

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510091658.9

[51] Int. Cl.

A61L 33/00 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61B 19/00 (2006.01)

A61B 17/00 (2006.01)

A61F 2/06 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年3月22日

[11] 公开号 CN 1748805A

[51] Int. Cl. (续)

B05C 3/02 (2006.01)

A61K 31/74 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.8.11

[21] 申请号 200510091658.9

[30] 优先权

[32] 2004.8.11 [33] US [31] 10/916181

[71] 申请人 科迪斯公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 H·哈莱里特 P·V·纳拉亚南

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭广迅 李连涛

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 5 页

[54] 发明名称

将药物涂层应用于手术室医疗装置的试剂盒

[57] 摘要

在临床现场直接定制个体患者医疗的试剂盒，其包括一种或多种以下的组分：含水乳胶聚合物乳浊液；治疗剂量的至少一种药物、药剂和/或化合物，用于治疗预定的病症；斯滕特固定模；和导管。

1. 针对个体患者医疗的试剂盒，其包括：
含水乳胶聚合物乳浊液；和
医疗装置。
- 5 2. 根据权利要求1的试剂盒，其中医疗装置包括斯滕特固定模。
3. 根据权利要求1的试剂盒，其中医疗装置包括斯滕特固定模传
送系统。
4. 根据权利要求1的试剂盒，其中医疗装置包括导管。
5. 针对个体患者医疗的试剂盒，其包括：
10 含水乳胶聚合物乳浊液；
用于治疗预定病症的治疗剂量的至少一种药物、药剂和/或化合
物；和
医疗装置。
6. 根据权利要求5的试剂盒，其中医疗装置包括斯滕特固定模。
- 15 7. 根据权利要求5试剂盒，其中医疗装置包括斯滕特固定模传送
系统。
8. 根据权利要求5的试剂盒，其中医疗装置包括导管。
9. 针对个体患者医疗的试剂盒，其包括：
含水乳胶聚合物乳浊液；
20 用于治疗预定病症的治疗剂量的至少一种药物、药剂和/或化合
物；和
斯滕特固定模。
10. 根据权利要求9的试剂盒，其进一步包括导管。
11. 针对个体患者医疗的试剂盒，其包括：
25 含水乳胶聚合物乳浊液；
用于治疗预定病症的治疗剂量的至少一种药物、药剂和/或化合
物；
斯滕特固定模；和
导管。

30

将药物涂层应用于手术室医疗装置的试剂盒

5 这是2003年1月22日申请的系列号No. 10/349, 457的部分继续申请, 在此将其引入作为参考。

发明背景

发明领域

10 本发明涉及涂覆医疗装置的方法, 更特别地, 涉及使用含水乳胶聚合物乳浊液浸渍涂覆具有复杂构造或几何结构的医疗装置的方法。本发明还涉及就在用于患者之前在手术室现场涂覆医疗装置和使用新涂覆的医疗装置对患者进行治疗干预的方法。本发明进一步涉及利用就在用于患者之前在手术室现场使用含水乳胶聚合物乳浊液涂覆具有复杂构造或几何结构的医疗装置和使用新浸渍涂覆的医疗装置对患者
15 进行治疗干预的方法。

相关技术详述

通常为开口管状结构的斯滕特固定模在恢复体腔功能的医疗操作中变得日益重要。目前斯滕特固定模普遍用于经内腔操作如恢复心脏
20 充分血流的血管成形术。然而, 斯滕特固定模可以刺激导致血栓形成或再狭窄的异物反应。为了避免这些并发症, 文献中提议了各种聚合斯滕特固定模涂层和组合物, 同时减轻这些或其他并发症的发病率或通过治疗化合物如溶解血栓剂传送至内腔来防止血栓形成或再狭窄。例如, 文献中已经提议了涂覆含有溶解血栓剂如肝素的聚合物的
25 斯滕特固定模。

通常通过用聚合物或聚合物和药用/治疗剂或药物简单浸渍或喷雾涂覆斯滕特固定模。这些设计对于早期由金属丝或条带制得的开口构造斯滕特固定模设计是可接受的。用相对低涂层重量(约4%聚合物)浸渍涂覆可以成功涂覆这样的斯滕特固定模而没有任何问题如过量涂
30 层桥接, 即跨过装置构件之间的开口间隔形成薄膜。当涂覆较少开口构造的更现代斯滕特固定模时, 该桥接尤为重要。开口间隔(缝)的桥接是不理想的, 因为其可以影响斯滕特固定模的机械性能, 如在管

腔展开过程中的伸展。在延伸中桥接可能断裂并通过在邻近血液动力环境中创造流体扰动来提供激活血小板沉积的位点，或桥接膜的片可能破裂并导致进一步的并发症。开口缝的桥接还阻止了内皮细胞转移，因此并发斯滕特固定模内皮细胞包囊。桥接问题特别涉及到具有复杂构造或设计的医疗装置，如斯滕特固定模，其包括多个曲面。

同样，喷雾涂覆也存在问题，在喷雾过程中损耗显著量的喷雾且许多混入装置的药剂非常昂贵。此外，一些情况下，理想的是提供用高含量涂层和药物涂覆的斯滕特固定模。高浓度涂层（约15%聚合物和添加的药物）是获得高药物载荷的优选方式。作为构建斯滕特固定模上较厚涂层方法的多次浸渍涂层已经描述于文献中。然而，药剂的组成和相分散影响了药剂的持续释放形式。此外，低浓度溶液多次浸渍涂层的应用通常具有达到极限载荷水平的效果，因为无论有或无药剂，沉积在斯滕特固定模上的溶液浓度和涂覆量之间都会达到平衡状态。因此存在新的和改良的斯滕特固定模涂层技术的连续需要。

和涂层斯滕特固定模和其他具有复杂设计或构造的可植入医疗装置相关的另一潜在问题是使用基于有机的溶剂。目前，应用来自一种或多种有机溶剂中的一种或多种聚合物溶液的聚合物涂层。这些溶剂不容许重复浸渍来构建所需量的涂层，因为溶剂将再溶解之前浸渍中应用的涂层。因此，利用旋转或喷雾涂层技术。然而，如上所述，这种涂层方法可能导致显著量的材料损耗。

利用有机溶剂的喷雾涂层通常包括将聚合物和治疗剂或药剂溶解于有机溶剂中。聚合物和治疗剂可以同时或不同时间溶解，例如，在涂层之前添加治疗剂是有利的，由于药剂的货架期短。特定治疗剂可以溶解于有机溶剂中而其他的则不可以。例如，雷帕霉素可以和聚（1,1-二氟乙烯）共六氟丙烯混合并溶解于甲基乙基酮（MEK）和二甲基乙酰胺（DMAC）混合物中来用作斯滕特固定模的涂层以防止或充分最小化再狭窄。水基治疗剂不溶解于有机溶剂中，尽管可能在有机溶剂聚合物乳浊液中分散成非常细的粉末形式的治疗剂。因此，所有类治疗剂不可全用于可植入医疗装置上的局部传送应用。

