

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

A61M 31/00

A61K 31/436

A61K 31/565

A61P 43/00

[21] 申请号 200510056038.1

[43] 公开日 2005年9月28日

[11] 公开号 CN 1672746A

[22] 申请日 2005.3.22

[21] 申请号 200510056038.1

[30] 优先权

[32] 2004.3.22 [33] US [31] 10/805736

[71] 申请人 科迪斯公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 R·法洛蒂科 T·J·佩里

J·Z·赵

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 李连涛

权利要求书1页 说明书102页 附图48页

[54] 发明名称 局部血管递送 PANZEM<sup>®</sup>与雷帕霉素的组合以防止血管损伤后的再狭窄

合物可用于控制可植入医疗装置中的治疗剂、药剂和/或化合物溶出的速率。

[57] 摘要

一医疗装置特别是可植入医疗装置，可以带有涂层以最小化或基本消除医疗装置植入生物体所产生的生物机体反应。该医疗装置可以用许多生物相容的材料进行涂覆。生物相容的材料可以与治疗药物、药剂或化合物混合，并至少附着于医疗装置的某一部分。这些治疗药物、药剂或化合物也可以进一步减少医疗装置植入生物体所产生的生物机体反应。此外，这些治疗药物、药剂和/或化合物可用于促进愈合，包括凝血。同时，该装置可以通过修饰以促进内皮化。可以使用各种材料和涂覆方法将药物、药剂或化合物保持在医疗装置上直到被递送和定位为止。此外，用于递送可植入医疗装置的装置可通过修饰以减小展开过程中损坏可植入医疗装置的可能性。医疗装置包括支架、移植物、吻合装置、血管周环、缝合线和肘钉。此外，各种聚合组

ISSN 1008-4274

1. 一种医疗装置，所述装置包括：  
可植入的结构；  
基本涂层基体，包括掺入在第一聚合物材料中的治疗剂量的雷帕霉素与 2-甲氧基雌二醇的组合，所述基本涂层基体附着在可植入医疗装置  
5 的表面上，和  
顶部涂层，包括附着在基本涂层基体上的用于控制雷帕霉素与 2-甲氧基雌二醇的溶出速度的第二聚合物材料。
2. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述可植入结构包括支架。
- 10 3. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述可植入结构包括支架移植物。
4. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述可植入结构包括吻合装置。
5. 权利要求 1 的医疗装置，其中所述第二聚合物材料与第一聚合物材料不相容，由此产生雷帕霉素与 2-甲氧基雌二醇溶出的物理和化学屏障。
- 15 6. 权利要求 5 的医疗装置，其中所述第一聚合物材料包括含氟聚合物。
7. 权利要求 6 的医疗装置，其中所述第二聚合物材料包括丙烯酸类聚合物。
8. 一种医疗装置，所述装置包括：  
20 可植入的结构；和  
可释放地附着于可植入结构中以治疗血管损伤后再狭窄的治疗剂量的雷帕霉素与 2-甲氧基雌二醇的组合。
9. 权利要求 8 的医疗装置，其中所述可植入结构包括支架。
10. 权利要求 8 的医疗装置，其中所述可植入结构包括支架移植  
25 物。
11. 权利要求 8 的医疗装置，其中所述可植入结构包括吻合装置。
12. 权利要求 8 的医疗装置，其中所述装置还包括聚合涂层，雷帕霉素与 2-甲氧基雌二醇的组合掺入在该聚合涂层中。
13. 一种治疗再狭窄的方法，包括局部施用治疗剂量的雷帕霉素  
30 与 2-甲氧基雌二醇的组合。
14. 一种治疗再狭窄的方法，包括施用治疗剂量的雷帕霉素与 2-甲氧基雌二醇的组合。

局部血管递送 PANZEM<sup>®</sup>与雷帕霉素的组合  
以防止血管损伤后的再狭窄

5 发明背景

发明领域

本发明涉及

本发明涉及药物/药物组合经局部给药防止或治疗血管疾病，特别涉及到防止或治疗损伤所致血管疾病的药物/药物组合物局部递送给药所需用到的腔内医疗装置和使药物/药物组合物保留在腔内医疗装置上，并防止装置损坏的方法和装置。本发明还涉及到医疗装置，包括支架、移植物、吻合装置、血管外周环、缝合线、肘钉，药物、药剂和/或化合物附着于其上用于治疗或防止疾病并最小化或基本消除生物体植入医疗装置所产生的生物机体反应。此外，药物、药剂和/或化合物可用于促进愈合和内皮化。本发明也涉及控制药物、药剂和/或化合物从可植入医疗装置上溶出的速率的涂层。

相关技术领域讨论

许多个体患进行性血管堵塞所致的循环疾病，发生此类疾病的血管多存在于心脏和其它器官。在这些个体中，更为严重的血管堵塞会导致高血压、缺血性损伤、中风或心肌梗塞。动脉粥样硬化损害，能限制或阻塞血流，是导致缺血性心脏病的主要原因。经皮腔内冠状血管成形术是一种以增加通过动脉的血流为目的的医疗方法。经皮腔内冠状血管成形术是治疗冠状血管狭窄的主要方法。该方法越来越多的应用归因于与冠状旁路手术比它有相对高的成功率和最小的侵袭力。经皮腔内冠状血管成形术的局限是血管的突然闭合，它可在该手术和再狭窄后立刻发生，而再狭窄是在治疗之后逐渐形成的。此外，再狭窄还是在经历过隐静脉旁路移植的病人中存在的长期问题。急性阻塞发生的机理看来涉及几种因素，可由血管回缩所致并伴生动脉的闭合和/或血小板和纤维蛋白沿新打开血管受损伤纵向的沉积。

30 经皮腔内冠状血管成形术后的再狭窄是一个渐进的过程，最初由血管损伤引起。多种过程，包括血栓形成、出现炎症、生长因子和细胞因子释放、细胞增殖、细胞迁移和细胞外基质合成，均有助于再狭

窄的进程。

再狭窄的机理尚未完全弄清，而再狭窄过程的主要方面已经可以区别开。在普通血管壁上，平滑肌细胞增殖的速率较低，约小于 0.1 %/天。血管壁中的平滑肌细胞表现为收缩表型，其特征是细胞质总量的 80% 到 90% 被收缩器占据。内质网、高尔基质和游离的核糖体很少并位于细胞核周围区域。平滑肌细胞周围的细胞外基质中富含肝素样糖基化氨基聚糖，据信起负责将平滑肌细胞保持在收缩型状态 (Campbell and Campbell, 1985)。

在成形术中当冠状气囊导管受压膨胀，血管内壁的平滑肌细胞和内皮细胞就受到损伤，引起血栓和出现炎症反应。细胞衍生生长因子，如血小板衍生生长因子，碱性成纤维细胞生长因子，表皮生长因子，凝血酶等，从血小板中释放出来，侵入巨噬细胞和/或白细胞，或直接来自平滑肌细胞并在一般平滑肌细胞中引起增殖和迁移反应。这些细胞经历变化，从收缩表型变成综合表型，综合表型的特征在于仅具有一些收缩纤维束，大而粗糙的内质网、高尔基质和游离核糖体。增殖/迁移通常在损伤后一天到两天开始，并在之后几天达到高峰 (Campbell and Campbell, 1987; Clowes and Schwartz, 1985)。

子体细胞迁移至动脉平滑肌内层，并持续增殖和分泌出大量细胞外基质蛋白。增殖、迁移和细胞外基质合成持续进行直至损坏的内皮层被修复为止，此时内膜中的增殖慢下来，时间通常在损伤后 7 到 14 天内。新形成的组织称为新内膜。在接下来的 3 到 6 个月内血管进一步变窄，主要原因是血管的反向或收缩式改变。

伴随着局部增殖和迁移，炎症细胞附着于血管伤处。损伤后 3 到 7 天内，炎症细胞迁移至血管壁的深层。在动物模型中无论使用气囊损伤或支架移植，炎症细胞都可在血管伤处持续存在至少 30 天 (Tanaka 等, 1993; Edelman 等, 1998)。因而出现炎症细胞，促进了再狭窄的急性期和慢性期。

很多药物经检测证实再狭窄中起抗增殖作用，并已在实验动物模型上表现出一定活性。一些药剂已在动物模型中显示出可成功减少内膜异常增殖的范围，包括：肝素和肝素片段 (Clowes, A. W. 和 Karnovsky M., *Nature* 265: 25-26, 1977; Guyton, J. R. 等, *Circ. Res.*, 46: 625-634, 1980; Clowes, A. W. 和 Clowes, M. M., *Lab.*

Invest. 52: 611-616, 1985; Clowes, A. W. 和 Clowes, M. M., Circ. Res. 58: 839-845, 1986; Majesky 等, Circ. Res. 61: 296-300, 1987; Snow 等, Am. J. Pathol. 137: 313-330, 1990; Okada, T. 等, Neurosurgery 25: 92-98, 1989), 秋水仙碱 (Currier, J. W. 等, Circ. 80: 11-66, 1989), 紫杉醇 (Sollot, S. J. 等, J. Clin. Invest. 95: 1869-1876, 1995), 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂 (Powell, J. S. 等, Science, 245: 186-188, 1989), 血管肽素 (Lundergan, C. F. 等 Am. J. Cardiol. 17 (Suppl. B): 132B-136B, 1991), 环孢菌素 A (Jonasson, L. 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 85: 2303, 1988), 山羊抗兔的血小板衍生生长因子抗体 (Ferns, G. A. A., 等, Science 253: 1129-1132, 1991), 特比萘芬 (Nemecek, G. M. 等, J. Pharmacol. Exp. Thera. 248: 1167-1174, 1989), 曲匹地尔 (Liu, M. W. 等 Circ. 81: 1089-1093, 1990), 曲尼司特 (Fukuyama, J. 等, Eur. J. Pharmacol. 318: 327-332, 1996),  $\gamma$  干扰素 (Hansson, G. K. 和 Holm, J. Circ. 84: 1266-1272, 1991), 雷帕霉素 (Marx, S. O. 等, Circ. Res. 76: 412-417, 1995), 类固醇 (Colburn, M. D. 等, J. Vasc. Surg. 15: 510-518, 1992), 也可参见 Berk, B. C 等, J. Am. Coll. Cardiol. 17: 111B-117B, 1991), 电离辐射 (Weinberger, J. 等, Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 36: 767-775, 1996), 融合毒素 (Farb, A. 等, Circ. Res. 80: 542-550, 1997), 反义寡核苷酸 (Simons, M. 等, Nature 359: 67-70, 1992) 和基因载体 (Chang, M. W. 等, J. Clin. Invest. 96: 2260-2268, 1995)。许多药物被证明在体外具有抗平滑肌细胞增殖作用, 包括肝素和肝素羧合物、紫杉醇、曲尼司特、秋水仙碱、ACE 抑制剂、融合毒素、反义寡核苷酸、雷帕霉素和电离辐射。因而, 具有多种平滑肌细胞抑制作用机理的药剂可起治疗作用, 用于减少内膜异常增殖。

然而, 与动物试验相比, 在人血管成形术患者中, 通过全身给药方式阻止再狭窄的努力尚未取得成功。不管是阿司匹林-潘生丁、噻氯吡啶、抗凝疗法 (急性的肝素、慢性的华法林、水蛭素或二价水蛭素)、血栓素受体拮抗作用, 还是类固醇都不能有效阻止再狭窄, 尽管血小板抑制剂能有效阻止血管成形术后的急性再闭合 (Mak 和 Topol, 1997; Lang 等, 1991; Popma 等, 1991)。血小板 GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>。

受体，拮抗剂，Reopro®仍在研究中，但 Reopro®还未显示出在血管成形术和完成支架后得到减少血管再狭窄的决定性结果。其它药剂已成功用于血管再狭窄，包括钙离子通道拮抗剂、前列环素模拟物、血管紧张素转化酶抑制剂，5-羟色胺受体拮抗剂和抗增殖剂。然而，这些药剂必须全身给药，但是，这样不可能取得治疗的有效量；抗增殖（或抗狭窄）浓度可能超过了这些已知药剂的毒性浓度，因而足以产生平滑肌抑制作用的血药浓度水平可能尚未达到（Mak and Topol, 1997; Lang 等, 1991; Popma 等, 1991）。

此外，临床试验对利用膳食鱼油补充剂或胆固醇降低剂阻止再狭窄的有效性进行了检测，结果表现出矛盾或相反的结果，因而还没有药剂可在临床上用于阻止血管成形术的再狭窄（Mak 和 Topol, 1997; Franklin 和 Faxon, 1993; Serruys, P.W. 等, 1993）。近期的观察表明抗脂/抗氧化剂，丙丁酚，可用于阻止再狭窄，但该工作还有待证实（Tardif 等, 1997; Yokoi, 等, 1997）。丙丁酚在美国现在还没有被批准使用，而三十天的预处理期排除了其用于紧急血管成形术的可能。此外，在病人血管成形术后通过支架使用电离辐射能有效减少或阻止血管再狭窄（Teirstein 等, 1997）。而现在，治疗再狭窄最有效的手段是重新进行血管成形术、动脉粥样斑块旋切或冠脉动脉旁路移植，因为现在还没有治疗用药剂有 FDA 的能用于阻止血管成形术后再狭窄的许可。

和全身给药治疗不同，支架已经被证明可用于显著减少再狭窄。典型地，支架是气囊-展开的有槽金属管（通常是不锈钢，但不限于不锈钢），支架在血管成形术后的冠状动脉腔内展开时，通过坚硬的脚手架给动脉壁提供了结构支撑。支撑有助于保持血管腔的开放。在两个随机的临床试验中，支架增大了经皮腔内冠状血管成形术之后血管成形的成功性，方式是增加最小的腔内径，减少而不是消除再狭窄在6个月内的发病率（Serruys 等, 1994; Fischman 等, 1994）。

此外，支架的肝素涂层在支架移植后表现出还具有有益于减少亚急性血栓形成的作用（Serruys 等, 1996）。因而，狭窄的冠状血管用支架持续地通过机械方式展开表明已经有了一些防止再狭窄的措施，并且支架用肝素涂覆已经证实在组织损伤处具有局部递送药物的可行性和临床有效性。

如上述，肝素涂覆的支架应用证明了存在局部递送药物的可行性和临床有效性；然而，具体将药物或药物组合物附着于局部递送装置的方式在这类治疗的效力中起关键作用。例如，用于将药物/药物组合物附着于局部递送装置的方法和材料不应干扰药物或药物组合物的运用。此外，所用的方法和材料应该是生物相容的，并在递送过程和经过相当长的给定时间后将药物/药物组合物仍保持在局部装置上。例如，在局部递送装置的递送过程中，药物/药物组合的脱离可能导致装置的失败。

相应地，需要有药物/药物组合和与之相联的局部递送装置来阻止和治疗导致内膜增厚的血管损伤，内膜增厚的诱因是生物的，例如动脉粥样硬化，或是机械的，例如通过经皮腔内冠状血管成形术。此外，在递送和定位过程中需要将药物/药物组合保持在局部递送装置上并确保药物/药物组合在给定的一段时间内以治疗剂量释放出来。

已提出将各种支架涂层和组合物用于阻止和治疗导致内膜增厚的损伤。涂层本身能减少支架给损伤腔壁带来的刺激，能减少血栓形成或再狭窄的趋势。可选择地，涂层可以将药剂/治疗剂或药物递送到腔内，以减少平滑肌阻止增殖或再狭窄。递送药剂的机理是通过药剂分散于大量高聚物或高聚物结构上的微孔形成的分散体，或生物可降解涂层的侵蚀。

有报道将生物可吸收的和生物稳定的组合物用作支架的涂料。它们一般是聚合涂料，要么包封了药剂/治疗剂或药物，例如雷帕霉素、紫杉醇等，要么在表面联合一种药剂，如用肝素涂覆的支架。这些涂料以多种方式施用于支架，包括但不限于浸泡、喷雾或在涂覆过程旋转。

一种已报道作支架涂层使用的生物稳定材料是聚氟均聚物。聚四氟乙烯（PTFE）均聚物已经用作植入物很多年。这些均聚物在合理的温度下不溶于任何溶剂，因此很难包在小的医疗装置上并保持这些装置的重要特征（如支架上的槽）。

建议使用的带涂层支架由聚偏乙烯均聚物制成并含有可释放的药剂/治疗剂或药物。然而，正如大多数的晶体聚氟均聚物，如果不根据聚合物的熔点升高至相应温度的话，它们很难在表面涂布成高质量的膜。

应尽量开发可植入医疗装置的涂层，这有利于减少血栓形成、再狭窄或其它不利反应，其中可包括而不要求使用药剂或治疗剂或药物达到所述效果，且即使这类带涂层的装置被调至相对低的最高温度其仍具有可在这类装置中使用的物理和机械特性。开发可植入医疗装置  
5 联用不同药物、药剂和/或化合物，治疗疾病并最小化或基本消除对医疗装置植入的活有机体反应，也是有利的。在特定环境下，开发可植入装置联用不同药物、药剂和/或化合物，促进伤口愈合和医疗装置的内皮化，也是有利的。

开发用于递送带涂层的可植入医疗装置的递送装置，且该装置不会  
10 会对涂层或医疗装置本身有不良影响。此外，这类递送装置应给医师提供一种使医疗装置简单准确地定位到达靶区方式，也是有利的。

开发可植入医疗装置的涂层使之可以精确控制药物、药剂和/或化合物从可植入医疗装置中的溶出率，也是有利的。

开发可以释放一种或多种通过不同分子机理影响细胞增殖的药剂  
15 的递送装置，也是有利的。

#### 发明概述

根据本发明，局部递送 Panzem<sup>®</sup>和雷帕霉素的组合克服了单用药物、药剂和/或化合物产生的如上面所简单描述的不利影响。

根据其中一个方面，本发明涉及医疗装置。本发明医疗装置包括  
20 可植入结构、基本涂层基体和顶部涂层。所述基本涂层基体包括掺入在第一聚合材料中的治疗剂量的雷帕霉素与2-甲氧基雌二醇(Panzem<sup>®</sup>)的组合。所述基本涂层基体附着在可植入医疗装置的表面上。顶部涂层包括第二聚合材料。顶部涂层附着在基本涂层基体上用于控制雷帕霉素与2-甲氧基雌二醇的溶出速度。

根据另一个方面，本发明涉及一种治疗再狭窄的方法。所述方法  
25 包括施用治疗剂量的雷帕霉素与2-甲氧基雌二醇的组合。

根据另一个方面，本发明涉及一种治疗再狭窄的方法。所述方法包括施用治疗剂量的雷帕霉素与2-甲氧基雌二醇的组合。

根据另一个方面，本发明涉及一种医疗装置。所述装置包括可植  
30 入的结构；和附着于可植入结构中以治疗血管损伤后再狭窄的治疗剂量的雷帕霉素与2-甲氧基雌二醇的组合。

可使用药物、药剂和/或化合物的不同组合来治疗不同病症。例



如，雷帕霉素与曲古抑菌素 A 可用于治疗或预防血管损伤后再狭窄。因为雷帕霉素与曲古抑菌素 A 是通过不同的影响细胞增殖的分子机理起作用，所以当在药物溶出支架上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖（炎性细胞增殖）。通过曲古抑菌素 A 加强西罗莫司抗增殖活性可以转化为在血管再形成和其它血管外科手术过程中增强抗血管损伤后再狭窄的效力和减少获得抗再狭窄疗效所需的各种药剂的量。

曲古抑菌素 A 可通过局部血管施用可阻滞新内膜的形成（例如，通过基于支架和导管的递送），因为完全有效地阻止了人冠状动脉平滑肌细胞的增殖。联用西罗莫司和曲古抑菌素 A（和其它药理学上的同类药）表示一种新的联用疗法，较之单用雷帕霉素能更为有效地治疗再狭窄/新内膜增厚。不同剂量的联合用药使新内膜生长抑制作用获得额外的放大，大于雷帕霉素和曲古抑菌素 A 简单叠加的疗效。联用雷帕霉素和曲古抑菌素 A 还可有效治疗其它心血管类疾病，如致伤性动脉粥样硬化斑。

在另一个实施方案中，可将雷帕霉素与麦考酚酸联合使用。因为雷帕霉素与麦考酚酸是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖。

在另一个实施方案中，可将雷帕霉素与克拉屈滨联合使用。因为雷帕霉素与克拉屈滨是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖。基本上，雷帕霉素与克拉屈滨的组合代表可比单独的药剂或这两种药剂作用的简单加和更有效的治疗组合。此外，不同剂量的组合可带来超出单独的雷帕霉素或克拉屈滨的抑制新内膜生长的另外收获。

在另一个实施方案中，可将雷帕霉素与托泊替康或其它拓扑异构酶 I 抑制剂，包括伊立替康、喜树碱、盐酸伊立替康和山梨醇注射剂（camptosar）和 DX-8951f 联合使用。因为雷帕霉素与托泊替康是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物

溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖（炎性细胞增殖）。基本上，雷帕霉素与托泊替康的组合代表可比单独的药剂或这两种药剂作用的简单加和更有效的治疗组合。此外，不同剂量的组合可带来超出单独的雷帕霉素或托泊替康的抑制新内膜生长的另外收获。

在另一个实施方案中，可将雷帕霉素与依托泊苷或其它细胞抑制性葡糖苷，包括鬼臼毒素及其衍生物和替尼泊苷联合使用。因为雷帕霉素与依托泊苷是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖（炎性细胞增殖）。基本上，雷帕霉素与依托泊苷的组合代表可比单独的药剂或这两种药剂作用的简单加和更有效的治疗组合。此外，不同剂量的组合可带来超出单独的雷帕霉素或依托泊苷的抑制新内膜生长的另外收获。

在另一个实施方案中，可将 2-甲氧基雌二醇或 Panzem<sup>®</sup> 单独使用或者与雷帕霉素联合使用以预防血管损伤后的再狭窄。因为雷帕霉素或西罗莫司与 Panzem<sup>®</sup> 是通过在不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖。基本上，雷帕霉素与 Panzem<sup>®</sup> 或其它雌激素受体调节剂的组合代表可比单独的药剂或这两种药剂作用的简单加和更有效的治疗组合。此外，不同剂量的组合可带来超出单独的雷帕霉素或 Panzem<sup>®</sup> 的抑制新内膜生长的另外收获。

本发明中的医疗装置、药物涂层、递送装置和保持药物涂层或载体的方法，利用了各物质的联合来治疗疾病，利用了为治疗疾病植入的医疗装置所引起的活有机体反应，以及其它条件。与全身递送给药相比，药物、药剂或化合物经局部递送总的来说显著减小了药物、药剂或化合物潜在的毒性且提高了疗效。

药物、药剂或化合物可以附着于任意数目的医疗装置上以治疗不同的疾病。药物、药剂或化合物也可在分离条件下，附带最小化或基本消除生物有机体对植入医疗装备的反应。例如，将支架植入开放的

冠状动脉或其它体腔，如胆管。支架的植入导致平滑肌细胞增殖和产生炎症。相应地，支架可用药物、药剂和化合物涂覆，以对抗这些反应。吻合装置，常用于某类外科手术，也可导致平滑肌细胞增殖和产生炎症。支架移植物和利用支架移植物的系统，如颈内动脉旁路系统，5 可使用药物、药剂和/或化合物涂覆，阻止植入这些装置所产生的副作用并促进愈合和并入。因此，这些装置也可用药物、药剂和/或化合物涂覆，以对抗这些反应。此外，如颈内动脉旁路系统这样的装置也可用药物、药剂和/或化合物涂覆，促进伤口愈合以及内皮化，从而减少产生内漏或其它类似现象的危险。

10 药物、药剂或化合物可根据医疗装置的类型、植入医疗装置和/或所要治疗的疾病引起的反应而变化。用于将药物、药剂和/或化合物固定于医疗装置的涂层或载体的类型也可根据许多因素变化，包括医疗装置的类型、药物、药剂或化合物的类型及其释放速率。

15 为了起效，药物、药剂或化合物应在递送和移植过程中保持在医疗装置上。相应地，各种能牢固连接药物、药剂或化合物的涂覆技术都可以使用。此外，也可用各种不同的材料进行表面修饰，以阻止药物、药剂或化合物过早脱落。

20 可选择的，带有涂层的可植入医疗装置的递送装置可进行修饰，以减少损伤涂层或装置本身的潜在危险。例如，可对支架进行各种修饰，以减少自扩支架展开时产生的摩擦力。特别地，递送装置可用各种材料进行涂覆或形成各种并入特征，以减少涂层支架特定区域上产生的力。

25 本发明的自扩支架递送系统包括以热解碳层或相似物质层涂覆的鞘。热解碳层可附着于鞘的内腔，位于支架上或沿着整个鞘的纵向。热解碳相当坚固，可阻止自扩支架被包埋入更软的聚合鞘。此外，聚合碳是一种润滑材料。这两个特性减少了支架展开时造成损伤变化，减少了支架展开所需的力，因而使医生更容易完成，也使支架的展开更为准确。

30 热解碳可直接附着于鞘的内腔或附着于鞘的内腔上已附着的物质。在制备方法中可使用各种已知技术。热解碳是生物相容的，现用于许多可植入医疗装置。热解碳层足够厚，所以具备上述特性，同时又足够薄，以维持递送系统的总体轮廓和柔韧性。

热碳层的润滑特性对用药物涂覆的支架尤其有利。药物涂层和含有药物、药剂或化合物的聚合物优选应保持在支架上以获得最好的结果。鞘上的润滑涂层基本减少了药物或聚合物在递送过程中被擦掉的危险。

5 本发明的自扩支架递送系统也可包括一个改进的轴。改进的轴在支架元件的缝隙间有多个从鞘上突出的元件。这些元件在展开过程中通过减少作用于支架的力，阻止或基本减少了支架的压缩。如果缺少这些元件，支架在递送系统内鞘中会移动并压缩至受阻停止。支架的压缩导致展开的力增大。相应地，包括多个元件的轴消除或基本减少  
10 了支架的纵向移动，从而消除或基本减少了压缩。此外，突出于鞘的元件将作用于支架的总力分散于多个元件上，因此支架和涂层在局部上的压力得以减少。

本发明可植入医疗装置表面涂覆用的组合物使用的是两种化学上不同的聚合物，以获得提供药物释放的化学和物理屏障的涂层。该组  
15 合是持久的、润滑的，可控制任何涂层中含有的药物、药剂和/或化合物的溶出速度。

#### 附图说明

本发明前述的和其它的特性和优点，从下述本发明优选实施方案的更具体的描述中可以清楚地看出来，这将通过附图加以举例说明。

20 图 1 是支架张开前沿纵向的视图（不含末端），显示出支架的外表面和特征的连接模式。

图 2 是图 1 支架沿纵向的透视图，根据本发明支架上有储存器。

图 3 表示随着时间变化的药物从其上面没有放置顶部涂层的本发明涂层中释放的分数。

25 图 4 表示随着时间变化的药物从包括置于其上的顶部涂层的本发明涂层中释放的分数。

图 5 表示随着时间变化的药物从其上面没有放置顶部涂层的本发明涂层中释放的分数。

30 图 6 表示支架在体内从聚(VDF/HFP)中释放雷帕霉素的药物动力学。

图 7 是根据本发明第一个示例性实施方案的图 1 支架带环的横截面图，支架上有药物涂层。

图 8 是根据本发明第二个示例性实施方案的图 1 支架带环的横截面图，支架上有药物涂层。

图 9 是根据本发明第三个示例性实施方案的图 1 支架带环的横截面图，支架上有药物涂层。

5 图 10-13 举例说明本发明吻合装置的示例性整体实施方案，该吻合装置具有加固的边缘和相连的肘钉元件。

图 14 是根据本发明示例性实施方案的用于将解剖结构连接到一起的器械的侧视图。

10 图 15 是根据本发明示例性实施方案的图 14 器械尖部穿过解剖结构边缘的横截面图。

图 16 是根据本发明示例性实施方案的图 14 器械通过吻合装置推出的截面图。

图 17 是根据本发明示例性实施方案的图 14 器械的肘钉被置于邻近解剖结构中的横截面图。

15 图 18 是根据本发明示例性实施方案的图 14 器械的肘钉被限制于吻合装置的两侧的横截面图。

图 19 是根据本发明示例性实施方案的肘钉被卷缩以连接解剖结构之后的横截面图。

图 20 是其上附着有润滑涂层的本发明气囊的横截面图。

20 图 21 是根据本发明的其上附着有润滑涂层的图 1 中支架带环的横截面图。

图 22 是根据本发明的具有润滑涂层的递送装置中自扩支架的部分横截面图。

25 图 23 是根据本发明的图 1 支架带环的横截面图，支架上有修饰的聚合物涂层。

图 24 是本发明中示例性支架移植植物一侧正视图。

图 25 是本发明中支架移植植物另一种可选的实施方案的不完全横截面图。

30 图 26 是本发明中支架移植植物另一种可选的实施方案的不完全横截面图。

图 27 是本发明中完全展开的主动脉修复系统的正视图。

图 28 是用于初步修复装置的本发明支架的透视图，清楚表示了展

开的状态。

图 29 是本发明初步修复装置的透视图，具有填充材料覆盖的支架。

图 30 以图解表示本发明没有涂层的外科手术肘钉。

5 图 31 以图解表示本发明没有涂层的外科手术肘钉，其具有多个通孔。

图 32 以图解表示本发明的外科手术肘钉，其在外层上有涂层。

图 33 以图解表示本发明中具有涂层的缝合材料的截面。

10 图 34 以图解表示本发明中具有渗入表面的涂层的缝合材料的截面。

图 35 是根据本发明制造的支架递送器械的简化正视图。

图 36 是与图 35 类似的图，但被放大，显示器械远端有被切去的截面从而能看出里面装入的支架。

图 37 是根据本发明制造的内轴远端的简化正视图。

15 图 38 是图 37 沿线 38-38 取的横截面图。

图 39-43 是本发明器械的部分截面图，依次表示自扩支架在血管内的展开过程。

图 44 是按本发明制造的用于支架递送器械的轴的简化正视图。

图 45 是本发明支架递送器械的轴和鞘的部分横截面图。

20 图 46 是本发明支架递送器械的轴和经修饰的鞘的部分横截面图。

图 47 是本发明支架递送器械的轴和经修饰的鞘的部分横截面图。

图 48 是本发明支架递送器械的经修饰轴的部分横截面图。

图 49 表示本发明在体内试验中随着时间从不同聚合涂层释放出的雷帕霉素的分数或百分比。

25 图 50 表示本发明在体外试验中随着时间从不同聚合涂层释放出的雷帕霉素的分数或百分比。

图 51 以图解表示在体外细胞培养试验中利用曲古抑菌素 A 抑制冠状动脉平滑肌细胞增殖。

30 图 52 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的麦考酚酸的抗增殖活性。

图 53 以图解表示依据本发明，在猪药动学试验中，雷帕霉素从雷

帕霉素、麦考酚酸与聚合物的组合中的体内释放动力学。

图 54 以图解表示依据本发明，在猪药动力学试验中，麦考酚酸从雷帕霉素、麦考酚酸与聚合物的组合中的体内释放动力学。

5 图 55 以图解表示依据本发明，雷帕霉素从雷帕霉素与麦考酚酸的组合中的体外释放动力学。

图 56 以图解表示依据本发明，在猪药动力学试验中，雷帕霉素与麦考酚酸的体内释放动力学。

10 图 57 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的克拉屈滨的抗增殖活性。

图 58 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，克拉屈滨的抗增殖活性。

15 图 59 以图解表示依据本发明，在室温克拉屈滨从未灭菌的克拉屈滨涂层中的体外释放动力学，其中该克拉屈滨涂层是在加到 25% 乙醇/水释放介质内的 PVDF/HFP 基本涂层中。

图 60 以图解表示依据本发明，在室温克拉屈滨从灭菌的克拉屈滨涂层中的体外释放动力学，其中该克拉屈滨涂层是在加到 25% 乙醇/水释放介质内的 PVDF/HFP 基本涂层中。

20 图 61 以图解表示依据本发明，在猪药动力学试验中，克拉屈滨从聚合涂层中的体内释放动力学。

图 62 以图解表示依据本发明，在猪药动力学试验中，雷帕霉素从雷帕霉素、克拉屈滨与聚合物的组合中的体内释放动力学。

图 63 以图解表示依据本发明，在猪药动力学试验中，克拉屈滨从雷帕霉素、克拉屈滨与聚合物的组合中的体内释放动力学。

25 图 64 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的不同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的托泊替康的抗增殖活性。

30 图 65 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的不同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的依托泊苷的抗增殖活性。

图 66 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的不同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，Panzem<sup>®</sup> 的抗增殖活性。

图 67 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素的抗增殖活性。

图 68 以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的 Panzem<sup>®</sup> 的抗增殖活性。

图 69 以图解表示依据本发明，Panzem<sup>®</sup> 的 MTS 测定。

图 70 以图解表示依据本发明，雷帕霉素从多层雷帕霉素、Panzem<sup>®</sup> 与聚合物涂层中的体外释放动力学。

图 71 以图解表示依据本发明，Panzem<sup>®</sup> 从多层雷帕霉素、Panzem<sup>®</sup> 与聚合物涂层中的体外释放动力学。

#### 优选实施方案的详细描述

本发明的药物/药物组合物以及递送装置可用于有效阻止和治疗血管疾病，特别是损伤所致的血管疾病。各种不同的用于治疗血管疾病的医用治疗装置最终导致更多并发症。例如，气囊血管成形术所利用的提高通过动脉的血流的方法，是冠状血管狭窄的主要治疗方法。然而，如上所示，典型的该方法会导致对血管壁一定程度的损伤，因而之后可能使问题恶化。尽管其它方法和疾病会导致类似损伤，但本发明的示例性实施方案仍将描述治疗再狭窄这方面的内容以及在经皮腔内冠状血管成形术后的相关并发症，和其它类似动脉的/静脉的方法，其中包括动脉、静脉和其它液体运送导管的连接。此外，将描述有效递送的医疗装置的各种不同方法和装置。

当本发明的示例性实施方案描述治疗再狭窄这方面的内容和在经皮腔内冠状血管成形术后的相关并发症，值得注意的是可利用任意的医疗装置局部递送药物/药物组合物处理多种不同的条件下的情况，或增强装置的功能或延长使用期。例如，眼内透镜，在白内障手术后置于眼内用于恢复视力，经常因形成第二次白内障而受损。后者通常是细胞在镜片表面过度生长的结果，可通过联用药物或药物和装置使之最小化。其它医疗装置，例如脑积水分流器、渗析移植物、结肠造口术包连接装置、耳引流管、乃至起搏器和可植入除颤器，通常因组织生长或蛋白质颗粒材料在装置里面、上面或周围累积而失败，它们也能从药物-装置联用方法中获益。用于改善结构和组织或器官功能的装置也可在与合适的药剂或药联用时受益。例如，改良的矫形装置的



- 骨结合增强了植入装置的稳定性，可通过使之与药剂如骨成形蛋白联用获得。类似地，其他手术装置，缝合线、肘钉、吻合装置、脊椎碟、骨针、缝合锚、止血屏障、夹、螺钉、平板、小夹、血管移植术、组织粘合剂和密封剂、组织脚手架、各种类型的包扎材料、骨代替品、
- 5 腔内装置和血管支持物也能使患者通过使用药物-装置联用方法受益。血管外包裹物单独或联用其它医疗装置尤其有利。血管外包裹物可以给治疗处补充额外的药物。基本上，任何类型的医疗装置都可以与药物或药物组合以某种方式涂覆，增强治疗作用使之超过单用的装置或药剂。
- 10 除各种医疗装置外，这些装置上的涂层用于递送的治疗剂和药剂包括：抗增殖剂/抗有丝分裂剂，其中包括天然产物如长春花生物碱（即长春碱、长春新碱和长春瑞宾）、紫杉醇、表二氢奎宁（即依托泊苷、替尼泊苷）、抗生素（放线菌素（放线菌素D）柔红霉素、阿红霉素、伊达比星）、蒽环霉素、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素（光辉霉素）
- 15 和米托霉素、酶（L-天冬酰胺酶系统性代谢L-天冬酰胺并夺取不能自己合成天冬酰胺的细胞）；抗血小板剂如G（GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>）抑制剂和玻璃结合蛋白受体拮抗剂；抗增殖/抗有丝分裂烷化剂如氮芥（双氯乙基甲胺、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥）、氮丙啶、甲基三聚氮胺（六甲密胺和噻替派）、烷基磺酸盐二甲磺酸丁酯、亚硝基脲（卡莫司汀(BCNU)和类似物、链佐星）、trazenes-达卡巴嗪(DTIC)；
- 20 抗增殖剂/抗有丝分裂抗代谢药如叶酸类似物（氮甲蝶呤）、嘧啶类似物（氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷）、嘌呤类似物和相关抑制剂（巯基嘌呤、巯鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷酸{克拉利平}）；铂调整复合物（顺铂、卡铂）、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氮鲁米特；
- 25 促黑激素（即雌激素）；抗凝剂（肝素、合成肝素盐或其他凝血酶抑制剂）；纤维蛋白溶解剂（例如组织纤溶酶原活化剂、链激酶、尿激酶）、阿司匹林、潘生丁、噻氯吡啶、氯吡格雷、阿昔单抗；抗迁移剂；抗分泌剂（breveldin）；抗感染剂；例如肾上腺皮质类固醇（考的松、考地松、氟氢可的松、强的松、强的松龙、6 $\alpha$ -甲基强的松龙、曲安西龙、倍他米松和地塞米松）、不含类固醇的药剂（水杨酸衍生物，即阿司匹林；对氨基苯酚衍生物，即扑热息痛；吲哚酸和茛酸（吲哚美辛、舒林酸、依托度酸）、杂芳基乙酸（托美丁、二氯芬酸和酮
- 30

咯酸)、芳基丙酸(布洛芬及衍生物)、邻氨基苯甲酸(甲灭酸、甲  
氯芬那酸)、烯醇酸(吡罗昔康、替诺昔康、保泰松和  
oxyphenthatrazone)、萘丁美酮、金化合物(金诺芬、金硫葡糖、  
金硫丁二钠);免疫抑制剂:(环孢霉素,他克莫司(FK-506),西  
5 罗莫司(雷帕霉素),硫唑嘌呤、麦考酚酸莫酯);血管生成剂;血  
管内皮生长因子(VEGF),成纤维细胞生长因子(FGF);血管紧张素  
受体阻断剂;硝酸氧化物供体;反义寡核苷酸及其组合;细胞周期抑  
制剂,mTOR抑制剂,和生长因子受体信号转导激酶抑制剂;类视色素;  
细胞周期蛋白抑制剂/CDK抑制剂;HMG辅酶还原酶抑制剂(他汀类药  
10 物);和蛋白酶抑制剂。

如前所示,与气囊血管成形术相连同在一起的冠状支架的植入在  
治疗急性血管闭合时非常有效,可减少血管再狭窄的危险。血管内超  
声研究(Mintz等,1996)表明架起冠状支架有效地阻止血管狭窄,  
还表明植入后大部分后期腔体损失都是因为斑的生长,研究还涉及新  
15 内膜异常增殖。后期腔体损失几乎两倍高于常规气囊血管成形术后所  
观察到的。因而,因为由于支架至少阻止了部分再狭窄进程,联用药  
物、药剂或化合物阻止了血管平滑肌增殖、减少了炎症和减少了凝固  
或阻止平滑肌细胞通过多种机理增殖,减少炎症和联用支架减少凝固  
能给血管成形术后的再狭窄提供有效的治疗。药物、药剂或化合物全  
20 身给药并联用局部递送的相同或不同药物/药物组合物也是一种有益  
的选择治疗。

通过支架局部递送药物/药物组合物具有以下优点;换句话说,通  
过支架的脚手架作用阻止血管回缩和重构,阻止新内膜异常增殖多种  
成分或再狭窄以及减少炎症和血栓形成。向安装了支架的冠状动脉局  
25 部给予药物、药剂或化合物对治疗更为有利。例如,利用局部递送给  
药可使得药物、药剂或化合物在组织内达到高浓度,优于全身给药。  
此外,较之全身给药,利用局部递送可以减少全身毒性并维持较高的  
组织内浓度。利用支架递送而不是全身给药的单一给药过程可更好地  
满足顺应患者。联用药物、药剂和/或化合物疗法的好处是更能减少每  
30 种治疗用药物、药剂或化合物的剂量,因此限制了他们的毒性,同时  
仍可减少再狭窄、炎症和血栓形成。因而基于局部支架的疗法是改善  
抗再狭窄、抗炎症、抗血栓药物、药剂或化合物的治疗率(效力/毒性)

的方式。

经皮血管成形术后可使用多种不同的支架。尽管根据本发明任意的支架都可以使用，为了方便，在本发明的示例性实施方案中将描述有限的几种支架。依照本发明熟练的本领域人员会重新认识到任意的  
5 支架都可以使用。此外，如上所示，其他医疗装置也可以使用。

通常支架的使用形式是留在管腔内的管状结构形式，可以减轻阻塞。一般，支架以未展开的形式插入，然后自动展开，或在原处由第二装置协助展开。典型的展开方法是通过使用导管支撑的血管成形术气囊，在狭窄的血管内膨胀或身体通道内膨胀，以剪开或断开与血管壁成分有关的梗阻并获得增大的腔体。  
10

图1举例说明本发明示例性实施方案中所使用的示范支架100。可展开的圆柱形支架100包括可放置于血管、管或腔中的有孔结构，以使支撑血管、导管或腔体保持开放，尤其是在血管成形术后保护血管片段不会再狭窄。支架100可呈圆周样展开并维持展开的形状，呈严格的圆形和放射状。支架100是轴向可弯曲的，当在一个区域弯曲时，  
15 支架100避免了向外突出任何组成部分。

支架100一般包括起始端和第二端及其中间部分。支架100有一个纵向轴，包括多个纵向排列的带环102，其中每一个带环102是沿着平行于纵轴的线段大致连续的波。在重要的管结构内多个圆周状排列的链104维持了带环102。基本上，每个纵向排列的带环102与多个  
20 周期位点相连，方式是通过一个短的圆周状排列的键104连接到相邻的带环102。在中间部分每个带环102的波具有几乎相同的基本空间频率，且带环102很突出，它的波一般处于一条直线上，彼此同相。正如附图所举例说明，每一个纵向排列的带环102在连接到相邻的带环  
25 102前波动接近两个周期。

支架100可利用任意方法制成。例如，支架100可用中空或成形的不锈钢管制成，加工通过激光切削、放电研磨、化学腐蚀或其它方式。支架100插入体内并以未展开形状植入预期位置。在一个示例性  
30 实施方案中，在血管中展开过程受到气囊导管的影响，支架100最终的直径是所用气囊导管直径的函数。

本发明的支架100最好选用外形记忆金属制造，包括，例如镍钛合金或不锈钢。不锈钢形成的结构可按预先设定的样子塑造成形，例

如扭成辫状。实施方案中支架 100 成形后，进行压缩使之所占空间尽可能小从而可以插入血管或通过插入方式插入其它组织中，其中插入方式包括合适的导管，或可弯曲的管。在从导管中出来时，支架 100 展开成预期的形状，其中展开过程是自动的或由压力、温度变化或电子刺激触发。

图 2 举例说明本发明的示例性实施方案，其中采用的是图 1 所举例说明的支架 100。正如所举的例子，支架 100 可改良为包括一个或多个储存器 106。每个储存器 106 可按需要打开或关闭。这些储存器 106 可通过特殊设计保存要递送的药物/药物组合物。不管支架 100 的设计如何，优选药物/药物组合物在应用时有足够的特异性，在损伤区域达到足够的浓度以得到有效剂量。基于这种考虑，带环 102 中储存器的尺寸优选满足将预期量的药物/药物组合应用到预期位置的尺寸。

在可选的实施方案中，支架 100 的内表面和外表面用治疗剂量的药物/药物组合物涂层。下面详细描述治疗再狭窄的药物和示例性涂覆技术。但需要注意到涂覆技术可根据药物/药物组合物而变化。同样，涂覆技术可根据含支架或其它腔内医疗装置的材料而变化。

雷帕霉素是产自链霉素吸水链霉菌的大环三烯类抗生素，公开于美国专利 No. 3, 929, 992。现已发现在其它东西中雷帕霉素可在体内抑制血管平滑肌细胞的增殖。相应地，雷帕霉素可用于治疗哺乳动物的内膜平滑肌细胞异常增殖、再狭窄和血管阻塞，尤其是在生物性或机械性间接血管损伤之后，或在使哺乳动物易受血管损伤之时。雷帕霉素抑制血管损伤的功能与血管壁的再内皮化互不干扰。

雷帕霉素通过拮抗血管成形术损伤期间释放的有丝分裂信号所致的平滑肌增殖而减少血管异常增殖。在细胞周期的后期 G1 期，对生长因子和细胞因子介导的平滑肌增殖的抑制作用被认为是雷帕霉素的主要作用机制。然而，现已知道全身给药时雷帕霉素也可阻止 T-细胞增殖和异化。这正是其免疫抑制活性及能阻止移植物排斥的基础。

这里所使用的雷帕霉素包括雷帕霉素和所有的类似物、衍生物和与 FKBP12 相连的轭合物，以及其它亲免疫素和占据与雷帕霉素相同药理学特性，包括对 TOR 的抑制作用。

尽管雷帕霉素的抗增殖作用可通过全身给药方式实现，但通过局部给药可以获得更好的结果。基本上，雷帕霉素在组织中起效时近似

于化合物，离递送装置越远，疗效就越小。为了充分起效，应将雷帕霉素直接接触腔壁。相应地，在优选的实施方案中，雷帕霉素包合入支架或其部件的表面。基本上，雷帕霉素优选包合在支架 100 内，如图 1 所示，其中支架 100 直接接触腔壁。

- 5 雷帕霉素可以任意方式包合或附着于支架。在示例性的实施方案中，雷帕霉素支架包合于聚合物基体里，喷在支架的外层。过一段时间雷帕霉素从基体中析出进入周围的组织。雷帕霉素优选在支架上保留至少 3 天到近 6 个月时间，更优选保留 7 天到 30 天。

- 可使用任意不易蚀的聚合物与雷帕霉素联合。在一个示例性实施方案中，雷帕霉素或其他治疗剂可包合于成膜聚氟共聚物，其中含有一定量选自聚偏二氟乙烯和聚四氟乙烯第一部分，和一定量除第一部分之外的与第一部分形成共聚物的第二部分，从而制备出聚氟共聚物，第二部分能提供聚氟共聚物的粘性和弹性，其中第一部分和第二部分的相对量可以满足制备出其性能可有效用于处理可植入医疗装置的涂层和膜。

- 15 本发明提供了包括聚氟共聚物和可植入医疗装置的聚合涂层，例如，用聚合涂层膜涂覆的支架，当这类支架用于例如血管成形术进程，其用量能有效减少血栓形成和/或再狭窄。正如这里所用到的，聚氟共聚物表示这样一些共聚物，其中含有一定量选自聚偏二氟乙烯和聚四氟乙烯的第一部分，和一定量除第一部分之外的与第一部分形成共聚物的第二部分，从而制备出聚氟共聚物，第二部分能提供聚氟共聚物的粘性和弹性，其中第一部分和第二部分的相对量可以满足制备得到其性能可有效涂覆于可植入医疗装置上的涂层和膜。

- 20 涂层可包含药剂或治疗剂，以减少再狭窄、炎症和/或血栓形成，以及涂覆有此类涂层的支架，以持续释放药剂。本发明用一定的聚氟共聚物制得的膜具有按常规技术涂覆医疗装置所需的物理和机械特性，即使使涂层或膜暴露于最高温度下，相对于其他涂层而言该温度仍然较低。这在使用涂层/膜递送热敏药剂或治疗剂或药物时，或用于给热敏装置如导管进行涂覆时尤其重要。当高温不成为问题时，例如，当涂层中加入热稳定剂如伊曲康唑，可得到高熔点治疗用聚氟共聚物，如果要求较高的延展性和粘着性，就要加入弹性体。如果已设计好或有需要，聚氟弹性体可按标准方法进行交联，该方法公开于例如

Modern Fluoropolymers, (J. Shires ed. ), John Wiley & Sons, New York, 1997, pp. 77-88.

