



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102686269 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201080050350. 9

A61L 29/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 09

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/259, 491 2009. 11. 09 US

12/909, 609 2010. 10. 21 US

12/941, 839 2010. 11. 08 US

US 2002/0138123 A1, 2002. 09. 26,

CN 1023933 C, 1994. 03. 09,

US 5662698 A, 1997. 09. 02,

审查员 周丹

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 05. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/056052 2010. 11. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/057278 EN 2011. 05. 12

(73) 专利权人 W. L. 戈尔及同仁股份有限公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 R · L · 克里克 E · H · 库利

T · A · 霍兰德 T · R · 麦克丹尼尔

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 项丹

(51) Int. Cl.

A61N 1/05(2006. 01)

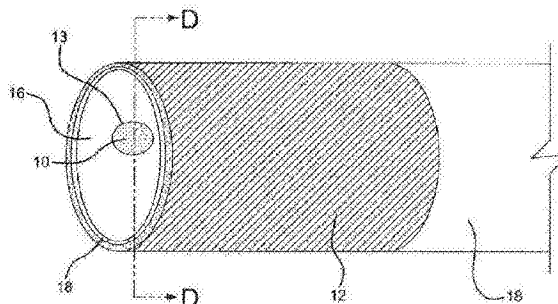
权利要求书3页 说明书9页 附图11页

(54) 发明名称

药物洗脱复合物

(57) 摘要

本发明涉及可释放地容纳治疗剂组合物的材料。所述材料设计成能以所需的速率释放治疗剂组合物。本发明还涉及包括所述材料的装置。



1. 一种治疗剂释放材料,所述治疗剂释放材料包含:
第一生物相容性聚合材料,其含有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述表面的治疗剂;
其中,一部分所述第一生物相容性聚合材料不可渗透所述治疗剂;以及
第二生物相容性聚合材料,其不可渗透覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂。
2. 如权利要求1所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述第二生物相容性聚合材料中的至少一个开口。
3. 如权利要求1所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述治疗剂释放材料下方的基板材料。
4. 如权利要求2所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述治疗剂释放材料下方的基板材料。
5. 如权利要求1所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述第一生物相容性聚合材料含有含氟聚合物组合物。
6. 如权利要求5所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述含氟聚合物是多孔聚四氟乙烯。
7. 如权利要求1所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述第二生物相容性聚合材料是硅酮组合物。
8. 如权利要求1所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述治疗剂是地塞米松磷酸钠。
9. 一种治疗剂释放材料,所述治疗剂释放材料包含:
具有至少一个表面的多孔生物相容性聚合材料;
可释放地与生物相容性氟聚合共聚物掺合并包含在所述多孔生物相容性聚合材料的孔中的治疗剂;
其中,一部分所述多孔生物相容性聚合材料不可渗透所述治疗剂;以及
无孔生物相容性聚合材料,其不可渗透覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂。
10. 如权利要求9所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述无孔生物相容性聚合材料中的至少一个开口。
11. 如权利要求9所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述治疗剂释放材料下方的基板材料。
12. 如权利要求10所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述治疗剂释放材料下方的基板材料。
13. 如权利要求9所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述多孔生物相容性聚合材料含有含氟聚合物组合物。
14. 如权利要求13所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述多孔含氟聚合物是多孔聚四氟乙烯。
15. 如权利要求9所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述无孔生物相容性聚合材料是硅酮组合物。
16. 如权利要求9所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述治疗剂是地塞米松磷酸钠。

17. 一种治疗剂释放材料,所述治疗剂释放材料包含:

呈薄膜形式的第一生物相容性聚合材料,其含有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述第一生物相容性聚合材料的治疗剂;

其中,一部分所述第一生物相容性聚合材料不可渗透所述治疗剂;以及

第二生物相容性聚合材料,其不可渗透覆盖基本上全部的所述第一生物相容性聚合材料的至少一个表面的治疗剂。

18. 如权利要求17所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述第二生物相容性聚合材料中的至少一个开口。

19. 如权利要求17所述的治疗剂释放材料,其特征在于,还包含在所述治疗剂释放材料下方的基板材料。

20. 如权利要求19所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述基板材料是心脏起搏导线的至少一部分。

21. 如权利要求19所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述治疗剂释放材料缠绕所述基板材料至少一次。

22. 如权利要求21所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述基板材料是心脏起搏导线的至少一部分。

23. 如权利要求21所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述缠绕的治疗剂释放材料具有螺旋构型。

24. 如权利要求23所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述基板材料是心脏起搏导线的至少一部分。

25. 如权利要求17所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述第一生物相容性聚合材料含有含氟聚合物组合物。

26. 如权利要求25所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述含氟聚合物是多孔聚四氟乙烯。

27. 如权利要求17所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述第二生物相容性聚合材料是硅酮组合物。

28. 如权利要求17所述的治疗剂释放材料,其特征在于,所述治疗剂是地塞米松磷酸钠。

29. 一种心脏起搏导线,其包含:

一个具有近端和远端的心脏起搏导线元件;

位于所述近端的导电连接器;

位于所述远端的电极;以及

至少一个导电元件,其连接所述导电连接器与所述电极;

至少一部分所述心脏起搏导线元件被具有第一生物相容性聚合材料和第二生物相容性聚合材料的治疗剂释放材料覆盖,所述第一生物相容性聚合材料具有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述表面的治疗剂,其中,一部分所述第一生物相容性聚合材料不可渗透所述治疗剂,所述第二生物相容性聚合材料不可渗透覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂。

30. 如权利要求29所述的心脏起搏导线,其特征在于,所述治疗剂释放材料还包含位于

所述第二生物相容性聚合物材料中的至少一个开口。

31. 如权利要求29所述的的心脏起搏导线,其特征在于,所述第一生物相容性聚合物材料含有含氟聚合物组合物。

32. 如权利要求31所述的的心脏起搏导线,其特征在于,所述含氟聚合物是多孔聚四氟乙烯。

33. 如权利要求29所述的的心脏起搏导线,其特征在于,所述第二生物相容性聚合物材料是硅酮组合物。

34. 如权利要求29所述的的心脏起搏导线,其特征在于,所述治疗剂是地塞米松磷酸钠。

35. 一种导电导线,其包含:

一个具有近端和远端的导线元件;

位于所述近端的导电连接器;

位于所述远端的电极;

至少一个导电元件,其连接所述导电连接器与所述电极;以及

位于所述远端的管状导线顶端;

至少一部分所述导线元件具有第一生物相容性聚合物材料和第二生物相容性聚合物的治疗剂释放材料覆盖,所述第一生物相容性聚合物材料具有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述表面的治疗剂,其中,一部分所述第一生物相容性聚合物材料不可渗透所述治疗剂,所述第二生物相容性聚合物材料不可渗透覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂。

36. 如权利要求35所述的导电导线,其特征在于,所述治疗剂释放材料还包含位于所述第二生物相容性聚合物材料中的至少一个开口。

37. 如权利要求35所述的导电导线,其特征在于,所述第一生物相容性聚合物材料含有含氟聚合物组合物。

38. 如权利要求37所述的导电导线,其特征在于,所述含氟聚合物是多孔聚四氟乙烯。

39. 如权利要求35所述的导电导线,其特征在于,所述第二生物相容性聚合物材料是硅酮组合物。

40. 如权利要求35所述的导电导线,其特征在于,所述治疗剂是地塞米松磷酸钠。

药物洗脱复合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请是2010年10月21日提交的共同待审的申请序列号12/909,609的部分继续申请,并要求2009年11月9日提交的临时申请USSN 61/259,491的优先权。

发明领域

[0003] 本发明涉及医疗装置以及能释放治疗剂的材料。

发明内容

[0004] 本发明涉及能在特定浓度、特定时间段内释放治疗剂的材料,所述治疗剂容纳在本发明材料内。本发明所述的材料中存在允许治疗剂穿过的通路。所述通路延长了包含在本发明材料内的治疗剂必须通过本发明材料内部以离开本发明材料的距离。治疗剂离开本发明材料的耗时也被所述通路延长。在本发明中,通过位于含所述治疗剂的材料内的可渗透的与不可渗透的组合物和/或结构的组合来建立所述通路。对于选定的治疗剂不可渗透的组合物和/或结构也用作位于本发明材料的一个或者多个表面的至少部分上的治疗剂的屏障。因此,所述治疗剂只能从一些区域离开本发明材料,所述区域未被不可渗透所选定的治疗剂的组合物和/或结构覆盖、接触或者由其构成。在本发明的一些实施方式中,在不可渗透所选定的治疗剂的组合物和/或结构中也提供开口。

[0005] 在另一个实施方式中,通过位于含所述治疗剂的材料内的可渗透与半渗透的组合物和/或结构的组合来建立本发明中所述的通路。半渗透组合物和/或结构用作治疗剂移动通过本发明材料的屏障或者其他障碍物。结果,较之通过可渗透的组合物和/或结构,所述治疗剂通过半渗透组合物和/或结构时移动更缓慢。

[0006] 本发明的实施方式允许调节治疗剂组合物的输送。在一些实施方式中,可以通过改变尺寸、组成、特性以及不可渗透或者半渗透组合物和/或结构的位置,而不改变所述治疗剂的起始量或者在实施方式中的分布来进行该调节。

