



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02805091.6

[43] 公开日 2004年11月17日

[11] 公开号 CN 1547490A

[22] 申请日 2002.2.18 [21] 申请号 02805091.6

[30] 优先权

[32] 2001.2.16 [33] DE [31] 10107339.9

[32] 2001.6.5 [33] DE [31] 10127011.9

[32] 2001.6.6 [33] DE [31] 10127330.4

[86] 国际申请 PCT/EP2002/001707 2002.2.18

[87] 国际公布 WO2002/065947 德 2002.8.29

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.15

[71] 申请人 艾伯特实验室血管有限公司

地址 爱尔兰都柏林

共同申请人 藤沢药品工业株式会社

[72] 发明人 S·文德特 R·冯欧佩

B·库特勒 G·兰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

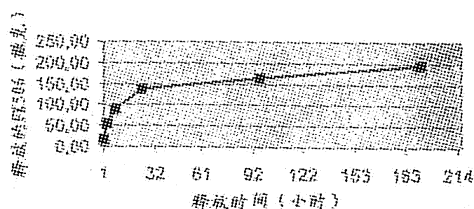
权利要求书 12 页 说明书 31 页 附图 7 页

[54] 发明名称 具有 FK506 的植入体

[57] 摘要

本发明涉及一种植入体，特别是腔内或血管内植入体，优选用于治疗或预防冠状或周围血管狭窄或闭塞，特别是狭窄或狭窄或再狭窄、优选用于预防再狭窄，其包含化学共价结合、非共价结合或物理固定之形式的 FK506，本发明还涉及用于生产和使用该植入体的方法。

FK506从动脉血管阻塞处特定位置
缓慢释放 (C30) 上的释放



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种植入体，包含化学共价结合或非共价结合或物理固定之形式的 FK506，和任选的至少一种其它活性剂。

2. 如权利要求 1 的植入体，其特征在于它是腔内植入体，优选是血管内植入体。

3. 如权利要求 1 或 2 任一项的植入体，其特征在于该植入体适合于治疗或预防冠状或周围血管缩窄或闭塞，特别是缩窄或狭窄或再狭窄，优选适合于预防再狭窄。

4. 如权利要求 1 到 3 任一项的植入体，其特征在于该植入体具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，该层或表面由金属或金属合金构成，是均质的或由各种细带形成。

5. 如权利要求 1 到 4 任一项的植入体，其特征在于该植入体具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，该层或表面由聚合物构成，是均质的或由各种细带形成。

6. 如权利要求 5 的植入体，其特征在于至少一个聚合物层完全或部分地覆盖由金属或金属合金构成的、为均质的或由各种细带形成的封闭的或穿孔的层或表面，优选由金属或金属合金构成的任选格子状的结构。

7. 如权利要求 5 的植入体，其特征在于该植入体具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，该层或表面由金属或金属合金构成，是均质的或由各种细带形成，和至少一个封闭的或穿孔的层或表面，该层或表面由聚合物构成，是均质的或由各种细带形成。

8. 如权利要求 7 的植入体，其特征在于由金属或合金构成的层或表面是由金属或金属合金构成的任选格子状的结构，和/或由聚合物构成的层或表面是均匀封闭的或编织的和/或是不透水和/或不透颗粒的，和/或各层和表面的顺序从外向内为金属-聚合物、聚合物-金属、金属-聚合物-金属或聚合物-金属-聚合物，和/或或者由聚合物构成的层或表面非化学地（共价或非共价地）连接到由金属或金属

合金构成的层或表面，或者由聚合物构成的层或表面通过粘合剂连接到由金属或金属合金构成的层或表面。

9. 如权利要求 5 到 8 任一项的植入体，其特征在于聚合物选自：涤纶、可扩展的或不可扩展的聚四氟乙烯（PTFE/Teflon）、聚氨基甲酸酯、甲基丙烯酸酯聚合物、水凝胶或水凝胶/聚氨基甲酸酯共混物，优选选自可扩展的或不可扩展的聚四氟乙烯（PTFE）、或聚氨基甲酸酯，特别是 PTFE。

10. 如权利要求 1 到 9 任一项的植入体，其特征在于植入体是斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体、引导线、导管或导管泵，优选是斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体，特别是斯滕特固定模或斯滕特固定模移植物。

11. 如权利要求 1 到 10 任一项的植入体，其特征在于植入体用 FK506 包衣。

12. 如权利要求 4、6 或 7 至 10 任一项的植入体，其特征在于植入体具有陶瓷包衣，尤其是氧化铝或氧化锆陶瓷包衣，上面结合有 FK506。

13. 如权利要求 12 的植入体，其特征在于该陶瓷包衣完全或部分地被聚合物的、优选可生物降解的包衣覆盖，任选该聚合物包衣上结合了 FK506 和/或其他活性剂或在施加该包衣前 FK506 和/或其它活性剂已经被溶解于该包衣中。

14. 如权利要求 5 到 10 或 13 中任一项的植入体，其特征在于该植入体具有聚合物包衣，特别是甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨基甲酸酯、PTFE、水凝胶或水凝胶/聚氨基甲酸酯共混物，特别是 PTFE 的聚合物包衣，上面结合有 FK506，或者在施加该包衣前 FK506 已经溶解在其中。

15. 如权利要求 4、6、或 7 至 10 任一项的植入体，其特征在于植入体的金属具有通过激光形成的凹陷，里面充填有 FK506。

16. 如权利要求 15 的植入体，其特征在于配置有填充 FK506 的凹陷的金属或至少该凹陷用可生物降解的聚合物材料包衣，从而，任

选 FK506 结合到该聚合物包衣上，或者在涂敷该包衣前 FK506 已经溶解于聚合物材料中。

17. 如权利要求 11 到 16 任一项的植入体，其特征在于 FK506 以荷载的毫微颗粒或脂质体的形式存在。

18. 如权利要求 1 到 10 任一项的植入体，其可以通过以下方法产生，其中

a) 使用权利要求 4, 6 或 7 至 10 任一项的具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面的植入体，所述层或表面由金属或金属合金构成，是均质的或由各种细带形成，这种植入体用陶瓷，尤其是氧化铝包衣；或

b) 使用权利要求 5-10 任一项的具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面的植入体，所述层或表面由聚合物构成，为均质的或由各种细带形成；或

c) 使用权利要求 1 到 10 中任一项的植入体，其用已经聚合的或在表面上进行聚合的包衣涂敷，尤其是甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨基甲酸酯、PTFE、水凝胶或水凝胶/聚氨基甲酸酯混合物的包衣；或

d) 使用如权利要求 4、6 或 7 至 10 中任一项的植入体，其具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，该层或表面由金属或金属合金构成，为均质的或由各种细带形成，在上面有通过激光形成的凹陷，凹陷中充填了 FK506，然后用已经聚合的或在表面上进行聚合的可生物降解包衣涂敷该植入体；

e) 然后将根据 a)、b)、c) 或 d) 的植入体与在水性或有机溶剂中的 FK506 溶液，例如通过任选在真空下喷洒、喷雾或浸渍发生接触；

f) 然后，任选干燥该植入体，优选直到步骤 e) 的溶剂被除去为止；

g) 然后，任选重复步骤 e)，任选接着步骤 f)，优选重复几次，具体地说为 1 到 5 次；和

h) 任选接着用水或等渗盐水清洗植入体一或多次；和

i) 任选接着使其干燥。

19. 如权利要求 18 的植入体, 其特征在于在步骤 e) 中将 FK506 溶解在醇, 优选乙醇中, 具体地说, FK506 以浓度为 0.5-5g/L 溶解在乙醇中, 和/或在步骤 e) 中, 通过在真空下浸渍, 优选过夜, 使植入体与 FK506 在水性或有机溶剂中的溶液接触, 和/或不执行步骤 f) 和/或 g), 和/或在步骤 h) 中用盐水洗涤植入体数次和/或在步骤 i) 中使植入体干燥过夜。

20. 如权利要求 18 的植入体, 其特征在于在步骤 e) 中, 植入体被优选无菌地引入到优选无菌的容器中, 该容器带有可以穿孔的并在完成穿孔后封闭的封闭物, 所述无菌容器例如是注射用小瓶, 将 FK506 优选无菌地引入到该容器中, 后者用封闭物封闭, 其中所述封闭物可以被穿孔并在完成穿孔后封闭, 将细的、优选无菌的透气的通风管, 例如插管, 穿过该封闭物, 应用真空, 然后优选搅动 FK506 溶液, 最后, 优选在大约 12 小时后, 将细的、优选无菌的透气通风管取出, 和/或在步骤 e) 中使 FK506 溶解在醇, 优选乙醇中, 尤其是以 3.3 毫克的 FK506 于 1 毫升乙醇中的浓度溶解, 和/或将植入体保留在步骤 e) 的优选无菌的、封闭的玻璃容器中直到使用, 和/或步骤 f) 到 i) 被省略。

21. 如权利要求 5 到 10 任一项的植入体, 其可以通过下列方法生产, 其中在形成至少一个封闭的或穿孔的由聚合物构成的层或表面或植入体的聚合物包衣之前, FK506 已经被溶解在聚合反应材料中。

22. 如权利要求 1 到 21 任一项的植入体, 其特征在于在植入体植入后释放 FK506。

23. 如权利要求 22 的植入体, 其特征在于发生延迟释放。

24. 如权利要求 23 的植入体, 其特征在于在植入后 FK506 从植入体释放 24 小时、优选 48 小时、更优选超过 96 小时。

25. 如权利要求 23 的植入体, 其特征在于 FK506

e) 在小于 48 小时的时间内释放, 或

f) 在植入后从植入体释放至少 48 小时、优选至少 7 天，具体地说至少 2 天、多至 21 天；或

g) 植入体显示 d) 和 e) 两种释放型式。

26. 如权利要求 1 到 25 任一项的植入体，其特征在于植入体中还包括至少一种其它的活性剂，优选是药物活性剂，具体地说，另一种活性剂选自下列活性剂或其衍生物：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺)；胍屈嗪、维拉帕米、地尔硫草、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca^{++} 通道阻断剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体其它拮抗剂；

(组 2)：地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、17- β -雌二醇、环孢菌素、麦考酚酸、VEGF、VEGF 受体活化剂、曲尼司特、美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂 (血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1) 或丝氨酸蛋白酶抑制剂；凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK 或白介素-10；

(组 3)：西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-0-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、顺铂、长春碱、米托蒽醌、combretastatin A4、托泊替堪、甲氨蝶呤、flavopiridol、放线菌素 D、Rheopro/阿昔单抗或普罗布考。

27. 如权利要求 26 的植入体，其特征在于如果其它活性剂选自组 1，则该活性剂在植入后头 24-72 小时内从植入体释放，和/或如

果其它活性剂选自组 2, 则后者在植入后头 48 小时-21 天内从植入体释放, 和/或如果其它活性剂选自组 3, 则后者在植入后 14 天到 3 个月的时间内从植入体释放。

