



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101060868 B

(45) 授权公告日 2011.08.10

(21) 申请号 200580032367.0

(22) 申请日 2005.09.23

(30) 优先权数据

60/613,071 2004.09.24 US

11/232,598 2005.09.22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.03.26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/034193 2005.09.23

(87) PCT申请的公布数据

W02006/036801 EN 2006.04.06

(73) 专利权人 生物传感器国际集团有限公司

地址 百慕大群岛(英)哈密尔顿

(72) 发明人 D·R·萨维奇 R·E·贝茨

J·E·舒尔茨

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61L 31/16(2006.01)

(56) 对比文件

WO 03090818 A2, 2003.11.06, 说明书第3页第21行至第4页22行, 第15页第II部分, 第8页第I部分A小节, 第22页22行-第23页29行, 实施例4.

CN 1360951 A, 2002.07.31, 全文.

US 5288711 A, 1994.02.22, 全文.

US 6384046 B1, 2002.05.07, 全文.

US 2004109937 A1, 2004.06.10, 全文.

CN 1513567 A, 2004.07.21, 全文.

审查员 王瞰

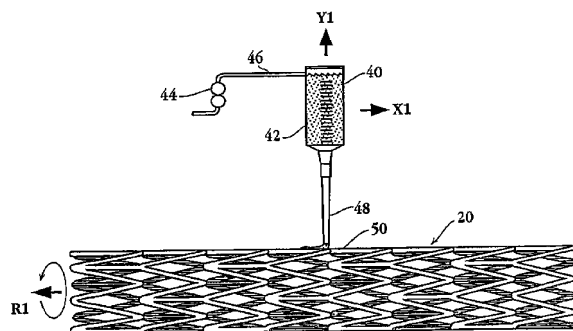
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 4 页

(54) 发明名称

递送药物的血管内支架和用于治疗再狭窄的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种放射状可张开的血管内支架,其被设计成置于血管损伤位点来抑制该位点的再狭窄,其使用方法,及制备所述支架的方法。所述支架包含由一个或多个金属丝形成的放射状可张开体,和附着于所述丝或在所述丝的外表面上形成的液体不溶性机械固定层。支架中的药物涂层由基本上不含聚合物的抗再狭窄药物组合物组成,且包含注入至固定层中的基质和基本上连续的药物表层,其在血管位点与血管壁直接接触。因此,抗再狭窄药物从表层释放进入所述血管位点的速率只由所述药物涂层的组合物决定。



CN 101060868 B

1. 一种放射状可张开的血管内支架,其被设计成置于血管损伤位点来抑制该位点再狭窄,所述支架包含:

由一个或多个金属丝形成的放射状可张开体,构成外表面,

附着于或在所述外表面上形成的液体不熔性机械固定层,具有的平均厚度为至少 $3\mu\text{m}$;和

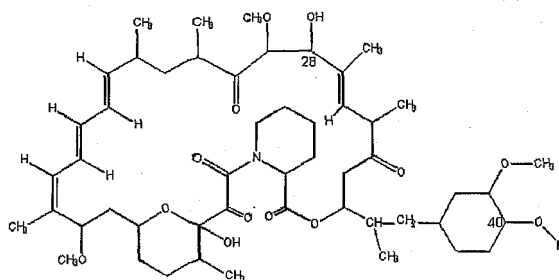
药物涂层,由不含聚合物的抗再狭窄药物组合物,和具有注入在所述固定层中的基质和连续的药物表层组成,当支架被放射状张开于血管损伤位点时,所述基质能将所述涂层保留在所述支架体上,并且通过这样的放射状张开使所述药物表层在所述位点与血管壁直接接触;其中

抗再狭窄药物从表层释放进入所述血管位点的速率只由所述药物涂层的组合物决定。

2. 根据权利要求 1 所述的支架,其中所述的药物表层具有的厚度为 5 至 $30\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的支架,其中所述药物涂层的基质占所述药物涂层的不超过 25 重量%。

4. 根据权利要求 3 所述的支架,其中所述药物组合物包含至少 90 重量%的具有下述结构的抗再狭窄大环三烯免疫抑制化合物:



其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团。

5. 根据权利要求 4 所述的支架,其中 R 为 $\text{CH}_2\text{-X-OH}$, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 1-3。

6. 根据权利要求 5 所述的支架,其中 R 为 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 1-3。

7. 根据权利要求 1 所述的支架,其中所述支架体由选自下述的合金制成: 钴/铬、不锈钢或铂铱。

8. 根据权利要求 7 所述的支架,其中所述的液体不熔性机械固定层为通过将所述层电镀在支架体上制备的。

9. 一种制备被设计成置于血管损伤位点来抑制该位点再狭窄的放射状可张开的血管内支架的方法,所述方法包括:

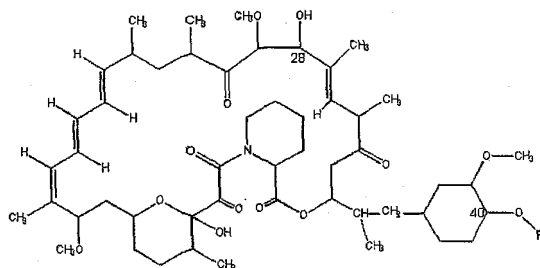
将不含聚合物的抗再狭窄药物的液体组合物应用至放射状可张开的支架体上,所述支架体由一个或多个的金属丝形成,构成外表面,和在其上附着平均厚度为至少 $3\mu\text{m}$ 的液体不熔性机械固定层,

采用的量足以将所述组合物注入到所述固定层,使得在该层内形成涂层基质,和在基质上形成连续的药物表层,

其中抗再狭窄药物从表层释放进入所述血管损伤位点的速率只由所述药物涂层组合

物决定。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述的抗再狭窄药物具有下述结构:

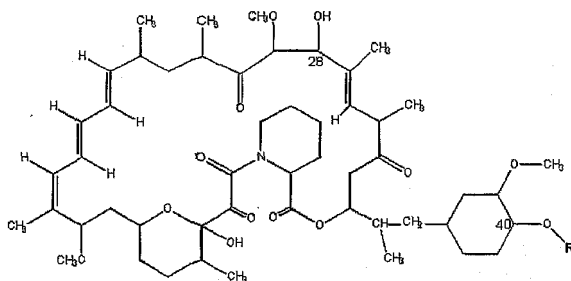


其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中 R 为 CH₂-X-OH, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n,其中 n 为 1-3。

12. 一种改进的针对用于减少血管损伤位点再狭窄危险的放射状可张开支架,所述危险的减少通过从在支架体的外部、与血管接触面上形成的完整的包含药物的涂层中释放大环三烯免疫抑制化合物来实现,其中所述完整的包含药物涂层为:

(i) 由不含聚合物的具有下述结构的大环三烯免疫抑制化合物的组合物组成:



其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团,和

(ii) 包含通过机械固定方法固定在支架体上的基质,用于当支架在血管损伤位点放射状张开时,能保留在其上,和连续的药物表层,其通过这样的放射状张开在所述位点与血管壁直接接触,其中抗再狭窄药物从表层释放进入所述血管位点的速率只由所述药物涂层的组合物决定。

13. 根据权利要求 12 所述的支架,其中所述支架具有由一个或多个金属丝形成的放射状可张开支架,构成外表面,和附着于所述外表面的液体不溶性机械固定层,该层具有的平均厚度至少为 3 μm。

