

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810127395.6

[51] Int. Cl.

*A61M 37/00 (2006.01)*

*A61F 2/82 (2006.01)*

*A61F 2/06 (2006.01)*

*A61K 31/436 (2006.01)*

*A61K 31/10 (2006.01)*

*A61K 31/337 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 9 月 30 日

[11] 公开号 CN 101543659A

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 38/17 (2006.01)*

*A61P 9/10 (2006.01)*

*A61L 31/04 (2006.01)*

*A61L 31/16 (2006.01)*

[22] 申请日 2008.3.28

[21] 申请号 200810127395.6

[30] 优先权

[32] 2007.3.28 [33] US [31] 11/692744

[71] 申请人 科迪斯公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 R·法洛蒂科 J·Z·赵

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 孙秀武

权利要求书 5 页 说明书 137 页 附图 62 页

[54] 发明名称

单独的普罗布考或与西罗莫司联合的局部血管给药系统

[57] 摘要

本发明提供了单独的普罗布考或与西罗莫司联合的局部血管给药系统。本发明将医疗装置联合一种或多种治疗量的药物、活性剂和/或化合物为克服用于治疗再狭窄、血小板聚集、易损斑块和其它相关的血管疾病的方法和设备所伴随的难题提供一种方法。

1. 一种医疗装置，所述医疗装置包括：

可植入结构；

第一涂层，其包括雷帕霉素和普罗布考的组合，以治疗剂量，掺入第一聚合物材料中，第一涂层附着在可植入结构的表面上；和

第二涂层，其包括第二聚合物材料，附着在第一涂层上以控制雷帕霉素和普罗布考的释放速率。

2. 根据权利要求1的医疗装置，其中可植入结构包括支架。

3. 根据权利要求1的医疗装置，其中可植入结构包括支架—移植物。

4. 根据权利要求1的医疗装置，其中可植入结构包括接合装置。

5. 根据权利要求1的医疗装置，其中雷帕霉素包括西罗莫司。

6. 根据权利要求1的医疗装置，其中第一聚合物材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

7. 根据权利要求1的医疗装置，其中第一聚合物材料包括至少一种可吸收的聚合物。

8. 根据权利要求1的医疗装置，其中第二聚合物材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

9. 根据权利要求1的医疗装置，其中第二聚合物材料包括至少一种可吸收聚合物。

10. 一种医疗装置，所述医疗装置包括：

可植入结构；

第一涂层，其包括治疗剂量的雷帕霉素和第一聚合物材料，第一涂层被附着在可植入结构的表面上；

第二涂层，其包括治疗剂量的普罗布考和第二聚合物材料，第二涂层附着在第一涂层上；和

第三涂层，其包括第三聚合物材料，附着在第二涂层上以控制雷帕霉素和普罗布考的释放速率。

11. 根据权利要求10的医疗装置，其中可植入结构包括支架。

12. 根据权利要求10的医疗装置，其中可植入结构包括支架—移植物。

13. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中可植入结构包括接合装置。

14. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中雷帕霉素包括西罗莫司。

15. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中第一聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

16. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中第一聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

17. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中第二聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

18. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中第二聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

19. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中第三聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

20. 根据权利要求 10 的医疗装置, 其中第三聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

21. 一种医疗装置, 所述医疗装置包括:

可植入结构;

第一涂层, 其包括治疗剂量的抗再狭窄剂和治疗剂量的普罗布考的组合, 掺入第一聚合材料中, 第一涂层附着在可植入结构的表面上; 和

第二涂层, 其包括第二聚合材料, 附着在第一涂层上以控制抗再狭窄剂和普罗布考的释放速率。

22. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中可植入结构包括支架。

23. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中可植入结构包括支架一移植物。

24. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中可植入结构包括接合装置。

25. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括雷帕霉素。

26. 根据权利要求 25 的医疗装置, 其中雷帕霉素包括西罗莫司。

27. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括雷帕霉素的类似物、衍生物、同系物和缀合物。

28. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括结合高亲和力胞质蛋白 FKBP12 的类似物、衍生物、同系物和缀合物。

29. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括紫杉醇。

30. 根据权利要求 29 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括紫杉醇的类似物、衍生物、同系物和缀合物。

31. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中第一聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

32. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中第一聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

33. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中第二聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

34. 根据权利要求 21 的医疗装置, 其中第二聚合材料包括至少一种可吸收聚合物。

35. 一种医疗装置, 所述医疗装置包括:

可植入结构;

第一涂层, 其包括治疗剂量的抗再狭窄剂和第一聚合材料, 第一涂层被附着在可植入结构的表面上;

第二涂层, 其包括治疗剂量的普罗布考和第二聚合材料, 第二涂层附着在第一涂层上;

第三涂层, 其包括第三聚合材料, 附着在第二涂层上以控制抗再狭窄剂和普罗布考的释放速率。

36. 根据权利要求 35 的医疗装置, 其中可植入结构包括支架。

37. 根据权利要求 35 的医疗装置, 其中可植入结构包括支架一移植物。

38. 根据权利要求 35 的医疗装置, 其中可植入结构包括接合装置。

39. 根据权利要求 35 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括雷帕霉素。

40. 根据权利要求 39 的医疗装置, 其中雷帕霉素包括西罗莫司。

41. 根据权利要求 39 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括雷帕霉素的类似物、衍生物、同系物和缀合物。

42. 根据权利要求 35 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括能结合高亲和力胞质蛋白 FKBP12 的类似物、衍生物、同系物和缀合物。

43. 根据权利要求 35 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括紫杉醇。

44. 根据权利要求 43 的医疗装置, 其中抗再狭窄剂包括紫杉醇的类似物、衍生物、同系物和缀合物。

45. 根据权利要求35的医疗装置，其中第一聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

46. 根据权利要求35的医疗装置，其中第一聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

47. 根据权利要求35的医疗装置，其中第二聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

48. 根据权利要求35的医疗装置，其中第二聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

49. 根据权利要求35的医疗装置，其中第三聚合材料包括至少一种不可吸收的聚合物。

50. 根据权利要求35的医疗装置，其中第三聚合材料包括至少一种可吸收的聚合物。

51. 一种医疗装置，所述医疗装置包括：

可植入结构；

第一涂层，其包括治疗剂量的抗再狭窄剂和治疗剂量的普罗布考的组合，掺合入第一聚合材料中，第一涂层附着在可植入结构的表面上；

第二涂层，其包括第二聚合材料附着在第一涂层上，第二涂层经配置以释放抗再狭窄剂和普罗布考至少7天的时间。

52. 一种医疗装置，所述医疗装置包括：

可植入结构；

第一涂层，其包括治疗剂量的抗再狭窄剂和第一聚合材料，第一涂层被附着在可植入结构的表面上；

第二涂层，其包括治疗剂量的普罗布考和第二聚合材料，第二涂层附着在第一涂层上；和

第三涂层，其包括第三聚合材料，附着在第二涂层上，第三涂层经配置以释放抗再狭窄剂和普罗布考至少7天的时间。

53. 一种治疗血管疾病的方法，所述方法包括局部给予治疗剂量的抗再狭窄剂和普罗布考的组合。

54. 一种医疗装置，所述医疗装置包括：

可植入结构；和

附着在可植入结构上的雷帕霉素和普罗布考的组合。

55. 一种医疗装置，所述医疗装置包括：

可植入结构；和

附着在可植入结构上的治疗剂量的普罗布考。

## 单独的普罗布考或与西罗莫司联合的局部血管给药系统

### 发明背景

#### 发明领域

本发明涉及一种药物/药物组合的局部给药，用于预防和治疗血管疾病，尤其是腔内医疗装置用于药物/药物组合局部释放，用于预防和治疗损伤引起的血管疾病，以及方法和设备维持药物/药物组合位于腔内医疗装置上，并防止对医疗装置的损害。本发明还涉及附着药物、活性剂和/或化合物的医疗装置，包括支架、移植物、接合器、周围血管套、缝合线和肘钉，用于治疗 and 预防疾病，并最大限度或大大消除生物体对于医疗装置植入生物体产生的组织反应。此外，该药物、活性剂和/或化合物可用于促进愈合和内皮化。本发明还涉及一种涂层，控制植入医疗装置中药物、活性剂和/或化合物的释放速率。本发明还涉及药物和用于药物局部释放的装置用于治疗血管疾病，及其药物的液体制剂。本发明还涉及一种附着药物、活性剂和/或化合物的医疗装置，用于治疗易损斑块和它的血管疾病。

#### 相关技术的详述：

许多人遭受遍布于心脏和其它主要器官的血管阻塞导致的循环系统的疾病。在这个人群中，一些较严重的血管阻塞常会导致高血压、局部缺血性损伤、中风或心肌梗塞。动脉粥样硬化会限制或阻碍动脉血流，是导致心脏局部缺血的主要原因。经皮经腔冠状血管成形术是一个医学手术，其目的是增加动脉血流。经皮经腔冠状血管成形术是冠状动脉狭窄的主要疗法。越来越多的使用该疗法是由于其具有相对较高的成功率和相对于冠状动脉架桥外科手术创伤小的特点。经皮经腔冠状血管成形术的局限在于术后可以立即出现血管的突然闭塞，和在接下来的手术中逐渐出现血管再狭窄。此外再狭窄是隐静脉旁路移植术后患者的慢性症状。急性闭塞的机制包括许多因素，并且可以因血管闭合和/或血小板沉积和新开通的血管中受损部位的血纤维蛋白导致。

经皮经腔冠状血管成形术后再狭窄是由血管受损引发的一个缓慢病变过

程。多重过程,包括血栓、炎症、生长因子和细胞因子的释放,细胞增殖、细胞迁移和细胞外基质合成物均会导致再狭窄。

然而再狭窄的确切机制还没有完全明了,其一般症状表现已被确认。位于正常血管壁的平滑肌细胞增殖率低,每天约少于0.1%。位于收缩型的血管壁的平滑肌细胞特征为细胞质容积占收缩器官的80%~90%。内质网、高尔基体和游离核蛋白体很少,且位于核周围区域。细胞外基质围绕于平滑肌细胞,且富含肝素样糖基化多聚糖,其被认为可维持平滑肌细胞的收缩型状态(Campbell 和 Campbell, 1985)。

由于血管成形术中冠状动脉中的球囊导管压力增大,位于血管壁内的血管平滑肌细胞和上皮细胞受损,导致血栓形成和炎症反应。细胞源性生长因子,例如血小板源性生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、凝血酶等,由血小板释放,侵入巨噬细胞和/或白细胞,或直接来自于平滑肌细胞,引起平滑肌细胞内的增殖和迁移反应。这些细胞经历了从收缩型到综合型的变化,其由少数收缩纤维素、广泛糙面内质网、高尔基体和游离核蛋白体表征。增殖/迁移通常发生于既往损害的1到2天内,若干天后到达高峰(Campbell 和 Campbell, 1987; Clowes 和 Schwartz, 1985)。

子细胞于动脉平滑肌的内膜层位移,并持续增殖和分泌大量的细胞外基质蛋白。增殖、迁移和细胞外基质合成持续到被损坏的内皮层修复,在这段时间里内膜内的增殖缓慢,通常在既往损伤的7—14天内。新形成的组织被称之为新内膜。在接下来的3—6个多月,更进一步发生的血管狭窄主要是由于副作用或收缩性重塑(remodeling)。

局部增殖和迁移的同时,炎症细胞附着于血管损伤部位。在既往损伤的3—7天内,炎症细胞会迁移至血管壁深层。在动物模型中使用球囊损伤或支架植入,炎症细胞在血管的损伤部位至少持续存在30天(Tanaka 等, 1993; Edelman 等, 1998),因此炎症细胞是存在的,且会在再狭窄的急性和慢性时期起作用。

检测出许多制剂在再狭窄中具有预测的抗增殖作用和在实验动物模型中显示出一些活性。其中的一些制剂在动物模型中显示出能成功降低内膜增生程度,包括:肝素和肝素片段;(Clowes, A.W.和 Karnovsky M., *Nature* 265: 25-26, 1977; Guyton, J.R.等, *Circ. Res.*, 46:625-634, 1980; Clowes, A.W.和 Clowes, M.M., *Lab. Invest.* 52: 611-616, 1985; Clowes, A.W.和 Clowes, M.M., *Circ. Res.* 58:839-845, 1986;

Majesky 等, *Circ. Res.* 61: 296-300, 1987; Snow 等, *Am. J. Pathol.* 137: 313-330, 1990; Okada, T. 等, *Neurosurgery* 25: 92-98, 1989), 秋水仙碱 (Currier, J.W. 等, *Circ.* 80: 11-66, 1989), 紫杉酚, (Sollot, S.J. 等, *J. Clin. Invest.* 95: 1869-1876, 1995), 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂 (Powell, J.S. 等, *Science*, 245: 186-188, 1989), 血管肽素 (Lundergan, C.F. 等, *Am. J. Cardiol.* 17 (Suppl. B): 132B-136B, 1991), 环孢霉素 A (Jonasson, L. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85: 2303, 1988), 羊抗兔血小板源性生长因子抗体 (Ferns, G.A.A. 等, *Science* 253: 1129-1132, 1991), 特比萘芬 (Nemecek, G.M. 等, *J. Pharmacol. Exp. Thera.*, 248: 1167-1174, 1989), 曲匹地尔 (Liu, M.W. 等, *Circ.*, 81: 1089-1093, 1990), 利喘平 (Fukuyama, J. 等, *Eur. J. Pharmacol.* 318: 327-332, 1996),  $\gamma$ -干扰素 (Hansson, G.K. 和 Holm, J. *Circ.* 84: 1266-1272, 1991), 雷帕霉素 (rapamycin) (Marx, S.O. 等, *Circ. Res.*, 76: 412-417, 1995), 类固醇 (Colburn, M.D. 等, *J. Vasc. Surg.* 15: 510-518, 1992), 也见于 Berk, B.C. 等, *J. Am. Coll. Cardiol.* 17: 111B-117B, 1991), 电离辐射 (Weinberger, J. 等, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 36: 767-775, 1996), 融合毒素 (Farb, A. 等, *Circ. Res.*, 80: 542-550, 1997) 反义寡聚核苷酸 (Simons, M. 等, *Nature* 359: 67-70, 1992) 和基因载体 (Chang, M.W. 等, *J. Clin. Invest.*, 96: 2260-2268, 1995)。其中许多制剂体外抗平滑肌细胞增殖的活性已被证实, 包括肝素、肝素结合物、紫杉酚、利喘平、秋水仙碱、血管紧张素转化酶抑制剂、融合毒素、反义寡聚核苷酸、雷帕霉素和电离辐射。因此, 制剂可通过血管平滑肌细胞抑制的不同机制对减少内膜增生产生疗效。

然而, 相对于动物模型, 在血管成形术的患者身上通过系统的药理学方法预防再狭窄的尝试却远未成功。无论是阿司匹林—潘生丁、噻氯匹啶、抗凝治疗 (急性期肝素、慢性期华法林、水蛭素或二价水蛭素)、促凝血受体拮抗或类固醇均不能有效地防止再狭窄, 即便是可有效的预防血管成形术后急性再闭塞的血小板抑制剂 (Mak 和 Topol, 1997; Lang 等, 1991; Popma 等, 1991)。血小板 GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> 受体拮抗剂 Reopro® 仍在研究中, 但 Reopro® 在减少血管成形术和支架术后的再狭窄未显示出确定的效果。其它药物, 也未能成功地预防血管再狭窄, 包括钙通道拮抗剂拟前列腺环素、血管紧缩素转化酶抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂, 和抗增殖制剂。这些制剂需要全身应用, 但达到治疗有效剂量是不可能的; 抗增殖 (或抗再狭窄) 的浓度会超过这些制剂的已知毒性浓度, 因此有足够的浓度引起平滑肌抑制是无法实现的 (Mak 和 Topol, 1997; Lang 等, 1991;

Popma 等, 1991)。

此外, 临床试验考察通过食用鱼油添加物或细胞色素减少制剂来阻止再狭窄的效果显示出矛盾的或阴性的结果, 因此仍未有药物制剂应用于临床, 用于预防血管成形术后的再狭窄(Mak 和 Topol, 1997; Franklin 和 Faxon, 1993; Serruys, P.W.等, 1993)。近来观察发现抗脂质/抗氧化制剂, 普罗布考 (probucol), 可用于预防再狭窄, 但是这个工作还有待证实(Tardif 等, 1997; Yokoi, 等, 1997)。普罗布考在美国目前未被许可使用, 并且 30 天的疗程可能妨碍其用于急性血管成形术。此外电离辐射用于支架病人血管成形术后再狭窄的减轻或预防也是有效的(Teirstein 等, 1997)。然而目前, 再狭窄最有效的治疗是再次的血管成形术, 经皮腔内斑块旋切术或冠状动脉分流嫁接术, 因为目前没有制剂被美国食品药品监督管理局批准用于治疗血管成形术后再狭窄。

不同于全身给药的疗法, 支架被证明可有效的用于减轻再狭窄。典型的是, 支架是球囊扩张槽式金属管 (通常是却不局限于不锈钢), 在血管成形术冠状动脉的内腔内扩张, 通过坚硬的支架给动脉壁提供结构支撑。这样的支撑有利于维持血管腔开放。在两次随机临床试验中, 支架提高了经皮、经腔冠状血管成形术后血管造影的成功率, 通过增加最小的内腔直径和减少, 但不能消除, 六个月再狭窄的发生率(Serruys 等, 1994; Fischman 等, 1994)。

此外, 支架的肝素涂层表现出有利于减少支架植入后亚急性的血栓形成(Serruys 等, 1996)。因此, 用支架维持狭窄的冠状动脉的持续机械性扩张为再狭窄的预防提供了一些手段, 并且肝素作为支架涂层证明在损伤组织部位药物局部释放是可行的和临床有效的。

如上所述, 肝素作为支架涂层的用途证明了药物局部释放的可行性和临床有效性, 然而, 方法中附着于局部递送装置的药物或药物组合对这种治疗的有效性扮演重要角色。例如, 药物/药物组合附着于局部递送装置的工艺和材料不会干扰药物/药物组合发挥作用。此外, 所使用的过程 and 材料必须是生物相容的, 且维持局部递送装置中药物/药物组合的释放并超过预定的时间段。例如, 在局部递送装置中, 释放期间药物/药物组合的移除可能会潜在的引起设备故障。

因此, 就需要药物/药物组合和联合的局部递送装置用于预防和治疗生物诱导的例如动脉粥样硬化, 或机械诱导的如经皮经腔冠状血管成形术的内膜增厚而致的血管损伤。还需要维持药物/药物组合在局部递送装置上释放, 并且能够

定位释放，保证药物/药物组合在预定时间段内释放出有效剂量。

多种支架涂层和组合物已被报道用于预防和治疗内膜肥厚引起的损伤。该涂层本身能够降低支架对损伤腔壁的刺激，因此减低血栓或再狭窄的趋势。另一方面，该涂层可对内腔释放药学的/治疗学的制剂或药物，降低平滑肌组织的增殖或再狭窄。用于释放制剂的设备是通过大量的聚合物或建立于聚合物结构中的小孔或生物可降解包衣的侵蚀将制剂扩散的。

生物学可吸收和生物稳定性的组合物已被报道用于支架涂层。它们通常为多聚物涂层，将药学的/治疗学的制剂或药物例如雷帕霉素、紫杉酚等装入胶囊，或将该制剂结合于外表面，例如肝素涂层支架。这些涂层涂布于支架有许多方法，包括却不限于提拉法、喷雾法或旋转包衣法。

一种生物稳定性材料被报道用于支架涂层是多氟均聚物。聚四氟乙烯(PTFE)均聚物被用于埋植剂已经多年，这些均聚物在合理的温度下不溶于任何溶剂，因此很难将其包裹到小的医疗装置上，还同时维持设备（例如支架槽）的重要特性。

偏氟乙烯均聚物和含有用于释放的药学的/治疗学的制剂或药物，制备的支架涂层已被提议使用。然而，像大多数晶状多氟均聚物，若不把其置于相对于能够溶解聚合物温度的高温下，它们很难用作表面的高质量薄膜。

发展可植入医疗装置的涂层是有益处的，这会降低血栓形成，再狭窄或其它不良反应，其包括却不限于，药学的或治疗学制剂或药物的使用来实现该效果，和具有物理和机械特性可以有效用于这些设备，尤其是当这些包衣设备易遭受相对低的最高温度时。发展可植入医疗装置与多种药物、制剂和/或化合物联合用于治疗疾病和减少或从根本上消除植入医疗装置导致的生命有机体反应也很有益处。在特定情况下，发展植入医疗装置与多种药物、制剂和/或化合物的联合应用以促进伤口的愈合和内皮化是有益处的。

发展用于在包衣的植入医疗装置递送时对涂层或医疗装置本身不产生影响的递送装置有益处的。此外，该递送装置应当为医生提供简单的操作方法和在靶向区域医疗器械的精确定位。

发展用于可植入医疗装置的涂层用于精确控制可植入医疗装置中的药物、制剂和/或化合物释放速率也是很有益处的。

发展递送装置为一种或多种通过不同的分子机制影响细胞增殖的制剂释放

也是很有益处的

发展递送装置为一种或多种制剂的局部给药用于治疗动脉粥样硬化斑块也是很有益处的。

发展药物的液体制剂提高它的有效率和释放能力也是很有益处的。特别的是，水不溶性液体剂型和亲脂药物如果不通过大量的表面活性剂、助溶剂及类似物是很难制备的。

另外一种被大量关注的血管疾病是动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是动脉增厚和硬化，它通常被认为是由于脂肪物质例如胆固醇、炎症细胞、细胞代谢物、钙和其它位于血管内层或内膜的物质的不断累积引起。这些刺激性物质的累积可以轮流刺激受侵袭的血管壁内细胞制造多余的物质，引起细胞进一步的积累，导致损伤加剧。这种累积或损伤通常用硬化斑块指示。

近来的研究对动脉粥样硬化理解已经发生转变和并揭示另一个未能治愈的主要血管疾病。科学家理论证明至少一些冠心病是一种炎性过程，其中炎症引起斑块的不稳定和破裂。这种炎症斑块是已知的动脉粥样硬化的易损斑块(vulnerable plaque)。

易损斑块由一层薄的平滑肌细胞覆盖的富脂质核组成。这些易损斑块容易破裂和溃烂，并且如果该薄的细胞表层破裂或溃烂还可以引起严重梗塞。当这些炎症细胞溃烂或破裂，脂质核被暴露于血流中，在动脉中形成血栓。这些血栓会迅速长大并阻塞动脉，或脱离并顺血流而下，导致血栓、不稳定心绞痛、心肌梗塞、和/或猝死。事实上，目前的一些研究已证实斑块的破裂会引起60%~70%的致命心肌梗塞。参见美国专利No.5,924,997, Campbell 发明，和美国专利No.6,245,026, Campbell 发明，进一步描述了易损斑块。

用于诊断动脉粥样硬化的早期方法缺乏诊断工具，无法看到和证实心脏病人的易损斑块。然而在新的诊断技术的发展之下可确定冠状动脉易损斑块的位置。这些新设备包括精细的核磁共振成像(MRI)、检测炎症过程产热的血管壁温度热感器、弹力传感器、血管内超声、光相干断层扫描(OCT)、对照制剂，和近红外和红外线。然而，目前还没有明确的是这些易损斑块的损伤一旦发现该如何治疗。

采用在传统的支架术后进行气囊成形术治疗易损斑块结果不太满意。气囊血管成形术本身就会使易损斑块破裂，将新鲜组织细胞、胶原或损伤的内皮组

织暴露于血流中。这种情况最终会导致血栓或血凝块的形成，局部或完全的阻塞血管。此外，裸露的或未包衣的支架会诱发易损斑块上形成保护层的新内膜的增生，再狭窄遗留的主要问题是相对于初次易损斑块对患者产生更大的风险。

因此，发展药物洗脱支架或其它医疗装置对有效治疗易损斑块和相关的血管疾病例如再狭窄、腹主动脉瘤和中风是有益处的。

### 发明概述

如上所述，本发明将医疗装置联合一种或多种治疗量的药物、活性剂和/或化合物为克服用于治疗再狭窄、血小板聚集、易损斑块和其它相关的血管疾病的方法和设备所伴随的难题提供一种方法。

一方面，本发明涉及一种医疗装置，该医疗装置组包含：可植入结构、第一涂层，其包括治疗剂量的雷帕霉素和普罗布考的组合，掺入第一个聚合物材料中，该第一涂层附着于可植入装置的表面，和第二涂层，其包括第二聚合物材料，附着于第一个涂层上，用于控制雷帕霉素和普罗布考的释放速率。

另一方面，本发明涉及一种医疗装置。该医疗装置包含：可植入装置、第一涂层，其包含治疗量的雷帕霉素和第一聚合物材料，该第一涂层附着于可植入装置的表面、第二涂层，其包括治疗量的普罗布考和第二聚合物材料，该第二涂层附着于第一涂层上，用于控制雷帕霉素和普罗布考释放速率，和第三涂层，其包括第三聚合物材料，附着于第二涂层上用于控制雷帕霉素和普罗布考释放速率。

另一方面，本发明涉及一种医疗装置。该医疗装置包含：可植入结构、第一涂层，其包括治疗量的抗再狭窄制剂和治疗有效量的普罗布考，其掺入第一个聚合物材料中，该第一涂层附着于可植入装置的表面；和第二涂层，其包括第二聚合物材料附着于第一涂层上，用于控制抗再狭窄制剂和普罗布考的释放速率。

另一方面，本发明涉及一种医疗装置。该医疗装置包含：可植入结构，第一涂层，包含治疗剂量的抗再狭窄制剂和第一聚合物材料，该第一涂层附着于可植入装置的表面，第二涂层，其包括治疗有效量的普罗布考和第二聚合物材料，该第二涂层附着于第一涂层上，和第三个涂层，其包括第三聚合物材料，附着于第二涂层上，用于控制抗再狭窄制剂和普罗布考的释放速率。

另一方面，本发明涉及一种医疗装置，该医疗装置组包含：可植入结构，第一涂层，其包括治疗量的抗再狭窄制剂和治疗量的普罗布考的组合，其掺入

第一聚合物材料中，该第一涂层附着于可植入装置的表面，和第二涂层，其包括附着于第一涂层的第二聚合物材料，该第二涂层用于维持抗再狭窄制剂和普罗布考释放至少七天。

另一方面，本发明涉及一种医疗装置，该医疗装置组包含：可植入结构，和第一涂层含有治疗剂量的抗再狭窄制剂和第一聚合物材料，该第一涂层附着于植入装置的表面，第二涂层，含有治疗剂量的普罗布考和第二聚合物材料，该第二涂层附着在第一涂层上，和含有第三聚合物材料的第三涂层，附着于第二涂层上，该第三涂层释放抗再狭窄药物及普罗布考至少7天。

另一方面，本发明涉及治疗一种血管疾病的治疗方法，包括治疗剂量的抗再狭窄剂与普罗布考的组合的局部给药。

另一方面，本发明涉及一种医疗装置。其特征在于该装置包含一种可植入结构，以及附着于此结构的雷帕霉素与普罗布考的组合。

不同的药物、活性剂和/或化合物的组合可用于治疗不同的疾病。例如，雷帕霉素与曲古抑菌素 A 可用于治疗或预防血管损伤后的再狭窄。尽管雷帕霉素与曲古抑菌素 A 通过不同的分子机制影响细胞增殖，可是这些制剂，当联用于药物洗脱支架，可通过不同的分子机制向下调节平滑肌和免疫细胞的增殖（炎性细胞的增殖）而增强各自的抗再狭窄活性。这种曲古抑菌素 A 加强西罗莫司（sirolimus）抗增殖活性可以解释为在血管形成术和其它血管外科手术中血管损伤后抗再狭窄功效的增强和各自实现抗再狭窄功效所需剂量的减少。

通过局部血管给药（例如通过支架或基于导管的递送），曲古抑菌素 A 可完全有效地和潜在地抑制人类冠状动脉的平滑肌细胞的增殖，从而抑制新内膜的形成。西罗莫司与曲古抑菌素 A（或其他的具有相同药理活性的制剂）的联用体现了一个新的治疗药物组合，其比单纯应用雷帕霉素用于防治血管再狭窄与新内膜增厚更有效。不同剂量的雷帕霉素与曲古抑菌素 A 联合应用导致其对新内膜生长的抑制效果较雷帕霉素与曲古抑菌素 A 简单相加的效果更加的有效。雷帕霉素和曲古抑菌素 A 的药物组合对其它心血管疾病例如动脉粥样硬化斑块也有效。

在一示范的实施方式中，雷帕霉素可与霉酚酸联合应用，尽管二者在细胞周期的不同阶段通过不同的分子机制来影响细胞增殖，可能的是这些制剂，当联合到药物洗脱支架或如上所述的其它医疗装置上，可通过不同的分子机制向

下调节平滑肌和免疫细胞的增殖而增强各自的抗再狭窄活性。

在另一可替代的示范的实施方式中，雷帕霉素可与克拉屈滨联合使用。尽管雷帕霉素和克拉屈滨通过不同的分子机制影响细胞增殖，可能的是这些制剂，当联用于药物洗脱支架或如上所述的其它医疗装置上时，可通过不同的分子机制向下调节平滑肌和免疫细胞的增殖而增强各自的抗再狭窄活性。本质上，雷帕霉素和克拉屈滨的联用代表了一种治疗组合，其比单纯应用任一制剂或这两种制剂简单加和的效果均更有效。此外不同剂量的组合对新内膜生长抑制作用较雷帕霉素或克拉屈滨单独使用更加有效。

在又一示范的实施方式中，雷帕霉素可用于与托泊替康或其它的拓扑异构酶 I 抑制剂，包括依立替康、喜树碱、伊立替康和 DX-8951f 联合使用。雷帕霉素和托泊替康通过不同的分子机制影响细胞分裂周期不同时期的细胞增殖，可能的是这些药剂，当与药物洗脱支架或所述的任何其它的医疗装置相结合，可以通过多重不同的机制减少平滑肌细胞和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖），加强各自的抗再狭窄活性。本质上，雷帕霉素和托泊替康或其它的拓扑异构酶 I 抑制剂的组合体现了治疗的协同作用，它比其任一制剂单独使用或两种制剂的简单加和均更有效，此外该组合的不同剂量较雷帕霉素或托泊替康单独使用会导致对新内膜生长的抑制作用更加增强。

在又一示范的实施方式中，雷帕霉素用于与鬼臼乙叉甙或其它的细胞生长抑制糖苷，包括鬼臼毒素和它的衍生物和鬼臼噻吩甙联合使用。雷帕霉素和鬼臼乙叉甙通过不同的分子机制影响细胞循环不同时期的细胞增殖，可能的是这些药剂，当与药物洗脱支架或所述的任何其它的医疗装置相结合，可以通过多重不同的机制减少平滑肌细胞和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖），加强各自的抗再狭窄活性。本质上，雷帕霉素和鬼臼乙叉甙或其它的细胞生长抑制糖苷的组合体现了协同作用，它比其任一药物单独使用或两种药物的简单加和均更有效，此外该组合的不同剂量较雷帕霉素或鬼臼乙叉甙单独使用会导致对新内膜生长的抑制作用更加增强。

在又一示范的实施方式中，甲氧雌二醇或 Panzem® 可以单独使用或与雷帕霉素组合用于预防血管损伤后的再狭窄。雷帕霉素或西罗莫司和 Panzem® 通过不同的分子机制抑制细胞增殖，可能的是这些药剂，当与药物洗脱支架或任何其它在此描述的医疗装置结合，可以加强各自抗再狭窄的活性通过不同的多重

机制减少平滑肌细胞和免疫细胞增殖。本质上，雷帕霉素和 Panzem®或其它的雌激素受体调节器的药物组合体现了协同的治疗作用，它比任一制剂单独使用或两种制剂的简单加和更有效，此外该组合的不同剂量较雷帕霉素或 Panzem®单独使用会导致对新内膜生长的抑制作用更加增强。

在又一示范的实施方式中，雷帕霉素可用于与西洛他唑组合。雷帕霉素和西洛他唑的联用在用于降低平滑肌细胞增殖和迁移中比其任一药物单独使用更有效，此外西洛他唑从组合涂层中的释放可控制为持续释放，延迟抗血小板沉积和血栓在医疗装置与血液的接触表面形成。组合涂层中西洛他唑的混合既可以和雷帕霉素位于一个涂层也可在含有雷帕霉素层外的单独涂层。

在又一示范的实施方式中，雷帕霉素可用于与聚异丁烯激酶抑制剂组合。本发明描述了聚异丁烯激酶抑制剂(例如，PX867)单独使用或与西罗莫司联合应用预防血管损伤中的新内膜增生。西罗莫司和聚异丁烯激酶抑制剂通过不同的抗增殖机制作用，可能的是这些药剂，当与药物洗脱支架联合，可以加强各自抗再狭窄的活性通过不同的多重机制减少平滑肌细胞和免疫细胞增殖(炎症细胞增殖)。通过聚异丁烯激酶抑制剂获得的西罗莫司抗增殖活性的增强可以转变为在血管形成术和其它血管外科手术过程中血管损伤后抗再狭窄功效的增加，和任一制剂抗再狭窄要求的有效量的减少。

该医疗装置、药物涂层、释放装置和本发明中所述的药物涂层或其上的载体的方法，利用了治疗疾病原料的组合，和生命有机体在疾病治疗或其它情况下植入医疗装置的反应。较全身给药，该局部药物递送系统，活性剂或化合物通常显著减少了药物、活性剂或化合物的潜在毒性，并增强了它们的功效。

药物、活性剂或化合物可以用于多种医疗装置治疗多种疾病。被附着的药物、活性剂或化合物在多种情况下可以最大限度的减少或大大消除由医疗装置的介入导致的生命有机体的反应。例如，支架可以用于开放冠状动脉或其它身体管腔例如胆管。这些支架的介入会引起平滑肌细胞增殖和炎症，因此，这些支架可用药物、活性剂或化合物涂覆对抗这些反应。在某些外科手术中通常使用的接合设备，同样会导致平滑肌细胞增殖和炎症，支架和使用支架的设备，例如动脉瘤分流设备也可用药物、活性剂和/或化合物涂覆，预防这些设备介入引起的不良反应和促进愈合。因此这些设备可用药物、活性剂或化合物作为涂层对抗这些反应。此外，例如动脉瘤分流设备也可以用药物、活性剂或化合物

作为涂层，来促进伤口的愈合和内皮化，从而降低内漏或其它类似现象的风险。

药物、活性剂或化合物将根据医疗装置的种类、医疗装置介入引起的反应和/或需治疗的疾病而不同。涂层的种类或用于固定药物、活性剂或化合物于医疗装置上的载体也会由于包括医疗装置的种类，药物、活性剂或化合物的类型及其释放速率在内的多种因素而有所改变。