28. 一种用于生产如权利要求 1 到 25 中任意一项的植入体的方法, 包括下列步骤:

a) 权利要求 4、6 或 7 至 10 任一项的具有至少一个由金属或金属合金构成的、均质的或由各种细带形成的、封闭的或穿孔的层或表面的植入体, 该植入体用陶瓷, 尤其是用氧化铝或氧化锆包衣; 或

b) 如权利要求 5 到 10 中任一项的具有至少一个由聚合物构成的、均质的或由各种细带形成的封闭的或穿孔的层或表面的植入体; 或

c) 权利要求 1 到 10 中任一项的植入体, 其用已经聚合的或在表面上进行聚合的包衣涂敷, 具体地说是甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨基甲酸酯、PTFE、水凝胶或水凝胶/聚氨基甲酸酯混合物的包衣; 或

d) 使用如权利要求 4、6 或 7 至 10 中任一项的植入体, 其具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面, 该层或表面由金属或金属合金构成, 为均质的或由各种细带形成, 在上面有通过激光形成的凹陷, 凹陷中充填了 FK506, 然后用已经聚合的或在表面上进行聚合的优选可生物降解的包衣涂敷该植入体;

e) 然后将根据 a)、b)、c) 或 d) 的植入体与在水性或有机溶剂中的 FK506 溶液, 例如通过任选在真空下喷洒、喷雾或浸渍发生接触;

f) 然后, 任选干燥该植入体, 优选直到步骤 e) 的溶剂被蒸发为止;

g) 然后, 任选重复步骤 e), 任选接着步骤 f), 优选重复几次, 尤其是 1 到 5 次; 和

h) 任选接着用水或等渗盐水冲洗植入体一或多次; 和

i) 任选接着使其干燥。

29. 如权利要求 29 的方法，其特征在于在步骤 e) 中将 FK506 溶解在醇，优选溶解在乙醇中，具体地说，FK506 以浓度为 0.5-5g/L 溶解在乙醇中，和/或在步骤 e) 中，通过在真空下浸渍，优选过夜，使植入体与 FK506 在水性或有机溶剂中的溶液接触，和/或不执行步骤 f) 和/或 g)，和/或在步骤 h) 中用盐水洗涤植入体数次和/或在步骤 i) 中使植入体干燥过夜。

30. 如权利要求 28 的方法，其特征在于在步骤 e) 中，植入体被优选无菌地引入到优选无菌的容器中，该容器带有可以穿孔的并在完成穿孔后封闭的封闭物，所述容器例如是注射用小瓶，将 FK506 溶液优选无菌地引入到该容器中，后者用封闭物封闭，其中所述封闭物可以被穿孔并在完成穿孔后封闭，将细的、优选无菌的透气的通风管，例如插管，穿过该封闭物，应用真空，然后优选搅动 FK506 溶液，最后，优选在大约 12 小时后，将细的、优选无菌的透气通风管取出，和/或在步骤 e) 中使 FK506 溶解在醇，优选乙醇中，尤其是以 3.3 毫克的 FK506 于 1 毫升乙醇中的浓度溶解，和/或将植入体保留在步骤 e) 的优选无菌的、封闭的玻璃容器中直到使用，和/或步骤 f) 到 i) 被省略。

31. 用于产生如权利要求 5 到 10 中任一项的植入体的方法，其中在形成至少一个由聚合物构成的封闭的或穿孔的层或表面或植入体的聚合物包衣之前，FK506 已经溶解于聚合反应材料中。

32. 用于产生用活性剂包衣的植入体的方法，其包括步骤如下：

a) 将该植入体优选无菌地引入优选无菌的容器，例如注射用小瓶中，该容器具有可穿孔的并且在完成穿孔后封闭的封闭物；

b) 将活性剂优选在具有低蒸气压的有机溶剂，尤其是诸如乙醇或甲醇等醇类中的优选无菌的溶液引入该容器；

c) 用封闭物将该容器封闭，其中所述封闭物上可以穿孔并且在完成穿孔后封闭；

d) 将细的、优选无菌的、透气的通风管，例如插管，穿入该封闭物；

e) 任选施加真空，由此优选使活性剂溶液被搅动；

f) 最后，优选大约 12 小时后，将细的、优选无菌的、透气的通风管取出，和

g) 任选将该植入体保留在步骤 a) 的优选无菌的、封闭的玻璃容器中直到使用为止。

33. 如权利要求 32 的方法，其特征在于步骤 a) 的植入体具有至少一个金属的穿孔的或封闭的表面或层、具有陶瓷包衣、具有聚合物包衣和/或具有至少一个聚合物的、穿孔的或封闭的表面或层。

34. 如权利要求 32 或 33 的方法，其特征在于植入体为斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体、聚合物表面的斯滕特固定模或导管。

35. 如权利要求 32 到 34 任一项的方法，其特征在于活性剂选自药物活性剂，例如免疫抑制剂或抗生素，优选选自下列活性剂或其衍生物：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-n]吡啶-3-基]嘧啶-4-基胺)；胍屈嗪、维拉帕米、地尔硫革、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca^{++} 通道阻断剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂；

(组 2): 地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、17- β -雌二醇、环孢菌素、麦考酚酸、VEGF、VEGF 受体活化剂、曲尼司特、美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂 (血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1) 或丝氨酸蛋白酶抑制剂; 凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK 或白介素-10;

(组 3): 西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-0-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、顺铂、长春碱、米托蒽醌、combretastatin A4、托泊替堪、甲氧蝶呤、flavopiridol、放线菌素 D、Rheopro/阿昔单抗或普罗布考;

特别是选自:

(组 1): 吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物, 例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺); 卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂;

(组 2): 地塞米松、倍他米松、泼尼松或皮质类固醇药、FK506 (他克莫司)、VEGF、VEGF 受体活化剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂 (血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1) 或丝氨酸蛋白酶抑制剂;

(组 3): 西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-0-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、米托蒽醌、combretastatin A4、flavopiridol.

36. 如权利要求 1-27 的植入体用于治疗或预防冠状或周围血管

缩窄或闭塞，特别是缩窄或狭窄或再狭窄、优选用于预防再狭窄的用途。

37. FK506 用于包衣或用于生产治疗或预防冠状或周围血管缩窄或闭塞，特别是缩窄或狭窄或再狭窄、优选用于预防再狭窄的植入体中的用途。

38. 权利要求 37 的用途，其特征在于该植入体是斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体、引导线、导管或导管系，优选为斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物或移植物连接体，尤其是斯滕特固定模或斯滕特固定模移植物或聚合物表面斯滕特固定模。

39. 如权利要求 37 或 38 的用途，其特征在于 FK 506 以这样一种方式结合或连接到植入体上，以致它在植入体植入后从植入体上释放，优选以延迟方式释放。

40. FK506 用于治疗或预防冠状或周围血管缩窄或闭塞，特别是缩窄或狭窄或再狭窄、优选用于预防再狭窄的用途。

41. 一种聚合物表面斯滕特固定模，包含至少一种化学共价结合或非共价结合或物理固定之形式的生理和/或药物活性剂。

42. 如权利要求 41 的聚合物表面斯滕特固定模，其特征在于活性剂选自药物活性剂，例如免疫抑制剂或抗生素，优选选自下列活性剂或其衍生物：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-噻

啉-4-基胺)；胍屈嗪、维拉帕米、地尔硫革、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca^{++} 通道阻断剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂(血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂；

(组 2)：地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、 $17-\beta$ -雌二醇、环孢菌素、麦考酚酸、VEGF、VEGF 受体活化剂、曲尼司特、美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂(血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1)或丝氨酸蛋白酶抑制剂；凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK 或白介素-10；

(组 3)：西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-0-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、顺铂、长春碱、米托蒽醌、combretastatin A4、托泊替堪、甲氧蝶呤、flavopiridol、放线菌素 D、Rheopro/阿昔单抗或普罗布考；

特别是选自：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺)；卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂(血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂；

(组 2)：地塞米松、倍他米松、泼尼松或皮质类固醇药、FK506 (他克莫司)、VEGF、VEGF 受体活化剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂(血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1)或丝氨酸蛋白酶抑制剂；

(组 3)：西罗莫司、雷怕霉素、SDZ RAD (40-O-(2-羟乙基)雷怕霉素或其他雷怕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、米托蒽醌、combretastatin A4、flavopiridol;

和/或聚合物表面斯滕特固定模包含至少两种，优选 2 或 3 种，选自组 1 到组 3 之一的生理和/或药物活性剂，优选一组最多一种活性剂。

43. 如权利要求 42 的聚合物表面斯滕特固定模，其特征在于如果其它活性剂选自组 1，则该活性剂在植入后头 24-72 小时内从植入体释放，和/或如果其它活性剂选自组 2，则该活性剂在植入后头 48 小时-21 天内从植入体释放，和/或如果其它活性剂选自组 3，则该活性剂在植入后 14 天到 3 个月的时间内从植入体释放。

具有 FK506 的植入体

技术领域

本发明涉及植入体，特别是腔内或脉管内植入体，优选用于治疗或预防冠脉或外周血管闭塞，或血管缩窄，特别是缩窄和狭窄或再狭窄，优选用于预防再狭窄。它包括化学共价结合或非共价结合或以物理固定形式的 FK506，本发明还涉及用于生产和使用它的方法。

背景技术

动脉血管中动脉硬化病损伤的形成是大范围临床症状，包括从心绞痛到间歇性跛行到心肌梗死和缺血性中风的潜在性疾病，所有这些都是基于粥样硬化形成 (atheromer formation) 和/或狭窄病损。术语狭窄病损是指脉管腔局部减小到其正常直径的 60-70% 以下。这反过来又导致向特定组织提供氧气和营养的显著下降。尽管近十年来药物治疗 (statin、ACE 抑制剂、gp II a/III b 阻断剂和血纤蛋白溶酶原激活物) 已经显示具有良好的治疗结果，特别是对于心血管疾病领域，但对于已经发展为完全缺血状态的病人来说仍然需要手术介入 (旁路手术等)。这些手术相当复杂并且费用昂贵，还涉及严重的并发症的风险。

为了预防发展成为缺血性心脏病，已经开发了最小的侵入性手术方法。在 70 年代末期发展的经皮腔内冠状血管成形术 (PTCA) 是心脏病学领域的一个重大突破。PTCA 包括使用可行进到远至冠状动脉狭窄病损处的可充气气囊。然后这些气囊在特定靶位被充气并达到扩张狭窄区域的目的。类似的手术也可用于颈动脉或周围动脉的扩张。

尽管如此，但发现相对快的时间后，在相当大比例的 PTCA 患者中在用气囊导管扩张的部位又复发狭窄。在这方面，发现这种被称作再狭窄的原因是由于组织层的血管结构的重构。被称作斯滕特固定模的管形血管金属植入体的引入，在狭窄的腔内 (transluminal) 治疗

中改善了这种情况。临床研究已经显示 (Serruys 等, *N. Engl. J. Med.* 331(1994) 489-495) 在气囊扩张位点使用斯滕特固定模能够减少大约 45%到 30%的再狭窄的发生。尽管这被认为在防止再狭窄后遗症方面具有明显的改善, 但对于治疗改善来说仍然是个明显的刺激因素。

