

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61F 2/06

B05D 3/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03822874.2

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1684641A

[22] 申请日 2003.9.26 [21] 申请号 03822874.2

[30] 优先权

[32] 2002.9.26 [33] US [31] 60/413,833

[86] 国际申请 PCT/US2003/030613 2003.9.26

[87] 国际公布 WO2004/028589 英 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.25

[71] 申请人 血管内装置有限公司

地址 美国得克萨斯州

[72] 发明人 胡安·F·格拉纳达

西蒙·M·富尔尼什

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

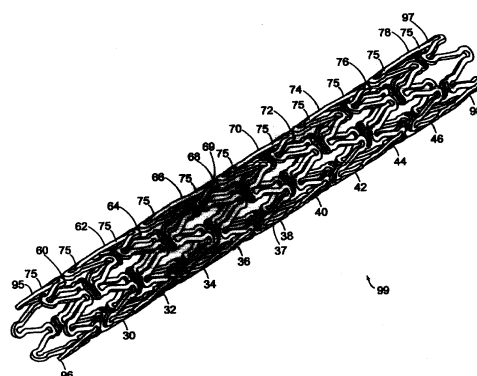
代理人 刘继富 顾晋伟

权利要求书 10 页 说明书 28 页 附图 28 页

[54] 发明名称 用于递送丝裂霉素通过洗脱生物相容可移植医疗器件的装置和方法

[57] 摘要

本发明是用于递送丝裂霉素通过一种洗脱生物相容可移植医疗器件(99)的装置和方法。生物相容药物释放基质包含生物相容药物释放基质和结合在生物相容药物释放基质中的药物(55)。该药物(55)具有抗菌和抗增殖性能并且是与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。该药物(55)最初以较快的速度从生物相容药物释放基质中释放,然后以较慢的速度释放。该药物(55)的释放速度使移植该医疗器件(99)之后,药物(55)的组织水平浓度保持至少两周。本发明提供了一种用于人造血管的涂层,它可以受控的速度洗脱药物(55),从而抑制导致再狭窄的平滑肌细胞增殖。



ISSN 1008-4274

1. 一种用于医疗器件的生物相容药物释放基质，包含：生物相容聚合物基质；和结合在生物相容聚合物基质中的药物；其中所述生物相容聚合物基质与所述药物共溶溶剂中形成溶液，并且溶剂从溶液中蒸发。

2. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述药物具有抗菌性能和抗增殖性能。

3. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述药物是与丝裂霉素家族的含醌烷基化剂相关的类似物。

4. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述药物是丝裂霉素C。

5. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质和药物的重量比为约4-1。

6. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述溶剂选自水、硅烷、四氢呋喃、甲醇、丙酮、乙酸丁酯、环己烷、四氯化碳、醚、氯仿、苯、乙醇、甲苯、二甲基亚砷、石油醚、其他烃和其他有机溶剂。

7. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质包含含有至少一种异氰酸酯的聚乙烯吡咯烷酮。

8. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质包含亲水和疏水聚合物的混合物，选自聚氨酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、羟乙基甲基丙烯酸酯和纤维素酯。

9. 权利要求1的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质包含一种易蚀聚合物。

10. 权利要求9的生物相容药物释放基质，其中所述易蚀聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯和丙交酯、聚酯-酰胺、聚氨酯、聚(乙烯-氨基甲酸酯)、聚(酯-氨基甲酸酯)和聚(醚-聚酯-氨基甲酸酯)、基于氨基酸的聚氨酯、基于聚己内酯的聚氨酯、由聚(琥珀酸丁二酯)多元醇、聚(乙二醇)和4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)合成的聚氨酯、脂肪、碳水化合物和蛋白质化合物。

11. 权利要求 1 的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质包含聚对亚苯基二甲基及其衍生物。

12. 权利要求 1 的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质包含聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯乙酸乙烯酯。

13. 权利要求 12 的生物相容药物释放基质，其中所述聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯乙酸乙烯酯的浓度大致相等。

14. 权利要求 1 的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质包含一种热塑性聚氨酯弹性体。

15. 权利要求 1 的生物相容药物释放基质，其中所述生物相容聚合物基质选自杂合聚合物、复合物和聚合物共混物、丙烯酸酯三元聚合物、三嵌段聚合物、聚乙烯乙酸乙烯酯甲基丙烯酸三嵌段三元聚合物、乙基-乙酸乙烯酯、聚乙基乙酸乙烯酯、聚丁基甲基丙烯酸和聚乙基乙酸乙烯酯共混物、聚氨酯和聚氨酯-聚碳酸酯共混物、硅氧烷-氨基甲酸酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚酯树脂和聚对亚苯基二甲基。

16. 一种用于递送药物到体内脉管系统的处理区域的生物相容可移植医疗器件，包含：具有近端、远端和其间的纵轴的管状体；在管状体近端的近端带，在管状体远端的远端带和近端带与远端带之间的多个中间带；连接所述近端带、多个中间带和远端带以形成管状体的多个连接环的外周排列；和包含涂布在生物相容可移植医疗器件表面上的生物相容药物释放基质的洗脱层，生物相容药物释放基质具有与药物在溶剂中共溶以形成溶液的生物相容聚合物基质，随后溶剂被蒸发，其中药物在移植生物相容可移植医疗器件之后从生物相容药物释放基质中释放，以防止再狭窄。

17. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，进一步包含围绕生物相容可移植医疗器件的支杆的底涂层。

18. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，进一步包含围绕洗脱层的爆发控制层。

19. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容可移植医疗器件是支架。

20. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容可移植医疗器件选自导管、人造血管和静脉内套管。

21. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质包含含有至少一种异氰酸酯的聚乙烯吡咯烷酮。

22. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质包含亲水和疏水聚合物的混合物，选自聚氨酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、羟乙基甲基丙烯酸酯和纤维素酯。

23. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质包含聚对亚苯基二甲基及其衍生物。

24. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质包含聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯乙酸乙烯酯。

25. 权利要求 24 的生物相容可移植医疗器件，其中所述聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯乙酸乙烯酯的浓度大致相等。

26. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质包含一种易蚀聚合物。

27. 权利要求 26 的生物相容可移植医疗器件，其中所述易蚀聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯和丙交酯、聚酯-酰胺、聚氨酯、聚(乙烯-氨基甲酸酯)、聚(酯-氨基甲酸酯)和聚(醚-聚酯-氨基甲酸酯)、基于氨基酸的聚氨酯、基于聚己内酯的聚氨酯、由聚(琥珀酸丁二酯)多元醇、聚(乙二醇)和 4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)合成的聚氨酯、脂肪、碳水化合物和蛋白质化合物。

28. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质包含一种热塑性聚氨酯弹性体。

29. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中在移植生物相容可移植医疗器件后，所述洗脱层以足以保持药物的组织水平浓度为约 0.01 微克/毫升-约 25 微克/毫升周围组织的速度释放药物至少 2 周。

30. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质选自杂合聚合物、复合物和聚合物共混物、丙烯酸酯三元聚合物、三嵌段聚合物、聚乙

烯乙酸乙烯酯甲基丙烯酸三嵌段三元聚合物、乙基-乙酸乙烯酯、聚乙基乙酸乙烯酯、聚丁基甲基丙烯酸和聚乙基乙酸乙烯酯共混物、聚氨酯和聚氨酯-聚碳酸酯共混物、硅氧烷-氨基甲酸酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚酯树脂和聚对亚苯基二甲基。

31. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质和药物通过化学气相沉积方法涂布到生物相容可移植医疗器件上。

32. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述生物相容聚合物基质和药物通过选自以下的方法涂布到生物相容可移植医疗器件上：刷涂、浸涂、喷涂、静电沉积、离子溅射、气相沉积、脉冲化学气相沉积、可控真空超声纳米喷雾沉积、闪蒸和表面聚合、聚合物多层沉积。

33. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述药物具有抗菌性能和抗增殖性能。

34. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述药物是丝裂霉素 C。

35. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述药物是与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。

36. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中总剂量约 10 微克/毫米长度生物相容可移植医疗器件的药物涂布在生物相容可移植医疗器件上。

37. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中总剂量约 0.5 微克-约 50 微克/毫米长度生物相容可移植医疗器件的药物涂布在生物相容可移植医疗器件上。

38. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中所述涂布在生物相容可移植医疗器件表面上的生物相容药物释放基质的厚度介于约 5 微米-约 120 微米。

39. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中在移植生物相容可移植医疗器件后的最初若干天内，约 10%-约 60%的药物初始剂量被递送到脉管系统。

40. 权利要求 16 的生物相容可移植医疗器件，其中最初药物以较快的速度从生物相容聚合物基质中释放，然后以较慢的速度释放药物。

41. 一种抑制平滑肌细胞生长从而抑制再狭窄的方法，包括：提供生物相容可移植医疗器件；制备生物相容聚合物基质；将生物相容聚合物基质和药物共溶在溶剂中形成生物相容药物释放基质；将生物相容药物释放基质涂布到生物相容可移植医疗器

件上以在生物相容可移植医疗器件上形成生物相容药物释放基质的洗脱层；使溶剂蒸发；和移植生物相容可移植医疗器件进入体内脉管系统。

42. 权利要求 41 的方法，进一步包括将生物相容可移植医疗器件结合到气囊导管的气囊上。

43. 权利要求 41 的方法，进一步包括将具有与气囊导管的气囊结合的生物相容可移植医疗器件的气囊导管递送到脉管系统中。

44. 权利要求 41 的方法，进一步包括将气囊导管的气囊膨胀以增加与气囊导管的气囊结合的生物相容可移植医疗器件的直径。

45. 权利要求 41 的方法，其中所述药物具有抗菌性能和抗增殖性能。

46. 权利要求 41 的方法，其中所述药物是与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。

47. 权利要求 41 的方法，其中所述药物是丝裂霉素 C。

48. 权利要求 41 的方法，其中所述生物相容聚合物基质包含含有至少一种异氰酸酯的聚乙烯吡咯烷酮。

49. 权利要求 41 的方法，其中所述生物相容聚合物基质包含亲水和疏水聚合物的混合物，选自聚氨酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、羟乙基甲基丙烯酸酯和纤维素酯。

50. 权利要求 41 的方法，其中所述生物相容聚合物基质包含一种易蚀聚合物。

51. 权利要求 41 的方法，其中所述易蚀聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯和丙交酯、聚酯-酰胺、聚氨酯、聚(乙烯-氨基甲酸酯)、聚(酯-氨基甲酸酯)和聚(醚-聚酯-氨基甲酸酯)、基于氨基酸的聚氨酯、基于聚己内酯的聚氨酯、由聚(琥珀酸丁二酯)多元醇、聚(乙二醇)和 4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)合成的聚氨酯、脂肪、碳水化合物和蛋白质化合物。

52. 权利要求 41 的方法，其中所述生物相容聚合物基质包含聚对亚苯基二甲基及其衍生物。

53. 权利要求 41 的方法，其中所述生物相容聚合物基质包含聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯乙酸乙烯酯。

54. 权利要求 41 的方法, 其中所述聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯乙酸乙烯酯的浓度大致相等。

55. 权利要求 41 的方法, 其中所述生物相容聚合物基质包含一种热塑性聚氨酯弹性体。

56. 权利要求 41 的方法, 进一步包括在移植生物相容可移植医疗器件后, 以足以保持药物的组织水平浓度为约 0.01 微克/毫升-约 25 微克/毫升周围组织的速度释放药物至少 2 周。

57. 权利要求 41 的方法, 其中所述生物相容聚合物基质选自杂合聚合物、复合物和聚合物共混物、丙烯酸酯三元聚合物、三嵌段聚合物、聚乙烯乙酸乙烯酯甲基丙烯酸三嵌段三元聚合物、乙基-乙酸乙烯酯、聚乙基乙酸乙烯酯、聚丁基甲基丙烯酸和聚乙基乙酸乙烯酯共混物、聚氨酯和聚氨酯-聚碳酸酯共混物、硅氧烷-氨基甲酸酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚酯树脂和聚对亚苯基二甲基。

58. 权利要求 41 的方法, 其中所述生物相容聚合物基质和药物的重量比为约 4-1。

59. 权利要求 41 的方法, 其中所述溶剂选自水、硅烷、四氢呋喃、甲醇、丙酮、乙酸丁酯、环己烷、四氯化碳、醚、氯仿、苯、乙醇、甲苯、二甲基亚砷、石油醚、其他烃和其他有机溶剂。

60. 权利要求 41 的方法, 其中所述生物相容可移植医疗器件是支架。

61. 权利要求 41 的方法, 其中所述生物相容可移植医疗器件选自导管、人造血管和静脉内套管。

62. 权利要求 41 的方法, 其中通过化学气相沉积方法将所述溶液沉积到生物相容可移植医疗器件上。

63. 权利要求 41 的方法, 其中所述生物相容聚合物基质和药物通过选自以下的方法涂布到生物相容可移植医疗器件上: 刷涂、浸涂、喷涂、静电沉积、离子溅射、气相沉积、脉冲化学气相沉积、可控真空超声纳米喷雾沉积、闪蒸和表面聚合、聚合物多层沉积。

64. 权利要求 41 的方法, 进一步包括将底涂层涂布到生物相容可移植医疗器件上。

65. 权利要求 41 的方法, 进一步包括将爆发控制层涂布到洗脱层上。

66. 权利要求 41 的方法, 进一步包括将总剂量约 10 微克/毫米长度生物相容可移植医疗器件的药物涂布在生物相容可移植医疗器件上。

67. 权利要求 41 的方法, 进一步包括将总剂量约 0.5 微克-约 50 微克/毫米长度生物相容可移植医疗器件的药物涂布在生物相容可移植医疗器件上。

68. 权利要求 41 的方法, 进一步包括在生物相容可移植医疗器件表面上涂布厚度为约 5 微米-约 120 微米的生物相容药物释放基质。

69. 权利要求 41 的方法, 进一步包括在移植生物相容可移植医疗器件后的最初若干天内, 将初始剂量约 10%-约 60% 的药物递送到脉管系统。

70. 权利要求 41 的方法, 进一步包括以比药物初始剂量慢的速度递送至少一部分残余药物。

71. 一种在支架移植后抑制平滑肌细胞增殖的方法, 包括: 提供一种支架; 制备一种生物相容聚合物基质; 将所述生物相容聚合物基质和药物共溶在溶剂中以形成溶液; 将所述溶液涂布到支架上以在生物相容可移植医疗器件上形成生物相容药物释放基质的洗脱层; 使溶剂蒸发; 将支架结合到气囊导管的气囊上; 将支架结合到气囊导管的气囊上的气囊导管递送到身体的脉管系统中的处理位点; 和将气囊导管的气囊膨胀以增大支架的直径, 从而移植支架。

72. 权利要求 71 的方法, 进一步包括使气囊收缩并且将带有气囊的气囊导管从体内移出。

73. 权利要求 71 的方法, 其中所述药物是丝裂霉素 C。

74. 权利要求 71 的方法, 其中所述药物是与丝裂霉素家族的含醌烷基化剂相关的类似物。

75. 权利要求 71 的方法, 其中所述溶剂选自水、硅烷、四氢呋喃、甲醇、丙酮、乙酸丁酯、环己烷、四氯化碳、醚、氯仿、苯、乙醇、甲苯、二甲基亚砷、石油醚、其他烃和其他有机溶剂。

76. 权利要求 71 的方法, 进一步包括通过化学气相沉积方法将所述溶液沉积到生物相容可移植医疗器件上。

77. 权利要求 71 的方法, 进一步包括在移植支架后的最初若干天内, 将初始剂量约 10%-约 60% 的药物递送到脉管系统。

78. 一种用于医疗器件的生物相容药物释放基质, 包括: 生物相容药物洗脱基质; 和结合在生物相容药物洗脱基质中的药物, 其中所述药物是与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。

79. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述药物是丝裂霉素 C。

80. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中在移植医疗器件后, 所述生物相容药物洗脱基质以足以保持药物的组织水平浓度为约 0.01 微克/毫升-约 25 微克/毫升周围组织的速度释放药物至少 2 周。

81. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述生物相容药物洗脱基质的药物浓度为约 0.1 微克-约 101 微克/毫米长度医疗器件。

82. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述生物相容药物洗脱基质的药物浓度为约 $0.02 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ -约 $2.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 医疗器件表面积。

83. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述医疗器件用总剂量约 10 微克/毫米长度医疗器件的药物涂布。

84. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述医疗器件用总剂量约 0.5 微克-约 50 微克/毫米长度医疗器件的药物涂布。

85. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中在移植医疗器件后的最初若干天内, 初始剂量约 10%-约 60% 的药物被递送到组织中。

86. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中以比药物初始剂量慢的速度递送至少一部分残余药物。

87. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 进一步包括爆发控制层以减小药物从生物相容药物释放基质中的扩散速度。

88. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中丝裂霉素 C 以受控的速度从生物相容药物释放基质中洗脱。

89. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述生物相容药物释放基质结合在人造血管中。

90. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述生物相容药物释放基质包含涂布在人造血管表面上的涂层。

91. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述生物相容药物释放基质包含覆盖人造血管的膜。

92. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述生物相容药物释放基质与药物共溶在溶剂中形成溶液, 并且所述溶剂从溶液中蒸发。

93. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 进一步包括含有至少一种异氰酸酯的聚乙烯吡咯烷酮。

94. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 进一步包括一种易蚀聚合物。

95. 权利要求 78 的生物相容药物释放基质, 其中所述易蚀聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯和丙交酯、聚酯-酰胺、聚氨酯、聚(乙烯-氨基甲酸酯)、聚(酯-氨基甲酸酯)和聚(醚-聚酯-氨基甲酸酯)、基于氨基酸的聚氨酯、基于聚己内酯的聚氨酯、由聚(琥珀酸丁二酯)多元醇、聚(乙二醇)和 4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)合成的聚氨酯、脂肪、碳水化合物和蛋白质化合物。

96. 一种抑制再狭窄的方法, 包括: 提供一种医疗器件; 将生物相容药物洗脱基质涂布到医疗器件上, 所述生物相容药物洗脱基质包含结合有与丝裂霉素家族的含醌烷基化剂相关的类似物的生物相容聚合物基质; 和将生物相容可移植医疗器件移植进入血管中以洗脱与丝裂霉素家族的含醌烷基化剂相关的类似物。

97. 权利要求 96 的方法, 进一步包括将底涂层涂布到医疗器件上。

98. 权利要求 96 的方法, 进一步包括将爆发控制层涂布到生物相容药物洗脱基质上。

99. 权利要求 96 的方法, 进一步包括用总剂量约 10 微克/毫米长度医疗器件的药物涂布医疗器件。

100. 权利要求 96 的方法, 进一步包括用总剂量约 0.1 微克-约 100 微克/毫米长度医疗器件的药物涂布医疗器件。

101. 权利要求 96 的方法, 进一步包括在医疗器件表面上涂布厚度约 5 微米-约 120 微米的生物相容药物释放基质。

102. 权利要求 96 的方法, 进一步包括在移植医疗器件后的最初若干天内, 初始剂量约 10%-约 60% 的药物被递送到组织中。

103. 权利要求 96 的方法, 进一步包括以比药物初始剂量慢的速度递送至少一部分残余药物。

104. 权利要求 96 的方法, 进一步包括在移植医疗器件后, 以足以保持药物的组织水平浓度为约 0.01 微克/毫升-约 25 微克/毫升周围组织的速度释放药物至少 2 周。

用于递送丝裂霉素通过洗脱生物相容可移植
医疗器件的装置和方法

5 相关申请

本申请要求美国临时申请系列号 60/413,833（2002 年 9 月 26 日提交）的权益，其全部内容在此引入作为参考。

发明领域

10 本发明涉及一种医疗器件，更具体地涉及用于递送丝裂霉素通过洗脱生物相容可移植医疗器件的装置和方法。

背景技术

冠心病(CAD)是西方国家中导致死亡的一种主要疾病。在美国伊利诺斯州，每年
15 有超过 1300 万人诊断出患有冠心病。自从 19 世纪 70 年代末引入以来，经皮腔内血管成形术(PTCA)，也称之为气囊血管成形术逐渐成为主流，因为它相对于冠状动脉旁路移植术(CABG)侵入性更小。PTCA 的缺点是高比例的再狭窄，其中脉管系统在血管再形成处理之后的 6 个月内再缩窄到原始尺寸的 50%以下。再狭窄是由血管平滑肌细胞的活化和生长造成的，它使得血管更容易完全堵塞。研究表明在 PTCA 处理之
20 后的 6 个月内大约有 25-45%的患者会产生再狭窄。

冠状动脉支架(stent)可以通过降低气囊血管成形术之后的血管回弹而降低再狭窄的比例，一种支架是网状的管形器件，装配有当置于血管中时能够撑开堵塞动脉的弹簧，使用一种特定的递送装置如气囊导管用于血管成形术操作。该支架作为一种永久性支架用于重新加宽的血管，支架是经皮的非外科手术处理，它通过实现较大的最终
25 腔面积而降低了 PTCA 的再狭窄比例。迄今为止，该支架已经降低了冠状动脉再成形术之后急性闭合的可能性。

在移植支架之后，在脉管系统中立即进行的愈合过程导致支架中以及周围的细胞和物质的过度生长，增加了重新发生堵塞的可能性。该愈合过程导致新内膜

(neointima) 形成，这是由血管平滑肌细胞的活化引发的，接着是与由平滑肌细胞引起的随后的丰富胞外基质的形成一起迁移和增殖。随着平滑肌细胞在支架上以及附近的生长，脉管系统再缩窄和再狭窄继续进行。抑制平滑肌细胞增殖可能会防止随后在脉管系统中堵塞的发展，因为通过脉管系统的通道直径由于平滑肌细胞增殖而减小。

