



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116712620 A

(43) 申请公布日 2023.09.08

(21) 申请号 202310477399.1

(22) 申请日 2023.04.27

(71) 申请人 雅伦生物科技(北京)有限公司
地址 102629 北京市大兴区中关村科技园
区大兴生物医药产业基地春林大街16
号

(72) 发明人 王静 李亮

(51) Int.Cl.

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

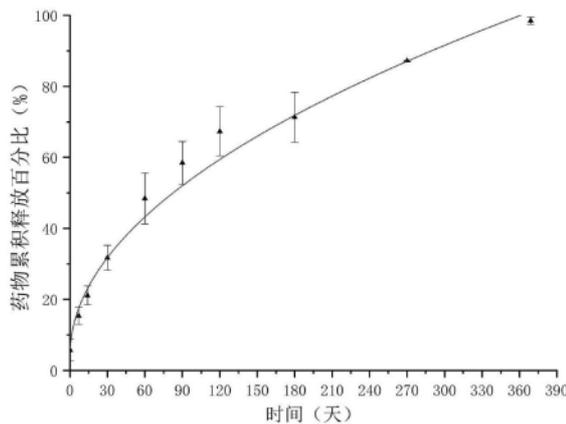
权利要求书2页 说明书15页 附图3页

(54) 发明名称

药物涂层、含有其的药物洗脱支架及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种药物涂层、含有其的药物洗脱支架及其制备方法,药物涂层包括不可降解的氟化聚合物基质和分散于其中的药物,沿药物涂层的厚度方向形成具有不同载药浓度的内层和外层,内层具有载药浓度按重量百分比为不小于10wt%,外层具有载药浓度按重量百分比为小于10wt%,外层厚度不大于20 μ m。该药物涂层用于设置于药物洗脱支架本体的表面,通过本发明的药物涂层可以向与其接触的组织壁长期和稳定量的释放药物,以期达到对于管腔狭窄等疾病的长久治疗或预防效果。



1. 药物涂层,其特征在於,所述药物涂层用于设置在医疗装置上,所述药物涂层包括不可降解的氟化聚合物基质和分散于其中的药物,并沿所述药物涂层的厚度方向形成具有不同载药浓度的外层和内层,所述内层具有载药浓度按重量百分比为不小于10wt%,所述外层具有载药浓度按重量百分比为小于10wt%,所述外层厚度不大于20 μm 。

2. 根据权利要求1所述的药物涂层,其特征在於,所述内层的载药浓度为10wt%~30wt%,所述外层的载药浓度为3wt%~5wt%;

或者,所述内层的载药浓度为10wt%、13wt%、15wt%、18wt%或20wt%,所述外层的载药浓度为3wt%、4wt%或5wt%。

3. 根据权利要求2所述的药物涂层,其特征在於,所述内层的厚度为10 μm ~22 μm ,所述外层的厚度为1 μm ~8 μm ;

或者,所述内层的厚度为12 μm ~16 μm ,所述外层的厚度为2 μm ~4 μm 。

4. 根据权利要求3所述的药物涂层,其特征在於,所述药物涂层的总载药量为110 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

5. 根据权利要求4所述的药物涂层,其特征在於,所述内层的载药量为100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,所述外层的载药量为2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

6. 根据权利要求1-5中任意一项所述的药物涂层,其特征在於,所述药物选自紫杉醇、雷帕霉素、肝素、普罗布考、地塞米松,或者前述药物的类似物。

7. 根据权利要求6所述的药物涂层,其特征在於,所述不可降解的氟化聚合物为偏氟乙烯与六氟丙烯共聚物,且所述共聚物按重量百分比包含50%~92%的偏氟乙烯和50%-8%的六氟丙烯,或者,所述共聚物按重量百分比包含55%~65%的偏氟乙烯和45%-35%的六氟丙烯,或者所述共聚物按重量百分比包含70%-90%的偏氟乙烯和30%-10%的六氟丙烯。

8. 根据权利要求7所述的药物涂层,其特征在於,还包括不载药的底层,所述底层位于所述内层远离所述外层的一侧,所述内层附着于所述底层。

9. 根据权利要求1或2或3或4或5或7或8所述的药物涂层,其特征在於,所述药物涂层被配置为在哺乳动物血管植入后的前24小时的药物释放率不大于15%,或者不大于20%,或者不大于30%,或者不大于40%,且前30天的药物释放率满足不小于15%,且不大于40%或不大于50%或不大于60%;

或者所述药物涂层被配置为在哺乳动物血管植入后的第31天至第360天内,药物释放率不小于40%,或不小于50%。

10. 药物洗脱支架,其特征在於,包括:如权利要求1-9中任意一项所述的药物涂层,所述药物涂层设置于所述药物洗脱支架的金属材质的本体表面。

11. 根据权利要求10所述的药物洗脱支架,其特征在於,所述药物洗脱支架用于治疗外周动脉狭窄,所述药物洗脱支架的长度在15mm~200mm,直径在3mm~12mm。

12. 药物洗脱支架的制备方法,其特征在於,所述制备方法用于制备如权利要求10或11所述的药物洗脱支架,所述制备方法包括:

提供药物洗脱支架的本体;

配置用于形成不同载药浓度的药物涂层的第一溶液和第二溶液;

先用所述第一溶液涂覆于所述本体,形成所述药物涂层的内层;

再在所述内层上用所述第二溶液涂覆形成所述药物涂层的外层；
其中，所述第一溶液的载药浓度大于所述第二溶液的载药浓度，且所述内层的厚度大于所述外层的厚度。

药物涂层、含有其的药物洗脱支架及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械技术领域,具体涉及载药装置和实现长期药物释放的涂层,特别涉及经腔内递送的植入医疗装置,例如药物洗脱支架,以及相关的制备方法。

背景技术

[0002] 药物洗脱支架(drug-eluting stent,DES)由以下三个部分组成:金属骨架、聚合物涂层以及其上承载的抗再狭窄的药物。自DES应用以来,聚合物涂层一直是DES中重要的组成部分,用作药物的载体,控制药物的释放,防止支架内血栓的形成和再狭窄。

[0003] DES目前主要分为永久聚合物或者生物可降解聚合物两类。

[0004] 生物可降解聚合物主要采用聚乳酸等材料,随DES植入后在人体组织和血液环境中降解为二氧化碳和水,涂层伴随药物释放而降解逐渐变薄并最终消失,所载药物在体内释放动力学曲线一般被认为受生物可降解聚合物的降解特性和载药浓度共同影响。

[0005] 永久聚合物主要是氟化聚合物,在人体内不可降解并具有良好的生物相容性,所载药物释放通常被认为主要由涂层载药浓度决定。氟化聚合物涂层广泛应用于具有短期的(通常小于30天)药物释放需求,例如冠脉DES,应用于有长期的(如大于30天以上)药物释放需求的永久聚合物DES缺乏研究和报道。相比于生物可降解聚合物涂层可以通过设计生物可降解聚合物的降解特性和适配的载药量达到延长药物有效释放时间的目的,氟化聚合物涂层实现药物长期有效释放的设计更具有挑战性:直接提高涂层载药浓度以延长药物释放时间通常不被认为是可行的,因为这导致药物释放初期过高和过快的药量释放而产生药物浪费或发生显著的药量毒性作用,而在药物释放中后期,涂层留存的药量下降或载药浓度下降,导致较低的药量释放和较低的释放速率,不足以在希望的治疗周期内达到必需的起效药量,不能实现药物长期的有效释放。

[0006] 对长期释放DES需求的一个典型的例子是周围动脉疾病(peripheral arterial disease,PAD)的治疗,PAD主要是由动脉粥样硬化、多发性大动脉炎等引起的慢性病变,是一种全身性疾病,PAD常表现为下和/或上肢动脉的狭窄、血流量减少,对人体的健康构成极大威胁。DES由于其具有良好的生物相容性和能携带药物等特性,在外周动脉闭塞性病变中被预期有着广阔的应用前景。