[0007] 本发明的实施方式可以单独使用或者与本发明的其他实施方式结合使用。本发明也可以是装置的一个部件,所述装置例如:心脏起搏装置、心脏除颤装置、神经刺激装置、内置假体如移植物和支架移植物、药物递送装置、介入性装置如导管和过滤器、诊断装置如换能器、传感器、以及置于一种或多种治疗剂的目标活体组织或液体附近的其他医疗装置。本发明材料的实施方式可以与医疗装置结合在体内或身体上短时间或者长时间地使用。

[0008] 本发明中的植入式实施方式可用于将抗血栓药物洗脱入身体内某一特定位置,例如前列腺或者左心耳的附近。对于左心耳区域中血液阻塞的预防可以省却对于左心耳封堵器的需求。在此实施方式中,本发明材料中的治疗剂组合物、治疗剂、或者治疗剂化合物可以是包含在一个可植入的实施方式中,植入时洗脱的治疗剂可以是高浓度的,并且当随后血液洗入心脏以及循环系统时快速稀释。

[0009] 本发明中此可植入的实施方式也可构建成在更长的时间内洗脱治疗剂。

[0010] 因此,本发明的一个实施方式涉及一种治疗剂释放材料,所述治疗剂释放材料包

含：第一生物相容性聚合材料和第二生物相容性聚合材料，所述第一生物相容性聚合材料含有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述表面的治疗剂，其中一部分的所述第一生物相容性聚合材料对所述治疗剂是不可渗透的，所述第二生物相容性聚合材料对覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂是不可渗透的。

[0011] 本发明的另一个实施方式涉及一种治疗剂释放材料，所述治疗剂释放材料包括一多孔生物相容性聚合材料以及一无孔生物相容性聚合材料，所述多孔生物相容性聚合材料包含至少一个表面，一种可释放地与生物相容性氟聚合共聚物掺合的并与所述多孔生物相容性聚合材料的孔结合的治疗剂，其中一部分的所述多孔生物相容性聚合材料对所述治疗剂是不可渗透的，所述无孔生物相容性聚合材料对覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂是不可渗透的。

[0012] 本发明的另一个实施方式涉及一种第一生物相容性聚合材料以及第二生物相容性聚合材料，所述第一生物相容性聚合材料为薄膜的形式，具有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述薄膜的治疗剂，其中一部分的所述第一生物相容性聚合材料对所述治疗剂是不可渗透的，所述第二生物相容性聚合材料对覆盖基本上全部的所述薄膜的至少一个表面的治疗剂是不可渗透的。

[0013] 本发明的其他实施方式涉及医疗装置，所述医疗装置包含与其相结合的治疗剂释放材料。例如，本发明的一个实施方式涉及到心脏起搏或心内心脏除颤器(ICD)导线，包含具有近端和远端的心脏导线元件，位于所述近端的导电性连接器，位于所述远端的电极，连接所述连接器与所述电极的至少一导电元件，以及被一具有第一生物相容性聚合材料以及第二生物相容性聚合材料的治疗剂释放材料覆盖的至少一部分所述心脏元件，所述第一生物相容性聚合材料具有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述表面的治疗剂，其中，一部分的所述第一生物相容性聚合材料对所述治疗剂是不可渗透的，所述第二生物相容性聚合材料对覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂是不可渗透的。

[0014] 本发明的另一个实施方式涉及一导电导线，所述导电导线包含一具有近端和远端的导线元件，位于所述近端的导电性连接器，位于所述远端的电极，连接所述连接器与所述电极的至少一导电元件，位于所述远端的管状导线顶端，以及被一具有第一生物相容性聚合材料以及第二生物相容性聚合材料的治疗剂释放材料覆盖的至少一部分所述导线元件，所述第一生物相容性聚合材料具有至少一个表面以及可释放地结合于至少一部分所述表面的治疗剂，其中，一部分所述第一生物相容性聚合材料对所述治疗剂是不可渗透的，所述第二生物相容性聚合材料对覆盖基本上全部的所述至少一个表面的治疗剂是不可渗透的。

[0015] 在本发明的每一个实施方式中，至少一个开口可以置于本发明的不可渗透的材料和/或不可渗透的部分中，用以为治疗剂提供从材料释放或者以其他方式通过的通路。

附图说明

[0016] 图1所示为本发明的一个实施方式的透视图。

[0017] 图1A所示为图1中所示线“C”的横截面。

[0018] 图2所示为本发明的另一个实施方式的透视图。

[0019] 图2A所示为图2中所示线“D”的横截面。

[0020] 图3所示为图2中的实施方式的透视图。

- [0021] 图4所示为一图表。
- [0022] 图5所示为本发明的一个实施方式。
- [0023] 图6所示为本发明的用于递送或者取回的装置。
- [0024] 图7所示为本发明的一个实施方式。
- [0025] 图8A所示为本发明的一个实施方式。
- [0026] 图8B所示为图8A中所示线“A”的横截面。
- [0027] 图9A所示为本发明的一个实施方式。
- [0028] 图9B所示为图9A中所示线“B”的横截面。
- [0029] 图10所示为本发明的一个实施方式。
- [0030] 图11所示为本发明的一个实施方式。
- [0031] 图12所示为本发明的一个实施方式。
- [0032] 图13所示为本发明的一个实施方式。

具体实施方式

[0033] 本发明涉及可释放地容纳治疗剂组合物的材料。所述材料设计成能以所需的速率释放治疗剂组合物。本发明还涉及包括所述材料的装置。在优选的实施方式中,材料和/或结构阻挡或者以其他方式阻碍了本发明所述材料中的治疗剂组合物的移动。在一些实施方式中,材料和/或结构减慢,或者以其他方式限制了治疗剂组合物从本发明材料中释放的速率,但是并非阻挡,阻塞或者以其他方式阻碍治疗剂组合物通过本发明材料。

[0034] 治疗剂从本发明材料中释放的速率受到几个因素的影响。所述因素包括:本发明材料的组分的化学组成,组分的物理关系,本发明材料的整体形状,以及本发明材料中提供的任意开口。本发明材料的组分的化学组成包含:治疗剂以及含治疗剂材料的配方,例如质量分数、是否存在紧急手段(expedients)、以及本发明材料的扩散系数的量级。

[0035] 在本发明中,使用可渗透治疗剂的组合物和/或结构以及不可渗透治疗剂的组合物和/或结构的结合来建立起通路,治疗剂作为媒介物沿着所述通路通过以离开本发明材料。因此,治疗剂优选从材料的可渗透的部分而非不可渗透的部分洗脱或者以其他方式释放。在一些实施方式中,半渗透组合物和/或结构可用作治疗剂组合物移动通过本发明材料的部分屏障或者其他部分障碍物。

[0036] 本发明的一个显著优势在于控制所释放的治疗剂组合物的释放速率以及其占总数的百分比。部分治疗剂化合物是不稳定的,因此不希望大量或者甚至是少量的组合物部分在本发明材料中残留一段时间。对于更传统的方法,通过将治疗剂组合物与聚合物混合来控制释放速率。不同于本发明,所述治疗剂组合物会在常规装置中永久地停留或者不合需求地停留一段时间。

[0037] 除此之外,本发明具有各种能影响治疗剂从本发明材料中释放的速率的构型。所述构型包含:薄膜、薄板、杆状、具有管腔空间的管状、空心或者实心球状、层压状、卷状以及其他形状。

[0038] 本发明的材料包括治疗剂组合物、试剂、或者化合物例如小分子药物、大分子药物、药剂、心血管药物、化疗药、抗微生物药、抗生素、麻醉剂、止血剂、抗组胺剂、抗癌药、抗脂质药(antilipids)、抗真菌药、抗霉菌药、解热药、血管扩张药、高血压药、无氧自由基清

除药、维生素、抗病毒药、镇痛药、抗增殖药、抗炎剂、诊断药剂、可视化药剂、血管造影剂、相衬药剂以及辐射不透药剂、或者用于促进破坏血栓的血栓溶解药、用于预防血栓的抗凝剂例如肝素,以及它们的组合。治疗剂组合物可以是抗炎类固醇,例如:地塞米松磷酸钠、地塞米松醋酸盐、地塞米松和/或二丙酸氯地米松。

[0039] 其它治疗剂组合物包括但不限于:抗再狭窄药,包括但不限于吡美莫司、松胞菌素、双香豆素、环孢霉素、红海海绵素A、甲氨蝶呤、他克莫司、卤夫酮、霉酚酸、染料木黄酮、巴马司他(batimistat)、地塞米松、拓树黄酮(cudraflavone)、斯伐他汀、泼尼松龙、多柔比星、溴丙酮酸、卡维地洛、米托蒽醌、利喘贝、依托泊甙、水蛭素、唑嘧胺、丝裂霉素C、阿昔单抗、西洛他唑、伊立替康、雌二醇、地吡醌、迪普莱达莫、褪黑激素、秋水仙素、硝苯地平、维生素E、紫杉醇、地尔硫卓、长春碱、维拉帕米、长春新碱、雷帕霉素、血管肽素、依维莫司、热激蛋白、佐他莫司、硝基甘油和氯泼尼松。

