(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102597675 B
(45)授权公告日 2014.09.03

(21)申请号 201080039391.8
(22)申请日 2010.08.26
(30)优先权数据
12/554,820 2009.09.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.03.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2010/046851 2010.08.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/028619 EN 2011.03.10
(73)专利权人 艾博特心血管系统公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 M·J·吉利克 J·E·帕普
凯文·塞克 H·T·阮
(74)专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224
代理人 刘粉宝
(51)Int.Cl.
F26B 21/00(2006.01)

(56)对比文件
US 2008311280 A1,2008.12.18,
US 2009035449 A1,2009.02.05,
FR 1238899 A,1960.08.19,
US 7340846 B1,2008.03.11,
GB 1024671 A,1966.03.30,

审查员 张雪

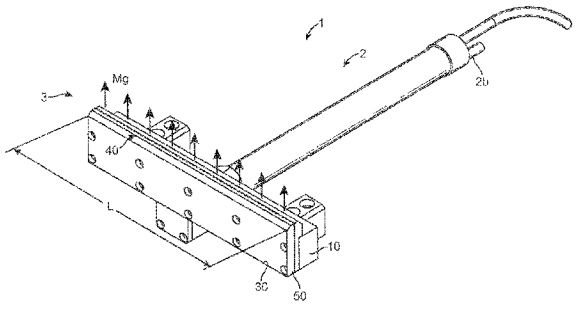
权利要求书1页 说明书16页 附图9页

(54)发明名称

通过喷射和干燥来移除溶剂而施加到医疗装置的药物洗脱涂层

(57)摘要

一种用于用药物洗脱材料涂覆医疗装置的涂覆装置(350)在涂覆之间使用过程中的干燥台(1)以改进药物释放轮廓。所述干燥台(1)包含经配置以用于施加均一干燥气体的热喷嘴(30)。一种使用干燥器(1)的涂覆工艺包含在干燥步骤之间对气体的闭环控制(306)以及用于产生较一致喷射图案的经改进的喷嘴(200)。



CN 102597675 B

1. 一种用于从支架移除溶剂的方法，所述方法包括以下步骤：

在干燥器的喷嘴出口部分上方旋转所述支架以使由所述干燥器产生的气体影响从所述支架移除溶剂的速率，所述气体是由以下步骤产生：

将气体供应到所述干燥器，所述气体被递送穿过圆形管道以使得所述气体具有进入所述干燥器中的输入平均流方向，

在所述气体碰到所述干燥器的第一室时使所述气体减速，所述第一室向所述气体呈现第一扩大空间，所述第一扩大空间经布置以使得所述气体在垂直于所述输入平均流方向的方向上膨胀，

在所述气体已经在垂直于所述输入平均流方向的方向上膨胀之后，通过迫使所述气体穿过在垂直于所述平均流方向的所述方向上布置的孔线性阵列来使所述经膨胀气体加速，所述气体进入第二室，以及

在所述气体填充所述第二室时使所述气体减速，且接着加速，所述第二室向所述气体呈现第二扩大空间，随后是在所述第二扩大空间下游的狭窄空间以及在所述狭窄空间下游的所述喷嘴出口；

其中所述气体在所述旋转支架的整个表面上产生从所述气体到所述支架的均一热传递。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述在所述气体碰到所述干燥器的第一室时使所述气体减速包含以下步骤：使流突然改方向 90 度且迫使其进入由包括所述孔线性阵列的壁部分形成的矩形区中。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中在纵向上且平行于喷嘴出口通道阵列来布置所述矩形区。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其进一步包含在所述喷嘴出口部分处调节所述流的步骤，包含将所述流转换成在离开所述喷嘴出口部分时具有实质上平行流线的实质上成层状流的步骤。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其进一步包含迫使所述气体穿过叶片的步骤，所述叶片经配置以使所述平均流方向与通往喷嘴出口开口的出口通道延伸的方向对准。

6. 根据权利要求 4 所述的方法，其进一步包含通过迫使气体穿过上游叶片而减少在所述喷嘴出口处由与所述平均流方向正交的振动造成的颤动的步骤。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中输入流特性是 100 公升 / 分钟下和在约摄氏 100 度与摄氏 120 度之间的氮气。

通过喷射和干燥来移除溶剂而施加到医疗装置的药物洗脱涂层

技术领域

[0001] 本发明涉及药物洗脱医疗装置；更特定来说，本发明涉及用于控制聚合物、药物和溶剂间的相互作用以及药物洗脱医疗装置的药物的释放速率的过程。

背景技术

[0002] 需要药物洗脱医疗装置的严格药理学和良好机械完整性来确保受控的药物释放。在开发用于药物洗脱医疗装置（例如，支架）的有效且多用途的涂层时出现很大的技术挑战。

[0003] 可通过喷涂工艺施加涂层。使用此方法将溶解于溶剂中的药物－聚合物合成物施加到医疗装置表面。待施加的药物－聚合物的量已表达为目标涂层重量，其对应于已移除大量溶剂之后的涂层的重量。

[0004] 需要获得对药物洗脱产品的较好控制。特定来说，需要较好地控制药物的释放速率，或当从涂层释放时药物的有效性。至今已知的现有技术未能提供适当解决方案。

发明内容

[0005] 本发明通过提供一种用于形成药物洗脱涂层的设备和方法对技术进行改进，所述设备和方法提供对药物的释放速率的较大控制以及载体溶剂与药物－聚合物基质之间的更少的非所要的相互作用。根据实施例，使用喷射喷嘴来施加涂覆材料。并且，使用干燥器来施加对涂层的遍间（inter-pass）干燥。术语“遍间干燥”是指在一遍、两遍、三遍或三遍以上的喷射之间干燥或移除溶剂。根据一个实施例，每次涂覆的材料重量非常轻，约为总涂层重量的5％。这意味着对于此特定实施例，需要20次涂覆来达到涂层重量的100％。

[0006] 先前对产生较一致且稳定的药物释放轮廓（release profile）的工作并不完全令人满意。寻求更精确、可控／可预测的释放速率。改进药物的释放速率的可控性和一致性的工作聚焦于聚合物的结构、聚合物的类型或结构，以及所使用的溶剂的类型。然而，这些改进对于某些临床应用来说未能令人满意地满足需要或提供可广泛使用的形态。

[0007] 本发明包含医疗装置的涂覆期间喷射和干燥步骤两者的各方面。将首先论述干燥方面。

[0008] “药物释放轮廓”或“释放轮廓”是指在放置在体内之后递送预期治疗作用的药物洗脱基质的形态或特性。因此药物释放轮廓或释放轮廓将此类形态或特性之一报告为释放速率、随着时间或在药物洗脱表面上的每单位面积基础上释放速率的变化（如果存在的话）的可预测性。

[0009] 已发现，裁定药物释放轮廓以适合例如产生特定释放速率、药物洗脱表面上释放速率的均一性和／或生产环境的均一性（高吞吐量）等特定目标的能力的显著改进在于，获得对所存在的溶剂量或溶剂移除速率的较精确控制。溶剂移除、分配等的临界状态（criticality）一般取决于药物－聚合物－溶剂构成和所寻求的特定目标。虽然已知药

物－聚合物基质的形态受溶剂的存在影响，但发现此相互作用所起的作用比先前想到的要大。基于此结论，寻求一种用于控制溶剂－聚合物－药物相互作用的量的较有效过程。已发现每个喷射循环的涂层重量以及移除溶剂的方式连同涂层厚度是重要的考虑因素。

[0010] 过去一直寻求每个喷射循环相对高的涂层重量，因为这使工艺时间最小化且增加吞吐量。然而，维持对溶剂移除的量或速率的控制具有挑战性，除非所施加的涂层相对薄。如果所施加的层太厚，那么溶剂移除的阻力很快变为非线性且因此更难控制或预测。因此，当从厚层移除溶剂时，溶剂、聚合物和药物间的非所要的相互作用的可能性以及相关问题开始削弱保持对释放轮廓的控制的能力。

[0011] 用于药物洗脱医疗装置（例如，支架）的聚合物的生物适应性很重要。聚合物必须非易燃、能够膨胀而不会从支架脱落或离层，且能够以可预测速率控制药物释放。极少聚合物系统可满足所述需要。优选地，选择 EVAL 作为用于药物洗脱支架的药物基质材料。其已展示有利的生物反应。EVAL 是半结晶随机共聚物且归因于其羟基而吸湿。支架上 EVAL 涂层的百分结晶度 (percentage crystallinity) 取决于工艺条件（工艺温度、湿度或残余溶剂）。用于溶解 EVAL 的溶剂 (DMAc 或 DMSO) 具有高沸点。如此，所述溶剂必须例如通过加热才能从涂层有效移除。

[0012] 工艺条件可影响所要形态。举例来说，如果存在过量残余溶剂，即溶剂未在喷射循环之间或之后移除，那么所述溶剂可引发塑化效应，这可显著改变释放速率。因此，具有产生具有一致特性－结晶度、％溶剂残余、％湿气含量等的涂层的工艺可能至关重要。如果这些参数中的一者或一者以上未经适当控制，使得其在药物洗脱装置的厚度上或表面上变化，那么释放轮廓会受到影响。这些考虑因素中的一者或一者以上对于一些药物－聚合物－溶剂剂型比对于其它剂型更重要。

[0013] 为了促进在支架上并入药物，在支架上喷射低固体百分比聚合物／药物溶液随后移除溶剂已变得可用于控制沉积在支架上的药物量（微克范围内）以及释放轮廓。现已发现，良好的涂层质量受益于使用此喷射技术，即例如结晶度、％溶剂残余和％湿气含量等特性更加可控，因为涂层重量建立在若干所施加涂层的基础上。然而，具有紧凑几何形状（以使所夹持的支架 OD 大小最小化）的支架向此方法添加显著技术挑战。需要以有效可预测方式在喷射循环（一喷射循环可包含一遍或一遍以上喷射，例如使喷射喷嘴在旋转的支架上纵向通过）之间移除溶剂中的至少一些。在优选实施例中，一喷射循环包含一遍、两遍、三遍或三遍以上以便在一喷射循环中获得 5％涂层重量。理想上，可能想要在每次涂覆之后移除所有溶剂。然而，将容易理解，这并非是可行的解决方案。事实上，其甚至对于具有相对高沸点的溶剂（例如，DMAc）也不可能实现。因此，即使假定可能在每一喷射循环之间移除全部或大体上全部溶剂，也不能满足此项技术中的需要，因为此干燥阶段将耗费太长时间。

[0014] 对于药物释放 (EVAL- 药物系统）的干燥效应的先前研究指示需要一种在每一喷射循环之后移除经涂覆支架上的溶剂的过程中的干燥技术。这是在产生较稳定产品的同时保持高吞吐量的关键步骤。

[0015] 用于溶解聚合物的溶剂的特性（例如，表面张力、蒸汽压力或沸点、粘性和介电常数）对涂层质量、涂覆工艺吞吐量、药物稳定性和处理药物所需的设备具有决定作用。当然，溶剂可通过在支架上施加加热气体来移除。然而，令人惊讶且意外的是，发现此干燥步骤必须谨慎控制以便实现所要最终结果。还必须实现从气体到涂层表面的均一且有效的热

传递。

[0016] 合适溶剂的蒸发速率与薄膜涂层的涂层厚度具有相反关系（一般与厚度成反比）。并且，阻力随着涂层厚度增加而非线性增加。如先前所暗示，应避免此非线性。当厚度在线性范围内时，移除溶剂时实现较高效率、均一性和较多控制。因此，因为存在最少的药物－溶剂－聚合物相互作用、溶剂塑化和药物的提取而获得较均一的药物释放轮廓。因此，希望实现不仅对厚度上特性的均一性而且对移除溶剂的能力的较多控制。这是因为药物洗脱支架上的残余溶剂可引发不良生物反应，损害涂层特性、引发药物降级且改变释放轮廓。每一喷射循环期间施加的聚合物与药物的比率可为 1 ： 1、2 ： 1、3 ： 1、4 ： 1 或 5 ： 1。

[0017] 因此，发现可通过施加低百分比溶液（例如，最终涂层重量的 5％）的许多次涂覆以及每一喷射循环之间的干燥步骤来较好地控制释放速率。因此，在此实例中，需要 20 次涂覆来产生目标涂层重量。为了使此涂覆工艺作为生产层次方法更可行，同时维持对溶剂和溶剂－药物－聚合物相互作用的控制（如刚才论述），需要有效的过程中的干燥步骤。