为了保证疗效，药物、活性剂或化合物最好在释放和植入过程中保持于医疗装置上。相应的，用于药物、活性剂或化合物之间的强力联合的多种包衣技术可以被使用。此外，多种材料可用于表面改性，以防止药物、活性剂或化合物过早脱落。

另一方面，涂覆的可植入医疗装置中的递送装置可以改良，以最大限度的减小对涂层或设备本身的潜在损伤。例如，支架递送装置可以降低自展式支架的展开带来的摩擦力而进行多种改造。尤其是，药物递送装置可以用多种材料涂覆或加入一些特性，降低作用于包衣支架特殊表面的摩擦力。

本发明中自展式支架的递送装置包括由一层热解碳或类似物质涂覆的鞘。热解碳层附着于支架局部的鞘的管腔内部或沿着整个鞘的长轴区域分布。该热解碳足够的坚硬以防止自展式支架嵌入相对较软的多聚体鞘内部。此外，热解碳是润滑材料，这样的两种性质降低了展开时对支架损伤的改变，降低了支架展开时的摩擦力，因此医生完成安装就容易的多，且支架的安装也更为准确。

热解碳可以直接附着于鞘的管腔内部或附着于基层后再附着于鞘的管腔内部。多种公知技术可被用于该制造过程。热解碳具有生物相容性且目前用于多种可植入医疗装置。该热解碳层足够厚具有上述多种特性，又足够薄可以维持递送装置的总体轮廓和弹性。

热解碳的润滑特性联合药物包裹的支架具有独特的优越性，药物涂层和包含药物、活性剂或化合物的聚合物可更好的保持于支架上实现最好的结果。鞘上的润滑涂层大大降低药物或聚合物在释放中摩擦脱落的风险。

本发明中自展式支架释放系统也可以包括一种改良轴。该改良轴可以包括多种元件，它们从轴伸出进入支架元件间隙中。这些元件可以通过预防或大大减少支架压缩，而显著减少展开中作用于支架的力。若没有这么多的元件，支架会移动和压缩至递送装置内轴面为止。支架的压缩会引起更大的展开力。因此，包含有大量元件的轴消除或显著降低了支架的纵向移动，从而消除或显著

减少了压缩。此外，伸出的元件将作用于支架的摩擦力分散在多个元件上，将作用于支架和其上涂层的集中压力降低。

本发明所述可植入医疗装置涂层表面的组成为两种不同的化学聚合物的组合，该涂层为药物的释放提供了化学和物理的屏障。这个组合是耐久的，润滑的，并控制了涂层内含的任何药物、活性剂和/或化合物的释放速度。

显微针或其它基于导管的递送装置例如灌注球囊，可被用于包括雷帕霉素在内的一种或更多的药物、活性剂和/或化合物在动脉粥样硬化斑块位置的递送。这种局部递送装置可单独使用或与相同或不同药物附着的植入医疗装置联合使用。该一种或多种药物、活性剂和/或化合物最好在紧邻损伤的外膜空间释放。

一个有效治疗制剂例如雷帕霉素的局部或区域性递送的溶液，较全身递送制剂和由可植入医疗装置递送的制剂有许多优点。例如，一个相对较高的组织浓度可以通过药物在动脉壁的直接沉积实现。根据沉积位置，不同药物的浓度分布即可完成而不通过药物洗脱支架。此外，局部或区域性递送溶液，不需要诸如支架的长期植入设备，因此消除了其带来的潜在的负面影响，例如炎症反应和长期的组织损伤。最值得一提的是局部或区域性递送溶液可与药物洗脱支架或其它涂层的可植入医疗装置联合使用。溶液或液体制剂的另一优点在于液体制剂配方中辅料可以调整，这会很容易的改变药物的释放和贮留形态。此外该液体组分可以快速混合，相比由一套多室的注射剂设备得到的注射剂，改善了剂型的储藏和存放期。

易损斑块为一种血管疾病，其中富脂核被一层薄的平滑肌细胞所包裹。这些易损斑块容易破裂和溃烂，如果该薄的炎症细胞层破裂或溃烂会导致严重梗塞。当该炎症细胞溃烂或破裂，该脂核被暴露于血流中，在动脉中形成血栓。这些血栓可以迅速长大并阻塞动脉，或者分开并顺血流而下，引起栓塞，不稳定的心绞痛，心肌梗塞，和/或猝死。本发明为一种支架结构设计用于维持血管开放，并包括一个含有一种或多种用于治疗易损斑块破裂和脂核代谢伴随的炎症和其它疾病状态的治疗药物、活性剂和/或化合物的多聚体的涂层结构。抗炎的治疗药物、活性剂和/或化合物可以混合于涂层中在疾病炎症的急性阶段快速释放定位，且降脂的药物、活性剂和/或化合物可以混合于涂层中在疾病炎症的慢性阶段缓慢释放定位。此外，多种制剂可以联合在一起发挥协同作用。该不同的药物通过不同的机制作用于疾病的不同方面。

## 附图说明

上述的以及发明的其它的特性和优点将配以附图图解，通过如下描述尤其是发明优选实施例的描述而显而易见。

附图 1 是支架扩展前的一段（未显示终点）视图，展现了支架的外表面和特有的带状结构。

附图 2 是图 1 支架的一段透视图，具有本发明所述的贮药库。

附图 3 是本发明涂层无最上涂层时，释放药物和作用时间的分数曲线。

附图 4 是本发明涂层有最上涂层时，释放药物和作用时间的分数曲线。

附图 5 本发明涂层无最上涂层时，释放药物和作用时间的分数曲线。

附图 6 是体内支架从偏氟乙烯与六氟丙烯共聚物（VDF/HFP）释放的雷帕霉素的药动学曲线。

附图 7 是本发明第一个示范的实施方式的具有药物涂层的附图 1 支架的带状横切面视图。

附图 8 是有关本发明第二个示范的实施方式的具有药物涂层的附图 1 支架的带状横切面视图。

附图 9 是有关本发明第三个示范的实施方式的具有药物涂层的附图 1 支架的带状横切面视图。

附图 10-13 为本发明一个示范的实施方式中的接合装置，具有连接盘和固定的肘钉状部件。

附图 14 是本发明示范的实施方式中，连接装置解剖构造的侧视图。

附图 15 是有关发明示范的实施方式，附图 14 装置的针状部分穿过解剖构造边缘的横切面视图。

附图 16 是有关发明示范的实施方式，附图 14 装置穿过连接件的横切面视图。

附图 17 是有关发明示范的实施方式，附图 14 装置肘钉的解剖结构的横切面视图。

附图 18 是有关发明示范的实施方式，附图 14 装置用于两边均能使用的肘钉的横切面视图。

附图 19 是有关发明示范的实施方式，肘钉蜷曲连接的解剖结构的横切面视图。

附图 20 是本发明中附着光滑涂层球囊的横切面视图。

附图 21 是本发明中附着光滑涂层的附图 1 支架带状横切面视图。

附图 22 是本发明具有润滑涂层释放装置的自展式支架局部横切面视图。

附图 23 是本发明的附图 1 具有改良的聚合物涂层的支架带状横切面视图。

附图 24 是本发明示范的支架的侧视图。

附图 25 是本发明又一可替代示范的实施方式支架部分横切面视图片段。

附图 26 是本发明又一可替代示范的实施方式支架部分横切面视图片段。

附图 27 是本发明主动脉修复装置完全展开的正视图。

附图 28 是本发明第一个修复术所用支架清晰的展开状态的透视图。

附图 29 是本发明第一个修复术所用被密封材料覆盖的支架的透视图。

附图 30 是本发明代表性的未涂层的外科肘钉示意图。

附图 31 是本发明代表性的多孔的外科肘钉示意图。

附图 32 是本发明代表性的具有外涂层的外科肘钉示意图。

附图 33 是本发明代表性的具有涂层的部分连接装置示意图。

附图 34 是本发明代表性的具有涂层渗透表面的部分连接装置示意图。

附图 35 是本发明制备的支架释放装置的正视图。

附图 36 与附图 35 有些相像，为部分断裂的装置的远端放大视图，用以表示此处安置好的支架。

附图 37 是本发明制备的支架内部轴面远端的正视图。

附图 38 是沿着连线 38-38 图 37 的横切面视图。

附图 39-43 是本发明的自展式支架在血管中展开过程的局部连续横切面视图。

附图 44 是本发明释放装置中内置轴的正视图。

附图 45 是本发明支架释放装置中内置轴和鞘的局部横切面视图。

附图 46 是本发明支架释放装置的内置轴及其改良的鞘的局部横切面视图。

附图 47 是本发明支架释放装置的内置轴及其改良的鞘的局部横切面视图。

附图 48 是本发明支架释放装置的改良内置轴的局部横切面视图。

附图 49 是本发明体内实验中由多种的聚合物涂层释放的雷帕霉素量与时间的分数或百分数。

附图 50 是本发明体外实验中由多种的聚合物涂层释放的雷帕霉素量与时间

间的分数或百分数。

附图 51 是体外细胞培养实验中曲古霉素 A 对冠状动脉平滑肌细胞增生的抑制曲线。

附图 52 是本发明中的雷帕霉素在各种浓度霉酚酸下对利用 2%胎牛血清非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖活性的抑制曲线。

附图 53 是本发明中的雷帕霉素、霉酚酸及聚合物的组合中雷帕霉素在猪体内释放的药物动力学曲线。

附图 54 是本发明中的雷帕霉素、霉酚酸及聚合物的组合中霉酚酸在猪体内释放的药物动力学曲线。

附图 55 是本发明中的雷帕霉素和霉酚酸组合中雷帕霉素体外释放的药物动力学曲线。

附图 56 是本发明中的雷帕霉素及霉酚酸在猪的药代动力学研究中体内释放的药物动力学曲线。

附图 57 是本发明中的雷帕霉素在各种浓度的 2-氯脱氧腺苷下对利用 2%胎牛血清非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的活性抑制曲线。

附图 58 是本发明中的 2-氯脱氧腺苷对利用 2%胎牛血清非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖活性的抑制曲线。

附图 59 是本发明中 2-氯脱氧腺苷从有菌（未消毒）2-氯脱氧腺苷涂层在体外释出的药物动力学曲线，该涂层为在室温下掺入 25%乙醇 / 水作为溶媒的 PVDF/HFP 底层。

附图 60 是本发明中 2-氯脱氧腺苷从无菌（已消毒）2-氯脱氧腺苷涂层在体外释出的药理学曲线，该涂层为在室温下掺入 25%乙醇 / 水作为溶媒的 PVDF/HFP 底层。

附图 61 是本发明在猪的药代动力学研究中，2-氯脱氧腺苷从多聚合物涂层中体内释放的药理学曲线。

附图 62 是本发明中的雷帕霉素、克拉屈滨及多聚合物的组合在猪的药代动力学研究中，雷帕霉素体内释出的药理学曲线。

附图 63 是本发明中的雷帕霉素、克拉屈滨及多聚合物的组合在猪的药代动力学研究中，2-氯脱氧腺苷体内释出的药理学曲线。

附图 64 是本发明中的雷帕霉素在各种浓度的托泊替康下对利用 2%胎牛血

清同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的活性抑制曲线。

附图 65 是本发明中的雷帕霉素在各种浓度的依托扑沙下对利用 2%胎牛血清同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的活性抑制曲线。

附图 66 是本发明中的潘泽姆 (Panzem®) 对利用 2%胎牛血清同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的活性抑制曲线。

附图 67 是本发明中的雷帕霉素对利用 2%胎牛血清同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的活性抑制曲线。

附图 68 是本发明中的雷帕霉素在各种浓度的潘泽姆 (Panzem®) 下对利用 2%胎牛血清同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的活性抑制曲线。

附图 69 是本发明中潘泽姆 (Panzem®) 利用 MTS 法分析测量的结果图。

附图 70 是本发明雷帕霉素从以雷帕霉素、潘泽姆及多聚合物为各分层的涂层中在体释出的药动力学曲线。

附图 71 是本发明潘泽姆 (Panzem®) 从以雷帕霉素、潘泽姆 (Panzem®) 及多聚合物为各分层的涂层中在体外释出的药动力学曲线。

附图 72A 是本发明介入操作的微型外科装置未启动情况下的透视图。

附图 72B 是图 72A 沿着 72B-72B 连线的示意图。

附图 72C 是图 72A 沿着 72C-72C 连线的示意图。

附图 73A 是本发明介入操作的显微外科装置启动情况下的透视图。

附图 73B 是图 73A 沿着 73B-73B 连线的示意图。

附图 74 是本发明介入操作的显微外科装置进入患者血管时的透视图示。

附图 75 是根据本发明用西罗莫司和西洛他唑的组合涂层的支架的第一个实施方案的示意图。

附图 76 是本发明第一个实施方案西罗莫司和西洛他唑组合作为支架涂层，体外释放的药物动力学曲线。

附图 77 是本发明示范的第二个实施方案西罗莫司和西洛他唑组合作为支架涂层的图示。

附图 78 是本发明示范的第二个实施方案西罗莫司和西洛他唑组合作为支架涂层，体外释放的药物动力学曲线。

附图 79 是本发明示范的第三个实施方案西罗莫司和西洛他唑组合作为支架涂层的图示。

附图 80 是本发明药物洗脱支架的西罗莫司和西洛他唑组合在体外牛血循环模型中的抗凝血活性曲线。

附图 81 是西罗莫司和西洛他唑从图 83 所示支架中释放的体内释放药动学曲线。

附图 82 是西罗莫司和西洛他唑从图 83 所示支架中释放的体外释放药动学曲线。

附图 83 是本发明示范的实施方式 4 用西罗莫司和西洛他唑组合制备的涂层的示意图。

附图 84 是西罗莫司和西洛他唑从图 75 所示支架中释放的体内释放药动学曲线。

附图 85 是西罗莫司和西洛他唑从图 75 所示支架中释放的体外释放药动学曲线。

附图 86 是本发明 PI3 激酶抑制剂 PX-867 的化学结构式图。

附图 87 是本发明各种浓度的 PX-867 对冠状动脉平滑肌细胞抑制的百分数曲线。

附图 88 是本发明西罗莫司与各种浓度的 PX-867，对冠状动脉平滑肌细胞抑制的百分数曲线。

附图 89a 和 89b 分别是本发明普罗布考与丁羟甲苯的化学结构式图。

附图 90 是冠状动脉的断面视图（血管内超声研究的单幅画面），显示了内腔面积，管壁或斑块面积和外部弹性薄膜。

附图 91 是通过血管内超声观察到的内腔与外部弹性薄膜（EEM）面积的累积频数曲线。

附图 92 是每个治疗组的外弹性膜表面积在基线期与随访期增加的面积比例图示，较低段条描述的面积显示了较快的增长，大于或等于  $1\text{mm}^2$ 。

附图 93 是四个治疗组后续治疗开始的基线期、1 个月及 7 个月随访观察的 LDL 过氧化的延迟期。

#### 优选实施方式的详细描述

本发明的药物/药物组合和递送装置可用于有效预防和治疗血管疾病，尤其是由损伤引起的血管疾病。用于治疗血管疾病的不同的医疗装置，可以最终诱发更多的并发症，例如球囊血管成形术被用于增加动脉血流且为冠状动脉狭窄

的主要治疗方法。然而，如前所述，有代表性的是该操作引起血管壁一定程度的损伤，从而潜在地加重随后出现的问题。尽管其它操作和疾病可以引起相似损伤，本发明的示范的实施方式描述了再狭窄和经皮经腔冠状血管形成术后和其它相似动脉/静脉手术，包括动脉、静脉和其它液体导管连接术的术后相关并发症的治疗。此外，描述了用于涂覆医疗装置有效递送的多种方法和设备。

同时本发明示范的实施方式描述了再狭窄和经皮经腔冠状动脉血管形成术后相关合并症的治疗，重点说明的是药物/药物组合的局部释放可广泛用于治疗使用多种医疗装置所致的多种症状或提高装置的功能和/或延长其使用寿命。例如，内障外科术后视力恢复植入的眼内透镜通常因继发内障的形成而妥协。后者通常是细胞在透镜表面过度生长的结果，并可通过与装置伴随的一种或多种制剂结合而潜在的缩小。其它医疗装置常因组织向内生长或蛋白质物质在装置内部、上面和周围聚集而失效，例如脑积水分流管、透析支架、结肠造瘘袋附加装置、耳引流管、起搏器和植入的除颤器同样可以受益于该设备-药物联合方法。用于改善组织或器官结构和功能的设备当与适当的单个制剂或多个制剂组合时显示出许多优点，例如，用于增强植入设备稳定性的改良骨整合的矫形设备可以与制剂例如成骨蛋白结合而实现。类似的其它外科设备、缝合线、肘钉、接合装置、椎间盘、骨钉、缝合锚、止血绷带、磁夹、螺钉、盆子、夹子、血管填充剂、组织胶粘剂和密闭剂、组织支架、各种敷料、骨代用品、管腔内的设备和血管支架，也能通过使用这个药物-设备联合方法提高患者的利益。单独的或与其它医疗装置联合对血管周围外皮尤其有好处。该血管周围的外皮单独使用或与其他医疗设备联用可以是特别有益的。该血管周围的外皮可以为治疗部位供给附加的药物。本质上，多种医疗装置均可通过某种形式用药物或药物组合涂覆，较单独使用设备或药物制剂能提高疗效。

此外，多种医疗装置的涂层可以用于递送治疗学的和药学的制剂包括：抗增殖/抗有丝分裂制剂，包括天然产物例如长春药属生物碱类（即长春碱、长春新碱和长春瑞滨）、紫杉醇、表鬼臼毒素（即鬼臼乙叉甙，鬼臼噻吩甙）、抗生素（更生霉素（放线菌素D）柔红霉素、阿霉素和去甲氧正定霉素）、蒽环类抗生素、盐酸米托蒽醌、博来霉素、光神霉素（光辉霉素）和丝裂霉素C、酶（左旋门冬酰胺酶引起全身的左旋门冬酰胺代谢并夺去没有容量合成其本身的天门冬酰胺的细胞）；抗血小板制剂例如G（GP）II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>抑制剂和玻璃体结合蛋白受

体拮抗剂；抗增殖/抗有丝分裂烷化制剂例如氮芥类（氮芥、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥）、氮丙啶和安乃近（六甲基嘧啶和塞替派）、烷基磺酸盐类-白消安、亚硝基脲（卡氮芥 (BCNU) 和类似物、链唑霉素）、三氮烯-氮烯咪胺(DTIC)；抗增殖的/抗有丝分裂的抗代谢物例如叶酸类似物（甲氨喋呤）、嘧啶类似物（氟尿嘧啶、双三氟戊脲胺和阿糖胞苷）、嘌呤类似物和相关抑制剂（巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和 2-氯脱氧腺苷{克拉屈滨}）；铂的配位络合物（顺铂、碳铂）、甲基苄肼、羟基脲、邻氯苯对氯苯二氯乙烷、氨鲁米特；激素（即雌激素）；抗凝血剂（肝磷脂、合成肝素盐和其它凝血酶抑制剂）；纤溶蛋白制剂（例如组织纤溶酶原活化剂、链激酶和尿激酶）、阿司匹林、潘生丁、噻氯匹啶、氯吡格雷、阿昔单抗；迁移抑制剂、分泌抑制剂(breveldin)；抗炎剂；例如肾上腺皮质的类固醇（考的松、肾上腺皮质素、氟氢可的松、泼尼松、去氢氢化可的松、6 $\alpha$ -甲基强的松龙、去炎松、倍他米松和地塞米松）、非类固醇类制剂（水杨酸衍生物，即阿司匹林；对氨基苯酚衍生物，即扑热息痛；吲哚和吲哚乙酸（吲哚美辛、舒林酸和乙哌乙酸）、芳香杂环醋酸（托美汀、双氯芬酸和痛力克）、芳香基丙酸（布洛芬及其衍生物）、邻氨基苯甲酸（甲灭酸和甲氯灭酸）、烯醇酸（吡罗昔康、替诺昔康、保泰松和oxyphenthazone）、萘普酮、金的化合物（金诺芬、硫代葡萄糖金、硫代苹果酸金钠）；免疫抑制剂；（环孢霉素 A、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、霉酚酸酯）；血管生成剂；血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)；血管紧张素受体阻断剂，氧化亚氮供体、反义寡核苷酸及其组合；细胞周期抑制剂、mTOR 抑制剂和生长因子受体信号转导激酶抑制剂；retenoids；细胞周期调节/CDK 抑制蛋白、HMG 辅酶还原酶抑制剂（他汀类药物）；和蛋白酶抑制剂。

如前所述，冠状支架结合球囊血管形成术的植入对治疗急性血管闭合是非常有效的，并可以降低再狭窄的风险。血管内超声的研究(Mintz 等, 1996)指出冠状支架术有效预防血管收缩和支架植入后晚期管腔损失是由于斑块的生长，很可能引起新内膜的增生。观察发现管状支架术后晚期管腔损失较球囊血管形成术后高于近 2 倍。因此，支架至少预防了再狭窄过程的一部分，与药物、活性剂或化合物的联合使用可预防平滑肌细胞增殖、通过多重机制减少炎症和减少凝血或者预防平滑肌细胞增殖，通过与支架组合减少炎症和减低凝血，这为血管成形术后再狭窄提供了最有效的治疗。全身使用的药物、活性剂或化合物

与局部递送的相同的或不同的药物/药物组合联用也可提供一个有效的治疗选择。

由支架局部递送药物/药物组合有如下优点：即，通过支架的支撑作用预防血管收缩和重塑，预防新内膜增生或再狭窄的多重因素及减少炎症和血栓。药物、活性剂或化合物的局部施予至带支架的冠状动脉也可以增强疗效。例如，较全身给药，使用局部递送可实现药物、活性剂或化合物达到较高的组织浓度；此外局部递送较全身给药可以降低全身毒性并维持较高的组织浓度。并且利用支架的局部递送而不是全身给药，单个一个步骤可以更好的满足患者的顺应性。联合药物、制剂和/或化合物治疗的另一个优点就是可以降低每个治疗药物、活性剂或化合物的剂量，限制了它们的毒性，却同时仍能达到减少血管再狭窄、炎症和血栓的作用。因此基于支架的局部疗法是改善抗再狭窄，抗炎，抗凝血的药物、活性剂或化合物的治疗比（有效率/毒性）的一种手段。

多种的不同支架可用于经皮经腔冠状血管成形术后。虽然本发明涉及的多种支架均可被使用，简单起见，本发明示范的实施方式中将对有限量的支架进行描述。本领域技术人员可获知与本发明相关的多种支架均可使用。此外，如前所述，其它医疗装置也可以使用。

支架被通常用作管状结构置于管腔内部缓解梗阻。通常，支架以未展开的形式插入管腔然后自动或者通过原位第二个设备的帮助展开。一个典型的展开方法是导管包埋的球囊血管形成术，其在狭窄的血管或身体管道中膨胀，从而切断和裂解与管壁伴生的梗阻和扩大管腔。

附图 1 图解示范的支架 100，其可用于有关本发明的示范的实施方式。该可张开的圆柱状支架 100 包含一个用于植入血管的有孔结构，导管或管腔保持血管、导管或内腔开放，尤其是防止部分动脉血管成形术后再狭窄。该支架 100 可以圆周状扩张并维持扩张的形态，其为刚性的圆周状或放射状。该支架 100 可以轴向弯曲且当弯成带状时，该支架 100 避免了组件的表面突出。

该支架 100 通常包含第一和第二端点和其之间的部分。该支架 100 有一个纵向轴且包含大量的纵向排列带 102，其中每个带 102 沿着纵向轴平行部分设定了一个通常连续的波。许多圆周状排列的环 104 维持带 102 大体上的管形结构。必要地，每个纵向排列带 102 与许多周期性位置相连，通过一个短的圆周状排列的环 104 连于邻近的带 102。与每个 102 带伴随的波，在中间部分中具有几乎

相同的基本的空间频率，且 102 带如此排列，以至于由此伴随的波通常直线排列并与另一个逐渐同相。如图所示，每个纵向排列带 102 在临近带 102 连接处经过大约 2 周波动。

该支架 100 可用多种方法制造，例如该支架 100 可通过使用激光，放电研磨，化学腐蚀或其它手段机械加工的中空的或成型的不锈钢管制造。该支架 100 被插入身体且以未张开的形式安置于需要的位置。在一示范的实施方式中，可以通过球囊导管在血管内完成扩张，在那里支架 100 的直径与球囊导管直径呈函数关系。

可以理解的是，有关本发明的支架 100 可以用形状记忆形材料实现，包括，例如，一种适当的镍钛合金或不锈钢。通过不锈钢形成的结构在预定方法中用不锈钢制成自展式；例如，通过扭动它成为编织结构，该实施方式中在支架 100 形成以后它可被压缩占据足够小的空间，从而可以通过插入工具在血管内或其它组织中插入，其中该插入工具包括一个适合的导管或易弯曲细棒。伴随导管出现的，该支架 100 可配置扩展于需要的位置，该扩展是自动的或通过压力改变、温度或电刺激触发。

附图 2 图解本发明的一个示范的实施方式其使用了附图 1 注解的支架 100。如图所示，该支架 100 可以改良包括一个或多个储药库 106。每个储药库 106 可以根据需要开放或关闭。这些储存库 106 可以特别设计用来控制药物/药物组合释放。不考虑支架 100 的设计，它能更好的使药物/药物组合剂量具有足够的性能和足够的浓度，在损伤区域提供有效剂量。关于这一点，带 102 中该储存库的尺寸的大小最好能充分满足药物/药物组合在期望区域和期望用量释放。

在替代的示范的实施方式中，支架 100 的内部和外部的整个表面可以用治疗剂量总量的药物/药物组合涂覆。治疗再狭窄药物的详细描述和示范的涂层技术描述如下：需重要说明的是涂层技术可以根据药物/药物组合而改变。并且，该涂层技术可以根据包括支架或其它管腔内的医疗装置在内的材料而改变。

雷帕霉素是个大环三烯抗菌素，由美国专利 No. 3,929,992 公开的吸水链霉菌属生产的。发现其中的雷帕霉素可抑制体内血管平滑肌细胞增殖。因此雷帕霉素可以用于治疗哺乳动物平滑肌细胞内膜的增生，再狭窄和血管阻塞，尤其是伴随生物学或机械介导的血管损伤，或在造成哺乳动物遭受例如血管损伤的情况下。雷帕霉素的功效是抑制平滑肌细胞增殖且不影响血管壁的再内皮化。

雷帕霉素通过响应在血管形成术诱导的损伤中释放的促有丝分裂的信号对抗平滑肌细胞增殖减少血管增生。生长因子和细胞因子介导的平滑肌细胞在细胞分裂周期的 G1 期晚期增殖的抑制被认为是雷帕霉素作用的主要机制。然而，当全身给药时，雷帕霉素还能防止 T 细胞增殖和分化。这是它免疫抑制剂活性和防止移植排异反应的基础。

并且，雷帕霉素包括雷帕霉素和所有的类似物、衍生物和结合FKBP12 的结合物，和其它亲免疫因子并具有与雷帕霉素相同的药理学特性包括TOR抑制剂。

尽管雷帕霉素的这种抗增殖的作用可以通过全身的使用实现，但更好的结果需通过该化合物的局部递送实现。基本的，雷帕霉素在组织中起效，其与化合物类似，且随与递送装置距离的增加而效果减小。为了利用这样的影响，人们想将雷帕霉素直接与管腔壁接触。因此，在优选的实施方式中，该雷帕霉素掺入支架或其一部分的表面。本质上，该雷帕霉素最好装于支架 100 中，如图 1 所示，这里支架 100 与腔壁接触。

雷帕霉素可以通过多种方式与支架结合或附着。在示范的实施方式中，雷帕霉素直接与聚合基质混合并喷涂在支架的外表面。随着时间的推移，该雷帕霉素从聚合基质中洗脱并进入周围组织。该雷帕霉素最好在支架上保留最少三天到大概六个月，最好是 7 至 30 天。

多种不可侵蚀的聚合物均可与雷帕霉素混合。在一个示范的实施方式中，该雷帕霉素或其它治疗学制剂可以与形成薄膜的聚氟共聚物混合，其包括选自一组由亚乙烯基氟化物聚合物和四氟乙烯聚合物组成的一定量的第一部分，不同于第一部分的一定量的第二部分，其与第一部分共聚，从而生产出聚氟共聚物，该第二部分为多氟聚合物提供了粘性或弹性，其中该第一部分和第二部分的相对含量能有效的为涂层和薄膜提供具有有效用于可植入医疗装置的特性。

本发明提供的聚合涂层包括一个聚氟共聚物和可植入医疗装置，例如支架用聚合涂层薄膜涂覆，当该支架使用时，例如，血管形成术过程中，可有效的减少血栓形成和/或再狭窄。据此，聚氟共聚物是指这些共聚物包含一定量的选自一组由亚乙烯基氟化物均聚物和四氟乙烯均聚物组成的第一部分和一定量的不同于第一部分的第二部分，其与第一部分共聚制造该聚氟共聚物，该第二部分能够为聚氟共聚物提供粘性或弹性，其中该第一部分和第二部分的相对含量

能有效的为涂层和薄膜提供具有有效用于可植入医疗装置的特性。

该涂层可以包括药学的或治疗学制剂用于缓解再狭窄、炎症和/或血栓形成，并且支架用该涂层涂覆可以提供制剂的持续释放。由本发明特定的聚氟共聚物涂层配制的薄膜为通常的涂层医疗装置提供了需要的物理和机械性能，甚至是设备涂层和薄膜暴露处的最高温度被限制于相对较低的温度。当使用涂层/薄膜递送药学的/治疗学的制剂或药物是热敏性或将涂层用于温度敏感型设备例如导管时，这显得尤其重要。当最高暴露温度不是问题，例如，耐热制剂例如伊曲康唑被掺入涂层，高温的融化热塑性聚氟共聚物可以被使用，且如果需要很高的延展性和粘着性，可以使用弹性体。如果想要或需要，该多氟弹性体可以使用Modern Fluoropolymers (J. Shires ed.), John Wiley 和 Sons, New York, 1997, pp. 77-87 中描述的标准方法进行交联。

本发明含有的多氟均聚物为医疗装置提供了改良的生物相容性涂层或载体。这些涂层提供了惰性的生物相容性表面与哺乳动物身体组织接触，例如，对于人，充分改善再狭窄，或血栓，或其它不良反应。然而，许多已经报道的由多氟均聚物制备的涂层是不溶的和/或需要高温，例如，超过大约 125 摄氏度，才能获得具有适当的物理和机械特性的薄膜用于可植入结构例如支架，或者不能非常强韧或有弹性，由本发明的聚氟共聚物配制的薄膜提供了足够的粘着力、强度或弹性，且在医疗装置上形成时可以抗分解。一个示范的实施方式中，该设备处于相对较低的最高温度。

有关本发明用于包衣层的用于涂层的聚氟共聚物是较好的成膜聚合物，具有足够大分子量而不至于成蜡状或发粘。该聚合物和由此形成的薄膜应更容易粘着于支架且在支架上沉积后不容易变形也不容易被血液压迫力移位。该聚合物分子量最好应足够大，具有足够的韧性，以至于含有聚合物的薄膜在操作时或支架展开时不会被擦破，在一示范的实施方式中，该涂层不会在支架或其它医疗装置扩张时破裂。

如下所述本发明的涂层包括聚氟共聚物。该第二部分与第一部分聚合配制聚氟共聚物，可以选自这些聚合物，生物相容的单体能够提供哺乳动物植入的可接受的生物相容的聚合物，同时充分维持弹性薄膜特性用于所述的医疗装置。这样的单体包括，但不限于，六氟丙烯(HFP)、四氟乙烯(TFE)、亚乙烯基氟化物、1-氢戊氟丙烯、氟代物（甲基乙烯基醚）、氯三氟甲烷(CTFE)、五氟丙烯、

三氟乙烯、六氟丙酮和六氟异丁烯。

用于本发明的聚氟共聚物典型地包括偏氟乙烯与六氟丙烯异分子聚合，偏氟乙烯重量百分比的范围约 50%到约 92%，六氟丙烯重量百分比约为 50%至 8%。优选的，用于本发明的聚氟共聚物由大约 50%至 85%重量百分比的偏氟乙烯和大约重量百分比 50%至 15%的 HFP 异分子聚合。更优选的，该聚氟共聚物由约 55%至 70%重量百分比的偏氟乙烯和约 45%至 30%重量百分比的 HFP 异分子聚合。甚至更优选的是聚氟共聚物由约 55%至 65% 重量百分比的偏氟乙烯和约 45%至 35%重量百分比的 HFP 异分子聚合。该聚氟共聚物是可溶解的，在多种温度下，溶于如二甲乙酰胺(DMAc)、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基硫氧化物和 *n*-甲基吡咯烷酮。一些溶于甲基乙基甲酮(MEK)、丙酮、甲醇和其它常用于常规的植入式医疗装置涂层的溶剂。

通常多氟均聚物是结晶状的，且难以用于金属表面高质量的薄膜，除非将涂层暴露于相对高的温度能够使聚合物溶解的温度( $T_m$ )。该高温能够使例如涂层聚偏二氟乙烯均聚物形成的薄膜显示出薄膜对设备足够的粘着力。同时更好地维持足够的弹性防止薄膜在包衣医疗装置扩张/收缩时而破裂。有关本发明特定的薄膜和涂层提供了这些相同的物理的和机械的特性，或本质上相同的特性，甚至当涂层和薄膜暴露时所达到最高温度低于大约的最高预定温度。这个尤其重要，当该涂层/薄膜含有药学的或治疗学的制剂或药物是热敏性的，例如容易化学或物理分解或其它的热诱导的副作用，或医疗装置基层为热敏性的，例如容易热诱导组成或结构的降解。

根据本发明涂层和薄膜所要应用的特殊设备和设备所需求的特殊用途/结果，用于这些设备的聚氟共聚物可以是晶状的、半晶状的或无定形的。

如果设备所需要接触的高温没有限制，晶状的聚氟共聚物就可以使用。当暴露的温度高于它们的玻璃化转变 ( $T_g$ ) 温度，结晶状聚氟共聚物容易抵抗应用压力或重力作用下的流动趋势。结晶状聚氟共聚物较其完全的无定形物提供了更加强韧的涂层和薄膜。此外，晶形聚合物用于装配自展式支架例如镍支架在折叠和转移过程中更加光滑和更容易处理。

半晶状的和无定形的聚氟共聚物对于无法暴露于高温的情况是有利的，例如，热敏性药学的或治疗学制剂混合于涂层和薄膜，或者设备的设计、结构和/或使用避免暴露于如此高的温度。半晶状的聚氟共聚物弹性体包括相对高标准，

