



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102083397 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 25

(21) 申请号 200980122691. X

0022-0027 段, 附图 1.

(22) 申请日 2009. 04. 17

WO 2007/127363 A2, 2007. 11. 08, 说明书第

0022-0027、0063、0099 段, 附图 1.

(30) 优先权数据

US 5243023 A, 1993. 09. 07, 全文.

61/045, 928 2008. 04. 17 US

61/104, 669 2008. 10. 10 US

审查员 谢春苓

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 12. 16

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2009/041045 2009. 04. 17

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/146209 EN 2009. 12. 03

(73) 专利权人 米歇尔技术公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 J·B·麦克莱因 D·泰勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 关立新 刘健

(51) Int. Cl.

A61F 13/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2003/0204238 A1, 2003. 10. 30, 说明书第

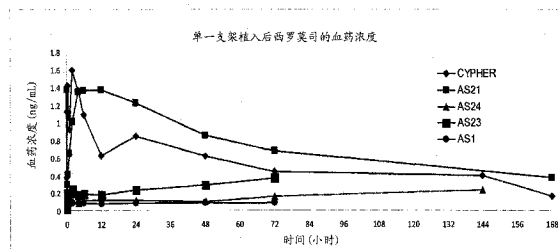
权利要求书2页 说明书69页 附图22页

(54) 发明名称

具有生物可吸收层的支架

(57) 摘要

本发明提供一种装置, 包括 : a. 支架 ; b. 在所述支架框架上形成所述装置的复数层 ; 其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂 ; 其中至少部分活性剂是结晶形式。



1. 一种具有生物可吸收层的装置,包括:

a. 支架;

b. 在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中所述复数层的至少两层包括生物可吸收性聚合物和所述复数层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式;

其中所述复数层包括包含第一种生物可吸收性聚合物的第一聚合物层和包含第二种生物可吸收性聚合物的第二聚合物层,其中所述包含所述药剂的至少一层位于所述第一聚合物层和所述第二聚合物层之间,且

其中所述第二聚合物层具有至少一个与所述药剂层中所述药剂的至少一个颗粒接触的点,且所述第二聚合物层具有至少一个与所述第一聚合物层接触的点。

2. 权利要求 1 的具有生物可吸收层的装置,其中所述第一种和第二种生物可吸收性聚合物是相同的聚合物。

3. 权利要求 1 的具有生物可吸收层的装置,其中所述第一种和第二种生物可吸收性聚合物是不同的。

4. 权利要求 1 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架具有支架纵轴;和所述第二聚合物层具有沿着所述支架纵向的第二聚合物层部分,其中所述第二聚合物层部分不接触所述药剂的颗粒。

5. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述装置具有至少一层由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层,且所述三维物理空间不含有聚合物。

6. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架包括至少一个具有沿着所述支架纵轴的支柱长度的支柱,其中所述第二聚合物层部分基本上沿着所述支柱的长度延伸。

7. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二聚合物层部分基本上沿着所述的支架长度延伸。

8. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二聚合物层部分基本上沿着至少两个支柱的基本支柱长度延伸。

9. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二聚合物层部分基本上沿着至少三个支柱的基本支柱长度延伸。

10. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二聚合物层部分基本上沿着至少四个支柱的基本支柱长度延伸。

11. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二聚合物层部分基本上沿着所有所述至少五个支柱的基本支柱长度延伸。

12. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二聚合物层部分沿着至少 50% 的所述支架长度延伸。

13. 权利要求 4 的具有生物可吸收层的装置,其中所述支架具有沿着所述支架纵轴的

支架长度,且所述第二聚合物层部分沿着至少 75%的所述支架长度延伸。

具有生物可吸收层的支架

[0001] 交叉参照

[0002] 本申请要求 2008 年 4 月 17 日提交的美国临时申请号 61/045,928、和 2008 年 10 月 10 日提交的美国临时申请号 61/104,669 的利益。在此将这些申请的内容全部引入作为参考。

[0003] 本申请涉及 2007 年 4 月 17 日提交的美国临时申请号 60/912,408、2007 年 4 月 17 日提交的美国临时申请号 60/912,394、2007 年 10 月 19 日提交的美国临时申请号 60/981,445、和 2009 年 4 月 17 日提交的美国临时申请名称为具有生物可吸收层的支架,代理人文案号 (Attorney Docket) No. 32695-704-108。在此将这些申请的内容全部引入作为参考。

[0004] 发明背景

[0005] 药物洗脱支架是用来处理裸支架的缺点,即治疗再狭窄并促进经 PCI/ 支架术开放堵塞后的血管愈合。目前一些药物洗脱支架随着时间的过去可在脉管内具有物理、化学和治疗的遗迹。其他的支架虽然可具有较少的遗迹,但对厚度、展开灵活性、进入难于处理的伤口、和血管壁侵入极小化均不是最佳化的。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及形成支架的方法,包括在基材上的粉末形式的生物可吸收性聚合物和药剂或生物制剂。

[0008] 期望地,药物洗脱支架在预定时期后在脉管中具有最低的物理、化学和治疗遗迹。这段时期是基于在通过 PCI/ 支架术打开阻塞后该脉管的有效愈合(目前主流临床医师认为是 6-18 个月)。

[0009] 期望地,为了 (a) 展开的灵活性, (b) 进入小脉管, (c) 最少化侵入管壁和血液,药物洗脱支架也具有极小的横截面厚度。

[0010] 本文提供一种装置,包括支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂;其中至少部分活性剂是结晶形式。

[0011] 本文提供一种装置,包括支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式。

[0012] 在一些实施方案中,该装置具有至少一层由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层,且所述三维物理空间不含有聚合物。在一些实施方案中,在所述三维物理空间所确定的所述至少一层药剂层中的至少一些晶体颗粒与聚合物层中存在的聚合物颗粒相接触,所述聚合物层邻近于由所述不含有聚合物的三维空间所确定的所述至少一层药剂层。

[0013] 在一些实施方案中,所述复数层包括包含第一种生物可吸收性聚合物的第一聚合物层和包含第二种生物可吸收性聚合物的第二聚合物层,其中所述包含所述药剂的至少一层位于所述第一聚合物层和所述第二聚合物层之间。在一些实施方案中,第一种和第二种

生物可吸收性聚合物是相同的聚合物。在一些实施方案中,第一种和第二种生物可吸收性聚合物是不同的。在一些实施方案中,第二聚合物层具有至少一个与所述药剂层中所述药剂的至少一个颗粒接触的点,且所述第二聚合物层具有至少一个与所述第一聚合物层接触的点。

[0014] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴;和所述第二聚合物层具有沿着所述支架纵向的第二聚合物层部分,其中所述第二层部分不接触所述药剂的颗粒。在一些实施方案中,该装置具有至少一层由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层,且所述三维物理空间不含有聚合物。

[0015] 在一些实施方案中,该支架包括至少一个具有沿着所述支架纵轴的支柱长度的支柱,其中所述第二层部分基本上沿着所述支柱的长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分基本上沿着所述的支架长度延伸。

[0016] 在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着至少两个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着至少三个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着至少四个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着所有所述至少五个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分基本上沿着所述的支架长度延伸。

[0017] 在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 50% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 75% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 85% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 90% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 99% 的所述支架长度延伸。

[0018] 在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度且所述第二聚合物层部分具有厚度约 0.01% 至约 10% 的所述层压涂层的总厚度。在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度且所述水平线的第二聚合物层部分具有厚度约 1% 至约 5% 的所述层压涂层的总厚度。在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度约 5 μm 至约 50 μm 且所述水平线的第二聚合物层部分具有厚度约 0.001 μm 至约 5 μm 。在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度约 10 μm 至约 20 μm 且所述第二聚合物层部分具有厚度约 0.01 μm 至约 5 μm 。

[0019] 在一些实施方案中,层压涂层为按体积计至少 25% 的药剂。在一些实施方案中,层压涂层为按体积计至少 35% 的药剂。在一些实施方案中,层压涂层为按体积计约 50% 的药剂。

[0020] 在一些实施方案中,至少部分药剂存在于由所述聚合物形成的一个或多个相位所分开的相位中。

[0021] 在一些实施方案中,药剂为至少 50% 的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少

75%的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 90%的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 95%的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 99%的晶体。

[0022] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵向长度和涂层具有沿着所述支架纵向长度的涂层外表面,其中所述涂层包括在所述涂层外表面下的涂层中存在晶体形式的药剂。在一些实施方案中,该支架具有支架纵向长度和涂层具有沿着所述支架纵向长度的涂层外表面,其中所述涂层包括在所述涂层外表面下的一直到至少 $1\ \mu\text{m}$ 涂层中存在的晶体形式的药剂。在一些实施方案中,该支架具有支架纵向长度和涂层具有沿着所述支架纵向长度的涂层外表面,其中所述涂层包括在所述涂层外表面下的一直到至少 $5\ \mu\text{m}$ 涂层中存在的晶体形式的药剂。

[0023] 在一些实施方案中,该涂层显示 X 射线光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,涂层显示拉曼光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,该涂层显示差示扫描量热法 (DSC) 曲线,展示存在晶体形式的所述药剂。权利要求 36-38 的装置,其中所述涂层显示广角 X 射线散射 (WAXS) 光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,该涂层显示广角辐射散射光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,该涂层显示红外线 (IR) 光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。

[0024] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与基本上沿着所述支架长度的支架共形 (conformal)。

[0025] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 75% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 85% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 90% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 95% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 99% 的所述支架长度的支架共形。

[0026] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 50% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 75% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 90% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 99% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中电子显微镜学检查该装置显示所述涂层与沿着至少 90% 的所述支架长度所述支架共形。

[0027] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有基本上沿着所述支架长度的基本均匀的厚度。

[0028] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有沿着至少 75% 的所述支架长度的基本均匀的厚度。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有沿着至少 95% 的所述支架长度的基本均匀的厚度。

[0029] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有由沿着所述支架纵轴多个点测量的涂层厚度值计算平均值所确定的平均厚度;其中沿着支架纵轴任何点测量的涂层厚度为约 75%至约 125%的所述平均厚度。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有由沿着所述支架纵轴多个点测量的涂层厚度值计算平均值所确定的平均厚度;其中沿着支架纵轴任何点测量的涂层厚度为约 95%至约 105%的所述平均厚度。

[0030] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中第一层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二层包括药剂、第三层包括第二种生物可吸收性聚合物、第四层包括药剂、和第五层包括第三种生物可吸收性聚合物,其中药剂选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐,且其中至少部分药剂是结晶形式。

[0031] 在一些实施方案中,所述第一种生物可吸收性聚合物、所述第二种生物可吸收性聚合物和所述第三种生物可吸收性聚合物中的至少两种是相同的聚合物。在一些实施方案中,第一种生物可吸收性聚合物、第二种生物可吸收性聚合物和第三种生物可吸收性聚合物是相同的聚合物。在一些实施方案中,所述第一种生物可吸收性聚合物、所述第二种生物可吸收性聚合物和所述第三种生物可吸收性聚合物中的至少两种是不同的聚合物。在一些实施方案中,第一种生物可吸收性聚合物、所述第二种生物可吸收性聚合物和所述第三种生物可吸收性聚合物是不同的聚合物。

[0032] 在一些实施方案中,第三层具有至少一个与所述第二层中所述药剂颗粒接触的点;和所述第三层具有至少一个与所述第一层接触的点。

[0033] 在一些实施方案中,第一种聚合物、第二种聚合物、和第三种聚合物中的至少两种是相同的聚合物,和其中所述相同的聚合物包括 PLGA 共聚物。在一些实施方案中,第三种聚合物的体外溶出度高于第一种聚合物的体外溶出度。在一些实施方案中,第三种聚合物为约 40 : 60 至约 60 : 40 比率的 PLGA 共聚物,和第一种聚合物为约 70 : 30 至约 90 : 10 比率的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中,第三种聚合物为分子量约 10kD 的 PLGA 共聚物,和第二种聚合物为分子量约 19kD 的 PLGA 共聚物。

[0034] 在一些实施方案中,测量所述聚合物的体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置,并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。在一些实施方案中,测量所述聚合物的体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置,并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。

[0035] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的涂层,所述涂层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二种生物可吸收性聚合物;和选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式,和其中第一种聚合物的体外溶出度高于第二种聚合物的体外溶出度。

[0036] 在一些实施方案中,第一种聚合物为约 40 : 60 至约 60 : 40 比率的 PLGA 共聚物,和第二种聚合物为约 70 : 30 至约 90 : 10 比率的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中,第一种聚合物为分子量约 10kD 的 PLGA 共聚物,和第二种聚合物为分子量约 19kD 的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中,测量所述聚合物的体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置,并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。

[0037] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中所

述层的至少一层包括第一种生物可吸收性聚合物,所述层的至少一层包括第二种生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂;其中至少部分活性剂是结晶形式,和其中第一种聚合物的体外溶出度高于第二种聚合物的体外溶出度。

[0038] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中所述层的至少一层包括第一种生物可吸收性聚合物,所述层的至少一层包括第二种生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式,和其中第一种聚合物的体外溶出度高于第二种聚合物的体外溶出度。

[0039] 在一些实施方案中,第一种聚合物为约 40 : 60 至约 60 : 40 比率的 PLGA 共聚物,和第二种聚合物为约 70 : 30 至约 90 : 10 比率的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中,第一种聚合物为分子量约 10kD 的 PLGA 共聚物,和第二种聚合物为分子量约 19kD 的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中,测量体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置,并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。

[0040] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,所述层的至少一层包括第一种活性剂和所述层的至少一层包括第二种活性剂;其中至少部分第一种和 / 或第二种活性剂是结晶形式。

[0041] 在一些实施方案中,生物可吸收性聚合物选自 PLGA、PGA 聚(乙交酯)、LPLA 聚(1-丙交酯)、DLPLA 聚(dl-丙交酯)、PCL 聚(ϵ -己内酯)PDO、聚(二氧戊环)PGA-TMC、85/15DLPLG p(dl-丙交酯-共-乙交酯)、75/25 DLPL、65/35 DLPLG、50/50 DLPLG、TMC 聚(碳酸三甲酯)、p(CPP:SA) 聚(1,3-双-对-(羧基苯氧基)丙烷-共-癸二酸)。在一些实施方案中,聚合物包括两种或更多种聚合物的紧密混合物。

[0042] 在一些实施方案中,第一种和第二种活性剂独立地选自药剂和活性生物制剂。

[0043] 在一些实施方案中,该支架是不锈钢材料形成的。在一些实施方案中,该支架是包括钴铬合金材料形成的。在一些实施方案中,该支架由包括以下重量百分比的材料形成:约 0.05 至约 0.15C、约 1.00 至约 2.00Mn、约 0.04Si、约 0.03P、约 0.3S、约 19.0 至约 21.0Cr、约 9.0 至约 11.0Ni、约 14.0 至约 16.00W、约 3.0Fe、和 Bal. Co。在一些实施方案中,该支架由包括至多以下重量百分比的材料形成:约 0.025C、约 0.15Mn、约 0.15Si、约 0.015P、约 0.01S、约 19.0 至约 21.0Cr、约 33 至约 37Ni、约 9.0 至约 10.5Mo、约 1.0Fe、约 1.0Ti、和 Bal. Co。在一些实施方案中,该支架是由包括 L605 合金材料形成的。

[0044] 在一些实施方案中,该支架具有厚度为约 50% 至约 90% 的所述装置的总厚度。在一些实施方案中,该装置具有厚度为约 20 μ m 至约 500 μ m。在一些实施方案中,该装置具有厚度为约 90 μ m 或更小。在一些实施方案中,层压涂层具有厚度为约 5 μ m 至约 50 μ m。在一些实施方案中,层压涂层具有厚度为约 10 μ m 至约 20 μ m。在一些实施方案中,该支架具有厚度为约 50 μ m 至约 80 μ m。

[0045] 本文提供一种装置,包括:支架,其中该支架由包括以下重量百分比的材料形成:0.05-0.15C、1.00-2.00Mn、0.040Si、0.030P、0.3S、19.00-21.00Cr、9.00-11.00Ni、14.00-16.00W、3.00Fe、和 Bal. Co;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中第一层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二层包括药剂、第三层包括第二种生物可吸收性聚合物、第四层包括药剂、和第五层包括第三种生物可吸收性聚合物,其中药剂选自雷帕霉素、其前

药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐,其中至少部分药剂是结晶形式,和其中所述第一种聚合物、第二种聚合物和第三种聚合物中的至少一种包括 PLGA 共聚物。

[0046] 在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约 $0.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 $20 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约 $8 \mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 $12 \mu\text{g}/\text{mm}$ 。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约 $5 \mu\text{g}$ 至约 $500 \mu\text{g}$ 。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约 $100 \mu\text{g}$ 至约 $160 \mu\text{g}$ 。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约 $100 \mu\text{g}$ 至约 $160 \mu\text{g}$ 。

[0047] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法;所述方法包括:(a) 提供支架;(b) 在所述支架上形成复数层以在所述支架上形成所述层压涂层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂;其中至少部分活性剂是结晶形式。

[0048] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法;所述方法包括:(a) 提供支架;(b) 形成复数层以在所述支架上形成所述层压涂层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式。

[0049] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法;所述方法包括:(a) 提供支架;(b) 形成复数层以在所述支架上形成所述层压涂层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式,其中所述方法包括形成至少一个由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层,且所述三维物理空间不含有聚合物。

[0050] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法;所述方法包括:(a) 提供支架;(b) 通过第一孔排出干粉末形式的至少一种药剂和/或至少一种活性生物制剂;(c) 形成包含至少一种超临界流体溶剂和至少一种聚合物的超临界或接近超临界的流体溶液,并通过第二孔在足以形成聚合物固体颗粒的条件下排出所述超临界或接近超临界的流体溶液;(d) 将聚合物与药剂和/或活性生物制剂颗粒沉积在所述基材上,其中在基材与聚合物及药剂和/或活性生物制剂颗粒之间保持电势,从而形成所述涂层;和(e) 在基本上不会改变所述药剂形态和/或所述生物制剂活性的条件下烧结所述聚合物。

[0051] 在一些实施方案中,步骤(b) 包括排出选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中至少部分药剂是结晶形式。在一些实施方案中,步骤(c) 包括形成生物可吸收性聚合物的固体颗粒。

[0052] 在一些实施方案中,步骤(e) 包括形成具有沿着所述装置水平轴的长度的聚合物层,其中所述聚合物层具有沿着所述长度的层部分,其中所述层部分不含有药剂。

[0053] 在一些实施方案中,步骤(e) 包括用致密流体接触所述聚合物。在一些实施方案中,步骤(e) 包括在温度约 5°C ~ 150°C 和压力约 10psi (磅/平方英寸) 至约 500psi 下用致密流体接触所述聚合物一段时间。在一些实施方案中,步骤(e) 包括在温度约 25°C ~ 95°C 和压力约 25psi 至约 100psi 下用致密流体接触所述聚合物一段时间。在一些实施方案中,步骤(e) 包括在温度约 50°C ~ 85°C 和压力约 35psi 至约 65psi 下用致密流体接触所述聚合物一段时间。

[0054] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法；所述方法包括：(a) 提供支架；(b) 形成包含至少一种超临界流体溶剂和第一种聚合物的超临界或接近超临界的流体溶液，在足以形成所述第一种聚合物固体颗粒的条件下排出所述超临界或接近超临界的流体溶液，将所述第一种聚合物颗粒沉积在所述支架上，其中在该支架和第一种聚合物之间保持电势，和烧结所述第一种聚合物；(c) 以干粉末形式将药剂颗粒沉积在所述支架上，其中在该支架和所述药剂颗粒之间保持电势；和 (d) 形成包含至少一种超临界流体溶剂和第二种聚合物的超临界或接近超临界的流体溶液，并在足以形成所述第二种聚合物固体颗粒的条件下排出所述超临界或接近超临界的流体溶液，其中在该支架和第二种聚合物之间保持电势，和烧结所述第二种聚合物。

[0055] 在一些实施方案中，步骤 (c) 和步骤 (d) 重复至少一次。在一些实施方案中，步骤 (c) 和步骤 (d) 重复 2 ~ 20 次。

[0056] 在一些实施方案中，药剂选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐；其中至少部分药剂是结晶形式。在一些实施方案中，第一种和第二种聚合物是生物可吸收的。

[0057] 在一些实施方案中，步骤 (d) 包括形成具有沿着所述装置的水平轴长度的聚合物层，其中所述聚合物层具有沿着所述长度的层部分，其中所述层部分不含有药剂。

[0058] 在一些实施方案中，烧结所述第一种和 / 或烧结所述第二种聚合物，包括用致密流体接触所述第一种和 / 或第二种聚合物。

[0059] 在一些实施方案中，接触步骤进行约 1 分钟至约 60 分钟的时期。在一些实施方案中，接触步骤进行约 10 分钟至约 30 分钟的时期。

[0060] 在一些实施方案中，在所述聚合物颗粒和或药剂颗粒与所述支架之间保持所述电势，包括保持电压为约 5 千伏 (kv) 至约 100 千伏。在一些实施方案中，在所述聚合物颗粒和或药剂颗粒与所述支架之间保持所述电势，包括保持电压为约 20 千伏至约 30 千伏。

[0061] 本文提供一种由包括如本文所述方法所制备的装置。

[0062] 本文提供一种治疗受试者的方法，包括在所述受试者体腔内递送如本文所述的装置。

[0063] 本文提供一种治疗受试者的方法，包括在所述受试者体内递送装置，所述装置包括：支架，其中该支架由包括以下重量百分比的材料形成：0.05-0.15C、1.00-2.00Mn、0.040Si、0.030P、0.3S、19.00-21.00Cr、9.00-11.00Ni、14.00-16.00W、3.00Fe、和 Ba1. Co；和在所述支架上形成层压涂层的复数层；其中第一层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二层包括药剂、第三层包括第二种生物可吸收性聚合物、第四层包括药剂、和第五层包括第三种生物可吸收性聚合物，其中药剂选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐，其中至少部分药剂是结晶形式，和其中所述第一种聚合物、第二种聚合物和第三种聚合物中的至少一种包括 PLGA 共聚物。

[0064] 在一些实施方案中，该装置具有药剂含量为约 0.5 μ g/mm 至约 20 μ g/mm。在一些实施方案中，该装置具有药剂含量为约 8 μ g/mm 至约 12 μ g/mm。在一些实施方案中，该装置具有药剂含量为约 100 μ g 至约 160 μ g。在一些实施方案中，该装置具有药剂含量为约 120 μ g 至约 150 μ g。

[0065] 在一些实施方案中，该装置具有初始药剂剂量，且通过所述装置递送至所述受试者

血管壁组织的药剂量高于通过具有与所述装置初始药剂含量相同的初始药剂含量的常规药物洗脱支架所递送的药剂量。在一些实施方案中,通过所述装置递送至所述受试者血管壁组织的药剂量至少大于通过所述常规药物洗脱支架递送至所述受试者血管壁组织的药剂量的 25% 以上。在一些实施方案中,该方法包括治疗所述受试者的血管再狭窄。在一些实施方案中,受试者选自猪、兔子和人类。

[0066] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 5% 至约 25% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;15% 至约 45% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;约 25% 至约 60% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;约 35% 至约 70% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;和约 40% 至约 100% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0067] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 7% 至约 15% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;25% 至约 35% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;约 35% 至约 55% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;约 45% 至约 60% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;和约 50% 至约 70% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0068] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示至少 5% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;至少 15% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;至少 25% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;至少 30% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;至少 40% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0069] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 10% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;约 30% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;约 45% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;约 50% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;约 60% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0070] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 10% 至约 75% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后第 1 周洗脱,约 25% 至约 85% 的药剂在第 2 周洗脱,和约 50% 至约 100% 的药剂在第 10 周洗脱。

[0071] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一

层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供图 5 所示的体外药剂洗脱曲线。

[0072] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括:(i) 用包含按体积计 5%乙醇的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C;(ii) 在(i)的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质;(iii) 在指定的时间点除去洗脱介质;和(iv) 测定除去的洗脱介质以确定药剂的含量。

[0073] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括:(i) 用包含按体积计 5%乙醇的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C;(ii) 在(i)的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质;(iii) 在指定的时间点从洗脱介质中除去所述装置;和(iv) 测定洗脱介质以确定药剂的含量。

[0074] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线在没有搅拌下确定。

[0075] 在一些实施方案中,所述程序进一步包括:(v) 通过比较该装置在接触步骤前和后的重量确定聚合物的重量损失,和调节如步骤(iv)中确定的洗脱至洗脱介质中的药剂。在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤(v)显示至少 50%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤(v)显示至少 75%的聚合物释放到介质中。

[0076] 在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤(v)显示至少 85%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 50%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 75%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 85%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 95%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示高达 100%的聚合物释放到介质中。

[0077] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 1%至约 35%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 小时洗脱;5%至约 45%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 小时洗脱;约 30%至约 70%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 天被洗脱;约 40%至约 80%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 天被洗脱;约 50%至约 90%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 10 天被洗脱;约 55%至约 95%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 15 天被洗脱;和约 60%至约 100%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 20 天被洗脱。

[0078] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 5%至约 25%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 小时洗脱;5%至约 35%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 小时洗脱;约 30%至约 65%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 天被洗脱;约 45%至约 70%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 天被洗脱;约 55%至约 85%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 10 天被洗脱;约 65%至约 85%的药剂在该装置用

洗脱介质接触后 15 天被洗脱 ;和约 75% 至约 100% 的药剂在该装置用洗脱介质接触后 20 天被洗脱。

[0079] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和在所述支架上的复数层 ;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂 ;其中所述装置提供图 9 中所示的体外药剂洗脱曲线。

[0080] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括 :(i) 用包含乙醇和磷酸缓冲盐溶液的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37℃ ;(ii) 在 (i) 的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质 ;(iii) 在指定的时间点除去洗脱介质 ;和 (iv) 测定除去的洗脱介质以确定药剂的含量。

[0081] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括 :(i) 用包含乙醇和磷酸缓冲盐溶液的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37℃ ;(ii) 在 (i) 的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质 ;(iii) 在指定的时间点从洗脱介质中除去所述装置 ;和 (iv) 测定洗脱介质以确定药剂的含量。

[0082] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线在没有搅拌下确定。

[0083] 在一些实施方案中,所述程序进一步包括 :(v) 通过比较该装置在接触步骤前和后的重量确定聚合物的重量损失,和调节如步骤 iv 中确定的洗脱至洗脱介质中的药剂剂量。权利要求 160 的装置,其中在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤 v 显示至少 50% 的聚合物释放到介质中。

[0084] 在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤 (v) 显示至少 75% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤 (v) 显示至少 85% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 50% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 75% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 85% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 95% 的聚合物释放到介质中。

[0085] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与聚合物的涂层,其中涂层具有初始药剂剂量 ;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,药剂在受试者的血管壁组织中的递送如下 :在该装置递送至受试者体内后一周,约 0.1% 至约 35% 的初始药剂剂量递送到受试者的血管壁组织中 ;和在该装置递送至受试者体内后两周,约 0.5% 至约 50% 的初始药剂剂量递送到受试者的血管壁组织中。

[0086] 在一些实施方案中,通过在所述受试者的血管壁组织中加入单独存在的药剂和与所述聚合物一起递送的药剂,得到递送至受试者的腔内的量。在一些实施方案中,受试者是人。

[0087] 在一些实施方案中,受试者是猪,并如下确定在受试者的血管壁组织中递送的药剂剂量 :在猪的血管腔内递送该装置 ;在该装置递送至猪的血管腔内后的预定时期对猪施无痛致死术并移出装置 ;测量血管壁组织中递送的药剂剂量。

[0088] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有约 $1\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约

15 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 的初始药剂含量 ;其中所述装置提供受试者血管壁组织中随时间递送的药剂含量的曲线下面积 (AUC) 如下 :当从该装置递送至受试者体内之时~该装置递送至受试者体内后一天计算 AUC 时,约 0.05 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天至约 1 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天 ;当从该装置递送至受试者体内第一周后开始~该装置递送至受试者体内后第二周计算 AUC 时,约 5 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天至约 10 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天 ;当从该装置递送至受试者体内第二周后开始~该装置递送至受试者体内后第四周计算 AUC 时,约 10 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天至约 20 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天 ;和 AUC 最后约 40 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天至约 60 ($\mu\text{g}/\text{mm}$)* 天。

[0089] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量 ;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后 90 天或以上,约 75% 的聚合物从该装置中释放。

[0090] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量 ;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后约 90 天,约 85% 的聚合物从该装置中释放。

[0091] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量 ;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后约 90 天,至少约 75% 的聚合物从该装置中释放。

[0092] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量 ;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后约 90 天,约 100% 的聚合物从该装置中释放。

[0093] 在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是猪,并如下确定聚合物从该装置中释放的量 :在猪的血管腔内递送该装置 ;在该装置递送至猪的血管腔内后的预定时期对猪施无痛致死术并移出装置 ;和测量聚合物从该装置中释放的量。

[0094] 在一些实施方案中,测量聚合物从该装置中释放的量包括 LC/MS/MS 测量。在一些实施方案中,测量从该装置中释放的量包括重量损失测量。在一些实施方案中,重量损失测量包括测量聚合物在该装置中剩余的量,并从该装置递送至猪血管腔内之前该装置中存在的初始量减去所述剩余量。

[0095] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和在所述支架上的复数层 ;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂,其中该装置具有初始药剂含量约 1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 15 $\mu\text{g}/\text{mm}$;其中当所述装置递送至受试者体腔内时,所述装置提供从所述装置递送至受试者体腔内 60 分钟内的血药浓度,其为类似条件下由常规药物洗脱支架递送至受试者所提供的约 1% 至约 50% 的血药浓度。

[0096] 本文提供一种装置,包括 :支架 ;和在所述支架上的复数层 ;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂,其中该装置具有初始药剂含量约 1 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 15 $\mu\text{g}/\text{mm}$;

其中当所述装置递送至受试者体腔内时,所述装置提供从所述装置递送至受试者体腔内 60 分钟内的血药浓度,其为类似条件下由常规药物洗脱支架递送至受试者所提供的约 11% 至约 20% 的血药浓度。

[0097] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的涂层;其中所述涂层包括生物可吸收性聚合物和选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂,其中该装置具有初始药剂含量约 $1\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{mm}$;其中当所述装置递送至受试者体腔内时,所述装置提供第一个 72 小时内从所述装置递送至受试者体腔内的大约相同的血药浓度。

[0098] 在一些实施方案中,第一个 72 小时期间从所述装置递送至受试者体腔内的血药浓度保持在 75%~125% 的从所述装置递送至受试者体腔内遍及第一个 72 小时内所计算的平均血药浓度。在一些实施方案中,平均血药浓度为约 $0.05\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $0.5\text{ng}/\text{mL}$ 。在一些实施方案中,在该装置递送至受试者体腔后 72 小时期间,该装置提供血药浓度的 AUC 为约 $2(\text{ng}/\text{mL})^* \text{小时}$ 至约 $20(\text{ng}/\text{mL})^* \text{小时}$ 。

[0099] 在一些实施方案中,在该装置递送至受试者体腔后 72 小时期间,该装置提供血药浓度的 AUC 为约 $4(\text{ng}/\text{mL})^* \text{小时}$ 至约 $10(\text{ng}/\text{mL})^* \text{小时}$ 。在一些实施方案中,至少部分药剂是结晶形式。在一些实施方案中,与常规药物洗脱支架相比,以减少的量提供药剂。在一些实施方案中,所述层的至少一层包括 PLGA 生物可吸收性聚合物。

[0100] 在一些实施方案中,在所述装置中的药剂具有至少 12 个月的货架稳定性。

[0101] 在一些实施方案中,该装置提供与一级动力学相当的体外药剂洗脱曲线。

[0102] 在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度至少两倍于常规支架所提供的组织浓度。在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度与常规支架所提供的组织浓度相比至少大于 5 倍。在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度与常规支架所提供的组织浓度相比至少大于 25 倍。在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度与常规支架所提供的组织浓度相比至少大于 100 倍。

[0103] 在一些实施方案中,约有 50% 的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内吸收。在一些实施方案中,约有 75% 的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内吸收。在一些实施方案中,约有 95% 的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内吸收。

[0104] 在一些实施方案中,99% 的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内被吸收。

[0105] 在一些实施方案中,该装置提供遍于聚合物吸收过程中与常规支架相比减轻的炎症。

[0106] 本文提供治疗受试者的方法,包括在体腔内递送如本文所述的装置。

[0107] 本文提供治疗受试者的方法,包括在受试者体内递送一种装置,所述装置包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与聚合物的涂层,其中涂层具有初始的药剂剂量;其中所述装置递送至受试者体腔内且药剂在受试者血管壁组织中如下递送:i. 在该装置递送至受试者体内后一周,在受试者血管壁组织中递送约 0.05% 至约 35% 的初始药剂剂量;和 ii. 在该装置递送至受试者体内后两周,在受试者血管

壁组织中递送约 0.5% 至约 50% 的初始药剂量。

[0108] 在一些实施方案中,该装置提供遍于聚合物吸收过程中减轻的炎症。

[0109] 在一些实施方案中,通过至少一种 XRD、拉曼光谱、红外分析方法、和 DSC 显示存在结晶。

[0110] 在一些实施方案中,所述支架的近腔表面涂层具有比所述支架的腔表面涂层更大的厚度。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 80 : 20。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 75 : 25。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 70 : 30。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 60 : 40。

[0111] 在一些实施方案中,该支架是冠状支架、血管支架、末梢支架、胆管道 (biliary) 支架、和颅内 (intracranial) 支架。

[0112] 参考的引入

[0113] 本说明书中提到的所有公布和专利申请在此引入作为参考,就好像明确和独立地指明引入各个公布或专利申请作为参考一样。

[0114] 附图简述

[0115] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体地列出。通过参考以下提出的应用本发明原理的示例性实施方案的详细说明并参考其附图,会更好理解本发明的特征和优点:

[0116] 图 1: 支架上的 50 : 50PLGA- 酯端基 (MW ~ 19kD) 聚合物涂料配方测试的生物吸收性,其通过如本文所述实施例 3 所提出的 20% 乙醇 / 磷酸盐缓冲盐水中聚合物薄膜降解的 pH 变化确定。

[0117] 图 2: 支架上的 50 : 50PLGA- 羧端基 (MW ~ 10kD) PLGA 聚合物涂料配方测试的生物吸收性,其通过如本文所述实施例 3 所提出的 20% 乙醇 / 磷酸盐缓冲盐水中聚合物薄膜降解的 pH 变化确定。

[0118] 图 3: 支架上的 85 : 15 (85% 乳酸、15% 乙醇酸) PLGA 聚合物涂料配方测试的生物吸收性,其通过如本文所述实施例 3 所提出的 20% 乙醇 / 磷酸盐缓冲盐水中聚合物薄膜降解的 pH 变化确定。

[0119] 图 4: 多种 PLGA 聚合物涂布薄膜配方测试的生物吸收性,其通过如本文所述实施例 3 所提出的 20% 乙醇 / 磷酸盐缓冲盐水中聚合物薄膜降解的 pH 变化确定。

[0120] 图 5: 涂层支架 (PLGA/ 雷帕霉素涂层) 的雷帕霉素洗脱曲线,其中通过静态洗脱介质 5% EtOH/ 水, pH 7.4, 37°C 经由紫外可见光 (UV-Vis) 检测方法,如本文所述涂层支架实施例 11b 中所述,确定洗脱曲线。

[0121] 图 6: 涂层支架 (PLGA/ 雷帕霉素涂层) 的雷帕霉素洗脱曲线,其中通过静态洗脱介质 5% EtOH/ 水, pH 7.4, 37°C 经由紫外可见光 (UV-Vis) 检测方法,如本文所述涂层支架实施例 11b 中所述,确定洗脱曲线。图 6 描述了 AS1 和 AS2 具有统计学上不同的洗脱曲线; AS2 和 AS2b 具有统计学上不同的曲线; AS1 和 AS1b 没有统计学差异; 以及 AS2 和 AS1 (213) 在 35 天开始会聚。图 6 表明涂层厚度不影响从 3095 聚合物的洗脱速率,但影响从 213 聚合物的洗脱速率。

[0122] 图 7: 涂层支架 (PLGA/ 雷帕霉素涂层) 雷帕霉素的洗脱速率,其中静态洗脱曲线与搅拌的洗脱曲线进行比较,通过洗脱介质 5% EtOH/ 水, pH 7.4, 37°C 经由紫外可见光

(UV-Vis) 检测方法,如本文所述涂层支架实施例 11b 中所述。图 7 描述了在洗脱介质中搅拌增加 AS2 支架的洗脱速度,但在统计上与 AS1 支架没有显著差异。曲线是基于两种支架的样品。

[0123] 图 8 涂层支架 (PLGA/ 雷帕霉素涂层) 的雷帕霉素洗脱曲线,其中经由 5% EtOH/ 水, pH 7.4, 37°C 洗脱缓冲液的洗脱曲线与应用磷酸盐缓冲盐水, pH 7.4, 37°C 的洗脱曲线进行比较,两种曲线通过如本文所述涂层支架实施例 11b 中所述的紫外可见光 (UV-Vis) 检测方法确定。图 8 描述了在洗脱介质中搅拌该支架在磷酸盐缓冲盐水中增加洗脱速度,但误差非常大。

[0124] 图 9 :涂层支架 (PLGA/ 雷帕霉素涂层) 的雷帕霉素洗脱曲线,其中通过 20% EtOH/ 磷酸盐缓冲盐水, pH 7.4, 37°C 的洗脱缓冲液以及如本文所述实施例 11c 中所述的 HPLC 检测方法,确定了洗脱曲线,其中洗脱时间 (x 轴) 以线性表示。

[0125] 图 10 :涂层支架 (PLGA/ 雷帕霉素涂层) 的雷帕霉素洗脱曲线,其中通过 20% EtOH/ 磷酸盐缓冲盐水, pH 7.4, 37°C 的洗脱缓冲液以及如本文所实施例 11c 中所述的 HPLC 检测方法,确定了洗脱曲线,其中洗脱时间 (x 轴) 以对数刻度表示。

