



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1806857 B

(45) 授权公告日 2010.05.05

(21) 申请号 200510116391.4

A61L 31/00(2006.01)

(22) 申请日 2005.10.20

A61K 31/00(2006.01)

(30) 优先权数据

A61F 2/06(2006.01)

10-2005-0004331 2005.01.17 KR

A61B 17/00(2006.01)

(73) 专利权人 李庆范

(56) 对比文件

地址 韩国首尔

US 2002/0094440 A1, 2002.07.18, 说明书第 [0028]-[0029] 段.

(72) 发明人 李庆范 朴胜挺 李喆还

US 2004/0215313 A1, 2004.10.28, 说明书第 [0018]、[0025]-[0026]、[0029]-[0030]、[0032]、[0035]、[0038]-[0040] 段、附图 2、实施例 2-10.

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219

审查员 周英

代理人 樊卫民 杨青

(51) Int. Cl.

A61L 27/28(2006.01)

A61L 27/50(2006.01)

A61L 27/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 5 页

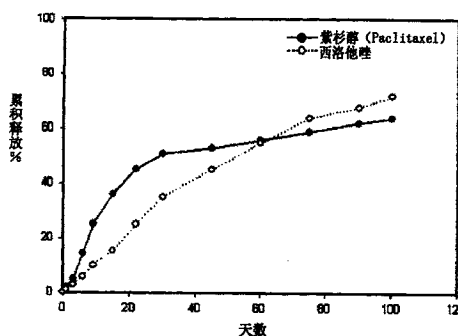
(54) 发明名称

药物释放调节型多层涂层支架及其制造方法

(57) 摘要

本发明提供深血管用支架 (stent) 及其制造方法。本发明提供的药物释放调节型多层涂层支架的特征在于,包括:在支架上部的基础层;在所述基础层上部涂覆有生物相容高分子和药物成分的二次涂层;和在所述二次涂层上部涂覆有生物相容高分子和与二次涂层中涂覆的药物不同的药物成分的三次涂层。另外本发明提供药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,其包括:在超声波喷涂生物相容高分子后,用溶剂蒸发法进行一次涂覆,在支架上形成基础层的步骤;在所述基础层上部涂覆生物相容高分子和药物成分,形成二次涂层的步骤;和在所述二次涂层上部涂覆生物相容高分子和与二次涂层中涂覆的药物不同的药物成分,形成三次涂层的步骤。本发明的药物释放调节型多层涂层支架可以经多年递送广泛的治疗物质,可以防止药物成分在血液内早期释放,使用与已有的药物涂层支架不同的相互补充的 2 种药物,按时间将释放调节予以区别,将药物的效能最佳化。

多层涂层释放曲线 1



1. 药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,包括:

在支架上部的基础层,所述基础层涂覆有聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)或聚苯乙烯-乙烯-丁烯类橡胶状高分子;

在所述基础层上部涂覆有生物相容高分子和药物成分的二次涂层,其中二次涂层中生物相容高分子和药物的重量比为 1 : 1 ~ 10 : 1,;二次涂覆溶液为 3 ~ 30%重量 / 体积的高分子溶液,和

在所述二次涂层上部涂覆有生物相容高分子和与在二次涂层中涂覆的药物不同的药物成分的三次涂层,其中三次涂层中生物相容高分子与药物成分的重量比为 1 : 5 ~ 10 : 1,三次涂覆溶液为 5 ~ 25%重量 / 体积的高分子溶液。

2. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,所述支架材料是选自自由不锈钢、钴-铬合金、钽、镍钛合金及金组成的组中的生物相容金属。

3. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,支架含有多个微孔或多孔性物质。

4. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,生物相容高分子选自自由聚乙烯醇、聚丙烯交酯、聚乙交酯、聚环氧乙烷、聚二氧杂环己酮、聚己内酯、聚膦腈、聚酞、聚氨基酸、聚乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、三乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、聚硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮及它们的共聚物组成的组。

5. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,二次涂层的药物成分选自自由含有西洛他唑的抗血小板药物、含有普罗布考的抗氧化剂、抗血栓剂、抗增殖剂、生长因子、及放射性化合物组成的组。

6. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,三次涂层的药物成分选自自由紫杉醇、雷帕霉素、秋水仙碱、洛伐他汀、唑嘧胺、水蛭素、噻氯匹定、及血管内皮细胞生长因子、转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子、血小板源生长因子以及成纤维细胞生长因子组成的组。

7. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,二次涂层的药物和三次涂层的药物是均匀分布的。

8. 如权利要求 1 所述的药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,整个涂层的覆膜厚度为 1 ~ 30 μ m。

9. 药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,包括:

通过在超声波喷涂生物相容高分子后进行溶剂蒸发而进行 1 次涂覆,在支架上形成基础层的步骤,用于形成基础层的生物相容高分子是聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)或聚苯乙烯-乙烯-丁烯类橡胶状高分子;

在所述基础层上部涂覆生物相容高分子和药物成分,形成二次涂层的步骤,其中二次涂层中生物相容高分子和药物的重量比为 1 : 1 ~ 10 : 1,二次涂覆溶液为 3 ~ 30%重量 / 体积的高分子溶液;

在所述二次涂层上部涂覆生物相容高分子和与二次涂层中涂覆的药物不同的药物成分,形成三次涂层的步骤,其中三次涂层中生物相容高分子和药物成分的重量比为 1 : 5 ~ 10 : 1,三次涂覆溶液为 5 ~ 25%重量 / 体积的高分子溶液。

10. 如权利要求 9 所述的药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,其特征在于,所述

涂层是利用超声波装置进行喷涂的方法形成的。

11. 权利要求 9 所述的药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,其特征在于,所述二次涂层及所述三次涂层的生物相容高分子分别选自由聚乙烯醇、聚丙烯交酯、聚乙交酯、聚环氧乙烷、聚二氧杂环己酮、聚己内酯、聚磷腈、聚酞、聚氨基酸、聚乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、三乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、聚硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮及它们的共聚物组成的组。

12. 如权利要求 9 所述的药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,其特征在于,所述二次涂层的药物成分选自由含有西洛他唑的抗血小板药物、抗血栓剂、抗增殖剂、生长因子、抗氧化剂及放射性化合物组成的组。