[0040] 在本发明的一个优选实施方式中,用一种共聚物浸渍或者涂覆不可渗透治疗剂化合物的薄膜材料,所述共聚物中掺合有治疗剂化合物。优选的薄膜材料为膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)结构。所述共聚物优选为四氟乙烯/全氟甲基乙烯基醚(TFE/PMVE)共聚物。所得到的涂覆的薄膜对于治疗剂组合物可能变为半渗透的,优选为不可渗透的。在一些情况下,所述膜的渗透性不会发生变化。

[0041] 在一些实施方式中,将不可渗透治疗剂组合物、试剂或者化合物的材料置于含治疗剂的涂覆的薄膜材料的至少一个表面上,涂覆的薄膜材料作为“包覆层”以防止治疗剂或者治疗剂化合物通过不可渗透材料或者从不可渗透材料的位置流出本发明材料。用于“包覆层”的材料优选由例如硅酮组合物的聚合物形成。根据所述实施方式,将包覆层材料施涂于涂覆的薄膜材料的一部分或者整个薄膜材料上。对于未被包覆层材料覆盖的涂覆的薄膜材料部分,当其暴露于液体时,优选洗脱治疗剂组合物、试剂或者化合物。在薄膜材料施涂于基板之后,可将所述包覆层材料施涂于涂覆的薄膜材料上。

[0042] 在一些实施方式中,作为“包覆层”的不可渗透材料或者涂覆的薄膜具有至少一个开口。

[0043] 在一些实施方式中,本发明材料与呈装置或者其他结构的形式的基板结合。在这些实施方式中,将涂覆的薄膜材料施涂于本发明材料下的全部或者部分基板上。可将涂覆的薄膜材料切割成带状,并通过将带包裹基板来施涂。将所述带螺旋状、螺旋状、和/或纵向包裹在至少一部分的基板上。若需要可以使用粘合剂来粘合螺旋状包裹的薄膜层。如果涂覆的薄膜被包覆层“包覆”来防止从涂覆的薄膜结构的洗脱,那么所述包覆层也可用作粘合剂。以涂覆侧朝向或者远离基板,将所述涂覆的薄膜施涂于基板。所述基板可包括:管、杆、球或者任意其他三维物体,包括可作为组装的装置一个部件的基板。基板可以由金属、聚合物等制成。可以通过塑造或者改变基板来形成通过与离开本发明材料的洗脱通路。

[0044] 在本文中,术语“生物吸收性”指的是至少一部分材料水解、降解或者以其他方式溶解于活体组织或者生物液体的生理过程。

[0045] 在本文中,术语“永久性植入”指的是用以在病人体内的植入时间为一生或者大部分生命的医疗装置。

[0046] 在本文中,术语“半永久性植入”指的是用以在病人体内的植入时间少于大部分预期寿命的医疗装置。半永久性植入通常通过以下植入法来移除装置或者进行与装置相关的

其他过程。

[0047] 根据图1,涂覆的薄膜(10)含有与薄膜结合的治疗剂组合物、试剂或者化合物(未示出)。将所述涂覆的薄膜(10)施涂于基板(18)上。包覆层(12)施涂于涂覆的薄膜(10)上。包覆层(12)是由不可渗透特定治疗剂组合物、试剂或者化合物的材料所形成,或者构建成不可渗透特定治疗剂组合物、试剂或者化合物。

[0048] 在此实施方式中,基板(18)为具有管腔空间(16)的管状结构。包覆层(12)的材料仅覆盖了涂覆的薄膜材料(10)的一部分,从而暴露了围绕基板(18)的边缘或者唇缘的一部分涂覆的薄膜材料。所述涂覆的薄膜材料(10)的暴露部分具有厚度(11)。

[0049] 此实施方式也在图1A中以图1所示线“C”的横截面所示,显示了基板材料(18)、管腔空间(16)、涂覆的薄膜材料(10)以及包覆层材料(12)。

[0050] 在实践中,如图1所示的实施方式与身体组织或液体发生接触或者位于附近。一旦与组织和/或液体发生接触,结合在涂覆的薄膜(10)内的治疗剂组合物、试剂或化合物(未示出)优选从未被包覆层(12)的材料覆盖的涂覆的薄膜材料的那些部分洗脱。在此实施方式中,例如,治疗剂组合物、试剂或化合物从未包覆或者未覆盖的围绕管腔空间(16)的开口(11)处洗脱或者以其他方式离开本发明材料。涂覆的薄膜材料(10)中的治疗剂组合物、试剂或化合物可在涂覆的薄膜材料(10)被包覆层材料(12)覆盖的部分扩散或者以其他方式移动,并从涂覆的薄膜材料(10)的未被覆盖和暴露的区域离开本发明材料。

[0051] 本发明的另一个实施方式如图2所示。在此实施方式中,涂覆的薄膜材料(10)含有结合到薄膜中的治疗剂组合物、试剂或者化合物(未示出)。将涂覆的薄膜材料(10)施涂于基板(18)上。将包覆层材料(12)施涂于涂覆的薄膜材料(10)的整个外表面。所述包覆层(12)是由不可渗透特定治疗剂组合物、试剂或者化合物的材料所形成,或者构建成不可渗透特定治疗剂组合物、试剂或者化合物。制备一孔洞形式的开口(13)通过基板(18),使得涂覆的薄膜材料(10)暴露于基板(18)的管腔空间(16)。可将一多孔材料置于开口(13)处,并置于基板(18)与涂覆的薄膜材料(10)之间。除此之外,所述置于开口(13)处的材料可调节治疗剂组合物、试剂或化合物的释放。

[0052] 图2A所示为图2中所示线“D”的截面图,显示了基板(18)、管腔空间(16)、涂覆的薄膜材料(10)、包覆层材料(12)以及开口(13)。

[0053] 在实践中,如图2所示的实施方式与组织或液体发生接触或者位于附近。一旦与组织和/或液体发生接触,涂覆的薄膜材料(10)中的治疗剂组合物、试剂或化合物优选洗脱通过开口(13)并从管腔空间(16)离开进入到周围的液体和/或者组织(未示出)。涂覆的薄膜材料(10)中的治疗剂组合物、试剂或者化合物可从涂覆的薄膜材料(10)被包覆层材料(12)覆盖并远离开口(13)的部分移动到开口(13)。

[0054] 图3所示是如图2所示的实施方式的透视图,不同之处在于覆盖材料(17)覆盖了如图2中所示的管腔空间(16)。可任选地,在覆盖材料(17)上制备一开口(20),在开口中可包括组织固定工具(19)如螺杆。其他组织固定工具包括:合适的锚、倒钩、钩或者粘合剂。组织固定工具可以由金属或者聚合材料制成。所述金属或者聚合材料可以是生物吸收性的或者非生物吸收性的。生物吸收性金属的一个例子是镁。生物吸收性聚合物的一个例子是聚乙醇酸,通常也称为PGA。

[0055] 在实践中,如图3所示的实施方式使用组织固定螺杆(19)锚插入组织,且涂覆的薄

膜材料(10)中的治疗剂组合物、试剂或化合物优选从开口(13)洗脱进入管腔空间(16),并从开口(20)离开进入到周围的组织以和/或液体中。图3所示的实施方式可用于植入到心脏以及如下所述的其他组织中。例如,在心脏导线中,通常将组织固定螺杆(19)置于右心室的隔膜。

[0056] 图4所示是如实施例1所述的实施方式中,药物的累积释放量随时间变化的图。

[0057] 图5所示为本发明的另一实施方式。外壳(26)包含本发明的治疗剂洗脱结构,所述治疗剂洗脱结构具有例如组织连接螺杆(28)的工具将外壳连接到组织。根据所述应用,可将外壳(26)连接到一组织区域或者解剖学位置,例如左心耳(30)。当外壳(26)为后续移除以及可选替换的情况下,所述连接可以是永久性或者半永久性的。

[0058] 可将外壳(26)结合在如实施例1所述的实施方式中。外壳(26)可由金属或者聚合材料制成。外壳(26)是实心的、空心的或者具有如图7中所示的诸如穿孔(32)的特征。

[0059] 在一个实施方式中,外壳(26)以及组织连接螺杆(28)都是由生物吸收性材料制成。在一个实施方式中,整个外壳(26)为固体生物吸收性材料,所述固体生物吸收性材料中含有治疗剂组合物、试剂或化合物。随着时间推移,当洗脱治疗剂时,整个外壳植入物会水解或者以其他方式溶解。在另一个实施方式中,结合在生物吸收性材料中的治疗剂组合物、试剂或化合物的组成和浓度都可发生改变。例如,可构建外壳(26)使得治疗剂组合物、试剂或化合物的初始洗脱量非常高,通过使用具有可变的生物吸收能力的材料所产生的可变生物吸收性,使得随着时间的推移药效下降。在一个实施方式中,可以通过构建具有多层负载有治疗剂的生物吸收性材料的外壳(26)来利用此可变洗脱,每一层具有不同的治疗剂浓度或者每一层具有不同的生物吸收率,或者两者相结合。