5 本发明包括聚氟共聚物以获得改善的生物相容的涂层或载体用于医疗装置。这些涂层提供惰性的生物相容的表面，在使用时需要直接与哺乳动物，例如人类的身体组织相接触，并足以减少、再狭窄或血栓形成或其它未料到的反应。许多已报道的由聚氟均聚物制成的涂层是不溶的和/或要求高热加温，例如在远高于 125℃下，以制得具有能用于可植入装置例如支架的适当物理和机械性质的膜，或者其硬度和弹性不特别高，本发明用聚氟共聚物制得的膜提供了合适的粘性、硬度和弹性，并且在医疗装置表面有抗裂作用。在 10 一些示例性实施方案中，即使当装置被置于较低的最大温度时，这也是个事实问题。

本发明使用的聚氟共聚物优选成膜聚合物，具有较高的分子量所以表现出蜡状或粘性。由此形成的聚合物和膜应优选附着于支架且沉积在支架上之后不易变形，因而能够在血液动力压作用下移位。聚合物分子量应优选高分子量，以提供足够的硬度，这样含有聚合物的膜不会在处理或展开支架时被擦掉。在 15 一些示例性实施方案中涂层在支架或其它医疗装置展开时不会裂开。

如以上所述，本发明的涂层含有聚氟共聚物。与第一部分聚合，制备出聚氟共聚物的第二部分选自能提供可被接受植入哺乳动物体内的聚合、生物相容的单体，并在所要保护的医疗装置上使用 20 时膜保持足够的弹性。这类单体包括但不限于六氟丙烯(HFP)、四氟乙烯(TFE)、偏二氟乙烯(CTEE)、1-氢五氟丙烯、全氟(甲基乙烯基醚)、氯三氟乙烯(CTFE)、五氟丙烯、三氟乙烯、六氟丙酮和六氟异丁烯。

本发明所用的典型的聚氟共聚物包括偏二氟乙烯和六氟丙稀的共聚物，其重量百分比的范围为约 50% 至约 92% 重量百分比的乙烯基氟化物以及约 50% 至 8% 重量百分比的 HFP。优选地，本发明所用的聚氟共聚物包括约 50% 至约 85% 重量百分比的亚乙烯基氟化物与约 50% 至 15% 重量百分比的 HFP 形成的共聚物。更优选地，聚氟共聚物包括约 55% 至约 65% 重量百分比的亚乙烯基氟化物与约 45% 至 35% 重量百分比的 HFP。这类聚氟共聚物不同程度上可溶，溶剂如二甲乙胺 30 (DMAc)，四氢呋喃、二甲基甲酰胺，二甲亚砜和 N-甲基吡咯酮。其中一些溶于甲乙酮(MEX)，丙酮、甲醇和其它一般用于医疗装置涂层

的常规溶剂。

常规聚氟均聚物是晶体，如果不暴露于相当于聚合物的熔化温度 ( $T_m$ ) 相对高的温度下，其难以在金属表面上形成高质量的膜。提高温度则可以制备由 PVDF 共聚物涂料制成的膜，且膜对装置表现出足够的粘着性，并优选地在涂层医疗装置展开/收缩时保持足够的屈曲性以防裂开。一些本发明的膜和涂层具备了这类物理和机械特性，或几乎相同的特性，甚至其所暴露的最高温度低于预定值时也是如此。当涂层/膜包括的药剂或治疗剂或药物对热敏感时，例如，在化学或物理降解或其它热介导的副作用下，或当医疗装置经热敏基质涂覆时例如在热介导的组分或结构降解的情况下，这一点尤其重要。

依赖于本发明的涂层或膜所应用的具体装置，以及装置要求的特定用途或结果，制备这类装置的聚氟共聚物可以是晶体、半晶体或无定形的。

其中当装置对暴露于提高了的温度这方面没有限制或限定，可使用聚氟共聚物晶体。当其暴露的温度超过其玻璃转化温度 ( $T_g$ ) 时，受压或承重的聚氟共聚物晶体不易流动。较之对应的全无定形聚氟共聚物，聚氟共聚物晶体使涂层或膜更为牢固。此外，共聚物晶体更具润滑性，更易于通过卷曲和转移方法处理封固自扩支架，例如镍钛合金支架。

当暴露于提高了的温度成为问题时，例如将热敏的药物或治疗剂加入到涂层或膜中，或当装置设计、装置结构和/或装置用途使之不能阻止其暴露于这种提高了的温度时，半晶体的和无定形的聚氟共聚物是有利的。半晶体的聚氟共聚物弹性体含有相对多的例如约 30% 至约 45% 重量百分比的第二部分，第二部分例如 HFP 与第一部分例如 VDF 共聚，所得共聚物相对于无定形的聚氟共聚物弹性体优点是具有较低的摩擦系数和可自动闭合。当制备、包装和递送有这种聚氟共聚物涂层的医疗装置时，这类特点具有重要的价值。此外，这种聚氟共聚物弹性体含有相对含量较高的第二部分，有助于控制聚合物中某些药剂的溶解性，如雷帕霉素的溶解性，因而可控制药剂穿透基体的渗透性。

本发明使用的聚氟共聚物可通过多种已知的聚合方法制备。例如，高压、自由基、半连续乳化共聚技术，如 Ajiroldi 等公开的 Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on

compositions, POLYMER 30, 2180, 1989 中的方法, 这些方法可用于制备无定形的聚氟共聚物, 其中一些可以是弹性体。此外, 此处公开的自由基分批乳化共聚技术可用于制备共聚物, 该共聚物是半晶体, 甚至其中也包括相对多的第二部分。

- 5 如上所述, 支架可包括多种材料和多种几何形状。支架可由包括生物学稳定的和生物可吸收材料的生物相容性材料构成。合适的生物相容性材料包括, 但不限于不锈钢、钽、钛合金(包括镍)、和钴(包括钴-铬-镍合金)。合适的非金属生物相容性材料包括, 但不限于聚酰胺、聚烯烃(即聚丙烯、聚乙烯等)、不可吸收性聚酯(即聚对苯二甲酸乙二醇酯)和生物可吸收性脂族聚酯(即乳酸、羟基乙酸、丙交酯、乙交酯、1,4-二氧杂环己烷、碳酸三亚甲基酯、 $\epsilon$ -己内酯及其混合物的均聚物和共聚物)。

- 15 支架上通常施用成膜生物相容性聚合物涂层, 以减少血液流经支架产生的局部湍流, 和减少组织副反应。所形成的涂层和膜也可将药物活性物质递送到支架放置处。通常, 支架的聚合物涂层的量可根据其它可能的参数、用于制备涂层的特定聚氟共聚物、支架设计和涂层预期的效果而改变。通常, 经过涂覆的支架会包括重量百分比约 0.1% 至约 15% 的涂层, 优选约 0.4% 到约 10%。根据所要涂覆的聚氟共聚物的量, 可使用一种或多种涂覆步骤得到该聚氟共聚物涂层。不同的聚氟共聚物可用作支架涂层的各个分层。事实上, 在一些示例性实施方案中, 使用稀释的第一涂层溶液, 其中包括作为引物的聚氟共聚物来提高随后形成的可包括药物活性物质的聚氟共聚物涂料层的粘着性, 是非常有利的。个别涂层可由不同的聚氟共聚物制备。

- 25 此外, 顶部涂层可用于延迟药剂的释放, 或用作递送不同药理学活性物质的基体。涂层的分层可用于分阶段释放药物或用于控制置于不同层内的不同药剂的释放。

- 30 聚氟共聚物的混合物也可用于控制不同药剂的释放速率或使涂层性质如弹性、韧性等, 和药物递送特点如释放分布之间达到预期的平衡。在溶剂中具有不同溶解度的聚氟共聚物可用于构建递送药物或控制药物释放分布的不同聚合物层。例如, 聚氟共聚物, 包括 85.5/14.5 (wt/wt) 聚(偏二氟乙烯/HFP)和 60.6/39.4 (wt/wt) 的聚(偏二氟乙烯/HFP)在内, 都可溶于 DMAc。然而, 仅 60.6/39.4 的 PVDF 聚氟



共聚物在甲醇中是可溶解的。因此，85.5/14.5 PVDF 聚氟共聚物的第一层含有药物，其表层用由甲醇溶剂制得的60.6/39.4 PVDF 聚氟共聚物进行涂覆。顶部涂层可用于延缓第一层中所含的药物的递送。可选择的，第二层可含有别的药物，以提供顺次递送药物。通过先是第一种聚氟共聚物层，然后是其它聚氟共聚物层这样的交替来提供多层不同的药物。这一点本领域普通技术人员很容易理解，多层化方式可用于按需进行药物递送。

涂料的配制方法是将一种或多种治疗剂与涂覆用聚氟共聚物混合成涂料混合物。治疗剂可以是液体、细分散体或其它合适的物理形式。可选择的，涂层混合物可包括一种或多种添加剂，例如，无毒的辅助物质如稀释剂、载体、赋形剂、稳定剂等。其它合适的添加剂可与聚合物或药学活性剂或化合物药剂。例如，亲水性聚合物可以加入到生物相容性涂层中以改善释放分布。在一个例子中，将亲水性聚合物加入到聚氟共聚物涂层中以改善释放分布，其中亲水性聚合物选自聚乙烯氧化物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羧甲基纤维素和羟甲基纤维素。合适的相对用量可通过监视治疗剂在体内和/或体外的释放分布来测定。

涂覆涂层的最适条件是聚氟共聚物和药剂的溶剂相同。这里提供的湿涂层是真溶液。低于预期，但仍适用。该涂层中含有药剂，其中药剂在溶液中形成固体分散体，而溶液是聚合物溶于溶液形成的。在分散条件下，必须注意以确保分散的药粉粒径足够小，最初的分散粉末粒径和它们的聚集或聚结体都是如此，以免导致涂层表面不规则或阻塞支架上需要保持涂层不涂覆的槽。如果分散体应用于支架，就需要改善涂层膜表面的光滑度，或者要确保所有药物颗粒被聚合物充分包裹，或者如果需要降低药物的释放速率，可采用与持续释放药物所用相同的聚氟共聚物的空白（仅含聚氟共聚物）顶部涂层或另一种还限制药物从涂层扩散出来的聚氟共聚物。顶部涂层可以用浸渍法涂覆，槽用来清洁轴柄。该方法在美国专利 6,153,252 中已经公开。涂覆顶部涂层的其它方法包括旋转涂覆法和喷雾涂覆法。如果药物易溶于涂料溶液，顶部涂层的浸渍法涂覆就成了需要解决的问题，因为该方法使聚氟共聚物膨胀，且空白涂料溶液起零浓度沉降的作用能再次溶解先前沉淀的药物。因而需要限制浸浴的时间，这样药物不会被提

取出来使浸浴变成去药物化的过程。干燥应快速，以使先前沉淀的药物不会完全扩散到顶部涂层里。

5 治疗剂的用量将根据所用的特定药物和需要处理的医疗状况而定。典型地，药物用量为占涂层总重的约 0.001% 至约 70%，更典型的，为占涂层总重的约 0.001% 至约 60%。有可能药物为占涂层总重的 0.0001% 那样少。

10 用于包括药剂的涂层膜的聚氟共聚物的数量和种类将根据想要的释放分布和应用的药物用量而定。产品可包括相同的或具有不同分子量的不同的聚氟共聚物的混合物，其可提供想要的溶解特性或供给药剂的粘稠度。

聚氟共聚物可通过扩散释放分散的药物。这可导致药物有效量 ( $0.001 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$  到  $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$ ) 的延长释放 (超过, 约一到两千小时, 优选二到八百小时)。剂量可根据治疗的患者、疾病的程度、开处方的医生的诊断等调整。

15 药物和聚氟共聚物的个别药剂可在合适的体外和体内模型中测定, 以获得想要的药物释放分布。例如, 药物可以加入聚氟共聚物或聚氟共聚物的混合物, 涂覆到支架上, 并放置到搅拌和流动的液体系统中, 例如 25% 的乙醇水溶液。流动液体的例子可被用于确定释放分布 (比如通过 HPLC、UV 分析或放射性标记分子)。药物化合物从带  
20 涂层的支架进入腔的内壁可在合适的动物体系中模拟。然后通过合适的方式如在特定的时间取样, 分析样品中的药物浓度 (使用 HPLC 检测药物浓度) 来检测药物的释放分布。血栓药剂可在采用 Hanson 和 Harker Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 3184-3188 (1988) 描述的血小板内成像方法的动物模型中模拟。根据该步骤或类似的步骤, 本  
25 领域技术人员可制备多种支架涂层药剂。

虽然不是本发明所必需的, 涂层和膜可交联后应用到医疗装置上。交联可受到任意已知的交联机制如化学、加热或照射的影响。此外, 在适用的和适当的时候, 可应用交联引发剂和促进剂。在那些应用包括药物药剂的交联膜的示例性实施方案中, 固化可影响药物从涂  
30 层中扩散的速率。本发明的交联聚氟共聚物膜和涂层可不含药物应用以改善移植的医疗装置的表面。

### 实施例

### 实施例 1:

分别用  $F^{19}$  NMR 检验确定的 PVDP 均聚物 (购自 Solvay Advanced Polymer, Houston, TX 的 Solef® 1008,  $T_m$  约  $175^\circ\text{C}$ ) 和 聚(偏二氟乙烯/HFP) 聚氟共聚物, 92/8 和 91/9 重量百分比的偏二氟乙烯  
5 /HFP, (例如, 购自 Solvay Advanced Polymer, Houston, TX 的 Solef® 10010 和 11008,  $T_m$  分别为约  $159^\circ\text{C}$  和  $160^\circ\text{C}$ ), 作为可能的  
支架涂层。这些聚合物在溶剂如, 但不限于 DMAc、N,N-二甲基甲酰胺  
(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、四氢呋喃(THF)  
和丙酮中是可溶解的。聚合物涂层通过将聚合物溶于丙酮中, 以 5% 作  
10 为引物制备, 或将聚合物溶于 50/50 DMAc 丙酮, 以 30% 作为顶部涂  
层制备。应用于支架的涂层通过浸渍, 并在  $60^\circ\text{C}$  于空气中干燥数小时,  
再接着在  $<100\text{mm Hg}$  的真空中于  $60^\circ\text{C}$  干燥三小时, 获得白色的泡沫膜。  
应用时, 这些膜难于粘附到支架上, 容易剥落, 表明它们是脆性的。  
当使用这种方法涂层的支架被加热到高于  $175^\circ\text{C}$  时, 即就是高于聚合物的  
15 的熔化温度时, 形成透明的、粘着的膜。因为涂层需要高温, 例如,  
高于聚合物的熔化温度, 以获得高质量的膜。如上提及的, 由于大多  
数药物化合物的热敏性, 高温加热处理对它们是不能接受的。

### 实施例 2:

评估由  $F^{19}$  NMR 检测的确定的包括 85.5% 重量百分比的偏二氟乙  
20 烯与 14.5% 重量百分比的 HFP 共聚的聚氟共聚物 (Solef®21508)。  
该聚合物比聚氟均聚物和实施例 1 描述的共聚物更少晶体。据报道,  
它还具有低至约  $133^\circ\text{C}$  的熔点。再次, 采用来自 50/50 DMAc/MEK 的包  
括约 20% 重量百分比的聚氟共聚物涂层。在  $60^\circ\text{C}$  干燥数小时 (空气  
中), 接着在在  $<100\text{mm Hg}$  的真空中于  $60^\circ\text{C}$  干燥三小时, 获得白色的  
25 泡沫膜。此次降低了高温处理的要求, 获得了高质量的膜。涂层与实  
施例 1 的相比, 更加光滑, 更容易粘连。因为膜从金属上脱离, 经受  
扩张的带涂层支架显示出某些粘连度损失和“塞条化(tenting)”。  
当需要时, 可以对包括该共聚物的涂层进行修饰。例如, 通过将增塑  
剂或其它等物质添加到涂料组合物中。由这样的涂料制备的膜, 可用  
30 于涂覆支架或其它医疗装置, 尤其是那些不易受到支架度而扩张的装  
置。

重复上述的涂覆过程, 此次采用包括基于涂层固体总重量计

85.5/14.6% (wt/wt) 重量百分比 (偏二氟乙烯/HFP) 和约 30% 重量百分比的雷帕霉素 (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA)。透明的膜偶尔会裂开, 或涂层由于支架扩张导致剥落。据信, 涂料组合物中包含增塑剂和类似物将使得用于支架和其它医疗装置的涂层和膜不易出现这样裂开或剥落。

### 实施例 3:

检测较高 HFP 含量的聚氟共聚物。聚合物系列不是半晶体的, 但以弹性体销售。一种这样的聚合物是 Fluorel™ FC2261Q (购自 Dyneon, a 3MHOECHST Enterprise, Oakdale, MN), 偏二氟乙烯/HFP 60.6/39.49 (wt/wt) 的共聚物。尽管这种共聚物的 Tg 恰好低于室温 (Tg 约为 -20℃), 它在室温下或甚至 60℃ 下也是非粘性的。当通过差示热量扫描法 (DSC) 或通过广角 X-射线检测时, 检测不到该聚合物的晶体度。如上所述, 在支架上形成的膜是非粘性的、透明的, 并且在不发生支架扩张时也可膨胀。

重复上述的涂覆过程, 此次分别采用包括基于涂层固体总重量计 60.6/39.4% (wt/wt) 重量百分比 (偏二氟乙烯/HFP) 和约 9%、30% 和 50% 重量百分比的雷帕霉素 (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA)。包括约 9% 和 30% 重量百分比的雷帕霉素产生白色的、粘连性的、坚固的膜, 其在不发生支架扩张时也可膨胀。采用同样的方式, 在包含 50% 的药物时, 导致随着扩张而出现一些粘着性的损失。

一旦干燥, 聚氟共聚物中共聚单体组合物的改变也可影响固体状态涂层的属性。例如, 半晶体的共聚物, Solef®21508, 其包含 85.5% 重量百分比的偏二氟乙烯与百分之 14.5 重量百分比的 HFP 共聚形成的均一溶液和溶于 DMAc 和 50/50 DMAc/MEK 的约 30% 雷帕霉素 (以总固体重量分配药物重量, 例如药物加上共聚物)。当膜干燥 (60℃/16 小时, 100mmHg 下真空内, 60℃/3 小时) 成透明涂层时, 表明获得了聚合物中药物的固体溶液。相反, 当无定形共聚物, Fluorel™ FC2261Q, PDVF/HFP 以 60.6/39.5 (wt/wt) 形成的溶于 DMAc/MEK 的约 30% 的雷帕霉素溶液, 并采用类似干燥, 获得白色的膜时, 表明药物和聚合物相分离。该含有第二种药物的膜将药物释放入 25% 的乙醇水溶液的体外检测溶液中比晶体的 Solef®21508 形成的透明膜要缓慢

的多。X-射线分析这两种膜表明药物是以非晶体形式存在的。含有共聚物的药物的差溶解性或非常低的溶解性导致药物慢速渗透穿过薄的涂层膜。渗透性是指产品中扩散剂（这种情况下是药物）穿透膜（共聚物）的扩散速率和膜中药物的溶解性。

5 实施例 4: 体外雷帕霉素从涂层释放的结果

附图 3 是 85.5/14.5 偏二氟乙烯/HFP 聚氟共聚物的数据图, 表示在没有顶部涂层的情况下, 药物释放分数与时间的函数。附图 4 是同样的其表层被处理过的聚氟共聚物的数据图, 表示带有透明顶部涂层后释放速率具有最好的效果。如在此所述的, TC150 指包括 150 微克  
10 的顶部涂层的装置, TC235 指包括 235 毫克顶部涂层的装置。顶部涂层前的装置具有平均七百五十毫克的含有 30% 雷帕霉素的涂层。附图 5 是 60.6/39.4 偏二氟乙烯/HFP 聚氟共聚物的数据图, 表示药物释放分数与时间的函数, 显示在不用顶部涂层的情况下, 从涂层中的释放速率得到明显的控制。释放是通过将药物装载在膜中控制的。

15 实施例 5: 体内支架中雷帕霉素从聚 (VDF/HFP) 中释放的动力学  
正常饮食的九只新西兰兔子 (2.5-3.0 kg) 在手术前 24 小时、刚好手术前和继续研究时给予阿司匹林。在手术时, 预先给予乙酰丙嗪 (0.1-0.2mg/kg), 并用氯胺酮/赛拉嗪混合物 (分别为 40mg/kg 和 5mg/kg) 麻醉。给予动物单个程序内剂量的肝素 (150 IU/kg, i. v.)。

20 实行右颈总动脉的动脉切除术, 将系有结扎线 5F 导管插入器 (Cordis, Inc.) 放置于血管中。注射入依托度酸造影剂以获得右颈总动脉、头臂干和主动脉弓的显影。经过插入器插入可控导线 (0.014inch/180 cm, Cordis, Inc.), 通过使用以前做过的血管造影映象按序深入各髂动脉并到达位点, 在位点处动脉直径非常接近  
25 2mm。如果可行两个涂覆有膜的支架在各动物体内展开, 所有的膜由聚 (VDF/HFP): (60.6/39.4) 与 30% 的雷帕霉素制成, 每条髂动脉中一个支架, 使用 3.0mm 气囊, 充气膨胀 39 秒至 8-10 ATM, 中断一分钟之后再次充气膨胀 30 秒至 8-10ATM。追踪血管造影照片, 得到两个髂动脉显影用于正确确认支架的展开位置。

30 最后, 捆绑颈总动脉, 并且用 3/0 可吸收的缝合线使用单层中断闭合术缝合皮肤。给予动物药物布托啡诺 (0.4mg/kg, s. c.) 和庆大霉素 (4mg/kg, i. m.)。接着愈合后, 动物放回它们的牢笼, 允许它

们自由饮食和饮水。

由于过早死亡或手术困难，两只动物没有用于本分析。在下述时间点将从剩余的七只动物身上移除支架性导管：一个导管（一只动物）是在移植后十分钟；六个导管（三个动物）是在移植后四十分钟到两小时（平均，1.2小时）；两只导管（一只动物）是在移植后七天；另两只导管（一只动物）是在移植后七天。在一只移植两小时后移除导管动物中，支架从主动脉取出优于从髂动脉中取出。在切除时，小心的将支架近端和远端的动脉剪除。然后，小心的从支架上切开导管，冲洗除去残留血液，并立即将支架和导管冷冻，分别用箔包裹，贴上标签，在负八十℃冷冻。当收集所有的样品后，冷冻导管和支架，递送并接着分析组织中的雷帕霉素，结果记录在附图4中。

#### 实施例6：纯化聚合物

将 Fluorel™ FC 2261Q 共聚物溶于约10%重量百分比的 MEK 中，并用 50/50 乙醇/水的混合物以 14:1 比率的乙醇/水的 MEK 溶液清洗。沉淀共聚物，从溶剂相中离心分离。将共聚物再次溶解在 MEK 中，并重复清洗步骤。在每次清洗步骤后，于 60℃ 的真空恒温器 (<200 mtorr) 中干燥过夜。

#### 实施例7：体内检测猪冠状动脉中的带涂层支架

采用浸泡和擦涂的方法用“按来样计算 (as received)” Fluorel™ FC 2261Q PVDF 共聚物和纯化的实施例6的聚氟共聚物涂层 CrossFlex® 支架（购自 Cordis, a Johnson & Johnson Company）。用氧化乙烯灭菌涂层支架一个标准周期。涂层支架和空金属支架（对照）植入猪冠状动脉，保留二十八天。

在移植时和二十八天后对猪进行血管造影术。血管造影显示对照的没有涂层的支架表现出约 28% 的再狭窄。聚氟共聚物“as received”表现出约 26% 的再狭窄（与对照相等），清洗的共聚物表现出约 12.5% 的再狭窄。

组织学结果显示，在二十八天后，相对于对照空白金属、未纯化的共聚物、和纯化的共聚物，新内膜面积分别达到  $2.89 \pm 0.2$ 、 $3.57 \pm 0.4$  和  $2.75 \pm 0.3$ 。

因为雷帕霉素是通过进入周围组织起作用的，优选将它附着在支架的表面，使其与组织接触。典型地，仅支架的外表面与组织接触。

因此，在一个示例性实施方案中，支架仅外表面采用雷帕霉素涂层。

循环系统，在正常状态下，具有自我封闭的能力。否则，从损伤处连续的血液流失将对生命构成威胁。典型地，几乎大多数损伤性出血都可通过已知的方法如止血来快速止血。出血存在多步过程。在高速流动时，止血包括血小板聚集和纤维蛋白形成的联合。血小板聚集而导致血液流动速度的降低应归于细胞栓塞的形成，同时生化步骤的级联导致形成纤维蛋白凝块。

如上所述，损伤应答形成纤维蛋白凝块。存在某些状况，其中在特定区域的血液凝块或凝块可能造成健康的危险。例如，在经皮腔内动脉血管成形术中，动脉壁的内皮细胞会受到典型的损伤，从而暴露下层内皮细胞。血小板粘合在这些暴露的细胞上。聚集的血小板和损害的组织产生进一步的生化过程，导致血液凝固。血小板和纤维蛋白凝块可阻止正常血液流动到临界区。因此，在多种医学操作中需要控制血液凝结。能阻止血液凝结成块的化合物称之为抗-凝剂。基本上，抗凝剂是凝血酶形成或凝血酶作用的抑制剂。这些化合物包括药物肝素和水蛭素。如在此应用的，肝素包括所有直接或间接的凝血酶或细胞因子 Xa 的抑制剂。

肝素除了是有效的抗凝剂，也已经证实它能抑制体内平滑肌细胞生长。因此，肝素可与雷帕霉素联合应用有效的治疗血管疾病。基本上，肝素除了能作为抗凝剂外，肝素与雷帕霉素的联合可通过两种不同的机理抑制平滑肌细胞生长。

因为肝素的多重功能化学作用，可用多种方法将它固定或附加在支架上。例如，通过多种方式可将肝素固定到多个表面，包括在 Guire 等的美国专利 3,959,078 和 4,722,906 中和 Cahalan 等的美国专利 5,299,172; 5,308,41; 5,350,800 和 5,415,938 中列出的光联方法。类肝素表面也可以通过控释聚合物基体获得，该基体例如在 Ding 等的美国专利 5,837,313; 6,099,562 和 6,120,536 中的硅酮橡胶。

与雷帕霉素不同，肝素作用于血液中的循环蛋白，并且肝素需要与血液接触才能起效。因此，如果与医学装置如支架联用，优选存在于血液接触的旁边。例如，如果肝素通过支架递送，它仅存在于支架的内表面时才能起效。

在本发明的一个示例性实施方案中，支架可采用雷帕霉素与肝素

的联合来治疗血管疾病。在该示例性实施方案中，肝素被固定在支架的内表面，以便于与血液接触，雷帕霉素被固定在支架的外表面，以便于与周围组织接触。附图 7 图示了附图 1 中图示的支架 100 的带环 102 的横截面。如图所示，在带环 102 的内表面 110 用肝素 108 涂层，  
5 在其外表面 114 用雷帕霉素 112 涂层。

在另一个示例性实施方案中，支架可以包括固定在它内表面的肝素层和固定在它外表面的雷帕霉素和肝素层。采用目前的涂层技术，肝素易于与它所固定的表面形成较强的结合，雷帕霉素也一样。因此，首先将雷帕霉素固定在支架的外表面，然后将肝素层固定在雷帕霉素  
10 层上是可能的。在该实施方案中，雷帕霉素可以更加有效的固定在支架上，而它仍然可以从它的共聚基体上溶出，穿过肝素，进入周围组织。附图 8 图示了附图 1 中图示的支架 100 的带环 102 的横截面。如图所示，在带环 102 的内表面 110 用肝素 108 涂层，在其外表面 114 用雷帕霉素 112 和肝素 108 涂层。

有许多可能的固定方法，即，将肝素层与雷帕霉素层通过与可腐蚀键包埋或共价连接。例如，肝素可以被引入到聚合基体的表层。在另一个实施方案中，可以直接将不同形式的肝素固定在聚合基体的顶部涂层上，例如，如附图 9 所示。如图所示，将疏水性肝素层 116 固定在雷帕霉素层 112 的顶部涂层 118 上。采用疏水形式的肝素是由于  
20 雷帕霉素和肝素涂层表现出不能并存的涂层应用技术。雷帕霉素采用以有机溶剂为底的涂层，而肝素采用它的天然形式，采用基于水的涂层。

如上所述，可以联用浸渍、喷雾、或旋转涂覆法和/或这些方法将雷帕霉素涂覆到支架上。可以采用多种聚合物。例如，如上所述，可以应用聚（乙烯-共聚-乙酸乙烯酯）和聚甲基丙烯酸丁酯的混合物。  
25 也可以采用其它的聚合物，但不限于，例如聚偏二氟乙烯-共聚-六氟丙烯和聚甲基丙烯酸乙基丁酯-共聚-甲基丙烯酸己酯。也如上所述的，也可应用载体或顶部涂层来调节雷帕霉素从聚合基体中的溶出。在上述的另一个示例性实施方案中，将肝素薄层应用到聚合基体的表  
30 面。由于这些聚合体系是疏水性的，与亲水性肝素是不相容的，需要加入合适的表面活性剂。

将肝素应用到聚合基体的表面可以用多种方法实现，并可利用多



种生物相容性材料。例如，在一个实施方案中，将在水或乙醇溶液中的聚乙烯亚胺应用到支架上，不用担心雷帕霉素会降解（如， $\text{pH} < 7$ ，低温），接着将肝素钠的水或醇溶液应用到支架上。作为该表面修饰的扩展，可采用酰胺型化学（用碳二亚胺活化剂，如 EDC）或还原氨基化学（采用 CBAS-肝素和氰基硼氢化钠偶联）将共价的肝素连接到聚乙烯亚胺上。在另一个示例性实施方案中，如果肝素能适当的接枝到光引发剂的一部分上，它就可以被光连接到表面。在将该修饰的肝素药剂应用到共价支架表面上时，曝光可引起涂层表面的肝素交联和固定。在另一个示例性实施方案中，肝素可以与疏水性季胺盐络合，使分子溶解在有机溶剂中（如，苯扎肝素铵、肝素三（十二烷基）甲基铵）。该肝素药剂与疏水性雷帕霉素涂层相容，并且可以直接应用于表面涂层，或应用于雷帕霉素/疏水性聚合物药剂。

如上所述，注意到支架可由许多材料，包括多种金属、聚合材料和陶瓷材料形成是非常重要的。因此，可以利用多种技术固定多种药物、药剂、化合物或它们的联合。特别地，除了上面描述的聚合材料以外，也可以应用生物聚合物。生物聚合物通常被称为天然聚合物，上述描述的聚合物可以称之为合成聚合物。可利用的典型地生物聚合物，包括琼脂糖、藻酸盐、明胶、胶原和弹性硬蛋白。此外，药物、药剂或化合物可以与其它经皮传送的医疗装置如移植片和大量气囊一起使用。

除了应用抗增殖剂、和抗凝结剂外，抗炎剂也可以与其联合使用。该联合的一个例子是将抗炎剂皮质类固醇如地塞米松和抗增殖剂如雷帕霉素、克拉屈滨、长春新碱、紫杉醇或一氧化氮供体和抗凝结剂如肝素联合加入。该联合治疗可能会产生更好的治疗效果，即，与单独使用任一药剂相比，产生更少的增殖与更少的炎症、更少的增殖刺激物。传送包括将抗增殖剂、抗凝结剂和抗炎剂的支架给予受损伤的血管，产生了额外的治疗益处，限制了局部平滑肌细胞增殖的程度，减少了增殖的刺激物，即，炎症和降低凝结的效果增强了支架限制再狭窄的作用。

在本发明的另一示例性实施方案中，生长因子抑制剂或细胞因子信号转导抑制剂如 ras 抑制剂 R115777，或 P38 激酶抑制剂 RW J67657，或酪氨酸激酶抑制剂如 tyrphostin，可以联合抗增殖剂如紫

杉醇、长春新碱或雷帕霉素，通过不同的机制抑制平滑肌增殖细胞。可选择地，抗增殖剂如紫杉醇、长春新碱或雷帕霉素可以与细胞外基体合成抑制剂如卤夫酮联合。在上述情况下，通过不同机制起作用的药剂能产生协同作用，减少平滑肌细胞增殖和血管增殖。本发明也想要包括其它的两种或多种这种药物药剂的联合。如上所述，这种药物、药剂、或化合物可全身给药，经由递送导管局部给药，或药剂从支架的表面传送，或全身和局部递送联合给药。

除了利用抗增殖剂、抗炎剂和抗凝剂以外，其它的药物、药剂或化合物也可以与医疗装置一起使用。例如，免疫抑制剂可以单独或予这些其它的药物、药剂或化合物联合应用。而且基因治疗给药基质，如病毒载体内改变的基因（包括重组 DNA 核酸）和非病毒基因载体如质粒也可以经由医疗装置局部递送。此外，本发明也可以采用基于细胞的治疗。

除了上面描述的所有其它的药物、药剂或化合物，那些非常规医疗用化学剂或生物活性剂也可以与本发明联合应用。这些药剂通常指代如前药，指那些通过一种或多种机制引入活的机体后变成生物活性物质的药剂。这些机制包括加入了机体产生的化合物或由于机体产生另外的物质引起来自药剂的化合物分解。前药一般更容易被机体吸收。而且，前药也可能提供某些药物释放的另外的措施。

如上所述，雷帕霉素可以单独或与一种或多种其它的药物、药剂和/或预防下述血管损伤再狭窄的化合物联合应用。

组蛋白是细胞染色质的一部分，有助于 DNA 组装和基因转录。一些存在的组蛋白，每一个都表达净负电荷，能够与阴离子 DNA 相互制约。这些组蛋白形成受损 DNA 周围的核小体亚单位。由乙酰基转移酶和脱乙酰基转移酶通过乙酰化/脱乙酰化实现的组蛋白化学修饰和其它反应后修饰有助于调节组蛋白的形态，随后，该组蛋白易进入 DNA 而转录酶。在测试细胞中，基因转录是，至少部分是粘接到 DNA 上的组蛋白通过乙酰化平衡（转录开始）和脱乙酰化（转录结束）调节的。因此，影响乙酰化和脱乙酰化之间的平衡能最终影响基因转录，随后，作为增殖通路的细胞增殖依基因转录的显著程度而定。组蛋白脱乙酰化具有两种常规分类，RPd3-和 Hda1-样蛋白。

可以应用的其它的药物、药剂或化合物包括其它的组蛋白脱乙酰

化抑制剂，其包括曲古抑菌素 A、它的类似物、和衍生物及类似药剂。这些药剂包括短链脂肪酸，如丁酸盐、丁酸苯酯、和丙戊酸盐、异羟肟酸、如曲古抑菌素、SAHA 及其衍生物、奥沙美辛、ABHA、scriptaid、吡咯沙敏和丙稀胺、环氧酮—包含环四肽，如 trapoxins、HC-毒素、  
5 chlamydocin/联环己哌乙酯、WF-3161 和 Cyl-1 和 Cyl-2、非环氧酮—包含环四肽如 FR901228 和 apicidin、苯胺、如 MS-275 (MS-27-275)、C1-994 和其它的苯胺类似物及多种结构类物质，如 depudecin 和有机硫化合物。

曲古抑菌素 A 是组胺脱乙酰化抑制剂，它能阻滞主要存在于细胞  
10 循环中 G1 和 G2 期的肿瘤细胞的增殖。细胞循环中 G1 和 G2 期是以基因转录为特征的期。曲古抑菌素 A 的抗增殖能力和细胞循环点的阻滞特性主要是在肿瘤细胞方面以抗增殖 IC50's 处于低 nM 范围为特征 (Woo 等人., J. Med Chem, 45: 2877-2885, 2002)。此外，曲古  
15 抑菌素 A 表现出抗血管生成活性 (Deroanne 等人, Oncogene 21 (3): 427-436, 2002)。

在体内细胞培养研究中，曲古抑菌素 A 能充分抑制人冠状动脉平滑肌细胞增殖，并且抗增殖 IC50 为约 6nM。附图 51 是在细胞研究中，曲古抑菌素 A 抑制冠状动脉平滑肌细胞图。因此，局部给药曲古抑菌素 A 以基本上抑制下述血管损伤的新内膜形成是可能的。

20 如上所述，雷帕霉素是由链霉菌属吸湿性大环三烯抗生素，在美国专利 3,929,992 中描述。已经发现，雷帕霉素抑制体内血管平滑肌细胞增殖。因此，雷帕霉素可用于治疗哺乳动物的内源性血管平滑肌细胞增殖、再狭窄和血管阻塞，尤其是下述的生物性或机械性介导的血管损伤，或在易感染的情况下，哺乳动物经受的这种血管损伤。雷  
25 帕霉素起抑制血管平滑肌细胞增殖作用，不参与血管壁的内皮再形成。

雷帕霉素通过许多机制起抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。此外，雷帕霉素降低由血管损伤引起的其它作用，例如炎症。雷帕霉素的作用机制和多种功能在下面详细描述。本申请中应用的雷帕霉素将  
30 包括雷帕霉素、雷帕霉素类似物、衍生物和粘合 FKBP-12 的且具有与雷帕霉素同样的药理学特性的同类物质，如下详细描述。

响应血管成形术中释放的致有丝分裂信号，雷帕霉素通过对抗平

滑肌增殖而减少血管增殖。认为雷帕霉素起作用的主要机理是在细胞循环 G1 期后期，生长因子和细胞因子介导的平滑肌细胞增殖的抑制。然而，也已知当身给药时，雷帕霉素可阻止 T-细胞增殖和分化。这是它抗免疫抑制活性和它阻止移植物排斥的基础。

5 正在阐述引起已知的抗增殖剂雷帕霉素作用的分子学事件，其起降低新内膜增殖的数量和持续时间的作用。然而，已知雷帕霉素进入细胞并粘合在高亲和力的称之为 FKBP12 的胞质蛋白上。雷帕霉素和 FKBP12 顺次粘合并抑制磷酸肌醇 (PI)-3 酶的复合体称为“雷帕霉素的哺乳动物靶点”或 TOR。TOR 是蛋白酶，其在调节与平滑肌细胞和 T 淋  
10 巴细胞中致细胞分裂生因子和细胞因子下游信号事件中起重要作用。这些事件包括 p27、p70 s6 酶磷酸化和 4BP-1 磷酸化，其是蛋白转录中重要的调节器。

已识别雷帕霉素通过抑制新内膜增殖减少再狭窄。然而，显然雷帕霉素可以抑制再狭窄的其它主要成分，即反向重构。重构是一个过  
15 程，它的机理并不能很清楚地理解，但是它可长时间的导致鲁米那区域的外部弹性薄片的收缩和复位，在人体中通常为约三至六个月的时期。

反向或紧缩血管重构可以用血管造影术测量损害部位再狭窄的百分比直径来确定，该部位没有支架妨碍此过程。如果后期腔损失在内  
20 损害不存在，可以推断反向重构已经得到抑制。另一种测量重构度的方法包括使用血管内超声 (IVUS) 检测内损害外弹性薄片区域。血管内超声是指外弹性薄片和血管腔可成像的技术。从操作后时间点到随后的四个月和十二个月，支架近端的和远端的外弹性薄片的改变反映出重构改变。

25 雷帕霉素对重构发挥作用的证据来自人类用雷帕霉素涂覆的支架研究，其显示出非常低的内损害和内支架再狭窄度。内损害参数通常在支架两侧约五毫米处测量，即最近端和远端。因为支架并不能控制这些仍受气囊扩张影响区域的重构，可以推断雷帕霉素阻止了血管重构。

30 下面表 1 数据证实雷帕霉素治疗组内损害直径狭窄的百分比保持低，甚至达到十二个月。因此，这些结果支持雷帕霉素降低重构的假设。

接受雷帕霉素涂层支架的患者中血管造影内损害直径狭窄百分比  
(%平均 ± SD 和 “n=” )

涂层组	放置后	之后 4-6 个月	之后 12 个月
巴西	10.6 ± 5.7 (30)	13.6 ± 8.6 (30)	22.3 ± 7.2 (15)
荷兰	14.7 ± 8.8	22.4 ± 6.4	

表 1.0

- 5 支持雷帕霉素反向重构减少的另外证据来自由 first-in-man 临床方案获得的血管内超声数据，如下述表 2 所列

接受雷帕霉素涂层的支架的患者中匹配的 IVUS 数据

IVUS 参数	放置后 (n=)	之后 4-6 个月 (n=)	之后 12 个月 (n=)
平均邻近的血管面积 (mm <sup>2</sup> )	16.53 ± 3.53 (27)	16.31 ± 4.36 (28)	13.96 ± 2.26 (13)
平均远端血管面积 (mm <sup>2</sup> )	13.12 ± 3.68 (26)	13.53 ± 4.17 (26)	12.49 ± 3.25 (14)

表 2.0

- 10 数据表明近端或远端的血管面积具有最小的损失，该损失表明用雷帕霉素涂层支架治疗的血管存在反向重构的抑制。

不同于支架自身，血管重构不存在有效溶液的问题。因此，雷帕霉素可代表控制血管重构现象的生物方法。

- 15 假设雷帕霉素以某些方式作用减少反向重构。雷帕霉素通过特定的阻滞血管壁成纤维细胞的增殖以应答损伤，它可减少血管瘢痕组织止的形成。雷帕霉素也可以影响参与胶原形成或代谢的关键性蛋白的转录。

本文应用的雷帕霉素包括雷帕霉素和所有类似物、衍生物和粘合 FKBP-12 且具有与雷帕霉素同样药理学特性的同类物质。

- 20 在优选的实施方案中，雷帕霉素通过局部给药装置递送以控制气

- 囊 血管成形术后动脉段的反向重构，其是减少或预防再狭窄的一种方式。虽然任意的给药装置都可以使用，优选的给药装置包括含有溶出或释放雷帕霉素的涂层或鞘的给药装置。该装置的递送系统可包括局部扩散导管，其能由给药人员以控释速率给药雷帕霉素。在另一优选实施方案中，需要采用注射。

雷帕霉素可采用口服剂型或慢性注射用贮存形式或药片全身给药，递送雷帕霉素从约七天到四十五天的时间段以获得足够抑制反向重构的血管组织水平。当在选择性带有或不带有支架的血管成形术七天前给药，采用这样的治疗减少或预防再狭窄。

- 10 从猪和兔子模型得到的数据表明，雷帕霉素以剂量范围（350 - 430ug/15-18mm 冠状支架）从非侵蚀性聚合物支架涂层中释放进入血管壁对新内膜产生最大值 50% 至 55% 重量百分比减少，如下面表 3 所列。如下面表 4 所示，在猪模型中，这种减少最大值在约二十八到三十天，具体地，不能持续九十到一百天。

- 15 使用雷帕霉素涂层支架的动物试验  
值为平均值 ± 平均值的标准误差

研究	持续 时间	支架 <sup>1</sup>	雷帕 霉素	N	新内膜面积 (mm <sup>2</sup> )	% 改变来自从	
						聚 合 物	金属
猪							
98009	14 天	金属		8	2.04 ± 0.17		
		1X + 雷帕霉素	153 μg	8	1.66 ± 0.17*	-42%	-19%
		1X+TC300+雷帕霉素	155 μg	8	1.51 ± 0.19*	-47%	-26%
99005	28 天	金属		10	2.29 ± 0.21		
				9	3.91 ± 0.60 **		
		1X+TC30+雷帕霉素	130 μg	8	2.81 ± 0.34		+23%
		1X+TC100+雷帕霉素	120 μg	9	2.62 ± 0.21		+14%

99006	28 天	金属		12	$4.57 \pm 0.46$		
		EVA/BMA3X		12	$5.02 \pm 0.62$		+10%
		1X+雷帕霉素	125 $\mu\text{g}$	11	$2.84 \pm 0.31^*$ **	-43%	-38%
		3X+雷帕霉素	430 $\mu\text{g}$	12	$3.06 \pm 0.17^*$ **	-39%	-33%
		3X+雷帕霉素	157 $\mu\text{g}$	12	$2.77 \pm 0.41^*$ **	-45%	-39%
99011	28 天	金属		11	$3.09 \pm 0.27$		
				11	$4.52 \pm 0.37$		
		1X+雷帕霉素	189 $\mu\text{g}$	14	$3.05 \pm 0.35$		-1%
		3X+雷帕霉素/地塞 米松	182/36 3 $\mu\text{g}$	14	$2.72 \pm 0.71$		-12%
99021	60 天	金属		12	$2.41 \pm 0.25$		
		1X+雷帕霉素	181 $\mu\text{g}$	12	$2.95 \pm 0.38$		+38%
99034	28 天	金属		8	$5.24 \pm 0.58$		
		1X+雷帕霉素	186 $\mu\text{g}$	8	$2.47 \pm 0.33^{**}$		-53%
		3X+雷帕霉素/地塞 米松	185/36 9 $\mu\text{g}$	6	$2.42 \pm 0.64^{**}$		-54%
20001	28 天	金属		6	$1.81 \pm 0.09$		
		1X+雷帕霉素	172 $\mu\text{g}$	5	$1.66 \pm 0.44$		-8%
20007		金属		9	$2.94 \pm 0.43$		
	30 天	1XTC+雷帕霉素	155 $\mu\text{g}$	10	$1.40 \pm 0.11^*$		-52%

兔子							
99019	28天	金属		8	1.20 ± 0.07		
		EVA/BMA1X		10	1.26 ± 0.16		+5%
		1X+雷帕霉素	64 μg	9	0.92 ± 0.14	-27%	-23%
		1X+雷帕霉素	196 μg	10	0.66 ± 0.12* **	-48%	-45%
99020	28天	金属		12	1.18 ± 0.10		
		EVA/BMA 1X+雷帕 霉素	197 μg	8	0.81 ± 0.16		-32%

<sup>1</sup> 支架命名法: EVA/BMA 1X, 2X 和 3X 分别表示大约 500μg, 1000μg 和 1500μg 总量 (聚合物+药物)。TC, 30μg、100μg 或 300μg 表层, 不含药物 BMA; 二相性的; 雷帕霉素在 EVA/BMA 中的 2X1X 层插入不含药物的 100μg BMA 层。<sup>2</sup> 0.25mg/kg/d × 14d 通过在支架移植前载入剂量 0.5 mg/kg/d × 3d 而获得。

\*p<0.05 从 EVA/BMA 中。 \*\*p<0.05 从金属中

\*炎症计分: (0 = 基本不涉及内膜; 1=<25%涉及内膜; 2 =>25%涉及内膜; 3=>50%涉及内膜)

表 3.0

10 使用雷帕霉素涂层支架的 180 天猪试验  
值为平均值 ± 平均 SD



研究	持续 时间	支架 <sup>1</sup>	雷帕 霉素	N	新内膜面积 (mm <sup>2</sup> )	%改变来自		炎症 score #
						聚 合 物	金 属	
20007	3 天	金属		10	0.38 ± 0.06			1.05 ± 0.06
(ETP-2- 002233-P)		1XTC + 雷帕 霉素	155 μg	10	0.29 ± 0.33		-24%	1.08 ± 0.04
	30 天	金属		9	2.94 ± 0.43			0.11 ± 0.08
		1XTC + 雷帕 霉素	155 μg	10	1.40 ± 0.11*		-52%*	0.25 ± 0.10
	90 天	金属		10	3.45 ± 0.34			0.20 ± 0.08
		1XTC + 雷帕 霉素	155 μg	10	3.03 ± 0.29		-12%	0.80 ± 0.23
		1X + 雷帕霉 素	171 μg	10	2.86 ± 0.35		-17%	0.60 ± 0.23
	180 天	金属		10	3.65 ± 0.39			0.65 ± 0.21
		1XTC + 雷帕 霉素	155 μg	10	3.34 ± 0.31		-8%	1.50 ± 0.34
		1X + 雷帕霉 素	171 μg	10	3.87 ± 0.28		+6%	1.68 ± 0.37

表 4.0

至于支架内新内膜增殖减少的值和持续时间，与上述列出的动物血管壁相比，从非侵蚀性聚合物支架涂层释放进入人体血管壁的雷帕

霉素产生优良的效果。

如上所述，基于新内膜减少的数量和持续时间，植入用雷帕霉素涂层支架的人的新内膜增殖显示出远比动物模型中观察的更显著的减少，其中的支架包括与采用同样聚合基体的动物模型中同样剂量范围的雷帕霉素。采用血管成形术和血管内超声检测，人体对雷帕霉素的临床反应显示出内支架新内膜增殖基本上全部消失。这些结果持续至少一年，如下面表 5 所列。

使用雷帕霉素涂层支架治疗的患者 (N=45 名患者)

效力程度	西罗莫司 FIM (N=45 名患者, 45 处病变)	95 % 置信区间
操作成功 (QCA)	100% (45/45)	[92.1%, 100.0%]
4 个月支架内直径狭窄 (%)		
平均值 ± SD (N)	4.8 % ± 6.1% (30)	[2.6%, 7.0%]
范围 (最小, 最大)	(-8.2%, 14.9%)	
6 个月支架内直径狭窄 (%)		
平均值 ± SD (N)	8.9% ± 7.6% (13)	[4.8%, 13.0%]
范围 (最小, 最大)	(-2.9%, 20.4%)	
12 个月支架内直径狭窄 (%)		
平均值 ± SD (N)	8.9% ± 6.1% (15)	[5.8%, 12.0%]
范围 (最小, 最大)	(-3.0%, 22.0%)	
4 个月内支架后期损失		
平均值 ± SD (N)	0.00 ± 0.29 (30)	[-0.10, 0.10]
范围 (最小, 最大)	(-0.51, 0.45)	
6 个月内支架后期损失		
平均值 ± SD (N)	0.25 ± 0.27 (13)	[0.10, 0.39]
范围 (最小, 最大)	(-0.51, 0.91)	
12 个月内支架后期损失		
平均值 ± SD (N)	0.11 ± 0.36 (15)	[-0.08, 0.29]
范围 (最小, 最大)	(-0.51, 0.82)	
4 个月阻塞体积 (%) (IVUS)		
平均 ± SD (N)	10.48% ±	[9.45%, 11.51%]