在现有技术中已经使用了若干种治疗剂来与支架结合以抑制再狭窄。美国专利 6,569, 195 (Yang 等) 公开了一种具有聚合物涂层以受控释放所包含的活性剂的支架。Yang 等人的涂层包括具有第一、高释放速度的第一共聚物和具有第二、相对于第一释放速度较低的释放速度的第二共聚物的共混物。美国专利 6,171, 609 (Kunz) 公开了一种血管平滑肌细胞的治疗抑制剂。Kunz 的装置采用了一种细胞骨架抑制剂和一定量的细胞生长抑制治疗剂来抑制再狭窄或减少再狭窄。

美国专利 6, 344, 035 (Chudzik 等) 公开了一种用于医疗器件的涂料组合物，以改善器件在体内释放生物活性剂的能力。该涂料组合物包括生物活性剂和第一聚合物组分如聚甲基丙烯酸丁酯和第二聚合物组分如聚(乙烯-共聚-乙酸乙烯酯)的混合物。Chudzik 等人的装置需要第一聚合物组分如聚甲基丙烯酸丁酯和第二聚合物组分如聚(乙烯-共聚-乙酸乙烯酯)的混合物，此外，Chudzik 等人的装置受限于滴定生物活性剂的释放速度的能力。

美国专利 5,788, 979 (Alt 等) 公开了一种生物可降解涂层，具有应用于生物相容材料的抑制能力。Alt 等人的装置包含一种含有抗凝血药物的涂料，其中该涂料以基本连续的上涂层粘附涂布在生物相容材料的表面，根据该涂料表现出抑制作用的时间选择配方、图案和厚度。在生物可降解涂层的聚合物在血管中破裂之后 Alt 等人的涂层表现出由活化的细胞引发严重的血管炎症的趋势。

现有技术在抑制再狭窄方面是无效的，并且使患者面临不希望的健康风险。现有技术局限于特定聚合物组分的混合物，并且不能提供足够的药物洗脱控制以对付损伤。此外，现有技术已经表现出在聚合物在血管中破裂之后由活化的细胞引发严重的

血管炎症的趋势。因此本领域中仍然需要一种在递送生物相容可移植医疗器件后处理患病血管的局部区域的方法，它可以控制药物的洗脱并且不会伤害患者。

发明内容

- 5 一种用于医疗器件的生物相容药物释放基质，包含生物相容聚合物基质和结合在生物相容聚合物基质中的药物，其中所述生物相容聚合物基质与药物共溶在溶剂中形成溶液，并且溶剂从溶液中蒸发。

一种用于递送药物到体内脉管系统的处理区域的生物相容可移植医疗器件，包
含：具有近端、远端和其间的纵轴的管状体；在管状体近端的一个近端带(proximal end
10 band)，在管状体远端的一个远端带(distal end band)和近端带与远端带之间的多个中间带；连接所述近端带、多个中间带和远端带以形成管状体的多个环的外围排列(circumferential rows of links)；和包含涂布在生物相容可移植医疗器件表面上的生物相容药物释放基质的洗脱层，生物相容药物释放基质具有与药物在溶剂中共溶以形成溶液的生物相容聚合物基质，随后溶剂被蒸发，其中药物在移植生物相容可移植医疗
15 器件之后从生物相容药物释放基质中释放，以防止再狭窄。

一种抑制平滑肌细胞的生长以抑制再狭窄的方法，包括：提供一种生物相容可移植医疗器件；制备一种生物相容聚合物基质；将所述生物相容聚合物基质和药物共溶
在溶剂中以形成一种生物相容药物释放基质；将所述生物相容药物释放基质涂布到生物相容可移植医疗器件上以在生物相容可移植医疗器件上形成生物相容药物释放基
20 质的洗脱层；使溶剂蒸发；和将生物相容可移植医疗器件移植进入身体的脉管系统中。

一种在支架移植后抑制平滑肌细胞增殖的方法，包括：提供一种支架；制备一种生物相容聚合物基质；将所述生物相容聚合物基质和药物共溶在溶剂中以形成溶液；
将所述溶液涂布到支架上以在生物相容可移植医疗器件上形成生物相容药物释放基
质的洗脱层；使溶剂蒸发；将支架结合到气囊导管的气囊上；将支架结合到气囊导管
25 的气囊上的气囊导管递送到身体的脉管系统中的处理位点；和将气囊导管的气囊充气以增大支架的直径，从而移植支架。

一种用于医疗器件的生物相容药物释放基质,包含一种生物相容药物洗脱基质和结合在生物相容药物洗脱基质中的药物,其中所述药物是与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。

一种抑制再狭窄的方法,包括:提供一种医疗器件;将生物相容药物洗脱基质涂布到医疗器件上,所述生物相容药物洗脱基质包含结合有与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物的生物相容聚合物基质;和将生物相容可移植医疗器件移植进入血管中以洗脱与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。

该药物具有抗菌性能和抗增殖性能。该药物是一种与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。优选的药物是丝裂霉素 C。所述生物相容药物释放基质以足以在移植医疗器件之后保持药物的组织水平浓度至少两周的速度释放药物,浓度为周边组织的约 0.01 微克/毫升-约 25 微克/毫升。生物相容药物释放基质可以结合在人造血管中,作为人造血管的表面涂层涂布,或包含覆盖人造血管的膜。

本发明是用于递送丝裂霉素通过洗脱生物相容可移植医疗器件的装置和方法。丝裂霉素 C 可以抑制平滑肌细胞在厌氧(低氧)环境中的增殖。本发明提供了一种在递送生物相容可移植医疗器件后治疗患病血管局部区域的有效方法,它提供了一种以受控的速度洗脱丝裂霉素 C 的涂层,以抑制导致再狭窄的平滑肌细胞增殖,该方法可以可靠地连续处理局部区域一定时间,并且不会不利地影响处理区域附近的健康组织。

附图说明

本发明将参照附图进行进一步的解释,其中在整个附图中相同的结构用相同的数字表示。附图尺寸不必是成比例的,重点在于说明本发明的原理。

图 1 是本发明能够抑制再狭窄的生物相容可移植医疗器件的透视图。

图 2 是本发明生物相容可移植医疗器件的远端的放大局部透视图。

图 3 是本发明生物相容可移植医疗器件的放大图,表明由多个环连接的相邻的外围带。

图 4 是本发明生物相容可移植医疗器件的部分平面图。

图 5 是本发明生物相容可移植医疗器件的侧平面图。

图 6 是本发明生物相容可移植医疗器件远端的放大侧视图, 有多个外围带和多个外围环。

图 7 是本发明生物相容可移植医疗器件弯曲结构的侧平面图。

图 8 是本发明生物相容可移植医疗器件的前视透视图, 从生物相容可移植医疗器件的远端选取。

图 9 是本发明生物相容可移植医疗器件的正视图, 从生物相容可移植医疗器件的远端选取。

图 10 是本发明生物相容可移植医疗器件的绳的截面图, 具有由第一涂层、第二涂层和第三涂层围绕的支杆(strut)。

图 11 是本发明生物相容可移植医疗器件的绳的截面图, 具有由第一均匀涂层和第二均匀涂层围绕的支杆。

图 12 是本发明生物相容可移植医疗器件的绳的截面图, 具有由单独均匀涂层围绕的支杆。

图 13 是本发明生物相容可移植医疗器件的绳的截面图, 具有由单独非均匀涂层围绕的支杆。

图 14 是丝裂霉素 C 的化学结构。

图 15 是本发明生物相容可移植医疗器件的透视图, 具有覆盖部分生物相容可移植医疗器件的膜。

图 16 是本发明生物相容可移植医疗器件的透视图, 具有覆盖部分生物相容可移植医疗器件的膜, 并显示出生物相容可移植医疗器件的被覆盖部分。

图 17 是本发明生物相容可移植医疗器件的正视图, 具有覆盖生物相容可移植医疗器件的膜。

图 18 是本发明生物相容可移植医疗器件结合在气囊导管的气囊上的侧平面图。

图 19 是本发明生物相容可移植医疗器件和气囊导管的部分截面透视图。

图 20 是体内血管内壁和围绕气囊导管的本发明生物相容可移植医疗器件的截面图, 其中气囊导管的气囊未充气。

图 21 是本发明生物相容可移植医疗器件膨胀结构的侧平面图，其中气囊导管的气囊充气。

图 22 是气囊导管和本发明生物相容可移植医疗器件膨胀结构的部分截面透视图。

5 图 23 是本发明生物相容可移植医疗器件结合在体内血管内壁上的截面图。

图 24 是本发明生物相容可移植医疗器件膨胀结构和气囊导管的气囊排气的侧平面图。

图 25 是本发明生物相容可移植医疗器件的绳结合血管壁的截面图，表示出血管壁的有效处理区域。

10 图 26 是体内血管壁的有效处理区域的截面图，其中本发明生物相容可移植医疗器件膨胀结构结合在血管壁上。

图 27 是丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表示出丝裂霉素 C 作为时间的函数从本发明生物相容可移植医疗器件的涂层中的释放。

15 图 28 是丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表示出药物的一个高爆发剂量(约 60%)，然后是药物的缓慢释放(约 8 周)。

图 29 是丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表示出药物的一个低爆发剂量(约 20%)，然后是药物的缓慢释放(约 8 周)。

图 30 是丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表示出药物的一个高爆发剂量(约 60%)，然后是药物的快速释放(约 3 周)。

20 图 31 是丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表示出药物的一个低爆发剂量(约 20%)，然后是药物的快速释放(约 3 周)。

图 32 是表示丝裂霉素 C 在 13 mm 支架中的总剂量估计的表，损失系数为 1%-100%。

图 33 是表示从聚合物支架涂层释放丝裂霉素 C 递送直至 40 天的图。

25 尽管上述附图表示了本发明的优选实施方案，但是本发明的其他实施方案也是可以预料的，如在下述讨论中所明确。本说明书提供了本发明的示例性实施方案，但并不

非仅限于此。许多其他修改和实施方案对于本领域技术人员而言是可以预料的，它们也包括在本发明的范围以及原则内。

具体实施方式

5 一种包括生物相容药物释放基质的用于生物相容可移植医疗器件的装置大致描述于图 1 中。在本发明的一个优选实施方案中，该生物相容可移植医疗器件 99 是一种支架。本发明可以采用本领域中公知的支架，包括但不限于描述在受让人共同未决的专利申请系列号 09/624,812 和 10/410,950 中的支架，其全部内容在此引入作为参考。

在本发明的另一个实施方案中，生物相容可移植医疗器件 99 是一种导管、人造
10 血管、静脉内套管或类似器件。生物相容可移植医疗器件 99 具有管状体，包含多个外周带(circumferential bands)37 和多个连接环的外周排列 69，连接环连接多个外周带 37。外周排列的连接环连接相邻的外周带。生物相容可移植医疗器件 99 包含位于近端 97 的近端带 98，位于远端 95 的远端带 96 和位于近端带 98 与远端带 96 之间的至少一个中间带。在本发明图 1 所示的实施方案中，生物相容可移植医疗器件 99 包含
15 近端带 98、远端带 96 和中间外周带 30、32、34、36、38、40、42、44 和 46。外周带 37 的数目、连接环的外周排列 69 的数目、生物相容可移植医疗器件 99 的长度和生物相容可移植医疗器件 99 的直径根据生物相容可移植医疗器件 99 的应用而变化。多个外周带 37 首尾相连轴向排列，从生物相容可移植医疗器件 99 的近端 97 向生物相容可移植医疗器件 99 的远端 95 延伸。每组外周带 37 均由连续的绳(strand) 75
20 组成，如图 1 所示形成之字形图案。多个连接环的外周排列 69 连接相邻的外周带。在本发明图 1 所示的实施方案中，连接环的外周排列 60、62、64、66、68、70、72、74、76 和 78 连接相邻的外周带。例如，连接环的外周排列 64 连接中间外周带 32 和 34。

图 2 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的远端 95 的放大部分图。图 2 说明
25 生物相容可移植医疗器件 99 的管状形状。图 2 表示连接环的外周排列 60 连接远端带 96 和中间带 30。此外，连接环的外周排列 62 连接相邻的中间带 30 和 32。

图 3 表示部分相邻的外周带 30、32 和来自连接环的外周排列 62 的连接环 35，其中连接环 35 将中间带 30 连接到中间带 32 上。用于中间外周带 30 的部分绳 75 包含环 65，环 65 进一步包含两个腿(leg)71 和 73，腿 71 和 73 交叉形成弯头(bend)77 和与弯头 77 相对的缝隙 79。在连续图案中，环 105 由腿 73 和腿 93 形成，以形成弯头 107 和与弯头 107 相对的缝隙 109。以类似方式，用于相邻外周带 36 的部分绳 75 包含环 85，环 85 进一步包含腿 81 和腿 83。腿 81 和腿 83 交叉形成弯头 87 和与弯头 87 相对的缝隙 89。在外周带 32 的环 101 包含腿 83 和腿 103，腿 83 和腿 103 交叉形成弯头 117 和与弯头 117 相对的缝隙 111。用于每个外周带 37 的每根绳 75 包含多个环，其中每个外周相邻的环共享一个公用的腿。

如图 3 所示，外周带 30 和 32 在外周由交替的弯头和缝隙形成。例如外周带 30 的边缘 120(在图 3 中以破折线表示)部分地由弯头 77 和缝隙 109 形成。类似地，外周带 32 的边缘 122 (在图 3 中以破折线表示) 部分地由弯头 87 和缝隙 111 形成。在多个外周带 37 的每个中，弯头在纵向上与缝隙相对。例如，对于外周带 30，弯头 77 在纵向上与缝隙 79 相对，而弯头 107 在纵向上与缝隙 109 相对。相邻外周带纵向定位以使形成一个外周带边缘的弯头对准形成相邻外周带相对边缘的弯头。例如，外周带 30 的弯头 77 与外周带 32 的弯头 87 相邻。

多个连接环的外周排列 69 连接多个外周带 37。在本发明的一个优选实施方案中，来自多个连接环的外周排列 69 的每个单独的连接环由两个相对取向的曲线形成，该曲线连接以形成一个连接环。在本发明的一个优选实施方案中，两个相对取向的曲线形成一个 S 形连接环。在本发明的另一个实施方案中，两个相对取向的曲线形成一个弧形连接环。如图 3 所示，将外周带 30 的弯头 77 连接到外周带 32 的弯头 87 的连接环 35 包含一条较低的曲线 124 和一条较高的曲线 125。当从弯头 77 观察连接环 35 时， 较低的曲线 124 以向下的方向延伸，而较高的曲线 125 以向上的方向延伸。本领域技术人员将会认识到这两个相对取向的曲线 可以形成许多形状的连接环，并且都在本发明的原则和范围内。

在如图 3 所示本发明的一个优选实施方案中，弯头 77、87、107 和 117 的辐射角度都大于约 180 度。在本发明的另一个实施方案中，弯头 77、87、107 和 117 的辐

射角度都小于约 180 度。弯头 77、87、107 和 117 的形状为部分环状，并且连接环的腿。例如，弯头 77 连接环 65 的腿 71 和 73。在每个弯头和相邻腿之间产生狭窄部分。例如，狭窄部分 84 分别形成在弯头 77 和相邻腿 71 和 73 之间。本领域技术人员将会认识到弯头可以本领域已知的任何角度辐射，并且都在本发明的原则和范围内。

5 图 4 本发明生物相容可移植医疗器件 99 的管状体的平面图。远端弯头 96 和外周中间带 30、32、34、36、38、40 和 42 以重复的图案构建。每个外周带 96、30、32、34、36、38、40 和 42 的弯头向生物相容可移植医疗器件 99 的远端 95 和随后向生物相容可移植医疗器件 99 的近端 97 交替延伸。在本发明的一个优选实施方案中，连接环从相邻外周带连接每对轴向相对弯头。更具体地说，在外周带 30 中的弯头 77 向生物相容可移植医疗器件 99 的近端 97 延伸，同时外周带 32 的相邻弯头 87 向生物相容可移植医疗器件 99 的远端 95 延伸。生物相容可移植医疗器件 99 的构造使得有多个闭合单元 94。对于每对轴向相对弯头，连接环连接轴向相对弯头，形成闭合单元结构。反过来，其中每对轴向相对弯头不包含连接环（连接轴向相对弯头）的结构会形成开放单元结构。

15 图 5 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的侧平面图。图 6 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的远端 95 的放大侧视图。图 6 表明本发明生物相容可移植医疗器件 99 的管状形状。中间外周带 30 的环 65 通过连接环 35 连接到外周带 32 的相邻环上。连接环 39 位于连接环 35 之后，与连接环 35 成约 180 度角。

20 图 7 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 弯曲结构的侧平面图。在本发明的一个优选实施方案中，多个外周带 37 和多个连接环的外周排列 69 由一种易弯曲的形状保持材料构成，从而允许生物相容可移植医疗器件 99 弯曲、偏移或伸缩。生物相容可移植医疗器件 99 包含一种多孔管状材料，其设计可以使生物相容可移植医疗器件 99 的径向强度和弯曲、偏移或伸缩能力最优化。生物相容可移植医疗器件 99 的柔性提供了在体内血管中的顺应性，同时仍然提供相对刚性的远端 95 和近端 97。

25 生物相容可移植医疗器件 99 的柔性使得生物相容可移植医疗器件 99 能够插入通过血管的弯曲路径。弯头辐射角度大于约 180 度、多个外周带 37 和多个连接环的外周排列的多个结合环两者的组合为生物相容可移植医疗器件 99 提供了大范围的膨胀

能力。此外，生物相容可移植医疗器件 99 的连接方式提供了顺应性，从而当生物相容可移植医疗器件 99 展开时，生物相容可移植医疗器件 99 将顺应血管壁的不规则轮廓。

图 8 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的前视透视图，从生物相容可移植
5 医疗器件 99 的远端 95 选取。图 9 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的前视图，
从生物相容可移植医疗器件 99 的远端 95 选取。在图 8 和图 9 所示的本发明实施方案
中，远端带 96 包含十二个环和十二个弯头，其中共六个弯头 127 位于远端带 96 的远
端 95，共六个弯头 129 位于远端带 96 的远端 95 处六个弯头附近。本领域技术人员
将会认识到外周带可以包含任意数量的环和弯头，并且都在本发明的原则和范围内。

10 生物相容可移植医疗器件 99 抑制平滑肌细胞生长的有效性通过在处理区域提供
有效的药物浓度来控制，其中经历必要的时间以抑制再狭窄。本发明包括生物相容可
移植医疗器件 99 的若干设计方案和在生物相容可移植医疗器件 99 中结合药物的若干
方法。转送药物到处理区域可以通过以下方式进行：暴露、扩散、分子键降解或本领域
已知的其他方法。

15 图 10 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的绳 75 的一个实施方案的截面图，
生物相容可移植医疗器件 99 包含由底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 围绕的支
杆 50。底涂层 51 包含改进洗脱层 52 和支杆 50 的粘合性的生物相容聚合物基质 54。
洗脱层 52 包含生物相容聚合物基质 54 和洗脱以处理组织的药物 55。爆发控制层 53
控制并限制药物 55 从洗脱层 52 爆发剂量的动力学。

20 在本发明的一个优选实施方案中，底涂层 51 包含含有药物或不含药物的生物相
容聚合物基质 54。在本发明的另一个实施方案中，底涂层 51 包含生物相容聚合物基
质 54 和结合在生物相容聚合物基质 54 中的药物(未示出)。在本发明的一个优选实施
方案中，洗脱层 52 包含生物相容药物释放基质，含有生物相容聚合物基质 54 和结合
在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55。在图 10 所示的本发明实施方案中，药物 55
25 在生物相容聚合物基质 54 中的结合表示为洗脱层 52 中的多个小颗粒。在本发明的一个
实施方案中，爆发控制层 53 包含生物相容聚合物基质 54 和结合在生物相容聚合物

基质 54 中的药物 55。在本发明的另一个实施方案中，爆发控制层 53 包含不含药物 55 的生物相容聚合物基质 54。

本领域技术人员将会认识到底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 可以被包含在生物相容聚合物基质和药物的组合中，并且都在本发明的原则和范围内。

5 生物相容可移植医疗器件 99 的绳 75 的各种实施方案包括在本发明中。涂层
的数量以及各涂层的组成可以改变。图 11 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的绳
75 的替代实施方案，包含由底涂层 51 和洗脱层 52 围绕的支杆 50。洗脱层 52 的生物
相容药物释放基质包含包埋在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55。在本发明的一个
实施方案中，底涂层 51 和洗脱层 52 对称围绕支杆 50，并且底涂层 51 和洗脱层 52
10 具有相等和均匀的厚度。在本发明的另一个实施方案中，底涂层 51 和洗脱层 52 不对
称围绕支杆 50，并且底涂层 51 和洗脱层 52 具有不同的厚度。本领域技术人员将会
认识到围绕绳的涂层可以各种围绕支杆的位置放置并具有不同的厚度，并且都在本发
明的原则和范围内。

图 12 表示本发明生物相容可移植医疗器件 99 的绳 75 的替代实施方案，包含由
15 洗脱层 52 围绕的支杆 50。如图 12 所示，支杆 50 被对称围绕支杆 50 的均匀厚度的
洗脱层 52 围绕。图 13 表示本发明绳 75 的替代实施方案，其中支杆 50 被不对称围绕
支杆 50 的不同厚度的洗脱层 52 围绕。