[0007] 然而更具挑战性的是,下肢外周动脉血管与其他血管例如冠脉相比,血管较长,直径更大,血流冲击力更强,例如心外膜下冠状动脉直径一般在0.5~5mm,血流速度为10-30cm/s,而股动脉的直径一般在6~9mm,血流速度为70-90cm/s,为达到对下肢PAD长期稳定的治疗效果,DES有必要承载更大量的药物,这加剧了药物释放初期药物在短时间内大量的释放(暴释),并且在大于30天以上的中长期释放周期中,对药物涂层均匀以及更大的药物释放率提出更苛刻的要求,否则可能难以达到长期有效治疗量药物释放。

发明内容

[0008] 本发明的目的之一在于,提供一种含有药物涂层的医疗装置,利用其药物涂层向

与其接触的组织壁释放药物,以实现治疗或预防效果。

[0009] 其中,药物涂层包括不可降解的聚合物作为涂层基质和药物载体,药物可被分散的分布于涂层基质中,并在治疗周期内向涂层外释出药物,并基本保留涂层基质。

[0010] 本发明特别提出这样一种药物涂层或具有该药物涂层的医疗装置,所述药物涂层包括不可降解的聚合物基质和分散于其中的药物,并沿涂层的厚度方向形成具有不同载药浓度的外层和内层,所述内层具有载药浓度大于所述外层的载药浓度。外层具有较小的厚度,例如不大于20微米。优选实施方式中,内层的厚度大于外层的厚度。所述药物涂层是可被涂装在所述医疗装置的本体的表面。

[0011] 本发明的目的之一还在于,提供前述含有药物涂层的医疗装置的制备方法,包括:在医疗装置的本体,先用第一涂层组合物涂覆形成药物涂层的内层,再在所述内层上用第二涂层组合物涂覆形成药物涂层的外层,所述内层的载药浓度大于所述外层的载药浓度。

[0012] 应该理解,本发明所指内层和外层是沿涂层厚度方向连续的,两者之间不具有可视的隔离、间隙或夹层,内层相较于外层更靠近本体。通常,内层和外层由相同的不可降解的聚合物基质构成。

[0013] 如前而言,在涂层制备过程中,可以是内层先制备,并继续在内层的表面制备外层。在某些实施例中,内层是由液体形式的第一涂层组合物涂覆后干燥形成,并继续在内层的外侧用液体形式的第二涂层组合物涂覆后干燥形成外层。并且第一涂层组合物中的药物重量大于第二涂层组合为中的药物重量。

[0014] 涂覆方式可以选用本领域所熟知的形式,包括且不限于例如喷涂、浸涂。

[0015] 在涂层制备过程中,还可以选择在装置的本体表面涂覆内层前,先在装置本体表面涂覆一个底层,即先用底层成膜物质和溶剂混合溶解得到底层溶液,将底层溶液涂覆在本体表面,形成药物涂层的底层,以期使得药物涂层与本体的粘接性更好,或者阻挡药物涂层的药物向装置本体表面迁移。一个实施中,底层成膜物质可以为聚丙烯酸正丁酯,溶剂可以为四氢呋喃。

[0016] 就另一个层面,本发明还提供一种直径大于5毫米的药物洗脱支架,特别是一种外周动脉适用的药物洗脱支架,其可提供例如预防或治疗大直径血管内狭窄以及再狭窄、治疗炎症等用途,尤其是提供超过30天的长期且稳定量的药物释放。

[0017] 如前而言,拥有大直径管腔的血管,例如外周动脉,在狭窄部位被药物洗脱支架撑开而扩大血流通道后,药物洗脱支架将处于大流量的血液的长期冲击环境,本发明提供前述药物洗脱支架,可耐受大流量的血液的长期冲击,避免药物涂层的药物早期过多释放,并且具有在较长的治疗周期(例如30天以上,乃至1年左右)内的多个更小周期内连续且稳定量的药物释放,以期达到长期治疗或预防效果。

[0018] 在某些实施例中,该药物洗脱支架的药物涂层负载药物量不小于 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如 $110\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $120\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $130\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $140\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。在某些实施例中,该药物洗脱支架的药物涂层负载药物量不小于 $150\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如 $160\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $180\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。在某些实施例中,该药物洗脱支架的药物涂层负载药物量不小于 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如 $210\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $230\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $250\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $260\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $280\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。在某些实施例中,该药物洗脱支架的药物涂层负载药物量不小于 $300\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如 $310\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $330\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $350\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $380\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。在某些实施例中,该药物洗脱支架的药物涂层负载药物量不小于 $400\mu\text{g}/\text{cm}^2$,

例如 $410\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $450\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $480\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0019] 在某些实施例中,该药物洗脱支架的药物涂层厚度不超过 $50\mu\text{m}$,并且优选的,药物涂层厚度不超过 $30\mu\text{m}$,例如可以是 $30\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 或 $12\mu\text{m}$ 。

[0020] 尽管就本领域技术人员而言,调控载药涂层的载药浓度、涂层厚度和/或载药量是惯常的调节控制药物释放的做法,然而,本领域技术人员未获得明确的预期,可以通过该惯常做法获得可在临床上被用于长期药物释放的药物涂层。发明人惊讶的发现,基于本发明药物涂层的在特定条件下的内层和外层厚度和/或载药浓度控制,可以实现不可降解聚合物载药涂层长期的可控药物释放,特别是临床上大于或远超过30天以上的具有安全且满足治疗需要的可控药物释放,例如满足PAD治疗需求。

[0021] 就本发明药物涂层,内层的载药浓度大于外层的载药浓度同时,所述外层的厚度选择不应过大,例如不大于 $20\mu\text{m}$,但一般不大于 $10\mu\text{m}$,特别优选的,外层的厚度不大于 $8\mu\text{m}$,例如 $6\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m}$ 。

[0022] 较佳的选择,外层的厚度为 $1\mu\text{m}\sim 8\mu\text{m}$,特别是 $1\mu\text{m}\sim 3\mu\text{m}$,或 $2\mu\text{m}\sim 4\mu\text{m}$ 。

[0023] 基于前述药物涂层,可实现在高载药量的情况下,药物释放初期大幅度降低或避免在短时间(例如24小时、48小时或7天)发生药物的大量而集中的释放,这避免了初期过高的药量释放可能造成的药物浪费或对组织产生剂量毒性,并在较长的释放周期内保持基本稳定的药量释放,以期实现长期的治疗效果。

[0024] 本发明还提供一种药物涂层,在其某些实施例中,所述药物涂层被配置为在哺乳动物血管内植入后的前24小时或48小时或7天的药物释放率不大于30%,且前30天的药物释放率不小于15%。

[0025] 其中,哺乳动物可以为人或猪、羊、兔等。

[0026] 前述药物释放特性的药物涂层可以是具有前述任一选择的内层和外层的载药浓度和厚度的设置。

[0027] 发明人认为,载药量小且厚度很薄的外层可能是实现前述效果的主要原因。发明人推测,在药物涂层释放初期,一方面,外层的低载药浓度直接影响了药物涂层在释放初期的药物释放量,另一方面,外层的不可降解聚合物基质形成类似屏蔽或阻挡的效果,延缓高载药浓度的内层药物向涂层外释放;而在药物涂层释放初期过后,出乎意料的,所载原始药物可能已经大部分释放的外层并不具有类似不载药空白不可降解聚合物基质层的性质,后者几乎完全阻挡内层的药物向药物涂层外释出,而此时本发明实施例的外层形成类似控制阀的功能,内层所载药物可经外层保持稳定量的通过而向药物涂层外迁移或扩散,实现药物涂层在长周期内向外部(例如组织壁)的稳定量的药物释放。某些实施例中,长周期内的药物量释放曲线可基本成线性。

[0028] 尽管有此推测,然而本领域技术人员可知,涂层的控释机理通常是复杂的,例如受涂层基体材料在组织或血液环境的溶胀、溶解,以及药物可溶性、亲脂或亲水性能等多因素影响。

