



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105228664 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201380074680. 5

(22) 申请日 2013. 03. 15

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 09. 14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/032570 2013. 03. 15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/143048 EN 2014. 09. 18

(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 S. 佩斯蒂 J. 斯坦库斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 杜艳玲 刘力

(51) Int. Cl.

A61L 29/16(2006. 01)

A61F 2/00(2006. 01)

A61M 25/00(2006. 01)

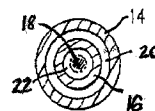
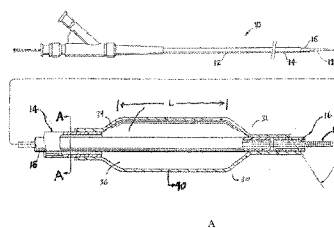
权利要求书2页 说明书15页 附图3页
按照条约第19条修改的权利要求书2页

(54) 发明名称

用于药物球囊的组织粘附涂层

(57) 摘要

描述了用于包含治疗组合物的药物递送球囊的治疗组合物,所述治疗组合物包含治疗剂和粘附添加剂。所述粘附添加剂促进治疗组合物粘附至主体的血管壁。还提供了系统和系统的制造方法,所述系统包括具有工作段的可膨胀构件和沿着所述工作段的至少一部分布置的治疗组合物。



1. 用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统,其包含:
具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件;和
布置在所述可膨胀构件的工作段的至少一部分上的治疗组合物,所述组合物包含治疗剂和粘附添加剂,其中所述粘附添加剂促进所述治疗组合物粘附至所述血管壁。

2. 权利要求 1 的系统,其中所述粘附添加剂包含聚阳离子聚合物、止血剂、聚阴离子聚合物或其组合,并且任选地,其中所述粘附添加剂促进所述主体的血管壁上的纤维蛋白或血栓形成。

3. 权利要求 1 或 2 的系统,其中所述粘附添加剂包含聚阳离子聚合物,任选地,其中所述聚阳离子聚合物选自聚乙烯亚胺、聚烯丙胺、壳聚糖、聚-N-乙酰葡萄糖胺、聚(L-赖氨酸)、聚(D-赖氨酸)、聚(L-精氨酸)、聚(D-精氨酸)、聚(L-组氨酸)、聚(D-组氨酸)、明胶、胶原、膀胱基质、小肠粘膜下层、基于脱细胞的细胞外基质的材料及其组合。

4. 前述权利要求中任一项的系统,其中所述治疗剂是佐他莫司,且所述聚阳离子聚合物是聚乙烯亚胺,任选地,其中佐他莫司:聚乙烯亚胺的比率以重量计为约 1:1,

或者其中所述治疗剂是佐他莫司,且所述聚阳离子聚合物是聚(L-赖氨酸),任选地,其中佐他莫司:聚(L-赖氨酸)的比率以重量计为约 1:1。

5. 权利要求 1-3 的系统,其中所述粘附添加剂包含至少一种止血剂,任选地,其中所述至少一种止血剂选自无机止血剂、小分子止血剂、肽止血剂或其组合,进一步任选地,其中所述至少一种止血剂包括选自微粒羟基磷灰石、氯化钙、氯化锌、硝酸银、硫酸铁、三氯化铝及其组合的无机止血剂,进一步任选地,其中所述至少一种止血剂包括选自氨甲环酸、氨基己酸或其组合的小分子止血剂,且进一步任选地,其中所述至少一种止血剂包括肽止血剂,任选地牛胰蛋白酶抑制剂。

6. 权利要求 5 的系统,其中所述治疗剂是西罗莫司且所述止血剂是氨甲环酸,任选地,其中西罗莫司:氨甲环酸的比率以重量计为约 1:1。

7. 权利要求 1-3 和 5 的系统,其中所述粘附添加剂包含至少一种聚阴离子聚合物,任选地其中所述聚阴离子聚合物选自聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚(L-天冬氨酸)、聚(D-天冬氨酸)、聚(L-天冬氨酸)钠盐、聚(L-谷氨酸)、聚(D-谷氨酸)、聚(L-谷氨酸)钠盐及其组合。

8. 权利要求 7 的系统,其中所述治疗剂是佐他莫司,且所述聚阴离子聚合物是聚(L-谷氨酸),任选地,其中所述组合物进一步包含甘油,进一步任选地,其中佐他莫司:聚(L-谷氨酸):甘油的比率以重量计为约 2:1:0.4,

或者其中所述治疗剂是依维莫司,且所述聚阴离子剂是聚(L-谷氨酸),任选地其中所述聚(L-谷氨酸)以聚(L-谷氨酸)-多巴胺形式与多巴胺组合,进一步任选地,其中依维莫司:聚(L-谷氨酸)-多巴胺的比率以重量计为约 2:1,

或者其中所述治疗剂是紫杉醇,且所述聚阴离子聚合物是羧甲基纤维素钠,任选地,其中所述组合物进一步包含 DMSO,进一步任选地,其中紫杉醇:羧甲基纤维素钠:DMSO 的比率以重量计为约 1:1:0.2。

9. 权利要求 1-3、5 和 7 的系统,其中所述治疗剂选自佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、地塞米松、雌二醇、紫杉醇、protaxel、紫杉烷、多西他赛、血管

肽素、血管紧张素转换酶抑制剂、卡托普利、西拉普利、赖诺普利、钙通道阻断剂、硝苯地平、氨氯地平、西尼地平、乐卡地平、贝尼地平、三氟拉嗪、地尔硫卓、维拉帕米、成纤维细胞生长因子拮抗剂、鱼油、 ω 3- 脂肪酸、组胺拮抗剂、洛伐他汀、拓扑异构酶抑制剂、依托泊苷、托泊替康、抗雌激素、他莫昔芬、其衍生物和类似物及其组合。

10. 权利要求 9 的系统, 其中所述治疗剂是细胞生长抑制剂, 任选地, 其中所述细胞生长抑制剂是结晶的, 进一步任选地, 其中所述细胞生长抑制剂选自佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、其衍生物和类似物及其组合。

11. 权利要求 1-3、5、7 和 9-10 的系统, 其中所述组合物进一步包含至少一种选自表面活性剂、乳化剂、溶剂、增塑剂及其组合的化合物, 任选地, 其中所述增塑剂选自二甲亚砜 (DMSO)、聚乙二醇 (分子量 < 40 K)、丙二醇、甘油、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (NMP)、二甲基乙酰胺 (DMAC)、苯醇、脂肪醇、苯甲酸苯酯、苯氧乙醇及其组合, 进一步任选地, 其中所述溶剂选自丙酮、2- 丁酮、环戊酮、环己酮、二乙醚、二丙醚、二异丙醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、环己烷、庚烷、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMAC) 及其组合。

12. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述组合物进一步包含非离子聚合物, 任选地, 其中所述非离子聚合物选自聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、丝 - 弹性蛋白样聚合物、聚 (乙烯醇)、聚 (乙二醇) (PEG)、普朗尼克 (PEO-PPO-PEO)、聚 (乙酸乙烯酯)、聚 (环氧乙烷) (PEO)、PVP- 乙酸乙烯酯 (共聚维酮)、聚山梨醇酯 80 (吐温 80)、聚山梨醇酯 20 (吐温 20)、羟基烷基纤维素及其组合, 进一步任选地, 其中所述粘附添加剂增加所述非离子聚合物组织粘附至所述主体的血管壁。

13. 前述权利要求中任一项的系统, 其进一步包含安装在所述可膨胀构件上的假体, 任选地其中所述假体是支架。

14. 前述权利要求中任一项的系统, 其中所述可膨胀构件是血管成形术球囊。

15. 用于制造用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统的方法, 其包括:

(a) 提供包含可膨胀构件的系统, 所述可膨胀构件具有远端、近端和两者之间的工作段; 和

(b) 将治疗组合物布置于所述可膨胀构件的工作段的至少一部分, 其中所述组合物包含治疗剂和粘附添加剂;

其中所述粘附添加剂促进所述治疗组合物粘附至所述血管壁。

用于药物球囊的组织粘附涂层

发明领域

[0001] 本公开的主题涉及从可插入医疗装置递送药物。更具体地,所公开的主题涉及包括用于递送治疗剂的球囊的医疗装置,所述球囊具有治疗组合物,所述治疗组合物包含治疗剂和促进所述治疗组合物粘附至血管壁的粘附添加剂。

[0002] 发明背景

动脉粥样硬化是影响动脉血管的综合征。其导致在动脉的壁中的慢性炎性响应,其大部分是由于脂质、巨噬细胞、泡沫细胞的累积以及在动脉壁中形成斑所导致。动脉粥样硬化通常称为动脉硬化,尽管疾病的病理生理学本身显现几种不同类型的病变,范围从纤维化到充满脂质 (lipid laden) 到钙化。血管成形术是涉及使通常由动脉粥样硬化引起的阻塞血管的机械增宽的血管介入技术。

[0003] 在血管成形术过程中,将具有紧密折叠的球囊的导管插入患者的脉管系统中,且通向血管的变窄的位置,在该点使用膨胀流体(通常为血管造影术造影介质的溶液)将球囊膨胀至固定尺寸。经皮冠脉介入(PCI),通常称为冠脉血管成形术,是用于治疗通常在冠心病中发现的狭窄的冠状动脉的治疗程序。

[0004] 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 最通常用于治疗腿部,尤其是,髌骨、外部髌骨、表面股骨和腘动脉的动脉变窄。PTA 也可治疗静脉和其他血管的狭窄。

[0005] 确定在血管成形术之后,尽管将成功地使血管变宽,但是有时经治疗的血管壁在球囊膨胀或扩张后由于急性弹回或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(stent)是一种装置,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。