在本发明的一个优选实施方案中，支杆 50 包含一种能够使生物相容可移植医疗
器件 99 从未展开结构(图 1)转变为膨胀结构(图 21)而不损害支杆 50 的性能或底涂层
20 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 之间粘合性的材料。支杆 50 由一种高强度材料组成，
它可以保持当生物相容可移植医疗器件 99 从未展开结构转变为膨胀结构时材料的性
能。优选支杆 50 包含一种高强度、柔性和生物相容的材料。在本发明的一个优选实
施方案中，支杆 50 包含不锈钢或不锈钢合金。在本发明的另一个实施方案中，支杆
50 包含不锈钢合金 316L。在本发明的另一个实施方案中，支杆 50 包含镍钛诺，也称
25 之为镍钛合金，它是一种形状记忆合金，表现出超弹性和高阻尼特性。镍钛诺是一种
柔性、生物相容的材料，可以使生物相容可移植医疗器件 99 铰接通过血管的曲折路
径，同时提供高强度。镍钛诺的性能可以通过改变合金组成、机械加工和热处理而变

化。在本发明的另一个实施方案中，支杆 50 包含的材料包括但不限于金、银、铜、锆、铂、钛、铌、铌合金、钴-铬合金或上述的组合。本领域技术人员将会认识到支杆可以包含许多其他本领域已知的生物相容材料，并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个实施方案中，支杆 50 包含钽层或其他不透辐射的材料。钽是一种浅银灰色的重金属，它是生物相容的并且已经用于假体器件。钽是耐腐蚀的，对体液的攻击免疫并且是不透辐射的。使用钽或其他不透辐射的材料可以在生物相容医疗器件的移植和随后的荧光成像中提供增强的 X 射线成像能力。

在本发明的一个实施方案中，底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 的生物相容聚合物基质 54 具有类似的组成。

10 洗脱层 52 和爆发控制层 53，底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 的生物相容聚合物基质 54 具有不同的组成。

本领域技术人员将会认识到底涂层、洗脱层和爆发控制层的生物相容聚合物基质可以彼此不同，但都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个实施方案中，底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 中的药物 15 55 具有类似的组成。在本发明的另一个实施方案中，底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 中的药物 55 具有不同的组成。本领域技术人员将会认识到底涂层、洗脱层和爆发控制层中的药物可以彼此不同，但都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个优选实施方案中，底涂层 51 包含改进洗脱层 52 与支杆 50 粘合性的生物相容聚合物基质 54。在本发明的一个优选实施方案中，洗脱层 52 包含生物 20 相容药物释放基质，含有生物相容聚合物基质 54 和结合在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55。在图 10 所示的实施方案中，药物 55 在生物相容聚合物基质 54 中的结合表示为洗脱层 52 中的多个小颗粒。爆发控制层 53 控制并限制药物 55 从洗脱层 52 爆发剂量的动力学。在本发明的一个优选实施方案中，洗脱层 52 对称围绕绳 75，并且具有均匀的厚度。在本发明的另一个实施方案中，洗脱层 52 不对称围绕绳 75，并且 25 具有不同的厚度。本领域技术人员将会认识到围绕支杆的层可以各种围绕支杆的位置放置并具有不同的厚度，并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个优选实施方案中，爆发控制层 53 中药物 55 的浓度低于洗脱层 52 中药物 55 的浓度。

由于爆发控制层 53 中药物 55 的浓度低于洗脱层 52 中药物 55 的浓度并且构成爆发控制层 53 和洗脱层 52 的生物相容聚合物基质的材料是相同的，药物 55 洗脱到组织中的爆发剂量降低，在药物 55 的较低爆发剂量之后留下大量的药物 55。由于爆发控制层 53 中药物 55 的浓度低于洗脱层 52 中药物 55 的浓度，少量药物 55 被扩散在生物相容可移植医疗器件 99 的外边缘。在本发明的另一个实施方案中，爆发控制层 53 中药物 55 的浓度高于洗脱层 52 中药物 55 的浓度。由于爆发控制层 53 中药物 55 的浓度高于洗脱层 52 中药物 55 的浓度，药物 55 洗脱到组织中的爆发剂量较高，在药物 55 的较高爆发剂量之后留下少量的药物 55。

本领域技术人员将会认识到爆发控制层中的药物浓度可以相对于洗脱层中的药物浓度变化，并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个实施方案中，底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 由逐层涂布以产生各层的多个亚层组成。在本发明的另一个实施方案中，底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 是单层。在本发明的一个实施方案中，多个生物相容聚合物基质 54 亚层的化学组成不同。在本发明的另一个实施方案中，多个生物相容聚合物基质亚层的化学组成相同。在本发明的一个实施方案中，结合在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55 的量在亚层之间彼此不同。在本发明的另一个实施方案中，结合在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55 的量在相邻亚层之间相同。

在本发明的一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含单一聚合物。在本发明的另一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含多种聚合物。本领域技术人员将会认识到生物相容聚合物基质可以包含一种或多种聚合物，并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含含有至少一种异氰酸酯的聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。在本发明的另一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含亲水和疏水聚合物的聚合物混合物，包括但不限于聚氨酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)和纤维素酯。生物活性剂

被捕获在亲水和疏水聚合物中，其中亲水和疏水聚合物控制生物活性剂的洗脱。在本发明的另一个实施方案中，生物相容聚合物基质包含聚对亚苯基二甲基及其衍生物。聚对亚苯基二甲基及其衍生物对于爆发控制层 53 是合适的，因为聚对亚苯基二甲基的生物相容性、柔性和均匀涂布复杂几何形状以及小型部分的能力。用于生物相容聚合物基质的聚合物例子见美国专利 4,642, 267; 美国专利 5,069, 899 ; 美国专利 5, 355, 832; 美国专利 5,447, 799; 美国专利 5, 525, 348; 美国专利 5,997, 517; 美国专利 6,110, 483; 美国专利 6,306, 176; 美国专利 6,368, 611; 和美国专利 6, 358, 557，其全部内容在此引入作为参考。

在本发明的一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙基乙酸乙烯酯。在本发明的一个实施方案中，聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙基乙酸乙烯酯的浓度大约相等。在本发明的另一个实施方案中，聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙基乙酸乙烯酯的浓度不相等。在本发明的一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含聚氨酯-聚碳酸酯共聚物。在本发明的一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含热塑性聚氨酯弹性体，表现出包括但不限于低摩擦系数、低可萃取性、尺寸稳定性、可 γ 射线消毒、化学惰性和生物耐久性等特性。这种热塑性聚氨酯弹性体是 CHRONOTHANETM 和 ChronoFlex C (购于 CARDIOTECH 公司，WOBURN, MA (www. CARDIOTECH-INC. com))。在本发明的实施方案中，其中生物相容聚合物基质 54 是热塑性聚氨酯弹性体，生物相容聚合物基质和药物的重量比约为 4-1。生物相容聚合物基质 54 和药物的其他重量比也是可以的，并且受限于所需药物 55 穿过生物相容可移植医疗器件 99 的剂量，所导致的药物 55 的洗脱动力学，和对于特定层而言满足在生物相容可移植医疗器件 99 的生产、移植和长期稳定期间保持完整所需的机械要求的生物相容聚合物基质 54 的量。

在本发明的一个实施方案中，生物相容聚合物基质 54 包含一种易蚀聚合物。易蚀聚合物是随时间会腐蚀掉的非永久聚合物，同时提供长期生物相容性。易蚀聚合物减少了生物相容聚合物基质 54 长期破裂的危险。易蚀聚合物可以是生物可吸收聚合物和可再吸收聚合物。易蚀聚合物的例子包括但不限于聚丙交酯、聚乙交酯和丙交酯、聚酯-酰胺、聚氨酯、聚(乙烯-氨基甲酸酯)、聚(酯-氨基甲酸酯)和聚(醚-聚酯-氨基甲

酸酯)、基于氨基酸的聚氨酯、基于聚己内酯的聚氨酯、由聚(琥珀酸丁二酯)多元醇、聚(乙二醇)和 4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)合成的聚氨酯、脂肪、碳水化合物、蛋白质化合物和其他天然生物物质。

本领域技术人员将会认识到有其他本领域中已知的易蚀聚合物,并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的另一个实施方案中,生物相容聚合物基质 54 包括但不限于杂合聚合物、复合物和聚合物共混物、水凝胶、丙烯酸酯三元聚合物、三嵌段聚合物、聚乙烯乙酸乙烯酯甲基丙烯酸三嵌段三元聚合物、乙基-乙酸乙烯酯、聚乙基乙酸乙烯酯、聚丁基甲基丙烯酸和聚乙基乙酸乙烯酯共混物、聚氨酯和聚氨酯-聚碳酸酯共混物、硅氧烷-氨基甲酸酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚酯树脂、聚对亚苯基二甲基、脂质、糖、明胶、白蛋白和其他生物材料。本领域技术人员将会认识到生物相容聚合物基质可以由许多本领域已知的材料组成,并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个实施方案中,药物 55 储存在生物相容可移植医疗器件 99 的支杆 50 中的多个孔或储池中。孔或储池提高了药物的承载容量,同时将药物 55 的释放集中到靶细胞。此外,孔或储池使药物 55 在血液流动中的损失量最小化。孔或储池通过激光钻孔、浇铸、模塑、机加工或本领域已知的其他方法置于生物相容可移植医疗器件 99 的支杆 50 中。

在本发明的一个实施方案中,药物 55 溶解在溶剂中并施加到生物相容可移植医疗器件 99 的支杆 50 中。在溶剂蒸发后,药物 55 将会在支杆 50 的表面上重结晶。药物 55 在支杆 50 的表面上重结晶后,可以将爆发控制层 53 涂布在支杆 50 的表面。爆发控制层 53 可以包含本文所讨论的生物相容聚合物基质 54 的材料。

生物相容药物释放基质由生物相容聚合物基质 54 和药物 55 组成。在本发明的一个实施方案中,将药物 55 加入到生物相容聚合物基质 54 中并且混合。在本发明的另一个实施方案中,药物 55 浸泡在生物相容聚合物基质 54 中。本领域技术人员将会认识到药物 55 可以本领域已知的许多方式被结合到生物相容聚合物基质中,并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个优选实施方案中，生物相容聚合物基质 54 和药物 55 的混合物与一种溶剂混合。溶剂的选择影响生物相容药物释放基质，更具体地说是药物 55 和生物相容聚合物基质 54 之间的相互作用。在本发明的一个优选实施方案中，溶剂具有低毒性。该溶剂用来产生生物相容聚合物基质 54 和药物 55 的湿混合物，它可以沉积或涂布在生物相容可移植医疗器件 99 的表面。该溶剂可以使药物 55 混合并且均匀分布在生物相容聚合物基质 54 中。蒸发溶剂，在生物相容可移植医疗器件 99 的支杆 50 上留下生物相容聚合物基质 54 和药物 55。药物 55 保持悬浮在支杆 50 表面上的生物相容聚合物基质 54 中。在本发明的一个优选实施方案中，用来和生物相容聚合物基质 54 以及药物 55 混合的溶剂是水或硅烷。在本发明的另一个实施方案中，用来和生物相容聚合物基质 54 以及药物 55 混合的溶剂包括但不限于：甲醇、丙酮、氯仿、四氢呋喃、乙醇、甲苯、二甲基亚砜、石油醚、其他烃、乙酸丁酯、环己烷、四氯化碳、醚、苯、有机溶剂和上述的其他组合。本领域技术人员将会认识到本领域中已知的其他溶剂可以用于本发明，并且都在本发明的原则和范围内。

如上所述，用于底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 的生物相容聚合物基质 54(含有或不含药物 55)可以包含多个亚层或单个层。存在许多方法可以将药物和生物相容聚合物基质 54 施加在支杆 50 上。大多数施加生物相容聚合物基质 54 的方法包括直接涂布生物相容聚合物基质 54。此外，可能需要二次循环以固定各个涂层，通过蒸发溶剂或施加能量来粘合、固化、聚合或以其他方式稳定各个涂层。用来涂布生物相容聚合物基质 54 的方法包括但不限于刷涂、浸涂、喷涂、静电沉积、离子溅射、气相沉积、化学气相沉积、脉冲化学气相沉积、可控真空超声纳米喷雾沉积、闪蒸和表面聚合、聚合物多层沉积和上述的组合。本领域技术人员将会认识到涂布生物相容聚合物基质的其他方法在本领域是公知的，并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个实施方案中，涂布在生物相容可移植医疗器件 99 表面上的生物相容药物释放基质的厚度介于约 5 微米-120 微米。本领域技术人员将会认识到生物相容药物释放基质的厚度可以变化，并且都在本发明的原则和范围内。

在本发明的一个优选实施方案中，药物 55 是丝裂霉素 C。丝裂霉素 C 的化学式是 $C_{15}H_{18}N_4O_5$ ，并且丝裂霉素 C 的化学结构示于图 14。在本发明的另一个实施方案

中, 药物 55 是与丝裂霉素家族的含醌烷基化剂相关的类似物, 具有抗增殖和抗菌性能。在本发明中, 药物 55 可以包括但不限于丝裂霉素 A, 丝裂霉素 A 类似物 7-(2-羟基乙氧基) mitosane (BMY 2551)、丝裂霉素 B、丝裂霉素 C、KW-2149、BMS-191174、BMY 25282、BMY 25067、MC-77、MC-62、甲基丝裂霉素、酰基丝裂霉素 C、

- 5 FR-900482、FR-66979、FK-973 和上述的组合。本领域技术人员将会认识到本领域公知还有与丝裂霉素家族相关的其他衍生物、取代物或类似物, 并且都在本发明的原则和范围内。

丝裂霉素是一种含醌的烷基化剂, 具有抗增殖和抗菌性能。此外, 丝裂霉素是一种抑制 DNA 合成的烷基化剂。

- 10 丝裂霉素是一种化疗抗生素, 用于一些类型的癌症。丝裂霉素以各种浓度有效地抑制平滑肌细胞的体外增殖, 而不会对患者有副作用。丝裂霉素在某个剂量上是抑制细胞生长的并且在不同的剂量上是细胞毒性的。

- 在本发明的一个实施方案中, 将药物 55 和一种化合物连接以改变释放动力学、降低毒性或提高药物 55 的效力。用于改变药物的释放动力学的化合物包括但不限于
- 15 白蛋白、氯化钠、壳聚糖、甘露醇、肝素、类固醇、葡萄糖、糖蛋白、脂蛋白、雌二醇、纤连蛋白、抗有丝分裂剂以及上述的组合。本领域技术人员将会认识到药物可以连接到本领域已知的其他化合物上以改变药物的释放动力学, 并且都在本发明的原则和范围内。

- 药物 55 的释放动力学和传送可以通过分子键降解(药物 55 和化合物的连接断裂)
- 20 来改变。药物 55 可以共价连接在作为载体分子的化合物上。通常直到通过暴露在潮湿环境中(即体液)、暴露在热或其他施加的能量源中或被化学触发使药物 44 和载体分子之间的键断裂时药物 55 才是活性的。例如, 系统药物触发如吞咽药丸、通过灌
- 输导管局部递送药物或局部递送热或光形式的热能可以使药物 55 和化合物的连接断裂。一旦键断裂, 药物 55 可用于处理周围组织。选择载体分子来提高或改变药物 55
- 25 的扩散性能, 以改变药物 55 的效力和提供很长的药物 55 洗脱速度。将药物 55 连接到化合物上还可以降低药物 55 的毒性, 从而改变药物 55 的剂量。

图 15 表示具有生物相容聚合物基质 54 的膜 31 和覆盖部分生物相容可移植医疗器件 99 的药物 55 的本发明生物相容可移植医疗器件 99。图 16 表示具有覆盖部分生物相容可移植医疗器件 99 的膜 31 的本发明生物相容可移植医疗器件 99，其中生物相容可移植医疗器件 99 透过膜 31 是可视的。图 17 表示具有覆盖生物相容可移植医疗器件 99 的膜 31 的生物相容可移植医疗器件 99 的正视图。

在如图 15 所示的本发明实施方案中，包含生物相容聚合物基质 54 和药物 55 的膜 31 被涂布到底涂层 51 上。在本发明的另一个实施方案中，包含生物相容聚合物基质 54 和药物 55 的膜 31 被涂布到支杆 50 上。在如图 15 所示的本发明实施方案中，膜 31 覆盖生物相容可移植医疗器件 99 的近端 97 和远端 95 之间的底涂层 51 的外表面 33。在本发明的另一个实施方案中，膜 31 覆盖生物相容可移植医疗器件 99 的近端 97 和远端 95 之间的底涂层的内表面 63。在本发明的另一个实施方案中，膜 31 覆盖生物相容可移植医疗器件 99 的近端 97 和远端 95 之间的底涂层 51 的外表面 33 和底涂层的内表面 63。

生物相容可移植医疗器件 99 的膜 31 可以被沉积或伸展在支杆 50 上或生物相容可移植医疗器件 99 的底涂层 51 上。在本发明的一个实施方案中，膜 31 被沉积或伸展在支杆 50 上或底涂层 51 上，以致于膜 31 随着生物相容可移植医疗器件 99 的膨胀而塑性变形。膜 31 的塑性变形是膜 31 的一种永久性变形，它防止了在生物相容可移植医疗器件 99 的膨胀后辐射状压缩力从膜 31 传递到底涂层 51 和/或支杆 50 上。在本发明的另一个实施方案中，膜 31 随着生物相容可移植医疗器件 99 弹性膨胀。在本发明的一个实施方案中，膜 31 包含如上所讨论的相同的生物相容聚合物基质 54 材料。在本发明的一个实施方案中，膜 31 是一种由与生物相容聚合物基质 54 相同的材料组成的多孔结构。在本发明的另一个实施方案中，膜 31 包含生物相容聚合物基质 54 和药物 55 以提供药物 55 在生物相容可移植医疗器件 99 的外表面 106 和内表面上的更均匀分布。在另一个实施方案中，覆盖层包括沿生物相容可移植医疗器件 99 长度间隔放置的多个膜，以提供比单独的单个膜 31 更大的柔性。

图 18 表示结合在气囊导管 48 的气囊 41 外表面 57 上的本发明生物相容可移植医疗器件 99 的侧平面图。

在本发明的一个优选实施方案中，生物相容可移植医疗器件 99 皱缩在气囊导管 48 的气囊 41 外表面 57 上。

进行皱缩以通过静配合将生物相容可移植医疗器件 99 结合在气囊 41 的外表面 57 上。在本发明的一个实施方案中，加热生物相容可移植医疗器件 99 以使组成气囊 41 的材料软化在生物相容可移植医疗器件 99 的周围，从而提高气囊 41、生物相容可移植医疗器件 99 之间的保持力。需要气囊 41 和生物相容可移植医疗器件 99 之间的高保持力以使在完全膨胀气囊 41 之前生物相容可移植医疗器件 99 不会脱离气囊导管 48。生物相容可移植医疗器件 99 的内侧表面与气囊导管 48 的气囊 41 外表面 57 结合。气囊导管 48 的气囊 41 由气囊导管 48 的近端 58 和气囊导管 48 的远端 56 之间的气囊导管 48 支持。气囊 41 在沿气囊导管 48 纵轴的至少一个结合位置处结合气囊导管 48。在本发明的一个优选实施方案中，气囊 41 在远端结合位置 47 和近端结合位置 49 以本领域已知的方式与气囊导管 48 结合。在如图 18 所示的本发明实施方案中，气囊 41 是一种三折叠气囊。

生物相容可移植医疗器件 99 沿气囊导管 48 的外表面滑动，并且位于气囊导管 48 的气囊 41 之上。在本发明的一个优选实施方案中，生物相容可移植医疗器件 99 相对于气囊 41 的长度范围固定。一旦生物相容可移植医疗器件 99 相对于气囊定位，生物相容可移植医疗器件 99 就被结合到气囊导管 48 的气囊上，导致生物相容可移植医疗器件 99 的内表面结合气囊导管 48 的气囊 41 外表面 57。生物相容可移植医疗器件 99 以本领域已知的方式与气囊导管的气囊 41 结合。在将生物相容可移植医疗器件 99 结合到气囊导管 48 的气囊 41 外表面 57 上之后，生物相容可移植医疗器件 99 的直径降低。构成生物相容可移植医疗器件 99 的支杆 50 的柔韧、形状保持材料为生物相容可移植医疗器件 99 提供柔性，以使其从大直径未结合状态转变为小直径结合状态。

气囊导管 48 是一种小直径中空管，它延展通过血管的静脉或动脉。气囊导管 48 是一种用来递送各种医疗器件到血管中处理位点的薄、柔性器件。各种医疗器件都可以通过气囊导管 48 的内侧或沿气囊导管 48 外表面递送。气囊导管 48 可以用来将流体递送到体内或将流体从体内排出。

在本发明的一个优选实施方案中，气囊导管 48 包含一种高强度、柔性和生物相容的材料。在本发明的一个实施方案中，气囊导管 48 包含聚四氟乙烯(PTFE)。在本发明的另一个实施方案中，气囊导管 48 包含一种包括但不限于以下的材料：橡胶、胶乳、硅氧烷、PTFE、尼龙、聚酰胺、聚乙烯、聚氨酯、聚酰亚胺、不锈钢合金、镍-钛合金和类似材料。本领域技术人员将会认识到气囊导管可以包含本领域已知的许多其他材料，并且都在本发明的原则和范围内。

图 19 表示生物相容可移植医疗器件 99 气囊 41 和气囊导管 48 的部分截面透视图。在如图 19 所示的本发明实施方案中，生物相容可移植医疗器件 99 的截面被简化以描述作为单层相对于单个底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53 的涂层。生物相容可移植医疗器件 99 包含外表面 106 和结合在气囊导管 48 的气囊 41 外表面 57 上的内表面 104。如上所讨论，生物相容可移植医疗器件 99 包含至少一个围绕支杆 50 的层。在如图 19 所示的本发明的一个优选实施方案中，膨胀内腔 90 位于气囊导管 48 内。在本发明的另一个实施方案中，膨胀内腔 90 位于气囊导管 48 外。气囊导管 48 的气囊 41 包含外表面 57 和内表面 59。气囊导管 48 包含沿气囊导管 48 纵轴的延伸的内腔。