[0029] 本发明的优选实施例中,内层的厚度选择应当大于外层的厚度,内层的厚度一般不小于 $10\mu\text{m}$ 。例如可选择为 $10\mu\text{m}\sim 22\mu\text{m}$ 。某些实施例中,内层的厚度选择范围为 $12\mu\text{m}\sim 16\mu\text{m}$ 。

[0030] 例如,外层的厚度可以选择为 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 、 $7\mu\text{m}$ 、 $8\mu\text{m}$,而同时内层的

厚度可以选择为12 μm 、13 μm 、14 μm 、15 μm 、16 μm 、17 μm 、18 μm 。

[0031] 内层的厚度选择大于外层的厚度,有利于获得内层的载药浓度大于外层的载药浓度。

[0032] 本发明所指载药浓度按重量百分比表示,载药浓度可以计算如下:

[0033] 内层的载药浓度=内层所含药物的质量/(内层的不可降解聚合物质量与内层所含药物的质量之和) $\times 100\%$;

[0034] 外层的载药浓度=外层所含药物的质量/(外层的不可降解聚合物质量与外层所含药物的质量之和) $\times 100\%$ 。

[0035] 本发明实施例中,药物涂层的内层和外层通常合计负载有不小于医疗装置所需总治疗量的药物,针对直径和长度均较大的治疗管腔,药物涂层的总载药量可以大于100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如,总载药量可以为110 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\sim 400\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。并且内层和外层的载药量通常是不同的,由于内层的载药浓度大于外层的载药浓度,或内层的厚度大于外层的厚度,因此,内层的载药量通常显著大于外层的载药量。例如,内层的载药量为100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\sim 400\mu\text{g}/\text{cm}^2$,外层的载药量为2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\sim 60\mu\text{g}/\text{cm}^2$;或者,内层的载药量为150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\sim 350\mu\text{g}/\text{cm}^2$,外层的载药量为2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\sim 30\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0036] 本发明的一些较佳的实施方式中,内层具有载药浓度按重量百分比为不小于10wt%,外层具有载药浓度按重量百分比为小于10wt%。其中,所述外层厚度可以选择不大于10 μm 。

[0037] 例如,某些实施例中,所述内层的载药浓度可以为10wt%~45wt%,所述外层的载药浓度为1wt%~8wt%。

[0038] 某些实施例中,所述内层的载药浓度为10wt%~30wt%,所述外层的载药浓度为3wt%~5wt%。

[0039] 某些实施例中,所述内层的载药浓度为10wt%~20wt%,所述外层的载药浓度为3wt%~5wt%。

[0040] 某些实施例中,所述内层的载药浓度为10wt%~20wt%,所述外层的载药浓度为3wt%~4wt%;

[0041] 某些实施例中,所述内层的载药浓度为20wt%~30wt%,所述外层的载药浓度为4wt%~5wt%;

[0042] 某些实施例中,所述内层的载药浓度为15wt%~25wt%,所述外层的载药浓度为3wt%~5wt%。

[0043] 某些实施例中,所述内层的载药浓度为10wt%、13wt%、15wt%、18wt%或20wt%,所述外层的载药浓度为3wt%、4wt%或5wt%。

[0044] 本发明又一目的在于,提供一种具有特定药物释放曲线的药物涂层或含有该药物涂层的医疗装置以及治疗方法,药物涂层的释放曲线满足,在哺乳动物血管内植入后的前24小时的药物释放率不大于40%,且前30天的药物释放率不小于15%。

[0045] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的前30天的药物释放率不小于15%,且不大于60%,或不大于50%,或不大于40%。优选的,药物释放率不大于40%。

[0046] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的前14天的药物释放率不小于15%,且不大于30%,或不大于40%,或不大于50%。优选的,药物释放率不大于30%。

[0047] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的第二周起至第十七周的周药物释放率约为6%~2%。

[0048] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的第31天至第360天内,药物释放率不小于30%,或不小于40%,或不小于50%。优选的,药物释放率不小于50%。

[0049] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的前24小时的药物释放率不大于15%,或者不大于20%,或者不大于30%。优选的,前24小时的药物释放率不大于15%。

[0050] 本发明所指不可降解聚合物是具有生物相容性和化学物理稳定性,并适于与人体或动物体的组织壁例如血管等接触。优选的不可降解聚合物可以是氟化聚合物。本领域技术人员理解,氟化聚合物(Fluoropolymers)是指以C-C链为主链,在侧链或支链上连接有一个或一个以上的氟原子,甚至于全部是氟原子的聚合物。

[0051] 氟化聚合物可以考虑选择含氟共聚物,共聚单体可以是例如四氟乙烯(TFE)、六氟丙烯、三氟氯乙烯和全氟烷基乙烯基醚(PFVE)等,其中PFVE有全氟甲基乙烯基醚(甲醚)、全氟丙基乙烯基醚(丙醚)和全氟间二氧环戊烯等。

[0052] 氟化聚合物还可以优选考虑选择含氟丙烯酸酯类聚合物,例如共聚单体可以是,(甲基)丙烯酸全氟烷基酯、(甲基)丙烯酸含杂原子全氟烷基酯、(甲基)丙烯酸全氟酰胺酯和(甲基)丙烯酸全氟磺酰胺酯等。

[0053] 用于本发明的含氟共聚物作为成膜聚合物,其分子量应高到足以提供足够的韧性,使包含这类聚合物的薄膜不会在支架处理或安装过程中被蹭掉,或者,当支架或其他医疗装置如封堵器、腔静脉滤器发生扩张时,涂层不会出现明显的开裂。

[0054] 优选实施例中,氟化聚合物为偏氟乙烯与六氟丙烯共聚物(PVDF-HFP),且该共聚物按重量百分比包含50%-92%的偏氟乙烯和50%-8%的六氟丙烯。该聚合物已经被报道和使用,例如公开号为CN1225292C的中国发明专利,其全文被引入本发明说明书中,该中国发明专利公开了前述含氟聚合物涂层的制备方法和性能测试。

[0055] 某些实施例中,所述不可降解的氟化聚合物为偏氟乙烯与六氟丙烯共聚物,且该共聚物按重量百分比包含55%-65%的偏氟乙烯和45%-35%的六氟丙烯。

[0056] 某些实施例中,所述不可降解的氟化聚合物为偏氟乙烯与六氟丙烯共聚物,且该共聚物按重量百分比包含70%-90%的偏氟乙烯和30%-10%的六氟丙烯。

[0057] 某些实施例中,所述药物涂层还包括不载药的底层,所述底层位于所述内层下并覆盖于所述医疗装置本体上,用于使所述药物涂层附着于所述医疗装置本体,此时内层不直接附着于医疗装置本体的表面。

[0058] 所述底层可以采用聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丙酯、聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯、聚甲基丙烯酸羟丙酯中的一种或多种。底层同样具备良好的韧性,使得涂层不会出现开裂。

[0059] 本发明的又一目的在于,提供一种介入术用的可植入医疗系统,包括上述的医疗装置和与医疗装置可分离的输送装置,医疗装置的本体或至少其一部分是具有可扩张的特性,而被适用经压缩至较小的直径经导管输送。前述的药物涂层可被设置于所述医疗装置的可扩张的部分的表面。由此,优选的该药物涂层具有很好的伸长率,而满足在医疗装置压缩状态向未受束缚状态形变时,药物涂层基本完整而不具有破裂。

[0060] 在某些实施例中,所述医疗装置可以为药物洗脱支架,支架可被压握至其未受束

缚状态时直径的50%，而药物涂层基本不破裂。

[0061] 在某些实施例中，所述医疗装置可以为药物洗脱支架，支架可被压握至其未受束缚状态时直径的30%，而药物涂层基本不破裂。

[0062] 在某些实施例中，所述医疗装置可以为药物洗脱支架，支架可被压握至其未受束缚状态时直径的20%，而药物涂层基本不破裂。

[0063] 药物洗脱支架通常可以为金属材质的本体，例如不锈钢、镍钛合金或钴铬合金。药物涂层设置于本体的合金材料表面。

[0064] 基于本发明的部分实施例，可以预期所提供的药物涂层，具有满足长期稳定药物释放的功能，特别是，部分实施例提供超过30天、60天、180天或360天的长期且稳定量的药物释放，释放周期内药物释放量可被始终控制在最少有效剂量之上，保障或提高医疗效果。

