



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102196826 A

(43) 申请公布日 2011. 09. 21

(21) 申请号 200980142746. 3 *A61L 27/54* (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 08. 20 *A61L 27/56* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61L 31/08* (2006. 01)

61/092, 347 2008. 08. 27 US *A61L 31/14* (2006. 01)

A61L 31/16 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 04. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/054394 2009. 08. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02010/027678 EN 2010. 03. 11

(71) 申请人 波士顿科学医学有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 简·韦伯 托斯滕·肖伊尔曼

巴里·J·奥布赖恩 许义新

布鲁斯·福赛思

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 史悦

(51) Int. Cl.

A61L 27/30 (2006. 01)

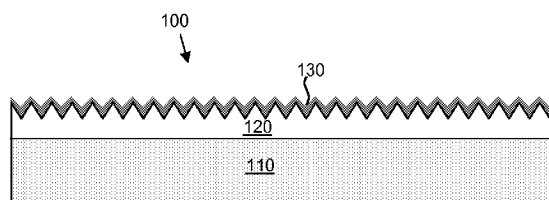
权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于治疗剂递送具有无机涂层的医疗装置

(57) 摘要

根据本发明的一个方面,提供了医疗装置,其包含基底、至少一种配置于所述基底之上或之中的治疗剂,和至少一个配置于所述治疗剂和所述基底之上的无机层,其中所述无机层是有孔无机层或者在体内变为有孔无机层的无孔层。本发明的其它方面包括形成医疗装置的方法。



1. 一种可植入或可插入的医疗装置,其包含基底、配置于所述基底之上或之中的治疗剂和配置于所述治疗剂和所述基底之上的无机层,其中所述无机层为粗糙无机层,且其中所述无机层是有孔无机层或者在所述装置植入或插入受试者足够时间之后变为有孔无机层的无孔无机层。

2. 权利要求 1 的医疗装置,其中所述医疗装置选自支架、电刺激导线、心脏瓣膜、骨框架、软组织框架和气囊装置。

3. 权利要求 1 的医疗装置,其中所述基底选自可生物崩解的金属基底和生物稳定的金属基底。

4. 权利要求 1 的医疗装置,其中所述无机层选自生物稳定的无机层、可生物崩解的无机层和部分可生物崩解的且部分生物稳定的无机层。

5. 权利要求 1 的医疗装置,其中所述无机层是蒸汽沉积的层。

6. 权利要求 1 的医疗装置,其中所述无机层是金属层。

7. 权利要求 1 的医疗装置,其中所述粗糙无机层显示其下粗糙材料区的起伏。

8. 权利要求 7 的医疗装置,其中所述其下的粗糙材料层是粗糙基底。

9. 权利要求 8 的医疗装置,其中所述治疗剂是以基本上纯的层的形式提供于其下的粗糙基底和其上的无机层之间的。

10. 权利要求 7 的医疗装置,其中所述其下的粗糙材料层是配置于无机层之下而基底之上的材料的粗糙层。

11. 权利要求 10 的医疗装置,其中所述材料的粗糙层包含所述治疗剂。

12. 权利要求 10 的医疗装置,其中所述材料的粗糙层包含相互连接的聚合颗粒。

13. 权利要求 12 的医疗装置,其中所述材料的粗糙层为电喷雾沉积的层。

14. 权利要求 10 的医疗装置,其中所述材料的粗糙层包含溶胶-凝胶来源的金属氧化物,溶胶-凝胶来源的氧化硅或其组合。

15. 权利要求 7 的医疗装置,在所述粗糙材料区和所述无机层之间包含材料的介入层。

16. 权利要求 15 的医疗装置,其中所述介入层包含所述治疗剂。

17. 权利要求 15 的医疗装置,其中所述介入层配置于所述治疗剂和所述无机层之间。

18. 权利要求 17 的医疗装置,其中所述介入层是可生物崩解的层。

19. 一种可植入或可插入的医疗装置,其包含基底、配置于所述基底之上或之中的治疗剂和配置于所述治疗剂之上的无机层,其中所述无机层包含生物稳定的无机相和可生物崩解的无机相,且其中所述无机层在所述装置植入或插入受试者之后变为有孔的。

20. 权利要求 19 的医疗装置,其中所述医疗装置选自支架和电刺激导线。

21. 权利要求 19 的医疗装置,其中所述无机层包含可生物崩解的金属相和生物稳定的金属相。

22. 权利要求 19 的医疗装置,其中所述无机层是蒸汽沉积的层。

23. 权利要求 19 的医疗装置,其中所述治疗剂配置于所述基底的凹部内。

24. 权利要求 19 的医疗装置,其中所述治疗剂是基本上纯的形式。

25. 权利要求 19 的医疗装置,其中所述治疗剂在包含所述治疗剂和聚合物的组合物中提供。

用于治疗剂递送具有无机涂层的医疗装置

[0001] 相关申请

[0002] 该申请要求 2008 年 8 月 27 日提交的美国临时申请 61/092,347 号的优先权,其通过全文提述并入本文。

技术领域

[0003] 该申请涉及医疗装置,且更具体而言,涉及具有允许其下的治疗剂释放的无机涂层的医疗装置。

背景技术

[0004] 在患者体内治疗剂的原位递送常见于现代医疗实践。治疗剂的原位递送常常使用可临时或永久地置于体内靶位点的医疗装置来执行。如果需要,可将这些医疗装置以短期或长期时间维持在其靶位点,以将治疗剂递送于靶位点。

[0005] 例如,近年来,商业上可从 Boston Scientific Corp. (TAXUS), Johnson & Johnson (CYPHER) 以及其它公司得到的释放药物的冠状动脉支架 (drug eluting coronary stent) 已经广泛用于在气囊血管形成术之后维持血管的开放。这些产品是基于具有生物稳定性聚合物涂层的可扩展金属支架,其以受控速率和总剂量释放抗再狭窄药物。

发明内容

[0006] 根据本发明的一个方面,提供了医疗装置,其包含基底,至少一种配置于该基底之上或之中的治疗剂,以及至少一种配置于该治疗剂和基底之上的无机层,其中所述无机层是有孔无机层或在体内变为有孔无机层的无孔层。

[0007] 本发明的其它方面包含形成医疗装置的方法。

[0008] 本发明的一个优势是可提供医疗装置,其中治疗剂的释放是受控的。

[0009] 本发明的另一个优势是提供了释放治疗剂的医疗装置,其具有无机外层。无机材料通常具有增强的生物相容性,包括增强的血管生物相容性。

[0010] 本发明的另一个优势是可提供具有调节释放的无机层的医疗装置,其中无需将治疗剂传入或经过所述无机层以将所述治疗剂加载于所述医疗装置。

[0011] 本发明的这些和其它实施方案和优势对于那些本领域一般技术人员而言在阅读了下述具体实施方式和权利要求之后是直接显而易见的。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1-5 是根据本发明多个实施方案的医疗装置的截面示意性图示。

[0014] 图 6A 是根据本发明一个实施方案的医疗装置的截面示意性图示。图 6B 是图 6A 的医疗装置在植入或插入受试者一段时间之后的截面示意性图示。

[0015] 图 7A 是根据本发明一个实施方案的医疗装置的截面示意性图示。图 7B 是图 7A 的医疗装置在植入或插入受试者一段时间之后的截面示意性图示。

[0016] 图 8 是根据本发明一个实施方案用于形成医疗装置的设备的示意性图示。

[0017] 图 9A 是基本上平滑的涂层的扫描电子显微照片 (SEM) (5000x)。图 9B 和 9C 是根据本发明一个实施方案适合用作粗糙的下层的涂层的 SEM。

[0018] 图 10A 是根据本发明的一个实施方案在施加无机表面层之前医疗装置的截面示意性图示。图 10B 是图 10A 的医疗装置在施加无机表面层之后的截面示意性图示。

[0019] 发明详述

[0020] 根据本发明的一个方面,提供了医疗装置,其包含基底、至少一种配置于所述基底之上或之中的治疗剂,以及至少一种配置于所述治疗剂和所述基底之上的无机层,其中所述无机层是有孔无机层或在体内最终变为有孔无机层的无孔层(本文中也可称作“预有孔(pro-porous)”无机层)。

[0021] 在一些实施方案中,所述无机层为纳米孔隙(nanoporous)无机层。然而,本发明并不限于纳米孔隙无机层。可使用任何孔隙率的无机层。

[0022] 受益于本发明的医疗装置的实例范围广泛,并包括可植入或可插入的医疗装置,例如支架(包括冠状血管支架、外周血管支架、脑、尿道、输尿管、胆、气管、胃肠和食道支架),支架覆盖物,支架移植物,血管移植物、腹主动脉瘤(AAA)装置(例如 AAA 支架, AAA 移植物),血管接近端口(vascular access port),透析端口(dialysis port),导管(例如泌尿系统导管或血管导管如气囊导管和多种中心静脉导管)、导线、气囊、过滤器(例如大静脉过滤器(vena cava filter)和用于蒸馏保护装置(distil protection device)的筛滤器),栓塞形成装置包括脑动脉瘤填充弹簧圈(filler coil)(包括电解可脱性弹簧圈(Guglielmi detachable coil)和金属弹簧圈),中隔缺损闭合装置(septal defect closure device),心血管栓子(myocardial plug),补片(patch),电刺激导线(electrical stimulation lead),包括起搏器的导线、可植入的心复律除颤器(cardioverter-defibrillator)的导线、脊髓刺激系统的导线、深部脑刺激系统的导线、外周神经刺激系统的导线、耳蜗植入物的导线和视网膜植入物的导线,心室辅助装置包括左心室辅助的心脏和泵,完全的人造心脏,分流器(shunt),瓣膜包括心瓣膜和血管瓣膜,吻合夹和环(anastomosis clip and ring),组织膨胀装置(tissue bulking device),以及用于软骨、骨、皮肤和其它体内组织再生的组织工程框架(tissue engineering scaffold),缝线,缝线锚钉(suture anchor),手术位置处的组织钉环(tissue staple)和连接夹(ligating clip),插管,金属线结扎,尿道吊带(urethral sling),疝筛(hernia" meshes"),人造韧带,矫形义体(orthopedic prosthesis)如骨移植物、骨板、翼片(fin)和融合装置,关节义体(joint prosthesis),矫形固定装置如踝、膝和手部的界面骨钉(interference screw),用于韧带连接和半月板修复的钉(tacks for ligament attachment and meniscal repair),用于骨折固定的杆和钉(rod and pin for fracture fixation),用于颅颌面部修复的钉和板(screws and plates for craniomaxillofacial repair),牙植入物,或其它植入或插入身体并由其释放治疗剂的装置。