[0126] 图 11 :显示的靠近管腔多种要素的血管壁组织。

[0127] 图 12 :如实施例 25 中所述在植入后 28 天猪冠状动支架植入 (AS1、AS2 和裸金属支架对照) 的低放大倍数的横截面。

[0128] 图 13 :如实施例 25 中所述在植入后 90 天猪冠状动支架植入 (AS1、AS2 和裸金属支架对照) 的低放大倍数的横截面。

[0129] 图 14 :如实施例 25 中所述的猪冠状动支架植入的低放大倍数的横截面,描述 AS1 和 AS2 的药物贮库。

[0130] 图 15 :如实施例 25 中所述的猪冠状动 AS1 支架植入 90 天的低放大倍数的横截面,描述药物贮库。

[0131] 图 16 :在猪冠状动中 S1 和 Cypher 支架植入后动脉组织中的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平,如实施例 25 中所述测试后以绝对组织水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示。图 16 给出的 AS1 的结果来自单独的研究,Cypher 支架的结果在图 16 给出。如实施例 25 中所述进行了这两项研究,同样地收集了数据,然而在这个图中合并了这两项研究的数据,以显示 AS1 对 Cypher 支架的相对结果。

[0132] 图 17 :在猪冠状动中多种支架植入后动脉组织中的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平,如实施例 25 中所述测试后以绝对组织水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示。

[0133] 图 18 :如实施例 25 中所述测试后 AS1 和 AS2 支架动脉组织浓度 (Y 轴) 与时间 (X 轴) 的关系曲线。

[0134] 图 19 :在猪冠状动中多种支架植入后动脉组织中的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平,如实施例 25 中所述测试后以支架水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示。

[0135] 图 20 :在猪冠状动中 S1 和 Cypher 支架植入后剩余在支架上的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平,如实施例 25 中所述测试后以支架水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示。图 20 给出的 AS1 的结果来自单独的研究,Cypher 支架的结果在图 20 给出。如实施例 25 中所述进行了这两项研究,同样地收集了数据,然而在这个图中合并了这两项研究的数据,以显示 AS1 对 Cypher 支架的相对结果。

[0136] 图 21 :如实施例 25 中所述测试后 AS1 和 AS2 支架动脉组织中小数表示的西罗莫司释放 (Y 轴) 与时间 (X 轴) 的关系曲线。

[0137] 图 22 :单一支架植入后西罗莫司的血药浓度,如实施例 25 中所述测试后以血药浓度 (ng/ml) (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示。

[0138] 图 23 :如实施例 25 中所述测试后 Cypher 支架和具有本文所述涂层的支架 (AS21、AS1、AS23、AS24 为包括本文所述涂层的装置) 在植入后立即 (在 15 分钟和 1 小时之间, 一般 30 分钟) 的以血药浓度 (ng/ml) (Y 轴) 表示的平均 (规范化单一支架) 血药浓度。

[0139] 发明详细说明

[0140] 下面更详细地解释本发明。本说明书并非旨在详细地罗列所有可以实施本发明的不同方式,或者所有可以增加至本发明中的全部特征。例如,参照一个实施方案阐述的特征可并入其它实施方案中,且参照特定实施方案阐述的特征可从该实施方案中删除。此外,依据本公开内容,对本领域技术人员来说,本文考虑的各种实施方案的许多变动和增加是明白的,它们不背离本发明。因此,以下说明书旨在阐述本发明经选择的一些实施方案,而非穷尽地指定其所有排列、组合和变动。

[0141] 定义

[0142] 在本说明书中所用的下列词语和短语通常旨在具有下述含义,除非在上下文中指出它们有其他含义。

[0143] 本文所用的“基材”是指合意地在其上沉积包含聚合物和药物或生物制剂涂层的任何表面,其中涂布方法基本上不改变药剂的形态或生物制剂的活性。本发明特别关注于生物医学植入物;但是本发明并非旨在局限于这类基材。本领域技术人员会理解,适当的备选基材可得益于本文所述的涂布方法,例如药物片芯、化验设备部件或诊断试剂盒中的组件 (例如测试条)。

[0144] 本文所用的“生物医学植入物”是指用于插入人或动物受试体内的任何植入物,包括但不限于支架 (例如冠状支架、血管支架包括末梢支架和移植支架、泌尿道支架、尿道 / 前列腺支架、直肠支架、食道支架、胆道支架、胰管支架)、电极、导管、引线、可植入起搏器、复律器或去纤颤器外壳 (defibrillator housings)、接头、螺钉、杆、眼科植入物、股骨钉、骨板、移植物、吻合器、血管周围包裹物、缝线、U 形钉 (staples)、脑积水分流器、透析移植物、结肠瘘袋连接装置、耳部引流管、起搏器和可植入复律器和去纤颤器的引线、脊椎盘、骨钉、缝合锚 (suture anchors)、止血屏障物 (barriers)、夹钳、螺钉、板、夹子、血管植入物、组织粘合剂和密封剂、组织支架、各种类型的敷料 (例如伤口敷料)、骨替代品、腔内器件、血管支撑体等。

[0145] 这些植入物可以由任何合适的材料形成,包括但不限于聚合物 (包括稳定或惰性聚合物、有机聚合物、有机 - 无机共聚物、无机聚合物、和可生物降解聚合物)、金属、金属合金、无机材料如硅,及其复合物,包括具有一种材料的芯和不同材料的一个或多个涂层的分层结构。由导电材料制成的基材有利于静电捕获。但是,如下所述本发明考虑与具有低电导率的基材或非导电基材一起结合使用静电捕获。为了提高使用非导电基材时的静电捕获,加工该基材可例如同时维持基材附近强电场。

[0146] 可应用或插入本发明生物医学植入物的受试者包括人受试者 (包括男性和女性受试者和婴儿、少年、青年、成人和老人受试者) 和用于兽医学目的和 / 或医学研究的动物

受试者（包括但不限于猪、兔、鼠、狗、猫、马、猴等）。

[0147] 在优选的实施方案中，生物医学植入物是可扩张的腔内血管移植物或支架（例如包括金属丝网管），其可以通过与导管连接的血管成形术气囊以扩大和张开血管内腔从而在血管内扩张，诸如 Palmaz 的美国专利号 4,733,665 中所述。

[0148] 本文所用的“药剂”是指可用作活性剂以预防或治疗疾病（意指哺乳动物中任何疾病的治疗，包括预防该疾病，即，使该疾病的临床症状不发生；抑制该疾病，即，阻止临床症状的发展；和/或缓解该疾病，即，使临床症状消退）的任何各种药物或药用化合物。本发明的药剂还可以包含两种或更多种药物或药用化合物。药剂包括但不限于抗再狭窄药、抗糖尿病药、镇痛药、抗炎药、抗风湿药、抗低血压药、抗高血压药、精神药物、镇静剂、止吐剂、肌肉松弛药、糖皮质激素类、治疗溃疡性结肠炎或克罗恩氏病的药物、抗变应性药物、抗生素、抗癫痫药、抗凝血剂、抗真菌剂、镇咳药、动脉硬化药物、利尿剂、蛋白质、肽、酶、酶抑制剂、痛风药、激素及其抑制剂、强心苷、免疫治疗剂和细胞因子、轻泻剂、降脂剂、偏头痛药、矿物产品、耳科药物、抗帕金森病药、甲状腺治疗剂、解痉药、血小板聚集抑制剂、维生素、细胞抑制药和转移抑制药、植物性药物、化疗剂和氨基酸类。合适活性成分的实例是阿卡波糖、抗原、 β -受体阻滞剂、非甾族抗炎药 [NSAIDs]、强心苷、乙酰水杨酸、阻止病毒生长的药物 (virustatics)、阿柔比星、阿昔洛韦、顺铂、放线菌素、 α -和 β -拟交感神经药 (sympatomimetics)、(奥美拉唑 (omeprazole)、别嘌醇、前列地尔、前列腺素、金刚烷胺、氨溴索、氨氯地平、甲氨蝶呤、S-氨基水杨酸、阿米替林、阿莫西林、阿那曲唑、阿替洛尔、硫唑嘌呤、巴柳氮、倍氯米松、倍他司汀、苯扎贝特、比卡鲁胺、安定和安定衍生物、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙诺啡、美沙酮、钙盐、钾盐、镁盐、坎地沙坦、卡马西平、卡托普利、头孢菌素、西替利嗪、鹅脱氧胆酸、熊去氧胆酸、茶碱及茶碱衍生物、胰蛋白酶、西米替汀、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、氯丁替诺、可乐定、复方新诺明、可待因、咖啡因、维生素 D 及维生素 D 衍生物、考来烯胺、色甘酸、香豆素及香豆素衍生物、半胱氨酸、阿糖胞苷、环磷酰胺、环孢素、环丙孕酮、卡拉巴豆碱 (cytabarine)、达哌唑、去氧孕烯、地奈德、双胍屈嗪、地尔硫卓、麦角生物碱、茶苯海明、二甲基亚砷、二甲硅油、多潘立酮和多潘立酮衍生物、多巴胺、多沙唑嗪、阿霉素 (doxorubicin)、多西拉敏、达哌唑、苯二氮卓、双氯芬酸、糖苷抗生素、地昔帕明、益康唑、ACE 抑制剂、依那普利、麻黄素、肾上腺素、依泊汀和依泊汀衍生物、吗啡喃、钙拮抗剂、伊立替康、莫达非尼、奥利司他、肽抗生素、苯妥英、利鲁唑、利塞膦酸盐、西地那非、托吡酯、大环内酯抗生素、雌激素和雌激素衍生物、孕激素和孕激素衍生物、甾酮和甾酮衍生物、雄激素和雄激素衍生物、乙水杨胺、依托芬那酯、依托贝特、非诺贝特、乙羟茶碱、依托泊苷、泛昔洛韦、法莫替丁、非洛地平、非诺贝特、芬太尼、芬替康唑、旋转酶抑制剂、氟康唑、氟达拉滨、氟桂利嗪 (flunarizine)、氟脲嘧啶、氟西汀、氟比洛芬、布洛芬、氟他胺、氟伐他汀、促滤泡素 (follicitropin)、福莫特罗、磷霉素、呋塞米、夫西地酸、戈洛帕米、更昔洛韦、吉非贝齐、庆大霉素、银杏、圣约翰草、格列本脲、脲衍生物如口服抗糖尿病药、胰高血糖素、葡糖胺和葡糖胺衍生物、谷胱甘肽、甘油和甘油衍生物、下丘脑激素、戈舍瑞林、旋转酶抑制剂、胍乙啶、卤泛群、氟哌啶醇、肝素和肝素衍生物、透明质酸、胍屈嗪、氢氯噻嗪和氢氯噻嗪衍生物、水杨酸盐、羟嗪、伊达比星、异环磷酰胺、丙咪嗪、吡啶美辛、吡啶拉明、胰岛素、干扰素、碘和碘衍生物、异康唑、异丙肾上腺素、葡糖醇和葡糖醇衍生物、伊曲康唑、酮康唑、酮洛芬、酮替芬、拉西地平、兰索拉唑、左旋多巴、左美沙酮、甲状腺激素、硫辛酸和硫辛酸衍生物、

赖诺普利、利舒脉、洛非帕明、洛莫司汀、洛哌丁胺、氯雷他定、马普替林、甲苯达唑、美贝维林、美克洛嗪、甲芬那酸、甲氟喹、美洛昔康、甲吡洛尔、甲丙氨酯、美罗培南、美沙拉嗪、甲琥胺、安乃近 (metamizole)、二甲双胍、甲氨喋呤、哌甲酯、甲基泼尼松、美噻吨、甲氧氯普胺、美托洛尔、甲硝唑、米安色林、咪康唑、米诺环素、米诺地尔、米索前列醇、丝裂霉素、咪唑斯汀、莫昔普利、吗啡和吗啡衍生物、月见草、纳布啡、纳洛酮、替利定、萘普生、那可汀、纳他霉素、新斯的明、尼麦角林、尼可刹米、硝苯地平、尼氟酸、尼莫地平、尼莫唑 (nimorazole)、尼莫司汀、尼索地平、肾上腺素和肾上腺素衍生物、诺氟沙星、安替比林甲胺甲烷 (novamine sulfone)、那可丁、制霉菌素、氧氟沙星、奥氮平、奥沙拉嗪、奥美拉唑、奥莫康唑、昂丹司琼、奥沙西罗、苯唑西林、奥昔康唑、羟甲唑啉、潘多拉唑、扑热息痛、帕罗西汀、喷昔洛韦、口服青霉素、喷他佐辛、喷替茶碱、己酮可可碱、奋乃静、哌替啶、植物提取物、安替比林、非尼拉敏、巴比妥酸衍生物、保泰松、苯妥英、匹莫齐特、吡哌洛尔、哌嗪、吡拉西坦、哌仑西平、吡贝地尔、吡罗昔康、普拉克索、普伐他汀、哌唑嗪、普鲁卡因、丙嗪、丙哌维林、普萘洛尔、异丙安替比林、前列腺素、丙硫异烟胺、羟丙茶碱、喹硫平、喹那普利、喹普利拉、雷米普利、雷尼替丁、瑞普特罗、利血平、利巴韦林、利福平、利培酮、利托那韦、罗匹尼罗、罗沙替丁、罗红霉素、鲁斯可皂甙元、芦丁和芦丁衍生物、沙巴达、沙丁胺醇、沙美特罗、东莨菪碱、司来吉兰、舍他康唑、舍吡啉、舍曲林 (sertraline)、硅酸盐、西地那非、辛伐他汀、谷甾醇、索他洛尔、司谷氨酸、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、螺普利、螺内酯、司他夫定、链霉素、硫酸铝、舒芬太尼、舒巴坦、磺胺、柳氮磺吡啶、舒必利、舒他西林、舒噻美 (sultiam)、舒马曲坦、氯化琥珀胆碱、他克林、他克莫司、他林洛尔 (talilol)、它莫西芬、牛磺罗定、他扎罗汀、替马西洋、替尼泊苷、替诺昔康、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特非那定、特利加压素、特他洛尔、四环素、四氢唑林 (teryzoline)、可可碱、茶碱、布替嗪 (butizine)、甲硫咪唑、酚噻嗪、噻替哌、噻加宾、泰必利、丙酸衍生物、噻氯匹定、噻吗洛尔、替硝唑、噻康唑、硫鸟嘌呤、噻克索酮、替罗拉胺、替扎尼定、妥拉唑啉、甲苯磺丁脲、托卡朋、托萘酯、托哌酮、托泊替康、托拉塞米、抗雌激素药、曲马多、曲马唑啉、群多普利、反苯环丙胺、曲匹地尔、曲唑酮、曲安西龙和曲安西龙衍生物、氨苯喋啶、三氟哌多、三氟尿苷、甲氧苄啶、曲米帕明、曲吡那敏、曲普利啶、曲磷胺 (trifosfamide)、曲金刚胺、氨丁三醇、三苯乙醇 (tropolpin)、曲克芦丁、妥布特罗、酪胺、短杆菌素、乌拉地尔、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、伐昔洛韦、丙戊酸、万古霉素、维库氯铵 (vecuronium chloride)、伟哥、文拉法辛、维拉帕米、阿糖腺苷、氨己烯酸、维洛沙秦 (viloazine)、长春碱、长春胺、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、长春西汀、维喹地尔、华法林、烟酸占替诺、希帕胺、扎鲁司特、扎西他滨、齐多夫定、佐米曲普坦、唑吡坦、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotipine) 等。参见例如美国专利号 6,897,205 ;还参见美国专利号 6,838,528 ;美国专利号 6,497,729。

[0149] 与本发明结合使用的治疗剂的实例包括雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)雷帕霉素(依维莫司)、40-0-苄基-雷帕霉素、40-0-(4'-羟基甲基)苄基-雷帕霉素、40-0-[4'-(1,2-二羟基乙基)]苄基-雷帕霉素、40-0-烯丙基-雷帕霉素、40-0-[3'-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4(们)-基)-丙-2'-烯-1'-基]-雷帕霉素、(2':E,4'S)-40-0-(4',5'-二羟基戊-2'-烯-1'-基)-雷帕霉素、40-0-(2-羟基)乙氧基羰基甲基-雷帕霉素、40-0-(3-羟基)丙基-雷帕霉素、40-0-(6-羟基)己基-雷帕霉素、40-0-[2-(2-羟基)乙氧基]乙基-雷帕霉素、40-0-[(3S)-2,2-二甲基二氧

戊环-3-基]甲基-雷帕霉素、40-0-[(2S)-2,3-二羟基丙-1-基]-雷帕霉素、40-0-(2-乙酰氧基)乙基-雷帕霉素、40-0-(2-烟酰氧基)乙基-雷帕霉素、40-0-[2-(N-吗啉代)乙酰氧基]乙基-雷帕霉素、40-0-(2-N-咪唑基乙酰氧基)乙基-雷帕霉素、40-0-[2-(N-甲基-N'-哌嗪基)乙酰氧基]乙基-雷帕霉素、39-0-去甲基-39,40-0,0-亚乙基-雷帕霉素、(26R)-26-二氢-40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素、28-0-甲基-雷帕霉素、40-0-(2-氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-乙酰氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-烟酰氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-(N-甲基-咪唑-2'-基乙氧甲酰氨基(carbethoxamido)))乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-乙氧基羰基氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-(2-甲苯磺酰氨基乙基)-雷帕霉素、40-0-[2-(4',5'-二乙氧甲酰基(Dicarboethoxy)-1',2',3'-三唑-1'-基)-乙基]-雷帕霉素、42-表-(四唑基)雷帕霉素(他克莫司)、和42-[3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酸酯]雷帕霉素(替西罗莫司(temsirolimus))。

[0150] 如果需要,药剂也可以使用其药学上可接受的盐或衍生物形式(意指保持本发明化合物生物效力和性质并且没有生物或其它方面不合意的盐),并在手性活性成分的情况下,可以使用旋光性异构体和外消旋物,或非对映体的混合物。同样,药剂也包括前体药物、水合物、酯、化合物或分子的衍生物或类似物。

[0151] “药学上可接受的盐”可以由具有能够形成盐的官能度的任何药剂制得,所述官能度例如为酸或碱性官能度。药学上可接受的盐可源于有机或无机的酸和碱。术语“药学可接受的盐”在这些情况下是指药剂的相对无毒的、无机和有机碱的加成盐。

[0152] “前药”为衍生化合物,其通过添加赋予期望递送的化合物更大的溶解度的基团而衍生。一旦进入体内,前药通常通过酶例如酯酶、酰胺酶、或磷酸酶作用以产生活性化合物。

[0153] 本文所用的“稳定性”是指药物在其最终产品形式中沉积在基材上的聚合物涂层中的稳定性(例如药物在涂布支架中的稳定性)。术语稳定性定义为药物在最终产品形式中降解5%或更少。

[0154] 本文所用的“活性生物制剂”是指可用于预防或治疗疾病(意指哺乳动物中任何疾病的治疗,包括预防该疾病,即使该疾病的临床症状不发生;抑制该疾病,即,阻止临床症状的发展;和/或缓解该疾病,即使临床症状消退)的最初由活生物体产生的物质。本发明的活性生物制剂还可以包含两种或更多种活性生物制剂或与药剂、稳定剂或化学或生物实体组合的活性生物制剂。尽管该活性生物制剂可最初由活生物体产生,但本发明的那些也可以合成制备或通过生物分离和合成改性的联合方法制备。作为非限制性实例,核酸可以是生物来源中分离出的形式,或通过核酸合成领域技术人员已知的传统技术制备。此外,核酸可以进一步改性以含有非天然生成的部分。活性生物制剂的非限制性实例包括肽、蛋白质、酶、糖蛋白、核酸(包括单链或双链形式的脱氧核糖核酸或核糖核酸聚合物,以及(除非另有限制)包括以与天然生成核苷酸类似的方式杂交成核酸的已知天然核苷酸类似物)、反义核酸、脂肪酸、抗微生物药、维生素、激素、甾族化合物、脂质、多糖、和碳水化合物等。它们还包括但不限于抗再狭窄药、抗糖尿病药、镇痛药、抗炎药、抗风湿药、抗低血压药、抗高血压药、精神药物、镇静剂、止吐剂、肌肉松弛药、糖皮质激素类、治疗溃疡性结肠炎或节段性回肠炎的药物、抗变应性药物、抗生素、抗癫痫药、抗凝血剂、抗真菌药、镇咳药、动脉硬化药物、利尿剂、蛋白质、肽、酶、酶抑制剂、痛风药、激素及其抑制剂、强心苷、免疫治疗剂和细胞因子、轻泻剂、降脂剂、偏头痛药、矿物产品、耳科药物、抗帕金森病药、甲状腺治疗

剂、解痉药、血小板聚集抑制剂、维生素、细胞抑制药和转移抑制药、植物性药物和化疗剂。优选地,该活性生物制剂是肽、蛋白质或酶,包括天然肽、蛋白质和酶的衍生物和类似物。该活性生物制剂也可以是激素、基因疗法、RNA、siRNA、和 / 或细胞疗法 (非限制性实例,干细胞或 T- 细胞)。

[0155] 本文所用的“活性剂”是指本文所述的任何药剂或活性生物制剂。

[0156] 本文所用的“活性”是指药剂或活性生物制剂预防或治疗疾病 (意指哺乳动物中任何疾病的治疗,包括预防该疾病,即,使该疾病的临床症状不发生;抑制该疾病,即,阻止临床症状的发展;和 / 或缓解该疾病,即,使临床症状消退) 的能力。因此,药剂或活性生物制剂的活性应该具有治疗或预防价值。

[0157] 本文所用的“二级、三级和四级结构”如下定义。本发明的活性生物制剂通常具有一定程度的二级、三级和 / 或四级结构,该制剂的活性取决于此。作为示例性的非限制性实例,蛋白质具有二级、三级和四级结构。二级结构是指在线性序列中彼此接近的氨基酸残基的空间排列。 α -螺旋和 β -折叠 (β -strand) 是二级结构的要素。三级结构是指在线性序列中远隔的氨基酸残基的空间排列,并且是指二硫键的型式。含有多于一个多肽链的蛋白质表现出额外的结构组织化水平。这类蛋白质中的各多肽链被称作亚单元。四级结构是指亚单元的空间排列和它们的接触性质。例如,血红蛋白由两个 α -和两个 β 链构成。众所周知的是,蛋白质功能源自其构象或原子的三维排列 (展开的多肽链缺乏活性)。因此,本发明的一个方面是操作活性生物制剂同时小心保持其构象,以便不损失它们的治疗活性。

[0158] 本文所用的“聚合物”是指已交联或聚合的一系列重复单体单元。可以使用任何合适的聚合物以实现本发明。本发明的聚合物还可以包含两种、三种、四种或更多种不同的聚合物。在本发明的一些实施方案中,仅使用一种聚合物。在一些优选实施方案中,使用两种聚合物的组合。聚合物组合可具有不同比率以提供具有不同性质的涂层。聚合物化学领域技术人员熟悉聚合化合物的不同性质。

[0159] 本文所用的“共聚物”是指由两种或更多种不同单体组成的聚合物。共聚物也可以和 / 或替代地是指本领域技术人员已知的随机、嵌段、接枝的共聚物。

[0160] 本文所用的“生物相容性”是指在与组织动物紧密接触时不引起动物伤害或死亡或不引起动物不良反应的任何材料。不良反应包括例如炎症、感染、纤维化组织形成、细胞死亡、或血栓形成。当用于本文时,术语“生物相容的”和“生物相容性”是本领域认可的,并表示指示物本身对宿主 (例如动物或人) 既没有毒性,也不会以产生毒性浓度的副产品 (例如单体或低聚物亚基或其他副产品)、引起炎症或刺激、或引起宿主免疫反应的速度降解 (如果它会降解)。非必需地,将任何主题的组成具有 100% 纯度视为生物相容性。因此,主题的组成可以包括 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75% 或甚至更少的生物相容性剂,例如包括本文所述的聚合物和其他材料和辅料,并且仍然是生物相容的。

[0161] 为了确定聚合物或其他材料是否为生物相容的,可能需要进行毒性分析。这种分析是本领域众所周知的。这种分析的一个实例可以用活的癌细胞如 GT3TKB 肿瘤细胞以下列方式进行:将样品在 37 摄氏度、1M NaOH 中降解,直至观察到完全降解。然后将该溶液用 1M HCl 中和。将约 200 微升的多种浓度的降解样品产物放置在 96 孔组织培养板中,并以 104/ 孔密度接种人胃癌细胞 (GT3TKB)。将降解的样品产物与 GT3TKB 细胞一起孵育 48 小时。分析结果可以用组织培养孔中 % 相对生长对降解样品的浓度绘图。此外,聚合物和本

发明的配方也可以通过众所周知的体内试验进行评估,例如在大鼠皮下植入以证实它们在皮下植入位置不会引起显著水平的刺激或炎症。

[0162] 术语“生物可吸收的 (bioabsorbable)”、“生物可降解的”、“生物可蚀解的”和“生物可再吸收的 (bioresorbable)”是本领域公认的同义词。这些术语在本文可以互换应用。生物可吸收聚合物通常不同于非生物可吸收聚合物,其中前者在使用过程中可被吸收(例如降解)。在某些实施方案中,这种使用涉及体内使用,例如体内治疗,而在其他一些实施方案中,这种使用涉及体外使用。一般来说,归因于生物可降解性的降解涉及将生物可吸收性聚合物降解成其组成亚基、或例如通过生化过程将聚合物消化成较小的非聚合物亚基。在某些实施方案中,生物降解在体内水(水解)和/或其他化学物质存在下或两者均存在下,通过酶调解发生降解。聚合物的生物吸收性可如本文所述在体外显示,或通过本领域技术人员已知的方法显示。聚合物的生物吸收性的体外试验不需要用活细胞或其它生物材料以显示生物吸收性质(例如降解、消化)。因此,再吸收(resorbtion)、再吸收性(resorption)、吸收性(absorption)、吸收(absorbtion)、侵蚀也可以与术语“生物可吸收的”、“生物可降解的”、“生物可蚀解的”和“生物可再吸收的”一样同义地应用。生物可吸收聚合物的降解机制可包括但不限于整体降解、表面溶蚀、及其组合。

[0163] 本文所用的术语“生物降解”包括两种一般类型的生物降解。可生物降解聚合物的降解速率往往部分取决于多种因素,包括负责任何降解链接的化学特性、分子量、结晶性、生物稳定性、和这种聚合物的交联程度、植入的物理特性(例如形状和大小)、和施用的方式和位置。例如,越大的分子量、越高结晶性的程度、和/或越大的生物稳定性,任何生物可吸收性聚合物的生物降解通常是越慢的。

[0164] 本文所用的“治疗所需形态”是指药剂一旦沉积到基材上后的总体形式和结构,从而提供体外储存、体内保存和/或体内释放的最佳条件。这种最佳条件可包括但不限于提高的贮存寿命、提高的体内稳定性、良好的生物相容性、良好的生物利用度或改进的释放速率。通常,对于本发明,药剂的所需形态应为结晶或半结晶或非晶的,不过这可以根据许多因素而极大地改变,这类因素包括但不限于药剂的性质、要治疗/预防的疾病、该基材在使用之前的预期储存条件或任何生物医学植入物在体内的位置。优选至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的药剂是结晶或半结晶的形式。

[0165] 本文所用的“稳定剂”是指维持或提高生物制剂稳定性的任何物质。理想地,这些稳定剂被美国食品药品监督管理局(FDA)归类为“一般认为安全”(GRAS)的材料。稳定剂的实例包括但不限于载体蛋白如白蛋白、明胶、金属或无机盐。可存在的药学上可接受的赋形剂还可以在相关文献(例如在Handbook of Pharmaceutical Additives: An International Guide to More Than 6000 Products by Trade Name, Chemical, Function, and Manufacturer; Michael 和 Irene Ash(编辑); Gower Publishing Ltd.; Aldershot, Hampshire, England, 1995)中找到。

[0166] 本文所用的“压缩流体”是指具有明显密度(例如, > 0.2 克/立方厘米)的流体,其在标准温度和压力下是气体。本文所用的“超临界流体”、“近临界流体”、“近超临界流体”、“临界流体”、“增密流体”或“增密气体”是指在温度为至少80%的该流体临界温度且压力为至少50%的该流体临界压力的条件下和/或+50%密度的该流体临界密度的压缩流体。

[0167] 已经证明有超临界或近临界行为的适用于本发明的物质的实例包括但不限于二氧化碳、异丁烯、氨、水、甲醇、乙醇、乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、二甲醚、氙、六氟化硫、卤化和部分卤化的材料，如氯氟烃 (chlorofluorocarbons)、氢氯氟烃 (hydrochlorofluorocarbons)、氢氟烃 (hydrofluorocarbons)、全氟化碳（如全氟甲烷和全氟丙烷、氯仿、三氯 - 氟甲烷、二氯 - 二氟甲烷、二氯 - 四氟乙烷）及其混合物。优选地，超临界流体是六氟丙烷 (FC-236EA)、或 1,1,1,2,3,3- 六氟丙烷。优选地，在 PLGA 聚合物涂层中应用的超临界流体是六氟丙烷 (FC-236EA)、或 1,1,1,2,3,3- 六氟丙烷。

[0168] 本文所用的“烧结”是指使部分聚合物或全部聚合物变成连续（例如形成连续聚合物膜）的过程。如下所述，控制烧结过程以产生完全共形的连续聚合物（完全烧结）或在聚合物中产生连续涂层的区域或范围同时产生空隙（不连续）。同样，控制烧结过程以便在不同聚合物（例如聚合物 A 和 B）之间获得或维持一些相分离和 / 或在离散的聚合物颗粒之间产生相分离。通过烧结过程，该涂层的粘合性质得到改进，以减轻实际操作过程中该涂层从基材上脱离剥落。如下所述，在一些实施方案中，控制该烧结过程以提供聚合物的不完全烧结。在涉及不完全烧结的实施方案中，聚合物形成具有连续区域和空隙、间隙、凹隙、孔隙、通道或缝隙（它们提供在受控条件下释放治疗剂的隔绝空间）。根据聚合物性质、聚合物颗粒的尺寸和 / 或其它聚合物性质，可以使用压缩气体、增密气体、近临界流体或超临界流体。在一个实例中，使用二氧化碳处理已用干粉和 RESS 静电涂布法涂有聚合物和药物的基材。在另一实例中，在烧结过程中使用异丁烯。在另一些实例中，使用二氧化碳和异丁烯的混合物。在另一实例中，在烧结过程中使用 1,1,2,3,3- 六氟丙烷。

[0169] 在将非晶材料加热至高于其玻璃化转变温度的温度时，或在将结晶材料加热至高于相变温度的温度时，构成该材料的分子是更易活动的，这进而意味着它们更有活性并因此更易于反应，如氧化。但是，在将非晶材料保持在低于其玻璃化转变温度的温度时，其分子基本上固定不动，因此较不易发生反应。类似地，在将结晶材料保持在低于其相变温度的温度时，其分子基本上固定不动并因此较不易发生反应。相应地，在温和条件如本文所述的沉积和烧结条件下，加工药物组分使药物组分的交叉反应和降解最小化。通过本发明方法最小化反应的一种类型涉及避免传统溶剂的能力，这又通过减少其暴露在自由基、残留溶剂、质子材料 (protic materials)、极化 - 质子材料 (polar-protic materials)、氧化引发剂和自氧化引发剂中来使药物的氧化最小化，无论该药物是非晶、半结晶还是结晶形式。

[0170] 本文所用的“超临界溶液快速膨胀”或“RESS”涉及将聚合物溶解到压缩流体（通常为超临界流体）中，然后在较低压力（通常近大气压条件）下快速膨胀到腔室中。超临界流体溶液穿过小开孔快速膨胀（伴随着密度下降）降低了该流体的溶解能力，并造成聚合物颗粒的成核和生长。通过在腔室内保持孤立的气体“云”，使腔室气氛保持在电中性状态。使用二氧化碳、氮气、氙气、氩气、或其它适当气体，以防止电荷从基材转移到周围环境中。

[0171] 可通过本发明方法提高的包括药剂或生物制剂涂层的“堆积性能 (bulk properties)”性质包括例如：粘合性、平滑度、共形性、厚度和组分的混合。

[0172] 本文所用的“带静电荷”或“电势”或“静电捕获”是指将喷雾产生的颗粒收集在具有与喷雾颗粒不同静电势的基材上。因此，该基材相对于排出的颗粒处于吸引电势，这造成颗粒捕获在基材上，即基材与颗粒带相反电荷，并经由静电吸引增强颗粒移动以穿过捕获

容器的气体介质到达基材表面上。这可以通过使颗粒带电并将基材接地线或反过来使基材带电并将颗粒接地线、通过使颗粒带一种电势（例如负电荷）并使基材带相反电势（例如正电荷）、或通过静电捕获领域技术人员容易想到的一些其它方法来实现。

[0173] 本文所用的“紧密混合”是指两种或更多种材料、化合物、或物质是均匀地分布或分散在一起的。

[0174] 本文所用的“层”是指材料覆盖在表面或形成叠压部分或片段。两种不同的层可以有重叠的部分，因此一层材料可以接触另一层材料。不同层材料之间的接触可通过确定材料之间的距离来测量。例如，拉曼光谱可用于鉴别彼此接近的两层中存在的材料。

[0175] 虽然以均匀厚度和 / 或规则形状定义的层是在本文的考虑中，下述几个实施方案涉及到具有不同厚度和 / 或不规则形状的层。一层材料可以延伸到由另一层材料主要占有的空间。例如，在具有如第一聚合物层、药剂层和第二聚合物层的三层顺序形成的涂层中，在此顺序中最后沉积的第二聚合物层材料可以延伸到由药剂层材料主要占有的空间，因此第二聚合物层的材料可以接触药剂层的材料。也考虑第二聚合物层的材料可以延伸到由药剂层材料主要占有的整层并接触第一聚合物层的材料。

[0176] 然而应当注意，第二聚合物层（或第一聚合物层）的材料与药剂层（例如药剂晶体颗粒剂或其部分）的材料之间的接触不一定意味着在第一或第二聚合物层的材料与药剂层的材料之间形成混合物。在一些实施方案中，层可以由药剂（和 / 或生物制剂）的晶体颗粒占有的物理三维空间来定义。据考虑，这种层可能是或可能不是连续的，因为由药剂晶体颗粒占有的物理空间可被间断，例如被邻近聚合物层的聚合物材料间断。相邻的聚合物层可以是与药剂层中药剂颗粒物理接近的层。同样地，相邻层可以是在药剂颗粒沉积形成药剂层的处理步骤正好之前或正好之后的处理步骤中所形成的层。

[0177] 如下所述，本文提供的材料沉积和层形成有利于药剂在全过程中很大程度上保持晶体形式。虽然聚合物颗粒和药剂颗粒可以接触，应控制层形成过程，以在涂层装置形成期间避免药剂颗粒和聚合物颗粒之间形成混合物。

[0178] 本文所用的“层压涂层”是指由两层或更多层材料组成的涂层。建立如本文所述的层压涂层（例如，层压涂层包含生物可吸收性聚合物（们）和药剂）的方法可包括用如本文所述的药物和聚合物涂布支架（e-RESS、e-DPC、压缩气体烧结）。这个过程包括进行多个和连续的涂层步骤（与聚合物材料烧结步骤），其中不同的材料可沉积在各个步骤，从而建立具有包括聚合物层和药剂层的多层（至少 2 层）的层状结构，以建立最终的装置（例如层压涂层支架）。

[0179] 本文提供的涂层方法可以进行校准以提供涂层偏置，因此聚合物和药剂沉积在支架近腔表面（支架的外表面）的量大于沉积在该支架腔表面（支架的内表面）的药剂量和聚合物量。由此产生的配置可期望提供药物对血管壁（支架腔表面）的优先洗脱，在血管壁中抗再狭窄的治疗效果是理想的，在近腔（abluminal）表面没有提供同样抗增殖的药物（们），在此他们可延缓愈合，而这又怀疑是目前 DESs 后期安全问题的原因。

[0180] 同样地，本文所述的方法提供装置，其中在该支架上的涂层偏向于在支架的末端增加涂层。例如，具有沿着该支架长度的三个部分（例如，一个中央部分和侧面两个末端部分）的支架可具有与中央部分相比涂有增加量的药剂和 / 或聚合物的末端部分。

[0181] 本发明提供了许多优点。本发明有利于允许应用基于压缩流体技术、静电捕获和

烧结方法组合的层形成方法的平台。该平台导致药物洗脱支架具有增强的治疗和机械性质。本发明特别有利于应用最佳化的层压聚合物技术。特别地,本发明允许形成不连续层的特定药物的平台。如上所述,不连续层的晶体颗粒的形状可以是不规则的,包括所述层被位于药剂晶体颗粒之间空间的另一层(聚合物层)的材料所间断。

[0182] 喷涂涂层支架的常规方法要求在喷涂涂层可开始前药物和聚合物溶于溶剂或共溶剂。本文提供药物和聚合物的平台以不连续的可同时或交替进行的步骤涂布在支架框架上。这允许聚合物内的活性剂(例如药物)不连续地沉积,从而允许在单一医学装置上放置一种以上的药物,可有或没有插入聚合物层。例如,本平台提供二元的药物洗脱支架。

[0183] 由主题发明所提供的一些优点包括应用压缩流体(例如超临界流体,例如 E-RESS 为基础的方法);无溶剂沉积的方法;允许在较低温度下处理的平台,从而保留活性剂和聚合物的品质;在药物洗脱支架的制造和/或储存期间掺入两种、三种或更多种药物同时尽量减少各种药物和/或其辅料之间的直接相互作用的有害影响的能力;干沉积;增强的支架框架上层的粘附和机械性质;精密沉积和快速批量处理;和形成复杂结构的能力。

[0184] 在一个实施方案中,本发明提供多种药物递送平台,其产生强的、有弹性和柔软的药物洗脱支架,包括抗再狭窄药物(例如莫司类药物(limus)或紫杉醇)和抗血栓药物(例如肝素或其类似物)以及良好特点的生物可吸收性聚合物。本文提供的药物洗脱支架尽量减少了潜在的血栓形成,部分是通过减少或完全排除血栓形成的聚合物以及减少或完全消除残留的可抑制愈合的药物。