13. 如权利要求 9 所述的药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,其特征在于,所述三次涂层的药物成分是选自由紫杉醇、雷帕霉素、秋水仙碱、洛伐他汀、唑嘧胺、水蛭素、噻氯匹定、血管内皮细胞生长因子、转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子、血小板源生长因子以及成纤维细胞生长因子组成的组中的化合物。

药物释放调节型多层涂层支架及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及深血管用支架 (stent) 及其制造方法,更详细的说,涉及降低新生内膜增殖再狭窄率的药物释放调节型多层涂层支架及其制造方法。

背景技术

[0002] 众所周知,现在广泛使用提供深血管或内腔 (lumen) 壁支持物或增强物从而防止再狭窄 (restenosis) 的支架装置,但是,在几周到几个月的时间内大约 20 至 30% 会发生再闭塞。

[0003] 支架对使粥样硬化斑块扩大分裂的复杂免疫反应引起的新生内膜增殖的治疗效果不明显。

[0004] 其理由在于,新生内膜增殖的情况下,因粥样硬化症病灶初期扩大和分裂出现炎症,该炎症诱发使免疫系统活化的一系列的细胞现象,释放在导管中膜的平滑肌层促进细胞增殖的细胞因子。通过这样的细胞增殖促进,可以产生再狭窄。

[0005] 为了应对新生内膜增殖问题,最近采取的方法是广泛使用在支架上用免疫抑制剂或化学治疗剂涂覆的药物释放型支架。雷帕霉素 (Rapamycin) 类的免疫抑制剂以 G1 段细胞为目标预防 DNA 合成的开始。紫杉醇 (paclitaxel) 和其它的紫杉烷 (taxane) 衍生物类的化学治疗剂预防微管的解体,干扰细胞分裂,从而从细胞的 DNA 水平对称为细胞周期的阶段中的 M 阶段细胞起作用。所述方式尽管有许多优点,但是在支架近处存在药物效果持续期间的限制和不希望的全身毒性等危险。

[0006] 因此,要求可以缓和药物从支架部位急速消耗的问题,并且可以改善作为单一药物可以产生的治疗效果限制问题的涂层支架。

发明内容

[0007] 为了解决所述问题,本发明的目的在于,提供药物释放调节型多层涂层支架及其制造方法,该支架防止药物成分在血液内早期释放或在血中释放调节性能非常好,使用两种药物有效地调节各自的释放时间,可以明显降低手术后的再狭窄率。

[0008] 为了达到本发明的目的,本发明提供药物释放调节型多层涂层支架,其特征在于,包括:支架上部的基础层、在所述基础层上部涂覆有生物相容高分子和药物成分的二次涂层、在所述二次涂层上部涂覆有生物相容(生体適合性)高分子和与涂覆在二次涂层上的药物不同的药物成分的三次涂层。

[0009] 另外,本发明提供药物释放调节型多层涂层支架的制造方法,包括:在超声波喷射生物相容高分子后,利用溶剂蒸发法进行 1 次涂覆,在支架上形成基础层的步骤;在所述基础层上部涂覆生物相容高分子和药物分子,形成二次涂层的步骤;在所述二次涂层上部涂覆生物相容高分子和与涂覆在二次涂层上的药物不同的药物成分,形成三次涂层的步骤。

[0010] 下面对本发明进行详细地说明。

[0011] 本发明的药物释放调节型多层涂层支架中,其多层结构包括后述的基础层、二次

涂层及三次涂层。

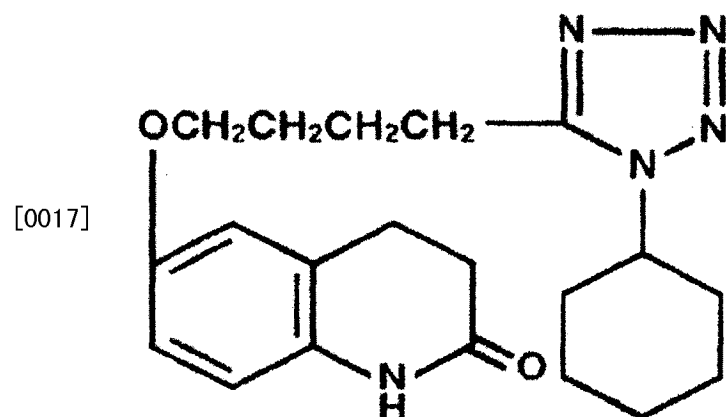
[0012] 用于基础层 (base layer) 的高分子只要是不仅具有金属附着力、而且具有充分的韧性或弹性的生物相容高分子, 就不特别限定, 但优选使用聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)或苯乙烯类橡胶状高分子 (rubberpolymer)。由此使所述基础层成为不仅具有金属附着力、而且时具有充分的韧性 (toughness) 或弹性的涂层。

[0013] 二次涂层的特征在于, 通过在基础层上部涂覆生物相容高分子和药物成分而形成。

[0014] 形成二次涂层的所述生物相容高分子例如有: 聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯共聚物、聚环氧乙烷、聚二氧杂环己酮、聚己内酯、聚磷腈 (ポリフォスファジエン)、聚酐、聚氨基酸、聚乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、三乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、聚硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 及它们的共聚物等, 但不限于此。

[0015] 构成二次涂层的所述药物成分例如有: 含有下述化学式 1 表示的西洛他唑 (6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)叔丁氧基]-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮、分子式 $C_{20}H_{27}N_5O_2$ 、分子量 369.47) 的抗血小板药物、抗血栓剂、抗增殖剂、生长因子、抗氧化剂、及放射性化合物等, 但不限于此。