[0006] 尽管支架的出现消除了血管成形术程序后突然血管闭合的许多并发症,在做支架约六个月内,可形成血管的再变窄,这是称为再狭窄的状况。发现再狭窄对血管成形术程序的损伤有响应,并且其特征在于平滑肌细胞的生长—与在损伤上的伤疤形成类似。作为一种方案,开发了药物洗脱支架来解决血管变窄的再次发生。药物洗脱支架的一个实例是金属支架,所述金属支架已涂覆已知干扰再狭窄过程的药物。某些药物洗脱支架的潜在缺点称为后支架血栓形成,这是在支架内血凝块形成的事件。

[0007] 药物涂覆球囊据信是药物洗脱支架在治疗动脉粥样硬化中的可行的替代方案。在评估用药物涂覆球囊和药物洗脱支架治疗的患者中的再狭窄和主要不良心脏事件(诸如心脏病发作、旁路(bypass)、重复狭窄或死亡)的比率的研究中,与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,用药物涂覆球囊治疗的患者仅经历 3.7% 再狭窄和 4.8% MACE。(参见,PEPCAD II 研究,Rotenburg,德国)。

[0008] 尽管药物涂覆球囊是可行的替代方案,并且如PEPCAD II 研究所提出,在一些情况下可能具有比药物洗脱支架更大的效力,但由于在药物涂覆球囊表面和血管壁之间非常短的接触时期,药物涂覆球囊存在挑战。药物涂覆球囊的药物递送时间段不同于受控释放药物洗脱支架的药物递送时间段,其通常为数周至数月。具体而言,对于冠状动脉,球囊可能

仅被膨胀小于一分钟,并且通常膨胀仅三十秒。因此,有效的治疗量的药物必须在三十秒至一分钟时间段内转移至血管壁。对于外周脉管系统,可允许的膨胀时间可大于一分钟,但是仍以分钟测量。因此,因为需要短的膨胀时间,药物或涂层转移的时间因此较短,所以特别针对经由药物涂覆球囊进行的药物递送存在挑战——一个在一旦植入就保留在患者的脉管系统中的药物洗脱支架中不呈现的挑战。

[0009] 已提出药物涂覆球囊的各个实施方案来解决这些需求,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鞘(protective sheaths)的球囊。然而,不是所有的实施方案在降低球囊和/或裸金属支架创伤后的再狭窄中都导致有效的响应。

[0010] 因此,需要药物递送球囊,更具体地,用治疗剂涂覆的球囊,其提供治疗剂从球囊的表面有效递送。

[0011] 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,并且根据以下的说明是显然的,以及将由所公开主题的实践所得知。通过在本文的书面说明书和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额外优点。

[0012] 根据所公开主题的一个方面,提供了用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统。所述系统包括具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件以及治疗组合物。所述治疗组合物布置在所述可膨胀构件的工作段的至少一部分上。所述治疗组合物包含治疗剂和促进所述治疗组合物粘附至所述血管壁的粘附添加剂。

[0013] 如本文公开的粘附添加剂可以包括聚阳离子聚合物、聚阴离子聚合物、止血剂或及组合。

[0014] 根据所公开的主题的一个方面,所述粘附添加剂使治疗组合物在从可膨胀构件递送之后粘附至血管壁的内皮组织,由此促进治疗剂摄入血管壁中。该方面的合适的粘附添加剂包括聚阳离子聚合物和聚阴离子聚合物。

[0015] 上述进一步,合适的聚阳离子聚合物可以包括,例如,聚乙烯亚胺、聚烯丙胺、壳聚糖、聚-N-乙酰葡萄糖胺、聚(L-赖氨酸)、聚(D-赖氨酸)、聚(L-精氨酸)、聚(D-精氨酸)、聚(L-组氨酸)、聚(D-组氨酸)和明胶或其组合。

[0016] 或者,合适的聚阴离子聚合物包括但不限于羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚(L-天冬氨酸)、聚(D-天冬氨酸)、聚(L-天冬氨酸)钠盐、聚(L-谷氨酸)、聚(D-谷氨酸)、聚(L-谷氨酸)钠盐或其组合。

[0017] 根据所公开的主题的另一个方面,所述粘附添加剂促进血管壁上的纤维蛋白或血栓形成,以促进治疗组合物粘附至血管壁,且因此摄取治疗剂。该方面的合适的粘附添加剂包括聚阳离子聚合物和止血剂。

[0018] 上述进一步,合适的聚阳离子聚合物包括,但不限于,聚乙烯亚胺、聚烯丙胺、壳聚糖、聚-N-乙酰葡萄糖胺、聚(L-赖氨酸)、聚(D-赖氨酸)、聚(L-精氨酸)、聚(D-精氨酸)、聚(L-组氨酸)、聚(D-组氨酸)、明胶、胶原、膀胱基质、小肠粘膜下层、基于脱细胞的细胞外基质的材料或其组合。

[0019] 此外,合适的止血剂包括,例如,无机止血剂、小分子止血剂和肽止血剂。合适的无机止血剂包括但不限于微粒羟基磷灰石、氯化钙(CaCl_2)、氯化锌(ZnCl_2)、硝酸银(AgNO_3)、

硫酸铁 ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) 和三氯化铝 (AlCl_3)。合适的小分子止血剂包括,例如,氨甲环酸和氨基己酸。合适的肽止血剂包括但不限于,牛胰蛋白酶抑制剂 (aprotinin)。

[0020] 所公开的主题的治疗剂可以是佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、地塞米松、乙酸地塞米松、雌二醇、紫杉醇、protaxel、紫杉烷、多西他赛、血管肽素、血管紧张素转换酶抑制剂、卡托普利、西拉普利、赖诺普利、钙通道阻断剂、硝苯地平、氨氯地平、西尼地平、乐卡地平、贝尼地平、三氟拉嗪、地尔硫卓、维拉帕米、成纤维细胞生长因子拮抗剂、鱼油、 ω -3-脂肪酸、组胺拮抗剂、洛伐他汀、拓扑异构酶抑制剂、依托泊苷、托泊替康、抗雌激素、他莫昔芬、其衍生物和类似物或其组合。

[0021] 如本文中所述实施,所述治疗剂是细胞生长抑制剂。合适的细胞生长抑制剂包括佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、其衍生物和类似物及其组合。

[0022] 所公开的主题的治疗组合物可以进一步包括至少一种选自表面活性剂、乳化剂、溶剂、增塑剂及其组合的化合物。例如,所述增塑剂可以是二甲亚砜 (DMSO)、聚乙二醇 (分子量 < 40 K)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)、二甲基乙酰胺 (DMAC)、苯醇、脂肪醇、苯甲酸苄酯、苯氧乙醇及其组合。例如,溶剂可以是丙酮、2-丁酮、环戊酮、环己酮、二乙醚、二丙醚、二异丙醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、环己烷、庚烷、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMAC) 及其组合。

[0023] 在某些实施方案中,所公开的主题的治疗组合物可以进一步包括非离子聚合物。例如,非离子聚合物可以是聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、丝-弹性蛋白样聚合物、聚(乙醇醇)、聚(乙二醇) (PEG)、普朗尼克 (PEO-PPO-PEO)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(环氧乙烷) (PEO)、PVP-乙酸乙烯酯(共聚维酮)、聚山梨醇酯 80 (吐温 80) 和聚山梨醇酯 20 (吐温 20)、羟基烷基纤维素或其组合。所述粘附添加剂促进非离子聚合物组织粘附至主体的血管壁。本文进一步详细描述具体实施方案和组合物。

[0024] 在一个实施方案中,所公开的主题的系统进一步包含安装在可膨胀构件上的假体。所述假体可以是支架。在一个实施方案中,所述可膨胀构件是血管成形术球囊。

[0025] 进一步根据所公开的主题的另一个方面,提供了用于制造用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统的方法。所述方法包括:提供包含可膨胀构件的系统,所述可膨胀构件具有远端、近端和两者之间的工作段;和将治疗组合物布置于所述可膨胀构件的工作段的至少一部分。所述组合物包含治疗剂和聚阳离子聚合物;其中所述聚阳离子聚合物促进纤维蛋白形成,其增加治疗剂的保留时间和治疗剂转移入血管壁。

[0026] 进一步根据所公开的主题的另一个方面,提供了用于制造用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统的方法。所述方法包括:提供包含可膨胀构件的系统,所述可膨胀构件具有远端、近端和两者之间的工作段;和将治疗组合物布置于所述可膨胀构件的工作段的至少一部分。所述组合物包含治疗剂和粘附添加剂,其中所述粘附添加剂促进治疗组合物粘附至血管壁。

[0027] 所述粘附添加剂可以包括聚阳离子聚合物、聚阴离子聚合物、止血剂或及组合。

[0028] 进一步根据所公开的主题,提供了治疗主体的方法。所述方法包括向有需要的主体提供任何本文公开的系统。

[0029] 应当理解:前述描述和下文详述两者都是示例性的,且意欲提供所公开的要求保护的主题的进一步解释。

[0030] 包括并入且构成本说明书的部分的附图,以说明和提供所公开的主题的系统的进一步理解。与描述一起,附图用于解释所公开的主题的原理。例举的所公开的主题的实施方案并非意欲限制权利要求的范围。

[0031] 附图简述

现在将结合附图描述所公开的主题,在所述附图中:

图 1A 是根据所公开的主题的一个代表性球囊导管的示意图;且图 1B 是根据所公开的主题的某些实施方案沿着图 1A 中的线 A-A 所取的横截面视图 (cross-sectional view)。