[0185] 该平台提供了最佳的多种药物治疗的递送,例如早期治疗(再狭窄)和晚期(血栓形成)的多种药物治疗。

[0186] 该平台也提供了粘附涂层,其能够进入扭曲的伤口,而没有涂层被破坏的风险。

[0187] 本平台的另一个优点是能够提供非常理想的洗脱曲线。

[0188] 本发明的优点包括能够减少或完全消除潜在的血栓形成的聚合物以及可能残留的可以抑制长期愈合的药物。同样地,本发明提供具有最佳化强度和弹性的优势支架,只要涂层反过来允许进入复杂的伤口且减少或完全消除脱层。生物可吸收性聚合物的层压多层允许一种或多种药物的控制洗脱。

[0189] 本文提供的平台减少或完全消除了常规药物洗脱支架相关的缺陷。例如,本文提供的平台允许更好的调整活性剂洗脱的时期和聚合物吸收的必需时期,从而使血栓形成和其它与难以控制药物释放相关的有害影响降到最低。

[0190] 本发明提供了几种优点,其克服或减少了当前对生物可吸支架技术的限制。例如,常规生物可吸收性聚合物材料固有的限制涉及难以形成强的、柔软的、可变形的(例如气球展开)支架,并具有低的外形(profile)。聚合物普遍缺乏高性能金属的强度。本发明通过在基本聚合物的支架上建立层压结构克服了这些限制。不希望受任何具体理论或推论的约束,本发明支架提供增加的强度可以通过比较层板的强度与薄木板的强度来理解。

[0191] 本发明涉及薄金属支架-框架的实施方案提供包括能够克服大多数聚合物固有弹性的优势。通常很难在聚合物中获得高比率的(例如 100%)塑性变形(与其中材料具有一些'回弹'原始形状的弹性变形相比)。同样,不希望受到任何理论的约束,中央金属支架框架(这会是过于弱小而本身不能用作支架)将像塑性的、可变形的支架内部的金属丝一样起作用,基本上克服聚合物的任何'弹性记忆'。

[0192] 本发明的另一个优点是能够建立具有控制（拨入（dialed-in））药物洗脱曲线的支架。经由在层压结构各层中具有不同材料的能力和在这些层中独立地控制药物（们）位置的能力，该方法能使支架以非常具体的洗脱曲线、编程顺序和 / 或类似的洗脱曲线释放药物。此外，本发明允许控制一种药物洗脱，而不影响另一种药物（同一药物的不同剂量）的洗脱。

[0193] 本文提供一种装置，包括支架；和在所述支架上形成层压涂层的复数层；其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂；其中至少部分活性剂是结晶形式。

[0194] 本文提供一种装置，包括支架；和在所述支架上形成层压涂层的复数层；其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂；其中至少部分药剂是结晶形式。

[0195] 在一些实施方案中，该装置具有至少一层由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层，且所述三维物理空间不含有聚合物。在一些实施方案中，在所述三维物理空间所确定的所述至少一层药剂层中的至少一些晶体颗粒与聚合物层中存在的聚合物颗粒相接触，所述聚合物层邻近于由所述不含有聚合物的三维空间所确定的所述至少一层药剂层。

[0196] 在一些实施方案中，所述复数层包括包含第一种生物可吸收性聚合物的第一聚合物层和包含第二种生物可吸收性聚合物的第二聚合物层，其中所述包含所述药剂的至少一层位于所述第一聚合物层和所述第二聚合物层之间。在一些实施方案中，第一种和第二种生物可吸收性聚合物是相同的聚合物。在一些实施方案中，第一种和第二种生物可吸收性聚合物是不同的。在一些实施方案中，第二聚合物层具有至少一个与所述药剂层中所述药剂的至少一个颗粒接触的点且所述第二聚合物层具有至少一个与所述第一聚合物层接触的点。

[0197] 在一些实施方案中，该支架具有支架纵轴；和所述第二聚合物层具有沿着所述支架纵向的第二聚合物层部分，其中所述第二层部分不接触所述药剂的颗粒。在一些实施方案中，该装置具有至少一层由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层，且所述三维物理空间不含有聚合物。

[0198] 第二聚合物层可以具有沿着支架纵轴定义的层部分，所述聚合物的层部分具有厚度小于所述第二聚合物层的所述最大厚度；其中所述部分不接触所述药剂的颗粒。

[0199] 聚合物层部分可为子层，其至少部分沿着该支架纵轴的支架近腔表面延伸（其中该支架的纵轴为支架沿着管状长度的中轴）。例如，当涂层从支架的近腔表面除去时，诸如当支架沿着其长度切割弄平时，和通过应用手术刀、刀或其他利器削去涂层以除去涂层，除去的涂层（尽管具有与该支架模式相一致的模式）具有可以显示本文所述特征的层。这可通过抽取代表整个涂层的多位置涂层的样品来显示。

[0200] 替代选择地和 / 或另外，由于支架一般是由系列的支柱和空隙组成。本文提供的方法有利地允许涂层环绕各个支柱延伸，涂层的多层同样环绕各个支柱排列。因此，聚合物层部分可为至少环绕各个支柱延伸所述支柱距离的层（虽然距离可以变化，其中近腔表面上的涂层厚度不同于腔和 / 或侧壁上的涂层厚度）。

[0201] 在一些实施方案中，该支架包括至少一个具有沿着所述支架纵轴的支柱长度的支

柱,其中所述第二层部分基本上沿着所述支柱的长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分基本上沿着所述的支架长度延伸。

[0202] 在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着至少两个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着至少三个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着至少四个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架包括至少五个支柱,每个支柱具有沿着所述支架纵轴的支柱长度,其中所述第二层部分基本上沿着所有所述至少五个支柱的基本支柱长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分基本上沿着所述的支架长度延伸。

[0203] 在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 50% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 75% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 85% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 90% 的所述支架长度延伸。在一些实施方案中,该支架具有沿着所述支架纵轴的支架长度,且所述第二层部分沿着至少 99% 的所述支架长度延伸。

[0204] 在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度且所述第二聚合物层部分具有厚度约 0.01% 至约 10% 的所述层压涂层的总厚度。在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度且所述水平线的第二聚合物层部分具有厚度约 1% 至约 5% 的所述层压涂层的总厚度。在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度约 5 μm 至约 50 μm 且所述水平线的第二聚合物层部分具有厚度约 0.001 μm 至约 5 μm 。在一些实施方案中,层压涂层具有总的厚度约 10 μm 至约 20 μm 且所述第二聚合物层部分具有厚度约 0.01 μm 至约 5 μm 。

[0205] 在一些实施方案中,层压涂层为按体积计至少 25% 的药剂。在一些实施方案中,层压涂层为按体积计至少 35% 的药剂。在一些实施方案中,层压涂层为按体积计约 50% 的药剂。

[0206] 在一些实施方案中,至少部分药剂存在于由所述聚合物形成的一个或多个相位所分开的相位中。

[0207] 在一些实施方案中,药剂为至少 50% 的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 75% 的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 90% 的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 95% 的晶体。在一些实施方案中,药剂为至少 99% 的晶体。

[0208] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵向长度和涂层具有沿着所述支架纵向长度的涂层外表面,其中所述涂层包括在所述涂层外表面下的涂层中存在晶体形式的药剂。在一些实施方案中,该支架具有支架纵向长度和涂层具有沿着所述支架纵向长度的涂层外表面,其中所述涂层包括在所述涂层外表面下的一直到至少 1 μm 涂层中存在的晶体形式的药剂。在一些实施方案中,该支架具有支架纵向长度和涂层具有沿着所述支架纵向长度的涂层外表面,其中所述涂层包括在所述涂层外表面下的一直到至少 5 μm 涂层中存在的晶体形式的药剂。

[0209] 在一些实施方案中,该涂层显示 X 射线光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,涂层显示拉曼光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,该涂层显示差示扫描量热法 (DSC) 曲线,展示存在晶体形式的所述药剂。权利要求 36-38 的装置,其中所述涂层显示广角 X 射线散射 (WAXS) 光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,该涂层显示广角辐射散射光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。在一些实施方案中,该涂层显示红外线 (IR) 光谱,展示存在晶体形式的所述药剂。

[0210] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与基本上沿着所述支架长度的支架共形。

[0211] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 75% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 85% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 90% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 95% 的所述支架长度的支架共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层与沿着至少 99% 的所述支架长度的支架共形。

[0212] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 50% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 75% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 90% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 99% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的多个支柱,其中所述涂层与至少 99% 的所述支柱共形。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中电子显微镜学检查该装置显示所述涂层与沿着至少 90% 的所述支架长度所述支架共形。

[0213] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有基本上沿着所述支架长度的基本均匀的厚度。

[0214] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有沿着至少 75% 的所述支架长度的基本均匀的厚度。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有沿着至少 95% 的所述支架长度的基本均匀的厚度。

[0215] 在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有由沿着所述支架纵轴多个点测量的涂层厚度值计算平均值所确定的平均厚度;其中沿着支架纵轴任何点测量的涂层厚度为约 75% 至约 125% 的所述平均厚度。在一些实施方案中,该支架具有支架纵轴和沿着所述支架纵轴的支架长度,其中所述涂层具有由沿着所述支架纵轴多个点测量的涂层厚度值计算平均值所确定的平均厚度;其中沿着支架纵轴任何点测量的涂层厚度为约 95% 至约 105% 的所述平均厚度。

[0216] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中第一层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二层包括药剂、第三层包括第二种生物可吸收性聚合物、第四层包括药剂、和第五层包括第三种生物可吸收性聚合物,其中药剂选自雷帕霉

素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐；且其中至少部分药剂是结晶形式。

[0217] 在一些实施方案中，所述第一种生物可吸收性聚合物、所述第二种生物可吸收性聚合物和所述第三种生物可吸收性聚合物中的至少两种是相同的聚合物。在一些实施方案中，第一种生物可吸收性聚合物、第二种生物可吸收性聚合物和第三种生物可吸收性聚合物是相同的聚合物。在一些实施方案中，所述第一种生物可吸收性聚合物、所述第二种生物可吸收性聚合物和所述第三种生物可吸收性聚合物中的至少两种是不同的聚合物。在一些实施方案中，第一种生物可吸收性聚合物、所述第二种生物可吸收性聚合物和所述第三种生物可吸收性聚合物是不同的聚合物。

[0218] 在一些实施方案中，第三层具有至少一个与所述第二层中所述药剂颗粒接触的点；和所述第三层具有至少一个与所述第一层接触的点。

[0219] 在一些实施方案中，第一种聚合物、第二种聚合物、和第三种聚合物中的至少两种是相同的聚合物，和其中所述相同的聚合物包括 PLGA 共聚物。在一些实施方案中，第三种聚合物的体外溶出度高于第一种聚合物的体外溶出度。在一些实施方案中，第三种聚合物为约 40 : 60 至约 60 : 40 比率的 PLGA 共聚物，和第一种聚合物为约 70 : 30 至约 90 : 10 比率的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中，第三种聚合物为分子量约 10kD 的 PLGA 共聚物，和第二种聚合物为分子量约 19kD 的 PLGA 共聚物。

[0220] 在一些实施方案中，测量所述聚合物的体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置，并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。在一些实施方案中，测量所述聚合物的体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置，并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。

[0221] 本文提供一种装置，包括：支架；和在所述支架上的涂层，所述涂层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二种生物可吸收性聚合物；和选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂；其中至少部分药剂是结晶形式，和其中第一种聚合物的体外溶出度高于第二种聚合物的体外溶出度。

[0222] 在一些实施方案中，第一种聚合物为约 40 : 60 至约 60 : 40 比率的 PLGA 共聚物，和第二种聚合物为约 70 : 30 至约 90 : 10 比率的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中，第一种聚合物为分子量约 10kD 的 PLGA 共聚物，和第二种聚合物为分子量约 19kD 的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中，测量所述聚合物的体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置，并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。

[0223] 本文提供一种装置，包括：支架；和在所述支架上形成层压涂层的复数层；其中所述层的至少一层包括第一种生物可吸收性聚合物，所述层的至少一层包括第二种生物可吸收性聚合物，和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂；其中至少部分活性剂是结晶形式，和其中第一种聚合物的体外溶出度高于第二种聚合物的体外溶出度。

[0224] 本文提供一种装置，包括：支架；和在所述支架上形成层压涂层的复数层；其中所述层的至少一层包括第一种生物可吸收性聚合物，所述层的至少一层包括第二种生物可吸收性聚合物，和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂；其中至少部分药剂是结晶形式，和其中第一种聚合物的体外溶出度高于第二种聚合物的体外溶出度。

[0225] 在一些实施方案中，第一种聚合物为约 40 : 60 至约 60 : 40 比率的 PLGA 共聚物，

和第二种聚合物为约 70 : 30 至约 90 : 10 比率的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中, 第一种聚合物为分子量约 10kD 的 PLGA 共聚物, 和第二种聚合物为分子量约 19kD 的 PLGA 共聚物。在一些实施方案中, 测量体外溶出度包括用洗脱介质接触该装置, 并在一个或多个选定的时间点测定聚合物的重量损失。

[0226] 本文提供一种装置, 包括: 支架; 和在所述支架上形成层压涂层的复数层; 其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物, 所述层的至少一层包括第一种活性剂和所述层的至少一层包括第二种活性剂; 其中至少部分第一种和 / 或第二种活性剂是结晶形式。

[0227] 在一些实施方案中, 生物可吸收性聚合物选自 PLGA、PGA 聚(乙交酯)、LPLA 聚(1-丙交酯)、DLPLA 聚(dl-丙交酯)、PCL 聚(ϵ -己内酯)PDO、聚(二氧戊环)PGA-TMC、85/15DLPLG p(dl-丙交酯-共-乙交酯)、75/25DLPL、65/35DLPLG、50/50DLPLG、TMC 聚(碳酸三甲酯)、p(CPP:SA) 聚(1,3-双-对-(羧基苯氧基)丙烷-共-癸二酸)。在一些实施方案中, 聚合物包括两种或更多种聚合物的紧密混合物。

[0228] 在一些实施方案中, 第一种和第二种活性剂独立地选自药剂和活性生物制剂。

[0229] 在一些实施方案中, 该支架是不锈钢材料形成的。在一些实施方案中, 该支架是包括钴铬合金材料形成的。在一些实施方案中, 该支架由包括以下重量百分比的材料形成: 约 0.05 至约 0.15C、约 1.00 至约 2.00Mn、约 0.04Si、约 0.03P、约 0.3S、约 19.0 至约 21.0Cr、约 9.0 至约 11.0Ni、约 14.0 至约 16.00W、约 3.0Fe、和 Bal. Co。在一些实施方案中, 该支架由包括至多以下重量百分比的材料形成: 约 0.025C、约 0.15Mn、约 0.15Si、约 0.015P、约 0.01S、约 19.0 至约 21.0Cr、约 33 至约 37Ni、约 9.0 至约 10.5Mo、约 1.0Fe、约 1.0Ti、和 Bal. Co。在一些实施方案中, 该支架是由包括 L605 合金材料形成的。

[0230] 在一些实施方案中, 该支架具有厚度为约 50% 至约 90% 的所述装置的总厚度。在一些实施方案中, 该装置具有厚度为约 20 μ m 至约 500 μ m。在一些实施方案中, 该装置具有厚度为约 90 μ m 或更小。在一些实施方案中, 层压涂层具有厚度为约 5 μ m 至约 50 μ m。在一些实施方案中, 层压涂层具有厚度为约 10 μ m 至约 20 μ m。在一些实施方案中, 该支架具有厚度为约 50 μ m 至约 80 μ m。

[0231] 本文提供一种装置, 包括: 支架, 其中该支架由包括以下重量百分比的材料形成: 0.05-0.15C、1.00-2.00Mn、0.040Si、0.030P、0.3S、19.00-21.00Cr、9.00-11.00Ni、14.00-16.00W、3.00Fe、和 Bal. Co; 和在所述支架上形成层压涂层的复数层; 其中第一层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二层包括药剂、第三层包括第二种生物可吸收性聚合物、第四层包括药剂、和第五层包括第三种生物可吸收性聚合物, 其中药剂选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐, 其中至少部分药剂是结晶形式, 和其中所述第一种聚合物、第二种聚合物和第三种聚合物中的至少一种包括 PLGA 共聚物。

[0232] 在一些实施方案中, 该装置具有药剂含量为约 0.5 μ g/mm 至约 20 μ g/mm。在一些实施方案中, 该装置具有药剂含量为约 8 μ g/mm 至约 12 μ g/mm。在一些实施方案中, 该装置具有药剂含量为约 5 μ g 至约 500 μ g。在一些实施方案中, 该装置具有药剂含量为约 100 μ g 至约 160 μ g。在一些实施方案中, 该装置具有药剂含量为约 100 μ g 至约 160 μ g。

[0233] 本文以 μ g/mm 为单位表示含量, 然而, 这可以简单转换为 μ g/mm² 或其他单位面积的量 (例如 μ g/cm²)。

[0234] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法; 所述

方法包括：(a) 提供支架；(b) 在所述支架上形成复数层以在所述支架上形成所述层压涂层；其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括一种或多种活性剂；其中至少部分活性剂是结晶形式。

[0235] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法；所述方法包括：(a) 提供支架；(b) 形成复数层以在所述支架上形成所述层压涂层；其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂；其中至少部分药剂是结晶形式。

[0236] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法；所述方法包括：(a) 提供支架；(b) 形成复数层以在所述支架上形成所述层压涂层；其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂；其中至少部分药剂是结晶形式，其中所述方法包括形成至少一个由所述药剂晶体颗粒占有的三维物理空间所确定的药剂层，且所述三维物理空间不含有聚合物。

[0237] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法；所述方法包括：(a) 提供支架；(b) 通过第一孔排出干粉末形式的至少一种药剂和 / 或至少一种活性生物制剂；(c) 形成包含至少一种超临界流体溶剂和至少一种聚合物的超临界或接近超临界的流体溶液，并通过第二孔在足以形成聚合物固体颗粒的条件下排出所述超临界或接近超临界的流体溶液；(d) 将聚合物与药剂和 / 或活性生物制剂颗粒沉积在所述基材上，其中在基材与聚合物及药剂和 / 或活性生物制剂颗粒之间保持电势，从而形成所述涂层；和 (e) 在基本上不会改变所述药剂形态和 / 或所述生物制剂活性的条件下烧结所述聚合物。

[0238] 在一些实施方案中，步骤 (b) 包括排出选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂；其中至少部分药剂是结晶形式。在一些实施方案中，步骤 (c) 包括形成生物可吸收性聚合物的固体颗粒。

[0239] 在一些实施方案中，步骤 (e) 包括形成具有沿着所述装置水平轴的长度的聚合物层，其中所述聚合物层具有沿着所述长度的层部分，其中所述层部分不含有药剂。

[0240] 在一些实施方案中，步骤 (e) 包括用致密流体接触所述聚合物。在一些实施方案中，步骤 (e) 包括在温度约 5°C ~ 150°C 和压力约 10psi 至约 500psi 下用致密流体接触所述聚合物一段时间。在一些实施方案中，步骤 (e) 包括在温度约 25°C ~ 95°C 和压力约 25psi 至约 100psi 下用致密流体接触所述聚合物一段时间。在一些实施方案中，步骤 (e) 包括在温度约 50°C ~ 85°C 和压力约 35psi 至约 65psi 下用致密流体接触所述聚合物一段时间。

[0241] 本文提供制备包括支架和在所述支架上形成层压涂层复数层的装置的方法；所述方法包括：(a) 提供支架；(b) 形成包含至少一种超临界流体溶剂和第一种聚合物的超临界或接近超临界的流体溶液，在足以形成所述第一种聚合物固体颗粒的条件下排出所述超临界或接近超临界的流体溶液，将所述第一种聚合物颗粒沉积在所述支架上，其中在该支架和第一种聚合物之间保持电势，和烧结所述第一种聚合物；(c) 以干粉末形式将药剂颗粒沉积在所述支架上，其中在该支架和所述药剂颗粒之间保持电势；和 (d) 形成包含至少一种超临界流体溶剂和第二种聚合物的超临界或接近超临界的流体溶液，并在足以形成所述第二种聚合物固体颗粒的条件下排出所述超临界或接近超临界的流体溶液，其中在该支架

和第二种聚合物之间保持电势,和烧结所述第二种聚合物。

[0242] 在一些实施方案中,步骤(c)和步骤(d)重复至少一次。在一些实施方案中,步骤(c)和步骤(d)重复2~20次。

[0243] 在一些实施方案中,药剂选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐;其中至少部分药剂是结晶形式。在一些实施方案中,第一种和第二种聚合物是生物可吸收的。

[0244] 在一些实施方案中,步骤(d)包括形成具有沿着所述装置的水平轴长度的聚合物层,其中所述聚合物层具有沿着所述长度的层部分,其中所述层部分不含有药剂。

[0245] 在一些实施方案中,烧结所述第一种和/或烧结所述第二种聚合物,包括用致密流体接触所述第一种和/或第二种聚合物。

[0246] 在一些实施方案中,接触步骤进行约1分钟至约60分钟的时期。在一些实施方案中,接触步骤进行约10分钟至约30分钟的时期。

[0247] 在一些实施方案中,在所述聚合物颗粒和或药剂颗粒与所述支架之间保持所述电势,包括保持电压为约5千伏至约100千伏。在一些实施方案中,在所述聚合物颗粒和或药剂颗粒与所述支架之间保持所述电势,包括保持电压为约20千伏至约30千伏。

[0248] 本文提供一种由包括如本文所述方法所制备的装置。

[0249] 本文提供一种治疗受试者的方法,包括在所述受试者体腔内递送如本文所述的装置。

[0250] 本文提供一种治疗受试者的方法,包括在所述受试者体内递送装置,所述装置包括:支架,其中该支架由包括以下重量百分比的材料形成:0.05-0.15C、1.00-2.00Mn、0.040Si、0.030P、0.3S、19.00-21.00Cr、9.00-11.00Ni、14.00-16.00W、3.00Fe、和Ba1.Co;和在所述支架上形成层压涂层的复数层;其中第一层包括第一种生物可吸收性聚合物、第二层包括药剂、第三层包括第二种生物可吸收性聚合物、第四层包括药剂、和第五层包括第三种生物可吸收性聚合物,其中药剂选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐,其中至少部分药剂是结晶形式,和其中所述第一种聚合物、第二种聚合物和第三种聚合物中的至少一种包括PLGA共聚物

[0251] 在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约0.5 μ g/mm至约20 μ g/mm。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约8 μ g/mm至约12 μ g/mm。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约100 μ g至约160 μ g。在一些实施方案中,该装置具有药剂含量为约120 μ g至约150 μ g。

[0252] 在一些实施方案中,该装置具有初始药剂量,且通过所述装置递送至所述受试者血管壁组织的药剂量高于通过具有与所述装置初始药剂含量相同的初始药剂含量的常规药物洗脱支架所递送的药剂量。在一些实施方案中,通过所述装置递送至所述受试者血管壁组织的药剂量至少大于通过所述常规药物洗脱支架递送至所述受试者血管壁组织的药剂量的25%以上。在一些实施方案中,该方法包括治疗所述受试者的血管再狭窄。在一些实施方案中,受试者选自猪、兔子和人类。

[0253] 本文所用的“血管壁组织”是如图11中所示,其描绘了围绕血管腔的组织,包括内皮、新内膜、中膜、IEL(内弹性膜)、EEL(外弹性膜)、和外膜。

[0254] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一

层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 5%至约 25%的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;15%至约 45%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;约 25%至约 60%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;约 35%至约 70%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;和约 40%至约 100%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0255] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 7%至约 15%的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;25%至约 35%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;约 35%至约 55%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;约 45%至约 60%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;和约 50%至约 70%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0256] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示至少 5%的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;至少 15%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;至少 25%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;至少 30%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;至少 40%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0257] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 10%的药剂在该装置用洗脱介质接触后一天被洗脱;约 30%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 7 天被洗脱;约 45%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 14 天被洗脱;约 50%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 21 天被洗脱;约 60%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 28 天被洗脱。

[0258] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 10%至约 75%的药剂在该装置用洗脱介质接触后第 1 周洗脱,约 25%至约 85%的药剂在第 2 周洗脱,和约 50%至约 100%的药剂在第 10 周洗脱。

[0259] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供图 5 所示的体外药剂洗脱曲线。

[0260] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括:(i) 用包含按体积计 5%乙醇的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C;(ii) 在 (i) 的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质;(iii) 在指定的时间点除去洗脱介质;和 (iv) 测定除去的洗脱介质以确定药剂的含量。

[0261] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括:(i) 用包含按体积计 5%乙醇的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C;(ii) 在(i)的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质;(iii) 在指定的时间点从洗脱介质中除去所述装置;和(iv) 测定洗脱介质以确定药剂的含量。

[0262] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线在没有搅拌下确定。

[0263] 在一些实施方案中,所述程序进一步包括:(v) 通过比较该装置在接触步骤前和后的重量确定聚合物的重量损失,和调节如步骤(iv)中确定的洗脱至洗脱介质中的药剂量。在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤(v)显示至少 50%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤(v)显示至少 75%的聚合物释放到介质中。

[0264] 在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤(v)显示至少 85%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 50%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 75%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 85%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示至少 95%的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤(v)显示高达 100%的聚合物释放到介质中。

[0265] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 1%至约 35%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 小时洗脱;5%至约 45%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 小时洗脱;约 30%至约 70%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 天被洗脱;约 40%至约 80%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 天被洗脱;约 50%至约 90%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 10 天被洗脱;约 55%至约 95%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 15 天被洗脱;和约 60%至约 100%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 20 天被洗脱。

[0266] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供体外药剂洗脱曲线,其中所述洗脱曲线显示约 5%至约 25%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 小时洗脱;5%至约 35%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 小时洗脱;约 30%至约 65%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 1 天被洗脱;约 45%至约 70%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 3 天被洗脱;约 55%至约 85%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 10 天被洗脱;约 65%至约 85%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 15 天被洗脱;和约 75%至约 100%的药剂在该装置用洗脱介质接触后 20 天被洗脱。

[0267] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂;其中所述装置提供图 9 中所示的体外药剂洗脱曲线。

[0268] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括:(i) 用

包含乙醇和磷酸缓冲盐溶液的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C;(ii) 在 (i) 的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质;(iii) 在指定的时间点除去洗脱介质;和 (iv) 测定除去的洗脱介质以确定药剂的含量。

[0269] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括:(i) 用包含乙醇和磷酸缓冲盐溶液的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C;(ii) 在 (i) 的接触步骤期间任选搅拌洗脱介质;(iii) 在指定的时间点从洗脱介质中除去所述装置;和 (iv) 测定洗脱介质以确定药剂的含量。

[0270] 在一些实施方案中,体外药剂洗脱曲线在没有搅拌下确定。

[0271] 在一些实施方案中,所述程序进一步包括:(v) 通过比较该装置在接触步骤前和后的重量确定聚合物的重量损失,和调节如步骤 iv 中确定的洗脱至洗脱介质中的药剂量。权利要求 160 的装置,其中在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤 v 显示至少 50% 的聚合物释放到介质中。

[0272] 在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤 (v) 显示至少 75% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触 90 天或以上后,步骤 (v) 显示至少 85% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 50% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 75% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 85% 的聚合物释放到介质中。在一些实施方案中,在该装置用介质接触约 90 天后,步骤 (v) 显示至少 95% 的聚合物释放到介质中。

[0273] 本文提供一种装置,包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与聚合物的涂层,其中涂层具有初始药剂量;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,药剂在受试者的血管壁组织中的递送如下:在该装置递送至受试者体内后一周,约 0.1% 至约 35% 的初始药剂量递送到受试者的血管壁组织中;和在该装置递送至受试者体内后两周,约 0.5% 至约 50% 的初始药剂量递送到受试者的血管壁组织中。

[0274] 在一些实施方案中,通过在所述受试者的血管壁组织中加入单独存在的药剂和与所述聚合物一起递送的药剂,得到递送至受试者的腔内的量。在一些实施方案中,受试者是人。

[0275] 在一些实施方案中,受试者是猪,并如下确定在受试者的血管壁组织中递送的药剂量:在猪的血管腔内递送该装置;在该装置递送至猪的血管腔内后的预定时期对猪施无痛致死术并移出装置;测量血管壁组织中递送的药剂量。

[0276] 本文提供一种装置,包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有约 $1\text{ }\mu\text{g/mm}$ 至约 $15\text{ }\mu\text{g/mm}$ 的初始药剂含量;其中所述装置提供受试者血管壁组织中随时间递送的药剂含量的曲线下面积 (AUC) 如下:当从该装置递送至受试者体内之时~该装置递送至受试者体内后一天计算 AUC 时,约 $0.05(\text{ }\mu\text{g/mm})^*\text{天}$ 至约 $1(\text{ }\mu\text{g/mm})^*\text{天}$;当从该装置递送至受试者体内第一周后开始~该装置递送至受试者体内后第二周计算 AUC 时,约 $5(\text{ }\mu\text{g/mm})^*\text{天}$ 至约 $10(\text{ }\mu\text{g/mm})^*\text{天}$;当从该装置递送至受试者体内第二周后开始~该装置递送至受试者体内后第四周计算 AUC 时,约 $10(\text{ }\mu\text{g/mm})^*\text{天}$ 至约 $20(\text{ }\mu\text{g/mm})^*\text{天}$;和 AUC 最后约 $40(\text{ }\mu\text{g/mm})^*$

天至约 $60(\mu\text{g}/\text{mm})^*$ 天。

[0277] 本文提供一种装置,包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后 90 天或以上,约 75% 的聚合物从该装置中释放。

[0278] 本文提供一种装置,包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后约 90 天,约 85% 的聚合物从该装置中释放。

[0279] 本文提供一种装置,包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后约 90 天,至少约 75% 的聚合物从该装置中释放。

[0280] 本文提供一种装置,包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与生物可吸收性聚合物的涂层,其中涂层具有初始的聚合物量;其中当所述装置递送至受试者的体腔内时,在该装置递送至受试者的体腔内后约 90 天,约 100% 的聚合物从该装置中释放。

[0281] 在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是猪,并如下确定聚合物从该装置中释放的量:在猪的血管腔内递送该装置;在该装置递送至猪的血管腔内后的预定时期对猪施无痛致死术并移出装置;测量聚合物从该装置中释放的量。

[0282] 在一些实施方案中,测量聚合物从该装置中释放的量包括 LC/MS/MS 测量。在一些实施方案中,测量从该装置中释放的量包括重量损失测量。在一些实施方案中,重量损失测量包括测量聚合物在该装置中剩余的量,并从该装置递送至猪血管腔内之前该装置中存在的初始量减去所述剩余量。

[0283] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂,其中该装置具有初始药剂含量约 $1\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{mm}$;其中当所述装置递送至受试者体腔内时,所述装置提供从所述装置递送至受试者体腔内 60 分钟内的血药浓度,其为类似条件下由常规药物洗脱支架递送至受试者所提供的约 1% 至约 50% 的血药浓度。

[0284] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的复数层;其中所述层的至少一层包括生物可吸收性聚合物,和所述层的至少一层包括选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂,其中该装置具有初始药剂含量约 $1\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{mm}$;其中当所述装置递送至受试者体腔内时,所述装置提供从所述装置递送至受试者体腔内 60 分钟内的血药浓度,其为类似条件下由常规药物洗脱支架递送至受试者所提供的约 11% 至约 20% 的血药浓度。

[0285] 本文提供一种装置,包括:支架;和在所述支架上的涂层;其中所述涂层包括生物可吸收性聚合物和选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂,其中该装置具有初始药剂含量约 $1\mu\text{g}/\text{mm}$ 至约 $15\mu\text{g}/\text{mm}$;其中当所述装置递送至受试者体腔内

时,所述装置提供第一个 72 小时内从所述装置递送至受试者体腔内的大约相同的血药浓度。

[0286] 在一些实施方案中,第一个 72 小时期间从所述装置递送至受试者体腔内的血药浓度保持在 75%~125%的从所述装置递送至受试者体腔内遍及第一个 72 小时内所计算的平均血药浓度。在一些实施方案中,平均血药浓度为约 0.05ng/mL 至约 0.5ng/mL。在一些实施方案中,在该装置递送至受试者体腔后 72 小时期间,该装置提供血药浓度的 AUC 为约 2 (ng/mL)* 小时至约 20 (ng/mL)* 小时。

[0287] 在一些实施方案中,在该装置递送至受试者体腔后 72 小时期间,该装置提供血药浓度的 AUC 为约 4 (ng/mL)* 小时至约 10 (ng/mL)* 小时。在一些实施方案中,至少部分药剂是结晶形式。在一些实施方案中,与常规药物洗脱支架相比,以减少的量提供药剂。在一些实施方案中,所述层的至少一层包括 PLGA 生物可吸收性聚合物。

[0288] 在一些实施方案中,在所述装置中的药剂具有至少 12 个月的货架稳定性。

[0289] 在一些实施方案中,该装置提供与一级动力学相当的体外药剂洗脱曲线。

[0290] 在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度至少两倍于常规支架所提供的组织浓度。在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度与常规支架所提供的组织浓度相比至少大于 5 倍。在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度与常规支架所提供的组织浓度相比至少大于 25 倍。在一些实施方案中,该装置提供药剂的组织浓度与常规支架所提供的组织浓度相比至少大于 100 倍。

[0291] 在一些实施方案中,约有 50%的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内吸收。在一些实施方案中,约有 75%的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内吸收。在一些实施方案中,约有 95%的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内吸收。

[0292] 在一些实施方案中,99%的所述聚合物在其中所述装置递送至受试者体内的血管成形术操作后 45-90 天内被吸收。

[0293] 在一些实施方案中,该装置提供遍于聚合物吸收过程中与常规支架相比减轻的炎症。

[0294] 本文提供治疗受试者的方法,包括在体腔内递送如本文所述的装置。

[0295] 本文提供治疗受试者的方法,包括在受试者体内递送一种装置,所述装置包括:支架;和包含选自雷帕霉素、其前药、衍生物、类似物、水合物、酯、和盐的药剂与聚合物的涂层,其中涂层具有初始的药剂剂量;其中所述装置递送至受试者体腔内且药剂在受试者血管壁组织中如下递送:i. 在该装置递送至受试者体内后一周,在受试者血管壁组织中递送约 0.05%至约 35%的初始药剂剂量;和 ii. 在该装置递送至受试者体内后两周,在受试者血管壁组织中递送约 0.5%至约 50%的初始药剂剂量。

[0296] 在一些实施方案中,该装置提供遍于聚合物吸收过程中减轻的炎症。

[0297] 在一些实施方案中,通过至少一种 XRD、拉曼光谱、红外分析方法、和 DSC 显示存在结晶。

[0298] 在一些实施方案中,所述支架的近腔表面涂层具有比所述支架的腔表面涂层更大的厚度。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 80 : 20。在一

些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 75 : 25。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 70 : 30。在一些实施方案中,近腔表面涂层与该装置的腔表面涂层的比例是 60 : 40。

[0299] 在一些实施方案中,该支架是冠状支架、血管支架、末梢支架、胆管道支架、和颅内支架。

实施例

[0300] 提供以下实施例以举例说明所选的实施方案。他们不应视为限制本发明的范围,而仅仅是作为其说明性和代表性的。对于下列的每一个实施例,可提供多种分析技术。列出的多种技术的任何单项技术可足以显示待测的参数和 / 或特征,或任何组合的技术可用于显示这样的参数和 / 或特征。本领域技术人员熟悉广泛的用于药物 / 聚合物涂层特征的分析技术。在此提出的但不限于此的技术可用于额外和 / 或替代表征涂层所用变化和调整的特定性质,这对本领域技术人员来说是明显的。

[0301] 样品制备

[0302] 一般来说,在支架上、试样上的涂层或为体内模型制备的样品如下制备。然而,对于给定分析方法的修改存在于所示的实施例中,和 / 或对本领域技术人员来说是显而易见的。因此,在不偏离本发明的情况下,本领域技术人员将会想到众多的变更、变化、和替代。应该了解,对本文所述的本发明实施方案和提供的实施例的各种替代可用于实施本发明并显示所述的参数和 / 或特征。

[0303] 支架上的涂层

[0304] 如本文所述和 / 或本文披露方法制作的涂层支架得到制备。在一些实施例中,涂层支架具有定向厚度 ~ 15 微米 (~ 5 微米的活性剂)。在一些实施例中,涂布方法为 PDPDP (聚合物、烧结、药物、聚合物、烧结、药物、聚合物、烧结),其经由本文所述的 RESS 方法和设备应用于粉形式的药物沉积和聚合物颗粒沉积。在下面的具体说明中,形成的涂层支架可具有 3 层涂层,包括在第一层的聚合物 (例如 PLGA)、在第二层的药物 (例如雷帕霉素)和在第三层的聚合物,其中第三层的部份是基本上无药物的 (例如在第三层内具有厚度等于第三层部份厚度的子层)。如上所述的层,中间层 (或药物层)可与第一 (聚合物)和第三 (聚合物)层中的一层或两层重叠。药物层和聚合物层之间的重叠定义为聚合物材料延伸到主要由药物占有的物理空间。药物和聚合物层之间的重叠可涉及药物层形成期间药物颗粒的部分包裹。当晶体药物颗粒沉积在第一聚合物层之上时,空隙和或间隙可保持在干晶体颗粒之间。空隙和间隙可被第三 (聚合物)层形成期间的颗粒沉积有效占领。第三 (聚合物)层的一些颗粒可搁在第二 (药物)层的药物颗粒附近。当完成第三 (聚合物)层的烧结步骤时,第三聚合物层颗粒融合形成连续的薄膜以形成第三 (聚合物)层。在一些实施方案中,然而第三 (聚合物)层将有沿着该支架纵轴的部分,凭此该部分不接触聚合物材料和药物颗粒。基本上接触药物颗粒的第三层部分是薄如 1 纳米的。

[0305] 具有包含聚合物但没有药物涂层的涂布聚合物的支架是由本文披露的方法制成的,并制成具有定向厚度例如 ~ 5 微米。涂布方法的实例为 PPP (PLGA、烧结、PLGA、烧结、PLGA、烧结),其应用本文所述的 RESS 方法和设备。这些涂布聚合物的支架可用作一些实施例的对照样品,参看下文。

[0306] 在一些实施例中,支架是由钴铬合金制成的,且为 5 ~ 50mm 的长度、优选 10-20mm 的长度,支柱厚度从近腔表面至腔表面测量、或从侧壁到侧壁测量为 20 ~ 100 微米、优选 50-70 微米。在一些实施例中,使用提供的特定分析技术,该支架可纵长切割并打开以平放直视和 / 或分析。

[0307] 涂层可通过应用手术刀、刀或其他利器削去涂层而除去(例如,用于分析涂层带和 / 或支柱上的涂层、和 / 或扁平支架近腔表面上的涂层)。这种涂层可切成切片,应用本文提出的表面成分技术或本领域已知的其他技术可 90 度旋转和直视,以进行表面成分分析(或其他特征例如结晶性)。以这种方式,当涂层在支架上或从支架除去时,通过深度分析涂层成分(即一旦接触支柱或其部分,从涂层近腔表面至除去的涂层表面的深度)变成涂层的表面分析,这可以在涂料切片中以更高分辨率显示这些多层。应用所述的技术和 / 或本领域技术人员已知的其他技术,从支架除去的涂层可如本文提出的一样用相同方式处理,和分析、直视、和 / 或特征化。

[0308] 试样上的涂层

[0309] 在一些实施例中,样品包括玻璃、金属例如钴铬、或其它物质的试样,其被制备成具有如本文所述的涂层,如本文所述的复数层,和 / 或其由本文披露的方法制成。在一些实施例中,涂层包括聚合物。在一些实施例中,涂层包括聚合物和活性剂。在一些实施例中,涂布的试样被制备成具有定向厚度 ~ 10 微米(具有 ~ 5 微米的活性剂),和具有如涂层支架样品所示的涂布层,参看下文。

[0310] 体内模型的样品制备

[0311] 将本文披露的包括具有涂层的支架的装置植入猪(国产猪,幼年农场猪,或尤卡坦(Yucatan)小猪)的猪冠状动脉。本文利用猪冠状支架,因为这种模型产生相当于人体受试者中分析新生内膜增生的其他研究的结果。将支架扩大到 1 : 1.1 的气囊 : 动脉比例。在多个时间点,将动物安乐死(例如 T = 1 天、7 天、14 天、21 天、和 28 天),将支架移出和分析。

[0312] 替代选择地,将本文披露的包括具有涂层的支架的装置植入新西兰白兔的普通髂动脉。将支架扩大到 1 : 1.1 的气囊 : 动脉比例。在多个时间点,将动物安乐死(例如 T = 1 天、7 天、14 天、21 天、和 28 天),将支架移出和分析。

[0313] 实施例 1.

