(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 101130112 B
(45)授权公告日 2013.01.09

(21)申请号 200710141690.2

(22)申请日 2003.08.26

(30)优先权数据
10244847.7 2002.09.20 DE

(62)分案原申请数据
03824274.5 2003.08.26

(73)专利权人 拜尔舍林药物股份公司
地址 德国柏林

(72)发明人 U·施佩克 B·舍勒

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 殷骏

(51)Int.Cl.
A61L 29/16(2006.01)
A61L 31/16(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)

(56)对比文件
CN 1367023 A,2002.09.04, 权利要求 1-4.
WO 00/44414 A1,2000.08.03, 说明书第3页第2段,第7页第2段,第13页第1段至第14页第3段.
US 5370614 A,1994.12.06, 权利要求 1-6、说明书第1栏63行至第2栏68行,第3栏第38-52行,第4栏第22-30和45-57行.

审查员 胡新亮

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54)发明名称

用于递送药物的气囊导管及其制备方法和应用

(57)摘要

用于选择性治疗患病组织部分或器官局部,将与该组织或器官患病区域发生压迫性接触的医用装置的表面用具有亲脂性、基本上不溶于水的可结合各种组织成分的药物进行良好粘附地涂布,所述药物在与患病区域接触之后仅在短时间内产生疗效,而对于邻近的健康组织不会产生不良影响。

CN 101130112 B

1. 用于药物释放以选择性治疗患病的组织局部或器官局部的气囊导管，其特征在于，紫杉醇以干燥固体物质附着在所述气囊表面，所述紫杉醇在组织接触后即刻释放，所述紫杉醇以粒度＜5μm的无定形颗粒存在。

2. 根据权利要求1的气囊导管，其特征在于，所述导管的材料选自聚酰胺类、聚酰胺混合物和共聚物、聚对苯二甲酸乙二酯、聚乙烯及聚乙烯共聚物、聚氨基甲酸酯和天然橡胶。

3. 根据权利要求1的气囊导管，其特征在于，所述待附着紫杉醇的气囊表面是光滑的、粗糙的或以任意的方式具有结构。

4. 根据权利要求1的气囊导管，其特征在于，所述紫杉醇以粒度＜1μm的颗粒存在。

5. 根据权利要求4的气囊导管，其特征在于，所述紫杉醇以粒度＜0.1μm的颗粒存在。

6. 根据权利要求1-5任一项的气囊导管，其用于短暂的组织接触。

7. 根据权利要求1-5任一项的气囊导管，其用于冠状动脉扩张。

8. 根据权利要求7的气囊导管，其特征在于，所述气囊具有2-4mm的直径和1.0-4.0cm的长度。

9. 根据权利要求1-5任一项的气囊导管，其与支架连接。

10. 根据权利要求1-5任一项的气囊导管的用途，其用于降低由气囊导管扩张引起的血管壁的增生。

11. 根据权利要求10的用途，其用于不能植入支架的血管。

用于递送药物的气囊导管及其制备方法和应用

[0001] 本分案申请是基于申请号为 03824274.5，申请日为 2003 年 08 月 26 日，发明名称为“用于递送药物的医用装置”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及一种用于选择性治疗特定组织或器官局部的释放药物的医用装置以及制造这种药物涂布装置的方法。

[0003] 许多疾病并不同时影响整个生物体而仅仅是局限于某些特定的组织，甚至通常是局限于非常有限的个别组织区域或器官局部。这样的实例比如肿瘤、关节和血管疾病。

[0004] 这类疾病的药物治疗通常是通过口服或静脉给药进行的。口服或静脉给药分布于整个机体内，并在许多情况下在健康组织和器官中引起不希望的副作用，特别是当接受治疗的疾病处于严重期时。这些都使得其治疗应用受到限制。患病组织的选择性治疗既可以通过在保持给药途径不变的同时利用特定结合于该患病组织的药物（例如抗体）实现，也可以通过选择性给药直接注射入患病组织中或者通过导管向供养患病组织的血管进行供给而实现。在选择性给药的情形中，大多因为药效短和侵入式给药途径而产生问题，而任意地重复给药是禁止的。如果药物通过供养患病组织的血流进行选择性给药，还有一个问题就是当血液或活性成分溶液快速流经血管时药物不能被充分吸收。