例如大约 30%至 45%的重量百分比的第二部分例如六氟丙烯（HFP），与第一部分例如VDF共聚，相对于无定形聚氟共聚物弹性体，其具有降低摩擦系数和自我封闭的优点。当加工、包装和递送用该聚氟共聚物包衣的医疗装置时，这些特性是非常重要的。此外，该聚氟共聚物弹性体含有相对较高的第二部分的含量，用于控制特定的制剂的溶解性例如，雷帕霉素，在该聚合物内且因此通过基质控制制剂的渗透性。

本发明利用的聚氟共聚物可以通过多种已知的聚合方法获得。例如，高压、自由基、半连续的乳剂聚合技术，例如这些公开于Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on compositions, POLYMER 30, 2180,1989, Ajroldi等,可以用于制备无定形聚氟共聚物，这其中有些是弹性体。此外，此处公开的自由基批量乳剂聚合技术可用于获得半晶形共聚物，尽管其中包括相对高浓度的第二部分。

如上所述，支架可以包括多种材料和多种形状。支架可以用生物相容性材料，包括生物稳定性和生物可吸收性材料制备。适合的生物相容性材料包括，但不限于，不锈钢、钽、钽合金（包括镍）和钴合金（包括钴铬镍合金），适当的非金属生物相容性材料包括但不限于，聚酰胺，聚烯烃（即聚丙烯，聚乙烯等），非吸收性的聚酯（即聚乙二醇对苯二甲酸酯），和生物吸收性脂肪族聚酯（即均聚物和乳酸共聚物、酯脂类酸、丙交酯、乙交酯、对位二氧杂环己酮、环丙烷碳酸盐、 $\epsilon$ -己内酯，及其混合物）。

该成膜生物相容性聚合物涂层通常用于支架以减少血流通过支架时的局部湍流和不良的组织反应。由此制备的涂层和薄膜也可有助于将药物活性材料位于支架放置的位置。通常情况，用于支架的聚合物涂层的总量根据可能存在的参数，用于制备涂层的特殊的聚氟共聚物，支架的设计和涂层的预期效果而改变。通常情况，该涂层支架包括重量百分比约 0.1%至 15%的涂层，优选重量百分比约 0.4%至 10%。该聚氟共聚物涂层可通过一个或多个涂覆步骤涂布，这取决于聚氟共聚物的用量。不同的聚氟共聚物可用于支架涂层中的不同层。事实上，在示范的实施方式中，使用含有聚氟共聚物第一涂层的稀释溶液作为引发剂促进后继的含有药学活性材料的聚氟共聚物的粘着力是很有好处的。这一个别的涂层可以通过不同的聚氟共聚物配制。

此外，上涂层可用于延长药物制剂释放，或用作不同药学活性材料的释放

基质。涂层的分层可以用于药物的阶段释放或控制不同分层的药剂的释放。

聚氟共聚物的混合可以用于控制释放速率或提供需要的涂层特性平衡,即,弹性、粘性等,和药物释放特性例如,释放类型。聚氟共聚物在溶液中的不同溶解度可以用于构造不同的聚合物层用于释放不同的药物或控制药物的释放类型。例如,聚氟共聚物均溶于二甲基乙酰胺,包括 85.5/14.5(wt/wt)的偏氟乙烯/六氟丙烯共聚物和 60.6/39.4 (wt/wt)偏氟乙烯/六氟丙烯共聚物。然而,只有 60.6/39.4 PVDF 聚氟共聚物溶于甲醇。因此,含有药物的 85.5/14.5 PVDF聚氟共聚物第一层可被由甲醇溶液制备的 60.6/39.4PVDF的聚氟共聚物的上涂层包裹。该上涂层可以用于延缓包括第一层在内的药物释放。另一方面,该第二层可包括一个不同的药物,提供药物的持续释放。不同药物的多层可以通过聚氟共聚物第一层和其它层交替使用制备。本领域技术人员很容易理解的是,多种分层的方法可用于制备需要的药物释放。

涂层可通过将一种或多种治疗学制剂掺入聚氟共聚物涂层中制成混合涂层。该治疗学制剂可以以液态存在、微分散体或任何其它的适当的物理形态。可选择的是,该混合涂层可以包括一种或多种添加剂,例如,无毒的辅助物质比如稀释剂、载体、辅料、稳定剂或类似物。其它可溶性添加剂可与聚合物和药学的活性剂或化合物配制。例如一种亲水的聚合物可以被加入到一种生物相容性疏水涂层去调整释放类型,或者一种疏水的聚合物可以加入亲水性涂层调整释放类型。一个实施例选自一组聚氧乙烯,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙烯乙二醇,亲水性聚合物,羧甲基纤维素和羟甲基纤维素的亲水性聚合物加入聚氟共聚物涂层中调整释放类型。适当的相对总量可以通过监测体外和/或体内治疗制剂的释放类型决定。

涂覆的最佳条件是当该聚氟共聚物和药理学制剂具有共同的溶剂。这提供了真溶液的湿法涂层技术。不够理想的,但仍可用的是涂层含有的药理学制剂在聚合物溶液中为固体分散形式。在该分散条件下,需要注意确保分散的药理学微粉包括初级粉末的大小及其聚合物和团聚体的粒子的大小,使其足够小而不引起不规则的涂层面或阻塞支架的孔槽,否则需要去除涂层。在分散被用于支架和涂层薄膜表面的光滑度需要改进的实施方式中,或确保药物的所有部分均被聚合物充分包裹,或药物的释放率较低的实施方式中,相同的聚氟共聚物的透明的(只有聚氟共聚物)上涂层用于维持药物或其它的进一步防止涂覆层外面的

药物扩散的聚氟共聚物的释放。上涂层可用芯辊提拉法清除缝隙。该方法已在美国专利No. 6,153,252 公开。上涂层的其它涂布方法还包括旋涂法和喷涂法。如果药物在包衣溶液中极易溶解将难以使用涂层提拉法，那会使聚氟共聚物膨胀，并且溶剂的透明涂层作为 0 浓度渗透并再溶解了先前沉淀的药物。需要限制在浸剂中的时间防止游离于浸剂中的药物被提取出来。干燥需要迅速这样先前沉淀的药物才不能完全分散入上涂层。

治疗制剂的总量取决于所用药物的特性和治疗的医疗条件。典型的是，药物用量为涂层总重量的大约 0.001% 至大约 70%，更典型的是大约 0.001% 至大约 60%。药物还可以为涂层总重量的 0.0001%。

用于含有药物制剂的涂层薄膜中聚氟共聚物的用量和型号取决于期望的释放模型和使用的药量。该产品可包括相同的或不同分子量的不同的聚氟共聚物以提供期望的释放模型或给定的组分浓度。

聚氟共聚物可通过扩散释放分散的药物。这能导致释放的延长（超过，大约 1 至 2000 小时，最好为 2 至 800 小时）药物的有效量为（ $0.001 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ -分钟 至  $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ -分钟）。该剂量可根据治疗的主体，病痛的严重性，药师处方和类似原因制定。

药物和聚氟共聚物的组分可以通过适当的体内/体外模型测算，完成期望的药物释放模型。例如，一个药物可以与聚氟共聚物共同配制，或者与聚氟共聚物混合，包于支架上和置于搅动的或循环的液体系统，例如 25% 乙醇水溶液。循环溶液的取样可用于确定释放模型（例如通过 HPLC, UV 分析法或利用分子的放射标记）。包衣支架中药物组合在管腔壁内的释放可以建立适当的动物模型。该药物释放模型可通过适当的手段，例如在特定时间取样和测定样品中药物浓度（通过 HPLC 测定药物浓度）检测。血栓形成可以使用 Hanson 和 Marker, Proc, Natl. Acad, Sci, USA 85:3184-3188(1988)描述的血小板内成像方法建立动物模型。据此或相似的步骤，本领域技术人员可以制造多种支架涂层配方。

虽然是本发明所不必需的，但是用于医疗装置时该涂层和薄膜可以交联。交联可被任何已知的交联机制例如化学药品、加热或光照影响。此外，交联引物和催化剂可适当应用。在这些使用含药物制剂的交联薄膜示范的实施方式中，固化会影响药物从涂层中释放的速率。本发明的不加入药物的交联聚氟共聚物薄膜和涂层用于修饰植入医疗装置的表面。

## 实施例

### 实施例 1:

PVDF 均聚物(Solef® 1008 来自 Solvay Advanced Polymers, 休斯敦,TX,Tm 约175℃)和聚偏氟乙烯 / 六氟丙烯的聚氟共聚物, 92/8 和 91/9 重量百分比的偏氟乙烯/六氟丙烯通过  $F^{19}$ NMR 测定, 分别(例如: Solef®11010 和 11008, Solvay Advanced Polymers, 休斯敦, TX, Tm 分别为约 159℃和 160℃)被用作潜在的支架涂层考察。这些聚合物可溶于但不限于二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、四氢呋喃(THF)和丙酮。聚合物涂层可通过溶解聚合物的丙酮溶液制备, 重量百分比 5%作为引物, 或者将多聚物溶于 50/50 的二甲基乙酰胺/丙酮溶液, 重量百分比为 30%作为上涂层。涂层用提拉法涂覆在支架上并在空气中 60℃下干燥数小时, 然后于<100 毫米汞柱的真空下 60℃干燥 3 个小时, 产生白色的泡沫薄膜。涂覆时, 这些薄膜对支架的粘着力不强并且脱落, 显示其过于硬脆。当用该方法涂覆的支架加热至 175℃以上, 即高于聚合物的溶解温度, 一个透明的有粘性的薄膜就形成了。因此涂层需要高温, 例如, 高于聚合物的熔化温度形成高品质的薄膜。如上所提到的, 高温的热处理对于多数的药物化合物由于其热敏感性是难以接受的。

### 实施例 2:

一种包含重量百分比 85.5%的亚乙烯基氟与重量百分比 14.5%的 HFP 共聚的聚氟共聚物 (Solef®21508), 通过  $F^{19}$ NMR 被确定, 被鉴定。该共聚物比聚氟均聚物和实施例 1 中描述的共聚物透明性低。它也有低熔点, 据报道大约是 133℃。此外, 一种来自 50 / 50DMAc/MEK 聚合物溶液的包含大约重量百分比 20%的聚氟共聚物的涂层被应用。在 60℃干燥(空气中)几小时后, 然后在<100 mtorr Hg 真空中 60℃干燥 3 小时, 得到澄清的粘附的薄膜。这种清除需要高温热处理才能得到高质量的薄膜。涂层比实施例 1 中的更平滑并且更有粘附力。一些经过扩张的涂层支架显示出一定程度的粘着力丧失并且“隆起”, 如薄膜与金属分离。必须的是, 包含这样共聚物的经过修饰的涂层可能被制备, 例如, 通过加入增塑剂或与类似物到涂层中。这样的涂层制备的薄膜可能用于涂覆支架或其他医疗装置, 尤其是那些对于支架扩张度不敏感的装置。

上述的涂覆方法被重复, 这次涂层包含 85.5 / 14.6 (wt/wt) (亚乙烯基氟 / HFP)和大约重量百分比 30%的雷帕霉素(Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia,

PA), 以涂覆固体的总重量为基础。澄清的薄膜可能会产生偶然地破裂或从扩张的被涂覆的支架上剥落。普遍认为在涂层组分中包含增塑剂和类似物将导致涂层和薄膜能用于支架和其他对于这样的破裂和剥落不敏感的医疗装置上。

### 实施例 3:

仍然较高 HFP 含量的聚氟共聚物然后被检验。这类聚合物组不是半晶质, 但是作为弹性体被推向市场。这样的共聚物是 Fluorel™ FC2261Q (来自 Dyneon, 3M-Hoechst Enterprise, Oakdale, MN), 亚乙烯氟 / HFP 为 60.6/39.4 (wt/wt) 的共聚物。虽然这种共聚物有低于室温的  $T_g$  ( $T_g$  大约是负  $20^{\circ}\text{C}$ ), 但是它在室温或甚至在  $60^{\circ}\text{C}$  不发粘。当采用差示扫描热量法 (DSC) 或广角 X-射线衍射进行测定时, 这种共聚物没有可探测的结晶度。除了偶然事件, 当支架是扩张时, 如上面描述的在支架上形成的薄膜不发粘, 澄清, 并且平展。

上面的涂覆方法被重复, 这次涂层包含 60.6 / 39.4 (wt/wt) (亚乙烯基氟 / HFP) 和重量百分比大约为 9%, 30% 和 50% 的雷帕霉素 (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA) 的涂层, 分别以涂覆固体的总重量为基础。包含重量百分比大约为 9% 和 30% 雷帕霉素的涂层提供了一个白色, 附着的, 强韧的薄膜, 除了意外事件它在支架上是平展的。包含 50% 药物的涂层, 以同样的方式, 结果是延展基础上附着力的部分丧失。

一旦干燥, 聚氟共聚物的共聚单体组分的变化也能影响固体涂层的性能。例如, 半晶质共聚物, Solef® 21508, 包含重量百分比 85.5% 亚乙烯基氟与重量百分比为 14.5% 的 HFP 聚合, 与大约 30% 雷帕霉素 (药物重量被总固体量均分, 例如, 药物加上共聚物) 形成同种溶液, 在 DMAC 和 50 / 50 DMAc/MEK 中。当薄膜干燥 ( $60^{\circ}\text{C}$  / 16 小时, 然后在 100mm Hg 的真空中  $60^{\circ}\text{C}$  / 3 小时), 显示为药物在聚合物中的固溶体, 澄清的涂层被获得。相反地, 当无定形的共聚物, Fluorel™ FC2261Q, PDVF/HFP 为 60.6/39.5 (wt/wt), 形式类似 30% 雷帕霉素在 DMAc/MEK 中的溶液, 并且同样地干燥, 显示为药物和聚合物的相分离, 白色薄膜被获得。这种包含薄膜的第二种药物释放药物进入体外 25% 乙醇水的试验溶液, 大大慢于从前的晶状澄清薄膜 Solef® 21508。两种薄膜的 X-射线分析表明药物以非晶状形式存在。在包含共聚物的高 HFP 中药物弱或非常低的溶解度结果是药物缓慢渗透通过薄的涂层薄膜。渗透性是散播物种 (在本例中是药物) 通过薄膜 (该共聚物) 的扩散速率和药物在薄膜中的溶解度的结果。

#### 实施例 4：雷帕霉素从涂层中的体外释放结果

附图 3 是对 85.5/14.5 亚乙烯基氟 / HFP 聚氟共聚物的数据曲线，表明药物成分释放为时间函数，无顶层。附图 4 是对相同的顶层已经被处理的聚氟共聚物的数据曲线，表明影响释放速率最大的是澄清顶层。如在这里所显示，TC150 涉及一种包括 150 微克顶层的装置，TC235 涉及一种包含 235 微克顶层的装置，等等。在顶层之前的支架有 750 微克的包含 30%雷帕霉素的涂层。附图 5 是对 60.6/39.4 亚乙烯基氟 / HFP 聚氟共聚物的曲线，表明药物成分释放为时间函数，显示显著的对从没有顶层的涂层中的释放速率的控制。释放通过药物位于在薄膜中被控制。

#### 实施例 5：雷帕霉素从聚（VDF/HFP）的体内支架释放动力学

9 只新西兰白兔（2.5-3.0kg）正常饮食，在手术 24 小时前给予阿斯匹林，仅在手术前再次给予并且为了对剩余物进行研究。在手术时，动物术前给药乙酰丙嗪（0.1-0.2mg/kg）并且用氯胺酮 / 甲苯噻唑混合物（分别为 40mg/kg 和 5mg/kg）麻醉。动物被给予单独的程序内剂量的肝素（150IU/kg,i.v.）。

右颈总动脉的动脉切除术被完成，并且 5F 导管插管器（Cordis, Inc.）被放置在血管中，并且用缚线固定。碘造影剂被注入以使右颈总动脉，臂部头部躯干部（brachiocephalic trunk）和主动脉弓完全可见。使用先前做好的血管造影图，一个易操纵的导线（0.014 英寸 / 180 厘米，Cordis, Inc.）通过插管器被插入并且继续前进入每个髂动脉以定位在动脉直径接近于 2mm 的地方。两个由聚（VDF/HFP）(60.6/39.4)和 30%雷帕霉素制备的薄膜涂覆的支架，被安置在每个动物可行的地方，每个髂动脉中，使用 3.0mm 气囊并且扩张至 8—10ATM 持续 30 秒，然后是一分钟间隔，然后第二次扩张至 8—10ATM 持续 30 秒。接着是使两个髂动脉完全可见的血管造影照片被获得，从而证实合适的安置支架的位置。

在步骤的最后，颈动脉被结扎，并且皮肤利用一个单层间断闭合通过用 3 / 0 一种可吸收的缝合材料缝合闭合。动物被给予布托啡诺（0.4mg/kg,s.c.）和庆大霉素（4mg/kg,i.m.）。然后复原，该动物被送回笼内并且允许自由的进食和喝水。

由于早期死亡和手术的不同，在这个分析中两个动物没有被使用。支架血管从剩余的 7 个动物中在以下的时间点被移出：一个血管（一个动物）在植入

后 10 分钟；6 个血管（3 个动物）在植入后 40 分钟和 2 小时之间（平均，1.2 小时）；两个血管（两个动物）在植入后 3 天；和两个血管（一个动物）在植入后 7 天。在 2 小时的一个动物中，支架从主动脉而不是髂动脉中被取回。然后除去，支架邻近和远端的动脉都被仔细地修剪。血管然后被仔细地切开分离出支架，冲洗去除任何的残留血液，并且支架和血管被立即冷冻，在箔中分别包装，标记并且保持在负 80°C 冷冻。当所有样品已经被收集，血管和支架被冷冻，运输并且随后对组织中的雷帕霉素分析，并且结果阐明在附图 4 中。

#### 实施例 6：纯化聚合物

Fluorel™ FC2261Q 共聚物被溶解在 MEK 中重量百分比大约为 10%，并且在 50 / 50 乙醇 / 水的混合物中以乙醇 / 水比 MEK 为 14: 1 的溶液比率进行洗涤。聚合物沉淀并且通过离心被从溶剂相中分离。聚合物再被溶解在 MEK 中并且重复洗涤过程。该聚合物在每次洗涤步骤后，在 60°C 真空干燥箱中（<200 mtorr）过夜干燥。

#### 实施例 7：涂层支架在猪冠状动脉中的体内试验。

CrossFlex® 支架（得自 Cordis, a Johnson & Johnson Company），使用浸和擦的方法，被涂覆“得到的”Fluorel™ FC2261Q PVDF 共聚物和实施例 6 中的纯化的聚氟共聚物。涂层支架使用环氧乙烷和标准方法灭菌。涂层支架和裸露的金属支架（对照组）被植入猪的冠状动脉中，他们被保持在这里 28 天。

对猪的血管造影术在被植入和在 28 天后被实施。血管造影术表明对照的未涂层的支架显示出大约 21% 的再狭窄。“得到的”聚氟共聚物显示出大约 26% 的再狭窄（与对照组相等），并且洗涤的共聚物显示出大约 12.5% 的再狭窄。

相对于裸露的金属对照组，未纯化的共聚物和纯化的共聚物，组织学结果显示在新内膜面积在 28 天分别是  $2.89 \pm 0.2$ 、 $3.57 \pm 0.4$  和  $2.75 \pm 0.3$ 。

通过进入外围组织在雷帕霉素起作用后，较好的是它仅仅附着在支架的表面使它与一个组织接触。典型地，只有支架的外表面接触该组织。相应地，在一个示范的实施方式中，仅仅在支架的外表面被涂覆雷帕霉素。

在正常状态下，该循环系统必须能自我封闭，否则连续的失血将会威胁到生命。典型地，几乎最多的灾难性失血是通过熟知的止血方法被迅速停止。止血通过递增的步骤产生。高流速时，止血作用是包括血小板聚集和纤维蛋白生成在内的事件的联合作用。血小板聚集由于细胞栓塞的形成导致血流减少同时

生物化学步骤的串联导致纤维蛋白凝块的形成。

纤维蛋白凝块，如上面所描述，由损伤而形成。在血液凝固的地方有确定的环境或在特别区域凝固可能引起健康风险。例如，在经皮穿刺冠状动脉成形术中，动脉壁的上皮细胞被典型地损伤，因此暴露内皮下的细胞。血小板附着在这些显露的细胞。聚集的血小板和损伤组织开始进一步的生化过程结果是血液凝固。血小板和纤维蛋白血块可能预防血液的正常流量至临界区域。相应地，在不同的医疗过程中需要控制血液凝固。不允许血液凝固的化合物被叫做抗凝血剂。本质上，抗凝血剂是凝血酶形成或功能的抑制剂。这些化合物包括药品，例如肝素和水蛭素。如这里所使用，肝素包括所有直接的或间接的凝血酶或凝血因子 Xa 的抑制剂。

除了是有效的抗凝血剂外，肝素也显示出能抑制体内平滑肌细胞的生长。这样，肝素可能与雷帕霉素组合被有效地用于治疗血管疾病。本质上，肝素除了作为抗凝血剂，雷帕霉素和肝素的组合通过两种不同的机制可能抑制平滑肌细胞的生长。

因为它的多功能的化学作用，肝素以多种方法可能被固定或附着在支架上。例如，肝素可以通过各种方法被固定在多种表面，包括 photolink 方法，在 U.S. 专利 Nos.3,959,078 和 4,722,906，Guire 等和 U.S.专利 Nos, 5,229,172; 5,308,641; 5,350,800 和 5,415,938，Cahalan 等中被阐述。肝素化表面通过从聚合物基质中控制释放已经被完成，例如，硅酮橡胶，在 U.S.专利 Nos, 5,837,313; 6,099,562 和 6,120,536，Ding 等中被阐述。

不像雷帕霉素，肝素作用于血液中的循环蛋白质，并且肝素仅需要与血液接触就有效。相应地，如果用于和医疗装置的结合，例如这架，它将优选被置于能与血液取得接触的一面。例如，如果肝素被通过支架给药，它必须仅仅被放置在支架的内表面才有效。

在本发明的一个示范的实施方式中，支架可能与雷帕霉素和肝素联合用于治疗血管疾病。在这个示范的实施方式中，肝素被固定在支架的内表面以便它能与血液接触，并且雷帕霉素被固定在支架的外表面以便它能与外围组织接触。图 7 说明了在图 1 中说明的支架 100 的环 102 的横截面。如图解，环 102 在它的内表面 110 被涂覆了肝素 108 并且在它的外表面 114 被涂覆了雷帕霉素 112。

在一个交替的示范的实施方式中，支架可包含固定在它内表面的肝素层，

固定在外表面的雷帕霉素和肝素。利用当前的涂覆技术，肝素逐渐与表面形成更坚固的结合，然后在它固定后对雷帕霉素操作。相应地，可能首先固定雷帕霉素在支架的外面然后将肝素层固定在雷帕霉素层上。在这个实施方式中，雷帕霉素可能更安全地附着在支架上，但是仍然有效地从他的聚合物基质中洗脱，透过肝素并且进入周围组织，附图 8 说明在附图 1 中说明的支架 100 的环 102 的横截面。如图解，环 102 在它的内面 110 被涂覆了肝素 108 并且在它的外面 114 被涂覆了雷帕霉素 112 和肝素 108。

这里有很多可能的方法去固定，例如，截留或用可侵蚀的连接共价键，肝素层与雷帕霉素层。例如，肝素层可能被引入聚合物基质的上涂层。在另一个实施方式中，不同形式的肝素可能被直接固定在聚合物基质的上涂层，例如，如附图 9 所说明的。如图所示，疏水肝素层 116 可能被固定在雷帕霉素层 112 的上涂层 118 上面。肝素的疏水形式被利用因为雷帕霉素和肝素涂层表示不相容涂层应用技术。雷帕霉素是以有机溶剂为基础的涂层和肝素，它的本质形式，是以水为基础的涂层。

如上面的说明，雷帕霉素涂层可能被应用在支架上，通过浸泡、喷雾或旋转涂膜法，和 / 或这些方法的联合。不同的聚合物可能被应用。例如，如上面所描述，聚（乙烯-共聚-醋酸乙烯酯）和聚甲基丙烯酸丁酯掺合物可能被应用。其他聚合物也可被应用，但是不限于，例如，聚偏乙烯氟-共聚-六氟丙烯和聚异丁烯酸乙基丁酯-共聚-异丁烯酸己酯。也如上面所描述的，屏障层或上涂层可能被应用于调整雷帕霉素从聚合物基质中的溶出度。在上面所述的示范的实施方式中，肝素的薄层被应用在聚合基质的表面。因为这些聚合物系统是疏水的并且与亲水的肝素不相溶，合适的表面修饰可能是必需的。

将肝素应用在聚合基质的表面可以有很多方法，并且可利用各种生物相容性材料来完成。例如，在一个实施方式中，在水或乙醇溶液中，聚乙烯亚胺可能被应用在支架上，小心不要使雷帕霉素降解（例如， $\text{pH} < 7$ ，低温），然后在水或乙醇溶液中应用肝素钠。随着表面修饰的扩展，共价的肝素利用酰胺一型化学作用（利用二酰亚胺碳活性剂，例如，EDC）或还原氨基化化学作用（利用 CBAS-肝素和氰基硼氢化钠耦合）可能连接在聚乙烯亚胺上。在另一个示范的实施方式中，肝素可能被 photolinked 在表面上，如果它被合适地与等份图像启动因子嫁接。紧接着在共价的支架表面应用改良的肝素成分，曝光引起交联

和肝素固定在涂层表面。然而在另一个示范的实施方式中，肝素可能与疏水的季铵盐复合，表现为分子溶解在有机溶剂中（例如，苯甲烃铵肝素盐 (benzalkonium heparinate)，三 - 十二烷基甲基铵肝素盐 (tridodecylmethylammonium heparinate)）。这样的肝素组分可与疏水的雷帕霉素涂层配伍，并且可直接应用于涂层表面，或雷帕霉素 / 疏水聚合物组分中。

重要的应注意的是支架，如上面所描述的，可以由许多材料形成，包括各种金属、聚合材料和陶瓷材料。相应地，各种技术可以被应用于固定各种药物、活性剂、它们的组合。特殊地，除了上面描述的聚合矩阵生物多聚物可以被应用。生物多聚物通常被分类为天然高分子，但是上面描述的聚合物可能被描述为合成聚合物。示范的生物多聚物，可以被利用的包括，琼脂糖、藻酸盐、明胶、胶原和弹力蛋白。另外，药物、活性剂或化合物可以被用于与其他经皮给药的医疗装置结合，例如移植物和丰富的气囊。

除了应用抗增殖剂和抗凝血剂外，消炎药也可以被用在这里的组合中。这样的组合的一个例子是加入消炎药皮质类固醇例如地塞米松和抗增殖剂，例如雷帕霉素、克拉屈滨、长春新碱、紫杉醇，或氧化亚氮供体，和抗凝固剂，例如肝素。这样的联合治疗可能会导致更好的疗效，也就是，更少的增殖和更少的炎症，对增殖的刺激，相比单用任何一个活性剂的情况。包括抗增殖，抗凝血，和消炎药的支架递送到受损伤的血管将提供限制局部平滑肌细胞生长的程度，减少增殖引发的刺激的附加治疗益处，也就是，发炎和减少凝固效应，以增强支架引起的再狭窄—限制作用。

在本发明的另一个实施方式中，生长因子抑制剂或细胞因子信号转导抑制剂，例如 ras 抑制剂，R115777，或 P38 激酶抑制剂，RWJ67657，或酪氨酸激酶抑制剂，例如酪氨酸磷酸化抑制剂，可以与抗增殖剂例如紫杉醇，长春新碱或雷帕霉素结合，因此平滑肌细胞的增殖通过不同的机制被抑制。二者择一地，抗增殖剂例如紫杉醇、长春新碱或雷帕霉素可能与细胞外基质合成抑制剂例如卤夫酮结合。在上面的例子中，通过不同机制作用的活性剂可能对减少平滑肌细胞增殖和血管异常增生产生协同作用。本发明也预期覆盖其他两个或更多这样的药物制品。如上所述，这样的药物、活性剂或化合物将被系统给药，由药物递送导管局部递送，或按配方从支架的表面给药，或作为全身和局部治疗联合给药。

除了抗增殖剂、抗炎药和抗凝固剂，其他的药物、活性剂或化合物可以被用于与医疗设备的结合。例如，免疫抑制剂可以被单独使用或与这些其他药物、活性剂或化合物联合使用。同样基因疗法传送机制例如改良病毒载体中的基因（核苷酸，包括重组 DNA）和非一病毒基因载体例如质粒也可以通过医疗装置被局部地引入。另外，本发明可以与细胞为基础的治疗被应用。

除了上面描述的所有的药物、活性剂、化合物和改良基因，通常在治疗上或生物学上无活性的化学物质也可以与本发明结合使用。这些化学物质，通常涉及前体一药物，是在经过一种或多种机制被引入活体后变成生物学上有效的物质。这些机制包括加入生物体提供的化合物，或生物体提供的另一种物质导致的化合物从物质中的分裂。典型地，前体一药物更易被生物体吸收。另外，前体一药物也可以提供一些附加的时间释放量度。

如上面所述，雷帕霉素可以被单独使用或与一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物联合使用为了预防血管损伤后的再狭窄。

组蛋白是细胞染色质的一部分，它能帮助 DNA 的包装和基因的转录。一些组蛋白存在，每个表达净余的正电荷能够与阴离子 DNA 相互影响。这些组蛋白形成在受损 DNA 周围的核小体亚单位。通过乙酰转移酶和脱乙酰基酶的乙酰化 / 脱乙酰作用和其他转录后修饰的组蛋白化学修饰，帮助调整组蛋白的形状，然后调整对转录酶的 DNA 易接受性。在休止细胞中，基因转录是，至少部分，通过结合 DNA 的组蛋白乙酰化作用（转录 ON）和脱乙酰作用（转录 OFF）的平衡被调整。因此，影响乙酰化作用和脱乙酰化作用之间的平衡能最终地影响基因转录，并且然后，影响细胞增殖，因为增殖方法显著程度地依赖基因转录。组蛋白脱乙酰基酶是两种基因种类，RPd3-样蛋白质和 Hda1-样蛋白质。

可以被使用的其他药物、活性剂和或化合物包括其他组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，它包含曲古抑菌素 A（trichostatin A），它的类似物和衍生物与类似物质。这些物质包括短链脂肪酸，例如丁酸盐，丁酸苯酯和丙戊酸盐，氧肟酸，例如曲古抑菌素 SAHA 和它的衍生物，oxamflatin, ABHA, scriptaid, 吡咯沙敏和丙烯酰胺, 环氧酮-含环状四肽，例如曲皮地而， HC-毒素， chlamydocin, diheteropeptin, WF-3161 和 Cyl-1 和 Cyl-2, 非-环氧酮-含环状四肽，例如，FR901228 和 apicidin, 苯酰胺类，例如 MS-275 (MS-27-275), CI-994 和其他苯甲酰胺类似物，和各种混杂的结构，例如 depudecin 和有机硫化物。

曲古抑菌素 A 是一种脱乙酰基酶抑制剂,它主要地阻止细胞分裂周期 G1 和 G2 相中的肿瘤细胞增殖。细胞分裂周期的 G1 和 G2 相是以基因转录为特征的相。该曲古抑菌素 A 的抗增殖活性和细胞分裂周期停滞点,表现主要在肿瘤细胞系中用抗增殖剂 IC<sub>50</sub>'s 在低 nM 范围的特性 (Woo 等 *J. Med Chem*, 45: 2877-2885, 2002)。另外,曲古抑菌素 A 已经显示出有抗一血管形成活性 (Deroanne 等, *Oncogene* 21(3): 427-436, 2002)。

在体外细胞培养研究中,曲古抑菌素 A 已经显示出完全地抑制人类冠状动脉平滑肌细胞增殖,并且抗增殖 IC<sub>50</sub> 大约是 6nM。附图 51 是在细胞培养研究中通过曲古抑菌素 A 抑制冠状动脉平滑肌细胞的图片。因此可能曲古抑菌素 A 局部给药,可以实质上抑制血管损伤后的新内膜的形成。

雷帕霉素,如上所述,是通过链霉菌属 *hygroscopicus* 如美国专利 No. 3,929,992. 描述制备成的大环三烯抗菌素。已经发现雷帕霉素体内抑制血管平滑肌细胞的增殖。相应地,雷帕霉素可能被用于治疗哺乳动物中的内膜平滑肌细胞的超常增生、再狭窄和血管闭塞,尤其是下面任一生物学或机械介导的血管损伤后,或在使哺乳动物遭受例如血管损伤痛苦的情况下。雷帕霉素功能是抑制平滑肌细胞增殖并且不干扰血管壁的再内皮化。

雷帕霉素通过许多机制抑制平滑肌细胞的增殖。另外,雷帕霉素减少血管损伤引起的其他反应,例如,炎症。雷帕霉素的作用和各种功能的机制在下面被详细描述。本申请中自始至终使用的雷帕霉素包括雷帕霉素、雷帕霉素类似物、衍生物和同源物,它们结合 FKBP12 并且与雷帕霉素具有相同的药理学性质,如下面的详细描述。

雷帕霉素通过对抗对血管成形术过程中释放的有丝分裂信号响应的平滑肌增殖,减少血管超常增生。在细胞分裂周期的晚期的 G1 期抑制生长因子和细胞因子介导的平滑肌增殖被认为是雷帕霉素作用的主要机制。然而,已经知道当全身给药时雷帕霉素也能预防 T-细胞增殖和分化。这是它免疫抑制活性和预防移植排斥能力的基础。

响应雷帕霉素活动的分子活动,已知的抗增殖,它减少新内膜超常增生的强度和持续时间,仍然被说明。然而,已知雷帕霉素进入细胞并且结合高亲和力的叫作 FKBP12 的细胞溶质的蛋白质。雷帕霉素和 FKBP12 的组合依次结合并且抑制被叫作“雷帕霉素的哺乳动物靶子”或 TOR 的磷酸肌醇(PI)-3 激酶。TOR

是在联合促有丝分裂因子和平滑肌中的细胞因子和 T 淋巴细胞调节下游区信号活动中起主要作用的蛋白激酶。这些活动包括 p27 的磷酸化, p70 s6 激酶的磷酸化, 和 4BP-1 的磷酸化, 是蛋白质转录的重要调节器。

公认地, 雷帕霉素能通过抑制新内膜的超常增生来减少再狭窄。然而, 有证据表明雷帕霉素也可能抑制造成再狭窄的其他主要成因, 换句话说, 消极重塑。重塑是一种机制没有被清楚知晓的过程, 但是它导致外弹性膜的皱缩和一段时间的内腔面积的减少, 通常在人体中是大约 3 至 6 个月。