[0016] 化学式 1



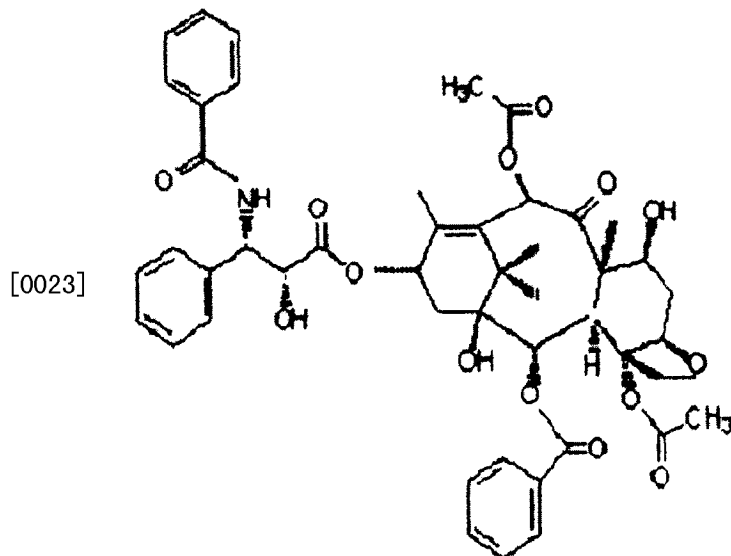
[0018] 来自二次涂层的所述药物成分在连续长时间慢慢地释放的同时, 可以起到血小板凝集抑制作用、血管扩张作用、血管平滑肌细胞增殖抑制作用、血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin) 降低作用等的治疗效果。

[0019] 三次涂层的特征在于, 其是在所述二次涂层上部涂覆生物相容高分子和与二次涂层上涂覆的药物不同的药物成分而形成的。

[0020] 构成三次涂层的所述生物相容高分子和二次涂层中可以使用的生物相容高分子相同, 例如: 聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙交酯 (polylactide, ポリラクチド)、聚乙交酯 (polyglycolide, ポリグリコリド)、聚丙交酯共聚物 (polylactide copolymer, ポリラクチド共重合体)、聚环氧乙烷 (polyethylene oxide, ポリエチレンオキシド)、聚二氧杂环己酮 (polydioxanone, ポリジオキサノン)、聚己内酯 (polycaprolactone, ポリカプロラクトン)、聚磷腈 (polyphosphazene, ポリフォスファジエン)、聚酐 (ポリ無水物, polyanhydride)、聚氨基酸、聚乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、三乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、聚硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮及它们的共聚物等, 但不限于此。

[0021] 构成三次涂层的所述药物成分中,紫杉醇 (Taxol) 及其衍生物 (例如下述化学式 2 表示的分子式 $C_{47}H_{51}NO_{14}$, 其分子量为 853.9, 熔点为 $213^{\circ}\text{C} - 216^{\circ}\text{C}$ 的紫杉醇 (Paclitaxel)), 秋水仙碱 (colchicine)、洛伐他汀 (lovastatin)、唑嘧胺 (trapidil)、水蛭素 (hirudin)、噻氯匹定 (ticlopidine)、及作为生长因子的例子: 血管内皮细胞生长因子 (VEGF、vascular endothelial growth factor)、转化生长因子- β (TGF- β 、transforming growth factor- β)。胰岛素样生长因子 (IGF、InsulinlikeGrowth Factor)、血小板源生长因子 (PDGF、platelet-derived growth factor) 以及成纤维细胞生长因子 (FGF、Fibroblast Growth Factor) 等, 但不限于此。

[0022] 化学式 2



[0024] 在三次涂层中涂覆所述药物成分, 具有预防微管的解体, 干扰细胞分裂, 抑制血管内膜细胞的生长等的作用。

[0025] 为了制作表面涂覆的支架, 本发明利用浸涂 (dip coating) 法或喷涂 (spray coating) 等在支架上进行涂覆溶液的蒸镀 (蒸着)。其中优选喷涂法。特别优选利用超声波喷雾装置 (超声波スプレー装置) 进行的喷涂法。

[0026] 超声波喷涂溶液的液滴大小 (滴大きさ) 受喷嘴振动频率 (振動数) 及雾化溶液 (原子化溶液, atomization solution) 的表面张力及密度的影响。这时平均液滴大小与 $2/3$ 振动频率平方成反比。另外, 振动频率越高, 平均液滴大小越小。为了维持本发明的多层涂层结构, 平均液滴大小为 $20 \sim 60$ 微米是合适的。流速为 $0.01 \sim 0.05 \text{ml/min}$ 是合适的。在超过该范围的情况下, 液滴的雾化状态不一定, 产生不均匀的 (バラ付きした) 涂覆表面。

[0027] 用于说明后述的本发明的实施例中用于喷涂的超声波喷雾装置的核心部件的喷嘴的尺寸的喷嘴附图示于图 2a, 各尺寸的具体数据示于下述表 1。

[0028] 表 1

[0029]

A1	B1	A2	B2	A3	B3	C	D	E	F
6.35 mm	63.8 mm	6.35 mm	61.7 mm	2.29 mm	70.87 mm	35.56 mm	36.58 mm	19.05 mm	29.72 mm

[0030] 设计喷嘴,使得如图 2b 所示,节点平面位于结晶间。为了使用超声波能量,有效实现雾化(原子化,atomization),在雾化表面(喷头,nozzle tip)的情况下,必须设置使其位于振动振幅最大的波腹。为此,喷嘴的长度必须为 1/2 波长的倍数。因为波长与动作振动频率成正比,所以喷嘴尺寸受振动频率控制。

[0031] 在涂覆支架一面的情况下,只使要被涂覆的面浸渍溶液或喷涂。支架可以含有多个微孔(micropore)或容易向可以涂覆的支架表面蒸镀或涂覆的多孔性物质,并且,在此细孔优选不超过约 50 微米。在具有其以上的大小的情况下,药物早期过多释放或难以控制恒定(一定な)速度的释放。

[0032] 所述药物释放调节型多层涂层支架中,支架的材料例如可以举出:不锈钢、钴-铬合金、钽、镍钛合金(Nitinol)及金等生物相容金属。

[0033] 具体地,本发明的药物释放调节型多层涂层支架的制造方法包括如下过程。

[0034] 第一,经过如下步骤:为了在用于支撑体(支持体)表面处理的前步骤操作中除去附着在整体支架表面上的物质,使用乙醇和蒸馏水混合溶剂,洗涤支架,在不超过 0.01 毫托(m torr)的条件下,使用真空烘箱,在 50 ~ 70°C 干燥 12-24 小时。