[0023] 因此,在一些实施方案中,本发明的装置可简单地用于治疗剂释放,而在其它实施方案中,其配置为提供除了受控治疗剂释放之外的治疗功能,例如,提供体内的机械、热、磁和/或电功能,以及其它许多可能的功能。

[0024] 本发明的医疗装置包括例如用于全身治疗的可植入和可插入的医疗装置,以及那些用于任何哺乳动物组织或器官的局部治疗的医疗装置。非限定性实例为肿瘤;器官包括

心脏、冠状和外周血管系统（总体称为“脉管系统”），泌尿生殖系统包括肾、膀胱、尿道、输尿管、前列腺、阴道、子宫和卵巢，眼，耳，脊柱，神经系统，肺，气管，食管，肠，胃，脑，肝和胰，骨骼肌，平滑肌，乳房，皮组织，软骨，牙齿和骨。

[0025] 如本文中使用的“治疗”指预防疾病或病状,减少或消除与疾病或病状相关的症状,或实质或完全消除疾病或病状。受试者为脊椎动物受试者,更典型为哺乳动物受试者包括人类受试者、宠物和牲畜。

[0026] 用于本发明医疗装置的基底材料在组成方面可广泛变化,且并不限于任何具体材料。其可选自多种生物稳定性材料和可生物崩解的材料(即,当置于体内,发生溶解、降解、再吸收和/或以其它方式从装置去除的材料),包含(a)有机材料(即,含有有机物质的材料,通常为50wt%或更多,例如,50wt%至75wt%至90wt%至95wt%至97.5wt%至99wt%或更多)如聚合物材料(即,含有聚合物的材料,通常为50wt%或更多聚合物,例如,50wt%至75wt%至90wt%至95wt%至97.5wt%至99wt%或更多)以及生物材料,(b)无机材料(即,含有无机物质的材料,通常为50wt%或更多,例如,50wt%至75wt%至90wt%至95wt%至97.5wt%至99wt%或更多)如金属无机材料(即,含有金属的材料,通常为50wt%或更多,例如,50wt%至75wt%至90wt%至95wt%至97.5wt%至99wt%或更多)和非金属无机材料(即,含有非金属无机材料的材料,通常为50wt%或更多,例如,50wt%至75wt%至90wt%至95wt%至97.5wt%至99wt%或更多)(例如,包括碳、半导体、玻璃和陶瓷,其可含有多种金属和非金属氧化物、多种金属和非金属氮化物、多种金属和非金属碳化物、多种金属和非金属硼化物、多种金属和非金属磷酸盐以及多种金属和非金属硫化物等等),和(c)杂化材料(例如杂化有机-无机材料,例如,聚合物/金属无机物杂化体和聚合物/非金属无机物杂化体)。

[0027] 无机非金属材料的具体实例可选自例如含有一种或多种下述物质的材料：金属氧化物陶瓷包括氧化铝和过渡金属氧化物（例如钛、锆、钨、钼、钨、铌、铁、铈和铈的氧化物）；硅；硅基陶瓷如那些含有氮化硅、碳化硅和氧化硅（有时称作玻璃陶瓷）的陶瓷；磷酸钙陶瓷（例如，羟基磷灰石）；碳；和碳基陶瓷样材料如氮化碳。

[0028] 金属材料的具体实例可选自例如金属如金、铁、铌、铂、钨、铀、钼、钛、钽、钨、钒、锌和镁等,以及合金如那些包含铁和铬的合金(例如,不锈钢,包括富铂的不透射线的(radiopaque)不锈钢),铌合金,钛合金,包含镍和钛的合金(例如Nitinol),包含钴和铬的合金包括含钴、铬和铁的合金(例如elgiloy合金),包含镍、钴和铬的合金(例如MP 35N),包含钴、铬、钨和镍的合金(例如L605),包含镍和铬的合金(例如iconel合金),和可生物崩解的合金包括镁、锌和/或铁的合金(及其与Ce、Ca、Al、Zr和Li组合的合金),以及其它(例如,镁的合金包括其包含Fe、Ce、Al、Ca、Zn、Zr、La和Li中一种或多种的合金,铁的合金包括其包含Mg、Ce、Al、Ca、Zn、Zr、La和Li中一种或多种的合金,锌的合金包括其包含Fe、Mg、Ce、Al、Ca、Zr、La和Li等中一种或多种的合金)。

[0029] 有机材料的具体实例包括聚合物（其可为生物稳定性或可生物崩解的），和其它高分子量和低分子量有机材料，且可选自例如含有一种或多种下述物质的合适材料：聚羧酸均聚物和共聚物包括聚丙烯酸，丙烯酸烷基酯和甲基丙烯酸烷基酯的均聚物和共聚物包括聚（甲基丙烯酸甲酯-b-丙烯酸正丁酯-b-甲基丙烯酸甲酯）和聚（苯乙烯-b-丙烯酸正丁酯-b-苯乙烯）三嵌段共聚物，聚酰胺包括尼龙6,6,尼龙12和聚醚-嵌段-聚酰胺共聚

物(例如Pebax®树脂),乙烯基均聚物和共聚物包括聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚卤乙烯如聚氯乙烯和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA),乙烯基芳族均聚物和共聚物如聚苯乙烯、苯乙烯-顺丁烯二酸酐共聚物,乙烯基芳族-烯烃共聚物包括苯乙烯-丁二烯共聚物、苯乙烯-乙烯-丁烯共聚物(例如,聚(苯乙烯-b-乙烯/丁烯-b-苯乙烯)(SEBS)共聚物,可作为Kraton®G系列聚合物获得),苯乙烯-异戊二烯共聚物(例如,聚(苯乙烯-b-异戊二烯-b-苯乙烯),丙烯腈-苯乙烯共聚物,丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物,苯乙烯-丁二烯共聚物和苯乙烯-异丁烯共聚物(例如聚异丁烯-聚苯乙烯嵌段共聚物如聚(苯乙烯-b-异丁烯-b-苯乙烯)或SIBS,其描述于例如授予Pinchuk等的美国专利6,545,097号),离子交联聚合物(ionomer),聚酯包括聚对苯二甲酸乙酯和脂族聚酯如丙交酯(其包括d-、l-和内消旋(meso)丙交酯)(例如,聚(L-丙交酯)和聚(d,l-丙交酯),乙交酯(乙醇酸)和ε-己内酯的均聚物和共聚物(包括聚(丙交酯-共-乙交酯)如聚(l-丙交酯-共-乙交酯)和聚(d,l-丙交酯-共-乙交酯),聚碳酸酯包括三甲撑碳酸酯(及其烷基衍生物),聚酐,聚正酯,聚醚均聚物和共聚物包括聚氧化烯烃(polyalkyleneoxide)聚合物如聚氧化乙烯(PEO)和聚醚醚酮(polyether ether ketone),聚链烯烃均聚物和共聚物包括聚烯烃如聚丙烯、聚乙烯、聚丁烯(如聚-1-丁烯和聚异丁烯),聚链烯烃弹性体(例如santoprene)和乙烯丙烯二烯单体(EPDM)橡胶,氟化的均聚物和共聚物包括聚四氟乙烯(PTFE)、聚(四氟乙烯-共-六氟丙烯)(FEP)、修饰的乙烯-四氟乙烯共聚物(ETFE)和聚偏氟乙烯(PVDF),有机硅均聚物和共聚物包括聚二甲基硅氧烷,聚氨酯,生物聚合物如多肽、蛋白质、多糖、纤维蛋白、血纤蛋白原、胶原蛋白、弹性蛋白、壳聚糖、明胶、淀粉和糖胺聚糖如透明质酸;以及上述的混合物和其它共聚物。

[0030] 前述聚合物可以以多种构型提供,其可选自例如环状、直链和支链构型。支链构型包括星形构型(例如,其中三个或更多个链从一个分支点散发的构型,如种子分子(seed molecule)),梳状构型(例如,具有一个主链和多个侧链的构型),树状构型(例如,树木状(arborescent)和超分支(hyperbranched)聚合物),网络状(例如,交联)构型等等。

[0031] 如上所示,在本发明一个方面,提供了医疗装置,其除了基底之外还包含至少一种配置于基底之上或之中的治疗剂,以及至少一种配置于治疗剂之上的有孔/预有孔无机层。在一些实施方案中,所述治疗剂提供在基底之内。在一些实施方案中,所述治疗剂在位于基底和有孔/预有孔无机层之间的不同的含治疗剂层(本文中也称作“治疗层”)中提供。

[0032] 如本文中使用的给定材料的“层”是材料厚度相对于其长度和宽度较小(例如,其长度和宽度均为其厚度的至少4倍)的区域。本文中术语如“薄膜”、“层”和“涂层”可互换使用。如本文中使用的层无需为平坦的,例如其可随其下基底的起伏而起伏。层可为不连续的,仅提供其下结构的部分覆盖(例如,由两个或更多个,有时多得多的材料区域构成)。

[0033] 例如,层可以以所需的样式使用合适的涂布器(applicator)(例如喷墨装置、笔、刷、滚筒等)或使用合适的遮掩技术提供于其下的基底之上。作为更具体的实例,在本发明的某些实施方案中,将样式化的治疗层提供于其下的基底之上。因为在上述实施方案中所述基底的不同表面区域并非由所述治疗层覆盖,这可能是有利的,例如因为所述基底和其上的有孔/预有孔的无机层可以直接接触(和键合)。

[0034] 治疗层可于其内含有,例如,1wt%或更少至2wt%至5wt%至10wt%至25wt%至

50wt%至75wt%至90wt%至95wt%至97.5wt%至99wt%或更多单一治疗剂或治疗剂的混合物。除了治疗剂之外可用于形成治疗层的其它材料的实例包括充当所述治疗剂的贮器(reservoir)/粘合剂/基质的材料,包括有机材料(例如聚合材料等),无机材料(例如金属无机材料和非金属无机材料)和杂化有机-无机材料,其可选自例如上述列举的那些,以及其它。例如,所述治疗层可包含一种或多种治疗剂,其混合于一种或多种其它材料,例如混合于有机材料、无机材料或其杂化体。作为另一个实例,所述治疗层可包含一种或多种治疗剂,其配置于由所述其它材料形成的有孔或无孔贮器层之内,例如,由有机材料、无机材料或其杂化体形成。所述治疗剂可例如与其它材料共沉积,或一层其它材料首先沉积,然后将所述治疗剂引入所述其它材料,以及其它可能性。

[0035] 治疗层厚度可广泛变化,通常厚度范围为10nm至100nm至1000nm(1 μ m)至10000nm(10 μ m)或更大。

[0036] 在某些实施方案中,本发明的医疗装置具有持续的治疗剂释放分布(profile)。“持续的治疗剂释放分布”意指其中在整个给药过程中发生的所述医疗制品的总释放的少于25%发生于第一日(或在一些实施方案中,前2、4、8、16、32、64、128或甚至更多日)给药。这表明超过75%的来自所述医疗装置的总释放将发生于给予该装置相同时间(即,在前1、2、4、8、16、32、64、128或更多日)之后。