消极或收缩的血管重塑可能被血管造影定量为直径狭窄的百分数, 在没有支架阻隔该过程的损伤部位。如果后续损伤的内腔-变小被停止, 可以推断出消极重塑已经被抑制。另一个确定重塑程度的方法, 包括利用血管内超声 (IVUS) 测量内-损伤的外弹性膜的面积。血管内超声是一种可以反映外弹性膜和血管内腔的技术。从程序后的时间点至 4 个月和之后的 12 个月, 邻近和远离支架的外弹性膜中的变化是重塑变化的反映。

雷帕霉素产生并且影响重塑的证据, 是来自于表现出低程度的内损伤及内一支架再狭窄的使用雷帕霉素涂层支架的人的移植物的研究。内-损伤参数通常在支架的两端大约 5 毫米被测量, 换言之, 近端和远端。因为支架在这些区域不控制重塑, 但是仍然受气囊扩张影响, 可以推断出雷帕霉素正在防止血管重塑。

下面表 1 中的数据表明内-损伤百分数直径狭窄, 在雷帕霉素治疗的组中持续很低, 甚至在 12 个月。相应地, 这些结果支持了雷帕霉素减少重塑的假说。

血管造影内-损伤百分数直径 (% , 平均数±SD 并且“n=”), 在接受雷帕霉素一涂层支架的病人中

| 涂层组 | 安置后           | 随后的 4—6 月     | 随后的 12 月       |
|-----|---------------|---------------|----------------|
| 巴西  | 10.6±5.7 (30) | 13.6±8.6 (30) | 22.3 ±7.2 (15) |
| 荷兰  | 14.7±8.8      | 22.4± 6.4     | -              |

表 1.0

支持用雷帕霉素减少消极重塑的附加证据, 来自血管内超声数据, 如下面

表 2 所举例说明它是从病人临床第一手资料中得出。

接受雷帕霉素—涂层支架的病人中的配对的 IVUS 数据

| IVUS 参数  | 安置后 (n=)         | 4—月              | 12—月             |
|----------|------------------|------------------|------------------|
|          |                  | 随后的 (n=)         | 随后的 (n=)         |
| 平均近端血管面积 | 16.53 ±3.53 (27) | 16.31 ±4.36 (28) | 13.96±2.26 (13)  |
| 平均远端血管面积 | 13.12±3.68 (26)  | 13.53±4.17 (26)  | 12.49 ±3.25 (14) |

表 2.0

该数据说明在近端或远端的血管面积的损失被最小化，这表明消极重塑的抑制在用雷帕霉素—涂层支架的血管中已经发生。

除了支架本身，血管重塑的问题没有得到有效的解决。相应地，雷帕霉素可以代表一种控制血管重塑现象的生物学方法。

可以假定雷帕霉素表现为从多种途径减少消极重塑。通过对响应损伤的血管壁内的纤维细胞增殖的特殊阻滞，雷帕霉素可以减少血管瘢痕组织的生成。雷帕霉素也可以影响有关胶原质生成或新陈代谢中的关键蛋白质的翻译。

用于上下文中的雷帕霉素包括雷帕霉素和所有的类似物、衍生物和同源物，他们结合 FKBP12 并且与雷帕霉素具有相同的药理学性质。

在一个优选的实施方式中，雷帕霉素被一种局部递送装置递送，在气囊血管成形术后以控制动脉区域的消极重塑，作为一种减少或预防再狭窄的方法。虽然任何的递送装置可以被使用，但优选的递送装置包含一个包括洗脱或释放雷帕霉素的涂层或轴的支架。这样装置的递送系统可以包含一个局部浸入导管，它以医生可以控制的速度递送雷帕霉素。在其他的实施方式中，必需的注射被利用。

雷帕霉素也可以用口服给药形式或长期注射贮存形式被全身递送，在从大约 7 至 45 天的期间内释放雷帕霉素以达到足够抑制消极重塑的血管组织浓度。当在可以选择的用或不用支架的血管成形术的前几天给药，这样的治疗将用于减少或预防再狭窄。

在猪和兔子模型中产生的数据表明雷帕霉素从不腐蚀的聚合支架涂层中以

剂量范围(35-430 ug/15-18mm 冠状支架)释放入血管壁,如下面表3说明的,在新内膜的超常增生中产生50%至55%的减少高峰。这种减少,在大约28至30天最显著,如下面表4说明的在猪模型中在90至180天范围是典型不持续的。

### 用雷帕霉素一涂层支架的动物试验

值是平均值±平均值的标准误差

| 研究    | 持续时间 | 支架 <sup>1</sup> | 雷帕霉素      | N  | 新内膜面积<br>(mm <sup>2</sup> ) | %变化  |      |
|-------|------|-----------------|-----------|----|-----------------------------|------|------|
|       |      |                 |           |    |                             | 聚合物  | 金属   |
| 猪     |      |                 |           |    |                             |      |      |
| 98009 | 14 天 | 金属              |           | 8  | 2.04±0.17                   |      |      |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
|       |      | 1X+ 雷帕霉素        | 153μg     | 8  | 1.66±0.17*                  | -42% | -19% |
|       |      | 1X+TC300+雷帕霉素   | 155μg     | 8  | 1.51±0.19*                  | -47% | -26% |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
| 99005 | 28 天 | 金属              |           | 10 | 2.29±0.21                   |      |      |
|       |      |                 |           | 9  | 3.91±0.60**                 |      |      |
|       |      | 1X+TC30+ 雷帕霉素   | 130μg     | 8  | 2.81±0.34                   |      | +23% |
|       |      | 1X+TC100+雷帕霉素   | 120μg     | 9  | 2.62±0.21                   |      | +14% |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
| 99006 | 28 天 | 金属              |           | 12 | 4.57±0.46                   |      |      |
|       |      | EVA/BMA 3X      |           | 12 | 5.02±0.62                   |      | +10% |
|       |      | 1X+雷帕霉素         | 125μg     | 11 | 2.84±0.31***                | -43% | -38% |
|       |      | 3X+雷帕霉素         | 430μg     | 12 | 3.06±0.17***                | -39% | -33% |
|       |      | 3X+雷帕霉素         | 157μg     | 12 | 2.77±0.41***                | -45% | -39% |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
| 99011 | 28 天 | 金属              |           | 11 | 3.09±0.27                   |      |      |
|       |      |                 |           | 11 | 4.52±0.37                   |      |      |
|       |      | 1X+雷帕霉素         | 189μg     | 14 | 3.05±0.35                   |      | -1%  |
|       |      | 3X+雷帕霉素/dex     | 182/363μg | 14 | 2.72±0.71                   |      | -12% |
|       |      |                 |           |    |                             |      |      |
| 99021 | 60 天 | 金属              |           | 12 | 2.14±0.25                   |      |      |

|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
|-------|------|---------------------|-----------------|----|---------------------|------|-------|
|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
|       |      | 1X+雷帕霉素             | 181 $\mu$ g     | 12 | 2.95 $\pm$ 0.38     |      | +38%  |
|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
| 99034 | 28 天 | 金属                  |                 | 8  | 5.24 $\pm$ 0.58     |      |       |
|       |      | 1X+ 雷帕霉素            | 186 $\mu$ g     | 8  | 2.47 $\pm$ 0.33**   |      | -53%  |
|       |      | 3X+雷帕霉素 /<br>dex    | 185/369 $\mu$ g | 6  | 2.42 $\pm$ 0.64**   |      | -54%  |
|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
| 20001 | 28 天 | 金属                  |                 | 6  | 1.81 $\pm$ 0.09     |      |       |
|       |      | 1X+雷帕霉素             | 172 $\mu$ g     | 5  | 1.66 $\pm$ 0.44     |      | -8%   |
|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
| 20007 |      |                     |                 |    |                     |      |       |
|       | 30 天 | 金属                  |                 | 9  | 2.94 $\pm$ 0.43     |      |       |
|       |      | 1XTC+ 雷帕霉素          | 155 $\mu$ g     | 10 | 1.40 $\pm$ 0.11*    |      | -52%* |
|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
| 兔     |      |                     |                 |    |                     |      |       |
| 99019 | 28 天 | 金属                  |                 | 8  | 1.20 $\pm$ 0.07     |      |       |
|       |      | EVA/BMA 1X          |                 | 10 | 1.26 $\pm$ 0.16     |      | +5%   |
|       |      | 1X+ 雷帕霉素            | 64 $\mu$ g      | 9  | 0.92 $\pm$ 0.14     | -27% | -23%  |
|       |      | 1X+雷帕霉素             | 196 $\mu$ g     | 10 | 0.66 $\pm$ 0.12* ** | -48% | -45%  |
|       |      |                     |                 |    |                     |      |       |
| 99020 | 28 天 | 金属                  |                 | 12 | 1.18 $\pm$ 0.10     |      |       |
|       |      | EVA/BMA 1X+雷<br>帕霉素 | 197 $\mu$ g     | 8  | 0.81 $\pm$ 0.16     |      | -32%  |

<sup>1</sup> 支架命名法: EVA/BMA 1X, 2X,和 3X 表示大约 500 $\mu$ g, 1000 $\mu$ g, 和 1500 $\mu$ g 的总质量 (聚合物+药物), 分别地。 TC,30 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 或 300 $\mu$ g 的无药物 BMA 的上涂层; 二相性的; 2 $\times$ 1 $\times$ EVA/BMA 中的被 100 $\mu$ g 无药物 BMA 层分隔的雷帕霉素层。在支架植入前起始剂量 0.5mg/kg/d $\times$ 3 天之前,  
<sup>2</sup>0.25mg/kg/d $\times$ 14 天。

\* $p < 0.05$  来自 EVA/BMA 对照 。\*\* $p < 0.05$  来自金属;

#炎症评分: (0 = 本质上没有内膜被牵涉; 1= $<25\%$  内膜被牵涉; 2= $\geq 25\%$  内膜被牵涉; 3= $>50\%$ 内膜被牵涉)。

表 3.0  
用雷帕霉素—涂层支架 180 天猪的试验  
值是平均值 $\pm$ 平均值的标准误差

| 研究               | 持续时间  | 支架 <sup>1</sup> | 雷帕霉素  | N  | 新内膜面积 (mm <sup>2</sup> ) | %变化 |       | 炎症评分#     |
|------------------|-------|-----------------|-------|----|--------------------------|-----|-------|-----------|
|                  |       |                 |       |    |                          |     |       |           |
|                  |       |                 |       |    |                          | 聚合物 | 金属    |           |
| 20007            | 3 天   | 金属              |       | 10 | 0.38 ±0.06               |     |       | 1.05±0.06 |
| (ETP-2-002233-P) |       | IXTC+ 雷帕霉素      | 155µg | 10 | 0.29 ±0.03               |     | -24%  | 1.08±0.04 |
|                  |       |                 |       |    |                          |     |       |           |
|                  | 30 天  | 金属              |       | 9  | 2.94±0.43                |     |       | 0.11±0.08 |
|                  |       | IXTC+雷帕霉素       | 155µg | 10 | 1.40±0.11*               |     | -52%* | 0.25±0.10 |
|                  |       |                 |       |    |                          |     |       |           |
|                  | 90 天  | 金属              |       | 10 | 3.45 ±0.34               |     |       | 0.20±0.08 |
|                  |       | IXTC+雷帕霉素       | 155µg | 10 | 3.03 ±0.29               |     | -12%  | 0.80±0.23 |
|                  |       | IX+雷帕霉素         | 171µg | 10 | 2.86±0.35                |     | -17%  | 0.60±0.23 |
|                  |       |                 |       |    |                          |     |       |           |
|                  | 180 天 | 金属              |       | 10 | 3.65 ±0.39               |     |       | 0.65±0.21 |
|                  |       | IXTC+雷帕霉素       | 155µg | 10 | 3.34 ±0.31               |     | -8%   | 1.50±0.34 |
|                  |       | IX+雷帕霉素         | 171µg | 10 | 3.87±0.28                |     | +6%   | 1.68±0.37 |

表 4.0  
雷帕霉素从不腐蚀的聚合支架涂层中释放入人的血管壁，就减少支架中新

内膜超常增生的强度和持续时间而论，提供了一个不错的结果，如上面描述的动物血管壁。

人被植入包含雷帕霉素的雷帕霉素涂层支架，与研究的动物模型使用相同的聚合基质和相同的剂量范围，如上面所述，根据在新内膜中强度和持续时间的减少，新内膜的超常增生比动物模型观察到的结果显示出更进一步的减少。根据雷帕霉素的人的临床反映，使用血管造影和血管内超声的测量方法都显示出支架中新内膜的超常增生基本上完全消失。这些结果如下面表 5 所说明的，能够持续至少一年。

用雷帕霉素涂层支架治疗的患者 (N=45 个患者)

| 效果措施             | 西罗莫司 FIM<br>(N=45 个患者, 45 例损伤) | 95%可信区间         |
|------------------|--------------------------------|-----------------|
| 操作过程 (QCA)       | 100.0% (45/45)                 | [92.1%, 100.0%] |
| 4一月支架内的直径狭窄 (%)  |                                |                 |
| 平均值±SD (N)       | 4.8%±6.1%(30)                  | [2.6%, 7.0%]    |
| 范围 (最小, 最大)      | (-8.2%, 14.9%)                 |                 |
| 6一月支架内的直径狭窄 (%)  |                                |                 |
| 平均值±SD (N)       | 8.9%±7.6%(13)                  | [4.8%, 13.0%]   |
| 范围 (最小, 最大)      | (-2.9%, 20.4%)                 |                 |
| 12一月支架内的直径狭窄 (%) |                                |                 |
| 平均数±SD (N)       | 8.9%±6.1%(15)                  | [5.8%, 12.0%]   |
| 范围 (最小, 最大)      | (-3.0%, 22.0%)                 |                 |
| 4一月支架内的末期丧失(mm)) |                                |                 |
| 平均值±SD (N)       | 0.00±0.29 (30)                 | [-0.10, 0.10]   |
| 范围 (最小, 最大)      | (-0.51,0.45)                   |                 |
| 6一月支架内的末期丧失(mm)) |                                |                 |
| 平均值±SD (N)       | 0.25±0.27(13)                  | [0.10, 0.39]    |

|                     |                  |                 |
|---------------------|------------------|-----------------|
| 范围（最小，最大）           | (-0.51, 0.91)    |                 |
| 12一月支架内的末期丧失(mm)    |                  |                 |
| 平均值±SD (N)          | 0.11±0.36(15)    | [-0.08, 0.29]   |
| 范围（最小，最大）           | (-0.51, 0.82)    |                 |
| 4一月梗阻容积（%）IVUS      |                  |                 |
| 平均值±SD (N)          | 10.48%±2.78%(28) | [9.45%, 11.51%] |
| 范围（最小，最大）           | (4.60%, 16.35%)  |                 |
| 6一月梗阻容积（%）IVUS      |                  |                 |
| 平均值±SD (N)          | 7.22%±4.60%(13)  | [4.72%, 9.72%]  |
| 范围（最小，最大）           | (3.82%, 19.88%)  |                 |
| 12一月梗阻容积（%）IVUS     |                  |                 |
| 平均值±SD (N)          | 2.11%±5.28%(15)  | [0.00%, 4.78%]  |
| 范围（最小，最大）           | (0.00%, 19.89%)  |                 |
| 6一月血管形成术的目标损伤（TLR）  | 0.0% (0/30)      | [0.0%, 9.5%]    |
| 12一月血管形成术的目标损伤（TLR） | 0.0% (0/15)      | [0.0%, 18.1%]   |

QCA=定量的冠中动脉造影术

SD=标准差

IVUS=血管内超声

表 5.0

当从支架中被递送出可以产生持续至少一年的极大减少支架中的新内膜超常增生的作用，雷帕霉素对人类产生了意外的益处。这个在人类中产生益处的强度和持续时间不能从动物模型中预测。在上下文中使用的雷帕霉素包括雷帕霉素和所有类似物、衍生物和同源物，他们结合 FKBP12 并且与雷帕霉素有相同的药理学性质。

这些结果可以归功于很多因素。例如，对于人血管病变的病理生理学与动物模型的血管成形术的病理生理学相比，雷帕霉素在人体中的较大作用归功于作用机制的高灵敏性。另外，控制药物释放的应用于支架和聚合物涂层的联合剂量在药物功效中是很重要的。

如上面说明，雷帕霉素通过对抗平滑肌增殖来减少血管超常增生，该增殖是在血管成形术损伤过程中对释放的有丝分裂信号的响应。同样，已知当全身给药时雷帕霉素也预防 T-细胞增殖和分化。也已经确定当从支架小剂量持续（大约 2 至六个星期）给药时，雷帕霉素在血管壁中产生局部炎症作用。局部抗炎益处是深刻并且意外的。与平滑肌抗增殖作用结合，这个双重作用方式可能产生特殊的功效。

相应地，雷帕霉素从局部装置平台中被递送，通过与抗炎和平滑肌抗增殖作用联合减少新内膜的超常增生。上下文中使用的雷帕霉素表示雷帕霉素和所有类似物、衍生物和同源物，他们结合 FKBP12 并且与雷帕霉素有相同的药理学性质。局部装置平台包括支架涂层、支架轴、移植物和局部药物注射管或多孔气囊或为了在原位或局部递送药物、活性剂或化合物的任意合适的其他方法。

雷帕霉素从支架给药与地塞米松从支架给药相比，在试验数据中，表 6 所说明的，雷帕霉素的抗炎作用是明显的。地塞米松，一种有效的甾体抗炎剂，被用作参照标准。虽然得塞米松能减少炎症得分，但是雷帕霉素比地塞米松更加地有效减少炎症得分。另外，雷帕霉素显著地减少新内膜的超常增生，与地塞米松不同。

| 雷帕霉素组 Rap       | N= | 新内膜面积 (mm <sup>2</sup> ) | % 面积狭窄   | 炎症得分         |
|-----------------|----|--------------------------|----------|--------------|
| 无涂层             | 8  | 5.24 ± 1.65              | 54 ± 19  | 0.97 ± 1.00  |
| 地塞米松(Dex)       | 8  | 4.31 ± 3.02              | 45 ± 31  | 0.39 ± 0.24  |
| 雷帕霉素(Rap) (Rap) | 7  | 2.47 ± 0.94*             | 26 ± 10* | 0.13 ± 0.19* |
| Rap + Dex       | 6  | 2.42 ± 1.58*             | 26 ± 18* | 0.17 ± 0.30* |

\* = 显著性水平 P < 0.05

表 6.0

当从支架中递送，雷帕霉素被发现能减少血管组织中的细胞因子水平。附图 1 中的数据说明雷帕霉素在减少血管壁中的单核细胞趋化蛋白(MCP-1)水平方面非常有效。MCP-1 是在血管损伤过程中产生的炎症趋化因子 / 趋化因子的典型例子。MCP-1 的减少表明雷帕霉素在减少促炎症反应介质表达和从支架中雷帕霉素被局部递送促进抗炎作用中的有益效果。公认地损伤继发的血管炎症

是新内膜超常增生发展的主要成因。

既然雷帕霉素可能表现出抑制血管中的局部炎症活动，相信这也能解释雷帕霉素在抑制新内膜中的意外优越性。

如上面所说明，雷帕霉素在许多水平上活动以产生这样预期得到的作用，如预防 T-细胞增殖，抑制消极重塑，减少炎症，和预防平滑肌细胞增殖。但是这些功能的确切机制还没有被完全知道，已经被确定的机制可能会越来越多。

雷帕霉素的研究表明通过阻断细胞分裂周期来预防平滑肌细胞增殖对减少新内膜超常增生是一种有效的方法。在晚期的内腔损失和新内膜斑块容积中引入注目的和持续的减少在接受从支架中给药的雷帕霉素的患者中被发现。本发明紧接着扩展雷帕霉素的机制，包括附加的抑制细胞分裂周期和减少新内膜超常增而但不产生毒性的方法。

细胞分裂周期是紧紧地受约束的生化级联反应活动，它能调整细胞复制的过程。当细胞被适当的生长因子激活，他们从细胞分裂周期的  $G_0$ （静止期）移动至  $G_1$  期。当与在细胞分裂周期随后活动的治疗相比，例如 S,  $G_2$  或 M 期，在  $G_1$  期中细胞分裂周期的选择性抑制，早于 DNA 复制（S 期），可能提供细胞保存和成活力的治疗好处同时保持抗增殖的功效。

相应地，人体血管中和其他血管中的内膜超常增生的防止可以通过使用细胞分裂周期抑制剂来完成，它选择性地作用在细胞分裂周期的  $G_1$  期。这些细胞分裂周期  $G_1$  期抑制剂可能是小分子、肽、蛋白质、寡核苷酸或 DNA 序列。更加特别地，这些药物或活性剂包括与经过  $G_1$  期的细胞分裂周期过程有关的周期素依赖性蛋白激酶(cdk's)抑制剂，尤其是  $cdk2$  和  $cdk4$ 。

选择性作用于细胞分裂周期  $G_1$  期的药物、活性剂或化合物的例子包括，小分子例如细胞周期蛋白激酶抑制剂（flavopiridol）和它的结构类似物，他们已经被发现通过对抗周期素依赖性蛋白激酶在  $G_1$  期后期抑制细胞分裂周期。能提升内原的叫作 P27 的激酶抑制蛋白<sup>kip</sup>，有时称做 P27<sup>kip1</sup> 的治疗剂被应用，它们选择性抑制周期素依赖性蛋白激酶。这包括小分子，肽和蛋白质，他们阻断 P27 降解或增强 P27 的细胞产物，包括能转染基因生产 P27 的基因运载体。能通过抑制蛋白激酶阻断细胞分裂周期的癌基因的抑活药和有关小分子可以被利用。蛋白激酶抑制剂，包括选择性抑制蛋白激酶来对抗平滑肌中的适应宽范围生长因子例如 PDGF 和 FGF 的信号传导的酪氨酸蛋白激酶抑制剂（tyrphostins）组，

也可以被利用。

上面描述的任何的药物、活性剂或化合物可能被全身递送，例如口服，静脉内给药，肌内注射，皮下，经鼻子或皮内，或局部递送，例如支架涂层，支架罩或局部给药导管。另外，上面讨论的药物或活性剂可以根据维护药物或活性剂与靶组织接触范围在3天至8周时间的目的，按配方制造成快速释放或缓慢释放。

如上面所说明，雷帕霉素和FKBP12的组合结合并且抑制被叫作雷帕霉素或TOR哺乳动物靶子的磷酸肌醇(PI)-3激酶。TOR催化活性的对抗物，作为有效的位置抑制剂或变构调节剂活动，换言之，能调整变构效应的间接抑制剂，将模仿雷帕霉素的作用，但是省略FKBP12的需要。TOR直接抑制剂潜在的优势包括更好的组织穿透力和更好的物理/化学稳定性。另外，其他潜在的优势包括更好的活动选择性和特异性，归功于对TOR多种亚型中一种的对抗物的特异性，它可能存在于不同的组织，和带来更好药效和/或安全性的下游效应的潜在的不同光谱。

抑制剂可能是小的有机分子（大约 $mw < 1000$ ），它可以是合成的或天然生成的产物。渥曼青霉素（Wortmanin）可能是一种抑制这种蛋白质作用的活性剂。它也可能是一种肽或寡核苷酸序列。该抑制剂可以通过全身给药（口服，静脉内，肌内，皮下，鼻子，或皮内）或局部给药（支架涂层，支架覆盖物，局部药物递送导管）。例如，该抑制剂可以从不腐蚀的聚合支架涂层中释放入人的血管壁中。另外，该抑制剂以维持雷帕霉素或其他药物、活性剂或化合物与靶组织接触从3天至8周时间段为目的，可以按配方制备成快速释放或缓慢释放。

如先前所说明，气囊血管成形术的冠状支架的植入在治疗急性血管闭合和可能减少再狭窄风险中非常有效。血管内超声研究（Mintz等，1996）表明冠状支架有效地预防血管缢痕并且绝大多数的晚期内腔损失由于血小板的生长，或归因于新内膜的超常增生。在冠状支架术后的晚期内腔损失比在常规气囊血管成形术后观察到的要高两倍。这样，因为支架预防至少部分的再狭窄过程，药物、活性剂或化合物预防炎症和增殖，或通过多种机制预防增殖的作用与支架结合可能提供对血管成形术后再狭窄最有效的治疗。

进一步，接受雷帕霉素洗脱血管装置，例如支架的胰岛素补充糖尿病患者，可能比正常或非胰岛素补充糖尿病的相似患者存在较高的再狭窄的患病率。相

应地，药品的联合可能是有益处的。

从支架中局部递送药物、活性剂或化合物有如下优点：就是，通过支架和药物、活性剂或化合物的支架作用预防血管退缩和重塑，和预防新内膜超常增生的复杂成分。药物、活性剂或化合物被局部给药至冠状动脉也可能有附加的治疗益处。例如，比全身用药达到更高的组织浓度，减少全身毒性，并且单独治疗和减少给药。药物治疗的附加益处可能是减少治疗组合的剂量，因此减少他们的毒性，同时依然完成减少再狭窄。

如雷帕霉素和曲古抑菌素 A 通过不同的分子机制作用影响细胞增殖，可能这样药物，当与医疗装置例如药物洗脱支架结合，通过独特的多重机制通过向下调节平滑肌和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖），可能加强各自的抗再狭窄活性。这种雷帕霉素增效剂的抗增殖活性通过曲古抑菌素 A 可能转变为在血管成形术过程和其他血管手术操作中血管损伤后的抗再狭窄效力的加强，和减少达到抗再狭窄作用需要的任意活性剂的用量。

曲古抑菌素 A 利用此处描述的任何技术和材料可能被附着在如此处描述的任何医疗用具上。例如，曲古抑菌素 A 可能被附着在支架上，使用或不用聚合物，或通过导管为基础的递药系统局部被递送。通过局部应用曲古抑菌素 A 由于实质地完成和有效地阻断人冠状动脉平滑肌细胞增殖可能实质地阻断新内膜形成。雷帕霉素和曲古抑菌素 A 的联合，也与它药理学分类中的其他活性剂组合，代表一种新的治疗组合，它可能比单用雷帕霉素更加有效地对抗再狭窄/新内膜增厚。另外，相比单一的雷帕霉素加曲古抑菌素 A 的叠加效应，组合的不同剂量可能导致附加的抑制新内膜生长的益处。雷帕霉素和曲古抑菌素 A 的联合可能对其他心血管疾病例如易受伤的动脉粥样硬化斑块是有效的。

然而，在另一个交替的示范实施方式中，雷帕霉素可能被与麦考酚酸联合应用。与雷帕霉素相似，麦考酚酸是一种抗菌素，抗炎和免疫抑制剂。雷帕霉素，如先前所说明，作用是通过阻止细胞分裂周期 G1 期的细胞，通过抑制雷帕霉素的哺乳动物目标减少淋巴细胞增殖。雷帕霉素在雷帕霉素哺乳动物目标的下游效应阻断后来的与蛋白质激酶有关的细胞分裂周期的活性。相反，麦考酚酸通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶，一种嘌呤生物合成中必需的酶，来抑制在细胞分裂周期 S 期中的免疫细胞增殖。除了他们的免疫抑制剂和抗炎作用，雷帕霉素和麦考酚酸各自是有效的人冠状动脉平滑肌细胞增殖的抑制剂。

因为雷帕霉素和麦考酚酸通过不同的分子机制作用影响细胞分裂周期中不同相的细胞增殖，可能这些活性剂，当与这里定义的药物洗脱支架或其他医疗装置结合，通过不同的机制通过向下调节平滑肌和免疫细胞增殖可能加强各自的抗-再狭窄活性。

附图 52 涉及，以图解的形式，已经说明，雷帕霉素和变化浓度的麦考酚酸在非同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性被 2% 胎牛血清刺激。多重曲线代表麦考酚酸的不同浓度从零至一千毫微摩尔浓度。如附图 52 所示，向雷帕霉素处理的细胞中加入麦考酚酸的结果是抗增殖雷帕霉素剂量响应曲线向左侧和向上移动，表明在冠状动脉平滑肌细胞中麦考酚酸增强雷帕霉素的抗增殖活性。在培养的冠状动脉平滑肌细胞中观察到的这种增效剂优选转变为血管损伤后的抗再狭窄效力的加强和减少达到渴望的抗再狭窄效果所需要的任一活性剂的用量。

附图 53 是在猪的药代动力学研究中，雷帕霉素从雷帕霉素、麦考酚酸和聚合物的组合中的体内释放动力学的示意图。在研究中，雷帕霉素和麦考酚酸被掺入 EVA/BMA 聚合物底层。底层的总重量是 600 微克，雷帕霉素和麦考酚酸二者，按重量，各包含 30% 的底层（180 微克的雷帕霉素、180 微克的麦考酚酸和 240 微克的 EVA/BMA）。曲线 5302 代表当没有使用上涂层时雷帕霉素从底层中的释放。曲线 5304 代表当 100 微克的 BMA 上涂层被使用时雷帕霉素从底层中的释放。曲线 5306 代表当 200 微克 BMA 上涂层被使用时雷帕霉素从底层中的释放。BMA 上涂层确实放慢了雷帕霉素从底层中的释放，它依次提供了一种高药物释放控制的机制。

附图 54 是在猪药代动力学研究中，麦考酚酸从雷帕霉素，麦考酚酸和聚合物的组合中的体内释放动力学的示意图。在研究中，雷帕霉素和麦考酚酸被掺入 EVA/BMA 聚合物底层。底层的总重量是 600 微克，雷帕霉素和麦考酚酸二者，按重量，各包含 30% 的底层（180 微克的雷帕霉素，180 微克的麦考酚酸和 240 微克的 EVA/BMA）。曲线 5402 代表当没有上涂层使用时麦考酚酸从底层中的释放。曲线 5404 代表当 100 微克的 BMA 上涂层被使用时麦考酚酸从底层中的释放。曲线 5406 代表当 200 微克 BMA 上涂层被使用时麦考酚酸从底层中的释放。与雷帕霉素药代动力学相似，BMA 上涂层确实放慢了麦考酚酸从底层中的释放，它依次提供了一种高药物释放控制的机制。然而，麦考酚酸比雷帕霉

素在更短的持续时间内更完全地洗脱。

附图 55 是雷帕霉素从雷帕霉素、麦考酚酸和聚合物的组合中的体外释放动力学的示意图。在研究中，雷帕霉素和麦考酚酸被掺入 EVA/BMA 聚合物底层。底层的总重量是 600 微克，雷帕霉素和麦考酚酸二者，按重量，各包含 30% 的底层（180 微克的雷帕霉素，180 微克的麦考酚酸和 240 微克的 EVA/BMA）。在体外试验中，每个涂层方案都进行两次。曲线 5502 代表当没有上涂层被使用时雷帕霉素从底层中的释放。曲线 5504 代表当 100 微克的 BMA 上涂层被使用时雷帕霉素从底层中的释放。曲线 5506 代表当 200 微克 BMA 上涂层被使用时雷帕霉素从底层中的释放。在体外试验中，BMA 上涂层确实放慢了雷帕霉素从底层中的释放；然而，释放速率比在体内试验中的快。

附图 56 是在猪的药代动力学研究中，雷帕霉素和麦考酚酸二者在体外释放动力学的示意图。在研究中，雷帕霉素和麦考酚酸被掺入有 PVDF 上涂层的 PVDF 聚合物底层中。底层的总重量是 600 微克，雷帕霉素和麦考酚酸二者相等，按重量，各包含三分之二的底层。上涂层是 200 微克。曲线 5602 代表麦考酚酸的释放速率，并且曲线 5604 代表雷帕霉素的释放速率。如从图中已经得知，雷帕霉素的释放速率低于麦考酚酸，这与用 EVA/BMA 底层和 BMA 上涂层时的结果一致。然而，EVA/BMA 底层和 BMA 上涂层放慢了释放速度，并且因此提供了一种比 PVDF 底层和 PVDF 上涂层对释放速率或释放速率的更大控制性。

在另一个可替代的示范实施方式中，雷帕霉素可以与克拉屈滨联合应用。克拉屈滨（2-氯脱氧腺苷或 2-CdA）是嘌呤核苷的 2-氯-2'-脱氧衍生物，白色结晶粉末。克拉屈滨通过腺苷脱氨酶抵抗降解，两种细胞内的腺嘌呤核苷酸调节酶中的一种，在很多细胞中被发现。另一种酶，5'-核酸磷酸酶，在不同的细胞类型中出现不同的数量（Carson 等, 1983）。通过胞内酶，它的一磷酸盐衍生物在初始磷酸化后，2-CdA 转换为 5'-三磷酸盐（2-CdATP），它的聚积水平可能比正常的 dATP 水平高 50 倍。这样，在细胞中例如粒细胞，它包含高比例（>0.04）的脱氧胞苷激酶比 5'-核酸磷酸酶，2-CdA 和它的后来的代谢产物在药理学浓度中将趋向蓄积（Carson 等, 1983）。核苷三磷酸的这样的高水平已知在快速分裂的细胞中能抑制核糖核苷酸还原酶，这样预防 DNA 合成所需的脱氧核苷酸的合成。

在静息细胞中, 2-CdATP 被掺入 DNA 中导致单链断裂。DNA 断裂导致聚(ADP-核糖)聚合酶被激活, 它依次导致 NAD, ATP 的耗尽和细胞新陈代谢的中断(Carson 等, 1986; Set 等, 1985)。进一步  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  依赖型核酸内切酶的激活, 导致被损伤的 DNA 分列成碎片而导致程序性细胞凋亡(编程性细胞死亡)。因此, 2-CdA 可能是静止细胞和分裂细胞两者的细胞毒素(Beutler, 1992)。克拉屈滨已经在其他类型的细胞中显示出在伴随再狭窄的炎症性过程中起重要作用的活性。另外地, 这里出现的数据证明了克拉屈滨也具有抑制平滑肌细胞增殖的能力, 对克拉屈滨来说以前是未知的活性(参见克拉屈滨实施例)。因此, 克拉屈滨可能具有治疗作用的唯一光谱, 包括已知的发生在动脉损伤处的白细胞蓄积和炎症的预防, 和由血管成形术和支架植入引起的平滑肌超常增生的预防。