[0314] 本实施例说明了实施方案,其提供涂层冠状的支架,包括:支架框架和雷帕霉素-聚合物涂层,其中至少部分雷帕霉素是结晶形式,且雷帕霉素-聚合物涂层包括一种或多种可吸收性聚合物。

[0315] 在这些实验中,应用两种不同的聚合物:

[0316] 聚合物 A :-50 : 50PLGA- 酯端基 (Ester End Group), MW ~ 19kD, 降解速度 ~ 1-2 个月

[0317] 聚合物 B :-50 : 50PLGA- 羧端基 (Carboxylate End Group), MW ~ 10kD, 降解速度 ~ 28 日

[0318] 金属支架如下涂布:

[0319] AS1 : 聚合物 A / 雷帕霉素 / 聚合物 A / 雷帕霉素 / 聚合物 A

[0320] AS2 : 聚合物 A / 雷帕霉素 / 聚合物 A / 雷帕霉素 / 聚合物 B

[0321] AS1(B) 或 AS1(213) :聚合物 B/ 雷帕霉素 / 聚合物 B/ 雷帕霉素 / 聚合物 B

[0322] AS1b :聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A

[0323] AS2b :聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 B

[0324] 实施例 2. 结晶性

[0325] 活性剂结晶性的存在和或定量化可以由本领域已知的许多表征方法来确定,但是不限于 XRPD、振动光谱 (FTIR、NIR、拉曼)、偏振光学显微镜、量热法、热分析和固态核磁共振。

[0326] 确定活性剂结晶性存在和或定量化的 X 射线衍射

[0327] 应用 316L 不锈钢试样,制备了活性剂和聚合物涂布的代用品基材,用于 X 射线粉末衍射 (XRPD) 测量以确定该活性剂结晶性的存在。试样上的涂层相当于本文所述的支架上的涂层。可同样制备并测试本文所述的其他材料的试样,如钴铬合金。同样,可制备并测试本文所述的基材如支架、或其他医疗装置。在涂层支架被测试时,该支架可纵向切割并打开以平放在样品架中。

[0328] 应用 X 射线粉末衍射仪 (例如 Bruker D8 Advance X 射线衍射仪) 使用 CuK α 辐射,进行例如 XRPD 分析。通常在 2 ~ 40 度的 2 θ 收集衍射图。在需要低背景 XRPD 时,应用样品架以将背景噪音减到最少。

[0329] 将沉积活性剂的衍射图与已知结晶活性剂的衍射图相比,例如粉末形式的微粉化结晶西罗莫司。结晶形式的 XRPD 图显示强的衍射峰,而无定形显示冗长和不明显的图。以任意强度单位显示结晶性。

[0330] 也可用于提供结晶性检测的相关分析技术为广角散射辐射 (例如广角 X 射线散射或 WAXS),例如描述于 F.Unger 等,“Poly(ethylenecarbonate) :A thermoelastic and biodegradable biomaterial for drugeluting stent coatings ?”Journal of Controlled Release,第 117 卷,第 3 期,312-321(2007),该技术和该技术的变化具体应用到特定样品对本领域技术人员来说是显而易见的。

[0331] 拉曼光谱

[0332] 拉曼光谱 (振动光谱学技术) 可以有用于例如化学鉴定、分子结构的表征、结合的效果、固态形式的鉴定、对样品的环境和应激反应。拉曼光谱可以从非常小的体积 ($< 1 \mu m^3$) 收集;这些光谱允许鉴定该体积内存在的物种。通过映射或成像 (术语往往可互换使用) 的空间分辨的化学信息,可以通过拉曼显微镜检查获得。

[0333] 可以使用拉曼光谱和其他分析技术,诸如描述于 Balss 等,“Quantitative spatial distribution of sirolimus and polymers indrug-eluting stents using confocal Raman microscopy”J.of BiomedicalMaterials Research Part A, 258-270(2007),在此将其全文引入作为参考,和 / 或描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysisof drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion MassSpectroscopy”Anal. Chem. 80 :624-632(2008),在此将其全文引入作为参考。

[0334] 例如为了测试样品,应用拉曼显微镜检查且特别是共焦拉曼显微镜检查,应当了解,为了得到适当的拉曼高分辨度波谱,需要将足够的采集时间、激光功率、激光波长,样品步长和显微镜物镜进行优化。例如,如本文所述制备样品 (涂层支架)。替代选择地,在这个方法中可以测试涂层试样。利用拉曼显微镜检查采取涂层图像。在拉曼成像模式中应用

WITec CRM 200 扫描共焦拉曼显微镜,在 532nm 处使用 Nd:YAG 激光。应用 100× 干物镜(数值孔径 0.90) 将激光焦距于样品,并用细微聚焦的激光束点对样品进行扫描。当激光扫描样品时,在每个 0.33 微米间距,应用 0.3 秒积分时间收集高信噪比的拉曼光谱。涂层的每个共焦横断面图像显示 70 μm 宽 10 μm 深的区域,并引起总显像时间 32 分钟聚集 6300 波谱。

[0335] 应用雷帕霉素样品(无定形和结晶)和聚合物的参考光谱进行多元分析,采用多元分析对光谱数据集去卷积,以提供化学品的分布图像。

[0336] 体外试验的红外(IR)光谱学

[0337] 红外(IR)光谱学如 FTIR 和 ATR-IR 是充分可应用技术,可用于显示例如样品涂层中定量的药物含量、药物分布,涂层中定量的聚合物含量、涂层中聚合物的分布。红外(IR)光谱学如 FTIR 和 ATR-IR 可同样用于显示例如药物的结晶性。下表(表 1)列出了各种应用的一般 IR 材料。这些 IR 材料用于红外窗口,稀释剂或 ATR 晶体。

[0338] 表 1

[0339]

材料	NaCl	KBr	CsI	AgCl	Ge	ZnSe	金刚石
透射范围 (cm-1)	40,000 ~ 625	40,000 ~ 400	40,000 ~ 200	25,000 ~ 360	5,500 ~ 625	20,000 ~ 454	40,000 ~ 2500& 1667-33
水溶解性 (g/100g,2 5C)	35.7	53.5	44.4	不溶解	不溶解	不溶解	不溶解
攻击材料	湿溶剂	湿溶剂	湿溶 剂	铵盐	H2SO4, 王 水 (aqua regin)	酸, 强 碱, 氯 化溶剂	K2Cr2Os,浓 H2SO4

[0340] 在一次测试中,通过本文所述的方法涂上结晶 ZnSe 的试样,建立 PD PDP(聚合物、药物、聚合物、药物、聚合物)的分层涂层,厚约 10 微米。应用 FTIR 分析涂层试样。当与药品标准结晶形式取得的光谱(即参考谱)比较进行确定时,由此产生的光谱显示结晶的药物。

[0341] 差示扫描量热法(DSC)

[0342] 使用本领域技术人员明白的标准 DSC 技术,DSC 可以提供药物(例如雷帕霉素)结晶性的定性证据。使用这种分析方法(例如雷帕霉素结晶熔化-在约 185 摄氏度~ 200 摄氏度,并具有熔化热为或约 46.8J/g)可显示结晶熔化。熔化热随着结晶性百分数下降。因此,相对于纯样品,或由无定形药物样品通过 DSC 波峰和测试建立的校准曲线与已知量的结晶药物相比较,可以确定结晶性的程度。通过从支架上除去(削去或剥去)一些药物,并使用 DSC 设备测试涂层以确定熔化温度,且将样品的熔化热与已知的标准和/或标准曲线相比,可以测量支架上的结晶药物存在(至少)。

[0343] 实施例 3:聚合物涂布装置的生物可吸收性/生物可再吸收性/溶出度/的测定

[0344] 凝胶渗透色谱对体内重量损失的测定

[0345] 本领域已知的标准方法可以用于确定聚合物的重量损失,例如凝胶渗透色谱和其它分析技术诸如描述于 Jackson 等,“Characterization of perivascular poly(lactic-co-glycolic acid) films containing paclitaxel” Int. J. of Pharmaceutics, 283 :97-109 (2004),在此将其全文引入作为参考。

[0346] 例如将上述的体内模型兔在多个时间点 ($t = 1$ 天、2 天、4 天、7 天、14 天、21 天、28 天、35 天每个时间点 $n = 5$) 施用安乐死。替代选择地,将上述的体内模型猪在多个时间点 ($t = 1$ 天、2 天、4 天、7 天、14 天、21 天、28 天、35 天每个时间点 $n = 5$) 施用安乐死。移出支架,在 30°C 以下气流下完成干燥至干。将尚未在动物中植入的支架用作无聚合物损失的对照。

[0347] 将保持在移出支架上的聚合物应用增溶溶剂(例如氯仿)除去。在每个时间点将包含释放聚合物的溶液过滤。随后进行 GPC 分析,用于每个外植体时间点保持在支架上的聚合物量的定量。该系统例如包括 Shimadzu LC-10 AD HPLC 泵、偶联到 50Å Hewlett Packard Pl-Gel 柱的 Shimadzu RID-6A 折光率检测器。该聚合物组分通过折射率检测测定,和峰面积被用来确定在外植体时间点保持在支架上的聚合物量。应用聚苯乙烯标准的分子量 300、600、1.4k、9k、20k、和 30k g/mol,为 50Å Pl-Gel 柱建立对数分子量对保留时间的校准图。在这项研究随后的时间点的聚合物峰面积的减少以相对于 0 天支架的重量百分比表示。

[0348] 凝胶渗透色谱的体外试验

[0349] 凝胶渗透色谱法 (GPC) 也可用于量化聚合物涂层的生物可吸收性 / 生物可再吸收性、溶出度、和 / 或生物降解。体外试验为降解试验,其中当聚合物在模仿生理环境的水溶液中从支架上释放时,聚合物的浓度和分子量可以评估,例如,参见 Jackson 等 “Characterization of perivascular poly(lactic-co-glycolic acid) films containing paclitaxel” Int. J. of Pharmaceutics, 283 :97-109 (2004),在此将其全文引入作为参考。

[0350] 例如将本文所述的支架 ($n = 15$) 展开,然后置于 1.5ml 含有 0.05% wt Tween20 的磷酸盐缓冲盐水 ($\text{pH} = 7.4$) 的溶液中,或在替代的 10mM Tris, 0.4wt. % SDS, $\text{pH} 7.4$ 中, 37°C 浴, 70rpm 浴器旋转。替代选择地,涂布试样可以在这个方法中进行测试。然后在以下时间点收集溶液:例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时、48 小时、和每日最多至 70 天。溶液至少在每个时间点,和 / 或定期(例如每四个小时、每天、每周、或以后时间点时更长)更换以防止饱和,收集移出的溶液,保存和检测。将每个时间点包含释放的聚合物的溶液进行过滤,以减少堵塞 GPC 系统。对于超过 4 小时的时间点,将多个收集的溶液汇集在一起,用于液体提取。

[0351] 将 1ml 氯仿添加到磷酸盐缓冲盐水溶液,摇动以从水相提取释放的聚合物。然后收集氯仿相,经由 GPC 进行分析。

[0352] 该系统例如包括 Shimadzu LC-10 AD HPLC 泵、偶联到 50Å Hewlett Packard Pl-Gel 柱的 Shimadzu RID-6A 折光率 (RI) 检测器。流动相为流速 1mL/min 的氯仿。聚合物样品的注入体积为 100 μL 的聚合物浓度。样品在环境温度运行 20 分钟。

[0353] 为了在各个时间点确定释放的聚合物浓度,应用包含已知浓度的各个聚合物的氯

仿溶液,首先制作定量校准线图。首先对包含 0–5mg/ml 浓度范围的各个聚合物的母液进行 GPC 分析,峰面积用来建立各个聚合物的单独校准曲线。

[0354] 为了聚合物的降解研究,应用聚苯乙烯标准的分子量 300、600、1.4k、9k、20k、和 30k g/mol,为 50Å PL-Gel 柱 (Hewlett Packard) 建立对数分子量对保留时间的校准线图。作为替代,多角度的光散射 (MALS) 检测器可直接适合评估聚合物的分子量而不需要聚苯乙烯标准化。

[0355] 为了进行生物吸收性聚合物的加速体外溶出度,方案改编自 ISO 标准 13781 “Poly(L-lactide)resides and fabricated an accelerated fromsfor surgical implants-in vitro degradation testing”(1997),在此将其全文引入作为参考。简单地说,使用 pH 7.4 洗脱缓冲液,其包括 18% v/v 的 0.067mol/L KH_2PO_4 母液和 82% v/v 的 0.067mol/L Na_2HPO_4 母液。将本文所述的支架展开,然后置于 70°C 浴器 70rpm 旋转的 1.5ml 这种加速洗脱溶液中。然后在以下时间点收集溶液:0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时。将新鲜的加速洗脱缓冲液每两小时定期加入,以更换孵育缓冲液,对其收集并保存以防止饱和。将每个时间点包含释放的聚合物的溶液进行过滤,以减少堵塞 GPC 系统。对于超过 2 小时的时间点,将多个收集的溶液汇集在一起,用于氯仿液体萃取。以上述方式进行氯仿萃取和 GPC 分析。

[0356] 具有聚焦离子束 (FIB) 铣削的扫描电子显微镜检查 (SEM) 铣削的体外试验

[0357] 聚焦离子束 FIB 是一种工具,允许精确地位点专一切片、铣削和沉积材料。FIB 可在环境或低温条件下与 SEM 结合使用,以生产原位切片,随后高分辨率成像。FIB-SEM 可以产生支架上的聚合物层的横截面图像。这种图像可以用于层厚度的定量,以揭示单种或多种聚合物的生物吸收性速率,以及显示层厚度在制造和在支架后(或在各种时间点的体外洗脱后)的时间点是否有均匀性。

[0358] 例如,在多个时间点进行测试。将支架从洗脱介质中除去,干燥,将干燥的支架用 FIB-SEM 直视涂层中的变化。替代选择地,涂布的试样可以在这个方法中进行测试。

[0359] 将本文所述的支架 ($n = 15$) 展开,然后置于 1.5ml 含有 0.05% wtTween20 的磷酸盐缓冲盐水 (pH = 7.4) 的溶液中,37°C 浴,70rpm 浴器旋转。替代选择地,涂布的试样可以在这个方法中进行测试。磷酸盐缓冲盐水溶液用新鲜溶液在每个时间点更换和/或每四个小时定期更换以防止饱和。在以下时间点收集支架:30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时、48 小时、60 小时和 72 小时。支架在 30°C 以下气流下完成干燥至干。将尚未受到这些条件的支架用作 $t = 0$ 的对照。

[0360] FEI Dual Beam Strata 235FIB/SEM 系统是细微聚焦镓离子束 (FIB) 的组合,其在扫描电子显微镜仪器中通过 30kV 场发射电子束加速,并用于支架的成像和切片。双束聚焦在样品的相同点上,探针直径小于 10nm。FIB 也可以产生变薄的切片,用于 TEM 分析。

[0361] 为防止入射离子损害支架表面,在 FIB 切片前首先经由电子束辅助沉积和离子束沉积将铂涂层沉积。为了 FIB 切片,将镓离子束加速到 30kV,切片过程的持续时间约为 2 小时。完成 FIB 切片,允许人们通过 SEM 观察和量化聚合物层的厚度,所述聚合物层是在它们被吸收时留在支架上的。

[0362] 体外试验的拉曼光谱

[0363] 如实施例 2 所述,拉曼光谱可用于表征药物和聚合物涂层的化学结构和相对浓度。这也适用于表征体外测试支架或其他基材上的聚合物涂层。

[0364] 例如,共焦拉曼光谱/显微镜检查可用于表征在涂层表面外部 $\sim 1\mu\text{m}$ 的相对药物与聚合物的比作为暴露给洗脱介质的时间函数。此外共焦拉曼 x-z 或 z(图或行扫描)显微镜检查可用于表征相对药物与聚合物的比作为暴露给洗脱介质后时间的深度函数。

[0365] 例如,如本文所述制备样品(涂层支架),并置于洗脱介质(例如 10mM 三(羟甲基)氨基甲烷(Tris),0.4wt. % 十二烷基硫酸钠(SDS), pH7.4, 或 1.5ml 含有 0.05% wt Tween20 的磷酸盐缓冲盐水(pH = 7.4)的溶液)中,37℃浴,70rpm 浴器旋转。共焦拉曼光谱图像在涂层洗脱前采取。在 48 天间隔内至少四个洗脱时间点(例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时)上,将样品从洗脱中除去,干燥(例如氮气流)。将干燥的支架用拉曼光谱直视涂层中的变化。替代选择地,涂布的试样可以在这个方法中进行测试。分析后,各自返回至缓冲液以进一步洗脱。

[0366] 可以使用拉曼光谱和其他分析技术,诸如描述于 Balss 等,“Quantitative spatial distribution of sirolimus and polymers in drug-eluting stents using confocal Raman microscopy”J. of Biomedical Materials Research Part A, 258-270(2007),在此将其全文引入作为参考,和/或描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy”Anal. Chem. 80 :624-632(2008),在此将其全文引入作为参考。

[0367] 例如,在拉曼成像模式中应用 WITec CRM 200 扫描共焦拉曼显微镜,使用 Nd:YAG 激光波长为 532nm,以产生 x-z 图。将样品置于压电驱动表,应用 100× 干物镜(数值孔径 0.90)将激光焦距于样品,并用细微聚焦的激光束点扫描样品。当激光扫描样品时,在每个 0.33 微米间距,应用 0.3 秒积分时间收集高信噪比的拉曼光谱。涂层的每个共焦横断面图像显示 70 μm 宽 10 μm 深的区域,并引起总显像时间 32 分钟聚集 6300 波谱。

[0368] SEM- 体外试验

[0369] 在多个时间点(例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时)进行测试。将支架从洗脱介质中除去(详见上文),并在这些时间点干燥。将干燥的支架用 SEM 直视涂层中的变化。

[0370] 例如,通过 SEM 用 Hitachi S-4800 在加速电压 800V 下观察样品。应用各种放大以评估涂层的完整性,尤其在高应变区域。评估涂层随时间的变化以使聚合物随时间的生物吸收具体化。

[0371] X 射线光电子能谱(XPS)- 体外试验

[0372] XPS 可用于定量测定样品表面外部 5-10nm 处的元素种类和化学键的环境。该技术可在光谱或成像模式中操作。当与溅射源相结合时,XPS 可用于给出深度剖面的化学特征。

[0373] XPS 试验可用于表征样品涂层真正表面的药物与聚合物的比率。另外,XPS 试验可以延时运行以检测组分的变化。因此,在一次试验中,应用 XPS 在多个时间点(例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时)测试样品。将支架从 70rpm 旋转的 37℃浴器中的洗脱介质

(例如 10mM Tris, 0.4wt. % SDS, pH 7.4, 或 1.5ml 含有 0.05% wt Tween20 的磷酸盐缓冲盐水 (pH = 7.4) 的溶液) 中除去, 并在这些时间点干燥。

[0374] 可以使用 XPS (ESCA) 和其他分析技术, 诸如描述于 Belu 等, “Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 :624-632 (2008), 在此将其全文引入作为参考。

[0375] 例如, 应用 Physical Electronics Quantum 2000 Scanning ESCA (物理电子学量子 2000 扫描 ESCA), 进行 XPS 分析。在 15kV 功率 4.5W 操作单色 Al K α 光源。在 45° 离源角 (take off angle) 进行分析。沿着各个支架的长度在分析区域 ~ 20 微米直径内采取三次测量。低能电子与 Ar⁺ 离子溢流被用于电荷补偿。

[0376] 飞行时间次级离子质谱法 (TOF-SIMS)

[0377] TOF-SIMS 在静态条件下操作时可用于确定样品表面外部 1-2nm 处的分子种类。该技术可在光谱学或成像模式下以高空间分辨率进行操作。当在本领域已知的动态试验条件下操作时, 可以获得深度剖面的化学特征。

[0378] TOF-SIMS 测试可表征样品涂层表面最上面的聚合物和或药物的存在。此外 TOF-SIMS 测试可以延时运行以检测组分的变化。因此, 在一次试验中, 应用 TOF-SIMS 在多个时间点 (例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时) 测试样品。将支架从 70rpm 旋转的 37°C 浴器中的洗脱介质 (例如 10mM Tris, 0.4wt. % SDS, pH 7.4, 或 1.5ml 含有 0.05% wt Tween20 的磷酸盐缓冲盐水 (pH = 7.4) 的溶液) 中除去, 并在这些时间点干燥。

[0379] 例如, 为了仅仅分析最上面的表面, 应用 25Kv Bi⁺⁺ 初级离子源维持 10¹² 离子 /cm² 以下, 从而使用静电条件 (例如 ToF-SIMS IV (IonToF, Munster))。如需要, 应用低能量电子流枪 (0.6nA DC) 以充电补偿绝缘样品。

[0380] Cluster Secondary Ion Mass Spectrometry (簇次级离子质谱法) 可用于深度剖面, 如描述于 Belu 等, “Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 : 624-632 (2008), 在此将其全文引入作为参考。

[0381] 例如, 可获得本文所述的支架。制备该支架用于 SIMS 分析, 其通过纵向切割, 并用镊子打开它。然后将该支架压进具有面外向外的铟 (indium) 箔多层。

[0382] 应用装备 Bi 和 SF₅⁺ 两种初级离子束簇源的 Ion-TOF IV 仪器, 进行 TOF-SIMS 深度剖析实验。以双光束模式进行溅射深度剖析 (sputter depth profiling), 同时保留样品的化学完整性。例如, 分析源是脉冲的、25-keV 铋簇离子源, 其以表面法线的 45° 入射角轰击表面。维持靶电流在 ~0.3 pA (+10%) 脉冲电流, 所有实验的光栅大小为 200 微米 x 200 微米。阳性和阴性次级离子均从样本中提取到反射式 (reflectron-type) 飞行时间质谱仪。然后由微通道板检测器在后加速能量 10kV 下检测次级离子。该分析模式中低能量电子流枪用于电荷中和。

[0383] 所用的溅射源是 5-keV。SF₅⁺ 簇源也在相对表面法线 45° 入射角下操作。至于 Si 上的薄模型样品, 维持 SF₅⁺ 电流在 ~2.7nA, 750 微米 x 750 微米的光栅。至于试样上的厚样品和支架上的样品, 维持电流在 6nA, 500 微米 x 500 微米的光栅。所有的原射线束电流用法拉第杯在深度剖析之前和之后测量。

[0384] 以逐行模式获得所有深度剖面 (depth profiles), 在溅射和分析之间具有 5-ms 间歇。在 7.37 秒时期平均处理各个波谱。该分析后, 紧接着进行 15 秒的 SF_5^+ 溅射。仅仅为了表面和表面下区域的深度剖面, 将溅射时间减少至 5% 活性剂样品为 1 秒, 25% 和 50% 活性剂样品两者为 2 秒。应用 Eurotherm Controls (欧陆控制器) 温度控制器和 IPSGV3.08 软件, 应用可调温度阶段, 获得温度控制的深度剖面。首先在室温下将样品置于分析盒。样品在超高真空条件下达到期望的温度, 并允许在分析前稳定 1 分钟。所有深度剖析实验均在 -100 摄氏度和 25 摄氏度进行。

[0385] 体外试验的红外 (IR) 光谱学

[0386] 红外 (IR) 光谱学例如但不限于 FTIR、ATR-IR 和微 ATR-IR 是充分可应用技术, 可用于显示涂层中定量的聚合物含量、涂层中聚合物的分布。

[0387] 例如, 使用 FTIR, 通过本文所述的方法涂上结晶 ZnSe 的试样, 建立 PDPDP (聚合物、药物、聚合物、药物、聚合物) 分层涂层, 厚约 10 微米。在时间 = 0 和在 48 天间隔内至少四个洗脱时间点 (例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时) 上, 将样品 (涂层晶体) 通过 FTIR 测试聚合物的含量。将样品置于 70rpm 浴器旋转的 37°C 浴器中的洗脱介质 (例如 10mM Tris, 0.4wt. % SDS, pH7.4, 或 1.5ml 含有 0.05% wt Tween20 的磷酸盐缓冲盐水 (pH = 7.4) 的溶液) 中, 并在各个时间点将样品从洗脱介质中除去, 干燥 (例如氮气流)。FTIR 光谱法用于量化分析样品上的聚合物。分析后, 各自返回缓冲液中, 以进一步洗脱。

[0388] 在另一个实施例中, 应用 FTIR, 在各个时间点测试样品洗脱介质的聚合物含量。在此实施例中, 通过本文所述的方法涂布, 制备涂层支架, 建立 PDPDP (聚合物、药物、聚合物、药物、聚合物) 分层涂层, 厚约 10 微米。将涂层支架置于 70rpm 旋转的 37°C 浴器中的洗脱介质 (例如 10mM Tris, 0.4wt. % SDS, pH 7.4, 或 1.5ml 含有 0.05% wt Tween20 的磷酸盐缓冲盐水 (pH = 7.4) 的溶液) 中, 并在各个时间点 (例如 0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时) 将样品从洗脱介质中除去, 干燥至晶体 ZnSe 窗口 (例如氮气流)。在各个洗脱时间点, 通过 FTIR 测试样品洗脱介质的聚合物含量。

[0389] 原子力显微镜检查 (AFM)

[0390] AFM 是一种高分辨率的表面表征技术。AFM 用于本领域以提供地形的成像, 此外用在轻敲模式 (Tapping Mode™) 时可以对表面的材料和或化学性质成像。该技术可用于环境、溶液、潮湿或温度控制的条件下。其他的操作模式是众所周知的, 并且可以被本领域技术人员容易地用于本文中。AFM 的地形成像可以延时运行以表现表面作为洗脱时间的函数特征。三维提出的图像显示出涂层支架的表面, 其可以显示涂层的孔或空隙, 这可以因为聚合物被吸收和药物随时间被洗脱而出现。

[0391] 获得了如本文所述的支架。AFM 用于确定药物聚合物的分布。使用 AFM 可以如 Ranade 等所述, “Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express2 drug-eluting stent” J. Biomed. Mater. Res. 71(4) : 625-634 (2004), 在此将其全文引入作为参考。

[0392] 例如, 使用多模式的受 Nanoscope IIIa 和 NanoScope Extender 电子控制的 AFM (Digital Instruments/Veeco Metrology, Santa Barbara, CA)。在药物 (例如雷帕霉

素)洗脱前,使用 AFM 检查干燥状态下的样品。还通过使用 AFM 探针尖端和允许分析湿样品建立的流通阶段,在洗脱期(例如 48 小时)的选择时间点检查样品。在相同的用于体外药物释放动力学分析的洗脱介质(例如 PBS-Tween20,或 10mM Tris,0.4wt. % SDS, pH 7.4)存在下,进行湿样品检查。通过用数体积的新鲜介质频繁更换释放介质,防止溶液饱和。Tapping Mode™ AFM 成像可用于显示 AFM 对样品区域的地形学(涂层表面微观结构的真实空间投影)和相角变化,以对比材料和物理结构的差异。

[0393] 纳米 X 射线计算机断层扫描

[0394] 另一种可用于 3-D 观察装置的物理结构的技术是纳米 X 射线计算机断层扫描(Nano X-Ray Computer Tomography)(例如 SkyScan 制造),其可用于如本文所述的洗脱测试和/或生物可吸收性测试,与洗脱/生物吸收性前的扫描比较,以显示各个时间点涂层保持在支架上的物理结构。

[0395] pH 测试

[0396] 涂层支架的 PLGA 的生物吸收性可以通过测试其中放置涂层支架的洗脱介质(例如 EtOH/PBS)的 pH 来显示。随着时间的推移,生物可吸收的 PLGA 涂层支架(含有或不含有药物)会显示 pH 值降低,直到 PLGA 完全被洗脱介质生物吸收。

[0397] 使用单独涂布 PLGA 的支架、涂布 PLGA 和雷帕霉素的支架、PLGA 薄膜、含有雷帕霉素的 PLGA 薄膜进行测试。将样品在 37℃ 放入 20% EtOH/PBS 的洗脱介质中。在 0 到 48 天多个间隔,测试了洗脱介质。在图 1、2 和 3 中,具有如本文提供的涂层支架,根据此方法其测试了随时间推移的 pH。图 4 显示了根据此方法测试的 PLGA 薄膜(含有或不含有雷帕霉素)结果。除样品外,还将对照的洗脱介质一式三份运行,将此 pH 测试的结果进行平均,并在各个图 1-4 中以“对照平均值”提出。

[0398] 在图 2 中,“30D2Rapa 支架平均值”线代表具有根据 AS1(213)的实施例 1(PDPDP)涂布聚合物 B(50 : 50 PLGA-羧端基, MW ~ 10kD)和雷帕霉素的支架,在涂层从该支架上除去时,一式三份测试了洗脱介质随时间的 pH 变化,以其平均值提出。“30D2 支架平均值”线代表具有仅仅涂布聚合物 B(50 : 50 PLGA-羧端基, MW ~ 10kD)的支架(无雷帕霉素),在涂层从该支架上除去时,一式三份测试了洗脱介质随时间的 pH 变化,以其平均值提出。

[0399] 在图 1 中,“60DRapa 支架平均值”线代表具有根据 AS1 的实施例 1(PDPDP)涂布聚合物 A(50 : 50 PLGA-酯端基, MW ~ 19kD)和雷帕霉素的支架,在涂层从该支架上除去时,一式三份测试了洗脱介质随时间的 pH 变化,以其平均值提出。“60D 支架平均值”线代表具有仅仅涂布聚合物 A(50 : 50 PLGA-酯端基, MW ~ 19kD)的支架(无雷帕霉素),在涂层从该支架上除去时,一式三份测试了洗脱介质随时间的 pH 变化,以其平均值提出。

[0400] 在图 3 中,“85 : 15Rapa 支架平均值”线代表具有根据 PDPDP 涂布包含 85%乳酸、15%乙醇酸的 PLGA 和雷帕霉素的支架,在涂层从该支架上除去时,一式三份测试了洗脱介质随时间的 pH 变化,以其平均值提出。“85 : 15 支架平均值”线代表具有仅仅涂布包含 85%乳酸、15%乙醇酸的 PLGA 的支架(无雷帕霉素),在涂层从该支架上除去时,一式三份测试了洗脱介质随时间的 pH 变化,以其平均值提出。

[0401] 在图 4 中,“30D 平均值”线代表包含聚合物 B(50 : 50 PLGA-羧端基, MW ~ 10kD)的聚合物薄膜(无雷帕霉素),其中一式三份测试了薄膜在洗脱介质中随时间的 pH 变化,以其平均值提出。“30D2 平均值”线也代表包含聚合物 B(50 : 50 PLGA-羧端基, MW ~ 10kD)

的聚合物薄膜（无雷帕霉素），其中一式三份测试了薄膜在洗脱介质中随时间的 pH 变化，以其平均值提出。“30D 平均值”线代表包含聚合物 A(50 : 50 PLGA- 酯端基, MW ~ 19kD) 的聚合物薄膜（无雷帕霉素），其中一式三份测试了薄膜在洗脱介质中随时间的 pH 变化，以其平均值提出。“85 : 15 平均值”线代表包含 85% 乳酸、15% 乙醇酸的 PLGA 的聚合物薄膜（无雷帕霉素），其中一式三份测试了薄膜在洗脱介质中随时间的 pH 变化，以其平均值提出。为了建立图 4 中的聚合物薄膜，将聚合物溶于二氯甲烷、THF、和乙酸乙酯。测试的薄膜具有以下平均厚度和质量 : 30D-152. 4um, 12. 0mg ; 30D2-127. 0um, 11. 9mg ; 60D-50. 8um, 12. 4mg ; 85 : 15-127um, 12. 5mg。

[0402] 实施例 4 :

[0403] 聚合物 / 活性剂层涂布的装置的可视化

[0404] 拉曼光谱

[0405] 如实施例 2 所述，拉曼光谱可用于表征药物和聚合物涂层的化学结构和相对浓度。例如，共焦拉曼光谱 / 显微镜检查可用于表征在涂层表面外部 ~ 1 μ m 的相对药物与聚合物的比。此外共焦拉曼 x-z 或 z (图或行扫描) 显微镜检查可用于表征相对药物与聚合物的比作为深度的函数。此外可分析横截面样品。可以使用拉曼光谱和其他分析技术，诸如描述于 Balss 等, “Quantitative spatial distribution of sirolimus and polymers in drug-eluting stents using confocal Raman microscopy” J. of Biomedical Materials Research Part A, 258-270 (2007), 在此将其全文引入作为参考, 和 / 或描述于 Belu 等, “Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 : 624-632 (2008), 在此将其全文引入作为参考。

[0406] 如本文所述制备样品（涂层支架）。使用拉曼光谱对涂层采取图像。替代选择地，在这个方法中可以测试涂层试样。为了使用拉曼显微镜检查和特别是共焦拉曼显微镜检查测试样品，应当了解，为了得到适当的拉曼高分辨度波谱，需要将足够的采集时间、激光功率、激光波长，样品步长和显微镜物镜进行优化。

[0407] 例如，在拉曼成像模式中应用 WITec CRM 200 扫描共焦拉曼显微镜，使用 Nd:YAG 激光波长为 532nm, 以产生 x-z 图。将样品置于压电驱动表，应用 100 $\times$ 干物镜（数值孔径 0.90）将激光焦距于样品，并用细微聚焦的激光束点扫描样品。当激光扫描样品时，在每个 0.33 微米间距，应用 0.3 秒积分时间收集高信噪比的拉曼光谱。涂层的每个共焦横断面图像显示 70 μ m 宽 10 μ m 深的区域，并引起总显像时间 32 分钟聚集 6300 波谱。应用雷帕霉素和聚合物样品的参考光谱进行多元分析，采用此多元分析对光谱数据集去卷积，以提供化学品的分布图像。

[0408] 在另一项测试中，用 WITec Instruments Corporation (Savoy, IL) 的 CRM200 显微镜系统，进行样品的光谱深度剖面 (x-z 图)。该仪器装备了 Nd:YAG 倍频激光 (532 激发)、单个单色器 (Acton)，应用 600 槽 /mm 格栅和热电冷却的 1024 乘 128 像素阵 CCD 相机 (Andor Technology)。该显微镜装备了适当的收集光学装置 (optics)，包括全息激光带通拒波滤波器 (Kaiser Optical Systems Inc.)，以使瑞利 (Rayleigh) 散射最小化进入单色器。用 50 微米的光纤收集拉曼散射光。使用该仪器的“拉曼光谱成像”模式，通过在 x, z 方向上用压电驱动的 xyz 扫描阶段扫描样品并在每个像素收集光谱，获得光谱成像。一般的积分时间

是每个像素 0.3 秒。光谱成像为相应物理扫描 40 乘 20 微米范围的 4800 总光谱。为了提出共焦拉曼光谱数据,产生的图像是基于光谱的独特属性(即拉曼带积分、带高强度、或带宽)。显微镜载物台用定做的试样架进行修改,试样架围绕其主轴放置并旋转支架。x 方向定义为与该支架长度平行运行的方向,z 方向是指从空气-涂布至涂布-金属界面全部涂层的穿透方向。通常激光功率在样品阶段 $< 10\text{mW}$ 。所有实验可用平场消色差物镜来进行, $100\times N_A = 0.9$ (Nikon)。