附图说明

[0065] 图1为本发明实施例中一种药物洗脱支架的结构示意图；

[0066] 图2为本发明实施例中药物洗脱支架的细长杆部的横截面示意图；

[0067] 图3为本发明实施例的药物洗脱支架在动物试验的药物释放率结果；

[0068] 图4为本发明实施例的药物洗脱支架在动物试验的药物释放速率结果；

[0069] 图5为本发明实施例的药物洗脱支架在体外试验的药物释放率结果；

[0070] 图6为本发明实施例的介入术用的可植入医疗器械系统的结构示意图；

[0071] 图7为图6的局部放大图，示出药物洗脱支架在输送装置的装配位置。

具体实施方式

[0072] 本发明将在通过下面的实施例进一步说明，但这些实施例仅是示范性的，其目的在于让本领域的技术人员理解本发明，而不是限制本发明的保护范围。除实施例外还可以有其他不同形式的变化，这里无需对所有的实施方式予以穷举。可以理解，凡根据本发明精神实质所作的等效变化或变动，都涵盖在本发明的保护范围之内。

[0073] 本发明提供一种或多种药物洗脱支架的实施例，其具有附着在支架表面的药物涂层，药物涂层可以是以下或说明书前文所描述的任意一种。

[0074] 药物洗脱支架可主要被适用于血管腔内的疾病治疗，例如外周动脉、外周静脉、脑神经血管、动静脉瘘等的狭窄、再狭窄、炎症等治疗。然而本领域技术人员可以理解，药物洗脱支架还可被适用于食道、肠道等体腔内相关疾病的治疗。

[0075] 不限于此，药物涂层还可以被施用于其它的医疗装置，例如各种可经介入术永久或临时的置放于体内的封堵器、滤器等，或者非经介入手术而需要与组织壁长期接触的医疗装置，药物涂层被附着在装置本体的表面，以期实现药物涂层向外递送药物。

[0076] 本发明提供药物涂层的部分实施例，具有长效控释功能特性，例如具有向组织壁递送药物长达30天及以上、或60天及以上、或120天及以上、或240天及以上、或360天及以上的药物释放曲线，同时，满足在该预设的释放周期内的药物每日平均释放量或每周平均释放量至少达到或超过所需最小治疗剂量。

[0077] 在某些实施例中，该所需最小治疗剂量是药物涂层负载药物总量的1%至10%。在某些实施例中，药物释放曲线满足每周平均释放量至少达到或超过药物涂层负载药物总量

的1%至10%，例如8%、6%，或者，至少达到或超过药物涂层负载药物总量的1%至5%，例如1%、2%、3%、4%。

[0078] 在某些实施例中，区别于前述每周平均释放量，药物释放曲线满足在该预设的释放周期内（例如4周~52周）的药物每周设计释放量至少达到或超过所需最小治疗剂量，该所需最小治疗剂量是药物涂层负载药物总量的1%至10%。在某些实施例中，药物释放曲线满足在该预设的释放周期内的药物每周设计释放量至少达到或超过药物涂层负载药物总量的1%至6%，例如1%、2%、3%、4%、5%、6%。

[0079] 每周设计释放量相比于每周平均释放量更能合理体现药物长期释放控制的特点，特别是满足最小治疗剂量的长期释放控制要求，因为每周平均释放量可能不足以真实体现或反映每周实际药物释放量的控制，每周设计释放量是指在所预设的药物释放周期内从第一周至最后一周的每周内的所需控制释放药物的量。为了保障达到长期的治疗效果，显然每周设计释放量是至少达到或超过所需最小治疗剂量的。

[0080] 本发明又提供药物涂层的另一部分实施例，具有抑制高载药量药物涂层短期暴发性释放功能特性，例如高载药量涂层具有向组织壁递送药物的前24小时的药物释放率不大于40%，且前30天的药物释放率不小于15%。除非有特别说明，本发明前文、此处和后文所指药物释放率，意指药物涂层所释放药物量与药物涂层所载药物总量的比率。

[0081] 在某些实施例中，高载药量涂层具有向组织壁递送药物的前24小时的药物释放率不大于30%，或者不大于20%，或者不大于10%，同时，前30天的药物释放率不小于15%，或者不小于20%，或者不小于30%，或者不小于40%。

[0082] 已经被证实的，在药物涂层外再覆盖一层阻挡层，特别有助于抑制药物涂层短期暴发性释放药物的效果。阻挡层可以是与药物涂层基质相同或不同的额外一层涂层，通常不载有药物，可被称为空白阻挡层，然而，不可降解聚合物基质的空白阻挡层导致其下方的药物涂层难以向涂层外释出药物，释放周期内可能无法实现在长期内保持最小治疗剂量的药物释放出。因此，一个改进方向是选择可被快速破裂、溶解的基质材料作为可牺牲阻挡层，以在药物释放前或释放周期的初期起到阻挡药物释放效果，并在释放周期过程实现阻挡层被移除，例如可以通过溶解、降解、流体冲刷等方式实现。

[0083] 有别于此，本发明实施例药物涂层主要通过具有梯度浓度的双层载药层实现短期和长期的药物释放控制，特别是针对高载药量的药物涂层。

[0084] 相比于小直径的血管所使用的冠脉药物洗脱支架通常载药量在 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 级别，本发明所指高载药量药物涂层负载药物量通常可以是不小于 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，尤其是不小于 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0085] 在本发明某些优选实施例中，同时满足具有前述长效控释功能特性，和具有抑制高载药量药物涂层短期暴发性释放功能特性。

[0086] 其中，在某些实施例中，药物涂层在哺乳动物血管内植入后的前30天的药物释放率不小于15%，且不大于60%，或不大于50%，或不大于40%。

[0087] 在某些实施例中，药物涂层在哺乳动物血管内植入后的前14天的药物释放率不小于15%，且不大于30%，或不大于40%，或不大于50%。

[0088] 在某些实施例中，药物涂层在哺乳动物血管内植入后的第二周起至第十七周的周药物释放率约为6%~2%。

[0089] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的第31天至第360天内,药物释放率不小于30%,或不小于40%,或不小于50%。

[0090] 在某些实施例中,药物涂层在哺乳动物血管内植入后的前24小时的药物释放率不大于15%,或者不大于20%,或者不大于30%。

[0091] 本发明实施例药物涂层的一个显著特点在于,提供较薄的外层,以及与之相对具有显著厚度的内层。通常情况下,外层具有较低的载药量和/或载药浓度,而内层具有较高的载药量和/或载药浓度。

[0092] 一个实施例中,外层的厚度选择范围为 $1\mu\text{m}\sim 6\mu\text{m}$,与之相对具有显著厚度的内层的厚度选择范围为 $10\mu\text{m}\sim 18\mu\text{m}$ 。

[0093] 本发明还提供具有前述药物涂层的药物洗脱支架实施例,其特别适用于外周动脉内植入。

[0094] 其中,某些适用于外周动脉内植入的药物洗脱支架实施例,可选择具有长度在 $15\text{mm}\sim 200\text{mm}$,和直径 $3\text{mm}\sim 12\text{mm}$ 。某些实施例的药物洗脱支架,可选择具有长度 L 在 $20\text{mm}\sim 150\text{mm}$,和直径 $5\text{mm}\sim 10\text{mm}$ 。

[0095] 一个实施例中,药物洗脱支架具有长度 20mm 和直径 5mm ,另一个实施例中,药物洗脱支架具有长度 150mm 和直径 8mm ,它们均可经7F外径的鞘管输送。