[0032] 图 2 是说明佐他莫司涂覆的球囊上的纯佐他莫司涂层的作为时间的函数的 % 转移效率的图。

[0033] 图 3 是说明紫杉醇涂覆的球囊上的紫杉醇的 % 组织摄取的图。

[0034] 图 4 是说明通过 Paccocath 技术的紫杉醇保留在血管壁上的图。

[0035] 图 5 是说明药物涂覆的支架上的药物的急性促凝性 (thrombogenicity) 的图。

[0036] 详述

根据所公开的主题的一个方面,提供了用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统。所述系统包括具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件以及治疗组合物。所述治疗组合物布置在所述可膨胀构件的工作段的至少一部分上。所述治疗组合物包含治疗剂和促进所述治疗组合物粘附至所述血管壁的粘附添加剂。

[0037] 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系统、附图和实施例的详细说明进行描述。

[0038] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语和所公开的主题所属领域的普通技术人员通常理解的具有相同含义。尽管与本文所述的方法或材料相同或等效的方法或材料可以用于其实施中,但下面描述合适的方法和材料。

[0039] 应注意,术语“一个 / 种 (a)”实体或“一个 / 种 (an)”实体是指一个 / 种或多个 / 种该实体。因此,术语“一个 / 种 (a)”、“一个 / 种 (an)”、“一个 / 种或多个 / 种”和“至少一个 / 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”也是可互换的,并且可用于描述浓度或特定量。此外,术语“选自”是指在后面列表中的组的一个或多个成员,包括两个或更多个成员的混合物 (即组合)。

[0040] 术语“约”或“大约”意指在如本领域普通技术人员确定的具体值的可接受的误差范围内,其将部分取决于该值如何测量或确定,即,测量系统的限制。例如,根据本领域的实践,“约”可意指在 3 个或更多于 3 个标准偏差内。或者,“约”可意指给定值的最多 +/-20%、或最多 +/-10%、或最多 +/-5%、或最多 +/-1% 的范围。或者,具体关于生物学系统或过程,该术语可意指在值的数量级内,或另外在 5 倍内,或在 2 倍内。关于药物组合物,术语“约”是指对于由监管部门批准的产品的质量控制标准的可接受的范围。

[0041] 呈现的方法和系统可用于将治疗剂递送至主体的血管壁。本文呈现的方法和系统也可用于制造和装配医疗设备诸如药物涂覆球囊导管。尽管所公开的主题参考治疗剂的应

用,但应当理解的是,如所期望,各种涂层,包括聚合涂层、治疗性涂层或基质涂层,可应用于医疗设备的各个表面。

[0042] 参考图 1,为了说明而非限制的目的,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地显示于图 1A 和 1B。如图 1A 和 1B 中所述,球囊导管装置 10 通常包括具有近端且具有远端的延长的导管轴 12 和位于最接近导管轴的远端的可膨胀构件或球囊 30。可膨胀球囊具有在导管轴的远端部分布置的外表面和内表面。根据所公开的主题,治疗组合物 40 被应用于球囊导管的工作段的至少一部分,所述治疗组合物包括治疗剂和粘附添加剂,其中所述粘附添加剂促进所述治疗组合物粘附至血管壁。根据所公开的主题的一个方面,如图 1 A 中借助实例而非限制说明,所述治疗组合物被应用于所述球囊导管的外表面的工作段的至少一部分。

[0043] 为了说明而非限制的目的,显示包含外部管状构件 14 和内部管状构件 16 的具有同轴排列的延长导管轴 12。外部管状构件 14 限定在导管轴 12 的近端部分和远端部分之间布置的膨胀腔 20。例如,且如图 1B 所说明,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膨胀腔 20。可膨胀构件 30 与膨胀腔 20 流体连通。两者之间的膨胀腔可以在压力下向可膨胀构件 30 供给流体,且建立负压以便从可膨胀构件 30 抽出流体。可膨胀构件 30 可因此膨胀和收缩。延长的导管制成一定尺寸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腔 22,所述导线腔 22 允许它沿着导线 18 递送。如图 1B 所说明,内部管状构件 16 限定用于导线 18 的导线腔 22。尽管图 1A 和 1B 说明导线腔具有沿着导线 (over-the-wire) (OTW) 结构,但导线腔可设置为快速-交换 (RX) 结构,这是本领域众所周知的。类似地,所述轴可以被提供为多腔构件,或两种或更多种管状构件的组成,如本领域已知。

[0044] 如图 1A 中进一步描绘,可膨胀构件或球囊 30 具有远端 32、近端 34 和两者之间的工作段。本文实施的可膨胀构件具有与延长轴 (shaft) 12 的可膨胀腔 20 流体连通的内部室 36。可以使用任何多种合适的可膨胀构件结构和形状,如下面进一步描述。进一步根据所公开的主题,包含治疗剂和粘附添加剂的治疗组合物 40 沿着可膨胀构件 30 的工作段的至少一部分布置。

[0045] 粘附添加剂

根据所公开的主题,提供了用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统,所述系统包括具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件和布置在所述可膨胀构件的工作段的至少一部分上的治疗组合物。所述治疗组合物包括治疗剂和粘附添加剂。所述粘附添加剂通过使治疗组合物粘附至血管壁,且通过另外或可替代地促进主体的血管壁上的纤维蛋白或血栓形成而促进治疗组合物粘附至血管壁。所述粘附添加剂由此增加血管壁转移、保留和摄取。所述粘附添加剂可以是聚阳离子聚合物、无机、小分子或肽止血剂、聚阴离子聚合物或其组合。

[0046] 如根据所公开的主题所使用,“粘附添加剂”通常是指这样的化合物,所述化合物促进治疗组合物粘附至血管壁和/或促进和/或延长血管中球囊膨胀后血管壁上的治疗组合物的保留。在某些实施方案中,所述粘附添加剂将包括聚离子聚合物或止血剂中的至少一种。

[0047] 如根据所公开的主题所使用,“聚离子聚合物”是指含有许多不同的离子(例如钠、

钾、氯化物 (chloride)、碳酸氢盐 (bicarbonate)) 的聚合物。聚离子聚合物可以带正电荷, 其被称为“聚阳离子聚合物”, 或者聚离子聚合物可以带负电荷, 其被称为“聚阴离子聚合物”。

[0048] 本文实施的聚离子聚合物, 当与所选治疗剂使用时, 可以通过使治疗组合物粘附至血管壁而促进治疗组合物粘附至血管壁。与表现出相对低组织粘附的非离子聚合物诸如聚(乙二醇)(PEG)、聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP) 和羟基烷基纤维素相比, 聚离子聚合物表现出由静电相互作用、水合(或脱水)、氢键键合和链缠结介导的与生物表面的强得多的粘附。根据所公开的主题, 所述聚离子聚合物使治疗组合物在从可膨胀构件递送至血管壁之后粘附至血管壁, 以增加治疗剂保留在血管壁上。因此, 在可膨胀构件上的治疗组合物包括聚离子聚合物的情况下, 在可膨胀构件膨胀后, 更大量的治疗组合物粘附至血管壁。

[0049] 在所公开的主题的某些实施方案中, 聚离子聚合物是聚阴离子聚合物。聚阴离子聚合物提供了组织粘附作用, 以增加治疗剂在从可膨胀构件递送至血管壁之后保留在血管壁上。与采用净正电荷与内皮的带负电荷的表面相互作用的聚阳离子聚合物不同, 聚阴离子聚合物表现出粘膜粘附, 由此聚合物上存在的多个阴离子电荷, 通常来自羧酸根基团, 经由与生物表面的粘蛋白或糖萼外层的氢键键合而结合。合适的聚阴离子聚合物包括但不限于羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚(L-天冬氨酸)、聚(D-天冬氨酸)、聚(L-天冬氨酸)钠盐、聚(L-谷氨酸)、聚(D-谷氨酸)和聚(L-谷氨酸)钠盐。

[0050] 羧甲基纤维素用于批准的产品 Nutropin Depot (Genentech) 和 Bicillin (Wyeth) 中。聚氨基酸可以具有有利的安全概况, 但对于采用则昂贵得多。非支化的氨基酸的均聚物通常被认为是非免疫原性的。聚(天冬氨酸)和聚(谷氨酸)聚合物具有必需的聚离子结构特性是组织粘附的, 并且两者在分子量范围内是市售的。此外, 可以使用分子量高于 40K 道尔顿肾清除阈值的可被代谢的聚(天冬氨酸)和聚(谷氨酸)聚合物。

[0051] 在所公开的主题的替代实施方案中, 所述粘附剂包含聚阳离子聚合物。聚阳离子聚合物部分经由与带负电荷的血管表面的内皮糖萼的相对强的静电相互作用促进治疗组合物的粘附(参见 Giantsos KM, 等人. *Biomaterials* 30 (2009) 5885-5891)。表现出与内皮表面的强相互作用的合适的聚阳离子聚合物包括但不限于, 聚乙烯亚胺、聚烯丙胺、壳聚糖、聚-N-乙酰葡萄糖胺、聚(L-赖氨酸)、聚(D-赖氨酸)、聚(L-精氨酸)、聚(D-精氨酸)、聚(L-组氨酸)、聚(D-组氨酸)和明胶。

[0052] 在采用聚阳离子聚合物的进一步实施方案中, 所述粘附剂可以与多巴胺组合, 以增强其组织粘附特性。多巴胺中发现的二羟基苯酚或邻苯二酚部分通过氢键键合和协调机制提供与表面的粘附。此类部分在贻贝和海洋软体动物粘附蛋白中是普遍的。