#### 克拉屈滨实施例

为了评价克拉屈滨预防细胞增殖的能力, 人类平滑肌或上皮细胞(Clonetics, Walkersville, MD)以密度为 2000 细胞/ $\text{cm}^2$  (大约 3600 细胞 / 孔) 接种入 12-孔培养板中的每个孔中, 并且用每 1.5ml 包含 5% 胎牛血清 (FCS) 的菌种生长培养基培养。在 24 小时后, 菌种生长培养基被改变并且新的包含 10ng/ml 血小板衍生的生长因子 AB (PDGF AB; 生命技术) 的培养基, 和各种浓度的克拉屈滨 (0.001 -10,000 nM) 以 3 倍孔被加入。3 天后培养基被新鲜的包含克拉屈滨的培养基代替。第 6 天, 细胞被胰蛋白酶消化分离得到细胞悬液, 轻轻地离心使其成团, 并且然后用 Neubauer 血细胞计数器系统手工计数。细胞成活力通过锥虫蓝排除法被评估。

表 7 提供了各种试验浓度的克拉屈滨对人类平滑肌细胞和培养中的上皮细胞的抑制百分比。克拉屈滨在这个模式系统中对平滑肌和上皮细胞中的抑制作用呈浓度相关性降低。对平滑肌细胞和上皮细胞生长抑制的  $\text{IC}_{50}$  值(在抑制增殖直至达到载体一处理的细胞数量的 50% 需要的浓度) 分别是 23 毫微摩尔和 40 毫微摩尔。克拉屈滨因此作为上皮细胞抑制剂大约是平滑肌细胞抑制剂的两倍效力。两者的  $\text{IC}_{50}$  值都在报道的克拉屈滨对人单核细胞 (Carrera 等, J. Clin. Invest. 86:1480-1488, 1990) 和正常骨髓, 淋巴细胞和成淋巴细胞的细胞系 (Carson, D.A. 等, Blood 62:737-743, 1983) 的抑制浓度的范围内。因此, 在抑制白血病外周血细胞增殖和骨髓细胞的增殖的已知有效的克拉屈滨浓度在抑制增殖的

血管平滑肌和内皮细胞中也是有效的。克拉屈滨可能因此对抑制伴随支架植入的内膜平滑肌细胞增殖的治疗上是有效的。

表 7.用克拉屈滨抑制人类血管细胞增殖

克拉屈滨 (Nm)

|     | 对照  | 载体  | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1  | 10 | 100 | 1000 | 10,000 |
|-----|-----|-----|-------|------|-----|----|----|-----|------|--------|
| SMC | 100 | 108 | —     | 104  | 86  | 85 | 54 | 58  | 12   | 4      |
| EC  | 100 | 100 | 100   | 90   | 79  | 75 | 59 | 57  | 35   | 10     |

值代表在细胞数量中 PDGF—刺激增长的%。每个%是三份测定的平均值。  
SMC，平滑肌细胞；EC，上皮细胞。

克拉屈滨或 2- 氯脱氧腺苷是嘌呤抗代谢药物前体，它经历细胞内磷酸化和掺入增殖细胞内的 DNA。这些导致 DNA 链断裂和抑制 DNA 的合成。克拉屈滨能阻止在 G1/S 期界面的细胞。因此可能克拉屈滨可以抑制血管平滑肌细胞增殖和抑制血管成形术过程继发的炎症细胞发挥功能。

附图 58 以图解的方式，表明在非—同步培养的人冠状动脉平滑肌细胞中克拉屈滨的抗增殖活性被 2%胎牛血清刺激。如图解，克拉屈滨完全地抑制人冠状动脉平滑肌细胞增殖并且抗增殖的 IC50 大约是 241 毫微摩尔。因此可能克拉屈滨它自身，被局部递送，可能根本上抑制血管损伤后的新内膜形成。

虽然雷帕霉素和克拉屈滨通过不同的分子机制作用在细胞分裂周期的不同相影响细胞增殖，可能这些活性剂，当与这里定义的药物洗脱支架或任何其他医疗装置结合，可能通过以不同的机制向下调节平滑肌细胞和免疫细胞增殖来加强各自的抗-再狭窄活性。在非同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞研究中，向雷帕霉素处理过的细胞中加入克拉屈滨，结果是抗增殖雷帕霉素剂量响应曲线向左和向上移动，如在下面被详细地说明，表明克拉屈滨事实上能加强雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性。雷帕霉素和克拉屈滨的联合可以应用于增强血管损伤后的抗—再狭窄活性和减少任意活性剂达到抗再狭窄效果所需要的用量。该组合可能独特地与病人亚群有关，他们对单独的用药法例如雷帕霉素或紫杉醇涂层支架有耐药性。

涉及附图 57，这里只是以图示方式举例说明雷帕霉素抗增殖活性，培养条件是在非同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞中和变化浓度的克拉屈滨，用 2 %的胎牛血清刺激。多重曲线代表不同浓度的克拉屈滨从 0 至 900 毫微摩尔浓

度。如图 57 所示, 向用雷帕霉素处理的细胞中加入克拉屈滨增加了单独雷帕霉素的抑制百分比。曲线 5702 代表仅仅雷帕霉素的响应。曲线 5704 代表雷帕霉素和 56.25 毫微摩尔浓度的克拉屈滨结合的响应。曲线 5706 代表雷帕霉素和 112.5 毫微摩尔浓度的克拉屈滨结合的响应。曲线 5708 代表雷帕霉素和 225 毫微摩尔浓度的克拉屈滨结合的响应。曲线 5710 代表雷帕霉素和 450 毫微摩尔浓度的克拉屈滨结合的响应。曲线 5712 代表雷帕霉素和 900 毫微摩尔浓度的克拉屈滨结合的响应。如举例说明, 抑制百分比随着克拉屈滨剂量的增加而实质上增加。

附图 59 是在 PVDF/HFP 涂层掺入 25%乙醇 / 水释放培养基中, 克拉屈滨在室温下从有菌的克拉屈滨涂层的体外释放动力学的图示。底层包括一定比例的 PVDF/ HFP (85/15)和克拉屈滨。克拉屈滨包含 30%的底层。上涂层也包含 85/15 比例的 PVDF 和 HFP, 但是没有克拉屈滨。曲线 5902 代表克拉屈滨的释放动力学, 其中底层重量是 600 微克 (180 微克克拉屈滨)。曲线 5904 代表克拉屈滨的释放动力学, 其中底层重量是 1800 微克 (540 微克克拉屈滨)。曲线 5906 代表克拉屈滨的释放动力学, 其中底层重量是 600 微克 (180 微克克拉屈滨) 和上涂层重量是 100 微克。曲线 5908 代表克拉屈滨的释放动力学, 其中底层重量是 1800 微克 (540 微克克拉屈滨) 和上涂层重量是 300 微克。曲线 5910 代表克拉屈滨的释放动力学, 其中底层重量是 600 微克 (180 微克的克拉屈滨) 和上涂层重量是 300 微克。从变化的曲线中可以看到, 上涂层重量或厚度的增加导致克拉屈滨从涂层中的释放速率下降。

附图 60 是在 PVDF/HFP 涂层掺入 25%乙醇 / 水释放培养基中, 在室温下来自无菌的克拉屈滨涂层的克拉屈滨的体外释放动力学的图示。曲线 6002 代表没有上涂层被使用的释放速率, 和曲线 6004 代表上涂层被使用的释放速率。如图中所示, 3 倍的上涂层导致克拉屈滨释放速率的迅速减少。

附图 61 是来自 Bx Velocity®支架, 购自 Cordis Corporation, 上的聚合涂层的克拉屈滨, 植入 Yorkshire 猪的体内释放动力学的图示。底层包含 85/15 比例的 PVDF 和 HFP 和克拉屈滨, 结合物的总重量是 1800 微克 (克拉屈滨包含 30%的总重量)。上涂层包括 85/15 比例的 PVDF/HFP 并且没有克拉屈滨。上涂层的总重量是 300 微克。如曲线 6102 所示, 在第一天后, 克拉屈滨的洗脱水平显著地停止。

附图 62 是在猪的药物代谢动力学研究中,雷帕霉素从雷帕霉素、克拉屈滨和聚合物的组合中的体内动力学的图示。在这个研究中,雷帕霉素和克拉屈滨被掺入 EVA/BMA (50/50)聚合物底层。该底层适用于 Bx Velocity® 支架并且被植入 Yorkshire 猪中。曲线 6202 代表雷帕霉素从 600 微克底层中的释放动力学,该底层包含 180 微克雷帕霉素,180 微克的克拉屈滨和有 200 微克 BMA 上涂层的 240 微克 EVA/BMA。曲线 6204 代表雷帕霉素从 600 微克底层的释放动力学,该底层包含 120 微克雷帕霉素,120 微克的克拉屈滨和 360 微克有 200 微克 BMA 上涂层的 EVA/BMA。曲线 6206 代表雷帕霉素从 600 微克底层的释放动力学,该底层包含 180 微克雷帕霉素,90 微克的克拉屈滨和 330 微克有 200 微克 BMA 上涂层的 EVA/BMA。雷帕霉素从聚合涂层的释放速率彼此基本上是相似的。

附图 63 是在猪体内的药物代谢动力学研究中,克拉屈滨从雷帕霉素、克拉屈滨和聚合物的组合中的体内动力学图示。在这个研究中,雷帕霉素和克拉屈滨被掺入 EVA/BMA 聚合物底层。该底层适用于 Bx Velocity® 支架,并且被植入 Yorkshire 猪中。曲线 6302 代表雷帕霉素从 600 微克底层的释放动力学,该底层包含 180 微克雷帕霉素,180 微克的克拉屈滨和有 200 微克 BMA 上涂层的 240 微克 EVA/BMA。曲线 6304 代表克拉屈滨从 600 微克底层的释放动力学,该底层包含 120 微克雷帕霉素,120 微克的克拉屈滨和 360 微克有 200 微克 BMA 上涂层的 EVA/BMA。曲线 6306 代表克拉屈滨从 600 微克底层的释放动力学,该底层包含 180 微克雷帕霉素,90 微克的克拉屈滨和 330 微克有 200 微克 BMA 上涂层的 EVA/BMA。曲线 6308 代表克拉屈滨从 600 微克底层的释放动力学,该底层不包含雷帕霉素,180 微克的克拉屈滨和 400 微克有 200 微克 BMA 上涂层的 EVA/BMA。如附图 63 所示,有一定程度的对克拉屈滨从聚合支架涂层中洗脱的控制;然而,对照关于附图 62 中出现的结果可见,通常可以推断出克拉屈滨比雷帕霉素洗脱速度更快。一般而言,不考虑活性剂因素,较厚的或沉的上涂层得到较慢的释放速率。

然而在另一个可选择的实施方式中,托泊替康与雷帕霉素的组合可以被用于预防血管损伤后的再狭窄。雷帕霉素通过影响细胞分裂周期 G1 期中的细胞,通过抑制雷帕霉素的哺乳动物目标的作用减少淋巴细胞和平滑肌细胞增殖。与蛋白激酶关联的细胞分裂周期的后来的活性,被雷帕霉素在雷帕霉素哺乳动物

目标的下游区效应阻滞。托泊替康是喜树碱的类似物，它通过抑制拓扑异构酶 I，干扰 DNA 合成。这种抑制导致 DNA 双链断裂片段的蓄积和细胞分裂周期 S 期的细胞分裂的停止。托泊替康已经显示出能抑制人类冠状动脉平滑肌细胞增殖 (Brehm 等, 2000)。

喜树碱是一种从中国喜树和亚洲 *nothapodytes* 树的树皮中发现的以喹啉为基础的生物碱。喜树碱、氨基喜树碱、*amergentin*、CPT-11 (依立替康)、DX-8951f 和托泊替康都是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。托泊替康、依立替康和喜树碱一般属于抗肿瘤药物或活性剂，并且用于治疗各种形式的癌症，包括卵巢癌和某些类型的肺癌。喜树碱由于它的高脂溶性和弱水溶性可能独特地有利于局部递送。弱水溶性可能帮助保持药物长时间作用接近释放点，在它们循环时可能覆盖更多细胞。高脂溶性可能导致药物通过脂质细胞膜的穿透力的增加，结果是更好的功效。

因为雷帕霉素和托泊替康（和类似物喜树碱和伊立替康）通过不同的分子机制作用在细胞分裂周期的不同相影响细胞增殖，可能这些活性剂，当与这里定义的药物洗脱支架或任意其他的医疗装置结合，通过特殊的多重机制通过向下调节平滑肌细胞和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖），可能增强各自的抗-再狭窄活性。在同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞研究中，将托泊替康加入到用雷帕霉素处理的细胞中，结果是抗增殖雷帕霉素剂量响应曲线向左和向上移动，如下面的详细描述，表明托泊替康，通过扩展，与拓扑异构酶 I 抑制剂种类中的其他活性剂，事实上确实增强雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性。雷帕霉素和托泊替康的组合可能被用于加强血管损伤后的抗再狭窄功效和减少任一活性剂达到抗再狭窄功效的所需用量。该组合可能独特地与对单独用药法例如雷帕霉素或紫杉醇涂层支架有耐药性的患者的亚群有关。

参考附图 64，这里只是以示意图的方式距离说明雷帕霉素抗增殖活性，在同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞中与变化浓度的托泊替康，被 2% 的胎牛血清刺激。多重曲线代表不同浓度的托泊替康从零至 300 毫微摩尔浓度。托泊替康被发现直至被测定浓度高到 1 微克，其对分离细胞的成活力没有细胞毒性。如附图 64 所示，将托泊替康加入到雷帕霉素处理的细胞中，增加了单独使用雷帕霉素的抑制百分比。曲线 6402 代表仅有雷帕霉素的响应。曲线 6404 代表雷帕霉素和 18.8 毫微摩尔浓度的托泊替康组合的响应。曲线 6406 代表雷帕霉素

和 37.5 毫微摩尔浓度的托泊替康组合的响应。曲线 6408 代表雷帕霉素和 75 毫微摩尔浓度的托泊替康组合的响应。曲线 6410 代表雷帕霉素和 150 毫微摩尔浓度的托泊替康组合的响应。曲线 6412 代表雷帕霉素和 300 毫微摩尔浓度的托泊替康组合的响应。

雷帕霉素和托泊替康的组合，也可与其他的拓扑异构酶 I 抑制剂组合，可以提供一种新的治疗组合，它可能比单独的雷帕霉素更加有效的对抗再狭窄 / 新内膜增厚。不同剂量的雷帕霉素和托泊替康，和其他的拓扑异构酶 I 抑制剂，相比单一的雷帕霉素和托泊替康的叠加效应，可能导致抑制新内膜生长的附加益处。另外，托泊替康与其他拓扑异构酶 I 抑制剂的组合，可能在治疗其他心血管疾病例如易损的动脉粥样硬化斑块中是有效的。

雷帕霉素和托泊替康的组合，也可与其他的拓扑异构酶 I 抑制剂组合，可能通过包括支架和导管的许多方法被递送到靶组织。药物组合的递送可能以不同剂量比率达到，目的是完成预期效果，如后面有更详细的说明，每个药物被装载进不同水平的聚合基质中。

然而在另一个可替代的示范实施方式中，依托泊苷与雷帕霉素联用可以被用于预防血管损伤后的再狭窄。雷帕霉素通过影响细胞分裂周期 G1 期中的细胞，通过抑制雷帕霉素哺乳动物目标的作用减少平滑肌细胞和淋巴细胞增殖。与蛋白激酶关联的细胞分裂周期的后来的活性，通过雷帕霉素在雷帕霉素哺乳动物目标的下游区效应被阻滞。依托泊苷是一种从鬼臼毒素衍生的细胞生长抑制糖苷，它通过抑制拓扑异构酶 II 干扰 DNA 合成。这种抑制导致 DNA 双链断裂和细胞分裂周期 G2 / M 期中细胞的蓄积，G2 / M 关卡的失调和后来的编程性细胞死亡。

鬼臼毒素（普达非洛），和它的衍生物，依托泊苷（etoposide）和替尼泊苷（teniposide）都是细胞生长抑制（抗有丝分裂）糖苷。普达非洛是盾叶鬼臼（mayapple）的提取物。增殖细胞特别容易受到普达非洛攻击损伤。依托泊苷被用于治疗睾丸癌，肺癌和其他种类的癌症。依托泊苷和替尼泊苷在两个特殊的位置都能阻断细胞分裂周期。依托泊苷和替尼泊苷阻断分裂后期和 DNA 复制开始之间的相，并且也阻断 DNA 的复制。

因为雷帕霉素和依托泊苷通过不同的分子机制作用在细胞分裂周期的不同相影响细胞增殖，可能的是这些活性剂，当与这里定义的药物洗脱支架或任意

其他的医疗装置结合，通过特殊的联合机制通过向下调节平滑肌细胞和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖），可以增强各自的抗再狭窄活性。在非一同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞研究中，将依托泊苷加入到用雷帕霉素处理的细胞中，结果是抗增殖雷帕霉素剂量响应曲线向左和向上移动，如下面的详细描述，表明依托泊苷，通过扩展，与拓扑异构酶 I 抑制剂类制剂中的其他制剂，确实增强雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性。雷帕霉素和依托泊苷的组合可能被用于加强血管损伤后的抗-再狭窄功效和减少任一活性剂达到抗再狭窄功效的所需用量。该组合可能独特地与对单独用药法例如雷帕霉素或紫杉醇涂层支架有耐药性的患者的亚群有关。

参考附图 65，以示意图的形式举例说明雷帕霉素与变化浓度的依托泊苷在同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性被 2% 胎牛血清刺激。多重曲线代表不同浓度的依托泊苷范围从零至 800 毫微摩尔浓度。依托泊苷被发现直至浓度高到 10 微克，在分离细胞的成活力测定中没有细胞毒性。如附图 65 所示，将依托泊苷加入到雷帕霉素处理的细胞中，增加单独使用雷帕霉素的抑制百分比。曲线 6502 代表仅有雷帕霉素的响应。曲线 6504 代表雷帕霉素和 255.7 毫微摩尔浓度的依托泊苷组合的响应。曲线 6506 代表雷帕霉素和 340.04 毫微摩尔浓度的依托泊苷组合的响应。曲线 6508 代表雷帕霉素和 452.3 毫微摩尔浓度的依托泊苷组合的响应。曲线 6510 代表雷帕霉素和 601.5 毫微摩尔浓度的依托泊苷组合的响应。曲线 6512 代表雷帕霉素和 800 毫微摩尔浓度的依托泊苷组合的响应。

雷帕霉素和依托泊苷的组合，也可与其他细胞生长抑制糖苷组合，包括鬼臼毒素，它的衍生物和替尼泊苷，可以提供一种新的治疗组合，它可能比单独使用雷帕霉素更加有效的对抗再狭窄 / 新内膜增厚。不同剂量的雷帕霉素和托泊替康，也可与其他的糖苷组合，包括鬼臼毒素，它的衍生物和替尼泊苷，相比单一的雷帕霉素和依托泊苷的叠加效应，能产生抑制新内膜生长的附加益处。另外，依托泊苷与其他的细胞生长抑制糖苷的组合，可能在治疗其他心血管疾病例如易损的动脉粥样硬化斑块中是有效的。

雷帕霉素和依托泊苷的组合，也可与其他细胞生长抑制糖苷组合，包括鬼臼毒素，它的衍生物和替尼泊苷，可能通过包括支架和导管的许多方法被递送到靶组织。药物组合的递送可能以不同剂量率用以完成预期效果，如后面更详

细的说明，每个药物被装载进不同水平的聚合基质中。

然而在另一个可选的示范的实施方式中，Panzem®可能被单独使用或与雷帕霉素联合预防血管损伤后的再狭窄。雷帕霉素或西罗莫司（sirolimus）通过影响细胞分裂周期 G1 期中的细胞，通过抑制雷帕霉素哺乳动物目标（mTOR）的作用减少淋巴细胞和平滑肌细胞增殖。当在血管形成术操作中使用药物洗脱支架给药，雷帕霉素或西罗莫司已经表现出极好的抗-再狭窄功效。在最近的临床试验中，Cypher®支架，从 Cordis Corporation 购得，它在聚合物涂层中包含雷帕霉素或西罗莫司，与裸露的金属支架相比，在植入支架后始终证明了抗再狭窄的优良功效。虽然雷帕霉素从药物洗脱支架或其他医疗装置中被局部递送能有效地减少再狭窄，进一步减少新内膜超常增生，对确定的患者人口是有益的。因此，雷帕霉素和其他活性剂的组合，例如另一种来自支架或其他医疗装置的抗增殖剂，能进一步减少纤维增殖的血管对涉及血管损伤过程的次级应答。

Panzem®, 或 2-甲氧雌二醇(2ME2)是一种天然存在的内源性雌激素的代谢产物。它的很多性质提供了宽范围的治疗多种适应症的药物递送的可能组成。Panzem®在乳腺癌、前列腺癌和多发性骨髓瘤患者中已经显示出存在抗癌活性。Panzem®是新陈代谢雌激素的副产物，并且在体内小量正常存在。然而，Panzem®作用不像激素。Panzem®是有效的血管生成抑制剂，这使它成为这样有效的抗肿瘤剂。本质上，Panzem®抑制为肿瘤细胞补给氧和营养的新血管的形成。如上面的简要描述 Panzem®也表现出多重的直接和间接的抗一骨髓瘤功效。

Panzem®, 2-甲氧雌二醇(2ME2)或甲氧基-β-雌二醇，如上面所述，是雌激素新陈代谢的产物，并且现在正在对其对各种肿瘤学适应症进行临床评价。Panzem®有抗一血管生成活性，阻断血管内皮生长因子的产生和直接抑制多种肿瘤细胞类型的生长。Panzem®也对骨髓瘤细胞前编程性细胞凋亡（程序性细胞死亡）。Panzem®已经被发现正向调节 DR-5 受体（TNF 受体族）数量引起 TRAIL-介导的编程性细胞死亡（AACR, 2003），并且有微管稳定性质和减少低氧-可诱导因子-1（AACR, 2003）。另外，如下面的详细描述，Panzem®减少人类冠状动脉平滑肌细胞增殖，而没有对冠状动脉平滑肌细胞生存能力产生负面影响。

参见附图 66，以示意图的形式举例说明了 Panzem®在同步培养的人类冠状

动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性被 2%胎牛血清刺激。如曲线 6600 所示, **Panzem®**是体外非常有效的人类冠状动脉平滑肌细胞增殖的抑制剂。附图 67, 示意图的形式举例说明了雷帕霉素或西罗莫司在同步化培养的人类冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖活性被 2%胎牛血清刺激。如曲线 6700 和 6600 的比较所示, 两种活性剂在体外研究中都是有效的。

因为雷帕霉素或西罗莫司和 **Panzem®**或其他雌激素受体调节器, 通过不同的分子机制作用抑制细胞增殖, 可能这些活性剂, 当与这里定义的药物洗脱性支架或其他的医疗装置结合, 可能通过特殊的多种机制通过向下调节平滑肌和免疫细胞增殖(炎症细胞增殖)增强各自的抗-再狭窄活性。附图 68 表明雷帕霉素在冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖功效被 **Panzem®**加强。雷帕霉素的抗增殖活性被 **Panzem®**和其他相关化合物加强可能转变为一种在血管形成术和其他血管外科手术过程中血管损伤后的抗-再狭窄功效的加强, 并且减少任一活性剂达到抗-再狭窄功效所需的用量。另外, **Panzem®**和相关化合物的局部应用, 单独或与雷帕霉素联合可能在治疗易损斑块中是有治疗用处的。

参考附图 68, 以图解的形式举例说明雷帕霉素与变化浓度的 **Panzem®**的抗增殖活性在同步培养的人类冠状动脉平滑肌细胞中被 2%胎牛血清刺激。多重曲线代表不同浓度的 **Panzem®**范围从零至 100 微克分子浓度。如附图 68 所示, 将 **Panzem®**加入到雷帕霉素处理的细胞中, 增加雷帕霉素单独使用的抑制百分比。曲线 6802 代表仅有雷帕霉素的响应。曲线 6804 代表雷帕霉素和 0.813 微克分子浓度的 **Panzem®**组合的响应。曲线 6806 代表雷帕霉素和 2.71 微克分子浓度的 **Panzem®**组合的响应。曲线 6808 代表雷帕霉素和 9.018 微克分子浓度的 **Panzem®**组合的响应。曲线 6810 代表雷帕霉素和 30.03 微克分子浓度的 **Panzem®**组合的响应。曲线 6812 代表雷帕霉素和 100 微克分子浓度的 **Panzem®**组合的响应。

体外细胞毒性试验或测定可能被用于确定是否药物、活性剂和/或化合物有潜在的毒性和测定毒性的水平。本质上, 体外细胞毒性测定测定的是由药物引起的直接细胞损伤的急性坏死效应。在这些测定之后的观念是毒性化学药品影响细胞的基础功能, 这对所有细胞是常见的。典型地, 一个对照物用于确定基线毒性。这里有很多不同的可以被使用的方法。在本发明中, 细胞毒性测定的利用是根据细胞代谢活性的测量。代谢活性的减少是细胞损伤的指标。测量代

谢功能的试验通过 MTS 新陈代谢测量细胞 ATP 水平或线粒体活性。图 69 是 Panzem®的 MTS 测定结果的图解表示。如图解, Panzem®的浓度从 6.6 毫微摩尔至 30,000.00 毫微摩尔浓度经过试验在细胞毒性方面没有任何显著的波动。测定的结果表明浓度向上至 30,000.00 毫微摩尔的 Panzem®没有减少人类冠状动脉平滑肌细胞的寿命。

图 70 是雷帕霉素或西罗莫司从雷帕霉素和 Panzem®组合中的体外释放动力学的图示。在研究中, 雷帕霉素和 Panzem®被掺和入聚合涂层的不同层。在这个研究中, 一种 Bx 速率支架用 400 微克内层和 300 微克外层进行涂覆。内层包含 45%的 Panzem®和 55% EVA/BMA (50/50)。外层包含 40%雷帕霉素和 60%EVA/BMA (50/50)。在这个研究中, 没有仅有聚合物的上涂层。曲线 7000 代表雷帕霉素从组合中的释放动力学。

图 71 是 Panzem®从雷帕霉素或西罗莫司和 Panzem®组合中的体外释放动力学的图示。在研究中, 雷帕霉素和 Panzem®被掺和入聚合涂层的不同层。在这个研究中, 一种 Bx 速率支架用 400 微克内层和 300 微克外层进行涂覆。内层包含 45%的 Panzem®和 55%EVA/BMA (50/50)。外层包含 40%雷帕霉素和 60%EVA/BMA (50/50)。在这个研究中没有仅有聚合物的上涂层。曲线 7100 代表 Panzem®从涂层中的释放动力学。如图 70 和 71 的比较, 在试验条件下雷帕霉素洗脱比 Panzem®更慢。

在另一个交替的示范实施方式中, 雷帕霉素被用于与西洛他唑 (cilostazol) 组合。西洛他唑{6[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)-丁氧基]-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮}是 III 型 (周期 GMP-抑制的) 磷酸二酯酶抑制剂和具有抗血小板和血管舒张性质。西洛他唑本来作为环核苷磷酸二酯酶 3 的选择性抑制剂被发展。磷酸二酯酶 3 抑制血小板和血管平滑肌被期望能提供抗血小板的效果和血管舒张; 然而, 新的临床前研究已经证明西洛他唑也有通过各种细胞抑制腺苷摄取的能力, 该性质把西洛他唑和其他的磷酸二酯酶 3 抑制剂, 例如米力农 (milrinone) 区别开来。相应地, 西洛他唑根据很多新的作用机制已经显示出有唯一的抗凝血和血管舒张性质。

研究已经显示出西洛他唑减少支架植入后的再狭窄的功效。例如, 参见, Matsutani M., Ueda H. 等: "Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty", Am. J. Cardiol 1997, 79:1097-1099,

Kunishima T., Musha H., Eto F., 等: A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent imPlantation, Clin Thor 1997, 19:1058-1066, 和 Tsuchikane E. Fukuhara A., Kobayashi T., 等: Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioPlasty, Circulation 1999, 100:21-26.

根据本发明, 西洛他唑可能因为从医疗装置或医疗装置涂层中的持续释放被装配, 用来帮助减少医疗装置表面上的血小板沉积和血栓形成。如这里所描述, 这样的医疗装置包括不断地与血液接触的任意的短期和长期的植入物, 例如心血管的, 外围的和颅内的支架。任意地, 西洛他唑, 可能被掺入合适的聚合涂层或基质中与雷帕霉素或其他有效的抗再狭窄剂组合。

西洛他唑被掺入和后来的从医疗装置或医疗装置涂层的持续释放将更好地减少医疗装置表面上的血小板沉积和血栓形成。如上面所述, 临床前和临床证据表明部分由于它的血管舒张作用, 西洛他唑也有抗-再狭窄功效。相应地, 西洛他唑在血液接触装置例如药物洗脱性支架的至少两个方面是有效的。因此, 西洛他唑和其他有效的抗-再狭窄剂包括雷帕霉素, 例如西罗莫司, 衍生物, 同源物和缀合物或 paclitoxel, 它的类似物, 衍生物, 同源物和缀合物的组合, 可能被用于局部治疗心血管疾病和减少医疗装置表面上的血小板沉积和血栓形成。虽然关于支架已经被描述, 但是重要的应注意的是与这个示范实施方式有关的被描述的药物组合, 可能被用于与许多医疗装置组合, 它们中的一些在这里被描述。

图 75 举例说明了在支架上西洛他唑和雷帕霉素组合的第一个典型结构。在这个典型的实施方式中, 支架是从 Cordis 公司购得的 Bx Velocity® 支架。在这个特殊的结构中, 支架 7500 用 3 层涂覆。第一层或内层 7502 包含 180 微克(180 $\mu$ g) 西罗莫司, 按重量它与内层 7502 总重量的 45% 相等, 和 EVA/BMA 的共聚物基质, 聚乙烯-共聚-醋酸乙烯和聚甲基丙烯酸丁酯, 按重量它与内层 7502 总重量的 55% 相等。第二层或上涂层 7504 包含 100 微克(100 $\mu$ g) 西洛他唑, 按重量它与上涂层 7504 总重量的 45% 相等, 和 EVA/BMA 的共聚物基质, 按重量它与上涂层 7504 总重量的 55% 相等。第三层或扩散上涂层 7506 包含 200 微克(200 $\mu$ g) BMA。含量回收率的范围西罗莫司是标准药物含量的 85%, 并且西洛他唑是标准药物含量的 98%。西洛他唑和西罗莫司的体外释放动力学都在附图 76 中被说明并且更多的细节被随后描述。

附图 77 举例说明了在支架上西洛他唑和雷帕霉素组合的第二个典型结构。如上面所述, 支架是从 Cordis 公司购得的 Bx Velocity® 支架。在这个特殊的结构中, 支架 7700 被用 3 层涂覆。第一层或内层 7702 包含 180 微克(180 $\mu$ g)西罗莫司, 按重量它与内层 7702 总重量的 45% 相等, 和 EVA/BMA 的共聚物基质, 按重量它与内层 7702 总重量的 55% 相等。第二层或上涂层 7704 包含 100 微克(100  $\mu$ g) 西洛他唑, 按重量它与上涂层 7704 总重量的 45% 相等, 和 EVA/BMA 的共聚物基质, 按重量它与上涂层 7704 总重量的 55% 相等。第三层或扩散上涂层 7706 包含 100 微克(100 $\mu$ g)BMA。再次, 含量回收率的范围西罗莫司是标准药物含量的 85%, 并且西洛他唑是标准药物含量的 98%。西洛他唑和西罗莫司的体外释放动力学都在附图 78 中被说明并且更多的细节被随后描述。

从附图 76 和 78 的比较中可以容易地看出, 西罗莫司和西洛他唑药物从包含较厚 BMA 扩散上涂层的结构中的释放率相对较低, 换言之, 200 微克而不是 100 微克。相应地, 对两种药物的药物释放速率的另外控制可以通过选择地应用这里详细描述扩散上涂层。扩散上涂层的选择应用包含厚度和其他特征, 包括配伍禁忌。

附图 79 举例说明了在支架上西洛他唑和雷帕霉素组合的第三个典型结构。这个结构在构造上与附图 75 中的相同, 但是西洛他唑的量减少至 50 微克(50  $\mu$ g)。如先前的示范实施方式, 支架 7900 和另外的三层 7902、7904 和 7906。然而, 重量百分数保持相同。

上面描述三个结构的抗凝血功效在附图 80 中被说明。附图 80 说明了上面描述的西罗莫司 / 西洛他唑组合涂层在体外牛血循环模型中的抗凝血性质。体外牛血循环模型, 新鲜的牛血被肝素化, 以调节急性凝固时间 (ACT) 大约为两百 (200) 秒。血液中的血小板含量通过使用铟 111 被标记。在研究中, 支架被置于硅酮导管中, 对血液循环它是闭环系统的一部分。肝素化的血液用循环泵通过闭环系统循环。血凝块和血栓随着时间积累在支架表面, 和降低经过支架循环的血液流速。当流速较少至初始值的 50% 或 90 分钟如果没有试验支架减少流速 50% 时, 流动被停止。支架表面上总的放射性 (在 111 中) 通过  $\beta$ -射线计数器被计数, 并且用控制单元被标准化, 在图中设定为 100%。较小的数目表明表面有较少的血栓形成。与对照组的没有另外的西洛他唑化合物的药物洗脱性支架相比, 所有三个西罗莫司 / 西洛他唑二元药物涂层组减少支架表面上

的血小板沉积和血栓形成大于 90%。柱状图 8002 代表被标准化为 100% 的对照药物洗脱性支架。对照药物洗脱性支架是从 Cordis 公司购得的 Cypher® 西罗莫司洗脱性冠状支架。柱状图 8004 代表被肝素涂覆的支架和在 HEPACOAT® 之下以 Bx Velocity® 冠状支架为商标从 Cordis 公司购得。柱状图 8006 代表被配置了关于附图 75 所说明的结构的支架。柱状图 8008 代表被配置了关于附图 77 所说明的结构的支架。柱状图 8010 代表被配置了关于附图 79 所说明的结构的支架。如附图 80 所示, 西洛他唑显著地减少血栓形成。