膨胀内腔 90 用来从膨胀机构递送介质以使气囊 41 充气。气囊 41 的内表面 59 与膨胀内腔 90 相通。从膨胀机构递送介质并且沿膨胀内腔 90 移动，在至少一个膨胀出口 45 处排出。随着介质的递送，介质结合气囊 41 的内表面 59 并且气囊 41 膨胀。

在本发明的一个优选实施方案中，介质是一种液体介质。在本发明的另一个实施方案中，介质是含有不透辐射的造影剂的水。在本发明的另一个实施方案中，介质是硅烷。在本发明的另一个实施方案中，介质是一种气体。本领域技术人员将会认识到本领域中已知有许多介质可以用来使气囊膨胀，并且都在本发明的原则和范围内。

气囊导管 48 和结合在气囊导管 48 的气囊 41 上的生物相容可移植医疗器件 99 被插入到血管 43 中。气囊导管 48 在血管中移动到包含血管 43 中一处损伤的处理区域。在本发明的一个实施方案中，推动气囊导管 48 以将生物相容可移植医疗器件 99 移动到损伤处。在本发明的另一个实施方案中，扭曲气囊导管 48 以将生物相容可移植医疗器件 99 移动到损伤处。在本发明的另一个实施方案中，气囊导管 48 在血管中

转动以将生物相容可移植医疗器件 99 移动到损伤处。本领域技术人员将会认识到气囊导管可以本领域已知的许多方式在血管中移动，并且都在本发明的原则和范围内。

图 20 表示生物相容可移植医疗器件 99 在损伤 80 的内腔 82 中移动并且定位到损伤 80 附近之后，体内血管 43，沿血管 43 内表面的损伤 80，生物相容可移植医疗器件 99 和气囊导管 48 的截面图。图 20 表示进行血管成形术之后的血管。血管成形术将损伤 80 压缩到血管 43 的内壁。在如图 20 所示的本发明实施方案中，气囊 41 未膨胀并且生物相容可移植医疗器件 99 的外表面没有结合损伤 80 的内表面。在如图 20 所示的本发明实施方案中，生物相容可移植医疗器件 99 的截面包含被基质层 92 围绕的支杆 50。在本发明的一个实施方案中，基质层包含底涂层 51、洗脱层 52 和爆发控制层 53。在本发明的另一个实施方案中，基质层包含底涂层 51 和洗脱层 52。在本发明的另一个实施方案中，基质层包含洗脱层 52。本领域技术人员将会认识到基质层可以由各种具有不同组成的层构成，并且都在本发明的原则和范围内。

图 21 表示在气囊导管 48 的气囊充气之后生物相容可移植医疗器件 99 膨胀结构的侧平面图。本发明生物相容可移植医疗器件 99 的结构具有多个连接环的外周排列 69 和多个外周带 37，使得生物相容可移植医疗器件 99 从未伸展结构 (图 1)膨胀到膨胀结构 (图 21)。随着介质结合气囊 41 的内表面 59，气囊 41 扩张到较大直径，导致生物相容可移植医疗器件 99 随扩张的气囊 41 在直径上膨胀。

生物相容可移植医疗器件 99 从最小的直径（相应于生物相容可移植医疗器件 99 结合到未膨胀气囊 41）增加到生物相容可移植医疗器件 99 结合到气囊导管 48 的气囊 41 之前生物相容可移植医疗器件 99 的直径，并且最终增加到最大直径（其中气囊 41 膨胀并且生物相容可移植医疗器件 99 的外表面 106 结合到损伤 80）。

在如图 21 所示的本发明实施方案中，多个外周带 37 膨胀。具有多个柔性连接环 69 和柔韧的成形材料（包含支杆 50 和多个连接环 69）的生物相容可移植医疗器件 99 的设计方案使得生物相容可移植医疗器件 99 膨胀为图 21 中的结构。对于如图 21 所示的膨胀结构的生物相容可移植医疗器件 99，当与生物相容可移植医疗器件 99 结合到气囊导管 48 的气囊 41 上时或生物相容可移植医疗器件 99 结合到气囊导管 48

的气囊 41 上之前生物相容可移植医疗器件 99 的构造相比，外周带内的交替弯头间隔更远。例如，外周带 30 中的交替弯头 77 和 107 比图 4 所示的未伸展构造间隔更远。

在图 21 的膨胀结构中缝隙 79 和 109 间隔更远。此外，多个外周连接环 69 使得生物相容可移植医疗器件 99 沿纵向膨胀。

5 图 22 表示膨胀结构的生物相容可移植医疗器件 99 的部分截面透视图，气囊 41 和气囊导管 48 膨胀。在如图 22 所示的本发明实施方案中，三折叠的气囊 41 膨胀，以使没有材料与气囊 41 交迭。

图 23 表示血管 43 和损伤 80 的截面图，其中膨胀结构的生物相容可移植医疗器件 99、气囊 41 和气囊导管 48 膨胀。气囊 41 的扩张使生物相容可移植医疗器件 99
10 膨胀为膨胀结构并且推动生物相容可移植医疗器件 99 邻接被压缩的损伤，并进入血管 43 的壁。生物相容可移植医疗器件 99 的外表面 106 与损伤 80 结合，并且压缩进入血管 43 的壁。在图 23 中，生物相容可移植医疗器件 99 移植在血管 43 的壁附近。

图 24 表示膨胀结构的生物相容可移植医疗器件 99 的侧平面图，其中气囊导管 48 的气囊 41 收缩。通过将介质从气囊内以本领域已知的方式排出来收缩气囊导管 48
15 的气囊 41。一旦生物相容可移植医疗器件 99 移植进入血管 43 的壁，收缩气囊 41 并且气囊导管 48 和气囊 41 从血管中移出，留下移植进入血管 43 的壁的生物相容可移植医疗器件 99。

图 25 表示结合血管壁的本发明生物相容可移植医疗器件 99 的绳 75 的截面图，和在壁厚度上的药物洗脱曲线。图 26 表示血管的截面，具有结合血管内壁的移植的
20 本发明生物相容可移植医疗器件 99。处理区域 147 描述了药物 55 的一个有效处理区域。药物 55 的浓度在生物相容可移植医疗器件 99 表面附近较大，并且随着从生物相容可移植医疗器件 99 表面远离而减小。

随着生物相容可移植医疗器件 99 移植进入血管 43 的壁，结合生物相容药物释放基质的流体被转送到生物相容聚合物基质 54 中，并且将药物 55 溶解出生物相容聚合
25 物基质 54，以抑制平滑肌细胞从损伤 80 增殖。流体在生物相容聚合物基质 54 中扩散并且溶解药物 55，因此发生洗脱，并且药物 55 从损伤 80 处理平滑肌细胞。通过浓度梯度，流体与药物 55 一起传送出生物相容聚合物基质 54。生物相容聚合物基质

54 增加了对流体转送的抵抗力，并且延缓了药物 55 的释放。随着药物 55 移动出生物相容聚合物基质 54 并且传输到血管壁，用于特定涂层的生物相容聚合物基质 54 保持多孔。药物沿血管壁结合损伤 80 的平滑肌细胞，并且抑制平滑肌细胞的生长以保持血管开放。

- 5 抑制平滑肌细胞生长的有效性是由生物相容可移植医疗器件 99 和药物洗脱动力学提供的总剂量的函数。

装载最佳治疗剂量的可能性受限于可以结合到生物相容聚合物基质 54 中的药物的总量。不足量的药物 55 将不会产生所需的抑制再狭窄的效果，同时过多的药物 55 可能有毒性。

- 10 对于生物相容可移植医疗器件 99，总剂量(Dt)可以被描述为每微克/毫米生物相容可移植医疗器件 99 的长度($\mu\text{g}/\text{mm}$)、或微克/平方毫米($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)生物相容可移植医疗器件 99 的表面积。移植生物相容可移植医疗器件 99 之后，药物 55 基于生物相容聚合物基质的性能和药物 55 的特定动力学释放。药物 55 移动通过处理位点周围的组织，并在组织中产生浓度(以 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ 组织、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组织或 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 组织测量)。组织中的药物浓度根据离支杆 50 的距离以及对周围组织中各种转送途径的抵抗性而变化。

- 生物相容聚合物基质 54 对药物 55 的洗脱速度进行控制。对于捕获在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55，药物 55 的溶解由许多因素控制，包括但不限于生物相容聚合物基质/药物比例(可以调整)，结合在聚合物基质中的总剂量，聚合物基质的特性，药物连接，涂层等。药物 55 的溶解还可以由生物相容可移植医疗器件 99 中的亲水和疏水聚合物比例来控制，其中较高量的疏水聚合物降低生物相容聚合物基质 54 中流体的扩散速度。

- 外涂层表面的药物 55 相当容易溶解，但深入涂层内的药物 55 洗脱更慢。如上所讨论，由于体液必须首先扩散进入生物相容聚合物基质 54，随后药物 55 必须溶解并扩散回来，因此导致药物 55 的较慢移动。装载的药物/生物相容聚合物基质使更多的药物 55 可迅速用于释放，并且在释放时在生物相容药物释放基质中留下更多的空洞，

以迅速使流体扩散和透过生物相容聚合物基质 54 的更深结构。爆发控制层 53 起限制作用，以进一步减少扩散进出洗脱层 52 的速度。

药物洗脱动力学取决于各种因素，包括但不限于所使用的药物 55 的类型和量，生物相容聚合物基质 54 的类型和量，所使用的溶剂的类型和量以及使用爆发控制层 53。例如药物洗脱动力学曲线取决于涂层的厚度、药物 55 与生物相容聚合物基质 54 的比例、亲水与疏水聚合物的比例、药物 55 和生物相容聚合物基质 54 的相容性和药物 55 的溶解性。由于从处理区域通过药物 55 的扩散进入血液和周围组织导致的药物 55 的损失，或者药物 55 暴露于蛋白质而失活，因此难以预测对于生物相容可移植医疗器件 99 的药物 55 准确剂量和药物洗脱动力学。但是使用组织沉积研究来调节药物洗脱动力学和药物 55 的剂量，以提供所需的抑制平滑肌细胞增殖的生物效应。通常药物洗脱动力学受生物相容聚合物基质 54 中药物 55 的量的影响。相对于生物相容聚合物基质 54 的药物 55 量越高，药物洗脱量越高，因为有更多的药物 55 溶解和生物相容聚合物基质 54 中有更多的空隙用于进行扩散。

进行一项研究来调查血管平滑肌细胞增殖(VSMC)与丝裂霉素 C 的不同浓度之间的关系。研究结果证实在剂量约 0.334 微克/毫升时约 66%的 VSMC 被抑制，同时在剂量约 25.1 微克/毫升时约 98%的 VSMC 被抑制。由在丝裂霉素 C 的不同剂量下 VSMC 的点所确定的对数曲线外推计算，得到在约 0.067 微克/毫升丝裂霉素 C 时产生约 50%VSMC 抑制。较低剂量的丝裂霉素 C 将仍然允许进行 VSMC 并且有助于促进再狭窄，而且可以是足够的。取决于从潜在细胞毒性局部组织水平所观察到的生物效应，更高浓度的丝裂霉素 C 仍然可以是足够的。

药物洗脱动力学应该在愈合循环期间产生处于希望范围内的组织浓度水平，其中平滑肌细胞活化并生长。在最初处理(即血管成形术)后的约 14 天后，平滑肌细胞生长的增殖期减少。在一个实施方案中，在最初的若干天内希望产生药物 55 的快速爆发剂量(即 24-72 小时)，然后在增殖周期中保持一个较低和稳定的药物 55 释放水平，时间大约为从移植后 45 天到 60 天，以进一步避免再狭窄。

使用爆发控制层 53 还影响药物洗脱动力学。爆发控制层 53 的作用是限制药物 55 扩散出洗脱层 52 和爆发控制层 53。在许多情况下，大量药物 55 从生物相容聚合

物基质 54 中扩散出来，从而随着药物 55 的剂量立刻加大，抑制平滑肌细胞增殖。随着平滑肌细胞增殖的进行，可用于有效抑制平滑肌细胞增殖的药物 55 减少，增加了发生再狭窄的可能性。具体而言，具有生物相容聚合物基质 54 而没有药物 55 的爆发控制层 53 被用来减少药物 55 从生物相容聚合物基质 54 中的最初大量扩散。此外，
5 包含生物相容聚合物基质 54 和一定量药物 55 的爆发控制层 53 还可以影响药物洗脱动力学。

在本发明的一个优选实施方案中，生物相容可移植医疗器件设计为在生物相容可移植医疗器件 99 移植后的开始若干天内有大约 10%-60% 的药物 55 被递送到损伤 80。通过在移植后的开始若干天内使大约 10%-60% 的药物 55 被递送到损伤 80，剩余的药
10 物 55 可以随时间被缓慢扩散出去，以有效抑制再狭窄。

图 27 表示丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表明丝裂霉素 C 从本发明生物相容可移植医疗器件 99 的涂层中的释放作为时间的函数。纵轴代表洗脱到组织中的药物 55 的百分数，而横轴代表从移植生物相容可移植医疗器件 99 以来的时间。使用本发明的处理过程可以被观察为药物洗脱的 4 个阶段，可能需要不定量的药物 55 以实现所需的效果。在移植生物相容可移植医疗器件 99 时，存在药物的最初爆发 DB(阶段 I)或在暴露后的最初大约 1-3 天内迅速释放 (TB)，然后是保持药物 55 释放的时期。在愈合期间平滑肌细胞的增殖周期通常在约 2 周时达到峰值，并且在此期间(阶段 II)基本抑制平滑肌细胞。2 周后进行后期的洗脱(阶段 III)，并且特征在于药物 55 的残余洗脱。在持续释放(tm)期间，从生物相容可移植医疗器件 99 中洗脱额外量的药物 55，在图
15 27 中以 D 表示。移植后的最初 2 周后的药物 55 后期洗脱有利地抑制平滑肌细胞增殖。当没有药物 55 存在或没有药物 55 从生物相容可移植医疗器件 99 中洗脱出来时，开始阶段 IV。如前所讨论，从图 27 中洗脱的药物 55 的量通常小于生物相容可移植医疗器件中药物 55 的量，在图 27 中表示为 DT。

如上所讨论，可以设计药物释放动力学以改变药物 55 的爆发剂量和持续释放。
25 图 28 表示丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表明高爆发剂量(约 60%洗脱总剂量)，然后是在约 8 周内缓慢释放药物 55。图 29 表示丝裂霉素 C 的洗脱曲线，表明低爆发剂量(约 20%洗脱总剂量)，然后是在约 8 周内缓慢释放药物 55。图 30 表示丝裂霉素 C 的洗脱

曲线,表明高爆发剂量(约 60%洗脱总剂量),然后是在约 3 周内迅速释放药物 55。图 31 表示丝裂霉素 C 的洗脱曲线,表明低爆发剂量(约 20%洗脱总剂量),然后是在约 3 周内迅速释放药物 55。

在本发明的一个实施方案中,约 10 微克药物/毫米长度生物相容可移植医疗器件 99 的总剂量被涂布到生物相容可移植医疗器件 99 上。在本发明的另一个实施方案中,介于约 0.5-约 50 微克药物/毫米长度生物相容可移植医疗器件 99 的总剂量被涂布到生物相容可移植医疗器件 99 上。本领域技术人员将会认识到药物/毫米长度生物相容可移植医疗器件 99 的剂量可以变化,并且都在本发明的原则和范围内。对于若干损失系数,计算药物总剂量的一个例子如下所示。

10 计算药物 55 在生物相容可移植医疗器件 99 上的剂量的一种分析方法在如下方程 1 中给出:

$$D_T = \frac{1}{X} \cdot C \cdot T \cdot V = \frac{1}{X} \cdot C \cdot T \cdot L_v \cdot \frac{\pi}{4} ((D+2t)^2 - D^2) = \frac{1}{X} \cdot C \cdot T \cdot L_v \cdot \pi \cdot t \cdot (D+t) \quad (1)$$

方程 1 是药物 55 总剂量的一阶近似值,假设药物 55 的每日消耗速度一定。在方程 1 中, LV 是被处理的生物相容可移植医疗器件 99 的长度, t 是有效处理穿透深度, T 是恒定的洗脱时间, C 是所需的抑制浓度, V 是被处理的组织体积, X 是损失系数。对于 L(长度) = 13mm 的支架,膨胀到 D(直径) = 4.0mm,有效处理穿透深度 t = 1.5 mm,恒定(稳定)洗脱时间 T = 45 天,保持所需的抑制浓度 C = 0.667 μ g/ml/天,总剂量和损失系数之间的以下关系可以估计为:

$$D_T = \frac{1}{X} \cdot 0.667 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml} \cdot \text{天}} \cdot 45 \text{ 天} \cdot 17\text{mm} \cdot \pi \cdot 1.5\text{mm} \cdot (4.0\text{mm} + 1.5\text{mm}) \cdot \frac{1\text{ml}}{1000\text{mm}^3} = \frac{13.2\mu\text{g}}{X}$$

损失系数 X 是药物 55 直接扩散进入血流中(在插入期间和在移植后立即进行)造成的损失,以及由永久捕获在生物相容聚合物基质 54 中的药物 55 造成的损失(通常小于总剂量损失的 10%)两者的总和。还可以将洗脱速度的非线性关系结合到损失

系数中。使用以上方程（其中损失系数为 1%-100%），计算药物的总剂量，其中结果列于图 32。

图 33 是表示从聚合物支架涂层释放丝裂霉素 C 递送直至 40 天的图。组成图 33 的临床数据来自研究本发明生物相容可移植医疗器件(支架)移植进入猪的冠状动脉以分析新内膜的形成。该支架包括生物相容聚合物，生物相容聚合物包括与丝裂霉素 C 等浓度（1：1）共溶在适当溶剂中的聚甲基丙烯酸丁酯(PBMA)和聚乙烯乙酸乙烯酯(PEVA)。该溶液随后通过喷雾沉积在支架上，其中通过蒸发溶剂形成均匀的药物递送基质。丝裂霉素的剂量为约 200mcg/支架，对应于约 20%的装载率。因此，包括药物的涂层的总量为约 1800mcg-约 2000mcg。

确定从用于支架涂层的聚合物中释放丝裂霉素 C 的药物释放曲线动力学(体外)，使用药物试验。药物/聚合物涂布的支架放置在旋转孵育浴的生理缓冲溶液中(37° C)。以一定的时间间隔取出缓冲样品，并且采用 UV-VIS 分光光度计测定。制作速度曲线以证实每日的药物释放量，假设装载的药物百分数变化。对于装载丝裂霉素的支架确定 30-天释放曲线。在第一天爆发剂量为约 25mcg-约 60mcg 后，丝裂霉素以图 33 所示的形状平滑的动力学释放曲线离开支架递送，直至 30 天。

如图 33 所示，不同的爆发剂量导致不同的动力学释放曲线。进行被处理的动脉片段的冠状动脉血管造影术和血管内超声(IVUS)成像术，然后是在基线和移植后进行相同的程序。评价冠状动脉血液流动和对 TIMI (心肌梗塞中的血栓溶解)进行评分。通过血管造影术，没有证据表明在移植进入每个冠状动脉中适当血管片段的支架中产生支架内再狭窄。再狭窄率为 0%，随后的流动评价为 TIMI III。在血管造影术中表明在支架两端可观察到适度的再狭窄(<50%) (“边缘效应”)。通过 IVUS，在支架的整个支架长度上没有新内膜形成。通过 IVUS 也可以明显观察到支架中的边缘效应。

本发明是一种抑制平滑肌细胞生长，从而抑制再狭窄的方法，包括提供生物相容可移植医疗器件；制备生物相容聚合物基质；将生物相容聚合物基质和药物共溶在溶剂中形成生物相容药物释放基质；将生物相容药物释放基质涂布到生物相容可移植医疗器件上以在生物相容可移植医疗器件上形成生物相容药物释放基质的洗脱层；使溶剂蒸发；并且移植生物相容可移植医疗器件进入体内脉管系统。

本发明是一种在支架移植后抑制平滑肌细胞增殖的方法，包括：提供支架；制备生物相容聚合物基质；将生物相容聚合物基质和药物共溶在溶剂中形成溶液；将溶液涂布在支架上以在生物相容可移植医疗器械上形成生物相容药物释放基质的洗脱层；使溶剂蒸发；将支架和气囊导管的气囊结合；将带有结合到气囊导管的气囊上的支架的气囊导管递送到体内血管的处理位点；和使气囊导管的气囊膨胀以增加支架的直径，从而移植支架。

本发明是一种抑制再狭窄的方法，包括：提供医疗器械；在医疗器械上涂布生物相容药物洗脱基质，包含结合有与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物的生物相容聚合物基质；和移植生物相容可移植医疗器械进入血管以洗脱与丝裂霉素家族的含酞烷基化剂相关的类似物。

本发明是用于递送丝裂霉素通过洗脱生物相容可移植医疗器械的装置和方法。丝裂霉素 C 可以抑制平滑肌细胞在厌氧(低氧)环境中的增殖。本发明提供了一种在递送生物相容可移植医疗器械后治疗患病血管局部区域的有效方法，它提供了一种以受控的速度洗脱丝裂霉素 C 的涂层，以抑制导致再狭窄的平滑肌细胞增殖，该方法可以可靠地连续处理局部区域一定时间，并且不会不利地影响处理区域附近的健康组织。

本文所引用的所有专利、专利申请和出版文献的全部内容在此引入作为参考。尽管本发明已经参考其优选实施方案进行了具体表达和描述，但是本领域技术人员应该理解可以进行各种形式和细节上的变化，而不背离由所附权利要求书表达的本发明范围。