[0005] 迄今为止，出现通过各种缓释活性成分的药物制剂、释药植入体或者用于较长时间作用的选择性途径例如植入导管等，以试图解决上述问题。

[0006] 已知可以将插入体内的医用装置尤其是导管的表面使用能够增强滑动性能或者防止血液凝结但不具有治疗效果的物质进行涂布。

[0007] 另外，给导管配备将药物注入动脉壁的特定装置，例如经邻近血管壁的位置的导管壁上的穿孔采用针头或者注射高压。

[0008] 另一原理是基于，将动脉壁和通过导管给药的活性成分制剂之间的接触时间按一下方式延长，即或者在相应的时间内阻塞血液流动，例如采用在两个气囊之间具有隔室的双气囊导管，所述隔室用药物溶液填充；或者通过气囊外壁的长形隆起物之间的空隙，由此可以维持血液以限制的量流经气囊所通过的通道。

[0009] 根据 US 5 102 402，将药物以用于缓释的微囊形式疏松安置在气囊导管预先形成的凹处。当气囊膨胀时，微囊在导管壁的压迫之下保持原位并缓慢释放活性成分。很多作者提出将药物包埋于水凝胶中涂布于气囊导管上，其中该水凝胶的功能公开为作为粘合剂用于增强滑动性能或者用于药物的缓释。

[0010] 上述各种产品的缺点在于它们复杂的设计，这使得在制造、质量控制、以及成本方面出现问题，并且在应用时还强加给医生和患者许多额外的令人不愉快的工序。所述的某些方法在超过血管预定扩张能力时可能导致不希望的血管损坏。另一缺点在于，每个用于延长接触时间的措施均导致向下游组织供给的血液和氧的减少。

[0011] 为了臻于完美，还参考了 WO01/24866 中描述的用于术后再狭窄的装置，将其涂布由天然细胞膜衍生而来的脂质神经酰胺物质。使用这种物质是因为其对动脉壁的细胞的细胞膜的亲和力，而这在其它常见药物中是不具备的。该领域的专家还认为利用药物预防术后再狭窄，需要经数天释放所需的活性成分。

[0012] 本发明所要解决的问题在于提供一种用于将药物释放至特定组织区域或器官局部的装置，其能施加强治疗效果而对健康组织无损害性影响，这种装置具有良好承受性，并且可以毫不费力地进行制造和使用。

[0013] 根据本发明，如下构建的装置或制造方法使该问题得以解决。

[0014] 本发明提供一种释放药物以选择性治疗特定患病组织部分或器官局部的医用装置，其特征在于：与任意的组织成分结合的具有亲脂性、几乎不溶于水的药物粘附在装置表面上，所述药物在该装置至少短时间地压迫性接触患病组织后迅速释放出活性成分。

[0015] 在本发明上述提供的医用装置中可以使用没有支架或联合有支架的气囊导管、导管和 / 或其部件、针头和引导导丝以及支架作为活性成分的载体。

[0016] 在本发明上述提供的医用装置中可以将具有预先形成的纵向褶皱的气囊用于药物涂布，并且其倾向于重新打褶的趋势不会因膨胀而消失。

[0017] 在本发明上述提供的医用装置中，气囊由非常光滑的材料组成，药物足够良好地粘附在该材料上，经受得住打褶所需的作用力而基本上不会受到损害。

[0018] 在本发明上述提供的医用装置中可以使用通过在已经打褶的状态下浸渍于低粘度的活性成分溶液中进行涂布的气囊。

[0019] 在本发明上述提供的医用装置中可以是只有被褶皱覆盖的区域才用药物涂布，所述药物在涂布后被干燥。

[0020] 在本发明上述提供的医用装置中，所述亲脂性药物是细胞增殖或发炎过程的抑制剂、或者抗氧化剂。

[0021] 在本发明上述提供的医用装置中，所用药物是紫杉醇以及其它紫杉烷类、雷帕霉素及其相关物质、他克莫司及其相关物质、肾上腺皮质激素、性激素及其相关物质、他汀类、埃博霉素类、普罗布考、前列腺环素类、血管生成诱导剂。

[0022] 在本发明上述提供的医用装置中，所述亲脂性药物以干燥固体或油状物的形式出现在相应产品的表面上。

[0023] 在本发明上述提供的医用装置中，所述药物的无定形结构有效剂量为粒径为 <0.1 微米至 5 微米，这样尽管活性成分微小的水溶性但由于所述结构表面积大而迅速溶解。