14. 根据权利要求 12 所述的支架,其中 R 为 CH₂-X-OH, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n,其中 n 为 1-3。

15. 根据权利要求 14 所述的支架,其中 R 为 (CH₂)_n-O-(CH₂)_n,其中 n 为 1-3。

递送药物的血管内支架和用于治疗再狭窄的方法

技术领域

[0001] 支架 (stent) 为一种血管内植入物, 形状通常为管状, 典型地具有网格、线连接的管状结构, 其为可张开的以永久地插入到血管中给血管提供机械性支撑并在血管成形术期间或之后能保持或重建流体通道。设计支架的支撑结构是用于预防已经受到血管成形术削弱和损害的血管早期萎缩。已经证明, 支架的嵌入可在受损的血管壁愈合的几个月期间内防止血管的负性重塑 (negative remodeling) 和痉挛。

背景技术

[0002] 在愈合过程中, 由于血管成形术和支架植入物损伤引起的炎症通常会引起平滑肌细胞增生和在支架内的再生长, 因此部分地关闭了流体通道, 从而减少或消弱了血管成形术 / 支架方法的有益效果。这一过程称为再狭窄。由于支架表面的血栓形成性质, 血栓也可在新植入的支架内形成, 即使用生物相容的物质来制备支架时也会发生这种情况。

[0003] 虽然由于目前给血液循环中注射强效抗血小板药物使得在血管成形术方法期间或在该方法之后不会立即形成大的血栓, 但是总会在支架表面有某些血栓形成, 至少是微小水平, 一般认为在支架表面上建立的生物相容基质会在再狭窄的最初阶段起重要作用, 其中平滑肌细胞随后可附着在支架上并增殖 (Farb 等人, *Circulation*, 110 (8) :940-947, 2004)。

[0004] 已知支架涂层可包含生物活性药剂, 其是用于减少或消除血栓形成或再狭窄。这些生物活性药剂可分散或溶于生物耐受的 (biodurable) 或生物蚀解的 (bioerodable) 聚合基质中, 所述基质是作为涂层应用于全部细丝表面上的。植入后, 生物活性药剂从聚合物基质中扩散出, 优选进入周围组织。

[0005] 如果聚合物为生物蚀解的, 那么除了通过扩散方法释放药物外, 还可以当聚合物降解或溶解时释放生物活性药剂, 使得该药剂更容易被周围组织环境利用。可生物蚀解的支架和生物耐受的支架是已知的, 其中聚合材料的外表面或者甚至全部原料为多孔的。例如, PCT 公布号 No. W099/07308 (将其引入本申请), 公开了这些支架。当可生物蚀解的聚合物被用作药物递送涂层时, 要求其具有不同的孔隙率以帮助组织向内生长, 使得聚合物的腐蚀更可预测, 或者调节或者提高药物释放的速率, 如, 例如在美国专利 Nos. 6, 099, 562、5, 873, 904、5, 342, 348、5, 873, 904、5, 707, 385、5, 824, 048、5, 527, 337、5, 306, 286 和 6, 013, 853 中公开的。

[0006] 多种能抑制平滑肌细胞增殖并因此抑制再狭窄的药剂已经被推荐用于从血管内支架释放。例如, 美国专利 No. 6, 159, 488 描述了喹唑酮衍生物的使用; 美国专利 No. 6, 171, 609 描述了紫杉酚的使用, 美国专利 No. 6, 258, 121 描述了紫杉醇的使用, 紫杉醇被认为是药剂紫杉酚中的活性成分。在美国专利 No. 5, 873, 904 中应用了金属银。曲尼司特, 一种被认为具有抗炎性质的膜稳定剂, 公开于美国专利 No. 5, 733, 327 中。最近, 雷帕霉素 (一种被报导可抑制平滑肌细胞和内皮细胞生长的免疫抑制剂) 已经被证明, 当其从支架的聚合物涂层中递送时具有改善的抗再狭窄作用。参见, 例如, 美国专利 Nos. 5, 288, 711

和 6, 153, 252。在 PCT 公布号 No. W097/35575 中, 也已经提出大环三烯免疫抑制化合物依维莫司和相关化合物可用于治疗再狭窄。共有 PCT 公布 WO 2003/090684 A3 和 WO 03/090818 分别描述了包含大环三烯化合物的聚合物组合物和血管内支架及用于治疗再狭窄的方法。

[0007] 鉴于血管成形术后植入支架(被设计成将再狭窄抑制药物释放进入血管组织)的优点, 则期望获得具有另外优点的药物洗脱(drug-eluting)支架:(i) 缩小放置在血管损伤位点前和后的支架外形, (ii) 消除支架位点可引起发炎或炎症的化学成分, 和 (iii) 一旦将支架放置在位点就可提供对药物释放速率更好的控制。

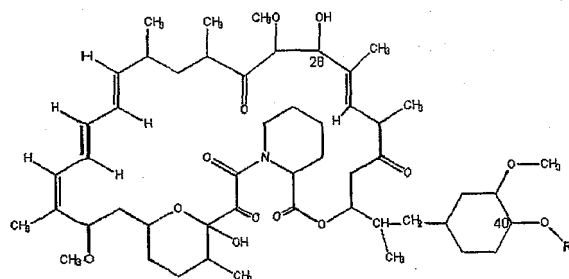
发明内容

[0008] 在一个方面, 本发明包括一种放射状可张开的血管内支架, 该支架被设计成置于血管损伤位点来抑制该位点再狭窄。本发明包含由一个或多个金属丝形成的放射状可张开的体, 构成外表面, 和附着于外表面或在外表面上形成的具有的平均厚度为至少 $3\ \mu\text{m}$ 的液体不溶性机械固定层, 和由基本上不含聚合物的抗再狭窄药物组合物的药物涂层。

[0009] 所述药物涂层包含注入在所述固定层中的基质, 用于当支架被放射地张开于血管损伤位点时能将所述涂层保留在所述支架体上, 和提供基本上连续的药物表层, 通过这样的放射状张开, 所述药物表层可在所述位点与血管壁直接接触。抗再狭窄药物从表层释放进入所述血管位点的速率只由所述药物涂层的组合物决定。优选地, 药物表层具有的优选厚度为约 5 至 $30\ \mu\text{m}$, 优选地占药物涂层的至少约 75 重量%。

[0010] 在一个实施方案中, 所述药物组合物包含至少 90 重量%的具有下述结构的抗再狭窄大环三烯免疫抑制化合物:

[0011]

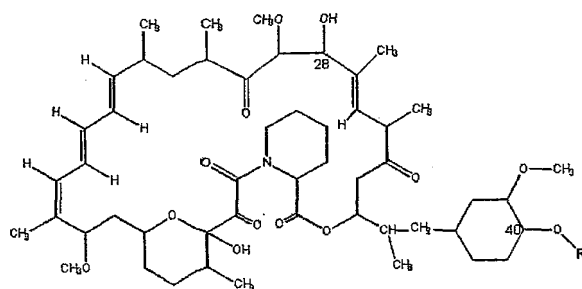


[0012] 其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团。在示例性化合物中, R 为 $\text{CH}_2\text{-X-OH}$, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n$, 其中 n 为 $1-3$ 。

[0013] 在另一个方面, 本发明包括用于减少血管损伤位点再狭窄危险的放射状可张开支架的改进, 其通过从在支架体外与血管接触的面上形成完整的含药物涂层中释放大环三烯免疫抑制化合物来实现。药物会直接从涂层释放进入到分布在血管位点的组织中, 即不受涂层和血管之间的任意扩散界膜的限制。

