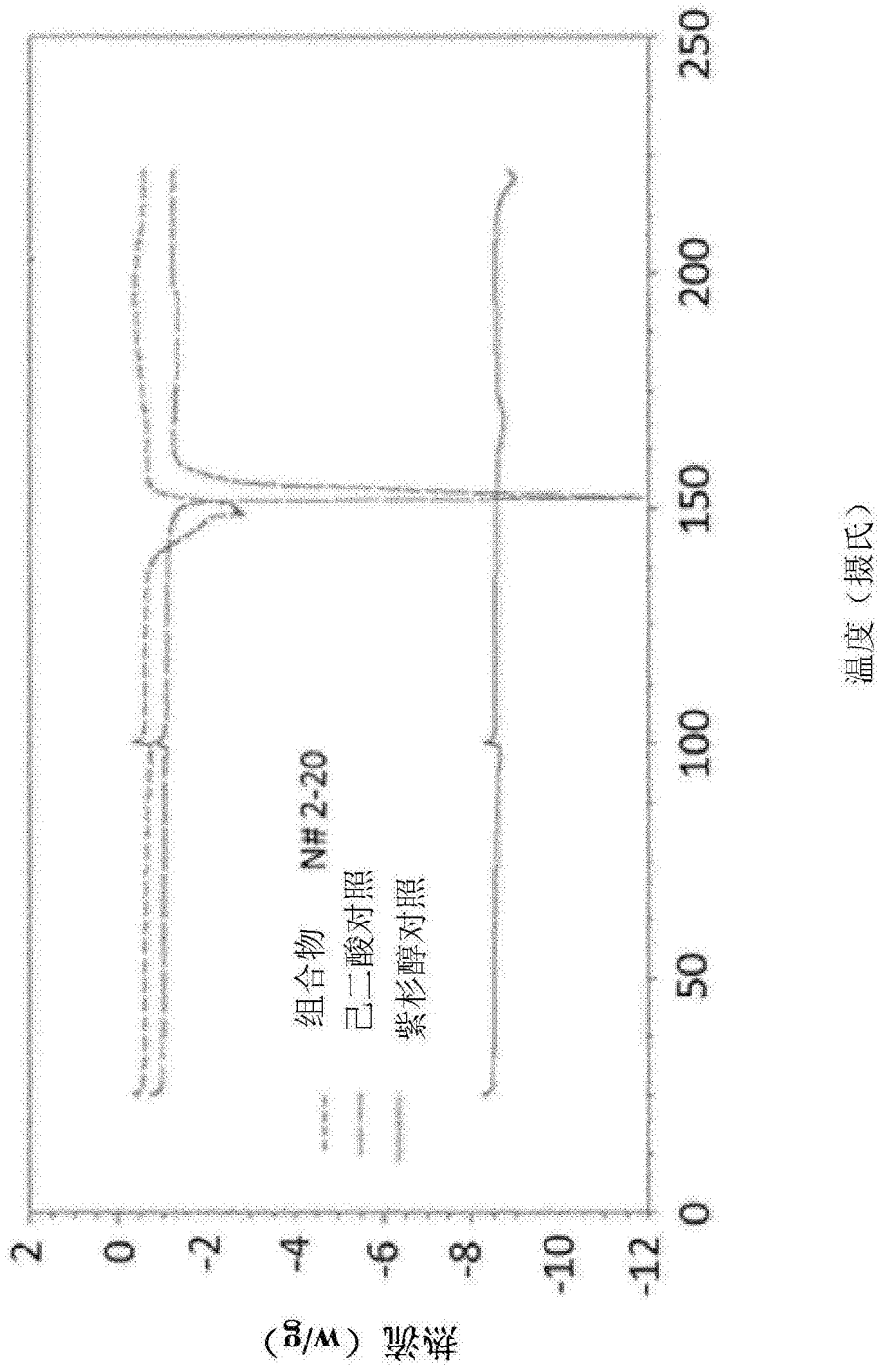


图1C

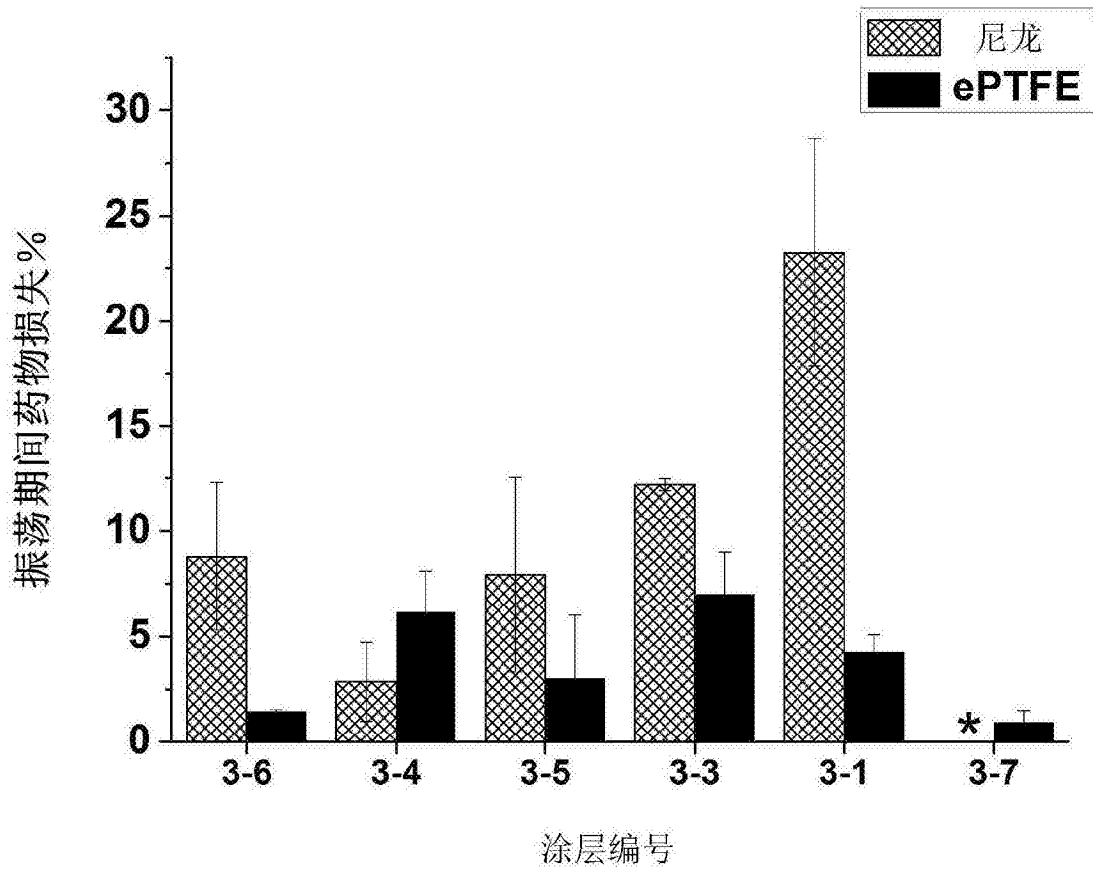