[0037] 本文中“治疗剂”、“药学活性剂”、“药学活性材料”、“药物”、“生物活性剂”和其它相关术语可互换使用,且包括遗传治疗剂、非遗传治疗剂和细胞。广泛种类的治疗剂可与本发明一同使用,包括那些用于治疗广泛种类的疾病和病状的治疗剂。

[0038] 与本发明一起使用的示例性治疗剂包括:(a)抗血栓剂如肝素、肝素衍生物、尿激酶、氯吡格雷(clopidogrel)和PPack(右旋苯丙氨酸脯氨酸精氨酸氯甲基酮)(dextrophenylalanine proline arginine chloromethylketone));(b)抗炎剂如地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶和美沙拉秦;(c)抗肿瘤/抗增殖/抗有丝分裂剂如紫杉醇、5-氟尿嘧啶、顺铂、长春碱、长春新碱、epothilones、内皮他丁、血管他丁、血管肽素、能够阻断平滑肌细胞增殖的单克隆抗体和胸腺嘧啶激酶抑制剂;(d)麻醉剂如利多卡因、布比卡因和罗哌卡因;(e)抗凝血剂如D-Phe-Pro-Arg氯甲基酮,含有RGD肽的化合物、肝素、水蛭素、抗凝血酶化合物、血小板受体拮抗剂、抗凝血酶抗体、抗血小板受体抗体、阿司匹林、前列腺素抑制剂、血小板抑制剂和蟬抗血小板肽;(f)血管细胞生长促进因子如生长因子、转录激活子和翻译启动子;(g)血管细胞生长抑制剂如生长因子抑制剂、生长因子受体拮抗剂、转录阻抑物、翻译阻抑物、复制抑制剂、抑制性抗体、针对生长因子的抗体、由生长因子和细胞毒素组成的双功能性分子、由抗体和细胞毒素组成的双功能性分子;(h)蛋白质激酶和酪氨酸激酶抑制剂(例如酪氨酸磷酸化抑制剂、染料木黄酮(genistein)、喹啉);(i)前列环素类似物;(j)降胆固醇剂;(k)血管生成素;(l)抗菌剂如三氯生、头孢菌素、氨基葡萄糖苷(aminoglycoside)和呋喃妥因;(m)细胞毒性剂、细胞抑制剂和细胞增殖效应物(affector);(n)血管舒张剂;(o)干扰内源血管作用机理的药剂;(p)白细胞募集的抑制剂如单克隆抗体;(q)细胞因子;(r)激素;(s)HSP90蛋白(即热激蛋白,其为分子伴侣或持家蛋白(housekeeping protein)并为其它负责细胞生长和存活的对象蛋白/信号传导蛋白的稳定和功能所需)的抑制剂,包括格尔德霉素,(t)平滑肌弛缓剂如 α 受体拮抗剂(例如多沙唑啉、坦洛新、特拉唑啉、哌唑啉和阿夫唑啉),钙通

道阻断剂（例如 verapamil、地尔硫卓、硝苯地平、尼卡地平、尼莫地平和苄普地尔）， β 受体激动剂（例如多巴酚丁胺和沙美特罗）， β 受体拮抗剂（例如阿替洛尔、metoprolol 和丁氧胺），加压素- II 受体拮抗剂（例如氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦和替米沙坦）和解痉 / 抗胆碱能药（例如奥昔布宁盐酸盐、黄酮哌酯、托特罗定、莨菪碱硫酸盐、diclomine），(u) bARKct 抑制剂，(v) 受磷蛋白抑制剂，(w) Serca 2 基因 / 蛋白，(x) 免疫应答调节物包括氨基喹啉，例如咪唑并喹啉如瑞喹莫德和咪喹莫德，(y) 人载脂蛋白（例如 AI、AII、AIII、AIV、AV 等），(z) 选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 如雷洛昔芬、拉索昔芬、阿佐昔芬、米泼昔芬、ospemifene、PKS3741、MF101 和 SR16234，(aa) PPAR 激动剂，包括 PPAR- α 、 γ 和 δ 激动剂，如罗格列酮、吡格列酮、netoglitazone、非诺贝特、贝沙罗汀 (bexaotene)、metaglidasen、rivoglitazone 和 tesaglitazar，(bb) 前列腺素 E 激动剂，包括 PGE2 激动剂，如前列地尔或 ONO 8815Ly，(cc) 凝血酶受体活化肽 (TRAP)，(dd) 血管肽酶抑制剂包括贝纳普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利、雷米普利、咪达普利、地拉普利、莫昔普利和螺普利，(ee) 胸腺素 β 4，(ff) 磷脂包括磷酸胆碱、磷脂酰肌醇和磷脂酰胆碱，(gg) VLA-4 拮抗剂和 VCAM-1 拮抗剂。

[0039] 具体的治疗剂包括紫杉烷如紫杉醇（包括其颗粒状形式，例如蛋白质结合的紫杉醇颗粒如白蛋白结合的紫杉醇纳米颗粒，例如 ABRAXANE）、西罗莫司、依维莫司、他克莫司、唑他莫司 (zotarolimus)、Epo D、地塞米松、雌二醇、卤夫酮、西洛他唑、格尔德霉素、alagebrium chloride (ALT-711)、ABT-578 (Abbott Laboratories)、曲匹地尔、利普前列素 (liprostin)、放线菌素 D、Resten-NG、Ap-17、阿昔单抗、氯吡格雷、利多格雷、 β -阻断剂、bARKct 抑制剂、受磷蛋白抑制剂、Serca 2 基因 / 蛋白、咪喹莫特、人载脂蛋白（例如 AI-AV）、生长因子（例如 VEGF-2），以及前述的衍生物等。

[0040] 已鉴定多种治疗剂，无需排除上述列举的那些，作为血管治疗方案的候选物，例如，作为靶向再狭窄的药剂（抗再狭窄剂）。上述药剂可用于实施本发明，且包括下述一种或多种：(a) Ca^{2+} 通道阻断剂包括 benzothiazapine 如地尔硫卓和克仑硫卓，二氢吡啶如硝苯地平、氨氯地平和尼卡地平，以及苯烷基胺如维拉帕米，(b) 羟色胺途径调节剂包括：5-HT 拮抗剂如酮色林和萘呋胺，以及 5-HT 摄入抑制剂如氟西汀，(c) 环核苷酸途径剂包括磷酸二酯酶抑制剂如西洛他唑和双嘧达莫、腺苷酸 / 鸟苷酸环化酶刺激剂如福斯高林，以及腺苷类似物，(d) 儿茶酚胺调节剂包括 α -拮抗剂如哌唑嗪和布那唑嗪， β -拮抗剂如普萘洛尔和 α/β 拮抗剂如拉贝洛尔和卡维地洛，(e) 内皮缩血管肽受体拮抗剂如波生坦、sitaxsentan sodium、阿曲生坦、endonentan，(f) 一氧化氮供体 / 释放分子包括有机硝酸酯（盐）/ 亚硝酸酯（盐）如硝化甘油、二硝酸异山梨酯和亚硝酸戊酯，无机亚硝基化合物如硝普钠，sydnimine 如吗多明和林西多明，nonoate 如二醇二氮烯鎓 (diazonium diolate) 和烷烃二胺的 NO 加合物，S-亚硝基化合物包括低分子量化合物（例如卡托普利、谷胱甘肽和 N-乙酰青霉胺的 S-亚硝基衍生物）和高分子量化合物（例如蛋白质、肽、寡糖、多糖、合成聚合物 / 寡聚物和天然聚合物 / 寡聚物的 S-亚硝基衍生物），以及 C-亚硝基化合物、O-亚硝基化合物、N-亚硝基化合物和 L-精氨酸，(g) 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂如西拉普利、福辛普利和依那普利，(h) ATII 受体拮抗剂如沙拉新和氯沙坦 (losartin)，(i) 血小板粘附抑制剂如白蛋白和聚氧乙烯，(j) 血小板聚集抑制剂包括西洛他唑、阿司匹林和噻吩并吡啶（塞氯匹定、氯吡格雷）和 GPIIb/IIIa 抑制剂如阿昔单抗、ebselen 和 ebitiffbatide 和

tirofiban, (k) 凝结途径调节剂包括类肝素如肝素、低分子量肝素、硫酸右旋糖酐和 β -环糊精十四硫酸 (β -cyclodextrin tetradecasulfate), 凝血酶抑制剂如水蛭素、水蛭肽、PPACK (D-Phe-L-丙基-L-arg-氯甲基酮) 和阿加曲班, FXa 抑制剂如 antistatin 和 TAP (蟬抗凝肽), 维生素 K 抑制剂如华法林, 以及活化蛋白 C, (l) 环氧合酶途径抑制剂如阿司匹林、布洛芬、氟吡洛芬、吲哚美辛和磺吡酮, (m) 天然和合成皮质甾类如地塞米松、泼尼松龙、甲泼尼龙 (methprednisolone) 和氢化可的松, (n) 脂氧合酶途径抑制剂如去甲二氢愈创木酸和咖啡酸, (o) 白细胞三烯受体拮抗剂, (p) E 和 P- 选择蛋白的拮抗剂, (q) VCAM-1 和 ICAM-1 相互作用的抑制剂, (r) 前列腺素及其类似物包括前列腺素如 PGE1 和 PGI2 和前列环素类似物如西前列烯、依前列醇、carbacyclin、伊洛前列素和贝前列素, (s) 巨噬细胞激活防止剂包括双磷酸酯, (t) HMG-CoA 还原酶抑制剂如洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀和西立伐他汀, (u) 鱼油和 ω -3- 脂肪酸, (v) 自由基清除剂 / 抗氧化剂如普罗布考, 维生素 C 和 E、依布硒、反式视黄酸、SOD (奥古蛋白) 和 SOD 模拟物、维替泊芬、罗培泊芬、AGI 1067 和 M 40419, (w) 影响多种生长因子的试剂, 包括 FGF 途径剂如 bFGF 抗体和嵌合融合蛋白, PDGF 受体拮抗剂如曲匹地尔, IGF 途径剂包括生长抑素类似物如血管肽素和 ocreotide, TGF- β 途径剂如聚阴离子剂 (肝素、岩藻多糖)、decorin 和 TGF- β 抗体, EGF 途径剂如 EGF 抗体、受体拮抗剂和嵌合融合蛋白, TNF- α 途径剂如沙利度胺及其类似物, 血栓素 A2 (TXA2) 途径调节剂如磺曲苯、伐哌前列素、达唑氧苯和利多格雷, 以及蛋白质酪氨酸激酶抑制剂如 tyrphostin、染料木黄酮和喹啉衍生物, (x) 基质金属蛋白酶 (MMP) 途径抑制剂如马立马司他、伊洛马司他、metastat、巴马司他、戊聚糖多硫酸酯、rebimastat、incyclinde、apratatstat、PG 116800、RO 1130830 或 ABT 518, (y) 细胞运动性抑制剂如细胞松弛素 B, (z) 抗增殖 / 抗肿瘤剂包括抗代谢药如嘌呤拮抗剂 / 类似物 (例如 6- 巯基嘌呤和 6- 巯基嘌呤的前药如硫唑嘌呤或克拉屈滨, 其为氯化的嘌呤核苷类似物), 嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷和 5- 氟尿嘧啶) 和甲氨蝶呤, 氮芥, 磺酸烷基酯, 氮丙啶, 抗生素 (例如柔红霉素、多柔比星), 亚硝基脲, 顺铂, 影响微管动力学的试剂 (例如长春碱、长春新碱、秋水仙碱、Epo D、紫杉醇和 epothilone), 胱天蛋白酶激活剂, 蛋白体抑制剂, 血管发生抑制剂 (例如内皮他汀、血管他汀和角鲨胺), 莫司 (olimus) 家族药物 (例如西罗莫司、依维莫司、他克莫司、zotarolimus 等), 西立伐他汀, flavopiridol 和苏拉明 (suramin), (aa) 基质沉积 / 组织途径抑制剂如卤夫酮或其它喹唑啉酮 (quinazolinone) 衍生物, 吡非尼酮和曲尼司特, (bb) 内皮化促进剂 (facilitator) 如 VEGF 和 RGD 肽, (cc) 血液流变 (rheology) 调节剂如己酮可可碱和 (dd) 葡糖交联断裂剂 (breaker) 如 alagebrium chloride (ALT-711)。