[0096] 其中,药物涂层可在前述支架主体的表面全部涂覆,然而不限于此,本领域技术人员也可以选择在支架主体的部分进行涂覆,例如支架的主体在某些部分可以具有裸露的未涂覆药物涂层的表面。支架主体通常是金属材质的,并且具有良好的弹性形变特性,以提供良好的支撑和压握性能。

[0097] 本发明外周动脉内植入的药物洗脱支架实施例的一个显著优势,在于提供外周动脉治疗过程更低的损伤和更有效的治疗效果。

[0098] 药物洗脱支架可在压握至较小的直径状态下被输送装置输送到血管内的病变位置,操作输送装置将药物洗脱支架释放于血管腔内,药物洗脱支架可自扩张或经球囊扩张,而与血管壁相接触并利用其径向力支撑扩张狭窄的血管壁,药物涂层携带的例如抗增殖药物能够被释放到病变位置,预防及降低血管腔再狭窄。

[0099] 一个实施例中,如图6和图7所示,药物洗脱支架3可被装配于输送装置。参见图7,药物洗脱支架3套设在输送装置的内鞘管4上,内鞘管4外可滑动的套设有外鞘管5,以将药物洗脱支架3束缚于内鞘管4上,内鞘管4的远端1为锥形头,并且靠近远端1的位置设有显影环2,内鞘管4的近端与前柄7连接,在前柄7的远端设有应力扩散管6提高管体的强度。在操作过程中,输送装置通过近端的接头12注射生理盐水进行冲刷管体,经导丝建立的导入通道被输送到人体内,当内鞘管4的远端到达指定病变位置时,操作者取下止位件10对旋钮8的限位,握持住前柄7通过解除按钮9与螺杆11间的锁定操作旋钮8沿螺杆11后撤(向近端移动),带动外鞘管5后撤以释放药物洗脱支架3。图7示出了外鞘管5朝近端滑动后露出药物洗脱支架3,使药物洗脱支架3不受外鞘管5束缚。在释放过程中,能够自膨胀的支架从远端到近端不再受到外鞘管5的径向束缚,因此逐渐膨胀,趋向恢复其预设的形状而在血管内支撑扩张狭窄的血管管腔。

[0100] 部分药物洗脱支架实施例,具有抑制支架植入初期发生的药物暴释现象,这在多数情况下是非常有利的。

[0101] 例如,对于选择负载雷帕霉素或其类似物的药物涂层,在血管成形术的术后初期,由于支架扩张对内皮细胞的损伤、血管内膜的撕裂和暴露、血管内皮屏障和保护功能的降低、血管牵张及血流的冲击而引起血小板粘附、聚集并分泌,在此时,释出的雷帕霉素等药物可能无显著作用,因此,药物释放量不宜过大。对于选择负载紫杉醇等的药物涂层,在血管成形术的术后初期,基于上述相同的原因,短期内集中释出的大量紫杉醇可能表现出严重的细胞毒性,对血管壁组织或全身循环的其他组织形成额外损伤。

[0102] 尽管已有研究表面,外周动脉血管例如股浅动脉被扩张的一年左右的再狭窄发生率较高,参见Osamu等人于2011年在Catheterization&Cardiovascular Interventions Official Journal of the Society for Cardiac Angiography&Interventions(心脏血管造影术和干预学会官方杂志)期刊上发表的Timing of the restenosis following nitinol stenting in the superficial femoral artery and the factors associated with early and late restenoses(股浅动脉镍钛合金支架置入后再狭窄的时间及早期和晚期再狭窄的相关因素),然而,并没有合适的外周动脉药物洗脱支架被提出以解决此临床问题。

[0103] 因此,本发明的一个目的在于还提供前述再狭窄的预防或治疗方法和该方法使用的药物洗脱支架。

[0104] 该药物洗脱支架可以是前述或后文所描述的例子,并且满足,在一个实施例中,植入外周动脉血管狭窄处的药物洗脱动脉支架具有超过3个月的药物释放周期。

[0105] 在另一个实施例中,植入外周动脉血管狭窄处的药物洗脱动脉支架具有超过6个月的药物释放周期。

[0106] 在一个较佳的实施例中,植入外周动脉血管狭窄处的药物洗脱动脉支架具有基本在12个月左右的药物释放周期。这是因为考虑到前述研究表面再狭窄时间约12个月出现一个陡峭的峰值,因此,为了有效降低再狭窄率,将药物洗脱支架的整个药物释放周期设计为一年,可以是抑制狭窄的药物保持长期的有效剂量的释放,以更有效提高管腔12个月的通畅率,特别是保持在再狭窄出现概率较高的支架植入第12个月之前的一段时间内药物的有效剂量释放,预防或降低再狭窄的效果可能更好。在某些实施例中,药物洗脱支架在植入后第7-12个月释放的药量为药物涂层总负载药量的10%至40%,例如30%左右。

[0107] 以下就药物涂层选用聚偏氟乙烯共聚物(PVDF-HFP)作为氟化聚合物基质举例进行说明。然而不限于此,本领域技术人员也可以选择其他合适的氟化聚合物基质。

[0108] 请参阅图1,示出了一个药物洗脱支架100实施例,具有网状本体形成的筒形结构,可提供对血管管腔的径向支撑。

[0109] 再参考图2,示出药物洗脱支架100本体1或其他类似装置本体1表面覆盖的药物涂层32,药物涂层32可基本在周向包绕本体1。图中示出支架本体1的细长杆部的横截面是四边形,然而在某些实施例中,其横截面还可以是圆形、椭圆形或弧形等结构。

[0110] 并非限制性的,药物涂层并不必要在周向包绕本体1。在某些实施例中,药物涂层可以只在支架本体1的外周面覆盖,即与组织壁相接触的支架本体1表面。在某些实施例中,支架本体1外周面可能设有凹槽,药物涂层可选择的只覆盖于凹槽内或同时覆盖支架本体1的整个外周面。

[0111] 在某些实施例中,支架本体1的外周面和内周面可能覆盖相同或不同厚度的药物

涂层。在某些实施例中，支架本体1的外周面覆盖的药物涂层的厚度大于内周面覆盖的药物涂层的厚度。

[0112] 支架的本体1可以采用不可生物降解的材料制成，特别是金属，例如316L不锈钢、钴铬合金、镁合金、铁合金、锌合金、镍钛合金、镍铁合金等生物相容性好的金属，具有良好的记忆特性以及支撑性等。然而不限于此，支架本体1材料还可以为聚合物，例如聚酰胺、聚烯烃、非吸收性聚酯等。不受此限制的，支架的本体1也可以选择采用可生物降解或可被生物吸收的材料制成，并在药物释放周期内基本或大部分不被降解或吸收，尽管这种选择可能不是优选的。

[0113] 图1实施例的药物涂层基质选择聚偏氟乙烯共聚物(PVDF-HFP)，其是由偏氟乙烯与六氟丙烯共聚而成。该聚合物具有优秀的生物相容性，其稳定的化学特性确保能使药物得到稳定释放，同时不会有产生酸性降解物质而增加炎症反应的风险。药物涂层所负载的药物可以用雷帕霉素及其衍生物、紫杉醇、肝素等抗增殖药物。在图1实施例中，所负载药物选择为雷帕霉素，雷帕霉素具有抑制细胞增殖和迁移作用，同时它还具有减少局部血管壁细胞因子的产生和炎症细胞的激活，抑制细胞凋亡，促进血管损伤部位重新内皮化等作用。再狭窄主要是因支架植入后血管内膜过度增生引起，雷帕霉素抑制细胞增殖和迁移，从而抑制再狭窄的发生。

[0114] 图2实施例的药物涂层32包括聚偏氟乙烯共聚物作为基质的内层321，和同样聚偏氟乙烯共聚物作为基质的外层322，内层321和外层322载有雷帕霉素药物的浓度不同，其中，内层321的载药浓度大于外层322的载药浓度。参考图2，示出内层321的厚度大于外层322的厚度。外层322的厚度选择不应过大，例如不大于 $20\mu\text{m}$ ，但一般不大于 $10\mu\text{m}$ ，本实施例中，外层322的厚度在 $1\mu\text{m}$ 至 $8\mu\text{m}$ 。内层321和外层322的整体厚度一般不大于 $50\mu\text{m}$ ，优选不超过 $30\mu\text{m}$ 。