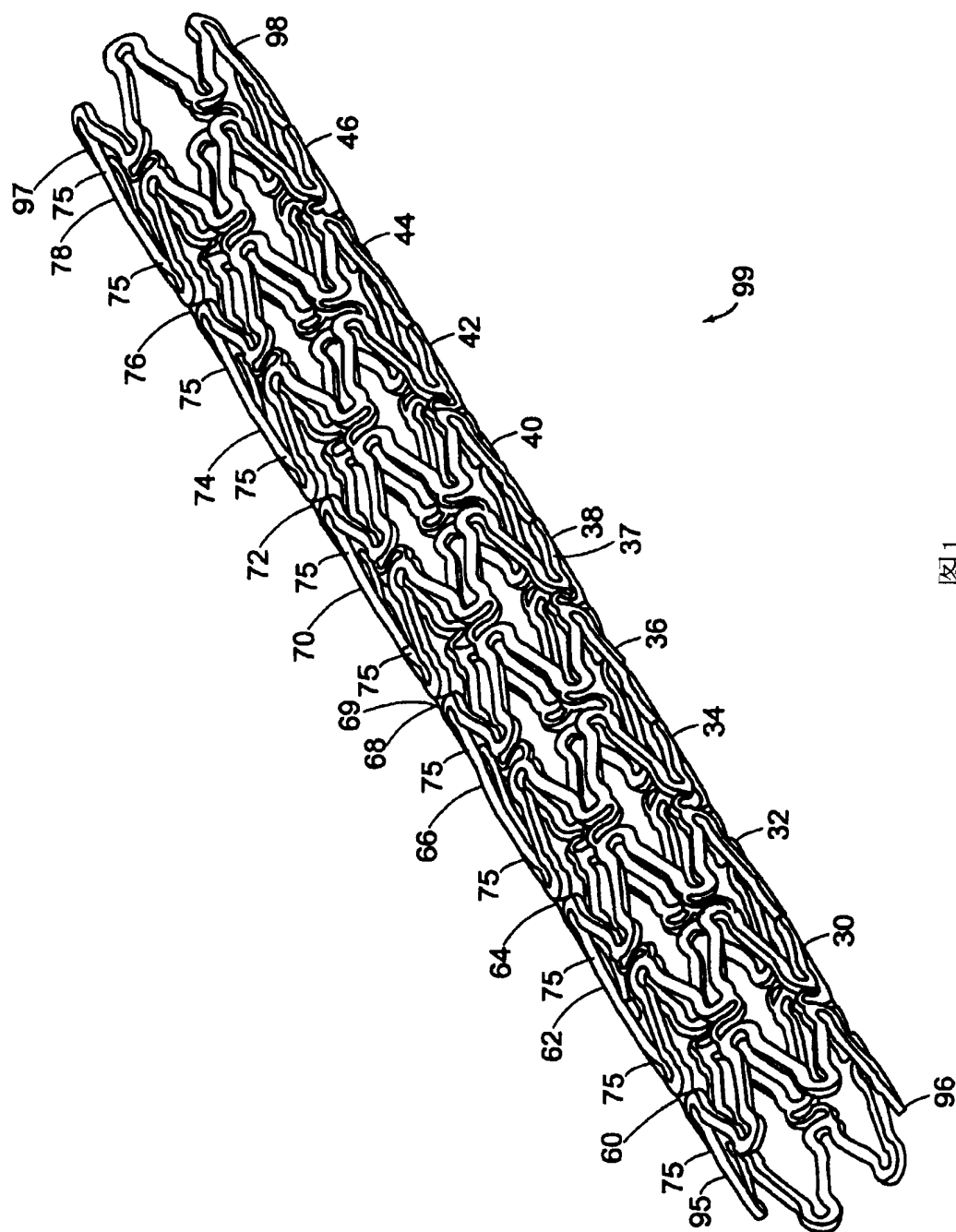


图1

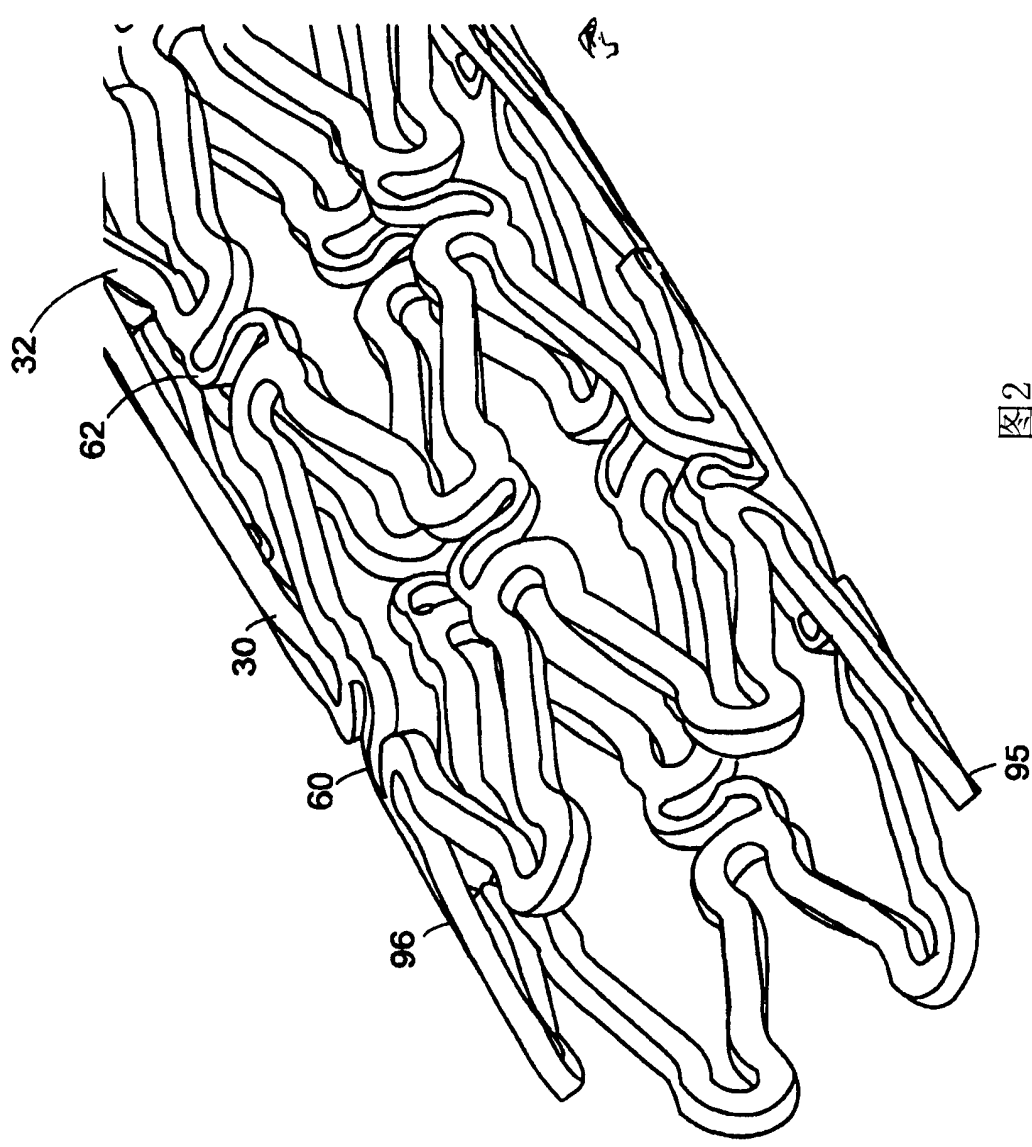
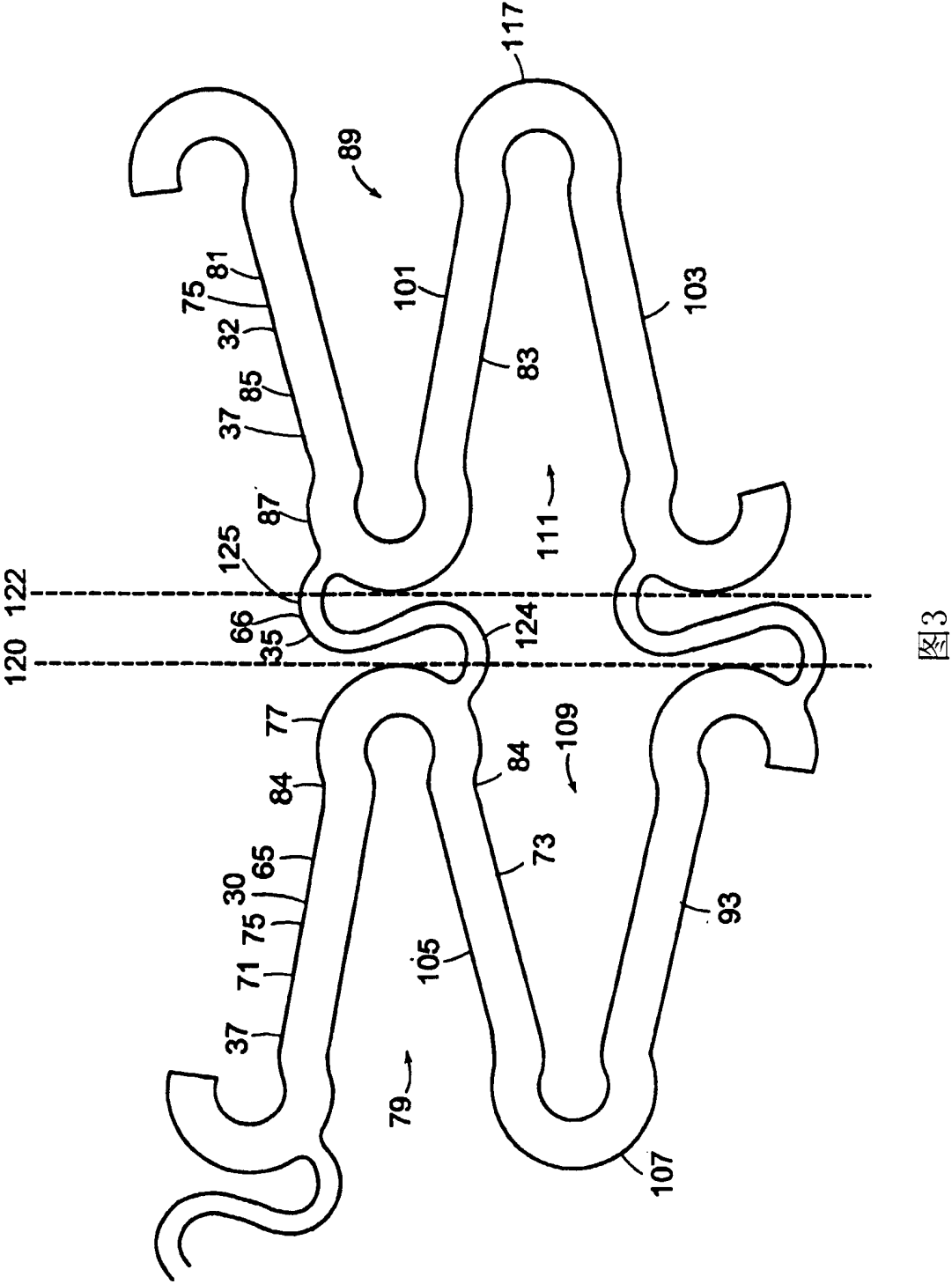