在对再狭窄的病理生理学的详细研究中已经发现, 在斯滕特固定模中的再狭窄与 PTCA 诱导的再狭窄不同。炎症反应、过度增生和平滑肌细胞 (SMCs) 的迁移是导致斯滕特固定模中再狭窄的新内膜形成的重要因素。在再狭窄的动物模型, 甚至在人的组织中已经发现平滑肌细胞的过度增生与巨噬细胞和 T 细胞浸润到斯滕特固定模加强区域周围的组织有关 (Grewe 等, *J. Am. Coll. Cardiol.* 35(2000) 157-63)。类似于涉及炎症反应和细胞的过度增生、并且可以用医学治疗控制的其它临床指征, 已经尝试用药物来治疗再狭窄。选定的活性剂已经通过口服或静脉内给予或通过有孔导管送到作用位点。不幸的是, 到目前为止, 还没有哪种活性剂能够明显减小再狭窄 (Gruberg 等, *Exp. Opin. Invest. Active agents* 9 (2000) 2555-2578)。

药物活性剂从活性剂包被的斯滕特固定模直接传送是这里选择的一种方法。用活性剂包被的斯滕特固定模进行的动物试验和临床试验的初步结果得到的印象是免疫抑制剂或抗增生活性剂的延迟释放可减小再狭窄的风险。帕尼特西, 一种细胞生长抑制剂, 和免疫抑制剂并细胞生长抑制剂雷帕霉素, 已经进行了动物试验。两种化合物都能够抑制新内膜的形成 (Herdeg 等, *Semin Intervent Cardiol* 3 (1998) 197-199; Hunter 等, *Adv. Active agent. Delivery Rev.* 26 (1997) 199-207; Burke 等, *J. Cardiovasc Pharmacol.* 33(1999) 829-835; Gallo 等, *Circulation* 99(1999) 2164-2170)。在猪身上植入用帕尼特西包被的斯滕特固定模后 6 个月观察到作用消失 (Heldman, *International Local Active agent Delivery Meeting and Cardiovascular Course on Radiation*, Geneva, Jan

25-27, 2001)。在最初的临床应用中, 雷帕霉素显示了再狭窄完全消失的良好的作用 (Sousa 等, Circulation 103(2001) 192-195)。另一方面, 这显示与气囊血管成形术和斯滕特固定模植入中血管壁损伤的延迟愈合相一致。

总的来说, 在血管成形术和斯滕特固定模放置后的动脉血管壁的愈合和控制新内膜形成之间的平衡非常重要。为了获得这种平衡, 应该使用能够选择性地干扰导致新内膜形成的特殊机制的活性剂。

发明内容

因此, 本发明的一个目的是提供一种植入体, 它具有治疗和预防再狭窄的有利特性。

因此, 本发明涉及一种植入体, 它包含化学共价结合或非共价结合或物理固定之形式的 FK506, 和任选的至少一种其它的活性剂。

在此方面, 以下说明适用于上面提到的用于本发明目的的每种活性剂, 包括活性剂 FK506: 术语“活性剂”还包括活性剂的直接的衍生物, 并且活性剂还可以以任何类型的盐、对映体、外消旋物、活性剂的碱或游离酸, 以及它们的混合物的形式存在。

优选植入体是腔内植入体, 优选是血管内植入体。

在此, 腔内意思是在空腔内, 特别是在一个或一些空腔器官, 诸如血管、食道、输尿管、胆管等内。

血管内, 具体地说, 意思是应用在血管内。

还优选该植入体适用于治疗或预防冠状血管或周围血管的缩窄或闭塞, 特别是缩窄或狭窄或再狭窄, 优选用于预防再狭窄。

因此, 特别优选的是腔内, 优选是血管内植入体, 用于治疗或预防冠状血管或周围血管缩窄或闭塞、特别是缩窄或狭窄或再狭窄, 优选用于预防再狭窄, 该植入体包括化学共价结合或非共价结合或物理固定之形式的 FK506, 和任选的至少一种其它活性剂。

大环内酯抗菌素 FK506 (他克莫司, [3S-[3R*[E(1S*, 3S*, 4S*)], 4S*, 5R*, -8S*, 9E, 12R*, 14R*, 15S*, 16R*, 18S*, 19S*, 26aR*]]-

5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 25, 26, 26a-十六氢-5, 19-二羟基—3-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-14, 16-二甲氧基-4, 10, 12, 18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15, 19-环氧-3H-吡啶并-[2, 1-c][1, 4]氧杂氮杂-环二十三烷 (cyclotricosine)-1, 7-20, 21(4H, 23H)-四酮; Merck 索引号 9000) 是一种研发用作移植药物的活性剂。FK506 抑制白介素-2 (IL-2) 和干扰素- γ (IFN- γ) 从 T 细胞的释放, 因此阻断了对植入体 (移植体) 的排斥反应 (Wiederrecht 等, Ann. NY Acad. Sci. 696(1993) 9-19)。还研究了 FK506 在平滑肌细胞培养中抑制平滑肌细胞增殖的作用 (Mohacsi 等, J. Heart Lung Transplant. 16(1997)484-492; Marx 等, Circulation Res. 76(1995)412-417) 和抑制平滑肌细胞迁移 (Poon 等, J. Clin. Invest. 98(1996)2777-2283)。一般来说, 许多研究者评价 FK506 不合适, 因为它预防再狭窄的活性低 (Mohacsi 等, (1997); Poon 等(1996); Marx 等 1995; Dell, Curr Med Chem 5 (1998) 179-94)。Mohacsi 等人发现在 100nM 和 1 μ M 之间时对平滑肌增生有半数最大抑制, 而 Marx 等人观察到在浓度高达 123nM 时完全没有作用。与此相反, 雷帕霉素在纳摩尔浓度范围内具有抑制培养的平滑肌细胞增生的活性。

根据这些现有技术, 一点也不会想到特别地利用 FK506 来抑制再狭窄 (Mohacsi 等 (1997); Poon 等 (1996))。然而, 与本领域技术人员的观点相反, 出人意料地发现特别使用 FK506 作为斯滕特固定模, 当然也可以是其它植入体的一部分可以有效地治疗和预防再狭窄。特别地局部给予 FK506 有利于预防再狭窄, 该作用平衡得非常好, 因为它还使得受伤的血管壁内皮重新愈合良好。

不是一开始就这样假设, 这可能能解释为 FK506 的免疫调节活性, 后者可以由约 0.1nM 浓度时对 IL-2 释放的半数最大抑制 (Kimo 等, J. Antibiot. 40(1987)1256-1265) 和在大约 300-500nM 时对平滑肌细胞增生的抑制作用来证明。因此, 使用 FK506 是有利的。

在本文中, 狭窄意味着血管的闭塞或缩窄, 再狭窄意味着狭窄的

再次发生。

另外，在本文中，“包含”也意味着特别是例如非共价结合包衣。

另外，在本文中，“周围”意思是指心脏和冠状血管以外的血管或其它空腔器官。

“化学地非共价”结合意思特别是指通过诸如氢键、疏水相互作用、范德华力等的相互作用而发生的连接。

物理固定方法是指，例如用膜包封在洞孔中，或通过选定口径进行空间捕获。

植入体是指引入体内（甚至有限的时间）的任何类型的人造物体。它们可以是例如腔内，脉管内植入体。实例为斯滕特固定模、移植物、斯特特固定模移植物、移植物连接体、引导线（guide wire）、导管泵或导管。

用于本发明目的的斯滕特固定模（stent）是指延长的植入体，它具有中空的内部和至少两个口，通常具有环形或椭圆形、但也可以是其它任何形状的截面（大多数由金属、但任选也可以是塑料材料或聚合物制成），优选具有穿孔的、格子状结构，它被植入到管腔中，尤其是血管中，以保持其开放和发挥功能。

用于本发明目的的移植物是指一种延长的植入体，具有中空的内部和至少两个口，通常有环形或椭圆形的、但也可以是其它任何形状的截面，并具有至少一个封闭的聚合物表面，它是均质的，或者任由各种细带（strands）编织成的，不能透过血液的颗粒成分（corpuseular constituents）和/或水，这种植入体一般用作血管假体并通常被用于损伤的血管或代替血管。

用于本发明目的的斯滕特固定模移植物（stent graft）是指斯滕特固定模和移植物之间的连接。因此，斯滕特固定模移植物基本上是一种由斯滕特固定模（见上面所述的移植物）加强的血管假体，其中的聚合物层是均质的或任由各种细带编制而成，不能透过血液的颗粒成分和/或水。狭义的讲，这是一种斯滕特固定模，其在至少

20%的植入体表面具有穿孔（格子状）的、优选由金属构成的、外层和至少一个位于该外层的内侧或外侧、是均质的或任选由各种细带编制而成的、对血液的颗粒成分和/或水不能通透的封闭的聚合物层，和任选的（当穿孔层位于外部的情况下）另外的穿孔的（格子状的）、优选是金属的、位于该聚合物层内部的内层，或位于外部的、位于穿孔层的外部的、为均质的或任选由各种细带编制而成的、并且不能透过血液的颗粒成分和/或水的封闭的聚合物层。

用于本发明目的的移植物连接体（graft connector）是指连接至少两个中空脏器、血管或移植物的植入体，它由用于移植物或斯滕特固定模移植物的材料构成和/或具有后者的结构，并相应地有至少两个、优选三个或四个口，特别是呈现为非对称的“T”形。

用于本发明目的的导管是指用于引入中空脏器的管形器械。狭义上讲，优选它们是导引、血管成形术或气囊导管。

用于本发明目的的导管泵是指在导管的尖端配置了有助于心肌的泵血的推进器的导管。

本发明植入体的另一个优选的实施方案是，该植入体具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，后者由金属或金属合金构成，为均质的或由各种细带编织而成。

用于本发明目的的金属或金属合金尤其地是指钢或钢合金或者为镍或镍合金，术语金属从开头还包括金属合金。

穿孔结构是指尤其是格子状或编织的或编成的结构。

本发明植入体的另一个优选的实施方案是该植入体具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，后者由聚合物构成，为均质的或由各种细带编织而成。

在一个优选的实施方案中，植入体具有至少一个聚合物层，它完全或部分地覆盖均质的或由各种细带形成的、由金属或合金构成的封闭的或有孔的层或表面，后者优选为由金属或合金构成的任选格子状的结构。

在一个特别优选的实施方案中，植入体具有至少一个封闭的或穿

孔的层或表面，它由金属或金属合金构成，并且是均质的或由各种细带形成，以及至少一个封闭的或穿孔的由聚合物构成、并且是均质的或由各种细带形成的层或表面。

对于该植入体来说更特别优选的是，由金属或金属合金构成的层或表面是由金属或金属合金构成的任选格子状的结构，和/或由聚合物构成的层或表面为均质地封闭的或编织的，和/或对水和/或颗粒（corpuscle）不能通透，和/或层和表面的顺序将由外向内为金属-聚合物、聚合物-金属、金属-聚合物-金属或聚合物-金属-聚合物，和/或由聚合物构成的层或表面将非化学地（共价地或非共价地）连接到由金属或金属合金构成的层或表面上，或由聚合物构成的层或表面将通过粘合剂连接到由金属或金属合金构成的层或表面上。

进一步优选用于植入体的聚合物选自涤纶（Dacron）、聚四氟乙烯（PTFE/Teflon）（可扩展的（expandable）或不可扩展的）、或聚氨基甲酸酯。优选选自聚四氟乙烯（PTFE）（可扩展的或不可扩展的）或聚氨基甲酸酯，更优选 PTFE。