[0035] 第二,经过如下步骤:使用溶剂蒸发法,一次涂覆生物相容高分子,形成基础层(base layer)。

[0036] 所述基础层形成用生物相容高分子只要不仅具有金属附着力,而且具有充分的韧性或弹性,就没有特别限定,但优选聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)或者苯乙烯类橡胶状高分子(rubber polymer)。

[0037] 第三,经过如下步骤:使用血小板凝集抑制剂等二次涂层形成用药物和生物相容高分子,形成二次涂层。

[0038] 二次涂层形成步骤使用的所述生物相容高分子例如可以举出:聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯共聚物、聚环氧乙烷、聚二氧杂环己酮、聚己内酯、聚膦腈、聚酞、聚氨基酸、聚乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、三乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、聚硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮及它们的共聚物等,但不限于此。

[0039] 二次涂层形成步骤中涂覆溶液优选维持 3 ~ 30% (w/v) 高分子溶液,这时生物相容高分子和投入药物的重量比优选维持 1 : 1 ~ 10 : 1。在超出该范围的情况下,不能形成恒定的(一定な)涂层或者高分子层致密,因此使药物释放困难。使用的所述药物成分例如有:含有西洛他唑的抗血小板药物、含有普罗布考(probucol)的抗氧化剂、抗血栓剂、抗增殖剂、生长因子、及放射性化合物等,但不限于此。

[0040] 第四,经过如下步骤:使用紫杉醇(paclitaxel)等三次涂层形成用药物和生物相容高分子,形成涂层。

[0041] 三次涂层形成阶段使用的所述生物相容高分子和所述生物相容高分子在二次涂层可以使用的生物相容高分子同样可以举出例如:聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙交酯、聚乙交

酯、聚丙交酯共聚物、聚环氧乙烷、聚二氧杂环己酮、聚己内酯、聚膦腈、聚酞、聚氨基酸、聚乙烯-乙酸乙烯酯、乙酸丁酸纤维素、三乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚氨酯、聚硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮及它们的共聚物等,但不限于此。

[0042] 三次涂层形成步骤中涂覆溶液优选维持 5 ~ 25% (w/v) 高分子溶液,这时生物相容高分子和投入药物的重量比优选维持 1 : 5 ~ 10 : 1。在超出该范围的情况下,使涂层不均匀,难以进行恒定的药物释放。使用的所述药物成分例如可以举出:紫杉醇(taxol)及其衍生物、雷帕霉素(Rapamycin)及其衍生物、秋水仙碱(colchicine)、洛伐他汀(lovastatin)、唑嘧胺(trapidil)、水蛭素(hirudin)、噻氯匹定(ticlopidine)及作为生长因子的例子:血管内皮细胞生长因子(VEGF、vascular endothelial growth factor)、转化生长因子- β (TGF- β 、transforming growth factor-beta)、胰岛素样生长因子(IGF、Insulin like Growth Factor)、血小板源生长因子(PDGF、platelet derived growth factor)及成纤维细胞生长因子(FGF、Fibroblast Growth Factor)等,但不限于此。

[0043] 经过所述过程涂覆的支架为了洗涤,需要用 5 分至 5 小时的时间用蒸馏水连续洗涤 5 次。洗涤后在 50°C 干燥 1 小时 ~ 24 小时。

[0044] 为了所述涂覆工序的最优化,主要变量可以举出高分子溶液的粘度、涂层厚度、干燥温度等,第一高分子溶液的粘度范围优选维持 0.5 ~ 100cps。当粘度超过 100cps 的情况下,本身难以用超声波喷射。第二、涂覆在支架上的覆膜层(被膜层)的厚度薄,药物成分释放快,覆膜(皮膜)的厚度厚时,释放迟,存在药物残留的危险性,因此需要维持一定的(一定な)涂层厚度。其中优选的涂层厚度为 1 ~ 30 μ m。特别是必要的溶剂选择,必须具有药物可以均匀地分散在溶剂全体中的性质,其中优选部分蒸气压(部分蒸气压, partial vapor pressure)高的溶剂四氢呋喃、丙酮、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮(NMP)及二氯甲烷(DCM)等。

[0045] 为了预防不同种药物间的相互作用,如图 3 所示,可以考虑 2 种药物 3 阶段分离设计、2 种药物区域分离设计、2 种药物均匀分布设计方法等,但在本发明的药物释放调节型多层涂层支架中,优选使用 2 种药物均匀分布方法,预防不同药物间的相互作用。

[0046] 本发明的药物释放调节型多层涂层支架具有如下效果:可以在多年期间递送广泛的治疗物质,防止药物成分在血液内早期释放,使用与已有的药物涂层支架不同的相互补充的 2 种药物,按时间将释放调节予以区别,将药物的效能最佳化。

附图说明

[0047] 图 1 是表示本发明的深血管用支架(stent)的立体图。

[0048] 图 2a 是用于说明本发明的超声波喷雾装置中使用的喷嘴的尺寸的图。

[0049] 图 2b 是说明超声波喷嘴的长度和波长,以及最大振动振幅间的相关关系的图。

[0050] 图 3 是显示预防不同种药物间相互作用的设计条件的示意图。

[0051] 图 4 中图 4a 是显示实施方式 1 的多层涂层释放曲线的图。

[0052] 图 4b 是显示实施方式 2 的多层涂层释放曲线的图。

[0053] 图 4c 是显示实施方式 3 的多层涂层释放曲线的图。

[0054] 图 4d 是显示实施方式 4 的多层涂层释放曲线的图。

具体实施方式

[0055] 利用下述实施方式更详细地说明本发明,但本发明的范围不限于此。

[0056] 实施方式 1

[0057] 为了除去支架表面上附着的物质,使用乙醇和蒸馏水混合溶剂洗涤支架,在不超过 0.01 毫托的压力下使用真空烘箱在 50-70°C 干燥 12-24 小时。

[0058] 喷涂在有机溶剂四氢呋喃 (THF) 150ml 中 3% (w/v) 聚苯乙烯-乙烯-丁烯共聚物溶液,在 0.01m torr 压力下使用真空烘箱在 50-70°C 真空干燥 24 小时,制造基础层。