图2



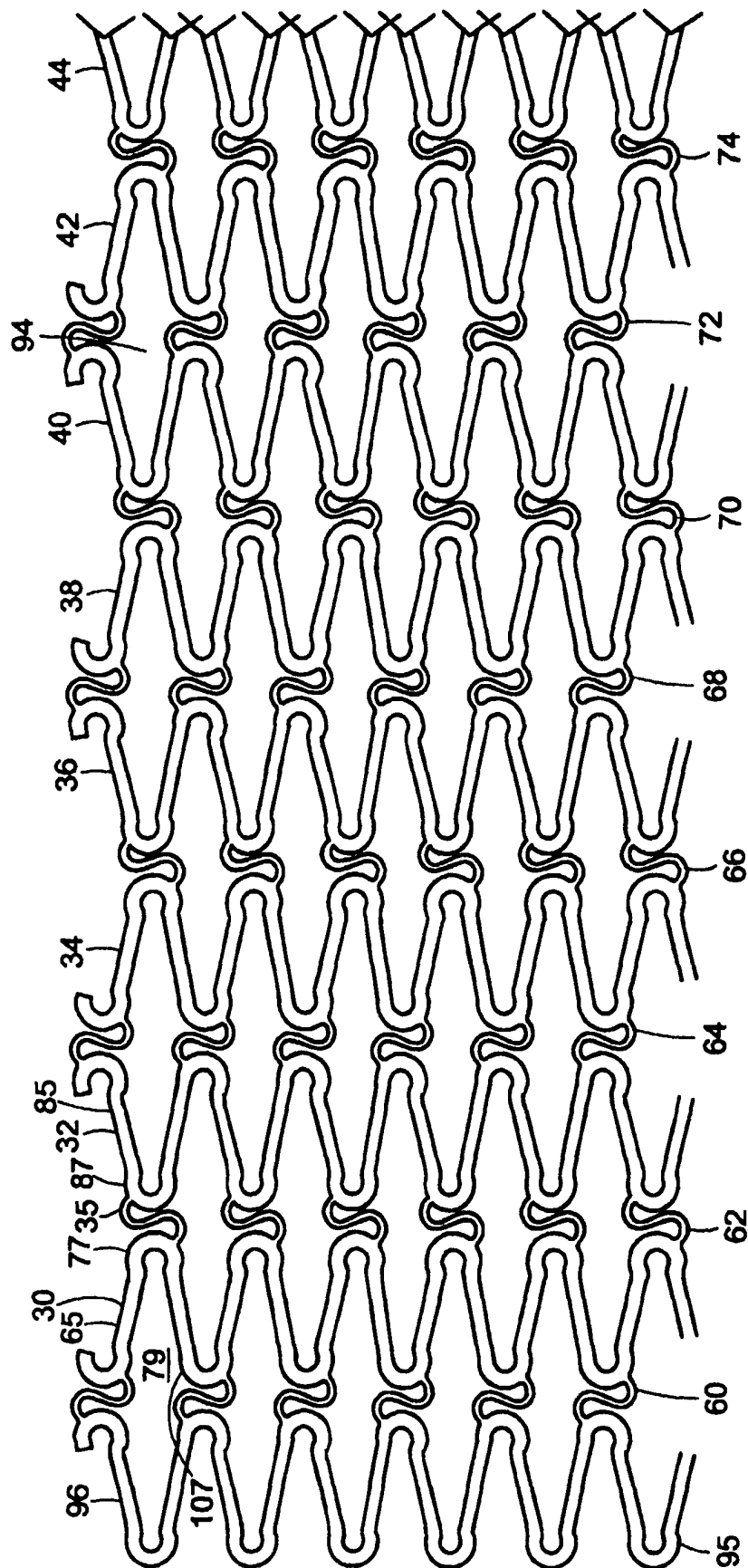


图4

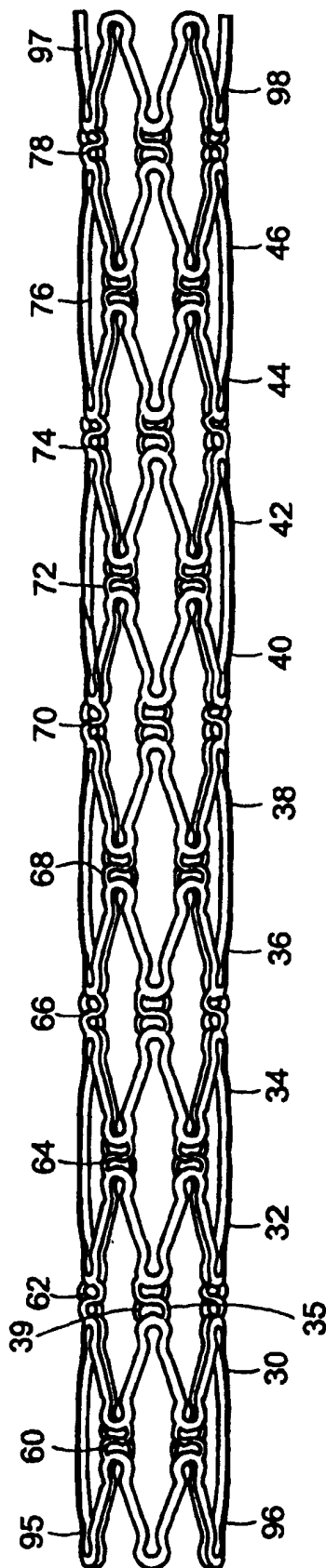


图5

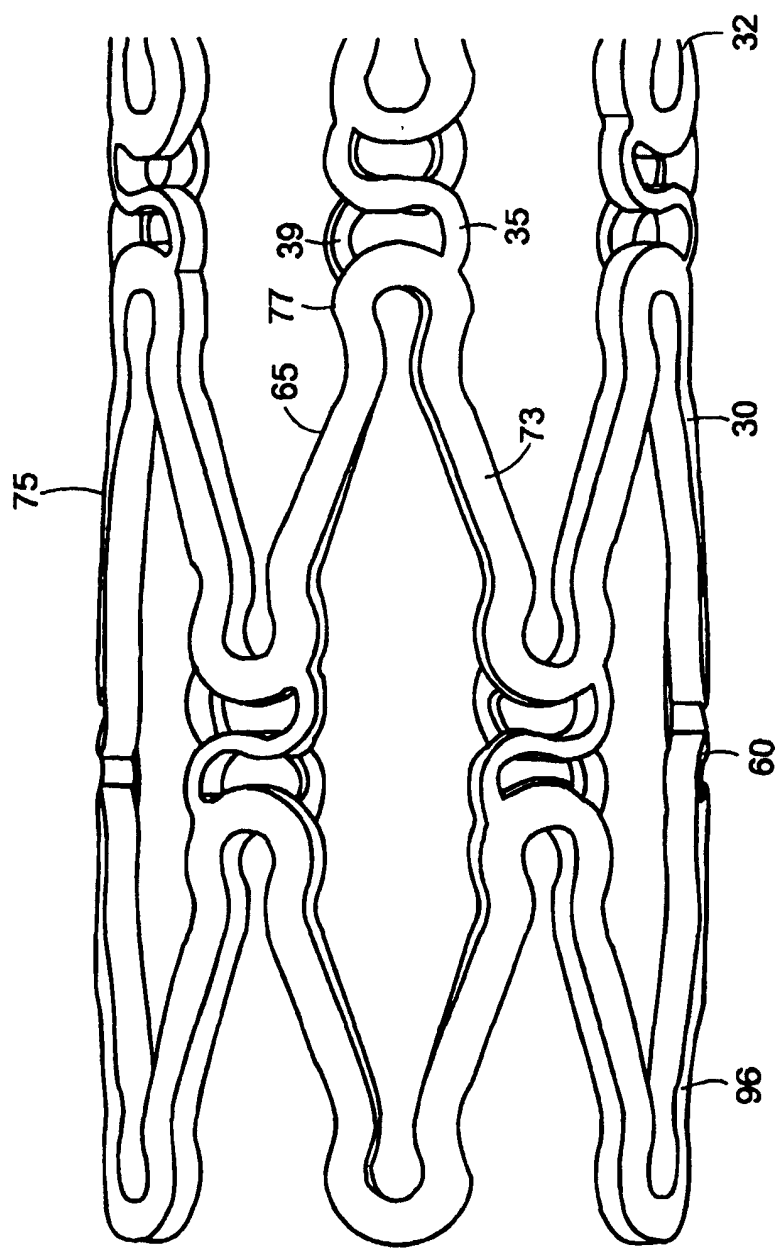


图6

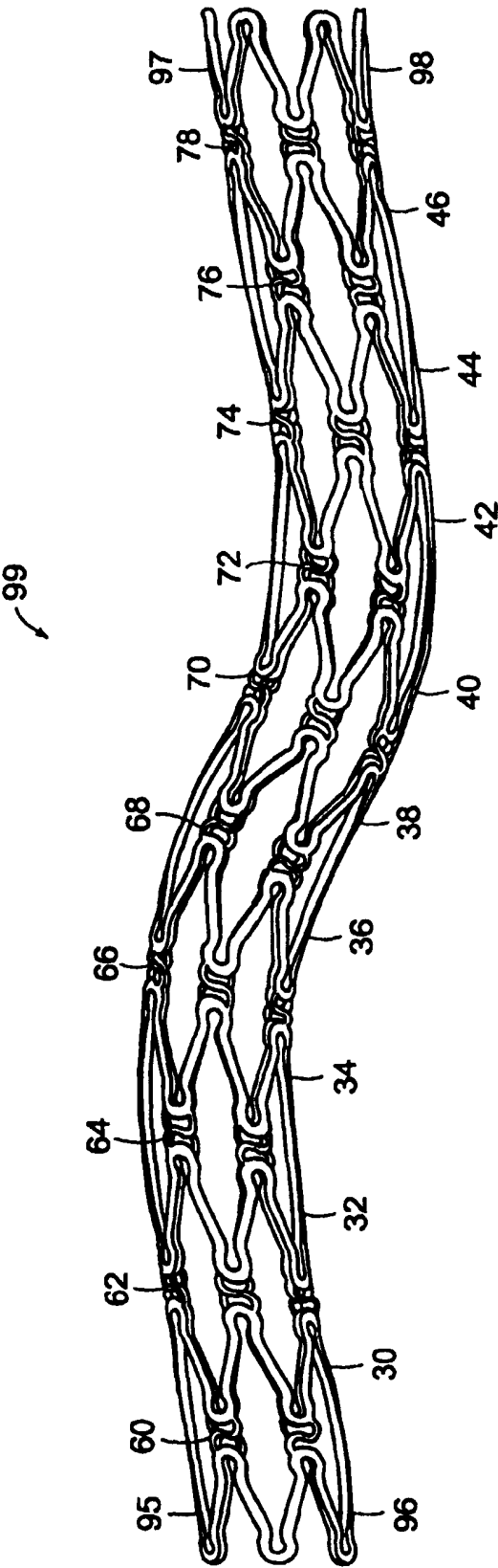


图7

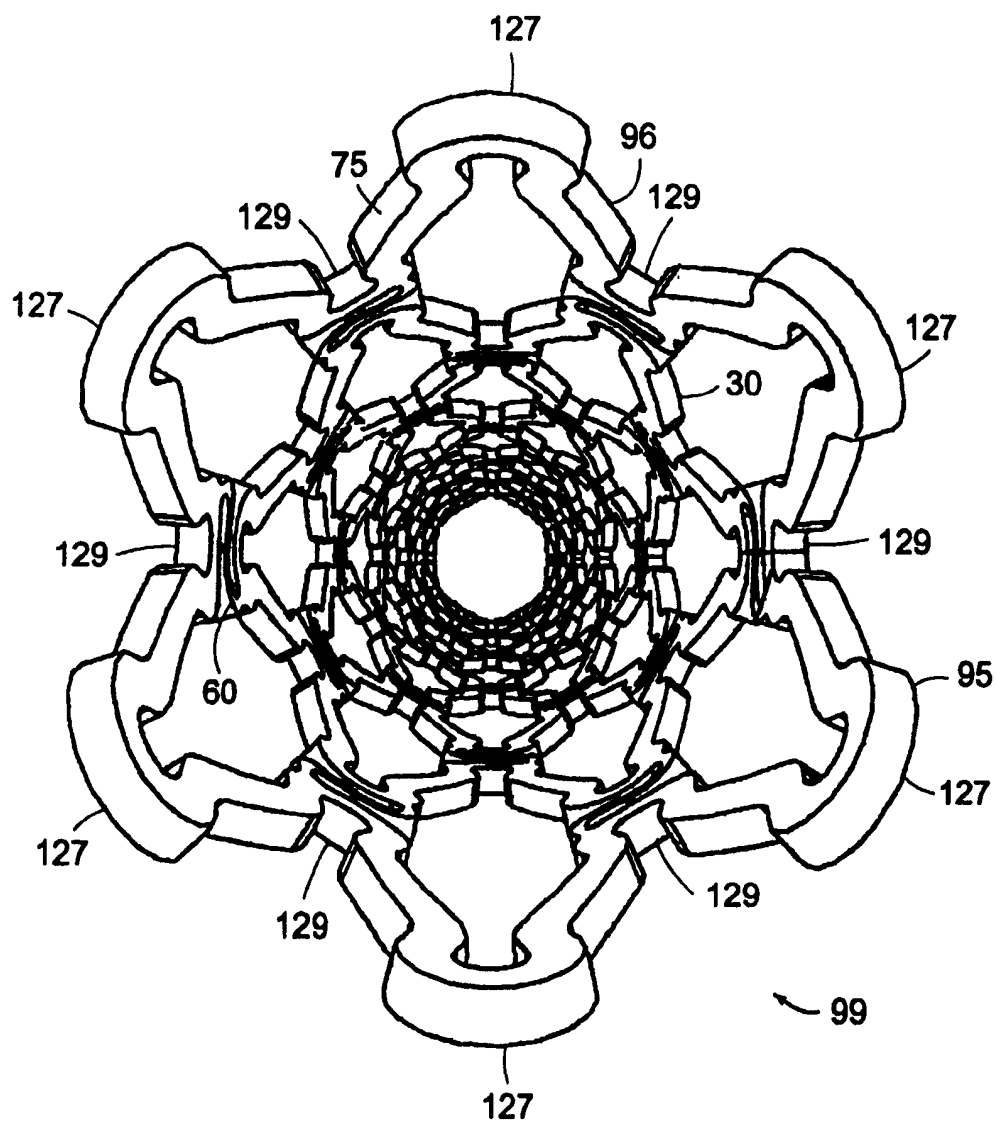


图8

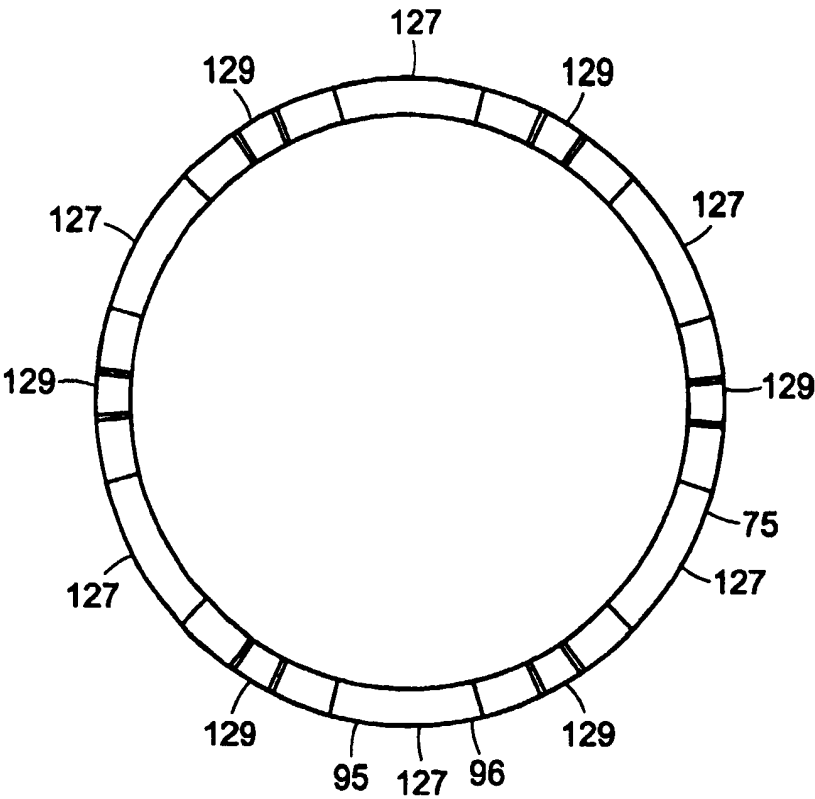


图9

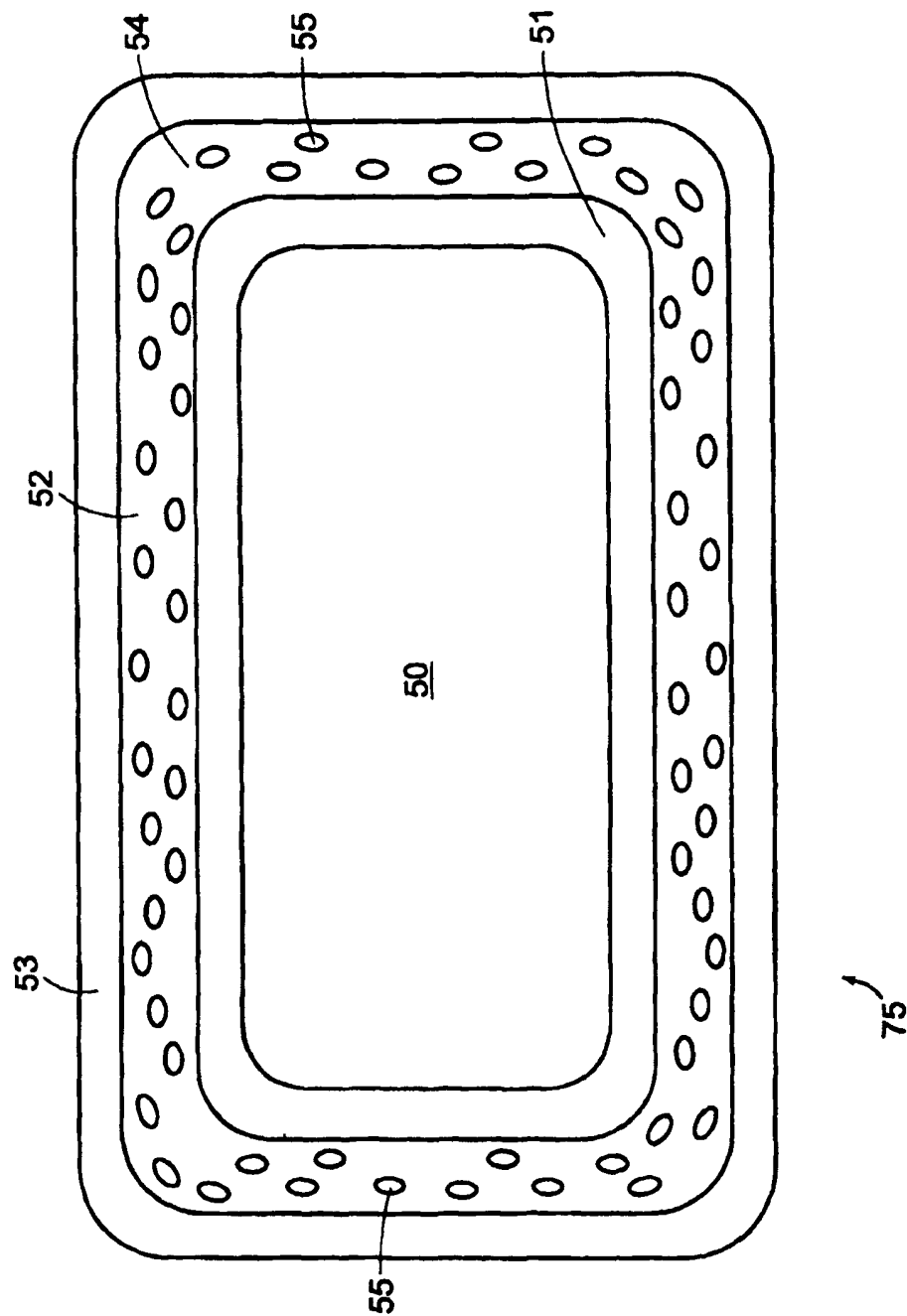


图10

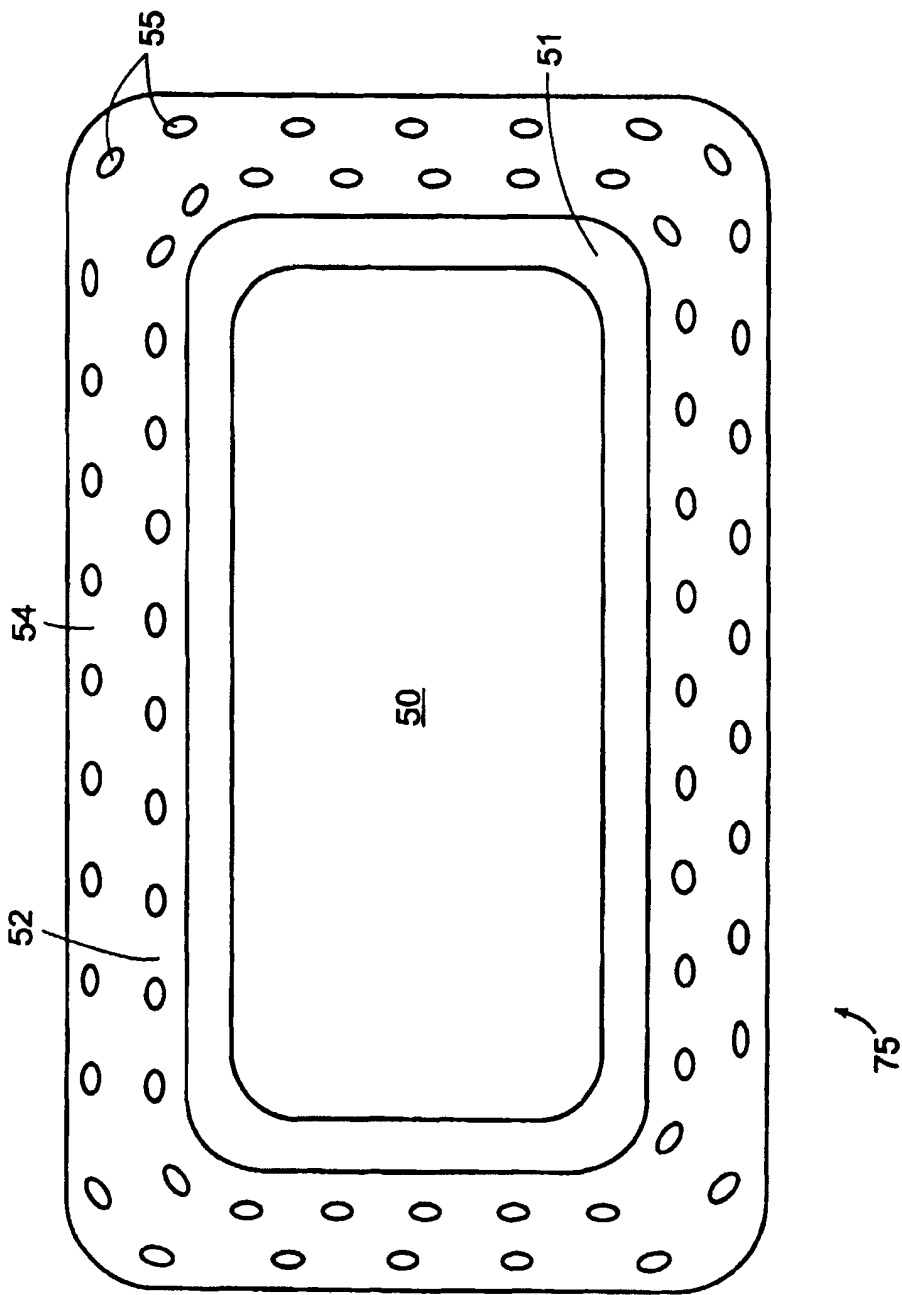


图11

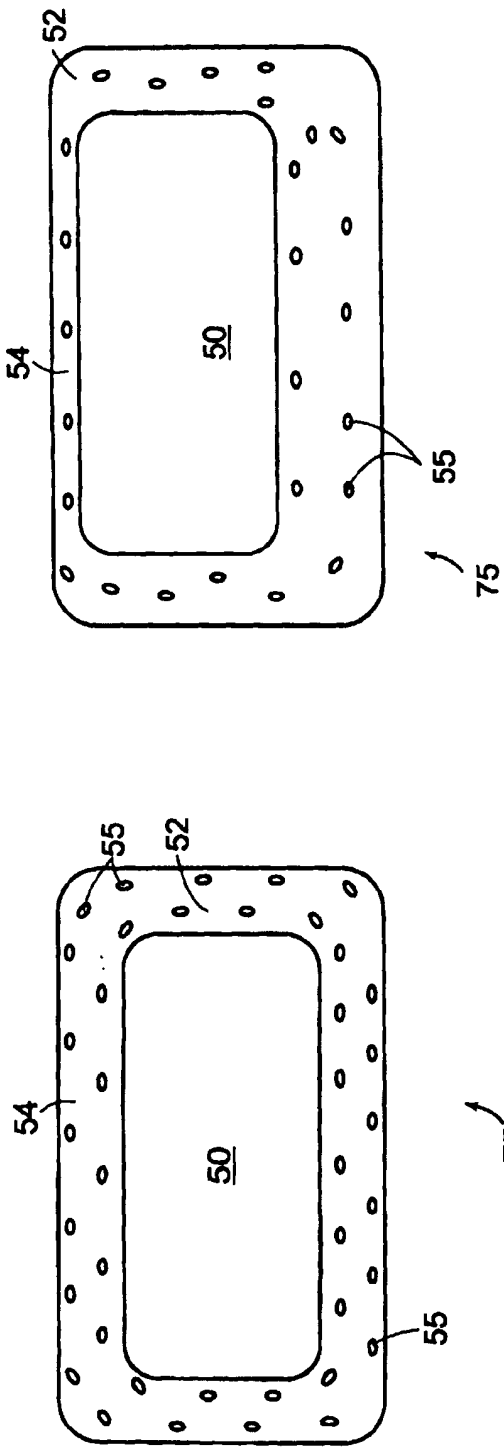


图13

图12

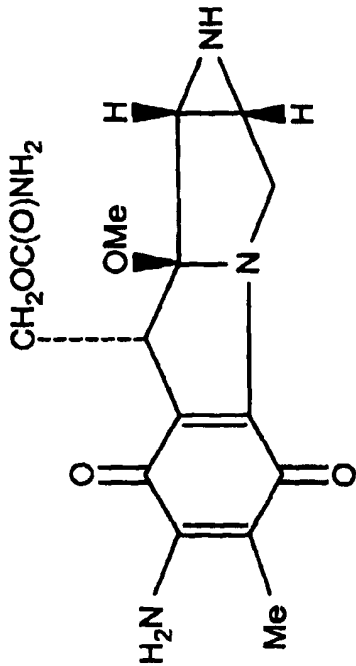


图14

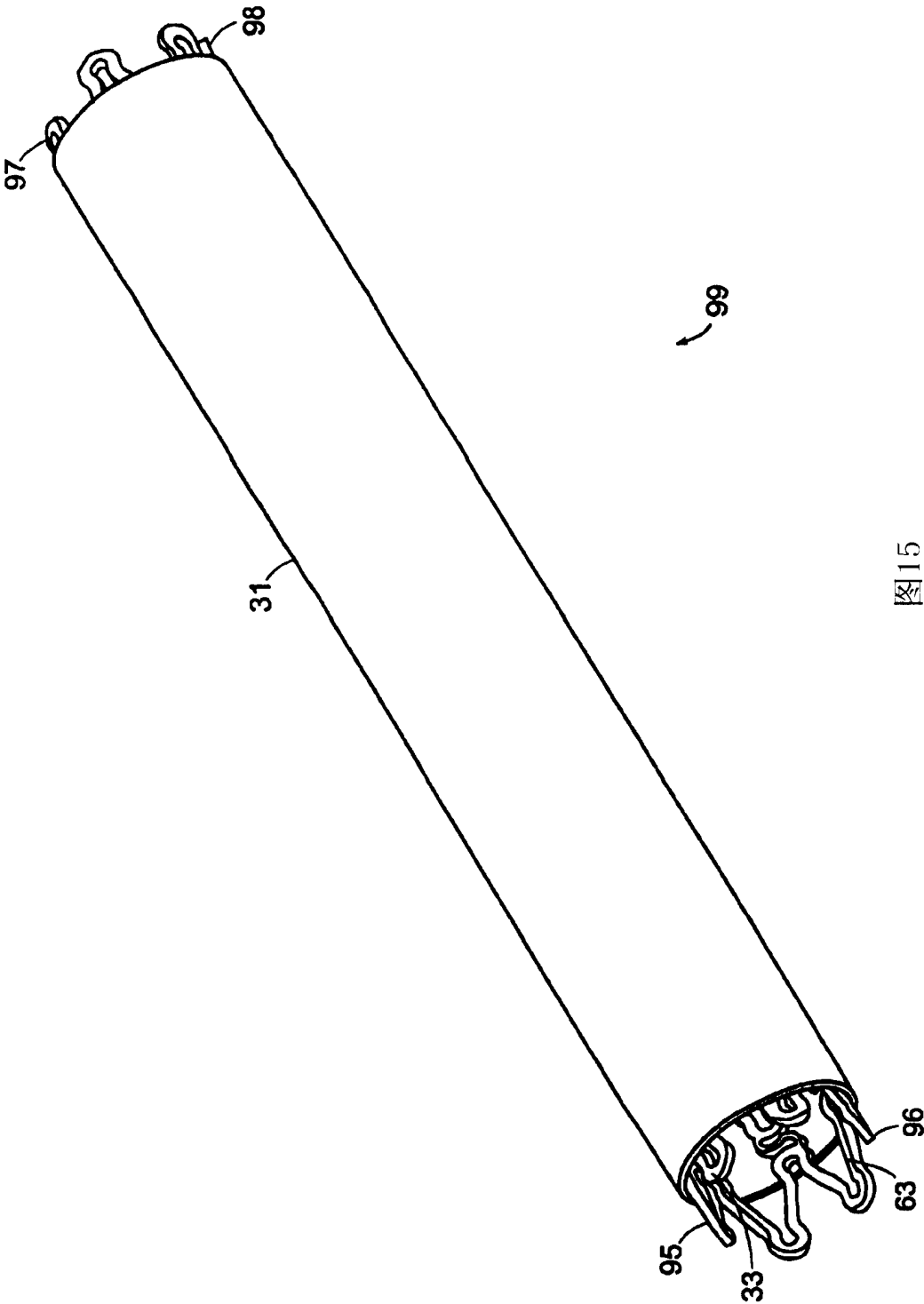


图15

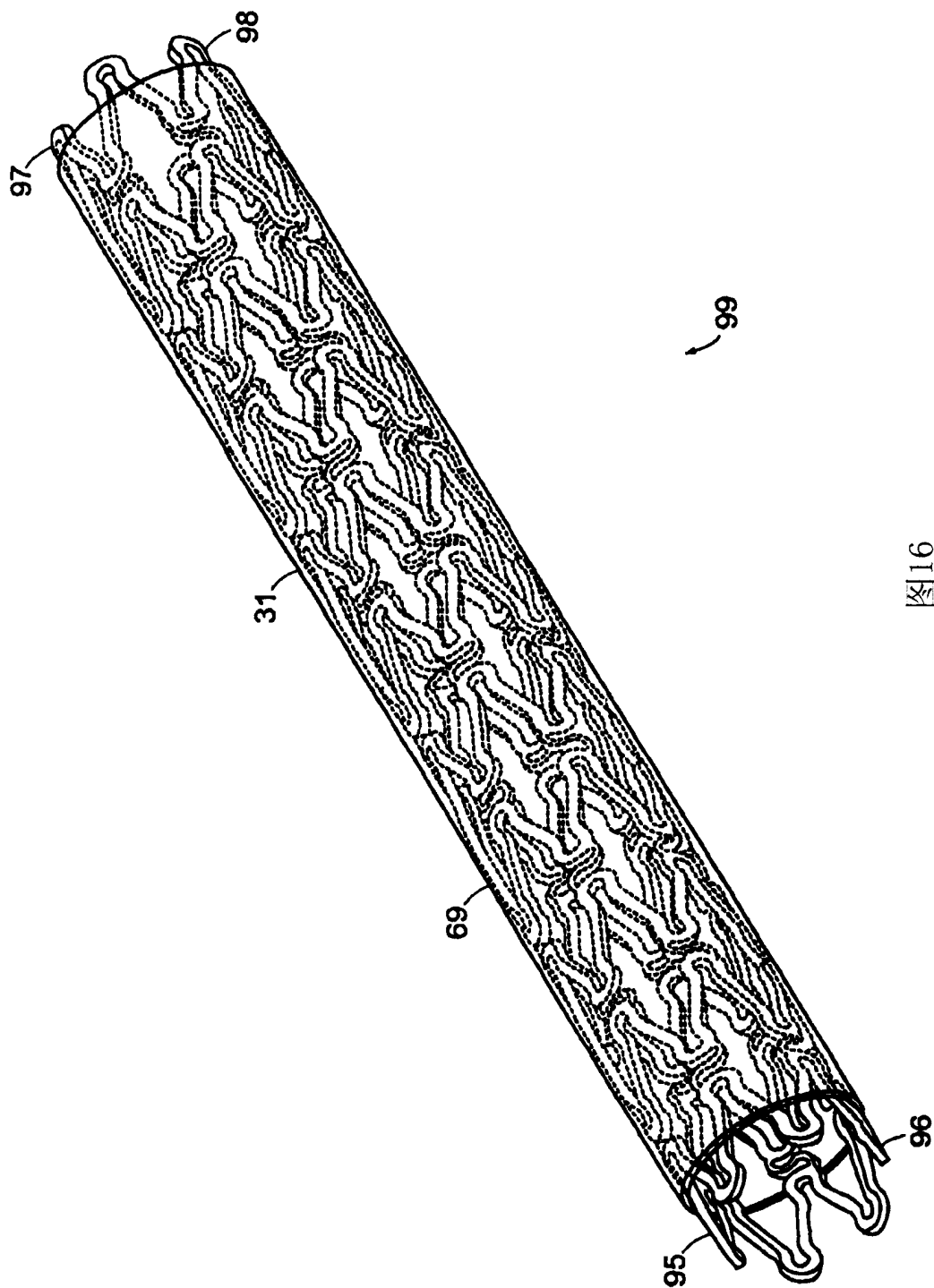