此外，由于其潜在的可燃性或易燃性，难以一起使用有机溶剂。

因此，存在需要安全、有效、经济的涂覆医疗装置的涂层方法，用于宽范围的聚合物和治疗药物、药剂和/或化合物。

此外，如本领域公知的，用聚合物和治疗药物、药剂或化合物涂覆的医疗装置的制造、处理和使用方法，非常费时、劳动强度大和成本高。

5 用聚合物和治疗药物、药剂和/或化合物涂覆的医疗装置的制造、处理和使用方法的一个已知实例可以在斯滕特固定模和斯滕特固定模传送系统（SDS）如导管相关的那些方法中发现。图3很好地描绘了目前已知的方法，概括地标明为50，用于制造、处理和使用药物涂覆的斯滕特固定模和相关的SDS。如所示，已知方法50包括数个复杂的和分开的步骤，其总体上是劳动强度大、费时和成本高的。

10 斯滕特固定模制造52是与分开的传送装置（导管）制造53一同进行的。斯滕特固定模制造52后的步骤是斯滕特固定模涂覆步骤54。斯滕特固定模涂覆54通常由用聚合物和治疗药物、药剂和/或化合物涂覆斯滕特固定模组成。还公知的是斯滕特固定模涂覆54是整个方法50中的重要步骤。斯滕特固定模涂覆后，将导管和斯滕特固定模集合
15 在一个位置用于将斯滕特固定模装配于导管56上来形成SDS。装配56后，将SDS包装58并将包装的SDS接受灭菌60。灭菌60后，将SDS运送至消费者62。运送62至消费者或最终用户，即医院、导管插入术实验室、临床等，根据环境通常需要数天至数周，尤其是患者实际使用SDS之前代理经营等待和保存的时间。在这种情况下，患者的实际
20 使用是导管插入术过程64，其中SDS用于患者并将斯滕特固定模静脉内传送至患者体内需要药物涂覆的斯滕特固定模治疗的部位。

因此，迄今，不存在解决现有方法50相关的已知缺点的方法。

发明概述

25 本发明克服了涂覆医疗装置相关的缺陷，如上简述，在浸渍涂覆方法中利用聚合物的含水乳胶乳浊液和治疗药物、药剂和/或化合物。

根据一方面，本发明涉及涂覆医疗装置的方法。该方法包括步骤：制备含水乳胶聚合物乳浊液、将医疗装置浸渍于含水乳胶聚合物乳浊液中、将医疗装置上的含水乳胶聚合物乳浊液干燥，和重复浸渍和干燥步骤直至含水乳胶聚合物乳浊液涂层达到预定的厚度。
30

根据另一方面，本发明涉及涂覆医疗装置的方法。该方法包括步骤：制备含水乳胶聚合物乳浊液，将治疗剂量的至少一种药物、药剂

和/或化合物加入含水乳胶聚合物乳浊液中用于治疗预定的病症，将医疗装置浸渍于包括至少一种药物、药剂和/或化合物的含水乳胶聚合物乳浊液中，将医疗装置上的包括至少一种药物、药剂和/或化合物的含水乳胶聚合物乳浊液干燥来形成涂层，和重复浸渍和干燥步骤直至包括至少一种药物、药剂和/或化合物的含水乳胶聚合物乳浊液涂层达到预定的厚度。

根据本发明的将医疗装置浸渍于包括或不包括治疗药物、药剂和/或化合物的含水乳胶聚合物乳浊液中的涂覆方法，提供了安全、有效和经济的涂覆简单或复杂构造或设计的医疗装置的方法。该浸渍涂覆方法包括：从任何量的生物相容单体制备含水乳胶聚合乳浊液，如果需要治疗特定病症将治疗剂量的药物、药剂和/或化合物加入聚合物乳浊液中，将医疗装置浸渍于包括任何加入的药物、药剂和/或化合物的乳浊液中，使聚合物乳浊液在医疗装置上干燥，因此在其上形成涂层，并重复浸渍和干燥步骤直至获得所需的涂层厚度。药物、药剂和/或化合物可以以固体或溶液加入乳浊液中。通过使水分蒸发或利用干燥设备如风扇或真空干燥/冷冻干燥来干燥医疗装置。

根据本发明的方法最小化了浪费。由于飞溅现象，医疗装置的喷雾涂层导致浪费。该浪费导致显著的材料和金钱损耗，尤其是如果使用了药物、药剂和/或化合物。还可以利用含水乳胶聚合物乳浊液浸渍涂覆方法来获得所需的涂层厚度。在基于有机溶剂的聚合乳浊液，重复浸渍溶解了之前涂覆的涂层。本发明的含水乳胶聚合物乳浊液能够多次浸渍而不溶解之前浸渍步骤中涂覆的材料并因此构建了所需重量或厚度的涂层。此外，由于含水乳胶聚合物乳浊液基本上较少在医疗装置构件之间桥接缝隙，所以可以更有效地涂覆具有复杂构造或几何结构的医疗装置。

根据本发明的方法对于实施是安全的。使用水基乳浊液更安全，因为存在较少机会着火或爆炸。此外，从处理远景看更安全。有机溶剂聚合物乳浊液的处理必须根据严格的环境准则来进行，而水基聚合物乳浊液更容易处理。

本发明还涉及就在患者使用医疗装置之前在临床现场定制医疗装置涂层的方法。本发明还涉及就在患者使用医疗装置之前在临床现场直接为个体患者定制涂层和涂覆医疗装置药物装载的试剂盒。根据本