另一个用西洛他唑涂覆的支架的血栓抵抗力性能的临界参数是药物从涂层中释放的持续时间。这在装置植入后的两个星期内有特殊的意义。在二元药物洗脱性涂层的猪的药物洗脱 PK 的研究中, 西洛他唑和西罗莫司都从涂层中缓慢释放, 结果是药物的持续释放。猪 PK 研究的目的是评估在给定的植入时间药物洗脱性支架的局部的药物代谢动力学。正常地在给定的时间点三个支架被植入猪的三个不同的冠状动脉并且然后为了总药物回收率的分析进行回收。支架在预定的时间点被回收; 就是, 1、3 和 8 天。支架被取出并且在支架中残留的药物总量被确定, 对药物总量通过分析应用 HPLC (高效液相色谱法)。支架上的药物起始量和在给定的时间回收的药物量的差别代表在那段时间药物的释放量。药物持续释放进入外围动脉组织, 就是预防新内膜生长和冠状动脉再狭窄。正常的曲线代表总的药物释放的百分数(% , y-轴)对植入时间(天, x-轴)。如附图 81 所示, 大约 80% 的两种药物在植入 8 天后残留在药物涂层中。另外, 两种药物都以相似的速率释放, 虽然在它们各自的 logP 值和水溶性之间有相对很大的区别。曲线 8102 代表西洛他唑和曲线 8104 代表西罗莫司。它们各自的体外释放图形在附图 82 中被说明。与体内释放图形相似, 西罗莫司, 通过正方形表示, 和西洛他唑, 通过菱形表示, 都释放缓慢, 只有大约 35% 从两个药物中释放。附图 81 和附图 82 代表从分别用附图 83 的结构进行涂层的支架的体内和体外释放速率, 其中西罗莫司和西洛他唑在一个单独的层中, 并不是在两个分离的层中。在这个典型的结构中, 支架 8300 用两个层进行涂覆。第一层 8302 包含西罗莫司、西洛他唑和 EVA/BMA 聚合物基质的组合, 第二层或扩散上涂层仅仅包含 BMA。更特别地, 在这个实施方式中, 第一层 8302 包含西罗莫司和西洛他唑的组合按重量占第一层 8302 总重量的 45%, 并且 EVA/BMA 聚合物基质按重量占第一层 8302 总重量的 55%。扩散上涂层包含 100 微克 (100  $\mu\text{g}$ ) 的

BMA。

附图 84 和 85 代表从分别用附图 75 的结构进行涂覆的支架中的体内和体外的释放速率。分层的二元药物洗脱性涂层，与二元药物基础涂层相比在相同的猪 PK 模型中有一个相对快的释放速率，如附图 84 和 81 的比较所示。在附图 84 中，曲线 8402 代表西洛他唑和曲线 8404 代表西罗莫司。然而，两个药物的释放百分数在每个时间点是可比较的。各自的体外释放率图形显示在附图 84 中，用菱形代表西洛他唑和用正方形代表西罗莫司。与二元药物基础涂层相比，两种药物都以非常快的速率，在体内 PK 研究中反映出快的释放曲线。相应地，与单层中的药物组合结果是对释放速率的更高等级的控制。

雷帕霉素，例如西罗莫司和西洛他唑的组合，如上面所述，在减少平滑肌细胞增殖和迁移中可能比任一单独药物更加有效。另外，如这里所示，西洛他唑从组合涂层中释放可能被控制为持续释放的形式，以实现推迟在支架表面上或其他血液接触医疗装置表面上的抗血小板沉积和血栓形成。把西洛他唑掺入组合涂层中可能被安置在西罗莫司单层或包含西罗莫司层外的分离层中。由于它具有相对低的水溶性，在支架或其他医疗装置展开后，西洛他唑可能被保持在体内的涂层中一段相对长的时间。与内层中的西罗莫司相比，体外相对慢的洗脱表明了这样的可能性。西洛他唑溶解在通常的有机溶剂中是稳定的，并且与这里描述的各种涂层技术相容。重要的是要注意的是西罗莫司和西洛他唑都可能被掺入不可吸收的聚合基质或可吸收的基质中。

在另一个可选的示范实施方式中，雷帕霉素可被用于与一类能抑制磷酸肌醇 3-激酶的活性剂组合。磷酸肌醇 3-激酶 (PI3 激酶) 的家族在细胞中被无所不在地表达，并且它们的激活作用在细胞内信号转导中起重要作用。这种酶的激活剂包括很多细胞表面受体，尤其是那些与酪氨酸激酶结合的受体。PI3 激酶催化薄膜肌醇类脂的磷酸化，与不同的家族成员会产生不同的类脂产物。这些产物中的两种，磷脂酰肌醇(3,4)-二磷酸酯 [PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>]和磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸根 [PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>]充当能影响多种细胞进程和事件的第二信使。

PI3 激酶是第一个被鉴定为是两个亚单元的异侧合成物：110 kDa 催化的亚单元 (p110 $\alpha$ ) 和 85 kDa 调节亚单元 (p85 $\alpha$ )。自那以后，8 个另外 PI3 激酶被鉴定。根据它们亚单元结构和体外底物选择的不同，这些 PI3 激酶被分组为 3 个主要的类别。p110 $\alpha$  被分入类别 I，并且根据它体内的作用机制进一步被分类

为 I a。在这个组中另外两个关系紧密的成员是 p110 $\beta$  和 p110 $\delta$ 。P85 受体亚单元有两个 SH2 区域, 它允许 PI3 激酶与酪氨酸激酶族的细胞表面受体结合, 因此对激活酶是关键的, 虽然详细的作用机制还不清楚。

一旦 PI3 激酶被活化, 它产生能刺激很多不同细胞途径的类脂产物。很多这些途径对很多不同细胞类型中的类别 I a 组已经被描述。很明显在 PI3 激酶被激活中观察到的细胞效应是这些酶的下游区目标的结果。例如, 蛋白激酶 B (PKB)或 AKT, 和相关的激酶, 蛋白激酶 A 和 C (PKA 和 PKC), 通过 PDK1, 一种被 PI3 激酶激活的酶, 催化的两种磷酸化反应被激活。

很多观察表明, PI3 激酶的功能和细胞增殖和炎症之间的联系指明PI3 激酶抑制剂的的治疗作用途径。在肿瘤学领域, 结果显示出PI3K的p110 $\alpha$ 亚单元在卵巢肿瘤中被增强(L Shayesteh等, *Nature Genetics* (1999) 21:99-102)。进一步的研究已经表明, PI3 激酶的活性在卵巢癌细胞株中被提升, 与已知的PI3 激酶抑制剂LY 294002 作用减少增殖和增加编程性细胞死亡。这些研究表明, PI3K由于在卵巢肿瘤中的重要作用是一种致癌基因。

中枢神经的恶性肿瘤, 成胶质细胞瘤, 对辐射和化学疗法有很大的耐受性 (S. A. Leibel 等, *J Neurosurg* (1987) 66:1-22)。PI3 激酶信号转导途径抑制细胞因子取消诱导的编程性细胞死亡和细胞从细胞外基质的脱离(T. F. Franke 等, *Cell* (1997) 88:435-37). D. Haas-Kogan 等, *CurrBiol* (1998) 8:1195-98 已经表明成胶质细胞瘤细胞, 与初期的人星形胶质细胞相反, 有高的 PKB/AKT 活性, 和其后被 PI3 激酶活性制备的高水平的类脂第二信使。加入已知的 PI3 激酶抑制剂 LY 294002 减少类脂产物的水平并且废止成胶质细胞瘤细胞中的 PKB/AKT 活性。另外, 存在证据支持在这些细胞中 PI3—激酶—PKB 途径的微调节。成胶质细胞瘤细胞包含公知的 3'磷脂磷酸酶 PTEN 的突变体复制品。这种磷酸酶正常地从类脂产物中迁移磷酸基, 因此通过作用于 PI3 激酶途径调整发射信号。当野生型 PTEN 在肿瘤细胞中被表达, PKB/AKT 活性被废止。这些试验表明 PTEN 在调整恶性的人类细胞中 PI3 激酶途径的活性中的作用。在进一步工作中这些研究者也发现 PDK1 的抑制减少了 PKB/AKT 活性。PDK1, 如上面所述, 是被 PI3 激酶激活的蛋白激酶, 并且可能对诱导导致 PKB/AKT 活性被激活的事件负责任。另外, 在用反义寡核苷酸对抗 PDK1 治疗后细胞存活被显著地减少。因此, 这种包括 PI3—激酶、PDK1 和 PKB/AKT 的 PI3 激酶途径的抑制, 是对成

胶质细胞瘤介入治疗的所有可能的目标。

另一个对 PI3K 抑制剂的介入治疗的可能区域,是青少年粒-单核细胞型白血病。NF1 基因编码神经纤维瘤蛋白,一种对小的 GTPase Ras 来说的 GTP 酶激活(“GAP”)蛋白。来自 NF1 -/-鼠的永生的未成熟的成髓单核细胞细胞已经被产生,发信号通过 Ras 途径已经解除管制,包括 PI3 激酶/PKB 途径。当用已知的 PI3 激酶,LY294002 和 wortmannin 抑制剂培养,这些细胞经过编程性细胞死亡,表明在细胞存活中蛋白的正常作用。

渥曼青霉素和其他 PI3 激酶抑制剂抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3 激酶)-FKBP-雷帕霉素-相关蛋白(FRAP)信号转导途径。PI3 激酶被生长因子和激素激活以传递细胞增殖和存活信号。被激活后,PI3 激酶磷酸化 Pis 的 D3 位置,它然后作为第二信使影响 PI3 激酶的不同功能。渥曼青霉素通过结合不可逆的它的催化亚单元抑制 PI3 激酶。免疫抑制药物雷帕霉素是有效的 FRAP 抑制剂(mTOR/RAFT),一种 PI3 激酶相关家族的成员,它被认为是 PI3 激酶的下流区靶位。

渥曼青霉素在 1957 年由 Brian 和同事从 *Penicilium wortmani* klocker 肉汤中分离(Frank, T.F.D.R. KaPlan, 和 L.C. Cantley, 1997, PI3K: downstream AKT ion blocks apoptosis, Cell 88: 435-437)。它然后表现为有效的抗菌素化合物。渥曼青霉素是 of 甾族呋喃妥因(furanoids)的结构相近的一类化合物的一员,这类化合物包括 viridian、绿毛菌醇、demethoxyviridin、demethoxyviridiol 和 wortmannolone。其他的化合物例如 Halenaquinol, halenaquinone,和 xestoquinone 和他们的类似物也被包括,对于相似的 PI3 激酶抑制功能。在 1998, noelaquinone 从印度尼西亚 Xestopongia 公司获得:这种化合物清楚地涉及 halenaquinones,但是没有特别的生物活性被报道。渥曼青霉素与很多生物学靶位互相干扰,但是在体外与 PI3 激酶非常紧密地结合。因此渥曼青霉素是有效的抗增殖剂,尤其对治疗由血管 SMC 迁移和增殖引起的血管再狭窄是重要的。甚至在 PI3 激酶抑制作用被发现前,渥曼青霉素也已经显示出抑制在 PI3 激酶族中的其他激酶,例如 mTOR。

大多数渥曼青霉素和它的衍生物是有效的 PI3 激酶抑制剂。渥曼青霉素和它的很多衍生物的临床作用被它的实质上的毒性所限制。PX867,是改良的渥曼青霉素被证明是有效的平滑肌细胞(SMC)抑制剂,它在介入操作后的动脉再

狭窄中起重要的作用。

如这里所描述，西罗莫司、雷帕霉素通过抑制雷帕霉素或 mTOR 的哺乳动物靶位通过影响细胞分裂周期 G1 期中的细胞作用减少淋巴细胞和平滑肌细胞增殖。与蛋白激酶有关的细胞分裂周期之后的活性通过在 mTOR 上的西罗莫司的下游区作用被阻断。当利用药物洗脱性支架在血管形成术过程中被给药，西罗莫司已经显示出优良的抗再狭窄功效。虽然西罗莫司的局部递送能有效减少再狭窄，进一步减少新内膜超常增生，这对一定的患者人群是有益的。相应地，在支架涂层中西罗莫司和其他抗增殖剂的组合或通过其他局部药物递送技术，能减少包括血管损伤续发过程的进一步发生的成纤维细胞增殖血管反应。

本发明涉及 PI3 激酶抑制剂，例如，PX867，单独或与西罗莫司组合用于预防血管损伤应用中的新内膜超常增生的应用。PX867 是原型 PI3 激酶抑制剂，它的结构在附图 86 中被说明。因为西罗莫司和 PI3 激酶抑制剂通过分叉的抗增殖机制起作用，可能这些活性剂，当与药物洗脱性支架或其他管腔内装置结合，通过特殊的组合机制通过向下调节平滑肌和免疫细胞增殖（炎症细胞增殖）能增强各自的抗再狭窄活性。西罗莫司抗增殖活性的增效剂通过 PI3 激酶抑制剂，可能转变为血管形成术和其他血管操作过程中的血管损伤后抗再狭窄功效的增强和减少任一活性剂完成抗再狭窄效果的所需用量。

当局部或全身，单独或与西罗莫司结合给药时，PI3 激酶抑制剂能影响再狭窄。附图 87 和附图 88 说明了 PX867 单独（附图 87）或与西罗莫司结合（附图 88）在培养的人冠状动脉平滑肌细胞中的抗增殖效应。附图 87 特别说明，可见在大约  $10^{-6}$  浓度，对于单独的 PX867 有接近于 100% 的冠状动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用。曲线 8702 说明了各种浓度的抑制百分数。附图 88 中，六个曲线 8802、8804、8806、8808、8810 和 8812 代表不同浓度的 PX867 和不同浓度的西罗莫司。附图 88 所显示的是能达到高抑制百分数的较高浓度的西罗莫司和较低浓度的 PX867。换句话说，PX867 和西罗莫司有协同作用。更明确地，曲线 8812 说明了 240 nM PX-867 浓度的抑制百分数。从曲线中可见，增加西罗莫司的浓度没有显著的效果。这可与代表 15 nM PX-867 浓度的曲线 8804 相比较。可见，抑制百分数随着西罗莫司浓度的增加而增加。相应地，有效的 PI3 激酶抑制剂，例如 PX-867，可以提高对冠状动脉平滑肌细胞增殖的抑制，通过标准的单独治疗或经与其他抗再狭窄剂组合，例如西罗莫司。另外，如图中举

例所示，在 PX-867 和西罗莫司之间有很强的协同作用。

转到下面表 8，可见 PX-867 的回收率大于 80%。本质上，它所代表的是一旦药物被装填入聚合基质中，并且应用于这里描述的支架或其他医疗装置，并且如这里描述的进行处理，至少 80% 的药物残留在支架上的涂层中并且作为治疗剂是有效的。在灭菌后得到类似的结果，因此显示出药物有多么的强效。

表 8. 涂层中装载 33% PX867 的药物回收率

| 支架 ID# | PX-867            |                       |                       |       |
|--------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
|        | 洗脱的 PX<br>867(μg) | 涂层中残留的 PX<br>867 (μg) | 总的 PX 867 回<br>收 (μg) | % 回收率 |
| 195-41 | 11.56             | 128.86                | 140.42                | 83.93 |
| 195-42 | 16.67             | 117.61                | 134.28                | 82.70 |
| 195-45 | 19.78             | 116.27                | 136.05                | 84.83 |
| 195-47 | 12.98             | 138.14                | 151.12                | 85.28 |
| 195-48 | 17.17             | 126.54                | 143.71                | 83.75 |

注解：1. 推定药物填充物接近 167 μg (33% 的 500 μg 涂层重量，标准 pEVAc/pBMA 以 1:1 重量比被用作涂层基质。

2. 做过的药物洗脱性研究是专有的 Sotax 4 装置。

西罗莫司和 PI3 激酶抑制剂的组合可以与西罗莫司和 cilostizol 和 / 或这里描述的任意药物或药物组合相类似的方法构成。例如，西罗莫司和 PI3 激酶抑制剂都可以单层或多层的结构直接附着在医疗装置上。在另一个可选的实施方式中，两种药物都被掺和入聚合物中并且然后附着在医疗装置上。在这些实施方式中，西罗莫司和 PI3 激酶抑制剂都可能被掺和入单独的聚合层中，在不同

的聚合层中，有上涂层或洗脱控制层或者没有上涂层或洗脱控制层。任何类型的聚合物可以被应用。不同的和 / 或相异的聚合物可以被用于控制释放速率。本质上，任何类型的结构可以被用于在合适的时间有效地释放两种药物。

重要的要重申的是，如这里所使用的雷帕霉素包括雷帕霉素和所有类似物、衍生物、同源物和缀合物，它们与 FK3P12 和其他亲免疫因子结合，并且具有与雷帕霉素相同的药理学性质包括抑制 mTOR。

如后面的详细说明，不相容聚合物的组合可能被用于与雷帕霉素和麦考酚酸、雷帕霉素和曲古抑菌素 A、雷帕霉素和克拉屈滨、雷帕霉素和托泊替康、雷帕霉素和依托泊苷、雷帕霉素和 2-甲氧雌二醇、雷帕霉素和西洛他唑和 / 或本文描述的任意的药物、活性剂和 / 或化合物的组合，以提供这些药物、活性剂和 / 或化合物或它们的组合从医疗装置中的可控的局部递送。另外，这些不相容聚合物可以被用于不同的组合以控制各活性剂从组合中的释放速率。例如，从上面描述的试验，可见麦考酚酸比雷帕霉素洗脱更快。相应地，适当的不相容聚合物的组合可能被用于确保两种活性剂以相同的速率洗脱，假如这样是所期望的话。

上面描述的涂层和药物、活性剂或化合物可能被用于与任意数目的医疗装置结合，并且尤其是与可植入的医疗装置例如支架和支架-移植物结合。其他的装置例如大静脉过滤器和结合装置可能与这里的含有药物、活性剂或化合物的涂层被应用。在图 1 和 2 中说明的典型的支架是气囊展开式支架。气囊展开式支架可能被用于许多血管或导管，并且尤其适合用于冠状动脉。自展式支架，另一方面，尤其适合用于压伤回缩是关键因素的血管，例如在颈动脉。相应地，重要的值得注意的是任意的药物、活性剂或化合物，也包括上面描述的涂层，可能被用于与现有技术中已知的自展式支架结合。

外科接合是外科结构的连接术，尤其是管状器管的连接，以及创建它们之间的相互交通。血管外科术经常牵涉创建血管之间的结合或血管和血管移植物之间的结合，以创建或恢复到达重要组织的血流途径。冠状动脉旁路移植手术 (CABG) 是恢复血流到达缺血心肌的手术过程，它的血液供应由于一个或多个冠状动脉的闭塞或狭窄而减少。一种治疗 CABG 的外科手术涉及从体内别处采集隐静脉或其他静脉或动脉导管，或使用人造导管，例如一种由 Dacron® 或 GoreTex® 制备的管道，并且从有活力的动脉，例如大动脉，连接该导管至阻断

或狭窄的冠状动脉下游区作为旁路移植术。利用天然移植物比合成移植物要好。移植的近端或远端是分离的移植，就是已知的“游离移植”。第二种方法涉及从它自然的位置变更少量重要动脉，例如乳房内动脉，以便它能与阻断的冠状动脉下游区相连接。移植管的近端在它自然的位置保持连接。这种类型的移植就是已知的“带蒂移植”。在第一种情况中，旁路移植必须通过端-侧吻合术在移植的近端和远端都与自然的动脉相连接。在第二种操作中，至少一个用于旁路的端-侧吻合术在动脉的远端必须被制备。在下面可选的实施方式的描述中，在游离移植物上的吻合作为近位接合和远端接合将被作为参考。近位接合是在移植管的末端连接血液起源，例如大动脉的接合，并且远端接合是移植管的末端与血流穿过它的目的地，例如冠状动脉的接合。该接合有时也被称为首先接合和其次接合，它涉及操作接合中的次序，而无论是否该结合在移植物的近端或远端。

目前，基本上所有的血管接合通过常规的手工缝合来完成。接合的缝合是一项费时并且困难的工作，对外科医生需要付出很多技术和实践。重要的是每个接合提供了平滑、开放的血液流动路径，并且连接完全地没有泄漏。在早期尝试中完全不漏的封闭不一定能达到。结果，经常需要对接合进行再缝合，以封闭任何被检测到的泄漏。

手工缝合接合费时的性质特别体现在CABG外科手术中有若干原因。首先，对于大多数进行外科手术操作的患者需要进行心肺分流术(CPB)，心脏必须从体循环中分离出来（也就是“交叉-夹紧”），并且通常心脏必须被停止，典型地通过注入冷心脏停搏溶液，因此在接合缝合的过程中心脏上的接合点是静止的并且没有血液。心肺分流术，循环分离和心脏停止是固有地真正地外创伤，并且已经发现确定的外科手术后并发症的发生频率的不同，直接与心脏在心脏麻痹停止下的持续时间相关（经常涉及“交叉夹紧时间”）。其次，由于心脏手术室使用时间的低成本，外科手术操作的任何延长能大大增加医院和患者的分流手术的成本。这样，希望减少交叉夹紧时间和整个外科手术的持续时间，通过加快接合操作而同时不降低吻合的质量效果。

常规的手工缝合接合需要的高水平的手工技艺，因为闭一胸或孔-通道胸腔镜旁路外科手术已经被提高，一种崭新的发展的外科操作，与标准的开一胸CABG操作相比，被设计为减少CABG外科手术的发病率。在闭一胸操作中，

进入心脏的手术是通过患者胸部的肋间空间形成的狭窄的通道孔完成，并且该操作在胸腔镜观察下完成。因为患者的胸没有被打开，吻合的缝合必须在一定距离之外完成，使用狭长的工具通过通道孔接近定位组织，并且保持和操纵用于接合的针和缝线。这比在开一胸 CABG 外科手术过程中的已经困难的缝合接合过程需要更高的手工技艺。

为了减少在开或闭一胸 CABG 外科手术中的创建血管接合的困难性，希望提供一种制备旁路移植或动脉和大动脉或心脏自然血管之间的可靠的端-侧吻合的快速方法。加快和发展接合过程的第一种方法已经通过肘钉技术达到。肘钉技术已经成功应用于外科手术的很多不同领域为了制备更快和更可靠的组织连接。在肘钉技术中最大的进步已经用于胃肠外科手术领域。不同的外科手术肘钉工具已经为了空心或管状器官，例如肠的端一端，侧一侧和端一侧吻合被发展。这些工具，不幸地，不容易适合用于创建血管接合。这部分归因于使工具小型化使它们适合较小的器官例如血管的困难情况。可能更大的困难是提供一种必要的平滑、开放的血液流动途径。已知用于管状器官的端一侧或端一端吻合的胃肠肘钉工具被设计为创建倒置的接合，也就是，组织向内折叠入被连接的器官的内腔。在胃肠外科手术中这是可以接受的，其中最重要的是接近肠道的上涂层(绒毛膜)。这样的组织长在一起形成结实的，持久的连接。然而，在血管外科手术中，这种几何形状由于一些原因不能被接受。首先，倒置的血管壁在血液流动中将引起破裂。这能导致破裂的下游区的流量减少和局部缺血，或更坏的是，产生的流量破裂或逆流在接合位置能变为血栓形成的部位，它能脱落栓块或堵塞血管。第二，不像肠道，血管的外表面（外膜）当接近时不会长在一起。缝线、U 形针或其他连接装置可能因此持久地需要保持血管接合的结构完整。第三，为了建立永久的无血栓形成的血管，最内层（内皮）与整个血管中的连续的不间断的内层应该长在一起。这样，比较好的是有一个肘钉工具，它能创建外翻的血管接合，它向外折叠，或创建直接的边一边接合而不用倒置。

至少一种肘钉工具已经被用于完成 CABG 外科手术中的血管接合。这种装置，首先是 Dr. Vasili I. Kolesov 修改用于 CABG 外科手术中，然后由 Dr. Evgenii V. Kolesov 精制(U.S. Patent No, 4,350,160)，被用于创建乳房内动脉（IMA）或静脉移植物和冠状动脉之一，主要是冠状动脉左前降支（LAD）之间的端一端吻合。因为该工具只能完成端一端接合，冠状动脉首先必须被切断，并且从周围

心肌中分隔出来，并且漏出用于连接的外翻的末端。这种技术限制了该装置的适应症，其中冠状动脉被完全地堵塞的地方，因此通过完全地割断冠状动脉阻断的下游区血流量不损失而建立接合。必然，该装置不适合冠状动脉仅仅局部闭塞的地方和完全不适合用于制备旁路移植物和大动脉之间邻近的侧一端接合。

为端一侧血管接合提供血管肘钉的装置的尝试在美国专利 No. 5,234,447 中被描述，Kaster 等提出侧一端血管接合肘钉固定装置。Kaster 等提供了一种有肘钉腿的环形肘钉从环的近端和远端延长，以端一侧接合形式将两个血管连接在一起。然而，Kaster 等没有提供完整的体系以快速并且自动地完成接合。由 Kaster 等发现的应用接合肘钉的方法涉及大量的肘钉的手工操作，在移植物被附着后并且在插入在主动脉壁上制备的开口前，使用手操作工具使肘钉的远侧尖齿分别变形。使用 Kaster 等的肘钉更加困难的动作之一涉及仔细地外翻移植血管至肘钉腿的尖端，然后用肘钉腿刺穿血管平坦的边缘。使用这样技术的试验性的尝试已经证明有很多问题，原因在于在操纵移植血管中的存在的困难和对移植血管壁损伤的可能性。对于速度、可靠性和便利，较好的的是在进行接合时避免复杂动作的需要。进一步的弯曲操作然后必须在肘钉腿上进行。一旦肘钉的远侧尖齿变形，通过主动脉切开术的开口插入肘钉会很困难。Kaster 等的装置的另一个缺点是肘钉的远侧尖齿在肘钉平齐的点刺穿移植血管壁。刺穿移植血管壁可能引起接合的泄漏并且可能危害移植血管壁的结构完整性，作为解剖或甚至撕开的位置，可能引起灾难性的失败。因为 Kaster 等的肘钉腿仅仅应用压力在选择点进行接合，在肘钉腿之间有泄漏的可能。肘钉的远侧尖齿在吻合点也暴露在血流途径中，该吻合点对避免可能的血栓形成是非常关键的。也可能移植血管中间层暴露在肘钉刺穿壁的位置，可能是内膜超常增生开始的位置，这将危害上面描述的移植物的长久开放。由于这些潜在的缺点，希望使移植血管的附着尽可能地对血管壁无创伤，并且尽可能多地消除外源性材料或任意血管层的接触，与接合点内或移植血管内腔的平滑连续的内膜层不同。

加快和提高接合操作的第二种方法是通过使用使血管连接在一起的吻合装置。提供一种端一侧血管接合式的血管接合适宜的装置的尝试，在美国专利 No.4,366,819 中被描述，由 Kaster 提出的接合装置。这种装置是在移植血管上平坦的四一部分接合装置，组成为其上有移植血管的管状部件、来自主动脉内腔

内的连接主动脉壁的环翼，和连接主动脉壁表面的固定环和密封圈。另一个相似的接合装置在美国专利 No. 4,368,736 中被描述，由 Kaster 提出。这种装置是有凸缘远端的管状装置，它通过接合环与主动脉壁连接，和一个有移植固定环的近端与移植血管连接。这些装置有很多缺点。首先，描述的接合装置将接合装置的杂质暴露在动脉中的血流途径中。由于动脉血流途径中的外源性材料有引起溶血、血小板沉积和血栓形成的倾向，这是不希望见到的。外源性材料的免疫反应，例如外源性材料的排异反应或自身免疫应答通过杂质的存在而触发，当材料暴露在血流中反应会倾向于更强烈。像这样，优选的是尽可能多的将被暴露于血流途径的接合装置的内表面被来自靶血管或移植血管的血管组织覆盖，因此平滑的、连续的、血相容性内皮层将被出现在血流中。Kaster 在'819 专利中描述的接合装置也有潜在的缺点，固定移植血管在接合装置上的长钉与血流途径非常接近，可能引起血管的外伤而导致接合处的泄漏或危害血管的机械完整性。作为结果，希望提供一种接合装置，它对移植血管尽可能地无损伤。任何锐利的特征例如附着长钉应该尽可能被置于远离血流途径和接合点以便对接合密封或血管的结构完整性无危害。

另一种装置，3M-Unilink 装置为端一端接合(美国专利 Nos. 4,624,257; 4,917,090; 4,917,091)被设计用于显微外科学，例如在意外中已分离的血管再附着。这种装置提供了一种吻合钳，它有两个外翻环通过一连串的在它们相对面的刺穿长钉被锁定在一起。然而，这种装置用于端一侧接合时是笨拙的并且有使靶血管变形的倾向；因此它一般不用在 CABG 外科手术中。由于将血管插入该装置需要巧妙的方法，它也不适合孔一通道外科手术。

为了解决这些和其他的问题，希望提供一种接合装置，它能完成血管和其他中空器官和血管之间的端一侧连接。也希望提供一种接合装置，当完成接合时，它能减少对血管的创伤，减少暴露于血管中的血流路径上的外源性物质数量和避免泄漏问题，并且它能促进快速内皮化和愈合。也希望本发明提供一种用最少量的手工操作快速和自动完成接合的完整系统。

接合装置可以被用于连接生物组织，并且更独特地，连接管状器官以创建流动途径。管状器官或血管之间的连接可以被制为侧一侧、端一端和 / 或端一侧式。典型地，有一个移植血管和靶血管。靶血管可能是动脉、静脉或任意其他导管或液体输送血管，例如，冠状动脉。移植血管可能包含合成材料、自身

血管、同源血管或异种移植物。接合装置可能包含任意适合的生物相容性材料，例如，金属、聚合物和弹性体。另外，根据制备的连接类型接合装置的设计和结构有广泛的多样性。与支架相似，接合装置引起一些靶血管的损伤，因此诱导身体的反应。所以，考虑到支架的情况，有平滑肌细胞增殖的可能，它能导致连接的阻滞。相应地，需要减少或本质上在接合点排除细胞平滑肌的增殖和炎症。雷帕霉素和 / 或其他药物、活性剂或化合物可以类似于上面描述的支架的形式被应用。换句话说，至少接合装置的一部分可以用雷帕霉素或其他药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。

附图 10—13 说明了一个示范的端一侧接合的接合装置 200。示范的接合装置 200 包含固定凸缘 202 和连接肘钉部件 204。如上面陈述，接合装置可能包含任意适合的生物相容材料。优选地，接合装置 200 包含可变形的生物相容性金属，例如不锈钢合金、钛合金或钴合金。也如上面描述，表面涂层或包含药物、活性剂或化合物的表面涂层可以被用于改善装置的生物相容性或其他材料特性，和减少或本质上在安置的地方排除身体的反应。

在示范的实施方式中，当接合被完成时，固定凸缘 202 位于靶血管壁 208 的内表面 206。为了本质上减少溶血、血栓形成或异物反应的风险，固定凸缘 202 的总质量优选尽可能地少以减少靶血管内腔 210 中的外源性物质的量。

固定凸缘 202 是以金属环的形式，它有内直径，当完全展开，比移植血管壁 214 的外径稍大和在靶血管壁 208 上制备的开口 216。初始的，固定凸缘 202 的金属环有涟漪的波形形状以减少环的直径，因此它将容易地通过靶血管壁 208 中的开口 216 安装。肘钉部件 204 的大多数本质上从金属环的邻近方向垂直伸展。在说明的示范实施方式中，这有 9 个肘钉部件 204 附着在金属环固定凸缘 202 上。接合装置 200 的其他变化可能根据被连接的血管大小和在详细的应用中需要的附着安全性，示范地有 4 至 12 个肘钉部件 204。肘钉部件 204 可能用金属环固定凸缘 202 被整个地形成或通过焊接、铜焊或任何适合连接的方法，肘钉 204 可能被附着在固定凸缘 202 上。肘钉部件 204 的近端 218 是尖锐的足以容易刺穿靶血管壁 208 和移植血管壁 214。优选地，当接合装置 200 被展开，肘钉部件 204 的近端 218 有倒钩 220 以改善附着的安全性。接合装置 200 通过安装该装置在应用工具 222 的远端被制备使用。固定凸缘 202 被封固在铁砧 224 上，附着在应用工具 222 的伸长柄 226 的远端。肘钉部件 204 被压缩抵在附着

在邻近铁砧 224 的工具 222 的圆锥形柄 228 内部。肘钉部件 204 通过罩 230 被固定在这个位置，它被滑动地装在伸长柄 226 上。罩 230 移动至远端以覆盖肘钉部件 204 上的尖锐的、有倒刺的近端 218，并且保持它们抵在圆锥形柄 228 上。该应用工具 222 然后插入移植血管 214 的内腔 232。这可能通过移植血管内腔 232 插入应用工具 222，从移植血管 214 的近端至远端来完成，或通过从后面将应用工具 222 的伸长柄 226 装入移植血管内腔 232 从远端至近端，在这种情况下无论哪一个都是最方便的。铁砧 224 和圆锥形固定器 228 在应用工具 222 的远端并附着有接合装置 200，通过开口 216 扩展进入靶血管的内腔 210。

然后，移植血管壁 214 的远端 234 被外翻靠在靶血管 208 的外表面 236 上，使移植血管内腔 232 居于靶血管壁 208 上的开口 216 的中心。帽 230 从肘钉部件 204 的近端 218 上退出，允许肘钉部件 204 向外弹开至它们的展开位置。应用工具 222 然后在近端方向紧缩以便肘钉部件刺穿开口 216 周围的靶血管壁 208 和被外翻滴下的移植血管 214 的末端 234。

应用工具 222 有一个环形的肘钉成形器 238，它围绕在移植血管 214 的外面。在刺穿过程中外翻的移植血管壁上的来自环状肘钉成形器 238 的轻微压力，能加速肘钉部件 204 刺穿移植血管壁 214。必须注意在此过程中不能用环形肘钉成形器 238 在此点施加太大的压力，因为在它们完全穿过血管壁前肘钉部件 204 前可能过早地变形。希望的是，环状表面由软质材料制成，例如弹性体，可能被用在应用工具 222 上以便支持血管壁，当肘钉部件 204 刺穿它们时。

一旦肘钉部件 204 已经完全地穿过靶血管壁 208 和移植血管壁 214，当用铁砧 224 支撑固定凸缘 202 时，肘钉成形器 238 用很大的力落下。肘钉部件 204 向外变形，因此尖锐的，具倒刺端 218 向回刺穿外翻的 distal 端 234 并且进入靶血管壁 208 以便形成永久的连接。为了完成该接合，铁砧 224 从移植血管内腔 232 退出。当铁砧 224 通过金属环固定在凸缘 202 时，它将波浪形波纹弄直，因此金属环凸缘 202 继续它的完全展开直径。可选的，金属环固定凸缘 202 可以由反弹材料制成，因此凸缘 202 可能被压缩并且保持在波纹或褶皱的位置直到在靶血管内腔 210 中释放，因此它将重新开始它的完全展开直径。另一个可选的结构是将移动形状记忆合金的接合装置以便固定凸缘被压缩并且插入靶血管中的开口，因此通过将装置 200 加热至比形状记忆临界温度高的温度，它将回复至它的完全展开直径。

在上面描述的示范实施方式中，肘钉部件 204 和 / 或金属环固定凸缘 202 可能用任意的上面描述的药物、活性剂或化合物例如雷帕霉素涂覆，用来预防或本质上减少平滑肌壁增殖。