[0060] 也可通过改变外壳(26)来改变洗脱速率。例如,外壳(26)可以包含如图7所示的穿孔(32)。穿孔(32)能实现外壳(26)内部区域的洗脱或者增加外壳(26)的表面积。在一个实施方式中,可以通过使用如图7所示的多孔或者半可渗透的覆盖材料(34)包覆或者包封外壳(26)来控制洗脱速率。多孔膨胀型聚四氟乙烯材料展示出生物相容性并具有相当的化学惰性。多孔膨胀型聚四氟乙烯材料是一种优选的用于包覆或者包封的材料。

[0061] 在一些情况下,可能必须取回或者替换本发明的植入的实施方式。可以使用一抓取工具来完成取回。在一个实施方式中,使用磁性连接来取回或者替换植入的装置(例如:如图6所示)。可将磁体(36)植入外壳(26)的内部或者表面以及相连的导管(38)中。磁体(36)被配置成能发挥磁体间的吸引力。一旦产生了足够的磁体吸力,就能进行外壳(26)的原位抓取和移动。护套(40)可用于本发明中。护套(40)在外壳(26)上延伸并绕着整个系统旋转以释放组织连接螺杆(28)并从植入点取下。

[0062] 本发明的实施方式可设计以用于各种目的,包括:心脏起搏或心内心脏除颤器(ICD)的治疗剂洗脱顶端,或者神经刺激导线,或者安置在其他人体组织附近的治疗剂洗脱装置。一旦通过介入式或者手术的方法将本发明放置在所需的位置并被组织包封或者用锚固定在组织上,本发明就具有了局部或者系统给药的治疗价值。尽管本文所述的植入位置为左心耳(30),但是应当理解本发明可用于其他各种应用,例如肝、肾、大脑或者周围血管系统。因此,本发明的应用不必受限制于心血管系统。例如,预期将所述实施方式用于窦腔的植入物并加载抗组胺剂或者其他过敏症状缓释剂。

[0063] 图8A所示为本发明的一个实施方式。根据图8A,治疗剂释放结构(40)包含生物相

容性材料,例如涂覆的薄膜(10)、“包覆层”或者不可渗透的材料(12)、以及穿过不可渗透的材料(12)的开口(42)。所述治疗剂释放结构(40)可以构建成任意尺寸,但是可以构建成长度约为2cm、宽度约为0.8cm。所述包覆层(12)可以是任意厚度的。可以采用约为0.01mm的厚度。尽管所示为围绕了所有的涂覆的薄膜(10),但是包覆层(12)可以仅围绕涂覆的薄膜(10)的一部分。涂覆的薄膜(10)可以是任意厚度的。可以采用0.5mm的厚度。可以通过避免覆盖一部分的涂覆的薄膜(10),或者通过已知方法切割包覆层(12)来形成开口(42)。通过在开口(42)上提供一可渗透的材料的覆盖物使得开口可以用作扩散屏障以进一步调节释放。所述开口(42)可以是任意尺寸和形状的。可以采用直径约为1mm的圆形开口(42)。可采用超过一个的开口。开口(42)可位于穿过不可渗透的材料(12)的任意位置。

[0064] 如果改变了涂覆的薄膜(10)的尺寸,或者开口(42)的尺寸或位置发生变化,那么治疗剂从治疗剂释放结构(40)中的释放速率将会改变。

[0065] 应当理解,在本发明的实施方式中,可以使用治疗剂组合物、试剂、或者化合物,包括结合在基质中的,例如聚合物,来替代涂覆的薄膜(10)。

[0066] 此实施方式也在图8B中以图8A所示线“A”的横截面所示,显示了涂覆的薄膜(10)以及包覆层材料(12)和开口(13)。

[0067] 在实践中,如图8A-8B所示的实施方式,是一种可用于各种医疗装置或者用于所前文所述的体内治疗剂组合物、试剂、或者化合物传递的治疗剂释放结构或者材料(40)。如果应用于医疗装置,可以控制开口(42)的位置与组织和/或液体发生接触。一旦与组织和/或液体发生接触,涂覆的薄膜(10)内所含的治疗剂组合物、试剂或者化合物(未示出)优选从未被包覆层(12)的材料覆盖的结构(40)的那些部分洗脱。在此实施方式中,例如,治疗剂组合物、试剂、或者化合物洗脱或者以其他方式从所示开口(42)离开本发明材料。涂覆的薄膜(10)中的治疗剂组合物、试剂或者化合物可在涂覆的薄膜(10)被包覆层材料(12)覆盖的部分扩散或者以其他方式移动,并从涂覆的薄膜(10)的未被覆盖和暴露的区域离开本发明材料。

[0068] 图9A和9B所示为本发明材料的一个实施方式,其中图9B为沿图9A中线“B”的横截面。根据图9A和9B,治疗剂释放结构(50)由如图8A和8B所述的实施方式所构建,具有涂覆的薄膜(10)、“包覆层”或者不可渗透的材料(12)、以及穿过不可渗透的材料(12)的开口(42)。将屏障材料(52)置于涂覆的薄膜(10)中,所述屏障材料对于包含在涂覆的薄膜(10)内的特定治疗剂组合物、试剂或者化合物可能是不可渗透或者半渗透的。如图9B所示,所述屏障材料(52)的高度可以延伸包覆层(12)间的整个垂直距离,但是延伸的尺寸可以仅为为此距离的一部分。也可以改变屏障材料(52)的宽度,同样可以改变屏障(52)的数量。

[0069] 在图9A中(为清楚起见去除了上层包覆层(12)),所示屏障材料(52)从涂覆的薄膜(10)的一边缘延伸到第二边缘,并在距离所述第二边缘的一距离处终止。可以单独改变屏障材料(52)间的距离,或者结合屏障材料(52)的数量或者尺寸改变屏障材料(52)间的距离,以调节治疗剂穿过涂覆的薄膜(10)传输或者洗脱的路径,所述传输或者洗脱的路径由理论的分子路径所表示,在图9a中所示为短虚线且箭头表示了开口(42)处的出口。以任意方式改变此洗脱通路,可以改变治疗剂组合物、试剂或者化合物的洗脱速率。如图10-12进一步示出,可以通过改变屏障材料(52)的取向来改变洗脱通路。

[0070] 在实践中,如图9A-9B所示的实施方式,可用于在体内传输治疗剂组合物、试剂或

者化合物,或将所述治疗剂组合物、试剂或者化合物施涂于基板上,例如上文列出的医疗装置。

[0071] 如图10所示为本发明材料的一种实施方式,所述屏障材料(52)从治疗剂释放结构(60)的中心线偏离并从涂覆的薄膜(10)的一边缘纵向延伸一定距离。可将屏障(52)设置在远离所述边缘的位置。可以采用任意取向的屏障材料(52)。可以采用取向是与纵向中心线呈非零角的屏障材料(52)。也可以采用约为五度的取向。如前所述,可以使用任意长度的屏障材料(52)。所采用的屏障材料(52)的长度,也可以使得在屏障材料(52)的端部与涂覆的薄膜(10)的边缘之间留有约1mm的间隙。

[0072] 取决于所述屏障材料(52)的外形、尺寸和位置,涂覆的薄膜(10)被屏障(52)所隔开的那些部分可以用作掺合或者以其他方式与涂覆的薄膜(10)结合的治疗剂化合物的储器。通常,涂覆的薄膜(10)被隔开部分的体积越大,那些部分就更有可能用作储器。体积越小则所述部分就更有可能用作洗脱通道。当作为储器时,涂覆的薄膜的体积内可包含不同的治疗剂化合物。例如如图10所示,涂覆的材料(10)在屏障(52)上方以及开口(42)附近的部分可以包含抗血栓治疗剂,而涂覆的材料(10)位于屏障(52)下方的部分可以包含抗炎剂。在使用中,治疗剂释放结构(60)可以设置在紧邻抗血管堵塞的位置以洗脱抗血栓治疗剂,可以设置在最靠近的开口(42)处以洗脱;来首先溶解堵塞,然后洗脱抗炎剂以减轻损伤处的炎症。

[0073] 图11所示为本发明的一个实施方式。图11所示为如同前述的治疗剂释放结构(70),但是具有垂直设置于所述结构(70)的纵向中心线处的屏障材料(52),且较图9A和9B所示相互更接近。此实施方式显示了一种具有如下属性的洗脱通路:该实施方式提供了一部分靠近无屏障的孔的治疗剂化合物,所述治疗剂化合物产生突释,随后超出屏障所包含的大部分的治疗剂化合物进行更长时间的释放。如图11所述的三层屏障极大地延长了治疗剂化合物经过的通路。将屏障移动靠近孔会减少所述治疗剂化合物的突释,从而使得更多的治疗剂化合物在之后的时间内释放。相互较为靠近的屏障导致了屏障之间的治疗剂化合物的量较小,从而有效地形成了两个储器。将它们进一步分开的放置能形成如图9A所示的四储器系统。

[0074] 图12所示为本发明的一个实施方式。图12所示为如同前述的治疗剂释放结构(80),但是具有平行于所述结构(70)的纵向中心线放置的屏障材料(52),且相互靠近放置。该实施方式所示的洗脱通路长于如图9至11所示的洗脱通路。相对于其他结构,在此实施方式中治疗剂化合物释放的时间最长。如前所述,可以分别将屏障靠近或远离孔移动,来调节较早或者较晚释放的治疗剂化合物的量。将屏障进一步分开的放置会改变作为治疗剂储器的涂覆的薄膜(10)的面积尺寸。