	2.78% (28)	
范围 (最小, 最大)	(4.60%, 16.35%)	
6 个月阻塞体积 (%) (IVUS)		
平均 ± SD (N)	7.22% ± 4.60% (13)	[4.72%, 9.72%]
范围 (最小, 最大)	(3.82%, 19.88%)	
12 个月阻塞体积 (%) (IVUS)		
平均 ± SD (N)	2.11% ± 5.28% (15)	[0.00%, 4.78%]
范围 (最小, 最大)	(0.00%, 19.89%)	
6 个月靶点损伤血管的再形成 (TLR)	0.0% (0/30)	[0.0%, 9.5%]
12 个月靶点损伤血管的再形成 (TLR)	0.0% (0/15)	[0.0%, 18.1%]

QCA = 定量冠状造影术

SD = 标准偏差

IVUS = 血管内超声

表 5.0

5 当从支架递送药物时，雷帕霉素在人体中产生了意想不到的益处，引起支架内新内膜增殖的深度减少，持续至少一年。人体中这种益处的幅度和持续时间从动物模型数据中是无法预测得到的。本申请中应用的雷帕霉素包括雷帕霉素和所有的类似物、衍生物和能粘合 FKBP12 和与雷帕霉素具有同样药理性质的同类物质。

10 这些结果应归于许多因素。例如，相对于血管成形术动物模型的病生理，人体内雷帕霉素的功效应归于它对人体血管损伤病生理作用机制更强的灵敏性。此外，应用于支架和聚合物涂层以控制药物释放的剂量组合对药物的功效很重要。

15 如上所述，雷帕霉素应答血管成形术损伤过程中发出的致有丝分裂的信号，通过抑制平滑肌增殖而减少血管增殖。而且，已知当全身给药时，雷帕霉素阻止 T-细胞增殖和分化。也已经确定，当以低剂量从支架递送持续一段时间后（约二到六周），雷帕霉素在血管壁发挥局部炎症作用。局部抗炎益处具有重要的意义，是意想不到的。与平

滑肌抗增殖效果结合，雷帕霉素的该双重方式作用是它具有特殊功效的原因。

因此，从局部装置平台递送的雷帕霉素通过抗炎和抗平滑肌增殖作用减少了新内膜增殖。本申请应用的雷帕霉素是指雷帕霉素和所有的类似物、衍生物和能粘合 FKBP12 和与雷帕霉素具有同样药理性质的同类物质。局部装置平台包括支架涂层、支架鞘、移植物和局部药物输注导管或多孔气囊或任意其它合适的可用于原位)或局部递送药物、药剂或化合物的工具。

从试验中得出的数据可明显看出雷帕霉素的抗炎作用，如表 6 所示，其中对从支架传送的雷帕霉素和从支架传送的地塞米松进行比较。地塞米松是一种有效的甾体抗炎药物，作为标准参考。尽管地塞米松能减少炎症瘢痕，但是在减少炎症瘢痕方面，雷帕霉素远比地塞米松更加有效。而且，和地塞米松不同，雷帕霉素能明显地减少新内膜增殖。

雷帕霉素组 Rap	N=	新内膜面积 (mm <sup>2</sup> )	%再狭窄 面积	炎症 score
未涂覆	8	5.24 ± 1.65	54 ± 19	0.97 ± 1.00
地塞米松 (Dex)	8	4.31 ± 3.02	45 ± 31	0.39 ± 0.24
雷帕霉素 (Rap)	7	2.47 ± 0.94*	26 ± 10*	0.13 ± 0.19*
Rap + Dex	6	2.42 ± 1.58*	26 ± 18*	0.17 ± 0.30*

表 6.0

也已经发现，当从支架递送时，雷帕霉素能降低血管组织细胞因子水平。附图 1 中的数据表明雷帕霉素在降低血管壁单核细胞趋化性蛋白 (MCP-1) 方面非常有效。MCP-1 是一种在血管损伤过程中能起作用的致炎/趋化因子的例子。MCP-1 的减少表明雷帕霉素在减少致炎介质的表达方面和局部支架传送的雷帕霉素的抗炎效果方面具有有益的效果，已识别，应答损伤的血管炎症是新内膜增殖发展的主要贡献者。

由于雷帕霉素显示出能抑制血管中的炎症事件，据信，这将有助于解释雷帕霉素在抑制新内膜方面的预想不到的优越性。

如上所述，雷帕霉素于多种水平作用产生想要的效果，如阻止 T 细胞增殖、抑制反向重构、减少炎症、阻止平滑肌细胞增殖。虽然这些功能确切的机制不是非常清楚，但可叙述已经确定的机制。

研究表明，雷帕霉素通过阻断细胞循环而阻滞平滑肌细胞增殖是降低新内膜增殖的有效策略。从接受支架局部给药雷帕霉素的患者中观察到后腔体损失和新内膜血小板体积的令人关注的和持续的减少。本发明详述了在不产生毒性的条件下，雷帕霉素及另外的方法抑制细胞循环和减少新内膜增殖的机制。

细胞循环严格控制着调节细胞复制过程的事件的生化级联。当细胞受到适当的生长因子刺激，它们从细胞循环的 G<sub>0</sub> 期（静止期）进入 G<sub>1</sub> 期。相对于在细胞循环后期即就是 S、G<sub>2</sub> 或 M 期产生的治疗，在 DNA 复制（S 期）前，G<sub>1</sub> 期细胞循环的选择性抑制可提供细胞保护和细胞活力的治疗益处，该细胞保护和细胞活力是指保持抗增殖功效。

因此，体内血管和其它的导管内膜增殖的抑制可采用那些在细胞循环 G<sub>1</sub> 期选择性作用的细胞循环抑制剂获得。这些细胞循环 G<sub>1</sub> 期抑制剂可以是小分子、肽、蛋白、寡核苷酸或 DNA 序列。更具体的，这些药物或药剂包括参与 G<sub>1</sub> 期细胞循环进程的周期素依赖性蛋白激酶（cdk's），特别是 cdk2 和 cdk4。

在细胞循环 G<sub>1</sub> 期起选择性作用的药物、药剂和化合物包括小分子，如已经发现可通过拮抗周期素依赖性蛋白激酶抑制 G<sub>1</sub> 期后期细胞循环的 flavopiridol 和它的结构类似物。也可以采用称为 P27 的促进内源性酶抑制蛋白 KIP 的治疗剂，有时指 P27<sup>kip1</sup>，它能选择性抑制周期素依赖性蛋白激酶。其包括能阻断 P27 降解或促进 P27 细胞内产物的小分子、肽、和蛋白，包括能转染基因产生 P27 的基因载体。癌基因抑活药和相关的通过抑制蛋白激酶而阻断细胞循环的小分子物质也可以应用。也可以应用蛋白激酶抑制剂，包括 tyrphostins 类，该类物质能应答广范围的生长因子如 PDGF 和 FGF，从而选择性抑制蛋白激酶以拮抗平滑肌的信号转导。

上述讨论的任意药物、药剂或化合物都可以全身给药，如口服、静脉、肌内、皮下、鼻内或真皮内给药，或局部给药，如支架涂层、支架覆盖、或局部递送给药。此外，为了保持药物或药剂与靶点组织从三天到八天长时间的接触，上述讨论的药物或药剂也可以制成快速释放或缓慢释放剂型。

如上所述，雷帕霉素和 FKPB12 的复合物粘合并抑制磷酸肌醇（PI）-3 酶，该酶被称为哺乳动物的雷帕霉素或 TOR 的靶点。TOR 催化

活性的拮抗剂，既作为活性位点抑制剂，又作为异位效应物起作用，异位效应物即就是变构调节的抑制剂，改拮抗剂能模拟雷帕霉素的作用，但是不需要 FKBP12。TOR 直接抑制剂的可能益处包括比较好的渗透性和比较好的物理/化学稳定性。此外，其它可能的益处包括较大的选择性和作用的专一性应归于存在于不同的组织中的 TOR 的一个或多个亚型拮抗剂的专一性，并且，下游效应的可能的光谱导致大的药物功效和/或安全性。

抑制剂可以是小的有机分子（约  $mw < 1000$ ），其是合成的或得自天然的产品。渥曼青霉素可以是抑制这类蛋白的功能的药剂。它也可以是肽或寡核苷酸序列。抑制剂可以全身（口服、静脉、肌内、皮下、鼻内或真皮内）或局部（支架涂层、支架覆盖、或局部给药导管）给药。例如，抑制剂可以从非侵蚀性聚合支架涂层释放入人体血管壁。此外，为了保持雷帕霉素或其它的药物、或药剂或化合物与靶点组织从三天到八天长时间的接触，抑制剂也可以制成快速释放或缓慢释放的剂型。

如前所述，植入连接气囊血管成形术的动脉支架在治疗急性导管闭合方面是非常有效的，并降低了再狭窄的危险。血管内超声研究（Mintz 等，1996）提出冠状支架能有效地阻止导管收缩，并且支架移植后大部分的后鲁米那损失应归于血小板生长，可能涉及新内膜增殖。冠状支架后的后期苯巴比妥损失比观察到的标准气囊血管成形术后后期苯巴比妥损失高几乎两倍。因而，由于支架阻止了至少一部分再狭窄过程，药物、药剂或化合物的应用阻止了炎症和增殖，或通过多种机制阻止增殖，与支架结合可提供对血管成形术后再狭窄的最有效的治疗。

此外，胰岛素依赖型糖尿病患者接受胰岛素溶出血管装置，如支架，比相对应的他们的正常的或非胰岛素依赖型患者相比，呈现出较高的再狭窄发生率。因此，药物联合是有益的。

从支架局部传送的药物、药剂或化合物局具有下述优点，即就是，阻止血管回缩，经由台架重构作用于支架和药物、药剂或化合物，且阻止新内膜增殖多种组分。该局部传送药物、药剂或化合物到移植的冠状动脉也可产生另外的治疗益处。例如，将获得比全身给药更高的组织浓度、减少全身毒性、单独给药且方便给药。药物治疗的另一个

益处是降低了治疗化合物的剂量，因而限制了它们的毒性，仍然实现了减少再狭窄。

5 由于雷帕霉素和曲古抑菌素 A 通过不同的作用机理产生影响细胞增殖的作用，这些药剂当结合医疗装置如药物溶出支架时，有可能通过不同的多种机制下调平滑肌和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖）而加强每种其它药物的抗再狭窄活性。曲古抑菌素 A 强化雷帕霉素的抗增殖活性可转化为增强下述在血管的再形成中或其它的手术操作中血管损伤的抗再狭窄功效，并降低各药物的需要量以获得抗再狭窄效果。

10 采用这里描述的任意技术或材料可将曲古抑菌素 A 固定在这里描述的任一医疗装置上。例如，曲古抑菌素 A 可以固定在含有或不含有聚合物的支架上，或经由导管为基础的给药系统局部给药。曲古抑菌素 A 可基本上阻断新内膜形成，该阻断是通过将基本上完成和有效的阻断人冠状动脉平滑肌细胞增殖的效力应用于局部血管实现的。雷帕霉素和曲古抑菌素 A，也可以是在它药理学范围内的其它药剂的联合，  
15 表明了一种新治疗联合，与雷帕霉素单独相比，其可更加有效地阻止再狭窄/新内膜增厚。而且，与雷帕霉素加上曲古抑菌素 A 的单独加成效果相比，不同剂量的联合可导致新内膜抑制的额外的增加。雷帕霉素和曲古抑菌素 A 的联合对其它的心血管疾病如易损动脉粥样硬化性斑块也很有效。

20 在另一个实施方案中，雷帕霉素可以与麦考酚酸联合使用。象雷帕霉素一样，麦考酚酸是抗生素、抗炎剂和免疫抑制剂。如上所述，雷帕霉素通过抑制雷帕霉素的哺乳动物靶点来在细胞周期的 G1 期阻抑细胞。雷帕霉素对雷帕霉素的哺乳动物靶点的下游效应阻断与蛋白激酶有关的细胞周期的随后活动。相反，麦考酚酸通过抑制一磷酸肌苷  
25 脱氢酶（嘌呤生物合成所需的酶）抑制细胞周期 S 期的细胞增殖。除了其免疫抑制和抗炎作用以外，雷帕霉素与麦考酚酸都是人冠状动脉平滑肌细胞增殖的有效抑制剂。

30 因为雷帕霉素与麦考酚酸是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖。

参考图 52，其以图解表示依据本发明，在用 2% 胎牛血清刺激的

非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的麦考酚酸的抗增殖活性。多个曲线代表 0-1000 纳摩尔浓度的不同麦考酚酸浓度。如图 52 所示，向用雷帕霉素处理的细胞中加入麦考酚酸使得抗增殖雷帕霉素剂量反应曲线左移和上移，表明了麦考酚酸增强了雷帕霉素在冠状动脉平滑肌中的抗增殖活性。在冠状动脉平滑肌中观察到的该增强作用优选转化为在血管损伤后的抗再狭窄功效的提高，并降低药物的需要量以获得抗再狭窄效果。

图 53 以图解表示，在猪药动学试验中，雷帕霉素从雷帕霉素、麦考酚酸与聚合物的组合中的体内释放动力学。在该试验中，将雷帕霉素与麦考酚酸掺入到 EVA/BMA 聚合物基本涂层中。基本涂层的总重量是 600 微克，雷帕霉素与麦考酚酸分别占基本涂层重量的 30%（180 微克雷帕霉素、180 微克麦考酚酸和 240 微克 EVA/BMA）。曲线 5302 代表当没有使用顶部涂层时雷帕霉素从基本涂层中的释放。曲线 5304 代表当使用 100 微克 BMA 顶部涂层时雷帕霉素从基本涂层中的释放。曲线 5306 代表当使用 200 微克 BMA 顶部涂层时雷帕霉素从基本涂层中的释放。该 BMA 顶部涂层减慢了雷帕霉素从基本涂层中的释放，这提供了更强的药物释放控制的机制。

图 54 以图解表示，在猪药动学试验中，麦考酚酸从雷帕霉素、麦考酚酸与聚合物的组合中的体内释放动力学。在该试验中，将雷帕霉素与麦考酚酸掺入到 EVA/BMA 聚合物基本涂层中。基本涂层的总重量是 600 微克，雷帕霉素与麦考酚酸分别占基本涂层重量的 30%（180 微克雷帕霉素、180 微克麦考酚酸和 240 微克 EVA/BMA）。曲线 5402 代表当没有使用顶部涂层时麦考酚酸从基本涂层中的释放。曲线 5404 代表当使用 100 微克 BMA 顶部涂层时麦考酚酸从基本涂层中的释放。曲线 5406 代表当使用 200 微克 BMA 顶部涂层时麦考酚酸从基本涂层中的释放。该 BMA 顶部涂层减慢了麦考酚酸从基本涂层中的释放，这提供了更强的药物释放控制的机制。然而，在比雷帕霉素短的时间，麦考酚酸溶出更完全。

图 55 以图解表示，雷帕霉素从雷帕霉素与麦考酚酸的组合中的体外释放动力学。在该试验中，将雷帕霉素与麦考酚酸掺入到 EVA/BMA 聚合物基本涂层中。基本涂层的总重量是 600 微克，雷帕霉素与麦考酚酸分别占基本涂层重量的 30%（180 微克雷帕霉素、180 微克麦考



酚酸和 240 微克 EVA/BMA)。对于每种涂层,该试验进行两次。曲线 5502 代表当没有使用顶部涂层时雷帕霉素从基本涂层中的释放。曲线 5504 代表当使用 100 微克 BMA 顶部涂层时雷帕霉素从基本涂层中的释放。曲线 5506 代表当使用 200 微克 BMA 顶部涂层时雷帕霉素从基本涂层中的释放。在体外试验中,该 BMA 顶部涂层减慢了雷帕霉素从基本涂层中的释放;然而,释放速度比在体内试验中更快。

图 56 以图解表示,在猪药动力学试验中,雷帕霉素与麦考酚酸的体内释放动力学。在该试验中,将雷帕霉素与麦考酚酸掺入到具有 PVDF 顶部涂层的 PVDF 聚合物基本涂层中。基本涂层的总重量是 600 微克,雷帕霉素与麦考酚酸分别占基本涂层重量的 30%。顶部涂层是 200 微克。曲线 5602 代表麦考酚酸的释放速度,而曲线 5604 代表雷帕霉素的释放速度。从该图中可以很容易看出,雷帕霉素的释放速度比麦考酚酸慢,这与用 EVA/BMA 基本涂层与 BMA 顶部涂层获得的结果一致。然而,具有 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA 基本涂层似乎减慢了释放速度,由此与 PVDF 基本涂层和 PVDF 顶部涂层,提供了对释放速度或溶出速度的更好控制。

在另一个示例性实施方案中,雷帕霉素可以与克拉屈滨联合使用。克拉屈滨(2-氯脱氧腺苷或 2-CdA)是嘌呤核苷腺苷的 2-氯-2'-脱氧衍生物。克拉屈滨抗腺苷脱氨酶的降解作用,腺苷脱氨酶是在大部分细胞中发现的两种细胞内腺苷核苷酸调控酶当中的一种。另一种酶 5'-核苷酸酶以不同量存在于不同细胞类型中(Carson 等,1983)。在开始被细胞内酶脱氧胞苷激酶磷酸化成其一磷酸酯衍生物以后,2-CdA 转化成 5'-三磷酸酯(2-CdATP)其积聚水平可以比正常 dATP 水平大 50 倍。因此,在含有高的脱氧胞苷激酶与 5'-核苷酸酶的比例(>0.04)的细胞例如白细胞中,2-CdA 及其随后的代谢物往往以药理浓度积聚(Carson 等,1983)。已知在迅速分裂的细胞中,这样高水平的三磷酸核苷抑制核糖核苷酸还原酶,由此阻止了 DNA 合成所需的脱氧核苷酸的合成。

在静息细胞中,2-CdATP 掺入 DNA 内,导致单链断裂。DNA 断裂导致聚(ADP-核糖)被激活,这又导致 NAD、ATP 耗尽以及细胞代谢被打断(Carson 等人,1986;Seto 等人,1985)进一步激活  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -依赖性核酸内切酶导致被损害的 DNA 裂解成片段,带来程序化细胞死亡(细

胞凋亡)。因此, 2-CdA 可能对静息和分裂细胞都有细胞毒性(Beutler, 1992)。克拉屈滨已在已知在伴随再狭窄的炎性过程中起作用的其它细胞类型中表现出了活性。此外, 本文给出的数据表明, 克拉屈滨也具有抑制平滑肌细胞增殖的作用, 这是克拉屈滨的以前未知的作用(参见克拉屈滨实施例)。因此, 克拉屈滨可具有治疗作用的独特谱, 包括防止已知在动脉损伤和炎症部位发生的白细胞积聚以及防止由于血管成形术和支架植入所导致的平滑肌增生。

#### 克拉屈滨实施例

为了评价克拉屈滨阻止细胞增殖的能力, 将人平滑肌或内皮细胞(Clonetics, Walkersville, MD)以 2000 个细胞/cm<sup>2</sup> 的密度接种在 12-孔平板的每个孔中, 用含有 5% 胎牛血清(FCS)的 1.5 ml 生长培养基培养, 24 小时后, 替换生长培养基, 以一式三份孔加入含有 10 ng/ml 血小板衍生生长因子 AB (PDGF AB; LIFE Technologies)以及不同浓度的克拉屈滨(0.001 - 10,000 nM)的新鲜培养基。3 天后, 用含有克拉屈滨的新鲜培养基替换培养基。在第 6 天, 通过用胰蛋白酶处理来让细胞脱离, 获得了细胞悬浮液, 轻微离心成沉淀, 然后使用 Neubauer 血细胞计系统手动计数。通过台盼蓝排除法评价细胞生存力。

表 7 提供了不同测试浓度的克拉屈滨对培养物中人平滑肌和内皮细胞的抑制百分比。在该模型系统中, 克拉屈滨产生了与浓度有关的平滑肌或内皮细胞增殖的下降。对于平滑肌细胞和内皮细胞生长的抑制, IC<sub>50</sub> 值(使增殖降至载体处理的细胞数目的 50% 所需要的浓度)分别为 23 纳摩尔和 40 纳摩尔。因此, 克拉屈滨作为平滑肌细胞抑制剂的效力是其作为内皮细胞抑制剂的效力的大约 2 倍。两个 IC<sub>50</sub> 值都在所报道的克拉屈滨对人单核细胞(Carrera 等, J. Clin. Invest. 86:1480-1488, 1990)正常骨髓、淋巴和成淋巴细胞系(Carson, D. A. 等人, Blood 62: 737-743, 1983)的抑制浓度的范围内。因此, 已知克拉屈滨有效抑制外周白血病血细胞增殖和骨髓细胞的浓度对于抑制血管平滑肌和内皮细胞也是有效的。克拉屈滨可在治疗上用于抑制伴随支架植入的邻近平滑肌细胞增殖。

表 7. 用克拉屈滨抑制人血管细胞增殖

克拉屈滨 (nM)		对照	载体	0.001	0.01	0.1	1	10	100	1000	10,000
SMC	100	108	-	104	86	85	54	58	12	-4	
EC	100	100	100	90	79	75	59	57	35	10	

值代表 PDGF 刺激的细胞数目增加的百分比。每个 % 是一式三份测定的平均值。SMC, 平滑肌细胞; EC, 内皮细胞。

克拉屈滨或 2-氯脱氧腺苷是嘌呤代谢物前药, 其经历细胞内磷酸化和进入增殖细胞的 DNA 内。这导致 DNA 链断裂并抑制 DNA 合成。克拉屈滨能够在 G1/S 期阻抑细胞。因此, 克拉屈滨有可能抑制再血管化手术后的血管平滑肌细胞增殖和抑制炎性细胞功能。

图 58 以图解表示, 在用 2% 胎牛血清刺激的非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中, 克拉屈滨的抗增殖活性。如图所示, 克拉屈滨完全抑制人冠状动脉平滑肌细胞增殖并且具有约 241 纳摩尔的抗增殖 IC50。因此, 局部递送的克拉屈滨自身可显著抑制血管损伤后的新内膜形成。

因为雷帕霉素与克拉屈滨是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用, 所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时, 这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性, 方式是通过多种不同的机理, 下调平滑肌和免疫细胞增殖。在非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞试验中, 向用雷帕霉素处理的细胞中加入克拉屈滨使得抗增殖雷帕霉素剂量反应曲线左移和上移, 表明了克拉屈滨增强了雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性。雷帕霉素与克拉屈滨的组合可用于增强血管损伤后的抗再狭窄功效, 并降低药剂的需要量以获得抗再狭窄效果。该组合可以与抗单一药物治疗例如雷帕霉素或紫杉醇涂层的支架的分组患者特别相关。

图 57 以图解表示, 在用 2% 胎牛血清刺激的非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中, 雷帕霉素与不同浓度的克拉屈滨的抗增殖活性。多个曲线代表 0-900 纳摩尔浓度的不同克拉屈滨浓度。如图 57 所示, 向单独用雷帕霉素处理的细胞中加入克拉屈滨增加了单独的雷帕霉素的抑制百分比。曲线 5702 代表单独的雷帕霉素的反应。曲线 5704 代表与 56.25 纳摩尔浓度的克拉屈滨组合的雷帕霉素的反应。曲线 5706

代表与 112.5 纳摩尔浓度的克拉屈滨组合的雷帕霉素的反应。曲线 5708 代表与 225 纳摩尔浓度的克拉屈滨组合的雷帕霉素的反应。曲线 5710 代表与 450 纳摩尔浓度的克拉屈滨组合的雷帕霉素的反应。曲线 5712 代表与 900 纳摩尔浓度的克拉屈滨组合的雷帕霉素的反应。如图 5 所示，随着克拉屈滨剂量的增加，抑制百分比也显著增加。

图 59 以图解表示，在室温克拉屈滨从未灭菌的克拉屈滨涂层中的体外释放动力学，其中该克拉屈滨涂层是在加到 25% 乙醇/水释放介质内的 PVDF/HFP 基本涂层中。基本涂层包含一定比例 (85/15) 的 PVDF/HFP 和克拉屈滨。顶部涂层也包含比例为 85/15 的 PDVF 和 HFP，但是不含克拉屈滨。曲线 5902 代表克拉屈滨的释放动力学，其中基本涂层重量为 600 微克 (180 微克克拉屈滨)。曲线 5904 代表克拉屈滨的释放动力学，其中基本涂层重量为 1800 微克 (540 微克克拉屈滨)。曲线 5906 代表克拉屈滨的释放动力学，其中基本涂层重量为 600 微克 (180 微克克拉屈滨)，并且顶部涂层重量为 100 微克。曲线 5908 代表克拉屈滨的释放动力学，其中基本涂层重量为 1800 微克 (540 微克克拉屈滨)，并且顶部涂层重量为 300 微克。曲线 5910 代表克拉屈滨的释放动力学，其中基本涂层重量为 600 微克 (180 微克克拉屈滨)，并且顶部涂层重量为 300 微克。从不同曲线可以看出，顶部涂层重量或厚度增加导致克拉屈滨从涂层中的释放速度下降。

图 60 以图解表示，在室温克拉屈滨从灭菌的 PVDF/HFP 涂层中的体外释放动力学，其中该 PVDF/HFP 涂层是在 25% 乙醇/水释放介质内。曲线 6002 代表释放动力学，其中没有使用顶部涂层，而曲线 6004 代表释放动力学，其中使用了顶部涂层。从图中可以看出，三倍顶部涂层导致克拉屈滨释放速度显著下降。

图 61 以图解表示克拉屈滨从在 Bx Velocity® 支架上的聚合涂层中的体内释放动力学，其中该支架得自 Cordis Corporation，并且植入 Yorkshire 猪体内。基本涂层层包含比例为 85/15 的 PDVF 和 HFP 和克拉屈滨，总重量为 1800 微克 (克拉屈滨占总重量的 30%)。顶部涂层包含比例为 85/15 的 PDVF/HFP，但是不含克拉屈滨。顶部涂层的总重量为 300 微克。从曲线 6102 中可以看出，在第 1 天后，克拉屈滨溶出水平显著下降。

图 62 以图解表示，在猪药动力学试验中，雷帕霉素从雷帕霉素、克

拉屈滨与聚合物的组合中的体内释放动力学。在该试验中，将雷帕霉素与克拉屈滨掺入到 EVA/BMA (50/50) 聚合基本涂层内。将基本涂层施加到 Bx Velocity® 支架上并且植入 Yorkshire 猪体内。曲线 6202 代表雷帕霉素从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层包含 180 微克雷帕霉素、180 微克克拉屈滨和 240 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。曲线 6204 代表雷帕霉素从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层包含 120 微克雷帕霉素、120 微克克拉屈滨和 360 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。曲线 6206 代表雷帕霉素从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层包含 180 微克雷帕霉素、90 微克克拉屈滨和 330 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。雷帕霉素从聚合涂层中的释放速度基本上彼此类似。

图 63 以图解表示，在猪药动学试验中，克拉屈滨从雷帕霉素、克拉屈滨与聚合物的组合中的体内释放动力学。在该试验中，将雷帕霉素与克拉屈滨掺入到 EVA/BMA 聚合基本涂层内。将基本涂层施加到 Bx Velocity® 支架上并且植入 Yorkshire 猪体内。曲线 6302 代表瑞克拉屈滨从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层包含 180 微克雷帕霉素、180 微克克拉屈滨和 240 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。曲线 6304 代表克拉屈滨从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层包含 120 微克雷帕霉素、120 微克克拉屈滨和 360 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。曲线 6306 代表克拉屈滨从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层包含 180 微克雷帕霉素、90 微克克拉屈滨和 330 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。曲线 6308 代表克拉屈滨从 600 微克基本涂层中的释放动力学，其中该基本涂层不含雷帕霉素，含有 180 微克克拉屈滨和 400 微克具有 200 微克 BMA 顶部涂层的 EVA/BMA。从图 63 可以看出，对于克拉屈滨从聚合支架涂层中的溶出具有一定程度的控制；然而，一般可推断出，克拉屈滨溶出的速度比雷帕霉素快，这通过比较图 62 的结果可以看出。一般情况下，无论何种药剂，似乎顶部涂层越厚或者越重，溶出速度就越慢。

在另一个实施方案中，托泊替康可以与雷帕霉素联合使用来预防血管损害后的再狭窄。雷帕霉素通过抑制雷帕霉素的哺乳动物靶点来

在细胞周期的 G1 期阻抑细胞。雷帕霉素对雷帕霉素的哺乳动物靶点的下游效应阻断与蛋白激酶有关的细胞周期的随后活动。托泊替康是喜树碱类似物，其通过抑制拓扑异构酶 I 而干扰 DNA 合成。这种抑制剂导致 DNA 双链的聚集断裂，并且在细胞周期的 S 期阻抑细胞分裂。已表明托泊替康能抑制人冠状动脉平滑肌细胞增殖 (Brehm 等, 2000)。

喜树碱是在中国喜树碱树和亚洲 nothapodytes 树的树皮中发现的基于喹啉的生物碱。喜树碱、氨基喜树碱、amergentin、CPT-11 (伊立替康)、DX-8951f 和托泊替康都是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。托泊替康、伊立替康和喜树碱属于通常称为抗肿瘤剂的药物或药剂，并且被用于治疗不同形式的癌症，包括卵巢癌和一些类型的肺癌。喜树碱在局部递送中是特别有利的，因为它是高度脂溶性个弱水溶性的。弱水溶性可有助于在较长作用时间内将该药物保持在释放位点附近，在细胞周期进行时可盖住更多的细胞。高脂溶性可提高药物经由脂质细胞膜的透入，导致更高的效力。

因为雷帕霉素与托泊替康 (以及类似物喜树碱和伊立替康) 是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖 (炎症细胞增殖)。在同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞试验中，向用雷帕霉素处理的细胞中加入托泊替康使得抗增殖雷帕霉素剂量反应曲线左移和上移，如下面详细描述，表明了托泊替康以及扩展的其它拓扑异构酶 I 抑制剂类别的药剂实际上增强了雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性。雷帕霉素与托泊替康的组合可用于增强血管损伤后的抗再狭窄功效，并降低药剂的需要量以获得抗再狭窄效果。该组合可以与抗单一药物治疗例如雷帕霉素或紫杉醇涂层的支架的分组患者特别相关。

图 64 以图解表示，在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的托泊替康的抗增殖活性。多个曲线代表 0 - 300 纳摩尔浓度的不同托泊替康浓度。在单独的细胞存活活力测定中，发现最高达 1 微摩尔浓度的托泊替康是没有细胞毒性的。如图 64 所示，向单独用雷帕霉素处理的细胞中加入托泊替康增加了单独的雷帕霉素的抑制百分比。曲线 6402 代表单独的雷帕霉素的反应。

曲线 6404 代表与 18.8 纳摩尔浓度的托泊替康组合的雷帕霉素的反应。曲线 6406 代表与 37.5 纳摩尔浓度的托泊替康组合的雷帕霉素的反应。曲线 6408 代表与 75 纳摩尔浓度的托泊替康组合的雷帕霉素的反应。曲线 6410 代表与 150 纳摩尔浓度的托泊替康组合的雷帕霉素的反应。曲线 6412 代表与 300 纳摩尔浓度的托泊替康组合的雷帕霉素的反应。

雷帕霉素与托泊替康以及其它拓扑异构酶 I 抑制剂的组合可提供新的治疗组合，该治疗组合可比单独的雷帕霉素具有更高效力的抗再狭窄/新内膜增厚作用。不同剂量的雷帕霉素与托泊替康以及其它拓扑异构酶 I 抑制剂的组合可带来比雷帕霉素和托泊替康的简单加和作用更有效的抑制新内膜生长的另外收获。此外，雷帕霉素与托泊替康以及其它拓扑异构酶 I 抑制剂的组合可有效治疗其它心血管疾病例如易损动脉粥样硬化性斑块。

雷帕霉素与托泊替康以及其它拓扑异构酶 I 抑制剂的组合可通过包括支架和插管在内的任何数目的装置上来递送到靶组织上。该药物组合的递送可以以不同的剂量比例进行以实现所需疗效，如下文所更详细解释的那样，可将每一种药物负载到聚合基体的不同水平内。

在另一个实施方案中，托泊替康可以与雷帕霉素联合使用来预防血管损害后的再狭窄。雷帕霉素通过抑制雷帕霉素的哺乳动物靶点来在细胞周期的 G1 期阻抑细胞。雷帕霉素对雷帕霉素的哺乳动物靶点的下游效应阻断与蛋白激酶有关的细胞周期的随后活动。依托泊苷是鬼白毒素的细胞抑制性葡糖苷衍生物，其通过抑制拓扑异构酶 II 而干扰 DNA 合成。这种抑制导致 DNA 链的断裂，以及细胞在细胞周期的 G2/M 期聚集，G2/M 关卡失调和随后的细胞程序凋亡。

鬼白毒素(普达非洛)及其衍生物、依托泊苷和替尼泊苷都是细胞抑制性(抗有丝分裂)葡糖苷。普达非洛是盾叶鬼白的提取物。增殖细胞对于普达非洛特别敏感。依托泊苷可用于治疗睾丸癌、肺癌和其它类型癌。依托泊苷和替尼泊苷都阻断两个特定位置中的细胞周期。依托泊苷和替尼泊苷阻断最后的分裂与 DNA 复制开始之间的时期，并且阻断 DNA 复制。

因为雷帕霉素与依托泊苷是通过在不同细胞周期影响细胞增殖的不同分子机理起作用，所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定

义的医疗装置上组合时，这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性，方式是通过多种不同的机理，下调平滑肌和免疫细胞增殖（炎性细胞增殖）。在同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞试验中，向用雷帕霉素处理的细胞中加入依托泊苷使得抗增殖雷帕霉素剂量反应曲线左移和上移，如下面详细描述，表明了依托泊苷以及扩展的其它拓扑异构酶 II 抑制剂类别的药剂实际上增强了雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性。雷帕霉素与依托泊苷的组合可用于增强血管损伤后的抗再狭窄功效，并降低药剂的需要量以获得抗再狭窄效果。该组合可以与抗单一药物治疗例如雷帕霉素或紫杉醇涂层的支架的分组患者特别相关。

图 65 以图解表示，在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中，雷帕霉素与不同浓度的依托泊苷的抗增殖活性。多个曲线代表 0 - 800 纳摩尔浓度的不同依托泊苷浓度。在细胞存活力测定中，发现最高达 10 微摩尔浓度的依托泊苷是没有细胞毒性的。如图 65 所示，向用雷帕霉素处理的细胞中加入依托泊苷增加了单独的雷帕霉素的抑制百分比。曲线 6502 代表单独的雷帕霉素的反应。曲线 6504 代表与 255.7 纳摩尔浓度的依托泊苷组合的雷帕霉素的反应。曲线 6506 代表与 340.04 纳摩尔浓度的依托泊苷组合的雷帕霉素的反应。曲线 6508 代表与 452.3 纳摩尔浓度的依托泊苷组合的雷帕霉素的反应。曲线 6510 代表与 601.5 纳摩尔浓度的依托泊苷组合的雷帕霉素的反应。曲线 6512 代表与 800 纳摩尔浓度的依托泊苷组合的雷帕霉素的反应。

雷帕霉素与依托泊苷以及其它细胞抑制性葡糖苷，包括鬼臼毒素、其衍生物和替尼泊苷的组合可提供新的治疗组合，该治疗组合可比单独的雷帕霉素具有更高效力的抗再狭窄/新内膜增厚作用。不同剂量的雷帕霉素与依托泊苷以及其它细胞抑制性葡糖苷，包括鬼臼毒素、其衍生物和替尼泊苷的组合可带来比雷帕霉素和依托泊苷的简单加和作用更有效的抑制新内膜生长的另外收获。此外，雷帕霉素与依托泊苷以及其它细胞抑制性葡糖苷，包括鬼臼毒素、其衍生物和替尼泊苷的组合可有效治疗其它心血管疾病例如易损动脉粥样硬化性斑块。

雷帕霉素与依托泊苷以及其它细胞抑制性葡糖苷，包括鬼臼毒



素、其衍生物和替尼泊昔的组合可通过包括支架和插管在内的任何数目的装置上来递送到靶组织上。该药物组合的递送可以以不同的剂量比例进行以实现所需疗效，如在下文所更详细解释的那样，可将每一种药物负载到聚合基体的不同水平内。

5        在另一个实施方案中，可将 Panzem<sup>®</sup> 单独使用或者与雷帕霉素联合使用以预防血管损伤后的再狭窄。雷帕霉素或西罗莫司通过抑制雷帕霉素的哺乳动物靶点 (mTOR) 来在细胞周期的 G1 期阻抑细胞从而减轻淋巴细胞和平滑肌细胞增殖。在使用药物溶出支架的再血管化手术期间，当给药时，雷帕霉素或西罗莫司表现出优良的抗再狭窄作用。在最近的临床试验中，在支架植入后，与裸金属支架相比，在聚合物涂层中含有雷帕霉素或西罗莫司的得自 Cordis Corporation 的 Cypher<sup>®</sup> 10        支架持续地表现出抗再狭窄的优异效力。虽然雷帕霉素从药物溶出支架或其它医疗装置中的局部递送能有效减轻再狭窄，但是对于一些患者群体来说，进一步减轻新内膜增生也是有益的。因此，雷帕霉素与另一种药剂例如另一种抗增殖剂的组合从支架或其它医疗装置中的释放可进一步减轻血管手术后的纤维增殖性血管反应。

      Panzem<sup>®</sup> 或 2-甲氧基雌二醇 (2ME2) 是内源性雌激素的代谢物。它的很多性质提供了宽范围的用于递送药物来治疗多种适应症的可能制剂。已表明 Panzem<sup>®</sup> 在乳腺癌、前列腺和多发性骨髓瘤患者中表现出抗癌活性。Panzem<sup>®</sup> 是雌激素代谢的副产物，并且通常以少量存在于体内。然而，Panzem<sup>®</sup> 的作用不象激素。Panzem<sup>®</sup> 是有效的血管生成抑制剂，这使得它成为有效的抗肿瘤剂。Panzem<sup>®</sup> 抑制供给肿瘤细胞氧和养分的新血管的形成。Panzem<sup>®</sup> 似乎还具有多种直接和间接的如上所述 20        的抗骨髓瘤作用。

25        如上所述，Panzem<sup>®</sup>、2-甲氧基雌二醇 (2ME2) 或甲氧基- $\beta$ -雌二醇是雌激素代谢产物，并且目前正在临床上评价其多种肿瘤适应症。Panzem<sup>®</sup> 具有抗血管生成活性，阻断血管内皮生长因子的生成，并且直接抑制多种类型肿瘤细胞的生长。还发现 Panzem<sup>®</sup> 能使骨髓瘤细胞凋亡 (程序化细胞死亡)。已发现 Panzem<sup>®</sup> 能上调 DR-5 受体 (TNF 受体家族的受体) 数量，这是 TRAIL 介导的细胞凋亡的原因 (AACR, 2003)，并且 30        具有微管稳定性质和减少缺氧诱导因子-1 (AACR, 2003)。此外，如下面所详细描述的那样，Panzem<sup>®</sup> 减轻人冠状动脉平滑肌细胞增殖，而不

对冠状动脉平滑肌细胞活力带来不利影响。

参见图 66, 其以图解表示, 在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中, Panzem<sup>®</sup> 的抗增殖活性。如曲线 6600 所示, Panzem<sup>®</sup> 是极其有效的人冠状动脉平滑肌细胞体外增殖的抑制剂。图 67 以图解表示, 在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中, 雷帕霉素或西罗莫司的抗增殖活性。通过比较曲线 6700 与 6600 可以看出, 这两种药剂在体外试验中都有效。

因为雷帕霉素或西罗莫司与 Panzem<sup>®</sup> 或其它雌激素受体调节剂是通过在不同分子机理起作用, 所以当在药物溶出支架或任何其它如本文所定义的医疗装置上组合时, 这些药剂可能加强彼此的抗再狭窄活性, 方式是通过多种不同的机理, 下调平滑肌和免疫细胞增殖(炎性细胞增殖)。图 68 表明 Panzem<sup>®</sup> 增强了雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖作用。Panzem<sup>®</sup> 与相关化合物增强雷帕霉素抗增殖活性可转化为在血管再形成和其它血管外科手术过程中增强抗血管损伤后再狭窄的效力和减少获得抗再狭窄疗效所需的各种药剂的量。此外, 单独或者与雷帕霉素联合局部施用 Panzem<sup>®</sup> 可有效治疗易损性斑。

图 68 以图解表示, 在用 2% 胎牛血清刺激的同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中, 雷帕霉素与不同浓度的 Panzem<sup>®</sup> 的抗增殖活性。多个曲线代表 0-100 微摩尔浓度的不同 Panzem<sup>®</sup> 浓度。如图 68 所示, 向用雷帕霉素处理的细胞中加入 Panzem<sup>®</sup> 增加了单独的雷帕霉素的抑制百分比。曲线 6802 代表单独的雷帕霉素的反应。曲线 6804 代表与 0.813 微摩尔浓度的 Panzem<sup>®</sup> 组合的雷帕霉素的反应。曲线 6806 代表与 2.71 微摩尔浓度的 Panzem<sup>®</sup> 组合的雷帕霉素的反应。曲线 6808 代表与 9.018 微摩尔浓度的 Panzem<sup>®</sup> 组合的雷帕霉素的反应。曲线 6810 代表与 30.03 微摩尔浓度的 Panzem<sup>®</sup> 组合的雷帕霉素的反应。曲线 6812 代表与 100 微摩尔浓度的 Panzem<sup>®</sup> 组合的雷帕霉素的反应。

可使用体外细胞毒性试验或测定来确定药物、药剂和/或化合物是否有潜在毒性以及毒性水平。基本上, 体外细胞毒性试验确定引起直接细胞死亡的药物的急性坏死作用。这些测定的原理是毒性化学物质影响所有细胞都具有的基本细胞功能。通常使用对照来确定基准毒性。可使用多种不同测定方法。在本发明中, 所用的细胞毒性测定是基于测定细胞代谢活性。代谢活性的降低是细胞损害的指示。可测定

代谢功能的试验是通过 MTS 代谢测定细胞 ATP 水平或微粒体活性。图 69 是表示 Panzem<sup>®</sup>的 MTS 测定结果的图。如图 69 所示, 测试浓度为 6.6 纳摩尔至 30,000.00 纳摩尔的 Panzem<sup>®</sup>, 结果在细胞毒性方面没有显著波动。该测定结果表明, 最高达 30,000.00 纳摩尔的 Panzem<sup>®</sup>浓度不降低人冠状动脉平滑肌细胞的存活。

图 70 以图解表示雷帕霉素或西罗莫司从雷帕霉素与 Panzem<sup>®</sup>的组合中的体外释放动力学。在该试验中, 将雷帕霉素与 Panzem<sup>®</sup>掺入聚合涂层的不同层内。在该试验中, 给 Bx Velocity 支架涂敷上 400 微克内层和 300 微克外层。内层包括 45% 的 Panzem<sup>®</sup>和 55% 的 EVABMA (50/50)。外层包括 40% 的雷帕霉素和 60% 的 EVABMA (50/50)。在该试验中没有仅仅是聚合物的顶部涂层。曲线 7000 表示雷帕霉素从该组合中的释放动力学。

图 71 以图解表示 Panzem<sup>®</sup>从雷帕霉素或西罗莫司与 Panzem<sup>®</sup>的组合中的体外释放动力学。在该试验中, 将雷帕霉素与 Panzem<sup>®</sup>掺入聚合涂层的不同层内。在该试验中, 给 Bx Velocity 支架涂敷上 400 微克内层和 300 微克外层。内层包括 45% 的 Panzem<sup>®</sup>和 55% 的 EVABMA (50/50)。外层包括 40% 的雷帕霉素和 60% 的 EVABMA (50/50)。在该试验中没有仅仅是聚合物的顶部涂层。曲线 7100 表示 Panzem<sup>®</sup>从该组合中的释放动力学。通过比较图 70 与 71 可以看出, 在试验条件下, 雷帕霉素比 Panzem<sup>®</sup>溶出得慢。

如在下文所更详细解释的那样, 可将不相容的聚合物的组合与雷帕霉素和麦考酚酸、雷帕霉素和曲古抑菌素 A、雷帕霉素和克拉屈滨、雷帕霉素和托泊替康、雷帕霉素和依托泊苷、雷帕霉素和 Panzem<sup>®</sup>和/或任何本文所描述的药物、药剂和/或化合物联合使用以控制这些药物、药剂和/或化合物或其组合从医疗装置中的局部递送。此外, 这些不相容的聚合物可以以不同组合来使用, 以控制单个药剂从不同组合中的释放速度。例如, 从上述试验可以看出, 麦考酚酸的溶出速度比雷帕霉素快。因此, 不相容的聚合物的适当组合可用于按照需要保证两种药剂以相同速度溶出。

上述的涂层和药物、药剂或化合物可以与许多医疗装置结合, 特别是和可植入医疗装置如支架和支架移植物。也可以使用涂层中含药物, 药剂和化合物的其它装置, 如腔静脉过滤器和吻合装置。图 1 和 2

5 中所示的支架是一种气囊样可展开的支架。气囊样可展开的支架可用在许多血管或导管中，特别适合用在冠状动脉中。另一方面，自扩支架特别适合用在血管中，其中破损修复是一种临界因素，例如在颈动脉中。因此，值得一提的是许多药物、药剂或化合物，以及上述的涂层可以与本领域公知的自扩支架结合。

吻合是外科手术上生物组织的连接，特别是建立管状器官间的相互连接。血管外科通常包括建立血管之间或血管与血管移植物之间的连接，从而建立或修复血液到基础组织的流动通道。冠状动脉旁路外科移植（CABG）是一种重新促进血液流动到局部缺血心肌的外科方法，  
10 由于一条或多条冠状动脉的闭合或狭窄，该心肌的血液供应已经受到危害。完成 CABG 外科手术的方法包括采集隐静脉或其它静脉或体内别处的动脉，或使用人造导管，如由 Dacron®或 Goretex®管制成的导管，并且将这些导管作为旁路移植物从可行的动脉，如主动脉，连接到堵塞或狭窄的冠状动脉的下游。天然移植物比人造移植物更优选利用。  
15 即有近端又有远端，而且彼此分离的移植物被公认为是“自由移植物”。第二个方法包括从它的本来的位置重新选择少量基础动脉，如内乳动脉，因此它可以被连接到堵塞的冠状动脉下游。移植导管的近端保持连接在它本来的位置。这种移植物的类型被公认为“蒂状移植物”。在第一个方案中，旁路移植物近端和远端都必须通过末端与侧面吻合从而连接到本来的动脉上。在第二项技术中，至少一种末端与侧面的吻合必须是在旁路动脉末端建立的。在以下优选实施方案的描述中，将涉及自由移植物的近端吻合和远端吻合。近端吻合是一种将移植血管末端与血液源头相连接的吻合术，例如主动脉，远端吻合是一种将移植血管末端与血液流经的目的地相连接的吻合术，例如冠状  
20 动脉。吻合有时也被称为第一吻合或第二吻合，它是指吻合完成的顺序，不管吻合是处于移植物的近端还是远端。

目前，通常所有的血管吻合都是通过常规的缝合技术来完成的。缝合吻合术是一项时间性强并且很难的任务，它要求熟练的技术以及外科领域的实践经验。提供光滑的、通畅的血液流动路径，而且附加  
30 物完全不渗漏对每一项吻合来说都是很重要的。在首次尝试中，并不是总能获得完全不渗漏的密封性。因此，时常需要进行吻合的再缝术从而封闭所有发现的渗漏。

缝合吻合术耗费时间的特点与 CABG 外科紧密相关有几方面的原因。首先，在大多数的外科手术过程中，患者都需要心肺转流术（CPB）的支持，心脏必须与体循环分离（例如“十字夹紧”），并且通常心脏必须停止跳动，示例性的是灌输冷的心脏停搏溶液，因此在吻合术的缝合过程中，心脏的吻合位点是静止的而且无血流。心肺转流术，独立循环和心脏停搏会带来内在的创伤，并且已经发现某些外科手术5后并发症的改变频率与心脏停搏的持续时间（通常指“十字夹紧的时间”）直接相关。第二，由于心脏手术室时间的高成本的原因，一些外科手术的延续极大的增加了医院和患者旁路手术的费用。因此，需要通过加速吻合步骤来减少十字夹紧和整个手术的持续时间，但是并不降低吻合术的有效质量。10