[0014] 在所述改进中, 完整的含药物涂层为 (i) 由基本上不含聚合物的大环三烯免疫抑制化合物的组合物组成, 所述化合物具有下述结构:

[0015]



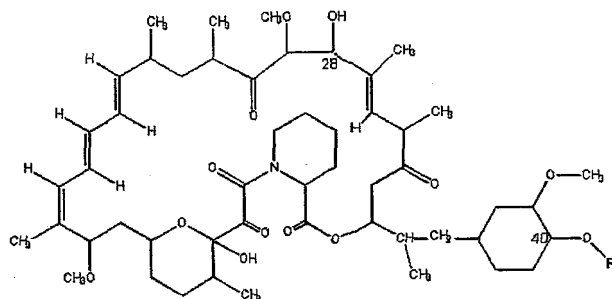
[0016] 其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团。

[0017] 在示例性化合物中, R 为 $\text{CH}_2\text{-X-OH}$, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n$, 其中 n 为 1-3。

[0018] 改进的支架可以具有由一个或多个金属丝形成的放射状可张开体, 构成外表面的, 和附着在外表面上的具有平均厚度为至少 $3\ \mu\text{m}$ 的液体不溶性机械固定层。

[0019] 在另一个方面中, 本发明提供从置于有损伤的血管位点的血管内的放射状可张开的支架中获得抗再狭窄药物的有效释放速率的方法。该方法包括使血管与基本上连续的、基本上不含聚合物的表面药物涂层接触, 该涂层包含至少约 90 重量% 的抗再狭窄药物, 其中抗再狭窄药物从涂层中的释放速率只由药物涂层的组合物决定。在优选的实施方案, 所述药物具有下述结构:

[0020]



[0021] 其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团。在示例性化合物中, R 为 $\text{CH}_2\text{-X-OH}$, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n$, 其中 n 为 1-3。

[0022] 本发明也公开了一种制备放射状可张开的血管内支架的方法, 该支架被设计成置于血管损伤位点来抑制该位点再狭窄。该方法包括将基本不含聚合物的抗再狭窄药物液相组合物应用至由一个或多个金属丝形成的放射状可张开支架体上, 构成外表面的, 并在其上连接的或在其上形成具有平均厚度为至少约 $3\ \mu\text{m}$ 的液体不溶性机械固定层。所使用的液相组合物的量足够将所述组合物注入到所述固定层中, 从而在该层内形成药物涂层基质, 并在该基质上形成基本上连续的药物表层, 其中抗再狭窄药物从表层中释放进入所述血管损伤位点的速率只由所述药物涂层的组合物决定。

[0023] 当阅读完下述本发明的详细说明和相应附图后, 本发明的这些和其它目的和特征将变得更加显而易见。

附图说明

[0024] 图 1A 和 1B 图解了具有金属细丝体的血管内支架,显示了其收缩(图 1A)和张开(图 1B)状态;

[0025] 图 2 显示了放置在血管内位点的本发明支架的横切面。

[0026] 图 3 为扩大的支架体细丝横切面部分,显示了在所述细丝上的机械性固定层和药物涂层,及其两层(strata);

[0027] 图 4 为根据本发明形成的支架中的部分细丝的显微照片。

[0028] 图 5 为显示图 4 所示的支架表面的扫描电子显微照片;

[0029] 图 6 说明了将药物层应用至支架的机器递送装置;和

[0030] 图 7 为来自本发明支架的药物 Biolimus A-9 的 PBS 洗脱图,测定为累积时间(小时)内药物释放的总量(μg)。

[0031] 详细说明

[0032] I. 定义

[0033] 除非另有说明,下述术语具有本文给出的定义。

[0034] “抑制再狭窄”指减少了血管“过分牵张”损伤后观察到的再狭窄程度,测定为在支架放置后选定的时间,例如 1-6 个月内,血管狭窄的平均百分数的减少。

[0035] “液体不溶性机械固定层”指能提供空隙或垂直突出的表面特征和/或具有基本上直立壁的倒凹或凹进区域的支架表面特征,其中药物溶液通过例如毛细管力牵拉可被牵拉进入所述区域。这些层的厚度指这些层的平均厚度,例如该层的不溶性部分的平均深度。

[0036] “基本上不含聚合物的药物组合物”指液体或硬化的药物层,其中聚合物交联实际上对硬化形式的组合物的完整性没有贡献。所述术语不排除可溶性聚合物(例如肝素,其对硬化的药物层结构几乎没有或没有贡献)或者加入的可增加液体药物组合物粘度的另一种聚合物的存在。

[0037] 药物涂层的“基本上连续的表层”指能够实现药物组合物基本上连续膨胀的药物组合物层,其不受附着在或形成于底层金属支架上的不规则表面结构的影响。

[0038] 抗再狭窄药物从表层的释放速率“只由药物涂层的组合物决定”,其中药物释放动力学-通过例如将涂层的支架置于选择的药物释放环境中测定的-仅仅取决于药物和其中任意添加剂的溶解性质,例如周围组织环境中的脂质或其它疏水性结合物质。这与其中药物从外部药物释放涂层中的释放速率取决于下述因素的支架不同:(i) 包埋药物的交联聚合物基质的存在,(ii) 载有药物的表面气孔的几何结构或(iii) 覆盖药物涂层的多孔限制扩散膜的存在。

[0039] II. 血管内支架

[0040] 图 1A 和 1B 分别显示了收缩和张开状态的根据本发明构建的支架 20。所述支架包括结构构件或结构体 22 和用于保留或释放抗再狭窄化合物的外部涂层,将参照下述附图 3-5 来进一步描述。

[0041] A. 支架体

[0042] 在图 1A 和 1B 中显示的实施方案中,支架体由大量由细丝连接的管形构件形成,例如构件 24、26。每个构件具有可张开的锯齿形、锯齿或正弦波形结构。至少某些构件通过轴向

连接来连接,例如连接相邻构件的顶部和槽的连接物 28、30。可理解的是,这一结构允许支架从显示在图 1A 中的收缩状态张开至显示在图 1B 中的张开状态,而支架的长度几乎没有或没有改变。应当理解,相邻构件的顶部和槽可能是偏置的,其中至少某些构件是通过将一个构件的槽与相邻构件的顶部连接的轴向连接来连接的。同时,相邻管形构件的顶部和槽之间的相对不常见的连接使得支架能够弯曲。当将支架以收缩状态通过置于导管中或导管上被递送至血管位点时,这一特征可能特别重要。应当理解相邻构件支架的任何连接都是经过精心设计的 (contemplated)。所述支架典型的具有约 0.5-2mm 的收缩状态直径 (图 1A),更优选地为约 0.71 至 1.65mm,具有的长度为约 5-100mm。在其处于如图 1B 显示的张开状态中,所述支架的直径至少为支架收缩状态的两倍,甚至高达 8-9 倍。因此,收缩直径为约 0.7 至 1.5mm 的支架可呈放射地扩展至约 2-8mm 或以上的选择性张开状态。