[0075] 图13所示为如同前述的治疗剂释放结构(90)的截面图,但是在去除涂覆的薄膜(10)之后通过稠合一部分相反的包覆层(12)来形成屏障(54)。可通过使用本领域已知的各种方法来形成此结构。例如,可以将涂覆的薄膜(10)放置于包含出口(42)的包覆层(12)上。然后例如用激光,来去除所需的涂覆的薄膜(10)的部分。然后,将包覆层(12)施加到治疗剂释放结构(90)的所有边缘并将一包覆层(12)施加到所述结构的顶部,与包覆层(12)相对处有开口(42)。然后将所述结构(90)放置于模头中,所述模头将一部分相反的包覆层(12)压实在一起,使它们稠合形成不可渗透的屏障(54)。除了压力,可以通过向先前去除涂覆的薄

膜(1)的区域施加热或者粘合剂,来增加所述部分的包覆层(12)的稠合。应当理解,可以改变不可渗透的屏障(54)的外形以及尺寸来形成所希望的洗脱通路。

[0076] 实施例

[0077] 实施例1

[0078] 从0.12重量%的电子氟化液油溶液FC-77(3M公司,St Paul市,MN州)中获取如EP 1545642 B1中所述的一种四氟乙烯/全氟甲基乙烯基醚(TFE/PMVE)共聚物。将适当量的地塞米松磷酸钠(密歇根州卡拉马祖的法码&厄普约翰公司(Pharmacia&Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan))加入到所述溶液中以生产0.12重量%的药物溶液。超声以保证所述溶液能完全混合。

[0079] 使用约0.01mm厚、0.8cm宽的膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)薄膜带来制备药物的释放系统。将长度约为8cm的ePTFE薄膜带装载在铝箔平板上,所述薄膜带的两端具有一段粘合剂带。使用一仪表空气压力设置为220KPa的喷枪(Badger标准设置,350型号(邦德空气刷公司(Badger Air Brush Co),Franklin Park市,IL州),对ePTFE薄膜带喷雾涂覆TFE/PMVE以及地塞米松磷酸钠溶液。喷雾涂覆进行2-3分钟,并空气干燥涂层,然后再次涂覆已涂覆的薄膜。持续涂覆直至涂覆到带上的涂覆物质约为1mg每1cm长度。薄膜带的反面保持未涂覆。

[0080] 得到外径为1.50mm、长为3cm的金属管。将一大致无孔复合薄膜的薄层施涂于管上,从一端的顶端延伸出约0.8cm,所述薄层包含一侧为全氟化乙烯氟代乙烯(ethylene fluoroethylene perfluoride)热粘合剂层的膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)。此构型用作心脏起搏导线顶端的模型。将0.8cm宽、2cm长的涂覆的薄膜带的端部连接到管外周,所述薄膜带以药物涂覆侧朝向管子,在其端部用硅酮粘合剂(MED-137,纽思技术公司(NuSil Technology),Carpinteria市,CA州)进行完全固化。固化之后,用刮刀将硅酮粘合剂薄膜铺展在涂覆带的涂覆面上,且所述带以涂覆侧朝向管子缠绕。然后用刮刀将硅酮覆盖所述缠绕的涂覆带的一部分外表面,但是不涂覆邻接被涂覆带缠绕的金属管的开口处宽度约为1mm或者更小的窄条。将所述结构固化过夜。

[0081] 如此制备的结构具有约为2mg的理论药物的负载,并测试以确定药物的释放。将结构放置在含3ml PBS的瓶中,并保持在37摄氏度的孵育器中。在不同的时间点取出3ml的样品,并对瓶子补充新鲜的PBS以保持容量为3ml。在242nm的UV分光光度计下测定药物浓度。如图4所示的图表证明了对于地塞米松磷酸钠药物的延长洗脱时间。