对于闭合的胸腔或接入端口胸腔镜的旁路外科手术，需要更高的手工缝合吻合所要求的高难度手工技术，与开胸的 CABG 手术的标准相比，一项最新发展的外科手术计划减少 CABG 手术的发病率。在闭合胸腔的手术过程中，心脏外科手术是穿过患者胸腔脉间狭窄的接入端口15来完成的，并且整个过程是在胸腔镜观察的情况下完成的。因为患者胸腔不是开放的，吻合术的缝合必须在有一定距离的情况下完成，利用延长工具穿过接入端口来接近组织，而且要抓住和操作用于吻合的针和缝合线。这就需要比开胸 CABG 外科手术过程中很难的缝合吻合步骤更高的手工技术。20

在开放和闭合胸腔的 CABG 外科手术过程中，为了减少创建血管吻合的困难度，需要提供一种快速的方法在旁路移植物或动脉和主动脉或心脏本来的血管之间创建可靠的末端对侧面的吻合。第一种加速和提高吻合步骤的方法已经贯穿在吻合技术中了。吻合技术已经成功的应用于外科手术中许多困难的领域，用于创建更快更可靠的组织附加物。吻合技术中最大的进步已经应用在胃肠外科手术领域中。各种外科的吻合工具已经用于中空或管状器官如肠的末端对末端，测面对测面以及末端对测面的吻合。不幸的是，这些工具不能适用于创建血管吻合。这部分应归于很难使工具小型化从而更适应小型器官如血管。25可能更重要的是需要提供一种光滑，通畅的血液流动路径。用于管状器官末端对测面或末端对末端吻合的知名的胃肠吻合工具被计划用于创建倒转的吻合，也就是说，在组织内向折叠到器官内腔的地方进行30

接合。这在胃肠外科手术中是可接受的，其中接近肠管（绒毛膜）外层是最重要的。这是一种生长在一起从而形成强壮的，固定连接的组织。然而，在血管外科手术中，由于各种原因这种几何形状是不能被接受的。第一，倒转血管壁能够引起血流中断。这可能引起流量减少以及中断部分的下游局部缺血，或更糟，血流中断或起旋涡的地方可能成为血栓形成的部位，它能够在吻合位点形成血管栓塞活闭塞。第二、对于不同的肠管，当它们接近时血管外表面（外膜）无法一同生长。因此，缝合线，吻合装置，或其它连接装置可能需要永久维持血管吻合的结构完整性。第三，为了建立一种永久的，无血栓的血管，整个血管的连续的，不间断的内层（内皮）应该长在一起。因此，优选可用于外翻的血管吻合的吻合工具，它是向外折叠的或不需要翻转直接边缘对边缘接合。

在 CABG 外科手术中，至少一种吻合工具已经应用于血管吻合。这种装置，首先被 Vasihi I. Kolesov 医生用在 CABG 外科手术中，之后由 Evgenii V. Kolesov 医生进行了改进（美国专利 4,350,160），它被用于内乳动脉（IMA）或静脉移植物与一种冠状动脉的末端对末端吻合，主要是左前下行的冠状动脉（LAD）。由于这种装置仅仅能够实现末端对末端的吻合，因此冠状动脉首先要从周围的心肌膜上切断和分割下来，并且暴露出用于结合的外翻末端。这项技术限制了该装置对冠状动脉被完全闭塞的指示，因此通过完全切断堵塞的冠状动脉下游来进行吻合不会有任何血流损失。因此，该装置不适合冠状动脉仅部分堵塞的地方，而且并不完全适合在旁路移植物和主动脉之间建立近端的侧面对末端的吻合。

美国专利 5,234,447 中提供了一种用于末端对侧面血管吻合用的血管吻合装置，这种用于侧面对末端血管吻合吻合装置器械授权给了 Kaster 等人。Kaster 等人提供了一种具有吻合装置腿的环形的吻合装置，在末端对侧面的吻合中，这种吻合装置腿可以从环的近端和远端延伸出去将两条血管连接在一起。然而，Kaster 等人并没有提供用于快速和自动完成吻合的完整系统。Kaster 等人所揭示的用于吻合装置吻合的方法包括大量的吻合装置的手工操作，在移植物被接合之后以及在其嵌入主动脉断口之前，分别使用手工操作的工具使吻合装置的远端尖变形。对于应用 Kaster 等人的吻合装置较困难的手法，其中

之一包括在削尖的吻合装置腿上小心的翻转移植物血管，然后用吻合装置腿刺穿平滑的血管边缘。由于操作移植物埋管的难度以及损伤移植物血管壁的潜在可能性，因此应用这种技术的实验性尝试已经被证实是很有问题的。对于速度，可靠性以及方便性来说，在完成吻合的时候，5 优选避免使用复杂的手法。进一步的弯曲操作必须在吻合装置腿上完成。一旦吻合装置远端的尖头已经变形了，就可能很难将吻合装置插入到主动脉切口中。Kaster 等人的装置的其它缺点是，吻合装置远端的尖头刺穿移植物血管壁，其刺穿的位点在吻合装置上可变平坦。刺穿移植物血管壁潜在地引起吻合渗漏并可能危及移植物血管壁10 的结构完整性，作为切开甚至是撕破的部位，它将导致灾难性故障。因为 Kaster 等人的吻合装置腿仅用于在选定的点上对吻合加压，所以存在着在吻合装置腿之间出现渗漏的潜在可能性。吻合装置的远端也暴露于吻合位点的血流通路，那里是避免血栓形成的可能的最危险的地方。也可能在吻合装置刺穿外壁的地方移植物血管中间层的暴露可以15 成为内膜增殖的开始的地方，它将威胁到上述移植物的长期开放。由于这些可能的缺点，因此需要在移植物血管上建立连接尽可能的防止血管壁受到损伤，并且除了吻合位点中或移植物血管内腔中平滑的连续的内膜层之外，尽可能避免任何外来材料或任何血管层的暴露。

第二种加速和改进吻合程序的方法是通过使用吻合装置将血管连接在一起。美国专利 4,366,819 提供了一种用于末端对侧面血管吻合20 血管吻合装置，该吻合装置的专利权人为 Kaster。这种装置是一种四部分组成的吻合装置，它具有一个可以将移植物血管变平坦的管状构件，一个从主动脉内腔中结合主动脉壁的环形边缘，一个固定环和一个结合主动脉外部的锁紧环。美国专利 4,368,736 描述了其它相似的吻合装置，专利权人也为 Kaster。这种装置是一种管状装置，具有一个25 带凸缘的远端，它可以通过连接环扣紧主动脉壁，还有一个带移植物固定圈的近端，这个固定圈用于连接移植物血管。这些装置具有许多缺点。首先，所述的吻合装置暴露了用于动脉血流通路的吻合装置的外来材料。这是不合乎需要的，因为血流通道中的外来材料具有引起30 溶血、血小板沉积和形成血栓的倾向。当材料暴露在血流中时，对外来材料的免疫应答，如对外来材料的排斥反应或由于外来材料的存在而导致的自体免疫应答，变得更强。同样的，优选尽可能的用维管

组织将暴露于血流通路中的吻合装置内表面遮蔽起来，不论是来源于靶点血管或是来源于移植物血管，因此一种平滑的，连续的，血液相容的内皮层将被用在血流中。在 819 专利中 Kaster 所述的吻合装置存在潜在的缺点，将移植物血管控制在吻合装置上的长钉非常接近血流通路，潜在的引起血管创伤从而导致吻合渗漏或危及血管的结构完整性。因此，需要提供一种尽可能防止移植物血管损伤的吻合装置。任何尖锐的部分如连接的长钉应该尽可能远离血流通路并且吻合位点所处的位置尽可能不会危及吻合密封或血管的结构完整性。

其它的装置，用于末端对末端吻合的 3M-Unilink 装置（美国专利 4,624,257; 4,917,090; 4917091）被用在显微外科中，如事故中断裂的血管的再接合。这种装置提供一种吻合夹子，它具有两个外翻的环，在反面被一系列刺穿的长钉锁定在一起。然而，这种装置很难用于末端对侧面吻合，它会导致靶点血管变形；因此其通常并不用在 CABG 外科手术中。由于需要将血管精密地插入到装置中，它也可能不适合用在接口对接口的外科手术中。

为了解决这些和其它问题，需要提供一种吻合装置在血管或其它中空的气管和血管之间能够完成末端对侧面的吻合。同样也需要提供一种吻合装置，它能够在完成吻合的同时将血管损伤减小到最小，将血管中暴露在血流通路中的外来材料的数量减到最少并且避免渗漏，它还可以促进内皮迅速愈合和复原。同样也需要发明提供一种完整的系统使用最少量的手工操作快速自动完成吻合。

吻合装置可以被用于连接生物组织，或更优选用于连接管状器官从而创建一种流体通道。管状器官或组织之间的连接可以通过侧面对侧面、末端对末端和/或末端对侧面来完成。具有代表性的是一种移植物血管和一种靶点血管。靶点血管可能是一种动脉，静脉和任何其它管道或承载流体的血管，例如，冠状动脉。移植物血管可以包含一种人造材料，一种子体的血管，一种同源的血管或一种异种移植物。吻合装置可以包含任何合适的生物不排斥的材料，例如，金属，聚合物和弹性体。此外，还有依赖于连接类型的各种吻合装置的图案和构造。类似于支架，吻合装置会引起一些靶点血管的损伤，从而激活人体响应。因此，在支架的例子中，可能存在能够导致阻碍连接的平滑肌细胞增殖。因此，需要减小或充分排除吻合位点上的平滑肌细胞增殖和发



炎。雷帕霉素和/或其它药物、药剂或化合物可以按照与上述支架相似的方式进行应用。换句话说，至少吻合装置的一部分可以被雷帕霉素或其它药物，药剂和/或化合物涂覆。

附图 10-13 列举了一种示例性的用于末端对侧面吻合的吻合装置 200。这种示例性的吻合装置 200 包括一种扣紧凸缘 202 和连接吻合装置构件 204。按照上面所规定的，吻合装置可以包括任何合适的生物相容性材料。优选吻合装置 200 包括一种可变形的生物相容性金属，如不锈钢合金，钛合金或镍钴定向凝固共晶合金。同样按照上述规定，表面涂层或含有药物、药剂或化合物的涂层可以用于促进装置的生物相容性或其它材料特性，也可以减少或充分排除身体对装置植入的反应。

在示例性的例子中，位于靶点血管壁 208 的内表面 206 的扣紧凸缘 202 是完全的。为了充分减少溶血的危险性，形成血栓活异物排斥，优选扣紧凸缘 202 的总质量尽可能小从而减少靶点血管内腔 210 中外来材料的数量。

扣紧凸缘 202 的形式为具有内径的金属环，当完全展开时，它比移植物血管壁 214 以及靶点血管壁 208 的开口 216 的外径稍大一些。起初，扣紧凸缘 202 的金属环为波浪形使其适合于减小环的直径从而更容易通过靶点血管壁 208 的开口 216。大多数吻合装置构件 204 都从最接近的金属环充分垂直地延伸下来。在具有代表性的实施方案中，有 9 个吻合装置构件 204 与金属环扣紧凸缘 202 相连。吻合装置 200 的其它变化示例性地是从 4 个到 20 个吻合装置构件 204，这些构件依赖于待连接的血管的尺寸以及连接安全性的细节要求。吻合装置构件 204 可以与金属环扣紧凸缘 202 整体成形或者吻合装置构件 204 可以通过焊接、铜焊或其它任何合适的连接方法与扣紧凸缘 202 连接在一起。吻合装置构件 204 的近端 218 被削尖从而更容易刺穿靶点埋管壁 208 和移植物血管壁 214。优选地，吻合装置构件 204 的近端 218 具有倒钩 220 从而促进了吻合装置 200 展开时连接的安全性。吻合装置 200 准备使用时，要将装置封固在应用工具 222 的远端上。扣紧凸缘被封固在铁砧 224 上，该铁砧连接在应用工具 222 的伸长轴 226 上。吻合装置构件 204 是向内压靠在圆锥形支撑物 228 上，该支撑物连接在工具 222 最接近铁砧 224 的地方。在这个位置，由于由盖子 230 存

在,因此吻合装置构件 204 是安全的,盖子 230 被 slidably 封固在伸长轴 226 上。盖子 230 从远侧移动到覆盖住尖锐的,有刺的吻合装置构件 204 的近端 218 并且使它们靠在圆锥形支撑物 228 上。然后,应用工具 222 被插入移植物血管 214 的内腔中。这些都是通过将应用工具 222 插入移植物血管内腔 232 中完成的,或是通过从远端到近端将应用工具 222 的伸长轴 226 退装到移植物血管内腔 232 中来完成,不论哪一种都非常适合本方案。位于与吻合装置 200 相连的应用工具 222 的远端的铁砧 224 和圆锥形支撑物 228 伸入到靶点血管内腔 210 的开口 216 中。

10 接下来,移植物血管壁 214 的远端 234 被外翻靠在靶点血管壁 208 的外表面 236 上,同时移植物血管内腔 232 居于靶点血管壁 208 的开口 216 的中心。盖子 230 与吻合装置构件 204 的近端 218 分离,从而允许吻合装置构件 204 从它们展开的地方向外弹出。然后,应用工具 222 在最接近的方向被拔出以至于吻合装置构件刺穿开口 216 周围的靶点血管壁 208 以及外翻的移植物血管 214 的远端 234。

15 应用工具 222 具有围绕在移植物血管 214 外面的环形吻合装置成形器 238。在穿刺步骤中环形吻合装置成形器 238 施加于外翻的移植物血管上的轻微压力可以帮助刺穿的吻合装置构件 204 通过移植物血管壁 214。在此过程中,应该注意不要对环形吻合装置成形器 238 的这一点上施加太大的压力,因为吻合装置构件 204 在它们没有完全穿过血管壁之前可能过早的变形。如果需要,由轻质材料制成的环形表面,如弹性体,能够用在应用工具 222 上去支撑起血管壁从而保证吻合装置构件 204 刺穿它们。

25 一旦吻合装置构件 204 完全通过了靶点血管壁 208 和移植物血管壁 214,吻合装置成形器 238 就随着更强的压力落下来,同时用铁砧 224 支撑柱扣紧凸缘 202。吻合装置构件 204 向外变形以至于尖锐的、有刺端 218 向后刺穿外翻的远端 234 并且进入到靶点血管壁 208 中形成永久性的连接。为了完成吻合,铁砧 224 穿过移植物血管内腔 232 被分离出来。当铁砧 224 通过金属环扣紧凸缘 202 时,它消除了波纹以至于金属环扣紧凸缘 202 呈现出完全张开的直径。金属环扣紧凸缘 202 可以交替的使用弹性材料制成,从而使凸缘 202 可被压缩并能够保持在波纹或折叠的位置直到它在靶点血管内腔 210 中被释放,于是它

将恢复它完全展开的直径。其它的交替构造将被用于移动形状记忆合金制成的吻合装置，从而使扣紧凸缘可以被压缩并插入靶点血管的开口中，于是通过将装置 200 加热到上述形状记忆合金的转换温度，它能够恢复到完全张开的直径。

- 5        在上述的示例性实施方案中，吻合装置构件 204 和/或金属环扣紧凸缘 202 可以被上述任何药剂、药物或化合物涂覆，如雷帕霉素，从而预防或充分减少平滑肌壁增殖。

附图 14 阐明了吻合装置示例性的实施方案。依照本发明其它的示例性实施方案，附图 14 是用于连接至少两个解剖学结构的装置的侧面  
10        图。装置 300 包括一条具有第一个端点 304 和第二个端点 306 的缝合线 302，缝合线 302 用于构建通过某种意义上所述的解剖学结构的通道。缝合线 302 可以由许多种材料制成，例如，具有最小存储能力单纤维丝材料，包括聚丙烯或聚酰胺。任何适当的直径均可以用，例如从 8-0。其它的缝合线类型和尺寸也可以，当然，同样也是本发明所预  
15        见到的。

针 308 优选弯曲的，并处于缝合线 302 的第一端 304 处。针 308 的尖头 310 能够很容易地穿透各种解剖学结构并且能够使针 308 和缝合线 302 迅速通过那里。针 308 可以以各种方式连接在缝合线 302 上，例如，陷入，优选针 308 的外径与缝合线 302 尽可能充分匹配。

- 20        装置 300 也包括位于缝合线 302 第二端 306 处的固定装置 312。这种固定装置 312 包括第一和第二分支 314、316，依照插图中示例性实施方案所述，其优选比缝合线 302 更坚硬。第一分支 314 可以以各种方式与缝合线 302 连接，例如，通过陷入，优选缝合线 302 的外径与固定装置 312 尽可能充分匹配。固定装置 312 包括一个吻合装置结  
25        构，该结构含有一种屈曲性材料，优选柔软并有延展性的材料从而足够卷曲并且足够钩住吻合外面起皱褶的部位。这种材料包括钛和不锈钢。依照附图中示例性的实施方案所示，固定装置 312 是指吻合装置，和缝合线 302 以及针 308 一种用于吻合装置 312 的传输系统。

- 附图 14 显示了许多可能的固定装置 312 的初始结构中的一种，例  
30        如固定装置 312 结构是在穿过解剖学结构的初始通道之上和/或预先及时设定的点上。就如即将描述的一样，固定装置 312 可以从初始结构上变化成为一种固定结构，在其中固定装置 312 将解剖学结构控制在

一起。依照附图所示示例性的实施方案中，如附图 19 所示（下面会作进一步的描述）当弯曲或卷曲时，固定装置 312 会呈现出固定结构。

如附图所示，固定装置 312 主要优选为 V 形或 U 形，但可以采取很多种形状去特别适应外科手术的位置和/或外科医生的偏好。例如，  
5 分支 314、316 中的一个可以被拉直而另一个可以被弯曲，或者分支 314、316 可以处于一条直线上。象针 308 一样，固定装置 312 优选为光滑的且其横截面为圆形的。进一步讲，优选针 308、缝合线 302 和固定装置 312 的直径基本相同，尤其是针 308 和固定装置 312，从而避免在解剖学结构上留下比吻合装置 312 直径大的空洞。这种空洞可能  
10 引起出血和/或渗漏。

附图 15-19 阐明了使用装置 300 的方法。首先，如图 15 所示，针 308 通过解剖学结构 318，320，它们是血管结构。特别地，依照附图所示的示例性的实施方案，针 308 通过血管结构 318，320 的边缘 322，324。然后，如附图 16 所示，针 308 拉动缝合线 302 进入并穿过  
15 结构 318，320。接着，如图 17-19 所示，吻合装置 312 将结构 318，320 拉到所需要的接近程度，这些都作用于所述吻合的两个侧面并将内腔 326 闭合。依照一个示例性的实施方案所述，缝合线 302 上的牵引将吻合装置 312 钩在所需的位置上。

如附图 19 所示以及之前的参考，然后吻合装置 312 从初始结构变成一种具有固定作用或卷曲的结构 328，其中解剖学结构 318，320 被  
20 连在一起从而实现它们之间的吻合。吻合装置 312 在吻合边缘创建了一个基本上为三百六十度的环，其中有波纹的部分 330 处于内腔 321 之外。各种工具和/或装置都可以用于卷曲吻合装置 312 使其处于具有固定作用的结构，例如血管夹闭合的式样。然后，同样的工具，或可供选择的工具，可以可以用于将吻合装置 312 从缝合线 302 上分离出来，例如，通过切断。

因此，吻合装置 312 从血管的内外分别将血管组织 318，320 固定在一起，它不同于许多现有技术中的吻合装置仅是从外表上固定反抗的结构。如上所述，这会带来许多好处。不仅产生了非常接近的结果，  
30 而且卷曲吻合装置比打一个或更多的结更简单，同时对组织造成创伤的可能性更小。单纯卷曲的吻合装置闭合对吻合的拉伸力更小，例如，比需要几次抛掷打一个结的拉伸力要小。本发明的实施方案特别有利

于最低限度的进入外科手术位置，就象打结，例如，最低限度穿过小口的打结推动装置非常滞后并需要四次或五次抛掷去防止滑移。如本发明实施方案所示，卷曲吻合装置通过开口非常简单并可以排除许多困难。

5 依照一个示例性的实施方案所述，利用合适的有限量的吻合装置或其它固定装置，外科医生可以精确地使血管或其它结构接近，然后利用生物胶水或激光技术完成了吻合。例如，两个或更多的固定装置可以用于确定方向或在最初排列结构并因此用作“导向器”来引导完成吻合。

10 在上述的示例性实施方案中，固定装置 312 可以被任何上述的药物、药剂或化合物涂覆，如雷帕霉素，从而预防或充分减少平滑肌细胞增殖。

如上所述，各种药物、药剂或化合物可以经医疗装置局部释放。例如，雷帕霉素和肝素可以通过支架释放从而减少再狭窄，炎症和凝固。上面描述了固定药物、药剂或化合物的各种技术，然而，在释放和配置过程中保存药物、药剂或化合物的医疗装置对于操作以及治疗的成功具有决定性的作用。例如，支架释放的过程中药物、药剂或化合物涂层的去除能够潜在的装置失效。对于自扩支架，控制套的收缩可能引起药物、药剂或化合物消除支架。对于气囊样可展开的支架，  
15 气囊样的展开可能引起药物、药剂或化合物穿过与气囊的接触点或通过展开与支架简单分层。因此，预防这种潜在的问题对于一种成功的治疗装置例如支架是非常重要的。

有许多方法可以用于充分减少上述问题。在一个示例性的实施方案中，可以使用润滑剂或脱模剂。润滑剂或脱模剂可含有合适的生物  
25 适合的光滑涂层。一种示例性的光滑涂层可包含硅树脂。在这个示例性的实施方案中，基于硅树脂溶液的涂层可加入到气囊表面上，加到聚合基体上，和/或加到自扩支架转移装置的管套的内表面上并允许空气熟化。然而，值得注意的是可以使用许多具备最基本的要求即生物相容性的光滑材料，这些材料不会被医疗装置上的药物、药剂或化合物的  
30 用量/有效性所干扰。同样值得注意的是是一种或多种，或所有上述的方法都可用在组合中。

现在提及附图 20，其中描述了一种气囊导管的气囊 400，其可用

于在原处使支架展开。如图所示，气囊 400 包含一种光滑的涂层 402。光滑的包层 402 的作用是减小或充分排除气囊 400 和医疗装置涂层之间的粘合。在上述示例性的实施方案中，光滑涂层 402 能够减小或充分排除气囊 400 和肝素或雷帕霉素涂层之间的粘合。光滑涂层 402 可以通过许多方法连接并保持在气囊 400 上，这些方法包括但不限于在浸渍，喷雾，擦刷或通过所需要的固化或溶剂转移步骤将涂层材料溶液或悬浮液进行旋转涂覆。

各种材料如人造蜡，例如，二甘醇硬脂酸酯、氢化蓖麻油、油酸、硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸钙、亚乙基双（硬脂酰胺），天然产品如固体石蜡，鲸蜡，巴西棕榈酸蜡，藻酸钠，抗坏血酸维生素 C 和面粉，氟化物如全氟烷烃，全氟脂肪酸和醇，合成聚合物如硅树脂，例如聚二甲基硅氧烷，聚四氟乙烯，聚氟代乙醚，聚亚烷基二醇例如聚乙二醇蜡，以及无机材料如滑石，高岭土，云母和二氧化硅，都可以用于制备这种涂层。气相沉积聚合作用例如聚对二甲苯-C 沉积作用，或全氟烯烃和全氟烷烃的 RF-等离子聚合也可以用于制备这些光滑涂层。

附图 21 显示的是附图 1 中所示的支架 100 的带环 102 的横截面。在这个示例性的实施方案中，光滑涂层 500 被固定在聚合物涂层的外表面上。如上所述，药物、药剂或化合物可以与聚合物基体合成一体。附图 21 中所示的支架的一段 102 包含一种含有一种聚合物的中间涂层 502，和雷帕霉素以及一种顶部涂层 504 或也含有一种聚合物的扩散层 504。光滑涂层 500 通过任何适当的方法粘附于顶部涂层 502 上，包括但不限于喷雾，擦刷，浸渍或通过所需要的固化或溶剂转移步骤将含有或不含制备顶部涂层的聚合物的溶液或悬浮液进行旋转涂覆。气相沉积聚合作用和 RF-等离子体聚合作用也可以用于粘附这些光滑涂层材料，利用这种沉积方法将这些涂层材料本身粘附到顶部涂层上。在示例性的实施方案中，这种光滑涂层可以直接与聚合物基体合成一体。

假如可以使用自扩支架，那么光滑涂层就可以粘附到控制套管的内表面。附图 22 显示了传递装置套管 14 内腔中自扩支架 200 的部分横截面图。如图所示，光滑涂层 600 粘附在套管 14 的内表面。因此，为确保支架的展开，光滑涂层 600 优选能够尽量减少或基本消除套管 14 与涂覆在支架 200 上的药物、药剂或化合物之间粘附。

在交替使用的方法中，物理和/或化学交联的方法可用于增强含有药物、药剂或化合物的聚合物涂层与医疗装置表面之间或含有药物、药剂或化合物的聚合物涂层与底物之间的粘附强度。交替地应用传统涂覆方法如浸渍，喷雾或旋转涂覆，或利用 RF-等离子聚合的其它底物也可以用于增强粘附强度。如附图 23 所示，粘附强度能够通过第一沉积底层 700 来增强，如在装置表面气相聚合聚对二甲苯-C，然后涂覆包含聚合物的第二层 702，这种聚合物与一种或多种含有药物的基体 704 中的聚合物具有相似的化学成分，例如聚乙稀-并-乙酸乙烯醋酸酯或聚丁基甲基丙烯酸酯，但是已经对交联的部分进行了改进。经紫外线照射之后，第二层 702 交叉连接到底层上。值得注意的是，本领域技术人员都会认为，使用交联剂都能够获得相似的结果，这种交联剂只要加热就能产生活性不论是否存在激活剂。然后，利用一种使第二层 702 部分或全部展开的溶剂将含有药物的基体 704 连接到第二层 702 上。这将促使聚合物从基体中被夹带到第二层，同时相反的也促进聚合物从第二层 702 被夹带到含药物的基体 704 中。为确保溶剂在涂层中的移动，在各层之间形成了聚合物链的穿插和联锁网络，从而增加了它们之间的粘附强度。顶部涂层 706 如上所述。

相关困难在于医疗装置如支架。在涂覆了药物的支架处于有波纹的状态中，一些支撑物相互接触并且当支架展开时，这种运动会引起含有药物、药剂或化合物的聚合物涂层陷入或伸长。这种作用可能潜在的引起涂层从支架的某些部位分离。这种涂层自我粘附的主要机理被归因于机械力。当聚合物自我接触时，它们的链可以处于一种混乱状态从而引起机械粘结，近似于维可劳尼龙搭扣。这些聚合物 I 彼此之间不会结合，例如，含氟聚合物；然而，对于其它的聚合物，可以制成粉末。换句话说，在医疗器械表面一种或多种聚合物被制成粉末与药物、药剂或化合物混合从而减少机械结合。任何合适的不会受到药物、药剂、化合物或将药物、药剂、化合物固定在医疗装置上的材料干扰的生物相容的材料都可以使用。例如，撒一层水溶性的粉末可以减少涂层表面的粘性并且将阻止聚合物自身粘结从而减少分层的可能性。这种粉末应该是水溶性的，以便于它不会出现栓塞的危险。这种粉末可以含有抗氧化剂，如维生素 C，或它可以含有抗凝血剂，如阿司匹林或肝素。使用抗氧化剂的好处在于抗氧化剂可以使其它的药

物、药剂或化合物保存更长的时间。

值得注意的是，晶体聚合物通常没有粘性或胶粘性。相应的，假如使用的是晶体聚合物而不是无定形聚合物，那么就没有必要再使用附加材料了。同样也值得注意的是，不含药物、药剂和/或化合物的聚合物涂层可以改善医疗装置的操作性能。例如，医疗装置的机械性能可以通过含有或不含药物、药剂和/或化合物的聚合物涂层来改善。被涂覆过的支架可能具有改良的灵活性和增强的耐久性。此外，聚合物涂层可以基本上减少或消除包括医疗装置在内的不同金属之间的电流侵蚀。这些同样适用于吻合装置。

10 如上所述，对于自扩支架来说，去掉具有抑制作用的鞘可能引起药物、药剂或化合物擦掉支架。相应的，在一个交替示例性的实施方案中，支架传送装置可以被改进从而减少擦掉涂层的可能性。这对于长的支架尤其重要，例如长的雷帕霉素涂覆的支架。此外，在支架展开的过程中当传送套收缩时，支架自身还存在潜在地危险性。相应的，  
15 支架传送装置可以被改进，通过将力分配到支架更多的区域，从而基本上减少了作用于支架一定区域的力。在此所述的支架和支架传送装置仅仅只是用作说明的，而且本领域技术人员能够确定所揭示的设计图样可以用于任何型号的支架和支架传送装置。

附图 35 和 36 描述了本发明所述的一种示例性的自扩支架传送装置 5010。装置 5010 包括内和外的共轴管。内管被称为柄 5012，外管被称为鞘 5014。自扩支架 7000 位于 5014 鞘的里面，其中支架 7000 通过摩擦与 5014 鞘相互接触同时 5012 柄同轴排列在支架 7000 的内腔中。

柄 5012 分别有近端 5016 和远端 5018。5012 柄的近端 5016 具有一个连接在那里的 Luer 导线插孔 5020。从附图 44 可以清楚地看到，5012 柄的近端 5016 优选底部不锈钢下管 (hypotube)。在一个示例性的实施方案中，下管是不锈钢的并且其近端的外径为 0.042 英寸，然后逐渐变细到远端外径为 0.036 英寸。下管的内径从头到尾都为 0.032 英寸。逐渐变细的外径被用于逐渐改变下管全长的硬度。下管硬度的这种改变考虑到在支架展开的过程中需要更坚硬的近端或操作端。假如近端硬度不够，在展开力被传送的同时，延伸到超过下述的 Tuohy Borst 阀的下管部分会弯曲。下管的远端更柔韧是考虑到在弯曲血管



中的更好的可跟踪性。下管的远端也是需要是可弯曲的从而将下述的下管和卷曲部分之间的转换降到最低。

如下更详细的描述，5012柄具有主体部分5022，其中它的至少一个部分由柔韧的卷曲的构件5024制成，看上去非常象一个被压缩的或关闭式螺旋弹簧。5012柄也包括一个远侧部5026，位于主体5022远侧，它优选由高密度聚乙烯和尼龙®混合挤压制成。5022和5026这两部分通过本领域技术人员公知的各种方法连在一起，例如，加热融化，粘合连接，化学连接或机械连接。

如附图37所示，5012柄的远侧部5026具有一个连接在那的远侧尖端5028。远侧尖端5028可以由本领域技术人员公知的各种合适的材料制成，包括聚酰胺、聚氨酯、聚四氟乙烯，和包括多层或单层结构的聚乙烯。远侧尖端5028具有一个近端5030，它的直径基本上与在那立即相邻的5014鞘的外径相同。从它的远端5030到它的近端5032，远侧尖端5028逐渐变细到更小的直径，其中远侧尖端5028的远端5032的直径小于鞘5014的内径。

在指引支架展开位点的过程中，支架传送装置5010滑过导线8000（如图35所示）。在此所用的导线也适用于类似的指引装置，这些指引装置具有在此结合的远端保护装置。一种优选的远端保护装置在PCT申请98/33443中公开，它的国际申请日为1998年2月3日。如上所述，假如远侧尖端5028太坚硬，它将克服导线路径并且强迫导线8000靠在内腔壁上，而且在一些非常弯曲的设置中，支架传送装置5010会脱出导线。无法控制的导线和强制将装置靠在内腔壁上会阻碍装置延伸到靶点部位，因为导线将不再指挥这些装置。并且，但装置是在前的而且被强制靠在内腔壁上，损伤的碎片能够移出并且转移到上游引起远端血管内腔并发症。远侧尖端5028特意使用一种非常柔韧的前缘，以及逐渐转变为少许柔韧的部分。远侧尖端5028可以是中空的，还可以由任何合适的材料制成，包括40D尼龙®。它的柔韧性可以通过逐渐增加它的横截面直径来改变，由此它的远端直径要小一些，而近端直径要大一些。更确切地说，横截面直径和远侧尖端5028的壁厚度随着向近侧方向的移动而增加。这就使远侧尖端5028的远端5032具备了在直径和壁厚度变大和变厚，远侧尖端5028无法控制的导线不太柔韧的部分之前被导线定向的能力。当装置适合于它的硬度时，上述

的无法控制的导线代替下面的导线指挥装置的方位。

导线内腔 5034 的直径与紧抱着的推荐尺寸的导线相匹配，因此在导线 8000 和远侧尖端 5028 的导线内腔 5034 之间存在微小的摩擦接触。在远侧尖端 5028 的远侧部 5032 和近侧部 5030 之间，具有一个圆形截面 5036。它可以帮助阻止鞘 5014 从远侧尖端 5028 的远侧滑行，并能够阻止因此而暴露鞘 5014 到血管的正方形边缘，而这种暴露会引起损伤。这种将改善装置的“推进能力”。当远侧尖端 5028 遇到抵抗力时，它不允许鞘 5014 压制它从而暴露了鞘 5014 的正方形切口边缘。改为由鞘 5014 接触远侧尖端 5028 的圆形截面 5036 并因此传送作用于远侧尖端 5028 的力。远侧尖端 5028 也具有近端的锥形截面 5038，在不提供能够抓住或吊在支架支柱端上或腔内径中其它不规则物的锐利边缘的情况下，它帮助指引远侧尖端 5028 穿过展开的支架 7000。

连接在柄 5012 远侧部 5026 的是限制器 5040，它与远侧尖端 5028 和支架 7000 相邻。限制器 5040 可以由本领域公知的各种合适的材料制成，包括不锈钢，甚至更优选由高不透射线材料制成，例如铂，黄金钽或不透射线的聚合物。限制器 5040 可以通过任意合适的方法连接在柄 5012 上，包括机械或粘性连接，或通过本领域技术人员公知的其它方法。优选地限制器 5040 的直径要足够大从而与载入的支架 7000 充分接触同时不会与鞘 5014 发生摩擦。随后要说明的是，在展开过程中，通过防止用于支架展开的鞘 5014 退缩过程中支架 7000 在鞘 5014 中就近迁移，限制器 5040 有助于“推动”支架 7000 或保持它的相对位置稳定。不透射线的限制器 5040 也有助于血管内展开过程中，在靶点损伤区域支架 7000 的定位，如下所述。

支架床 5042 被确定为柄 5012 上远侧尖端 5028 和限制器 5040 之间的一部分（附图 36）。支架床 5042 和支架 7000 是共轴的，因此包含支架床 5042 的柄 5012 的远侧部 5026 位于支架 7000 的内腔之中。由于在柄 5012 和鞘 5014 之间存在空间，因此支架床 5042 与支架 7000 存在最低限度的接触。当支架 7000 处于奥氏体相转变温度时，它通过在鞘 5014 中辐射方向的表面移动试图恢复到它的程序形状。如随后的详细描述所述，鞘 5014 会抑制支架 7000。远端的连接在柄 5012 上的载入的支架 7000 的远端是不透射线的表记 5044，它可以由铂，铂涂覆的铱，黄金钽，不锈钢，不透射线的聚合物或其它本领域公知的合

适的材料制成。

如附图 36、37 和 44 所示，柄 5012 的柄体部分 5022 由柔韧的卷曲的构件 5024 制成，类似于闭合螺旋的或压缩的弹簧。在支架 7000 展开的过程中，从限制器 5040 到 Luer 导线插孔 5020 之间的压缩力的  
5 传送对于展开精确度来说是非常重要的因素柄 5012 的压缩力越大会导致展开的精确度越小，因为当在荧光显像下对支架 7000 显影时，并不考虑柄 5012 的压缩力。然而，压缩力越小的柄 5012 通常意味着柔韧性越小，它将降低装置 5010 定向穿过弯曲血管的能力。卷曲的部件既有柔韧性又可以抵抗压缩。当装置 5010 定向通过动脉时，柄 5012 没  
10 有压缩因此卷曲的构件 5024 随传送路径自由弯曲。当一个支架 7000 展开时，压力作用于鞘 5014 上，同时鞘收缩包裹住支架 7000。由于支架 7000 是自扩，它与鞘 5014 相互接触并且力沿着支架 7000 转移到柄 5012 的限制器 5040 上。这就导致柄 5012 处于压缩力下。当这些发生时，柔韧卷曲的构件 5024，卷曲构件间没有间隙，将压力从一个线圈  
15 传输到下一个线圈。

柔韧的卷曲的构件 5024 进一步包括一个套罩 5046，它适合套在柔韧卷曲的构件 5024 上，从而在弯曲和加压的模式下帮助抵抗卷曲构件 5024 的皱曲。套罩 5046 是一种拉伸的聚合物管，它优选能够轻微  
20 伸长从而可以适应柔韧卷曲的构件 5024 的弯曲度的轻质材料，但是不允许线圈彼此之间互相压制。套罩 5046 可以由各种合适的材料制成，包括尼龙®混合挤压和高密度聚乙烯，聚氨酯，聚酰胺，聚四氟乙烯等等。这种挤压也用于限制器 5040。柔韧卷曲的构件 5024 可以由本领域公知的各种材料制成，包括不锈钢，尼龙和硬质聚合物。在一个示例性的实施方案中，柔韧卷曲的构件 5024 由一种.003 英寸厚.001 英寸  
25 宽的不锈钢丝带制成。这种丝带可以圆形的或更优选扁平的从而减小柔韧卷曲构件 5024 的剖面。

鞘 5014 优选一种聚合物导管并有一个终结于鞘插孔 5050 的近端 5048 (附图 35)。当支架 7000 处于如附图 36 所示的未展开的位置时，鞘 5014 也具有一个远端 5052，它终结于柄 5012 的远侧尖端 5028 的  
30 近端 5030。鞘 5014 的远端 5052 包括一种不透射线的标记带 5054，沿着它的外表面排列 (附图 35)。如下所述，当标记带 5054 接近于不透射线的限制器 5040 时，支架 7000 完全展开，如此来指示医师从身体

中安全移除传送装置 5010。

如附图 36 详细描述，鞘 5014 的远端 5052 包括扩展的区段 5056。扩展的区段 5056 的内径和外径比具有比接近于于它的鞘 5014 的内径和外径更大。扩展的区段 5056 容纳了预先载入的支架 7000，  
5 限制器 5040 和支架床 5042。外部的鞘 5014 逐渐变细，在扩展的区段 5056 的近端达到较小的直径。这种设计图样完全记载在共同未决美国专利申请 09/243,750 中，该专利的申请日为 1999 年 2 月 3 日，在此引入作为参考。减少接近于扩展区段 5056 的鞘 5014 的外径尺寸的特别的好处在于增加了传送装置 5010 和引导管或鞘之间间隙，这里的传  
10 送装置 5010 要穿过这种鞘。使用荧光透视法，将传送装置 5010 放置在引导管中，同时注射一种不透射线的溶液并使其穿过引导管或鞘，医师将观察到支架展开之前和之后的血管中靶位点的图像。由于通过逐渐变细或减少接近于扩展区段 5056 的鞘 5014 的外径会使鞘 5014 和引导管之间的间隙增加，所以能够获得较高的注射率，从而导致医师  
15 得到更好的靶位点图像。不论在支架展开之前还是之后，这种鞘 5014 的逐渐变细都会使不透射线流体注射率更高。

早期自扩支架传送系统遇到的问题是在支架嵌入鞘中，并在其中进行排列。如附图 45 所示，图中描述了一种鞘结构，它可以用于有效的阻止支架变的嵌入鞘中，同时也提供了下面将详细描述的其它好处。  
20 如图所示，鞘 5014 包括一个混合结构，该结构至少有两层，优选三层。外层 5060 可以由任何适合的生物相容的材料制成。优选的，外层 5060 由用于减轻插入以及便于除去鞘 5014 的光滑材料制成。在优选的实施方案中，外层 5060 包含一种聚合物材料例如尼龙®。内层 5062 也可以由任意适合的生物相容的材料制成。例如，内层 5062 可以由各种聚合物制成，包括聚乙烯、聚酰胺或聚四氟乙烯。在优选的实施方案中，  
25 内层 5062 包含聚四氟乙烯。聚四氟乙烯也是光滑材料，它较早用在支架传送中，因此可以阻止对支架 7000 的损伤。内层 5062 也可以用其它的材料涂覆从而增加它的光滑度从而更容易促进支架展开。各种合适的生物相容性材料均可使用。在一个示例性的实施方案，使用了硅酮基本涂层。重要地是，硅酮基本涂层溶液可以注射穿过装置并可以在室温下进行  
30 治疗。所使用的硅酮基本涂层的数量应该降到最低从而阻止涂层迁移到支架 7000。外层 5060 和内层 5062 之间的多层结构是

丝增力层 5064。丝增力层 5064 可以是各种结构。在一个示例性的实施方案中，丝增力层 5064 包含一种单一的亚和超波形或网状结构。形成丝增力层 5064 的丝可以包含任何适合的材料和任何适合的横截面形状。在图解中的示例性的实施方案中，形成丝增力层 5064 的丝包含不  
5 锈钢并且具有一种基本呈圆形的横截面。如下面的详细描述，为了达到预期的目的，这种丝的直径应为 0.002 英寸。

这三层 5060、5062 和包含鞘 5014 的 5064 共同促进支架展开。外层 5060 促进整个装置 5010 的插入和移动。内层 5062 和丝增力层 5064 用于阻止支架 7000 嵌入到鞘 5014 中。自扩支架如本发明的支架 7000  
10 倾向于扩展到指定温度下它们的程序设定的直径。由于支架试图展开，因此它放射状的向外施加定向力并且可以嵌入到鞘 5014 中从而遏制它的展开。相应地，丝增力层 5064 提供了作用于内层 5062 的放射状的或环形的力，因此形成了对于鞘中的支架 7000 的放射状的向外定向力的充分抵抗。如上所述，内层 5062 提供了一种较低的表面摩擦系  
15 数从而减少需要用于展开支架 7000 的力(典型的范围从约 5 到 8 磅)。丝增力层 5064 也提供了对鞘 5014 的牵引力。换句话说，丝增力层 5064 增强了鞘 5014 的推进能力，例如，通过医师将一种力传送并应用在鞘 5014 上接近远侧尖端 5028 的位置的能力，它对穿过血管系统中紧密狭窄的障碍起导向作用。丝增力层 5064 还增强了鞘 5014 对于支架展  
20 开过程中由于鞘收缩时的拉伸负荷而引起的伸展和颈状收缩的抵抗力。

鞘 5014 可以沿其全长或仅仅在部分区段包含全部三层，例如，沿其全长的支架 7000。在优选的实施方案中，鞘 5014 沿其全长包含所有的三层。

25 现有技术中的自扩支架传送系统不使用丝增力层。因为典型的自扩支架的尺寸相对较大，可比作气球状的张开的冠状支架，因此传送装置的直径或外形不得不也非常大。然而，使传送装置尽可能的小总是有好处的。人们都期望装置能够进入更小的血管中并且对患者造成的创伤更小。然而，如上所述，支架传送装置中的薄的增力层的优点  
30 胜过了由于外形微小的增加多带来的缺点。

为了减小丝增力层对于装置 5010 外形的影响，丝增力层 5064 的结构可以进一步改进。例如，这可以通过许多中方法来实现，包括改

变交错编织的间距，改变丝的形状，改变丝的直径和/或改变所使用的丝的数量。在优选的实施方案中，制备丝增力层所使用的丝包括一种附图 46 所示的基本上为矩形横截面的丝。在应用一种基本上为矩形横截面的丝时，矩形横截面的丝的宽度为 0.003 英寸，其高度为 0.001 英寸。相应地，用类似附图 45 的方法编织这种丝，会导致丝增力层 5064 的厚度减少 50%，同时保持着和 0.002 的圆形丝相同的优良特性。扁平的丝可以含有任何适合的材料，优选含有不锈钢。

在另一个交替的示例性实施方案中，传送系统可以包含一个内层或其内表面的涂层，该涂层充分阻止了支架嵌入其中同时增加表面的光滑度。这种内层或涂层可以用在附图 45 和 46 所示的鞘中或作为可选择的方法用于增加支架的展开力。如下面更详细的描述，若使用薄的涂层，传送系统的整个外形将被最低限度的压紧。除增加鞘的强度并使其更光滑之外，涂层要具有生物相容是非常重要的，因为它要与血液接触，虽然只是暂时的。

在示例性的实施方案中，重要的是，坚硬和光滑的涂层被用于或附着在自扩传送系统的鞘的内表面。该涂层表现出许多优点超过了目前所使用的自扩支架传送系统。例如，该涂层拥有坚硬的表面来抵抗支架发出的放射状的向外的定向力。如上所述，当载入到传送系统时，自扩支架具有一个持久的向外的力。这种持久的相对高的放射状的向外的定向力能够迫使包含传送系统鞘的聚合物材料发生位移并且允许支架嵌入聚合物表面。由于更大直径的支架以及随后更高的放射状向外的定向力对支架平台的改变，因此这种现象的发生会增加。结果，这种嵌入会增加支架展开所需要的力，因为它会引起机械阻力从而影响传送系统中的支架的移动，进而阻止精确展开并引起支架的潜在性损伤。此外，该涂层需要是光滑的，例如其具有低摩擦系数。如上所述，一种光滑涂层，进一步减少支架展开所需要的力，因此使支架更容易被医师传送和展开。这对于更新的更大直径的支架图样和/或涂覆在支架图样上既可以增加放射状的力又可以增加外形或增加全部直径的药物/聚合物来说是非常重要的。光滑涂层特别有利于将药物/聚合物涂覆到支架上。相应地，此涂层能够阻止支架在展开之前嵌入传送系统的鞘中并且可以减少鞘和支架之间的摩擦，这两者都将减少展开力。

各种药物、药剂或化合物可以由医疗装置如支架局部传送。例如，雷帕霉素和/或肝素可以通过支架传送来减少再狭窄，发炎和凝血。各种将固定药物、药剂或化合物在支架上的技术是公知的；然而，在传送和定位过程中将药物、药剂或化合物保持在支架上是操作和治疗成功的关键。例如，在支架传送的过程中除去药物、药剂或化合物能够潜在地引起装置故障。对于自扩支架来说，控制鞘的缩回可能引起药物、药剂或化合物擦掉支架。因此，防止这种潜在问题的关键在于使用成功的治疗学医疗装置，例如支架。

依照本发明示例性的实施方案，附图 47 描述了支架传送系统的柄和改良鞘的部分横截面视图。如图所示，涂层或材料层 5070 附着或以别的方式连接在鞘 5014 的内部环状面上。如上所述，此涂层或材料层 5070 包含坚硬和光滑的物质。在优选的实施方案中，此涂层 5070 包含热解碳。热解碳是一种公知的物质，可用于各种可植入的医疗假体中，由于它高强度地结合并具有很好的组织和血液相容性，因此它最普遍的用在心脏瓣膜中。

热解碳在可植入医疗装置领域地用途是由于它独一无二的物理和化学结合特性，包括化学惰性，等向性，重量小，致密和弹性。热解碳属于特殊的湍层碳家族，它们的结构与石墨相似。在石墨中，在一个平面上碳原子以共价键的形式六角形陈列，这种排列以相对较弱的隔层成键的形式多层叠加在一起。在湍层碳中，层叠的顺序上混乱的并且在每层内都存在变形。这些层内的结构变形是形成热解碳优良的延展性和耐久性的原因。重要的是，热解碳的显微结构使材料更加耐久，强壮和耐磨。此外，热解碳是高度抗血栓的并且具有固有的对血液和软组织的细胞生物相容性。

如附图 36 和 37 所示，热解碳层 5070 沿鞘 5014 的全长放置或仅仅放置在接近支架床 5042 的地方。在优选的实施方案中，热解碳层 5070 附着在支架床 5042 区域的鞘 5014 上。热解碳层 5070 可以利用许多公知的技术放置或附着在内部环状面上，这些技术适合或可使用包含鞘 5014 的聚合物材料。选择热解碳层 5070 的厚度以便阻止或充分减少支架嵌入鞘 5014 的可能性，但是并不减少鞘 5014 的弹性或增加自扩支架传送系统的外形。如上所述，鞘既有弹性又具备在体内弯曲路径中的推进能力。此外，还希望减少经皮传送装置的外形。