[0053] 另外或可替代地, 所述粘附添加剂可以通过促进纤维蛋白和血栓形成而促进治疗组合物粘附至血管壁。例如, 且根据所公开的主题的某些实施方案, 所述聚阳离子聚合物可以提供此类血栓和纤维蛋白促进作用。出于理解而非限制的目的, 血小板是带负电荷的(参见 Ong SY, 等人. *Biomaterials* 29 (2008) 4323-4332. *CRC Critical Reviews in Biocompatibility Vol 1, Issue 2, p. 112, Boca Raton, FL, CRC Press, 1985*)。各种聚阳离子材料通过结合至带负电荷的血小板表面而诱导血小板凝集。Rosborough TK, *Thrombosis Res*, 1980, 17, 481。带正电荷的聚(L-赖氨酸), 例如, 增强纤维蛋白原

纤维的结合且增加纤维蛋白聚合速率（参见 Carr ME, 等人. Biochemistry 1989, 28, 1384-1388), 并且还诱导血小板聚集. Guccione MA, 等人. Thrombo Haemostasis, 1976, 36, 360. Mohammad SF, 等人. Thrombosis Res, 1979, 15, 781-791. 血小板还具有净负 ζ 电势, 且因此能够响应于静电力而聚集。聚阳离子聚合物也促进纤维蛋白形成, 使得治疗组合物可以经由纤维蛋白粘附至血管壁, 持续延长时间段。

[0054] 具有促血栓形成作用（例如, 纤维蛋白形成倾向）的聚阳离子聚合物, 出于说明且非限制的目的, 包括聚乙烯亚胺 (polyethylenimine)、聚烯丙胺 (polyallylamine)、壳聚糖、聚-N-乙酰葡萄糖胺、聚(L-赖氨酸)、聚(D-赖氨酸)、聚(L-精氨酸)、聚(D-精氨酸)、明胶、胶原、膀胱基质 (UBM) 及其组合。聚乙烯亚胺和聚烯丙胺都是合成的聚阳离子聚合物。低分子量等级的聚乙烯亚胺是可利用的, 其会允许通过肾脏。聚乙烯亚胺是醇可溶的, 其使得能够与治疗剂（例如佐他莫司）直接配制。壳聚糖用于各种用于医疗和军事用途的止血剂中。壳聚糖具有与组织、创伤和血液的强粘附作用。聚-N-乙酰葡萄糖胺是聚阳离子多糖。聚-N-乙酰葡萄糖胺是食品和药物管理局批准用于局部管理出血伤口诸如血管部位、经皮导管或管道和手术清创的 SyvekPatch 止血剂的主要组分。在一个实施方案中, 聚-N-乙酰葡萄糖胺可获得自海洋微藻。聚氨基酸聚(L-赖氨酸)可作为盐酸盐获得。作为聚氨基酸, 聚(L-赖氨酸)是合理地生物相容性的。此外, 由于其是均聚物聚氨基酸, 聚(L-赖氨酸)具有低免疫原性。在一个实施方案中, 所述治疗组合物包含佐他莫司和聚(L-赖氨酸), 其中佐他莫司在有机媒介物中的溶液中, 且聚(L-赖氨酸)呈微球形式。明胶是变性胶原, 且具有中等的阳离子和促血栓形成的特性。胶原在其刺激愈合反应的程度上是促血栓形成的。通常, 胶原累积活化血小板的单层。膀胱基质 (UBM)、小肠粘膜下层 (SIS)、其他基于脱细胞的细胞外基质 (ECM) 的材料是胶原基质, 其包括容易累积活化的血小板的生物活性生长因子。

[0055] 作为替代方案, 合适的止血剂可以用作粘附添加剂以促进血栓和纤维蛋白形成, 用于增强治疗组合物的粘附和保留。所述粘附添加剂是止血剂。借助实例而非限制, 止血剂可以通过促进血小板和红细胞聚集而促进血小板聚集（即血栓形成）。或者, 止血剂可以抑制负责纤维蛋白降解的酶的活化。此外, 止血剂可以加速和增强球囊膨胀之后愈合反应期间的天然纤维蛋白和血栓形成。此类纤维蛋白和 / 或血栓生长的增强同样将导致治疗组合物的增加粘附, 且因此增加治疗剂递送至血管壁。合适的止血剂包括但不限于无机止血剂, 诸如微粒羟基磷灰石, 氯化钙 (CaCl_2), 氯化锌 (ZnCl_2), 硝酸银 (AgNO_3), 硫酸铁 ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$), 和三氯化铝 (AlCl_3), 小分子止血剂诸如氨甲环酸和氨基己酸, 和肽止血剂诸如牛胰蛋白酶抑制剂。

[0056] 出于解释而非限制所公开的主题的目的, 现在参考紫杉醇和佐他莫司之间的比较研究。已经观察到, 紫杉醇表现出比球囊导管递送的 mTOR 药物更大的组织保留。表 1 显示具有各种治疗组合物的不同药物从药物涂覆球囊的转移效率的比较。

[0057] 表 1: 药物涂覆球囊的特征和药物转移效率

组合物	药物剂量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	球囊尺寸 (mm)	植入物位 置	% 过度伸展	存在支架?	膨胀时 间 (秒)	时间点	% 转移效率
佐他莫司/Ultravist (1.95:1 w/w)	270 320	3.0 3.5x17	冠状动脉	20%	是	60	20 分钟	6

纯依维莫司或依维莫司 /PVP/ 甘油	730 1140	3x18	冠状动脉	20%	是	30	24 小时	0.4
纯佐他莫司	104	3x12	冠状动脉	20%	是	30	30 分钟	4.7
纯佐他莫司	576	3x12	冠状动脉	20%	是	30	30 分钟	5.2
佐他莫司 /Ultravist (1.95:1 w/w)	94	3x12	冠状动脉	20%	是	30	30 分钟	13.4
佐他莫司 /PVP/ 甘油, 重量比为约 2:1:0.4	115	3x12	冠状动脉	20%	是	30	30 分钟	13.9
佐他莫司 /PVP/ 甘油, 重量比为约 2:1:0.4	115	3x12	冠状动脉	20%	否	30	30 分钟	1.5
佐他莫司 /PVP/ 甘油, 重量比为约 2:1:0.4	12	3x12	冠状动脉	20%	是	30	30 分钟	4.1
佐他莫司 /PVP/ 甘油, 重量比为约 2:1:0.4	17	3x12	冠状动脉	20%	否	30	30 分钟	1.7
紫杉醇 /Ultravist	250	3.0 3.5x20	冠状动脉	20%	否	N/A	40 60 分钟	8.7
紫杉醇 /Ultravist	250	3.0 3.5x20	冠状动脉	20%	支架, 然后用 DCB 膨胀后	N/A	40 60 分钟	15.6
紫杉醇 /Ultravist	250	3.0 3.5x20	冠状动脉	20%	是	N/A	40 60 分钟	17.3

[0058] 如表 1 中所示, 紫杉醇具有比佐他莫司相对较高的从药物涂覆球囊的转移效率。此外, 图 2 显示冠状动脉球囊上的纯佐他莫司的 % 转移效率。在支架在冠状动脉球囊上的情况下, 在约 30 分钟、1 天和 7 天测量来自纯佐他莫司涂覆球囊的血管中的剂量的百分数。如图 2 中所示, 随着佐他莫司 (zotarelimus) 被清除, 组织中的药物百分数迅速降低。已经用猪冠状动脉中的紫杉醇涂覆的球囊进行了类似研究, 如图 3 中所示。通过比较图 2 和 3, 紫杉醇从药物涂覆球囊的组织摄取百分数大于纯佐他莫司。例如, 在第 1 天 (24 小时), 紫杉醇具有约 2% 的组织摄取, 而较高剂量佐他莫司 (652 μ g 剂量) 具有约 0.56% 的组织摄取。

[0059] 已经进行研究以解释紫杉醇表现出的高药物转移效率或高组织摄取。已经发现, 从紫杉醇涂覆的球囊释放的紫杉醇在血管壁上具有长滞留或保留时间。图 4 说明通过 Paccocath 技术研究的紫杉醇在血管壁上保留的机制。Paccocath 技术是使用低渗透造影剂碘普罗胺 (Iopromide) 和紫杉醇的混合物的 B. Braun 技术。碘普罗胺是低分子量、水溶性非离子造影剂。基质在球囊膨胀后片段化且分散; 碘普罗胺溶解且亲脂性紫杉醇粘附至局部内皮表面。在图 4 的右小图中, 突出的纤维蛋白中包封的材料据称是紫杉醇。Iopromide 是完全水溶性的, 因此不存在于血管壁上。因此已经设想, 紫杉醇通过当血管受损时愈合过程的血栓形成级联期间形成的纤维蛋白粘附至血管壁。相比之下, 没有明显的组织学证据证明纯佐他莫司涂覆片段以类似方式粘附至血管壁。解释血管壁上的保留时间的差异的一个理论是佐他莫司具有比紫杉醇更低的固有促凝性。图 5 显示经由具有各种浓度的佐他莫司、依维莫司、西罗莫司和紫杉醇的 Chandler 环的全血中的支架的急性促凝性的测量。如图 5 中所示, 与佐他莫司相比, 紫杉醇是更促凝的, 如血凝块重量和乳酸脱氢酶 (LDH) 而非由凝血酶 - 抗凝血酶 (TAT) 所测量。其他研究直接证实了这些观察结果。

[0060] 西罗莫司已经表明抑制经由血小板撤回纤维蛋白, 其抑制固态血凝块的形成 (参见 Weyrich AS, 等人. Blood 2007;109:1975-1983)。此结果起因于雷帕霉素 (mTOR) 抑

制的哺乳动物目标,其也被佐他莫司抑制。因此,且鉴于上述情况,包括粘附添加剂以促进细胞生长抑制 mTOR 药物保留在血管壁的治疗组合物会导致改善组织粘附,且因此改善细胞生长抑制 mTOR 药物的组织吸收摄取和功效的相应改善。