[0043] 具有经连接的可张开管形构件的常规支架体结构的支架是已知的,例如描述于 PCT 公布 No. WO 99/07308 中,将其引入本申请中。进一步的实例描述于美国专利 Nos. 6, 190, 406、6, 042, 606、5, 860, 999、6, 129, 755 或 5, 902, 317 中。或者,所述支架中的结构构件也具有连续的螺带状结构,就是说,其中支架体是由单个连续的带状螺管形成的,所述带状物形成了支架细丝。对支架体的基本要求是当其安置在血管损伤位点时其为可张开的,而且,其适于在其外表面上涂有包含药物的涂层,以用于将包含在涂层中的药物递送进入分布在血管靶向位点的血管壁 (即,组织的内侧、外膜和内皮细胞层)。优选地,所述支架体也具有网格或开放结构,允许内皮细胞壁向内生长由外部向内部从支架“穿过”。用于支撑药物涂层的支架体的该特定特征将在下述部分中提及。形成支架的金属或金属合金可包括钴铬合金、不锈钢和铂合金。

[0044] 图 2 显示了将支架 20 放置于血管 25 中损伤的血管内位点。该图显示了在以收缩状态递送药物后呈放射状张开的支架,放射状张开的程度是至将涂层的药物支架体细丝挤压到靠血管壁 17。这种放置将支架固定在血管内,使得支架外表面的药物涂层与分布在血管 15 周围的组织直接接触,用于直接将药物从药物涂层递送至分布在血管周围的细胞中。

[0045] B. 机械固定层

[0046] 图 3 以放大视图显示了支架 20 中的细丝 26 的一部分。所述细丝包括具有上部和外部表面 33 的细丝体 32,当通过手术将支架置于血管内时,33 将直接朝着血管壁。液体不溶性机械固定层 34 形成于或附着于细丝的上部表面。根据其微观结构,层 34 典型地包括一系列突出或节点,例如结 36。所述固定层优选地只形成于支架体细丝外部、朝着血管一侧,从而使支架上载有的药物层位于支架的朝外侧。

[0047] 所述支架 (细丝) 体可以是由例如钴 / 铬、不锈钢,或铂 / 铱形成的。所述液体不溶性机械固定层可以由类似的密切匹配的金属或合金组成,例如通过将固定层电镀在支架体上。

[0048] 图 4 为支架放大约 100x 的微观照片,显示具有在其外部表面 (朝着外面) 上形成的示例性机械固定层的支架细丝的一部分。如所看到的,表面为高度不规则的,从而形成由不规则形状的表面结或突起簇形成的不溶性表层。如在图 5 中清楚看到的,这些外表为花椰菜样的表面突起具有 2-8 微米粒度范围的平均粒径,倒凹表面,且在一系列突起间形成空隙,从而允许药物溶液通过例如毛细作用注入该层中。该层的厚度,按支架体的平均厚度来测定,优选为至少 3 微米,典型地约 3-10 微米。多个突起间和两个突起间的空隙为

不规则的,可延伸穿过几个相邻的突起。不溶性表层的空隙容积优选为占该层总容积的约 10-50%,更典型地为约 20-40%。

[0049] 如上所述的,机械固定层优选通过电镀法形成,其中支架和金属电镀源(例如铂棒)作为该系统的两个电极。在常规电镀方法中,所使用的、穿过两个电极的电流相对较低,使得板以均匀的和受控方式形成,从而形成具有磨光的、镜样表面的光滑表面。然而,当电镀电流增加时,板叠加变得更加无规则,形成具有无规则大小和形状的突起,例如在图 5 中显示的。

[0050] 获得想要厚度和表面结构的电镀方法是本领域已知的。在一个示例性方法中,使用铂支架(阴极)和铂棒(阳极)作为常规电镀装置的电极,使用得自 Technic, Inc. (Anaheim, CA.) 的铂 AP RTU 作为电解槽(bath),形成图 4-5 中显示所示的固定层。电解槽的温度可调节至 160° F(71°C),外加电压为 2.5 伏,总电镀时间为 15 分钟。应当理解可调节电解槽温度、电压和总电镀时间中的一种来获得所需的固定层厚度和结构。

[0051] 应当理解具有各种微观结构和以各种方式形成的多种机械固定层适于本发明。唯一必需的是固定层具有能将药物层固定到支架上的微观结构,从而使该层在支架放置期间,支架从收缩状态张开为张开状态中能保持完好。其他类型的固定层和它们的制备方法在下面讨论。

[0052] 一种类型的固定层具有一系列不规则形状的突起或网状微观结构,其通过在高电流情况下由小平板法形成,例如镀金微板。电镀层可形成多层和大量无规则形状的微粒,例如 1-5 微米粒度范围,从而形成了类似于具有能吸收应用于其表面的液体的包装沙子的微粒筛。网状表面也可通过在能导致形成表面结节的快速沉积情况下,在支架细丝上通过蒸气沉淀或溅射表面涂层来制备。

[0053] 在另一个实施方案中,包含凹槽的表面是通过浸蚀支架外表面形成无规则空隙制备的。所述空隙优选地相互连接,在固定层内形成空隙。这类表层代表的是在支架体外表面区域中形成的那些类型,而不是通过将加入的物质沉淀至表面而在支架表面形成的那些。用于制备无规则浸蚀金属表面的方法是已知的。或者,也可以使用形成微观结构的光刻法,例如在美国专利 Nos. 6, 274, 294 和 6, 019, 784 中描述的。

[0054] 在另一个方法中,可将小微粒,例如 1-5 微米粒径的烧结微粒,应用到支架表面,用烧结等方式固定在其上。在该方法中,可以使用在烧结法期间能通过热解除去的粘合剂施加所述微粒。该层可以用微粒的连续施加来建立。

[0055] C. 药物涂层

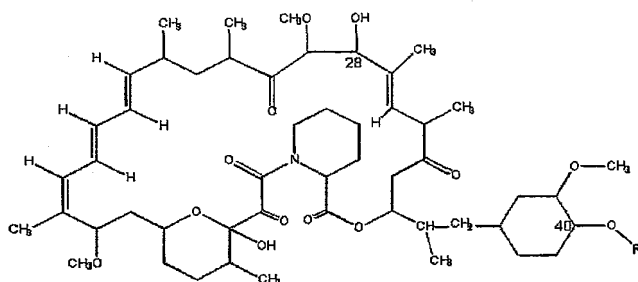
[0056] 再次参照图 3,在本发明支架中的药物涂层(通常标注为 39)具有注入在固定层中的基质 35,当支架于血管损伤位点放射状张开时,该基质能将所述涂层保留在所述支架体上,并且具有基本上连续的药物表层 37,其直接与支架放置点的血管壁接触。如从上述部分可理解的,药物涂层基质优选地在支架的固定层内具有枝状结点,从而实现与固定层的整体结合,而且无论如何其与固定层的微观结构是“连锁(interlocked)”的,例如由于填充凹槽内或表面结节之间的固定层中的倒凹区域。这一连锁对于防止支架张开期间药物涂层的一些部分从支架上分离和剥落下来是非常重要的。

[0057] 表层 37 与固定的基质整体形成,并形成药物的连续释放,如所示的,在支架置入后药物从其中释放。与典型地厚度为约 3-10 微米的固定基质的厚度相比,表层厚度典型地

为约 5-30 微米或更厚。两层中的药物的相对量典型地为约 20 : 1 至 1 : 1, 更典型地为约 10 : 1 至 4 : 1, 其中涂层基质占总药物涂层的约 10-50%, 优选约 25% 或更少。因此, 从涂层中释放的大多数药物存在于连续外层中, 其中药物释放动力学只由涂层中药物的性质来测定, 和任选地由涂层中可改变药物涂层总体疏水性质的添加剂决定。