在本发明优选的实施方案中植入体是斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体、引导线、导管或导管泵，优选为斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物或移植物连接体，更优选斯滕特固定模或斯滕特固定模移植物。

特别优选的本发明植入体是用 FK506 涂敷的植入体。

通过从冠状或周围血管斯滕特固定模的活性剂荷载表面直接传输，可以达到 FK506 的局部给药。通过使用各种技术方法可以获得斯滕特固定模的活性剂荷载表面。每种方法可通过这样一种方式来执行，即活性剂从表面上短时（数小时）或延长的期限（数天）内释放。通过对表面进行特定的修饰，例如聚合物载体或陶瓷表面的疏水或亲水侧链，可以调节释放动力学。这些表面还可以在表面上被修饰，例如通过氧化铝层上的 Si 基团来修饰。

通过使用单独或层结构的具体聚合物、嵌段聚合物、聚合物混合物、接枝聚合物可以调节释放动力学。通过利用毫微胶囊

(nanocapsules) 和/或脂质体和上述聚合物组合, 可以特别适当地控制释放动力学。毫微胶囊一般是指胶束体系或胶状固体的包衣, 以得到有固体包衣的极细的颗粒。其大小在毫微米范围内的包衣的颗粒形成胶体溶液。因此, 可以使用毫微胶囊包封的具有延长活性的活性剂。脂质体一般通过将磷脂分散于水性介质中而形成, 这是本文中感兴趣的, 因为亲水性活性剂可以掺入到水性内部体积中和进入水性中间层, 而疏水性活性剂可以进入到脂质层。如果使用组成不同的毫微胶囊和/或脂质体, 则后者可以荷载不同的活性剂, 从而使活性剂的组合可以以定向方式释放。

陶瓷包衣

可以通过浸渍、喷雾或类似技术将 10 微克到 10 毫克量的 FK506 荷载到具有多孔表面的氧化铝包衣上 (专利申请 DE19855421、DE19910188、WO 00/25841)。活性剂的剂量依赖于目标血管的类型和病人的状况, 并可进行选择使得能够充分地抑制增生、迁移和 T 细胞反应, 同时不影响痊愈过程。FK506 可以用水性或有机溶液, 例如 DMSO、DMF 和乙醇中。在喷雾或浸渍后 (任选在弱真空条件下), 将处理的斯滕特固定模干燥并将该程序重复 2-10 次。另一个应用的可能性是借助于微量移液器或自动移液器直接将活性剂溶液传输到斯滕特固定模的细丝 (strands) 上。在最后的干燥步骤后, 可以在室温下用水或等渗盐水冲洗斯滕特固定模 1 分钟, 然后再干燥。在已经用适当溶剂将活性剂溶解之后, 可通过标准方法 (HPLC、LC-MS) 来分析活性剂的含量。使用标准释放测量仪可以测量释放动力学。可以将陶瓷方法与聚合物 (任选生物可降解的) 包衣方法结合。

而且, 可能类似地使用各种类型的金属氧化物包衣, 例如, 如美国专利 6245104B1 中公开的氧化铌。因此, 下面每次提到的氧化铝都应该被理解成也可以使用其它金属氧化物, 如也应该理解成包括氧化铌。

PTFE 膜：斯滕特固定模移植

在这种情况下使用与上面描述的类似的方法。FK506 沉积到多孔 PTFE 膜的凹陷中。

一般聚合物包衣

各种聚合物都适用于荷载活性剂：甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨基甲酸酯包衣、PTFE 包衣、水凝胶包衣。活性剂可以应用到终表面上（如上所述），也可以直接加到聚合反应溶液中。这种技术方法在其它细节上与上面已经描述的那些方法对应。

可以使用各种形式的聚合物和后者的组合，如聚合物混合物、具有层结构的系统、嵌段共聚物和接枝共聚物。适当的聚合物是丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯，聚硅氧烷，如聚二甲基硅氧烷、聚丙烯酸亚甲基酯、聚醚、聚酯、可生物吸收的聚合物、来自乙烯单体的聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮和乙烯醚、聚-顺式-1,4-丁二烯、聚-顺式-1,4-异戊二烯、聚-反式-1,4-异戊二烯，和硫化产品、聚氨基甲酸酯、聚脲、聚酰胺、聚酰亚胺、聚磺酸酯、和生物聚合物，如纤维素和其衍生物和蛋白质和血纤蛋白溶胶。水凝胶显示了特别感兴趣的特性，因为它显示具有高的水摄取性，作为最外层（顶层包衣）具有非常好的血相容性。在这里有可能使用水凝胶，如聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、在主链上有氧作为杂原子的聚合物，如聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚四氢吡喃。活性剂可以应用到最终表面或包埋到毫微胶囊和/或脂质体中给药。然而，活性剂还可以直接存在于聚合反应溶液中或在聚合物溶液中。对一些聚合物/活性剂系统，活性剂有可能通过溶胀（swelling）来固定。

机械方法

机械方法基于通过激光形成在斯滕特固定模支架上的凹陷。然后用 FK506 充填这些凹陷。机械（凹陷）方法可以与聚合物的、任本身荷载有活性剂的任选可生物降解的包衣结合。在从聚合物包衣上最初释放后，活性剂可以从填充活性剂的凹陷中长期释放。这种技术方法在其它细节上与上面已经描述的那些方法相对应。

因此，本发明植入体的另一个优选的实施方案是，该植入体具有结合有FK506的陶瓷包衣，尤其是氧化铝包衣。

本发明植入体的另一个优选的实施方案是，该植入体具有聚合物包衣，尤其是甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨基甲酸酯、PTFE、水凝胶或水凝胶/聚氨基甲酸酯共混物，特别是PTFE，上面结合有FK506或者在形成包衣前FK506已经溶解在其中。

本发明植入体的另一个优选的实施方案是植入体的金属具有通过激光引入的凹陷，其中填充了FK506。在这种情况下特别有利的是配置有充填FK506的凹陷的金属或至少是凹陷用可生物降解聚合物材料包衣，在这种情况下FK506任选被结合到聚合物包衣上，或FK506已经在包衣的聚合反应之前溶解到聚合物材料中。

在本发明的植入体的另一个有利的实施方案中，可以通过下列方法产生植入体：其中

a)使用具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面的植入体，该层或表面由金属或金属合金构成，是均质的或由各种细带形成，如权利要求4、6或7至10中任一项所要求的一样，这种植入体用陶瓷，具体地说是氧化铝包衣；或

b)使用具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面的植入体，该层或表面由聚合物构成，为均质的或由各种细带形成，如权利要求5到10中任一项所要求的一样；或

c)使用权利要求1到10中任一项所要求的植入体，其用已经聚合的或在表面上进行聚合的包衣涂敷，尤其是甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨酯、PTFE、水凝胶或水凝胶/聚氨酯混合物包衣；或

d)使用如权利要求4、6、或7至10中任一项所要求的植入体，其具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，后者由金属或金属合金构成，为均质的或由各种细带形成，在上面有通过激光形成的凹陷，凹陷中填充了FK506，然后用已经聚合的或在表面上进行聚合的可生物降解包衣涂敷该植入体；

e)然后将根据a)、b)、c)或d)的植入体与在水性或有机溶剂中

的 FK506 溶液，例如通过（任选在真空下）喷洒、喷雾或浸渍发生接触；

f) 然后，任选干燥该植入体，优选直到步骤 e) 的溶剂被除去为止；

g) 然后，任选重复步骤 e)，任选接着是步骤 f)，优选重复几次，具体地说为 1 到 5 次；和

h) 接着任选用水或等渗盐水冲洗植入体一或多次；和

i) 下一步，任选使其干燥。

在本文中，优选在生产本发明的植入体期间，可以以这种方式生产本发明的植入体，即，在步骤 e) 中将 FK506 溶解在醇，优选溶解在乙醇中，具体地说，FK506 以浓度为 0.5-5g/L 溶解在乙醇中和/或在步骤 e) 中，通过在真空下浸渍，优选过夜，使植入体与 FK506 在水性或有机溶剂中的溶液接触，和/或不执行步骤 f) 和/或 g) 和/或在步骤 h) 中用盐水洗涤植入体数次和/或在步骤 i) 中使植入体干燥过夜。

在本发明的另一个可供选择的优选的实施方案中，优选在可如上面所述生产的本发明的植入体的生产中，在步骤 e) 中，植入体被优选无菌地引入到优选无菌的容器中，该容器上带有可以穿孔的并在完成穿孔后可以封闭的封闭物（closure），所述无菌容器例如是注射用小瓶，将 FK506 优选无菌地引入到该容器中，后者用封闭物封闭，其中所述封闭物可以被穿孔并在完成穿孔后封闭，将细的、优选无菌的透气的通风管（ventilation tube），例如插管（cannula），穿孔通过该封闭物，应用真空，然后优选搅动 FK506 溶液，最后，优选大约在 12 小时后，将细的、优选无菌的透气通风管取出和/或在步骤 e) 中使 FK506 溶解在醇，优选乙醇中，具体地说是以 3.3 毫克的 FK506 于 1 毫升乙醇中，和/或从步骤 e) 将植入体保留在优选无菌的、封闭的玻璃容器中待用，和/或步骤 f) 到 i) 被省略。

在本发明植入体的另一个有利的实施方案中，可以通过下列方法生产植入体，其中在形成至少一个封闭的或有孔的层或表面之前，

FK506 已经被溶解在聚合反应材料中，其中所述的层或表面是由聚合物或植入体的聚合物包衣构成的。

特别优选的是，FK506 在本发明的植入体植入后释放。更为有利的是延迟释放。在此，本发明的特别优选的实施方案是，在植入后，FK506 从植入体上释放 24 小时、优选 48 小时、更优选 96 小时以上。特别有利的是：FK506

- a) 在小于 48 小时的时间内释放，或
- b) 在植入后从植入体释放至少 48 小时、优选至少 7 天，具体地说至少 2 天至多达 21 天；或
- c) 植入体显示 a) 和 b) 两种释放模式。

通过使用两种不同类型的包衣、结合或物理固定可具体地获得后一种变型。在一个实施例中，用荷载 FK506 的可生物降解的膜封闭装有 FK506 的激光凹陷。从膜中迅速的释放之后是从凹陷中的长期释放。

本发明的再一个优选的实施方案是，在植入体中还存在至少一种其它的活性剂，优选是药物活性剂，特别地，另一种活性剂选自下列活性剂或其衍生物：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺)；胍屈嗪、维拉帕米、地尔硫草、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca^{++} 通道阻断剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂；

(组 2)：地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、17- β -雌二醇、环孢菌素、麦考酚酸、VEGF、VEGF 受体活化剂、曲尼司特、美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂、血纤蛋白溶酶

原活化剂 1 的抑制剂（血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1）或丝氨酸蛋白酶抑制剂（serpins）；凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK 或白介素-10；

（组 3）：雷怕霉素、SDZ RAD（40-0-（2-羟乙基）雷怕霉素或其他雷怕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇（paclitaxel）或 7-乙酰-紫杉酚（taxol）、顺铂、长春碱、米托蒽醌、combretastatin A4、托泊替堪、甲氨蝶呤、flavopiridol、放线菌素 D、Rheopro/阿昔单抗或普罗布考。