[0115] 在某些实施例中，可以选择内层321和外层322的整体厚度为 $11\mu\text{m}$ ~ $27\mu\text{m}$ 。

[0116] 例如，内层321的厚度为 $10\mu\text{m}$ ~ $22\mu\text{m}$ ，外层322的厚度为 $1\mu\text{m}$ ~ $5\mu\text{m}$ ，内层321的厚度可以为外层322的厚度的2倍及以上，例如，内层321与外层322的涂层厚度比在约22:1至10:1之间。又例如，内层321的厚度为 $12\mu\text{m}$ ~ $16\mu\text{m}$ ，外层322的厚度为 $1\mu\text{m}$ ~ $3\mu\text{m}$ ，内层321与外层322的涂层厚度比在约16:1至12:1之间。

[0117] 图1实施例的药物涂层32还包括不载药的底层33，尽管其不是必须的，但某些情况下，优选包括底层33。药物涂层32的内层321附着在该底层33表面，底层33直接附着在支架本体31表面。选择合适的底层33可以增强药物涂层32在支架上的附着力，底层33的材料可以例如为聚甲基丙烯酸腈、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丙酯、聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯、聚甲基丙烯酸羟丙酯等不可生物降解聚合物，其基本不会产生因为降解所带来的组织排斥和组织炎症。在本实施例中，采用聚甲基丙烯酸正丁酯(PBMA)作为底层33，聚甲基丙烯酸正丁酯对支架的本体31金属材料有较强的附着力，同时与载药的含氟共聚物有良好的兼容性，使得内层321和底层33的接触界面相混，互相能够起到“锁紧”作用，以便在支架上形成一个稳定及高结合强度的涂层系统。

[0118] 底层33的厚度不宜过大，本领域技术人员可以根据需要选择。在本实施例中，底层33的厚度为 $0.5\mu\text{m}$ ~ $1.5\mu\text{m}$ ，例如， $0.5\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m}$ 、 $1.5\mu\text{m}$ 。

[0119] 可以理解，靠近支架本体31表面的内层321所载药物分子向涂层外释出必须迁移

更长的距离,同时,随着药物的释放,药物洗脱支架与血液或组织中的药物浓度差也逐渐降低,释放逐渐变缓慢。

[0120] 由此,在本实施例中,沿涂层厚度方向,内层321的至少部分区域的药物浓度大于外层322的至少部分区域的药物浓度,形成梯度浓度的双层药物涂层32设置。显然,在较佳实施例中,内层321和外层322各自具有相对均一的药物浓度,而内层321的全部区域的药物浓度均大于外层322的全部区域的药物浓度,这特别有利于整个药物涂层32释放的控制。

[0121] 在本实施例中,内层321的载药浓度可以为10wt%~45wt%,外层322的载药浓度为1wt%~8wt%。优选的,内层321的载药浓度可以选择为10wt%~30wt%,外层322的载药浓度为3wt%~5wt%;或者,内层321的载药浓度为10wt%~20wt%,外层322的载药浓度为3wt%~5wt%;或者,内层321的载药浓度为10wt%~20wt%,外层322的载药浓度为3wt%~4wt%。更优选的,内层321的载药浓度可以选择为10wt%、13wt%、15wt%、18wt%或20wt%,同时,外层322的载药浓度可以选择为3wt%、4wt%或5wt%。

[0122] 本发明的一个实施例中,在药物洗脱支架被植入12个月后的药物释放率大于或等于98%,初期释放基本不会出现暴释现象,并维持中后期长效释放。

[0123] 本实施例的药物涂层32负载有足够所需的药物量,例如可选择在 $160\mu\text{g}/\text{cm}^2\sim 500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0124] 显然,上述所指药物洗脱支架实施例不限于外周动脉,还可以为应用于其他血流速度快或血管较粗需要长期释放的动脉或静脉血管。

[0125] 以下提供前述药物洗脱支架的制备实施例。

[0126] 实施例1

[0127] 药物洗脱支架的制备方法,包括如下步骤:

[0128] 1) 提供网管状支架本体,经超声清洗并干燥;

[0129] 2) 配置不载药的底层涂料,包括:

[0130] 将底层成膜物质和溶剂混合溶解,得到底层溶液。具体的,底层溶液的配制方法包括:称量聚丙烯酸正丁酯0.40g,加入到250ml容量瓶中,在瓶中加入60ml四氢呋喃,搅拌至完全溶解。

[0131] 3) 在支架本体上形成底层,包括:

[0132] 在超声喷涂设备(超声雾化喷涂系统TLS-2000)中装入底层溶液,在支架本体清洗干燥后,至喷头流出液体后将支架本体置于超声喷涂下,喷涂形成厚度为 $0.5\sim 1.5\mu\text{m}$ 的底层,喷涂结束后,烘箱中 50°C 干燥2h。

[0133] 4) 配置载药的药物涂层涂料,具体包括:

[0134] 称量4gPVDF-HFP(75%-25%)的固体,放入50ml容量瓶中,加入甲乙酮定容,搅拌至完全溶解,得载体原液,低于室温储存。

[0135] 取上述载体原液各5ml,放入100ml容量瓶中,分别加入雷帕霉素固体16.5mg和100mg,用甲乙酮定容,搅拌至完成溶解,作为制备药物涂层外层和内层涂料溶液。

[0136] 5) 在支架的底层上形成载药的药物涂层,包括:

[0137] 底层形成后,继续在底层之上喷涂载药的药物涂层以形成内层和外层。首先喷涂内层:在超声喷涂设备(超声雾化喷涂系统TLS-2000)中装入 $1\text{mg}/\text{mL}$ 的内层涂料溶液,至喷头流出液体后支架至于超声喷涂下,喷涂支架,形成厚度为 $12\sim 16\mu\text{m}$ 的内层,喷涂结束后,

烘箱中40℃真空干燥12h;

[0138] 再喷涂外层:在前述超声喷涂设备中装入0.165mg/mL的外层涂料溶液,至喷头流出液体后支架至于超声喷涂下,喷涂支架,形成厚度为2~4 μm 的外层,喷涂结束后,烘箱中40℃真空干燥12h。

[0139] 由以上步骤,即得到本实施例的药物洗脱支架,其内层载药浓度为20wt%,外层载药浓度为4wt%,内层载药量为200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~268 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,外层载药量为7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,内层厚度为12 μm ~16 μm ,外层厚度为2 μm ~4 μm 。

[0140] 在其他实施例中,药物洗脱支架可以不包括底层。在支架本体清洗干燥后,依次喷涂内层、外层溶液,形成对应的内层和外层,使得载药的药物涂层能够通过内层直接将药物涂层附着于支架本体的表面。

[0141] 显然,本实施例的步骤不局限于上述示例顺序,例如,还可以同时配置底层溶液、内层溶液或外层溶液,再根据需要选择对应溶液喷涂于支架本体上。

[0142] 实施例2

[0143] 参照实施例1的制备方法,本实施例制备与实施例1相比具有不同载药浓度的药物洗脱支架。本实施例中底层与实施例1相同,在此不再赘述。

[0144] 其中,药物涂层的内层和外层的涂料溶液制备方法如下:

[0145] 称量9gPVDF-HFP(50%-50%)的固体,放入50ml容量瓶中,加入甲乙酮定容,搅拌至完全溶解,得载体原液,低于室温储存。

[0146] 取前述载体原液各1ml,放入100ml容量瓶中,分别加入雷帕霉素固体6mg和20mg,用甲乙酮定容,搅拌至完成溶解,作为制备药物涂层外层和内层涂料溶液。

[0147] 首先喷涂内层,在超声喷涂设备(超声雾化喷涂系统TLS-2000)中装入20mg/mL的内层涂料溶液,至喷头流出液体后支架至于超声喷涂下,于底层上喷涂形成厚度为14~18 μm 的内层,喷涂结束后,烘箱中40℃真空干燥12h;