[0061] 治疗剂

根据所公开的主题,且为了说明而非限制的目的,治疗剂或药物可以包括任何多种合适的抗增殖剂、抗炎剂、抗肿瘤剂、抗血小板剂、抗凝血剂、抗纤维蛋白剂、抗血栓形成剂、抗有丝分裂剂、抗生素、抗过敏剂和抗氧化剂化合物。因此,治疗剂可以是,同样不限于,合成的无机或有机化合物、蛋白、肽、多糖和其他糖、脂质、DNA 和 RNA 核酸序列、反义寡核苷酸、抗体、受体配体、酶、粘附肽、凝血剂包括链激酶和组织纤溶酶原激活物、抗原、激素、生长因子、核酶和逆转录病毒载体。

[0062] 如本文所使用的术语“抗增殖剂”意指用于抑制细胞生长的药剂,诸如化疗药物。抗增殖药物的一些非限制性实例包括紫杉烷类、紫杉醇、多西他赛和 protaxel。抗增殖剂可以是抗有丝分裂剂。如本文所使用的术语“抗有丝分裂剂”意指用于抑制或影响细胞分裂、由此通常参与细胞分裂的过程不发生的药剂。抗有丝分裂剂的一个亚类包括长春花生物碱。长春花生物碱的代表性实例包括但不限于长春新碱、紫杉醇、依托泊苷、诺考达唑、靛玉红和葱环类衍生物,包括,例如柔红霉素、道诺霉素和普卡霉素。抗有丝分裂剂的其他亚类包括抗有丝分裂烷化剂,包括,例如牛磺莫司汀、波呋莫司汀和福莫司汀,和抗有丝分裂代谢产物,包括例如甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、5- 溴脱氧尿苷、6- 氮胞嘧啶和阿糖胞苷。抗有丝分裂烷化剂通过共价改变 DNA, RNA 或蛋白而影响细胞分裂,由此抑制 DNA 复制、RNA 转录、RNA 翻译、蛋白合成或上述的组合。抗有丝分裂剂的实例包括,但不限于,紫杉醇。如本文所使用,紫杉醇包括生物碱本身和其天然存在的形式和衍生物,以及其合成和半合成的形式。

[0063] 抗血小板剂是治疗实体,通过下列方式起作用:(1) 抑制血小板粘附至表面、通常血栓形成表面,(2) 抑制血小板聚集,(3) 抑制血小板活化,或(4) 上述的组合。血小板的活化是这样的过程,通过该过程,血小板从静止、不活动状态转化为其中血小板经历通过与血栓形成表面接触而诱导的许多形态变化的状态。这些变化包括血小板形状的变化,伴随着伪足的形成,与膜受体的结合,和小分子和蛋白(包括例如 ADP 和血小板因子 4) 的分泌。充当血小板粘附的抑制剂的抗血小板剂包括,但不限于,埃替非巴肽、替罗非班、抑制与 gpIIbIIIa 或 avb3 的结合的基于 RGD (Arg-Gly-Asp) 的肽,阻断与 gpIIaIIIb 或 avb3 结合的抗体、抗 P- 选择素抗体,抗 E- 选择素抗体,阻断 P- 选择素或 E- 选择素结合至其各自配基的化合物、乳清酸和抗 von Willebrand 因子抗体。抑制 ADP 介导的血小板聚集的药剂包括但不限于 disagregin 和西洛他唑。

[0064] 如上所讨论,至少一种治疗剂可以是抗炎剂。抗炎剂的非限制性实例包括强的松、地塞米松、醋酸地塞米松、氢化可的松、雌二醇、曲安西龙、莫美他松、氟替卡松、氯倍他索和非类固醇类抗炎药,包括,例如醋氨酚、布洛芬、萘普生、阿达木单抗和舒林酸。花生四烯酸代谢产物环前列腺素或环前列腺素类似物是血管活性抗增殖剂的实例。这些药剂的其他实例包括阻断细胞因子活性或抑制细胞因子或趋化因子结合至同源受体以抑制细胞因子或趋化因子转导的促炎性信号的药剂。这些药剂的代表性实例包括但不限于抗 -IL1、抗 -IL2、抗 -IL3、抗 -IL4、抗 -IL8、抗 -IL15、抗 -IL18、抗 -MCP1、抗 -CCR2、抗 -GM-CSF、和抗 -TNF 抗体。

[0065] 抗血栓制剂包括可以在凝结途径的任何阶段进行干预的化学和生物实体。具体实体的实例包括,但不限于,抑制因子 Xa 的活性的小分子。此外,可以直接或间接抑制 FXa 和凝血酶类的肝素型药剂,包括,例如肝素、硫酸肝素、低分子量肝素,包括,例如具有商标 Clivarin® 的化合物和合成的寡糖,包括,例如具有商标 Arixtra® 的化合物。还包括直接凝血酶抑制剂,包括,例如美拉加群、希美加群、阿加曲班、伊诺加群和凝血酶的 Phe-Pro-Arg 纤维蛋白原底物的结合位点的肽模拟物。另一类可以递送的抗血栓剂是因子 VII/VIIa 抑制剂,包括,例如抗因子 VII/VIIa 抗体、rNAPc2 和组织因子途径抑制物 (TFPI)。

[0066] 溶栓剂,可定义为帮助降解血栓(血凝块)的药剂,因为裂解血凝块的作用可以帮助分散捕获在血栓纤维蛋白基质内的血小板,所以溶栓剂也可以用作辅助剂。溶栓剂的代表性实例包括,但不限于,尿激酶或重组尿激酶、尿激酶原或重组尿激酶原、组织纤溶酶原激活物或其重组形式以及链激酶。

[0067] 此外,所述治疗剂包括细胞生长抑制剂。如本文所使用的术语“细胞生长抑制剂”意指减轻细胞增殖、允许细胞迁移且不诱导细胞毒性的药剂。为了说明而非限制的目的,这些细胞生长抑制剂包括,大环内酯类抗生素、佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司 (temsirolimus)、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、其衍生物和类似物、任何大环内酯免疫抑制药物及其组合。其他治疗剂包括细胞毒性药物,包括,例如,细胞凋亡诱导剂,包括 TGF,和拓扑异构酶抑制剂,包括,10-羟基喜树碱、伊立替康和阿霉素。

[0068] 在所公开的主题的某些实施方案中,所述细胞生长抑制剂可以完全或部分以结晶形式提供。为了说明而非限制,与细胞生长抑制剂的无定形形式相比,此类结晶细胞生长抑制剂可以包含相对较大、可溶性较小的细胞生长抑制剂的颗粒。此类较大、可溶性较小的细胞生长抑制剂的颗粒可以在一些实施方案中进一步促进纤维蛋白附着至细胞生长抑制剂,且由此促进细胞生长抑制剂保留在组织。

[0069] 在某些实施方案中,所公开的主题的治疗组合物包含佐他莫司和聚(L-谷氨酸)。在一个实施方案中,所述组合物进一步包含甘油。佐他莫司:聚(L-谷氨酸):甘油的比率以重量计为约 2:1:0.4。在一个实施方案中,所述治疗组合物包含紫杉醇和羧甲基纤维素钠。所述组合物可以进一步包含 DMSO。紫杉醇:羧甲基纤维素钠:DMSO 的比率以重量计为约 1:1:0.2。在另一个实施方案中,所述治疗组合物包含依维莫司和聚(L-谷氨酸)。在一个实施方案中,聚(L-谷氨酸)以聚(L-谷氨酸)-多巴胺形式与多巴胺组合。依维莫司:聚(L-谷氨酸)-多巴胺的比率以重量计为约 2:1。

[0070] 在进一步代表性实施方案中,所公开的主题的治疗组合物包含佐他莫司和聚乙烯亚胺。佐他莫司:聚乙烯亚胺的比率以重量计为约 1:1。所述治疗组合物可以进一步包含佐他莫司和聚(L-赖氨酸)。佐他莫司:聚(L-赖氨酸)的比率以重量计为约 1:1。

[0071] 治疗组合物的额外任选组分

根据所公开的主题,所述治疗组合物可以进一步包括至少一种选自表面活性剂、乳化剂、溶剂、增塑剂及其组合的化合物。

[0072] 在某些实施方案中,所述治疗组合物进一步包括增塑剂。聚离子聚合物是高级性且可溶于水或高级性的溶剂,诸如二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMAC)和乙醇。由于其高级性和氢键键合,聚离子聚合物在干燥状态具有高于环境温度的 T_gs。因此,聚离子聚合

物的干燥涂层可以是脆性的,且可具有不良的涂层完整性。提供干燥时的良好涂层完整性的一种方案是用适当增塑剂增塑治疗组合物。合适的增塑剂是基本上不挥发的低分子量且水溶性物质。出于说明而非限制的目的,所述增塑剂包括,二甲亚砜(DMSO)、聚乙二醇(分子量<40 K)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基乙酰胺(DMAC)、苯醇、脂肪醇、苯甲酸苄酯、苯氧乙醇及其组合。在一些实施方案中,增塑剂,诸如DMSO,增加脂质流动性,且因此增强组织中的药物穿透和渗透性。

[0073] 在进一步实施方案中,所述治疗组合物进一步包括溶剂。出于说明而非限制的目的,所述溶剂包括丙酮、2-丁酮、环戊酮、环己酮、二乙醚、二丙醚、二异丙醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、环己烷、庚烷、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)及其组合。