[0018] 干燥器

[0019] 初始实验配置一工艺以包含干燥步骤，所述干燥步骤使用具有通向向外展开或岔开开口的管状管道的市售空气加热器。举例来说，所述具有向外展开开口的空气加热器由 Osram Sylvania™（朴茨茅斯大街 (Portsmouth Ave) 131 号，埃克塞特 (Exeter) NH 03833）提供。这些类型的加热器通常为金属构造且沿着管路导引气流并进入向外展开开口中，所述开口与管路成一直线。存在由向外展开开口提供的流加速和整形部分。当气体行进穿过加热器时，平均流方向不改变。

[0020] 选择气体的流轮廓（即，气体从喷嘴离开的速度和气体温度）以实现快速干燥时间。预期在使用任一喷嘴（即，选择适宜的干燥气体速度和温度）从气体到支架表面的适当平均热传递下，有效的过程中的干燥阶段可并入到涂覆工艺中，借此使施加许多低重量涂层的工艺可行，同时维持对溶剂对药物－聚合物形态的影响的控制。然而，由于使用岔开通道或圆柱形喷嘴类型用于溶剂移除而产生的所得药物释放轮廓未展现所要特性。假设可能需要对热传递的较多控制。

[0021] 令人惊讶且意外的是，发现当修改喷嘴出口处的气体中的热传递容量和轮廓（即，使之更均一）时，控制或裁定药物释放轮廓以适应最终目标的能力有显著改进。因此，得出结论，不仅需要有效的过程中的干燥步骤来产生改进的药物释放轮廓，而且需要在若干所施加涂层的每一者之间气体到经涂覆表面的较均一热传递。

[0022] 使用干燥器移除溶剂所花费的电力或资源也是重要的考虑因素。在正涂覆例如支架等医疗装置的循环周期期间，需要维持流条件。然而，在正花费例如氮气等昂贵的气体以便维持气体的稳定状态条件时，这会浪费资源。为了减少这些成本，设计出闭环控制，其监视不同流速率下气体源的温度。当干燥器不在使用中时，减小头部或入口流速率，借此减小质量流速率（以节省气体）。结果是离开的气体的温度增加。放置在干燥器的进口处的热电偶和压力监视器可输入为控制参数来连续调整加热线圈以在流速率减小时维持输入处的相同的温度。通过在气体流速率减小或干燥器闲置时维持相同的操作温度，达到稳定状态流所需的启动时间得以缩短。这提供材料和电力汲取两者方面的显著成本节省。

[0023] 还考虑干燥器移除溶剂的效率，即每体积或重量的所移除溶剂所需的气体或能量的量。在优选实施例中，氮气用于干燥气体。为了节省资源，减少工艺循环且改进支架表面

上每单位面积的蒸发速率的均一性或一致性，分析支架周围的流特性。最初，相信通过将支架放置在心轴上，以相对高速率且在干燥器的出口喷嘴附近旋转，支架的所有表面将持续被包封在热气体内且将快速移除蒸发的溶剂。然而，发现在相对高速率下离开喷嘴的气流与周围环境空气之间的压力差高得足以导致显著热损失以及支架周围的流中断。发现，如果热气体的压力在支架附近增加，那么存在关于热气体的热损失和热传递的均一性两者的较少干扰。

[0024] 开发经设计以增加效率并维持支架周围的气体特性的均一性的结构的两个实施例。第一实施例是放置在支架后方的反射体，所述反射体经定位以使得气体在支架表面上通过，其收集且维持在支架附近范围内。所得支架后方的压力增加倾向于减少支架附近的较冷环境空气引起的热损失的量。

[0025] 第二实施例是定位在干燥器的出口喷嘴上的气体膨胀机 (expander) 或侧缘 (skirt)。气体膨胀机可为抛物线或圆锥形结构，其用以将离开喷嘴的低压气体与较冷环境空气绝缘。当气体通过膨胀室时，气体与环境空气隔离。其压力也可增加。在优选实施例中，气体膨胀机既定用于将热气体与周围的较冷空气隔离。然而，将了解，存在使用根据本发明的气体膨胀机的其它优点。

[0026] 鉴于上文，本发明提供对现有技术的以下额外改进中的一者或一者以上。

[0027] 根据本发明的另一方面，一种用于涂覆支架的方法包含：(a) 用包括按重量计 7％的涂层和按重量计 93％的溶剂的溶液来喷射支架，(b) 使用干燥器从涂覆在支架上的溶液中移除溶剂，使得在移除溶剂步骤之后，溶液中仅按重量计约 8％是溶剂留在涂层中，且重复步骤 (a) 和 (b) 直到达到所要涂层重量的 100％为止。额外步骤可包含通过将一团受迫气体导向支架来在每次溶液涂覆之间或在施加溶液的一个以上涂覆之后从支架移除溶剂，所述气体在支架的长度上具有均一的速度和温度轮廓，其中在施加所述一团受迫气体之后实质上仅留下溶液重量的约 8％的溶剂。

[0028] 本发明的另一方面是一种用于产生所要释放轮廓的方法，所述方法包含用于均一地移除溶剂的受迫气体干燥阶段。在优选实施例中，针对具有 20mm、100mm、150mm 和 200mm 长度的支架均一地移除溶剂。

[0029] 本发明的另一方面是一种具有供应传入气流的入口管道和产生干燥气体的出口区的干燥器。所述干燥器包含第一气体调节室和第二气体调节室，所述第一气体调节室和第二气体调节室一起形成用于调节由气体源供应且在喷嘴出口处排放的气体的封闭空间，所述气体在稳定状态流条件期间在喷嘴出口处具有与由气体源供应的质量流速率相同的质量流速率；所述第一气体调节室包含耦合到气体源的圆形入口以及在圆形入口下游的孔 (aperture) 线性阵列；并且所述第二气体调节室包含所述孔线性阵列以及在所述孔线性阵列下游的喷嘴出口通道阵列；其中所述干燥器适于从所述喷嘴出口通道线性阵列产生实质上均一的干燥气团。

[0030] 所述喷嘴出口通道可经配置以使得通过在通向通道的进口处形成叶片而使穿过通道并从喷嘴离开的气体噪声得到减小，这可减少在喷嘴出口处的流体振动的振幅或频率。

[0031] 所述干燥器可进一步包含安置在喷嘴出口喷嘴通道线性阵列周围的气体膨胀机。所述气体膨胀机可由抛物线或圆锥形侧缘形成，所述侧缘从喷嘴出口向外岔开，使得在气

体行进穿过抛物线或圆锥形侧缘时，气体压力可减小。所述干燥器可进一步包含或者具有与喷嘴出口通道线性阵列相对安置的气体反射体。

[0032] 本发明的另一方面涉及通过施加轻层、干燥所述层且接着重复几次这些步骤直到实现总涂层重量为止来产生涂层重量。层的数目可以大于 19，大于 30，大于 40，以及在 20 与 50 个层之间。在每一经施加层之间可包含间歇或过程中的干燥步骤。层的施加可以是预定的或通过对所喷射的医疗装置称重来确定，且接着继续施加层直到测量到所要重量为止。

[0033] 本发明的另一方面涉及一种在过程中的干燥步骤期间用来涂覆药物洗脱支架的热喷嘴。这种热喷嘴可提供具有均一速度和温度分布的气帘，这改进溶剂干燥的均一性并减少药物从涂层释放的可变性。

[0034] 根据本发明的另一方面，使用闭环控制器来在可变气体流速率下维持稳定状态流温度。使用这种控制器，可使干燥器气体流速率在不使用干燥器时的闲置流速率与干燥阶段期间的操作流速率之间切换。如先前所论述，实质上可以某确定程度预测涂覆之间的溶剂移除速率或量。通过每当干燥支架时维持实质上稳定状态流（即，避免瞬态流状态），变得更易于预测溶剂移除量或速率。此外，通过能够在非使用周期期间减少流速率，同时维持恒定气体温度，能节省气体资源。

[0035] 根据本发明的另一方面，一种干燥最近涂覆的支架的方法包含在干燥器的喷嘴出口部分上方旋转支架以使由干燥器产生的气体影响溶剂从支架移除的速率的步骤。气体是由以下步骤产生：将气体供应到干燥器，气体被递送穿过圆形管道以使得气体具有进入干燥器中的输入平均流方向；在气体碰到干燥器的第一室时使气体减速，所述第一室向气体呈现第一扩大空间，所述第一扩大空间经布置以使得气体在垂直于输入平均流方向的方向上膨胀；在气体已经在垂直于输入平均流方向的方向上膨胀之后，通过迫使气体穿过在垂直于平均流方向的方向上布置的孔线性阵列来使经膨胀气体加速，所述气体进入第二室；以及在气体填充第二室时使气体减速，且接着加速，所述第二室向气体呈现第二扩大空间，随后是在第二扩大空间下游的狭窄空间以及在狭窄空间下游的喷嘴出口。根据此种方法，所述气体在旋转支架的整个表面上产生从气体到支架的均一热传递。举例来说，可以产生在摄氏 100 度与摄氏 120 度干燥气体的范围之间 100 公升 / 分钟气体的均一流速率。

[0036] 根据本发明的另一方面，一种用于涂覆支架的设备包含：喷射器，其用于将涂层施加到支架的表面；以及干燥器，其经配置以使用由气体供应源供应的气流来从支架的表面移除受控百分比的溶剂。干燥器是在涂覆之间干燥的过程中的干燥器。

[0037] 所述干燥器可包含第一气体调节室和第二气体调节室，所述第一气体调节室和第二气体调节室一起形成用于调节从气体源接收到且在喷嘴头处排放的气体的密封空间，在稳定状态流条件期间由气体源供应的质量流速率与喷嘴头处的质量流速率相同，所述第一气体调节室包含耦合到气体源的圆形入口以及位于圆形入口下游的孔线性阵列，并且所述第二气体调节室包含所述孔线性阵列以及在所述孔线性阵列下游的喷嘴出口通道线；其中第一气体调节室和第二气体调节室协作以将在圆形入口处接收到的气体转换成在喷嘴出口处具有均一速度和温度的气流。

[0038] 所述设备可进一步包含控制系统，所述控制系统用于控制将气体供应到干燥器的速率和离开干燥器的气体的温度，使得在可变气体流速率下将气体温度维持于恒定温度。

[0039] 根据本发明的另一方面，一种用于涂覆可在喷射器与干燥器之间移动的支架的方法包含以下步骤：从所述干燥器的喷嘴出口产生干燥气体的稳定状态第一质量流速率，其包含打开阀以及响应于气体温度的感测到的改变而调整用于加热所述气体的加热器的步骤；在所述喷嘴出口处存在第一质量流速率稳定状态条件的同时将药物－聚合物－溶剂喷射在所述支架的表面上；在完成所述药物－聚合物－溶剂的第一涂层在所述支架上的施加之前或在完成所述施加之后不久，在维持相同的温度的同时增加到所述干燥器的质量流速率，其包含响应于所述气体温度的感测到的改变而调整所述加热器的步骤，所述干燥器产生稳定状态第二质量流速率；将所述支架移动到所述干燥器，或将所述干燥器移动到所述支架，且使用在所述稳定状态第二质量流速率下离开所述干燥器的所述气体来干燥所述支架，其中所述第二质量流速率的特征在于从所述气体到支架表面的均一、线性的热传递，使得在所述支架表面上进行对应地均一速率的溶剂移除，且在所述第一质量流速率下的所述气体的稳定状态温度与在所述第二质量流速率下的气体的稳定状态温度实质上相同。

[0040] 根据本发明的另一方面，一种干燥器可具有约 4 ： 1 的阵列孔与喷嘴出口通道的总通量区的比率；或所述阵列孔与入口的总通量区的比率可为约 1.75 ： 1 或 2 ： 1；或喷嘴出口通道与入口通量区的总通量区的比率是约 1 ： 2。

[0041] 根据本发明的另一方面，喷嘴出口通道阵列具有长度 L，入口与出口之间的组合室的深度是 D，入口与出口之间的所述组合室的高度是 H，且在所述入口处的直径的大小是 2R，其中 L 与 D 与 H 与 2R 的比率 (L ： D ： H ： 2R) 是约 1 ： (1/10) ： (1/3) ： (1/8)；L ： 2R 的比率是约 1 ： 8；L ： D 的比率是约 1 ： 1/10；或 L ： H 的比率是约 1 ： 1/3；且其中所述干燥器能够在摄氏 100 度到摄氏 120 度的范围中的温度下在约 100 公升 / 分钟的流速率下产生适合用于干燥支架的均一温度和速度。

[0042] 根据本发明的另一方面，干燥器出口喷嘴长度经设定大小以最小化所述支架的边缘处的变化。所述喷嘴通道阵列的长度可具有是支架长度的约 125％或是支架长度的长度的 1.5 倍的长度，所述干燥器经配置以用于干燥所述支架以产生从所述气体到所述支架表面的均一热传递。