[0409] 可分析包括支架和具有如本文所述的和/或由本文所述方法生产的涂层的样品($n = 5$),所述支架由 L605(0.05-0.15% C、1.00-2.00% Mn、maximum 0.040% Si、最高 0.030% P、最高 0.3% S、19.00-21.00% Cr、9.00-11.00% Ni、14.00-16.00% W、3.00% Fe、和 Bal. Co) 构成。对于每个样品,沿着该支架的长度选择三个位置。这三个位置位于支架的三分之一部分,以便数据代表该支架的整个长度。然后该支架绕圆周旋转 180 度,沿着长度在另外三个位置进行采样。在每一种情况下,从支架的支柱部分收集数据。也在由 L605 构成和具有如本文所述的和/或由本文所述方法生产的涂层试样样品上,随机挑选六个空间位置进行剖析。还收集了涂层中存在的各个个体成分的拉曼光谱,作为比较和参考。使用仪器的软件,通过选择每层唯一的光谱图像的像素,计算光谱图像数据的平均值光谱。然后将平均值光谱输出到 GRAMS/AI v. 7.02 软件(Thermo Galactic),并将适当的拉曼光谱带拟合为 Voigt 函数。记录谱带面积和位移。

[0410] 涂层的每个组分(例如药物,聚合物)的纯组分光谱也在 532 和 785nm 激发处收集。785nm 激发光谱用共焦拉曼显微镜(WITecInstruments Corp. Savoy, IL) 收集,其装备 785nm 的二极管激光器、适当的收集光学装置、和优选可见和红外线波长的反照明热电冷却的 1024x 128 像素阵 CCD 相机(Andor Technology)。

[0411] X 射线光电子能谱(XPS)

[0412] XPS 可用于定量测定样品表面外部 5-10nm 处的元素种类和化学键的环境。该技术可在光谱或成像模式中操作。当与溅射源相结合时,XPS 可用于给出深度剖面的化学特征。可以使用 XPS(ESCA) 和其他分析技术,诸如描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 :624-632(2008),在此将其全文引入作为参考。

[0413] 例如,在一次测试中,获得了包括由本文所述方法涂布的支架和/或如本文所述装置的样品。应用 Physical Electronics Quantum 2000 Scanning ESCA(物理电子学量子 2000 扫描 ESCA),进行样品的 XPS 分析。在 15kV 功率 4.5W 操作单色 Al Ka 光源。在 45° 离源角进行分析。沿着各个样品的长度在分析区域 ~ 20 微米直径内采取三次测量。低能电子与 Ar^+ 离子溢流被用于电荷补偿。

[0414] 飞行时间次级离子质谱法(TOF-SIMS)

[0415] TOF-SIMS 在静态条件下操作时可用于确定样品表面外部 1-2nm 处的分子种类(药物和聚合物)。该技术可在光谱学或成像模式下以高空间分辨率进行操作。此外可以对横截面样品进行分析。当在本领域已知的动态试验条件下操作时,可以获得深度剖面的化学特征。

[0416] 例如,为了仅仅分析最上面的表面,应用 25Kv Bi^{++} 初级离子源维持 10^{12} 离子/ cm^2 以下,从而使用静电条件(例如 ToF-SIMS IV(IonToF, Munster))。如需要,应用低能量电

子流枪 (0.6nA DC) 以充电补偿绝缘样品。

[0417] Cluster Secondary Ion Mass Spectrometry (簇次级离子质谱法) 可用于深度剖面, 如描述于 Belu 等, “Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 : 624-632 (2008), 在此将其全文引入作为参考。

[0418] 例如, 可获得本文所述的支架。制备该支架用于 SIMS 分析, 其通过纵向切割, 并用镊子打开它。然后将该支架压进具有面外径向外的钨箔多层。

[0419] 应用装备 Bi 和 SF₅⁺ 两种初级离子束簇源的 Ion-TOF IV 仪器, 进行 TOF-SIMS 深度剖析实验。以双光束模式进行溅射深度剖析, 同时保留样品的化学完整性。该分析源是脉冲的、25-keV 铋簇离子源, 其以表面法线的 45° 入射角轰击表面。维持靶电流在 ~0.3 pA (+10%) 脉冲电流, 所有实验的光栅大小为 200umx200um。阳性和阴性次级离子均从样本中提取到反射式飞行时间质谱仪。然后由微通道板检测器在后加速能量 10kV 下检测次级离子。该分析模式中低能量电子流枪用于电荷中和。

[0420] 所用的溅射源是 5-keV。SF₅⁺ 簇源也在相对表面法线 45° 入射角下操作。至于 Si 上的薄模型样品, 维持 SF₅⁺ 电流在 ~2.7nA, 750umx750um 的光栅。至于试样上的厚样品和支架上的样品, 维持电流在 6nA, 500umx500um 微米的光栅。所有的原射线束电流用法拉第杯在深度剖析之前和之后测量。

[0421] 以逐行模式获得所有深度剖面, 在溅射和分析之间具有 5-ms 间歇。在 7.37 秒时期平均处理各个波谱。该分析后, 紧接着进行 15 秒的 SF₅⁺ 溅射。仅仅为了表面和表面下区域的深度剖面, 将溅射时间减少至 5% 活性剂样品为 1 秒, 25% 和 50% 活性剂样品两者为 2 秒。应用 Eurotherm Controls 温度控制器和 IPSG V3.08 软件, 应用可调温度阶段, 获得温度控制的深度剖面。首先在室温下将样品置于分析盒。样品在超高真空条件下达到期望的温度, 并允许在分析前稳定 1 分钟。所有深度剖析实验均在 -100C 和 25C 进行。

[0422] 原子力显微镜检查 (AFM)

[0423] AFM 是一种高分辨率的表面表征技术。AFM 用于本领域以提供地形的成像, 此外用在轻敲模式 (Tapping Mode™) 时可以对表面的材料和或化学性质成像。此外可以对横截面样品进行分析。该技术可用于环境、溶液、潮湿或温度控制的条件下。其他的操作模式是众所周知的, 并且可以被本领域技术人员容易地用于本文中。

[0424] 获得了如本文所述的支架。AFM 用于确定药物聚合物层的结构。使用 AFM 可以如 Ranade 等所述, “Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express2 drug-eluting stent” J. Biomed. Mater. Res. 71(4) : 625-634 (2004), 在此将其全文引入作为参考。

[0425] 用原子力显微镜检查 (AFM) 分析, 至少可确定聚合物和药物的形态、涂层成分。使用多模式的受 Nanoscope IIIa 和 NanoScope Extender 电子控制的 AFM (Digital Instruments/Veeco Metrology, Santa Barbara, CA)。在药物 (例如雷帕霉素) 洗脱前, 使用 AFM 检查干燥状态下的样品。还通过使用 AFM 探针尖端和允许分析湿样品建立的流通阶段, 在洗脱期 (例如 48 小时) 的选择时间点检查样品。在相同的用于体外药物释放动力学分析的洗脱介质 (例如 PBS-Tween20, 或 10mM Tris, 0.4wt. % SDS, pH 7.4) 存在下, 进行湿样品检查。通过用数体积的新鲜介质频繁更换释放介质, 防止溶液饱和。Tapping Mode™

AFM 成像可用于显示 AFM 对样品区域的地形学（涂层表面微观结构的真实空间投影）和相角变化，以对比材料性质的差异。AFM 的地形成像可以三维提出，以显示出涂层支架的表面，其可以显示涂层的孔或空隙，这可以例如因为聚合物被吸收和药物随时间被洗脱而出现。

[0426] 具有聚焦离子束 (FIB) 铣削的扫描电子显微镜检查 (SEM) 的铣削

[0427] 应用 SEM-FIB 观察如本文所述的和或由本文所述方法生产的铣削支架 (Milling Stents)。替代选择地，涂布的试样可以在这个方法中进行测试。聚焦离子束 FIB 是一种工具，允许精确地位点专一切片、铣削和沉积材料。FIB 可在环境或低温条件下与 SEM 结合使用，以生产原位切片，随后高分辨率成像。FIB-SEM 可以产生支架上的聚合物和药物层的横截面图像。这种图像可以用于在制造和在支架后（或在各种时间点的体外洗脱后）的时间点上定量层厚度和层厚度均匀性。

[0428] FEI Dual Beam Strata 235 FIB/SEM 系统是细微聚焦镱离子束 (FIB) 的组合，其在扫描电子显微镜仪器中通过 30kV 场发射电子束加速，并用于支架的成像和切片。双束聚焦在样品的相同点上，探针直径小于 10nm。FIB 也可以产生变薄的切片，用于 TEM 分析。

[0429] 为防止入射离子损害支架表面，在 FIB 切片前首先经由电子束辅助沉积和离子束沉积将铂涂层沉积。为了 FIB 切片，将镱离子束加速到 30kV，切片过程的持续时间约为 2 小时。完成 FIB 切片，允许人们通过 SEM 观察和量化聚合物层的厚度，所述聚合物层例如是在它们被吸收时留在支架上的。

[0430] 实施例 5：装置涂层厚度的分析

[0431] 分析可通过在原位分析或从横截面样品来确定。

[0432] X 射线光电子能谱 (XPS)

[0433] XPS 可用于定量测定样品表面外部 5-10nm 处的元素种类和化学键环境的存在。该技术可在光谱或成像模式中操作。当与溅射源相结合时，XPS 可用于给出深度剖面的化学特征。可以使用 XPS (ESCA) 和其他分析技术，诸如描述于 Belu 等，“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 :624-632 (2008)，在此将其全文引入作为参考。

[0434] 因此，在一次测试中，获得了包括由本文所述方法涂布的支架和 / 或如本文所述装置的样品。应用 Physical Electronics Quantum 2000 Scanning ESCA (物理电子学量子 2000 扫描 ESCA)，进行样品的 XPS 分析。在 15kV 功率 4.5W 操作单色 Al K α 光源。在 45° 离源角进行分析。沿着各个支架的长度在分析区域 ~ 20 微米直径内采取三次测量。低能电子与 Ar⁺ 离子溢流被用于电荷补偿。

[0435] 飞行时间次级离子质谱法

[0436] TOF-SIMS 在静态条件下操作时可用于确定样品表面外部 1-2nm 处的分子种类（药物和聚合物）。该技术可在光谱学或成像模式下以高空间分辨率进行操作。此外可以对横截面样品进行分析。当在本领域已知的动态试验条件下操作时，可以获得深度剖面的化学特征。

[0437] 例如，在应用 25Kv Bi⁺⁺ 初级离子源维持 10¹² 离子 /cm² 以下的静电条件（例如 ToF-SIMS IV (IonToF, Munster)）得到使用... 如需要，应用低能量电子流枪 (0.6nA DC) 以充电补偿绝缘样品。

[0438] Cluster Secondary Ion Mass Spectrometry(簇次级离子质谱法)可用于深度剖面,如描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy”Anal. Chem. 80 : 624-632(2008),在此将其全文引入作为参考。

[0439] 获得本文所述的支架。制备该支架用于 SIMS 分析,其通过纵向切割,并用镊子打开它。然后将该支架压进具有面外径向外的铱 (iridium) 箔多层。

[0440] 在装备 Bi 和 SF₅⁺ 两种初级离子束簇源的 Ion-TOF IV 仪器上,进行 TOF-SIMS 实验。以双光束模式进行溅射深度剖析。该分析源是脉冲的、25-keV 铋簇离子源,其以表面法线的 45° 入射角轰击表面。维持靶电流在~0.3 pA (+10%) 脉冲电流,所有实验的光栅大小为 200umx200um。阳性和阴性次级离子均从样本中提取到反射式飞行时间质谱仪。然后由微通道板检测器在后加速能量 10kV 下检测次级离子。该分析模式中低能量电子流枪用于电荷中和。

[0441] 所用的溅射源是 5-keV。SF₅⁺ 簇源也在相对表面法线 45° 入射角下操作。至于 Si 上的薄模型样品,维持 SF₅⁺ 电流在~2.7nA, 750umx750um 的光栅。至于试样上的厚样品和支架上的样品,维持电流在 6nA, 500umx500um 微米的光栅。所有的原射线束 (primary beam) 电流用法拉第杯在深度剖析之前和之后测量。

[0442] 以逐行模式获得所有深度剖面,在溅射和分析之间具有 5-ms 间歇。在 7.37 秒时期平均处理各个波谱。该分析后,紧接着进行 15 秒的 SF₅⁺ 溅射。仅仅为了表面和表面下区域的深度剖面,将溅射时间减少至 5% 活性剂样品为 1 秒,25% 和 50% 活性剂样品两者为 2 秒。应用 Eurotherm Controls 温度控制器和 IPSP V3.08 软件,应用可调温度阶段,获得温度控制的深度剖面。首先在室温下将样品置于分析盒。样品在超高真空条件下达到期望的温度,并允许在分析前稳定 1 分钟。所有深度剖析实验均在 -100C 和 25C 进行。

[0443] 原子力显微镜检查 (AFM)

[0444] AFM 是一种高分辨率的表面表征技术。AFM 用于本领域以提供地形的成像,此外用在轻敲模式 (Tapping Mode™) 时可以对表面的材料和或化学性质成像。此外可以对横截面样品进行分析。

[0445] 获得了如本文所述的支架。替代选择地,使用 AFM 可以如 Ranade 等所述,“Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express2 drug-eluting stent”J. Biomed. Mater. Res. 71(4) :625-634(2004),在此将其全文引入作为参考。

[0446] 用原子力显微镜检查 (AFM) 分析,至少可确定聚合物和药物的形态、涂层成分、和横截面厚度。使用多模式的受 Nanoscope IIIa 和 NanoScope Extender 电子控制的 AFM (Digital Instruments/Veeco Metrology, Santa Barbara, CA)。Tapping Mode™ AFM 成像可用于显示 AFM 对样品区域的地形学 (涂层表面微观结构的真实空间投影) 和相角变化,以对比材料性质的差异。AFM 的地形成像可以三维提出,以显示出涂层支架的表面或横截面。

[0447] 具有聚焦离子束 (FIB) 的扫描电子显微镜检查 (SEM)

[0448] 应用 SEM-FIB 分析观察如本文所述的和或由本文所述方法生产的支架。替代选择地,涂布的试样可以在这个方法中进行测试。聚焦离子束 FIB 是一种工具,允许精确地位点

专一切片、铣削和沉积材料。FIB可在环境或低温条件下与SEM结合使用,以生产原位切片,随后高分辨率成像。FIB-SEM可以产生支架上的聚合物层的横截面图像。这种图像可以用于定量层厚度,以及显示层厚度在制造和在支架后(或在各种时间点的体外洗脱后)的时间点是否有均匀性。

[0449] FEI Dual Beam Strata 235FIB/SEM系统是细微聚焦镱离子束(FIB)的组合,其在扫描电子显微镜仪器中通过30kV场发射电子束加速,并用于支架的成像和切片。双束聚焦在样品的相同点上,探针直径小于10nm。FIB也可以产生变薄的切片,用于TEM分析。

[0450] 为防止入射离子损害支架表面,在FIB切片前首先经由电子束辅助沉积和离子束沉积将铂涂层沉积。为了FIB切片,将镱离子束加速到30kV,切片过程的持续时间约为2小时。完成FIB切片,允许人们通过SEM观察和量化聚合物层的厚度,所述聚合物层例如是在它们被吸收时留在支架上的。

[0451] 干涉测量法

[0452] 干涉测量法可以额外和/或替代选择地用于确定涂层的厚度,如注释于Belu等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drugeluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy”Anal. Chem. 80 :624-632(2008),在此将其全文引入作为参考。

[0453] 椭圆测量法

[0454] 椭圆测量法是灵敏的测量技术,用于试样上的涂层分析。它采用偏振光探测样品的介电性能。通过对从样品反射的光线偏振态的分析,该技术允许精确表征层的厚度和均匀度。对单层或多层系统,从几埃到几十微米范围的厚度测定是可能的。例如参见Jewell等“Release of Plasmid DNA from Intravascular Stents Coated with Ultrathin Mulyikayered Polyelectrolyte Films”Biomacromolecules. 7 :2483-2491(2006),在此将其全文引入作为参考。

[0455] 实施例6:装置涂层厚度的分析

[0456] 扫描电子显微镜检查(SEM)

[0457] 获得本文所述的涂层支架的样品。该装置的厚度可使用这种分析技术来评估。采用多支柱的厚度以确保重现性以及表征涂层和支架。涂层的厚度通过SEM用800V加速电压的Hitachi S-4800得到了观察。使用各种放大倍数。SEM可以提供各种放大倍数的自上而下和横截面图像。

[0458] 纳米X射线计算机断层扫描

[0459] 另一种可用于3-D观察装置的物理结构的技术是纳米X射线计算机断层扫描(例如SkyScan制造)。

[0460] 实施例7:聚合物涂层装置的类型或组成的测定

[0461] 核磁共振(NMR)

[0462] 聚合物样品在洗脱前后的组成可以由¹H NMR光谱测定法测定,如描述于Xu等,“Biodegradation of poly(l-lactide-co-glycolide tubestents in bil”Polymer Degradation and Stability,93 :811-817(2008),在此将其全文引入作为参考。聚合物样品的组成例如使用300M Bruker光谱仪在室温下用d-氯仿为溶剂来测定。

[0463] 拉曼光谱

[0464] FT-拉曼或共焦拉曼显微镜检查可用来测定组成。

[0465] 例如,如本文所述制备样品(涂层支架)。使用拉曼光谱对涂层采取图像。替代选择地,在这个方法中可以测试涂层试样。为了使用拉曼显微镜检查和特别是共焦拉曼显微镜检查测试样品,应当了解,为了得到适当的拉曼高分辨度波谱,需要将足够的采集时间、激光功率、激光波长,样品步长和显微镜物镜进行优化。可以使用拉曼光谱和其他分析技术,诸如描述于 Balss 等,“Quantitative spatial distribution of sirolimus and polymers in drug-eluting stents using confocal Raman microscopy”J. of Biomedical Materials Research Part A, 258-270 (2007), 在此将其全文引入作为参考,和 / 或描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy”Anal. Chem. 80 :624-632 (2008), 在此将其全文引入作为参考。

[0466] 例如,在拉曼成像模式中应用 WITec CRM 200 扫描共焦拉曼显微镜,使用 Nd:YAG 激光波长为 532nm。将样品置于压电驱动表,应用 100× 干物镜(数值孔径 0.90) 将激光聚焦于样品,并用细微聚焦的激光束点扫描样品。当激光扫描样品时,在每个 0.33 微米间距,应用 0.3 秒积分时间收集高信噪比的拉曼光谱。涂层的每个共焦横断面图像显示 70 μm 宽 10 μm 深的区域,并引起总显像时间 32 分钟聚集 6300 波谱。应用雷帕霉素(无定形和晶体)和聚合物参考样品的参考光谱进行多元分析,采用此多元分析对光谱数据集去卷积,以提供化学品的分布图像。

[0467] 在另一项测试中,用 WITec Instruments Corporation (Savoy, IL) 的 CRM200 显微镜系统,进行样品的光谱深度剖面。该仪器装备了 NdYAG 倍频激光(532 激发)、单个单色器 (Acton),应用 600 槽/mm 格栅和热电冷却的 1024 乘 128 像素阵 CCD 相机 (Andor Technology)。该显微镜装备了适当的收集光学装置,包括全息激光带通拒波滤波器 (Kaiser Optical Systems Inc.),以使瑞利散射最小化进入单色器。用 50 微米的光纤收集拉曼散射光。使用该仪器的“拉曼光谱成像”模式,通过在 x, z 方向上用压电驱动的 xyz 扫描阶段扫描样品并在每个像素收集光谱,获得光谱成像。一般的积分时间是每个像素 0.3 秒。光谱成像为相应物理扫描 40 乘 20 微米范围的 4800 总光谱。为了提出共焦拉曼光谱数据,产生的图像是基于光谱的独特属性(即拉曼带积分、带高强度、或带宽)。显微镜载物台用定做的试样架进行修改,试样架围绕其主轴放置并旋转支架。x 方向定义为与该支架长度平行运行的方向,z 方向是指从空气-涂布至涂布-金属界面全部涂层的穿透方向。通常激光功率在样品阶段 < 10mW。所有实验可用平场消色差物镜来进行,100x $N_A = 0.9$ (Nikon)。

[0468] 可分析包括由 L605 构成的支架和具有如本文所述的和 / 或由本文所述方法生产的涂层的样品 ($n = 5$)。对于每个样品,沿着该支架的长度选择三个位置。这三个位置位于支架的三分之一部分,以便数据代表该支架的整个长度。然后该支架绕圆周旋转 180 度,沿着长度在另外三个位置进行采样。在每一种情况下,从支架的支柱部分收集数据。也在由 L605 构成和具有如本文所述的和 / 或由本文所述方法生产的涂层试样样品上,随机挑选六个空间位置进行剖析。还收集了涂层中存在的各个个体成分的拉曼光谱,作为比较和参考。使用仪器的软件,通过选择每层唯一的光谱图像的像素,计算光谱图像数据的平均值光谱。然后将平均值光谱输出到 GRAMS/AI v. 7.02 软件 (ThermoGalactic),并将适当的拉曼光谱带拟合为 Voigt 函数。记录谱带面积和位移。

[0469] 涂层的每个组分（例如药物，聚合物）的纯组分光谱也在 532 和 785nm 激发处收集。785nm 激发光谱用共焦拉曼显微镜 (WITec Instruments Corp. Savoy, IL) 收集，其装备 785nm 的二极管激光器、适当的收集光学装置、和优选可见和红外线波长的反照明热电冷却的 1024x128 像素阵 CCD 相机 (Andor Technology)。

[0470] 飞行时间次级离子质谱法

[0471] TOF-SIMS 在静态条件下操作时可用于确定样品表面外部 1-2nm 处的分子种类（药物和聚合物）。该技术可在光谱学或成像模式下以高空间分辨率进行操作。此外可以对横截面样品进行分析。当在本领域已知的动态试验条件下操作时，可以获得深度剖面的化学特征。

[0472] 例如，在应用 25Kv Bi^{++} 初级离子源维持 10^{12} 离子 / cm^2 以下的静电条件（例如 ToF-SIMS IV (IonToF, Munster)）得到使用... 如需要，应用低能量电子流枪 (0.6nA DC) 以充电补偿绝缘样品。

[0473] 可以应用 Cluster Secondary Ion Mass Spectrometry，如描述于 Belu 等，“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy” Anal. Chem. 80 :624-632 (2008)，在此将其全文引入作为参考。

[0474] 获得本文所述的支架。制备该支架用于 SIMS 分析，其通过纵向切割，并用镊子打开它。然后将该支架压进具有外径向外的铱箔 (iridium foil) 多层。

[0475] 在装备 Bi 和 SF_5^+ 两种初级离子束簇源的 Ion-TOF IV 仪器上，进行 TOF-SIMS 实验。以双光束模式进行溅射深度剖析。该分析源是脉冲的、25-keV 铋簇离子源，其以表面法线的 45° 入射角轰击表面。维持靶电流在 $\sim 0.3 \text{ pA}$ (+10%) 脉冲电流，所有实验的光栅大小为 $200\mu\text{m} \times 200\mu\text{m}$ 。阳性和阴性次级离子均从样本中提取到反射式飞行时间质谱仪。然后由微通道板检测器在后加速能量 10kV 下检测次级离子。该分析模式中低能量电子流枪用于电荷中和。

[0476] 所用的溅射源是 5-keV。 SF_5^+ 簇源也在相对表面法线 45° 入射角下操作。至于 Si 上的薄模型样品，维持 SF_5^+ 电流在 $\sim 2.7\text{nA}$ ， $750\mu\text{m} \times 750\mu\text{m}$ 的光栅。至于试样上的厚样品和支架上的样品，维持电流在 6nA， $500\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$ 微米的光栅。所有的原射线束电流用法拉第杯在深度剖析之前和之后测量。

[0477] 以逐行模式获得所有深度剖面，在溅射和分析之间具有 5-ms 间歇。在 7.37 秒时期平均处理各个波谱。该分析后，紧接着进行 15 秒的 SF_5^+ 溅射。仅仅为了表面和表面下区域的深度剖面，将溅射时间减少至 5% 活性剂样品为 1 秒，25% 和 50% 活性剂样品两者为 2 秒。应用 Eurotherm Controls 温度控制器和 IPSP V3.08 软件，应用可调温度阶段，获得温度控制的深度剖面。首先在室温下将样品置于分析盒。样品在超高真空条件下达到期望的温度，并允许在分析前稳定 1 分钟。所有深度剖析实验均在 -100°C 和 25°C 进行。

[0478] 原子力显微镜检查 (AFM)

[0479] AFM 是一种高分辨率的表面表征技术。AFM 用于本领域以提供地形的成像，此外用在轻敲模式 (Tapping Mode™) 时可以对表面的材料和或化学性质成像。此外可以对横截面样品进行分析。应用 Tapping Mode™ 的原子力显微镜检查 (AFM) 分析，可确定涂层成分。其他的操作模式是众所周知的，并且可以被本领域技术人员用于本文中。

[0480] 获得如本文所述的支架。使用 AFM 可以如 Ranade 等所述,“Physical characterization of controlled release of paclitaxel from theTAXUS Express2 drug-eluting stent” J.Biomed.Mater.Res. 71(4) :625-634(2004),在此将其全文引入作为参考。

[0481] 用原子力显微镜检查 (AFM) 分析,至少可确定聚合物和药物的形态、涂层成分。使用多模式的受 Nanoscope IIIa 和 NanoScope Extender 电子控制的 AFM(Digital Instruments/Veeco Metrology, Santa Barbara, CA)。Tapping Mode™ AFM 成像可用于显示 AFM 对样品区域的地形学(涂层表面微观结构的真实空间投影)和相角变化,以对比材料性质的差异。

[0482] 体外试验的红外 (IR) 光谱学

[0483] 应用 FTIR、ATR-IR 和微 ATR-IR 的红外 (IR) 光谱学,通过与标准聚合物参考光谱比较,可用于鉴别聚合物成分。

[0484] 实施例 8 :装置的生物吸收性的测定

[0485] 在该装置的一些实施方案中,自身涂布的基材是由生物可吸收材料,如本文提出的生物可吸收性聚合物,或另一种生物可吸收材料如镁构成的,因此,整个装置是生物可吸收的。就显示聚合物涂层的生物吸收性而论提出的技术,可用于额外和 / 或替代选择地显示装置的生物吸收性,例如通过如本文所述的 GPC 体内试验、HPLC 体内试验、GPC 体外试验、HPLC 体外试验、SEM-FIB 试验、拉曼光谱、SEM、和 XPS,其变化和调整对本领域技术人员是明显的。另一种用于 3-D 观察装置的物理结构的技术是纳米 X 射线计算机断层扫描(例如 SkyScan 制造),其可用于如本文所述的洗脱测试和 / 或生物可吸收性测试,与洗脱 / 生物吸收性前的扫描比较,以显示各个时间点涂层保持在支架上的物理结构。

[0486] 实施例 9 :生物制剂存在的二级结构的测定

[0487] 拉曼光谱

[0488] FT-拉曼或共焦拉曼显微镜检查可用来测定生物制剂的二级结构。例如,对拉曼光谱的酰胺 I、II、III 区域拟合可以阐明二级结构(例如 α -螺旋、 β -折叠)。例如参见 Iconomidou 等,“Secondary Structure of Chorion Proteins of the Teleostean Fish Dentex dentex byATR FR-IR and FT-Raman Spectroscopy” J.of Structural Biology, 132,112-122(2000);Griebenow 等,“On Protein Denaturation in Aqueous-Organic Mixtures but Not in Pure Organic Solvents” J. Am. Chem. Soc, Vol 118, No. 47, 11695-11700(1996)

[0489] 体外试验的红外 (IR) 光谱学

[0490] 红外光谱学,例如 FTIR、ATR-IR 和微 ATR-IR,可用来测定生物制剂的二级结构。例如,对红外光谱的酰胺 I、II、III 区域拟合可以阐明二级结构(例如 α -螺旋、 β -折叠)。

[0491] 实施例 10 :医疗装置上的涂层微观结构的测定

[0492] 原子力显微镜检查 (AFM)

[0493] AFM 是一种高分辨率的表面表征技术。AFM 用于本领域以提供地形的成像,此外用在轻敲模式(Tapping Mode™)时可以对表面的材料和或化学性质成像。此外可以对横截面样品进行分析。该技术可用于环境、溶液、潮湿或温度控制的条件下。其他的操作模式是众所周知的,并且可以被本领域技术人员容易地用于本文中。

[0494] 获得了如本文所述的支架。AFM 用于确定涂层的微观结构。获得了如本文所述的支架。使用 AFM 可以如 Ranade 等所述,“Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUSExpress2 drug-eluting stent”J.Biomed. Mater. Res. 71(4):625-634(2004),在此将其全文引入作为参考。

[0495] 例如,用原子力显微镜检查 (AFM) 分析,可确定聚合物和药物的形态、涂层成分、和物理结构。使用多模式的受 Nanoscope IIIa 和 NanoScope Extender 电子控制的 AFM(Digital Instruments/VeecoMetrology, Santa Barbara, CA)。在药物(例如雷帕霉素)洗脱前,使用 AFM 检查干燥状态下的样品。还通过使用 AFM 探针尖端和允许分析湿样品建立的流通阶段,在洗脱期(例如 48 小时)的选择时间点检查样品。在相同的用于体外药物释放动力学分析的洗脱介质(例如 PBS-Tween20,或 10mM Tris,0.4wt. % SDS, pH 7.4)存在下,进行湿样品检查。通过用数体积的新鲜介质频繁更换释放介质,防止溶液饱和。Tapping Mode™ AFM 成像可用于显示 AFM 对样品区域的地形学(涂层表面微观结构的真实空间投影)和相角变化,以对比材料性质的差异。AFM 的地形成像可以三维提出,以显示出涂层支架的表面,其可以显示涂层的孔或空隙,这可以例如因为聚合物被吸收和药物从聚合物中随时间释放而出现。

[0496] 纳米 X 射线计算机断层扫描

[0497] 另一种可用于 3-D 观察装置的物理结构的技术是纳米 X 射线计算机断层扫描(例如 SkyScan 制造),其可用于如本文所述的洗脱测试和/或生物可吸收性测试,与洗脱/生物吸收性前的扫描比较,以显示各个时间点涂层保持在支架上的物理结构。

[0498] 实施例 11:洗脱曲线的测定

[0499] 体外

[0500] 实施例 11a:在一个方法中,获得如本文所述的支架。如下确定洗脱曲线:将支架置于 16mL 试管中,顶部吸入 15mL 10mM PBS(pH7.4)。将管盖帽并于 37°C 从头到尾(end-over-end)以 8rpm 旋转孵育。然后在指定的时间点(例如 1 天、7 天、14 天、21 天、和 28 天)(例如 1 周、2 周、和 10 周)收集溶液,并在各个时间点补充新鲜的 1.5mL 溶液以防止饱和。向收集的样品缓冲液中加入一毫升 DCM,将管盖帽并摇动一分钟,然后在 200xG 离心 2 分钟。将该上清液丢弃,在微热(40°C)和氮气下蒸发 DCM 相至干。将干的 DCM 重新溶解在 1mL 的 60:40 乙腈:水(v/v)中,并通过 HPLC 分析。使用 Waters HPLC 系统(流动相 58:37:5 的乙腈:水:甲醇 1mL/min,20uL 进样,C18 NovapakWaters 柱,232nm 检测),进行 HPLC 分析。

[0501] 实施例 11b:在另一个方法中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括用包含乙醇(5%)的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37°C。将包含该装置的洗脱介质在接触步骤期间任选搅拌此洗脱介质。至少在指定的时间点(例如 1 小时、3 小时、5 小时、7 小时、1 天、和每日直至 28 天)(例如 1 周、2 周、和 10 周)除去该装置(和/或除去该洗脱介质)。然后使用紫外可见光(UV-Vis)分析洗脱介质,以确定药剂的含量。在各个时间点用新鲜的洗脱介质替换洗脱介质,以避免洗脱介质的饱和。含有已知量药物的校准标准也在洗脱介质中保持与样品相同的持续时间,并在各个时间点用于确定药物当时洗脱的量(为绝对量和作为洗脱的累积量)。

[0502] 在一次测试中,使用此方法测试涂层装置。在这些实验中,应用两种不同的聚合物:聚合物 A:-50 : 50PLGA- 酯端基, MW ~ 19kD, 降解速度 ~ 70 天; 聚合物 B:-50 : 50PLGA- 羧端基, MW ~ 10kD, 降解速度 ~ 28 日。金属支架如下涂布: AS1:(n = 6) 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A; AS2:(n = 6) 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 B; AS1(213):(n = 6) 聚合物 B/ 雷帕霉素 / 聚合物 B/ 雷帕霉素 / 聚合物 B; AS1b:(n = 6) 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A; AS2b:(n = 6) 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 B。通过用包含乙醇(5%)的洗脱介质接触各个装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37℃,确定体外药剂洗脱曲线。至少在 1 小时、3 小时、5 小时、7 小时、1 天、和在另外一直至 70 天的时间点(参见图 5-8),将洗脱介质从装置接触中除去。然后使用紫外可见光(UV-Vis)分析洗脱介质,以确定药剂的含量(绝对量和洗脱累积量)。在各个时间点用新鲜的洗脱介质替换洗脱介质,以避免洗脱介质的饱和。含有已知量药物的校准标准也在洗脱介质中保持与样品相同的持续时间,并在各个时间点通过紫外可见光(UV-Vis)分析,以确定与含有光谱级乙醇的空白相比药物当时洗脱的量(为绝对量和作为洗脱的累积量)。图 5-8 所示的洗脱曲线,显示了各个时间点雷帕霉素以微克值洗脱的平均量(所有测试支架平均值)。表 2 显示了在每个组(AS1、AS2、AS(213)、AS1b、AS2b)中的每组支架(n = 6),雷帕霉素装载在支架上的 ug 平均量,聚合物装载在支架上的 ug 平均量,雷帕霉素和聚合物装载在支架上的 ug 总量。

[0503] 表 2

[0504]

支架涂层	雷帕霉素平均值, ug	聚合物平均值, ug	总量平均值, ug
AS1	175	603	778
AS2	153	717	870
AS1(213)	224	737	961
AS1b	171	322	493
AS2b	167	380	547

[0505] 实施例 11c:在另一个方法中,体外药剂洗脱曲线通过以下程序确定,所述程序包括用包含乙醇(20%)和磷酸盐缓冲盐水(80%)的洗脱介质接触该装置,其中介质的 pH 值为约 7.4,且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37℃。将包含该装置的洗脱介质在接触步骤期间任选搅拌此洗脱介质。至少在指定的时间点(例如 1 小时、3 小时、5 小时、7 小时、1 天、和每日直至 28 天)(例如 1 周、2 周、和 10 周)除去该装置(和 / 或除去该洗脱介质)。洗脱介质定期(至少在各个时间点,和 / 或稍后时间点间的每天)替换以防止饱和;将每个时间点所收集的介质汇集在一起。然后应用 HPLC 分析洗脱介质,以确定药剂的含量。在各个时间点用新鲜的洗脱介质替换洗脱介质,以避免洗脱介质的饱和。含有已知量药物的校准标准也在洗脱介质中保持与样品相同的持续时间,并在各个时间点用于确定药

物当时洗脱的量（为绝对量和作为洗脱的累积量）。在洗脱方法变为药物随时间变化中，测试时，产生了药物存在的多个峰，使用这些校准标准也将显示这种变化，并允许添加所有峰，以给出药物在此期间洗脱的量（为绝对量和作为洗脱的累积量）。

[0506] 在一次测试中，涂布如本文所述的装置（ $n = 9$ ，层压涂层支架）并使用这种方法测试。在这些实验中，应用单种聚合物：聚合物 A：-50 : 50PLGA- 酯端基，MW ~ 19 kD。金属（不锈钢）支架如下涂布：聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A/ 雷帕霉素 / 聚合物 A，雷帕霉素在每个支架上的平均量为 162 μ g (stdev 27 μ g)。涂层支架用包含乙醇（20%）和磷酸盐缓冲盐水（80%）的洗脱介质（5.00mL）接触，其中介质的 pH 值为约 7.4（用碳酸钾溶液 -1g/100mL 蒸馏水调节），且其中用洗脱介质接触该装置在温度约 37 $^{\circ}$ C $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ C。将包含该装置的洗脱介质在接触步骤期间任选搅拌此洗脱介质。至少在 1 小时、3 小时、5 小时、7 小时、1 天、和每日直至 28 天的时间点除去洗脱介质。应用 HPLC 分析洗脱介质，以确定药剂（雷帕霉素）的含量。在各个时间点用新鲜的洗脱介质替换洗脱介质，以避免洗脱介质的饱和。含有已知量药物的校准标准也在洗脱介质中保持与样品相同的持续时间，并在各个时间点进行分析，以确定药物当时洗脱的量（为绝对量和作为洗脱的累积量）。添加雷帕霉素存在的多个峰（也存在于校准标准中），以给出药物在此期间洗脱的量（为绝对量和作为洗脱的累积量）。如下表 3 提供的用 100 μ L 注射量建立和运行每个样品，使用 Waters HPLC 系统进行 HPLC 分析。

[0507] 表 3

[0508]

时间点（分钟）	%乙醇	%醋酸铵（0.5%），Ph7.4	流速（mL/min）
0.00	10	90	1.2
1.00	10	90	1.2
12.5	95	5	1.2
13.5	100	0	1.2
14.0	100	0	3
16.0	100	0	3
17.0	10	90	2
20.0	10	90	0

[0509] 图 9 的洗脱曲线结果显示雷帕霉素在各个时间点以微克值洗脱的平均累积量（ $n = 9$ 个测试支架的平均值）。图 10 也表达了相同的洗脱曲线，其以对数刻度绘制（x 轴是对数（时间））。

[0510] 实施例 11d：为获得加速的体外洗脱曲线，使用加速洗脱的 pH 7.4 的缓冲液，包括 18% v/v 的 0.067mol/L KH₂PO₄ 母液和 82% v/v 的 0.067mol/L Na₂HPO₄ 母液。将本文所