图2

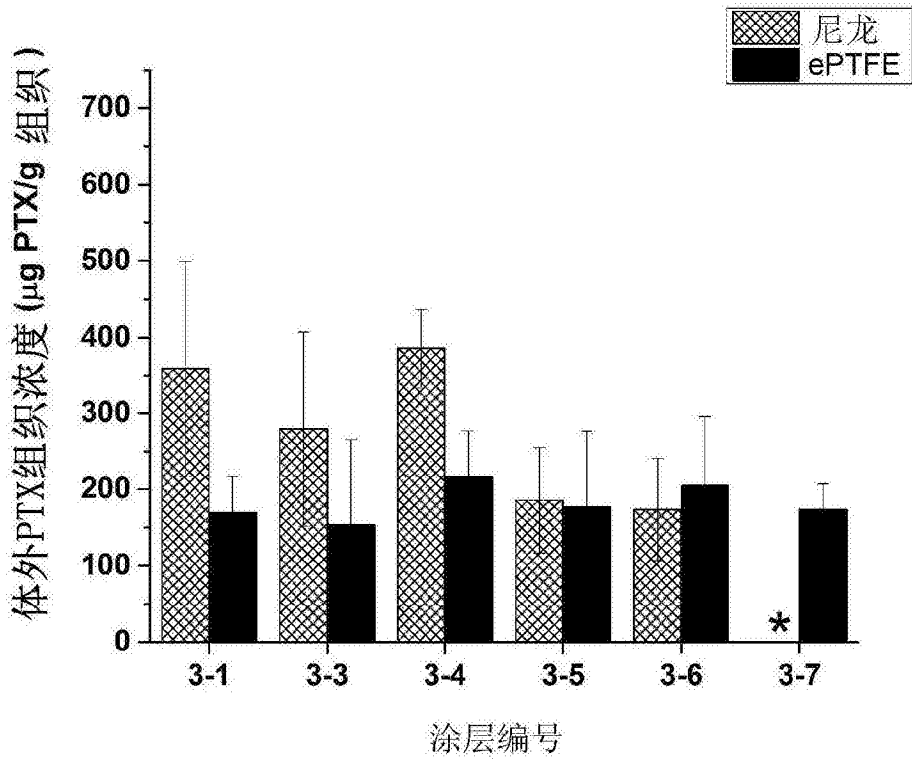


图3