更特别优选的其它活性剂选自组 1，并在植入后头 24-72 小时内从植入体释放，和/或如果其它活性剂选自组 2，则在植入后头 48 小时-21 天内从植入体释放，和/或如果其它活性剂选自组 3，则在植入后 14 天到 3 个月的时间内从植入体释放。

本发明还涉及用于生产本发明的植入体的方法，其中在至少一个由聚合物或植入体的聚合物包衣构成的封闭的或有孔的层或表面形成之前，FK506 已经溶于聚合反应材料中。

本发明进一步涉及用于生产本发明的植入体的方法，包括下列步骤：

a) 植入体具有至少一个由金属或金属合金构成的、均质的或由各种细带形成的封闭的或穿孔的层或表面，如权利要求 4、6、或 7 至 10 中任一项所要求的一样，该植入体用陶瓷，特别是用氧化铝包衣；或

b) 具有至少一个由聚合物构成的、均质的或由各种细带形成的封闭的或穿孔的层或表面的植入体，如权利要求 5 到 10 中任一项所要求的一样；或

c) 权利要求 1 到 10 中任一项所要求的植入体，其用已经聚合的或在表面上进行聚合的包衣涂敷，具体地说是甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨酯、PTFE、水凝胶或水凝胶/聚氨酯混合物包衣；或

d) 使用如权利要求 4、6、7 至 10 中任一项所要求的植入体，其具有至少一个封闭的或穿孔的层或表面，后者由金属或金属合金构

成，为均质的或由各种细带形成，在上面有通过激光形成的凹陷，凹陷中充填了 FK506，然后用已经聚合的或在表面聚合的可生物降解包衣材料涂敷该植入体；

e) 然后将根据 a)、b)、c)或 d)的植入体与在水性或有机溶剂中的 FK506 溶液，例如通过（任选在真空下）喷洒、喷雾或浸渍发生接触；

f) 然后，任选干燥该植入体，优选直到步骤 e)的溶剂被除去为止；

g) 然后，任选重复步骤 e)，任选接着步骤 f)，优选重复几次，具体地说为 1 到 5 次；和

h) 接着任选用水或等渗盐水冲洗植入体一或多次；和

i) 下一步，任选使其干燥。

在以下情况下特别优选这种方法：即，在步骤 e)中将 FK506 溶解在醇，优选溶解在乙醇中，特别地，FK506 以浓度为 0.5-5g/L 溶解在乙醇中和/或在步骤 e)中，通过在真空下浸渍，优选过夜，使植入体与 FK506 在水性或有机溶剂中的溶液接触，和/或不执行步骤 f)和/或 g)，和/或在步骤 h)中用盐水洗涤植入体数次，和/或在步骤 i)中使植入体干燥过夜。

在本发明方法的另一个优选的备选方案中，在步骤 e)中，植入体被优选无菌地引入到优选无菌的容器中，该容器上有可以穿孔的并在完成穿孔后封闭的封闭物，所述无菌容器例如是注射用小瓶，将 FK506 优选无菌地引入到该容器中，后者用封闭物封闭，其中所述封闭物可以被穿孔并在完成穿孔后封闭，将细的、优选无菌的透气的通风管，例如导管，穿孔通过该封闭物，应用真空，然后优选搅动 FK506 溶液，最后，优选大约在 12 小时后，将细的、优选无菌的透气通风管取出，和/或在步骤 e)中使 FK506 溶解在醇，优选乙醇中，尤其是以 3.3 毫克的 FK506 于 1 毫升乙醇中，和/或从步骤 e)将植入体保留在优选无菌的、封闭的玻璃容器中待用，和/或步骤 f)到 i)被省略。

这另一种方法特别有利，这是现有技术完全没有披露的，并且在成本和时间以及生产步骤上都极端有利，特别是植入体可直接获得并已经在无菌包装里。当然，这是一般适用的，不限于 FK506 而是可以用于许多活性剂。然而，这种有利并简单的方法有不足，所以这是一个问题。

因此，本申请进一步单独涉及一种生产用活性剂涂敷的植入体的方法，下面将进行一般描述，其具有以下步骤：

- a) 将该植入体优选无菌地引入优选无菌的容器，例如注射用小瓶中，该无菌容器具有可穿孔的并且在完成穿孔后封闭的封闭物；
- b) 将优选在具有低蒸气压的有机溶剂，尤其是诸如乙醇或甲醇等醇类中的优选无菌的活性剂溶液引入该容器；
- c) 用封闭物将该容器封闭，其中所述封闭物上可以穿孔并且在完成穿孔后封闭；
- d) 将细的、优选无菌的、透气的通风管，例如插管，穿孔通过该封闭物；
- e) 任选施加真空，并由此优选使活性剂溶液被搅动；
- f) 最后，大约 12 小时后，优选将细的、优选无菌的、透气的通风管取出，和
- g) 任选将该植入体保留在步骤 a) 的优选无菌的、封闭的玻璃容器中直到使用为止。

对于这种一般的方法更有利的是，步骤 a) 的植入体具有至少一个金属的穿孔的或封闭的表面或层、具有陶瓷包衣、具有聚合物包衣和/或具有至少一个聚合物的、有孔的或封闭的表面或层。

同样地，该一般方法优选的植入体为斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体、聚合物表面的斯滕特固定模或导管。

如果活性剂选自药物活性剂，诸如免疫抑制剂或抗生素，则该一般方法更为优选。其中所述活性剂优选选自下列活性剂和其衍生物：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供

体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物, 例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺); 胍屈嗪、维拉帕米、地尔硫革、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca^{++} 通道阻断剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体拮抗剂;

(组 2): 地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、17- β -雌二醇、环孢菌素、麦考酚酸、VEGF、VEGF 受体活化剂、曲尼司特、美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂 (血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1) 或丝氨酸蛋白酶抑制剂; 凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK 或白介素-10;

(组 3): 西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-O-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、顺铂、长春碱、米托蒽醌、combretastatin A4、托泊替堪、甲氧蝶呤、flavopiridol、放线菌素 D、Rheopro/阿昔单抗或普罗布考;

特别选自:

(组 1): 吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物, 例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺); 卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂。

(组 2): 地塞米松、倍他米松、泼尼松或皮质类固醇药、FK506 (他克莫司)、VEGF、VEGF 受体活化剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1

的抑制剂（血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1）或丝氨酸蛋白酶抑制剂；

（组 3）：西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD（40-O-（2-羟乙基）雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、米托蒽醌、combretastatin A4、flavopiridol。

本发明进一步涉及本发明的植入体用于治疗或预防冠状或周围血管缩窄或闭塞，特别是缩窄或狭窄或再狭窄、优选用于预防再狭窄的用途。

本申请进一步涉及 FK506（以下称为 FK506）用于包衣或用于生产治疗或预防冠状或周围血管缩窄或闭塞，特别是缩窄或狭窄或再狭窄、优选预防再狭窄的植入体的用途。

如果植入体是斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体、引导线、导管或导管泵、优选斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物、移植物、移植物连接体，特别是斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物或聚合物表面的斯滕特固定模，则对于 FK506 的该用途是优选的。

对于使用 FK 506，还优选 FK 506 以这样一种方式结合或连接到植入体上，使其在植入体植入后从植入体上释放，优选以延迟方式释放。

本发明还单独涉及使用 FK506 用于治疗或预防冠状或周围血管缩窄或闭塞，特别是缩窄狭窄或再狭窄，优选用于预防再狭窄的用途。如上所述，FK506 在此已经被发现在本申请范围内具有特别有利的特性。

在本发明的范围内，具有聚合物层或由聚合物构成的斯滕特固定模，或移植物或斯滕特固定模移植物被证明特别适用于 FK506。这种类型的植入体，在本发明范围内被总称为聚合物表面斯滕特固定模，以前未被用活性剂包衣。然而，出人意料地发现它们特别适用于本发明的目的，如在本申请范围内所进行的研究证明的一样，因为它们很容易荷载活性剂并均匀和有效地传输活性剂。然而，这种特性并不限

于 FK506，所以本申请还单独涉及聚合物表面斯滕特固定模，它包含化学共价结合或非共价结合或物理固定之形式的至少一种有生理和/或药学生活性的活性剂。为了本发明的目的，聚合物表面斯滕特固定模意思是指用于本发明目的的具有聚合物表面的血管内植入体。在广义上讲，因此，聚合物表面斯滕特固定模包括用聚合物包被的或由聚合物构成的移植物和斯滕特固定模移植物、移植物连接体、斯滕特固定模。狭义上讲，是指用聚合物包被的或由聚合物构成的斯滕特固定模，和斯滕特固定模移植物。

对于聚合物表面斯滕特固定模，优选的是活性剂选自以下的药物活性剂，这些活性剂例如是免疫抑制剂或抗生素，优选选自下列活性剂和其衍生物：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺)；胍屈嗪、维拉帕米、地尔硫革、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca^{++} 通道阻断剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂；

(组 2)：地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、FK506 (他克莫司)、 $17-\beta$ -雌二醇、环孢菌素麦考酚酸、VEGF、VEGF 受体活化剂、曲尼司特、美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂 (血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1) 或丝氨酸蛋白酶抑制剂；凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK 或白介素-10；

(组 3)：西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-O-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-乙酰-紫杉酚、顺铂、长春碱、米托蒽醌、combretastatin A4、托泊替堪、

甲氨蝶呤、flavopiridol、放线菌素 D、Rheopro/阿昔单抗或普罗布考；

特别是选自：

(组 1)：吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-n]吡啶-3-基]-噻啶-4-基胺)；卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂 (血管紧张素转化酶抑制剂)、氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体的其它拮抗剂。

(组 2)：地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药、FK506 (他克莫司)、VEGF、VEGF 受体活化剂、血纤蛋白溶酶原活化剂 1 的抑制剂 (血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1) 或丝氨酸蛋白酶抑制剂；

(组 3)：西罗莫司、雷帕霉素、SDZ RAD (40-O-(2-羟乙基)雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物、PDGF 拮抗剂、紫杉醇或 7-己酰-紫杉酚、米托蒽醌、combretastatin A4、flavopiridol。

和/或聚合物表面斯滕特固定模包括至少两个，优选 2 或 3 个选自组 1 到 3 中之一的生理和/或药物活性剂，优选一组最多一种活性剂。

在这种聚合物表面斯滕特固定模的优选实施方案中，当其它活性剂选自前面所述的组 1 时，这种活性剂在植入后头 24-72 小时内从植入体内释放，和/或如果其它活性剂选自上述组 2，则它在植入后头 48 小时-21 天内从植入体释放，和/或如果其它活性剂选自上述组 3，则它在植入后 14 天到 3 个月的时间内从植入体释放。

一般地适用于本发明的聚合物表面斯滕特固定模的是，特别包含 FK506 的植入体的所有上文所述的实施方式、生产方法和用途对于本发明的聚合物表面斯滕特固定模也是优选的，因此，本发明也涉及这些，只要所述实施方式仍然是聚合物表面斯滕特固定模。