述的支架展开,然后置于 70℃浴器 70rpm 旋转的 1.5ml 这种加速洗脱溶液中。然后在以下时间点收集溶液:0 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时、16 小时、20 小时、24 小时、30 小时、36 小时和 48 小时。将新鲜的加速洗脱缓冲液至少在各个时间点定期加入,以更换孵育缓冲液,对其收集并保存以防止饱和。对于应用多个洗脱介质(时间点间补充)的时间点,将多个收集的溶液汇集在一起,用于氯仿液体萃取。以上述方式进行氯仿萃取和 HPLC 分析。

[0511] 体内

[0512] 实施例 11e:将上述的体内模型兔在多个时间点施用安乐死。从兔中移出支架。将移出的支架置于 16mL 试管中,顶部吸入 15mL 10mM PBS (pH 7.4)。向缓冲液中加入一毫升 DCM,将管盖帽并摇动一分钟,然后在 200xG 离心 2 分钟。将该上清液丢弃,在微热(40℃)和氮气下蒸发 DCM 相至干。将干的 DCM 重新溶解在 1mL 的 60 : 40 乙腈 : 水 (v/v) 中,并通过 HPLC 分析。使用 Waters HPLC 系统(流动相 58 : 37 : 5 的乙腈 : 水 : 甲醇 1mL/min, 20μL 进样, C18Novapak Waters 柱, 232nm 检测),进行 HPLC 分析。

[0513] 实施例 12 :装置涂层的一致性(共形性)的测定

[0514] 在超临界溶液快速膨胀(RESS)实验系列中,使用静电捕获控制组分和厚度均匀地涂布动脉支架的能力,已经得到证明。

[0515] 扫描电子显微镜检查(SEM)

[0516] 支架通过 SEM 用 800V 加速电压的 Hitachi S-4800 得到了观察。使用各种放大倍数,评估完整性,尤其是在高应变区域。SEM 可以提供各种放大倍数的自上而下和横截面图像。涂层均匀性和厚度,也可使用此分析技术进行评估。

[0517] 通过 SEM 用 800V 加速电压的 Hitachi S-4800 观察了扩张前和后的支架。使用各种放大倍数,评估这些层的完整性,尤其是在高应变区域。

[0518] 具有聚焦离子束(FIB)的扫描电子显微镜检查(SEM)

[0519] 应用 SEM-FIB 分析观察如本文所述的和或由本文所述方法生产的支架。替代选择地,涂布的试样可以在这个方法中进行测试。聚焦离子束 FIB 是一种工具,允许精确地定位点专一切片、铣削和沉积材料。FIB 可在环境或低温条件下与 SEM 结合使用,以生产原位切片,随后高分辨率成像。可以获得例如 7000x 和 / 或 20000x 放大倍数的横截面 FIB 图像。一致厚度的平坦涂层是可见的。

[0520] 光学显微镜检查

[0521] 光学显微镜可用于建立和检查支架,并经验地观察基材涂层(例如涂层均匀性)。采用这种分析方法,可以在基材的表面上看到药物和 / 或聚合物的纳米颗粒。烧结后,应用此方法可以看到涂层,观察涂层共形性和药物的结晶证据。

[0522] 实施例 13 :活性剂总含量的测定

[0523] 应用本文描述的技术以及本领域技术人员明白的其他技术,例如应用 GPC 和 HPLC 技术,从涂层支架提取药物,测定样品中药物的总含量,可测得涂层支架上活性剂总含量的测定。

[0524] UV-VIS 可用于定量测定涂在支架上的雷帕霉素的质量。可显示雷帕霉素的 UV-Vis 光谱,并可获得雷帕霉素的校准曲线(例如 λ @277nm, 于乙醇中)。然后雷帕霉素在乙醇中从涂层支架上溶出,计算药物浓度和质量。

[0525] 在一个实验中,以每支架微克单位存在的雷帕霉素的总量通过反相高效液相色谱法用 UV 检测 (RP-HPLC-UV) 确定。应用基于文献的雷帕霉素 HPLC 方法的修改,该修改对于本领域技术人员来说是明显的,进行该分析。测试了装置样品 ($n = 10$) 的药物平均含量,所述装置包括支架和如本文所述的涂层,和 / 或本文所述的方法。

[0526] 实施例 14 :活性剂聚集程度的测定

[0527] 拉曼光谱

[0528] 共焦拉曼显微镜检查通过 x-y 或 x-z 方向绘图可用于表征药物的聚集。此外可分析横截面样品。可以使用拉曼光谱和其他分析技术,诸如描述于 Balss 等,“Quantitative spatial distribution of sirolimus and polymers in drug-eluting stents using confocal Raman microscopy”J.of Biomedical Materials Research Part A, 258-270 (2007),在此将其全文引入作为参考,和 / 或描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy”Anal. Chem. 80 :624-632 (2008),在此将其全文引入作为参考。

[0529] 如本文所述制备样品 (涂层支架)。使用拉曼光谱对涂层采取图像。替代选择地,在这个方法中可以测试涂层试样。在拉曼成像模式中应用 WITec CRM 200 扫描共焦拉曼显微镜,在 532nm 处使用 NdYAG 激光。将样品置于压电驱动表,应用 $100\times$ 干物镜 (数值孔径 0.90) 将激光焦距于样品,并用细微聚焦的激光束点对样品进行扫描。当激光扫描样品时,在每个 0.33 微米间距,应用 0.3 秒积分时间收集高信噪比的拉曼光谱。涂层的每个共焦横断面图像显示 $70\mu\text{m}$ 宽 $10\mu\text{m}$ 深的区域,并引起总显像时间 32 分钟聚集 6300 波谱。为了对光谱去卷积和获得活性剂与聚合物的单独图像,应用雷帕霉素 (无定形和晶体) 和聚合物样品获得的基础光谱,应用增强 (augmented) 经典最小二乘算法 (Eigenvector Research, Wenatchee WA),处理所有的光谱数据 (在整个光谱区域 $500\text{--}3500\text{cm}^{-1}$ 的 6300 光谱)。对于每个样品,由拉曼测量几个区域以确保结果是可重现性的,并显示药物和聚合物遍及涂层的分层。共焦拉曼光谱可以微米 * 微米下剖析,可显示遍及涂层厚度的涂层组分。

[0530] 飞行时间次级离子质谱法

[0531] TOF-SIMS 在静态条件下操作时可用于确定样品表面外部 1-2nm 处的药物聚集。该技术可在光谱学或成像模式下以高空间分辨率进行操作。此外可以对横截面样品进行分析。当在本领域已知的动态试验条件下操作时,可以获得深度剖面的化学特征。

[0532] 例如,在应用 25Kv Bi^{++} 初级离子源维持 10^{12} 离子 / cm^2 以下的静电条件 (例如 ToF-SIMS IV (IonToF, Munster)) 得到使用... 如需要,应用低能量电子流枪 (0.6nA DC) 以充电补偿绝缘样品。

[0533] 可以应用 Cluster Secondary Ion Mass Spectrometry,如描述于 Belu 等,“Three-Dimensional Compositional Analysis of drug eluting stent Coatings Using Cluster Secondary Ion Mass Spectroscopy”Anal. Chem. 80 :624-632 (2008),在此将其全文引入作为参考。

[0534] 获得本文所述的支架。制备该支架用于 SIMS 分析,其通过纵向切割,并用镊子打开它。然后将该支架压进具有外径向外的铱箔 (iridium foil) 多层。

[0535] 例如在装备 Bi 和 SF_5^+ 两种初级离子束簇源的 Ion-TOF IV 仪器上,进行 TOF-SIMS 实验。以双光束模式进行溅射深度剖析。该分析源是脉冲的、25-keV 铋簇离子源,其以表面

法线的 45° 入射角轰击表面。维持靶电流在~0.3 pA (+10%) 脉冲电流,所有实验的光栅大小为 200umx200um。阳性和阴性次级离子均从样本中提取到反射式飞行时间质谱仪。然后由微通道板检测器在后加速能量 10kV 下检测次级离子。该分析模式中低能量电子流枪用于电荷中和。

[0536] 所用的溅射源是 5-keV。SF5+ 簇源也在相对表面法线 45° 入射角下操作。至于 Si 上的薄模型样品,维持 SF5+ 电流在~2.7nA, 750umx750um 的光栅。至于试样上的厚样品和支架上的样品,维持电流在 6nA, 500umx500um 微米的光栅。所有的原射线束电流用法拉第杯在深度剖析之前和之后测量。

[0537] 以逐行模式获得所有深度剖面,在溅射和分析之间具有 5-ms 间歇。在 7.37 秒时期平均处理各个波谱。该分析后,紧接着进行 15 秒的 SF5+ 溅射。仅仅为了表面和表面下区域的深度剖面,将溅射时间减少至 5%活性剂样品为 1 秒,25%和 50%活性剂样品两者为 2 秒。

[0538] 应用 Eurotherm Controls 温度控制器和 IPSG V3.08 软件,应用可调温度阶段,获得温度控制的深度剖面。首先在室温下将样品置于分析盒。样品在超高真空条件下达到期望的温度,并允许在分析前稳定 1 分钟。所有深度剖析实验均在 -100C 和 25C 进行。

[0539] 原子力显微镜检查 (AFM)

[0540] AFM 是一种高分辨率的表面表征技术。AFM 用于本领域以提供地形的成像,此外用在轻敲模式 (Tapping Mode™) 时可以对材料和或化学性质成像,例如对聚集状态的药物成像。此外可以对横截面样品进行分析。

[0541] 获得如本文所述的支架。使用 AFM 可以如 Ranade 等所述,“Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express2 drug-eluting stent” J. Biomed. Mater. Res. 71(4) :625-634 (2004),在此将其全文引入作为参考。

[0542] 用原子力显微镜检查 (AFM) 分析,至少可确定聚合物和药物的形态、涂层成分。使用多模式的受 Nanoscope IIIa 和 NanoScope Extender 电子控制的 AFM (Digital Instruments/Veeco Metrology, Santa Barbara, CA)。Tapping Mode™ AFM 成像可用于显示 AFM 对样品区域的地形学 (涂层表面微观结构的真实空间投影) 和相角变化,以对比材料性质的差异。

[0543] 实施例 15 :活性剂血药浓度的测定

[0544] 该试验可用于证实从本发明装置释放的治疗化合物不进入血流的相对效能,可与药物穿透试验 (例如描述于 PCT/US2006/010700,在此将其全文引入作为参考) 结合使用。在预定的时间点 (例如 1 天、7 天、14 天、21 天、和 28 天,或例如 6 小时、12 小时、24 小时、36 小时、2 天、3 天、5 天、7 天、8 天、14 天、28 天、30 天、和 60 天),通过任何本领域可接受的方法包括静脉穿刺收集血样,所述血样来自具有已经植入装置的受试者。应用任何本领域可接受的检测方法,包括免疫测定、色谱法 (包括液 / 液萃取 HPLC 串联质谱法 (LC-MS/MS)、和活性测定,测定负载治疗化合物的血药浓度。例如参见 Ji 等,“96-Well liquid-liquid extraction liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitative determination of ABT-578 in human blood samples” Journal of Chromatography B. 805 :67-75 (2004),在此将其全文引入作为参考。

[0545] 在一次测试中,通过静脉穿刺收集血样至含有依地酸(EDTA)的真空收集管($n = 4$)。活性剂(例如雷帕霉素)的血药浓度应用经验证的液/液萃取 HPLC 串联通过质谱法(LC-MS/MS)确定(Ji 等,2004)。将这些数据进行平均,用时间在 x 轴和药物血液浓度在 Y 轴以 ng/ml 表示,进行绘图。

[0546] 实施例 16. 包括聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)在六氟丙烷中的超临界溶液的制备

[0547] 在室温下对观察单元(没有应用热)用滤过的 1,1,1,2,3,3-六氟丙烷加压,直到其充满和压力达到 4500psi。向单元中加入聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),终浓度为 2mg/ml。将聚合物搅拌溶解一小时。当溶液澄明且在单元墙或窗户上没有固体时,聚合物是完全溶解的。

[0548] 实施例 17. 涂布在带电荷 L605 钴铬金属试样上的干粉雷帕霉素

[0549] 将 1cmx2cm L605 钴铬金属试样作为雷帕霉素涂层的目标基材,放置在一个容器中,装上高电压的电极。替代选择地,基材可以是例如本文所述的支架或其它生物学装置。约 1500cm³ 体积的脉管(V)配备两个独立喷嘴,通过它雷帕霉素或聚合物可以选择性引入脉管。将这两个喷嘴接地。此外,脉管(V)配有一个单独的端口,可用于净化脉管。一个喷嘴(D)上游是一个小的压力容器(PV),约 5cm³ 的体积,有三个端口,用作入口和出口。每个端口都配有可驱动开启或关闭的阀门。一个端口,端口(1)用作入口,为附加干粉雷帕霉素的端口。端口(2)也是入口,用于进给加压气体、液体、或超临界流体进入 PV。端口(3)用作出口,用于连接带喷嘴(D)的压力容器(PV),包含在带目标试样的主容器(V)中。

[0550] 干粉雷帕霉素获自 LC 实验室,主要为结晶固体状态,将 50mg 碾碎到约 3 微米的平均粒径,通过端口(1)装载入(PV),然后将端口(1)驱动到关闭位置。然后应用 Glassman Series EL 高压电源将金属试样充电至 +7.5kV。在端口上的药物喷嘴具有 -7.5kV 的电压设置。大约 60 秒钟后,将药物注入,电压除去。使用光学显微镜目视检查试样,检查试样整个表面的粉末材料的相对均匀分布度。如本文所述的进行 X 射线衍射(XRD)以证实沉积在金属试样上的粉末材料主要是晶体属性。如本文所述的进行 UV-Vis 和 FTIR 光谱以证实沉积在试样上的材料是雷帕霉素。

[0551] 实施例 18. 应用液化气体的快速膨胀在带电荷的 L605 试样上涂布聚合物

[0552] 如以上实施例 17 中所述的涂布设备用于所述实施例中。在该实施例中使用第二喷嘴,喷嘴(P),将沉淀的聚合物颗粒送入容器(V)中,以涂布 L605 试样。替代选择地,基材可以是例如本文所述的支架或其它生物学装置。喷嘴(P)配有加热器和控制器,以使由于液化气体膨胀引起的热量损失最小化。喷嘴(P)的上游为压力容器(PV2),其内部体积约为 25 立方厘米。压力容器(PV2)配有多个端口,用于进口、出口、热电偶和压力传感器。另外,(PV2)配有加热器和温度控制器。每个端口都与合适的阀、计量阀、压力调节器或塞子连接,以保证对进出压力容器(PV2)的材料进行足够的控制。(PV2)的一个出口通过压力额定管道连接至计量阀,然后将其连接至位于容器(V)中的喷嘴(P)。在该试验中,将 150mg 聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)加入压力容器(PV2)中。通过阀和进口将 1,1,1,2,3,3-六氟丙烷加入压力容器(PV2)中。压力容器(PV2)没有应用加热设置在室温和压力为 4500psi。将喷嘴(P)加热至 150℃。将 1-cmx2-cm L605 试样置于容器(V)中,连接电线并通过一个加热块 110℃加热。将喷嘴(P)接地。使用 Glassman 高压电源,此时打开

(PV2) 和压力容器 (PV) 中喷嘴 (P) 之间的计量阀, 将电压设置在聚合物喷嘴且使发射器 = 对的烧杯 (emitter = pair beaker) 达到电流大于或等于 0.02 毫安。通过喷嘴 (P) 以大约 $3.0\text{cm}^3/\text{min}$ 的流速, 将溶解在液化气体中的聚合物以 200psig 的恒定压力供给容器 (V) 以维持在大气压力。大约 5 秒之后, 关闭计量阀, 停止供给聚合物 - 溶剂。用氮气吹扫容器 (V) 30 秒, 以替换氟烃 (fluorocarbon)。大约 30 秒之后, 再次打开计量阀保持大约 5 秒, 然后关闭。重复该循环约 4 次。另外 1 分钟之后, 切断施加在试样上的电压, 从压力容器 (V) 中取出试样。用光学显微镜检查, 检查聚合物涂层在试样所有未掩蔽的表面上的均匀分布度。

[0553] 实施例 19. 用晶体雷帕霉素和聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA) 对金属试样的双重涂布

[0554] 如实施例 17 中所述的以及实施例 18 中进一步所述的设备用于所述实施例中。在涂布试验的制备步骤中, 将 25mg 平均粒径为 3 微米的晶体粉末状雷帕霉素由端口 (1) 加入 (PV) 中, 然后关闭端口 (1)。接着将 150mg 聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA) 加入压力容器 (PV2) 中。通过阀和进口将 1,1,1,2,3,3- 六氟丙烷加入压力容器 (PV2) 中。压力容器 (PV2) 没有应用加热保持在室温和隔离容器 (PV2) 内的压力为 4500psi。将喷嘴 (P) 加热至 150°C 。将 1-cmx2-cm L605 试样加入容器 (V) 中, 连接高压电源线。将喷嘴 (D) 和 (P) 接地。开始时, 使试样带电至 +7.5kV, 然后打开连接含有雷帕霉素的 (PV) 至带电 -7.5kV 喷嘴 (D) 的端口 (3), 允许雷帕霉素喷入维持在环境压力的容器 (V) 中。替代选择地, 基材可以是例如本文所述的支架或其它生物医学装置。在关闭端口 (3) 等待大约 60 秒后, 打开连接 (PV2) 和容器 (V) 内喷嘴 (P) 的计量阀, 使液化气体膨胀为气相, 允许沉淀的聚合物颗粒引入容器 (V) 中, 同时保持容器 (V) 处于环境压力下。在大约 $3.0\text{cm}^3/\text{min}$ 的进料流速下等待大约 15 秒后, 关闭计量阀, 同时保持试样带电。任选重复如上所述的先药物后聚合物的相继添加, 以增加药物 - 聚合物层的数目, 此后除去试样上施加的电势, 从容器中取出试样。然后用光学显微镜检查试样, 以确定是否可以看见除了电线掩蔽试样处之外试样的所有表面的一致涂层。

[0555] 实施例 20. 用晶体雷帕霉素和聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA) 对金属试样的双重涂布, 随后超临界六氟丙烷烧结

[0556] 在检查实施例 19 建立的试样后, 将涂层试样 (或其它涂层基材, 例如涂层支架) 小心放入温度为 75°C 的烧结容器中。将在 75psi 单独容器中的 1,1,1,2,3,3- 六氟丙烷慢慢添加到烧结室, 以达到 23 ~ 27psi 的压力。进行该六氟丙烷烧结过程以加强试样上薄膜的物理性质。在这些条件下将试样保持在容器中大约 10 分钟, 然后从压力容器中缓慢排出超临界六氟丙烷, 取出试样并且在光学显微镜下再次检查。观察到涂层是共形性的、一致的和半透明的性质, 而在没有进行增密六氟丙烷处理的实施例 19 中观察和报告的涂层是相反的。然后对经涂布的试样进行例如本文所述的 X 射线衍射 (XRD) 分析, 确认在聚合物中存在晶体雷帕霉素。

[0557] 实施例 21. 用晶体雷帕霉素和聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA) 对金属心血管支架的涂布

[0558] 如实施例 17、18 和 20 中所述的设备用于所述实施例中。使用的金属支架是钴铬合金构成的, 长度标称尺寸为 18mm, 支柱为 63 微米的厚度, 其从近腔表面至腔表面测量, 或从

侧壁到侧壁测量。该支架以交替的方式涂布,其中第一涂层是药物,随后是聚合物层。将称为药物 / 聚合物循环的这两个步骤重复两次,因此有六层,定位为药物 - 聚合物 - 药物 - 聚合物 - 药物 - 聚合物。在各个聚合物涂层步骤完成后和在下一个药物涂层步骤应用前,将该支架首先从容器 (V) 中取出,置于小压力容器,在此将其如以上实施例 20 中所述与超临界六氟丙烷进行接触。

[0559] 实施例 22. 在多层中用抗再狭窄治疗剂和聚合物对心血管支架分层涂布以控制药物洗脱特性

[0560] 用以上实施例 10 和 11 中所述的方法对心脏血管支架进行涂布。支架的涂布方式使得药物和聚合物在交替的层中。在裸露的支架上施涂非吸收性的聚合物第一薄层,约 2 微米厚。第二层是抗再狭窄适应证治疗剂。在第二层加入约为 35 微克。以约 2 微米厚度加入第三层聚合物,然后是第四药物层,其由约 25 微克的抗再狭窄剂构成。向支架加入第五聚合物层,约 1 微米厚,随后是第六层,包含约 15 微克的治疗剂。最后,加入约 2 微米厚度的聚合物层。涂布过程之后,用二氧化碳按照以上实施例 16 中所述对支架进行退火。在该实施例中,将药物洗脱支架 (DES) 描述为具有低初始药物“突释”性质,这种性质是由“隔离的药物分层”方法产生的,在常规基于溶剂的涂布方法中是不可能实现的。另外,由于支架‘内层’的药物浓度较高,所以预期洗脱曲线在较长时间段内达到持续的治疗剂释放。

[0561] 实施例 23. 用抗再狭窄治疗剂和抗血栓治疗剂在聚合物中对心血管支架的分层涂布

[0562] 将心血管支架如以上实施例 11 中所述进行涂布。在该实施例中,在第一聚合物层约 2 微米厚度后,以小于 2 微米厚度的层加入抗血栓适应证的药物。加入由非吸收性聚合物构成的第三层,厚度约 4 微米。然后加入不同治疗剂的另一种药物层,具有抗再狭窄的适应证。该层包含大约 100 微克的抗再狭窄剂。最后向支架上加入约 2 微米厚度的聚合物层。涂布之后,按照实施例 20 中所述对支架进行处理,使用六氟丙烷烧结涂层。

[0563] 实施例 24. 用雷帕霉素和聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)对支架的涂布

[0564] 微粉化雷帕霉素购自 LC 实验室。50 : 50PLGA ($M_w = \sim 90$) 购自 Aldrich Chemicals。应用 Eurocor CoCr (7 单元) 支架。通过干静电俘获对这些支架进行涂布,然后进行超临界流体烧结,使用 3 个支架 / 涂布运行和 3 次运行 / 数据组。通过多种技术用本文所述的相关对照试验对支架和试样进行涂布支架分析。

[0565] 在该实施例中,将 PLGA 溶解在 1,1,1,2,3,3-六氟丙烷中,符合下列条件:a) 室温,没有应用加热;b) 4500psi;和 c) 在 2mg/ml 的浓度。该喷涂线定为 4500psi、150°C 和喷嘴温度为 150°C。溶剂(六氟丙烷)当从喷嘴(在 150°C)出来时迅速汽化。负电压设置在聚合物喷嘴,达到大于或等于 0.02 毫安的电流。加载该支架,将聚合物喷上 15 秒,以建立第一个聚合物涂层。

[0566] 然后将该支架转移至 75°C 的烧结室中。溶剂,在该实施例中 1,1,1,2,3,3-六氟丙烷,慢慢进入烧结室,以建立 23 ~ 27psi 的压力。在这个压力下将支架是烧结 10 分钟。

[0567] 将 11.5mg 雷帕霉素装入药物注射端口。注射压力设定为 280psi,支架托为 +7.5kV 和药物注射喷嘴为 -7.5kV。设定电压 60 秒后,将药物注入室内,以建立第一个药物涂层。

[0568] 第二聚合物涂层应用上述第一聚合物涂层的条件,采用两个 15 秒喷涂溶解的聚合物。随后第二涂层也以同样的方式烧结。

[0569] 第二药物涂层应用第一药物涂层相同的参数。最后,外聚合物层应用上述聚合物涂层的条件,采用三个 15 秒喷涂溶解的聚合物并随后烧结。

[0570] 实施例 25. 体内支架的猪模型的组织学和药动学的研究标本

[0571] 冠状支架如前所述用于猪动物模型。在安乐死之前,每个动物进行血管造影术。在尸检前的血管造影术后,每个动物经由过量安乐死溶液或氯化钾溶液,IV 根据 Test Facility' s Standard Operating Procedure 执行安乐死,并依据公认的 American Veterinary Medical Association' s “AVMA Guidelines on Euthanasia” (June 2007; 访问网址 :http://www.avma.org/issues/animal_welfare/euthanasia.pdf) 进行。

[0572] 对所有动物进行有限的包括心检查的尸检。记录宏观观测的发现。任何宏观发现的迹象用于组织学检查处理。无论如何,收集所有的心,用于组织学处理和评估。

[0573] 这些心在 $\sim 100\text{mmHg}$ 用乳酸盐林格溶液灌注直到清除了血液,随后通过 10% 中性缓冲福尔马林 (NBF) 固定。将固定的心放置在装满 NBF 的容器中并适当标记。

[0574] 对记录的支架位置和形态在原位进行整个心的射线照相。此外,每个移出的支架沿着其纵向平面以两个视野 (垂直或正交的入射) 进行射线照相,以协助评估扩张的形态、支架不连续性 (例如支柱破裂) 的损伤和 / 或区域。

[0575] 将固定支架血管从心肌小心地切开,留下支架部分近端和远端足够的血管。除非另有规定或需要,所有组织 / 切片均根据 CBSET 标准化操作规程进行了处理。特别地,获得了支架的近端和远端约 1-3mm 的未支架的横切面 (即未支架的血管) 和支架血管近端、中段及远端区域的横切面。所有血管切片用苏木精和伊红进行染色以及组织弹性蛋白染色 (例如 Verhoeff' s)。

[0576] 然后将其余的心肌以顶点至基点 ($\sim 1\text{cm}$ 分开) 进行横切片 (即“面包片 (bread-loafed)”), 以进一步评估不良反应的迹象 (例如梗塞)。如果存在总的发现,将它们收集并用光学显微镜进行处理。将剩余的心肌组织存储,直到研究结束,此时,根据 Test Facility 标准化操作规程处置、运送给发起人、或在发起人要求和费用下封存。

[0577] 对每个支架动脉的组织切片,进行定量的形态测定分析。对于每个组织切片,使用标准光学显微镜检查和计算机辅助图像测量系统,直接测量表 4 所列的参数。

[0578] 表 4

[0579] 形态计量参数

[0580]

参数	缩写	计算	单位
腔面积	L_a	直接测量	mm^2
内弹性层 (IEL) 界限面积	IEL_a	直接测量	mm^2
支架面积	S_a	直接测量	mm^2

外弹性层 (EEL) 界限面积	EEL _a	直接测量	mm ²
-----------------	------------------	------	-----------------

[0581] 从这些直接测量中,计算了所有其他组织形态学参数。测量和计算的参数、公式和测量单位列于表 5。

[0582] 表 5

[0583] 计算的形态计量参数和测量单位

[0584]

参数	缩写	计算	单位
面积测量			
新生内膜面积	N _a	IEL _a -L _a	mm ²
中间面积	M _a	EEL _a -IEL _a	mm ²
动脉面积	A _a	L _a +N _a +M _a	mm ²
长度测量			
腔直径	L _d	$2 \times \sqrt{(L_a / \pi)}$	mm
IEL 直径	IEL _d	$2 \times \sqrt{(L_a + N_a) / \pi}$	mm
支架直径	S _d	$2 \times \sqrt{(S_a / \pi)}$	mm
动脉直径	A _d	$2 \times \sqrt{(A_a / \pi)}$	mm
比例			
腔/动脉	L:A	L _a /A _a	NA*
面积			
新生内膜/中间面积	N:M	N _a /M _a	NA
EEL/IEL 面积	EEL _a :IEL _a	A _a /(L _a +N _a)	NA
IEL/支架面积	IEL _a :S _a	IEL _a /S _a	NA
再狭窄参数			
% 面积阻塞)	%AO	$N_a / (N_a + L_a) \times 100\%$	%
新内膜厚度	N _{μm}	$N_{mm} \times 1000(\mu m/mm)$	μm
新内膜厚度	N _{mm}	(IEL _d -L _d)/2	mm

[0585] 组织病理学 - 支架的及邻近的非支架的血管

[0586] 通过光学显微镜检查,组织病理学评分也用于反映要治疗宿主反应 / 修复过程的程度和范围的各种参数的分级。这些参数包括但不限于损伤、炎症、内皮化、和纤维蛋白沉积。当下面列出的微观端点是不存在 / 没有观察到时,给予 0 分。

[0587] 如下进行了动脉横截面的评分:

[0588] 支架动脉段的损伤评分取决于由该支架和 / 或相关组织反应所破裂动脉壁的部分。在每个支柱的基础上评分损伤,计算每个平面(即近端、中间、远端)及支架的中位数和平均值。每个支柱聚合物的损伤评分在列于表 6 中。

[0589] 表 6

[0590] 聚合物的损伤评分

[0591]

评分	涵义
0	IEL 完整
1	IEL 破裂
2	中膜破裂
3	外膜破裂

[0592] 炎症评分取决于在每个支柱的基础上如表 7 中列出的炎症的程度和炎症的范围。在每个支柱基础上对炎症评分,计算每个平面及支架的平均值。

[0593] 表 7

[0594] 聚合物的炎症评分

[0595]

评分	涵义
0	缺失
1	与支柱有关的分散的细胞浸润
2	与支柱有关的显著的细胞浸润
3	外接 (circumscribing) 支柱的细胞浸润

[0596] 新生内膜纤维蛋白的评分取决于在新内膜上如表 8 中列出的纤维蛋白的沉积程度。

[0597] 表 8

[0598] 聚合物的新生内膜纤维蛋白的评分

[0599]

评分	涵义
0	缺失
1	稀少的纤维蛋白斑点
2	较大的纤维蛋白的沉积
3	巨大的纤维蛋白的沉积,伸展在支柱之间

[0600] 内皮化评分取决于内皮细胞覆盖所示的如在表 9 中列出的动脉腔周长的范围。

[0601] 表 9

[0602] 聚合物的内皮化评分

[0603]

评分	涵义
0	缺失
1	< 25%
2	25%~ 75%
3	> 75%
4	100%, 融合

[0604] 外膜纤维化评分取决于如表 10 中列出的反应的严重程度和受累的动脉周长。

[0605] 表 10

[0606] 聚合物的外膜纤维化的评分

[0607]

评分	观测
0	缺失
1	轻微存在的纤维组织
2	在 25%~ 50%的动脉周长中显著的纤维组织
3	在 > 50%的动脉周长中显著的纤维组织

[0608] 新生内膜的成熟取决于如表 11 中所列的新内膜的细胞构成和组织。

[0609] 表 11

[0610] 聚合物的新生内膜成熟的评分

[0611]

评分	观测
0	缺失
1	不成熟,主要纤维蛋白-维管组织
2	过渡性,主要平滑肌组织
3	成熟,全面化平滑肌组织

[0612] 还检查了动脉组织学切片的其他组织学参数,包括但不限于出血、坏死、内侧纤维化、炎性细胞浸润(例如中性粒细胞、组织细胞、淋巴细胞、多核巨细胞)的类型和相对量、矿化、支柱贴壁不良、血栓形成和/或新生内膜维管性、或由病理学家认为适当的其他参数。除非在病理数据/报告另有指明,额外的发现分级如下:0=缺失;1=存在,但轻微特

征 ;2 =显著的特征 ;3 =极大的特征。

[0613] 支架动脉的非支架近端和远端部分的切片进行了类似的评估,并对如上组织学参数 (不包括新生内膜纤维蛋白) 进行评分,但评估了组织形态测定法。

[0614] 根据以上描述与对照的裸金属支架 (BMS, AS3) 相比进行了一个组织学研究,应用了如表 12 中指出的组和涂层支架 (测试品),其根据本文提供的方法涂布,和 / 或具有本文所述涂层的装置 (例如,AS1、AS2、或如本文所述的其他涂层组合)。动物为 Yucatan 猪,给出了抗凝方案第 1 天 :ASA 650mg+ 波立维 300mg,维持 ASA 81mg+ 波立维 75,以及程序 :ACT-250 秒。超尺寸是 ~ 10-20%。

[0615] 表 12

[0616]	组	测试品	测试装置的数目	尸检时间点
	1	AS1	N=6	第 28 天
			N=6	第 90 天
	2	AS2	N=6	第 28 天
			N=6	第 90 天
	3	AS3 (裸金属支架)	N=6	第 28 天
			N=6	第 90 天

[0617] 根据以上描述也进行了第二个组织学研究,并与 CYPHER 支架对照组进行了比较。在这些研究中,除了 CYPHER 支架,还测试了 AS21、AS23、和 AS24。AS21、AS23、和 AS24 设计成具有涂层,包括如上所述聚合物 B,以及约一半负载 AS1 的聚合物。AS23 和 AS24 具有大约一半量的雷帕霉素为 AS1,而 AS21 设计成具有负载与 AS1 相同的靶标雷帕霉素,如前所述。

[0618] 在图 12-23 中给出了根据以上所述方法进行组织学研究的结果。图 12 和图 13 描述在植入后 28 天及 90 天猪冠状动支架植入 (AS1、AS2 和裸金属支架对照) 的低放大倍数的横截面。图 14 和图 15 显示在猪冠状动支架植入的低放大倍数的横截面的药物贮库。图 16 显示在 AS1 和 Cypher 支架植入后动脉组织中的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平。图 16 给出的 AS1 的结果来自单独的研究,Cypher 支架的结果在图 16 给出。如上所述进行了这两项研究,同样地收集了数据,然而在这个图中合并了这两项研究的数据,以说明在单独但类似研究中的从 AS1 支架获得的结果至 Cypher 支架获得的结果的对比。图 17 显示了在多种支架植入后动脉组织中的平均西罗莫司水平。图 18 显示了在猪冠状动脉中 AS1 和 AS2 支架植入的动脉组织浓度 (Y 轴) 与时间 (X 轴) 的关系曲线,以绝对组织水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示。图 19 描绘了在猪冠状动脉中各种支架植入后以支架水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示的剩余在支架上的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平。图 20 描绘了在猪冠状动脉中 AS1 和 AS2 支架植入后以支架水平 (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示的剩余在支架上的平均 ($n = 3$) 西罗莫司水平。图 20 给出的 AS1 的结果来自单独的研究,Cypher 支架的结果在图 20 给出。如上所述进行了这两项研究,同样地收集了数据,然而在这个图中合并了这两项研究的数据,以显示在单独但类似研究中的从 AS1 支架获得的结果和从 Cypher 支架获得的结果的对比。图 21 是 AS1 和 AS2 支架在动脉组织中小数表示的西罗莫司释放 (Y 轴) 与时间 (X

轴)的关系曲线。图 22 是在单一支架植入后以血药浓度 (ng/ml) (Y 轴) 对时间 (X 轴) 表示西罗莫司的血药浓度。如上所述将猪植入涂层支架。在预定的时间抽血并检测以确定雷帕霉素浓度。这些化验是基于本领域普通技术人员已知的技术。图 23 显示了 Cypher 支架和具有本文所述涂层的支架 (AS21、AS1、AS23、AS24 为包括本文所述涂层的装置) 在植入后立即的以血药浓度 (ng/ml) (Y 轴) 表示的平均 (规范化单一支架) 血药浓度。

[0619] 上文举例说明本发明而不应被视为其限制。尽管本文已经显示和描述了本发明的实施方案,这类实施方案仅仅是以范例方式提供,这对于本领域技术人员是显而易见的。本领域技术人员在不背离本发明的情况下会想到许多变动、修改和替换。应该理解,本文所述的本发明实施方案的各种替代方案可用于实施本发明。所附权利要求书旨在指定本发明的范围并由此涵盖在这些权利要求及其对等物范围内的方法和结构。