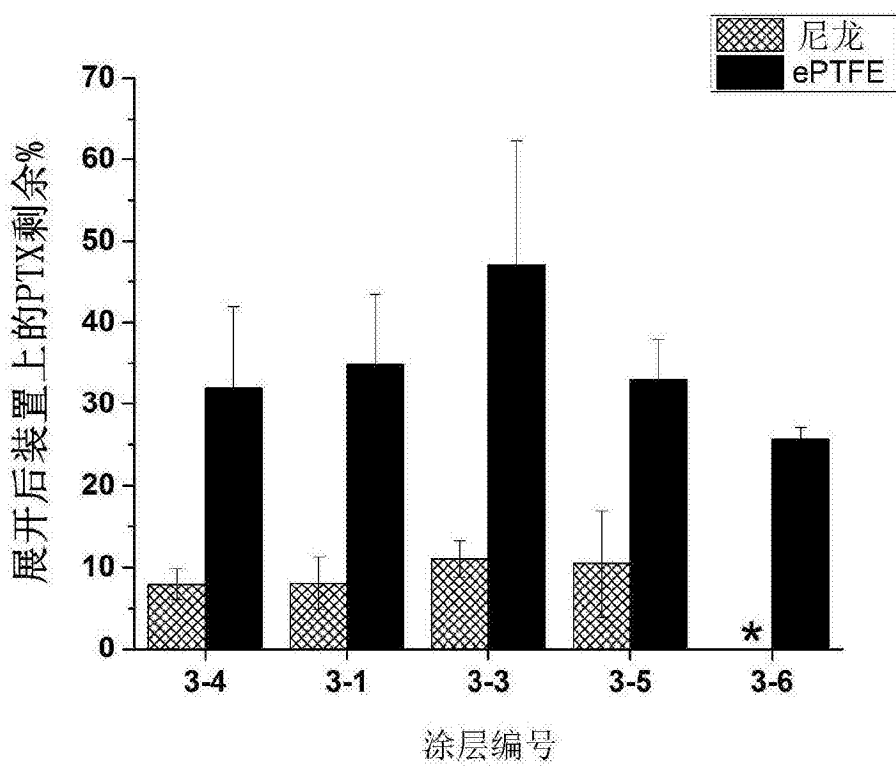


图4

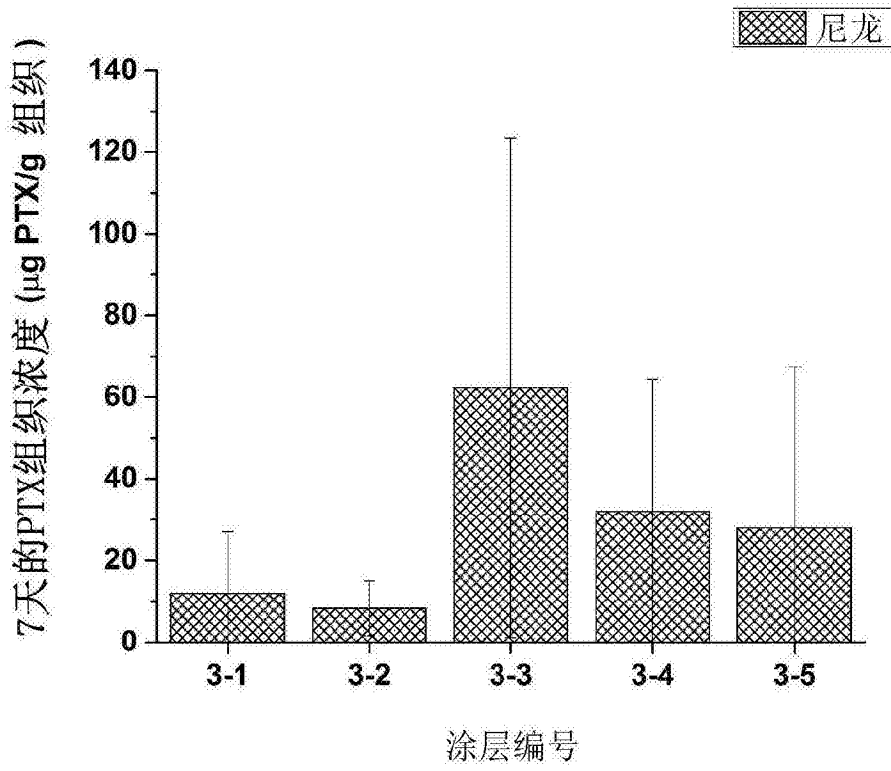