[0043] 根据本发明的另一方面，气体膨胀机经配置以用于在所述支架表面附近维持均一热传递，所述支架具有直径 D，其中所述膨胀机的高度是约四倍 D，所述直径的口是在两倍与四倍 D 之间，且所述支架放置在距所述口约 D 的距离处。在一些实施例中，气体膨胀机具有 1 ： 1 的高度与口的比率。在一些实施例中，具有用于在干燥器与喷射器之间移动支架的机构的支架及干燥设备可经配置以用于将支架放置在所述气体膨胀机内约一个支架直径内，或在其它实施例中，与所述膨胀机的口大致距所述气体膨胀机的高度的 25％的距离。所述支架可放置成更靠近喷嘴出口。在使用最近经涂覆的支架进行的测试中，发现，基于两个变量－支架的稳定性和干燥的效率，最佳距离是与喷嘴口相距约此 25％（优选是 4D x 4D 气体膨胀机的直径距离），所述距离提供最佳条件。因此，根据实施例，发现最佳距离或范围。可通过受到以下三个变量约束的优化来找到支架的最佳位置：(1) 支架支撑件的类型，(2) 气体膨胀机的类型，以及 (3) 从气体到支架的热传递的性质。先前论述了参数 (2)。

[0044] 参数 (1) 与用于支架的支撑件 (support) 且尤其是在支架受快速移动的空气影响时所允许的运动量有关。在优选实施例中，支架优选支撑于心轴上，所述心轴提供松配合 (loose fit)（实际上假不稳定）以在与心轴接触的支架表面处最小化涂层缺陷。提供此松

配合的心轴的实例提供于第 7,572,336 号美国专利和第 12/554,671 号美国申请案中。这些设计使接触点在支架旋转时一直改变，从而最小化涂层缺陷。因而，支架松散地固持在心轴上且因此对支架的高动量、振动、周期性或随机气体推撞更敏感。如果改为稳固地固持支架，那么支架可放置成靠近喷嘴，且溶剂移除更快速（因此气体干燥效率提高）。然而，接着开始形成呈支架表面与心轴表面之间的桥等形式的不可接受的涂层缺陷。因此，通过约束以下至少两个变量来找到最佳距离：气体膨胀机的大小和支架心轴和支架可承受由离开气体所造成的随机或周期性负载的程度。参数 (3) 与热传递环境有关。在一个实施例中，结合以下两者选择以 100 公升 / 分钟的速率离开且在摄氏 100 度到摄氏 120 度的范围内的氮气：描述于 2009 年 9 月 4 日申请的第 12/554,671 号美国申请案中的心轴（例如，图 4 或 7 以及参看这些图式所进行的描述中展示的设备，其在本文中将被称作松配合或瞬间接触型心轴支撑件，在心轴旋转时故意造成摇晃或支架与心轴之间的相对移动的心轴支撑件）以及图 6 中所描绘的膨胀机尺寸以在口内产生一个直径的距离。在其它实施例中，支架可在口内达至少一个直径，或距所述口膨胀机高度的 25％。另外，气体膨胀机侧面是由隔热 PEEK 材料形成。

[0045] 根据本发明的另一方面，一种干燥支架的方法包括干燥器的步骤，所述干燥器具有供应传入气流的入口管道和产生干燥气体的出口区，所述步骤包括：将所述支架放置在喷嘴出口通道阵列附近；以及将所述支架放置在气体膨胀机内，使得所述支架位于所述膨胀机的口与所述喷嘴出口通道阵列之间；其中所述干燥器适于从所述喷嘴出口通道线性阵列产生实质上均一的干燥气团。在一个特定实施例中，将支架放置在与喷嘴出口通道相距最佳距离处，所述最佳距离是根据以下约束来选择：用于支架的气体膨胀机的选定尺寸、气体的热传递特性（包含离开气体的热损失率），以及避免在支架由松配合心轴支撑件支撑时支架的不可接受的推撞或运动的距喷嘴出口的最小距离，或支架在由心轴旋转时摇晃。在一个实施例中，所述距离是在具有 4D x 4D 的尺寸且由 PEEK 材料制成的气体膨胀机的口内的一个支架直径，流速率是在摄氏 100 度到摄氏 120 度之间的 100 公升 / 分钟，且在支架旋转时，心轴在非恒定接触点处支撑支架，即，摇晃支架型心轴。

[0046] 喷射喷嘴

[0047] 在获得在支架长度上的较一致且可预测的药物释放轮廓以及获得改进的效率和较少浪费的资源的目标下，还考虑喷射喷嘴沉积药物 - 聚合物 - 溶剂的一致图案的能力。根据前述需要，本发明的另一方面涉及在喷射步骤期间喷射图案的均一性或一致性。根据本发明的这个方面，存在一种制造喷射喷嘴的方法，其包括：由具有第一硬度的第一金属形成外壳，所述外壳包含用于使雾化气体通过的第一孔口 (bore) 以及用于接纳套管的第二孔口，所述第二孔口具有第一和第二直径，所述第一直径在其上端处形成凸缘；由第二金属形成套管，所述第二金属具有比第一硬度小的第二硬度，所述套管包含用于接纳流体的锥形孔口以使得所述锥形孔口降低安置于所述锥形孔口内的流体的压力降、阶梯式外径，以及经抛光下端；形成经抛光喷嘴盖，所述经抛光喷嘴盖在其在喷嘴小孔 (orifice) 附近的内表面和外表面上没有刮痕或磨损；将所述套管压入配合到所述第二孔口中，使得所述阶梯式外径抵着所述外壳孔口的所述凸缘放置；以及将所述喷嘴装配在喷嘴出口处，使得所述小孔与所述套管的出口孔对准。

[0048] 根据本发明的另一方面，一种用于用药物 - 聚合物溶液涂覆支架的方法，包含使

用喷射喷嘴喷射所述支架，其包含以下步骤：将雾化气体的第一计量供应递送穿过与喷嘴小孔流体连通的第一孔口，且将药物－聚合物溶剂流体递送穿过与所述喷嘴小孔流体连通的第二孔口；在喷射所述支架之后，将所述支架移动到干燥器以干燥所述支架；以及在干燥所述支架时，将气体的第二计量供应施加到所述喷嘴，所述第二计量供应不同于所述第一计量供应，其中所述第二计量供应适于减少堵塞情况或在干燥所述支架时在最接近所述喷嘴小孔处药物－聚合物溶剂的累积。所述在干燥所述支架时将气体的第二计量供应施加到所述喷嘴的步骤可进一步包含以下步骤，其中所述第二计量供应不同于所述第一计量供应：将加压气体的第二源安置在所述喷嘴外部、邻近所述喷嘴且导向所述喷嘴，以及将气体的所述第二计量供应施加到所述喷嘴，同时借助于加压气体的所述第二源将气体的第三计量供应施加到所述喷嘴。所述将加压气体的第二源安置在所述喷嘴外部、邻近所述喷嘴且导向所述喷嘴的步骤可进一步包含安置具有小孔的第二喷嘴，所述小孔经定向而以相对于所述喷嘴的下表面成20-40度之间的角度将气流导向所述喷嘴的所述小孔。施加到所述支架的涂层可以是约93％的溶剂和约7％的药物－聚合物溶液。所述溶剂可以是DMAc。

[0049] 以引用的方式并入

[0050] 本说明书中提及的所有公开案和专利申请案在相同程度上以引用的方式并入本文中，如同特定地且个别地指示每一个别公开案或专利申请案以引用的方式并入，且如同是在本文中充分阐述了每一所述个别公开案或专利申请案，包含任何图。

附图说明

[0051] 图1是根据本发明的一方面的干燥器的透视图。通过加热器组合件的管道向干燥器供应气体。

[0052] 图2A是图1的干燥器的俯视图。

[0053] 图2B是在图2A中的截面AB-2B处截取的图1的干燥器的侧部横截面(cross-sectional)图。如本文中所描绘，气流v_∞在进口处进入干燥器。在气体碰到壁时，此时气体被迫向上，气体速度突然减小(v_1)。增加的压力使气体膨胀到压力通风系统(plenum)的上部室中(v_2)。在此，高压区使气体进行另一次右转且以较高速度通过扩散器离开。(V_1)中的气体进入第二室。这个室使气体再次减缓，接着使其向上加速直到从喷嘴出口离开为止(v_3)。离开喷嘴的气体在温度和速度方面是均一的且沿线性长度延伸（气帘）以便干燥安置在喷嘴之上的支架。

[0054] 图3A是以透视图展示图1的干燥器的组成部分的从前面观看的、分解的组装图。

[0055] 图3B是从图3A中的截面3B截取的在喷嘴出口附近的干燥器的喷嘴组件的一部分的近视图。

[0056] 图4是以透视图展示图1的干燥器的组成部分的从后面观看的、分解的组装图。

[0057] 图4A是图1的干燥器的压力通风系统部分的正视图。

[0058] 图4B是图1的干燥器的部分的正视图。扩散器与压力通风系统配合以形成T形气体调节室。流孔形成于扩散器上。

[0059] 图5是干燥支架S的干燥器和反射体的示意图。在这个示意图中说明离开图1的干燥器的喷嘴且反射或受约束以在支架附近形成高压区的经加热气体的流线。

[0060] 图6是干燥支架S的干燥器和气体膨胀机的示意图。在这个示意图中说明在气体

行进穿过气体膨胀机时膨胀的经加热气体的流线。气体膨胀机充当在热气体膨胀时将热气体与周围冷气体隔离且改进在支架附近气体特性的均一性的隔板。

[0061] 图 7A 是图 1 的干燥器的气流控制器的示意图。所述控制器经配置以用于针对可变和稳定状态流速率产生进入干燥器中的恒温气流。

[0062] 图 7B 是并入有本发明的方面的支架喷射和干燥组合件的透视图。

[0063] 图 8A-8C 是根据本发明的另一方面的喷射喷嘴的透视图、侧视图和横截面图。横截面图是在图 8C 中的截面 8B-8B 处截取的。

[0064] 图 9 是现有技术喷射喷嘴。图 8A-8C 的喷射喷嘴是对此图的喷射喷嘴的改进。图 8 的喷射喷嘴产生药物 - 聚合物 - 溶剂的较一致的雾化流，且具有比图 9 的现有技术喷嘴少的堵塞。

具体实施方式

[0065] 根据本发明的优选实施方案，使用喷射器和热喷嘴来在支架的表面上形成药物洗脱涂层。支架是血管内假体，其在可气囊展开支架的情况下通过气囊导管且在自展开支架的情况下通过具有外支架限制壳的导管而递送并植入到患者的脉管系统或其它体腔和内腔内。支架的结构通常由托架、衬底或底座材料组成，所述材料包含在此项技术中通常被称作支柱或杆臂的互连结构元件的图案或网络。支架通常具有具径向刚性的多个圆柱形元件以及连接所述圆柱形元件的支柱。在纵向上，支架大部分仅由抗挠刚度的细长梁状的链接元件来支撑，所述元件给予支架纵向柔性。例如支架和导管等医疗装置的结构和表面拓扑的实例由第 4,733,665 号、第 4,800,882 号、第 4,886,062 号、第 5,514,154 号、第 5,569,295 号和第 5,507,768 号美国专利所揭示。

[0066] 如先前所论述，由于根据本发明的干燥器而得到简化或改进的支架涂覆工艺的一方面是较一致地预测溶剂移除速率和所述速率在支架的长度上的变化的能力。增加对所施加涂层中的溶剂的存在或在确定最终重量时的残留的可预测性可极大地增加可在医疗装置中以所施加涂层的形式提供药物的可预测释放速率的能力和 / 或效率。

[0067] 此外，由于支架上聚合物 - 药物的设计或所要负载是根据测量出的重量确定的，因此将容易了解到，需要一种能够确定在支架的长度上残留的溶剂的量及分布的准确、可靠和可重复的过程。当使用较不具挥发性的溶剂（例如，与较具挥发性的溶剂丙酮相对的 DMAc）时，尤其需要。由于预期到在具有较高沸点的溶剂干燥之后会残留极大百分比的溶剂，因此涂层容易受到溶剂在支架表面和 / 或涂层厚度上的存在的变化影响。

[0068] 本发明提供在关于经由溶解于溶剂中的药物 - 聚合物施加药物洗脱涂层的技术领域中适于解决先前所论述的缺点和限制的喷射 / 干燥组件的实例。

[0069] 干燥器组合件

[0070] 图 1 展示根据本发明的一方面的干燥器 1 的透视图。可包含干燥器 1 以作为用在支架涂覆工艺中的组件。实施工艺的此类支架涂覆台可包含喷射器、干燥器 1 以及用于分别在喷射和干燥步骤之间选择性地将喷射器和干燥器放置在支架之上的致动器。可采用本发明的原理的支架涂覆系统的实例描述于第 12/497,133 号 ；第 12/027,947 号以及第 11/764,006 号美国专利申请案中。在这些实例中，如将理解，其中所描述的干燥器和喷射喷嘴可使用根据本发明的干燥器和喷射喷嘴。