本发明还涉及用或通过本发明的植入体或聚合物表面斯滕特固定模治疗需要此治疗的人或动物。

本发明进一步通过下面部分的实施例进行解释，但不应理解为对本发明的限制。

实施例和附图

附图：

图 1 显示了 FK506 从冠状血管斯滕特固定模移植物上释放，其表面由已经荷载了 FK506 的 PTFE 构成。

图 2 显示 candesartan 和喹那普利从斯滕特固定模移植物释放，其中其表面是由已经荷载了 candesartan 和喹那普利的 PTFE 构成。

图 3 显示 candesartan 和喹那普利从聚氨基甲酸酯包衣的斯滕特固定模上的释放，其中该包衣已经添加有 candesartan 和喹那普利。

图 4 显示 candesartan 和喹那普利从用聚氨基甲酸酯/水凝胶共混物包衣的斯滕特固定模上的释放，其中该包衣已经添加了 candesartan 和喹那普利。

图 5 显示相应包衣的斯滕特固定模植入兔子中后，血液中 FK506 的释放。

图 6 显示在有或没有含 FK506 的相应包衣的植入的斯滕特固定模上的内膜面积。

图 7 显示对有或没有含 FK506 的相应包衣的斯滕特固定模之植入的炎症反应。

实施例

实施例 1：

在斯滕特固定模移植物上进行目标化合物的荷载
所有的值都用微克表示。

表 1

活性剂/斯滕特 固定模类型	FK506 (他克莫司)	长春 碱	紫杉醇(紫 杉酚)	顺铂	米托蒽醌
A	1382	4	128	15*	116
	1671	125	155	14*	142
	1625	238	148	14*	113
平均	1559	146	144	14	124
B	18				
	16				
	21				
平均	18				
C	194				
	165				
	180				

* 由 AAS 测量

A: 用溶解的固体进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植物浸渍到该溶液中。

B: 用静脉注射(i. v.)溶液进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植物浸渍到该溶液中。

C: 用静脉注射溶液进行的试验, 其中将聚氨基甲酸酯包衣的斯滕特固定模浸渍到该溶液中。

实施例 2

用各种方法生产的本发明的斯滕特固定模移植物以及一般的聚合物表面斯滕特固定模的释放型式:

所有的值都用微克表示。

为了分析活性剂的释放, 将斯滕特固定模在 37°C、10 毫升的 PBS 缓冲液(用叠氮化钠稳定的)中温育。在限定时间过后, 取出 2 × 1 毫升的溶液并进行分析。用新鲜的 PBS 缓冲液(用叠氮化钠稳定的)代替这 2 毫升溶液。

下表表示活性剂在溶液中的总的释放量。这意味着在取出的分析

用的缓冲液中的活性剂的量被加入到下一次取出的量上。

表 2

长春碱	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后 72 小时后
活性剂/类型					
A	73 和 75 平均 74	108 和 114 平均 109	121 和 126 平均 124	106 和 120 平均 113	132 和 140 (96 小时) 平均 136
	37 和 41 平均 39	48 和 51 平均 50	47 和 58 平均 42	57 和 62 平均 60	56 和 57 (72 小时) 平均 57
	80 和 86 平均 83	99 和 104 平均 102	108 和 117 平均 113	117 和 127 平均 122	113 和 121 (72 小时) 平均 117

A: 用溶解的固体进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植体浸渍到该溶液中。

表 3

FK506 (他克莫司)	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后	192 小时后
活性剂/类型						
A 第一个斯滕特 固定模	14 和 13 平均 14	62 和 62 平均 62	92 和 99 平均 95	148 和 145 平均 147	145 和 151 平均 148	195 和 198 平均 196
	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后	
A 第二个斯滕特 固定模	34 和 26 平均 30	56 和 57 平均 57	82 和 78 平均 80	108 和 109 平均 109	159 和 164 平均 161	
	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后	
A 第三个斯滕特 固定模	12 和 9 平均 11	47 和 43 平均 45	101 和 93 平均 95	154 和 155 平均 154	184 和 190 平均 187	

A: 用溶解的固体进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植体浸渍到该溶液中。

表 4

FK506 (他克莫司)	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后	
活性剂/类型						
C 第一个斯滕特固定模	19 和 20 平均 20	25 和 26 平均 26	33 和 33 平均 33	41 和 39 平均 40	43 和 38 平均 41	
	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后	264 小时后
C 第二个斯滕特固定模	20 和 27 平均 24	21 和 24 平均 22	26 和 30 平均 28	34 和 31 平均 32	37 和 35 平均 36	
	367 小时后					
	88 和 94 平均 91					

C: 用静脉注射溶液进行的试验, 其中将聚氨基甲酸酯包衣的斯滕特固定模浸渍到该溶液中。

表 5

紫杉醇	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后	96 小时后	192 小时后
活性剂/类型						
A	0.14 和 0.23 平均 0.19	0.46 和 0.53 平均 0.50	1.42 和 1.25 平均 1.34	1.65 和 1.42 平均 1.54	1.42 和 1.93 平均 1.68	2.22 和 2.24 平均 2.23
	0.42 和 0.52 平均 0.47	0.90 和 0.90 平均 0.90	1.16 和 1.21 平均 1.19	2.44 和 2.40 平均 2.42	2.79 和 2.78 平均 2.79	
	0.20 和 0.16 平均 0.18	0.51 和 0.95 平均 0.73	0.89 和 0.94 平均 0.92	2.26 和 2.27 平均 2.27	2.82 和 2.82 平均 2.82	

A: 用溶解的固体进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植体浸渍到该溶液中。

表 6

顺铂	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后
活性剂/类型				
A	11.7 和 11.9 平均 11.8	15.4 和 15.4 平均 15.4	16.3 和 16.5 平均 16.4	16.1 和 15.9 平均 16.0
	5.7 和 5.4 平均 5.5	7.8 和 7.7 平均 7.8	9.9 和 9.8 平均 9.8	10.9 和 11.1 平均 11.0
	10.0 和 10.0 平均 10.0	11.4 和 11.8 平均 11.6	12.2 和 12.3 平均 12.2	12.4 和 12.2 平均 12.3

A: 用溶解的固体进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植体浸渍到该溶液中。

表 7

米托蒽醌	1 小时后	3 小时后	8 小时后	24 小时后
活性剂/类型				
A	57 和 86 平均 71	55 和 52 平均 54	49 和 47 平均 48	42 和 49 平均 45
	70 和 74 平均 72	80 和 83 平均 81	80 和 82 平均 81	72 和 75 平均 74
	29 和 27 平均 28	25 和 27 平均 26	23 和 21 平均 22	24 和 29 平均 27

A: 用溶解的固体进行的试验, 其中具有 PTFE 聚合物层的斯滕特固定模移植体浸渍到该溶液中。

实施例 3

FK506 包衣的植入体的生产方法 (1)

- 10 毫克 FK506 溶解于 3 毫升乙醇中;
- 在室温、真空下将未包衣的不锈钢的斯滕特固定模浸渍于该溶液中过夜;

- 用盐水洗三次，每次 1 分钟；
- 干燥过夜。

实施例 4

FK506 包衣的斯滕特固定模移植物的生产方法 (2)

● 可以根据斯滕特固定模的长度和直径和根据在身体内的用途来改变 FK506 的用量。在这里，使用每厘米斯滕特固定模长度 10-200 微克 FK506 的剂量。

● 将 FK506 溶解（适于所需剂量）于小玻璃容器内的乙醇中，溶液用视觉检查以察看有没有晶体。

● 将未进行预处理的斯滕特固定模移植物（"JOSTENT Coronary Stent Graft"）安装在支架上，所述斯滕特固定模移植物由两层不锈钢的斯滕特固定模和 PTFE 膜的三明治结构构成。

● 使用吸液管将适当量的 FK506 溶液（5 到 30 微升）吸取到安装的斯滕特固定模移植植物上。

● 可按照需要重复这一步，以便将大量的 FK506 滴加到植入体上，通常一次到两次。在这里，该程序重复一次。

● 在斯滕特固定模移植植物全部荷载后，将其小心地从支架上取下。

● 经过在空气中短暂的干燥后（大约 5 分钟）（任选输入热），将斯滕特固定模包装。

● 在透镜下检查所有斯滕特固定模，如果发现医学絮状物，则丢弃。

实施例 5

用 FK506 包衣的具有陶瓷包衣的斯滕特固定模的生产方法 (3)

● 将 50 毫克 FK506 溶解于玻璃容器内的 10 毫升乙醇中。根据需要，通过稀释（在 1: 1 和 1: 20 之间稀释）用该储备液制备所有其它浓度的液体；

- 视觉检查该溶液中是否有晶体；
- 将用氧化铝层包衣的未荷载的斯滕特固定模（如在 PCT 申请 WO 00/25841 中公开的一样，也见实施例 7 陶瓷包衣）安装在支架上；
- 使用皮下注射器将 FK506 溶液（5 到 50 微升）滴加到斯滕特固定模上。这应该使溶液分布到整个斯滕特固定模上；
- 从支架上小心地取下荷载的斯滕特固定模；
- 经过在空气中短暂的干燥后（大约 5 分钟）（任选输入热），将斯滕特固定模包装。
- 在透镜下检查所有斯滕特固定模是否有医学絮状物，任选丢弃。

实施例 6

新的备选生产方法（4）（尤其适用于 FK506，但也适用于其它活性剂），特别是用于生产无菌斯滕特固定模、斯滕特固定模移植物和/或聚合物表面斯滕特固定模：

- 使用不比所用的斯滕特固定模大多少的小的注射瓶；
- 将无菌的冠状血管斯滕特固定模（CSGs）无菌地放置在无菌的注射瓶中；
- 将 0.5 毫升无菌过滤的 FK506 溶液（3.3 毫克/毫升，在乙醇中）加入到小瓶中；
- 用橡皮塞封闭小瓶；
- 用带有无菌过滤器的无菌注射插管从橡皮塞的中部刺破；
- 将小瓶水平放置在干燥器中真空下的滚筒装置上；
- 在真空下将该小瓶滚动过夜；
- 取出注射针；
- 不进行冲洗；
- 无菌 CSGs 待用。

实施例 7

释放活性剂的斯滕特固定模的可能活性剂的选择，该固定模尤其是具有多层，例如聚合物表面斯滕特固定模或斯滕特固定模移植植物等荷载方法描述如下面的技术方法。

列举的活性剂还包括衍生物和所有类型的盐、对映体、外消旋物、碱或游离酸。

这里最感兴趣的是这样的斯滕特固定模、斯滕特固定模移植植物和聚合物表面斯滕特固定模，它们包含并相应地释放至少一种、两种或三种下面所列的活性剂。

根据它们优选的释放曲线或释放时间，将所列的活性剂划分为组1-3。

而且优选斯滕特固定模、斯滕特固定模移植植物和聚合物表面斯滕特固定模包含来自不同组的活性剂。

表 8

I 期-血管舒张 (组 1)
尤其在植入斯滕特固定模后头 24-72 小时期间释放的活性剂
活性剂
吗多明、林西多明、硝普钠、硝酸甘油或一般的 NO 供体；
可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物，例如 BAY 41-2272 (5-(环丙基-2-[1-(2-氟代苯甲基)-1H-吡啶并[3,4-n]吡啶-3-基]-嘧啶-4 基胺)
胍屈嗪
维拉帕米、地尔硫革、硝苯地平、尼莫地平或其他 Ca ⁺⁺ 通道阻断剂
卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利或血管紧张素转化酶的其它抑制剂
氯沙坦、candesartan、irbesartan、缬沙坦、或血管紧张素 II 受体其它拮抗剂