图5

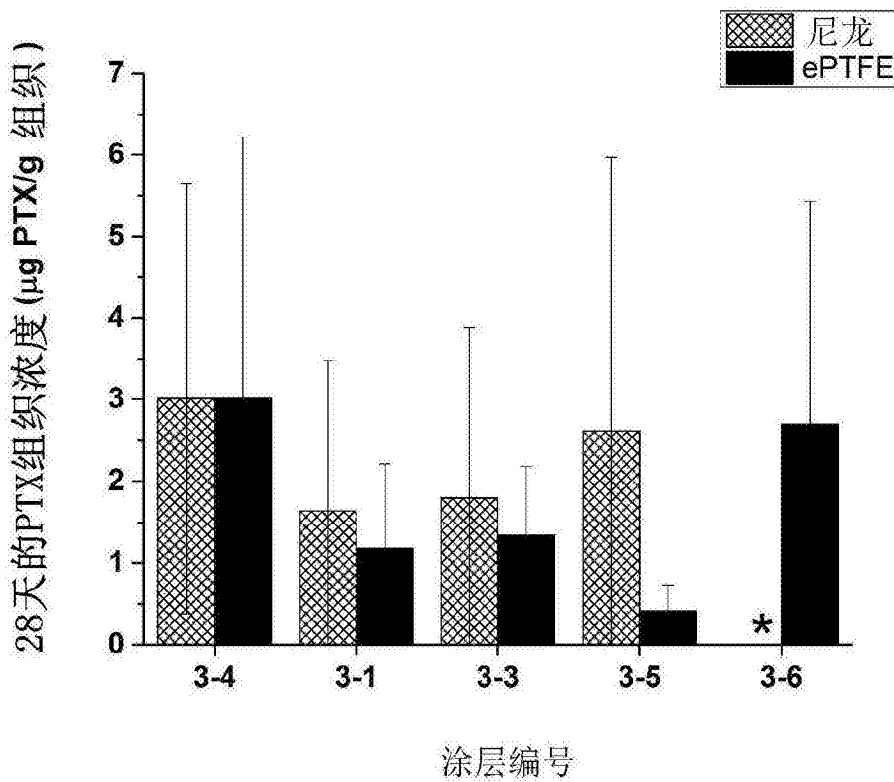


图6