[0071] 可预先编程或在运行中编程涂覆工艺以调整参数，例如涂覆次数、或干燥步骤之间用喷射器的遍数、喷射和干燥的循环次数等。这些参数和相关参数可由所使用的聚合物－药物或溶剂、所涂覆的支架或医疗装置的类型（例如，表面几何形状）来决定。在特定实施例中，用于涂覆支架的协议可由预定数目次涂覆循环（即，先喷射后干燥），基于分析上所确定的最终涂层重量，或通过支架的间歇称重以确定到达目标涂层重量所需的循环次数来决定。

[0072] 支架可固持在心轴上且在喷射器将溶解于溶剂（例如，DMAc）中的药物－聚合物施加至支架的表面时旋转。在用喷射器在支架的主体上喷射了一遍、两遍或两遍以上之后，将干燥器 1 移动到支架之上的位置中。喷嘴出口 3 在工艺的这个阶段时放置在支架下面（或支架移动到喷嘴出口 3 上方的干燥位置中），使得支架长度在纵向上延伸过喷嘴 3，即，平行于图 1 中测量长度 L 的方向。一旦处于适当位置，一团经加热气体便从喷嘴出口 3 离开以加速溶剂从经涂覆的支架表面的蒸发或沸离。在优选实施例中，重复这个喷射器－干燥器涂覆工艺，直到测量到药物－聚合物和残留溶剂的最终涂层重量为止。在优选实施例的每一干燥阶段期间，气体在 100mm、150mm 和 200mm 支架的表面上产生均一热传递。在已达到最终涂层重量之后，可将支架放置在烘箱中达延长的时段以移除额外溶剂。

[0073] 如所说明，干燥器的出口喷嘴 3 经配置以在线性长度 L 上产生所述一团经加热气体（由从图 1 中的喷嘴出口 3 向上延伸的向量 M_g 的阵列表示），线性长度 L 可对应于经定位以便进行干燥的经涂覆支架的长度。图 2B 展示在与喷嘴出口 3 相对的位置中的支架 S，其中图 2B 是在图 2A 中的截面 2B-2B 处截取的干燥器 1 的部分侧部横截面图。干燥气体（例如，经加热的氮气）是通过连接到加热器组合件 2 的气体供应源 2b 来供应。加热器组合件 2 包含具有加热线圈（未图示）的管状管道，所述加热线圈在气流朝向压力通风系统 10 行进时（如由图 2B 中的向量 V_∞ 表示）暴露于于气流中。线圈经由电力连接线 2a 而连接到电源。

[0074] 在加热器组合件 2 的长度上行进的气体被加热到所要温度，且气体压力是已知的。因此，进入压力通风系统 10 的气体具有预定速度和温度（热电偶可放置在进口附近以测量气体温度）。所述气体可被看作是干燥器 1 的进口 12 与出口 3 之间的不可压缩流体。因此，穿过任何横截面的气体的速度可被视为与横截面的大小成反比例，假定穿过干燥器的壁没有显著热损失（质量守恒）。在优选实施例中，干燥器的压力通风系统、扩散器和喷嘴部分是由 PEEK 塑料制成，以最小化干燥器内部与外部环境之间的热流动。PEEK 可在高达摄氏 200 度的最高温度下使用。

[0075] 图 4 是干燥器 1 的从后面观看的分解图，展示其组成部分，即，压力通风系统 10、扩散器板 50 和喷嘴 30。图 3A 是展示这些相同组件的干燥器 1 的从前面观看的分解图。使用安装块 11a、11b 将干燥器 1 安装到喷射器－干燥器组合件（例如，图 7B 的喷射器－干燥器组合件 350）的支撑件，且耦合件或带螺纹套筒 15 将加热器组合件 2 连接到干燥器 1 进口 12。

[0076] 安置在压力通风系统 10 与喷嘴 30 之间的扩散器 50 充当用于调节进入气体的两个相异的且功能上不同的室之间的分割器。这些室是用于流调节的压力通风系统容积、空间或室 14 和喷嘴容积、空间或室 34。针对干燥器 1，所述组件的组装可描述为压力通风系统 10 和扩散器 50 部分一起形成压力通风系统室 14，且喷嘴 30 和扩散器 50 部分一起形成

喷嘴室 34。扩散器 50 包含孔 52，所述孔 52 可具有相同直径且在长度上均匀间隔（图 4 中展示了七个）以使得在气体已由压力通风系统室 14 进行第一次调节（如下文所描述）之后，气体从压力通风系统室 14 传到喷嘴室 34。接着，在气团 M_g 从喷嘴室 34 离开喷嘴出口 3 之前，在喷嘴室 34 中对气团 M_g 进行第二次调节。

[0077] 参看图 2B、4、4A 和 4B 来描述压力通风系统室 14 特征。压力通风系统室 14 通常是 T 形的，由压力通风系统 10 的空腔 16 和扩散器板 50 的后面 56 形成。这个室是密封的，但在压力通风系统室 14 与喷嘴室 34 之间提供流体通路的上游圆柱形进口通路 12（来自加热器组合件 12 的传入气体）和下游孔 52 阵列除外。

[0078] 由图 4A 中从左到右延伸的且优选具有长度 L（也见图 1）的部分形成的上部部分 16b 与具有孔 52 阵列的扩散器板 56 部分 56b 配合。由含有进口 12 的部分形成的下部部分 16a 与无通往喷嘴 34 室的孔或开口的扩散器部分 56a 配合。因此，当气体从圆柱形开口 12 进入压力通风系统室 14 下部部分时，气体立即减速且气体压力增加。这迫使气体向上进入压力通风系统室 14 的膨胀空间中。在此压力下在上部部分 16b 中积聚的气体接着从压力通风系统室 14 离开且经由孔 52 阵列进入喷嘴室 34，孔 52 阵列基本上是与出口喷嘴 3 布置在同一长度 L 上，但是具有比喷嘴 3 处的出口 40 大的开口（或总通量区）。

[0079] 在一个实施例中，用于气体流经孔的总通量区为约 .344 平方英寸，与喷嘴出口 3 处的 .0864 平方英寸相比。入口处的总通量区为约 .196 平方英寸。入口与扩散器总通量区的比率可以是约 1 ： 1.75、约 1 ： 2 或在约 1.5 ： 1 与 2 ： 1 之间。扩散器与出口总通量区的比率可以是约 4 ： 1。在一个实施例中，出口总通量区 (E) 与扩散器总通量区 (D) 与入口总通量区 (I) 的比率（即，量 E ： D ： I）是在约 1 ： 4 ： 2 与 1 ： 4 ： 2.5 之间。在其它实施例中，扩散器总通量区大于入口总通量区，且入口总通量区大于喷嘴出口通道总通量区。

[0080] 参看图 2B、3、3A 和 4 来描述喷嘴室 34 特征。如在图 3 和 3A 中可最佳地了解到，室 34 是通过将扩散器 50 的前面与喷嘴 30 配合使得喷嘴 30 的表面 35 和 45 邻接扩散器 50 的面（图 2B）来形成。扩散器 30 中形成有由表面 35 和 45 定界的空腔 36。在上端处（靠近喷嘴出口 3），喷嘴出口通道 40 的线性阵列在空腔 36 的长度 L 上形成矩形凹口 42。当空腔 36 与扩散器 50 的扁平的、相对面配合时，通道 40 提供矩形通路阵列，所述矩形通路阵列产生具有减少的湍流以及从喷嘴室 34 沿着长度 L 向外通过喷嘴出口 3 的较均一的气流的流图案。

[0081] 参看图 2B、3 和 3A，在室 34 的下端处，存在相对宽的底座部分，跟着是锥形部分。在锥形部分的上端处，室具有其最窄点，在所述最窄点处形成下部、锥形末端 43 以减少湍流且因此减少喷嘴出口 3 处的噪声（如下文更详细地描述）。室 34 因此配置为在图 2B 中向上延伸且与通过孔 52 的平均气流方向成直角的收缩通道。即，在气流到达喷嘴室 34 时，气流向上作 90 度转弯。因此，在室 34 的下部部分中形成压力，接着逐渐地减小（因为截面变窄），直到气体从喷嘴出口 3 离开为止，在喷嘴出口 3 处压力急剧减小到大气压。

[0082] 参看图 3B，在通道 45 中的每一者的下端处，存在形成收缩点的倾斜表面。将具有锥形末端 43 的通道 40 并排放置形成使气流从室 34 的下部部分向上行进的收缩通道。已发现，通过形成锥形末端 43 或通往出口 3 的收缩通道，流倾向于在出口处更成层状。另外，在通道 40 的末端是锥形时，大概由从出口 40 散发出的振动气流造成的颤动得到显著减少。

因此，由正在离开的气团 M_g 造成的声振噪声得到显著减少。这减少喷射台的操作员在操作期间将遇到的噪声。

[0083] 在优选实施例中，输出长度 (L)（即，出口 3 处通道开口 40 的阵列的长度）与入口 12 处的输入直径 (D)，与从压力通风系统室 14 下表面到出口 3 的内部空间的高度 (H)，与图 2B 中的喷嘴室 34 的最左壁到压力通风系统室 14 的最右壁的深度 (2R) 的比率或比率 L ： D ： H ： 2R 是约 1 ： (1/10) ： (1/3) ： (1/8)。因此，对于 100mm 的长度 (L)，气体调节室的深度是约 10mm，气体调节室的高度是约 33mm，且入口处的直径是约 10mm。

[0084] 根据干燥器 1 的一个实施例，所述实施例经配置以用于干燥具有 200mm 的长度的支架，喷嘴出口的长度优选约 250mm 以确保支架的末端不经受流的变化或在喷嘴的末端处不受环境空气影响，即所谓的末端效应。如上文详细地解释，这些值是从指示相对于支架长度的喷嘴出口长度的结果来获得，这将不会在边缘附近产生不一致或不规则的溶剂移除速率。此最小长度的验证仅通过测试来确定（如果残留溶剂对释放速率的影响的敏感性质并不重要，那么当然优选使喷嘴气体出口更靠近支架长度以节省气体资源并增加干燥效率）。在一些实施例中，喷嘴长度可以比适于干燥器的最长支架长度宽约 25％，使得末端效应为可以忽略的。在其它实施例中，喷嘴的总长度可以是适于干燥器的最长支架的总长度的约 1.5 倍，使得末端效应（即，对溶剂不规则性且因此对释放速率的效应）可忽略。

[0085] 根据优选实施例，干燥器流设置是 100 标准公升 / 分钟气流，且温度设置是约摄氏 100 度到摄氏 120 度。

[0086] 闭环控制器

[0087] 可以通过市售的质量流调节器（未图示）来监视 / 控制通过图 1 中的加热器组合件 2 的气流速率。举例来说，此类质量流调节器可用来操作将气体供应线 2b 耦合到气体源的可调整阀以产生所要流速率。合适质量流调节器的一个实例是 Aalborg GFCS 系列的可编程质量流调节器。适合用于本发明的各方面的质量流调节器和相关控制系统的使用描述于第 12/540,302 号美国申请案中。

[0088] 在涂覆工艺期间，在正涂覆支架时，不使用干燥器。如果干燥器停止运转或流速率减少，那么在干燥器 1 的压力通风系统 10 的进口处的气体温度将减小。如果将支架移动到喷嘴出口 3 上方用于干燥的位置中且阀打开以增加流速率，那么将有一段时间的瞬态流。希望避免由瞬态气流进行的一段时间的溶剂移除，因为瞬态流进行溶剂移除的速率或量可难以预测。因此，优选地，支架仅在稳定状态流条件期间干燥。

[0089] 如果干燥器处的气流改为维持在恒定速率下，那么温度可得以维持。然而，这会浪费气体资源。以下情形将为合意的 :如果在干燥器不处于使用中时气流速率可减少，同时将气体温度保持在恒定值。

[0090] 为满足此需要，优选用根据本发明的支架干燥器系统实施闭环控制，使得可在可变流速率下维持气体温度。参看图 7A，说明此闭环控制的示意图。控制器 300 在压力通风系统的进口处连续地从热电偶 302 接收输入温度且在压力通风系统进口上游从流传感器 304 接收气流速率。控制器 300 可经编程以在干燥器不处于使用中时减少气流速率，且在支架准备好被移动到喷嘴出口 3 上方的位置中时增加气流速率。

[0091] 由于通过打开 / 闭合可调整阀 308 来调整流速率，因此控制器从在热电偶 302 处接收到的输入感测温度的改变，此时控制器将通过影响对功率的控制 306 而增加 / 减小递