[0148] 再喷涂外层:在前述超声喷涂设备中装入6mg/mL的外层涂料溶液,至喷头流出液体后支架至于超声喷涂下,喷涂形成厚度为1~3 μm 的外层,喷涂结束后,烘箱中40℃真空干燥12h。

[0149] 由以上步骤,即得到本实施例的药物洗脱支架,其内层载药浓度为10wt%,外层载药浓度为3wt%,内层载药量为126 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~162 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,外层载药量为3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ~9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,内层厚度为14 μm ~18 μm ,外层厚度为1 μm ~3 μm 。

[0150] 实施例3

[0151] 参照实施例1的制备方法,本实施例制备与实施例1和实施例2相比具有不同载药浓度的另一药物洗脱支架。本实施例中底层与实施例1相同,在此不再赘述。

[0152] 其中,药物涂层的内层和外层的涂料溶液制备方法如下:

[0153] 称量5gPVDF-HFP(60%-40%)的固体,放入50ml容量瓶中,加入甲乙酮定容,搅拌至完全溶解,得载体原液,低于室温储存。

[0154] 取前述载体原液各1ml,放入100ml容量瓶中,分别加入雷帕霉素固体5.3mg和44mg,用甲乙酮定容,搅拌至完成溶解,作为制备药物涂层外层浓度为5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和浓度为440 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 内层涂料溶液。

[0155] 首先喷涂内层,在超声喷涂设备(超声雾化喷涂系统TLS-2000)中装入400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的

内层涂料溶液,至喷头流出液体后支架至于超声喷涂下,于底层上喷涂形成厚度为10~12 μ m的内层,喷涂结束后,烘箱中40℃真空干燥12h;

[0156] 再喷涂外层:在前述超声喷涂设备中装入21.5 μ g/mL的外层涂料溶液,至喷头流出液体后支架至于超声喷涂下,喷涂形成厚度为3~5 μ m的外层,喷涂结束后,烘箱中40℃真空干燥12h。

[0157] 由以上步骤,即得到本实施例的药物洗脱支架,其内层载药浓度为30wt%,外层载药浓度为5wt%,内层载药量为264 μ g/cm²~316 μ g/cm²,外层载药量为13 μ g/cm²~22 μ g/cm²,内层厚度为10 μ m~12 μ m,外层厚度为3 μ m~5 μ m。

[0158] 动物试验例

[0159] 以小型巴马猪为动物模型,将实施例1的66套药物洗脱支架随机分配植入33只小型猪,在每只猪左右髂(股)动脉各植入1套药物支架。植入后分别在11个时刻点的每个时刻点取出三只猪内植入的各2套支架,并通过液相色谱法进行支架药物涂层内的药物残留分析,测得并计算每个时刻点的药物涂层的平均药物残留量,得到实施例1药物洗脱支架在每个时刻点的药物释放率数据,见下表1,并可据此绘得药物释放率曲线及释放速率曲线,见图3和图4所示。

[0160] 仍以小型巴马猪为动物模型,将实施例2的6套药物洗脱支架随机分配植入3只小型猪,在每只猪左右髂(股)动脉各植入1套药物支架。植入后分别在3个时刻点的每个时刻点取出一只猪内植入的2套支架,并通过液相色谱法进行支架药物涂层内的药物残留分析,测得并计算每个时刻点的药物涂层的平均药物残留量,得到实施例2药物洗脱支架在每个时刻点的药物释放率数据,见下表1。

[0161] 同样的,将实施例3的6套药物洗脱支架随机分配植入3只小型猪,在每只猪左右髂(股)动脉各植入1套药物支架。植入后分别在3个时刻点的每个时刻点取出一只猪内植入的2套支架,并通过液相色谱法进行支架药物涂层内的药物残留分析,测得并计算每个时刻点的药物涂层的平均药物残留量,得到实施例3药物洗脱支架在每个时刻点的药物释放率数据,见下表1。

[0162] 表1:药物在小型巴马猪的释放率

[0163]

时刻点	实施例1	实施例2	实施例3
4h	5.70%		9.98%
24h	6.36%	1.23%	-
7d	15.33%	-	
14d	21.13%	-	-
30d	31.72%	24.88%	
60d	48.58%	-	55.50%
90d	58.50%	-	
120d	67.31%	60.56%	-
180d	71.34%	-	88.61%
270d	87.24%		
369d	98.52%	-	-

[0164] 根据以上数据和附图,可以看出,上述实施例1的药物涂层的药物释放覆盖了整个

再狭窄周期(369天),并且释放率高达90%以上,在平滑肌增殖比较快速的第1~2个月内,药物是一个相对较快的释放速率,约在50天后,药物释放速率进入相对平台区,药物保持稳定的释放速率直至药物完全释放。

[0165] 根据以上数据,该等实施例药物涂层在再狭窄发展进程中,具有如下的作用过程:

[0166] (1) 血管成形术后1~12h之内,是由于血管成形术对内皮细胞的损伤、血管内膜的撕裂和暴露、血管内皮屏障和保护功能的降低、血管牵张及血流的冲击而引起血小板粘附、聚集并分泌,在此时,雷帕霉素无显著作用,因此,释放量不宜过大,上述实施例的药物洗脱支架在初期将释放率控制在了10%左右,避免了药物暴释,保障了后期储留充足的药物可以释放。

[0167] (2) 术后即刻,约可持续7天,也是由于内皮细胞损伤所致,此阶段雷帕霉素主要是抑制炎症作用,尚未发挥抗增殖作用,因此,此阶段雷帕霉素并无显著作用,上述实施例的药物洗脱支架在该阶段将释放率控制在了可低于20%,避免了药物过早的浪费及损失。

[0168] (3) 7~14天后达到平滑肌增殖高峰,并且可持续1~2个月,在两个月内,平滑肌增殖高峰阶段造成内膜增厚导致后期再狭窄,此阶段,上述实施例释放了约50%的药物,即达到了高峰阶段释放足够药物以满足治疗需求的同时,保证了该阶段平滑稳定释放。

[0169] (4) 最后血管适应外界环境改变的自我调整,以适应不同的生理和病理状态下的血流动力学及血管壁结构的改变做出相应的调整,在中后期,例如270d时仍能维持药物持续释放,达到80%以上的释放率,直至时间节点到整个释放周期最大限度的释放完成。

[0170] 体外测试例

[0171] 尽管已有前述动物试验,然而通常也可以先采用体外加速测试试验,大致评估药物洗脱支架的药物涂层的释放特性。体外加速释放实验,释放介质可选择具有相对血液而言更容易使药物释出的溶剂或其组合物,以在较短的时间内,得到不同药物涂层的评估结果,作为改进的基础。

[0172] 由此,本发明还提供药物洗脱支架进行体外药物释放测试的方法,包括使用微量的水溶性的非离子表面活性剂混合乙腈的缓冲溶液体系作为释放介质。例如,使用约0.1%-1%的水溶性的非离子表面活性剂混合约10%乙腈的缓冲溶液体系作为释放介质。释放介质的pH值可调节至7.4左右。

[0173] 以实施例1的药物洗脱支架为例,进行体外药物释放试验的步骤:

[0174] 1) 释放介质的配置:取20mL乙腈和1.8mL 70%的曲拉通(Triton X-405)于200mL的容量瓶中,用PBS溶液(取磷酸二氢钠38.0g,与磷酸氢二钠5.04g,加水使成1000mL即得)定容,摇匀,用盐酸或氢氧化钠调pH值至 7.4 ± 0.1 ,得到0.9% Triton X-405混合10%乙腈的释放介质。

[0175] 2) 进行释放测试:取待检测的药物洗脱支架,置入释放介质中,保持 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的水浴,选择震荡频率60r/min,模拟进行药物释放,并分别在5min、10min、30min、60min、90min、180min、240min、480min、1200min、1440min,时刻点取出药物洗脱支架并放入盛装乙腈的溶出瓶中,冰浴超声30min,使药物洗脱支架残余雷帕霉素完全溶解于溶出瓶的乙腈中,定量后,按照以色谱法对溶出瓶中的溶出药物量进样检测。