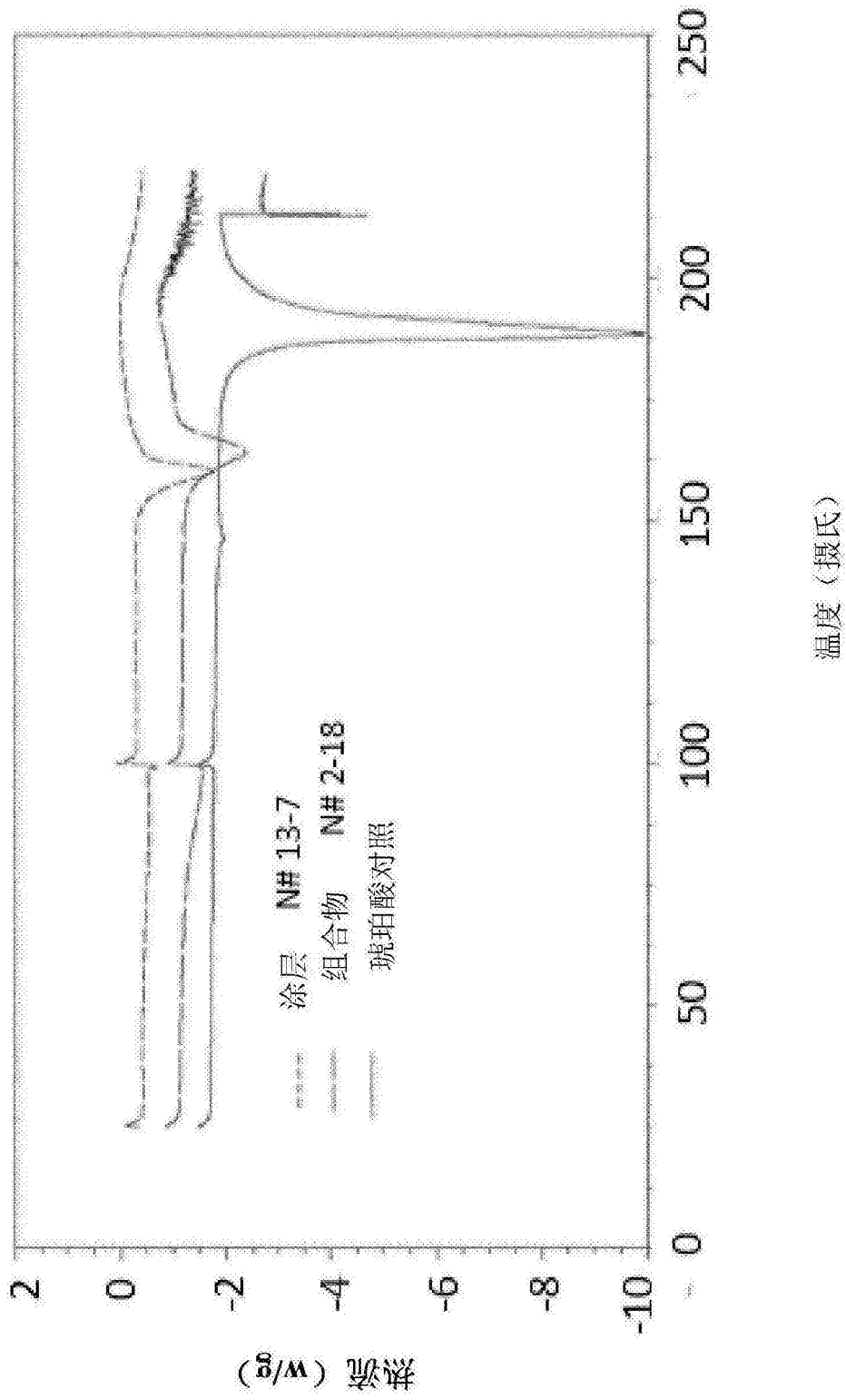


图7

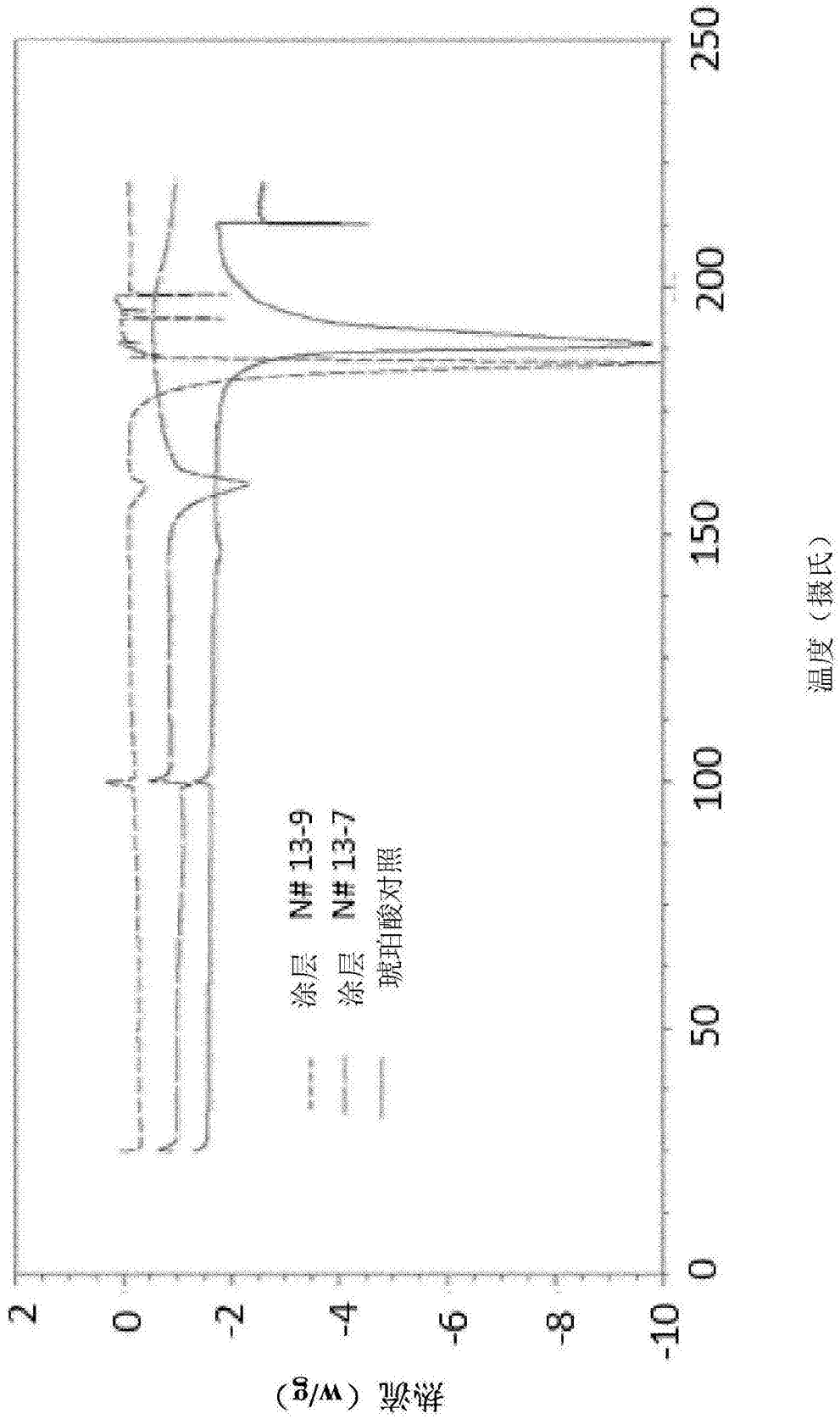