如上所述，热解碳表面被公认具有生物相容性，特别是在血液接触应用方面。然而，这仅仅只是应用支架传送较小的好处，因为热解碳层 5070 在鞘 5014 中的位置仅仅最低限度的接触血液并且仅仅在体内用于持续充分传送支架。

5 热解碳层 5070 可以按照上述的许多方法附着在鞘的内腔上。在一个示例性的实施方案中，热解碳层 5070 可以直接附着于鞘 5014 的内腔。在另一个示例性的实施方案中，热解碳层 5070 可以通过首先将其涂覆到各种基底物上的方法间接用于鞘 5014 的内腔中，也可以利用许多公知的技术来完成。不管热解碳层 5070 是否直接放置在鞘 5014 上  
10 还是首先涂覆在基底物上，都可以利用许多公知的技术，例如，化学蒸汽沉积。在化学蒸汽沉积中，碳材料以气态碳氢化合物的形式存放在合适的基底物上，例如碳材料，金属，陶瓷以及其它材料，温度范围从约 1000K 到约 2500K。在这些温度下，需要清楚可能使用的基底物。可以使用任何合适的生物相容性的，耐用的和柔韧的底物，然后  
15 利用公知的技术附着在鞘 5014 的内腔上，如粘合技术。如上所述，外形和弹性是很重要的图样特性；因此，基底材料的类型选择和/或它的厚度必须仔细考虑。值得提到的是，大范围的显微结构，例如等向性的，层状的，有核的基底物和各种剩余氢的内容物可以出现在热解碳中，这要依赖于沉积条件，包括温度，类型，浓度和气体源的流速以及  
20 下面的基底物的表面积。

其它的可用于将热解碳层 5070 直接附着在鞘 5014 或基底物上的技术包括脉冲激光消融沉积，射频血浆变形，物理蒸汽沉积以及其它公知的技术。除热解碳之外，其它的可以提供相似特性的材料包括类金刚石碳涂层，类硅烷/硅玻璃表面和细陶瓷涂层，如氧化铝、羟磷灰石和氧化钛。  
25

在一个交替的示例性的实施方案中，依照上面的简要描述，使用热解碳涂层应具备可控制的有限的孔隙度。这种受控的有限的孔隙度带来两种不同的好处。首先，孔隙度可用于减少支架与热解碳涂层 5070 的接触面积，因此减少支架和鞘 5014 内腔之间的摩擦。第二，光滑材料如生物相容的油脂，蜡和粉末能够注入或浸渍在涂层多孔的表面中，从而提供一种光滑材料的容器进一步减少摩擦系数。  
30

附图 35 和 36 显示支架 7000 处于完全未展开的状态。当装置 5010



插入到血管系统中并且它的远端引入到靶位点时，支架 7000 就处于这种状态。支架 7000 沿支架床 5042 排列并且处在鞘 5014 的远端 5052 上。柄 5012 的远侧尖端 5028 远离鞘 5014 的远端 5052。支架 7000 处于压缩状态并且与鞘 5014 的内表面存在摩擦接触。

5 当插入患者体内时，鞘 5014 和柄 5012 通过 Tuohy Borst 阀将它们的近端锁在一起。这就阻止了在柄 5012 和鞘 5014 之间的任何滑动，它能够导致支架 7000 过早或部分展开。当支架 100 到达它的靶位点并准备展开时，Tuohy Borst 阀 5058 打开使鞘 5014 和柄 5012 不再锁在一起。

10 附图 39 - 43 中描述了最好的传送装置 5010 展开支架 7000 的方法。在附图 39 中，传送装置 5010 已经插入到血管 9000 中以便使支架床 5042 位于患病的靶位点上。一旦医师确定柄 5012 上指示支架 7000 末端的不透射线的标记带 5054 和限制器 5040 被充分放置到患病靶位点，医师就会开启 Tuohy Borst 阀 5058。然后，医师将抓住柄 5012  
15 上的 Luer 导线插孔 5020 以便在固定位置握住柄 5012。之后，医师经抓住 Tuohy Borst 阀 5058，就近连接到鞘 5014 上，并使其相对接近柄 5012 滑动，如附图 40 和 41 所示。限制器 5040 阻止支架 7000 随鞘 5014 滑回来，以至于当鞘 5014 移动回来的时候，支架 7000 实际上“被推挤”出鞘 5014 的远端 5052，或被固定在与靶位点相对的位置。支  
20 架 7000 应该在近侧方位的远端展开从而将患病血管 9000 形成栓塞的可能性降到最低。如附图 42 所示，当鞘 5014 上的不透射线的标记带 5040 接近不透射线的限制器 5040 时，支架展开完成。现在，装置 5010 能够从支架 7000 中退出并且离开患者。

25 附图 36 和 43 显示了支架 7000 优选的实施方案，它可以用于本发明的连接。在附图 36 中，支架 7000 处于其展开前的未展开的压缩状态。支架 7000 优选由超弹性合金如镍钛记忆合金制成。最优选的支架 7000 由含有约 50.5% 的镍（在此使用的百分率为原子百分数）到约 60% 的镍的合金制成，最有选约为 55% 的镍，并具有钛合金残余物。优选的支架 7000 在体温下具有超弹性，并且优选在从约 21℃ 到约 37℃  
30 的范围内，具有一种 Af。如上所述，支架的超弹性设计使其挤压后可恢复，它可以作为移植物固定模或支架用于具有不同应用的各种血管装置中。

支架 7000 是一种具有前后开口管状构件，一根纵向轴延伸到开口之间。管状构件具有第一小的直径，如图 30，用于插入到患者体内并穿过血管，和第二大的直径，用于展开进入血管靶点区域。管状构件由大量延伸到前后端之间的相邻环箍 7002 构成。这些环箍 7002 包括大量纵向支柱 7004 和大量与相邻的支柱相连接的环形线圈 7006，其中为了基本上形成 S 或 Z 形，相邻的支柱反向连接。支架 7000 进一步包含大量弯曲的网桥 7008，它们与邻近的环箍 7002 相连。网桥 7008 与邻近的环箍在网桥与环形线圈的接点上连接在一起，此接点偏移了环形线圈的中心。

上述的几何形状有助于更好的分配穿过支架的张力，当支架弯曲时阻止金属对金属的接触，并且将构件，支柱，环形线圈和网桥的开口尺寸减到最小。当确定支架的操作性质和疲劳寿命时，支柱，环形线圈和网桥的数量和性质是非常重要的因素。优选每一个环箍具有 24 到 36 个或更多的支柱。优选的支架支柱与环箍的数量比达到支柱的长度（按英寸计），而支柱的长度大于 200。此支柱的长度是在它平行于支架纵轴的压缩状态下测定的。

为了将构件的最大张力减到最小，该支架采用可几何结构，它可以将张力分配到支架上与其它部分相比对故障不敏感的区域。例如，相连的环形线圈的内半径是支架的一个易损区域。相连的环形线圈经受了所有支架构件最大的变形。环形线圈的内半径通常处于支架的高张力区域。这个区域也是很关键的因为它通常是支架上最小的范围。应力集中通常可以控制或通过保持可能的最大半径从而将其减到最小。类似的，我们也希望将网桥上以及网桥与环形线圈接点上的局部张力集中减到最小。完成此任务的一个方法是利用可能的最大半径同时保持构件的厚度，它要与应用的力一致。另外的方法就是将支架的最大开放区域减到最小。有效地应用最初的导管，支架就是从这些导管上被截断的，可以增加支架的强度并且它还可以中断内陷的材料。

如上所述，在支架展开的过程中，涂覆了聚合物，药物，药剂和/或化合物制品的支架可以潜在地增加作用于支架上的力。这种力的增加可以依次破坏支架。例如，如上所述，在展开过程中，支架被迫靠在限制器上从而克服外部鞘向后滑动。对于更长的支架，例如大于 200mm，在鞘缩回的过程中，作用于支架末端的力可能过度并且能够潜

在地引起对支架末端或对于支架其它部位的损害。相应地，一种将力分配到支架更大区域的支架传送装置是非常有益的。

附图 48 显示了一种支架传送装置改良的柄 5012 的断面。在这个示例性的实施方案中，柄 5012 包含许多凸起的部分。这些凸起部分 5200 可以包括各种合适的尺寸和几何形状并可以通过任何合适的方法成形。凸起部分 5200 可以包含任何合适的材料，包括形成柄 5012 的材料。凸起部分 5200 的数量也可以变化。重要的是，凸起部分 5200 可以占据支架 7000 零件之间的开放空间。所有的空间可以被填满或选择空间填满。换句话说，凸起部分 5200 的形状和数量优选由支架的图样来决定。在图解的实施方案中，凸起部分或突出部分 5200 被安排占据了相邻环箍 7002 上的相邻环形线圈 7006 之间和网桥 7008 之间形成的空间。

凸起部分 5200 可以通过任何合适的方法成形。例如，可以利用加热的蛤壳模子或加热的对开式铁心模具的方法来制备凸起部分 5200。两种方法都考虑到了低成本大量生产含有突出部分的内柄。

凸起部分 5200 的尺寸，形状和结构可以依照任何支架图样进行修改。每一个凸起部分 5200 的高度优选足够大从而抵补存在于内柄 5012 和鞘 5014 之间的微小的间隙。柄 5012 上的凸起部分或突出部分 5200 的高度，H，应该优选至少大于柄 5012 的外径， $IM(r)$ ，和鞘 5014 的内径， $OM(r)$ ，的差，再减去装置或支架 7000 的壁厚，WT。下面给出了表示这种关系的方程式，

$$H > (OM(r) - IM(r)) - WT.$$

例如，假如柄 5012 的外径为 0.08 英寸，鞘 5014 的内径为 0.1 英寸，支架 7000 的壁厚为 0.008 英寸，那么凸起部分或突出部分 5200 的高度就是

$$H > (0.100/2 - 0.080/2) - 0.008, \text{ 或}$$

$$H > 0.002 \text{ 英寸}$$

值得提到的是凸起部分 5200 的高度优选应高小于鞘半径和柄半径的差，除非突出部分 5200 是可压缩的。

尽管每一个凸起部分 5200 都很小，但是凸起部分 5200 的数量却可能很大并且每一个凸起部分 5200 都对支架 7002 的不同部位施加了少量的力，从而分配力去展开支架 7000 并且阻止对支架 7000 的损害

特别是在它的近端。在支架 7000 载入传送系统的过程中，这种凸起部分 5200 也对支架 7000 起保护作用。重要的是，展开过程中作用于支架 7000 上的相同的力也作用在载入过程中的支架 7000 上。支架的纵向弯曲需要尽可能少的力作用在支架上，因为它要被释放或展开从而  
5 确保可重复的垂直变形和精确定位。重要的是，优选支架 7000 的纵向移动被消除或充分减少支架的压缩。若没有凸起部分 5200，当支架正在被展开的时候，压力将压缩传送系统和支架 7000。这种压缩能量将在展开时被释放，从而减少了支架 7000 精确定位的机会并促成支架“跳动”的可能性。如果有凸起部分 5200，那么支架 7000 就几乎不可能  
10 移动，因此消除或充分减少压缩。

在交替的示例性的实施方案中，一旦支架被放置在传送装置的柄上，支架就可能被加热并且外表上被加压从而在传送系统的内柄里留下镜样的印痕。这种印痕提供了一个三维空间，它允许支架在鞘收缩的时候保持自己的位置。这个三维的印痕可以利用单独加热，单独加  
15 压或利用分离装置制成。

上述的任何医疗装置可用于局部传送药物、药剂和/或化合物到其它的部位，不仅仅是围绕装置本身。为了避免潜在的与全身性药物传送有关的并发症，本发明的医疗装置可用于传送治疗剂到邻近医疗装置的部位。例如，用雷帕霉素涂覆支架可以将雷帕霉素传送到支架周  
20 围的组织以及支架上游和下游的区域。组织穿透力的程度依赖于多种因素，包括药物、药剂或化合物，药物的浓度和药剂的释放速度。同样也适用于被涂覆的吻合装置。

上述药物，药剂和/或化合物或赋形剂可以通过多种方法制得。例如，它们可以利用添加成分或组分制成，包括各种赋形剂和/或处方成分从而影响可制造性，涂覆完整性，灭菌性，药物稳定性和药物释放  
25 率。在本发明示例性的实施方案中，赋形剂和/或处方成分可加入从而获得快速释放和持续释放得药物溶出图。这种赋形剂可以包括盐和/或无机化合物如酸/主要成分或缓冲液成分，抗氧化剂，表面活性剂，多肽，糖类包括蔗糖，葡萄糖或淀粉糖，螯合剂如 EDTA，谷胱甘肽或其它  
30 赋形剂或药剂。

值得提到的是，任何上述的医疗装置可以被涂层涂覆，这些涂层中含有药物、药剂或化合物或仅仅只是不含药物、药剂或化合物的涂

层。此外，整个医疗装置可以被涂覆或仅由部分装置被涂覆。该涂层可以是均匀的或不均匀的。该涂层可以是不连续的。

如上所述，许多药物、药剂和/化合物可以通过许多医疗装置局部释放。例如支架和吻合装置可以与含有药物，药剂和/或化合物的涂层结合从而治疗各种疾病状态和上述的身体反应。其它可以被涂覆或以其它方式结合治疗剂量药物，药剂和/或化合物的装置包括如上详述的支架移植物，和利用支架移植物的装置，如用于治疗腹主动脉瘤以及其它动脉瘤的的装置，如胸主动脉。

如名字所暗示的，支架移植物包含一种支架和连接在那里的移植物材料。附图 24 显示了一种示例性的支架移植物 800。支架移植物 800 可以包含如随后详细描述的任何类型的支架和任何类型的移植物材料。在图示的示例性的实施方案中，该支架 802 是一种自扩装置。典型的自扩支架包含一种可张开的网格或互连支柱的网状结构。在本发明优选的实施方案中，这种网格是从材料的整个导管上焊接的，例如激光切割。

依照本发明，支架可以是各种不同的配置。例如，支架可以配置支柱或同样几何形状类似物。本领域技术人员将迅速识别出支架可以配置或适合包含某些特征和/或执行某些功能，并且交替设计可用于促进这些特征或功能。

在附图 24 显示的本发明的示例性实施方案中，支架 802 的基体或支柱可以被配置到至少两个环箍 804 中，每一个环箍 804 包含许多形成菱形的支柱 806，近似于九菱形。支架 802 可以进一步包含用于相互连接相邻的环箍的锯齿形环 808。锯齿形环 808 由许多交替的支柱 810 构成，其中每一个环具有 54 个支柱。

支架 802 的内或外表面被一种移植物材料涂覆。移植物材料 812 可以由任意量的本领域技术人员公知的材料制成，包括编织的或其它结构的聚酯，涤纶®，特氟纶®，聚氨酯，多孔聚氨酯，硅酮，聚乙烯，对苯二酸酯，展开的聚四氟乙烯 (ePTFE) 和各种材料的混合物。

移植材料 812 可不同地构型，优选以获得预定的机械性能。例如，移植材料可包括单个或多个编织或褶状图案，或者可打褶或不打褶。例如，移植材料可被构型为平面织物、棉缎织物，包括经向褶、间断褶、环状或螺旋状褶、径向定位褶、或它们的组合。可选地，移植材

料可被编织或结辫。在其中移植材料打褶的发明实施方案中，褶可以连续或不连续。而且，褶可以经向地、周边地或二者组合地进行定位。

5 如图 24 所示，移植材料 812 可包括多个经向褶 814，其沿着移植材料的表面延伸，且通常平行于支架 - 移植物 800 的纵轴。褶 814 使得支架 - 移植物 800 可以绕其中心进行折叠，就像当其输入患者体内时那样。这提供了一个较低外形的输送系统，并由此提供了受控且一致的展开。可以相信，此构型将皱纹及其它的几何不规则度减为最少。在后续扩张时，支架 - 移植物 800 恢复其自然的圆柱体形状，且褶 814 均匀并对称地打开。

10 另外，褶 814 有助于支架 - 移植物 800 的制造，因为它们指示出平行于纵轴的方向，从而使得可以沿着这些线进行支架与移植物的连接，并因此防止了连接之后移植物相对于支架的扭转。可能还需要将支架 800 推出输送系统的动力，因为仅支架的打褶边缘就和输送系统内表面之间产生了摩擦接触。褶 814 的另一个优点是血液趋向于在褶 15 814 的槽内总体上均匀地凝结，这不利于在移植物表面上形成不对称的或大的凝块，从而减少了栓塞危险。

如图 24 所示，移植材料 812 也可包括一个或多个、优选多个径向定位的褶间断 816。该褶间断 816 典型地为基本上环状，且垂直于纵轴定位。褶间断 816 使移植物和支架在选定点处更好地弯曲。这一设计 20 为移植材料提供了良好的弯曲能力和提高的耐扭结性。

前述移植材料可以是结辫、编织或纺织的，而且可以是经线编织或纬线编织的。如果该材料是经线编织的，则具有丝绒状或毛巾状表面；该表面据信能够加速血凝块的形成，从而促进支架 - 移植物或支架 - 移植物元件整合入周围的细胞结构中。

25 移植材料可连接到一个支架、或另一个移植材料上，这可通过本领域技术人员已知的许多结构或方法进行，包括粘合剂如聚氨酯胶；聚偏二氟乙烯、聚丙烯、Dacron®或任何其它适当材料的多种常规缝线；超声波焊接；机械界面配合；和吻合装置等。

30 支架 802 和/或移植材料 812 上可涂覆任何上述药物、药剂和/或化合物。在一个示例性实施方案中，可利用上述任何材料或方法将雷帕霉素固定在移植材料 812 的至少一部分上。在另一个示例性实施方案中，将雷帕霉素固定在移植材料 812 的至少一个部分上，而将肝素

或其它抗血栓剂固定在支架 802 的至少一个部分上。在该构型下，涂覆了雷帕霉素的移植材料 812 可用于减少或基本上消除平滑肌细胞的过度增殖，而涂覆有肝素的支架可显著减少血栓症的可能性。

5 所用的特定聚合物取决于其所要固定的特定材料。此外，特定的药物、药剂和/或化合物也受聚合物选择的影响。如上所述，可用上述聚合物和方法将雷帕霉素固定在移植材料 812 的至少一个部分上。在另一个可选示例性实施方案中，可利用多种已知技术而将雷帕霉素或任何其它药物、药剂和/或化合物直接浸渍入移植材料 812 中。

10 在另一个可选示例性实施方案中，可以由两个支架和夹在它们中间的移植材料形成支架-移植物。图 25 是由内支架 902、外支架 904 和夹在它们中间的移植材料 906 所形成的支架-移植物 900 的简略图。支架 902、904 和移植材料 906 可由上述相同的材料形成。如前所述，内支架 902 可涂覆抗血栓或抗凝剂如肝素，外支架 904 可涂覆抗增殖剂如雷帕霉素。可选地，移植材料 906 可涂覆任何上述药物、  
15 药剂和/或化合物，以及它们的混合物，或者，全部三个元件都可涂覆相同或不同的药物、药剂和/或化合物。

20 在另一个可选的示例性实施方案中，支架-移植物的设计可以进行修改以包括一个移植物封套。如图 26 所示，移植材料 906 可绕外支架 904 折叠，形成封套 908。在这一示例性实施方案中，封套 908 可装有包括雷帕霉素和肝素在内的不同药物、药剂和/或化合物。可通过上述方法和材料或其它方法而将药物、药剂和/或化合物固定在封套 908 上。例如，药物、药剂和/或化合物可捕集在封套 908 中，其中移植材料 906 充当扩散的屏障层，药物、药剂和/或化合物在该扩散屏障层内进行溶出。所选的特定材料及其物理性质将决定溶出速度。可选地，  
25 可在形成封套 908 的移植材料 906 上涂覆一种或多种聚合物，以控制上述的溶出速度。

30 支架-移植物可用于治疗动脉瘤。动脉瘤是动脉壁的一层或多层的异常扩张，通常由全身性胶原的合成缺陷或结构缺陷引起。腹主动脉瘤是位于主动脉腹部处的动脉瘤，其通常位于两个髂动脉之一或二者内或在其附近，或位于肾动脉附近。动脉瘤常出现在患病主动脉的肾下部分，例如在肾的下方。胸主动脉瘤是位于主动脉胸部的动脉瘤。如果留置而不加以处理，则动脉瘤将破裂，通常导致快而致命的出血。

动脉瘤可根据它们的位置和簇中动脉瘤的数量而进行分类或分型。典型地，腹主动脉动脉瘤可分为五类。类型 I 的动脉瘤是位于肾动脉和髂动脉之间的单个扩张；典型地，在类型 I 的动脉瘤中，肾动脉和动脉瘤之间、以及动脉瘤和髂动脉之间的主动脉是健康的。

5 类型 II A 的动脉瘤是位于肾动脉和髂动脉之间的单个扩张。在类型 II A 的动脉瘤中，肾动脉和动脉瘤之间的主动脉是健康的，而动脉瘤和髂动脉之间的主动脉不健康。换言之，扩张延伸至主动脉的分支点处。类型 II B 的动脉瘤包括三种扩张。一种扩张位于肾动脉和髂动脉之间。如同类型 II A 的动脉瘤一样，动脉瘤和肾动脉之间的主动脉是健康的，  
10 而动脉瘤和髂动脉之间的主动脉不健康。其它的两种扩张位于主动脉的分支点以及外髂动脉和内髂动脉中间的分支点二者之间的髂动脉上。在髂分支点和动脉瘤之间的主动脉是健康的。类型 II C 的动脉瘤也包括三种扩张。但在类型 II C 的动脉瘤中，髂动脉中的扩张延伸至髂分支点。

15 类型 III 的动脉瘤是位于肾动脉和髂动脉之间的单个扩张。在类型 III 的动脉瘤中，肾动脉和动脉瘤之间的主动脉是不健康的。换言之，扩张延伸至肾动脉。

破裂的腹主动脉动脉瘤目前是美国第 13 位的导致死亡原因。对腹主动脉动脉瘤的常规处理是手术旁路，将移植物放置在所涉及的或扩张的部分。尽管通过经腹膜的或腹膜后的方法而包括合成移植物的切除术已经是一种标准处理，但它有着显著的危险。例如，并发症包括手术后心肌局部出血、肾衰竭、阳痿，肠内局部出血、感染、下肢局部出血、伴随麻痹的脊索伤害、主动脉肠瘘和死亡。腹主动脉动脉瘤的手术处理涉及无症状患者的 5% 死亡率，有症状患者的 16~19% 死亡率，  
20 在有破裂腹主动脉动脉瘤的患者中该比例高达 50%。

与常规手术相关的缺点除了高死亡率之外，还包括与大手术切口和腹腔开口相关的长恢复期、将移植物缝合到主动脉的难度、用于支持和增强移植物的现有血栓形成的损失、手术对于很多腹主动脉动脉瘤患者的不匹配性，以及关于在动脉瘤破裂后的紧急基础上进行手术的问题。此外，典型的恢复期为医院的一至两周，如果发生并发症的话还有家中的二至三个月的康复期。由于患有腹主动脉动脉瘤的很多患者都有其它慢性病，如心脏、肺、肝和/或肾病，而且事实上这些患  
30



者的很多人是老年人，因此他们并不是手术的理想人选。

5 动脉瘤的发生并不限于腹部区域。虽然腹主动脉动脉瘤是通常最常见的，但主动脉的其它区域或其众多支管之一中的动脉瘤也是可能的。例如，动脉瘤可能发生在胸主动脉中。如腹主动脉动脉瘤的情况一样，处理胸部主动脉中的动脉瘤的广泛接受方法是手术修复，包括用修复器具替换发生动脉瘤的部分。如上所述，该手术是一项较大的任务，涉及高危险性和相当的死亡率和发病率。

10 在过去的五年间，针对动脉瘤、特别是腹动脉瘤的处理已经进行了大量的努力，旨在开发较小切口的、经皮的例如导管引导的技术。血管支架的开发方便了这一点，该血管支架能够且已经用于连接标准的或薄壁的移植材料，以创建一种支架-移植物或内移植物。较小切口处理的潜在优点包括降低的手术发病率和死亡率，以及较短的医院和强化护理期。

15 移植物-支架或内移植物目前为 FDA 所肯定，且商业上可行。输送过程典型地包括先进的血管造影技术，其通过由手术切除远端主动脉如普通股或肱主动脉而获得的血管入口进行。在导丝上放置适当尺寸的插管器。使导管和导丝通过该动脉瘤，并在该适当尺寸能够容纳支架的情况下，沿着导丝将支架-移植物推至适当位置。支架-移植物的典型展开需要除去外部的鞘，同时用一个内稳定器具保持支架-移植物的位置。大多数支架-移植物是自扩张的，但是，为确保支架-移植物的位置，可需要一个附加的血管成形术过程，例如气球血管成形术。放置了支架-移植物之后，即可获得标准的血管成形视图。

25 由于上述器具典型地大于 20 French (3F = 1mm) 的大直径，因此动脉瘤的封闭需要外科的修补。某些过程将需要诸如下腹动脉栓塞、血管结扎或手术旁路的附加外科技术，以适当地处理动脉瘤，或者保持向两下肢的流动。类似地，某些过程将需要诸如血管成形术、放置支架及栓塞的附加先进导管引导术，以成功排除动脉瘤并有效控制渗漏。

30 虽然上述内修复物代表了一种较常规外科技术更显著的改进，但是仍需要改善内修复物、其使用方法及其对各种生物学条件的适用性。因此，为了提供一种用于处理包括腹主动脉动脉瘤和胸主动脉动脉瘤在内的动脉瘤的安全且高效的可选装置，就必须克服与目前已知的内

修复物及其输送系统有关的大量困难。关于内修复物使用的一个关注在于防止内漏和血管系统正常流体动力学的中断。采用任何技术的器具都优选应易于定位和必要时为重定位，优选应提供急性的不渗流体的密封，并优选应能够固定以防止迁移，同时还应不干扰动脉瘤血管和支管血管内的正常血液流动。另外，采用此项技术的器具应优选能够被固定、密封，并保持在于叉状血管、弯曲血管、高度有角血管、部分患病血管、钙化血管、畸形血管、短血管和长血管内。为了实现这一点，内修复物应优选是可扩展并可重新构型的，同时还能够保持急性和长效不渗流体密封和固定位置。

10 内修复物还优选能够利用导尿管、导丝和其它基本上不需要打开手术干预的器具而经皮输送。因此，导管中的内修复物直径是一个重要的参数。其对较大血管如胸主动脉中的动脉瘤而言尤为重要。

如上所述，一个或多个支架-移植物可用于治疗动脉瘤。这些支架-移植物或内修复物可包括许多材料和构型。图 27 示出用于处理腹主动脉动脉瘤的示例性系统。该系统 1000 包括相结合的第一修复物 1002 和两个第二修复物 1004 和 1006，它们绕过动脉瘤 1008。在所示的示例性实施方案中，系统 1000 的近端可定位在动脉瘤 1008 的动脉上游的部分 1010 处，而系统 1000 的远端可定位在动脉或诸如髂 1012 和 1014 的不同动脉的下游部分。

20 用在本发明的系统中的修复物典型地包括一个支撑体，支架或互连压杆的网格限定出具有开放近端和开放远端的一个内部空间或一个腔。网格还限定出一个内表面和一个外表面。网格的内表面和/或外表面、或者网格的一部分可被至少一种垫片材料或移植材料所覆盖或支撑。

25 在本发明的优选实施方案中，修复物可以在展开或扩张位置与未扩张或缩小位置之间、以及它们之间的任何位置中移动。在本发明的某些实施方案中，理想的是提供一种仅从全折叠移动到全展开的修复物。在本发明的另一个示例性实施方案中，理想的是先扩张修复物，然后再折叠或部分地折叠该修复物。这样的性能有利于外科医生正确地定位或重定位修复物。根据本发明，修复物可以自扩张，或者可以利用膨胀装置如气球等进行扩张。

30 再次参见图 27，系统 1000 在腹主动脉的肾下颈状区 1010 内展开，

在其上游处，动脉被分成第一和第二髂共有主动脉 1012、1014。图 27 示出第一修复物或支架的垫片 1002，其位于肾下颈状物 1010 中；两个第二修复物 1004、100，它们的近端配套地伸入支架的垫片 1002 的近部，其远端延伸进入共有髂动脉 1012 或 1014 中。如图所示，每个第二修复物的主体形成通过动脉瘤 1008 位置的一个导管或流体流动路径。在本发明的优选实施方案中，系统 1000 的元件限定出一个流体流动路径，绕过了有动脉瘤的动脉部分。

第一修复物包括用于支撑密封材料或泡沫的一个支撑基体或支架，其至少一部分位于生物流体的流动路径如血液流动路径中。在本发明的优选实施方案中，第一修复物、支架和密封材料可径向地扩张，限定出位于修复物近端和修复物远端之间的一个中空腔。第一修复物还可包括一个或多个用于将修复物定位和固定在动脉中的结构，以及一个或多个用于定位和固定适当位置的至少一个第二修复物如旁路修复物的结构。

第一修复物的支撑基体或支架可由多种材料制成，且可构型为多种形状，而且它们的形状和用途是本领域公知的。示例性的现有技术支架公开在美国专利 4,733,665 (Palmaz)、美国专利 4,739,762 (Palmaz) 和美国专利 4,776,337 (Palmaz) 中，各前述专利都通过引用而包括在此处。

在本发明的一个优选实施方案中，第一修复物的支架是可折叠的、屈曲性的、且可自扩张的网格或基体，由金属或金属合金如镍钛诺或不锈钢制成。由不锈钢制造的结构可通过以预定的方式构型不锈钢如将其扭转成结辫构型而制成自扩张的。更优选地，支架是支撑着密封材料的一种管状支架。此处所用术语“管状”是指具有在其中间限定出中空空间或内腔的侧壁或多个侧壁的任何形状；横截面的形状可通常为圆柱形、椭圆形、卵形、矩形、三角形或任何其它形状。进一步地，形状可因压在支架或修复物上的不同外力而发生改变或变形。

由支架支撑的密封材料或垫片可由多种材料形成，可构型为多种形状，且其形状和用途为本领域已知。用于本发明此方面的示例性材料公开在美国专利 4,739,762 (Palmaz) 和美国专利 4,776,337 (Palmaz) 中，该专利通过引用而包括在此处。

密封材料或垫片构件可包括任何适当材料，示例性的材料优选包括耐生物且与生物相容的材料，包括但不限于开放的泡孔泡沫材料和封闭的泡孔泡沫材料。示例性的材料包括聚氨酯、聚乙烯、聚四氟乙烯；以及能够提供屈曲性结构的其它多种聚合物材料，优选无纺或纺织的材料如 Dacron®。高度可压缩的泡沫特别优选，优选以将有褶皱外形保持得尽可能低以更好地输送。优选密封材料或泡沫当其位于压缩状态时基本上不透血液。

密封材料可覆盖支架的一个或多个表面，即可以沿着内壁或外壁或同时沿着内外壁布置，并优选沿着支架的近端或近部延伸。密封材料有助于防止任何血液绕着第一修复物流动，例如在第一修复物和动脉壁之间流动，以及在第一修复物内腔内展开后绕着一个或多个旁路修复物流动（下面将详细描述）。

在本发明的优选实施方案中，密封材料延伸至或者覆盖了支架近端的一部分，并沿着支架外壁的一部分延伸或覆盖。

在本发明的某些实施方案中，理想的是使覆盖了支架近端部分的密封材料部分包括一个或多个孔、狭缝、点、裂缝、套管、挡板、削弱点、导引件及用于定位导丝类似物，以定位系统元件如第二修复物，以及/或者容纳、优选匹配地容纳一个或多个系统元件如第二修复物。例如，构型为盖或类似物且有洞的一种密封材料可部分地闭塞支架的内腔。

这些开孔可主要根据其用途而进行多种构型。这些结构促进了一个或多个、优选多个的修复物在第一修复物内的正确并排放置，而且在本发明的某些实施方案中，密封材料可构型或调节，以辅助保持全展开系统或元件的某一形状。此外，这些开孔可存在于修复物展开之前，或者可作为展开步骤的一部分而形成在修复物中。开孔的多种功能将由下面的描述显而易见。在本发明的示例性实施方案中，密封材料是一个具有单孔的泡沫盖。

密封材料可通过任何连接器而固定在支架上，连接器包括聚偏二氟乙烯、聚丙烯、Dacron®或任何适当材料的多个常规缝线，并连接到支架上。将密封材料连接到支架上的其它方法包括胶粘、超声波焊接、机械界面配合和吻合装置。

可选地在支架中、或者在支架的近端和远端之间放置一个或多个

标记。优选地，将两个或多个标记依大小排列或定位，以确定修复物关于解剖学特征或其它系统元件的场所，或确定修复物或其部分的位置。

5 第一修复物典型地在动脉瘤上游的动脉通道处展开，起到打开和/或扩张动脉的作用，以正确地定位和固定系统元件，并和其它元件一起密封系统或系统的部分以免流体渗漏。例如，密封修复物可在肾下颈状部内、在患者的腹主动脉动脉瘤和肾主动脉之间展开，以辅助修补腹主动脉动脉瘤。

10 图 27-29 示出本发明的示例性密封修复物。密封修复物 1002 包括一个圆柱形或卵形的自扩张网格、支撑体、或典型地由多个互连压杆 1018 制成的支架 1016。支架 1016 限定出一个内部空间或内腔 1020，该内部空间或内腔 1020 具有两个开放端，即近端 1022 和远端 1024。可选地将一个或多个标记 1026 放置在近端 1022 和远端 1024 间的支架之内或之上。

15 支架 1016 可进一步包括至少两个、但优选八个（如图 28 所示）间隔放置的纵向腿 1028。优选地，一个支架从压杆 1018 所形成菱形的各尖端 1030 延伸。至少一个支架、优选每个支架都包括一个在其远端附近的凸缘 1032，该凸缘使得能够在支架 1016 部分或全部展开之后取出该支架装入释放装置中，从而可以翻转或重新定位支架以正确  
20 排列。

图 29 示出覆盖了支架垫片 1002 的近端 1022 的密封材料 1034。在图 29 所示的示例性实施方案中，密封修复物 1002 包括一个密封材料 1034，该材料具有第一开孔或洞 1036 和第二开孔或裂缝 1038。垫片材料覆盖了支架的内部或外部的至少一部分，而且最优选垫片材料  
25 覆盖了基本上全部的支架外部。例如，垫片材料 1034 可构型以从近端 1022 到远端 1024 覆盖支架 1016，但优选其不覆盖纵向的腿 1028。

30 密封材料 1034 有助于阻止任何血液在旁路修复物 1004 和 1006 展开之后绕过该旁路修复物流动，并防止血液绕着支架垫片 1002 本身流动。在这一实施方案中，密封材料 1034 是一个可压缩构件或垫片，沿着支架 1016 的外部 and 支架 1016 内部的至少一部分放置。

第二修复物 1004 和 1006 可包括如图 24 所述的支架-移植物，而且可以涂覆上述的任何药物、药剂和/或化合物。换言之，支架和/或

5 移植物材料可利用任何上述聚合物和方法而涂覆上任何的上述药物、  
药剂和/或化合物。支架垫片 1002 还可涂覆有任何上述的药物、药剂  
和/或化合物。换言之，支架和/或密封材料可利用任何上述聚合物和  
方法而涂覆任何上述的药物、药剂和/或化合物。特别地，雷帕霉素和  
10 肝素对防止平滑肌细胞过度增殖和血栓症而言很重要。也可采用其它  
的药物、药剂和/或化合物。例如，可采用能够促进再次内皮化的药物、  
药剂和/或化合物，以便于将修复物包括在生命体中。而且，可将栓状  
材料包括在支架-移植物中以减少内漏的可能性。

10 重要的是应注意到，用于修复腹主动脉动脉瘤的上述系统是此类  
系统的一个实施例。包括支架-移植物的许多动脉瘤修复系统都可涂  
覆适当的药物、药剂和/或化合物、及它们的混合物。例如，可以用类  
似的方法修复胸主动脉动脉瘤。不管动脉瘤的类型如何，或者其在生  
命体内的位置如何，包括修复系统在内的元件都可涂覆与支架-移植  
物有关的上述适当药物、药剂和/或化合物。

15 与动脉瘤、尤其是腹主动脉动脉瘤处理相关的一个困难是内漏。  
内漏通常定义为血液在支架-移植物的内腔外部与动脉瘤囊或用支架  
-移植物处理后的临近血管部分的内部之间流动的状态。基本上，内  
漏是由两个主要机理之一导致的，该两机理中的每一个都具有大量的  
可能形态。第一种机理包括动脉瘤囊或血管部分的不完全密封或分  
20 离。第二种机理包括倒流。在这一类型的内漏中，流入动脉瘤囊的血  
液流动因倒流而流入患者的间接血管中，特别是流入腰主动脉或次级  
肠系膜动脉中。甚至当已经围绕支架-移植物进行了完全密封的情况  
下，也可能发生此类型的内漏。还有一种可能，即，因为支架-移植  
物的失败例如移植物纤维的裂纹而发生内漏。

25 内漏可根据类型进行分类。类型 I 的内漏是在支架-移植物的近  
的或远的连接点处的移植物周围渗漏。基本上，当因支架-移植物端  
部的无效或不当密封，产生了移植物周围的血液流动的持续通道时，  
将发生此类型的内漏。类型 I 的内漏有很多可能原因，包括支架-移  
植物的不正确调整大小、支架-移植物的迁移、支架-移植物的不完  
30 全扩张、以及动脉内腔的无规则形状。类型 II 的内漏是从患者主动  
脉的支管到动脉瘤囊的持续且并行的血液流动。基本上，动脉瘤囊的  
压力低于并行支管，因此导致倒退的血液流动。类型 II 的内漏的来源包

括附属肾主动脉、双丸状主动脉、腰主动脉、中骶骨动脉、次级肠系膜动脉和脊骨动脉。类型Ⅲ的内漏可能由腹主动脉动脉瘤修复系统或其元件如支架-移植物的失败引起。类型Ⅲ内漏的来源包括支架-移植纤维中的裂纹、裂口或洞、标准组件的不当调节大小、以及标准组件的有限展开。类型Ⅳ的内漏是通过移植物材料自身的血液流动。血液流过移植物材料的孔，或者流过由将移植物材料连接到支架上所用的吻合装置或缝线导致的纤维内的小洞。高度多孔的移植物纤维典型地发生通过孔的血液流动。类型Ⅴ的内漏的可能来源包括血栓导致的压力传输、高度多孔的移植物纤维、或者附近的主动脉内腔。

对上述每种类型的内漏而言，都有很多可能的处理选项。特定的处理选项主要取决于引起内漏的原因，而且选项并非总是成功。本发明旨在提供对现存内血管腹主动脉动脉瘤修复系统或器具（如上述示例性器具）的改型，目的在于消除或显著减少内漏的发生。

改型包括用如下所述能促进愈合的药物、药剂和/或化合物涂覆包括腹主动脉动脉瘤修复系统在内的多种元件的至少一个部分。例如，如图 27 所示的示例性系统 1000 的部分可涂覆一种或多种能诱发或促进伤口愈合过程、从而减少或显著减少内漏危险的药物、药剂和/或化合物。特别有利的是涂覆在两个第二修复物 1004 和 1006 的端部，以及整个第一修复物 1002 上，因为它们是内漏的最可能区域。但是，依赖于内漏的类型，可证明涂覆整个支架-移植物，即涂覆移植物材料和支架是有利的。因为利用现有可行的方法并不总是能停止内漏，因此根据本发明，应用局部释放的伤口愈合剂可起到有效停止或防止急性或慢性内漏的作用。重要的是应注意到，本发明可与任何腹主动脉动脉瘤修复系统，或者与渗漏为其潜在问题的任何其它类型移植物元件结合使用。本发明可与类型Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ的内漏结合使用。

正常的伤口愈合本质上发生三个阶段或状态，这些阶段或状态之间有一定程度的重叠。第一状态是细胞迁移和发炎。该状态持续数天。第二状态是成纤维细胞的增殖，持续 2~4 周，同时伴有新的胶原合成。第三状态是疤痕的变化，典型地持续 1 月~1 年。该第三状态包括胶原的交叉联接和活性胶原的更新。

如上所述，某些药物、药剂和/或化合物可经由修复系统而局部释放到修复位置上，它们促进了伤口的愈合，而伤口的愈合反过来又消

除或显著减少了内漏的发生。例如，在伤口愈合早期所增加的胶原产生导致了更大的伤口强度。因此，胶原可以和修复系统一起增加伤口的强度，并促进血小板的凝集和纤维蛋白的形成。此外，某些生长因子可与修复系统一起促进血小板的凝集和纤维蛋白的形成，并增加伤口强度。

衍生自血小板的生长因子包括有丝分裂，而且是血清中用于连结组织生长的主要有丝分裂原。血小板因子 4 是血小板释放的蛋白质，它通过中和肝素而促进血液的凝固。它们对人类的单核细胞、中性白细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和渗出细胞具有活性。变换生长因子是多肽激素或生物因子大家族的一部分，它由身体产生，通过骨髓而控制血液细胞的生长、分裂和成熟。变换生长因子- $\beta$ 可发现位于组织和血小板中，已知可刺激活体内移植的伤口腔室内的总蛋白质、胶原和 DNA 含量。已经证明变换生长因子- $\beta$ 和胶原一起对伤口愈合极为有效。

当开始形成血凝块时，身体中发生一系列反应。这些反应的一个主要的引发剂就是称为组织因子/VIIa 复合物的酶系统。因此，组织因子/VIIa 复合物可用于促进血凝块的形成，并因此加快伤口愈合。已知可引发血栓形成的其它药剂包括凝血酶、纤维蛋白、纤溶酶原-活化剂、引发剂二磷酸腺苷和胶原。

这些药物、药剂和/或化合物和修复系统的多种元件的应用可通过形成血凝块和伤口愈合而用于消除或显著减少内漏。

包括系统 1000 元件的支架和/或移植物可涂覆任何的上述药物、药剂和/或化合物。上述药物、药剂和/或化合物可利用任何前述的材料和方法而固定在元件的一部分或全部上。例如，药物、药剂和/或化合物可包括在聚合基体中，或者直接固定到系统元件的多个部分上。

所用特定聚合物取决于其固定的特定材料。此外，特定的药物、药剂和/或化合物还可影响聚合物的选择。

如上所述，可涂覆多种药物、药剂和/或化合物的其它可植入医疗器具包括外科吻合装置和缝合线。这些医疗器具可涂覆任何上述的药物、药剂和/或化合物，以处理多种条件，和/或将机体对器具植入的反应减至最小或基本上消除之。

图 30 示出未涂覆的或裸的外科吻合装置 3000。该吻合装置 3000



可由具有既定应用所需强度的任何适当生物相容性材料制造。通常，外科吻合装置包括不锈钢。图 31 示出外科吻合装置 3000 的一个示例性实施方案，包括多个通孔 3002，该通孔优选含有如上所述的一种或多种药物、药剂和/或化合物。该一种或多种药物、药剂和/或化合物可与聚合化合物一起或不一起地注入通孔 3002 中。例如，在一个示例性实施方案中，通孔 3002 可如此确定尺寸，以使得一种或多种药物、药剂和/或化合物可直接注入该通孔中，并以基于通孔 3002 尺寸的具体速率进行溶出。在另一个示例性实施方案中，该一种或多种药物、药剂和/或化合物可与控制溶出速度的适当聚合物相混合，并注入或装入通孔 3002 中。在另一个可选的实施方案中，该一种或多种药物、药剂和/或化合物可注入或装入通孔 3002 中，然后盖以聚合物以控制溶出速度。

图 32 示出外科吻合装置 3000 的一个示例性实施方案，包括一个基本上覆盖其全部表面的涂层 3006。在该实施方案中，一种或多种药物、药剂和/或化合物可通过包括喷射、浸泡在内的任何已知技术而直接固定在外科吻合装置 3000 上，或者，一种和多种药物、药剂和/或化合物可与聚合基体混合或包括入聚合基体中，然后再固定在吻合装置 3000 上。可选地，一种或多种药物、药剂和/或化合物可直接固定在吻合装置 3000 的表面上，然后再在一种或多种药物、药剂和/或化合物的层上涂覆一层扩散屏障层。

尽管可以在外科吻合装置 3000 上应用许多药物、药剂和/或化合物，以处理多种条件和/或将机体对外科吻合装置 3000 植入的反应减为最小或基本上消除，但是在优选实施方案中，外科吻合装置 3000 涂覆了一种抗增殖剂。这一器具的优点在于该抗增殖剂涂层能够充当防止新内膜增殖的预防剂。如上所述，新内膜增殖的预防剂常出现在机体感觉到伤害的位置，例如吻合位置、任何组织到组织或组织到植入体之间，这些都是增殖常发生的部位。通过采用包括抗增殖剂的吻合装置，新内膜增殖的发生就得以显著减少或消除。

雷帕霉素是一种已知的抗增殖剂，可用于外科吻合装置 3000 上或其中，并可包括在任何上述的聚合材料中。采用雷帕霉素的一个附加优点在于其作为抗炎剂的效果。双重效果不仅起到减少新内膜增殖的作用，而且同时消炎。如此处所用，雷帕霉素包括雷帕霉素、西罗莫

司、依维莫司及所有类似物，结合 FKBP12 的衍生物和甾合物，以及与雷帕霉素具有包括 MTOR 抑制在内的同样药理学功能的其它免疫亲和素。

5 在另一个可选的示例性实施方案中，外科吻合装置 3000 可由诸如包括一种或多种药物、药剂和/或化合物的聚合物材料在内的材料制造。不管特定实施方案如何，都可以如上所述地控制一种或多种药物、药剂和/或化合物的溶出速度。

现在参见图 33，它说明了缝合线材料 4000 的一个切面。该缝合线 10 4000 可包括在吸收性或非吸收性缝合线制造中常见的任何材料。如图所示，缝合线 4000 包括一种或多种药物、药剂和/或化合物的一个涂层 4002。就像在外科吻合装置 3000 的涂层中那样，该一种或多种药物、药剂和/或化合物可直接涂覆在缝合线 4000 上，或者可以与聚合基体混合或包括入聚合基体中，然后再固定在缝合线 4000 上。同样如上所述，该一种或多种药物、药剂和/或化合物可固定在缝合线 15 4000 上，然后再在该一种或多种药物、药剂和/或化合物上涂覆一层扩散屏障层或顶部涂层，以控制溶出或释放速率。

图 34 示出浸渍了一种或多种药物、药剂和/或化合物 4004 的缝合线材料 4000 的一个切面。该一种或多种药物、药剂和/或化合物可直接浸渍入缝合线材料 4000 中，或者先包括在聚合基体内然后再浸渍入 20 缝合线材料 4000 中。可选地，该一种或多种药物、药剂和/或化合物可浸渍入缝合线材料 4000 中，并覆盖上一种聚合材料。

在另一个可选实施方案中，缝合线 4000 可由例如包括一种或多种药物、药剂和/或化合物的聚合材料的材料形成。例如，该一种或多种药物、药剂和/或化合物可混合在聚合基体内，然后挤出、或者通过浸 25 入法形成，以形成缝合线材料。

所用特定聚合物取决于其所固定的特定材料。此外，特定的药物、药剂和/或化合物也影响聚合物的选择。雷帕霉素可以和聚偏二氟乙烯/六氟丙烯一同使用。

30 将医疗器具引入有生命的机体中，更具体地是引入有生命机体的血管系统中，激发了生命体的响应。典型地，通过医疗器具提供的益处远超出了和生命体响应相关的任何应用。内皮化是从更血液相容性的合成材料制造器具的一种优选方式或方法。内皮是形成所有血液血

管衬里的单层内皮细胞。内皮调节着血液和周围组织之间的交换，并被基片包围，基片即细胞外的基体，其将上皮细胞层和包括来自结缔组织的脂肪和肌肉细胞的细胞类型区分开来。

5 内皮细胞覆盖着或者衬着包括心脏、主动脉血管、毛细管和它们之间任何物质在内的全部血管系统的内表面。内皮细胞控制材料的通道，以及白血液细胞进入和离开血流的传递。虽然大的血液血管包括多个不同的组织层，但是最小的血液血管基本上由内皮细胞和基片构成。内皮细胞具有改变或调节其数量和排列以适应局部要求的高能力。基本上，如果不是内皮细胞繁殖和变换，血管血管/组织生长的网络以及修复都将是不可能的。

10 即使在成年的生命体中，遍布血管系统的内皮细胞仍存有细胞分解和运动的能力。例如，如果血管或动脉的一部分因伤害或疾病而失去了内皮细胞，那么邻近的内皮细胞将增殖并迁移到受影响的面积，以覆盖暴露的表面。内皮细胞不仅修复损失内皮细胞的面积，而且它们能够创建新的血液血管。此外，直接与本发明相关地，新形成的内皮细胞将覆盖包括支架和其它类似装置的植入医疗器具。