表 9

II 期-炎症抑制、免疫抑制、内皮细胞生长的促进、细胞迁移的抑制 (组 2) 尤其在植入斯滕特固定模后头 2-21 天期间释放的活性剂
活性剂
地塞米松、倍他米松、泼尼松或其他皮质类固醇药
17- β -雌二醇
FK506 (他克莫司)
环孢菌素
麦考酚酸
VEGF、VEGF 受体活化剂
曲尼司特
美洛昔康、celebrex、vioxx 或其他 COX-2 拮抗剂
吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬、萘普生或其他 COX-1 抑制剂
血纤蛋白溶酶原活化剂抑制剂-1 或其它丝氨酸蛋白酶抑制剂
凝血酶抑制剂、例如水蛭素、hirulog、agratroban、PPACK
白介素-10

表 10

III 期-细胞增生的抑制 (组 3) 尤其在植入斯滕特固定模后头 14 天到 3 个月期间释放的活性剂
活性剂
西罗莫司、SDZ RAD (40-0- (2-羟乙基)-雷帕霉素或其他雷帕霉素衍生物
PDGF 拮抗剂
紫杉醇
顺铂
长春碱
米托蒽醌
combretastatin A4
托泊替堪
甲氧蝶呤
flavopiridol

通过从冠状或周围血管斯滕特固定模的活性剂荷载表面的直接传输可获得活性剂的局部给药。通过使用各种技术方法可获得斯滕特固定模的活性剂荷载表面。这些方法中的每一种都可以这样的方式进行，即，活性剂从表面短暂地（数小时）或长期释放（数天）。通过对表面进行特定的修饰，例如聚合物载体或陶瓷表面的疏水性或亲水性侧链，可以调节释放动力学。

● 陶瓷包衣

可以将活性剂（例如以 10 微克到 10 毫克的 FK506），通过浸渍、喷雾或类似技术荷载到具有多孔表面的氧化铝包衣上（专利申请 DE19855421、DE19910188、WO 00/25841）。活性剂的剂量依赖于目标血管的类型和病人的状况，选择该剂量使得能够充分地抑制增生、迁移和 T 细胞反应，同时不影响痊愈过程。活性剂可以用作水性或有机溶液，例如在 DMSO、DMF 和乙醇中。在喷雾或浸渍后（任选在弱真空条件下），将处理的斯滕特固定模干燥并将该程序重复 1-50 次。在最后的干燥步骤后，可以在室温下用水或等渗盐水冲洗斯滕特固定模 1 分钟，然后再干燥。在已经用适当溶剂将活性剂溶解之后，可通过标准方法（HPLC、LC-MS）来分析活性剂的含量。使用标准释放测量仪器可以测量释放动力学。

● PTFE 膜：斯滕特固定模移植

这里使用与上面描述的类似的方法。活性剂沉积到多孔 PTFE 膜的凹陷中。

● 一般的聚合物包衣

许多聚合物适用于荷载活性剂：

甲基丙烯酸酯聚合物、聚氨基甲酸酯包衣、PTFE 包衣、水凝胶包衣。活性剂可以应用到终表面上（如上所述），也可以直接加到聚合反应溶液中。这种技术方法在其它细节上与上面已经描述的那些方法

对应。

● 机械方法

机械方法基于通过切割激光形成在斯滕特固定模支架上的凹陷。然后将活性剂充填这些凹陷。机械（凹陷）方法可以与本身荷载有活性剂的可生物降解的薄的包衣（涂层）结合。在从生物可降解包衣上最初释放后，活性剂可以从填充活性剂的凹陷中长期释放。这种技术方法在其它细节上与上面已经描述的那些方法相对应。

实施例 8

candesartan 和喹那普利从（聚合物）包衣的植入体上的活性剂释放：

a) 给斯滕特固定模上配置多孔的 PTFE 膜。然后将这种膜荷载上 candesartan 和喹那普利（各 1 毫克）的活性剂混合物。这两种活性剂同时释放。测量在 PBS（磷酸缓冲的盐水）中的释放。图 2 显示 candesartan 和喹那普利从斯滕特固定模上的活性剂的释放。

b) 给开放式（open-cell）不锈钢斯滕特固定模上配置聚氨基甲酸酯包衣。将 candesartan 和喹那普利（基于聚氨基甲酸酯的含量各为 15%）的活性剂混合物引入到 5%的聚氨基甲酸酯在二甲基乙酰胺里的溶液中，并通过喷雾方法将其施用到斯滕特固定模上。图 3 显示相应的活性剂的释放。

c) 给开放式不锈钢斯滕特固定模上配置聚氨基甲酸酯/水凝胶包衣。将 candesartan 和喹那普利（基于聚氨基甲酸酯的含量各为 15%）的活性剂混合物引入到 5%的聚合物共混物在二甲基乙酰胺里的溶液中，并通过喷雾方法将其施用到斯滕特固定模上。图 4 显示相应的活性剂的释放。

实施例 9

FK506 的释放动力学和作用模式的动物研究

用氧化铝陶瓷层包衣不锈钢冠状血管斯滕特固定模（JOSTENT Flex, 16 毫米）。这种包衣用作 FK506 的载体（如在实施例 5 和 7 的“陶瓷包衣”中描述的）。在这里，斯滕特固定模荷载总量 60 微克的 FK506。在兔子的动物研究中（n=7），将这些包衣有 FK506 的斯滕特固定模和未包衣的通常的斯滕特固定模植入到新西兰兔的颈动脉中。研究 FK506 的释放和 FK506 对内膜的生长和巨噬细胞和淋巴细胞的形成的影响。

用 HPLC 测量 1 小时、8 小时、24 小时和 48 小时后在兔子的血液中 FK506 的量，以确定 FK506 的释放。在图 5 中可以清楚地看出 FK506 随时间的极好的释放动力学。在 28 天后处死这些兔子，并检查植入的斯滕特固定模。在光学显微镜下定量在斯滕特固定模内的新生长内膜（新内膜）的面积。从图 6 中可以清楚地看到，与通常的斯滕特固定模相比，荷载有 FK506 的陶瓷包衣的斯滕特固定模内新内膜的形成明显减少。在荷载有 60 微克的 FK506 的情况下有 53% 的下降。而且这种下降伴随着可检测的炎症病灶的减少。从图 7 中可以明显看出，与通常的斯滕特固定模相比，巨噬细胞和淋巴细胞的形成也明显下降。