图8

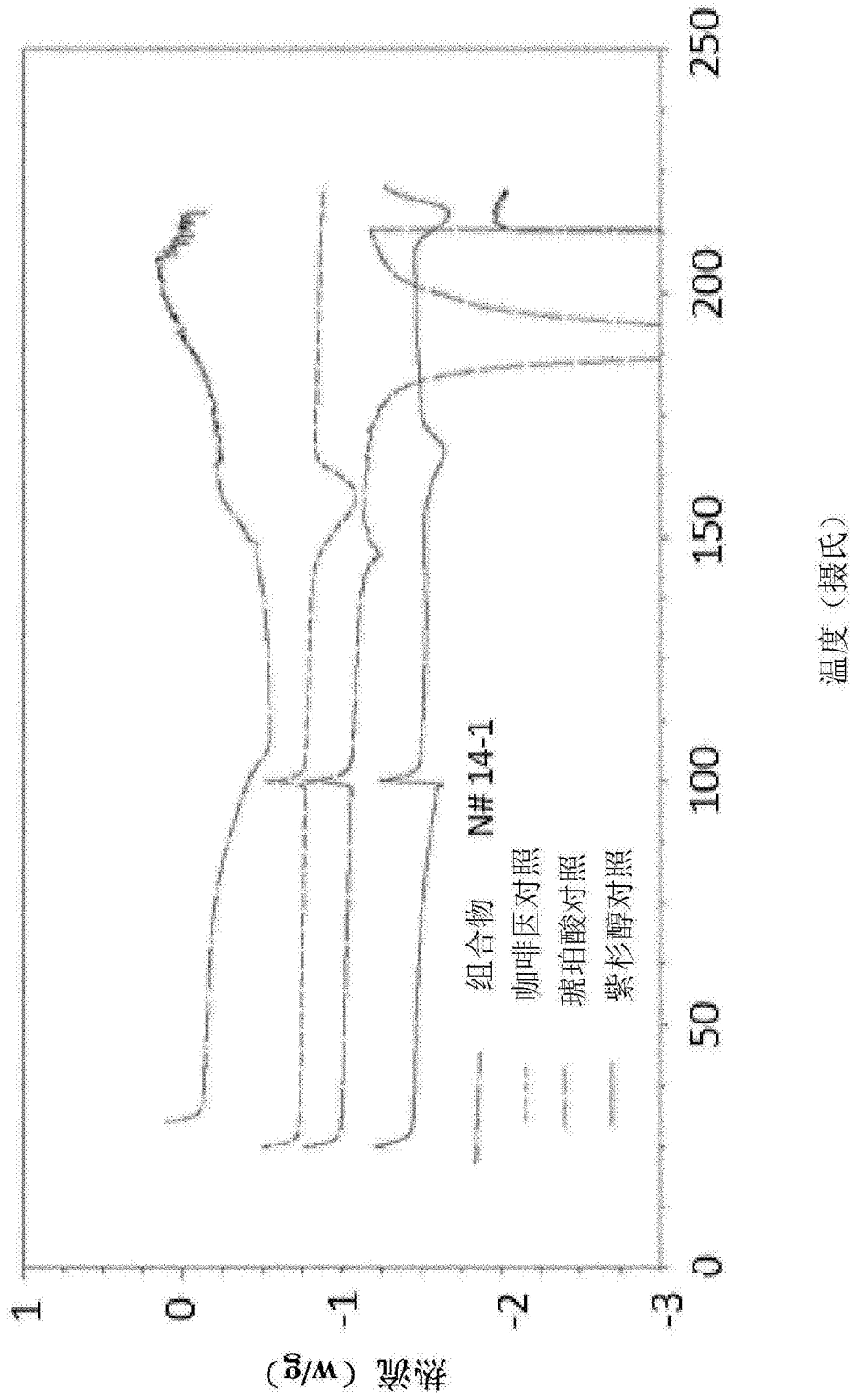


图9