送到加热线圈的功率，使得温度保持恒定，而不管实际流速率是多少。因此，根据本发明的这个方面，干燥器系统在涂覆工艺期间可以在可变流速率下操作，同时在干燥阶段期间维持实质上稳定状态气流，或在达到稳定状态条件之前有一段最短时间的瞬态流条件。这改进 / 维持了在干燥期间对溶剂移除的可预测性，使时间最小化且允许节省气体资源。经涂覆的支架几乎立即经受干燥步骤且以允许对溶剂移除的经改进预测的方式来进行干燥。如先前所论述，在产生药物洗脱支架的可预测释放速率和对是否已达到所要药物 - 聚合物涂层重量的准确评定的过程中，这是个关键步骤。

[0092] 根据前述内容的闭环控制器可并入到第 12/540,302 号美国申请案中所描述的类型的喷射 - 干燥器组合件中。图 7B 是此申请案的图 3A 的再现。在这个组合件 350 中，在心轴（未图示）上的一对支架受到右侧的主轴组合件 360（主轴 362）支撑，主轴组合件 360 安置在喷射隔离器封围体 352 的相应左侧和右侧上。根据这个配置，在喷射隔离器封围体 352 一侧上的一对受支撑支架在进行干燥的同时支撑在喷射室 352 的相反侧上的一对支架受到喷射。主轴组合件 360 在干燥和喷射期间使支架旋转。喷射喷嘴 400 展示为安置在室内。当移动到喷射隔离器封围体 352 中或之外时，心轴上的支架通过开口 364。一对左和右干燥器喷嘴（各为干燥器 1 的喷嘴 30）展示为安置在图 7B 中的相应左侧和右侧主轴组合件 360 与喷射隔离器封围体 352 之间（在此视图中，这些多对左和右喷嘴 30 中的分别仅一对可见）。在区 363 中对支架进行干燥。

[0093] 可以根据以下步骤使用控制器 300 组合件 350 来喷射和干燥一对左和右支架中的一者。首先，将支架放置在喷射隔离器封围体 352 内以进行喷射。在喷射期间或在喷射之前，将到喷嘴 30 的气流设定为闲置设置，其中在必要时控制器增加到加热线圈的功率（基于从热电偶 302 接收到的输入），直到气流的温度达到稳定状态条件为止。也可以使用安装在主轴组合件 360 上的传感器 354 来测量喷嘴上方的出口温度。

[0094] 在使用喷嘴 400 完成涂覆材料在支架上的施加之后或在刚好完成所述施加之前，控制器 300 针对干燥气流速率增加气流温度。在气流正在增加时，控制器 300 通过从热电偶 302 接收到的输入来监视在压力通风系统进口 12 处的温度，且到加热线圈的功率在必要时减小以维持离开气流的温度。一旦气流已达到操作流速率和温度，那么便将支架移动到干燥区 363 中。通过构建到主轴组合件 360 中的旋转机构来使支架旋转。在完成干燥之后，气流再次返回到闲置位置，且到加热线圈的功率在必要时增加以维持相同的气流温度（基于从热电偶 302 接收到的输入）。重复所述过程，直到获得所要涂层重量为止。

[0095] 反射体和膨胀机实施例

[0096] 根据本发明的另一方面，干燥器包含在干燥器喷嘴出口 3 外部的用以控制或影响环境空气与离开干燥器且环绕支架的气体之间的相互作用的结构。如将了解到的，当气体以较高速度离开喷嘴时，压力对应地下降，这使得环境空气朝着喷嘴出口和支架表面而被抽吸且与热气体混合。因此，较冷环境空气从离开喷嘴的热气体中将热抽离，且降低热气体移除溶剂的效率。

[0097] 在一个实施例中，干燥器经配置以结合反射体来将经过支架 S 的气体朝着支架向后改方向或集中以增加热气体使溶剂从支架表面蒸发或沸离的效率。图 5 说明安置在弯曲反射体 120（例如，抛物线形或半圆形）与干燥器 1 之间的支架 S，以及在支架周围且由反射体表面 122 反射的热气体的循环。在反射体 120 与支架 S 之间的区域中，气体压力增加。

因此，较冷环境空气较少与热气体混合且从经过支架的气体中抽离较少热。

[0098] 在另一实施例中，气体膨胀机 140 装配在喷嘴出口之上以遮挡从干燥器离开的热气体或使所述热气体与较冷环境空气绝缘，如图 6 中所描绘。在气体离开喷嘴时，所述气体在行进穿过由膨胀机 140 形成的膨胀空间时膨胀。这增加支架周围的气体压力，从而在气体到达支架表面之前造成较少的热损失。较高压力也用以维持支架附近的气体均一性。这在图 6 中由环境空气与热气体的湍流混合所描绘，所述湍流混合在远离支架表面的区中形成。支架可放置在膨胀机 140 附近、部分或完全在膨胀机 140 内。

[0099] 在一些实施例中，可基于支架的直径设定气体膨胀机的大小，如图 6 中所描绘。展示支架的直径 D。膨胀机部分的口的宽度和膨胀机部分的高度均为 4D，或为支架直径的约四倍。并且，支架陷入到膨胀室中达约 1D，如所说明。在其它实施例中，口可小于 4D，而高度相同。在一个实施例中，口是 2D，而高度是 4D。相信，如将了解到的，根据此实施例的较窄的口将在支架周围产生较均一的气体温度和速度，同时使在大量涂覆 / 干燥工艺期间在膨胀机内的放置易于实施，或不具有由较窄口产生的其它缺点。然而，优选地，口直径是 4D。

[0100] 在一些实施例中，支架可放置成更靠近或更远离喷嘴出口 3。如果支架放置得过于靠近喷嘴出口 3，那么支架的前缘与出口之间的距离可能造成不均匀的流条件，这可能会使支架被到处推撞。在其它实施例中，可移动支架使其与喷嘴相距大于 3D 但仍在口内。放置在口外的支架所得到的益处可能不如从由气体膨胀机提供的环境得到的益处那么多。在那些情况下，环境空气可能干扰支架表面附近的速度和温度，从而产生较不可预测的结果或干燥效率的损失。相信，当支架放置到口中达 1D、距喷嘴 3D 且气体膨胀机口和高度分别是 4D 和 4D 时，可实现最佳的效率和均一性。在一些实施例中，支架放置在口与喷嘴相距的距离的 75％处，且宽度与高度的比率是 1 ： 1。已发现，在这种条件下，溶剂移除的均一性得以维持，或实际上得到改进，且溶剂移除的效率得到改进。另外，如先前所提及，在一些实施例中，可从由以下三个变量约束的优化解决方案发现最佳距离 :(1) 膨胀机设计，(2) 与气体和周围环境相关联的热传递，以及 (3) 所使用的支架支撑件的类型。

[0101] 喷射喷嘴

[0102] 根据本发明的另一方面，制造一种喷射喷嘴以减少堵塞且改进溶解于溶剂中的药物 - 聚合物的一致性。

[0103] 参看图 9，展示现有技术喷射喷嘴 200。喷嘴 200 是可用以产生流体的雾化溶液的圆锥形喷射图案的雾化喷射喷嘴。喷嘴可使用脉冲式递送的恒定气流以产生雾化喷射图案。适合于此用途的现有技术喷射喷嘴是 Sonicair™ 喷嘴，其可购自 IVEK Corporation™（美国 VT 05150 北斯普林菲尔德 (North Springfield) 市费尔班克斯路 10 号 (10Fairbanks Rd.))。

[0104] 喷嘴 200 包含外壳 201，外壳 201 具有经形成以接纳套管 220 的第一孔口以及第三和第四孔口 210 和 214，套管 220 将流体载运到喷嘴尖端 203，第三孔口和第四孔口为用以在尖端 203 处使流体雾化的加压气体提供管道。在相反末端处设置螺纹以用于将液体供应线 220A 连接到气体供应线 210A。

[0105] 在出口 203 处，具有居中定位的小孔（小孔是根据喷射图案中所要的液滴大小来设计大小）的喷嘴盖 213 放置在套管 220 的出口孔 202 之上，套管 220 与室 215 流体连通，室 215 与加压气体管道 210、214 流体连通。

[0106] 已发现，使用喷嘴 200 施加的药物 - 聚合物涂层产生喷射图案的不可接受的变化以及频繁的堵塞。对喷嘴进行某些修改（如下文所描述），以期望可消除这些问题。

[0107] 令人惊讶且意外的是，已发现当实施这些修改时，实现得到很大改进的喷射图案和较不频繁的堵塞。

[0108] 当发现可通过改进喷嘴而令涂覆工艺整体得到显著改进时，尝试通过抛光最接近喷嘴小孔的内表面和外表面来改进现存的现有技术喷嘴。已发现，在使用特定聚合物 - 药物 - 溶剂溶液（例如，93％溶剂和 7％药物 - 聚合物）和所要圆锥形喷射图案进行测试期间，现存的现有技术喷嘴含有若干缺点。简而言之，对于根据本发明的一方面的药物 - 聚合物涂层的特定施加，已发现，市售喷嘴（在此提供其实例）尽管经设计以产生用于将药物洗脱涂层施加到医疗装置且明确地说是支架的精确并一致的喷射图案，但仍感到很难达到对具有实现本发明的目的所需的涂层重量和分布的所需容限的药物洗脱涂层的要求，如先前所论述。

[0109] 发现产生不一致结果的喷嘴的两个方面是由 EDM 工艺进行的制造和归因于在制造期间零件的容限过大所致的喷嘴间变化。抛光最接近喷嘴小孔的内区和外区（例如）自身不足以解决所述问题。切换到具有不同设计的喷射器也不足以解决所述问题。举例来说，曾测试超声波型喷嘴。此替代方案未曾改进结果，因为在使用超声波型喷嘴喷射的支架上发现了非均一且不一致的涂层。

[0110] 图 8A 说明根据本发明的改进的喷射喷嘴 400 的透视图。图 8C 展示此喷嘴的侧视图，且图 8B 展示在图 8C 的截面 8B-8B 处截取的喷嘴 400 的横截面图。喷嘴具有外壳 401，外壳 401 具有用于接纳经修改套管 420 的经修改孔口、用于使加压空气通过的孔口 410、412 以及出口末端 403。喷嘴盖 413 位于喷嘴末端 403 处。雾化药物 - 聚合物 - 溶剂溶液从经修改小孔 401a 离开。

[0111] 与图 9 的现有技术喷嘴不同的图 8 的喷嘴的重要特征中的一些是在流体表面上的修整、材料、小孔洞的光滑度和一致性，以及喷嘴通路中强加的紧密度容限 (tight tolerance)。

[0112] 第一个改进是使用了不同材料。外壳 401 是由 17-4PH 900 热处理钢制成，而套管 420 是由 316 不锈钢制成。相比而言，喷嘴 200 整个都是由 316 不锈钢制成。通过在喷嘴 400 中使用具有不同硬度的不同材料，存在对套管 420 与外壳 401 之间的压入配合的更紧密控制。此外，外壳 401 与套管 420 之间的磨蚀归因于不同材料而得到消除，即，316 钢是比 17-4PH 900 热处理钢软的金属。

[0113] 第二个改进是端盖小孔的形成。喷嘴 200 端盖 213 是由在锥形小孔的内侧和外侧边缘上的标准边折形成。这在小孔周围产生加工标志和变化，这会造成不一致的喷射图案 (EDM 制造程序的结果）。喷嘴 400 的端盖 413 改为通过更精确的容限控制来制造。另外，抛光小孔内侧和外侧上的表面以产生较均一的表面以使雾化流体通过小孔（面向小孔的套管末端也被抛光）。与喷嘴 200 端盖 213 相比，喷嘴盖 413 的这些改进减少堵塞的情况且产生较均一的喷射图案。

[0114] 第三个改进是在套管中进行。首先，使套管具有阶梯式外径以便抵着形成于外壳的接纳孔口中的凸缘 420A 而精确地放置。与阶梯式直径孔口配合还防止在流体供应装备紧固在连接件 420A 处时套管 420 被推到端盖 413 中。相比而言，套管 200 形成为恒定直径

的圆柱体且接纳于对应的恒定直径孔口中。此组装使套管 220 在孔口内的放置较不精确且装配较不密合。

[0115] 第二，使套管 420 孔口较大且逐步缩减到较小直径的孔口，这沿着套管 420 的长度降低压力降。喷嘴 200 的套管 220 改为具有恒定孔口。通过降低压力降，存在在所要压力下较一致的流体供应，这有助于较一致的喷射图案。