[0058] 在本发明中可应用各种抗再狭窄化合物, 包括抗增殖药, 例如紫杉酚 (紫杉醇)、反义 (antisense) 化合物、阿霉素, 最特别地, 具有如下所示通式的大环三烯免疫抑制化合物, 以及通常称为 "藻类" 的化合物。后一类型的某些化合物及其合成描述于, 例如美国专利 Nos. 4, 650, 803、5, 288, 711、5, 516, 781、5, 665, 772 和 6, 153, 252、PCT 公布 No. WO97/35575、美国专利 No. 6, 273, 913B1, 美国专利申请 Nos. 60/176, 086, 2000/021217A1 和 2001/002935A1 中。示例性大环三烯免疫抑制的化合物具有如下通式:

[0059]



[0060] 其中 (i) R 为 H、包含不多于十个碳原子的直链的或支链的短链烷基、烷基醇、烷基醚或羟醛基团。在示例性化合物种, R 为 $\text{CH}_2\text{-X-OH}$, X 为包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2)_n$, 其中 n 为 1-3, 例如 $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ (本文中也称为 Biolimus A-9)。

[0061] 另一种涉及的药物为吡格列酮, 一种主要通过降低胰岛素耐受性起作用的口服抗糖尿病药物。所述化合物体外抑制生长因子诱导的平滑肌细胞增生, 且已经证明其可减少气球血管成形术诱导的血管损伤后的内膜增生。该化合物微溶于乙醇和丙酮, 不溶于水。

[0062] 另一个适宜的化合物为红细胞生成素 (EPO), 一种参与诱导红细胞的多肽。已经表明 EPO 在动物模型中可刺激内皮祖细胞活跃, 在受侵害心脏中, 其显示出保护效应。

[0063] 该涂层还可另外包括能有效地最小化血液相关事件例如凝血的另一种生理活性药剂, 所述凝血可能是受到最初的血管损伤、支架存在的刺激; 或者能有效地改善损伤位点血管痊愈的另一种生理活性药剂。示例性的另一种药剂包括可溶结晶形式的抗血小板药、溶纤维蛋白药或血栓溶解药。示例性的抗血小板药、溶纤维蛋白药或血栓溶解药为肝素、阿司匹林、水蛭素、噻氯匹啶、依替巴肽、尿激酶、链激酶、组织纤溶酶原激活药 (TPA) 或它们的混合物。

[0064] 所述涂层也可包括被设计成能最优化药物涂层组织溶解性的粘合剂或小分子, 以获得药物涂层想要的粘性和植入物支架想要的药物释放速率。关于溶解性的一个方面, 药物的疏水性典型地表示为辛醇和水之间的 $\log P$ (\log 分配系数), $\log P$ 值 > 4 表明该化合物典型地对组织中的亲脂性结合部位具有很强的亲和力 (即可溶的), 但难溶于水和血液。使用经改良的 HPLC 方法来确定 $\log P$ 值 (Lombardo 等人, J. MedChem., 43 : 2922, 2000) 为支持本发明进行的研究已经确定了许多上述的 limus 及其它化合物的 $\log P$ 值。对于雷帕霉素, 其为 6.51 (R = H, 上述), 对于依维莫司, 其为 6.70 (R = $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, 上述的), 对于

Biolimus A9($R = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, 上述的), 其为 7.63, 对于紫杉醇, 其为 4.68。

[0065] 通常, 希望抗再狭窄化合物具有相对高的 $\log P$ 值, 例如大于 4, 从而可获得在支架周围组织中的高溶解性, 和在水中的低溶解性, 以防止药物涂层受到血液的清除, 并实现药物涂层的完整或粘性, 特别是用于保持支架植入后涂层中两层之间涂层结构的完整性。另外, 药物涂层可配制成包含疏水性分子, 例如脂质分子, 例如卵磷脂, 或其它的粘合剂或载体, 以实现结合性和在组织中的改善的溶解性。相反, 当化合物为疏水性时, 其从涂层中的释放速率过于缓慢, 涂层可以用相对亲水性的分子配制, 例如短链聚乙二醇等, 以提高药物的释放速率。

[0066] 图 7 显示了在 34 天期间内, Biolimus A-9(252 μg) 在铂涂层支架(镀铂的固定层)上的药物释放速率曲线。如所看到的, 在 34 天内, 约三分之一的药物被从支架上洗脱(eluted)下来。应当理解, 由于体内细胞膜环境的疏水性较大, 体内药物释放的实际速率将更大, 例如释放的大量药物将在植入后的前几天释放。然而, 在纯水介质中的体外释放为配制药层涂层提供了有用的标准, 该标准可获得有效地体内药物释放速率, 也可获得想要的药物层粘性。

[0067] 优选的涂层包括至少约 90 重量%的再狭窄抑制药物和最多 10 重量%的添加剂, 例如粘合剂或能优化释放速率的药剂。虽然所述涂层可包括可溶聚合物种类, 例如作为亲水性添加剂的聚乙二醇、肝素或 EPO, 该涂层基本上不含交联的能给涂层提供结构支撑的聚合物。

[0068] D. 支架涂层的方法

[0069] 图 6 图解了用于将药物涂层沉淀在支架细丝 50 的固定层上的机器装置。通过将再狭窄抑制药物和涂层的任意其它组分溶于适宜的溶剂中来制备药物溶液或混合物 40。一种优选的沉淀疏水性化合物例如藻类化合物的溶剂为乙酸乙酯, 药物浓度为约 25-100mg/ml, 典型地为约 50mg/ml。其它的乙酸低级烷基酯类, 例如乙酸甲酯或乙酸丙酯也是适宜的, 也可以使用能按指定的浓度溶解化合物的其它溶剂的一种。典型地, 溶剂混合物的粘度是通过改变溶剂的含量实现, 从约 2 厘泊至约 2000 厘泊, 典型地可以为约 50 至 700 厘泊。如果需要, 可加入聚合物分子以增加溶液粘度。

[0070] 将药物溶液置于可加压的储库 42 中。将该储库与流体加压泵 44 连接。加压泵可以是能促进溶剂混合物以预定速率流动穿过溶液输送导管 46 的压力源。加压泵 44 处于微控制器的控制下(没有显示), 如精确分散系统领域熟知的那样。例如, 这样的微控制器可包含 4 轴分散机器, 模型号为 I&J500-R 和 I&J750-R, 购自 I&J Fisnar Inc. (Fair Lawn, NJ), 两者都为可通过计算机经由 RS-232C 通信接口控制的, 或精确分散系统, 例如 Automove A-400, 购自 Asymtek (Carlsbad, CA)。用于控制 RS232C 接口的适宜软件程序可包含 Fluidmove 系统, 也购自 Asymtek Inc. (Carlsbad, CA)。

[0071] 溶液输送管 48 连接到储库 42, 例如连接在储库的底部, 用于将溶剂混合物递送至支架表面。可将可加压储库 42 和输送管 48 安置在可动载体(没有显示)上, 其能以很小的幅度例如 0.2mm 每次移动溶剂导管, 或者连续沿着支架纵轴移动, 如箭头 X1 指示的。用于可加压储库 42 和输送管 48 的可动载体也能以很小的幅度移动递送管的尖塞(顶部)接近微丝表面或远离微丝表面, 如箭头 Y1 所示。