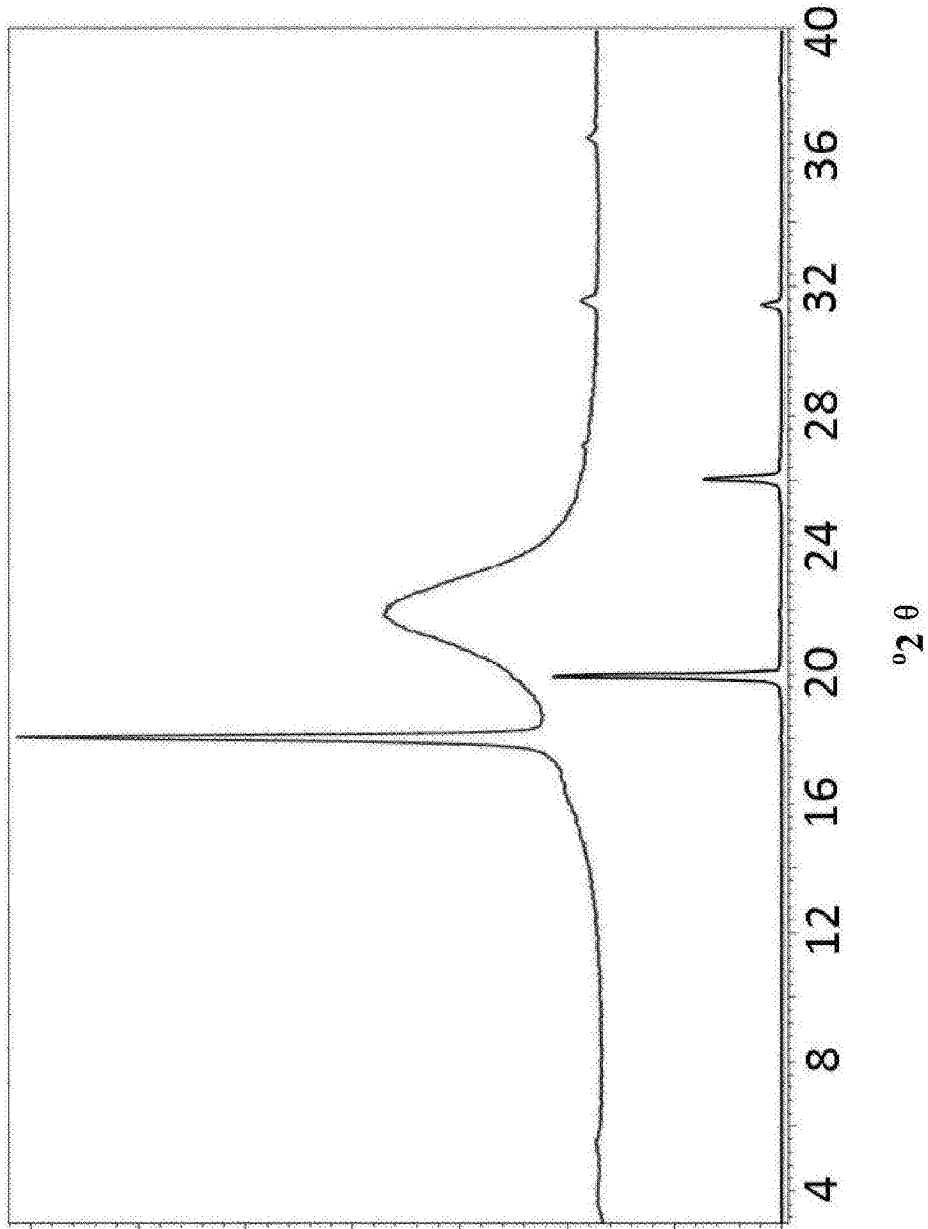


图10

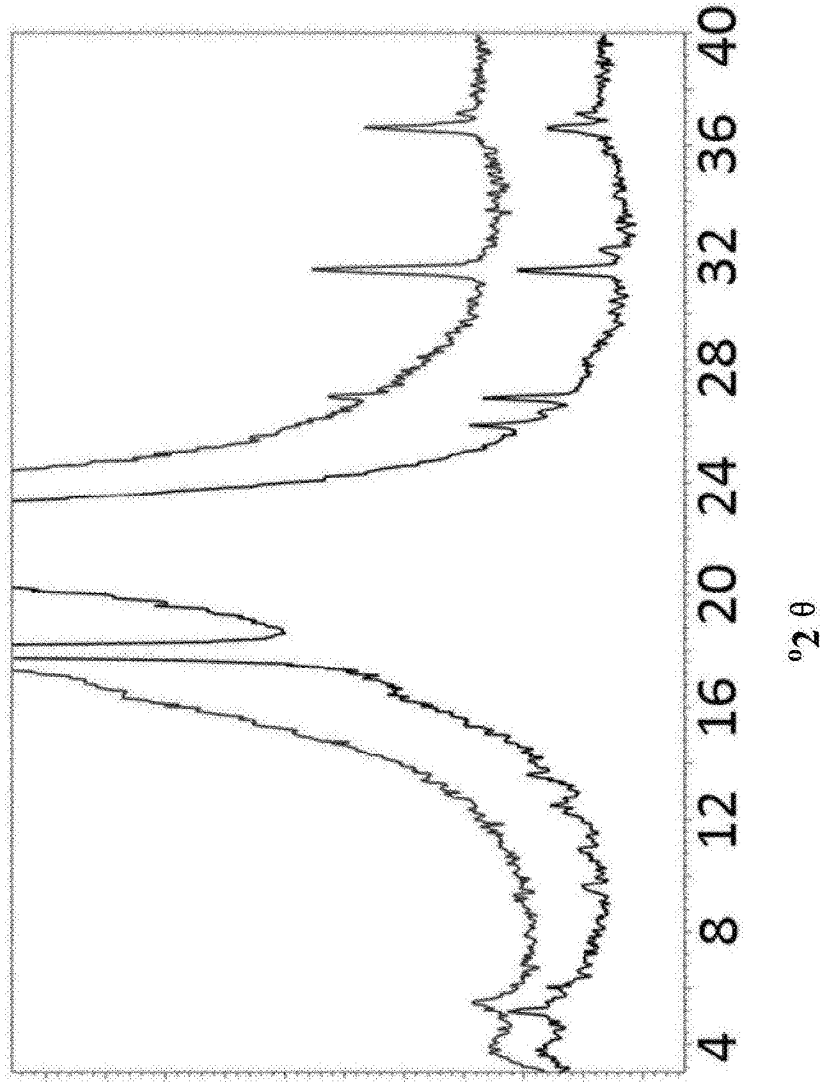