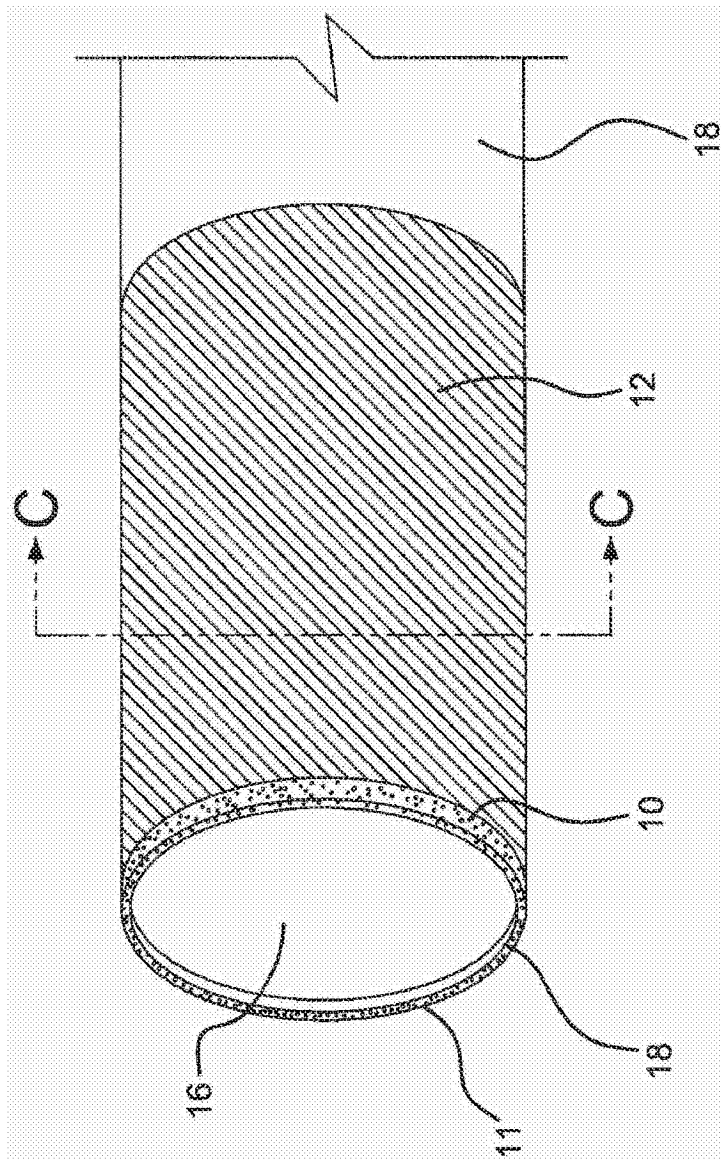


图1

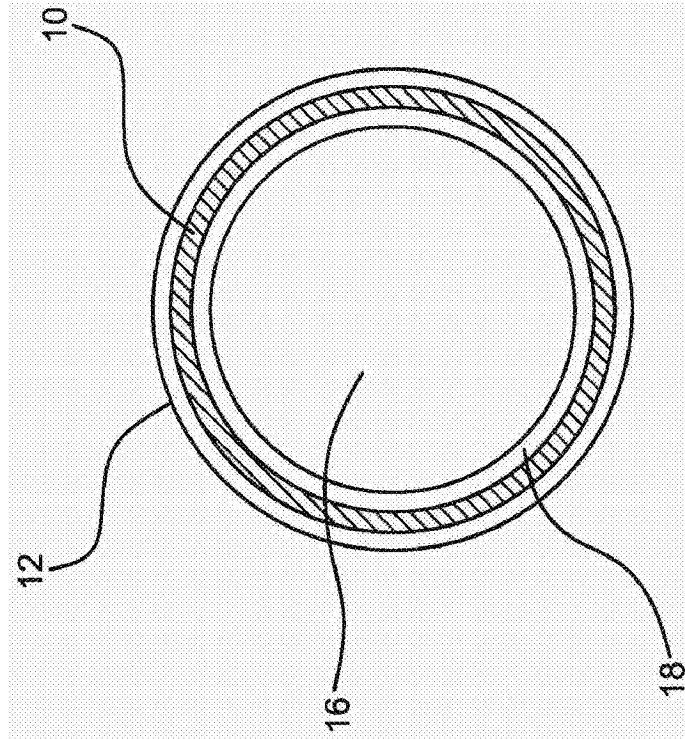


图1A

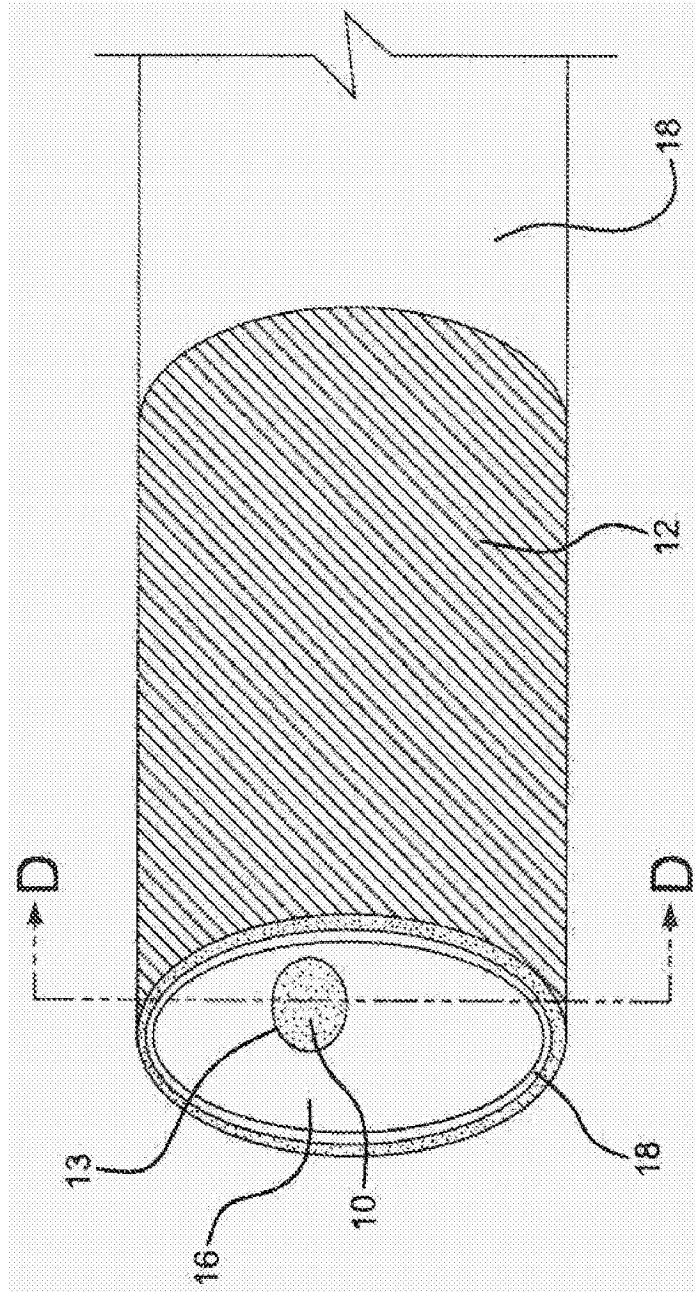


图2

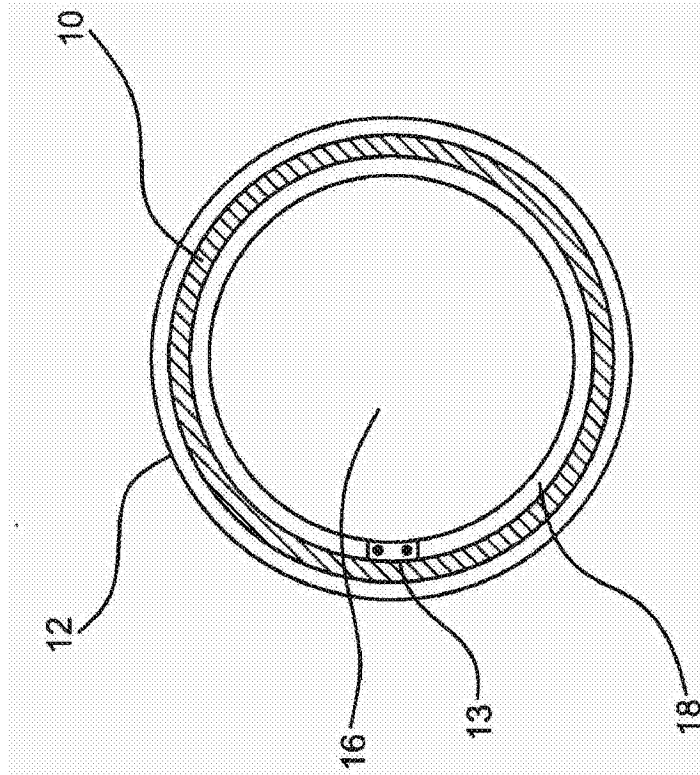


图2A

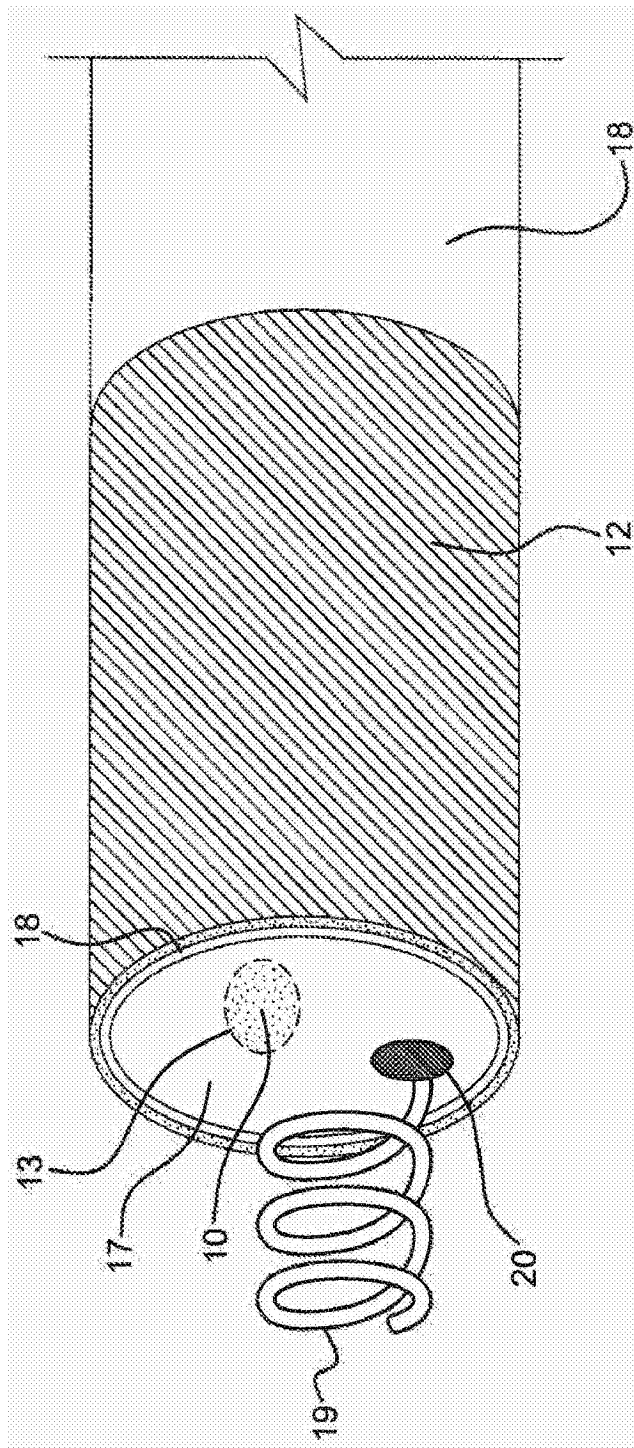


图3

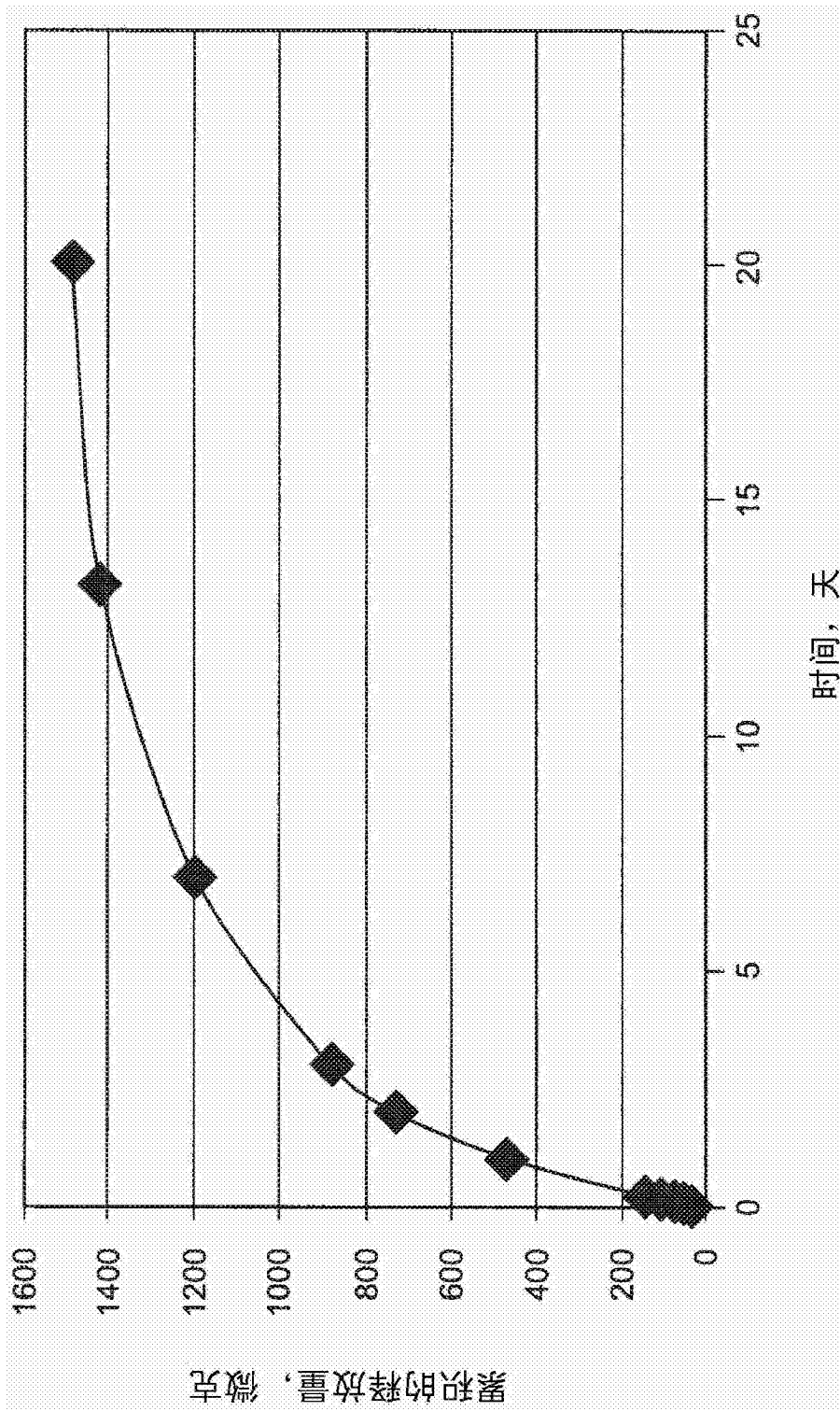