15 如上所述，内皮化是用于从更血液相容性的合成材料制造因此更易于被生命体接受的器具的方法。关于将某种医疗器具引入血管系统内的任何位置，一个目的就是减少医疗器具的血栓形成性。这是特定的器具，例如，某些医疗器具将需要形成血栓以用于愈合和固定。因此，这些医疗器具的内皮化是优选的。自体固有的内皮细胞来源是至关重要的，因此不管医疗器具的设计复杂度如何，都优选一个放大步骤以获得足够多的细胞来覆盖医疗器具的全部暴露表面。因此，优选的是涂覆医疗器具，或者提供用于引入化学物质、药剂、药物、化合物和/或生物元件的某种局部器件，以用于植入位置处内皮细胞的促进或增殖。

20 根据一个示例性实施方案，可植入的管腔内医疗器具如支架可以任何上述方式而固定在血管内皮生长因子 VEGF 上，该因子在内皮细胞上选择性地发挥作用。血管内皮生长因子及其多种相关的同种型可通过本文所述任何工具直接固定在本文所举例说明和描述的任何医疗器具上。例如，VEGF 可以掺入到聚合基体或直接附着在医疗装置上。

其它促进内皮刺激的因子包括成纤维细胞生长因子家族的成员。

促进细胞迁移的多种药剂可增加内皮化，包括上调整联蛋白的药剂。一氧化氮可促进内皮化。此外，原血管成形剂可刺激内皮化。

5 可选地，医疗器具可由物理材料性质能够促进内皮细胞向器具迁移的材料制造。基本上，由于生命体创造了内皮细胞，所以吸引内皮细胞的任何材料或涂层都是优选的。

10 现有技术中通常已知的是，可以用诸如聚合物的生物相容性材料的顶部涂层来控制药物、药剂和/或化合物、或其混合物的治疗剂量从医疗器具基本涂层如支架基本涂层的溶出。基本涂层通常包括一种或多种药物、药剂和/或化合物的基体，以及诸如聚合物的生物相容性材料。对溶出的控制导致由顶层材料提供的物理屏障层、或化学屏障层、或者物理化学屏障层的结合。当顶层材料充当物理屏障层时，通过改变顶部涂层的厚度从而改变药物、药剂和/或化合物扩散出基本涂层的扩散路径长度，来控制溶出。基本上，基本涂层基体内的药物、药剂和/或化合物扩散通过顶部涂层内的空隙空间。因此，顶部涂层越厚，15 扩散路径越长；相反地，顶部涂层越薄，扩散路径就越短。重要的是应注意到，基本涂层和顶部涂层厚度都受到医疗器具的理想整体外形限制。对充当化学屏障层而言，顶部涂层优选包括与药物、药剂和/或化合物较少相容性的材料，以基本上防止或者减缓扩散；或是与基本涂层较少相容性的材料，以提供药物、药剂和/或化合物在被释放之前20 必须通过的一个化学屏障层。重要的是应注意到，药物、药剂和/或化合物的浓度能够影响扩散速率；但是，药物、药剂和/或化合物的浓度在某种程度上受上述所需治疗剂量的制约。

25 在一个示例性实施方案中，诸如支架的医疗器具可采用一种聚合材料，该材料主要作为一种化学屏障层以控制雷帕霉素从支架的溶出。如此处所用，雷帕霉素包括雷帕霉素、西罗莫司、依维莫司及所有类似物，结合 FKBP12 的衍生物和轭合物，以及与雷帕霉素具有包括 MTOR 抑制在内的同样药理学功能的其它免疫亲和素。在该示例性实施方案中，涂层包括基本涂层药物、药剂和/或化合物和聚合物的基体，其中顶部涂层只包括聚合物。顶部涂层聚合物和基本涂层聚合物是互30 不混合或相容的，从而产生化学屏障层。但是，比较了包括完全相同的聚合物，或者以不同比例含有相同取代基的聚合物的基本涂层和顶部涂层。尽管主要的控制机理是化学屏障层，但正如下面将要讨论的，

顶部涂层也提供了有限的物理屏障层。

在该示例性实施方案中，基本涂层可包括任何适当的含氟聚合物，顶部涂层可包括任何适当的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯。在优选实施方案中，基本涂层药物、药剂和/或化合物/聚合物基体包括聚偏二氟乙烯与六氟丙烯的共聚物（PVDF/HFP），如上文详细所述。此示例性的基本涂层实施方案中所用共聚物包括以 60 重量份偏二氟乙烯和 40 重量份六氟丙烯的比例与六氟丙烯共聚的偏二氟乙烯。顶部涂层如上述可包括任何适当的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯。在优选实施方案中，顶部涂层包括聚（甲基丙烯酸正丁酯）或 BMA。

PVDF/HFP 和 BMA 是互不相混合或相容的聚合物，当用常规的技术将它们混合在一起并从溶液中沉淀时，将发生相分离。正是此不相容性使得丙烯酸聚合物的顶部涂层能够在药物、药剂和/或化合物如雷帕霉素从基本涂层的释放过程中，充当化学屏障层（主要机理）和物理屏障层（次要机理）。

PVDF/HFP 基本涂层和 BMA 顶部涂层的组合提供了优于其它组合的很多优点，包括增加的耐受性、增加的光滑性、以及增加的溶出速度控制。PVDF/HFP 是一种屈曲性聚合物。屈曲性聚合物将产生更加耐久的医疗器具涂层，因为它们趋向于在支架或其它器具经历变形时移动或让步。聚（甲基丙烯酸正丁酯）或 BMA 是一个更热塑性的聚合物，而非更粘弹性聚合物，因此比 PVDF/HFP 更坚硬。一个更坚硬的聚合物等同于一个更坚硬的表面，而更硬的表面就是更滑的表面。聚合物顶部涂层的光滑性在下面所述的器具传输和展开过程中是很重要的。在需要收回传输套的自扩展支架的传输中，光滑的涂层尤为有利。如果涂层不光滑，则传输套的收回将取出一部分包括药物、药剂和/或化合物在内的涂层。光滑涂层也对球状可扩张支架也有利，该支架展开期间的支架/气球的分离也需要取出涂层。所用丙烯酸聚合物和氟代聚合物如上所述是优越的化学和物理屏障层，因此提供了增加的溶出速度控制。

尽管此示例性实施方案中的涂层可用在许多上述可植入医疗器具上，但是下面所述的示例性涂层实施方案可与镍-钛自扩张支架结合使用。

现在参见图 49，该图示出一定量的氟代聚合物/氟代聚合物以及氟

代聚合物/丙烯酸涂层配方的体内药物释放曲线。该体内过程包括以用于基本涂层和顶部涂层的大量的聚合物涂层配方，来评价雷帕霉素溶出支架的溶出速度特性。以猪作为用于血管内支架研究的既定动物类别，并通过适当的调节机构来接受此研究。此体内研究采用 Sus Scrofa 和 strain Yoorkshire 类的公猪。将 S. M. A. R. T.™ 支架（购自 Cordis 公司）放入髂和股动脉中，将 PALMAZ® GENESIS™ 支架（购自 Cordis 公司）放入肾动脉中，将 CYPHER™ 支架（购自 Cordis 公司）放入冠状动脉中。在第 2、4 和 8 天各对三分之一的猪施以无痛致死术，移植出支架和其周围的血管，进行药物含量分析。

图 49 的数据表明了雷帕霉素在体内从涂覆的 S. M. A. R. T.™ 支架的释放，该支架如此处所述为镍钛支架，20mm 长。雷帕霉素与聚合物的重量比对 PVDF/HFP 基本涂层而言为 30/70，对聚乙烯和醋酸乙酯的共聚物/聚（甲基丙烯酸正丁酯）（EVA/BMA）基本涂层而言为 33/77。曲线 4902 表示涂覆了 PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60/40）和雷帕霉素的基本涂层以及 167mg PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60/40）的顶部涂层的支架的溶出释放速率。曲线 4904 表示涂覆了 PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60/40）和雷帕霉素的基本涂层以及 350mg PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 85/15）的顶部涂层的支架的溶出释放速率。曲线 4906 表示涂覆了 EVA/BMA 和雷帕霉素（33%的 EVA，33%的 BMA 和 33%的雷帕霉素）的基本涂层以及 167mg BMA 的顶部涂层的支架的溶出释放速率。曲线 4908 表示涂覆了 PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60/40）和雷帕霉素的基本涂层以及 150mg BMA 的顶部涂层的支架的溶出释放速率。曲线 4910 表示涂覆了 PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60/40）和雷帕霉素的基本涂层以及 350mg BMA 的顶部涂层的支架的溶出释放速率。曲线 4912 表示涂覆了 PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60/40）和雷帕霉素的基本涂层以及 490mg BMA 的顶部涂层的支架的溶出释放速率。

图 49 的数据从多种涂层的组合提供了对雷帕霉素溶出速度的理解。PVDF/HFP 基本涂层和 PVDF/HFP 顶部涂层提供了溶出药物的较少物理屏障和较少化学屏障，这是因为基本涂层和顶部涂层化学相似。EVA/BMA 基本涂层上的 BMA 顶部涂层因 EVA/BMA 药物基体和 BMA 顶部涂层化学物质之间的相容性而产生物理屏障。BMA 顶部涂层提供了对溶

出略为更有效的屏障，这是因为基本涂层基体（EVA/BMA）和顶部涂层（仅 BMA）化学物质之间的差异。但是，对雷帕霉素溶出的最显著屏障是当 PVDF/HFT 为基本涂层、BMA 为顶部涂层时观察到的，这是因为由于不相容聚合化学物质所导致的化学屏障。但是，即使在化学屏障中，顶部涂层厚度或密度的变化仍给溶出药物提供了更多的物理屏障，从而产生既能提供化学屏障又能提供物理屏障的涂层系统以控制药物化合物的释放，如曲线 4908、4910 和 4912 所示。

本发明利用不相容聚合化学物质与不同厚度顶部涂层联用的构想，利用了通常认为是化学不相容性的不利方面，达到了预期效果。如曲线 4912 所示，三天时的溶出峰释放大体上少于 50%，而 PVDF/HFP 底层和 PVDF/HFP 顶部涂层组合在三天时的溶出峰释放大体上高于 75%，如曲线 4902 所示。

尽管这里已经用 PVDF/HFP（VDF:HFP 的重量比为 60:40）共聚物和 BMA 聚合物的特定实施例进行了验证，这一构思可应用于氟代聚合物家族的任意聚合物联合丙烯酸（聚（烷基）丙烯酸酯和聚（烷基）甲基丙烯酸酯）家族的任意聚合物。

图 50 所涉及的是，以体外药物释放曲线举例说明上述与图 49 相同的氟代聚合物/丙烯酸涂层配方。在体外测试过程中，支架暴露于连续流动的表面活性剂介质 20-40 小时。对介质暴露导致药物、药剂和/或化合物（此例中为雷帕霉素）自支架上溶出。介质流过紫外/可见分光光度计，从支架溶出的雷帕霉素的浓度经确定为时间的函数。计算基于所释放雷帕霉素占总药物含量的分数，该分数同一批支架的药物含量测试中确定的。

体外测试的结果与体内测试的结果类似。基本上，5002、5004、5006、5008、5010 和 5012 的综述再次表明了，对雷帕霉素溶出的最主要屏障是在 PVDF/HFP 为底层基体、BMA 为顶部涂层时观察到的，这是因为有不相容聚合化学物质提供的化学屏障，以及如曲线 5012 所示的增厚顶部涂层所提供的物理屏障。

同样有趣的是应注意到，较之涂覆 PVDF/HFP（VDF/HFP 的重量比为 60/40）底层基体和 PVDF/HFP（VDF/HFP 的重量比为 60/40）表层的支架，涂覆 PVDF/HFP（VDF/HFP 的重量比为 60/40）底层基体和 BMA 表层的支架更加耐久。

设计治疗药物、药剂和/或化合物从带有涂层的可植入医疗装置溶出需要平衡很多设计因素。例如，向可植入医疗器械中加入涂层改变装置的外形，而装置外形的改变反过来又对装置递送产生影响。更具体地说，在支架上添加涂层增加了支架的直径，这又使得递送更加困难。因此优选的是，将涂层厚度减至最小，同时增加治疗药物、药剂和/或化合物的浓度。增加治疗药物、药剂和/或化合物的浓度将增加其进入周围组织或血流的溶出速度。增加溶出速度反过来可能过早地耗尽药物、药剂和/或化合物。因此，本发明提供了一种可以增加药物、药剂和/或化合物的浓度、同时保持对溶出速度的控制并保持较低外形的机制。基本上，由两层方式里的表层所提供的化学和物理屏障提供了一种用于增加药物、药剂和/或化合物浓度、优选可以保持较低外形、优选还可以保持对溶出速度的更精确控制的方法。

此外，需要着重强调的是多层、多聚合物方式提供了单层技术所不能提供的耐久性、柔韧性和润滑性的优点。

尽管所展示的和所描述的是我们认为最切实际和最优选的实施方案，但显而易见，本领域技术人员将可以从所述和所示的具体设计和方法中获得启示，而且可以在不背离本发明的精神和范围内进行应用。本发明并不局限于所描述和所图示的具体结构，而应构造为和落入所附权利要求书范围内所有改型相一致。