[0024] 在本发明上述提供的医用装置中可以将所述亲脂性药物包埋入易溶于水的基质物质中以实现与装置表面良好地结合和提高组织的吸收率。

[0025] 在本发明上述提供的医用装置中，所述基质物质由分子量 <5000D 的低分子亲水性物质组成。

[0026] 在本发明上述提供的医用装置中可以将所述亲脂性药物吸附到颗粒上或者与低分子基质涂布到装置表面上。

[0027] 在本发明上述提供的医用装置中，所述表面另外用影响特殊属性例如装置的滑动性的物质或者防止血液凝结的物质进行涂布。

[0028] 本发明还提供一种制备上述医用装置的方法，其特征在于：将所述亲脂性药物和辅剂在溶液、悬浮液或乳液介质中通过浸渍、涂抹、喷雾或者借助容积测量设备涂布到所述装置的表面，去除过量介质和松散的粘附在表面上的物质。

[0029] 该方法可以使用相同或不同的溶液、悬浮液或乳液介质和 / 或辅剂多次进行涂布过程以再现地提高活性成分含量。

[0030] 该方法可以使用乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、二乙醚、丙酮、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、甘油、水或其混合物用作为溶液、悬浮液和乳液介质。

[0031] 该方法可以使用基本上已准备好投入使用的经打褶的气囊用作为药物载体，所述气囊不带支架或者装配有支架、在灭菌之前或之后进行涂布。

[0032] 该方法可以将所述气囊在展开状态下用相应的亲脂性药物涂布，且所述气囊使用特别润滑的任选地用生物可相容的润滑剂润湿的工具打褶。

[0033] 该方法可以将与气囊导管相结合的支架安装于涂布之前或之后。

[0034] 该方法中所述已涂布的装置可以用环氧乙烷灭菌。

[0035] 本发明的医用装置用于治疗血管疾病或血循环紊乱的用途。

[0036] 本发明上述设计和制造的医用装置用于在体内获得开放式通道的用途。

[0037] 本发明以简易制备方法提供了改良的载药气囊导管或者类似的医用装置，它们具有多方面的通用性并且能使活性成分直接释放。出人意料地与当前公认观点相反，没有从惰性基质（聚合物、水凝胶、微囊等）中持续释放的活性成分，或者无需或不用活性成分的特定化学或物理状态。因此，不需要制造或控制贮存式制剂所使用的复杂技术。

[0038] 根据本发明，导管上的气囊具有药物涂层是特别有用的，因为在血管或体内其它通道被气囊扩张之后，为了预防由气囊压力形成的内腔的再狭窄或闭塞、以及限制肿瘤生长或促进包括形成侧支循环的康复进程，都在治疗措施中是经常需要的。这可以通过药物在直接贴近气囊表面的区域施展药效而实现。在通向靶位的路径中（通常是高速流经血液的动脉），药物紧密粘附在气囊上直至气囊膨胀，之后在气囊与组织的短暂（经常只有几秒钟）接触时间内以有效剂量释放并被组织吸收，从而避免在气囊收缩后药物被即刻恢复的血流冲洗掉。

[0039] 根据本发明，涂布的对象是用于引导导管的导丝、针头和导管以及至少在短时间内对患病组织施加压迫的导管局部。优选的导管材料是聚酰胺类、聚酰胺混合物和共聚物、聚对苯二甲酸乙二酯、聚乙烯及共聚物、聚氨基甲酸酯、天然橡胶及其衍生物。因为按照活性成分 μg/ 表面积 mm^2 计算剂量，导管或气囊的用于药物治疗的区域的长度和直径对于其应用而言并不具有决定性的重要作用。例如，直径为 2-4mm、长度为 1.0-4.0cm 的气囊通常用于冠脉扩张。直径粗至 >20mm、长度长达 >10cm 的气囊可用于其它血管。涂布表面可以是光滑的（即不具有用于承载活性成分的特殊结构）、粗糙的或者以任意的方式具有结构，而特殊的表面结构并不是活性成分粘附的条件，但也不会阻碍粘附。活性成分粘附于气囊表面仅仅是通过选择适宜的溶剂以及任选加入某些影响粘附的添加剂来实现的。出人意料地，甚至在完全光滑的气囊表面上这种粘附作用也是强烈的。