[0059] 为了制造二次涂覆溶液,在四氢呋喃 (THF) 及丙酮混合溶剂 150.0mg 中混合 5mg 的水性聚乙烯醇 (PVA) 分散液,并添加 3mg 的西洛他唑粉末 (株式会社柳韩化学制品),在常温下搅拌 6 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.5 瓦 (Watts),调整流速为 0.05 ~ 10ml/min,喷射所述溶液。这样得到的二次涂层涂覆的支架在 85°C 真空干燥 5 小时。

[0060] 为了制造三次涂覆溶液,在四氢呋喃 (THF) 100.0ml 中混合 3mg 的聚乙二醇 (PEG),并添加 0.5mg 的紫杉醇 (パクリタキセル, paclitaxel) 粉末 (Genexol, 株式会社三養ジエネクス (GENEX) 制品,以下相同),在常温下搅拌 12 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.7 ~ 1.5 瓦,调整流速为 0.10 ~ 10ml/min,喷射所述溶液。将这样得到的三次涂层涂覆的支架在 115°C 真空干燥 24 小时,制造药物释放调节型多层涂层支架。

[0061] 实施方式 2

[0062] 为了除去支架表面上附着的物质,使用乙醇和蒸馏水混合溶剂洗涤支架,在不超过 0.01m torr 的压力下使用真空烘箱在 50-70°C 干燥 12-24 小时。

[0063] 在有机溶剂四氢呋喃 (THF) 100ml 中混合 10% (w/v) 聚苯乙烯-乙烯-丁烯共聚物,制成溶液,将所述溶液在 800rpm 搅拌条件下持续搅拌 12 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.6 瓦,调整流速为 0.01 ~ 10ml/min,进行喷射。涂覆支架在 0.01m torr、80°C 真空干燥 12 小时,形成基础层。

[0064] 为了制造二次涂覆溶液,在四氢呋喃 (THF) 和丙酮混合溶剂 150.0ml 中混合 5mg 的水性聚乙烯醇 (PVA) 分散液,并添加 3mg 的西洛他唑粉末 (株式会社柳韩化学制品),在常温下搅拌 6 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.5 瓦,调整流速为 0.05 ~ 10ml/min,喷射所述溶液。这样得到的二次涂层涂覆的支架在 85°C 真空干燥 5 小时。

[0065] 为了制造三次涂覆溶液,在 THF 100ml 中混合 5mg 的水性聚乙烯醇 (PVA) 分散液和 0.5mg 的聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidinone, PVP) 后,添加 0.2mg 的紫杉醇 (paclitaxel) 粉末 (Genexol, 株式会社三養ジエネクス制品),使其溶解在混合物中。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.2 瓦,调整流速为 0.10 ~ 10ml/min,喷射所述溶液。在 100°C 真空干燥 12 小时。

[0066] 实施方式 3

[0067] 为了除去支架表面上附着的物质,使用乙醇和蒸馏水混合溶剂洗涤支架,在不超过 0.01 毫托的压力下使用真空烘箱在 50-70°C 干燥 12-24 小时。

[0068] 喷涂在有机溶剂甲苯 150ml 中 3mg 的 2% (w/v) 聚苯乙烯-乙烯-丁烯共聚物溶液,在 0.01 毫托下真空干燥 24 小时,制造基础层。

[0069] 为了制造二次涂覆溶液,在二甲基亚砷 (DMSO) 150ml 中混合 2mg 的乙酸丁酸纤维素 (CAB),并添加 3mg 的西洛他唑,在 500rpm 搅拌条件下,将其均匀混合 24 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.5 瓦,调整流速为 0.02 ~ 10ml/min,进行喷射。涂覆的支架在 120°C 在 0.1 托 (torr) 条件下真空干燥 12 小时。

[0070] 为了制造三次涂覆溶液,在有机溶剂二氯甲烷 (DCM) 150ml 中混合 5mg 的聚乙二醇 (polyethylene glycol, 分子量 20,000) 溶液和 1mg 的聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 后,添加 0.5mg 的紫杉醇 (paclitaxel) 粉末,在 500rpm 搅拌条件下,均匀混合 24 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.5 瓦,调整流速为 0.10 ~ 10ml/min,进行喷射。在 100°C 真空干燥 12 小时。

[0071] 实施方式 4

[0072] 为了除去支架表面上附着的物质,使用乙醇和蒸馏水混合溶剂洗涤支架,在不超过 0.01 毫托的压力下使用真空烘箱在 50-70°C 干燥 12-24 小时。

[0073] 喷涂在有机溶剂甲苯 150ml 中 3mg 的 2% (w/v) 聚苯乙烯-乙烯-丁烯共聚物溶液,在 0.01 毫托下真空干燥 24 小时,制造基础层。

[0074] 为了制造二次涂覆溶液,在 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 150ml 中混合 2mg 的乙酸丁酸纤维素 (CAB) 和 1mg 的聚 (D,L-丙交酯-共-乙交酯) 后,添加 3mg 的西洛他唑,在 500rpm 搅拌条件下,将其均匀混合 24 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.9 ~ 1.5 瓦,调整流速为 0.02 ~ 10ml/min,进行喷射。涂覆的支架在 150°C 在 0.1 托条件下真空干燥 12 小时。

[0075] 为了制造三次涂覆溶液,在有机溶剂 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 150ml 中混合 5mg 的聚乙烯-乙酸乙烯酯 (polyethylene-vinyl acetate) 和 1mg 的聚 (D,L-丙交酯-共-乙交酯) 后,添加 0.5mg 的紫杉醇 (paclitaxel),在 500rpm 搅拌条件下,均匀混合 24 小时。使用超声波喷雾装置,功率水平调整为 0.5 ~ 1.5 瓦,调整流速为 0.10 ~ 10ml/min,进行喷射。在 100°C 真空干燥 12 小时。

[0076] 实验例 1

[0077] 作为本发明的评价方法,为了确认在多层涂层药物中紫杉醇 (paclitaxel) 的释放调节性能,在与实施方式 1 ~ 4 中支架应用的混合液相同的条件下分别制造混合液 0.2mg,使其在玻璃板表面展开。之后,将玻璃板置于烘箱中,在 120°C 真空干燥 12 小时。从烘箱取出,冷却至室温。为了测定药物释放,玻璃板分别放置在 20ml 的磷酸盐缓冲液 (pH7.4、37°C) 中。试样每天取出,用新介质在各取样点将全部释放介质替换。采集的试样用 0.45 μm 滤纸过滤。在介质中释放的药物 (紫杉醇, paclitaxel) 用高效液相色谱 (HPLC) 测定。