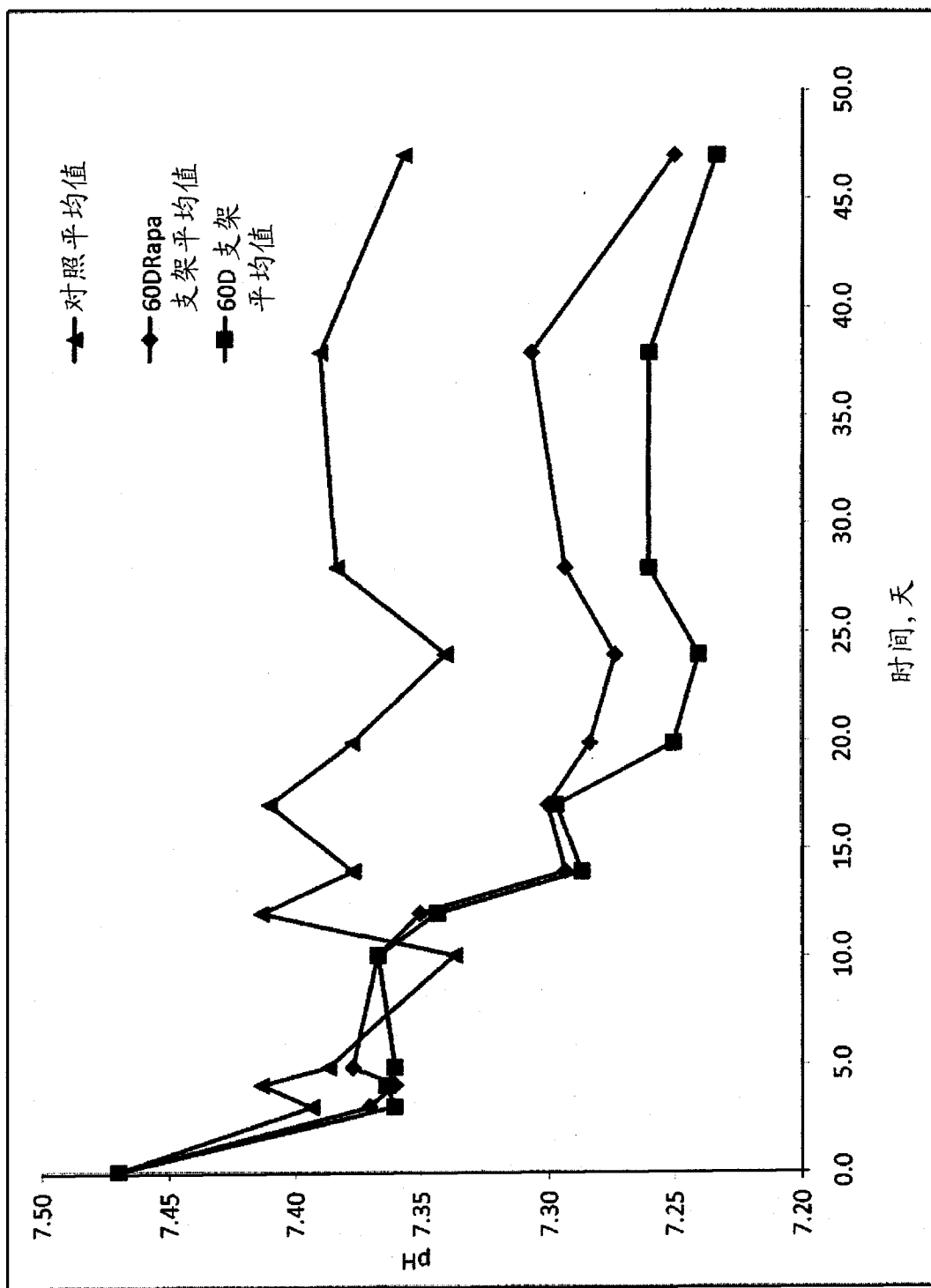


图 1

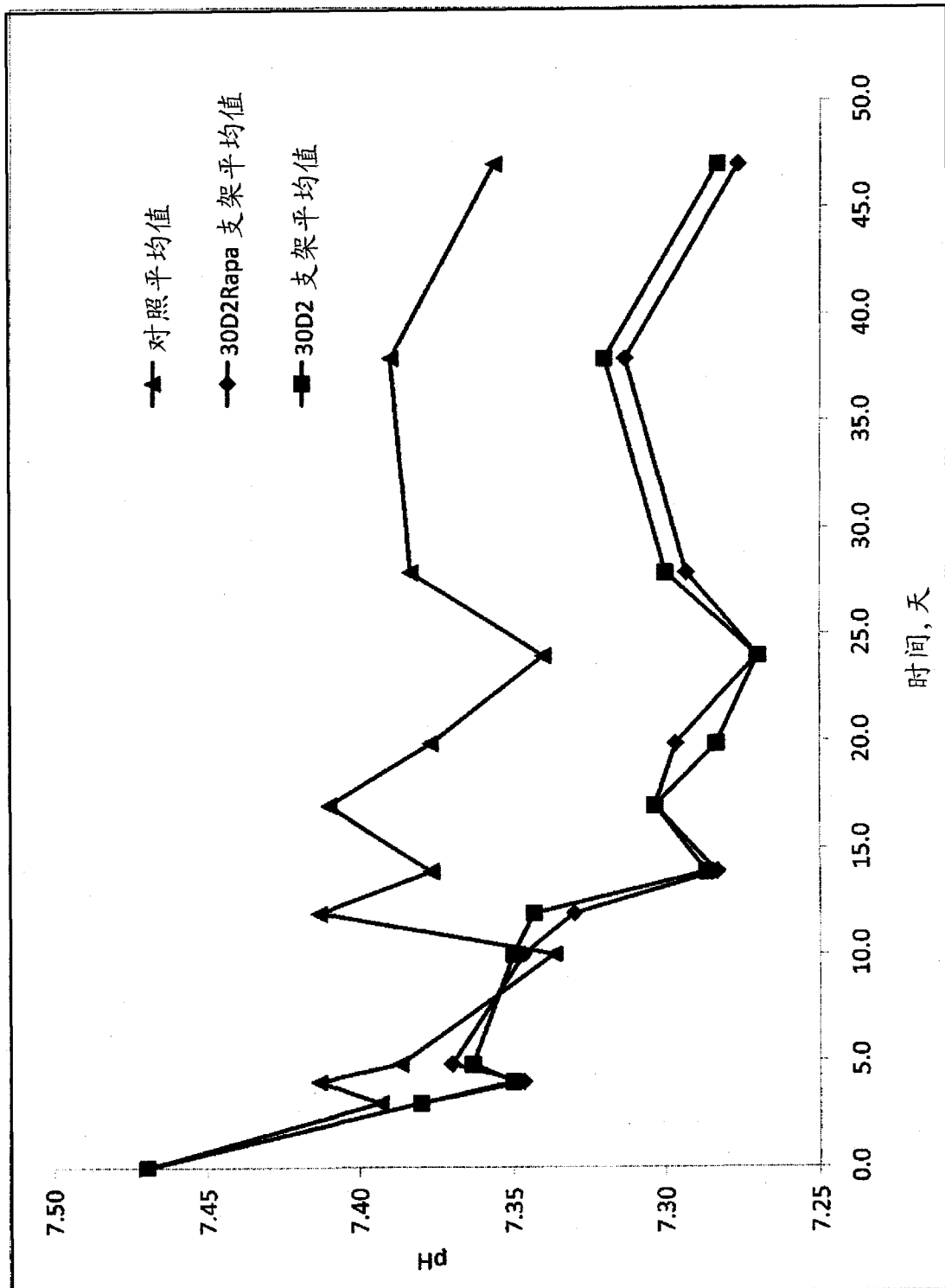


图 2

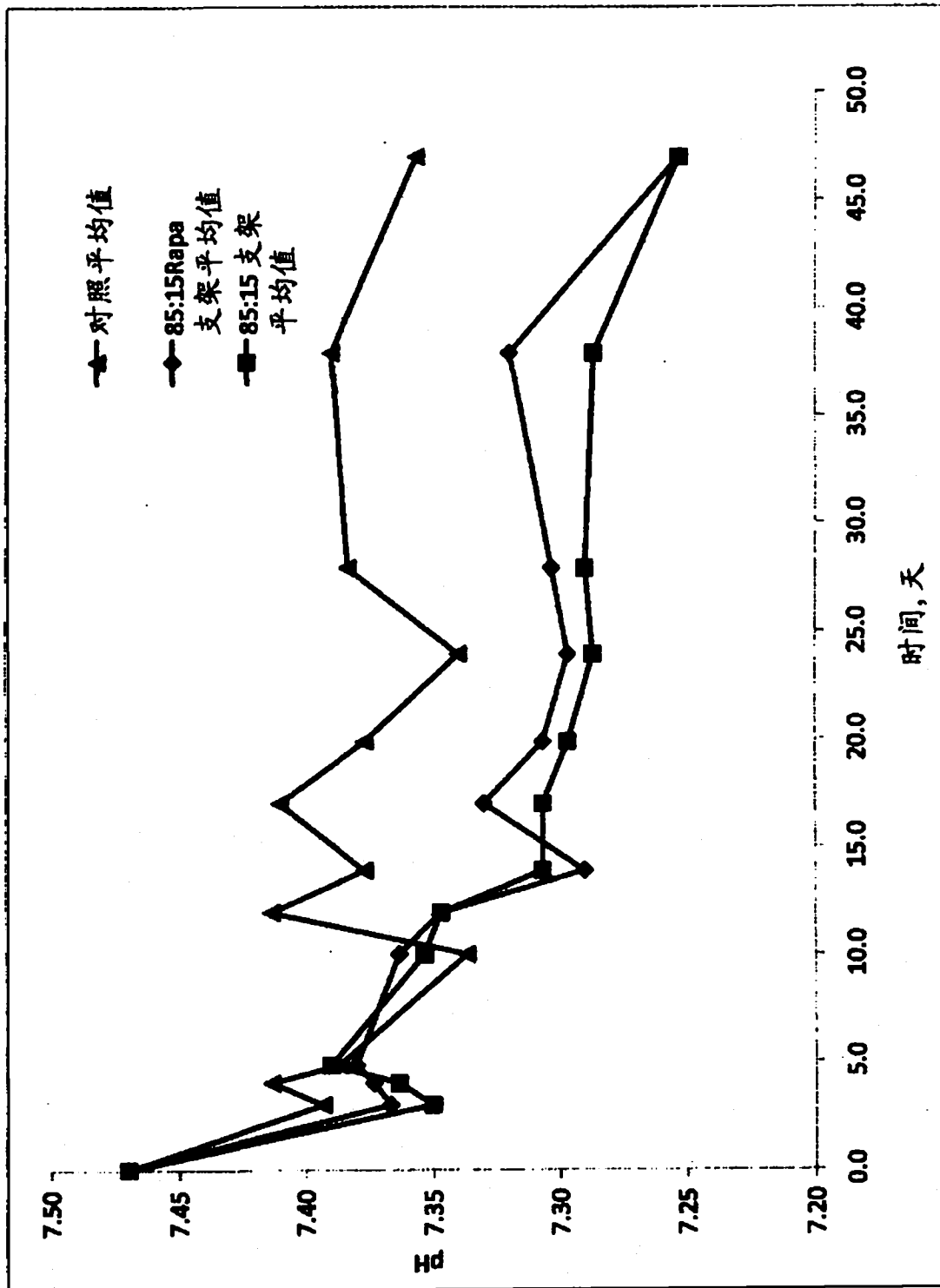


图 3

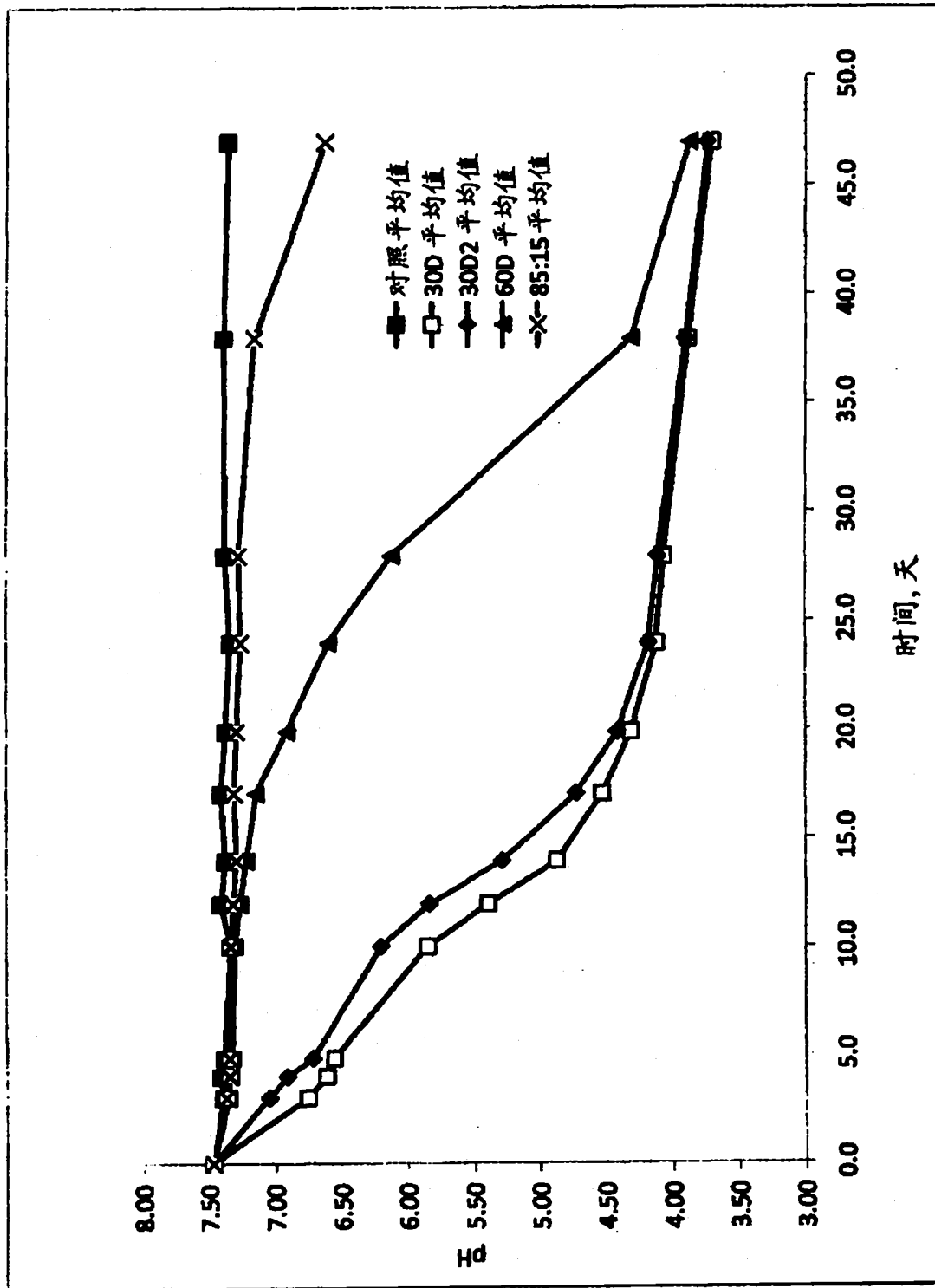


图 4

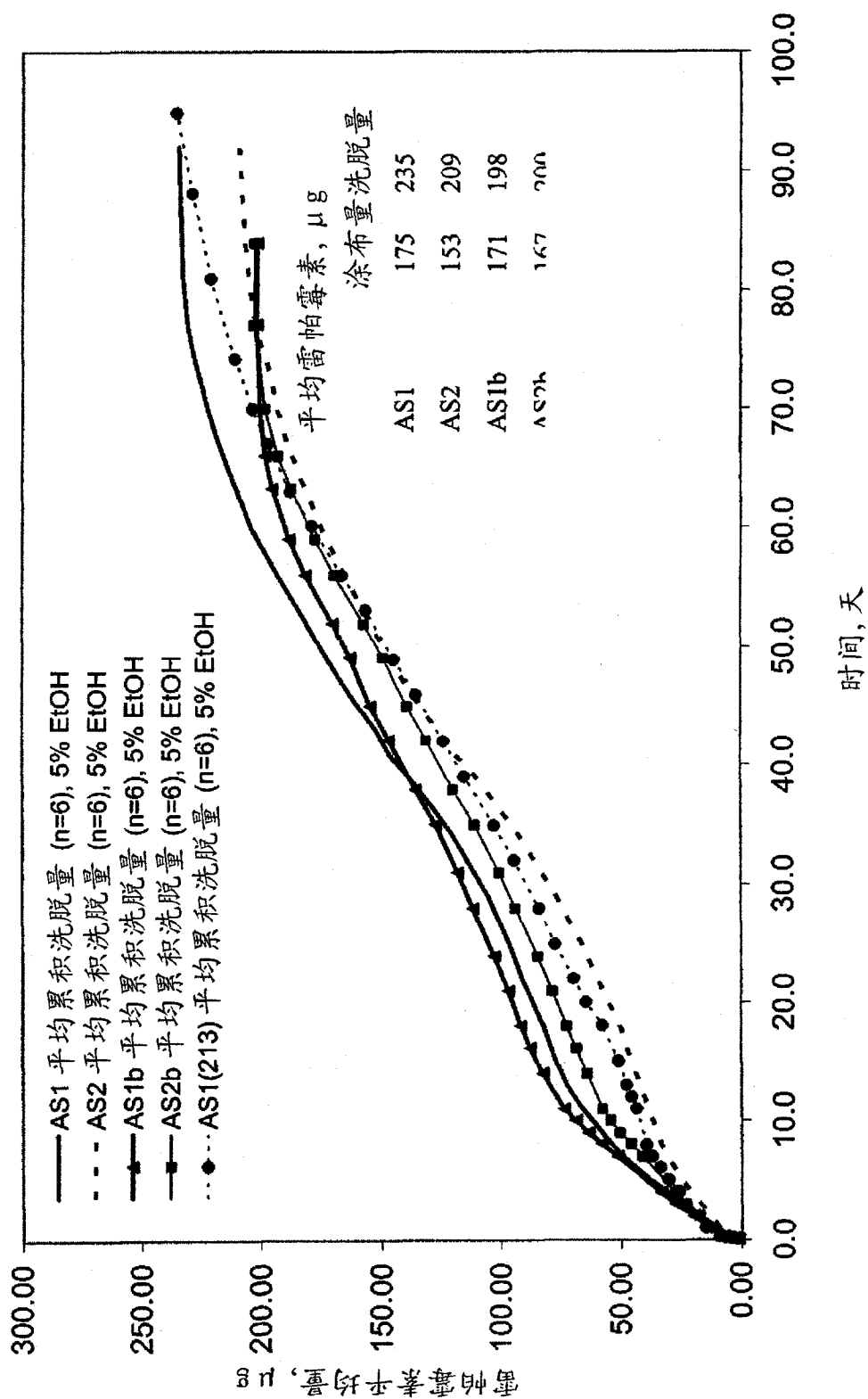


图 5

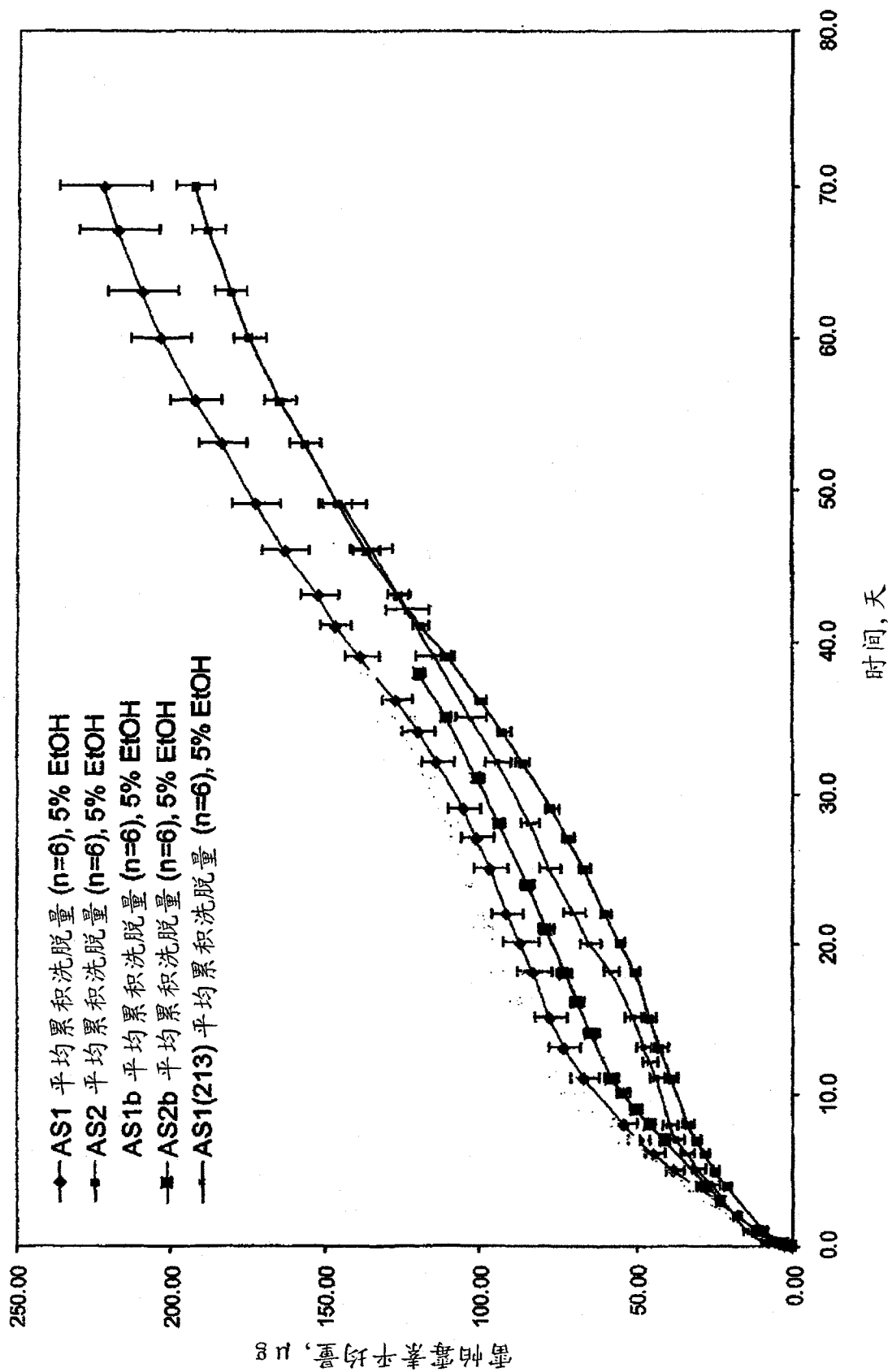


图 6

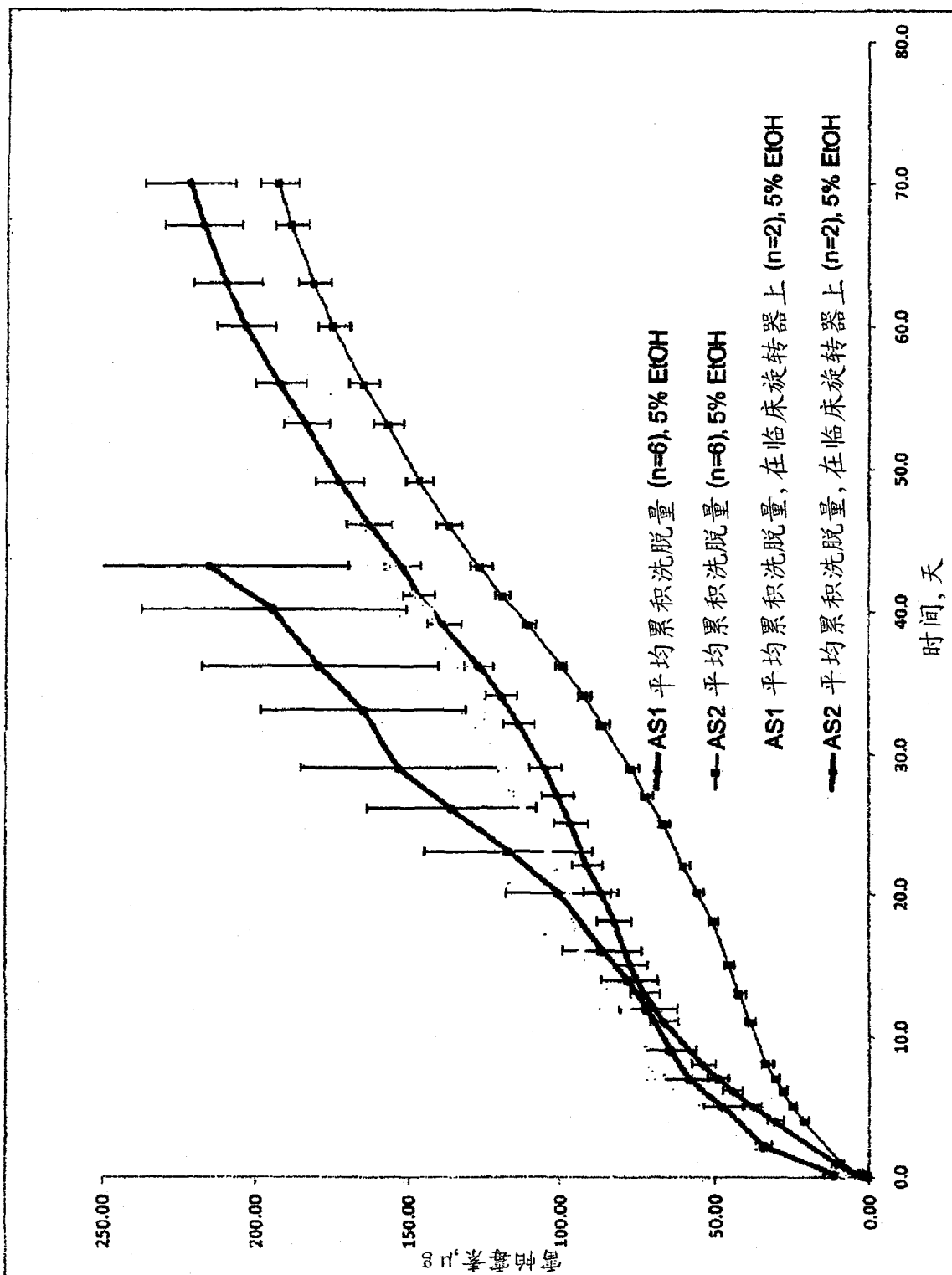


图 7

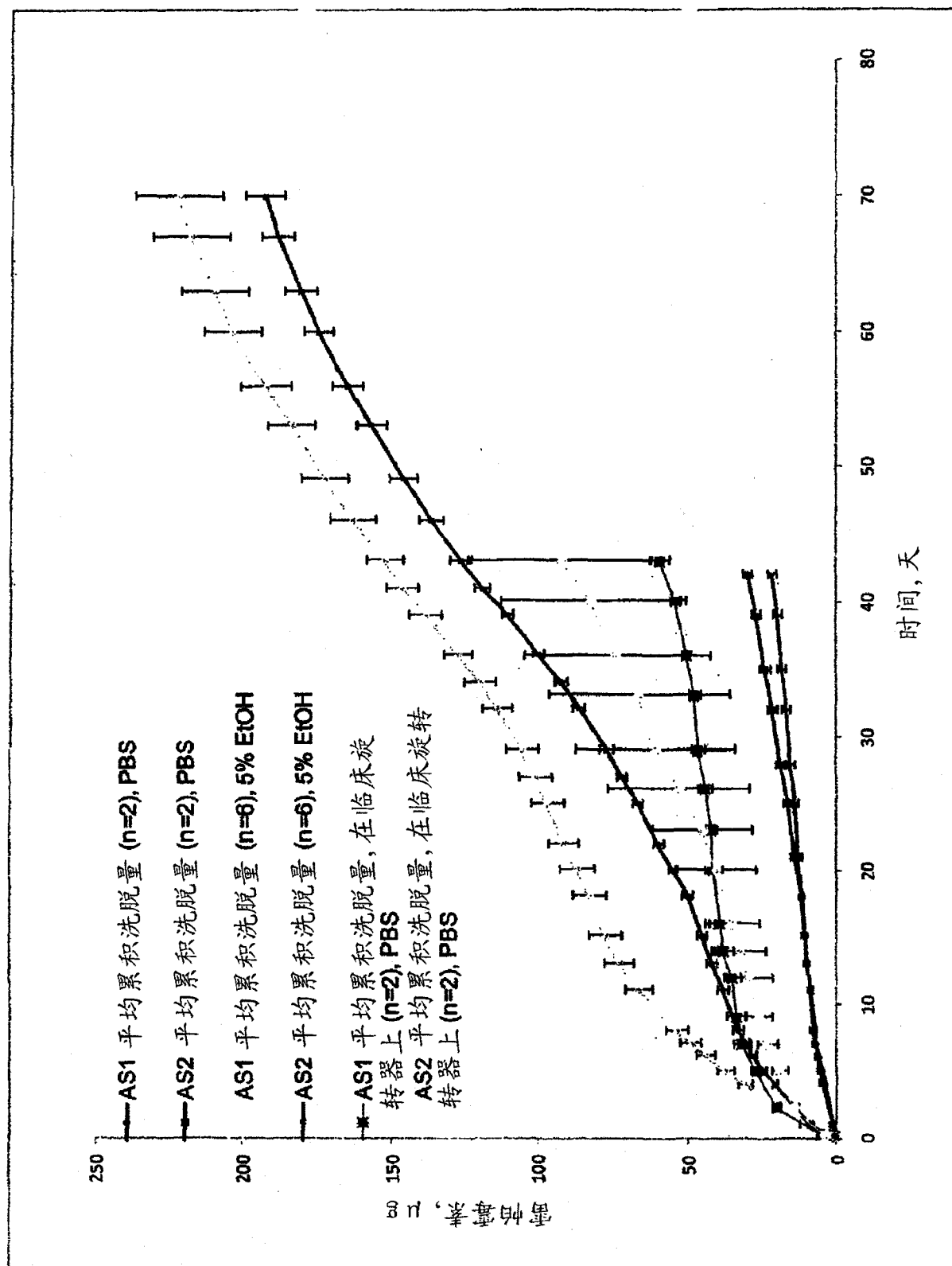


图 8

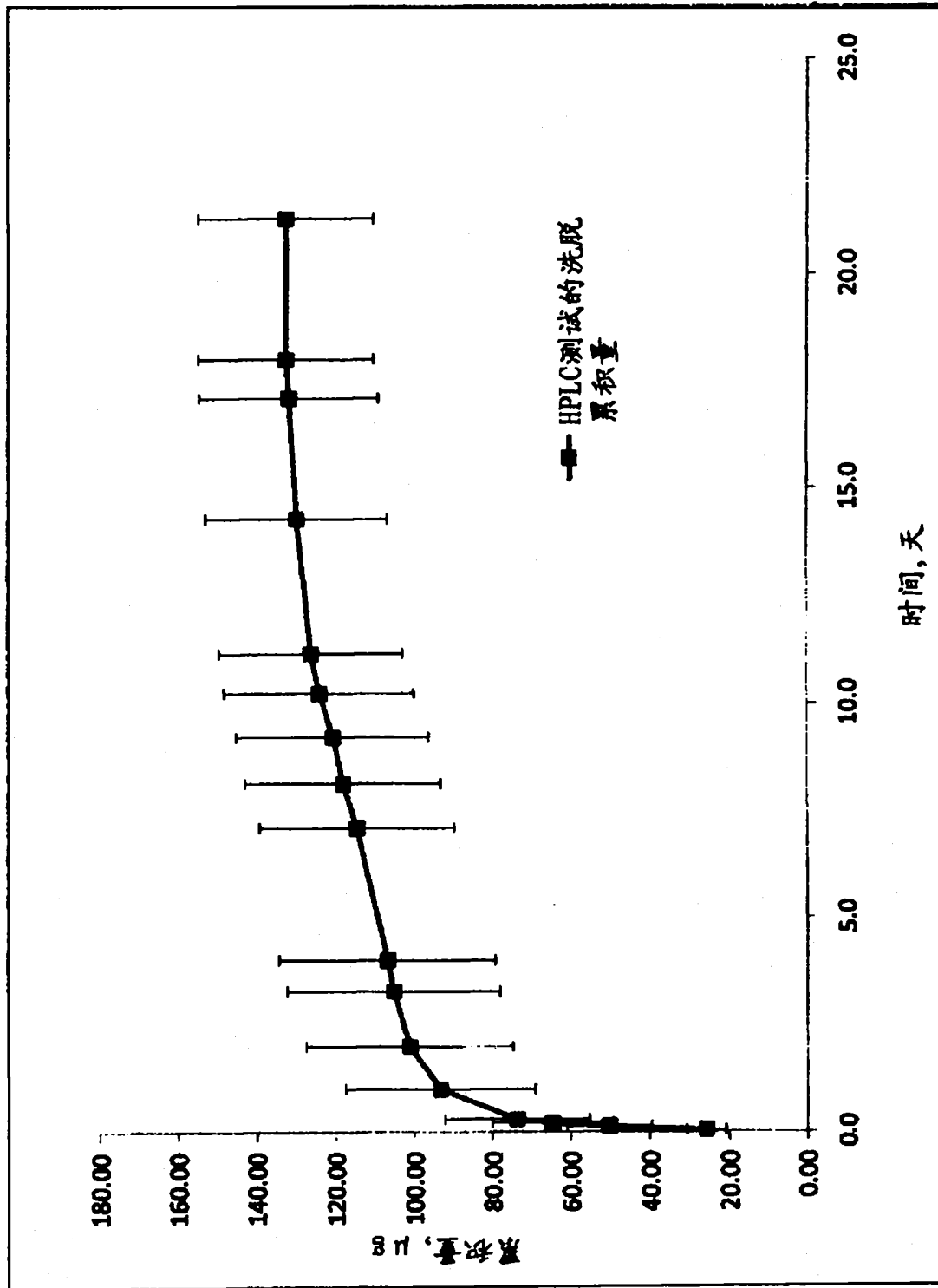


图 9

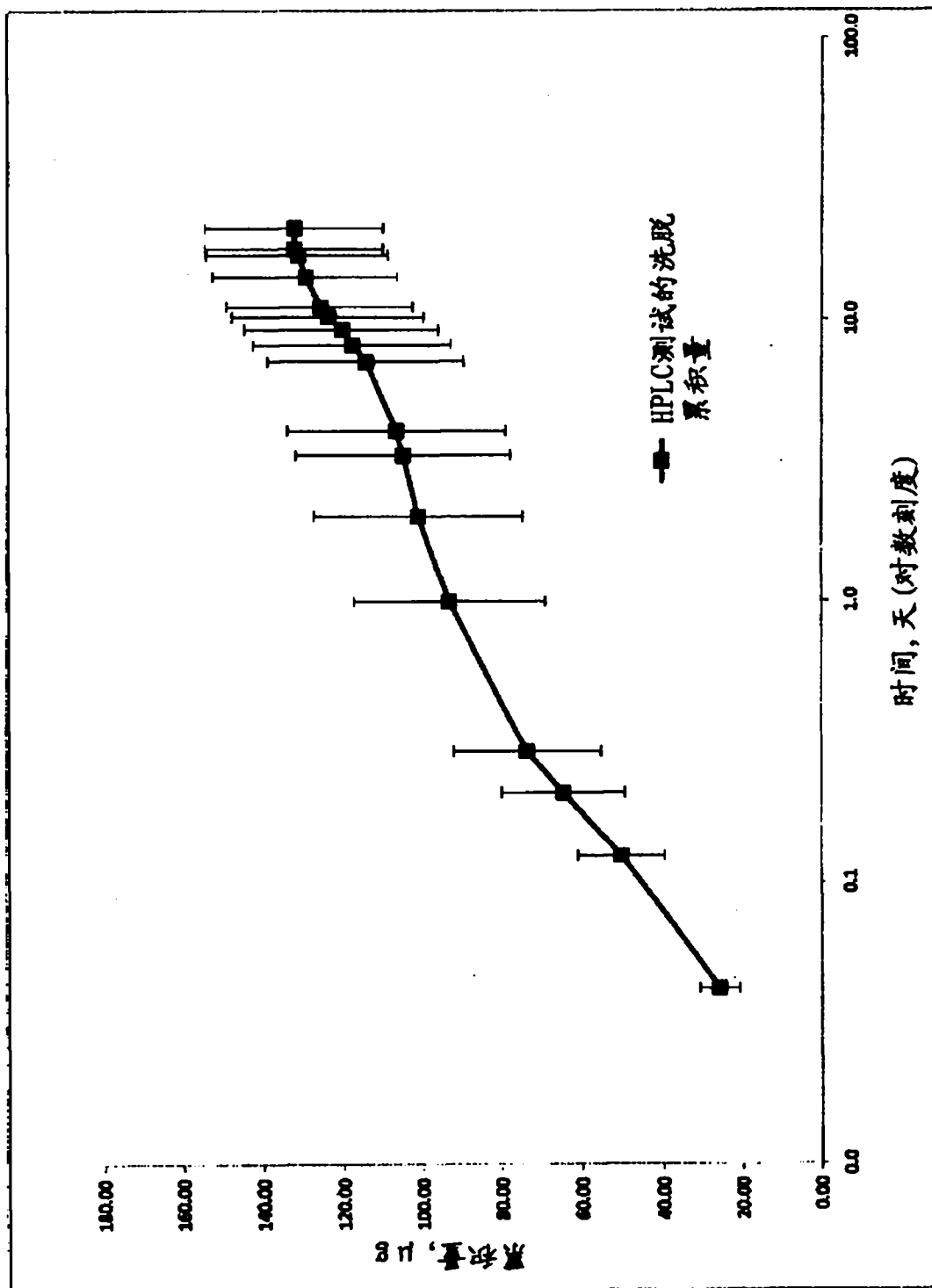


图 10

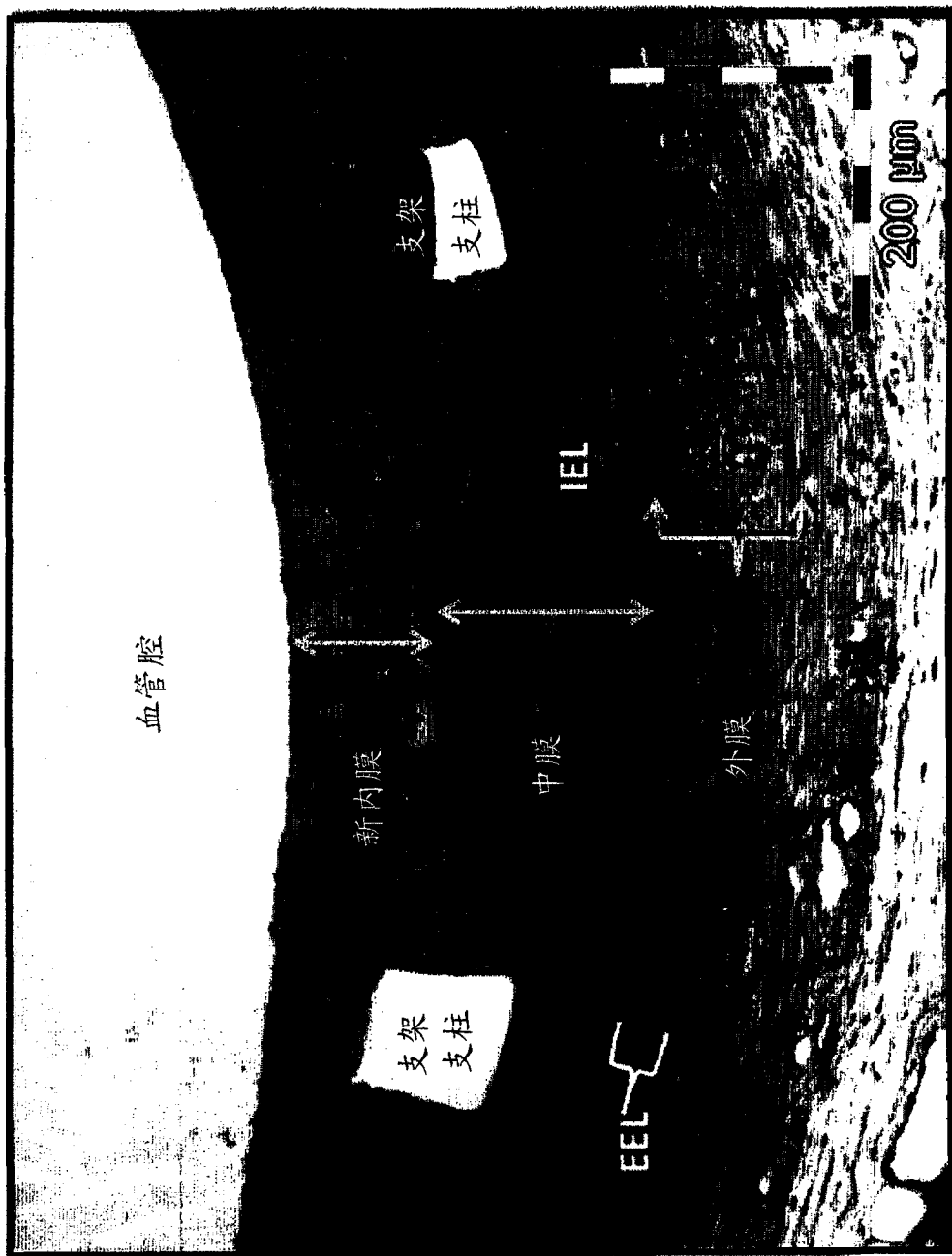
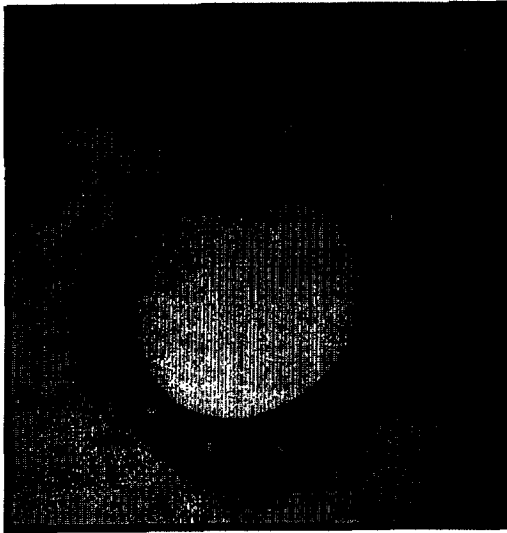
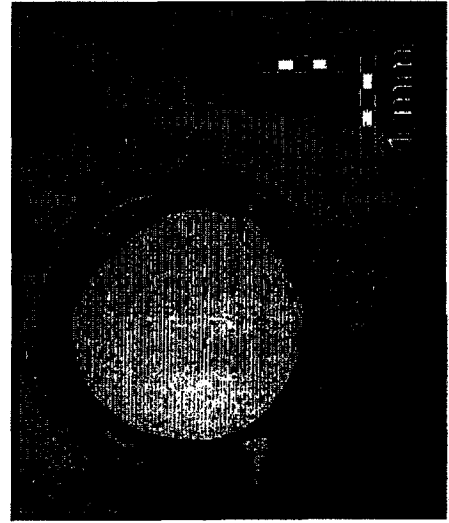