[0041] 可用于实施本发明的多种其它治疗剂还公开于授予 Kunz 的美国专利 5, 733, 925 号, 其全部公开内容通过提述并入本文。

[0042] 如前所示, 在本发明的一个方面, 提供了医疗装置, 其除了基底之外还包含至少一种配置于所述基底之上或之中的治疗剂, 至少一种配置于所述治疗剂和所述基底之上的有孔 / 预有孔无机层。

[0043] 用于本发明的有孔 / 预有孔无机层可在组成方面广泛变化, 且并不限于任何具体的无机材料, 其可选自广泛范围的可生物崩解的和生物稳定的无机材料, 如上述列举的无机材料的合适成员, 包括生物稳定的金属无机材料 (例如, 钛、锆、钽、铂、金、铌、钼、铯、不锈钢、富铂的不透射线的不锈钢、铌合金、钛合金、镍钛合金 (nitinol 等), 可生物崩解的金

属无机材料（例如镁、铁、锌及其合金等），以及生物稳定性和可生物崩解的非金属无机材料（例如，氧化钛、氧化锆、氧化铝、氧化铁、碳化硅、氮化硅、氮化钛、氮氧化钛、磷酸钙陶瓷等）。根据本发明的有孔和预有孔无机层可为例如，完全生物稳定的，完全可生物崩解的，或部分生物稳定的和部分可生物崩解的。

[0044] 用于本发明的有孔 / 预有孔无机层的厚度可广泛变动，例如，层厚度范围为 5nm 至 20 μm 以上，以及其它值例如层厚度范围为 5nm 至 10nm 至 100nm 至 1000nm (1 μm) 至 10000nm (10 μm) 以上。

[0045] 在某些实施方案中（例如，使用纳米簇 (nanocluster) PVD 形成的有孔 / 预有孔无机层），所述有孔 / 预有孔无机层的厚度会取决于形成所述无机层的无机纳米颗粒的大小，在此情况下所述层厚度可为 3 至 5 至 7 至 10 至 15 至 20 至 50 至 75 至 100 以上所述纳米颗粒直径的范围。如本文中使用的“纳米颗粒”是具有宽度不超过 1 μm 的颗粒，例如，宽度范围为 2nm 以下至 4nm 至 8nm 至 10nm 至 15nm 至 20nm 至 25nm 至 35nm 至 50nm 至 100nm 至 150nm 至 250nm 至 500nm 至 1000nm。

[0046] 在一些实施方案中，本发明装置的有孔 / 预有孔无机层是起初具有纳米孔，或在体内变为具有纳米孔。根据 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)，“纳米孔 (nanopore)”是宽度不超过 50nm 的孔隙（例如 0.5nm 以下至 1nm 至 2.5nm 至 5nm 至 10nm 至 25nm 至 50nm）。如本文中使用的纳米孔包括“微孔 (micropore)”，其为宽度不超过 2nm 的孔隙，以及“细孔 (mesopore)”，其宽度范围为 2 至 50nm。如本文中使用的“大孔 (macropore)”的宽度大于 50nm，并因此不是纳米孔。在本发明中，“纳米孔”还可包括宽度高至 1 μm 的孔，但仅在明确援引该特别定义时如此。

[0047] 如本文中使用的“有孔 (porous)”层是含有孔隙的层。“纳米孔层”是含有纳米孔的层。纳米孔层还可包含一些并非纳米孔的孔隙；例如，纳米孔层还可包含大孔。通常纳米孔层内至少 90% 数的孔隙为纳米孔。

[0048] 有孔无机层可从例如生物稳定的无机材料、生物稳定的和可生物崩解的无机材料的混合物或可生物崩解的无机材料形成。预有孔无机层可从例如生物稳定的和可生物崩解的无机材料的混合物，或可生物崩解的无机材料的混合物（其中一种可生物崩解的无机材料的生物崩解比其它的更快）形成。例如，层可用不同的生物稳定的和可生物崩解的无机材料相形成，其中相的形态使得有孔层在体内在去除所述可生物崩解的相之后形成。有孔和预有孔无机层可例如使用任何合适技术形成，包括那些如下所述的沉积技术。

[0049] 在一些实施方案中，将可生物崩解的材料（例如，可生物崩解的有机材料、无机材料或有机 - 无机杂化体）置于有孔 / 预有孔无机层之下和治疗剂之上（即，位于治疗层和有孔 / 预有孔无机层之间）。在这些实施方案中，治疗剂释放的速率可由所述有孔 / 预有孔无机层，由所述可生物崩解的材料，或两者来决定。而且，所述多孔 / 预有孔无机层可作为阻止所述可生物崩解的材料的片段免于从装置释放的屏障起作用。

[0050] 在本发明的多个实施方案中，所述多孔 / 预有孔无机层是粗糙层。粗糙无机层可例如耐受由于破裂 (cracking) 对无机层的损害，其原本可发生于更平滑的层。不愿受限于理论，该现象可以以下述方式解释。在配置于其下面的粗糙区域之上的具有相对恒定厚度的粗糙层与配置于其下面的平滑区域之上的具有相对恒定的厚度的平滑层相比的例子中，认为后者更易由于增加的拉伸应力（导致内聚破坏 (cohesive failure)）和界面应力而破

裂。而且,由于不良的基底粘附性,破裂可沿平滑层传播。此外,粗糙层可包含多个较厚区段的无机材料岛(例如,横向间隔的相对较厚无机点的类岛),其连接实质上较薄的区域。材料区域愈薄,在弯曲时该材料区域对侧表面上的拉伸/压缩应力愈低。与之相对,材料区域愈厚,在弯曲时该材料区域对侧表面上的拉伸/压缩应力愈高。(这就是为什么细玻璃纤维非常柔韧,而相同材料的杆在屈曲时会折断)。因此,当弯曲具有较厚和较薄的区域的层时,弯曲应力趋于由较薄的区域吸收。

[0051] “粗糙”区域是由表面形貌测量方法(surface topography measurement)(例如AFM)确定为其中Sa值(即,在所述材料的表面上衡量的平均粗糙度,其可数学表示如下)大于50纳米(通常经电磨光(electro-polish)的表面具有在20-40纳米量级的粗糙度值Sa)的区域,通常 $Sa = \int \int_a |Z(x, y)| dx dy$ 大于100纳米,更通常大于300nm。在此方面,随着表面粗糙度的增加,当平均粗糙度超过约300nm时,由光泽(shiny/glossy)表面变为暗淡(dull)表面。“粗糙”区域还可确定为其表面具有至少 $201/\mu m^2$ 顶点密度(summit density)(S_{ds})的区域,其为每单位表面积中峰的数量。对于粗糙度测试的更多信息,参见例如ASME B46.1。

[0052] 在某些实施方案中,将所述有孔/预有孔无机层仅置于基底的部分表面之上。例如,可仅于管状医疗装置如支架的外侧/腔外(abluminar)表面,或仅于上述装置的内侧/腔内表面提供有孔/预有孔无机层。

[0053] 当多孔/预有孔无机层足够薄时,可例如通过位于其下的粗糙材料的手段将粗糙度赋予所述无机层。

[0054] 如下述进一步讨论,当使用视线工艺(line-of-sight process)如基于PVD的工艺(例如,脉冲激光沉积、纳米簇PVD等)在其下的粗糙材料之上形成有孔/预有孔无机层时,其下材料的粗糙度可导致其下材料的不完全覆盖和有孔无机层的形成。

[0055] 在一些实施方案中,所述粗糙的其下的材料对应于粗糙的基底材料。上述材料的实例包括形成粗糙的底物(例如由具有粗糙表面的模具浇注成的等)和在其形成之后由合适的粗糙化工艺粗糙化的基底。例如,可使用等离子体浸没离子植入(plasma immersion ion implantation, PIII)工艺以及许多其它工艺(包括例如化学蚀刻)来粗糙化金属基底的表面。

[0056] 在一些实施方案中,所述粗糙的其下的材料对应于配置于所述基底之上的粗糙的材料层。已知多种用于在其下的基底之上产生粗糙的有机、无机和有机-无机杂化层的工艺。上述粗糙层可为可生物崩解的、生物稳定的或部分可生物崩解的和部分生物稳定的。

[0057] 在本发明的某些实施方案中,使用静电喷雾(“电喷雾”)涂层工艺在基底上形成粗糙的材料层。对于电喷雾工艺的信息可见于例如Feng等的美国专利公开号2007/0048452。

[0058] 在下述段落描述电喷雾涂层方法,由此可以控制最终的涂层形态,例如产生部分融合的聚合颗粒的有孔表面区域(例如,桥联/互联纤维、低长宽比的桥联/互联颗粒等)、平滑表面区域或两者的组合作为层深度的函数。通常颗粒大小的直径范围为15至2000nm,以及其它可能,例如直径为15至20至50至100至200至500至1000至2000nm。可非常均一地产生部分融合的颗粒(单分散的),其可具有球形或非球形的形状和/或可被赋予多种结构性质(例如,实心的、包埋的、中空的、具凹痕的等)。因此,在一些实施方案中,大多数部分融合的聚合物颗粒具有低长宽比,例如具有二以下的长宽比(参见,例如下述图