[0116] 喷嘴性能的第四个改进与一种尤其在喷射间隔之间（即，在支架移动到干燥器时）减少堵塞情况的方法有关。用于喷嘴的防累积方法包含辅助喷嘴使其喷嘴朝喷嘴盖 413 下表面定向且相对于喷嘴盖 413 下表面成约 20-40 度的角度。这个喷嘴在每一喷射步骤之间朝孔口 401a 递送稳定气流（例如，氮气）。通过施加此稳定气流，强迫地将药物 - 聚合物溶液的累积从喷射喷嘴的小孔吹出，因为喷嘴在喷射循环之间静止。与此所施加气体一起发生的是通过雾化气体压力源可维持足够高的压力。这将防止药物 - 聚合物溶液的任何累积归因于辅助喷嘴干燥气体而被吹到套管 422 的孔口中。在一个实施例中，在 5-20psi 的出口压力下递送 20-40 定向的干燥气体达约 1-3 秒。雾化气体的平衡压力可与操作压力（例如，Sonicair™ 喷嘴的推荐操作压力）相同。根据本发明的这个方面，支架干燥和喷射工艺包含对于喷射步骤来说是间歇的喷射喷嘴干燥步骤。

[0117] 虽然已结合支架描述了上述实施例，但是应理解，本发明可应用于不同于支架的装置。本发明可适于使用的医疗装置包含可气囊展开支架、自展开支架、移植物、支架 - 移植物、气囊和导管。

[0118] 虽然已展示并描述了本发明的特定实施例，但所属领域的技术人员将清楚，在本发明的较广泛方面中，在不脱离本发明的情况下，可做出改变和修改。因此，所附权利要求书在其范围内涵盖在本发明的真正精神和范围内的所有这些改变和修改。