[0074] 根据所公开的主题,所述治疗组合物可以进一步包括非离子聚合物。所述聚离子聚合物增加非离子聚合物组织粘附至主体的血管壁。例如,PVP可以与较小部分的羧甲基纤维素或聚(天冬氨酸)掺合,用于增强组织粘附。聚(丙烯酸)可以用PEG链接枝,以促进粘液凝胶内的进一步相互穿透。PEG可以用半胱氨酸基团官能化,以增加通过二硫键合的组织粘附。出于说明而非限制的目的,非离子聚合物包括,PVP、丝-弹性蛋白样聚合物、聚(乙烯醇)、PEG、普朗尼克(PEO-PPO-PEO)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(环氧乙烷)(PEO)、PVP-乙酸乙烯酯(共聚维酮)、聚山梨醇酯80(吐温80)和聚山梨醇酯20(吐温20)、羟基烷基纤维素及其组合。

[0075] 额外系统组分

各种各样的球囊导管和球囊构建体是已知的并且适用于根据所公开的主题使用。为了说明而非限制的目的,可膨胀构件由聚合材料制成,所述聚合材料诸如柔顺的(compliant)、非柔顺的(non-compliant)或半柔顺的(semi-compliant)聚合材料或聚合物掺合物(例如,聚合物的混合物)。在一个实施方案中,聚合材料为柔顺的,诸如但不限于聚酰胺/聚醚嵌段共聚物(通常称为PEBA或聚醚-嵌段-酰胺)。在某些实施方案中,嵌段共聚物的聚酰胺和聚醚区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。在一些实施方案中,聚酰胺是脂族的。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。在一些实施方案中,聚酰胺是尼龙12。聚醚嵌段可选自本领域已知的各种聚醚。聚醚区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,诸如,例如,由Arkema(法国)供应的PEBAX®材料。用于由聚酰胺/聚醚嵌段共聚物形成球囊的各种技术是本领域已知的。一种此类实例公开于Wang的美国专利号6,406,457,其公开内容通过引用并入。

[0076] 在额外的实施方案中,球囊材料由聚酰胺形成。在一些实施方案中,聚酰胺具有相当大的拉伸强度、对起针孔(pin-holing)耐受,甚至在折叠和解折叠后,并且通常是耐划痕的,诸如公开于Pinchuk的美国专利号6,500,148的那些,其公开内容通过引用并入本文。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。在一些实施方案中,聚酰胺是尼龙12。用于构建非柔顺的球囊的其他合适的材料是聚酯,诸如聚(对苯二甲酸乙二酯)(PET)、Hytrel热塑性聚酯和聚乙烯。

[0077] 在额外的实施方案中,球囊由聚氨酯材料诸如 TECOTHANE® (Thermedics) 形成。TECOTHANE® 是从二异氰酸亚甲酯 (MDI)、聚四亚甲基醚二醇 (PTMEG) 和 1,4-丁二醇扩链剂合成的热塑性芳族聚醚聚氨酯。TECOTHANE® 等级 1065D 在某些实施方案中是合适的,且具有 65D 的肖氏硬度,约 300% 的断裂延长率,和约 10,000 psi 屈服 (yield) 的高拉伸强度。然而,可以使用其他合适的等级,包括 TECOTHANE® 1075D,其具有 75 的肖氏 D 硬度。其他合适的柔顺的聚合材料包括 ENGAGE® (DuPont Dow Elastomers (乙烯 α -烯烃聚合物) 和 EXACT® (Exxon Chemical),其两者均为热塑性聚合物。其他合适的柔顺的材料包括但不限于弹性硅酮、胶乳和氨基甲酸乙酯。

[0078] 柔顺的材料可以进行交联或不交联,这取决于具体应用所需的球囊材料和特征。在某些实施方案中,聚氨酯球囊材料不交联。然而,其他合适的材料诸如聚烯烃聚合物 ENGAGE® 和 EXACT® 可以进行交联。通过使球囊柔顺的材料交联,可以控制最终的膨胀球囊尺寸。可以使用常规的交联技术,包括热处理和电子束暴露。在交联、初始加压、膨胀和预收缩后,球囊随后将响应于给定的膨胀压力以受控方式膨胀至可重现的直径,且由此避免支架(如果用于支架递送系统)过度膨胀至不期望的大直径。

[0079] 在一个实施方案中,球囊由低拉伸设置聚合物(诸如硅酮-聚氨酯共聚物)形成。在一些实施方案中,硅酮-聚氨酯是醚氨基甲酸乙酯,更具体地,是脂族醚氨基甲酸乙酯,诸如 PURSIL AL 575A 和 PURSIL AL10 (Polymer Technology Group) 和 ELAST-EON 3-70A (Elastomedics),其为硅酮聚醚氨基甲酸乙酯共聚物,更具体地,为脂族醚氨基甲酸乙酯共聚硅氧烷 (cosiloxanes)。在一个替代实施方案中,低拉伸设置聚合物是二烯聚合物。可使用多种合适的二烯聚合物,诸如但不限于异戊二烯诸如 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)诸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。在某些实施方案中,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诸如聚(苯乙烯-嵌段-异戊二烯)。合适的异戊二烯是苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物,诸如可得自 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。

[0080] 根据所公开的主题的另一个方面,改变球囊的外表面。在这方面,球囊表面可以包括起纹理的表面、粗糙的表面、空隙 (voids)、脊柱状结构 (spines)、通道、表面砂眼 (dimples)、孔或微囊或其组合,如以下所述。

[0081] 根据所公开的主题,所述球囊不必包括支架,例如,无支架。然而,支架可以安装在涂覆球囊上,且可以进一步促进摄取。所述支架不会不利影响涂层完整性或药物递送。可以使用的支架类型包括,但不限于,裸金属支架、球囊可膨胀支架、自我膨胀支架、药物洗脱支架、促愈合支架 (prohealing stent) 和自我膨胀易损斑块植入物。所述球囊可以独立于支架或结合支架涂覆方法进行涂覆。支架涂层可以含有相同或不同的来自球囊导管或可膨胀构件的治疗剂。然而,球囊导管或可膨胀构件上的具体涂层可以具有与支架上的治疗涂层不同的释放动力学。

[0082] 在所公开的主题的进一步实施方案中,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,多个空隙可沿着球囊外表面的所选段分布。例如而非限制,多个空隙可仅沿着球囊的工作剖面(working section)分布。空隙限定在球囊的外表面内的开口空间。在一些实施方案中,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。

[0083] 在操作中,在球囊膨胀后,治疗剂从孔中释放或排出。在这方面,球囊表面、特别是空隙凹陷的聚合材料的硬度足够柔性足以允许在球囊膨胀后排出多个空隙内含有的治疗剂和/或涂层。排出的含有治疗剂的涂层释放至血管腔中或释放至围绕和接触膨胀球囊的组织中。

[0084] 在额外实施方案中,所述球囊包括突起部,所述突起部被配置以便在球囊膨胀后接触或穿透血管的动脉壁。治疗组合物布置在所述突起部上,并且当膨胀时,所述治疗组合物和/或治疗剂涂覆或粘附至动脉壁的组织。或者,球囊可以包括嵌套构型的两个同心球囊。治疗组合物被布置在两个同心球囊之间。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,充当储库。在这方面,突起部可以包括用于在内部和外部同心球囊膨胀后排出治疗组合物和/或治疗剂的开孔。例如,如 Hektner 的 US 6,991,617 所述,其公开内容通过引用其并入本文。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起部。如 Wang 的美国专利号 7,273,417 所述,其整个公开内容通过引用并入本文,脊可由围绕球囊的圆周等距离间隔隔开的长丝(filaments)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。

[0085] 在所公开的主题的仍进一步实施方案中,球囊可包括在其外表面上的微囊。在这方面,微囊设置以包括治疗组合物和/或治疗剂。在球囊膨胀后,位于球囊的表面上的微囊接触动脉壁的组织。或者,微囊可在球囊表面的壁中形成。通过微囊破碎和/或从微囊扩散进入动脉壁,治疗组合物和/或治疗剂可从微囊释放。根据 Dror 的美国专利号 5,1023,402 或 Grantz 的美国专利号 6,129,705 和其中引用的专利中公开的方法,可制造微囊,所述专利各自以其整体通过引用并入本文。

[0086] 根据所公开的主题的另一个方面,如果需要,保护鞘可用于保护所述治疗组合物在所述涂覆球囊移动通过体腔期间免于从球囊磨掉。在一些实施方案中,所述鞘由弹性和弹力材料制成,其符合球囊的形状,尤其能够在球囊膨胀后膨胀。所述鞘可以包括沿着其长度的孔。在操作中,球囊的膨胀引起所述鞘的孔变宽,用于使治疗组合物和/或治疗剂释放至动脉壁的组织。在一些实施方案中,所述鞘具有小于 10 密耳(mils)的厚度。然而,其他厚度是可能的。

[0087] 在额外实施方案中,所述鞘具有至少一个纵向弱线(line of weakness),允许所述鞘在球囊膨胀之后破裂且治疗组合物和/或治疗剂释放至血管的动脉壁的组织上。在一些实施方案中,所述鞘由已知适用于球囊导管中的聚合物材料形成。鞘材料可以是弹性材料,当所述弹性材料分开以便将更多体腔暴露于涂层时,其也会弹回。所述弱线可以通过本领域已知的各种技术提供。然而,一个非限定性实例包括穿孔鞘材料。在操作中,所述鞘置于涂覆球囊上,同时呈收缩状态。当所述涂层球囊膨胀时,所述鞘膨胀至其在弱线超过其弹性极限的程度,且爆发以使所述治疗组合物和/或治疗剂暴露且因此释放至动脉壁或血管腔的组织。例如,参见 Amundson 的美国专利号 5,370,614,其整个公开内容通过引用并入。

[0088] 根据额外实施方案,外部纤维涂层可以电纺 (electrospun) 或拉伸至医疗装置或球囊导管,以防止递送期间的药物损失。球囊膨胀期间,治疗组合物或涂层被拉伸且允许涂层溶解和释放。纤维直径和材料特性可以针对最佳孔径进行微调且释放含有治疗剂的颗粒。可膨胀构件上的纤维涂层描述于 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,其公开内容以其整体通过引用并入。