[0040] 所有表面还可以附加地用改善产品滑动性能、防止血液在表面凝结或者改善该医用产品其它特性的物质涂布。但是所述用于涂布的材料并不一定要被释放入环境中，且所述附加涂层不会显著限制用于治疗靶组织的活性成分的释放并由此显著降低产品效能。

[0041] 通过膨胀一段 1cm 至大约 10cm 长度的极细塑料管形成气囊导管。然后将该膨胀后的具有极薄内壁的气囊膜沿着导管轴打褶数次并在导管轴周围紧密缠绕，以使膨胀区域在打褶的状态下的直径仅仅是比导管其余部分略微粗一些。气囊膜的紧密打褶是为了便于使气囊导管通过引导口 (Einführungsschleusen)、引导导管以及例如血管严重变窄的部分。

[0042] 导管的气囊可以在打褶或展开的状态下被涂布，在此在每一种情况下均得到完整

且足够均匀的表面涂层，即使当气囊导管表面在展开状态下被涂布然后重新打褶时活性成分也会牢固粘附于气囊导管表面上。

[0043] 在展开状态下进行涂布气囊的制备而不产生涂层的损坏，例如通过采用被预先打褶和弯曲的气囊膜，所述打褶弯曲结构不会因为膨胀而消失，并且当气压从气囊中泻出后，气囊膜至少可以松散地重新打褶而不需要外部力量作为主要动力。只有在这样的重新打褶之后，预先形成的褶皱才会由外压或经真空而压缩。绝对不需要利用该褶皱来贮存活性成分。另外，通过非常光滑的材料利用微弱的机械压力可以完成打褶，所用工具也可以例如用光滑的、生物可相容的液体润湿，其中活性成分在该液体中不溶解或者至少不会很好地溶解。

[0044] 根据本发明另一变形方案，将已经打褶的气囊导管的气囊通过在低粘度的活性成分溶液中浸渍而进行涂布。溶剂和活性成分渗入这些极其致密的褶皱中，在那里它们形成令人惊奇的均匀涂层和剂量可重现的涂层，并且不会被后续步骤所破坏。粘附在外表面上的溶液或者干燥溶剂后得到的粘附在外表面上的涂层可以保留在原位，或者通过另外的步骤除去，以使仅保留了遮蔽在气囊褶皱内部的活性成分部分。

[0045] 涂布后，在打褶气囊的情形下，可以将支架 (stent) 推至气囊导管上并在其上面进行坚实的挤压。最后还需要例如使用环氧乙烷进行灭菌。

[0046] 如上所述设计的工作步骤极其简单，不易受干扰，并且也能使用机械、化学和物理敏感性涂布材料进行。据观察，利用这种方法进行涂布不会引起任何不希望的褶皱与褶皱之间的松弛或粘附现象，同时按照这种方法涂布的活性成分粘附得足够的紧密而不会在途径中被血流冲洗掉，而当气囊在目标组织中膨胀时可以释放出绝大部分的活性成分。

[0047] 适宜的药物是具有强亲脂性、几乎不溶于水以及当与任何组织成分结合时作用剧烈的药物。当药物的丁醇比缓冲水溶液 (pH7) 分配比例为 0.5、优选为 1、尤其优选为 5 时，或者当其辛醇比缓冲水溶液 (pH7) 分配比例为 1、优选为 10、尤其优选为大于 50 时，这样的药物被称为具有亲脂性。作为替代方式或者除此之外，这种药物应该以大于 10％、优选大于 50％、特别优选大于 80％的百分比与细胞成分可逆或不可逆地结合。优选的是抑制细胞增殖或发炎进程的物质、或者抗氧化剂例如紫杉醇以及其它紫杉烷类、雷帕霉素及其相关物质、他克莫司及其相关物质、肾上腺皮质激素、性激素（雌激素、雌二醇、抗雄激素类）及其相关物质、他汀 (statine) 类、埃博霉素 (epothilone) 类、普罗布考、前列腺环素、血管生成诱导剂等。