[0176] 测得释放曲线如图5所示。可以看出其在晚期1440min时释放率已达到90%以上,并且于1800min时趋近100%。

[0177] 对比例

[0178] 参考实施例1的方法,制备对比例药物洗脱支架,包括覆盖于支架本体的底层、覆盖于底层上的载药层,和覆盖于载药层上的空白阻挡层。底层与实施例1相同,载药层和空白阻挡层为与实施例1相同的氟化聚合物。

[0179] 对比例中,载药层为含单一浓度的药物涂层,载药浓度为10wt%至20wt%,载药层厚度为12 μm 至15 μm ,阻挡层为2 μm 至4 μm 。空白阻挡层为不载药的氟化聚合物涂层。

[0180] 通过研究其体内或体外药物释放曲线,结果显示对比例在释放初期降低了暴释现象,但是中后期药物释放量明显不足,30天以上的释放率远低于15%,难以达到治疗效果。

[0181] 本发明虽然已以较佳实施例公开如上,但其并不是用来限定本发明,任何本领域技术人员在不脱离本发明的精神和范围内,都可以利用上述揭示的方法和技术内容对本发明技术方案做出可能的变动和修改,因此,凡是未脱离本发明技术方案的内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化及修饰,均属于本发明技术方案的保护范围。

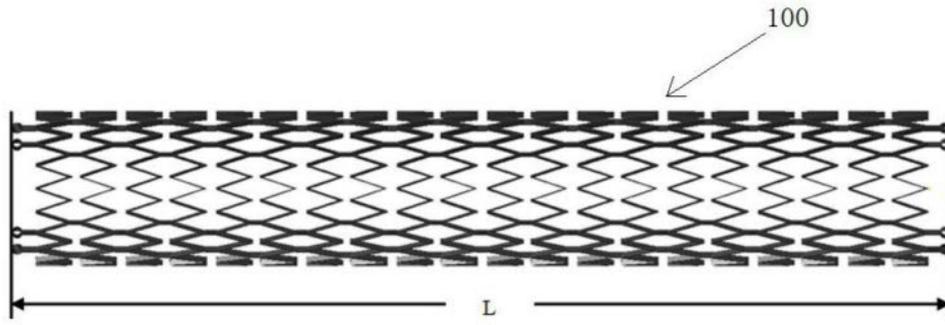


图1

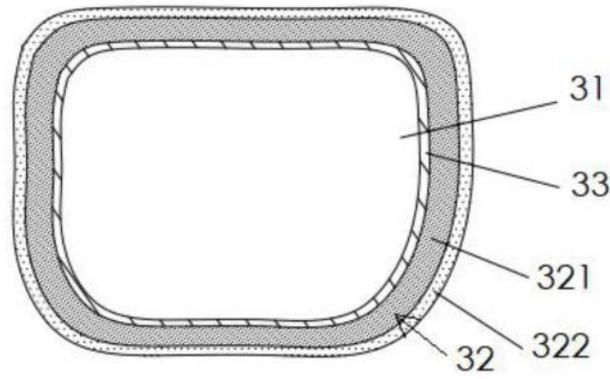


图2

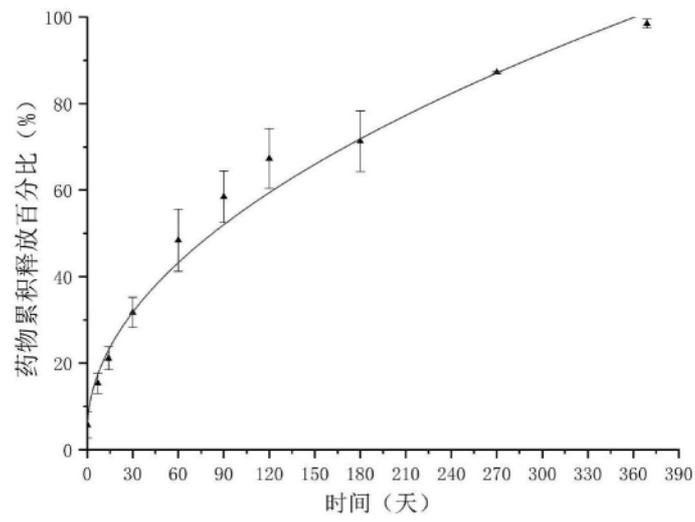


图3

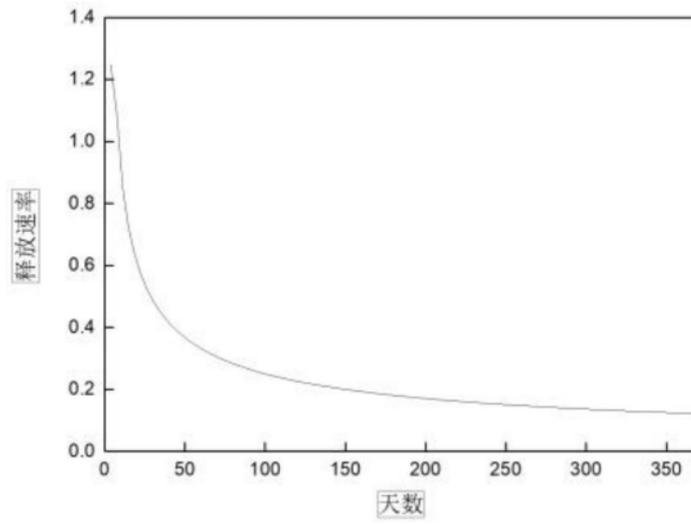


图4

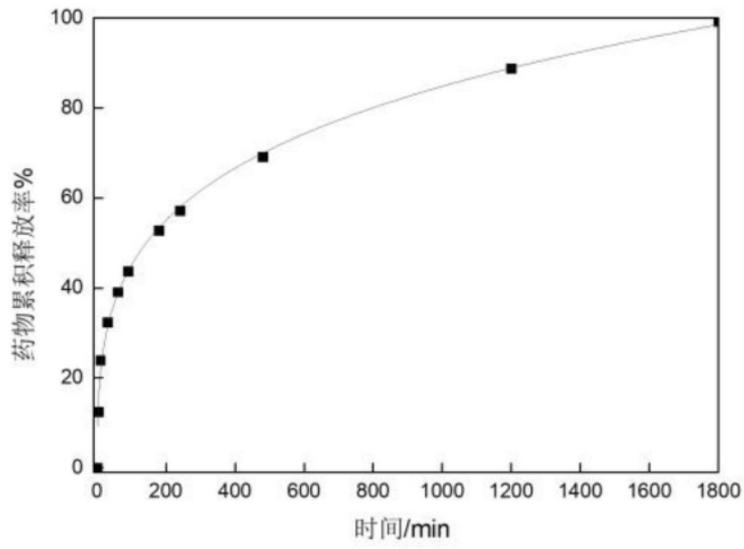


图5

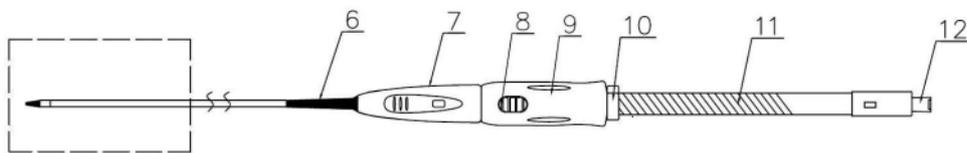


图6

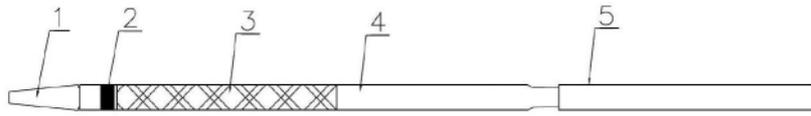


图7