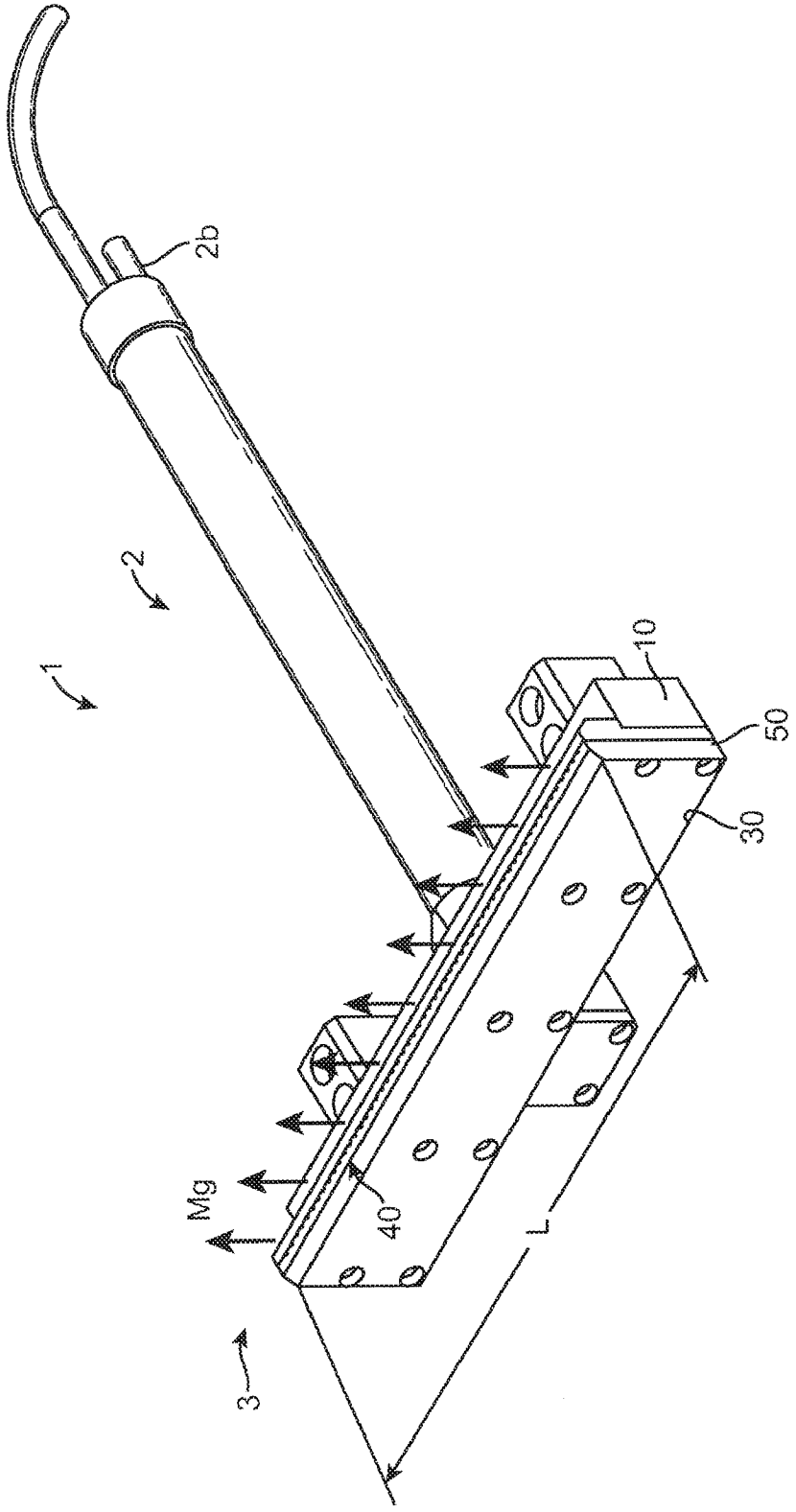


图 1

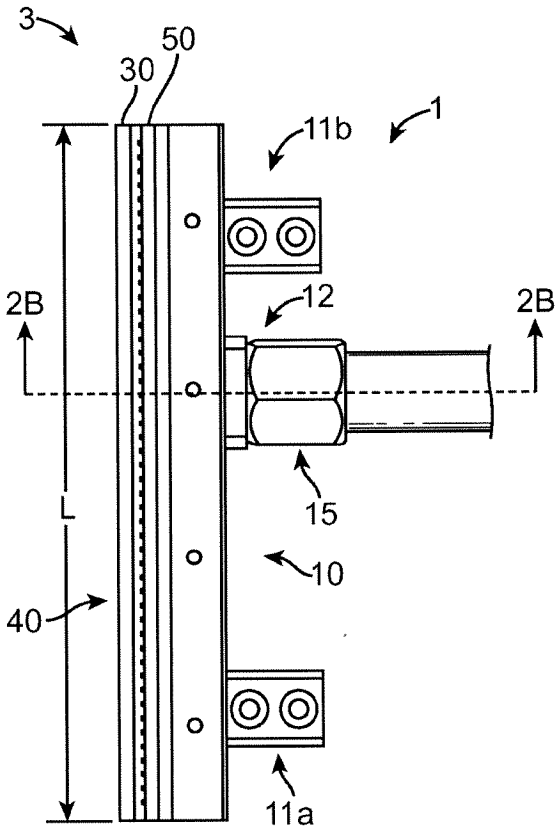

3
50
30
11b
1
2B
12
2B
15
L
10
40
11a

图2A

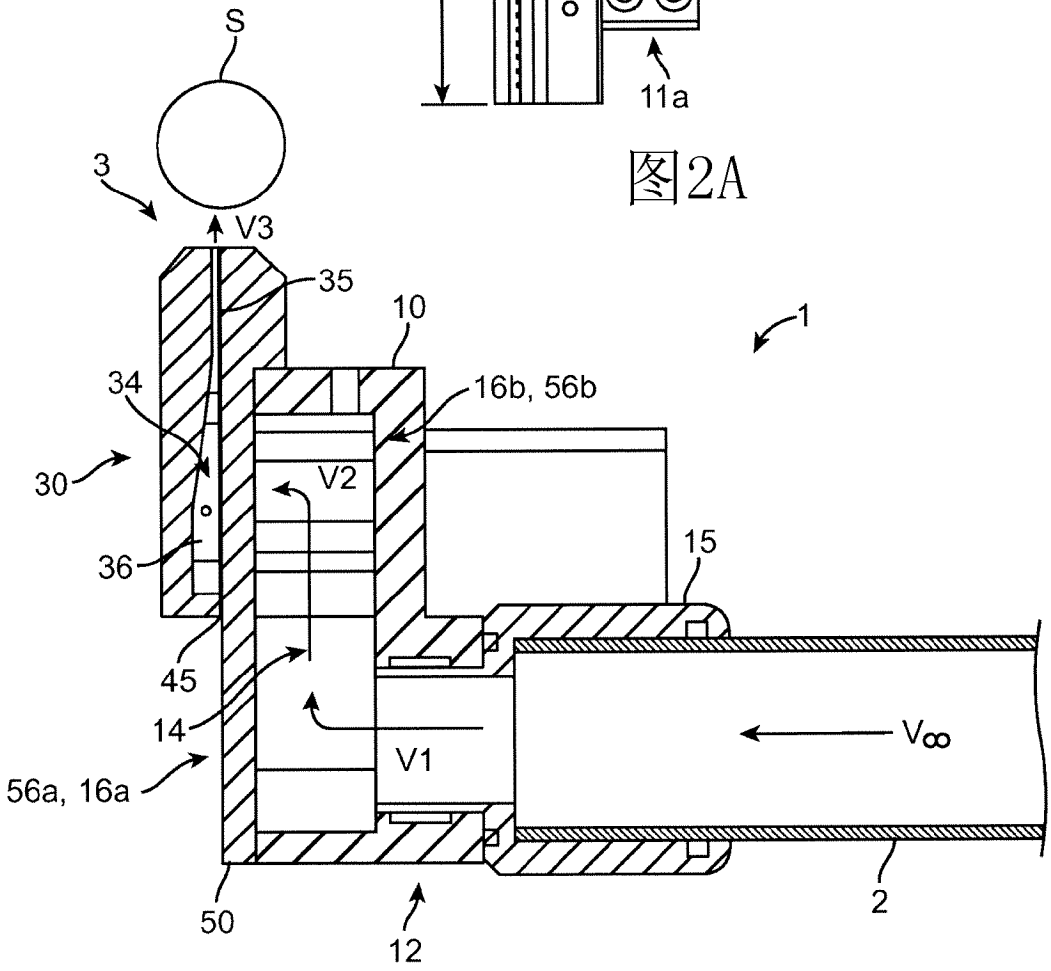

S
3
V3
35
10
1
34
16b, 56b
30
V2
36
15
45
14
V1
V∞
56a, 16a
50
12
2

图2B

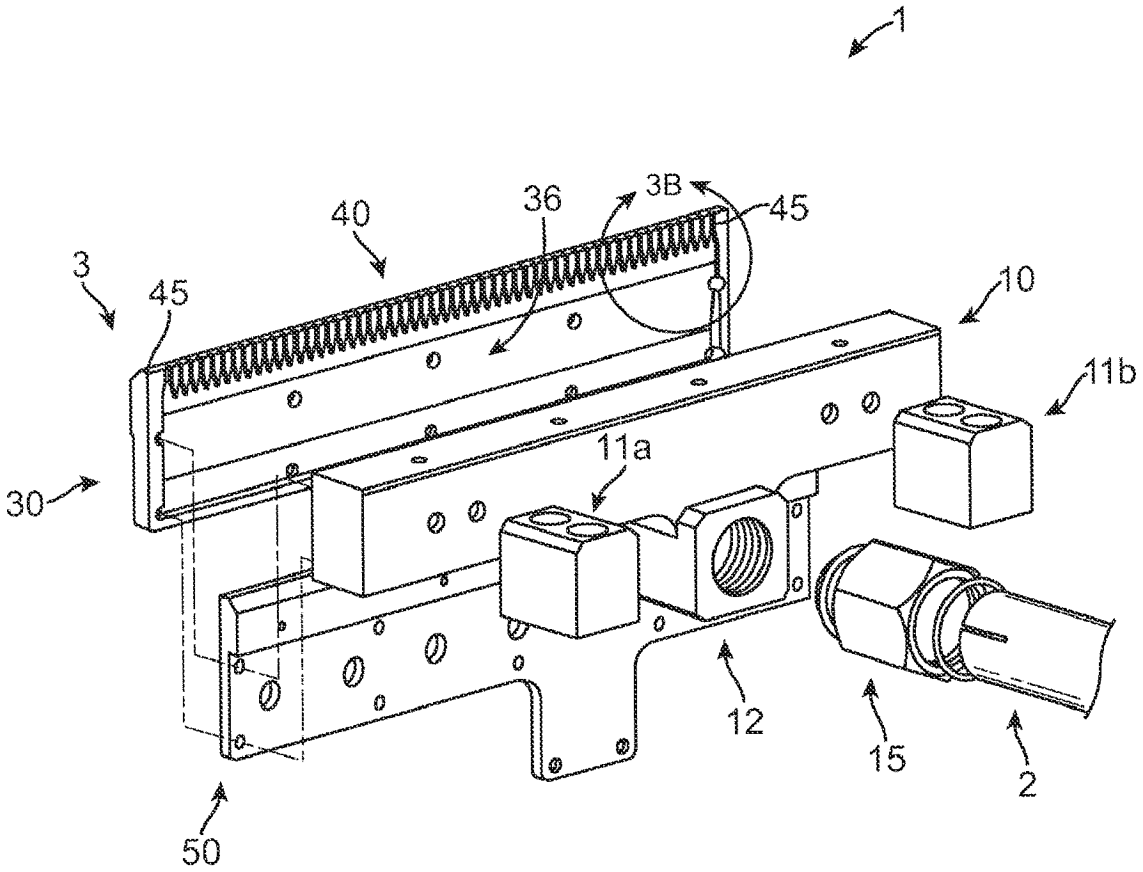


图 3A

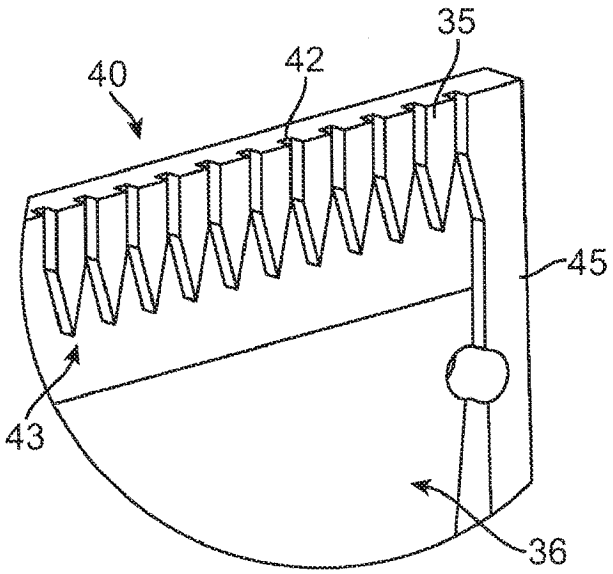


图 3B

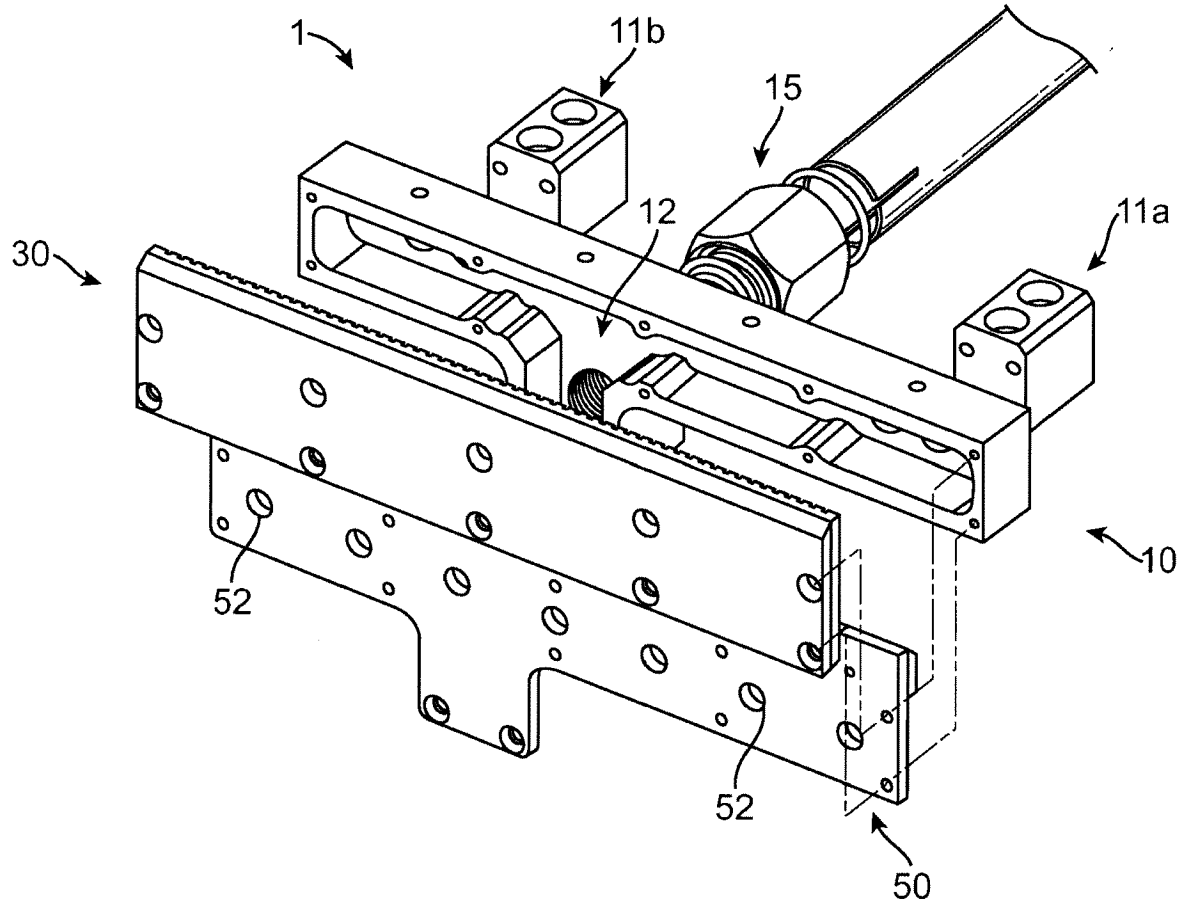


图 4

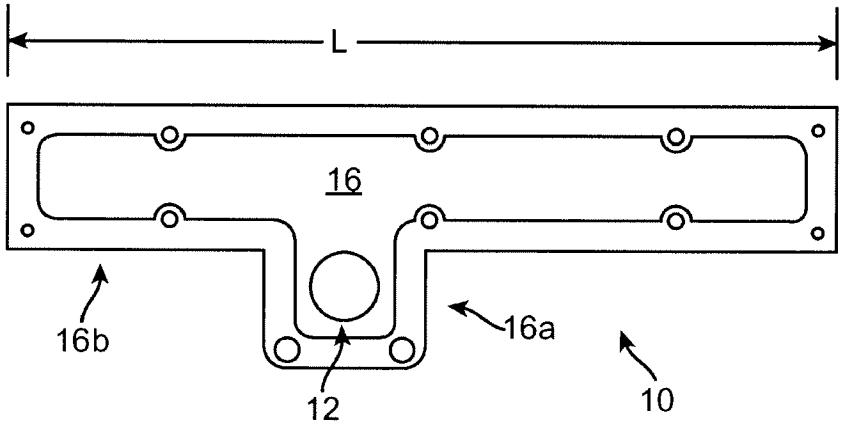


图 4A

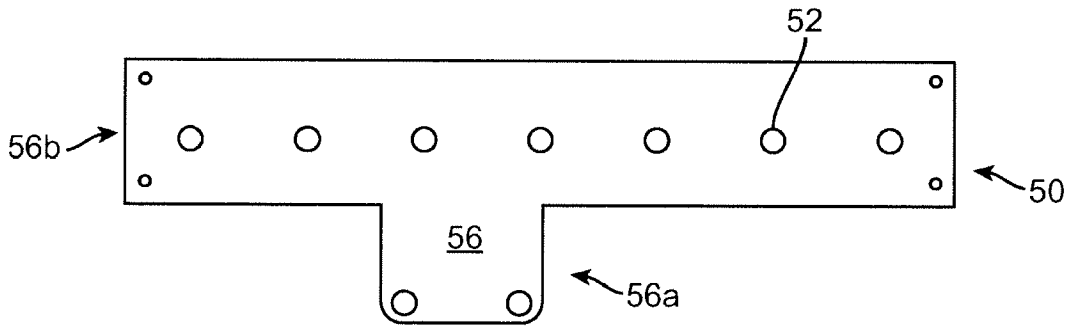