[0072] 通过旋转至少一端与支架内表面接触的卡盘来固定没有涂层的支架。按这种方

式, 支架可以沿着纵轴旋转, 如在 R1 中所示的。支架的轴向旋转可以按小幅度逐步实现, 例如 0.5 度每步, 通过将步进电动机连接至卡盘上以复原用于通过输送管涂层的支架结构最上面的表面, 如本领域众所周知的那样。如果需要, 所述支架可以连续旋转。精确安置低容量流体输出装置的方法是 X-Y-Z 溶剂分散系统领域中众所周知的, 其可包括在本发明中。或者, 所述输送管可以保持在固定位置, 除旋转运动外, 支架可以沿纵向向前移动以完成涂层过程。

[0073] 流体加压泵、流体输出管的 X1 和 Y1 定位和支架的 R1 定位的作用典型地通过数控器和计算机软件程序来调整, 以使得精确需要量的溶液沉淀在支架表面上任意想要沉淀的位置, 在这些位置上允许溶剂漏出。进行沉淀, 以使得最终药物层的厚度随着支架长度而改变, 例如, 支架末端可具有较厚药物层以减少可能定位于支架末端的再狭窄效果。同样地, 也可涂层支架端的侧面区域以消除末端效应。

[0074] 适宜的 X-Y-Z 定位表和可动载体为市售的, 例如购自 I&J Fisnar Inc (Fair Lawn, NJ) 的那些。优选地, 溶液输送管优选的尺寸为 18-28 标准规格的不锈钢海波管 (hypotubes), 其置于适宜的锁定的连接器中。这样的输送管可以得自 EFD Inc. (East Providence, RI)。EFD 公布了用于专用尖塞 (Tips) 的选择指南。优选的尖塞为下述编号的: 编号 5118-1/4-B 至 5121-1/4-B " Burr-free passivated stainless steel tips with 1/4 length for fast point-to-point dispensing of particle-filled or thick materials", 编号 51150VAL-B " Oval stainless steel tips apply thick pastes, sealants, and epoxies in flat ribbon deposits", 和编号 5121-TLC-B 至 5125-TLC-B " Resists clogging of cyanoacrylates and provides additional deposit control for low viscosity fluids. Crimped and Teflon lined" all available from EFD Inc. (East Providence, RI), 所有这些都可以从 EFD Inc. (East Providence, RI)。应当理解, 任何市售的尖塞都用于所述机器装置。任何可处理的加压溶液储库为适宜的和市售获得的, 例如库存编号 1000Y5148 至 1000Y 5152F, 购自 EFD Inc. (East Providence, RI)。本发明使用的另一种尖塞为具有 I. D. 为约 0.0005 至 0.002 英寸 (0.0127 至 0.0508mm) 的玻璃微毛细管, 其购自 VWR 目录号 No. 15401-560 " Microhematocrit Tubes", 60mm 长, I. D. 为 0.5-0.6mm。所述管可进一步在本生灯下牵拉, 以获得用于精确施用药物 / 溶剂混合物的所需的 I. D.。应当理解的是, 可使用超过一种类型的流体分散管一起作用形成涂层, 或者可以在该方法中使用多于一种的装备有不同尖塞、或包含不同粘性的溶液或不同化学成分的多相溶液的可动溶液储库, 形成涂层。

[0075] 用于操作步进电动机的适宜可编程微控制器和 XYZ 表购自 Asymtek, Inc. 适宜的卡盘和步进电动机系统购自 Edmund Scientific (Barrington, NJ)。

[0076] 典型地, 如上所述, 将涂层以一定量直接应用至支架的外部载体表面, 当其干燥时, 会得到所需厚度的药物层。当应用药物溶液时, 将一部份注入到机械固定层中, 其余部分沿着细丝的上表面形成珠粒带状物。为了完成涂层的制备, 真空下干燥涂层, 例如, 在 20 英寸 Hg (50.8cm Hg) 下, 直到其形成硬化的无溶剂层。理论上, 该涂层在该阶段将暂时呈现玻璃纸外观, 显示了所需涂层的完整性。不具有玻璃纸外观或似乎外观为粉状的涂层可能是不适合的, 表明药物应当与另一种溶剂应用或与能提高涂层粘性的添加剂一起应用。

[0077] 如果涂层对支架表面具有足够的毛细管引力, 则将涂层应用至支架的另一种方法

可以是将全部或部分支架浸入药物溶液的储库中,从而使药物进入涂层空隙中。此外,所述支架可以用药物溶液喷雾,从而使药物进入涂层的空隙中。

[0078] III. 使用方法和性能特征

[0079] 这部分描述了本发明的血管治疗方法和本发明建立的支架的性能特征。

[0080] 本发明的方法目的是最小化患有局部血管损伤的患者或处于血管闭塞危险中的患者的再狭窄的危险和 / 或程度。典型地,血管损伤为在开放部分闭塞血管的血管造影过程中引起的,所述血管例如冠状或外周性动脉血管。在血管造影过程中,将气囊式导管置于闭塞位点,将末端气球充气 and 放气一次或多次,迫使闭塞血管开放。这样的血管张开,特别是涉及其中噬斑可被逐出的血管壁的表面创伤通常会引起大量局部损伤,血管通过炎症、导致阳性重塑的细胞增殖和再闭塞对这种损伤产生过量应答。毫无意外地,这一称为再狭窄过程的出现和加重通常与血管造影过程引起的血管张开和损伤的程度有关。特别地,当过拉伸为 35% 或更多时,再狭窄发生的频率更高,通常伴有实质的严重性,即血管闭塞。

[0081] 在实施本发明中,将收缩状态的支架典型地置于导管顶部,在导管腔内或将收缩状态的支架置于顶部气球上。然后,将末梢导管端导向至损伤位点或者可能闭合的位点,并从导管中释放,例如,如果支架是自我张开的,通过使用绊网将支架释放至位点,或者通过气球充气将支架张开在气球上,直到支架接触血管壁,事实上,是将支架植入至所述位点的组织壁。一旦在所述位点张开,支架立即开始将活性化合物释放进入血管位点的细胞内,以抑制细胞增殖。

[0082] 由 Schwartz 等人通常描述的 (" Restenosis After Balloon Angioplasty-A Practical Proliferative Model in Porcine Coronary Arteries ", Circulation, 82 : (6) 2190-2200, 1990.), 在猪再狭窄动物模型中进行的试验证实了本发明支架具有减少再狭窄程度的能力。简言之,根据本发明进行研究,比较在支架植入 28 天后有或没有 Biolimus A-9 药物涂层的电镀铂固定层的金属支架的再狭窄程度。在 28 天研究结束时,观察到药物的存在可明显降低再狭窄的程度。

[0083] 从上述可以看出,本发明的各种目的和特征是如何实现的。由于不含作为用于支架表面上药物储库的聚合物套管,对于支架上给定量的抗再狭窄药物而言,本发明支架具有减小的外形。这获得了较大的血管开口,并因此改善了血流,同时血管伸展性降低。

[0084] 已知聚合支架涂层可引起血管壁炎症和再狭窄增加,不含聚合组分会减少血管位点的炎症和发炎 (这是由例如炎症细胞对可生物降解聚合物分解物的反应或对稳定聚合物的异物应答引起的)。同时,本发明的药物涂层获得了对药物释放的更好控制和随时间的更恒定的释放速率,因为药物释放动力学并不取决于穿过聚合基质或穿过多孔外层或从支架的多孔金属基质中的扩散,而是仅仅取决于药物从基本上纯药物涂层进入血管环境中的溶出度。只到药物涂层减少为固定层时,药物释放动力学才可能受到另一种因素的微弱影响 - 在这种情况下,其为机械固定层的孔隙率。