因此，使用荷载有 FK506 的陶瓷包衣的斯滕特固定模在植入后导致新内膜和炎症病灶的明显减少。

图1

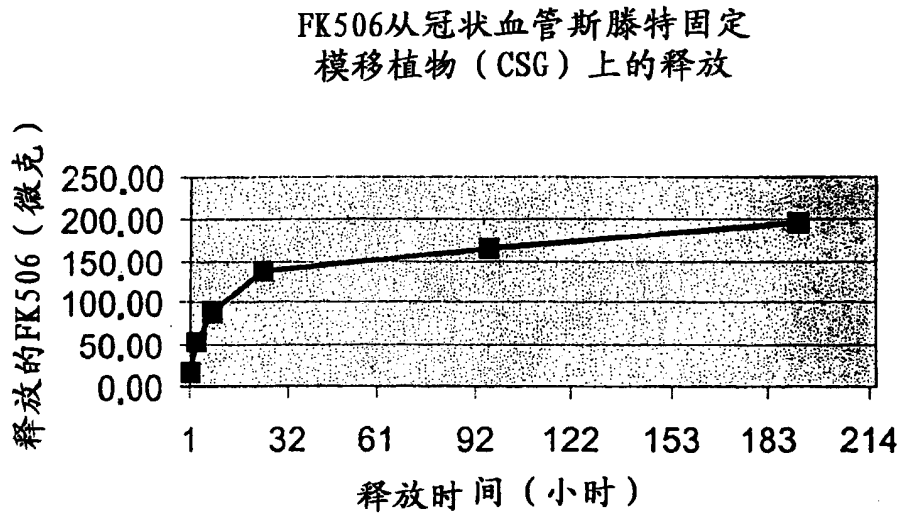


图2

candesartan和 喹那普利从多孔PTFE膜上的释放

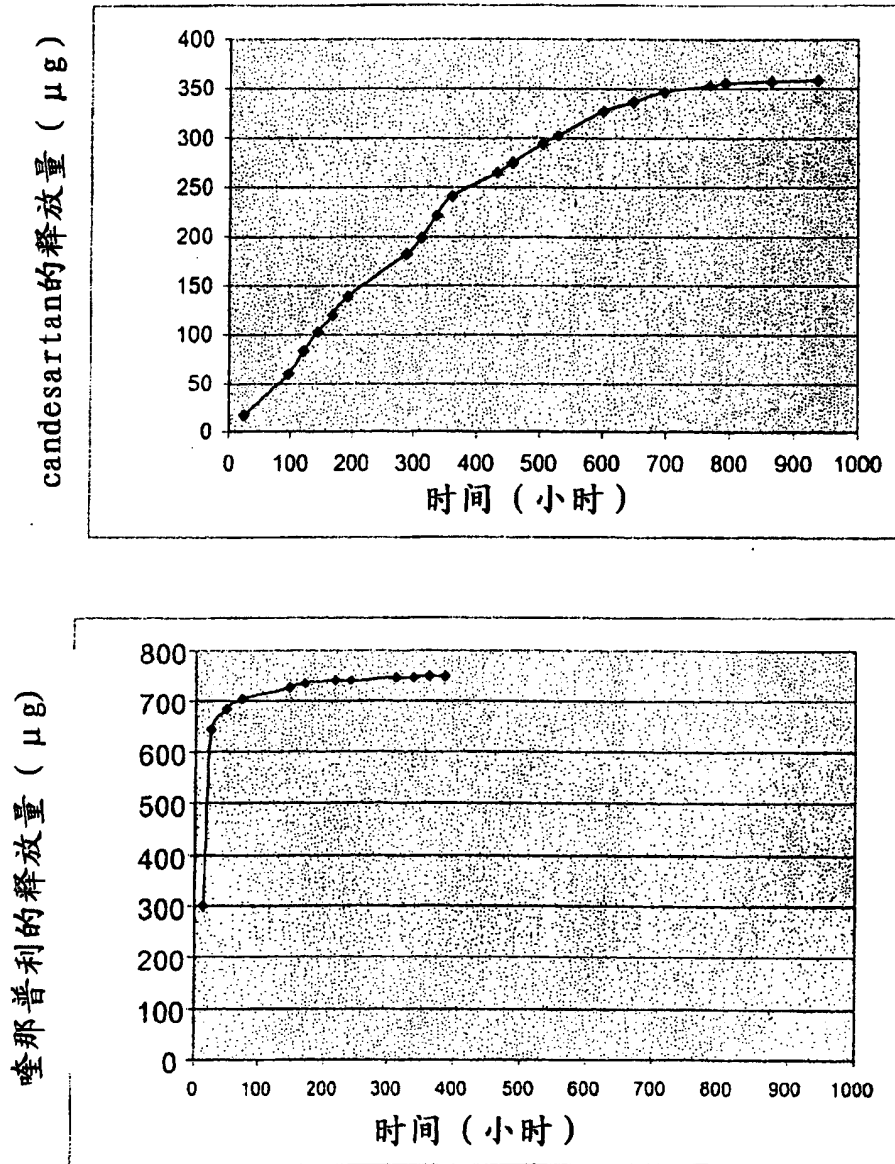


图3

candesartan 和 喹那普利从聚氨基甲酸酯包衣上的释放

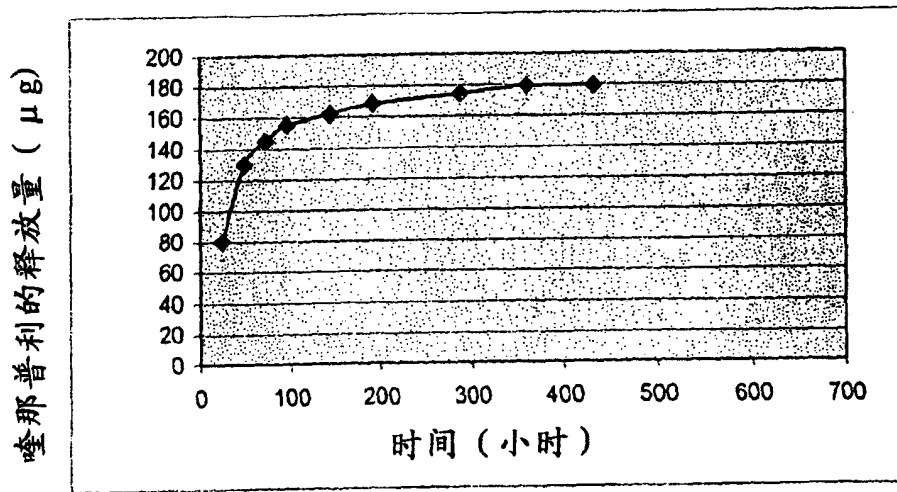
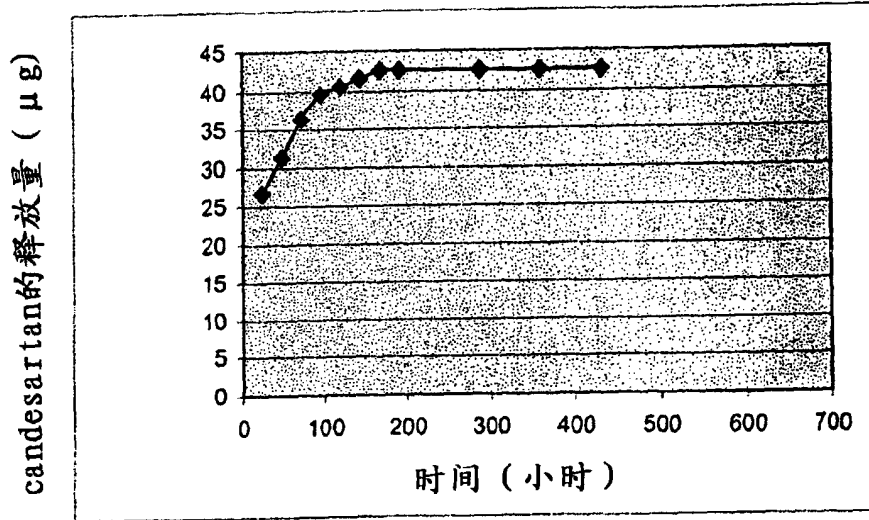
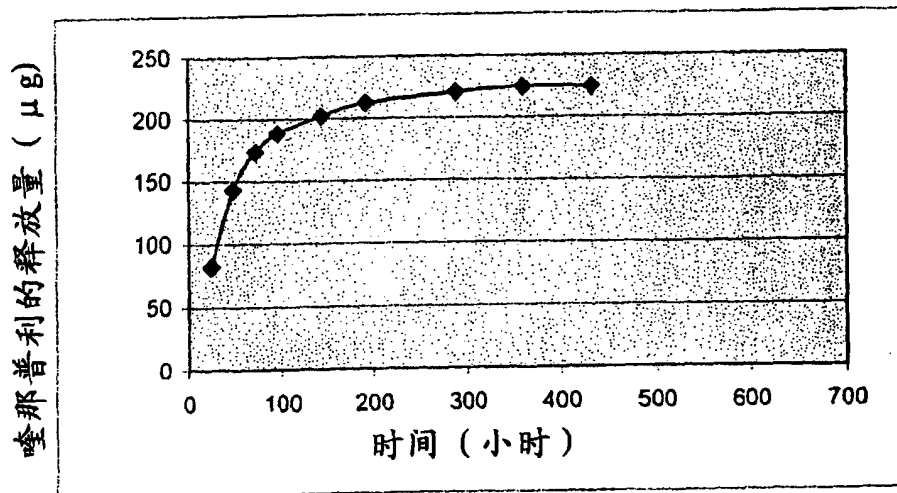
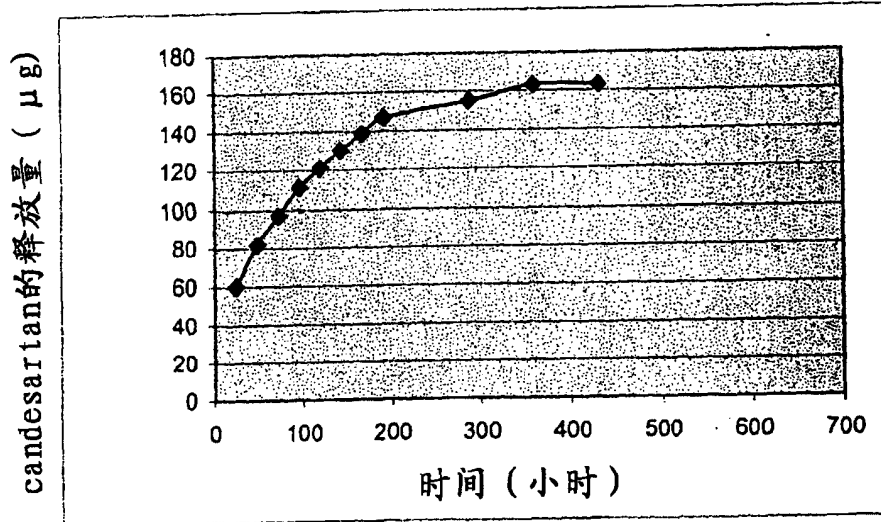


图 4

candesartan和喹那普利从聚氨基
甲酸酯/水凝胶共混物中的释放



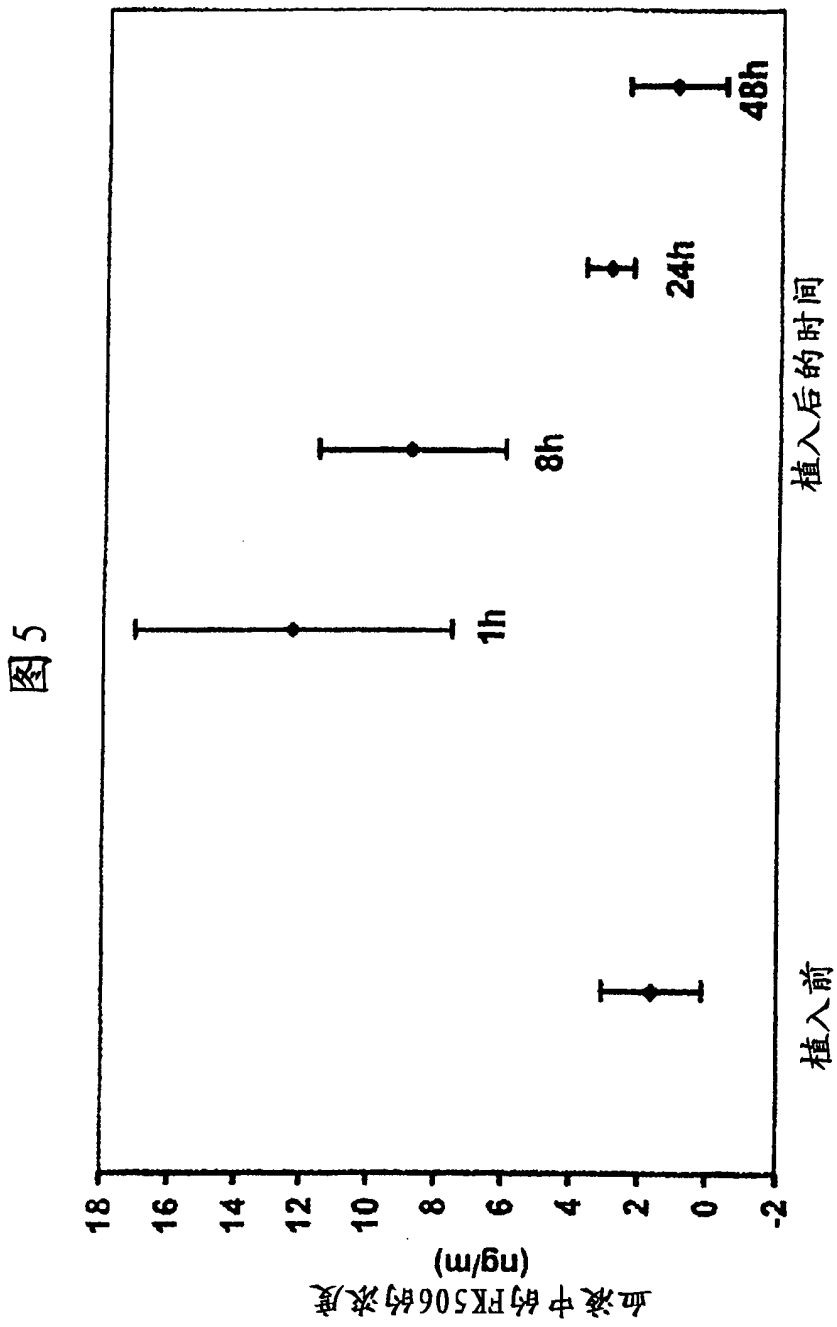


图6

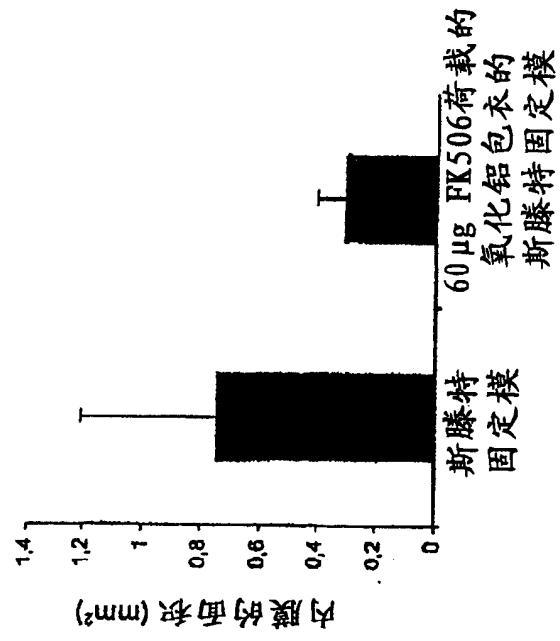


图7