[0048] 所述物质优选以干燥固体或油状物的形式出现在各种医用产品表面上。优选具有最小粒径（通常 <5 微米、优选 <1 微米、尤其优选 <0.1 微米），尤其优选的是具有极细粒径的无定形非晶状结构，尽管所述药物基本上很小的水溶解性，所述结构一旦与组织发生接触之后由于其表面积大而迅速溶解而非以微囊起作用，也就是说它是自发并且迅速地溶解。以最小或无定形颗粒形式存在的有效剂量已经足够了；更大的颗粒几乎不对活性成分在组织中的浓度起作用但是也不会带来任何干扰。剂量取决于所希望达到的效果以及所用药物的效能。剂量可以高达 5μg/mm^2，但是该数值并不构成上限值。较小的剂量更容易掌握。

[0049] 在提高组织的吸收率的情形下，通过将水溶性差的强亲脂性活性成分包埋入极易溶于水的基质物质中以实现与导管、针头或导丝表面良好地结合。适宜的基质物质是低分

子量的（分子量<5000D，优选<2000D）亲水性物质例如用于各种医学诊断步骤中的体内用造影剂和染料、糖及其相关物质例如糖醇类、低分子量聚乙二醇、生物可相容的有机和无机盐类例如苯甲酸盐、水杨酸的盐及其它衍生物等。造影剂的实例有碘化X-射线造影剂和顺磁螯合剂，染料的实例有靛青绿、荧光素和亚甲蓝。辅剂也可以延长产品的贮藏能力，带来特殊的附加药理学效应或者有助于质量控制。

[0050] 在本发明另一实施方案中，可以将药物活性成分吸收到颗粒上或者涂布到具有低分子基质的适宜医用产品表面上。适宜的颗粒同样是生物可相容的已知诊断剂例如亚铁盐以及各种超声检查用造影剂。

[0051] 任意类型的辅剂都可以按照低于或高于活性成分的剂量使用。

[0052] 利用上述药物和辅剂的溶液、悬浮液、或者乳液涂布医用产品。适宜的溶液、悬浮液或乳液介质例如乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、二乙醚、丙酮、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、甘油、水或其混合物。溶剂的选择是根据活性成分和辅剂的溶解性、待涂布的表面的润湿程度和对在溶剂蒸发后残留的涂层和颗粒的结构的影响以及其对表面的粘附力以及在极短的接触时间内活性成分向组织的迁移。

[0053] 涂布的实现可以通过浸渍、涂抹、借助容积测量设备(Volumenmesseinrichtungen)的涂布或者在各种温度下、视情况溶剂蒸汽饱和（大气中）下进行喷雾。该过程可以多次，视需要也可以使用不同的溶剂和辅剂重复进行。

[0054] 已打褶的气囊导管的气囊可以通过将其浸渍于含有活性成分的溶液中或者通过其它手段出人意料地均匀、可再现且可控剂量地涂布，而不会损坏导管的功能。当气囊被重复浸渍于不饱和的活性成分溶液中时，先前涂布的活性成分不会完全被溶解，相反，气囊的活性成分含量反而以可再现的方式增加。

[0055] 涂层溶液中的过量溶液或松散地附着在表面上的过量物质，它们可以利用简单的方法除去而不会削弱涂层的性能。

[0056] 根据本发明所定义和制造的各类医用装置与组织进行短时间即几秒钟、几分钟、或几小时的接触。在一些情况下希望直接用药物产品进行药物治疗该组织，例如防止作为对损伤的反应的过量生长或抑制肿瘤生长、促进新血管生成或者消除炎性反应。在所有这些情形中，利用上述方法可以获得令人吃惊的相当长时间的局部高药物浓度。其主要优势在于上述产品和方法的突出的多方面的应用可能性。

[0057] 优选的应用是用于降低由气囊导管扩张引起的血管壁过度增殖。这在视需要植入的血管支架的区域同样是通过将支架用药物涂布而实现的，但是仅仅是针对被支架所覆盖的血管区域。涂层后的气囊导管也可以治疗支架前方和后方短距离内需要接受治疗的区域，它们可以治疗那些已经植入支架的区域而不必重新植入支架以及那些没有植入或者不能植入支架的血管。与长期释放药物的支架相比，有利的是较好的康复同时很好地抑制了过度增殖以及微小的血栓症风险。

[0058] 下面将参照实施例就气囊导管的涂层、在血流中涂层的粘附、再狭窄抑制作用以及导管中的活性成分含量方面对本发明几个实施方案进行描述。

[0059] 实施例1：

[0060] 使用紫杉醇的乙酸乙酯溶液涂布膨胀后的气囊导管

[0061] 将由BMT，Oberpfaffenhofen/慕尼黑，德国制造的、产品名为JokerLite、气囊尺

寸为 2.5mmX20mm 的气囊导管膨胀至最大，然后全部长度在乙酸乙酯、18.8mg 紫杉醇 /ml、+1％药用橄榄油中浸渍 1 分钟，干燥 ：紫杉醇含量为 39 微克（用乙醇萃取后 HPLC 测得）。