[0085] 虽然本发明已经参照特定的实施方案和应用进行了描述,但是应当理解在不背离本发明范围的情况下,可进行各种改变和修饰。

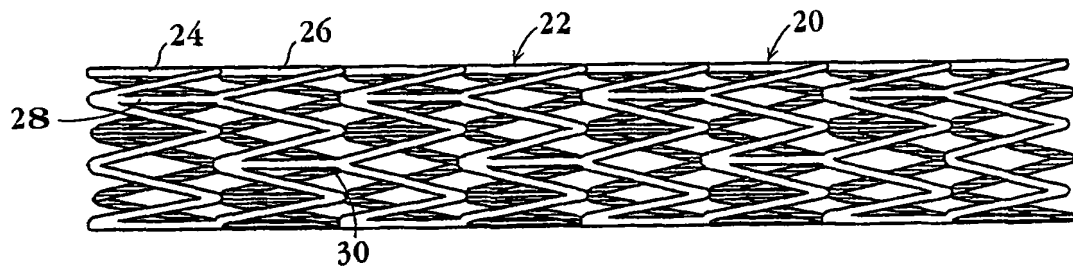


图 1A

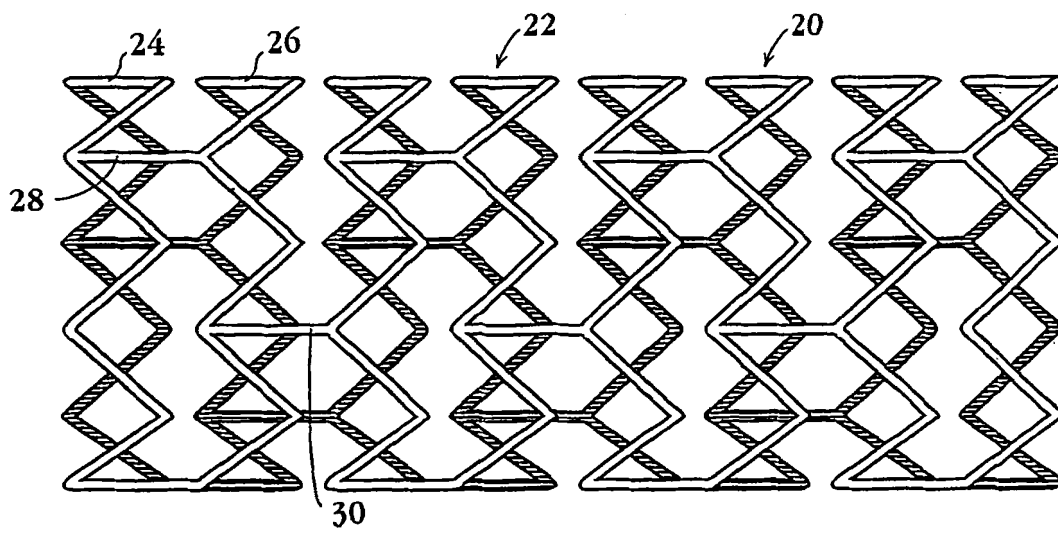


图 1B

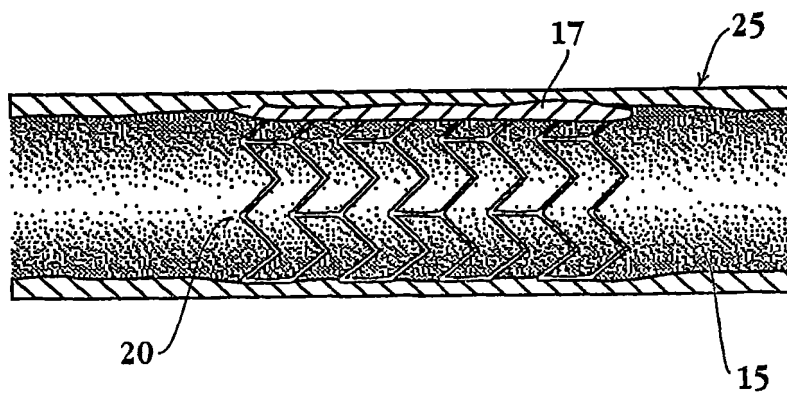


图 2