图4

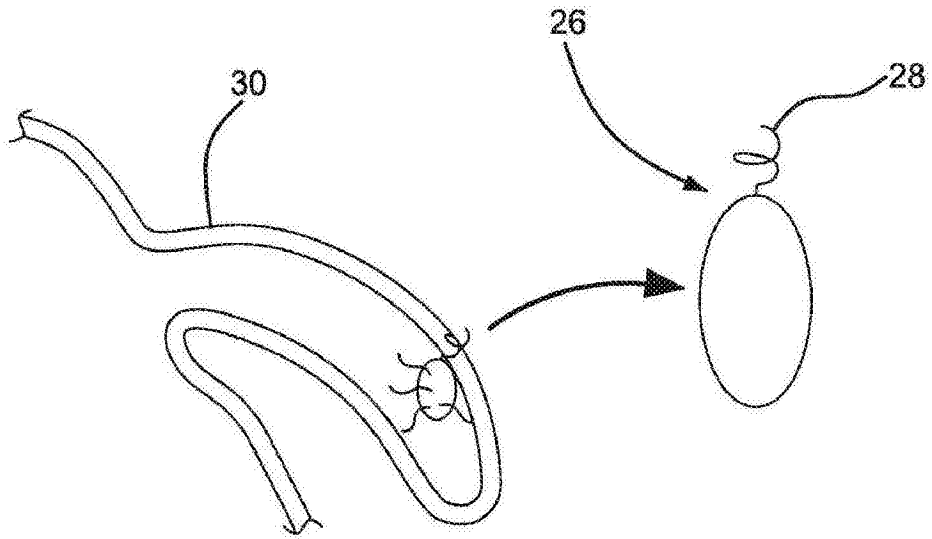


图5

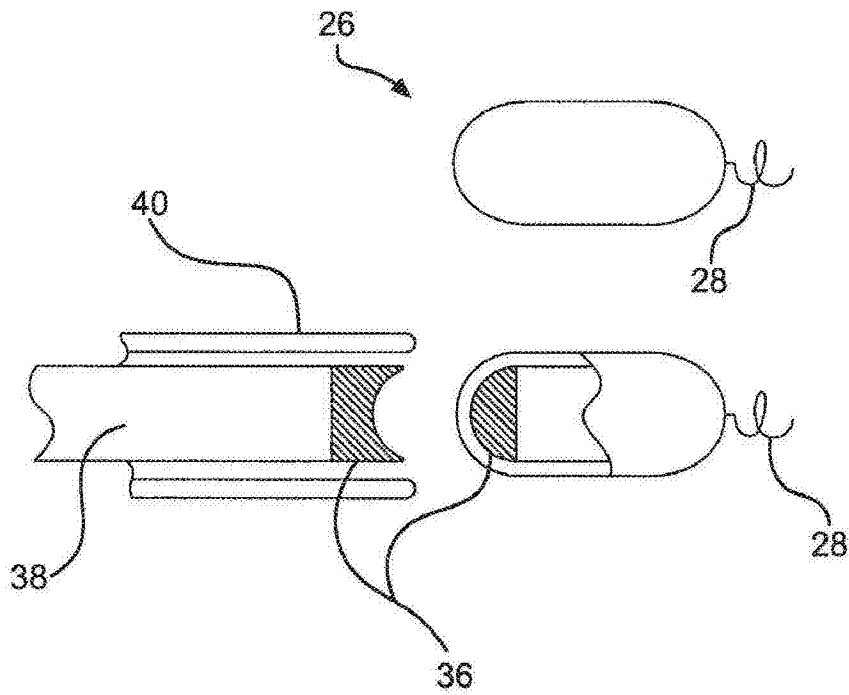


图6

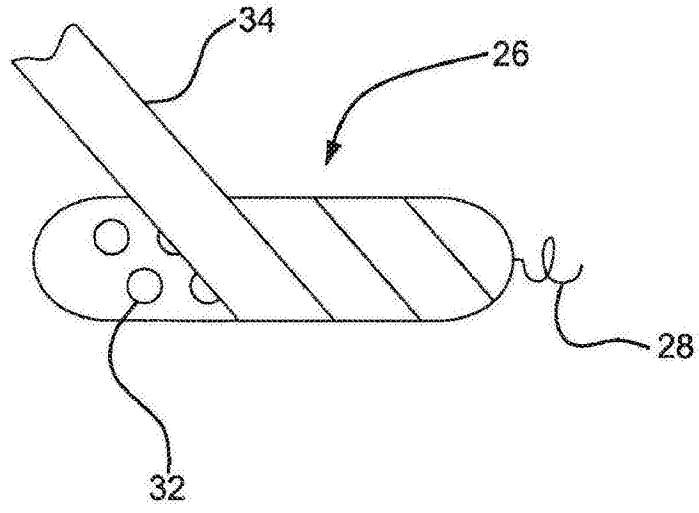


图7

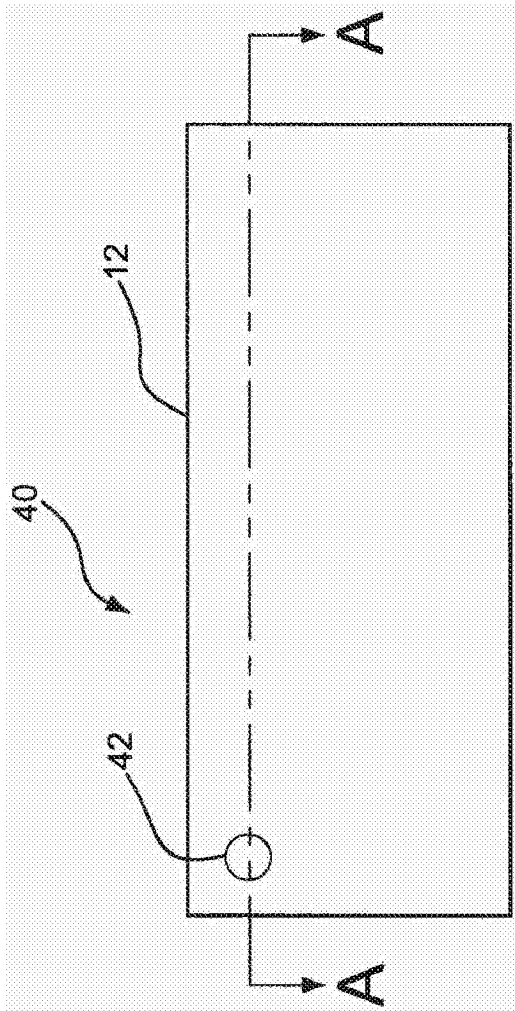


图8A

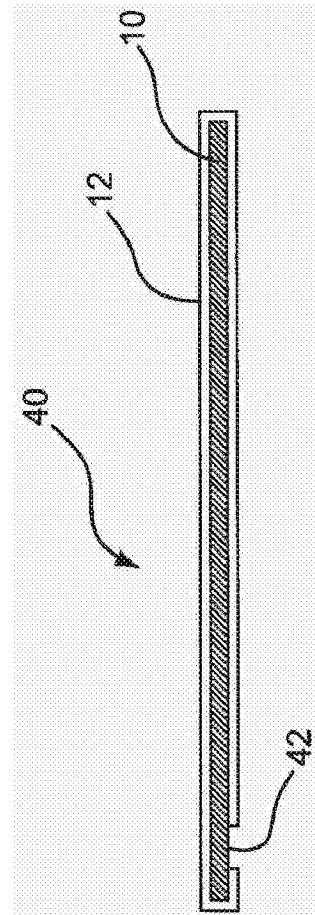


图8B