图 11

AS3 (BMS对照)



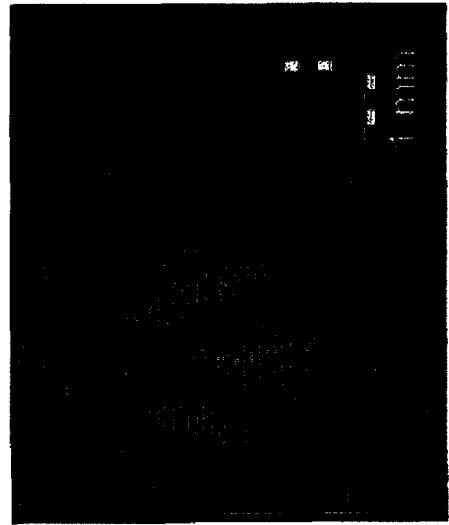
AS3 (BMS对照)



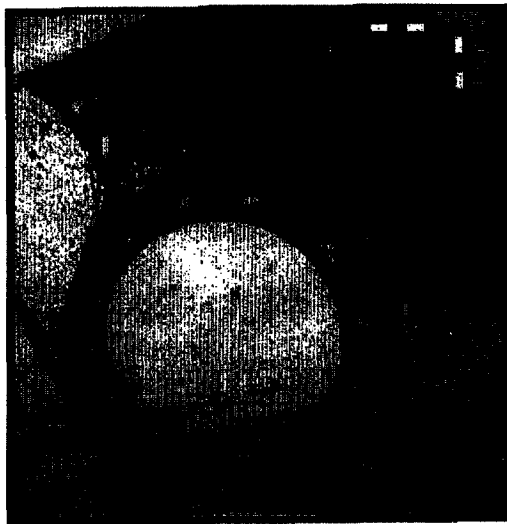
AS2



AS2



AS1



AS1

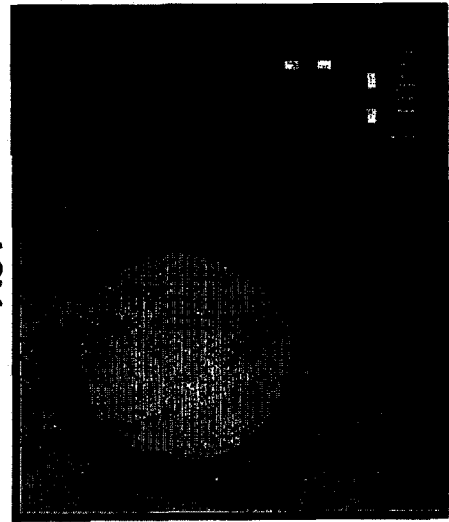


图 12

图 13

AS2



AS1

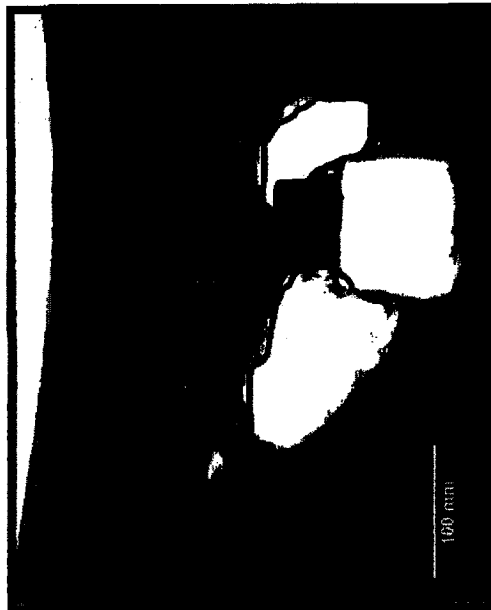


图 14

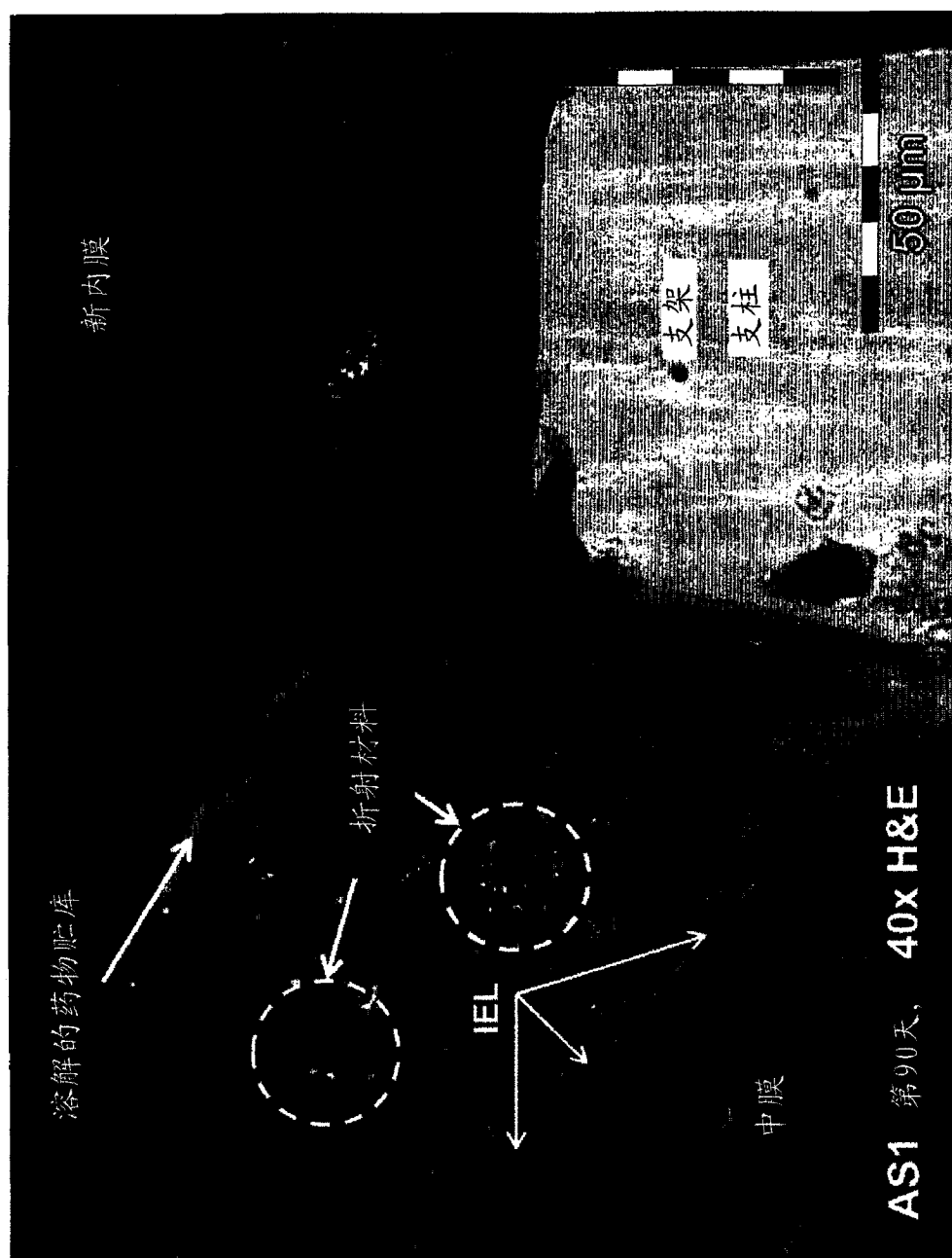


图 15

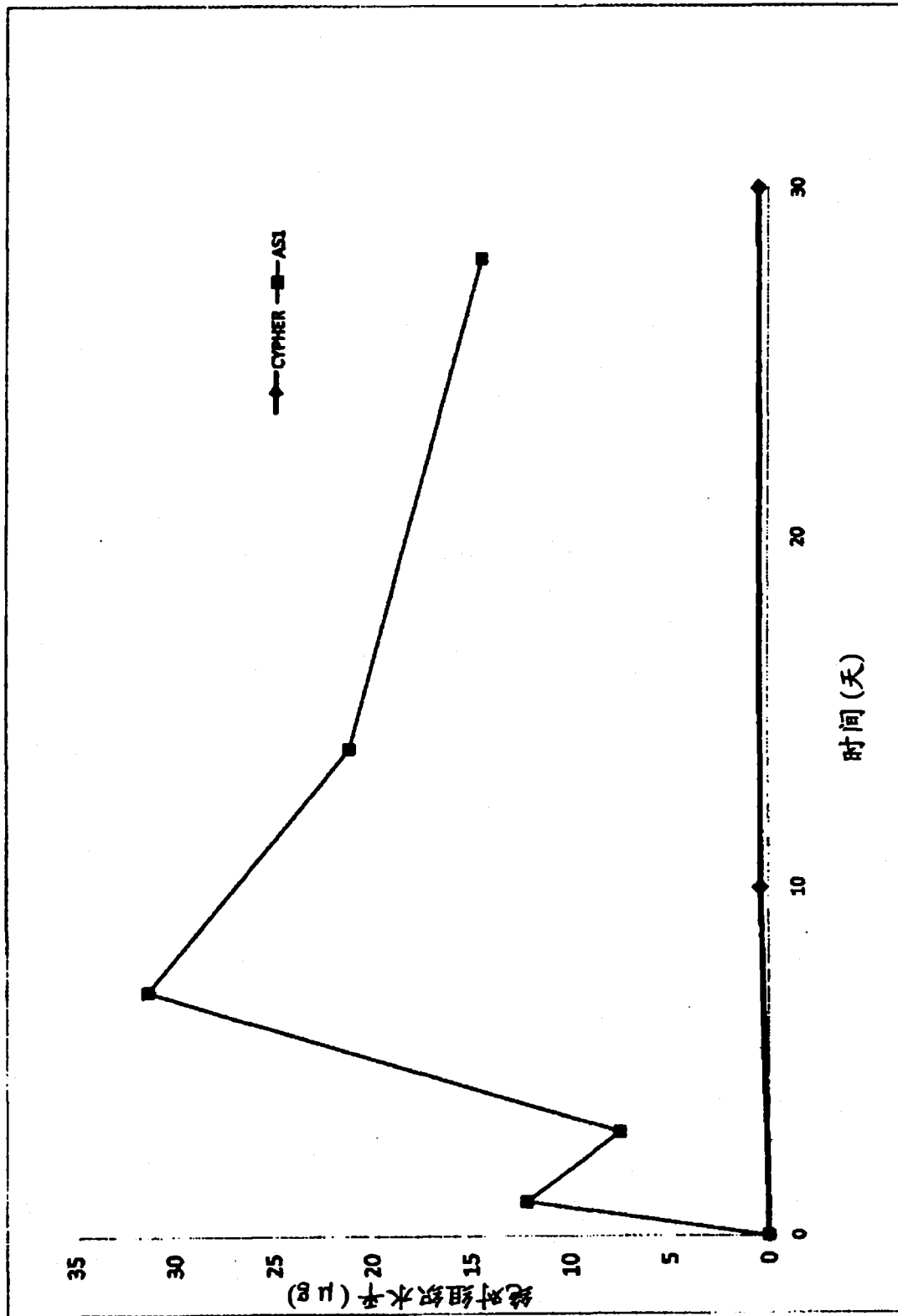


图 16

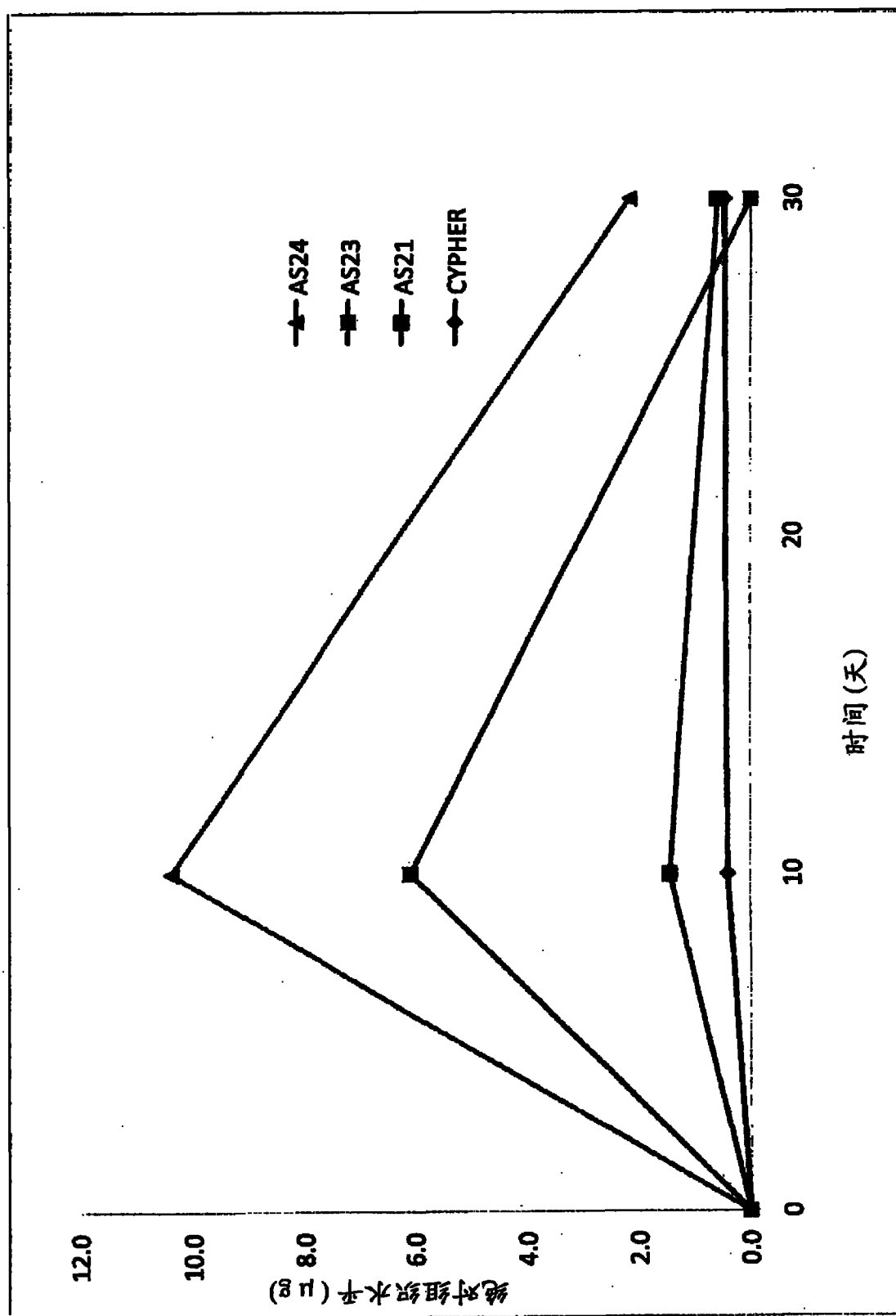


图 17

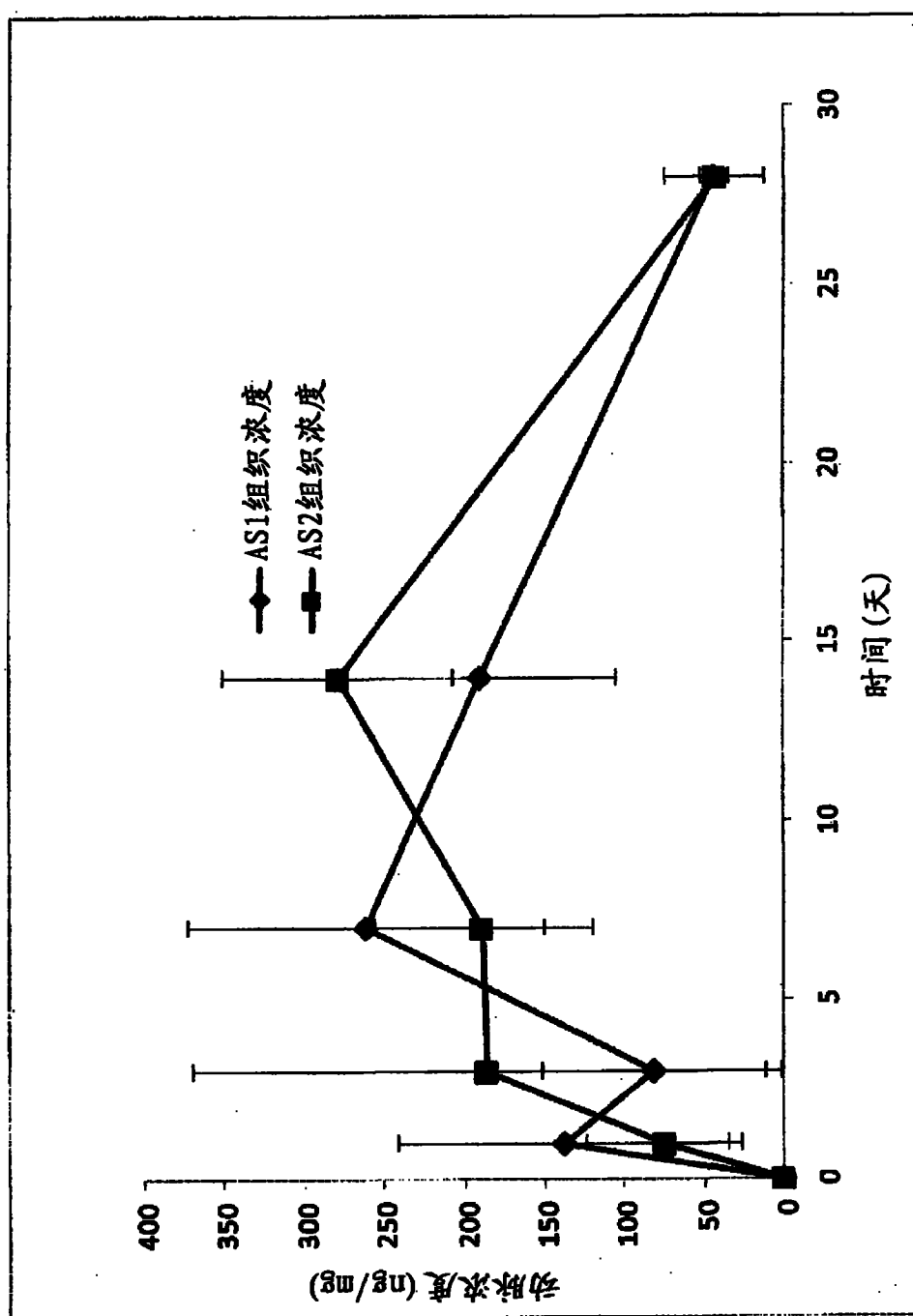


图 18

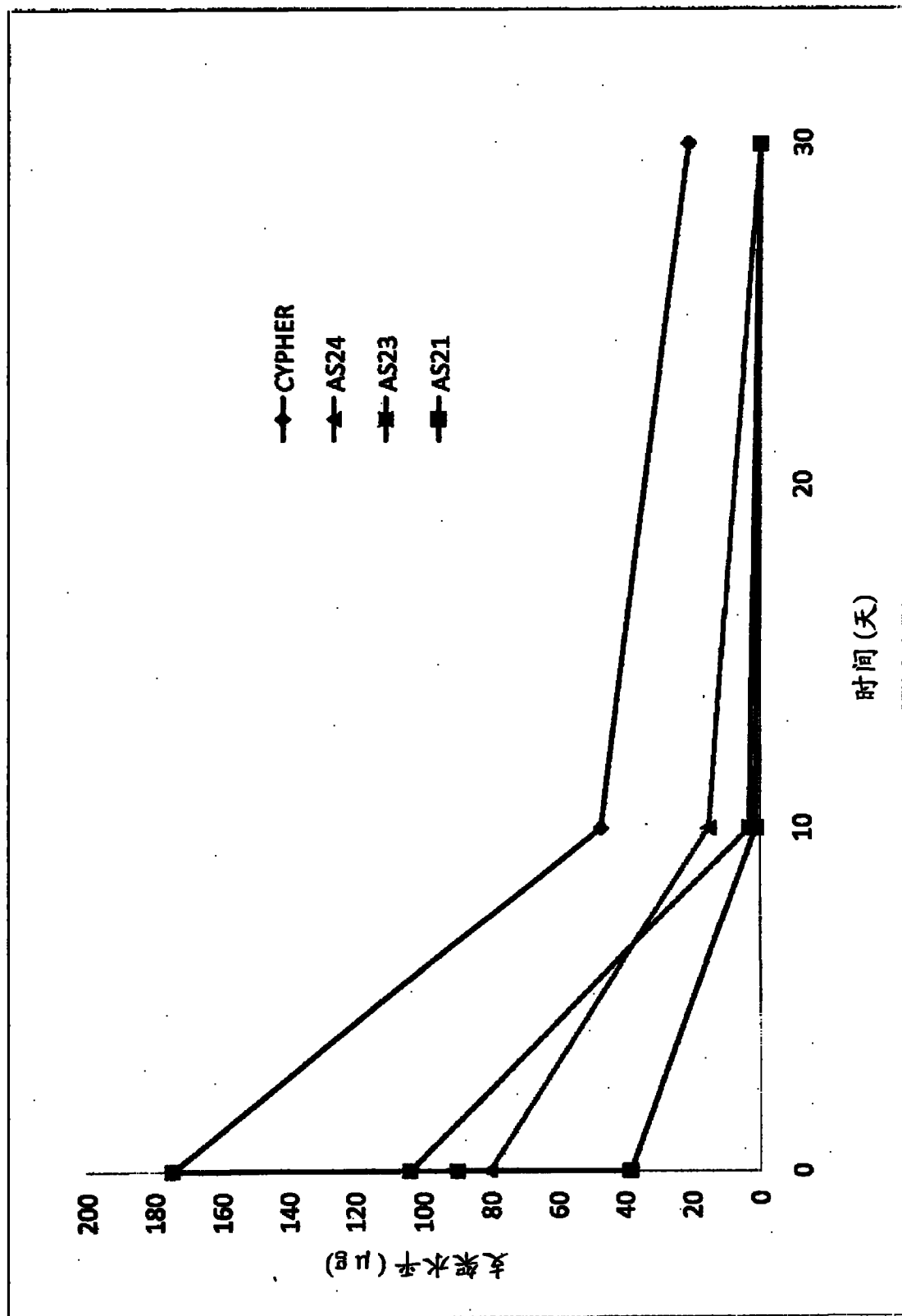


图 19

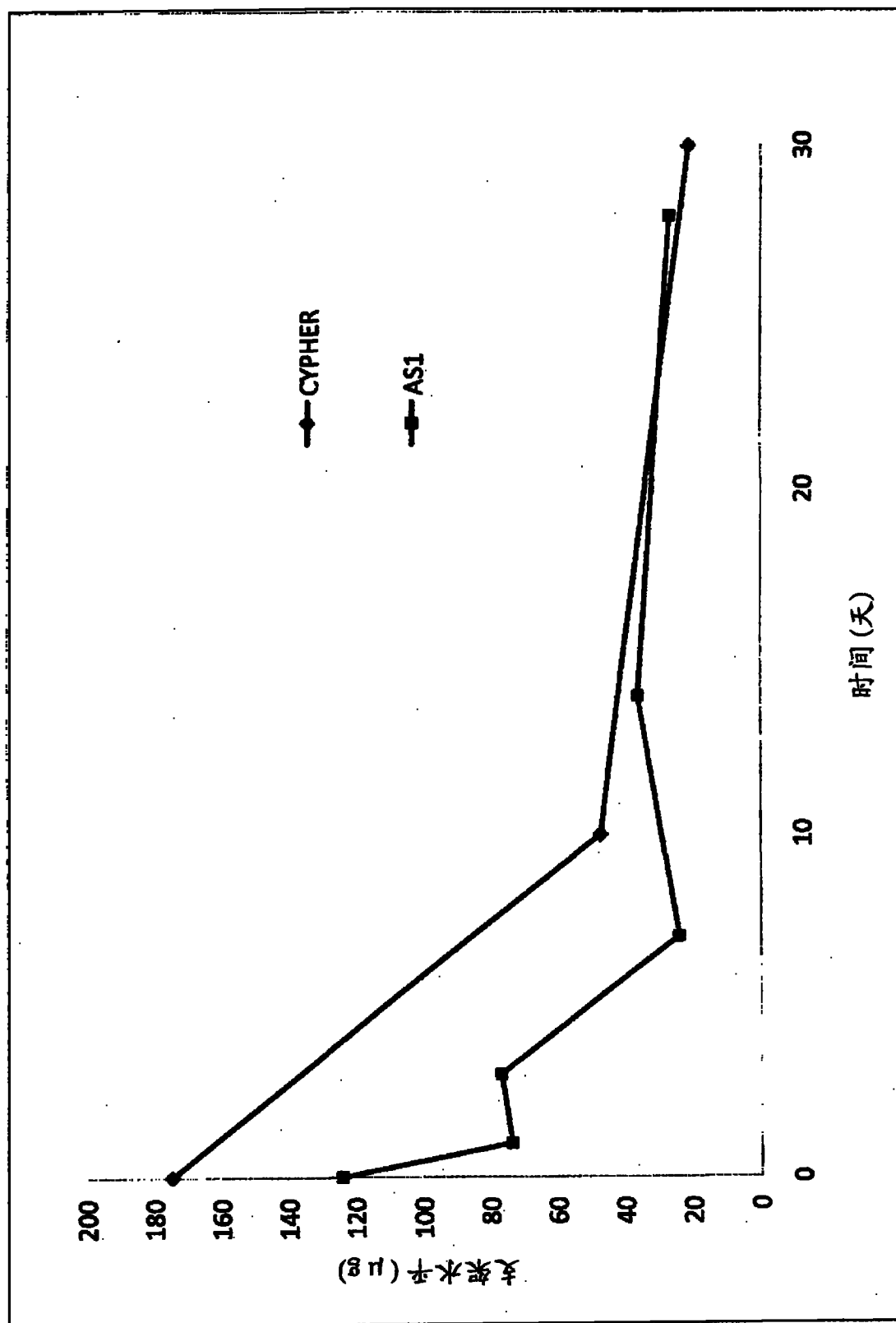


图 20

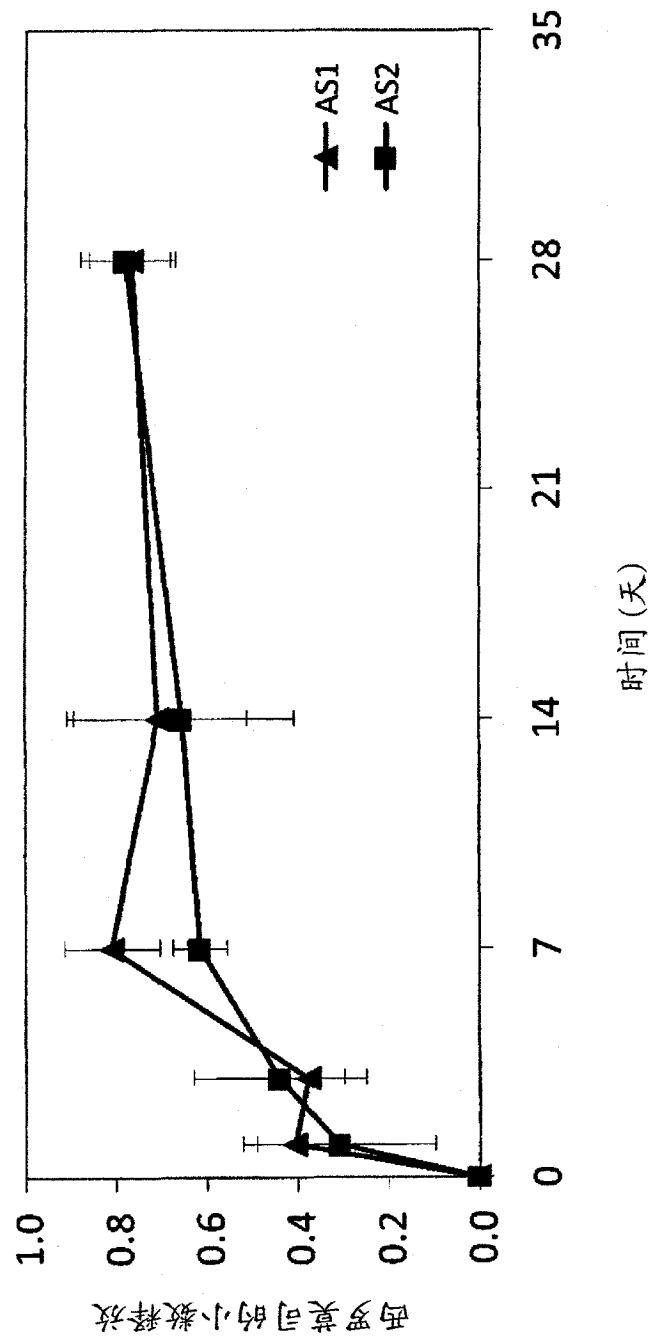


图 21

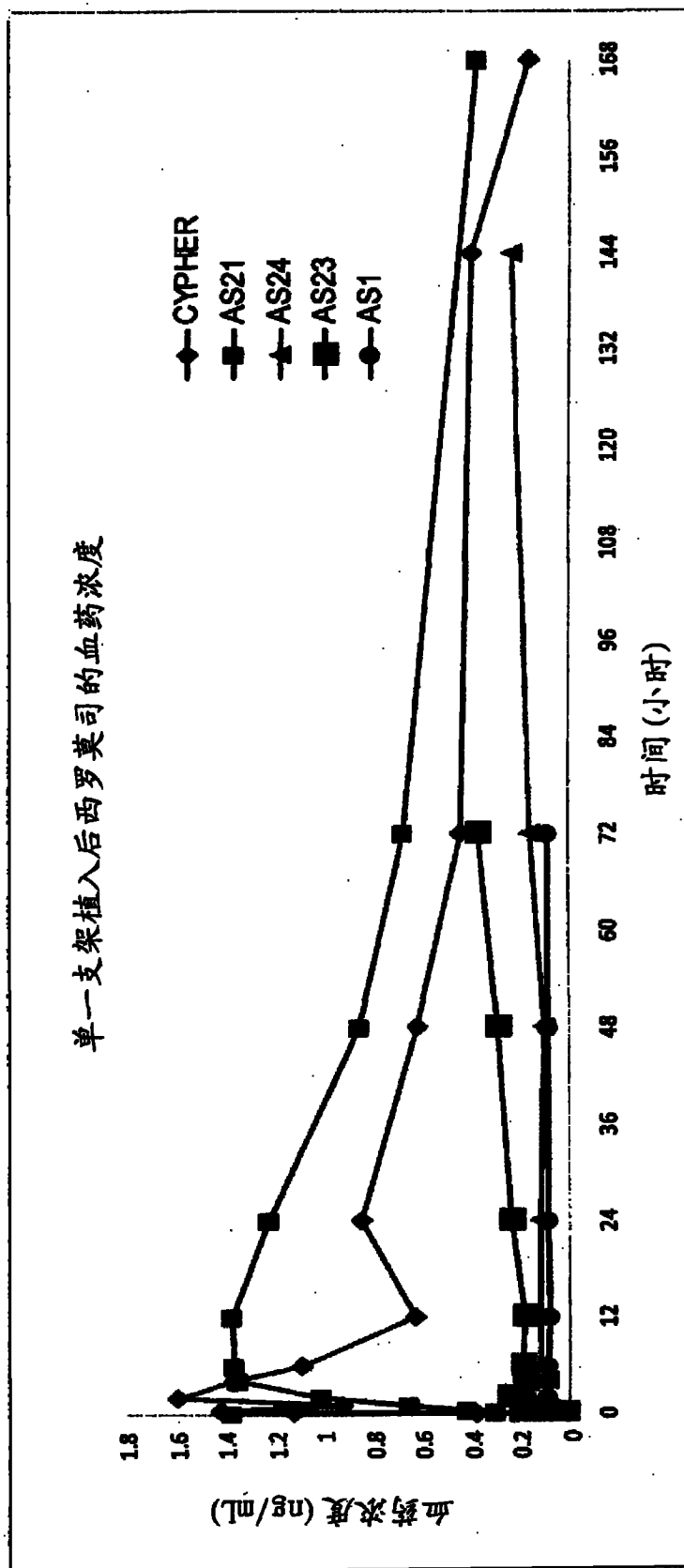


图 22

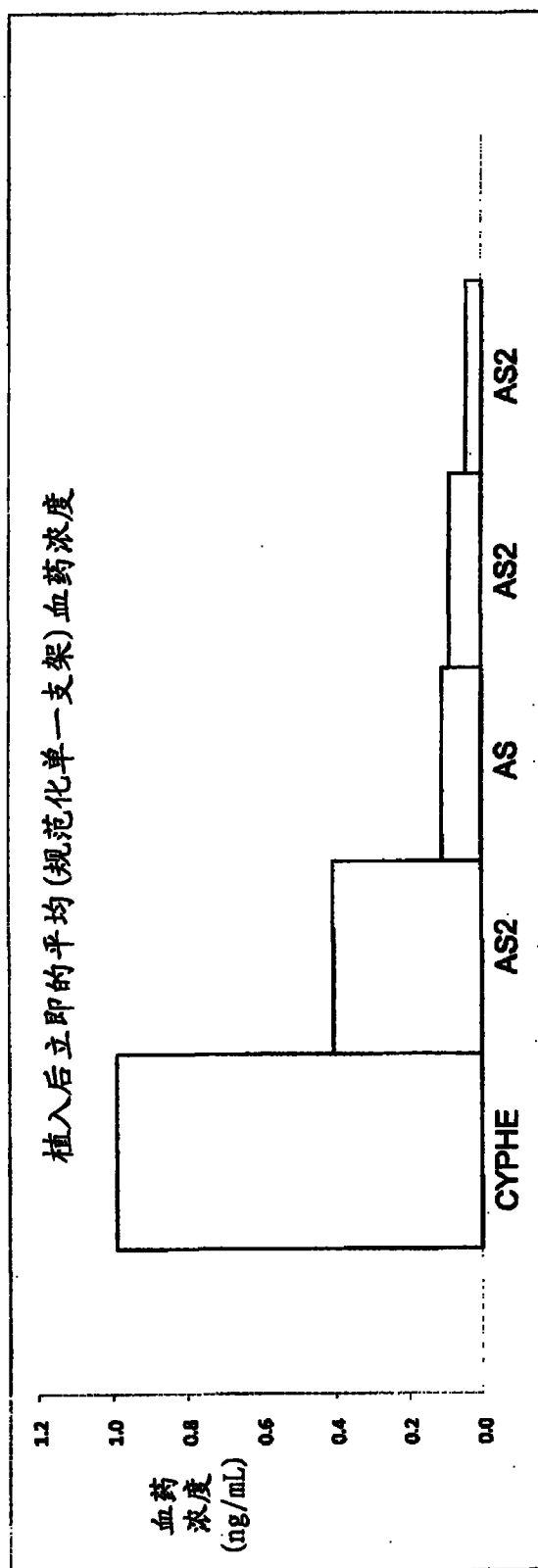


图 23