发明的一个实施方案，试剂盒包括一种或多种以下成分：含水乳胶聚合物乳浊液；用于治疗预定症状的治疗剂量的至少一种药物、药剂和/或化合物；斯滕特固定模；和导管。

5 附图简述

从以下本发明优选实施方案的更特别描述，本发明前述的和其他的特征和优点将更清楚，如附图所示：

图 1 是根据本发明涂覆医疗装置方法的流程图。

图 2 是伸展之前沿着斯滕特固定模（末端未显示）长度的视图，显示了斯滕特固定模的外表面和特征性条带模式。

图 3 是现有技术中斯滕特固定模传送系统的制造、处理和使用方法的流程图。

图 4 是根据本发明在临床现场和定制涂层方法一起使用的斯滕特固定模传送系统的部分透视图；和

图 5 是根据本发明在临床现场制造、处理和使用医疗装置如斯滕特固定模传送系统的方法的流程图，包括定制涂层方法。

优选实施方案详述

可以使用药物/药物组合物的局部传送来治疗各种使用任何数量医疗装置的病症，或提高医疗装置的功能和/或寿命。例如，白内障手术后放置来恢复视力的眼内晶状体通常受到第二次白内障形成的危害。后者通常是细胞在晶状体表面上生长过度的结果，通过组合药物和装置可以有力地使其最小化。由于装置之中、之上和周围的组织生长或蛋白类物质累积而通常失败的他医疗装置，如用于脑积水的分流管、透析移植物、结肠造口术袋连接装置、耳引流管、用于起搏器的导程和可植入除纤颤器也可以从装置-药物组合方法中获益。用于提高组织或器官结构和功能的装置当和合适的药剂组合时也可以显示出益处。例如，通过和药剂如成骨蛋白组合可以获得整形装置血管形成的改善来提高植入装置的稳定性。同样，使用该药物-装置组合方法，其他外科装置、缝合线、U形钉、吻合装置、脊椎盘、骨钉、缝合抗基、止血屏障、夹钳、螺钉、板、小夹、血管植入物/组织粘着和密封剂、组织支架、各种敷料、骨替代品、腔内装置，和血管支架也提供了提

高的对患者的益处。实质上，可以以一些方式用药物或药物组合涂覆任何类型的医疗装置，其提高了单独使用装置或药剂的治疗。

除了各种医疗装置，这些装置上的涂层也可以用来传送治疗剂和药剂，包括：抗增生/抗有丝分裂剂包括天然产物如长春花属生物碱（即，长春碱、长春新碱，和长春瑞滨）、紫杉酚，
5 epididodophyllotoxin（即足叶乙甙、替尼泊甙），抗生素（更生霉素（放线菌素D）、柔红霉素、阿霉素、黄胆素），蒽环类抗生素，米托蒽醌，博来霉素，普卡霉素（光辉霉素）和丝裂霉素，酶（L-天门冬酰胺酶，其系统代谢L-天冬酰胺并使细胞丧失合成自有天冬酰胺的能力）；
10 抗血小板剂如G(GP)II_b/III_a抑制剂和玻连蛋白受体拮抗剂；抗增生/抗有丝分裂烷化剂如氮芥（二氯甲基二乙胺、环磷酰胺和类似物、苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥），氮丙啶和甲基三聚氰胺（六甲基三聚氰胺和噻替派），烷基磺酸盐白消安，亚硝基脲（卡氮芥（BCNU）和类似物，链脲霉素）、trazene-dacarbazine（DTIC）；
15 抗增生/抗有丝分裂抗代谢物如叶酸类似物（氮甲喋呤），嘧啶类似物（氟尿嘧啶、氟尿昔，和阿糖胞苷），嘌呤类似物和相关抑制剂（乐疾宁，硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氟脱氧腺苷[克拉屈滨]）；铂配位复合物（顺铂、卡波铂），甲基苄肼，羟基脲，米托坦，氮鲁米特；激素（即，雌激素）；
20 抗凝血药（肝素、合成肝素盐和其他凝血酶抑制剂）；纤维蛋白溶解剂（如组织纤维蛋白溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶），阿斯匹林，潘生丁，噻氯匹定，阿昔单抗；抗迁移剂；抗分泌剂（breveldin）；
25 抗炎剂：如肾上腺皮质激素（氢化可的松、可的松、氟氢可的松、强的松、强的松龙、6 α -甲基强的松龙、氟羟强的松龙、倍他米松，和地塞米松），非类固醇药剂（水杨酸衍生物，即阿斯匹林；对氨基苯酚衍生物即acetaminophen；吲哚和茛醋酸（消炎痛、舒林酸，和etodalac），杂芳基醋酸（托美汀、双氯芬酸，和痛力克），
30 芳基丙酸（布洛芬及衍生物），邻氨基苯甲酸（甲灭酸，和甲氧灭酸），烯醇酸（吡罗昔康、替诺昔康、苯基保泰松，和oxyphenthatrazone），萘丁美酮，金化合物（金诺芬、金硫葡糖、硫代苹果酸金钠）；免疫抑制剂：（环孢霉素、他克莫司（FK-506）、西罗莫司（雷帕霉素）、咪唑硫嘌呤、霉酚酸酯）；
生成血管药：血管内皮生长因子（VEGF），成纤维细胞生长因子（FGF）；血管紧张素受体阻断剂；氧化氮供体；

反义寡核苷酸及其重组物；细胞周期抑制剂，mTOR 抑制剂，和生长因子受体信号转导激酶抑制剂；retenoid；细胞周期蛋白/CDK 抑制剂；HMG 辅酶还原酶抑制剂（他汀）；和蛋白酶抑制剂。

5 本发明涉及用包括或不包括治疗药物、药剂和/或化合物的含水乳胶（包括天然橡胶、合成橡胶和通过乳浊液聚合作用制得的乙烯基聚合物的稳定水分散体）聚合物乳浊液浸渍涂覆医疗装置的方法。使用浸渍涂层的方法中，和喷雾方法相比较，最小化了浪费。还有，通过使用含水乳胶聚合物乳浊液，可以重复浸渍涂层方法直至获得所需的涂层厚度。换句话说，可以获得对重量和涂层厚度的较大控制。此外，
10 如上所述由于含水乳胶聚合乳浊液在医疗装置构件之间基本上较少形成桥接缝隙，可以更有效地涂覆具有复杂构造或几何结构的医疗装置，例如，斯滕特固定模。

参照图 1，图解了涂覆医疗装置方法的流程图 100。该浸渍涂覆方法包括制备含水乳胶聚合物乳浊液 102，如果需要将治疗剂量的药物、
15 药剂和/或化合物加入聚合乳浊液中 104，将医疗装置浸渍于聚合物乳浊液中 106，使聚合物乳浊液在医疗装置上干燥 108，测定涂层是否是所需的厚度 110，并重复步骤 106 至 110 直至获得所需的涂层厚度。通常，涂层厚度为约 4 微米至约 100 微米，优选约 4 微米至约 15 微米。

20 尽管根据本发明可以使用任何数量的生物相容聚合物，示例性含水乳胶聚合物乳浊液是由两个单体，1,1-二氟乙烯和六氟丙烯，形成的。将这些单体的每个在大气压下气化；因此，在聚合过程中将聚合反应器加压至约 550psi 至约 1800psi 的压力，其中单体是液态或液相。可以同时或不同时间将液态的单体加入水中。以预定的重量比将单体加入水中。单体和水的比例为约 5:95 至约 35:65，优选约 25:75。