图16

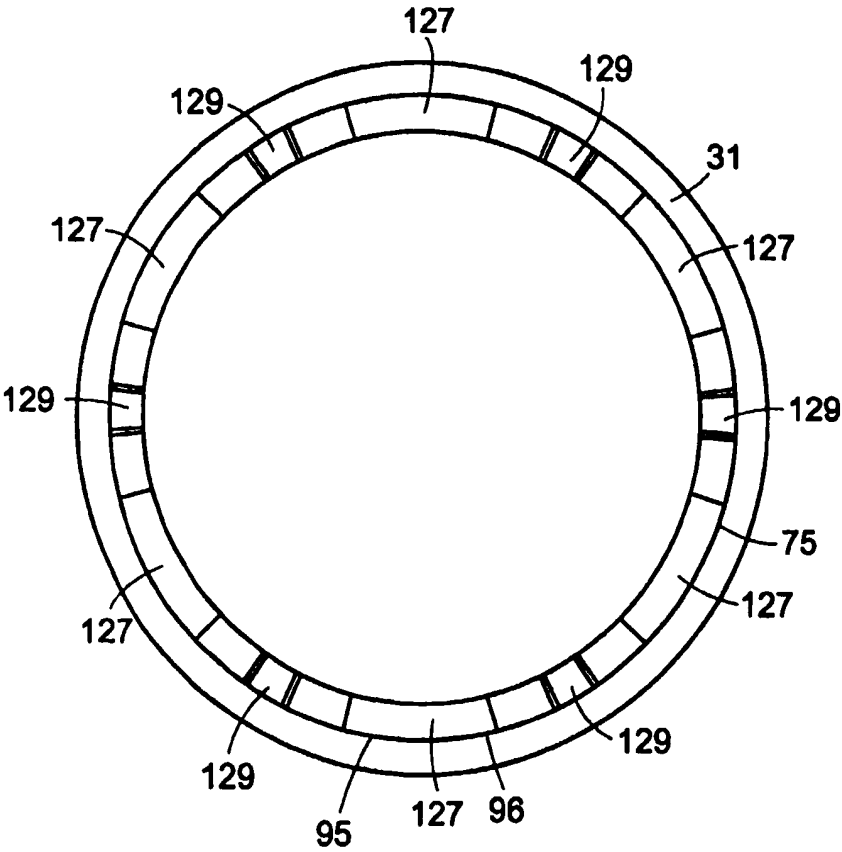


图17

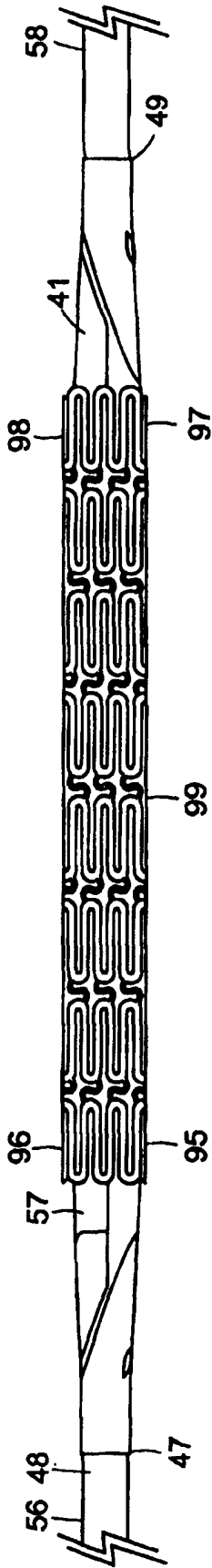


图18

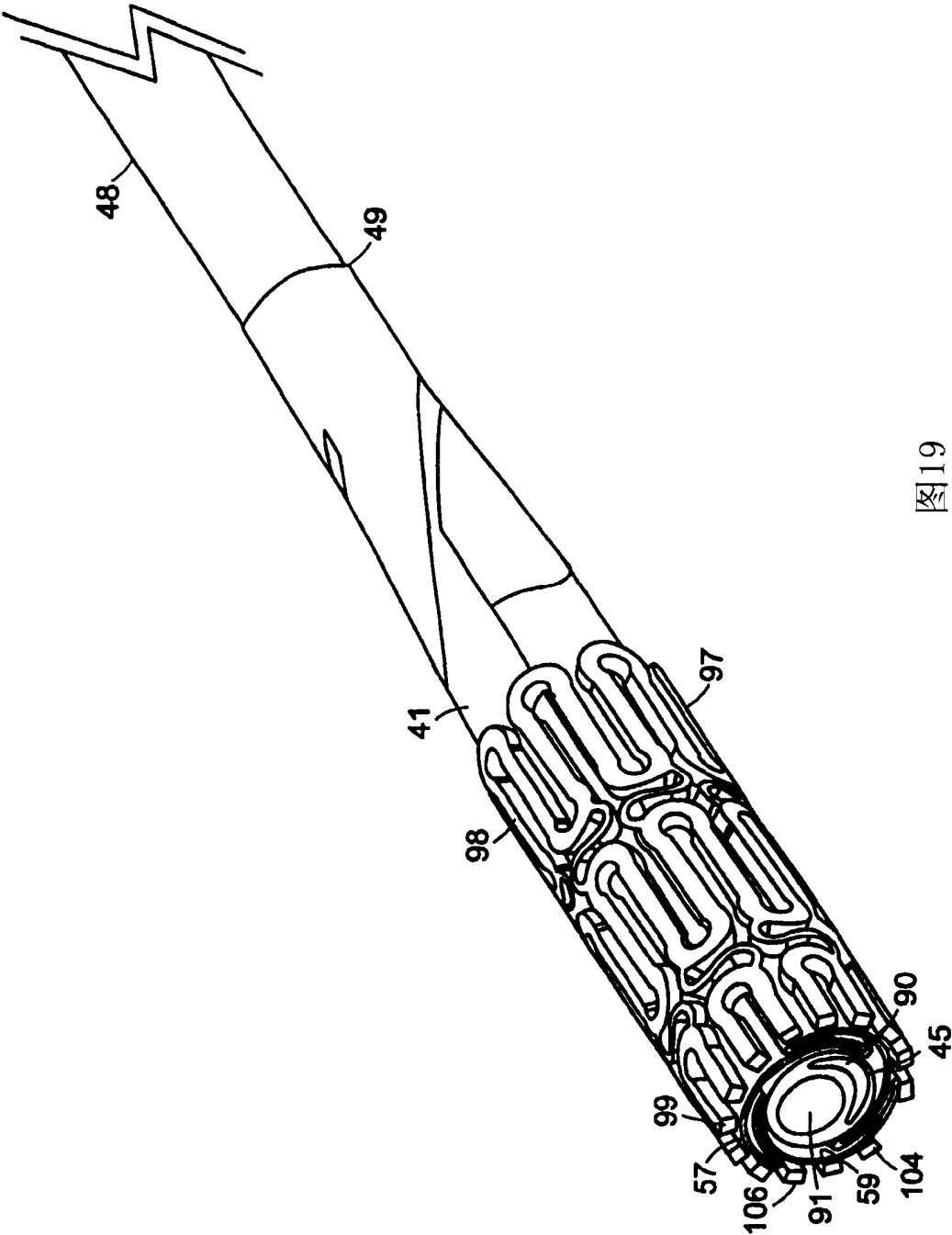


图19

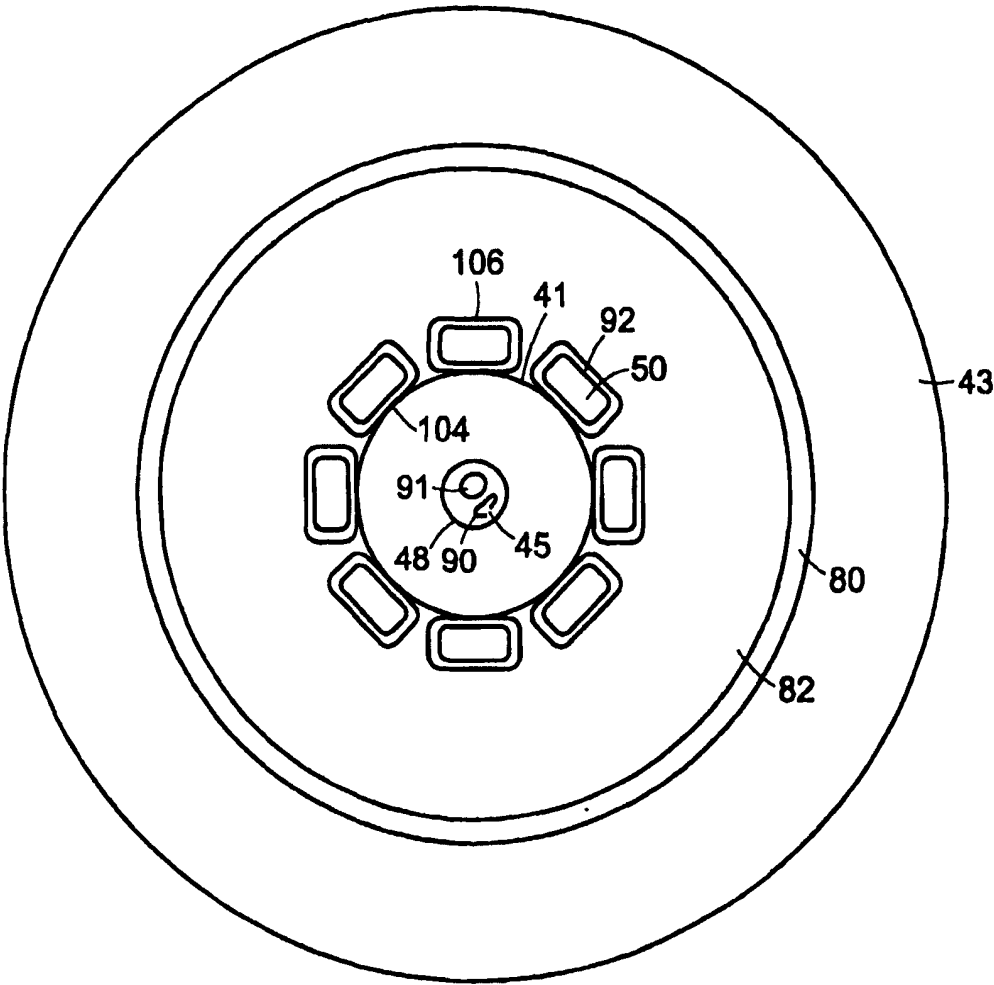


图20

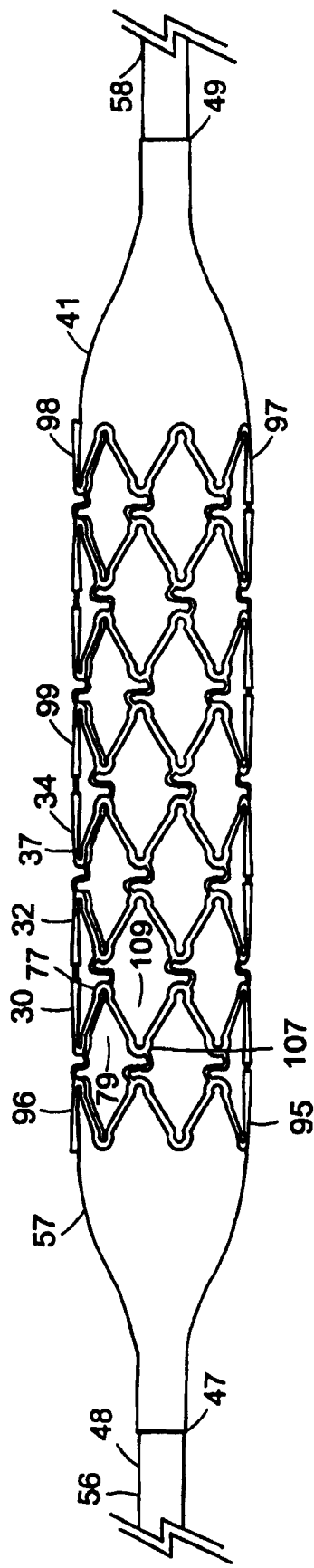


图21

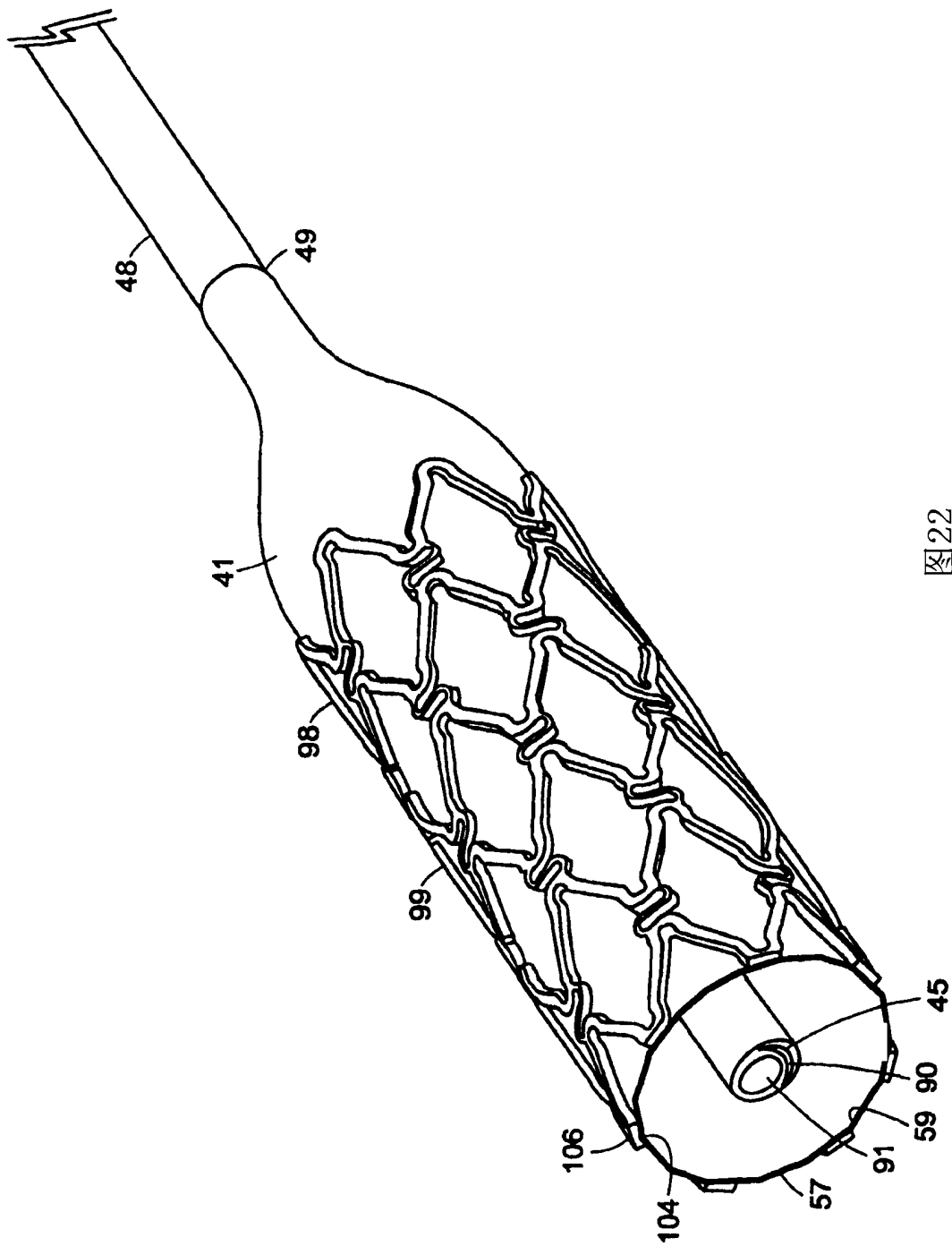


图 22

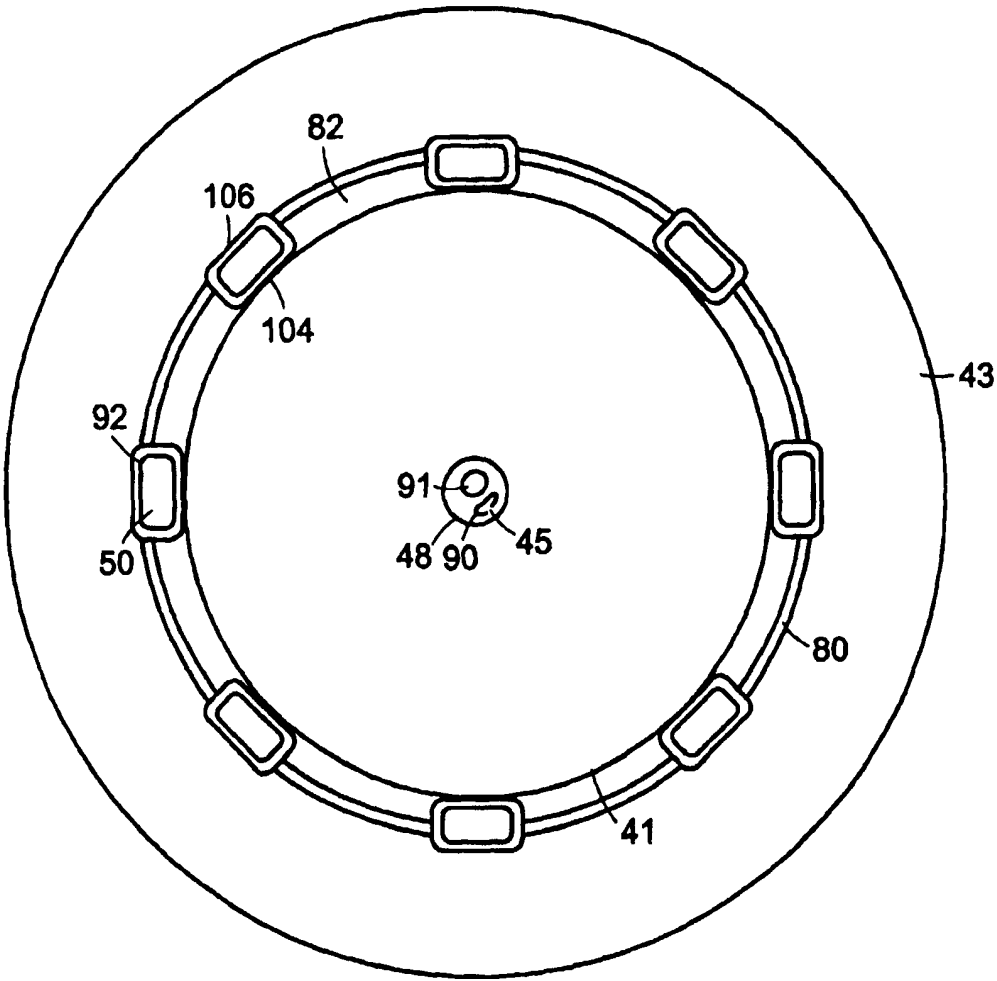


图23

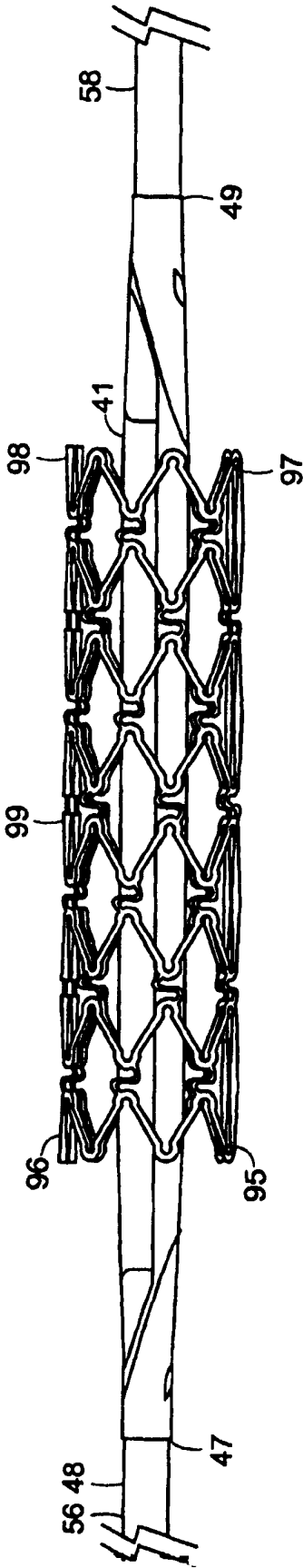


图24

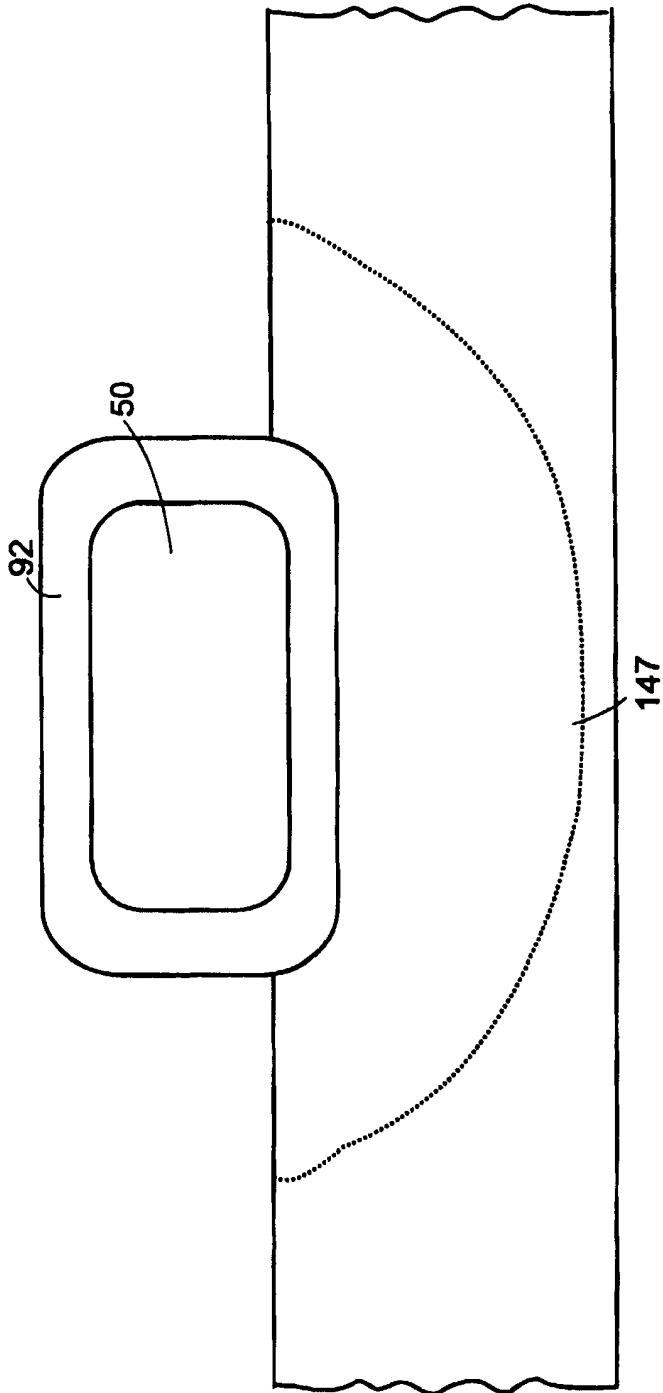


图25

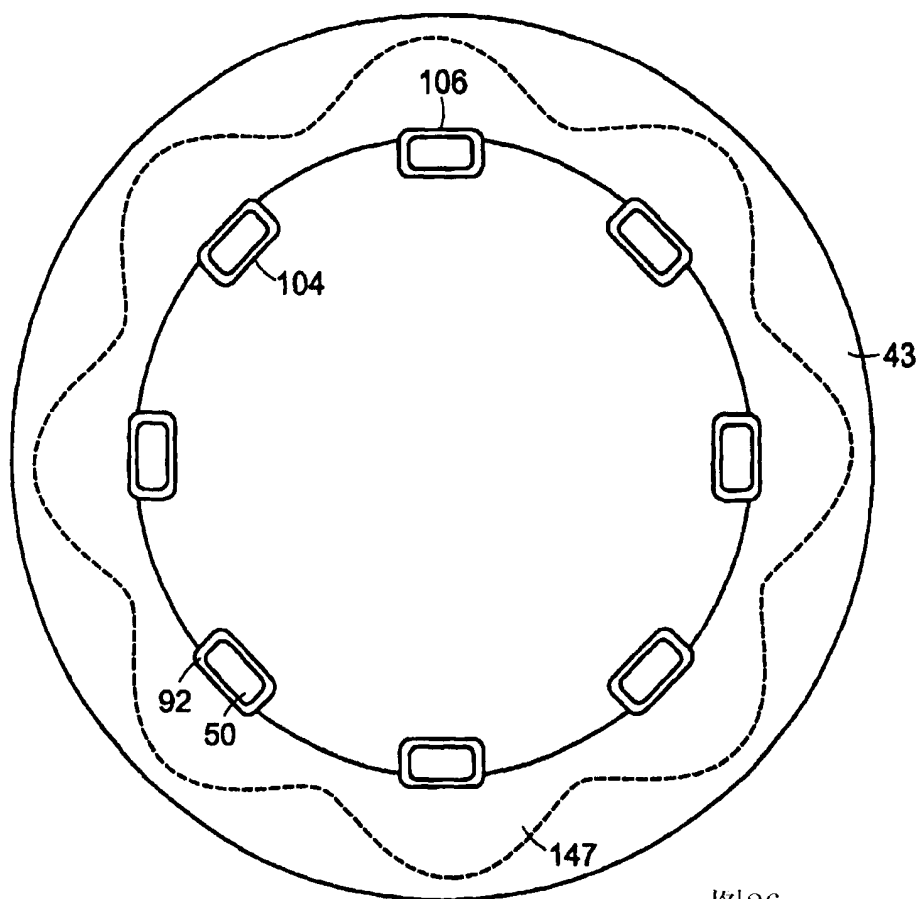


图26

洗脱曲线

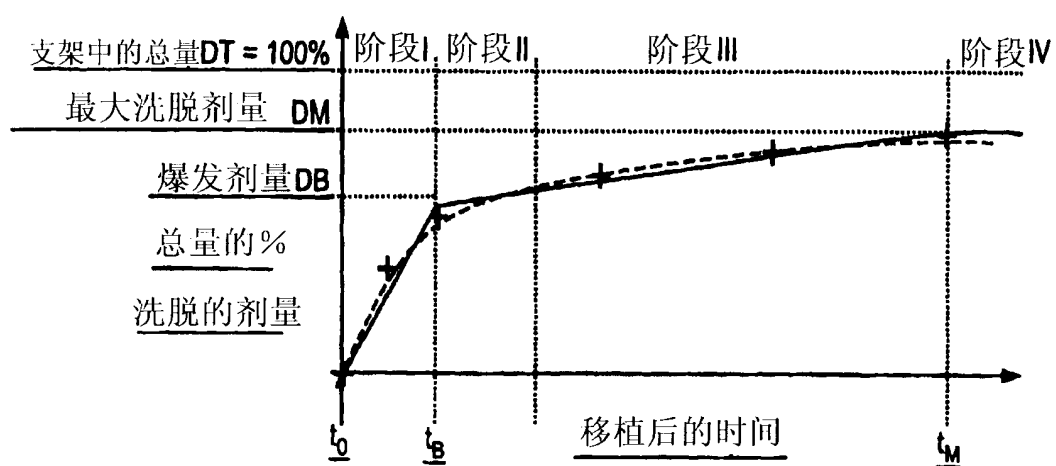


图27

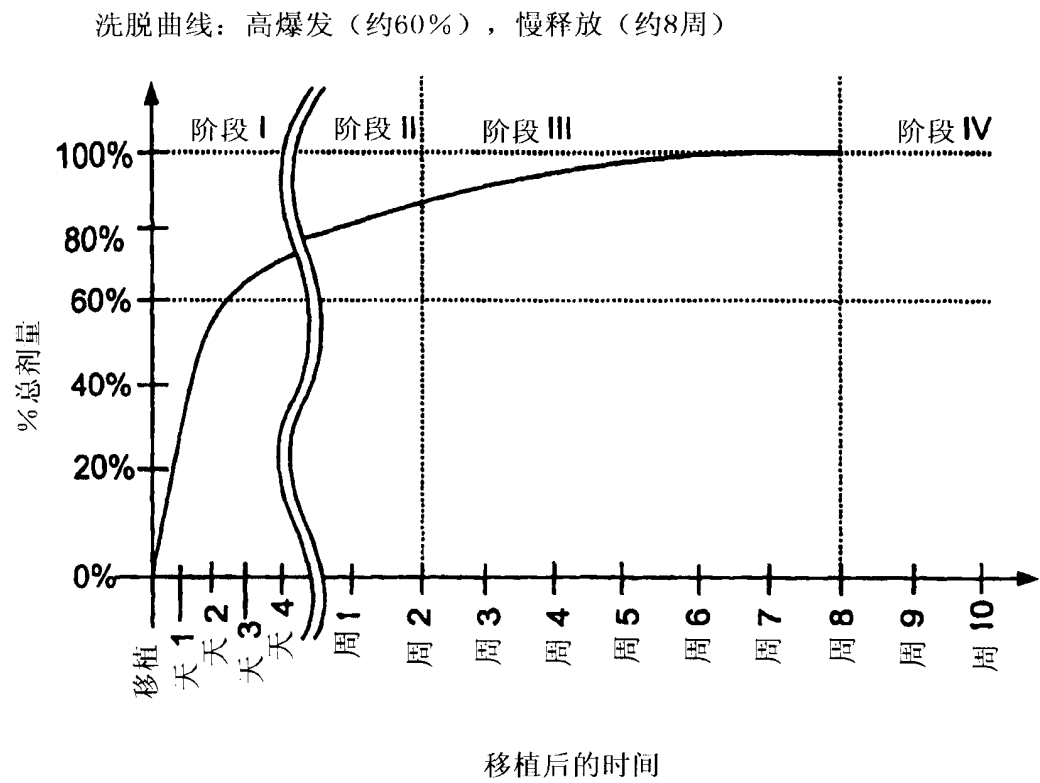