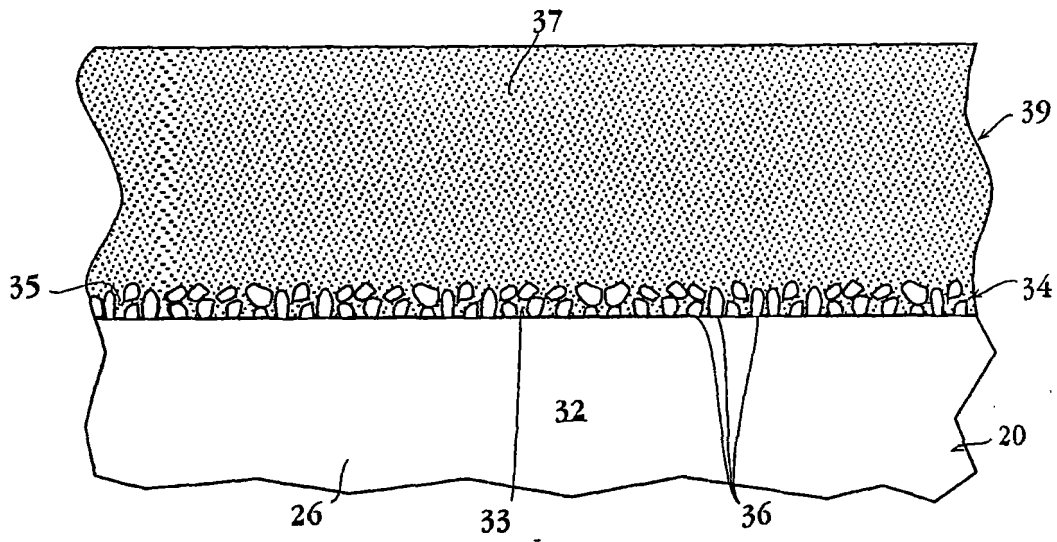


图 3

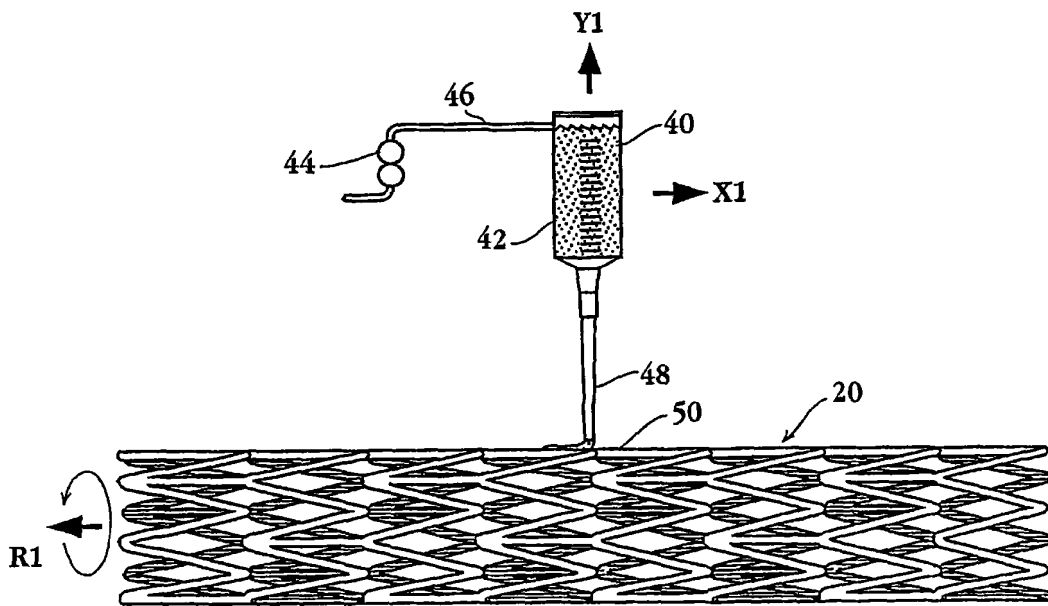


图 6

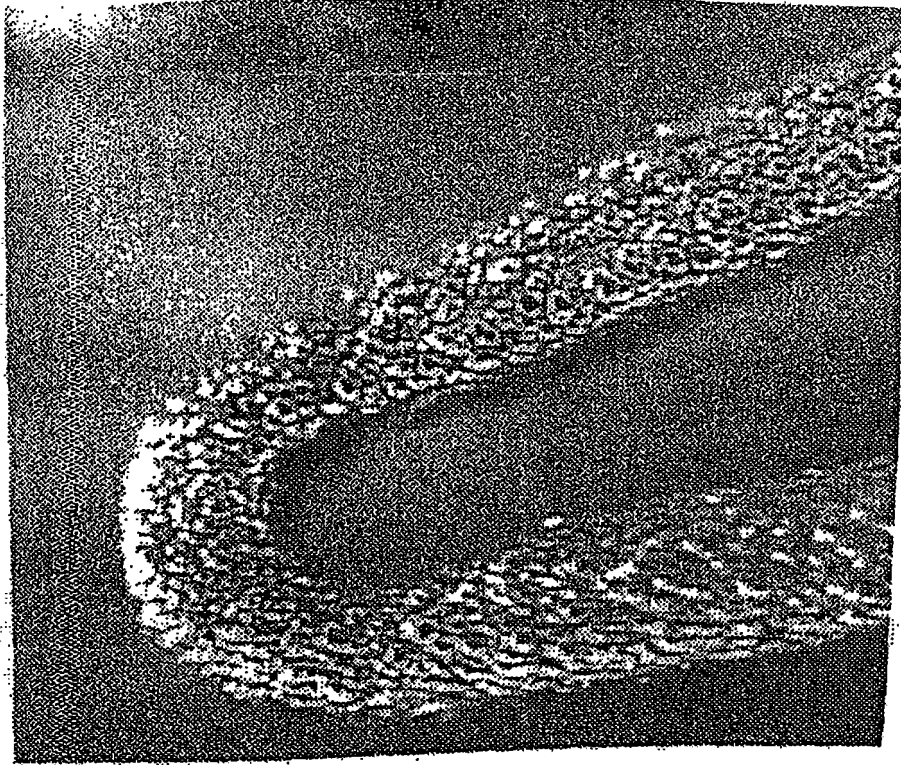


图 4

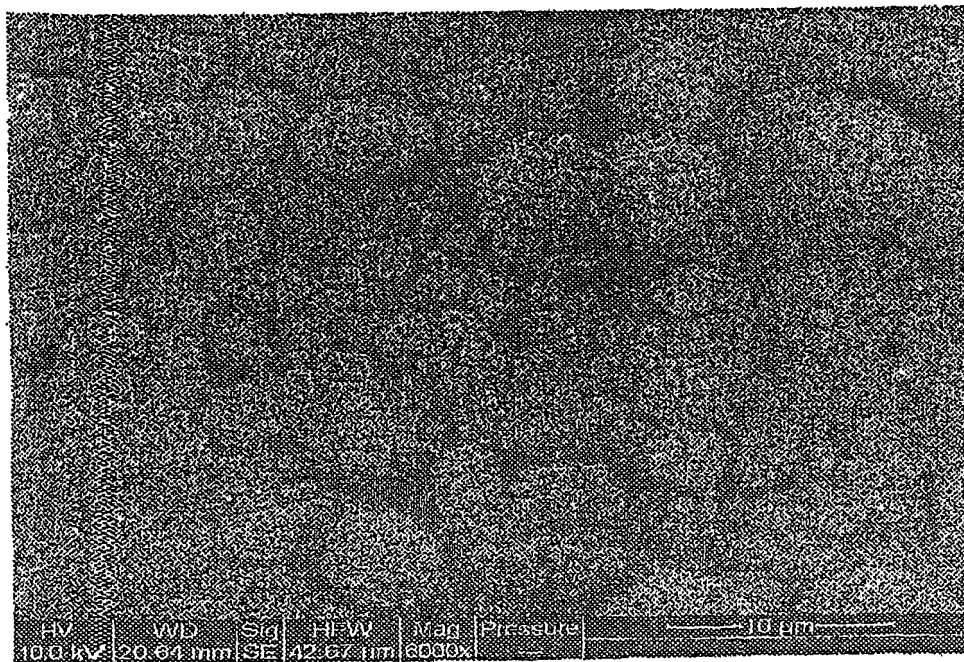


图 5

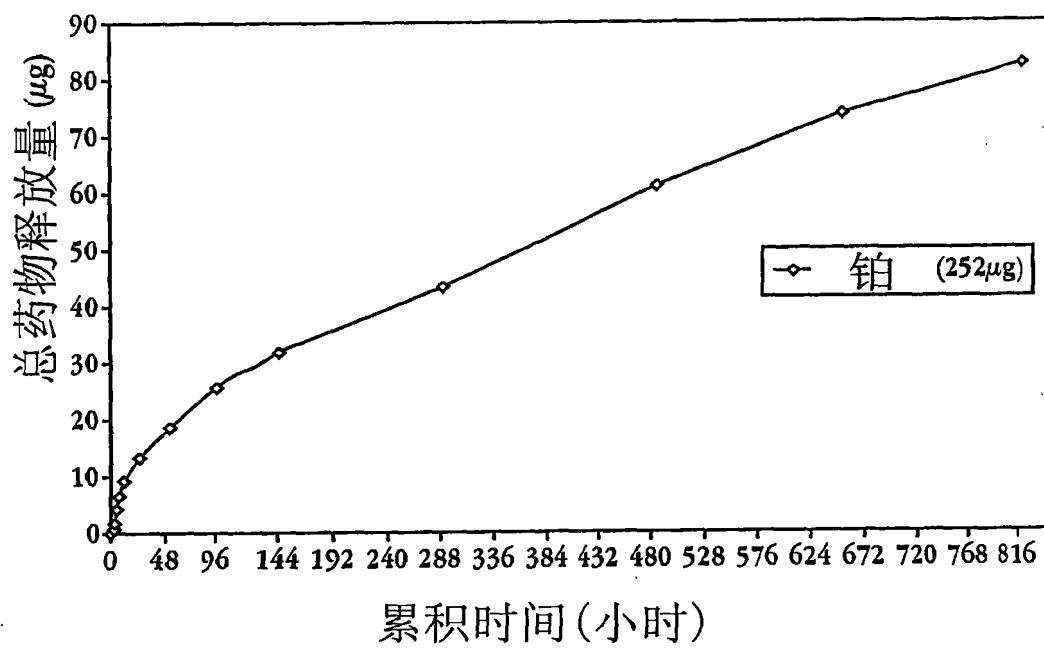


图 7