25 聚合作用通常基本上形成含有反应性中间体或单体的重复结构单元的高分子量化合物。可以使用起始物来开始聚合过程。由于这是水基聚合物，可以使用任何数量的水溶性起始物，包括过氧化氢或部分水溶性过氧化物和偶氮化合物。示例性实施方案中，将过硫酸铵加入水和单体混合物中作为起始物。水基起始物在聚合反应器控制的升高
30 温度的水中离解来形成自由基。然后自由基通过和单体分子反应开始聚合作用形成新的自由基，其然后继续聚合过程直至单体消耗。

表面活性剂保持分子悬浮并防止乳浊液成分的聚集。实质上，表

面活性剂起乳化剂的作用。进行聚合过程而不使用表面活性剂是可能的。如果不使用表面活性剂，聚合物链末端的起始物残基作为稳定剂来防止聚合物絮凝，即，聚集。如果使用表面活性剂，可以使用任何数量的化合物。示例性实施方案中，使用氟化表面活性剂的混合物，

5 FluoradFC-26 和 ZonylTBS。在示例性实施方案中使用氟化表面活性剂，因为它们和氟化单体的兼容性。通过在作为聚合物起始位点的含水介质中形成微团或富含表面活性剂区域，表面活性剂发挥作用。随着聚合物颗粒的生长，表面活性剂移动至聚合物颗粒的外部，其疏水（对水缺少亲和性）末端和聚合物连接和亲水（对水强烈亲和性）末端

10 端延伸入含水介质或水中。该作用易于稳定聚合物颗粒，从而防止它们碰撞和絮凝。

在整个聚合过程中经常搅拌水、单体、起始物和表面活性剂的组合。可以使用任何合适方式来搅动或搅拌聚合反应器中的混合物。聚合过程的时间约为 2 小时至约 20 小时。根据所需的转化水平、起始物

15 浓度和温度，聚合过程或反应时间通常约为 7 小时。在约 75℃ 至 110℃ 进行聚合反应。反应时间的长度决定了最终聚合物中的单体比例。

为了提高聚合物的纯度，在聚合反应器中使用氮气层。将氮气泵入反应室中，以便排除尽可能多的氧气，使得尽可能少的氧气混入聚合物中。将聚合反应器加压至约 550psi 至约 1800psi，对于该目的可以

20 使用氮气层。

一旦达到所需的反应时间，将聚合反应器中的内容物冷却至大气压并将关闭的反应器系统排气至大气压。聚合反应器的排气从反应器中排除了氮气并在该过程中除去了任何单体残余物。存在单体残余物是因为 100% 转化成聚合物难以达到。一旦完成排气后，聚合反应器含

25 有可以用来涂覆医疗装置的含水乳胶聚合物乳浊液。

可以只在聚(1,1-二氟乙烯)/六氟丙烯含水乳胶聚合物乳浊液中或一种或多种治疗药物、药剂和/或化合物和聚合物乳浊液的混合物或分散体中浸渍涂覆医疗装置。任何数量治疗剂量的药物、药剂和/或化合物，可以混合于或分散于聚合物乳浊液中。药物、药剂和/或化合物

30 可以是固态或液态。药物、药剂和/或化合物可以是溶于水的，例如，肝素，或不溶于水的，例如，雷帕霉素，随后将详细讨论。如果药物、药剂和/或化合物不溶于含水乳胶聚合物乳浊液中，可以通过使用任何

数量的公知分散技术将其分散于整个聚合物乳浊液中。

将如上所述的医疗装置浸渍于含有或不含有药物、药剂和/或化合物的含水乳胶聚合物乳浊液中。然后将医疗装置从聚合物乳浊液取出，其中将水蒸发而保留的形成乳浊液的微粒在医疗装置表面而不在装置部件之间的缝隙内形成涂层。如上所述，使用风扇、加热器、鼓风机等等帮助干燥医疗装置或通过冻干或真空干燥技术等等。一旦医疗装置“干燥”了，就可以使用任何数量的测量技术来测定涂层厚度。如果需要较厚的涂层，可以将医疗装置重复浸渍和干燥直至获得所需的厚度。连续浸渍时，乳浊液的水部分不会再溶解医疗装置表面干燥的聚合物。换句话说，重复浸渍不会导致微粒物质重分散于水中。当使用有机溶剂时，如上所述，不可能成功使用重复浸渍。

本发明的浸渍涂覆方法在涂覆斯滕特固定模和/或 SDS 中特别有用。冠状斯滕特固定模可以用来有效地防止气囊血管成形术后的血管收缩。然而，由于斯滕特固定模防止了至少部分的再狭窄过程，防止平滑肌细胞增生的药物、药剂和/或化合物的组合通过多种机制减少了炎症和聚沉或防止了平滑肌细胞增生，和斯滕特固定模结合减少炎症和减少聚沉可以提供血管成形术后再狭窄的最有效治疗。全身使用药物、药剂和/或化合物结合相同和不同药物、药剂和/或化合物的局部递送还提供了有益的治疗选择。

来自斯滕特固定模的药物/药物组合物的局部传送具有以下优点：即，通过斯滕特固定模的支架作用防止了血管反冲和重塑和防止了新内膜多个成分的增生或再狭窄以及减少了炎症和血栓形成。该斯滕特固定模固定的冠状动脉的药物、药剂或化合物的局部施用还可以具有其他治疗效果。例如，使用局部传送可以获得药物、药剂或化合物较高的组织浓度，优于全身给药。此外，使用局部传送可以获得优于全身传送的降低的全身毒性而维持较高的组织浓度。还利用胜于全身给药的斯滕特固定模局部传送，单个方法就可以满足更好的患者顺应性。组合药物、药剂和/或化合物治疗的其他好处是减少每个治疗药物、药剂，和/或化合物的剂量，因此限制其毒性，而仍然能降低再狭窄、炎症和血栓形成。因此基于斯滕特固定模的局部治疗提高抗再狭窄、抗炎症、抗血栓形成药物、药剂或化合物的治疗率（有效性/毒性）的方式。

经皮肤经内腔冠状血管成形术后所用的斯滕特固定模存在不同多重性。尽管根据本发明可以使用任何数量的斯滕特固定模，为了简单，本发明示例性实施方案中描述了一个斯滕特固定模。本领域技术人员将认识到由任何数量材料构成的任何数量斯滕特固定模，可以和本发明结合使用。此外，如上所述，可以使用其他医疗装置。

通常斯滕特固定模用作留在导管内腔的管状结构来减轻梗阻。通常，将斯滕特固定模以未展开形式插入内腔，然后自主展开，或在原位第二个装置的帮助下展开。展开的典型方法通过使用装配导管的血管成形术气囊来产生，气囊在狭窄的血管或体通路中膨胀，以便剪切和破坏血管壁成分相关的梗阻并获得扩张的内腔。