[0062] 实施例 2 ：

[0063] 用紫杉醇的乙酸乙酯溶液涂布褶皱气囊导管

[0064] 将由 BMT，Oberpfaffenhofen/ 慕尼黑，德国制造的、产品名为 JokerLite、气囊尺寸为 2.5mmX20mm 的气囊导管全部长度在打褶条件下于乙酸乙酯、18.8mg 紫杉醇 /ml、+1％药用橄榄油中浸渍 1 分钟，然后干燥 ：紫杉醇含量为 69 微克。

[0065] 实施例 3 ：

[0066] 用紫杉醇的乙酸乙酯溶液涂布褶皱气囊导管

[0067] a) 将由 BMT，Oberpfaffenhofen/ 慕尼黑，德国制造的、产品名为 Joker Lite、气囊尺寸为 2.5mmX20mm 的气囊导管全部长度在打褶条件下于乙酸乙酯、16.6mg 紫杉醇 /ml 中浸渍 1 分钟，然后干燥 4 小时 ：紫杉醇含量为 54 微克。

[0068] b) 步骤相同，但是增加 2 次 5 秒钟的浸渍时间，每次在溶液 A（＝ 3.33ml 乙酸乙酯 +100.0mg 紫杉醇）中浸渍后干燥时间为 1 小时 ；紫杉醇含量为 126 微克。

[0069] c) 步骤相同，但是增加 4 次 5 秒种的浸渍时间，每次在相同溶液中浸渍后，干燥时间为 1 小时 ：紫杉醇含量为 158 微克。

[0070] 实施例 4 ：

[0071] 用紫杉醇的丙酮溶液涂布气囊导管

[0072] 将 350mg 紫杉醇溶解于 9.0ml 丙酮中 ；使由 BMT，Oberpfaffenhofen/ 慕尼黑，德国制造的、产品名为 Joker Lite、气囊尺寸为 2.5mmX20mm 的气囊导管膨胀至最大，全部长度浸渍 1 分钟后移走。溶剂在室温下干燥 12 小时。然后使气囊紧缩并用 PTFE- 涂布工具按照常规方法进行打褶。任选地，可以用适宜于支架的尺寸在气囊上形成褶皱 ：气囊上含有 29 微克的紫杉醇。

[0073] 实施例 5 ：

[0074] 用紫杉醇的丙酮溶液涂布气囊导管

[0075] a) 将打褶后的由 BMT 制造的、产品名为 Allegro、气囊尺寸为 2.5X20mm 的气囊导管在含有 0.15ml 乙醇 +4.5μl Ultravist300（由 Schering AG，柏林，德国制造的 X- 射线造影剂）+1.35ml 丙酮 +0.8mg 苏丹红 +30.0mg 紫杉醇的混合物中浸渍 ：导管的褶皱气囊部分浸渍 5 次，第一次浸渍 1 分钟，然后干燥 3 小时，然后每隔 1 小时浸渍 4 次每次 5 秒钟 ；随后将支架折皱，带有支架的导管用环氧乙烷按照常规方法灭菌 ：紫杉醇含量为 172 微克，利用 HPLC 检测不到活性成分的分解产物。

[0076] b) 使用甘露醇的饱和水溶液替代 Ultravist300。

[0077] c) 使用水杨酸钠的饱和水溶液 (pH7.5) 替代 Ultravist300。

[0078] d) 根据 (5a) 向配备的溶液中加入 5mg 乙酰水杨酸。

[0079] e) 根据 (5a) 向配备的溶液中加入 5mg 甘油。

[0080] 实施例 6 ：

[0081] 在血流中活性成分的粘附

[0082] 使用 12 支由 BMT 制造的、产品名为 Allegro、气囊尺寸为 2.5X20mm 的气囊导管。各将 6 支导管的褶皱气囊部分分别在 [0.15ml 乙醇 +4.5μlUltravist300+1.35ml 丙酮