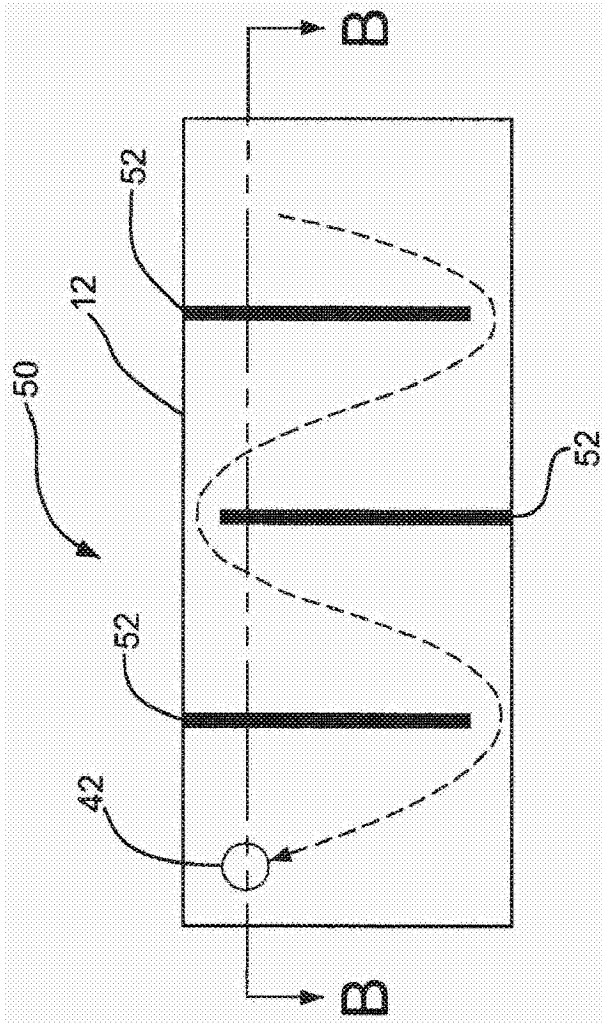


图9A

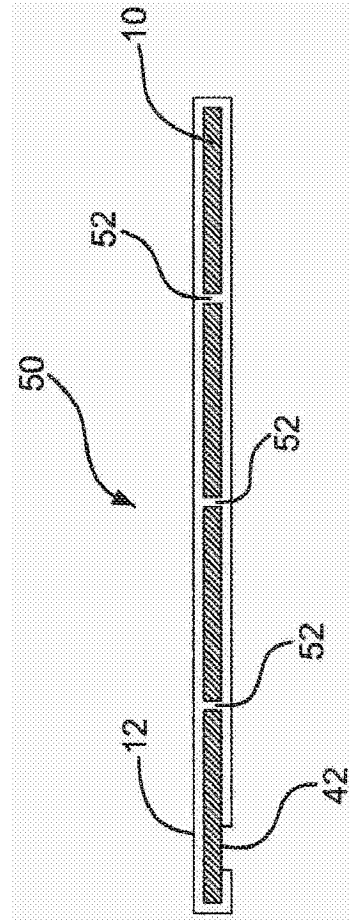


图9B

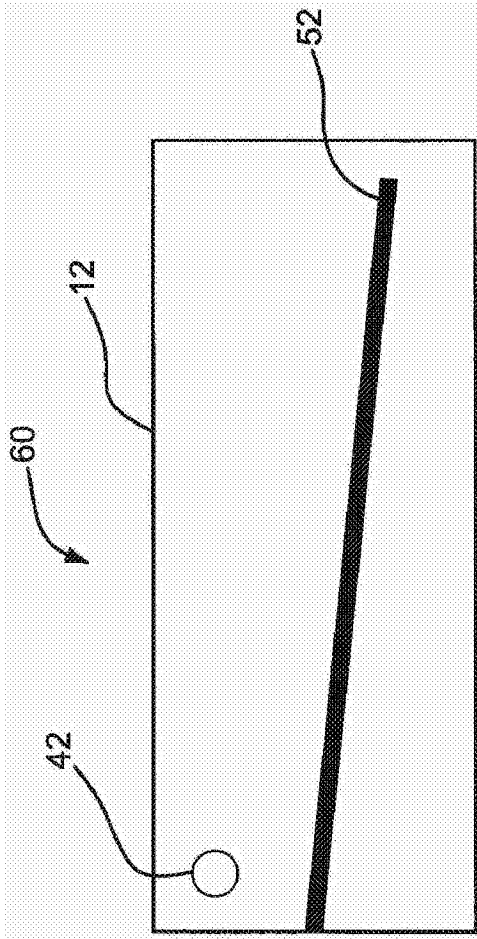


图10

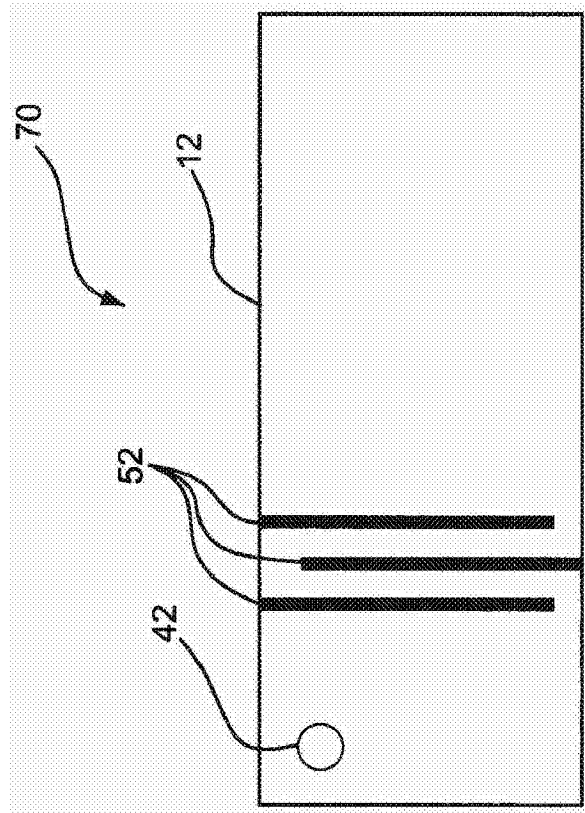


图11

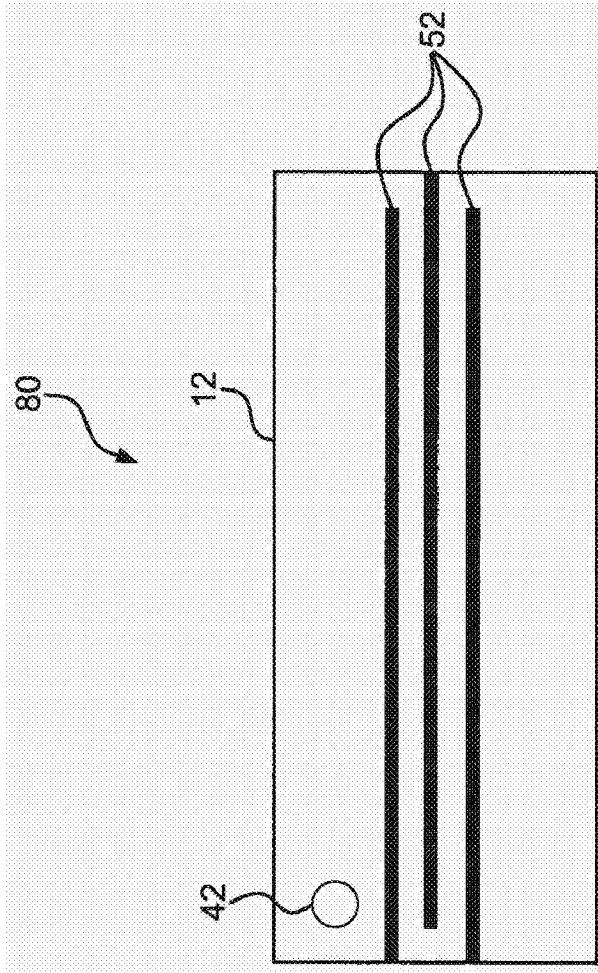


图12

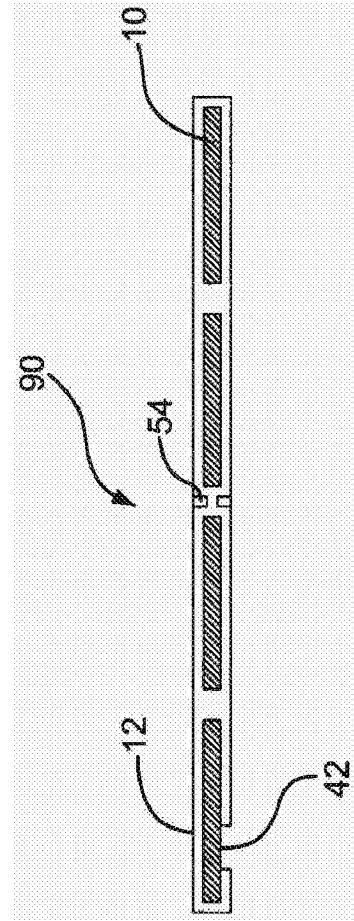


图13