9B)。在一些实施方案中,将涂层施于基底,从而使得起始的涂层参数优化对基底的润湿或粘附,而后续的涂层参数优化孔隙率。在一些实施方案中,可修饰所述涂层的形态以模拟天然组织的形态,从而促使细胞在所述装置上生长(例如,内皮细胞生长)。

[0059] 在一个具体实例中,SIBS和任选的治疗剂如紫杉醇(例如,固形物含量由100wt% SIBS组成或由8.8wt%紫杉醇和91.2wt% SIBS组成)可从多种溶液(例如,具有总体固形物浓度范围为1wt%至2.5wt%至5wt%的那些),例如富四氢呋喃(THF)溶液如那些仅使用THF作为溶剂物质(100wt% THF作为溶剂物质),THF与甲醇(MeOH)混合(例如85wt% THF和15wt% MeOH作为溶剂物质),THF与碳酸丙烯(PC)混合(例如,97wt% THF和3wt% PC作为溶剂物质)和THF与甲基乙基酮(MEK)混合(例如,70wt% THF和30wt% MEK作为溶剂物质)通过电喷雾处理来沉积。当涂层中包含治疗剂时,可通过变化溶剂组成来变化释放的分布。(释放可进一步通过向前述富甲苯的溶液添加甲苯来调节),例如,通过变化溶液组成(固形物含量和溶剂种类),在10日之后紫杉醇从SIBS的累积释放可在10% -90%调节,其中一些涂层在1-10日表现基本上线性的释放分布。

[0060] 电喷雾工艺的充电方法包括静电诱导充电和冠状充电,如用电喷雾领域所周知的流限制场排出电喷雾(flow limited field ejection electrospray, FFESS)。工艺变量包括施加的电压,溶液流速,溶液电导率,靶距离,气体温度和毛细管大小。例如,可通过例如变化电喷雾工艺中形成的微滴的干燥速率来影响涂层内不同的孔隙率水平。例如,增加载气温度可促使溶剂干燥,增加干燥速率并产生更多的有孔涂层,减少毛细管至靶的距离减少了溶剂蒸发(产生较平滑的涂层),而增加毛细管至靶的距离增加了溶剂挥发(产生较多孔的涂层),但还需要增加施加的电压以维持相同的电场强度以供良好的锥喷射性能(cone-jet performance)。同样,具有中等热量的氮气可增加喷雾溶液的总热能,导致蒸发增加。在一个具体实例中,图9A-9C表示在扁平金属(不锈钢316L)片(coupon)上由含有85wt% THF、14wt% MeOH和1wt% SIBS的溶液使用三个不同组的电喷雾工艺变量形成的涂层的扫描电子显微照片(SEM)(5000x)。在此方面,产生亚微米滴的工艺可通常经由溶液流速、施加的电势/电压、毛细管喷嘴至基底距离和干燥条件(例如,共流(coflow)气体和温度)进行调节。与配制参数(例如,固形物、溶剂混合物、电导率等)组合,可构建多种独特的涂层结构。图9A是基本上平滑的形态(在该图右侧可见刻意的划痕),而图9B是基于互联的颗粒(例如,部分融合的颗粒)的形态。图9C的形态是融合纤维的实例,其中设计了长长宽比颗粒的网络以凝结并干燥为具有高度空白区域和高度固体互联的样式(例如,开放孔的泡沫状物(open-porous foam))。

[0061] 在一些实施方案中,仅医疗装置的一部分通过电喷雾加工进行涂层。例如,支架可使用绝缘性轴(insulative mandrel)(由此遮掩内侧/腔内表面)或使用偏轴(biased mandrel)(施加排斥性电场)选择性地在其外侧/腔外表面进行涂层。

[0062] 在某些实施方案中,通过在粗糙的聚合层之上如上所述的沉积来产生粗糙的有孔/预有孔无机层。可将所述治疗剂提供于例如所述粗糙聚合层之内,在配置于所述粗糙聚合层之中/之上的孔隙中的单独层之内,等等。

[0063] 在某些实施方案中,通过在粗糙的无机层上沉积来产生粗糙的有孔/预有孔无机层。例如,粗糙的无机层可通过首先形成如上所述的粗糙的聚合层来形成。然后粗糙的溶胶-凝胶来源的陶瓷层通过首先将金属或半金属氧化物凝胶沉积于所述粗糙的聚合层之

上,然后在高温煅烧以强化凝胶并烧去聚合组分来形成。粗糙的有孔 / 预有孔无机层是通过在所述粗糙的溶胶 - 凝胶来源的层之上沉积来产生的。所述治疗剂可例如提供于所述粗糙的溶胶 - 凝胶来源层之内,沉积在所述粗糙的溶胶 - 凝胶来源层的孔隙之中 / 之上的单独层之内等。

[0064] 关于背景,在通常的溶胶 - 凝胶工艺中,对通常选自无机金属和半金属盐,金属和半金属复合物 / 螯合物,金属和半金属氢氧化物,以及有机金属和有机半金属化合物如金属烷氧化物和烷氧基硅烷的前体材料进行水解和缩合(有时也称作“聚合”)反应,由此形成“溶胶”(即,固体颗粒在液体内的悬液)。例如,所选的半金属或金属(例如,硅、锗、铝、镉、钛、铁、钪、钽、钼、钨、铌、铍、钡等)的所选的烷氧化物(例如,甲氧化物、乙氧化物、异丙氧化物、叔丁氧化物等)可溶解于合适的溶剂,例如,一种或多种醇。然后,添加水或另一种水溶液如酸性或碱性水溶液(该水溶液还可包含有机溶剂物质如醇),导致水解和缩合的发生。进一步加工溶胶使得能够制备固体材料。例如,可通过将凝胶引入其下的结构,例如,通过浸渍、喷涂、用涂布器(例如通过滚筒、刷或笔)涂覆、喷墨印刷、丝网印刷等,来在其下结构之上产生“湿凝胶”涂层。然后将湿凝胶干燥。在环境温度和压力干燥导致通常称作“xerogel”之物。其它可能的干燥方法也是可用的,包括超临界干燥(产生“气凝胶”),冷冻干燥(产生“冷冻凝胶(cryogel)”),高温干燥(例如,在烤箱中),真空干燥(例如,在环境温度或高温)等。关于溶胶 - 凝胶材料的更多信息可见于例如 Viitala R. 等, " Surface properties of in vitro bioactive and non-bioactive sol-gel derived materials, " *Biomaterials*, 2002 Aug ; 23(15) : 3073-86。

[0065] 如前所述,治疗层可以以多种方式并入本发明的结构。

[0066] 例如,至少一种治疗剂可包含于用于形成粗糙层的沉积材料中,由此在形成粗糙层时并入治疗剂。这种类型的医疗装置示意性示于图 1,其显示了包含基底 110(例如,不锈钢基底等),沉积于基底 110 之上的粗糙治疗层 120,和沉积于治疗层 120 和基底 110 之上的有孔 / 预有孔无机层 130(例如 PVD 铱层等)的医疗装置 100。粗糙治疗层 120 由至少一种治疗剂组成,或包含至少一种治疗剂和至少一种其它材料(例如,充当所述治疗剂的储库 / 结合剂 / 基质的材料)。粗糙治疗层的一个具体实例是如上所述的电喷雾的 SIBS/ 紫杉醇层。

[0067] 上述其它材料的实例包括生物稳定的和可生物崩解的有机和无机材料,其可选自上述的那些,以及其它。上述其它材料因此可为可生物崩解的、生物稳定的或者部分可生物崩解的和部分生物稳定的。

[0068] 作为另一个实例,含有至少一种治疗剂(例如,粉末、溶液、液体悬浮物、熔化物等)和任何任选的其它材料(例如,充当所述治疗剂、溶剂物质等的储库 / 结合剂 / 基质的材料)的组合物可施于粗糙基底或基底之上的粗糙层。

[0069] 在一些实施方案中,取决于粗糙基底或粗糙层的特性并取决于施加的组合物特性,可将治疗剂并入所述粗糙层或粗糙基底(或至少所述粗糙层或粗糙基底的表面部分)。例如,可将施加的组合物引入与粗糙基底或粗糙层有关的孔隙。作为另一个实例,施加的组合物可为溶液,其中治疗剂溶解于溶剂系统,其也是形成粗糙基底或粗糙层的材料的溶胀剂。可将该溶液施于粗糙基底或粗糙层从而使得该溶液溶胀所述粗糙基底或粗糙层,由此摄取包含于其中的治疗剂。

[0070] 该类型的结构在图 2 中示意性显示,其显示包含粗糙基底 110 和沉积于基底 110 之上的有孔 / 预有孔无机层 130 的医疗装置 100。在图 2 的结构中,治疗剂,其已引入粗糙基底 110 的上面部分,由粗糙基底 110 更深色阴影部分描述。

[0071] 在另一个实施方案中,施加的组合物在粗糙基底或粗糙层的表面上产生不同的治疗层。例如,所述治疗层可由基本上纯的形式(即,不含有不是治疗剂的其它材料)的单一治疗剂(或治疗剂的混合物)组成。作为另一个实例,所述治疗层可包含至少一种治疗剂与至少一种其它材料(例如如上所述充当所述治疗剂的储库 / 结合剂 / 基质的材料)的组合。

[0072] 上述医疗装置的一个实例示意性图示于图 3,其显示根据本发明一个实施方案的医疗装置 100。显示的医疗装置包含粗糙基底 110,沉积于粗糙基底 110 的治疗层 120(特别是显示了两个含治疗剂区域,每个均构成样式化的治疗层 120 的一部分),和治疗层 120 和基底 110 之上的有孔 / 预有孔无机层 130。

[0073] 上述医疗装置的另一个实例示意性图示于图 4,其显示根据本发明一个实施方案的医疗装置 100。显示的医疗装置 100 包含基底 110,沉积于该基底之上的粗糙层 140,沉积于粗糙层 140 之上的治疗层 120(显示了三个含治疗剂区域,每个均构成治疗层 120 的一部分),和沉积于治疗层 120、粗糙层 140 和基底 110 之上的有孔 / 预有孔无机层 130。

[0074] 如上所示,用于治疗层的其它材料可广泛变动并包括有机和无机材料。在某些实施方案中,所述其它材料可选自溶胶 - 凝胶来源的金属和非金属氧化物。例如,至少一种治疗剂可为例如与溶胶或溶胶前体(例如金属或半金属烷氧化物溶液)组合,然后将其用于在粗糙层或粗糙基底之上形成凝胶层。或者,至少一种治疗剂(例如,以溶液或悬液的形式)可引入先前形成的凝胶,在此情况下,可将所述凝胶在与治疗剂接触之前置于高温下(例如以煅烧并强化凝胶)。否则上述温度会破坏治疗剂。