图 4B

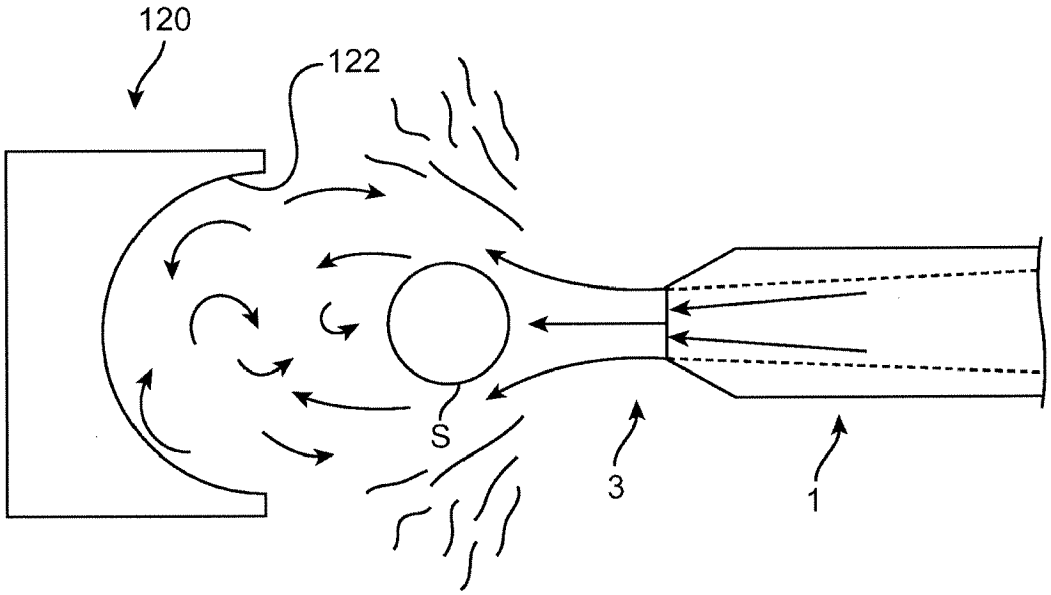


图 5

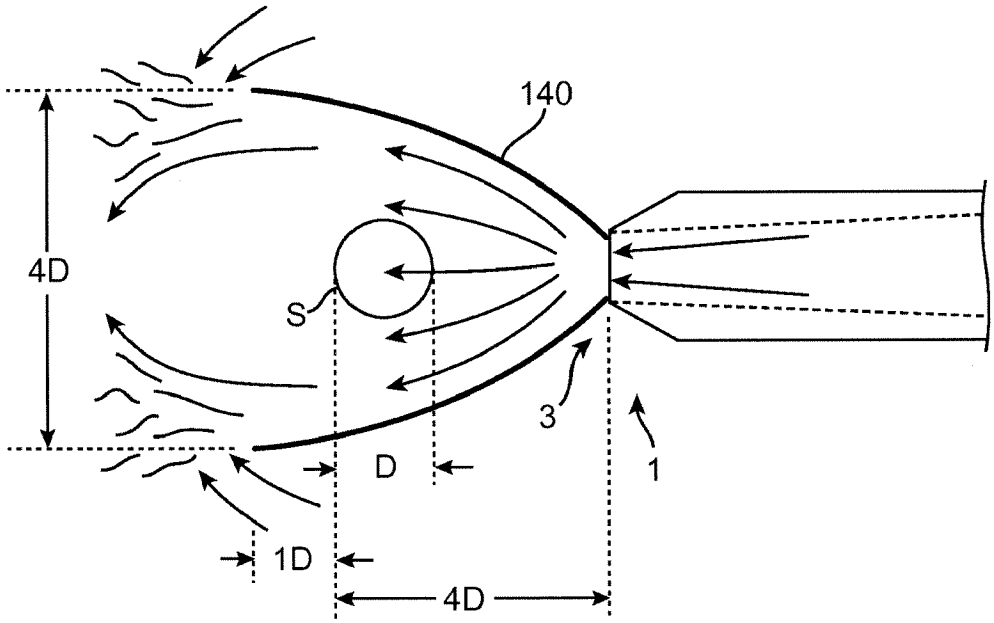


图 6

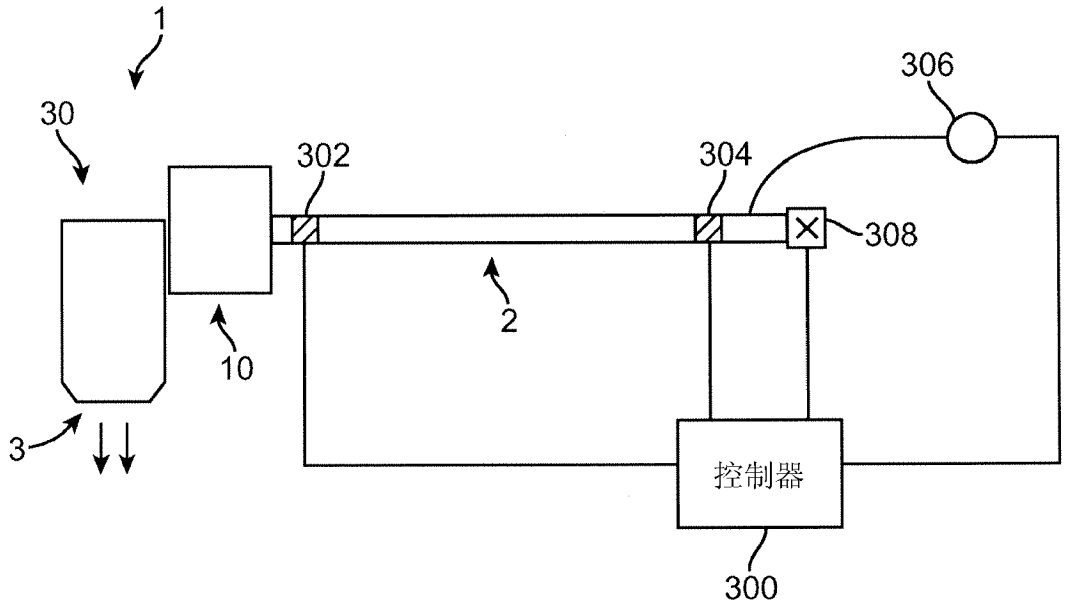


图 7A

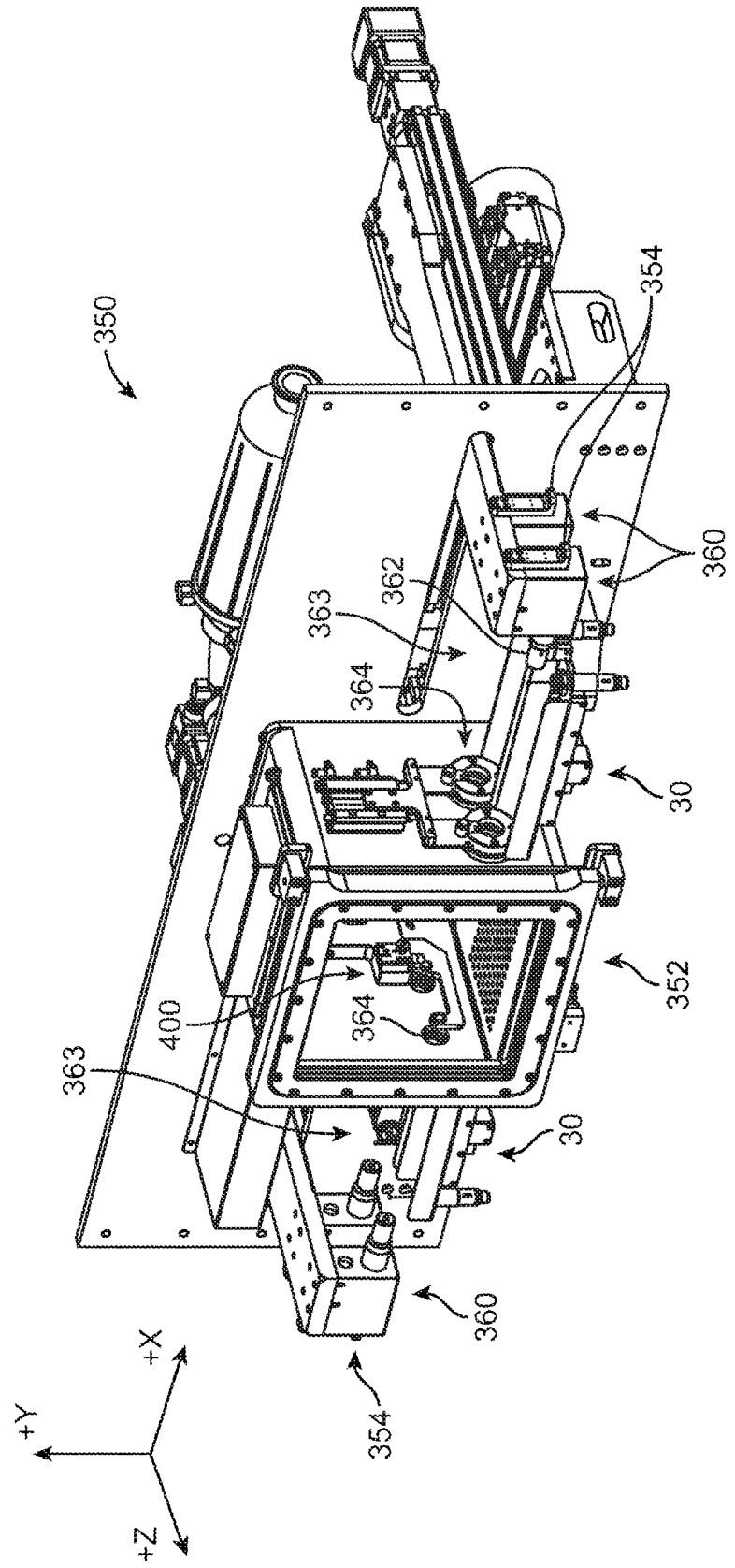

350
354
360
362
363
364
30
352
400
363
364
30
360
354
+X
+Y
+Z

图 7B

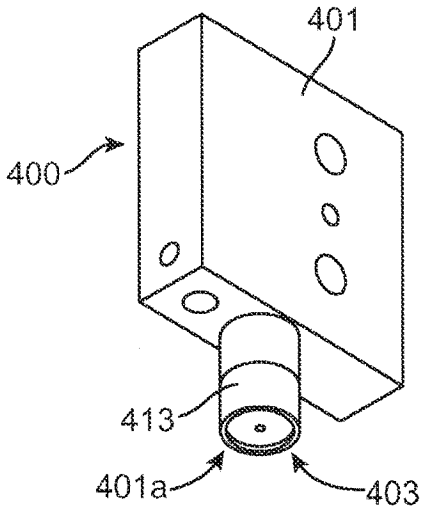

401
400
413
401a
403

图 8A

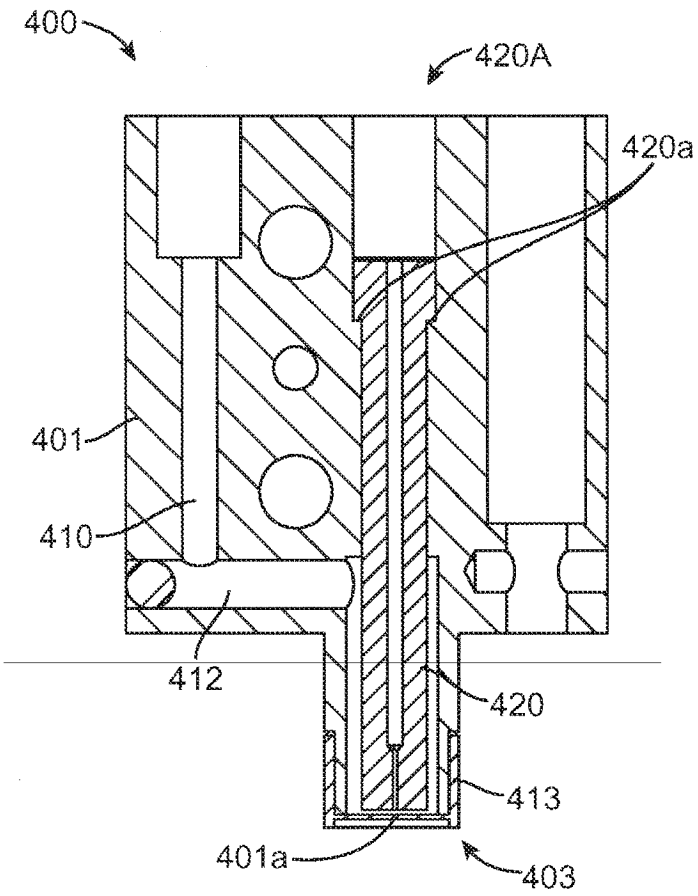


图 8B

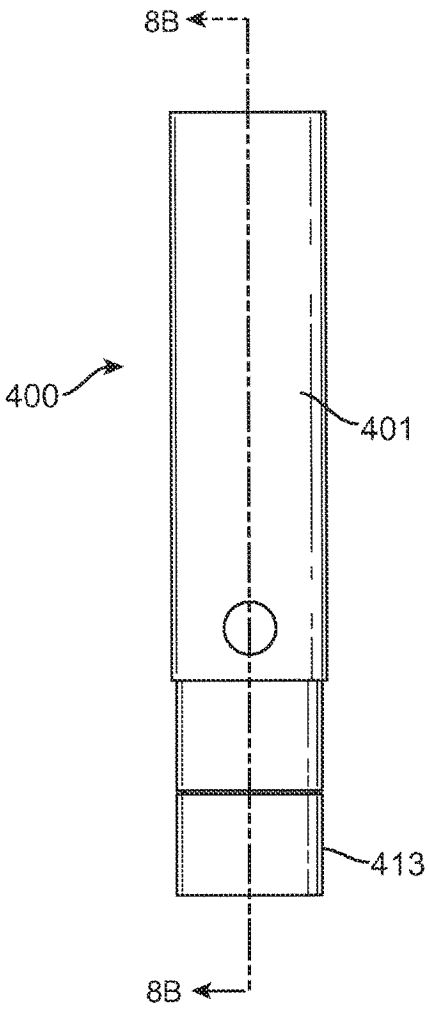


图 8C

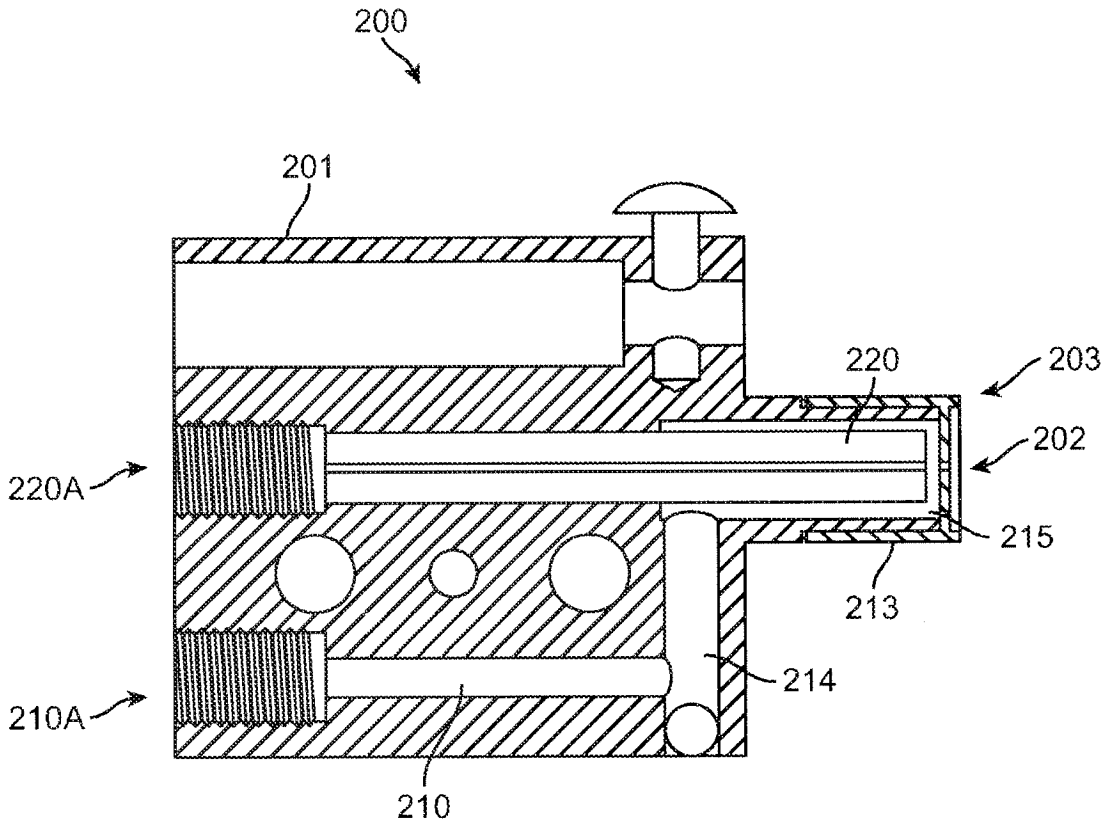


图 9（现有技术）