图2说明了示例性斯滕特固定模200，其可以用于根据本发明的示例性实施方案。可扩展圆柱斯滕特固定模200包括用于放置血管/导管或内腔的有孔结构来保持血管、导管或内腔张开，更特别地用于防止血管成形术后的动脉部分再狭窄。斯滕特固定模200可以圆周状展开并维持展开的构造，其是圆周状或放射状固定的。斯滕特固定模200是轴向可弯曲的，当在条带弯曲时，斯滕特固定模200避免了任何外部的突出组成部分。

斯滕特固定模200通常包括第一和第二末端以及它们之间的中间部分。斯滕特固定模200具有纵轴并包括多个纵向排列的条带202，其中每个条带202限定了沿着和纵轴平行直线部分的连续波纹。多个圆周排列的连接204维持条带202于基本上管状结构。实际上，每个纵向排列的条带202在多个周期位置通过短的圆周排列的连接204和邻近的条带202连接。中间部分和每个条带202相关的波纹具有接近相同的基础螺旋频率，将条带202这样排列使得与其相关的波纹通常被定位与另一个同相。如图所示，每个纵向排列的条带202在和邻近条带202连接之前通过约两个环成波纹状。

使用任何数量的方法装配斯滕特固定模200。例如，可以从中空的或成型的不锈钢管装配斯滕特固定模200，可以使用激光、放电磨铣、化学蚀刻或其他方式来机械加工不锈钢管。以未展开形式将斯滕特固定模200插入体内并放置于所需部位。在一个示例性实施方案中，通过气囊导管使其在血管中展开，其中斯滕特固定模200的最终直径是所用气囊导管直径的函数。

可以认识到根据本发明的斯滕特固定模 200 可以具体表现为形状记忆材料, 包括, 例如, 镍和钛的合适合金或不锈钢。不锈钢形成的结构可以通过以预定的方式构造不锈钢制成自展开, 例如通过将其弯曲成麻花状构造。该实施方案中, 形成斯滕特固定模 200 后可以压制使得占据的空间足够小以致可以通过插入方式插入血管或其他组织中, 其中插入方式包括合适的导管, 或弹性杆。从导管中显露出来时, 可以构建斯滕特固定模 200 展开成所需构造, 其中展开是自动的或通过压力、温度或电刺激改变引发的。

本发明还包括就在用于治疗患者之前在临床环境如医院、手术室、临床或导管插入术实验室等等现场将上述含水乳胶聚合物乳浊液和任何数量治疗剂量的药物、药剂和/或化合物直接用于斯滕特固定模 200 上和/或导管 300 上(图 4)的方法。如在此所定义的, 术语“临床现场”意思是用于患者治疗的任何位置, 如医院、手术室、临床或导管形成实验室等等, 且贯穿该公开的目的所有这些术语具有相同的意思并可以交替使用。

图 4 显示斯滕特固定模 200 装载于导管 300 上的 SDS。如图 4 所示, 导管 300 具有到达末梢尖 315 的末端 310。导管 300 包括延伸至末梢尖 315 的内套 320。将可展开的构件 330, 如膨胀气囊, 固定于导管 300 末端 310 上的内套 320。如本领域公知的, 如通过液压或气压流体膨胀展开可展开构件 330, 且从压缩或封闭构造展开成打开或伸展的构造。通过闭合可展开构件 330 上的斯滕特固定模 200, 使斯滕特固定模 200 紧靠在导管 300 的末端 310 和内套 320 上, 如图 4 最佳所示的, 由此形成 SDS。必须注意可展开构件 330 是任选特征, 可以不是自我展开材料制得的斯滕特固定模 200 的 SDS 的一部分。

因此斯滕特固定模 200 紧靠导管 300 直至患者导管插入术和需要展开时。由聚合物材料如聚乙烯构成的外套 340, 用做导管末端 310 的覆盖物和用作保护紧靠导管末端 310 的斯滕特固定模 200 的其他保护形式。外套 340 可以从导管末端 310 移动放置或移动排列, 以便提供如上所述的保护以及斯滕特固定模 200 在所需放置斯滕特固定模 200 位置的无阻碍展开。可移动外套 340 也是 SDS 的任选特征, 对那些气囊可展开的斯滕特固定模的斯滕特固定模 200 可能是不需要的。

就在用于治疗患者之前在临床环境即医院、手术室、临床或导管

插入术实验室等等的现场用上述含水乳胶聚合物乳浊液和任何数量的治疗剂量药物、药剂和/或化合物涂覆斯滕特固定模200和传送系统(导管)300(图4所示的SDS)。

5 已经表明雷帕霉素显著降低了再狭窄。雷帕霉素是通过吸水链霉菌产生的大环三烯抗生素,如美国专利No.3,929,992中描述的。已经发现雷帕霉素抑制体内血管平滑肌细胞的增生。因此,可以使用雷帕霉素治疗哺乳动物的内膜平滑肌细胞增生、再狭窄,和血管闭塞,尤其是生物或机械介导血管损伤后的,或在预先安排哺乳动物遭受这样的血管损伤的情况下。雷帕霉素发挥抑制平滑肌细胞增生的作用,且
10 不影响血管壁再次内皮化。

雷帕霉素通过对抗响应促有丝分裂信号的平滑肌增生而降低了血管增生,该促有丝分裂信号是在血管成形术诱导的损伤中释放的。相信雷帕霉素作用的主要机理是抑制了细胞周期G1后期生长因子和细胞因子介导的平滑肌增生。然而,还知道当全身给药时雷帕霉素防止了T
15 细胞增殖和分化。这是其免疫抑制活性及其防止移植排斥能力的基础。

如在此所用的,雷帕霉素包括雷帕霉素和结合FKBP12和其他免疫亲和素并具有和雷帕霉素相同的药物特性包括TOR抑制的所有类似物、衍生物和同源物。

20 尽管通过全身使用可以获得雷帕霉素的抗增殖效果,通过化合物的局部传送可以获得更优的效果。实际上,雷帕霉素在邻近化合物的组织中作用,随着传送距离的增加效果减小。为了利用该效果,希望将雷帕霉素直接接触内腔壁。因此,优选实施方案中,将雷帕霉素掺在斯滕特固定模或其部分的表面上。实际上,优选将雷帕霉素掺入图2
25 所示的斯滕特固定模200中,其中斯滕特固定模200和内腔壁接触。

可以以多种方式将雷帕霉素掺在或附着于斯滕特固定模上。示例性实施方案中,将雷帕霉素直接掺入聚合物基质中,使用上述方法浸渍涂覆斯滕特固定模200和/或载有斯滕特固定模200的导管300的末端310。随着时间雷帕霉素从聚合物基质中洗提出来并进入周围的组
30 织。优选雷帕霉素在斯滕特固定模上保留至少3天至约6个月,更优选为7至30天。