实施例

[0089] 本申请借助下面呈现的实施例进行进一步描述。此类实施例的使用仅仅是说明性的,且不得以任何方式限制所公开的主题或任何例举术语的范围和含义。

[0090] 实施例 1

制备在乙醇/水的溶剂系统中包含约 2:1:0.4 的重量比的约 3% 总固体的佐他莫司、聚(L-谷氨酸)(钠盐, MW =50-70K) 和甘油的治疗组合物。等离子体处理 VISION 球囊 (3 x 12 mm),且通过喷雾应用该治疗组合物以实现球囊上约 500 μg 佐他莫司的药载量。应用之后,将治疗组合物在强制空气对流炉 (forced air convection oven) 中在约 50 $^{\circ}\text{C}$ 干燥约 60 分钟。

[0091] 实施例 2

制备在 DMF/乙醇/水的溶剂系统中包含约 1:1:0.2 的重量比的约 3% 总固体的紫杉醇、羧甲基纤维素钠(钠盐,低粘度等级, MW = 90K) 和 DMSO 的治疗组合物。等离子体处理 VISION 球囊 (3 x 12 mm),且通过直接注射器应用应用该治疗组合物以实现球囊上约 340 μg 紫杉醇的药载量。应用之后,将治疗组合物在强制空气对流炉 (forced air convection oven) 中在约 50 $^{\circ}\text{C}$ 干燥约 60 分钟。

[0092] 实施例 3

通过将聚(L-谷氨酸)、钠盐添加至用 HCl 滴定至 pH 2-4 的水溶液中且将中性聚(L-谷氨酸)(PGA) 萃取至氯仿中而制备聚(L-谷氨酸)的质子化形式。分离之后,将中性 PGA 与多巴胺组合以制备有机可溶性 PGA-多巴胺盐。制备在丙酮/乙醇的溶剂系统中包含约 2:1 的重量比的约 3% 总固体的依维莫司和 PGA-多巴胺的治疗组合物。等离子体处理 VISION 球囊 (3 x 12 mm),且通过直接注射器应用应用该治疗组合物以实现球囊上约 100 μg 依维莫司的药载量。应用之后,将治疗组合物在强制空气对流炉 (forced air convection oven) 中在约 50 $^{\circ}\text{C}$ 干燥约 60 分钟。

[0093] 实施例 4

制备由约 9 克 (gm) 无水乙醇 (200 proof ethanol) 中的约 0.5 克佐他莫司和约 0.5 克聚乙烯亚胺 (MW =10K) 组成的治疗组合物。使用直接流体应用,将约 53 μl 的治疗组合物应用于 6x40 mm FoxSV 球囊,导致约 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的剂量密度。

[0094] 实施例 5

制备约 0.1 克的聚(L-赖氨酸)(盐酸盐, MW = 30K) 和约 0.01 克吐温 20 于约 0.89 克水中的溶液。在混合的情况下,将该溶液添加至 9 克无水乙醇。溶解约 0.1 克佐他莫司之后,通过直接流体分配将约 133 μl 应用于 6x100 mm Fox SV 球囊以制备约 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 剂量涂层。

[0095] 实施例 6

制备由约 19 克 90/10 MeOH/ 水 (w/w) 中的约 0.5 克西罗莫司和约 0.5 克氨甲环酸组成的治疗组合物。使用直接流体应用,将约 110 μ l 的治疗组合物应用于 6x40 mm FoxSV 球囊,导致约 300 μ g/cm²的剂量密度。



[0096] 所公开的主题可以其他特定形式实施,而不背离其精神或基本特征。所述实施方案应当所有方面都被认为仅是说明性而非限制性的。因此,意欲所公开的主题包括在随附权利要求和其等同方案范围内的修改和变化。本文引用的所有参考文献都以其整体通过具体引用并入本文。