[0078] 对于实施方式 1 ~ 实施方式 4 中的混合溶液分别测定,其结果示于图 4a、4b、4c 及 4d 中。

[0079] 实验例 2

[0080] 作为本发明的评价方法,为了确认在多层涂层药物中西洛他唑的释放调节性能,在与实施方式 1 ~ 4 中支架应用的混合液相同的条件下分别制造混合液 0.2mg,使其在玻璃板表面展开。之后,将玻璃板置于烘箱中,在 120°C 真空干燥 12 小时。从烘箱取出,冷却至室温。为了测定药物释放,玻璃板分别放置在 20ml 的磷酸盐缓冲液 (pH7.4、37°C) 中。试

样每天取出,用新介质在各取样点将全部释放介质替换。采集的试样用 0.45 μ m 滤纸过滤。在介质中释放的药物(西洛他唑)用高效液相色谱(HPLC)测定。在所述实验中定量 40mg 的西洛他唑后,添加乙腈,制成 200ml,配制西洛他唑标准溶液(200 μ g/ml)。

[0081] 对于实施方式 1 ~ 实施方式 4 中的混合溶液分别测定,其结果示于图 4a、4b、4c 及 4d 中。



图 1

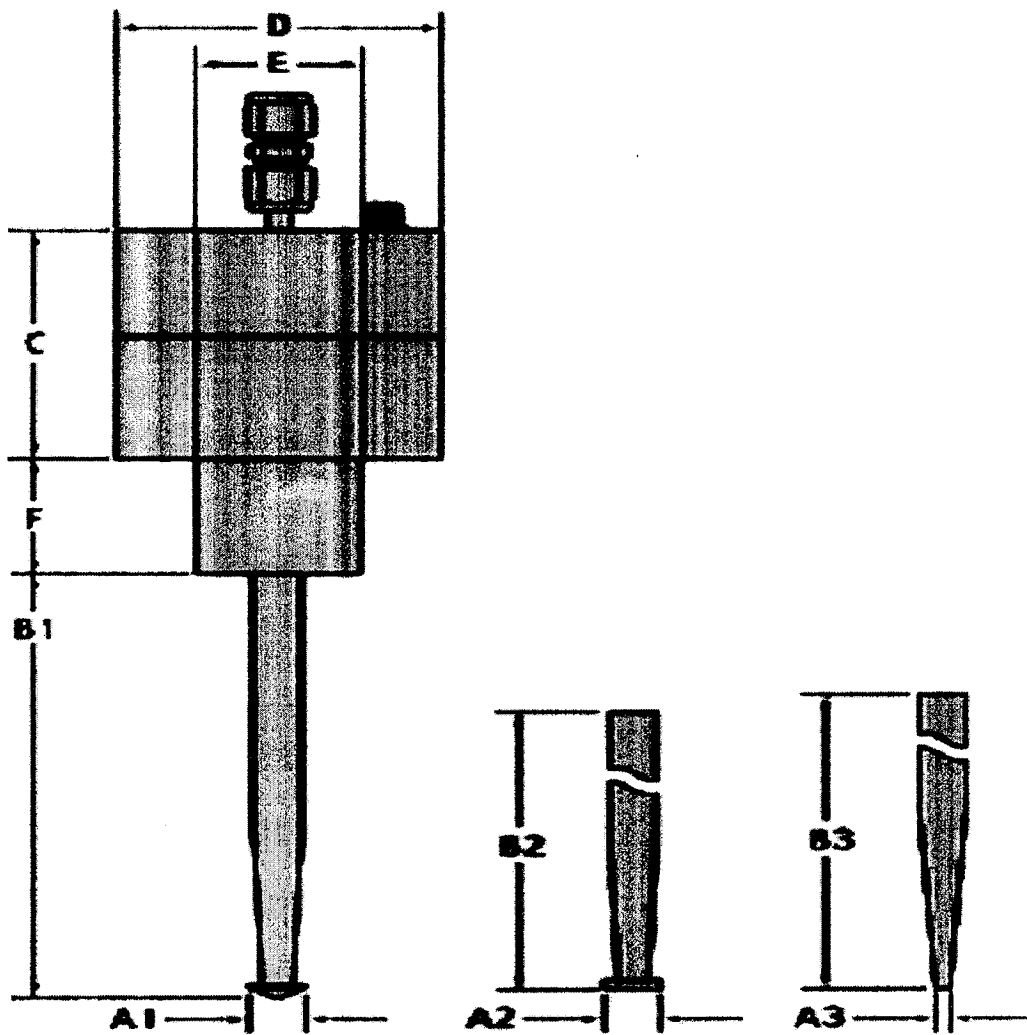


图 2a

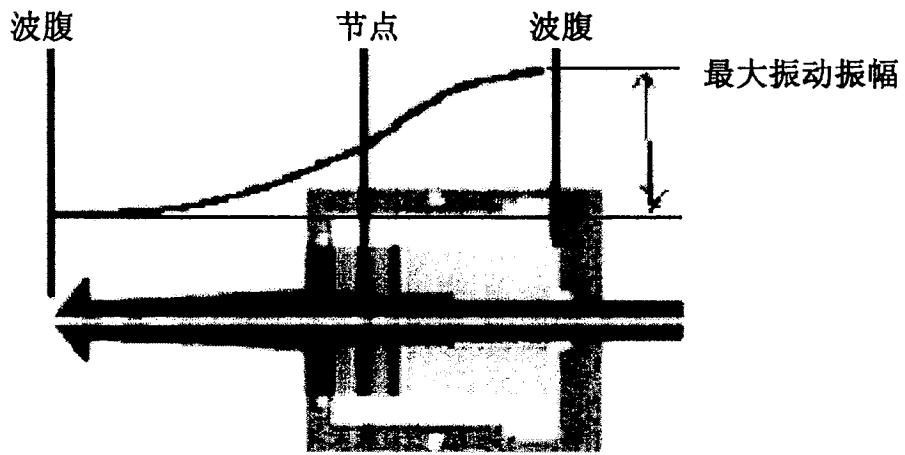