如上所述,跨过医疗装置结构构件之间开口间隔的膜形成或桥接

是浸渍涂层方法中尤为关心的。复杂的形状或几何构造易于形成桥接。例如，斯滕特固定模设计中的曲率易于促进膜的形成。斯滕特固定模中开口间隔的膜形成可能导致潜在的问题，包括在斯滕特固定模展开过程中抑制生长中的组织和栓塞形成物质的释放。水具有大的表面张力且不容易形成桥接膜。因此，本发明的含水乳胶聚合物乳浊液在浸渍涂层方法中显著较少可能地形成桥接膜。

此外，根据本发明的涂覆医疗装置方法还特别用于在治疗患者的临床现场直接定制涂层的方法。如图 5 的最佳显示，根据本发明的方法，通常命名为 90，包括无涂覆医疗装置的标准制造 92，该实施例中，为 SDS。无涂覆的 SDS 标准制造 92 后，将 SDS 直接运送至临床现场的消费者 94，其中使用之前概述的方法 100 在医生或卫生护理提供者的指导下，医生或卫生护理提供者根据涂层厚度和治疗药物装载定制涂覆 SDS。就在用 SDS 干预患者 112 即导管插入术和对患者使用药物涂覆的斯滕特固定模 200 和/或 SDS 治疗之前在临床现场进行涂层方法 100。对于图 5 中概述的本发明方法，根据本发明含水乳胶聚合物乳浊液和一种或多种治疗药物、药剂和/或化合物的混合物或分散体在使用前优选保持无菌状态，分开地或在一起。任何数量的治疗剂量药物、药剂和/或化合物可以混合于或分散于聚合物乳浊液中。

图 5 中所示的患者定制涂层方法可以单独使用斯滕特固定模 200，其中就在用于患者之前在临床现场从导管 300 中取出斯滕特固定模 200，例如通过从导管 300 除去可移动外套 340 并根据图 1 所示和以上概述的涂层方法涂覆分开的斯滕特固定模 200。因此，SDS 自身可以用根据本发明的浸渍涂层方法来涂覆，通过在医生指导下将导管 300 的外套 340 回缩并将涂层应用于导管 300 末端 310 的斯滕特固定模 200 上达到所需的涂层厚度和药物装载量。通过任何可接受的技术控制药物装载如通过在根据本发明的浸渍涂覆方法之前或之后测定斯滕特固定模 200 和/或导管 300 的重量，或就在斯滕特固定模 200 和/或导管 300 直接浸渍涂覆于容器之前或之后，测定含有无菌药物聚合物组合（可任意处置的）的胶囊的重量。一些例子中，理想的还可以浸渍涂覆导管 300 的整个末端 310，使得末梢尖 315、末端 310 和斯滕特固定模 200 在相同涂层步骤中浸渍涂覆。此外，还有对于医生理想的是浸渍涂覆可展开构件（气囊）330 而不是斯滕特固定模 200 并且单独使用

涂覆的气囊 330 来将药物和/或药物聚合物组合物传送至待治疗的血管壁直接治疗患者。

5 本发明还涉及试剂盒，该试剂盒用于就在治疗患者之前在临床环境即医院、手术室、临床或导管插入术实验室等等现场使用含有上述含水乳胶聚合物乳浊液，和任何数量的治疗剂量药物、药剂和/或化合物的涂层定制涂覆包括其部件的医疗装置和系统。雷帕霉素是特别用于本发明患者现场定制涂层试剂盒的一种药物。

10 根据本发明的定制试剂盒包括一个或多个下列组分：含水乳胶聚合物乳浊液，斯滕特固定模 200，斯滕特固定模传送系统或导管 300。根据本发明的试剂盒允许医生或卫生护理提供者定制试剂盒一个或多个组分上的涂层和药物装载量，以便适于每个单独患者的特定治疗需要。

15 尽管相信所示和所述的是最实际的和优选的实施方案，清楚的是所述和所示特定设计和方法的偏离对本领域技术人员是显而易见的，并在不脱离本发明精神和范围下可以使用。本发明不限制于所述和所示的特定构造，在此所有改变可以落入所附权利要求的范围内。