20



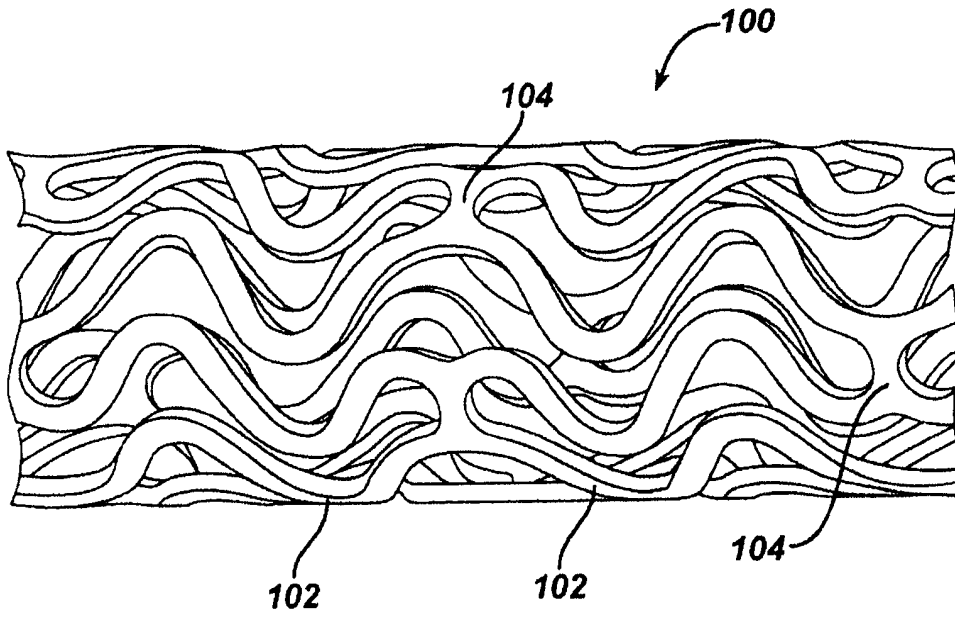


图 1

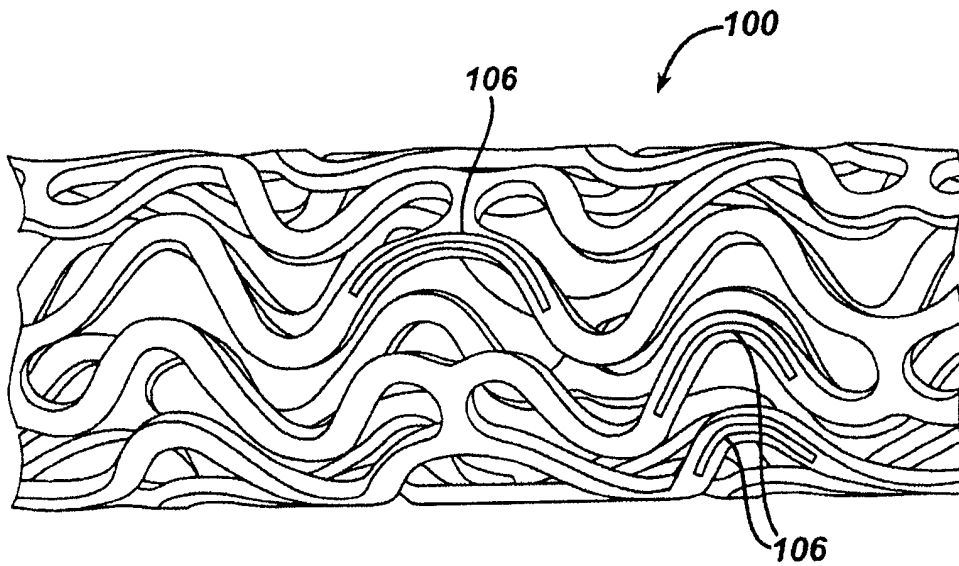


图 2

在25%EtOH中雷帕霉素从  
VDF/HFP (84.5/14.5) 中的释放

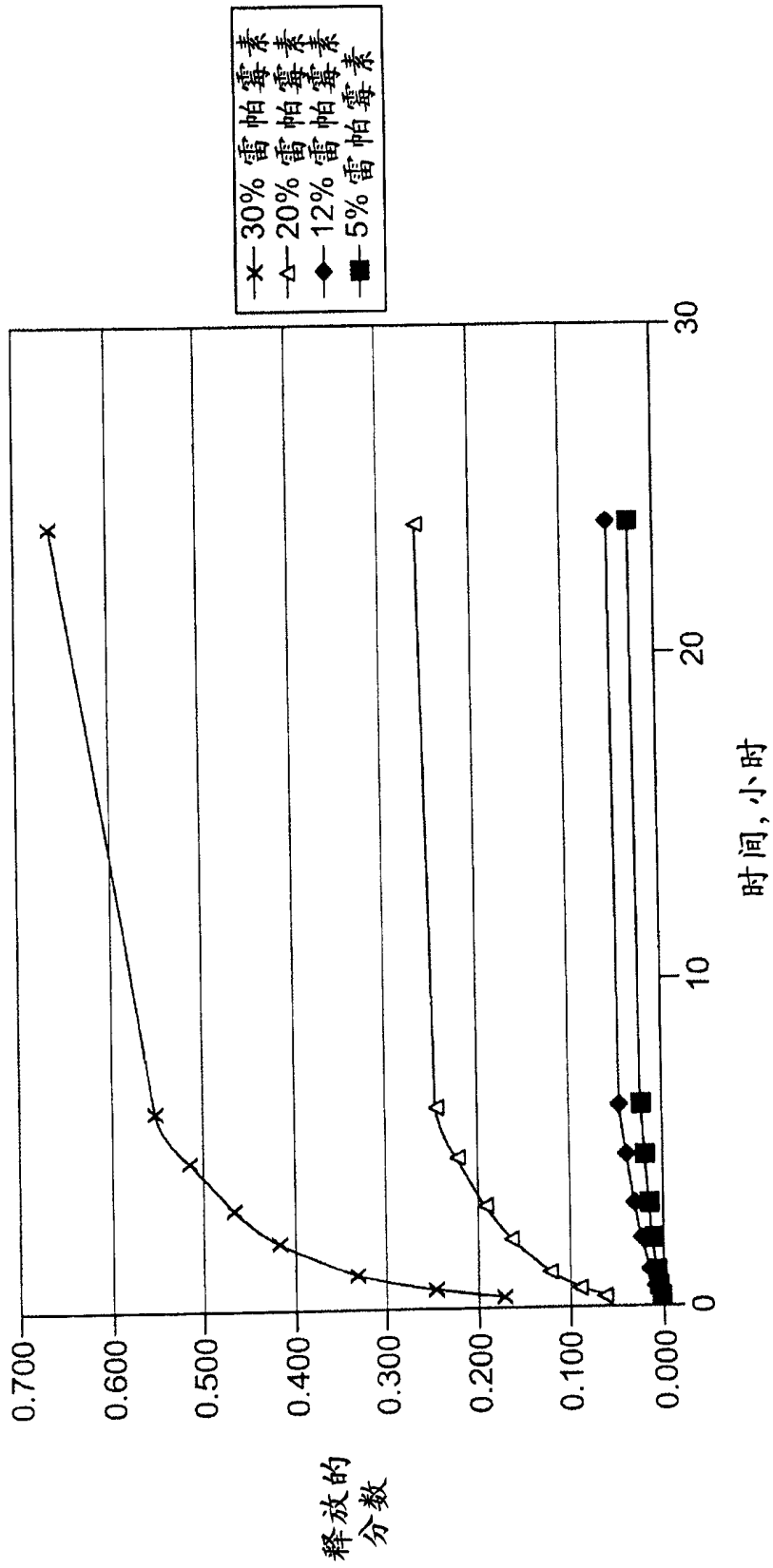


图 3

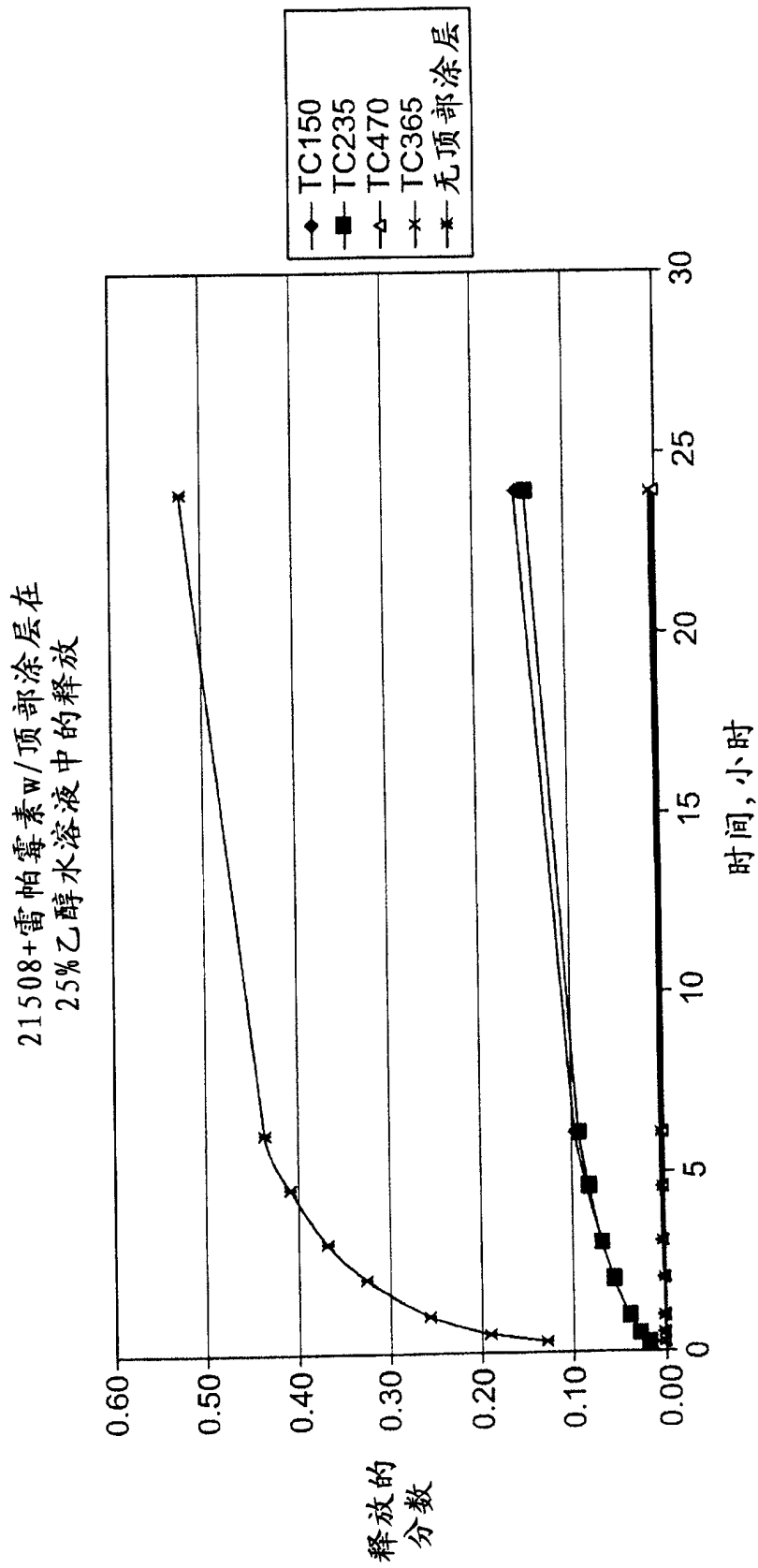


图 4

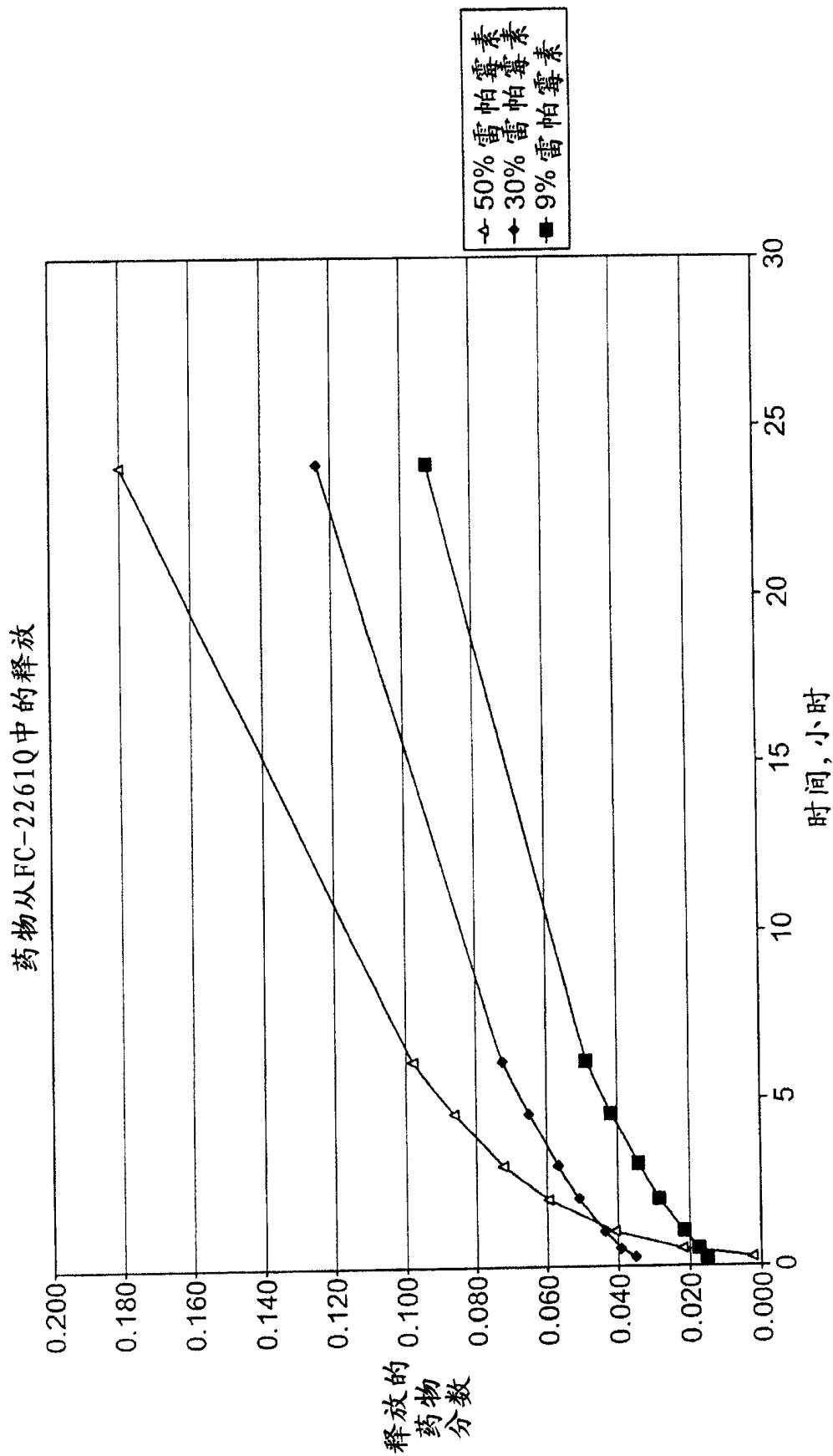


图 5

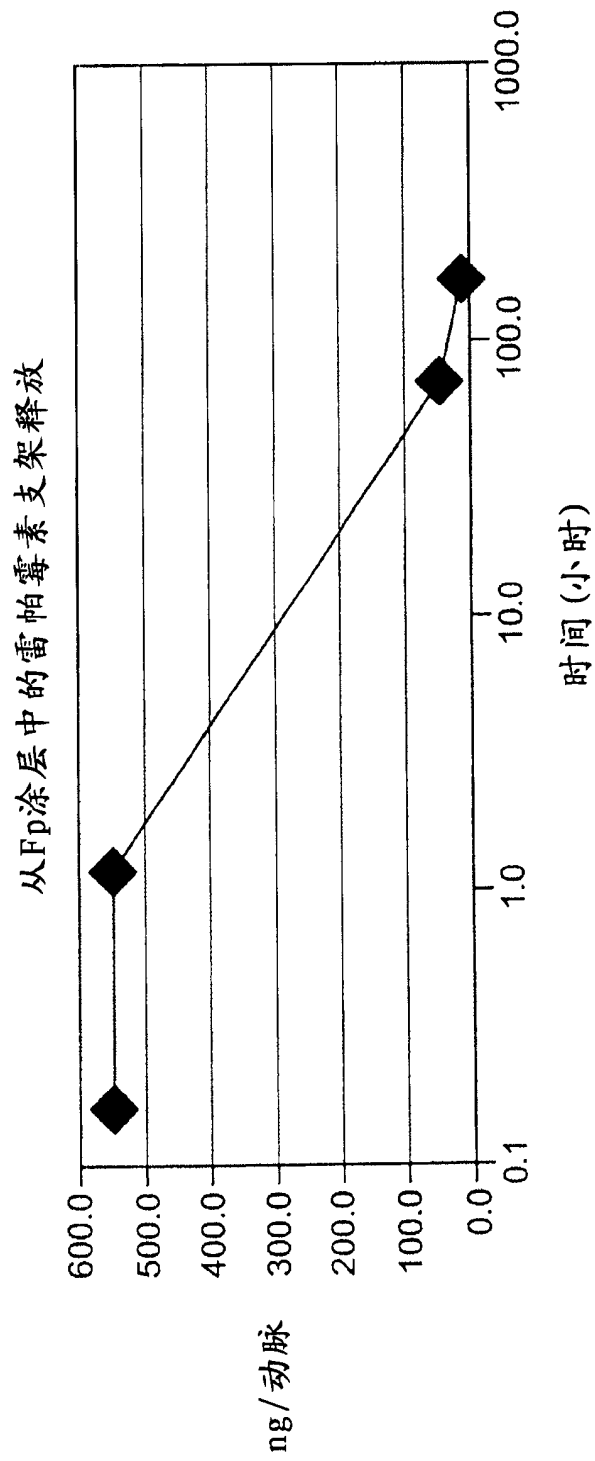


图 6

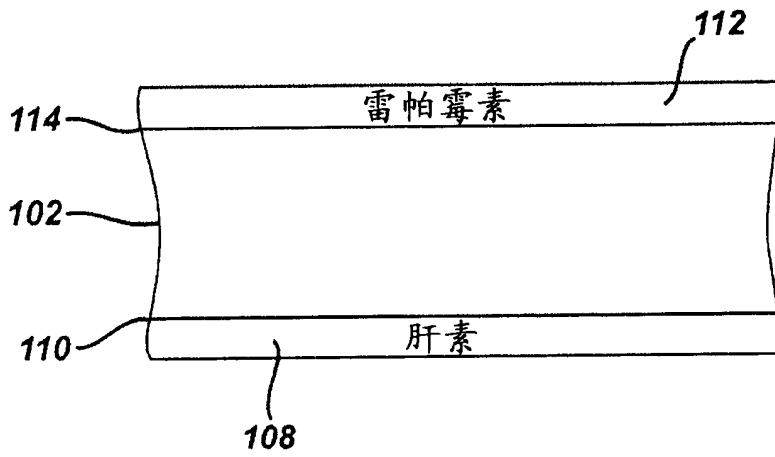


图 7

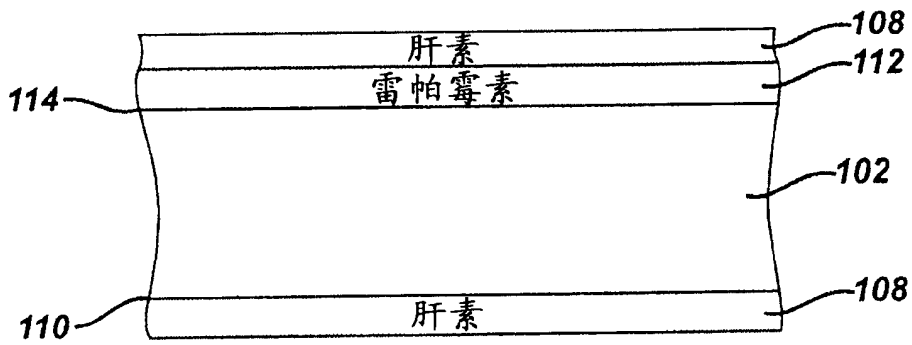


图 8

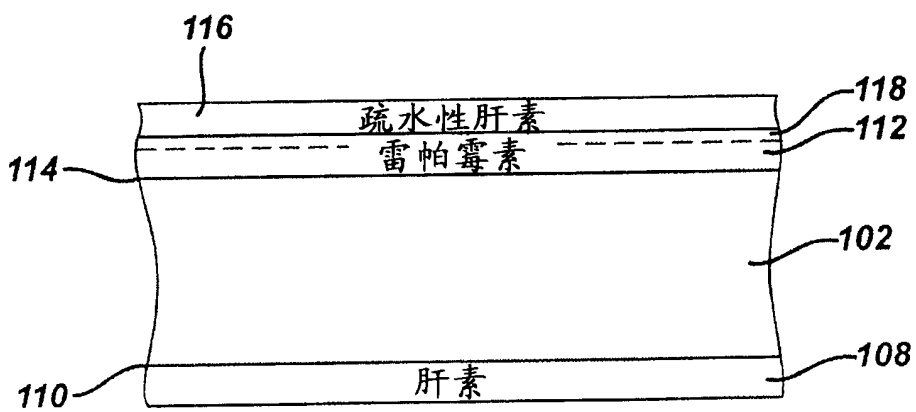


图 9

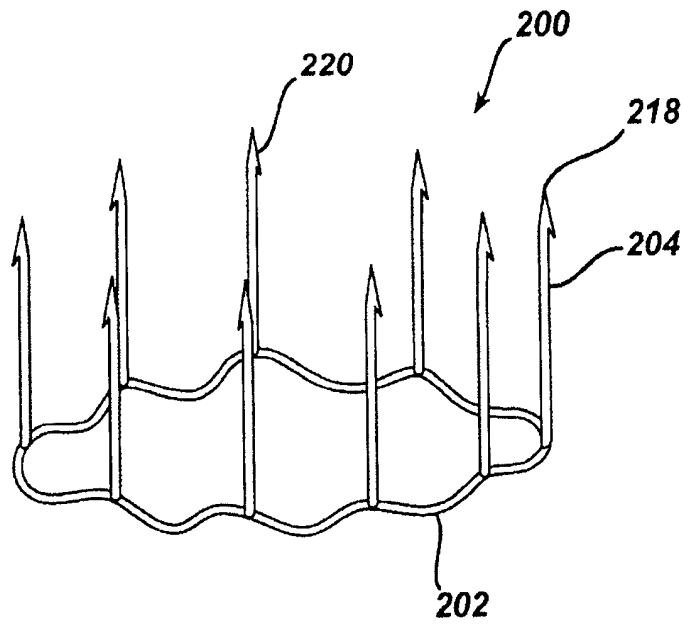


图 10

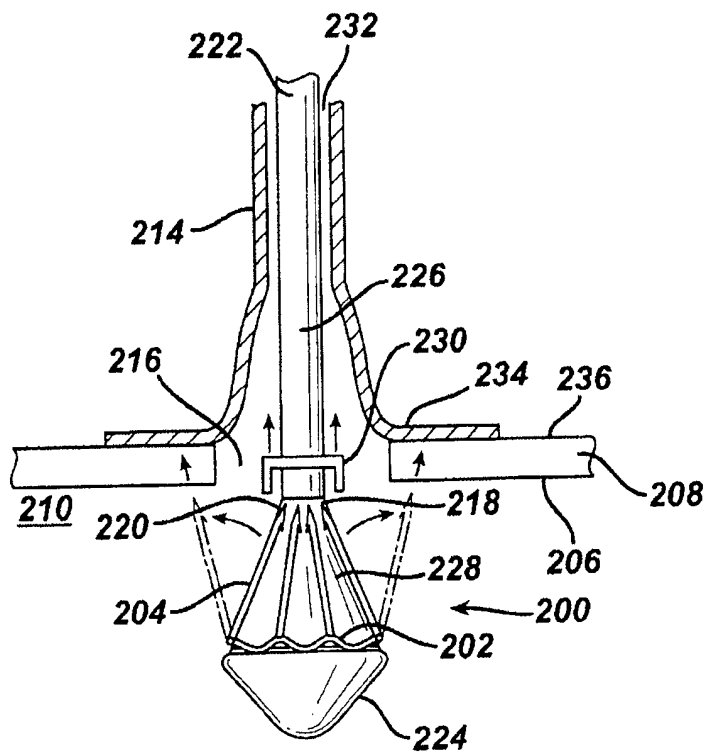


图 11

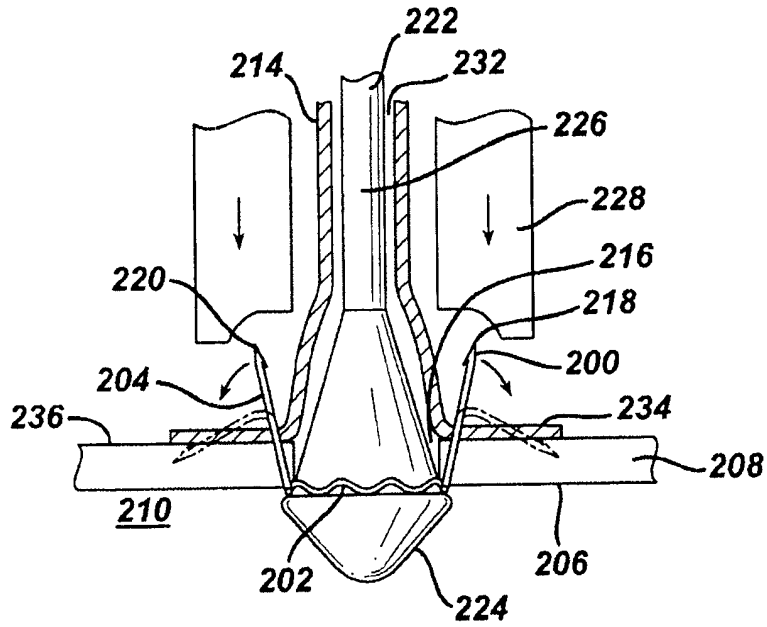


图 12

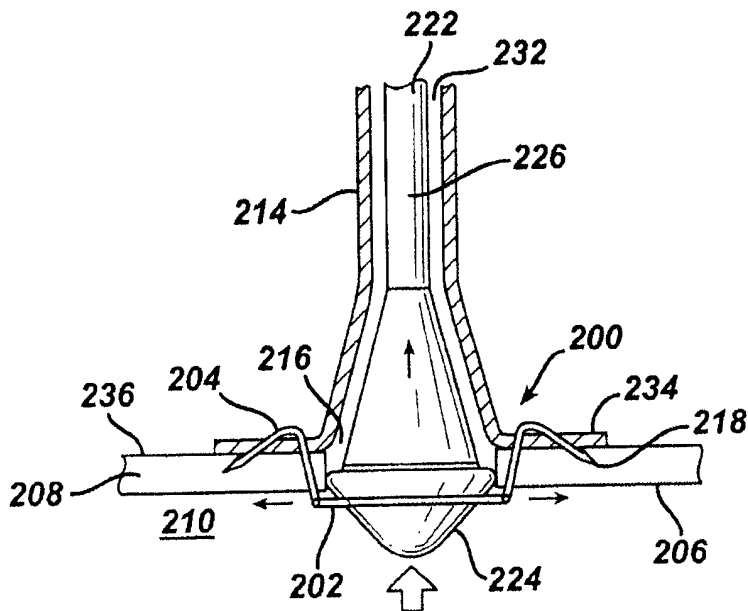


图 13



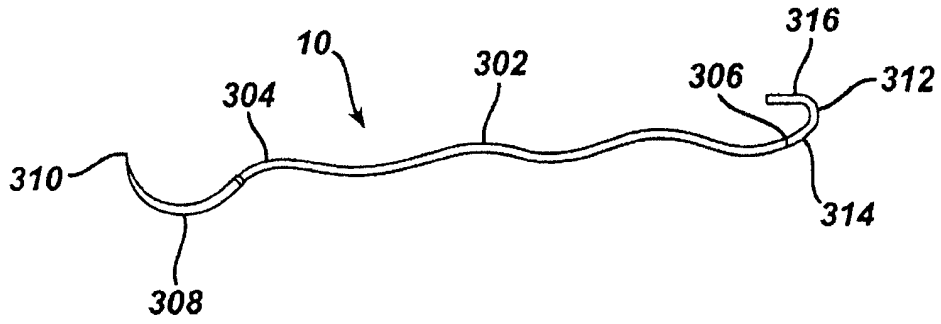


图 14

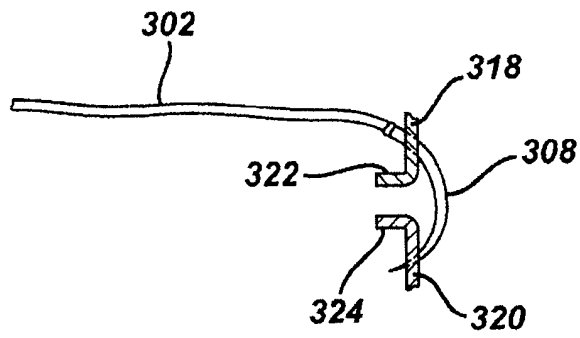


图 15

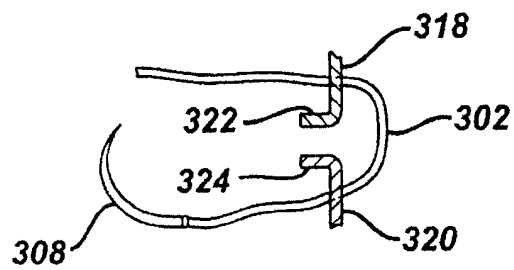


图 16

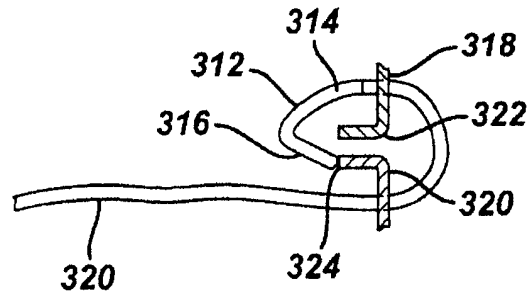


图 17

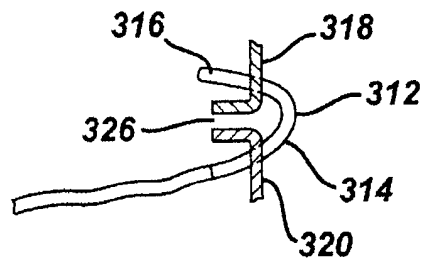


图 18

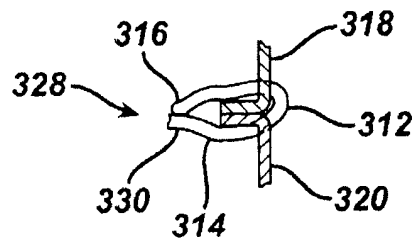


图 19

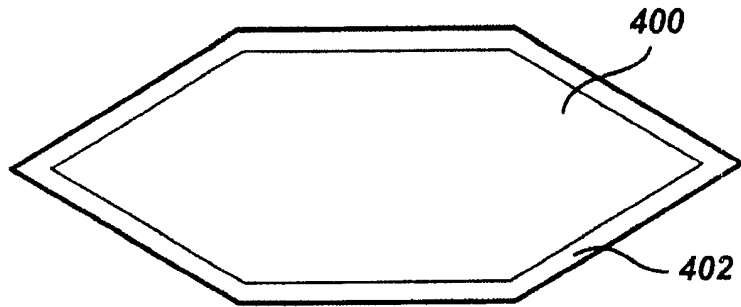


图 20

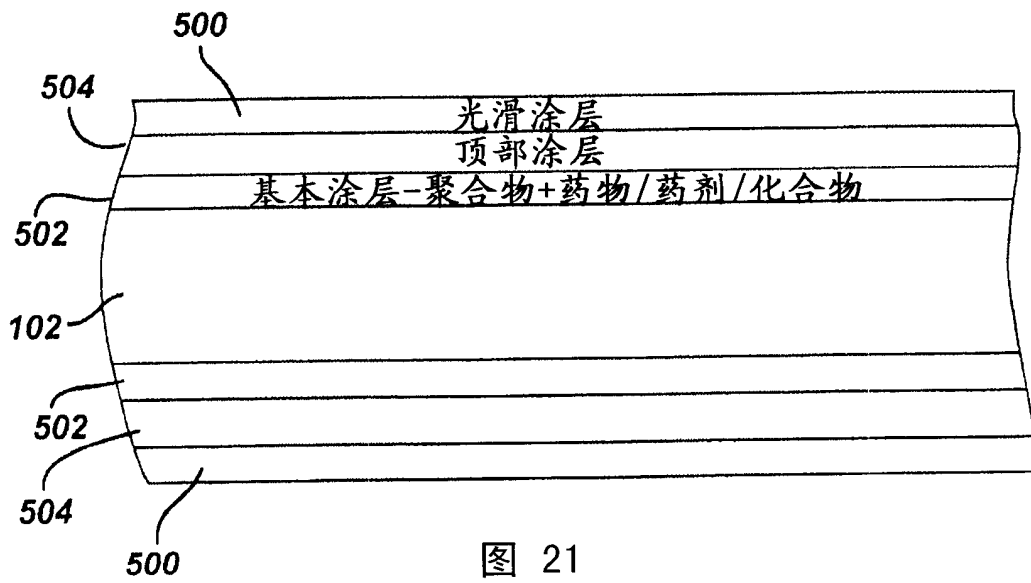


图 21

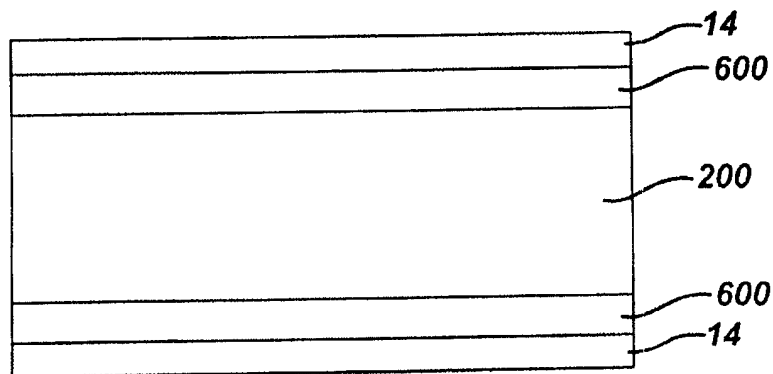


图 22

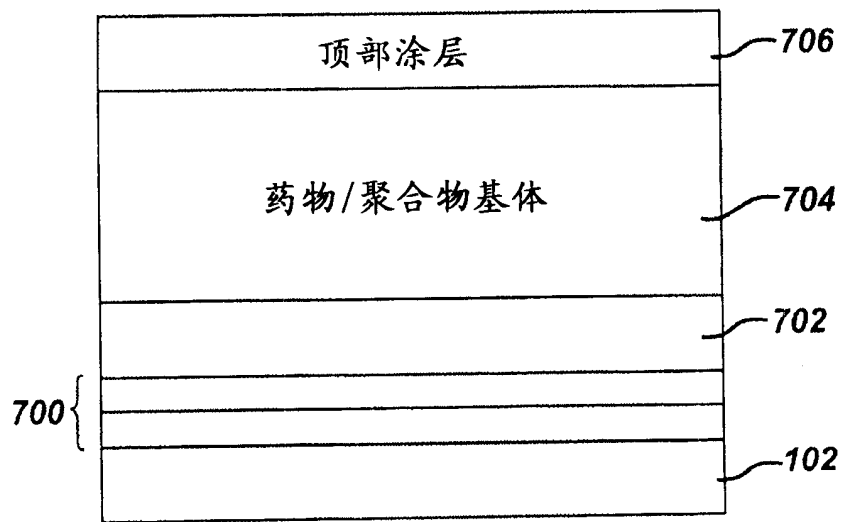


图 23

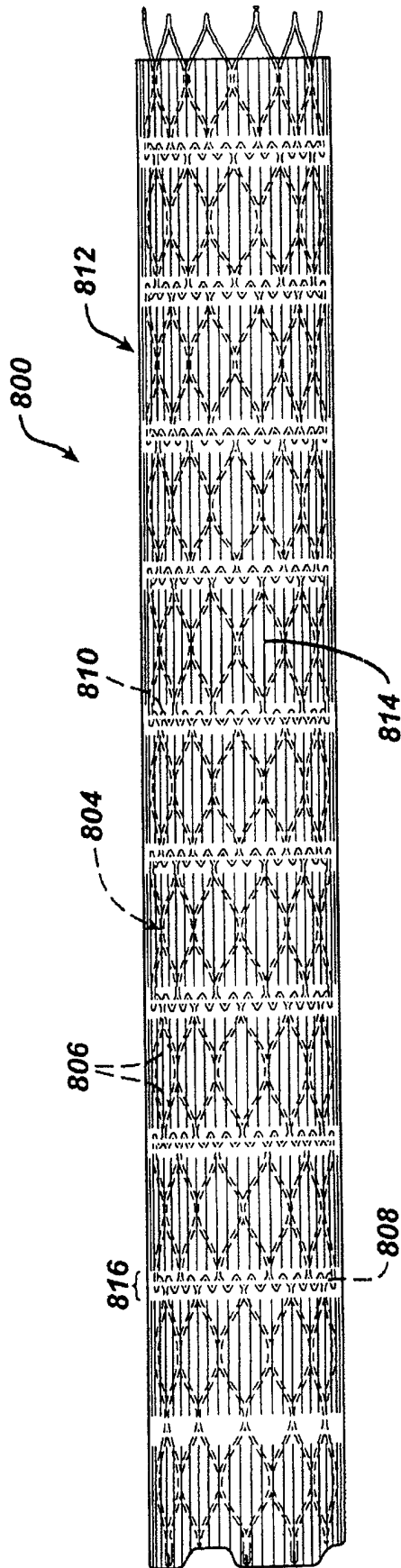


图 24

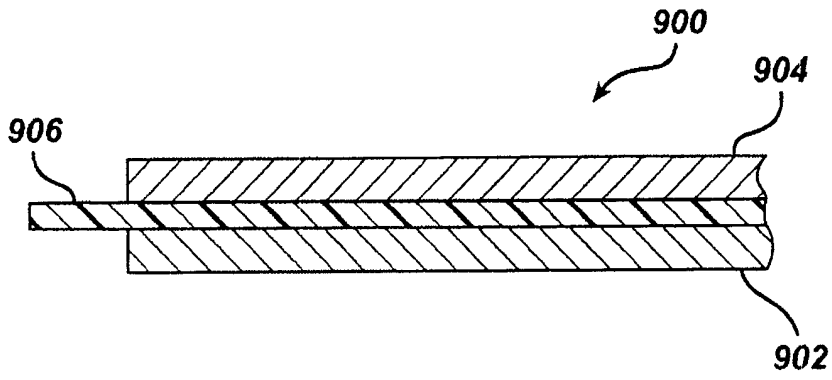


图 25

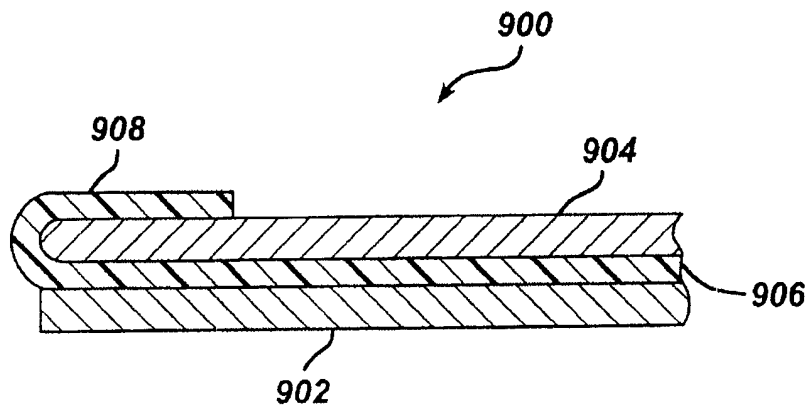


图 26

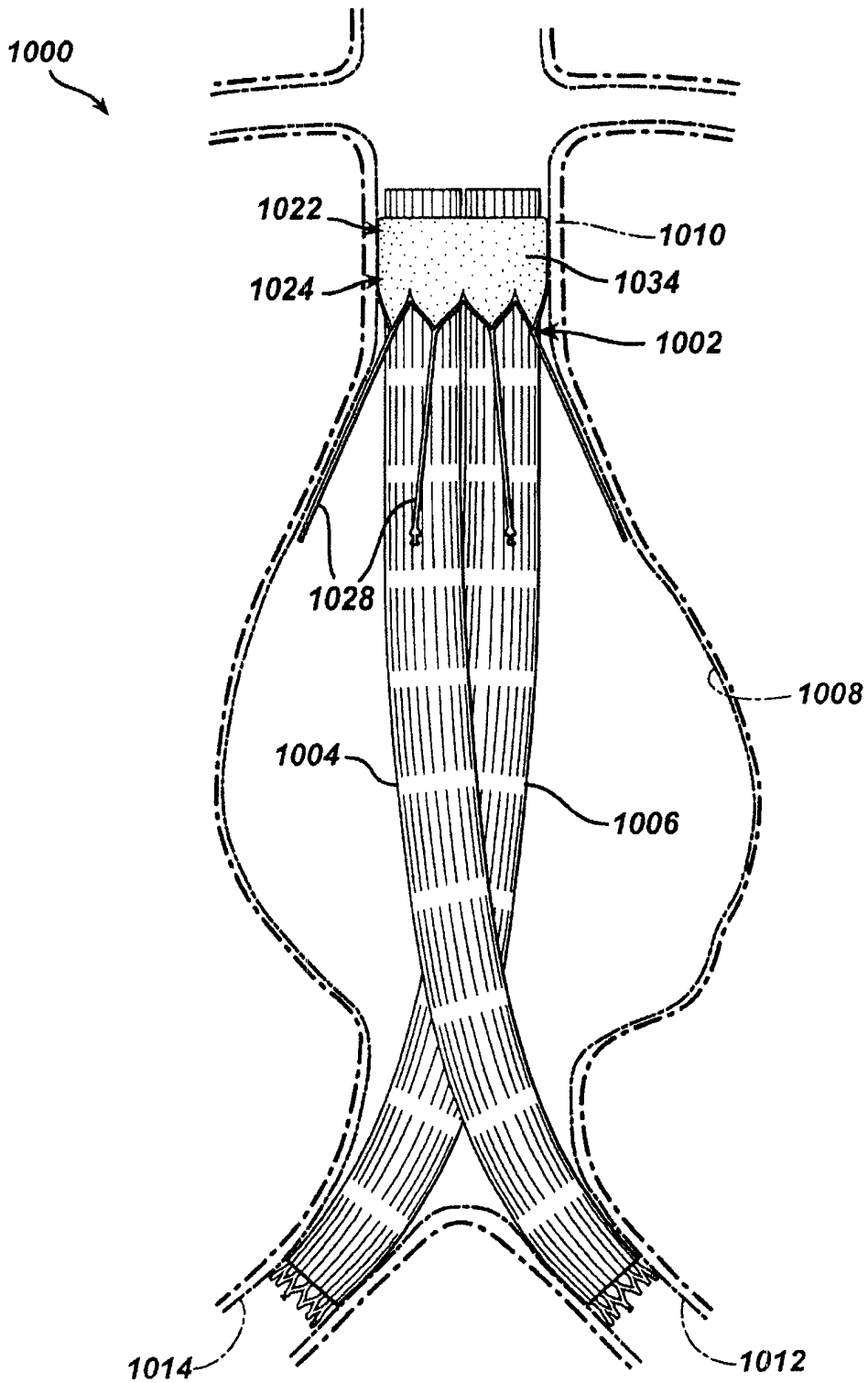


图 27

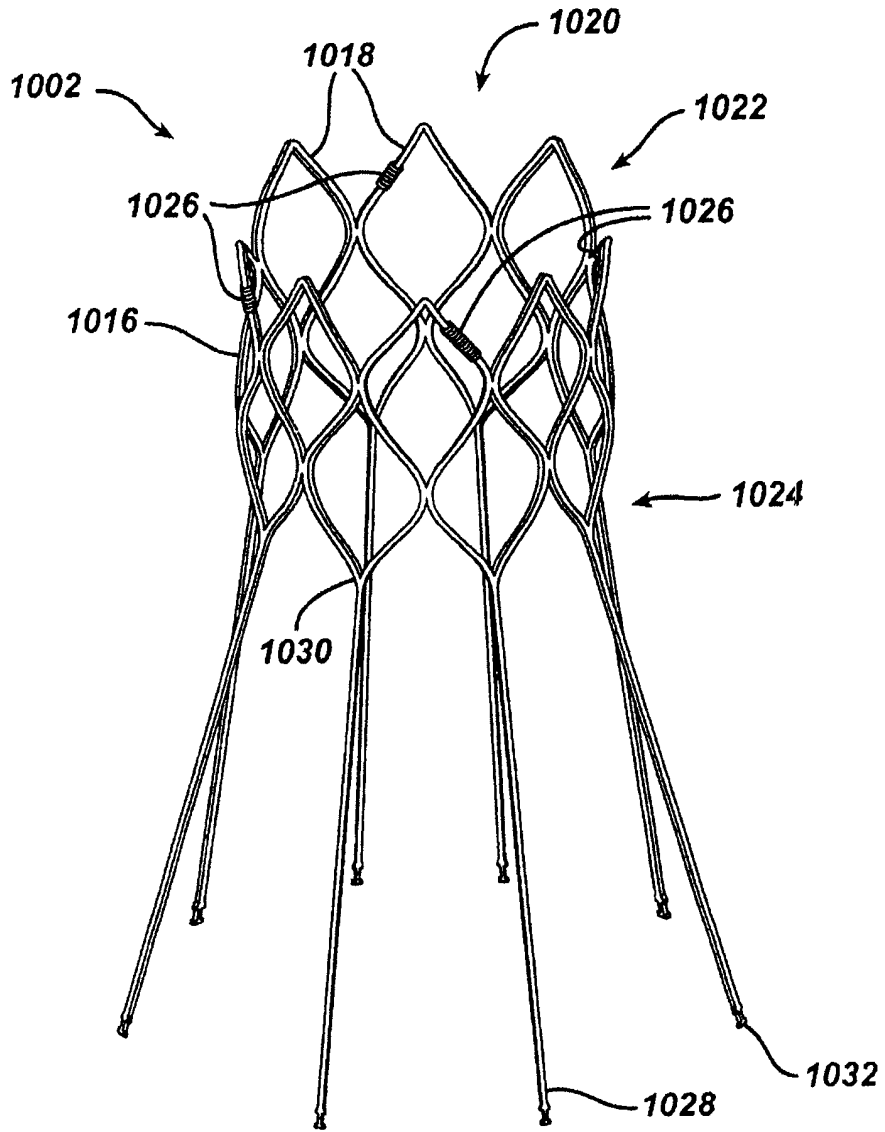


图 28



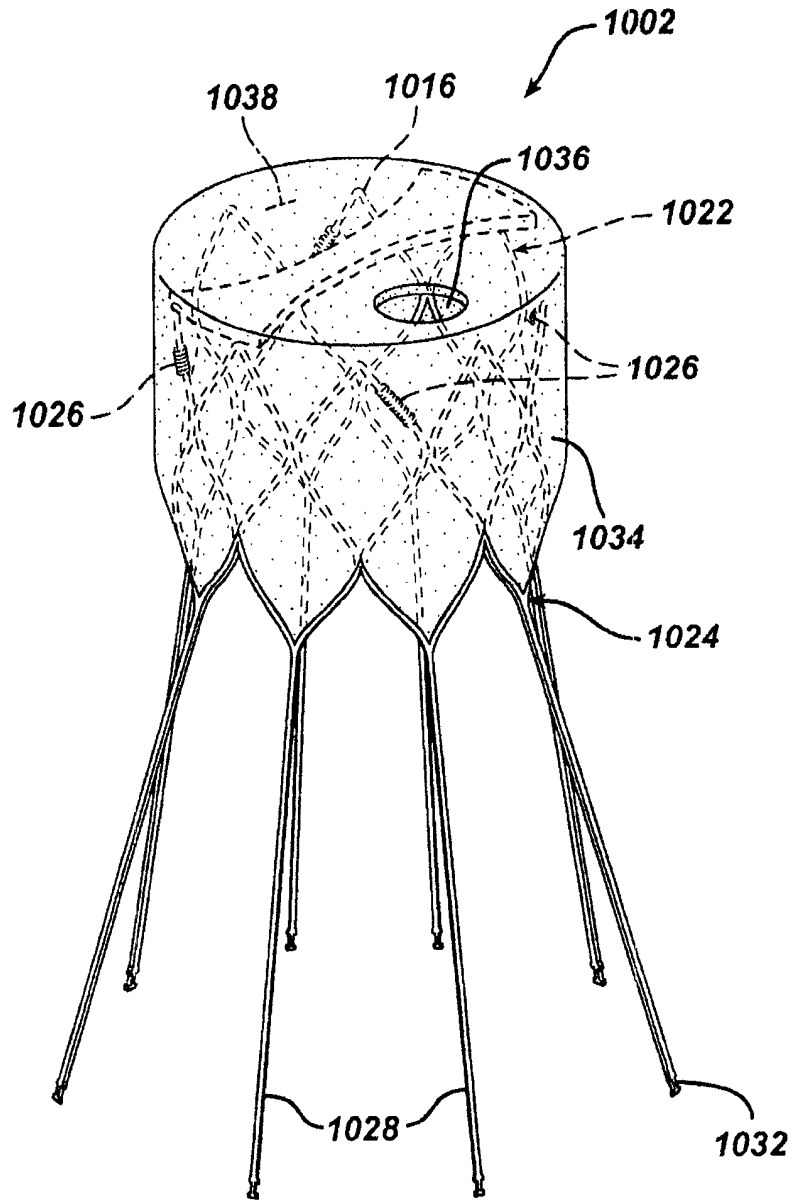


图 29

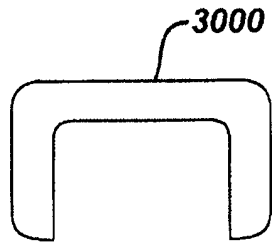


图 30

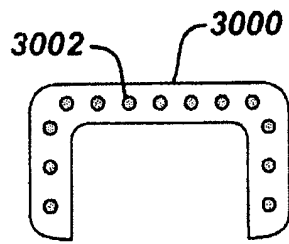


图 31

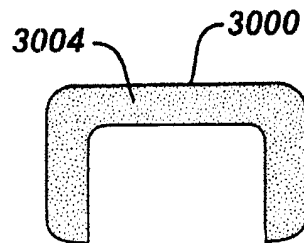


图 32



图 33

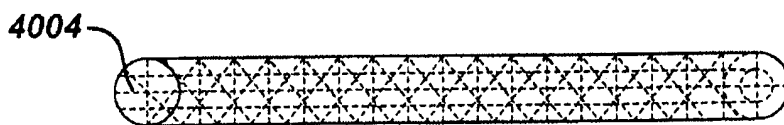


图 34

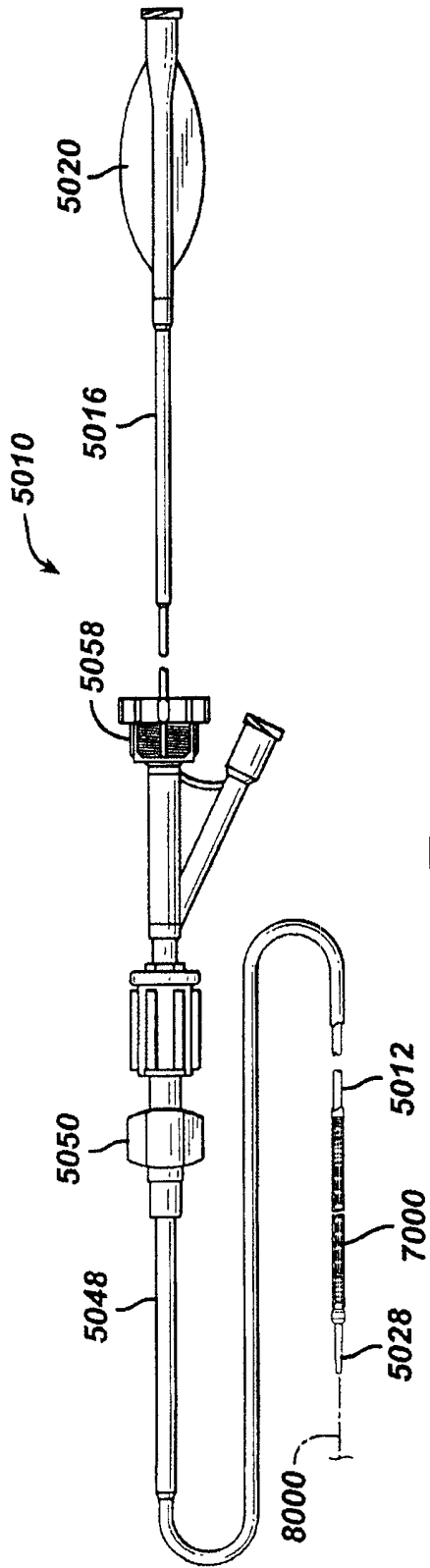


图 35

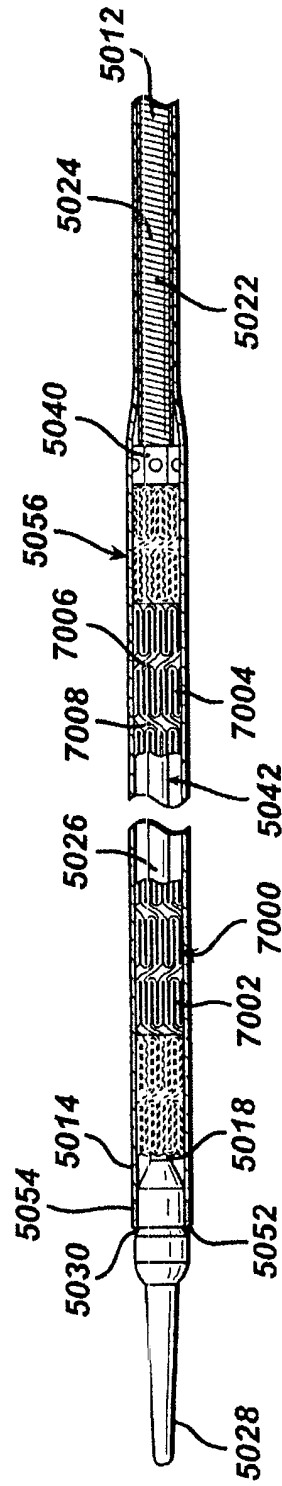


图 36

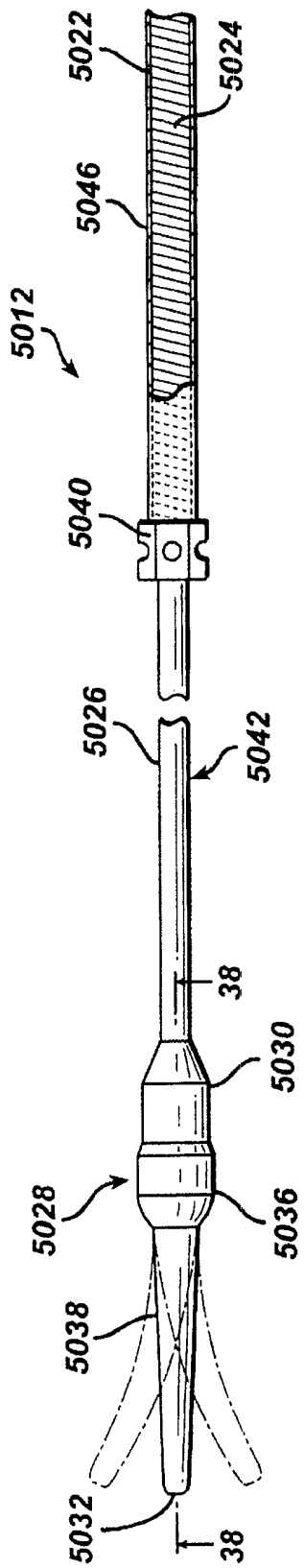