[0075] 如前所示,补充的材料层,例如,完全或部分可生物降解的有机或无机材料层或有孔的有机或无机材料层可提供于治疗层和有孔 / 预有孔无机层之间,例如,为了减慢治疗剂的释放。上述结构的一个实例示于图 5,其类似于图 4,只是补充的材料层 150 沉积于有孔 / 预有孔无机层 130 之下。

[0076] 如上所示,在一些实施方案中,本文中所述有孔 / 预有孔无机层是有利的,因为其可起阻止沉积于其下的可生物降解的片段脱离装置的作用。而且,在一些实施方案中,本文中所述的有孔 / 预有孔无机层是有利的,因为其可屏蔽其下的材料(例如,基底材料,用于形成粗糙层的材料,与治疗层相关的其它材料等)免于直接与装置植入的受试者相接触。例如,装置内下面的材料可为与血流直接接触后导致血栓形成的材料,但在其上的有孔无机层的存在下不会导致该后果。

[0077] 在本发明的一些方面,其上的无机层是平滑的预有孔层。“平滑”意指其表面粗糙度处于上述限定“粗糙”表面的 Sa 值之下的区域。在许多实施方案中,平滑的表面会是有光泽的(glossy),在此情况下表面结构具有低于光学波长的潜在的不连续(例如, Sa 值低于约 300nm)。

[0078] 在多种情况下可能需要平滑表面层。作为一个实例,可需要在支架上,特别是支架的腔表面提供平滑层,以避免可伴随着粗糙表面层存在的气囊损伤的可能性。而且,因为预有孔层并非初始即为有孔的,其可于一些实施方案中起保护其下的治疗剂免于外界条件影响

(例如,在装置灭菌过程之中暴露于环氧乙烷等)的作用。在一些实施方案中,在用治疗剂加载有孔层之前,具有有孔层的医疗装置进行灭菌循环,之后用另一个层(例如,可生物崩解的层或预有孔层,可对其进行进一步进行其它的灭菌步骤)封闭该加载了治疗剂的层。

[0079] 在某些实施方案中,所述预有孔层可具有使得层能够进行电抛光而获得平滑表面的结构。例如,可在有孔或预有孔层的最外表面覆盖可生物降解的金属(例如镁或镁合金),然后对其进行电抛光。然后,镁表面在体内生物崩解,使得药剂可以释放。在某些实施方案中,当需要立即释放治疗剂时,可将某些部分的可生物降解的金属蚀刻去除(同时保护/遮掩平滑表面),然后加载治疗剂。

[0080] 根据本发明的预有孔层可包含例如可生物崩解的和生物稳定的相两者。当置于体内时,装置最终形成孔隙,使得治疗剂能够释放。在支架或另一种血管医疗装置的情况下,孔隙的形成可促进内皮细胞生长。在此方面,亚微米起伏(submicron topography)包括在低于 100nm 范围的孔隙、纤维和凸起已在主动脉瓣内皮的基膜以及其它基膜材料中观察到。参见 R. G. Flemming 等, *Biomaterials* 20(1999)573-588, S. Brody 等, *Tissue Eng.* 2006 Feb;12(2):413-421, 以及 S. L. Goodman 等, *Biomaterials* 1996;17:2087-95。Goodman 等使用聚合物铸造(polymer casting)来复制裸露并扩张的血管的内皮下胞外基质表面的拓扑特征,并发现生长于上述材料之上的内皮细胞更快扩展,并显得比生长于未纹理化的表面上的细胞更加类似生长于在其天然动脉中的细胞。

[0081] 具有平滑预有孔层的装置的实例示意性图示于图 6A。显示了医疗装置 100,其包含粗糙基底 110(例如,通过 PIII 工艺粗糙化的不锈钢基底等),沉积于粗糙基底 110 的缝隙(crevasse)内的治疗层 120(例如,纯治疗剂如紫杉醇或依维莫司的层等),以及沉积于治疗层 120 和粗糙基底 110 之上的平滑的预有孔无机层 130(例如,包含显示为浅灰色的生物稳定的金属相如铱相以及显示为深灰色的可生物崩解的金属相如镁相的层)。如下述讨论,该层 130 可通过 PVD 使用混合的组合物靶来形成。当将装置 100 插入受试者之后,去除了至少部分可生物崩解的金属相,留下示于图 6B 的有孔层 130p,使得治疗剂能够从装置释放。

[0082] 如上所示,在一些实施方案中,其它层可与治疗剂在治疗层中混合,和/或可将补充层沉积于治疗层之上。在这些实施方案中,治疗剂的释放分布可由预有孔无机层和其它材料和/或补充层决定。而且,预有孔无机层可起阻止任何其下的可生物崩解的材料的片段免于从装置释放的屏障的作用。

[0083] 在某些实施方案中,治疗剂提供于基底的表面凹部(surface depression)内。例如,医疗装置 100 示意性示于图 7A,其包含基底 110 和沉积于基底 110 内的一系列凹部之内的治疗层 120。平滑的预有孔无机层 130(例如,如上所述与图 6A 相关)沉积于治疗层 120 和基底 110 之上。与图 6A 的装置类似,当将装置插入受试者后,如图 7B 所示在体内形成有孔层 130p,使得治疗剂可从装置释放。

[0084] 凹部的实例包括沟槽(trench)、盲孔(blind hole)和孔隙,以及其它。凹部可以以非常多种类的形状和大小制成。可使多个凹部形成几乎无限多种类的阵列。盲孔的实例包括那些表面处侧面形状为圆形、多边形(例如,三角形、四边形、五边形等),以及多种其它规则和不规则形状和大小的盲孔。沟槽包括简单的线性沟槽、波浪型(wavy)沟槽、由线性区段形成而其方向发生角度变化的沟槽(例如,锯齿形沟槽)以及以多种角度相互交错

的沟槽网络,以及其它规则和不规则的沟槽结构。凹部可为任何合适的大小。例如,本发明的医疗装置通常含有其最小侧面维度(例如,宽度)小于 10mm(10000 μm) 的凹部,例如其范围为 10000 μm 至 1000 μm 至 100 μm 至 10 μm 至 1 μm 至 100nm 或更小。

[0085] 用于形成凹部(例如,孔隙、盲孔、沟槽等)的技术的实例包括其中形成含有凹部的材料的方法。这些包括模制技术,其中可提供具有多个突出的模具,当浇注目标底物之后,其在材料中产生凹部。这些技术还包括如基于泡沫的技术,其中形成有孔材料。有孔材料还可通过使用合适工艺(例如溶解、蚀刻等)从多组分材料去除一个组分来形成。用于形成凹部的技术还包括直接去除技术以及基于遮掩的去除技术,其中使用遮掩(masking)保护不应去除的材料。直接去除技术包括那些其中材料通过与固体工具接触来去除的(例如,微钻孔(microdrilling),微加工(micromachining)等)和那些无需固体工具去除材料的(例如,那些基于直接能量束如激光、电子和离子束的)。基于遮掩的技术包括那些其中遮掩材料和待加工的材料相接触的(例如,当使用已知平版印刷技术形成遮掩时)和其中遮掩材料并不接触待加工的材料而是置于用于挖掘的能量的导向源与待加工材料之间的技术(例如,其中形成孔(aperture)的不透明遮掩,以及半透明遮掩如灰度遮掩,其导致不同的束强度并因此不同的加工速率)。在未由上述遮掩保护的区域使用多种工艺包括物理工艺(例如热升华和/或蒸发待去除的材料)、化学工艺(例如化学分解和/或反应待去除的材料)或两者组合来去除材料。去除工艺的具体实例包括湿和干(等离子体)蚀刻技术,以及基于直接能量束如电子、离子和激光束的切除(ablation)技术。还在另一个实施方案中,凹部可通过将材料选择性生长于基底表面例如样式化的表面或遮掩表面来形成。

[0086] 现在将讨论多种用于形成有孔和预有孔无机层的方法。例如,在一些实施方案中,所述层可通过蒸汽沉积方法(vapor deposition method)来形成,包括物理蒸汽沉积(physical vapor deposition,PVD)技术。PVD 工艺为其中蒸发材料源(通常为固体材料),并将其转运至可以形成该材料的薄膜(即层)的结构。在本发明中,所述固体材料可为例如可生物崩解的无机材料,生物稳定性无机材料或可生物崩解的和生物稳定的无机材料的组合。

[0087] 通常使用 PVD 工艺沉积厚度范围为几纳米到数千纳米薄膜,尽管可以有更大的厚度。PVD 通常在真空下实施(即在低于环境大气压的压力下)。在许多实施方案中,与 PVD 技术相关的压力低至足以使得蒸汽源材料当移动至基底时和环境气体分子之间发生很少或无碰撞。因此,蒸汽的轨迹通常为直线(视线)轨迹。

[0088] 在某些实施方案中,选择 PVD 加工参数以形成有孔层。例如,如上所示,当使用视线工艺如基于 PVD 的工艺在其下的粗糙材料之上形成无机层时,其下材料的粗糙性可导致其下材料的不完全覆盖以及有孔无机层的产生。这示意性显示于图 10A-10B。图 10A 是包含基底 110 和粗糙治疗层 120 的医疗仪器 100 的图示,所述治疗层例如充当治疗剂基质的部分融合的聚合颗粒的层(例如,电喷雾的 SIBS/紫杉醇等)。如图 10B 所示,无机层 130(例如,铱层等)基于 PVD 的沉积导致治疗层 120 基本上但不完全地被覆盖,从而使得无机层 130 是有孔的。(另一方面,如果持续进行沉积足够长的时间,最终会形成平滑的无孔的厚无机层。)

[0089] 在其它实施方案中,选取 PVD 加工参数以形成预有孔层。例如,可将生物稳定的金属和可生物崩解的金属一同沉积从而使得形成具有不同的生物稳定的且可生物崩解的金

属相的层,其相形态使得在体内可生物崩解的金属相的生物崩解和去除后形成有孔层。

[0090] 一些根据本发明用于形成有孔 / 预有孔层的具体 PVD 方法包括蒸发、升华、溅射沉积 (sputter deposition) 和激光烧蚀沉积 (laser ablation deposition)。例如,在一些实施方案中,蒸发或升华至少一种源材料,而所得的蒸汽从源移至基底,导致基底上产生沉积层。用于这些工艺的源包括用电阻加热的源、加热的舟皿 (boat) 和加热的坩埚,以及其它。溅射沉积是另一种 PVD 工艺,其中通过用高能离子轰击表面 (通常称作“靶”) 使得表面原子或分子从表面物理性射出。用于溅射的离子可使用多种技术来产生,包括弧形成 (arc formation) (例如,二极管溅射)、横磁场 (例如,磁控管溅射) 以及从辉光放电提取 (例如,离子束溅射),以及其它。