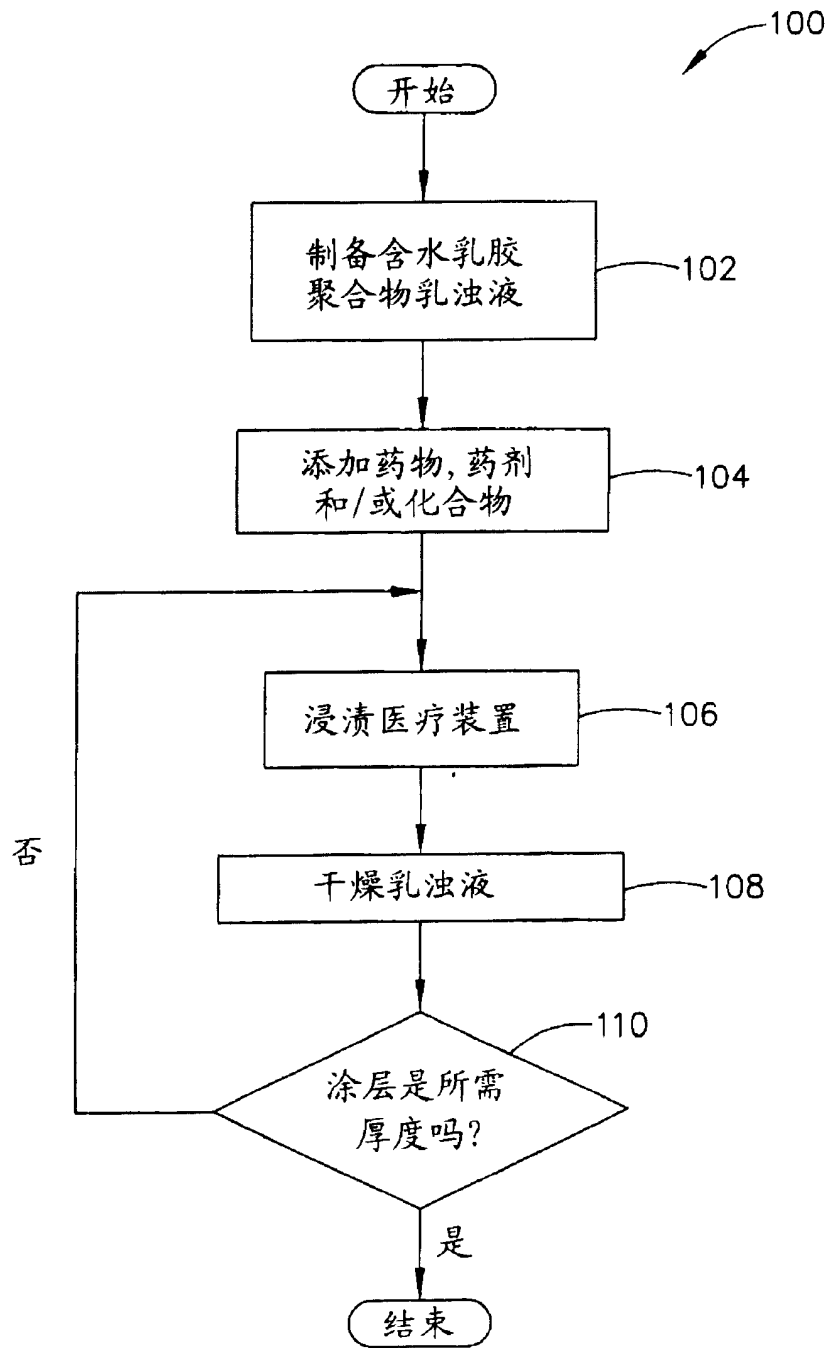


图 1

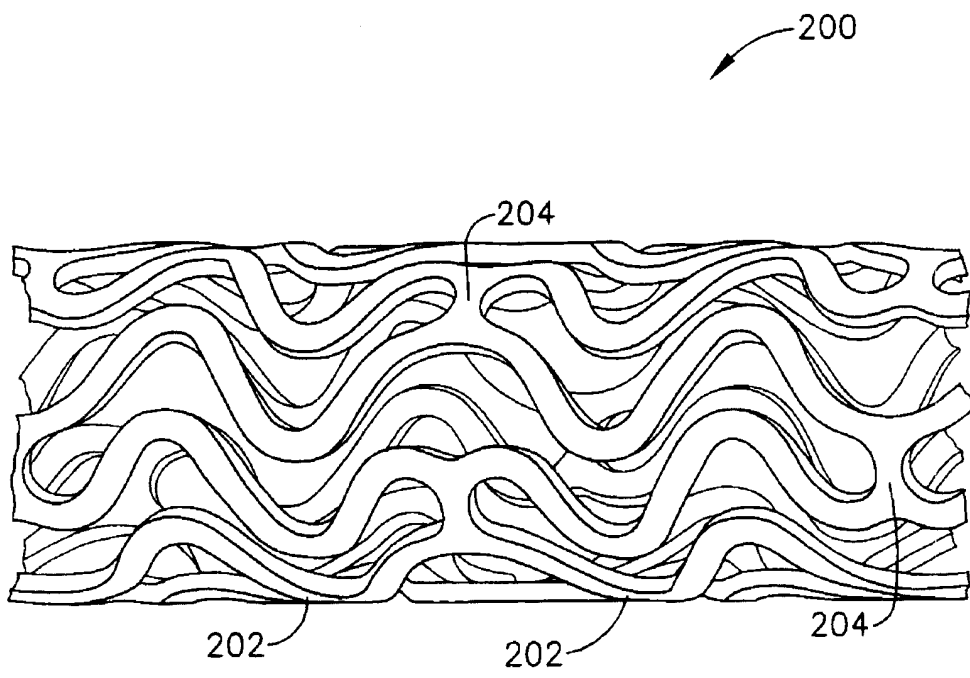


图 2

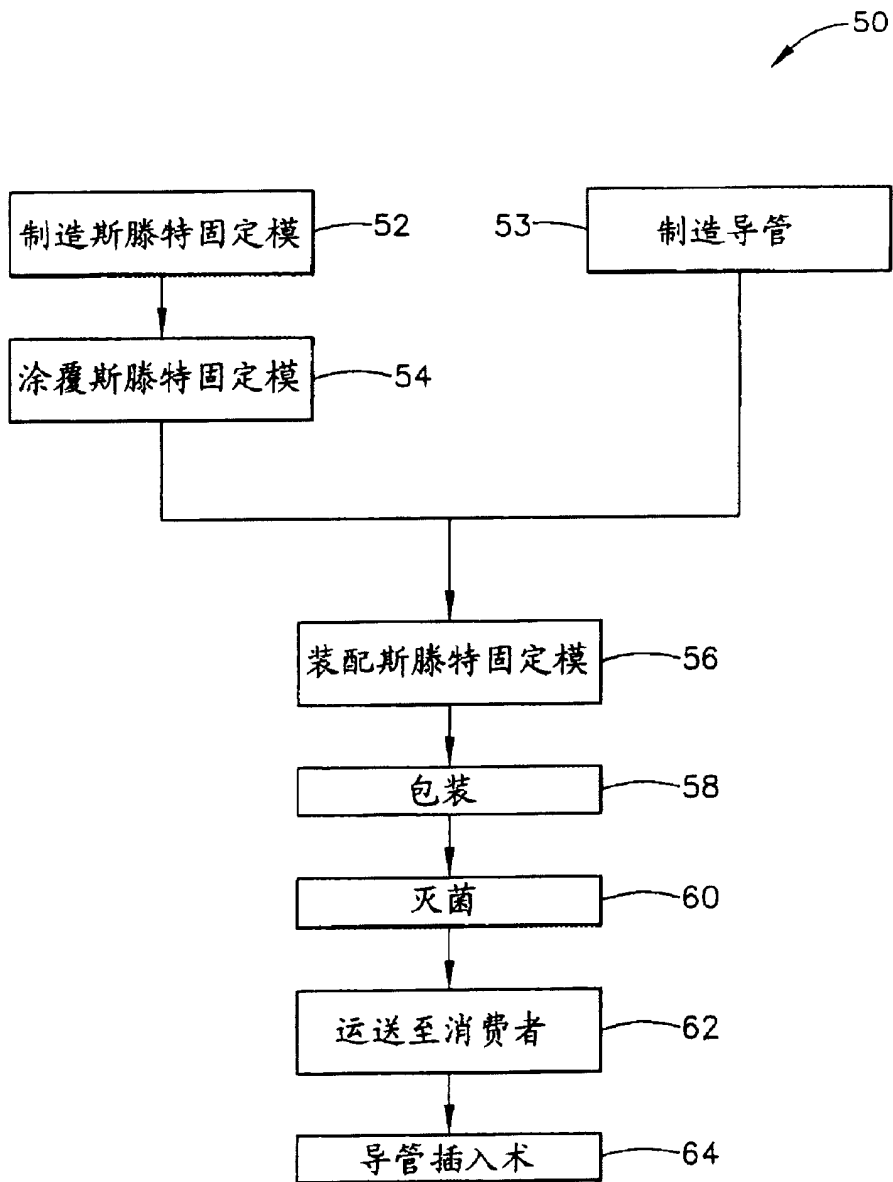


图 3
(现有技术)