图 37

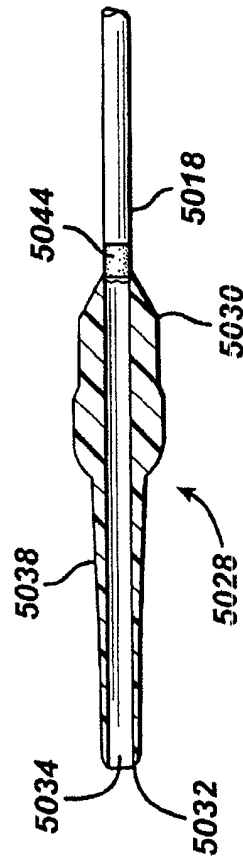


图 38

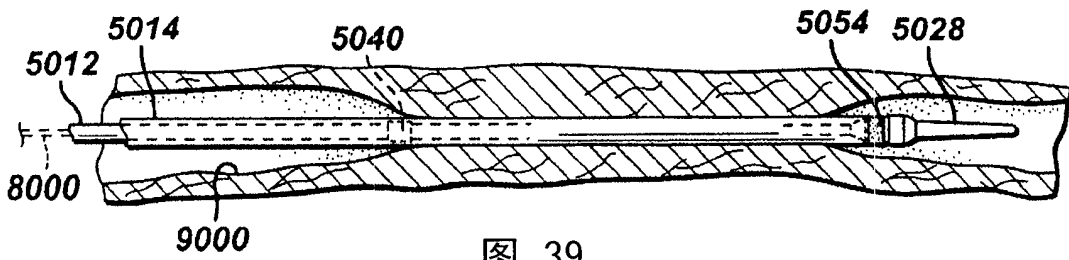


图 39

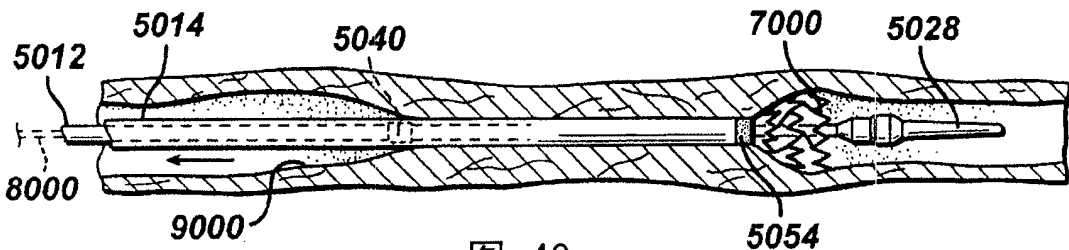


图 40

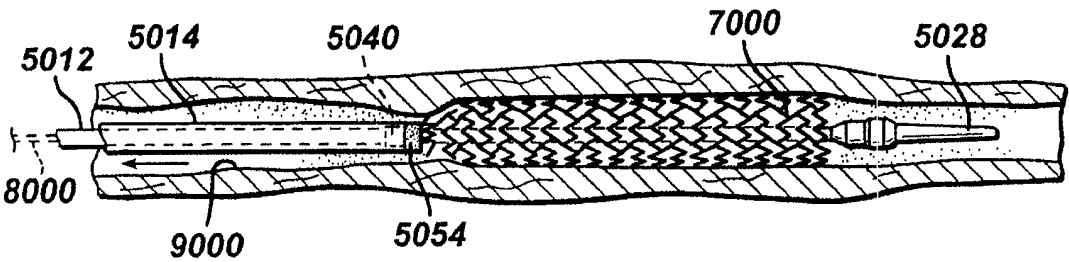


图 41

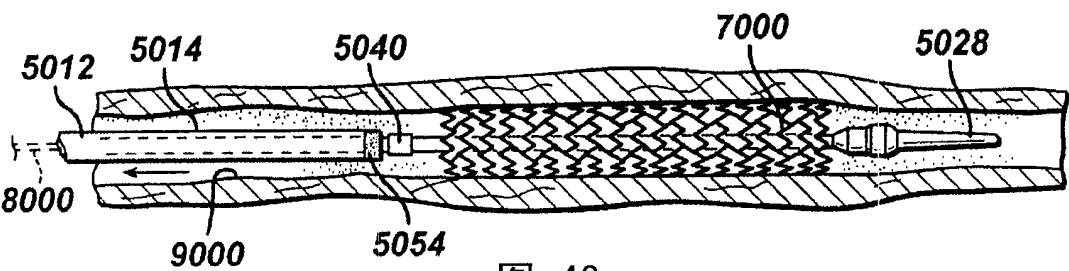


图 42

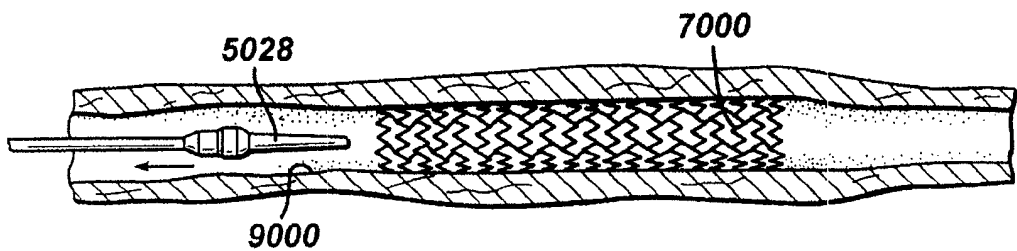


图 43

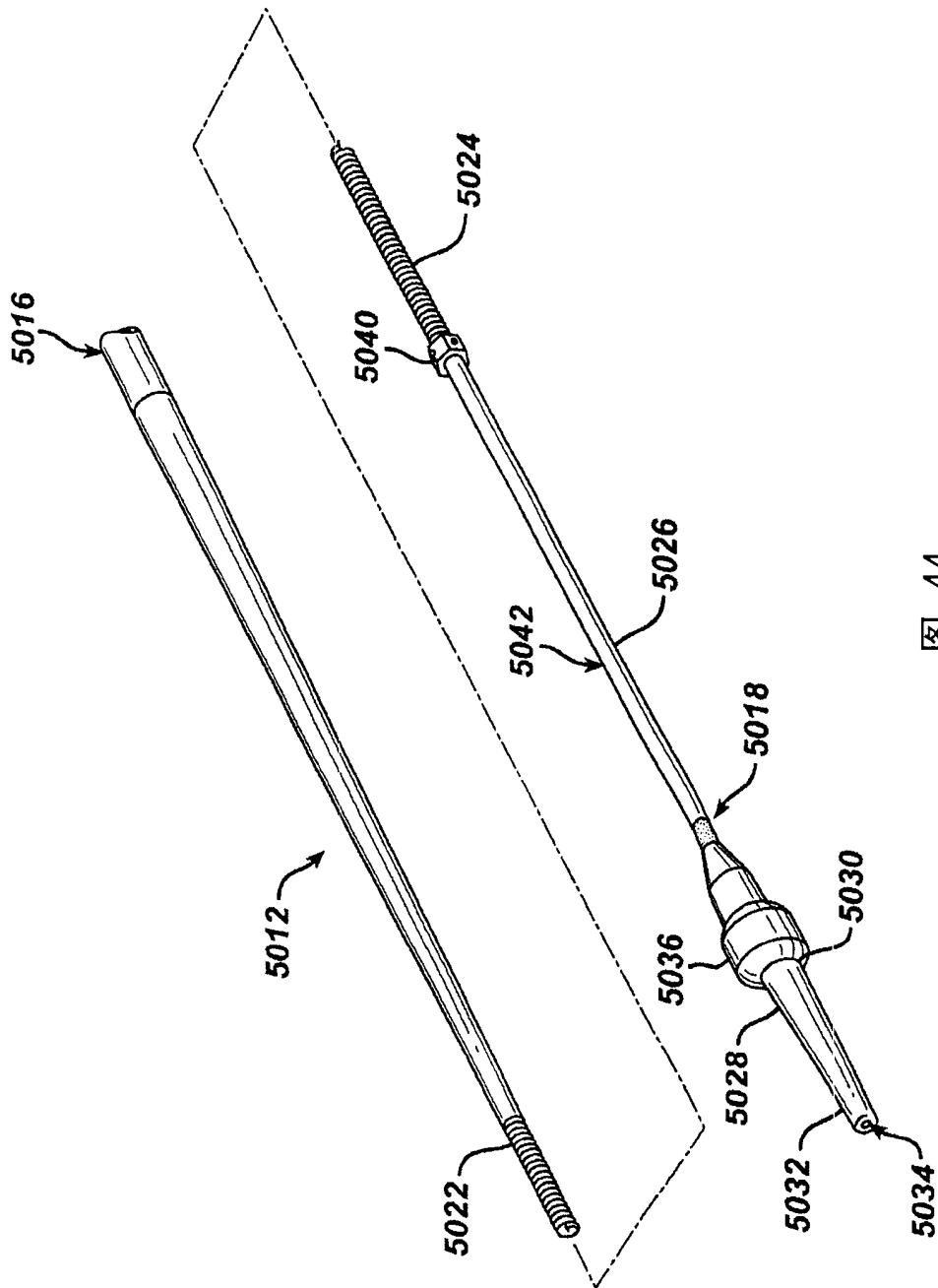


图 44

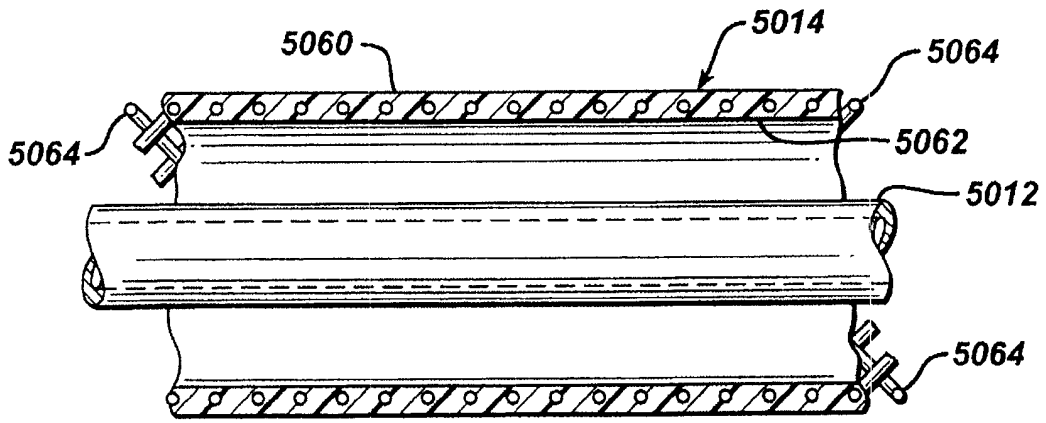


图 45

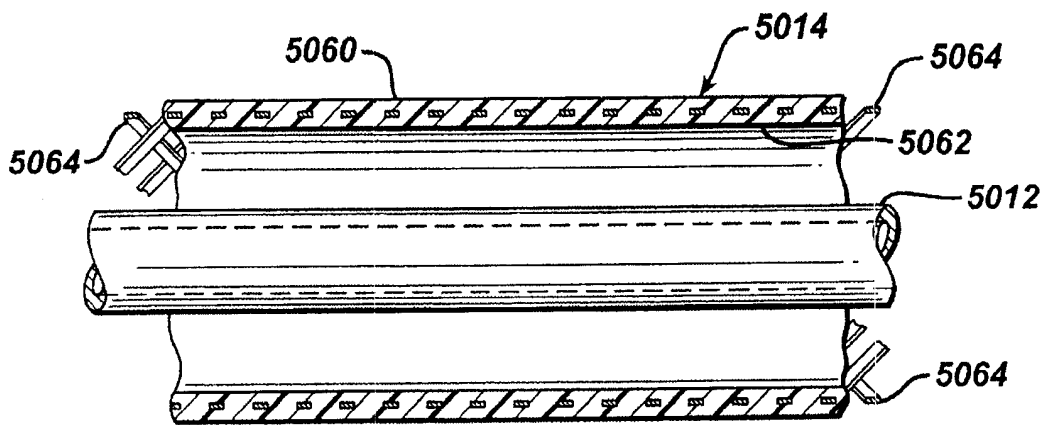


图 46



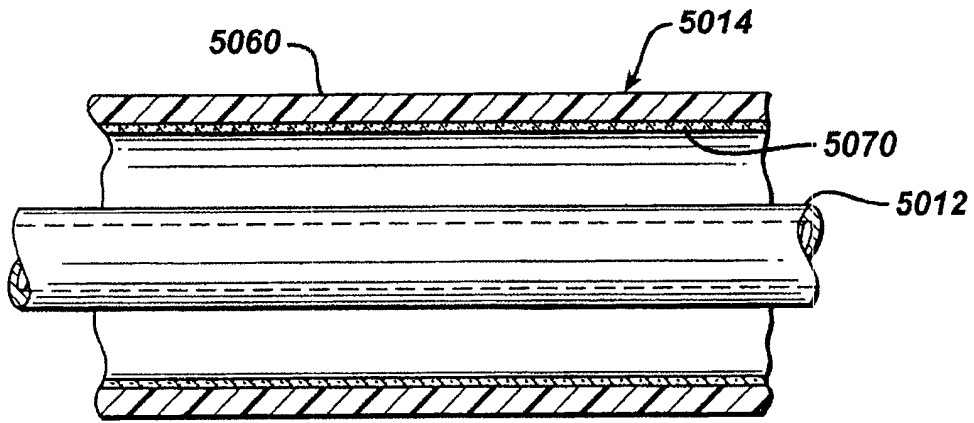


图 47

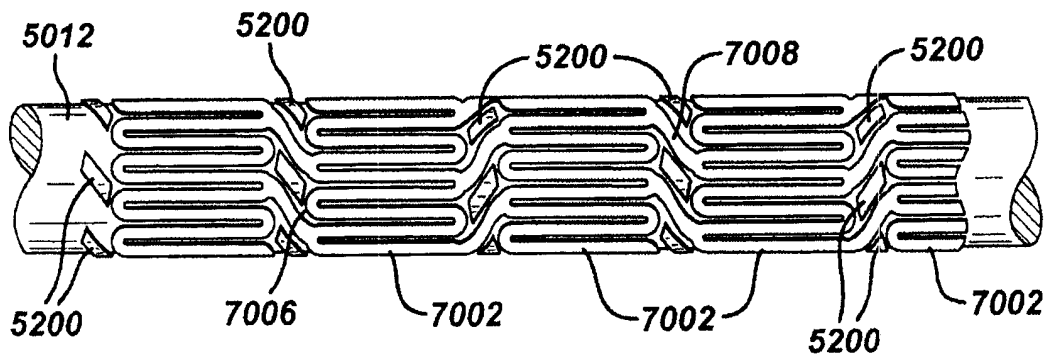


图 48

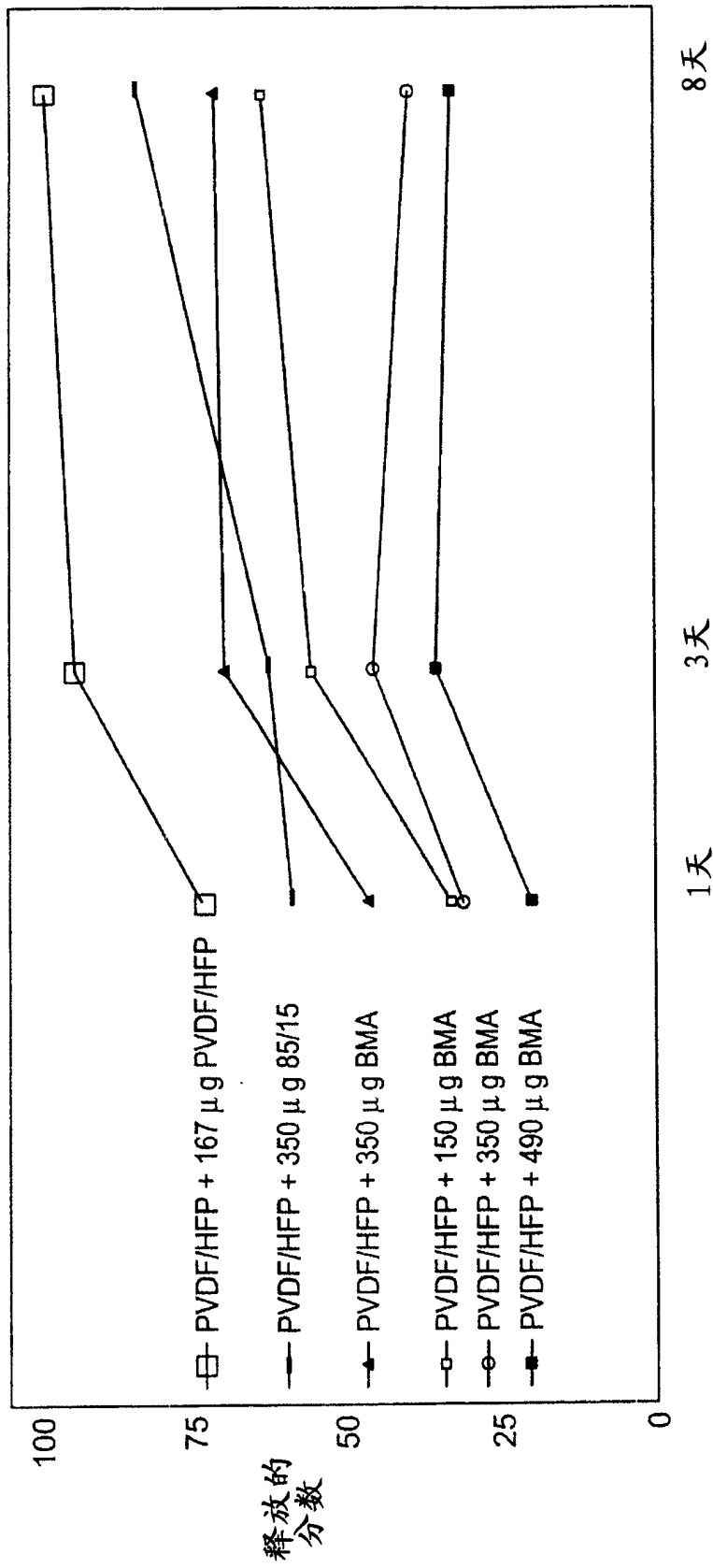


图 49

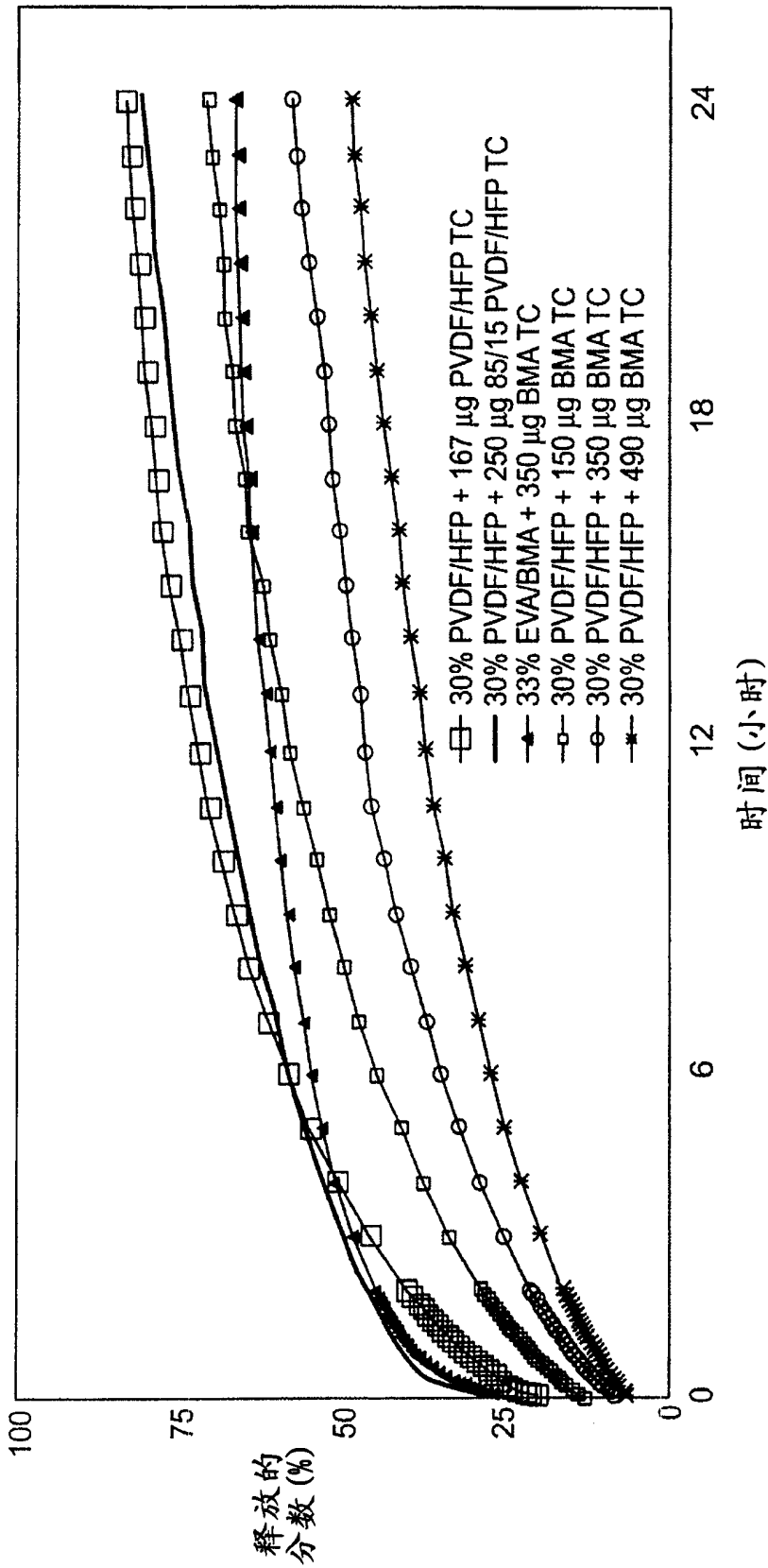


图 50

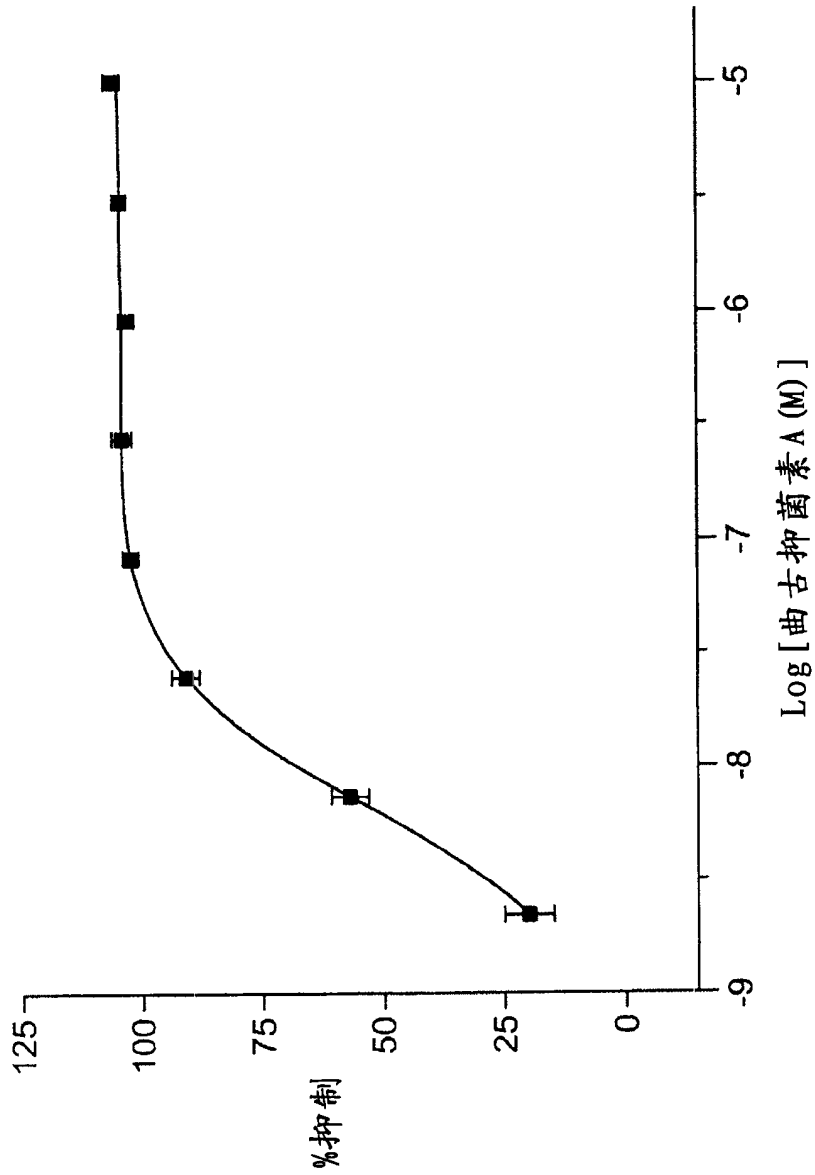


图 51

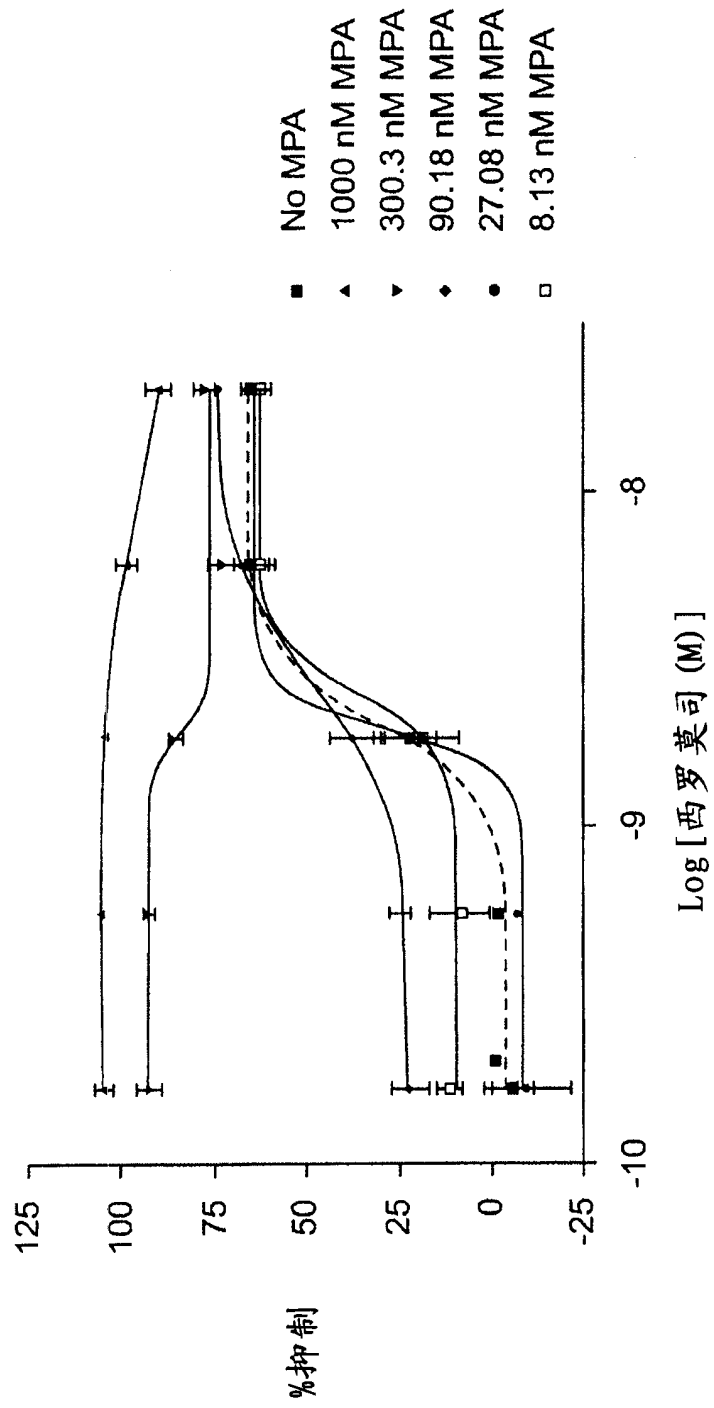


图 52

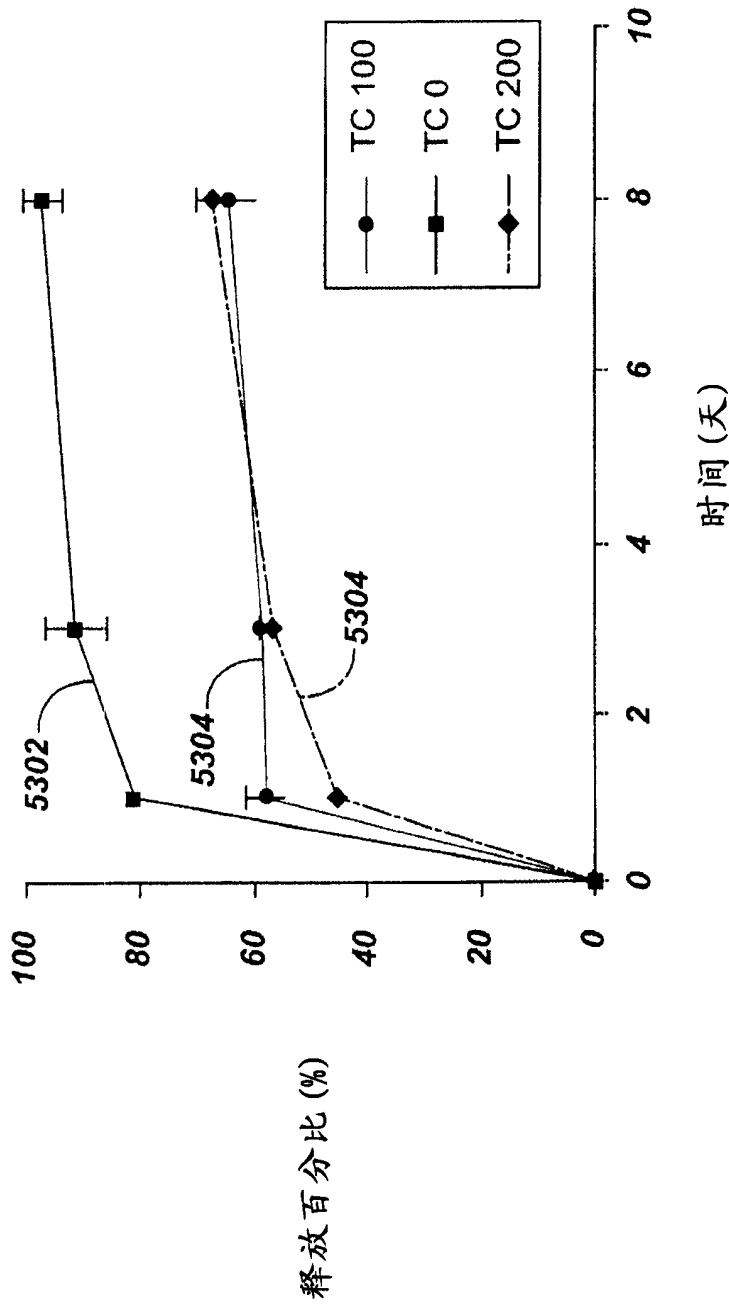


图 53

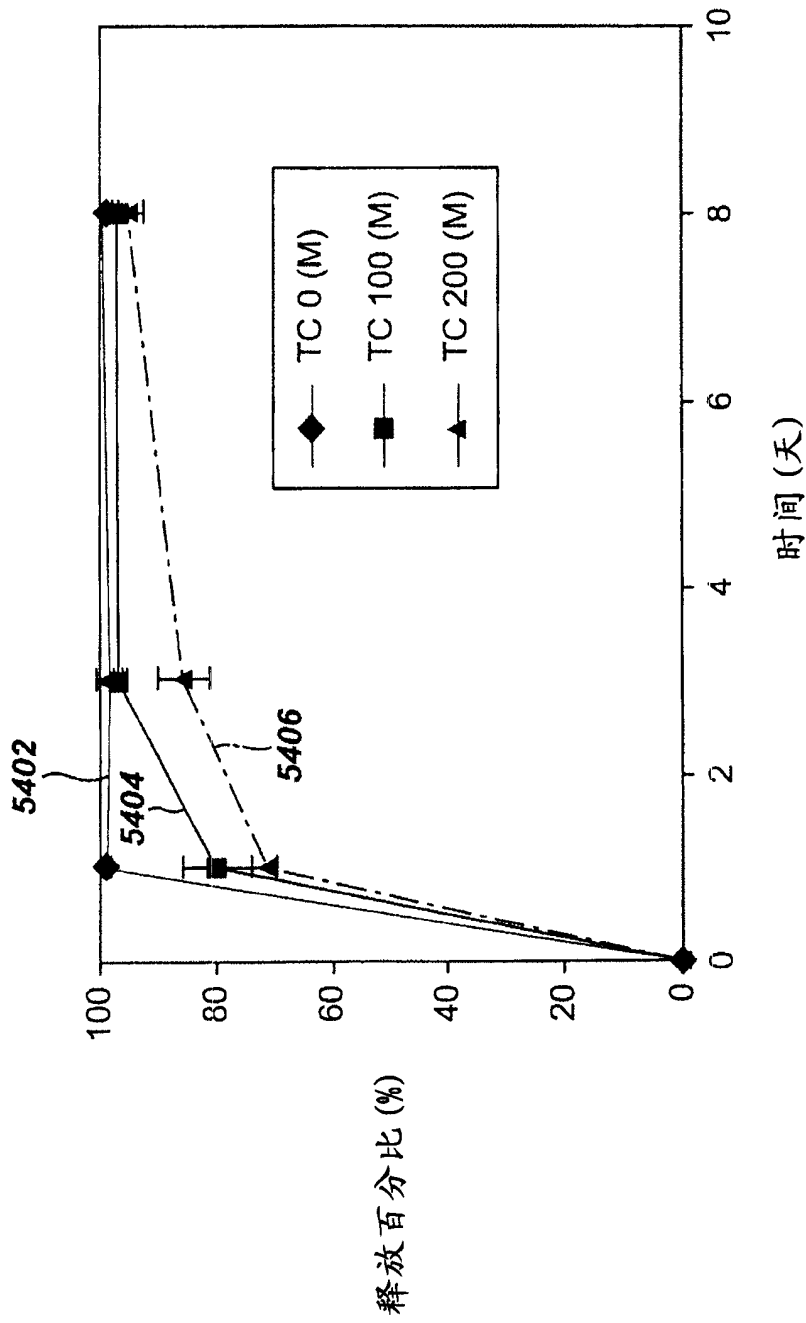


图 54

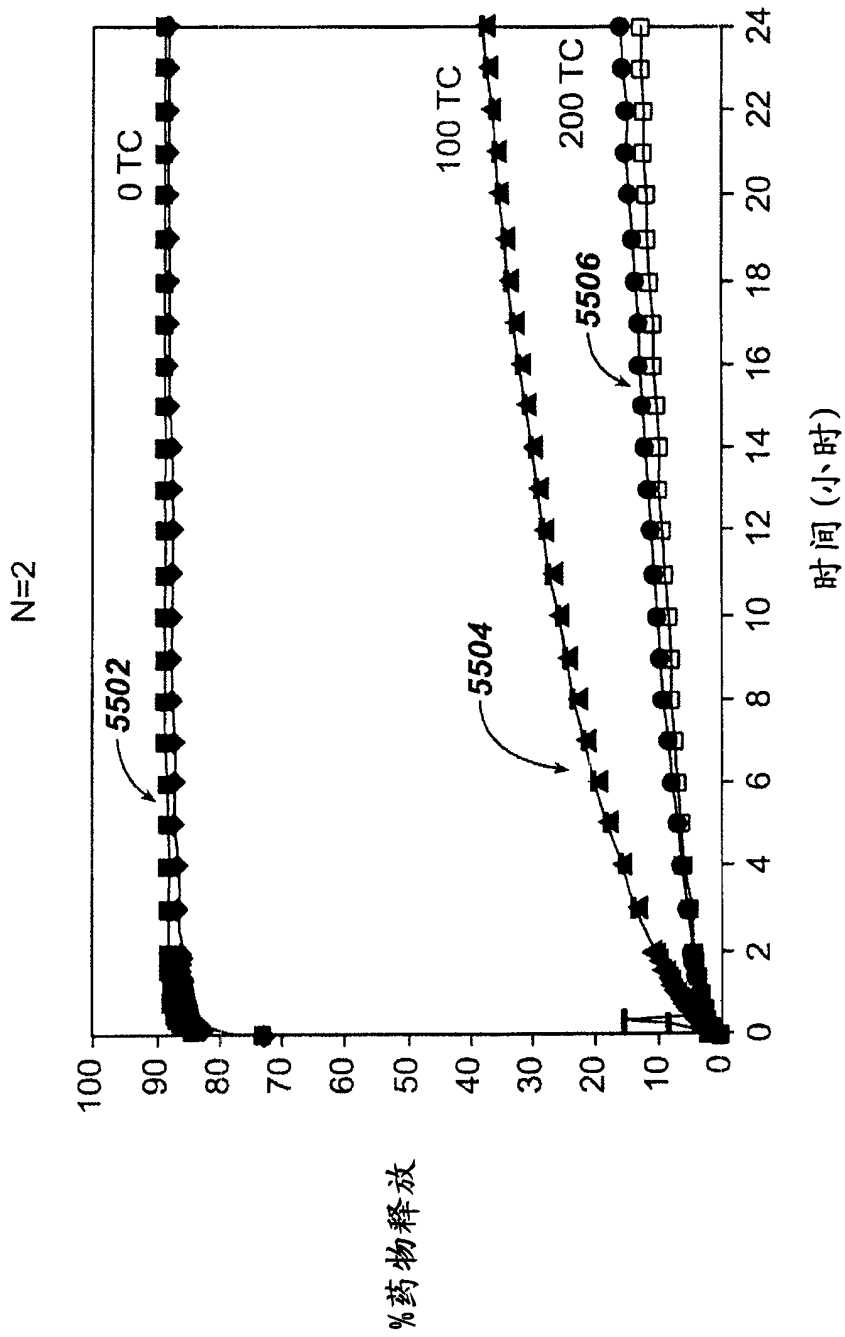


图 55



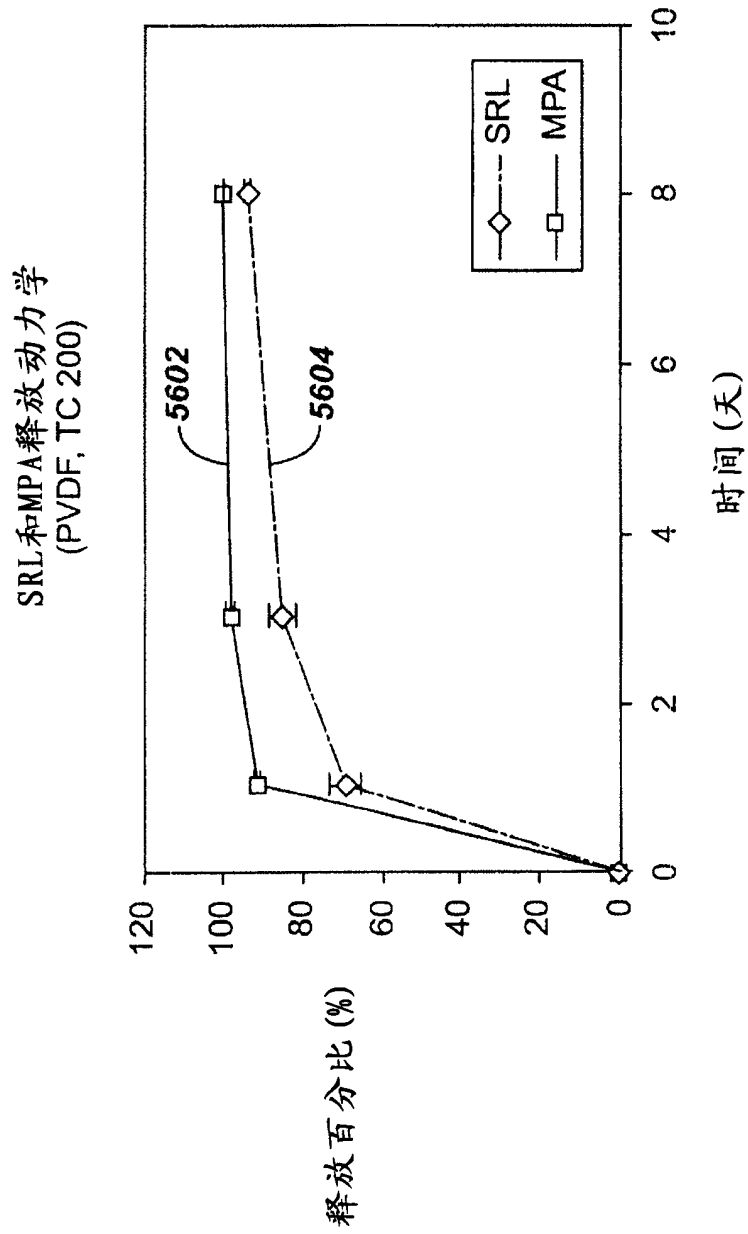


图 56

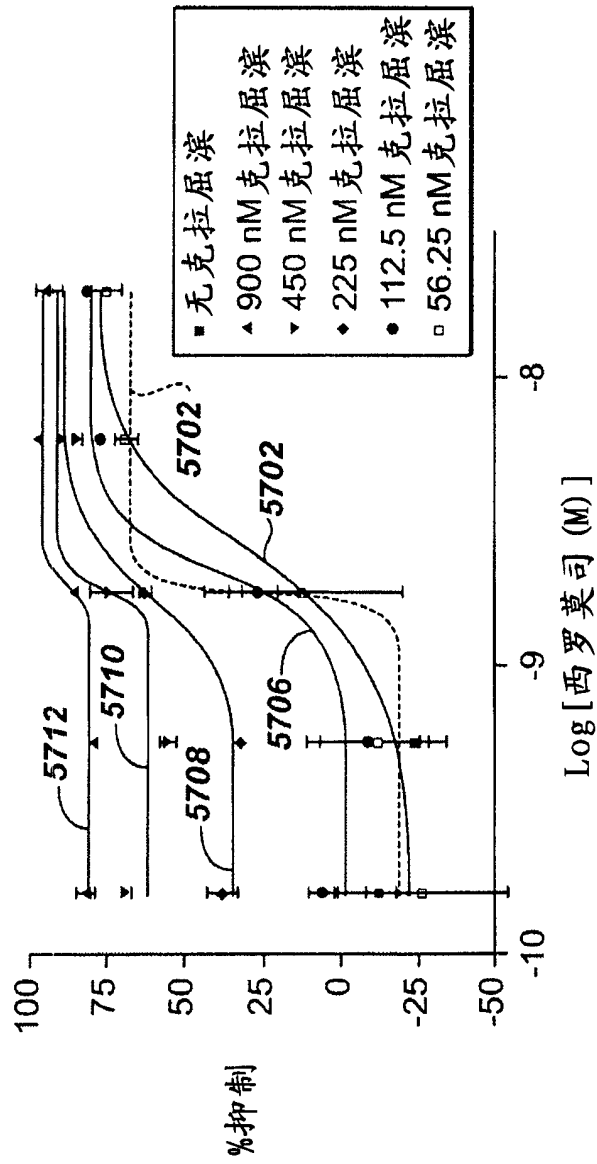


图 57

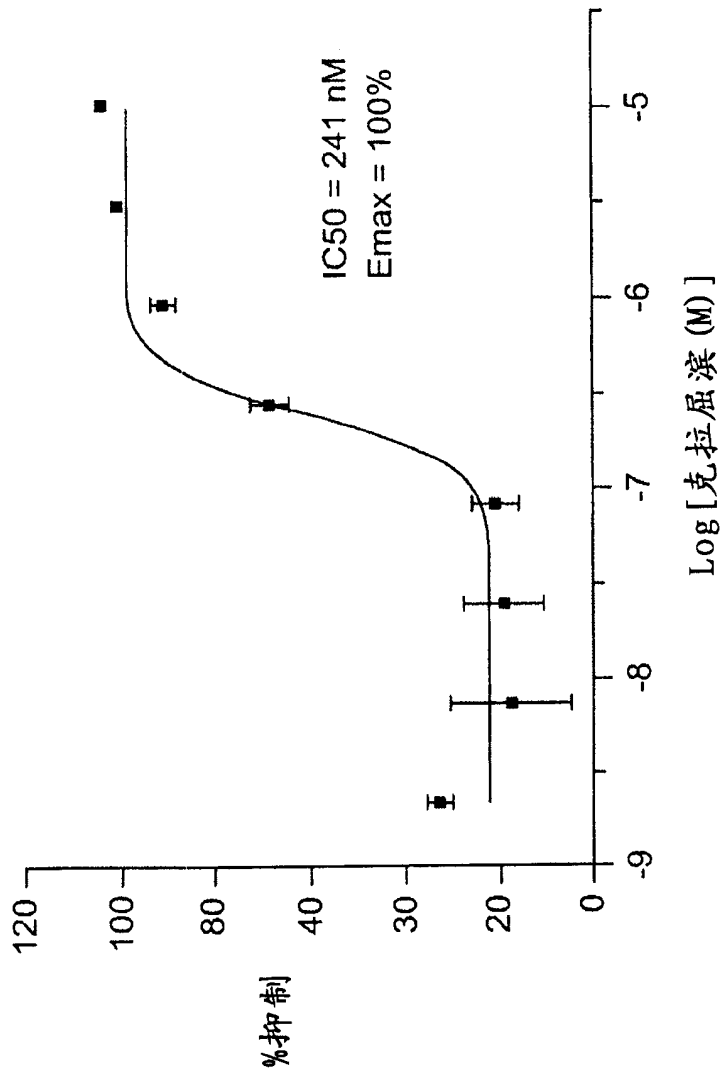


图 58

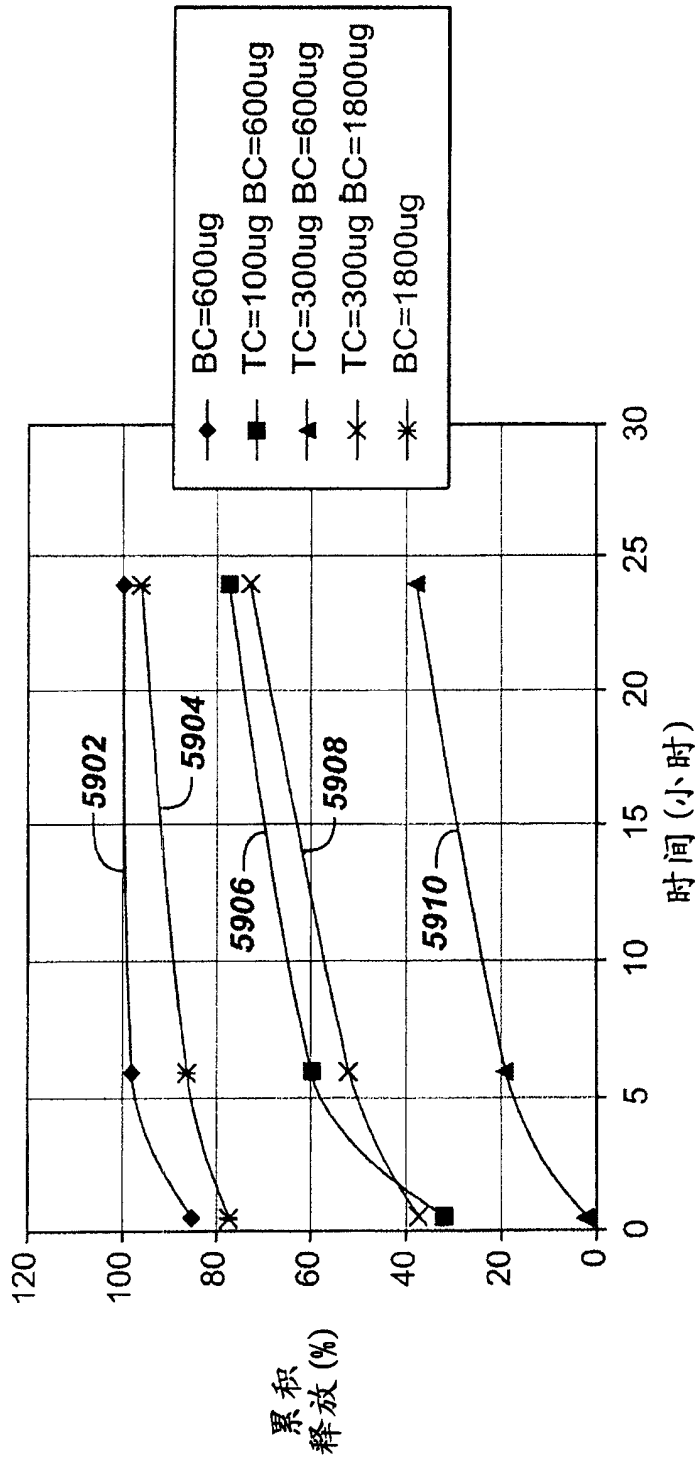


图 59

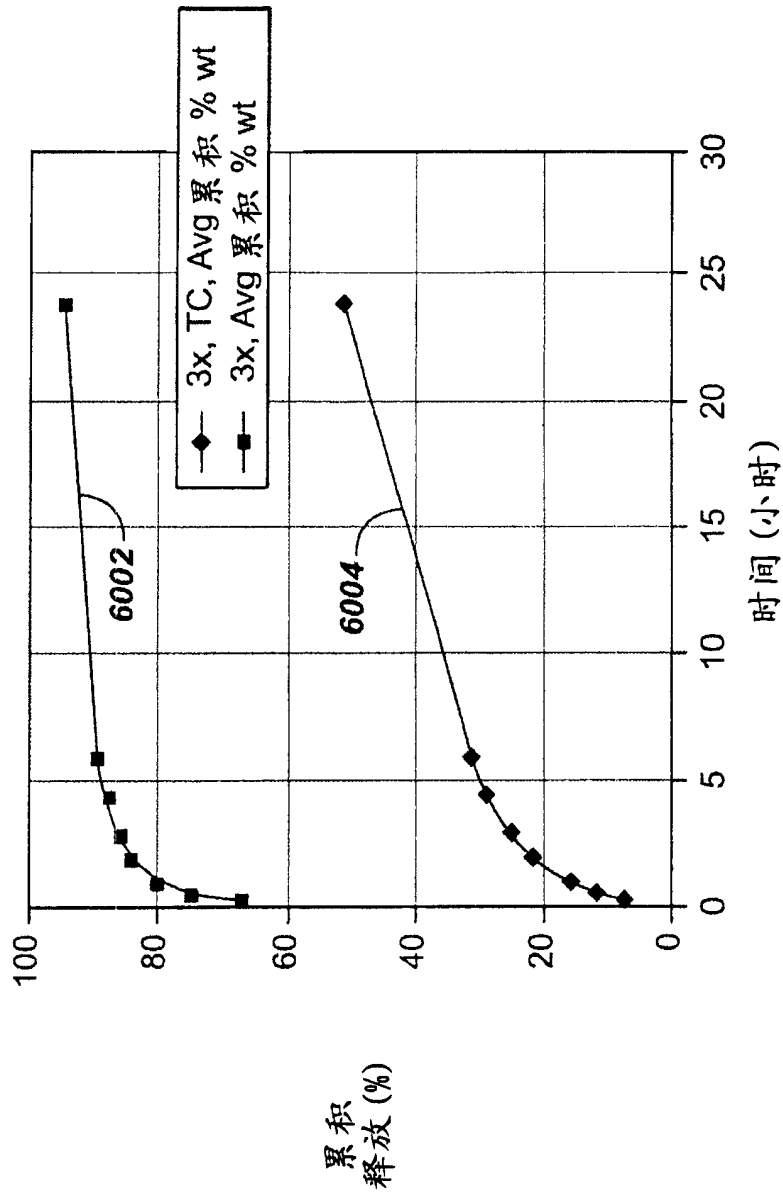


图 60

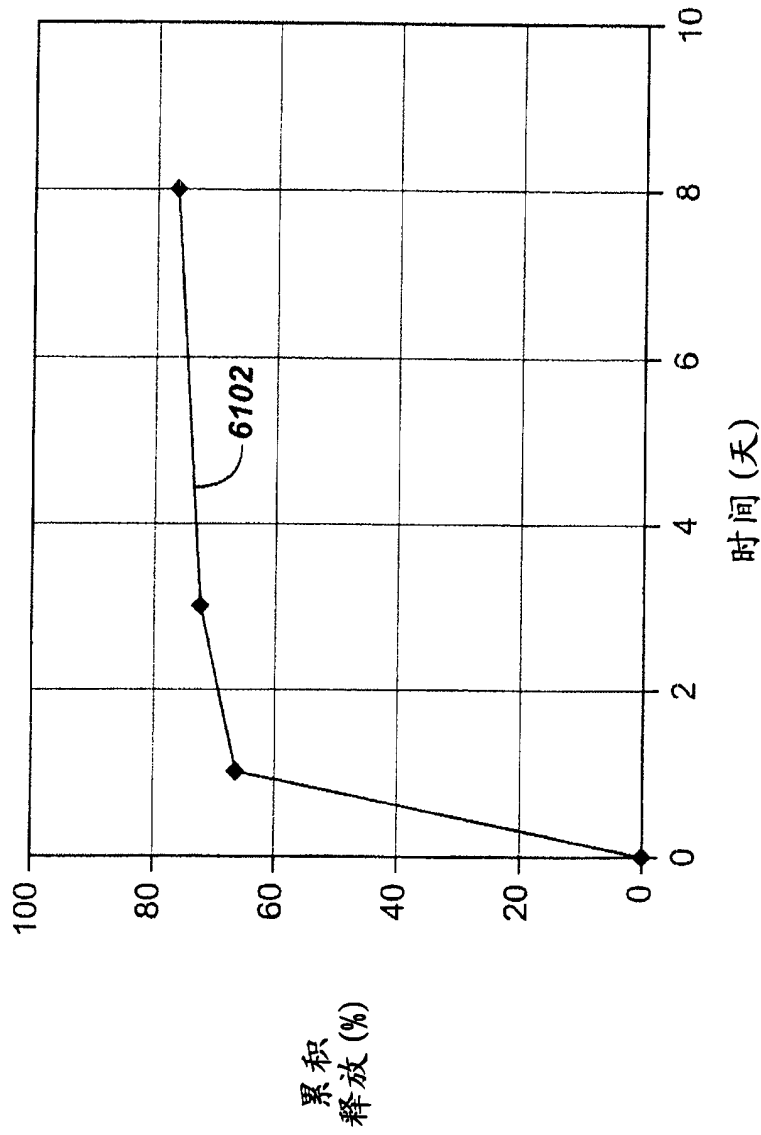


图 61

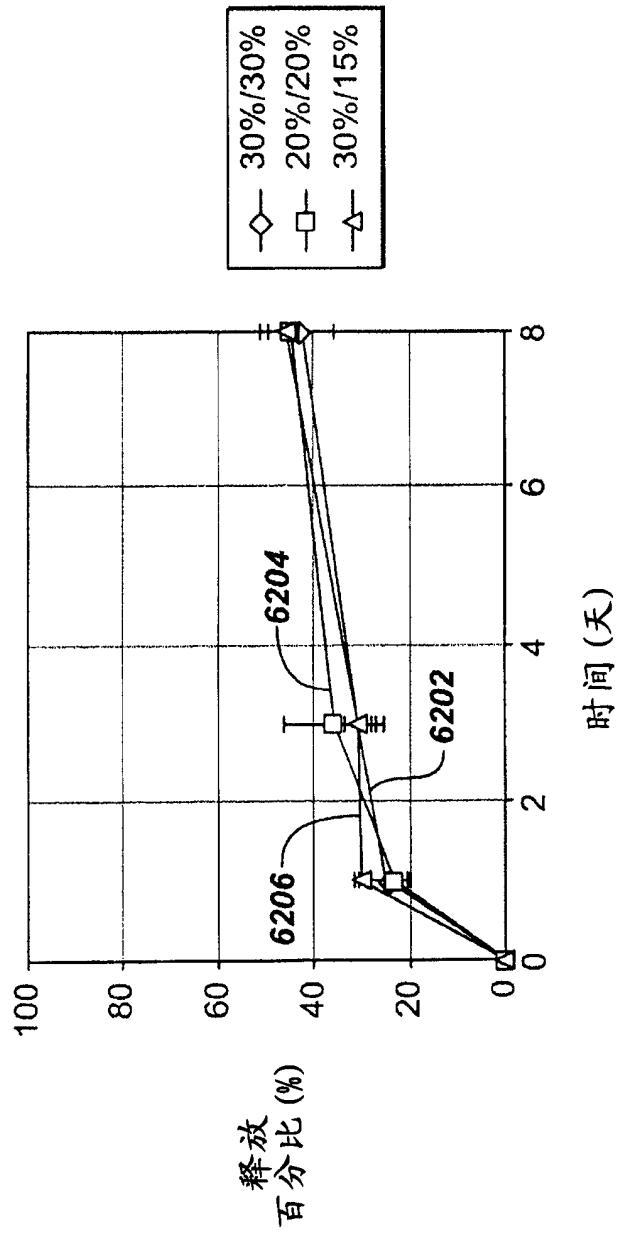


图 62

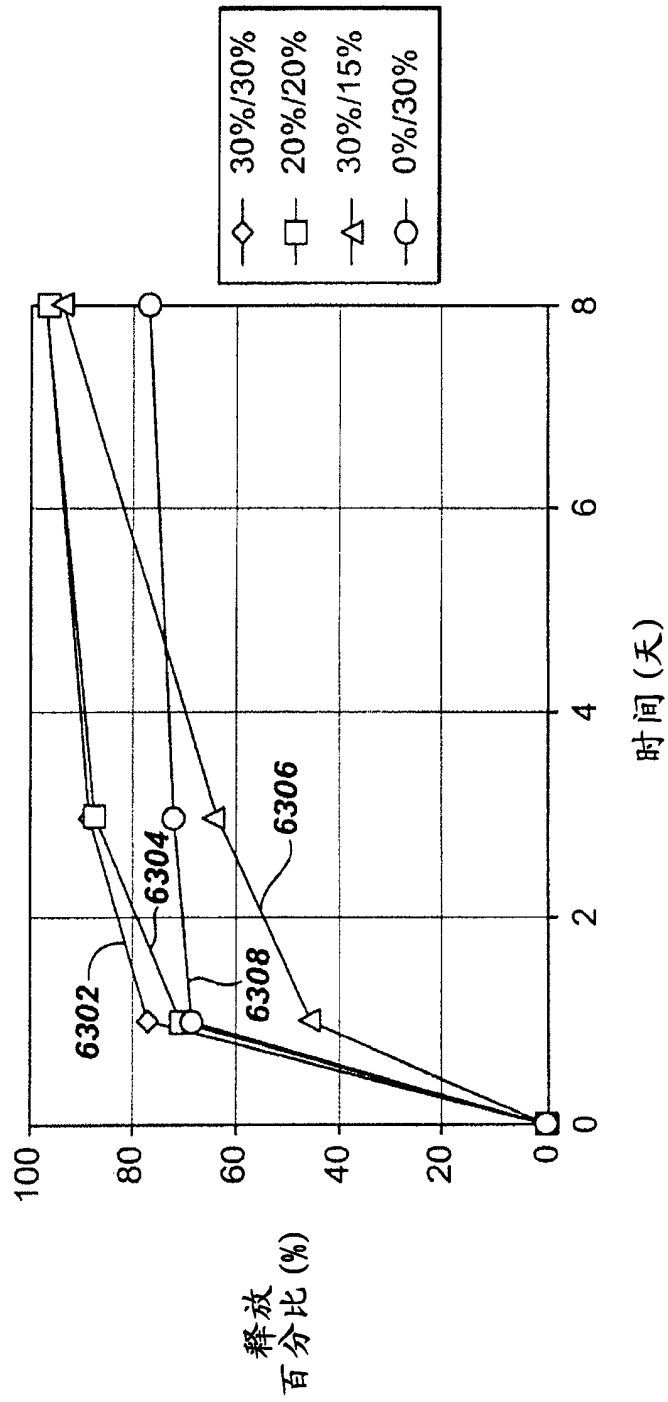


图 63



西罗莫司和托泊替康对CA-SMC增殖的抑制 (2003年4月14日)

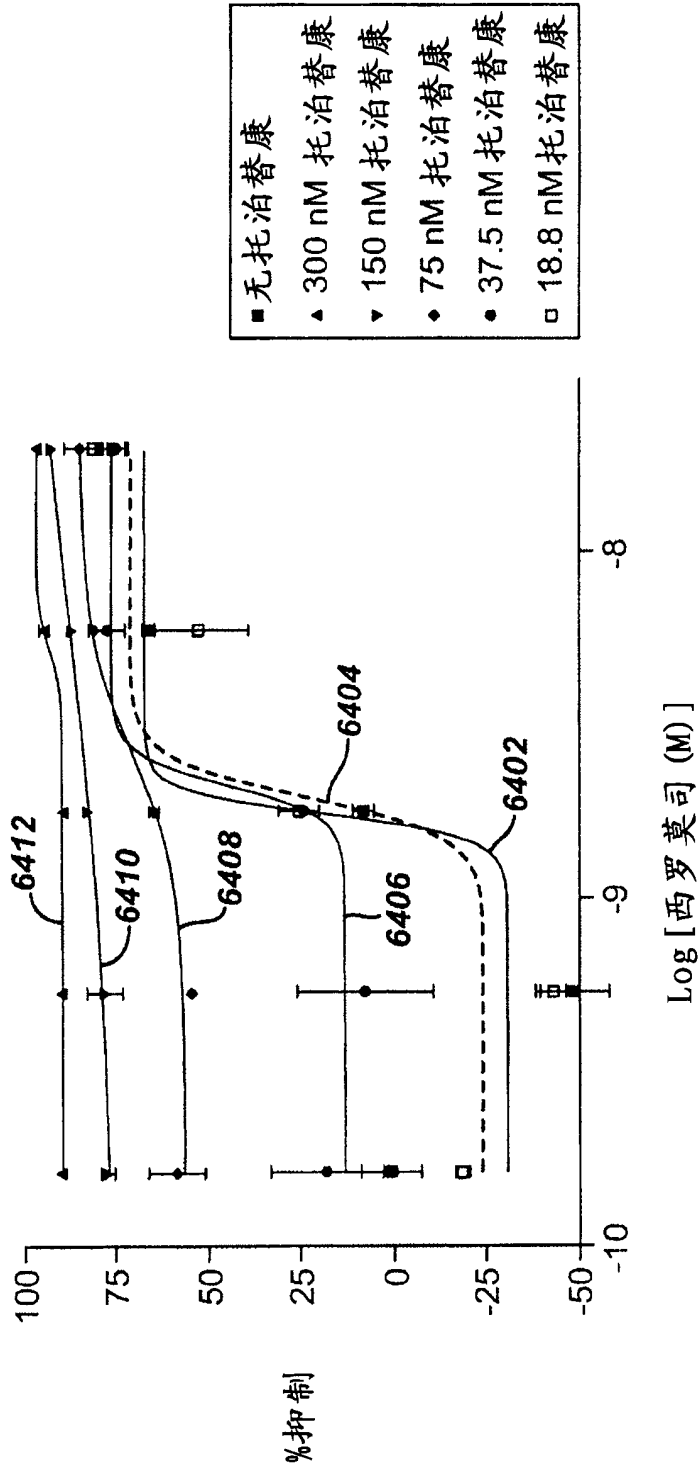


图 64

西罗莫司和依托泊苷对CA-SMC增殖的抑制 (2003年4月14日)

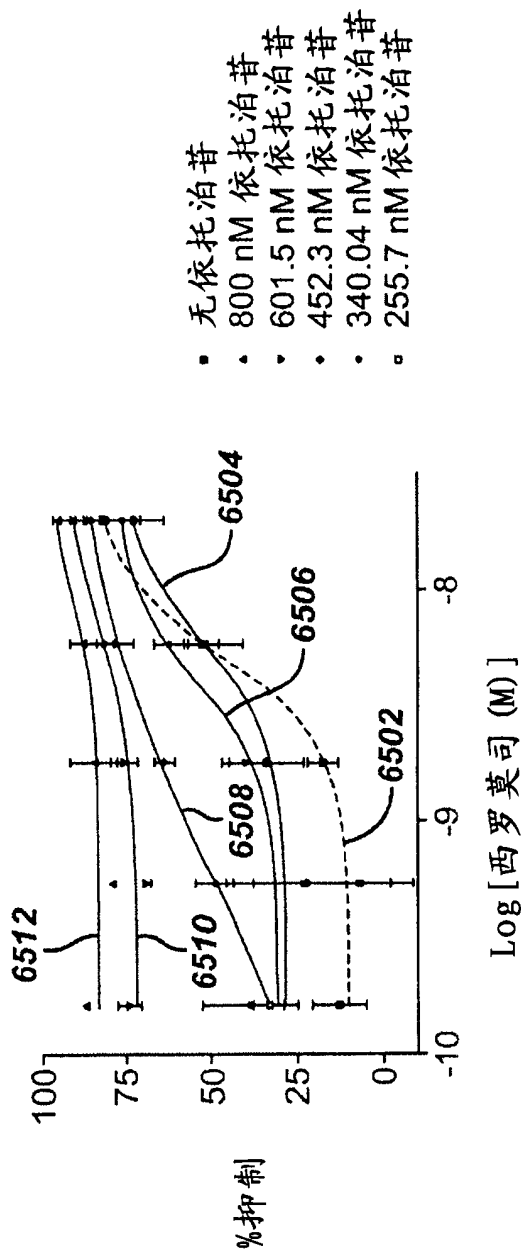


图 65

Panzem对CA-SMC增殖的抑制

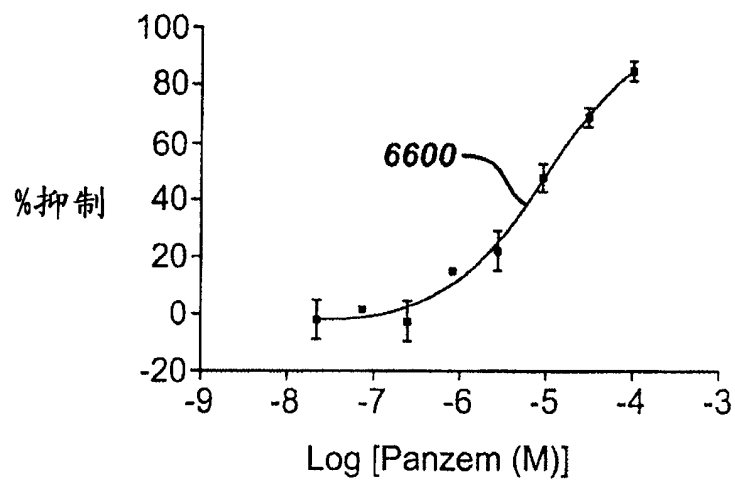


图 66

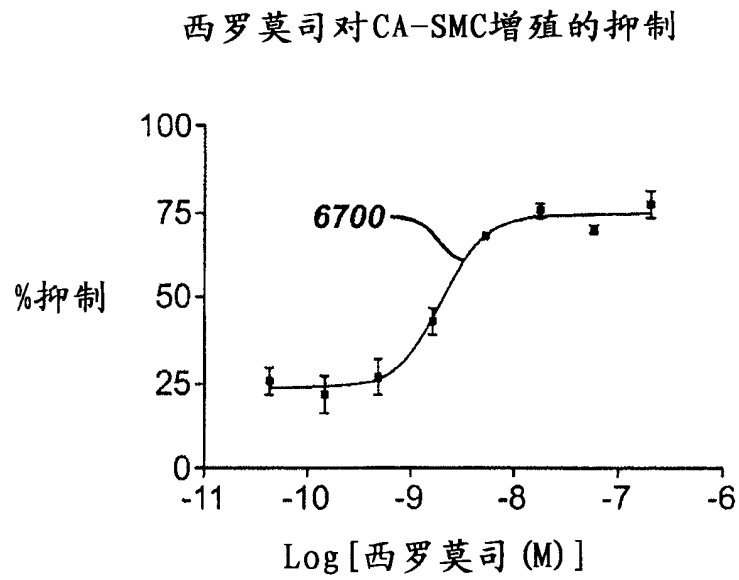


图 67

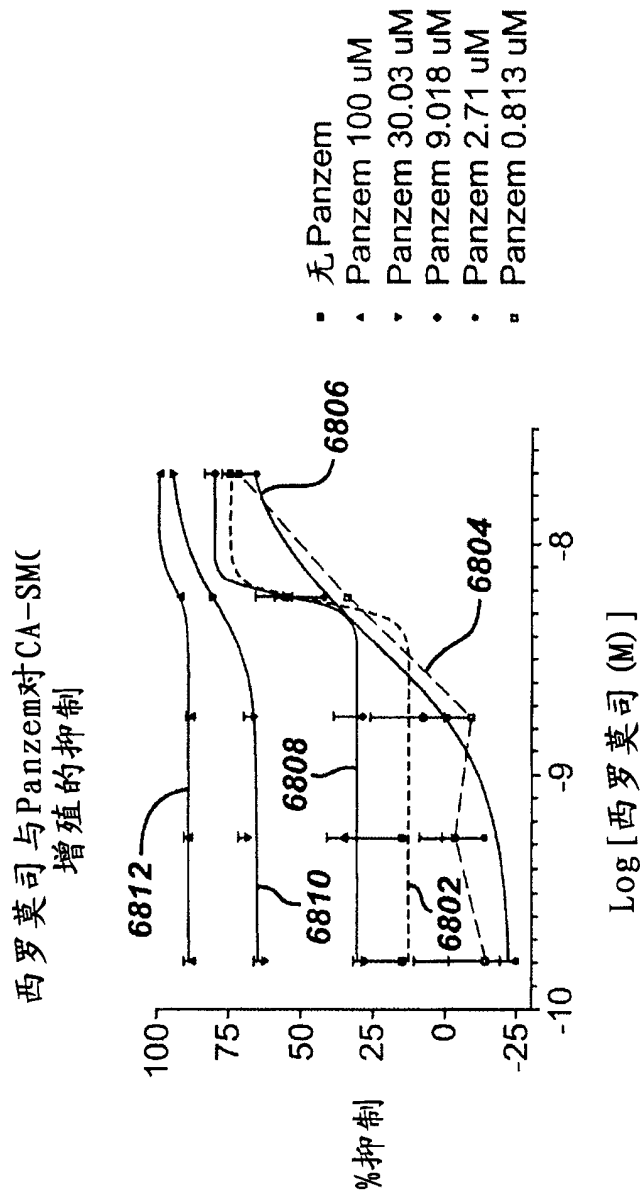


图 68

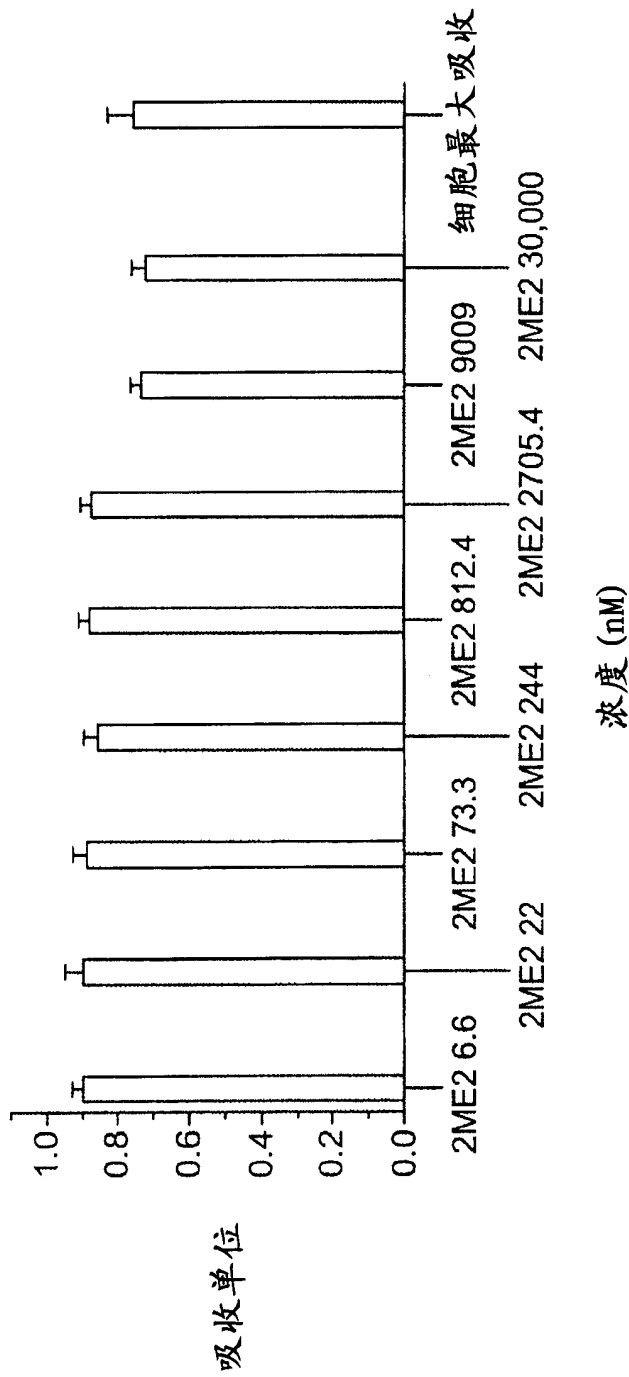


图 69

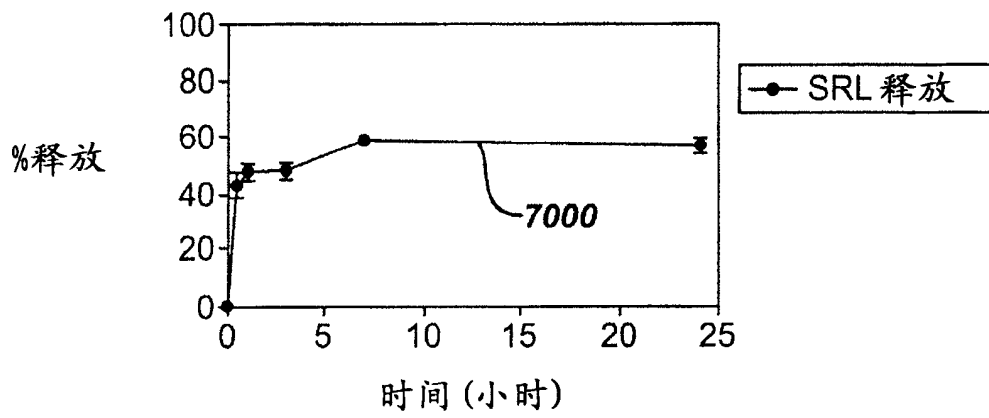


图 70

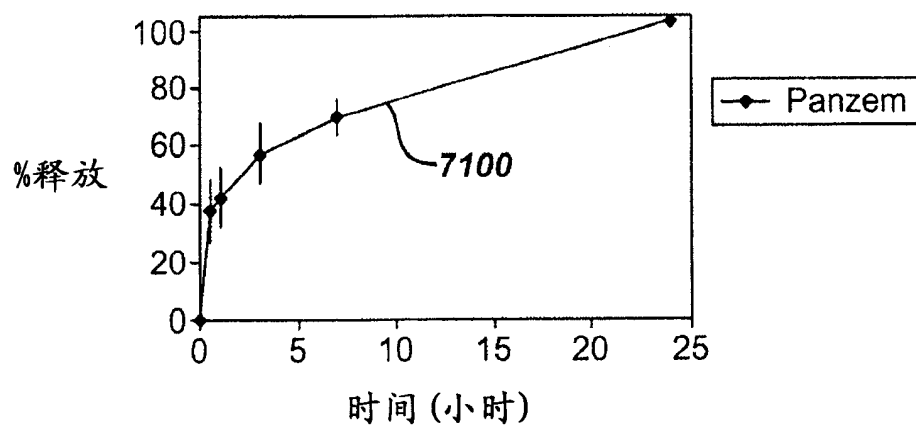


图 71