[0091] 脉冲激光沉积 (PLD) 也是另一种 PVD 工艺,其类似于溅射沉积,只是蒸发的材料是通过将直接激光辐射 (如脉冲激光辐射) 而非高能离子导向靶材料而产生的。PLD 工艺的优点是可在室温 (room) 或室温附近将薄膜沉积至基底之上。因此,可在温度敏感性材料例如有机材料如聚合物和治疗剂之上形成膜。

[0092] 参见图 8 的示意性图示,在一个通常的 PLD 工艺中,将激光脉冲 810 通过窗口 850w 导向真空室 850,并撞击待沉积的靶材料 820。激光脉冲 810 蒸发靶材料 820,形成烟雾 830,其包含多种物质 (例如,中性、离子性、分子性等)。这些物质移向基底,在此情况下其为旋转的支架 800,并以薄膜的形式沉积于支架 800 之上。(若需要,支架 800 还可沿轴向往复运动以改进覆盖率) 靶包括由单一材料 (例如单一金属或金属氧化物) 形成的靶或从多种材料形成的靶 (例如,多种金属或多种金属氧化物)。例如,示于图 8 的靶 820 是包含两种材料即镁 820m 和铱 820i 的旋转靶。因此,沉积于旋转支架 800 之上的膜包含镁和铱。当植入受试者后去除镁时,如前所述形成有孔的铱层。

[0093] 作为如图 8 的装置的替代,可使用用于同时 Mg/Ir 沉积的双重束设置,其中第一束撞击 Mg 靶或 Mg-Ir 复合靶的 Mg 区,而第二束撞击 Ir 靶或复合靶的 Ir 区。这导致两种材料的同时沉积,其层厚度和组成取决于每个点的激光强度、到基底的距离、材料类型等。

[0094] 如上所示,在某些实施方案中,从无机颗粒形成有孔和预有孔无机层,所述无机颗粒可为例如可生物崩解的无机颗粒、生物稳定的无机颗粒或可生物崩解的和生物稳定的无机颗粒的组合。在一些实施方案中,至少一些颗粒具有与其下的医疗装置基底相同的组成。具体的实例包括铱、钽、钛、钴、铁、锌、金、包含上述两种或更多种的合金、不锈钢和镍钛合金 (nitinol)。

[0095] 根据本发明形成有孔 / 预有孔无机层的方法包括其中使无机纳米颗粒形成、加速并导向结构上表面,由此在结构上形成无机层的那些。例如,在一些实施方案中,所述纳米颗粒为带电荷的纳米颗粒,通过将其置于电场之下使其加速至结构表面。当需要时,可通过使用次级电场或磁场进一步影响所述纳米颗粒的轨迹。在一些实施方案中,所述纳米颗粒是磁性或铁磁性纳米颗粒,通过将其置于合适的磁场下,使其加速至结构表面。当需要时,可通过使用次级磁场进一步影响所述纳米颗粒的轨迹。

[0096] 不愿拘于理论,当纳米颗粒向表面加速时 (例如,在磁场、电场等中),通过赋予其足够的动能,可在接触 (landing) 时诱导融化。如上所示,有多种将纳米颗粒向结构加速的方法。例如,在其中使用电场加速带电荷的纳米颗粒的实施方案中,施加的低电压会形成小的电场,其使纳米颗粒以极小或无热作用接触基底。然而,施加的更高电压会导致更高的场

强度,如果其足够高,会导致动能转化为足以将所述纳米颗粒一同略微融化的量的热,在颗粒之间留下缺口。类似地,在其中使用磁场加速磁性或顺磁性纳米颗粒的实施方案中,低磁场强度仅会使纳米颗粒以极小或无热作用接触于表面上,而更高的磁场强度会导致动能转化为足以将所述纳米颗粒一同略微融化的量的热,在颗粒之间留下缺口。甚至更高的场强度(例如,磁场、电场等)会将单独的颗粒固结为无缺口的紧密(solid)材料。在一些实施方案中,可调节(tune)(例如,通过加速的程度)纳米颗粒对其下结构和/或彼此之间的粘附。而且,可形成坚硬而粘着或者柔软而易碎的层。

[0097] 当形成有孔无机层时,纳米颗粒的大小分布可对孔隙大小分布具有很大作用,其中较大的颗粒能够产生较大的孔隙,而孔隙大小还可通过调整场强度来进一步调节。持续的药物释放可通过在纳米孔层中产生均一的孔隙率来促进,其会取决于颗粒的起始大小以及取决于由场强度产生的融化作用。

[0098] 作为一个具体实例,用于沿上述的线进行纳米颗粒沉积的系统可从 Mantis Deposition Ltd., Thame, Oxfordshire, United Kingdom 获得,其出售能够从溅射靶生成纳米颗粒的高压磁控管溅射源,其可小至 30 个原子而大至直径超过 15nm。(类似于所述 Mantis 系统的系统可从 Oxford Applied Research, Witney, Oxon, UK 获得)。该系统在约 5×10^{-5} mbar 运作,尽管取决于具体的工艺和使用的系统以及其它因素,使用的准确操作压力会广泛变动。纳米颗粒的大小受几种参数的影响,包括所述纳米材料、磁控管表面与排出孔(exit aperture)之间的距离(例如,观察到较大距离产生较大纳米颗粒)、气体流(例如,观察到较高的气体流产生较小的纳米颗粒大小)和气体类型(例如,观察到氦气较氩气产生较小的颗粒)。对于具体设定,可使用置于磁控管室的排出孔之后的线性四极子装置来测量大小分布。所述四极子装置还可在线(in-line)使用以选择窄的纳米颗粒大小范围以供沉积。如所述 Mantis Deposition Ltd. 系统的系统可产生纳米颗粒,其大部分(大约 40%至 80%)具有一个电子的电荷。因此,可使用磁场或第二电场将类似重量的颗粒彼此分离(因为在给定场中,较轻的颗粒比相同电荷的较大颗粒以更大的角度反射)。例如,上述 Mantis Deposition Ltd. 系统能够以非常窄的质量分布产生带电荷的纳米颗粒流。而且,可以加速荷负电的颗粒至偏好正电的表面以使所述颗粒以升高的动能冲击表面。还可使用偏好正电的栅极加速所述颗粒,使得所述颗粒能够经过栅极中的孔并碰撞于表面。通过将偏电压(bias voltage)从低值变为高值,沉积的膜从有孔的、松散结合的纳米颗粒变为紧密的金属膜。由于融化单独纳米颗粒所需的能量的量与增加其下的结构的总体温度所需的能量相对较低这一事实,该工艺在室温或室温附近有效实施。当使用如所述 Mantis Deposition Ltd. 系统的系统时,已发现偏电压(其可例如从 10V 变动至 5000V)和颗粒大小(其可例如从 0.7nm 变动至 25nm)对药物释放具有显著作用,其中较高的电压和较小的颗粒大小产生具有减少的药物释放的涂层。

[0099] 如前所示,在一些 PVD 实施方案中,可需要改变结构(材料将沉积其上)相对于材料流的取向。例如,管状医疗装置如支架当其暴露于材料流时,可为轴向旋转的(且任选地,沿轴向往复运动)。

[0100] 实施例

[0101] 制备镍铁合金药物洗脱螺旋管(nitinol drug eluting spiral)以用于在股上动脉(superior femoral artery, SFA)中施用。具体而言,将 2130mm 长,0.30mm 镍铁合金线(S

型),Memory Metalle GmbH,Am Kesselhaus 5,D-79576 Weil am Rhein,Germany,定型为螺旋管性状(直径 4.5mm,螺距 2mm,在 475°C 的温度在 5 分钟期间进行)。

[0102] 在所述 Nitinol 表面形成电纺成的聚合物纳米纤维的纤维网络,之后用依维莫司涂层和最终的 TiO_x (氧化钛) 颗粒涂层覆盖所述纤维网络,在依维莫司涂覆的 PEI 纤维周围留下有孔的氧化钛膜。内部 PEI 纤维网络充当扩大表面以及作为维持氧化钛层完整的框架的作用。

[0103] 更具体而言,将来自 from Aldrich Co. (St. Louis, Mo.) 的聚醚酰亚胺和来自 Monsanto Company (St. Louis, Mo.) 的 Biopol™ 聚羟基丁酸酯-戊酸酯 (PHBV) 在氯仿中混合,使得相应溶液具有 23wt% PEI 和 21wt% PHBV。将该两种溶液混合为 75/25 的比例 (PEI/PHBV)。用 500g 重量将 Nitinol 螺旋管垂直延伸至或接近其初始的 2130mm 的全长,并将接地的电触点连接至延伸的线的每端。将具有注射器的喷嘴置于距 Nitinol 线 15cm,并连接于注射泵 (syringe pump) (type SP10Ii, World Precision Instruments, Liegnitzer Str. 15, D-10999 Berlin, Germany) 和高压电源 (Type CS2091, High Voltage Power Solutions, Inc., Dallas, Tex.)。在喷雾工艺过程中,所述 Nitinol 线以 5Hz 旋转,并以 12Hz 的周期运动沿轴移动,其幅度为向上 2mm 和向下 2.5mm。喷雾以下述设定实施:15kV, 0.05ml/分钟,每循环 6 分钟。将以该方式喷雾的线在 210°C 在氮环境热处理 90 分钟以分解 PHBV 组分,并留下由 Nitinol 线上有孔的 PEI 纤维构成的纤维筛网。在干燥工艺过程中将所述重量从线去除使得线能够回到其螺旋形状。

[0104] 在后面的步骤中,通过将按重量计 2% 依维莫司溶解于环己酮和丙酮的 50 : 50 混合物用依维莫司涂层覆盖该纤维 PEI 网络。将该溶液喷雾至覆盖 Nitinol 螺旋管的有孔 PEI 纤维上。在以 0.05mL/分钟(如上所述的相同注射泵)的喷雾工艺过程中,将 Nitinol 线以 5Hz 旋转,并以 50cm/分钟的速度向上移动以在植入之后获得约 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的依维莫司剂量覆盖的容器。

[0105] 为了用 TiO_x 纳米颗粒(其还可包含肝素)层覆盖整个装置,制备含有 0.01mol/L 四氯化钛和 0.1mol/L 盐酸的水溶液。将氯化钛(IV)在剧烈搅拌下添加至水溶液。将水溶液倾至微波反应器(Biotage Advancer, Biotage, Uppsala, Sweden)中,将 0.4-Mpa 氩气压力引入该系统,然后将该反应器在 500 瓦特功率水平暴露于微波 30 秒。将压力水平维持在 1.5 巴的最大值。制备肝素水溶液(200mg/10ml 水),并在所得的 TiO_x 水溶液冷却至室温之后在剧烈搅拌下以 1 : 1 比例添加至该 TiO_x 溶液。将经 Nitinol 支持的螺旋管在肝素 \ TiO_x 溶液中浸渍涂层 4 次,并在浸渍涂层步骤之间在 70°C 干燥 1 小时。