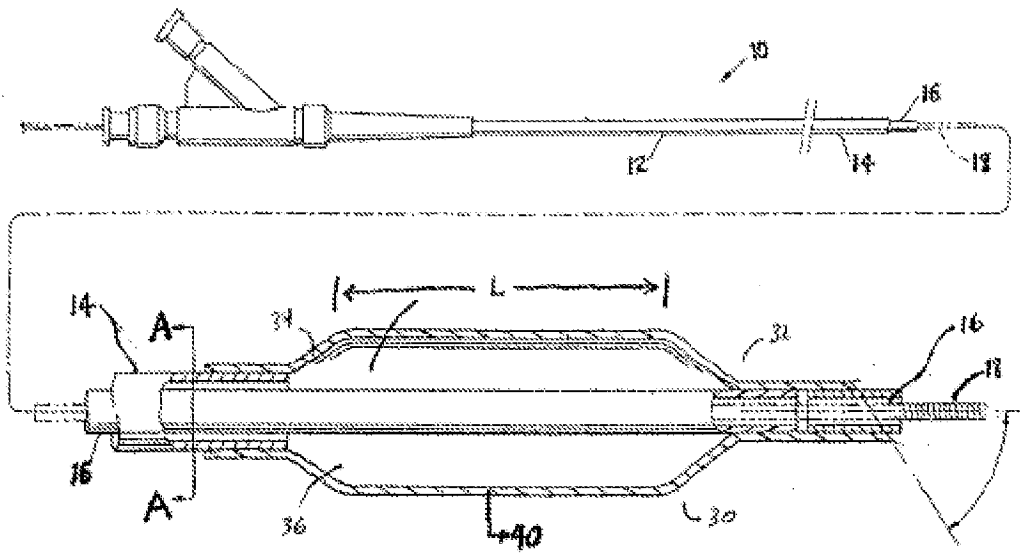


图 1A

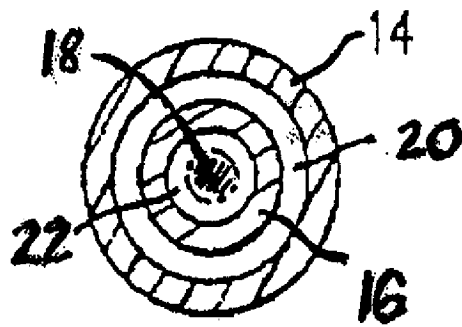


图 1B

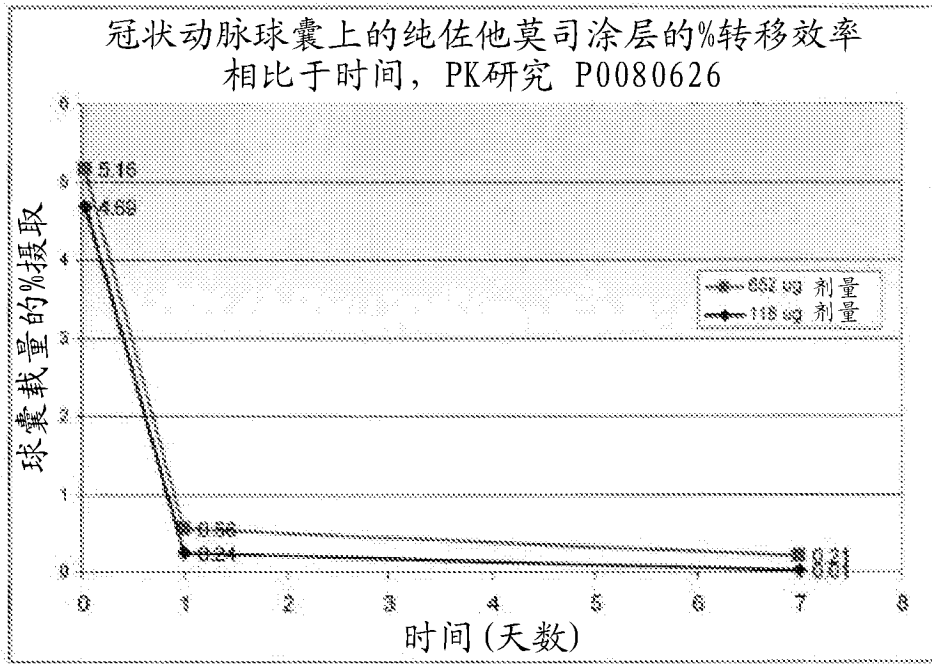


图 2

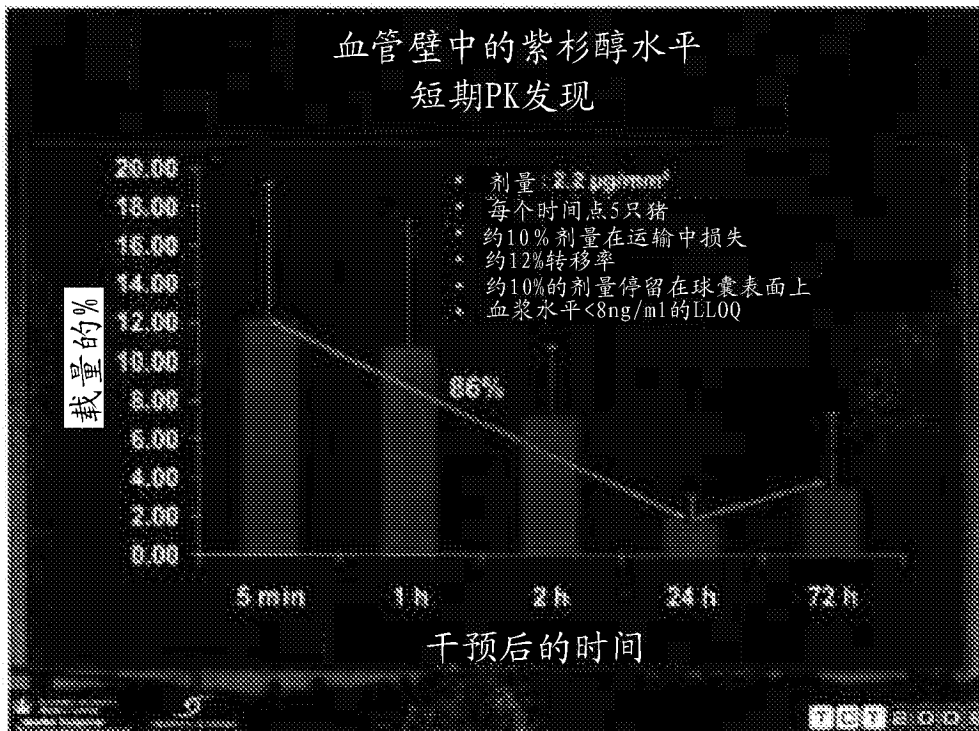


图 3

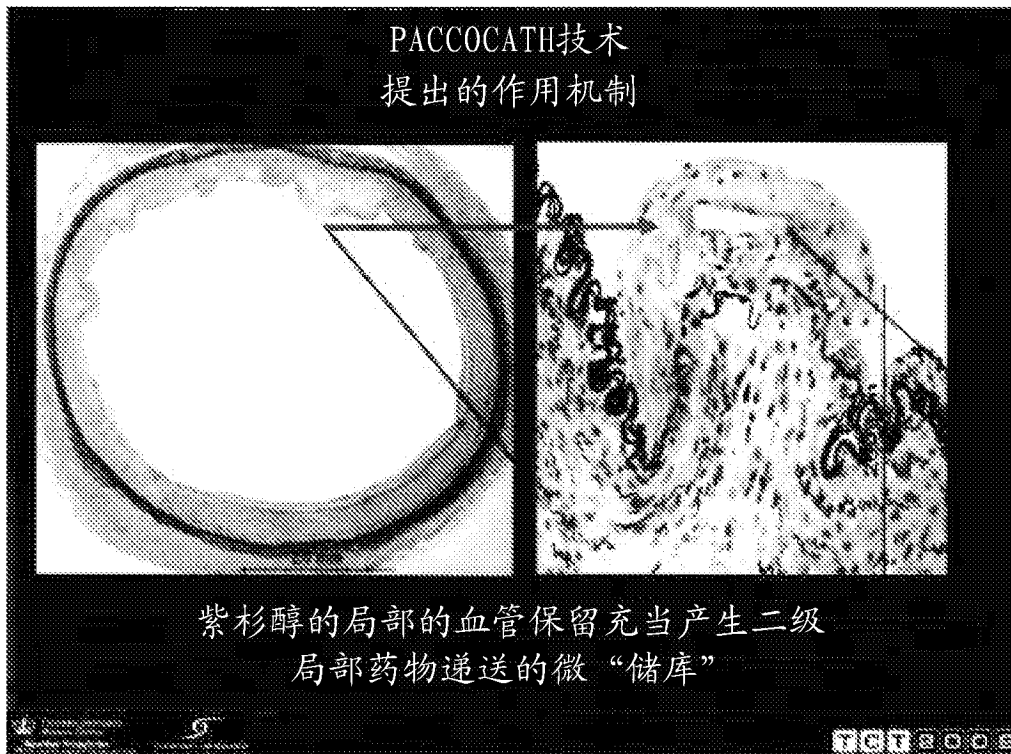


图 4

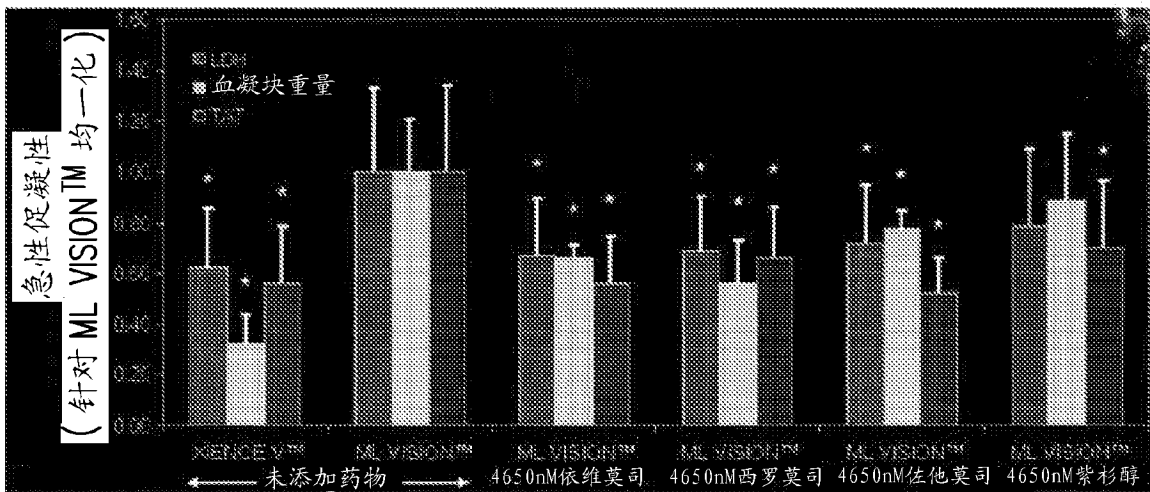


图 5

1. 用于将治疗剂递送至主体的血管壁的系统,其包含:
具有远端、近端和两者之间的工作段的可膨胀构件;和
布置在所述可膨胀构件的工作段的至少一部分上的治疗组合物,所述组合物包含治疗剂和粘附添加剂,所述粘附添加剂包含聚离子聚合物和止血剂,其中所述粘附添加剂促进所述治疗组合物粘附至所述血管壁。

2. 权利要求 1 的系统,其中所述粘附添加剂包含聚阳离子聚合物,所述聚阳离子聚合物选自聚乙烯亚胺、聚烯丙胺、壳聚糖、聚-N-乙酰葡萄糖胺、聚(L-赖氨酸)、聚(D-赖氨酸)、聚(L-精氨酸)、聚(D-精氨酸)、聚(L-组氨酸)、聚(D-组氨酸)、明胶、胶原、膀胱基质、小肠粘膜下层、基于脱细胞的细胞外基质的材料及其组合。

3. 权利要求 2 的系统,其中所述治疗剂是佐他莫司,且所述聚阳离子聚合物是聚乙烯亚胺或聚(L-赖氨酸),且治疗剂与聚阳离子聚合物的比率以重量计为约 1:1。

4. 权利要求 1 的系统,其中所述止血剂选自无机止血剂、小分子止血剂、肽止血剂及其组合。

5. 权利要求 1 的系统,其中所述治疗剂是西罗莫司且所述止血剂是氨甲环酸,任选地,其中西罗莫司:氨甲环酸的比率以重量计为约 1:1。

6. 权利要求 1 的系统,其中所述粘附添加剂包含至少一种聚阴离子聚合物,所述聚阴离子聚合物选自聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚(L-天冬氨酸)、聚(D-天冬氨酸)、聚(L-天冬氨酸)钠盐、聚(L-谷氨酸)、聚(D-谷氨酸)、聚(L-谷氨酸)钠盐及其组合。

7. 权利要求 6 的系统,其中所述治疗剂是佐他莫司或依维莫司,且所述聚阴离子聚合物是聚(L-谷氨酸)。

8. 权利要求 1 的系统,其中所述治疗剂是结晶形式的细胞生长抑制剂,所述细胞生长抑制剂选自佐他莫司、西罗莫司、雷帕霉素、依维莫司、biolimus、myolimus、novolimus、替西罗莫司、deforolimus、merilimus、西罗莫司衍生物、他克莫司、吡美莫司、其衍生物和类似物及其组合。

9. 权利要求 1 的系统,其中所述组合物进一步包含选自二甲亚砜(DMSO)、聚乙二醇(分子量 < 40 K)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基乙酰胺(DMAC)、苜醇、脂肪醇、苯甲酸苄酯、苯氧乙醇及其组合的增塑剂。

10. 前述权利要求中任一项的系统,其中所述组合物进一步包含非离子聚合物,所述非离子聚合物选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、丝-弹性蛋白样聚合物、聚(乙烯醇)、聚(乙二醇)(PEG)、普朗尼克(PEO-PP0-PEO)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(环氧乙烷)(PEO)、PVP-乙酸乙烯酯(共聚维酮)、聚山梨醇酯 80(吐温 80)、聚山梨醇酯 20(吐温 20)、羟烷基纤维素及其组合,且其中所述粘附添加剂增加所述非离子聚合物组织粘附至所述主体的血管壁。

11. 权利要求 4 的系统,其中所述止血剂选自微粒羟基磷灰石、氯化钙、氯化锌、硝酸银、硫酸铁、三氯化铝、氨甲环酸、氨基己酸、牛胰蛋白酶抑制剂及其组合。

12. 权利要求 7 的系统,其中所述组合物进一步包含甘油,所述治疗剂是佐他莫司,且佐他莫司:聚(L-谷氨酸):甘油的比率以重量计为约 2:1:0.4。

13. 权利要求 7 的系统,其中所述聚(L-谷氨酸)以聚(L-谷氨酸)-多巴胺形式与多巴胺组合,所述治疗剂是依维莫司,依维莫司:聚(L-谷氨酸)-多巴胺的比率以重量计为

约 2:1。

14. 权利要求 6 的系统,其中所述治疗剂是紫杉醇且所述聚阴离子聚合物是羧甲基纤维素钠。

15. 权利要求 14 的系统,其中所述组合物进一步包含 DMSO,且其中紫杉醇:羧甲基纤维素钠:DMSO 的比率以重量计为约 1:1:0.2。