图11

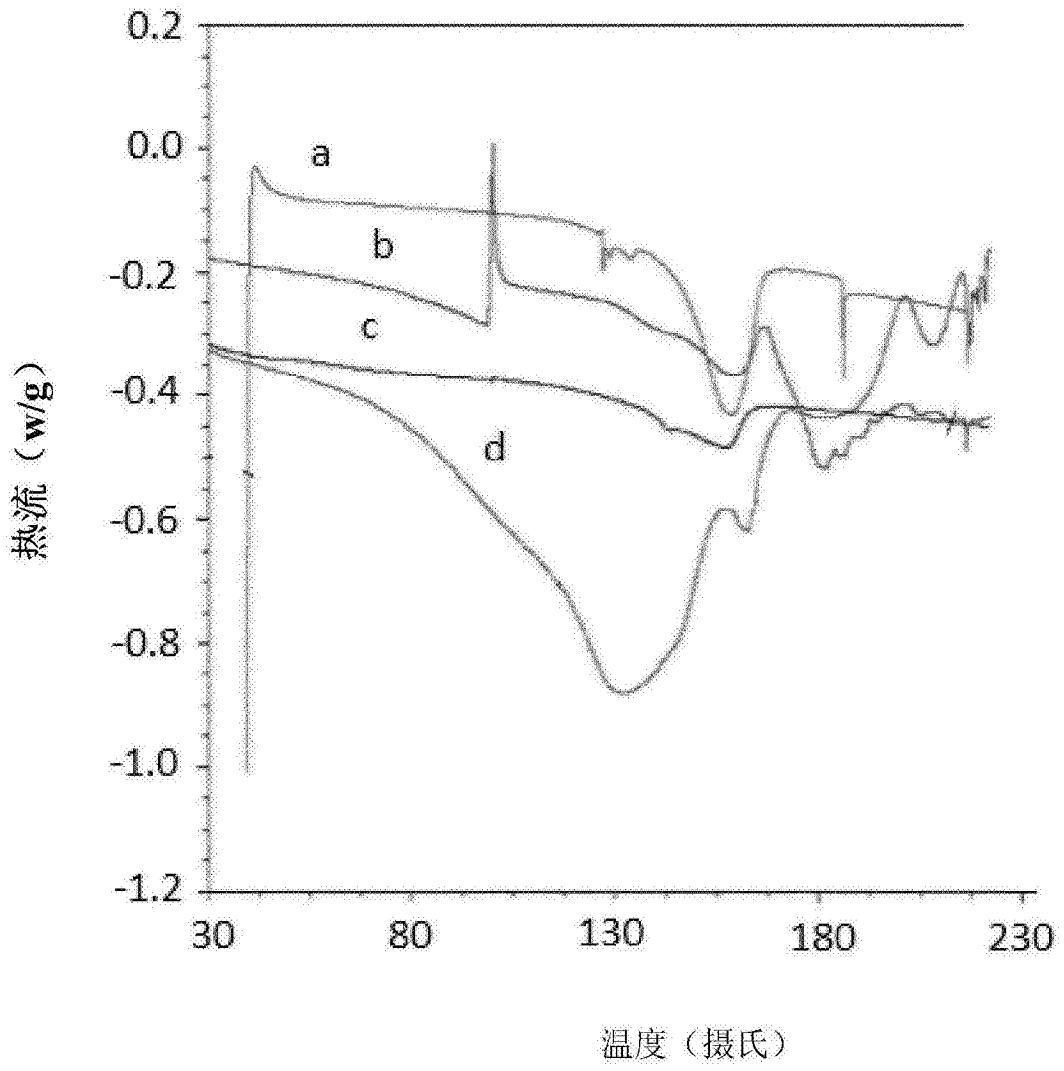


图12