图 2b

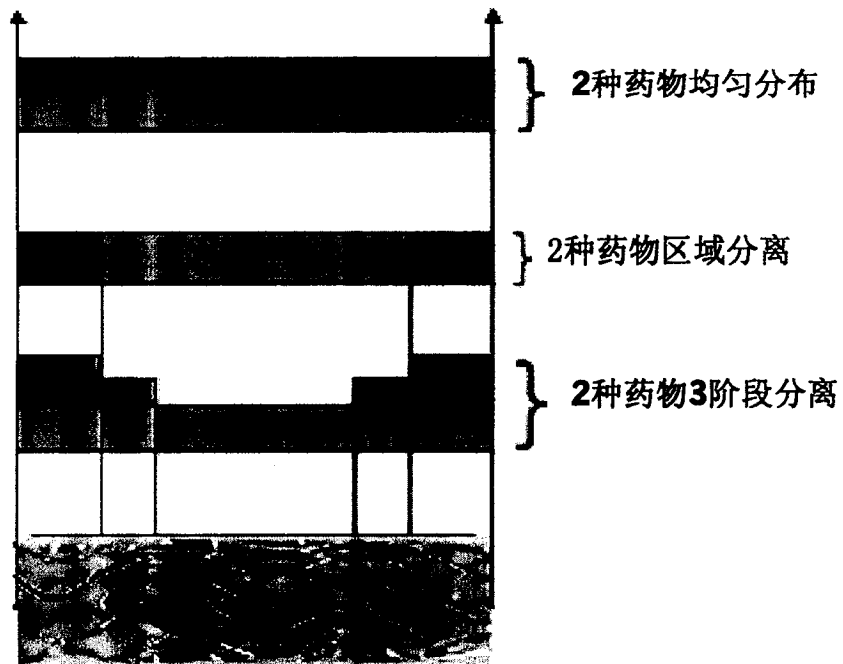


图 3

多层涂层释放曲线1

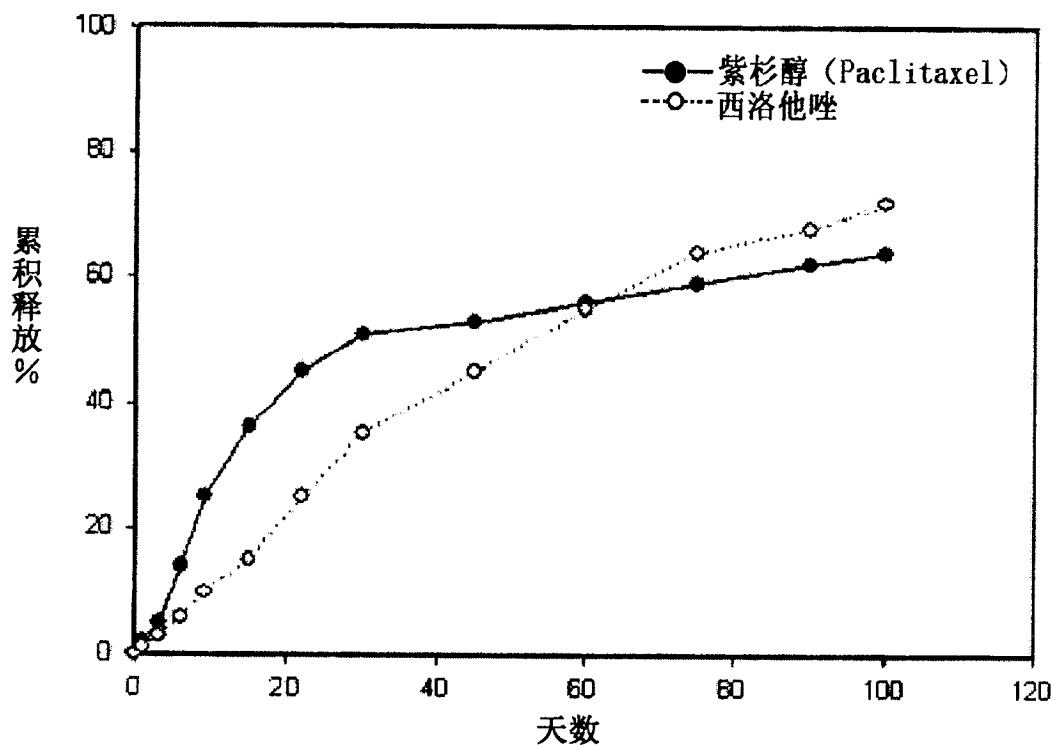


图 4a

多层涂层释放曲线2

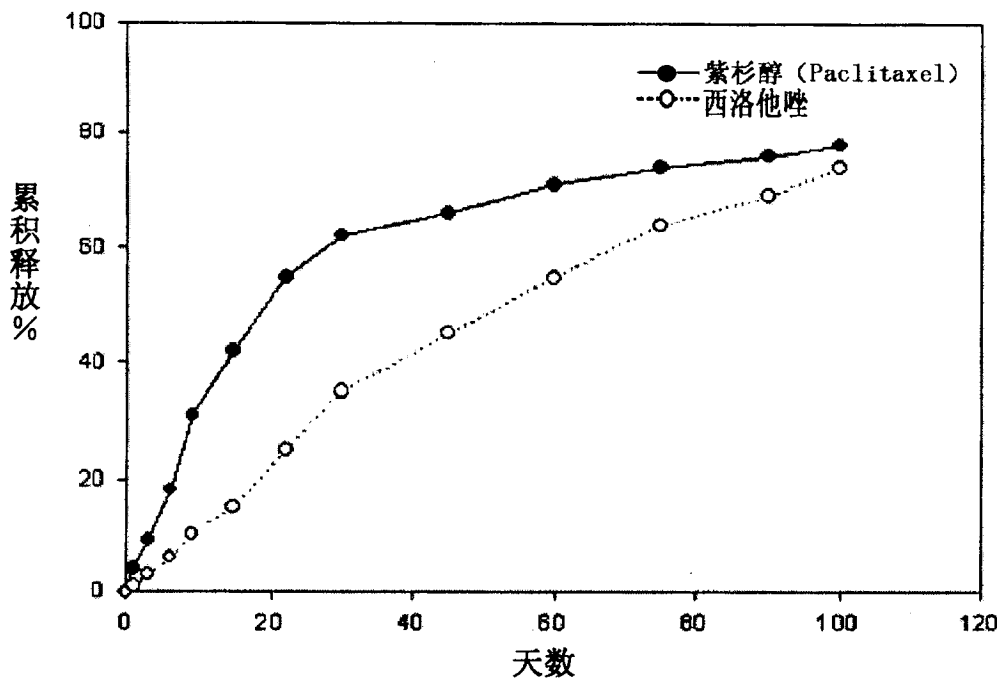


图 4b

多层涂层释放曲线3

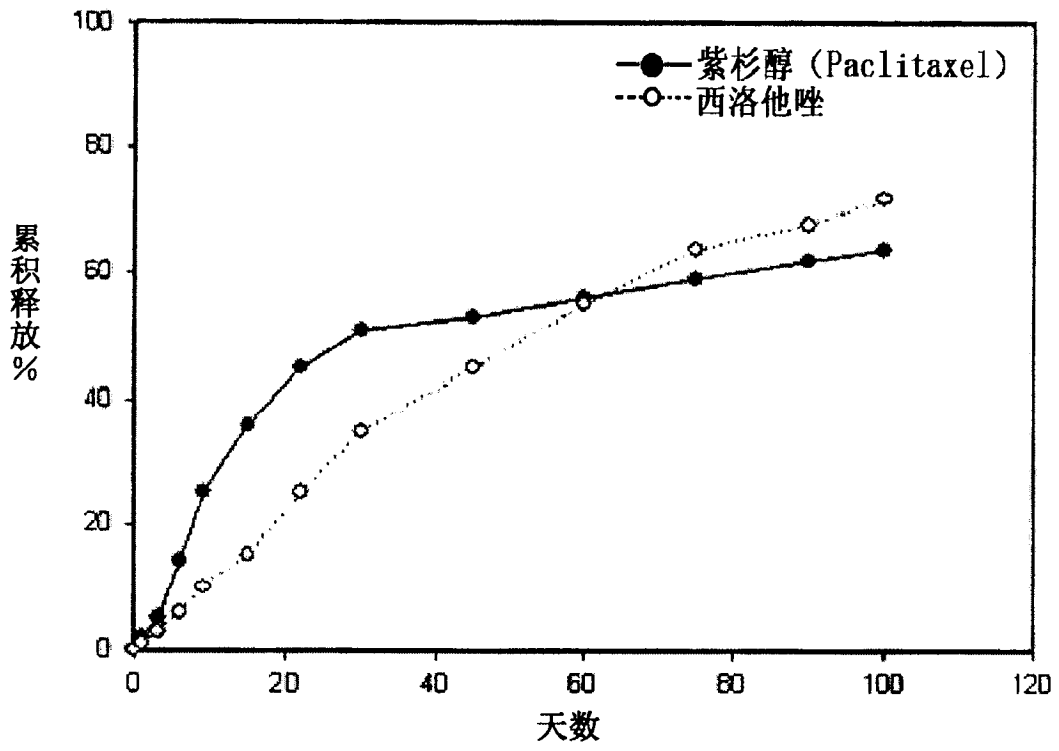


图 4c

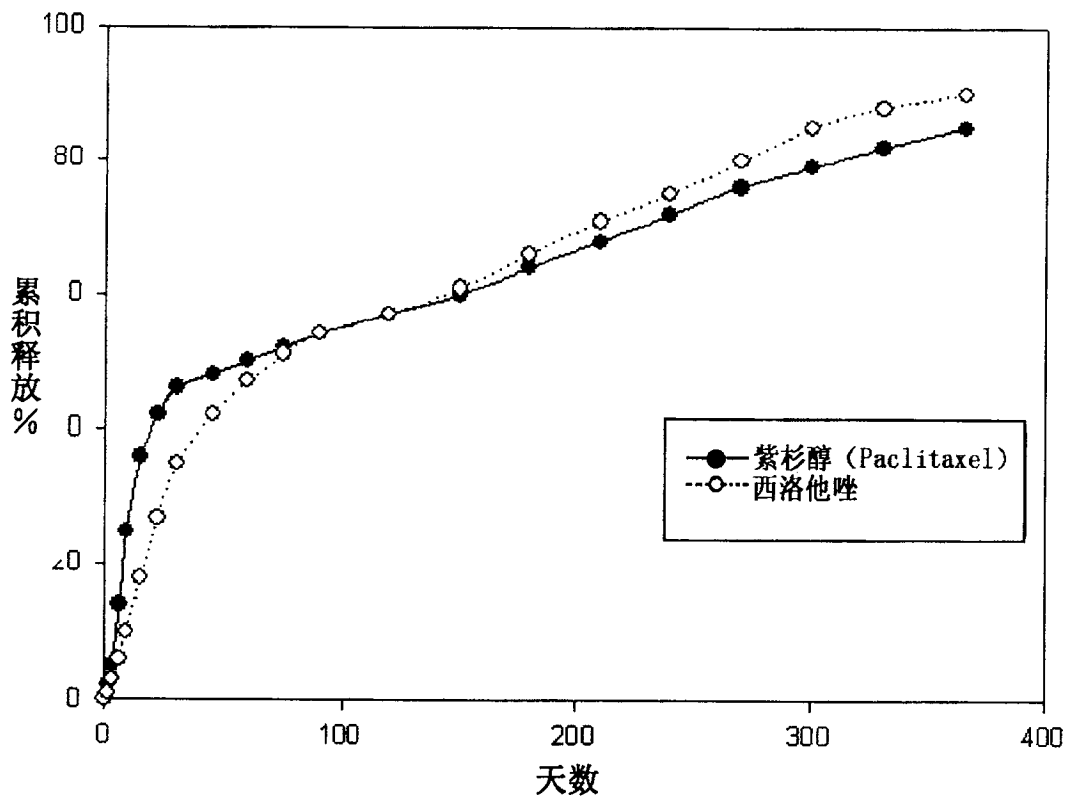


图 4d