图 14 说明了一种接合装置的可选的示范实施方式。图 14 是连接至少两个解剖结构的装置的侧视图，依照本发明的另一个示范实施方式。装置 300 包括缝线 302，有第一端 304 和第二端 306，缝线 302 为了穿过解剖结构以后面描述的方式被构造。缝线 302 可以由广泛种类的材料形成，例如，有最小记忆的单纤丝材料，包括聚丙烯或聚酰胺。任何合适的直径大小可以被应用，例如穿过 8-0。当然，其他的缝线类型和大小也有可能，并且同样地被本发明所考虑。

针 308 优选是弯曲的，并且配置在缝线的第一端 304。针 308 锐利的尖端 310 能容易地穿透不同的解剖结构并且使针 308 和缝线 302 容易地通过。针 308 可以通过不同的方式与缝线 302 结合，例如减小直径，优选本质上针 308 的外直径与缝线 302 尽可能紧密地匹配。

装置 300 也包括置于缝线 302 第二端 306 的夹持装置 312。夹持装置 312 包括第一和第二肢 314、316，依照图解的示范实施方式，并且优选比缝线 302 更坚韧。第一肢 314 可能与缝线 302 以许多方式连接，例如，通过减小直径，优选本质上缝线 302 的外直径与夹持装置 312 尽可能紧密地匹配。夹持装置 312 包括肘钉结构，包含易弯曲材料，它优选是软的，并且足够可延展，以在接合外面能折缝和保持在褶皱的位置。这样的材料可能包括钛或不锈钢。夹持装置 312 可能被认为是肘钉，根据图解的实施方式，和缝线 302 和针 308，一种肘钉 312 的递送系统。

附图 14 说明了很多可能的夹持装置 312 初始结构中的一种，换言之，夹持装置 312 的结构预先及时经初始通道通过解剖结构和 / 或在某点。如将被描述的，夹持装置 312 从初始结构至贮藏结构是可移动的，其中夹持装置 312 保持彼此的解剖结构。根据图解的示范实施方式，如附图 19 所示（在下面进一步描述），当它被弯曲或起褶皱，夹持装置 312 呈现贮藏结构。

夹持装置 312 优选本质上是 V 型的或本质上是 U 型结构的，如图示，但是很多呈现广泛种类的形状以适合特殊的外科情景和 / 或外科医生的偏好。例如，肢 314，316 中的一个可能是直的，并且另一个是弯的，或肢 314、316 可能是同一直线。夹持装置 312 优选在横切面尽可能的与针 308 平滑并且圆。进一步，

针 308, 缝线 302, 和夹持装置 312 的直径优选基本相等, 尤其是针 308 和夹持装置 312, 目的是为了在解剖结构中制造的孔比肘钉 312 的直径大。这样的孔可能导致出血和 / 或泄漏。

使用装置 300 的方法在附图 15-19 中被说明。首先, 如附图 15 所示, 针 308 穿过解剖结构 318、320, 例如, 血管结构。特殊地, 根据说明的示范的实施方式, 针 308 穿过血管结构 318、320 的边缘 322、324。然后, 如附图 16 所示, 针 308 拉缝线 302 进入, 并且穿过两个结构 318、320。肘钉 312 然后被直接拉入希望的与结构 318、320 接近处, 如附图 17-19 所示, 它衔接了说明的接合的两端并且与内腔 326 连接。根据示范的实施方式, 拉缝线 302 钩住肘钉 312 牵引进入位置。

如附图 19 所示和先前所说明, 肘钉 312 然后从它的初始结构移动至贮藏或折缝结构 328, 其中解剖结构 318、320 被连接在一起从而完成它们之间的接合。肘钉 312 在接合的边缘实质产生了 360 度弯曲, 而折缝部分 330 在内腔 321 的外面。很多种类的工具和 / 或机制可以被用于弯曲肘钉 312 成为它的贮藏结构, 例如, 以闭合血管夹的方式。相同的工具, 或两者挑一的工具, 可能然后被用于从缝线 302 中分离肘钉 312, 例如, 通过切断。

这样, 肘钉 312 使血管结构 318、320 从血管结构的内侧连接在一起, 也可从外面, 不像很多的现有技术的肘钉, 它仅仅在外表上固定相对的结构。这样有很多优点, 如上面所述。不仅有更好的接近结果, 而且弯曲肘钉比打一个或多个节要简单, 并且对组织有较少的可能的创伤。单独弯曲的肘钉在接合中有比较小的张力, 例如, 相比打结所需要的若干翻转。本发明的实施方式在最低限度地侵害外科的情况中是尤其有益的, 如打节, 例如, 挤入最低限度侵害装置通过小孔的节是尤其令人讨厌的, 并且为了预防滑脱需要 4 或 5 次的翻转。弯曲肘钉通过孔, 如本发明实施方式, 是非常简单并且克服了很多困难。

根据一个示范的实施方式, 外科医生完成血管或其他结构的精确对接, 较好的是用有限数量的肘钉或其他固定装置, 然后用生物胶或激光技术完成接合。夹持装置, 例如, 数量上两个或多个, 被用于初始的定向或排列该结构, 并且因此被用作“控制器”指导接合的完成。

在上面描述的示范实施方式中, 夹持装置 312 可能被任何的上面描述的药物、活性剂或化合物例如雷帕霉素涂覆以预防或根本上减少平滑肌细胞增殖。

如上面所述,各种药物、活性剂或化合物可能通过医疗装置被局部给药。例如,雷帕霉素和肝素可能通过支架被给药以减少再狭窄、炎症和凝血。上面描述的固定的药物、活性剂或化合物的各种技术,然而,在递送过程中维持药物、活性剂或化合物在医疗装置上和定位对于该操作或治疗的成功是关键性的。例如,在递送过程中支架涂层的药物、活性剂或化合物脱落可能会引起该装置的失效。对于自展式支架,控制轴的取消可能引起药物、活性剂或化合物从支架上擦掉。对于球囊扩张支架,球囊的扩张可能引起药物、活性剂或化合物通过与球囊接触或扩张从支架上简单地分层。因此,预防这种潜在的问题重要的是有一个成功的医疗治疗装置,例如支架。

这有很多方法可以被用于从根本上减少上述的忧虑。在一个示范的实施方式中,润滑剂或抛出剂被使用。润滑剂或抛出剂可能包括任何适合的生物相容性的润滑的涂层。一个示范的润滑的涂层可能包括硅酮。在这个示范的实施方式中,硅酮基溶液涂层可能被引入到气囊表面、聚合基质表面,和/或自展式支架递送装置的轴的内面并且允许空气处理。可选择的,硅酮基涂层可能被掺入聚合基质中。然而,重要的是要注意的,许多润滑的材料可以被应用,基本要求是该材料是生物相容的,也就是该材料不干扰药物、活性剂或化合物的作用/功效,并且该材料不干扰那些用于固定药物、活性剂或化合物在医疗装置上的材料。重要的也要注意的,一个或多个或所有上面描述的方法可以被应用于组合中。

现在涉及附图 20,讲述了一种气囊式导管的气囊 400,它可能被用于在原位展开支架。如图示,气囊 400 包括润滑涂层 402。润滑涂层 402 的功能是减小或根本上除去气囊 400 和医疗装置上的涂层之间的附着力。在上面描述的示范的实施方式中,润滑涂层 402 将减小或根本上除去气囊 400 和肝素或雷帕霉素涂层之间的附着力。润滑涂层 402 可能以很多方式附着,并且维持在气囊 400 上,包括但是不限于浸渍、喷雾、刷或自旋涂覆溶液或混悬液的涂层材料,然后需要消除或去除溶液的步骤。

材料例如合成蜂蜡,例如二甘醇单硬脂酸酯、氢化蓖麻油、油酸、硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸钙、ethylenebis (硬脂酰胺)、自然产物例如石蜡、鲸蜡、巴西棕榈蜡、海藻酸钠、维生素 C 和面粉,氟化的化合物例如全氟烃类、全氟脂肪酸和醇,合成聚合物例如硅酮,例如聚二甲基硅氧烷、聚四氟乙烯、聚氟乙

醚、聚烷基乙二醇，例如聚乙二醇蜂蜡，和无机材料例如滑石、高岭土、云母和硅石可以被用于制备这些涂层。吸入剂沉积聚合例如，聚对二甲基苯-C 沉积，或全氟烯烃和全氟烃类的 RF-血浆聚合也可以被用于制备这些润滑涂层。

附图 21 说明了附图 1 中说明的支架 100 的环 102 的横截面。在这个示范的实施方式中，光滑的涂层 500 被固定在聚合涂层的外表面上。如上所述，药物、活性剂或化合物被掺入聚合基质中。图 21 说明的支架环 102 包含包括聚合物和雷帕霉素的底层 502，和也包括聚合物的上涂层 504 或扩散层 504。光滑的涂层 500 通过任何合适的方法附着在上涂层 502 上，包括但是不局限于喷雾法、刷涂、浸渍或自旋转涂覆，有或没有聚合物的涂层材料的溶液或混悬液，用于产生上涂层，然后需要消除或溶液去除步骤。蒸汽沉积聚合作用和 RF-血浆聚合作用也被用于将这些润滑的有助于这些沉积方法的涂层材料附着至上涂层。在一个可选的示范的实施方式中，润滑的涂层可能被直接掺入聚合基质中。

如果自展式支架被使用，润滑涂层可能被附着在控制鞘的内表面上。附图 22 说明了自展式支架 200 在递送装置鞘 14 的内腔内的部分横截面图。如图示，润滑的涂层 600 附着在鞘 14 的内表面上。相应地，紧接着支架 200 展开，光滑的涂层 600 优选减至最小或本质上消除鞘 14 与药物、活性剂或化合物之间涂覆的支架 200 之间的粘着力。

在一个交替的方法中，物理的和 / 或化学的交联方法可能适用于改善包含药物、活性剂或化合物的聚合涂层与医疗装置表面之间，或包含药物、活性剂或化合物的聚合涂层与引物之间的键合强度。可选择的，其他被使用的引物，通过传统的涂覆方法例如浸渍、喷雾法或自旋转涂覆，或通过 RF-血浆聚合作用，也可能被用于改善键合强度。例如，如附图 23 所示，键合强度可能被改善，通过首先沉积引物层 700 例如蒸汽聚合聚对二甲基苯-C 至装置表面，然后安置第二层 702，它包含在化学组成上与制备药物一包含基质 704 例如聚乙烯-并-醋酸乙烯或聚甲基丙烯酸丁酯的一种或多种聚合物相似的聚合物，但是已经被改良以包含交联等份。在暴露于紫外灯后第二层 702 然后交联引物。应该注意的是任意熟悉本领域的人将承认，使用有或没有活化剂加热激活的交联剂将达到相似的结果。药物-包含基质 704 然后使用部分或全部膨胀第二层 702 的溶剂在第二层 702 上分层。这些促进了聚合物链夹带从基质进入第二层 702 并且逆反地从第二层 702 进入药物包含基质 704。紧接着从涂层上去除溶剂，聚合物链的渗

透或链锁网状构造在层之间形成，因此增加了它们之间的粘着强度。上涂层 706 如上所示被使用。

在医疗装置例如支架上产生了相关的困难。在药物-涂层支架有褶皱的状态，一些支柱互相接触并且当支架展开时，移动引起包含药物、活性剂或化合物的聚合涂层粘住并且伸展。该活动可能潜在的引起涂层在某些区域从支架上分离。涂层自粘连的主要机制是由于机械力。当聚合物与它自己接触，它的链能引起机械结合的缠结，与 Velcro® 相似。某些聚合物之间互相不结合，例如，氟化高聚物。对于其他的聚合物，然而，粉末可能被使用。换句话说，一种粉末可能被用于一种或多种聚合物，掺入外科装置表面上的药物、活性剂或其他化合物，以减少机械结合。不干扰药物、活性剂、化合物或材料的任意合适的生物相容材料，可被用作固定可能被使用的医疗装置上的该药物、活性剂或化合物。例如，一种水溶性粉末的粉剂可能减少涂层表面的粘性，并且这将预防聚合物自身的粘连从而减少分层的可能性。该粉末可能是水溶性的，因此它没有产生栓塞的风险。该粉末可能包含抗氧化剂，例如维生素 C，或它可能包含抗凝血剂，例如阿斯匹林或肝素。使用抗氧化剂的优点事实上是抗氧化剂可能长时间地保护其他的药物、活性剂或化合物。

重要的要注意的是晶状聚合物一般没有粘性或不发粘。相应地，如果晶状聚合物被使用，而不是无定形聚合物，然后附加材料可能不是必需的。重要的也要注意的是没有药物、活性剂和 / 或化合物的聚合涂层，可能改善医疗装置的操作特性。例如，医疗装置的机械性质可能被改良，通过有或没有药物、活性剂和 / 或化合物的聚合涂层。涂层支架可能有改良的柔性并且增强了耐用性。另外，聚合涂层可能本质上减少或除去包含医疗装置的不同材料之间的接触腐蚀。同样的适用于接合装置。

如上所示，对于自展式支架，控制鞘的回缩可能导致药物、活性剂或化合物从支架上被擦掉。相应地，在一个可选的实施方式中，支架递送装置可能被改良以减少涂层被擦掉的可能性。这对长期的支架尤为重要，例如，长久的雷帕霉素涂层支架。另外，当递送鞘在支架展开过程中收缩，支架也有自身损坏的可能。相应地，支架递送装置可能被改良，通过将力分散在支架的更多区域，以从根本上减少作用于支架某一区域上的力。这里描述的支架和支架递送装置仅仅自然地用作举例说明，并且本领域普通技术人员将认识到公开的该设计可

能被掺入许多支架和支架递送系统中。

根据本发明附图 35 和 36 说明了一种示范的自展式支架递送装置 5010。装置 5010 包含内和外同轴的管。内管被叫做轴 5012 和外管被叫做鞘 5014。自展式支架 7000 位于鞘 5014 的内部，其中支架 7000 与鞘 5014 产生摩擦接触，并且轴 5012 被同轴排列在支架 7000 的内腔中。

轴 5012 分别有近端和远端，5016 和 5018。轴 5012 的近端 5016 有一个往那边连接的 Luer 导线 5020。如附图 44 所示，轴 5012 的近端 5016 较好地是磨过的不锈钢次管（海波管）。在一个示范的实施方式中，海波管是不锈钢的，并且在它的近端有 0.042 英寸的外径，并且然后逐渐变细至它的远端有 0.036 英寸的外径。海波管的内径延长轴自始至终是 0.032 英寸。逐渐变细的外径用于逐渐改变沿着它长度的海波管的坚硬度。这种海波管坚硬度的变化允许一个更坚硬的近端或手柄端，这在支架展开过程中是需要的。如果近端不足够坚硬，海波管部分伸展超过下面描述的 Tuohy Borst valve，将随着展开力的传递而变弯曲。考虑到在弯曲血管中永久的可跟踪性海波管的远端是更柔韧的。海波管的远端也需要是柔韧的以减少海波管和下面描述的螺管部分之间的过渡。

如下面的详细描述，轴 5012 有一个躯体部分 5022，其中它的至少一部分由柔韧的卷曲部分 5024 制成，看起来很像一个被压缩的或关闭的螺旋弹簧。轴 5012 也包含远端 5026，远离躯体部分 5022，较好的由混合挤压的高密度聚乙烯和 Nylon®制成。5022 和 5026 两个部分通过任意已知的方法连接在一起，对本领域普通技术人员来说包含热熔化、粘连成键、化学键或机械连接。

如附图 37 所示，轴 5012 的远端 5026 有一个连接那边的远侧尖端 5028。远侧尖端 5028 可能由本领域已知的任意合适的材料制成，包括聚酰胺、聚氨基甲酸酯、聚四氟乙烯和包含多层或单层结构的聚乙烯。远侧尖端 5028 有一个近端 5030，它的直径基本上与它非常邻近的鞘 5014 的外径相等。远侧尖端 5028 从近端 5030 至远端 5032 逐渐变细为一个较小的直径，其中远侧尖端 5028 的远端 5032 有比鞘 5014 内径小的直径。

直架递送装置 5010 在指导支架进入展开位置时滑过导线 8000（附图 35 所示）。这里所使用的导线也可适用于相似的向导装置，它有一个在这里合并的远侧防护装置。首选的远侧防护装置在公开的 PCT 申请 98/33443 中公开，国家申请日 1998 年 2 月 3 日。如上面所述，如果远侧尖端 5028 太坚硬，它将改变导

线的路径，并且将导线 8000 压靠在内腔壁上，并且在一些很弯曲的地方支架递送装置 5010 将从导线中脱出。将导线压在和将装置推靠在内腔壁上能阻止该装置到达靶区，因为导线将不能再导向该装置。同样，如果装置在前面，并且推靠血管壁，损伤处的碎片可能移动并且逆流引起远侧血管腔的并发症。远侧尖端 5028 被设计为有一个非常柔韧的前沿，并且逐渐转变为轻度柔韧的部位。远侧尖端 5028 可以是中空的，并且可以由很多种适合的材料制成，包括 40D Nylon®。它的柔韧性可能通过逐渐地增加它的横断面的直径被改变，这就是为何直径在远端薄，并且在近端最厚。也就是，横断面直径和远侧尖端 5028 的壁的厚度随着在近侧方向上移动而增加。这给予远侧尖端 5028 的远端 5032 定向的能力，通过前面的导线到达比较大的直径和较厚的壁厚度，远侧尖端 5028 的比较效的柔韧部分无法抵抗导线。如上面所述，由于硬度，当器械指挥的装置方向不是跟随导线时，导线被无法抵抗。

导线内腔 5034 有一个直径，它与紧靠的推荐大小的导线相匹配，因此在导线 8000 和远侧尖端 5028 的导线内腔 5034 之间的连接有一个微小的摩擦。远侧尖端 5028 在它的远侧部分 5032 和近侧部分 5030 之间有一个圆形部分 5036。它帮助防止鞘 5014 滑出远侧尖端 5028，并且因此将鞘 5014 的方形边缘暴露在血管中，这将引起这里的损伤。这改善了该装置的“推送性”。如果远侧尖端 5028 遭受到阻力它不允许鞘 5014 脱落，因此暴露鞘 5014 的方形边缘。相反，鞘 5014 往来在远侧尖端 5028 的圆形部分 5036，并且因此传递应用到远侧尖端 5028 的力。远侧尖端 5028 也有一个最近地逐渐变细的部分 5038，它帮助引导远侧尖端 5028 通过展开的支架 7000，而没有提供能钩或挂在支架柱端或在内腔内径中其他不规则的地方的锐边。

轴 5012 的远侧部分 5026 相连接的是限位器 5040，它邻近远侧尖端 5028 和支架 7000。限位器 5040 可以由本领域已知的任意合适的材料制备，包括不锈钢，并且更优选的是由高不透射线材料制成，例如铂、金钽，或不透射线填充的聚合物。限位器 5040 可能通过任意合适的方法与轴 5012 连接，包括机械的或粘连成键，或通过本领域技术人员已知的任意其他的方法。优选地，定位器 5040 的直径足够大和装载的支架 7000 有足够的接触，而不与鞘 5014 产生摩擦接触。如下面将要描述的，限位器 5040 帮助“推”支架 7000 或在展开时维持它的相对位置，防止为了支架展开鞘 5014 缩回时支架 7000 最近地迁移至鞘 5014

中。如下面所述,在血管中展开时不透射线的限位器 5040 也帮助固定支架 7000 在靶损伤部位。

支架床 5042 被定义为是轴 5012 在远侧尖端 5028 和定位器 5040 之间的一部分(附图 36)。支架床 5042 和支架 7000 是同轴的,因此包含支架床 5042 的轴 5012 的远端 5026 位于支架 7000 的内腔中。支架床 5042 与支架 7000 产生最小的接触,因为轴 5012 和鞘 5014 之间存在空间。因为支架 7000 承受体温在奥氏体阶段转化,它企图在鞘 5014 中通过半径方向的表面移动来恢复至它的规划的形状。如下面将详细描述,鞘 5014 约束支架 7000。与轴 5012 连接的装载支架 7000 的远端的远侧,是不透射线标记 5044,它可能由铂、涂覆铂的钛、金钽、不锈钢、不透射线的填充的聚合物或本领域中任意其他合适的材料。

如附图 36、37 和 44 所示,轴 5012 的躯体部分 5022 由柔韧的卷曲的部件 5024 制备,与闭合的线圈或压缩的弹簧相似。在支架 7000 展开过程中,压缩力从限位器 5040 传递至 Luer 导线中心 5020 在准确展开中是非常重要的因素。一种更有压缩力的轴 5012 会导致较少的准确展开,因为当在荧光影像下显像支架 7000 时轴 5012 的压缩没有被考虑。然而,比较小的压缩的轴 5012 通常意味着比较小的弹性,它能减少装置 5010 引导通过弯曲血管的能力。一个卷曲组件对压缩有弹性和抵抗力。当装置 5010 被引导通过动脉,轴 5012 没有被压缩并且因此卷曲部件 5024 不因递送路径而弯曲。当支架 7000 展开,随着鞘 5014 在包裹的支架 7000 上收缩鞘 5014 承受张力。因为支架 7000 是自展式的,它与鞘 5014 接触,并且该力沿着支架传递至轴 5012 的限位器 5040 上。结果是轴 5012 承受压缩力。当这些发生时,柔韧的卷曲部件 5024,在线圈部件之间没有间隙,传递该压缩力从一个线圈至下一个线圈。

柔韧的卷曲部件 5024 进一步包括罩 5046,它适宜柔韧的卷曲部件 5024 帮助抵抗卷曲部件 5024 以弯曲或压缩方式的皱曲。罩 5046 是一个被拉出的聚合物管,并且优选是软材料,它能轻微地伸长以适应柔韧的卷曲部件 5024 的弯曲,但是不允许线圈互相压制。罩 5046 可能由许多适合的材料制成,包括 Nylon® 和高密度聚乙烯的混合挤压,聚氨基甲酸酯、聚酰胺、聚四氟乙烯等。挤压也与限位器 5040 联系在一起。柔韧的卷曲部件 5024 可能由许多本领域已知的材料制成,包括不锈钢、镍和硬的聚合物。在一个示范的实施方式中,柔韧的卷曲部件 5024 由一个.003 英寸厚.010 英寸宽的不锈钢带状金属丝制成。金属丝可

能是圆的，或更优选的是扁平的以减少柔韧的卷曲部件 5024 的轮廓。

鞘 5014 优选是聚合导管并且有一个近端 5048 终止在鞘中心 5050（附图 35）。鞘 5014 也有一个远端 5052，它终止在轴 5012 的远侧尖端 5028 的近端 5030，如附图 36 所示，当支架 7000 在非展开位置。鞘 5014 的远端 5052 包括不投射线的标记环 5054，沿着它的外表面排列（附图 35）。如将在下面说明，当标记环 5054 接近不投射线的限位器 5040 时，支架 7000 完全展开，这样表明医生现在从身体上除去递送装置 5010 是安全的。

如附图 36 所示，鞘 5014 的远端 5052 包括扩大部分 5056。扩大部分 5056 有比接近扩大部分 5056 的鞘 5014 大的内径和外径。扩大部分 5056 收藏预先载入的支架 7000，限位器 5040 和支架床 5042。在接近扩大部分 5056 的近端，外部的鞘 5014 逐渐变细为一个较小的直径。这种设计被完全地公开在同时待审的美国系列申请 No. 09/243,750 中，申请日 1999 年 2 月 3 日，因此通过参考文献合并在这里。减少接近扩大部分 5056 的鞘 5014 外径的大小的一个特别的优点是，增加递送装置 5010 和引导管或鞘之间的间隙，因此递送装置 5010 被穿过放置。应用荧光透视法，医生将看见血管中靶位的图像，在支架展开前或展开后，通过注射不透射线溶液穿过引导管或鞘，由于递送装置 5010 置于引导管中。因为鞘 5014 和引导管之间的间隙的增加，通过逐渐变细或减小接近扩大部分 5056 的鞘 5014 的外径，将达到高的注射速率，结果是对医生来说更好的靶位影像。鞘 5014 的逐渐变细提供了较高的不透射线液体的注射速率，在支架展开前和展开后。

在自展示支架递药系统的早期遇到的一个问题是，在它配置的地方支架变成被埋入鞘中。涉及附图 45，说明了一种可能被有效地用于本质上预防支架变成埋入支架的鞘构造，和提供了其他在下面详细描述的优点。如举例说明，鞘 5014 包含至少两层的组合结构，并且优选为三层。外层 5060 可能由任意合适的生物相容材料形成。优选，外层 5060 由润滑材料形成，使鞘 5014 的插入和拔出更容易。在一个优选的实施方式中，外层 5060 包含聚合材料例如 Nylon®。内层 5062 也可由任意合适的生物相容性材料形成。例如，内层 5062 可能由许多聚合物形成，包括聚乙烯、聚酰胺或聚四氟乙烯。在一个优选的实施方式中，内层 5062 包含聚四氟乙烯。聚四氟乙烯也是润滑的材料能使支架递送更容易，因此预防支架 7000 的损伤。内层 5062 也可能被其他材料涂覆以增加它的光滑

度,促进支架展开。许多合适的生物相容材料均可被应用。在一个示范的实施方式中,硅酮基涂层可能被使用。必要地,硅酮基涂层溶液可能通过装置被注入,并且允许在室温下治疗。使用的硅酮基涂层数量应该被减到最小以预防涂层迁移至支架7000。外层和内层5060和5062之间的夹层,分别地是丝增力层5064。丝增力层5064可能使用许多构型。在一个示范的实施方式中,丝增力层5064包括一个简单的在下的和在上的编织排列或交错编织形式。用于形成丝增力层5064的金属丝可能包含任意合适的材料和任意合适的横断层面形状。在说明的示范实施方式中,形成丝增力层5064的金属丝包扩不锈钢和本质上为环状的横断面。为了实现它预期目的的功能,如下面的详细描述,金属丝的直径是0.002英寸。

包含鞘5014的三层5060、5062和5064共同地增强了支架的展开。外层5060促进整个装置5010的插入和拔出。内层5062和丝增力层5064的功能是防止支架7000嵌入鞘5014中。自展式支架,例如本发明的支架7000趋向在给定的温度下伸展到它们的程序设计的直径。因为该支架将会承受扩张,它产生放射状的向外的定向的力,并且可能变成被嵌入鞘5014中抑制它的扩展。相应地,丝增力层5064提供了对内层5062的放射状的或环状力,因此产生对表面的鞘5014中的支架7000定向放射状力的充分的抵抗力。内层5062,也如上面所述,提供了一种低的表面摩擦系数以减少支架7000展开必须的力(典型地在大约5至8磅范围内)。丝增力层5064也提供了对鞘5014的牵引力。换句话说,丝增力层5064提供了鞘5014较好的推动力,那就是,传送用于医生的力从鞘5014上的接近位置到远侧尖端5028,它帮助引导通过血管中紧的狭窄的损伤。在由于支架展开产生的鞘缩回过程中,丝增力层5064也为鞘5014提供了较好的对抗张力存在产生的伸长和收缩的抵抗力。

鞘5014可能包含沿着它的整个长轴或仅仅是某一部分的所有的3层,例如,沿着支架7000的长轴。在一个优选的实施方式中,鞘5014包含沿着它整个长轴的所有的3层。

现有技术自展式支架递药系统没有使用丝增力层。因为示范的自展式支架的大小与气囊扩张冠状支架相比,相对地比较大,递药装置的直径或轮廓因此也必须大。然而,尽可能小的递药系统总是有益的。这是令人希望的,因此该装置能到较小的血管并且因此引起患者更小的创伤。然而,如上所述,支架递

送装置增加薄的加强层其好处大于其轻度地增加的轮廓的缺点。

为了最小化装置 5010 的外形上的丝增力层的影响，丝增力层 5064 的构型可能被改良。例如，这可以通过很多方法来实现，包括改变交错编织的程度，改变金属丝的形状，改变金属丝的直径和 / 或改变使用的金属丝的数量。在一个优选的实施方式中，被用于形成丝增力层的金属丝包括实质上是直角的横切面，如附图 46 所示。在使用实质上是直角的横切面的金属丝中，增力层 5064 的强度特征可能通过显著地减小递送装置的外形被维持。在这个优选的实施方式中，直角的横切面金属丝的厚度为 0.003 英寸并且高度为 0.001 英寸。相应地，如附图 45 以相似的方式编织金属丝，结果是丝增力层 5064 的厚度减少 50%，当保持与 0.002 圆形金属丝相同的有益特性时。扁平的金属丝可能包含任意合适的材料，并且优选包含不锈钢。

在另一个可选的示范实施方式中，递药系统的鞘可能包括一个内层或在内表面上的涂层，它从本质上预防支架变成嵌入在其中，同时增加它的光滑度。这种内层或涂层可能被用于附图 45 和 46 中说明的鞘或作为一个可选的方法减少支架展开的力。如果涂层很薄，如下面更详细的描述，递药系统的全部外形将最低限度地影响它们。除了增加鞘的强度并且使它更加光滑，涂层是特别具有生物相容性的，因为这对于它与血液接触以后是非常重要的，纵然至少是暂时的。

基本上，在示范的实施方式中，坚固的并且光滑的涂层被应用或附着在自展式递药系统的鞘的内表面。相比当前使用的自展式支架递药系统涂层提供了许多优点。例如，涂层提供了一种硬的表面对抗支架产生的放射状地向外的定向力。如上所述，当装载入递药系统时，自展式支架有一个不变的向外的扩张力。这种不变的和相对高的放射状的向外的定向的力能强迫包含递药系统鞘的聚合材料位移，并且允许支架变成嵌入聚合物表面。随着支架台被发展为较大直径的支架，并且然后具有更高放射状向外的定向力，这种现象的发生将会增加。必然的，埋入增加了支架展开需要的力，因为它引起的对递药系统内部的支架移动的机械阻力，因此阻止了准确展开，并且引起支架的潜在性损伤。另外，该涂层是光滑的，换言之，它有低的摩擦系数。一种光滑的涂层，如上面所说明，功能是进一步减少支架展开需要的力，因此对于医生增加支架被递送和展开的简易度。关于新的大直径的支架的设计和 / 或药物 / 聚合物涂层支架

的设计是尤其重要的，它增加了辐射力，增加了外形或增加了全部的直径。对于药物 / 聚合物涂层支架一种光滑的涂层是尤其有益的。相应地，涂层功能是预防支架在展开前埋入递药系统的鞘中，并且减少鞘和支架之间的摩擦，它们两个都将减少展开的力。

各种药物、活性剂或化合物可能通过医疗装置例如支架被局部给药。例如，雷帕霉素和 / 或肝素可能通过支架被给药以减少再狭窄、炎症和凝结。各种固定药物、活性剂或化合物在支架上的技术是已知的；然而，在递送过程中维持药物、活性剂或化合物在支架上并且定位对该操作或治疗的成功是关键。例如，在递送支架过程中药物、活性剂或化合物的去除可能引起该装置的失败。对于自展式支架，控制鞘的缩回可能引起药物、活性剂或化合物从支架上脱落。因此，预防这种潜在的问题对于成功治疗的医疗装置例如支架是很重要的。

附图 47 说明了和本发明的示范实施方式中一致的支架递药系统的轴和改良鞘的局部横截面视图。如图所示，材料 5070 的涂层或层被附着或依附在鞘 5014 的内圆周上。如上面的说明，材料 5070 的涂层或层包括一个坚固的和光滑的基层。在一个优选的实施方式中，涂层 5070 包含热解碳。热解碳是一种熟知的物质，它被广泛应用于各种移植的医学假体并且最常见地应用在心脏瓣膜中，因为它与优良组织的高结合强度和血液相容性。

在植入的医学用具领域热解碳的有效性是它独特的物理和化学特性组合的结果，包括化学惰性，单向折射，低重量，紧密和弹性。热解碳属于与石墨的结构相似的乱层石墨碳的特殊家族。在石墨中，碳原子是共价键的平面六角形排列，它用相对弱的夹层成键成层聚积。在乱层石墨碳中，堆积序列是混乱的并且变形可能存在于每个层中。这些层中的结构变形对应于热解碳优良的延展性和耐用性。必然地，热解碳的微观构造使该材料耐用，结实和耐磨损。另外，热解碳能很好地抗血栓形成并且和血液和软组织有内在的细胞生物相容性。

热解碳层 5070 可能被沿着整个鞘 5014 的长轴或仅仅在接近支架床 5042 的地方存放，如附图 36 和 37 所示。在一个优选的实施方式中，热解碳层 5070 在支架床 5042 的局部附着在鞘 5014 上。使用任何数量的已知技术热解碳层 5070 可能被存放或附着在内圆周上，它们是适合的或可用于包含鞘 5014 的聚合材料。热解碳层 5070 的厚度是经选择的，因此它预防或从本质上减少支架变为埋入鞘 5014 中的可能性，而不会减少鞘 5014 的弹性或不增加自展式支架递药系统的外

形。如上所述，重要的是鞘是柔韧的，并且易于推进以引导体内的弯曲路径。另外，总是希望减少经皮的递送装置的外形。

如上面说明，热解碳表面被认为是生物相容的，尤其关于应用到血接触的情况。然而，这仅是以支架递送应用的形式较小的益处，因为热解碳层 5070 在鞘 5014 中的位置是仅仅最低限度地暴露在血液中，并且仅仅是在体内维持对递送支架来说足够充分的时间。

热解碳层 5070 可能以许多上面提及的方法附着在鞘的内腔。在一个示范的实施方式中，热解碳层 5070 可能被直接附着在鞘 5014 的内腔。在另一个示范的实施方式中，热解碳层 5070 可能被直接应用于鞘 5014 的内腔，通过首先涂布各种基质，也可利用许多已知技术。不管是否热解碳层 5070 被直接存放在鞘 5014 上，或首先存放在基质上，许多已知技术可以被应用，例如，化学蒸汽沉积。在化学蒸汽沉积中，碳材料被气态碳氢化合物存放在合适的下层基质上，例如，碳材料、金属、陶瓷和其他的材料，温度范围是大约 1000K 至大约 2500K。在这些温度下，可以理解可能利用的基质的要求。任意合适的生物相容的、耐用的和柔韧的基质可能被应用，而且然后使用已知的技术例如粘合剂附着在鞘 5014 的内腔。如上面说明，外形和弹性是重要的设计特性；相应地，基质材料类型的选择和 / 或厚度应该被考虑。重要的是要注意的广泛范围的微观结构，例如，单向折射的、片层、基质—有核的和各种保留氢的内含物可以在热解碳中存在，这取决于沉积条件。包括温度、类型、起源气体的浓度和流速，和下层基质的表面积。