[0106] 尽管本文中具体说明并描述了多种实施方案中,应理解的是上述教导涵盖了本发明的修饰和变化,且所述修饰和变化也包含于所附的权利要求的范围之内,而不偏离本发明的精神和意欲保护的范围。

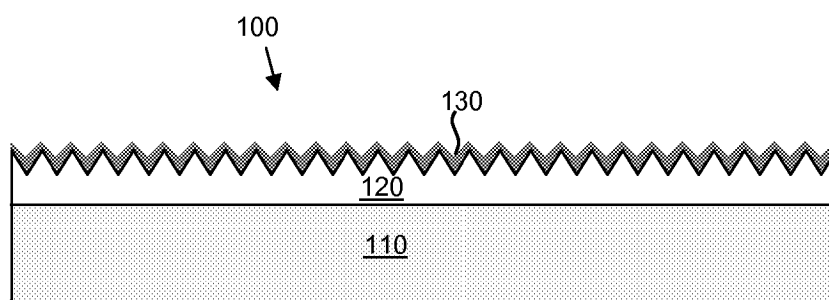


图 1

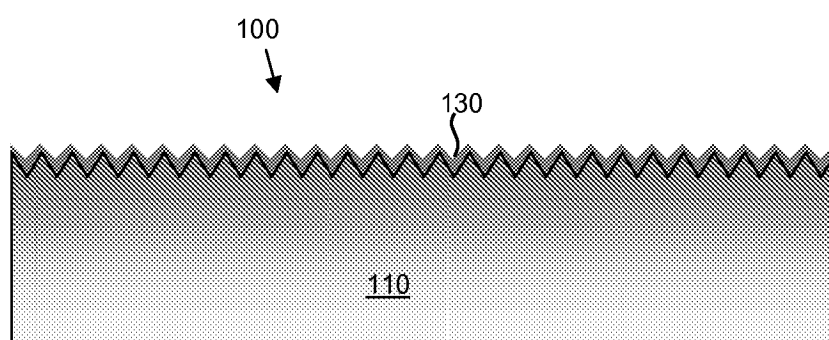


图 2

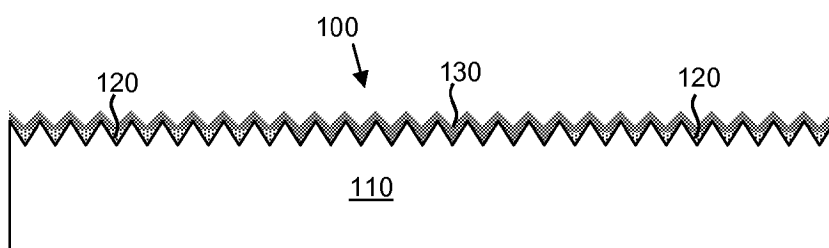


图 3

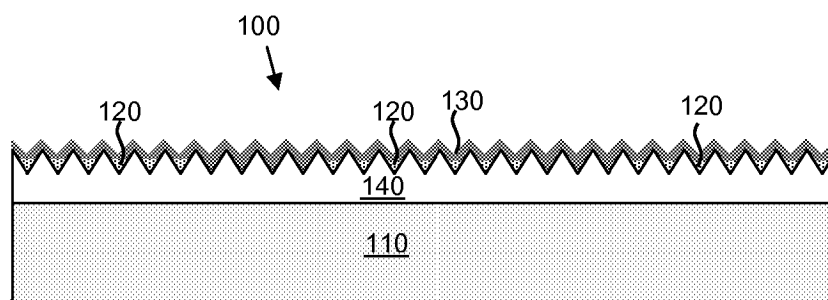


图 4

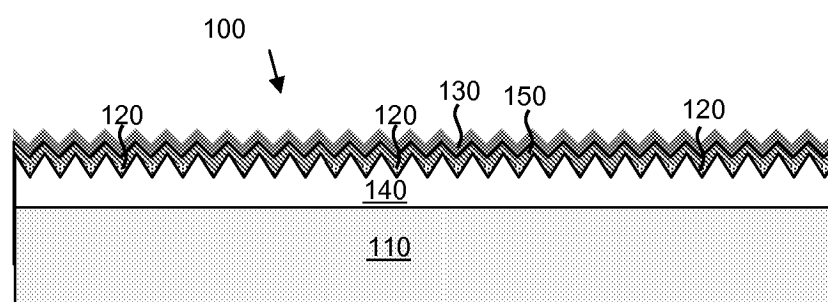


图 5

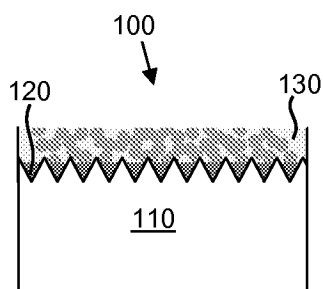


图 6A

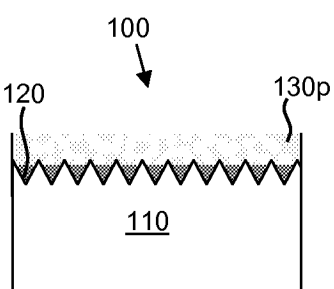


图 6B

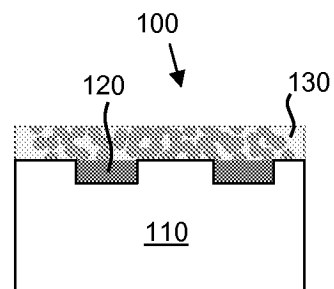


图 7A

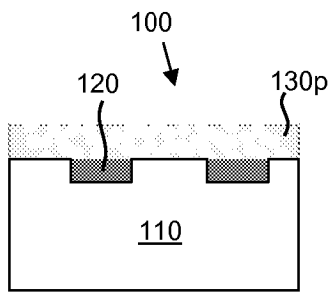


图 7B

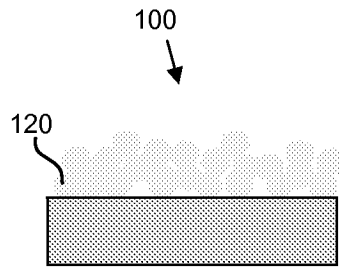


图 10A

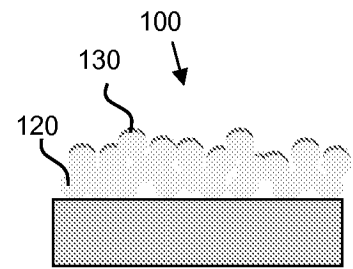


图 10B

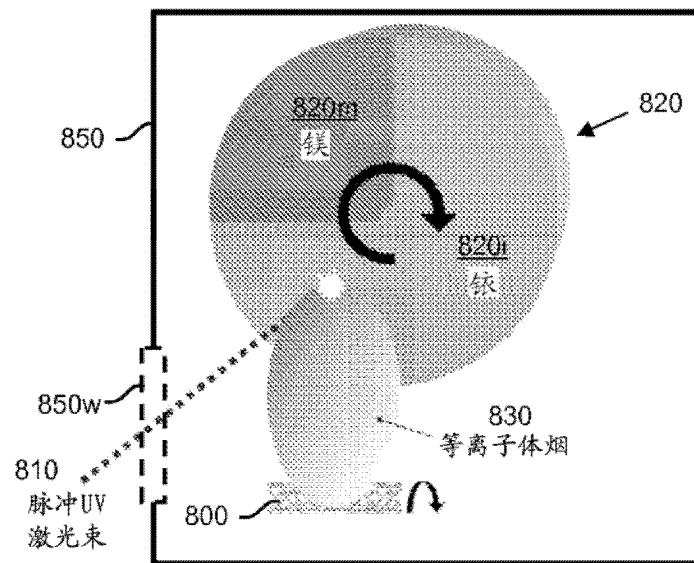


图 8

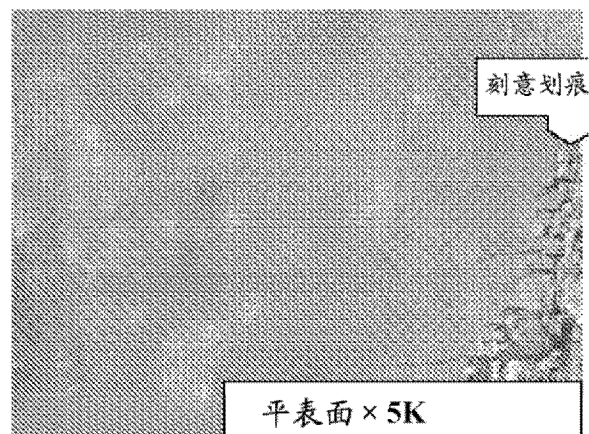


图 9A

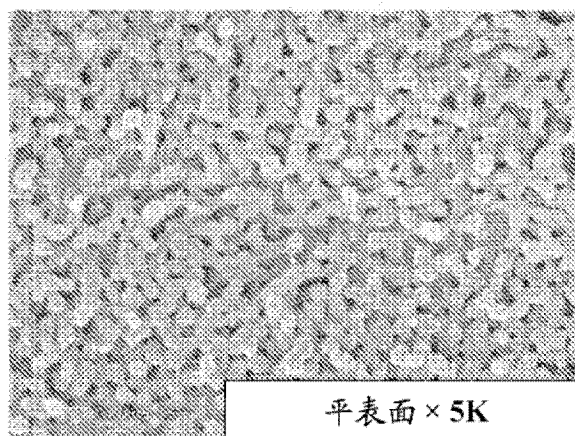


图 9B

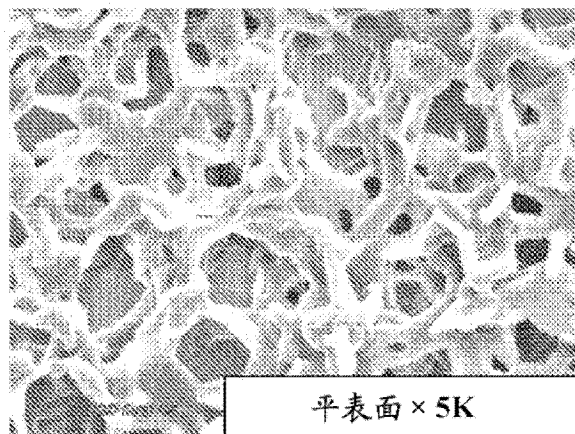


图 9C