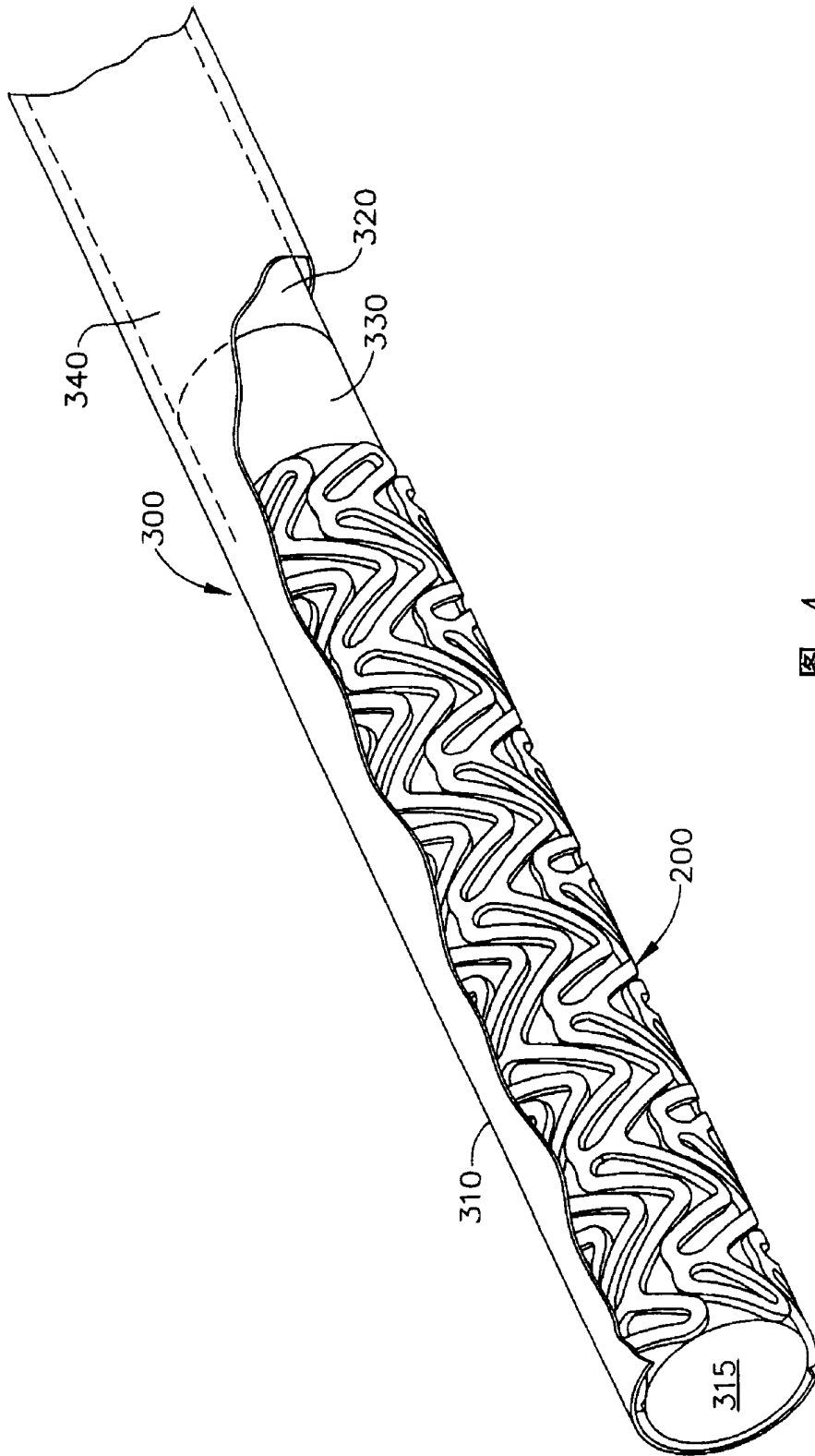


图 4

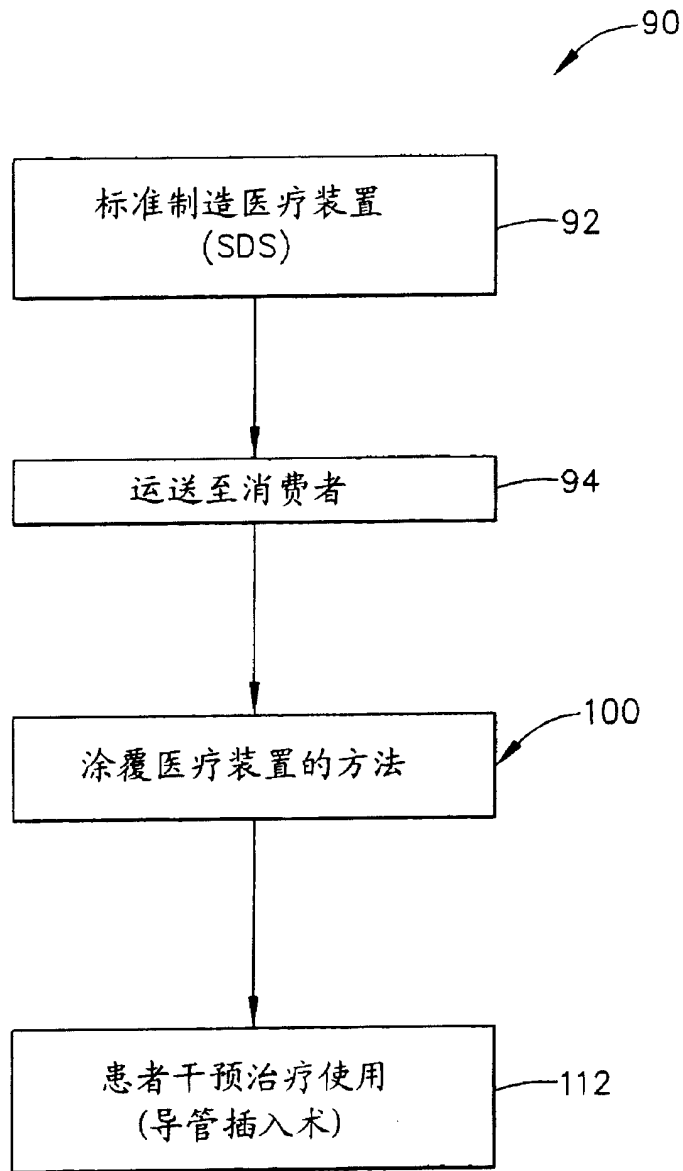


图 5