图28

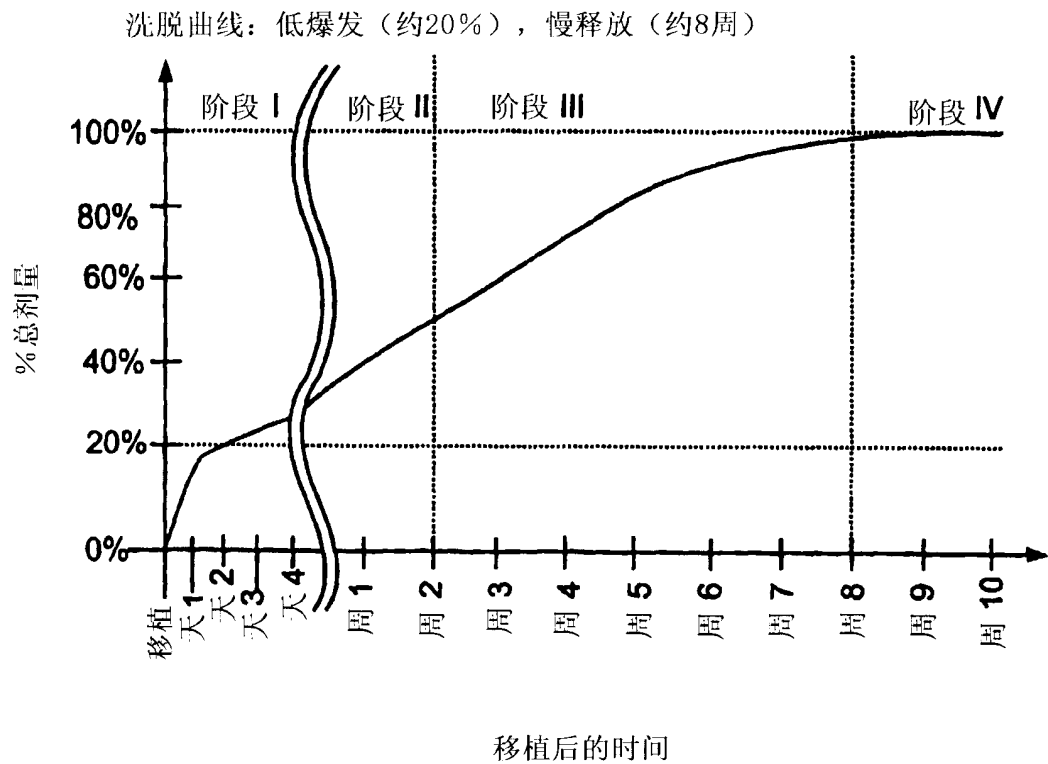


图29

洗脱曲线：高爆发（约60%），快释放（约3周）

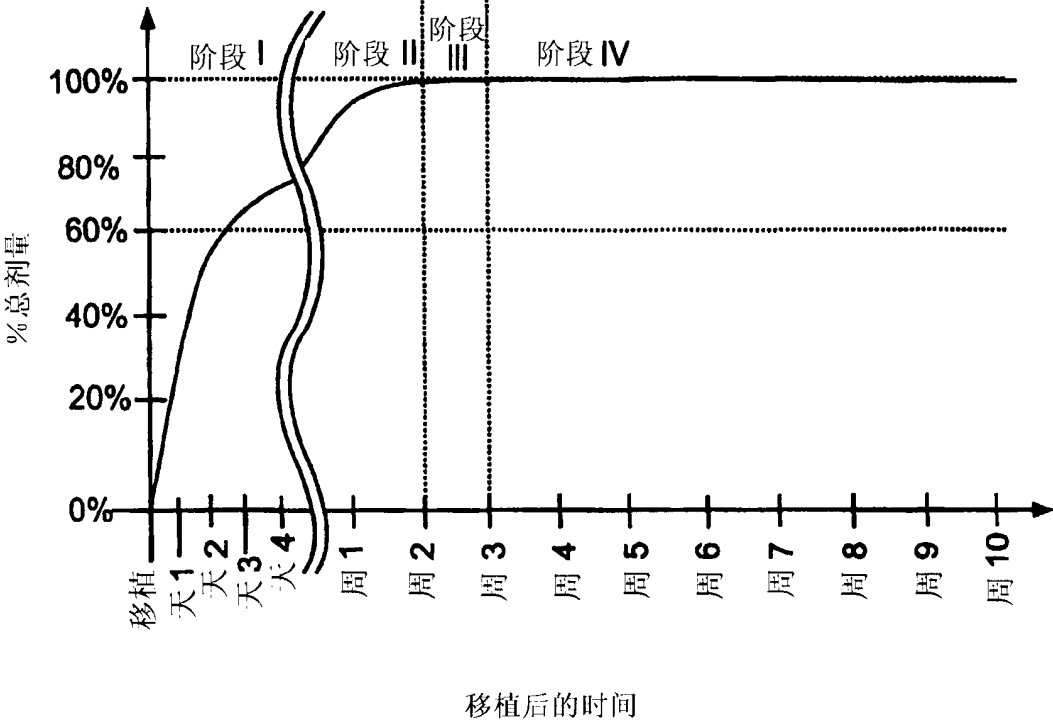


图30

洗脱曲线：低爆发（约20%），快释放（约3周）

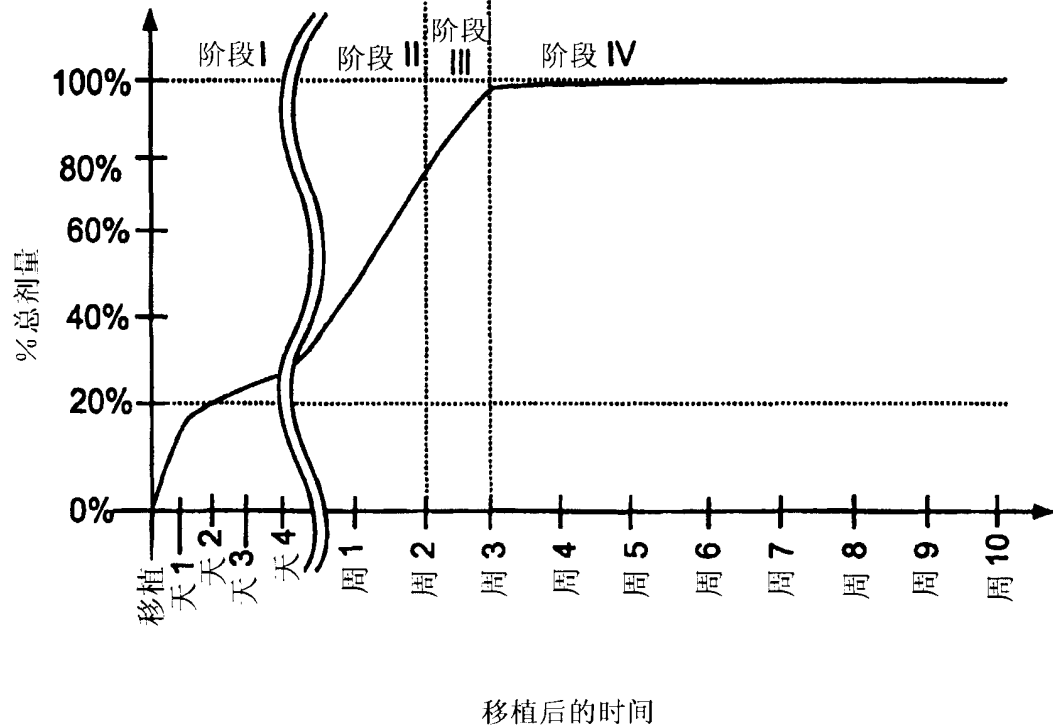


图31

表：在13mm支架中的总剂量估计（损失系数1%到100%）

损失系数	总剂量		
	每13mm支架 (μg)	每mm支架长度 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)	每支架表面积 ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)
100%	13.2	1.0	0.17
75%	17.6	1.4	0.22
50%	26.4	2.0	0.33
25%	52.8	4.1	0.66
10%	132.0	10.2	1.65
5%	264.0	20.3	3.30
1%	1320.0	101.5	16.50

图 32

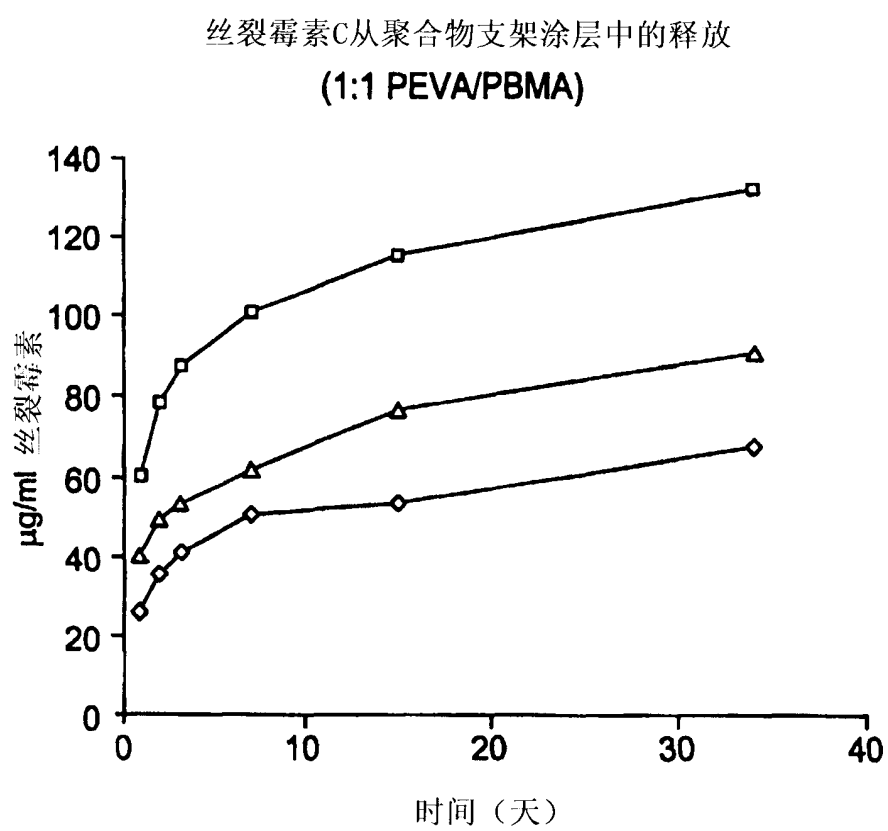


图33