+0.8mg 苏丹红 +30.0mg 紫杉醇] 中或者在 [1.5ml 乙酸乙酯 +0.8mg 苏丹红 +31.0mg 紫杉醇] 中浸渍 5 次，第一次浸渍 1 分钟，干燥时间为 3 小时，然后每隔 1 小时浸渍 4 次每次 5 秒钟 ；随后每组中的各 3 支褶皱气囊在 37℃的 50ml 人血中轻轻移动 5 分钟并取出用于测量紫杉醇含量 ；在血液中移动 5 分钟后的平均值（每一种涂布方法中 n ＝ 3）相对于未曾在血液中的 3 支对照导管而言有所降低。

[0083] 丙酮 ：12％

[0084] 乙酸乙酯 ：10％

[0085] 实施例 7 ：

[0086] 在猪的冠状动脉的血管成形术和植入支架后检测再狭窄抑制作用

[0087] 将由 BMT 制造的 Joker Lite 型、3.5X20mm 或 3.0X20mm 的褶皱气囊导管分别在下面的溶液中浸渍 1 分钟 ：

[0088] 溶液 A)3.33ml 乙酸乙酯 (EA)+100.0mg 紫杉醇

[0089] 或

[0090] 溶液 B)0.45ml 乙醇 +100μl Ultravist-370+4.5ml 丙酮 (Ac)+150.0mg 紫杉醇

[0091] 然后在室温下干燥过夜。第二天分别再进行浸渍步骤 1 次（低剂量＝ L）或 4 次（高剂量＝ H)，每次间隔 1 小时每次 5 秒钟。

[0092] 在溶液 (B) 中浸渍 2 次后活性成分含量平均为 250μg，在溶液 (B) 中浸渍 5 次后活性成分含量平均为 500μg，在溶液 (A) 中浸渍 5 次后活性成分含量平均为 400μg。

[0093] 使用这些用紫杉醇涂布后或者未被涂布的导管将支架植入总共 22 只猪的左前壁或侧壁冠状动脉中，使血管轻微地过度扩大以通过组织过度增生刺激再狭窄。这些动物 5 周后再次进行血管造影术，利用自动操作的计算机程序测量血管造影照片中的血管狭窄度。

[0094]

组别	狭窄度（％）
未被涂布的	50.49
AcL	20.22
EAH	36.01
AcH	0.86
p	.004

[0095] 含有未被涂布和涂布的导管的支架植入 5 周后进行定量冠状血管造影术 ；狭窄度＝在支架区域的内腔直径相对于直接在植入支架之后的内腔直径而言其减少的百分数 ；对治疗效果取平均值并进行统计显著性分析。

[0096] 实施例 8 ：

[0097] 在血管扩张和植入支架之后导管中的活性成分含量

[0098] 在植入支架和从动物撤走后，将实施例 8 的长度大约为 3cm 的气囊从气囊导管上割断并置于 1.5ml 乙醇中。使用 HPLC 检测紫杉醇含量。对所有可利用的涂布气囊以及选择未被涂布的气囊进行测量。

[0099] 冠状，

[0100] 3.0X20mm，涂布 ：Ac 高 38±4μg(n ＝ 4)

[0101] Ac 低 22±5μg(n ＝ 2)

[0102] EEE 高 41 (n ＝ 1)

[0103] 3.5X20mm,涂布:Ac 高 37±10μg(n = 8)

[0104] Ac 低 26±6μg(n = 8)

[0105] EEE 高 53±9μg(n = 9)

[0106] 未被涂布(不论尺寸和血管面积)

[0107] 0.9±1.0μg(n = 7)

[0108] 根据实施例 6,在气囊膨胀之前最多有 10%的剂量损失,大约有 10%的剂量残留在气囊上。

[0109] 实施例 9:

[0110] 将普罗布考以 100mg/ml 的浓度加入至丙酮中;按照在前面实施例中描述的方法使用该溶液涂布气囊导管。

[0111] 实施例 10:

[0112] 将雷帕霉素以 10mg/ml 的浓度溶解于二乙醚中。按照在前面实施例中描述的方法涂布导管的气囊部分;从涂布溶液中移走之后,尽可能立即将气囊保持水平位置并沿着其纵轴方向连续转动。

[0113] 实施例 11:

[0114] 将埃博霉素 B 以 2mg/ml 的浓度溶解于乙酸乙酯中;按照在前面实施例中描述的方法使用该溶液涂布气囊导管。