其它可以用于直接固定热解碳层 5070 在鞘 5014 或基质上的技术，包括脉冲激光腐蚀沉积、射频血浆修饰、物理蒸汽沉积和其它已知的技术。除了热解碳，其它有益于提供相似性质的材料包括钻石—类似碳涂层、甲硅烷 / 硅玻璃类似表面和薄的陶瓷涂层例如铝，羟磷灰石和钛。

在一个可选的示范实施方式中，热解碳涂层可能被用于上面简要描述的受控的有限的多孔。这种受控的有限的多孔提供了两个特殊的优点。首先，多孔可能用于减少接触表面面积，如果用热解碳涂层 5070 的支架，因此减少支架和鞘 5014 的内腔之间的摩擦。其次，光滑的材料例如生物相容的油脂、蜡类和粉末可能被注入或浸渍入涂层的多孔表面，因此提供一种光滑材料的贮存器进一步减少摩擦系数。

附图 35 和 36 显示了支架 7000 在它完全未展开的位置。这个支架在其中的位置是当装置 5010 被插入血管系统时，并且它的远端引导靶位。支架 7000 被排列在支架床 5042 的周围，并且在鞘 5014 的远端 5052。轴 5012 的远侧尖端 5028 远离鞘 5014 的远端 5052。支架 7000 在被压缩的状态，并且与鞘 5014 的内表面产生摩擦接触。

当被插入患者体内，鞘 5014 和轴 5012 在它们的近端通过 Tuohy Borst valve 5058 被锁定在一起。这能预防任何的轴 5012 和鞘 5014 之间的滑动，这可能导致支架 7000 过早的展开或部分展开。当支架 100 到达它的靶位，并且准备好展开，Tuohy Borst valve 5058 打开，因此鞘 5014 和轴 5012 不再锁定在一起。

下面的递送装置 5010 展开支架 7000 的方法可能在附图 39—43 中最好地被描述。在附图 39 中，递送装置 5010 已经被插入血管 9000 中，因此支架床 5042 在目标患病位置。一旦医生确定轴 5012 上的不透射线的标记环 5054 和限位器 5040 指示支架 7000 的末端被充分地大约放置在目标患病位置，医生将会打开 Tuohy Borst valve 5058。医生然后将紧握轴 5012 的 Luer 导线中心 5020 因此保持轴 5012 在一个固定的位置。此后，医生将紧握 Tuohy Borst valve 5058，最近地连接在鞘 5014 上，并且滑动它至邻近的，有关系的轴 5012 上，如附图 40 和 41 所示。限位器 5040 预防支架 7000 与鞘 5014 向后滑动，因此如果鞘 5014 被向后滑动，支架 7000 被有效的“推”出鞘 5014 的远端 5052，或保持在与靶位相关的位置。支架 7000 应该在远侧接近的方向展开，以最大程度减小患病血管 9000 产生血栓的可能性。当鞘 5014 上的不透射线的环 5054 接近不透射线的限位器 5040 时，支架展开被完成，如附图 42 所示。装置 5010 当时就可以通过支架 7000 退出，并且从患者体中去除。

附图 36 和 43 展示了支架 7000 的一个优选的实施方式，可以被用于本发明的连接。支架 7000 被展示的是在展开前，它未展开的被压缩的状态，附图 36。支架 7000 优选由高弹性合金例如镍制成。更优选，支架 7000 由包含大约 50.5%（这里使用的这些百分数涉及原子百分数）Ni 至大约 60%Ni 的合金制成，并且最优选是大约 55%Ni，和合金的剩余部分是 Ti。优选地，支架 7000 在体温条件下是高弹性的，并且优选具有 Af 的范围是 21°C 至 37°C。支架的高弹性设计使它是压缩可回复的，如上面的详述，可被用作不同应用的许多血管器械的支架或骨架。

支架 7000 是一个有前开口端和后开口端的管状部件，并在它们之间纵轴伸展。管状部件首先有一个较小的直径，附图 30，以使其可以插入患者体内并且操纵其通过血管，然后其次是具有较大的直径，以使其可以在血管靶区展开。管状部件由复数个在前端和后端之间展开的邻近的环箍 7002 制成。环箍 7002 包括复数个纵向支柱 7004 和复数个连接靠近支柱的环 7006，其中靠近的支柱被在相对端被连接在一起因此形成一个本质上是 S 或 Z 形结构。支架 7000 进一步包括多数的弯曲网桥 7008，它连接邻近的环箍 7002。网桥 7008 在桥与环的连接点上将邻近的支柱连接在一起，这些点从环的中心补充。

上面描述的几何形状帮助更好地在支架的各处分配张力，当支架弯曲时预防金属和金属接触，并且最小化部分结构、支柱、环和桥之间的开口大小。当决定支架的操作性质和疲劳的生存性质时，设计的支柱，环和桥的数量和性质是重要的因素。优选地，每个环有 24 至 36 之间或更多的支柱。优选支架有一个每个环支柱数量对支柱长度（英寸）的比例，它大于 200。支柱的长度是相比支架的纵轴在它被压缩的状态被测量。

在试图减少部分结构经历的最大张力过程中，支架使用能在支架各个区域分配张力的结构几何性状，它们相比其它的结构不容易引起失败。例如，支架的易损区域是在连接环的内半径。连接环承受最多的所有支架面貌的变形。环的内半径一般将是支架上有最高张力水平的区域。这个区域也是其中关键的，它通常是支架上的最小范围。压力集中一般通过尽可能地维持最大半径被控制和减小。相似地，我们希望减少桥上的和桥与环连接点的局部压力集中。一种完成这些的方法是利用尽可能大的半径同时维持部件厚度，它们与受到的力一致。另一种考虑是减小支架的最大开口面积。有效利用新颖的导管，从该导管支架被截断，这能增加支架强度和增加其收集栓材料的能力。

如上面的说明，用聚合物和药物、活性剂和 / 或化合物的组合涂覆的支架在支架展开时可能增加作用于支架的力。这种增加的力可能依次损伤该支架。例如，如上面所述，在展开过程中，支架被迫对抗限位器，以克服鞘向后滑动的力。一种较长的支架，例如，大约 200mm，在鞘缩回过程中作用于支架末端的力可能是过度的，并且能潜在地引起支架末端或支架其它部分的损伤。相应地，把力分配在支架较大面积上的支架递送装置是有益的。

附图 48 说明了一种改良的支架递送部分的轴 5012。在这个示范的实施方

式中, 轴 5012 包含复数的增高部分 5200。增高部分 5200 可能包含任意的合适尺寸和几何性状以任何合适的方式被形成。增高部分 5200 可能包括任意合适的材料, 包括形成轴 5012 的材料。增高部分 5200 的数量可以是变化的。本质上, 增高部分 5200 可能占据支架 7000 单元之间的开放空间。这些所有的控件可能被填满或选择的被填满。换言之, 增高部分 5200 的结构和数量优选由支架的设计来决定。在图解的实施方式中, 增高部分或突出 5200 被安排占据在邻近环箍 7002 上的邻近的环 7006 和桥 7008 之间形成的空间。

增高部分 5200 可以使用许多方法形成。例如, 增高部分 5200 可能使用加热的蛤壳状模具或加热铁制模具的方法被形成。任一个方法都允许以低成本大量生产包含突起的内轴。

增高部分 5200 的大小、性状和式样都可以被改良以适应任意的支架设计。每个增高部分 5200 的高度优选是足够大以补偿内轴 5012 和外鞘 5014 之间存在的微小缝隙。轴 5012 上的增高部分或突起 5200 的高度,  $H$ , 优选, 最小的情况下, 大于轴 5012 的外径  $IM(r)$  和鞘 5014 的内径  $OM(r)$  的差额, 减去装置或支架 7000 壁的厚度,  $WT$ , 下面给出的方程式代表这种关系

$$H > (OM(r) - IM(r)) - WT$$

例如, 如果轴 5012 的外径是 0.08 英寸, 鞘 5012 的内径是 0.1 英寸, 支架 7000 的壁的厚度是 0.008 英寸, 那么增高部分或突出 5200 的高度是

$$H > (0.100/2 - 0.080/2) - 0.008, \text{ 或}$$

$$H > 0.002 \text{ 英寸。}$$

重要的需要注意的是增高部分 5200 的高度优选应该是小于鞘的半径和轴的半径之间的差额, 除非突出 5200 是可压缩的。

虽然每个增高部分 5200 是小的, 许多增高部分 5200 就可能是大的, 并且每个增高部分 5200 施加小量的力至支架 7002 的不同部分, 因此分配该力至展开支架 7000, 并且预防对支架 7000 造成的损坏, 特别是在近端的损坏。在将支架 7000 装载入递药系统过程中增高部分 5200 也保护支架 7000。本质上, 在展开时作用于支架 7000 上的相同的力在支架 7000 时作用在支架上。支架的纵向弹性需要尽可能小的力作用于支架上, 当它释放或展开时以确保可重复的垂直变形和精确安置。必须的, 优选的是在展开过程中支架 7000 的纵向移动被消除

或基本上被减少因此去除或基本上减少支架的压缩。没有增高部分 5200，当支架 7000 被展开，压缩力将压缩递药装置和支架 7000。这种压缩能量在展开后将被释放，减少准确放置支架 7000 的机会，并且促成支架“跳动”的可能性。有增高部分 5200，支架 7000 较小的移动，因此去除或基本上减少压缩。

在一个可选的示范实施方式中，一旦支架被置于递药装置的轴上，支架可能被加热，并且外形上被加压在递药装置的轴内部会产生镜样的印迹。该印迹提供了一种三维空间，当鞘收缩时它允许支架维持它的位置。三维印迹可能通过单独加热，单独压力或分离装置制成。

上面描述的任意的医疗装置可能被用于局部递送药物、活性剂和 / 或化合物至其它区域，不是立即在装置本身的周围。为了避免全身给药伴随的可能的并发症，本发明的医疗装置可能被用于传递治疗剂至接近医疗装置的区域。例如，雷帕霉素涂层支架可能递送雷帕霉素至支架周围的组织和支架的上游区域和支架的下游区域。组织穿透力的程度依赖很多因素，包括药物、活性剂或化合物，药物的浓度和活性剂的释放速率。相同的适用于涂层接合装置。

上面描述的药物、活性剂和 / 或化合物 / 载体或赋形物组合物可能以很多方式按配方制造。例如，它们可能使用附加的成分或组分，包括各种赋形剂和 / 或配方成分被配制，以影响可制造性、涂层完整性、杀菌性能、药物稳定性，和药物释放速率。在本发明示范的实施方式中，赋形剂和 / 或配方成分可能被添加以完成快速释放和持续释放的药物洗脱图形。这样的赋形剂可能包括盐和 / 或无机化合物例如酸 / 碱或缓冲成分、抗氧化剂、表面活性剂、多肽、蛋白质、糖类包括蔗糖、葡萄糖或右旋糖（glucose or dextrose），螯合剂例如EDTA、谷胱甘肽或其它辅料或物质。

重要的要注意的是上面描述的任意的医疗装置可能被涂层涂覆，它们包括药物、活性剂或化合物或简单涂层，它们不包括药物、活性剂或化合物。另外，整个医疗装置可能被涂覆或仅是装置的部分被涂覆。涂层可能是均匀的或不均匀的。涂层可能是不连续的。

如上所述，任意量的药物、活性剂和 / 或化合物可能通过任意量的医疗装置被局部递送。例如，支架和结合装置可能结合包含药物、活性剂和 / 或化合物的涂层以治疗各种疾病状况和身体的反应，如上面的详细描述。可能被涂覆或否则结合治疗剂量的药物、活性剂和 / 或化合物的其它设备包括支架一移植

物，上面已简要描述，和利用支架—移植物的装置，例如治疗腹主动脉瘤和其它动脉瘤，例如胸主动脉瘤的装置。

支架—移植物，正如名称所表达的意思，包含支架和附着在那里的移植材料。附图 24 说明了一种示范的支架—移植物 800。支架—移植物 800 可能包含任意类型的支架和任意类型的移植材料，如随后的详细描述。在图解的示范实施方式中，支架 802 是自展式装置。典型的自展式支架包含可扩大的格栅或网状互联的支柱。在本发明优选的实施方式中，格栅是从材料的整个管上被建造，例如激光切割。

根据本发明，支架可以被不同地配置。例如，支架可能用支柱配置或类似的能够形成重复的几何形状的结构。本领域技术人员已知支架可能被配置或适合包括特定特征和 / 或执行特定功能，并且可选的设计可能被用于增强该特征或功能。

在本发明附图 24 说明的示范的实施方式中，支架 802 的基质或支柱可能被配置至少两个环箍 804，每个环箍 804 包含许多支柱 806 形成一个菱形性状，有大约 9 个菱形。支架 802 可能进一步包括锯齿形环 808 为了互相连接靠近的环箍。锯齿形环 808 可能从许多交互的支柱 810 形成，其中每个环有 54 个支柱。

支架 802 的内表面或外表面可能被移植材料覆盖或支撑。移植材料 812 可能由许多本领域技术人员已知的材料制成，包括针织或其它构型的聚脂、Dacron®、Teflon®、聚氨基甲酸酯多孔聚氨基甲酸酯、硅酮、聚乙烯、对苯二酸酯、展开的聚四氟乙烯(ePTFE)和各种材料的掺合物。

移植材料 812 可能被不同地成形，优选完成预定的机械性质。例如，移植材料可能结合成单个或多重编织和 / 或打褶样式，或可能被打褶或不打褶。例如，移植材料可能被成形为单纯的编织、光滑的编织，包括纵向打褶、间断打褶、环状或螺旋状打褶，放射状地定向打褶，或它们的组合。可选的，移植材料可能被编织或结合。在本发明的实施方式中，移植材料被打褶，褶可能是连续的或不连续的。同样，褶可能被纵向的，圆周的定向，或它们的结合。

如附图 24 所示，移植材料 812 可能包含多数的沿着它表面伸展的纵向褶 814，一般平行于支架移植物 800 的纵轴。褶 814 允许支架移植物 800 在它的中心断裂，非常像当被递送入患者体内时的状态。这提供了一种相对隐蔽的递药装置，并且从此提供了一个可控制的和一致性的展开。相信这种构型使皱纹和

几何图形的不规则减到最小。紧接着后来的膨胀，支架-移植物 800 呈现它自然的圆柱状形状，并且褶 814 均匀地并且对称地打开。

另外，褶 814 帮助促进支架移植物制造，在其中它们指明与纵轴平行的方向，允许支架沿着这些线移植附着，并且因此抑制在附着后相对支架的移植物的偶然性扭动。将支架移植物 800 推出递药系统的所需要的力也被减小，其中仅移植物的带褶的边缘与递药系统的内表面产生摩擦接触。褶 814 的一个进一步的优点是血液倾向于均匀地凝固在褶 814 的沟中，不良的不对称或在移植物表面大的血块形成，因此减少栓塞的风险。

如附图 24 所示，移植材料 812 也可能包括一种或多种，并且优选复数的，放射状定向的褶间断 816。褶间断 816 典型的本质上是环状的并且与纵轴定向垂直。褶间断 816 允许移植物和支架在选择的点弯曲。这种设计提供了一种移植材料，它们具有好的易弯曲能力并且改良的抗纠缠能力。

上述的移植材料可能被编织、结合或编排，并且可以是被弯曲或编织的织物。如果该材料是变形的结合，它可能会有绒，或毛巾样的表面；相信它加速了血凝块的形成，因此促进支架移植物或支架移植物成分整合入周围的细胞结构。

移植材料可能通过许多本领域技术人员已知的结构或方法被附着在支架或另一种移植材料上，包括粘合剂，例如聚氨基甲酸酯胶；多数常规的缝线、聚偏乙烯氟化物、聚丙烯、Dacron®，或任意其它合适的材料；超声焊接；适宜的机械干扰；和肘钉。

支架 802 和 / 或移植材料 812 可以被上面描述的任意的药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。在一个示范的实施方式中，使用上面描述的任意的材料和方法，雷帕霉素被至少附着在移植材料 812 的一部分上。在另一个示范的实施方式中，雷帕霉素和肝素可以被至少附着在至少移植材料 812 的一部分上，或其他其它抗血栓药可能被至少附着在至少支架 802 的一部分上。由于它们的构型，雷帕霉素涂层移植材料 812 可能被用于减少或基本上消除平滑肌细胞的过度增殖，并且肝素涂层支架可基本上减少血栓形成的可能性。

使用的特殊的聚合物依靠它附着的特殊的材料。另外，特殊的药物、活性剂和 / 或化合物也可能影响聚合物的选择。如上面所说明，使用上面描述的聚合物和方法雷帕霉素可能被至少附着在移植材料 812 的一部分。在另一个可选

的示范实施方式中，使用许多已知的技术，雷帕霉素或任意其它的药物、活性剂和 / 或化合物可以被直接浸渍入移植材料 812 中。

然而在另一个可选的示范实施方式中，支架移植物可能由两个支架和移植材料夹层于其间形成。附图 25 简单说明了支架移植物 900 由内部支架 902、外部支架 904 和移植材料 906 夹层于其间形成。支架 902、904 和移植材料 906 可能由同样的上面描述的材料形成。如上面所述，内部支架 902 可能被抗血栓形成剂或抗凝血剂例如肝素涂覆，同时外部支架 904 可以被抗增殖剂例如雷帕霉素涂覆。可选的，移植材料 906 可以被上面描述的任意的药物、活性剂和 / 或化合物，以及它们的组合涂覆，或三个部件被同样或不同的药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。

然而在另一个可选的示范的实施方式中，支架移植物设计可能可以被设计改良成包括一个移植物套囊。如附图 26 所示，移植物材料 906 可以被折叠围绕在外部支架 904 的周围以形成套囊 908。这这个示范的实施方式中，套囊 908 可以被装载各种药物、活性剂和 / 或化合物，包括雷帕霉素和肝素。使用上面描述的方法和材料或通过其它的方法，该药物、活性剂和 / 或化合物可以被附着在套囊 908 上。例如，该药物、活性剂和 / 或化合物可能可以被嵌入套囊 908 中，用移植材料 906 充当扩散膜，该药物、活性剂和 / 或化合物通过它洗脱。选择的特殊材料的物理性质将决定释放速率。可选的，如上面所述，形成套囊 908 的移植材料 906 可以被一种或多种聚合物涂覆以控制释放速率。

支架移植物可以被用于治疗动脉瘤。动脉瘤是动脉壁的一层或多层的异常膨胀，通常由全身胶原合成或结构缺陷引起。腹部主动脉动脉瘤是在大动脉的腹部段的动脉瘤，通常位于髂动脉中或接近一侧或接近双侧髂动脉或接近肾动脉。动脉瘤经常发生在患病大动脉的肾下部分，例如，在肾下面。胸主动脉瘤是在大动脉的胸段的动脉瘤。当不处理时，动脉瘤可能会发生破裂，通常迅速引起致命的出血。

动脉瘤通过它们的位置和动脉瘤群的数量被分类或归类。典型地，腹主动脉瘤可以被分为 5 种类型。I 型动脉瘤是位于肾动脉和髂动脉之间的单独膨胀。典型地，在 I 型动脉瘤中，主动脉在肾动脉和动脉瘤之间，以及在动脉瘤和髂动脉之间是健康的。

II A 型动脉瘤是位于肾动脉和髂动脉之间的单独膨胀。在 II A 型动脉瘤中，

主动脉在肾动脉和动脉瘤之间是健康的，但是在动脉瘤和髂动脉之间是不健康的。换言之，膨胀伸展到主动脉分叉。IIB型动脉瘤包含三个膨胀。一个膨胀位于肾动脉和髂动脉之间。与IIA型动脉瘤相似，主动脉在动脉瘤和肾动脉之间是健康的，但是在动脉瘤和髂动脉之间是不健康的。其它两个膨胀位于髂动脉中，在主动脉分叉和外部髂与内部髂之间的分叉之间。主动脉在髂部分叉和动脉瘤之间是健康的。IIC型动脉瘤也包含3个膨胀。然而，在IIC型动脉瘤中，髂动脉中的膨胀延伸至髂部分叉。

III型动脉瘤是一个位于肾动脉和髂动脉之间的单独膨胀。在III型动脉瘤中，主动脉在肾动脉和动脉瘤之间是不健康的。换言之，膨胀延伸至肾动脉。

腹主动脉瘤破裂是目前在美国死亡的第13种主要原因。在有关的或膨胀部分安置支架的外科旁路术已经成为腹主动脉瘤的常规治疗方法。虽然通过经腹膜的或腹膜后路径的切除术与合成移植已经是标准疗法，但是它还是伴随着很高的风险。例如，并发症包括手术期间的心肌缺血、肾功能衰竭能勃起的阳痿、肠局部缺血、感染、下肢缺血、脊髓损伤麻痹、大动脉一肠痿，和死亡。腹主动脉瘤的外科治疗是伴随着在无症状患者中全部的死亡率是5%，在有症状患者中是16%至19%，和在腹主动脉瘤破裂的患者中是高达50%。

伴随常规外科手术的缺点，除了高死亡率，还包括伴随巨大外科切口和腹腔开口的长期恢复阶段，将移植物缝合至大动脉的困难，为供养和补充移植物所存在的凝血作用的丧失，对有腹主动脉瘤的很多患者的不恰当的外科手术，和伴随着对动脉瘤已经破裂的急诊患者实施外科手术的问题。进一步，典型的恢复阶段是从在医院中的一至两个星期，和在家中的2至3个月或更长的康复期，如果接着发生并发症。既然很多有腹主动脉瘤的患者有其它慢性病，例如心、肺、肝和/或肾脏疾病，同时事实是这些患者中的很多是年长的，他们并不是手术的理想适应患者。

动脉瘤的发生不限于腹部区域。虽然腹主动脉瘤是最常见的，在主动脉或在它一个分枝上的其它区域产生动脉瘤也是可能的。例如，动脉瘤可以发生在胸主动脉。如腹主动脉瘤的病例，广泛被接受的治疗胸主动脉瘤的方法是手术修补，包括用假器官装置替换动脉瘤部分。这种外科手术，如上面描述，是主要的保证，伴随着高风险和显著的死亡率和发病率。

在过去的5年，有很多研究是直接关于发展较小侵入，经皮的，例如，导

管定向的治疗动脉瘤的方法，特别是腹主动脉瘤。通过血管支架的发展它已经被改进，为了建立支架移植物或内移植物，它能并且已经应用于标准的或薄壁移植物材料的连接。较小侵入治疗的潜在优点包括减少外科发病率和死亡率，和较短的医院和医疗监护的支持。

支架移植物或内用假体现在已经通过FDA审批，并且在商业上应用。递送过程典型地包括穿过获得的血管通路被实施的先进的血管造影技术，通过外科切开远程动脉，例如通常的股骨或肱动脉。越过导线，合适尺寸的插管器将被放置。导管和导线经过动脉瘤，并且，与合适尺寸的收藏支架移植物的插管器，支架移植物将沿着导线前进至合适的位置。典型的支架移植物装置的展开需要撤回外部的鞘同时保持支架一移植物的位置和装置的内部稳定。大多数支架移植物是自展式；然而，一种附加的血管成形术过程，例如，气囊血管成形术，可能需要固定支架移植物的位置。支架移植物被安置后，就可以获得标准的血管造影视图。

由于上面描述的装置具有大的直径，典型地大于 20 French (3F = 1mm)，动脉切开术的停止需要手术修补。一些过程可能需要另外的外科手术技术，例如腹下动脉栓塞形成、血管结扎或外科分流术，为了充分地治疗动脉瘤或维持血流至双下肢，同样地，为了成功地排出动脉瘤和有效地处理渗漏，将需要一些额外的先进的导管定向技术，例如血管成形术，支架放置，和栓塞形成。

虽然上面描述的内用假体代表一种比常规外科手术技术显著的改进，但是还需要去改善内用假体、它们的使用方法和它们对各种生物学条件的适用性。相应地，为了提供一种安全和有效的治疗动脉瘤的可选方法，包括腹主动脉瘤和胸主动脉瘤，关于当前已知的内用假体和他们递药系统存在的许多困难必须被克服。当考虑使用内用假体，就要预防内一渗漏和正常的血管系统流体动力学的崩溃。使用任何技术的装置应该优选是容易被放置的和容易按照要求被复位，应该优选提供一种急性的液体紧密的密封，并且应该优选被固定以预防迁移而不影响动脉瘤血管和分枝血管的正常血流。另外，使用该技术的装置应该优选是能够被固定，密封，和维持在分为两部分的血管、弯曲的血管、大棱角的血管、部分患病的血管、钙化的血管、古怪性状的血管、短血管，和长血管。为了达到这些要求，内用假体应该优选是可扩展的，并且可以重构的，同时保持急性和长时间的液体的紧密的密封和固定位置。

内用假体也应该优选能够被经皮递送，使用导管、导线和其它装置，他们本质上消除开放外科手术的需要。相应地，在导管中的内用假体的直径是一个重要的因素。这对在大血管中的动脉瘤尤其准确，例如胸主动脉。

如上面说明，一个或多个支架移植物可以被用于治疗动脉瘤。这些支架一移植物或内用假体可以包含许多材料和构型。附图 27 说明了一种治疗腹主动脉瘤的示范系统。系统 1000 包括一个第一假体 1002 和两个第二假体 1004 和 1006，它们结合，绕过动脉瘤 1008。在说明的示范实施方式中，系统 1000 的近侧部分可以被放置在动脉瘤 1008 的动脉上游区的区域 1010 中，并且系统 1000 的远侧部分可以被放置在动脉的下游区域中或不同的动脉例如髂骨的动脉 1012 和 1014。

根据本发明系统中使用的假体，典型地包括一个支柱，支架或互联的支柱的格栅，限定了一个有开放的近端和开放的远端的内部空间或内腔。格栅也限定了一个内部空间和外部空间。格栅的内部和 / 或外部空间，或格栅的一部分，可以被至少一种垫圈材料或移植物材料覆盖或支撑。

在本发明优选的实施方式中，假体在扩张的或膨胀的位置和未膨胀或瘪的位置之间是可移动的，并且是其中的任何位置。在本发明的一些示范实施方式中，可以令人期待的是提供一种假体，它仅仅从完全萎陷的位置移动至完全膨胀的位置。在本发明另一个示范的实施方式中，希望使假体膨胀，然后使该假体萎陷或部分萎陷。这样的能力对外科医生适当地安置或重新安置该假体是有益的。根据本发明，该假体可以是自展式，或可以使用膨胀装置，例如气囊或相似物被张开。

往回涉及附图 27，系统 1000 在腹主动脉的肾下颈中被展开，它的上游区动脉裂成第一和第二共同的髂动脉 1012、1014。附图 27 表明第一假体或支架垫圈 1002 放置在肾下颈 1010 中；两个第二假体 1004、1006，它们的近端配套地连接在支架垫圈 1002 的近侧部分，并且远端延长入髂总动脉 1012 或 1014 中。如图解，每个第二假体的躯体形成一个导管或液体流动路径形状，它经过动脉瘤 1008 的部位。在本发明优选的实施方式中，系统 1000 的部件定义了一个液体流动路径，它绕过动脉瘤位于的动脉的部分。

第一假体包括支持基质或支架，它支撑密封材料或泡沫，它们的至少一部分被横放在生物学的液体流动路径上，例如，横穿血流路径。在本发明的优选

实施方式中，第一假体、支架，和密封材料被放射状地展开，并且在假体的近侧部分和假体的远侧部分之间限定了一个空心空间。第一假体也可以包括为了在动脉中定位或固定该假体的一种或多种结构，并且在适当的位置为了接合和固定至少一个第二假体的一种或多种结构，例如，旁路假体。

第一假体的支持基质或支架可以由广泛的各种材料形成，可以被成形为广泛的各种不同性状，并且它们的性状和用途在本领域已经被熟知。典型的，在先技术的支架在美国专利 4,733,665 (Palmaz); 美国专利 4,739,762 (Palmaz); 和美国专利 4,776,337 (Palmaz)中被公开，上述的每个专利通过参考文献方式在这里被结合。

在本发明的优选的实施方式中，第一假体的支架是可折叠的，柔韧的，并且是自展式格栅或基质，由金属或金属合金制成，例如镍或不锈钢。不锈钢形成的结构可以通过预定方式成形不锈钢制备成自展式，例如，通过扭动形成一个编织构型。更优选地，支架是管状的框架，它支撑密封材料。术语管状的，如这里所使用，涉及有一个侧壁或侧面限定的空心空间或伸展于期间的内腔的任何性状；横断面性状通常可以是圆筒状、椭圆形、卵形、直角的、三角形的，或任意其它的形状，此外，该形状可以变化或是可变形的，作为能压迫支架或假体产生的各种力的结果。

被支架支撑的密封材料或垫圈部件可以由广泛的各种材料形成，可以被成形为广泛的各种性状，并且他们的性状和用途在现有技术中是熟知的。本发明使用的典型的材料在美国专利 4,739,762 (Palmaz) ; 和美国专利 4,776,337 (Palmaz)中被公开，通过作为参考文献，都在这里被结合。

密封材料或垫圈部件可以包括任意合适的材料。典型的材料优选包括生物耐用的和生物相容性的材料，包括但是不局限于，开室泡沫材料和闭室泡沫材料。典型的材料包括聚氨基甲酸酯、聚乙烯、聚四氟乙烯；和其它各种聚合物材料，优选针织或结合的，它提供了一种柔韧的结构，例如Dacron®。高度可压缩的泡沫材料尤其是优选的，为了更方便递送优选保持皱褶的外形。密封材料或泡沫材料在压缩状态优选本质上是不能渗透到血液中的。

密封材料可以覆盖支架的一个或多个表面，即，可以位于沿着内壁或外壁，或两个壁，并且优选横向伸展过支架的近端或近侧部分。密封材料有助于防止任何血液流到第一假体周围，例如，在第一假体和动脉壁之间，并且在他们在

第一假体内腔被展开后，在一个或多个旁路假体周围（下面详细描述）。

在本发明一个优选的实施方式中，密封材料伸展或覆盖支架的近端的一部分并且沿着支架外壁的至少一部分。

在本发明的一些实施方式中，可以希望覆盖支架近侧部分的密封材料的一部分包括一个或多个洞、小孔、点、狭缝、套管、瓣、弱化的点，标志物或定位导线的类似物，目的是为了固定系统的部件，例如第二假体，和 / 或为了接合，优选对接合，一个或多个系统部件，例如第二假体。例如，一种被成形为盖子或类似物，并且有一个孔的密封材料，可以局部地闭塞于支架内腔。

这些开口可以被不同地配置，主要是与它们的用途一致。这些结构促进适当的并排安置的一个或多个，优选多重的，假体在第一假体中，并且，在本发明的一些实施例中，密封材料可以被配置或适合帮助维持完全展开的系统或部件的确定的形状。进一步，这些开口可以在假体展开前存在，或可以在假体中被形成作为展开过程的一部分。开口的各种功能在下面的描述中是明显的。在本发明的一个示范实施方式中，密封材料是一个有单孔的泡沫状盖子。

密封材料可以通过各种连接体被附着在支架上，包括多种常规聚偏乙烯氟化物、聚丙烯、Dacron®，或其它各种适合材料的缝线，并且附着在这里。其它附着密封材料至支架的方法包括粘合剂、超声焊接、适合的机械干扰和肘钉。

一个或多个标记被随意地排列在支架中或支架上的近端和远端之间。优选地，两个或多个标记依大小排列和 / 或被放置，用于以定位假体上的位置，或定位假体的位置，或它们的一部分，这与解剖特征或其它系统的部件相关。

第一假体典型地在动脉瘤的动脉通道的上游区中展开，并且功能是打开和 / 或扩展动脉，适当地安置和固定系统的各种部件，并且和其它部件组合，封闭该系统或它的部分以防止血液泄漏。例如，封闭的假体可以在肾下颈展开，在腹主动脉瘤和患者肾动脉之间，以促进修复腹主动脉瘤。

附图 27-29 展示了一种本发明典型的封闭假体。封闭假体 1002 包含一个圆筒状或椭圆形自展式格栅、支柱，或支架 1016，典型地由复数个互连的小连接体 1018 制成。支架 1016 限定了一个两端开口的内部空间或内腔 1020，有近端 1022 和远端 1024。一个或多个标记可以被任意地排列在支架中或支架上的近端 1022 和远端 1024 之间。

支架 1016 可以进一步包括至少两个但是优选 8 个（如附图 28 所示）分隔

分离的纵向腿 1028。优选地,腿从小连接体 1018 形成的菱形孔的每个尖端延伸。至少一个腿,但是优选每个腿,包括靠近它远端的凸缘 1032,它允许支架 1016 在局部或几乎全部展开后从它的递送装置中被收回,因此它能被翻转,或否则为了合适的对线被复位。

附图 29 显示了密封材料 1034 覆盖支架垫圈 1002 的近端 1022。在附图 29 显示的示范实施方式中,密封假体 1002 包括一种密封材料 1034,它具有一个第一开口或孔 1036 和第二开口或狭缝 1038。垫圈材料覆盖支架内部或外部的至少一部分,并且更优选地基本上覆盖支架的全部外部。例如,垫圈材料 1034 可以被装配以从近端 1022 至远端 1024 覆盖支架 1016,但是优选不覆盖纵向的腿 1028。

在旁路假体 1004 和 1006 被展开后(如图 27 所示),密封材料 1034 有助于阻止任何血液流到旁路假体 1004 和 1006 的周围,并且阻止流到它自己的支架垫圈 1002 的周围。对于这个实施方式,密封材料 1034 是一个可压缩的部件或垫圈沿着支架 1016 的外部定位,并且至少在支架 1016 的内部一部分。

第二假体 1004 和 1006 可以包含支架移植物,例如关于附图 24 所描述的并且可以被任意的上述药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。换言之,支架和 / 或移植材料可以被上述任意的药物、活性剂和 / 或化合物使用上述任意的聚合物和方法涂覆。支架垫圈 1002 也可以用上述任意的药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。换言之,支架和 / 或密封材料可以用上述任意的药物、活性剂和 / 或化合物使用上述任意的聚合物和方法涂覆。特别地,雷帕霉素和肝素对预防平滑肌细胞增殖和血栓形成可能是重要的。其它药物、活性剂和 / 或化合物也可以被应用。例如,促进内皮再生(re-endothelialization)的药物、活性剂和 / 或化合物可以被用于促进假体合并进入活体中。同样,栓塞性材料可以被掺入到支架移植物中以减少内泄漏发生的可能性。

重要的要注意的是上述修复腹主动脉瘤的系统是这样系统的一个实例。许多包含支架移植物的动脉瘤修复系统可以被适当的药物、活性剂和 / 或化合物,和它们的组合涂覆。例如,胸主动脉瘤可以以相似的方式被修复。不管动脉瘤的类型或它在活体中的位置,该包含修复系统的部件可以被适合的上述与支架移植物有关的药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。

动脉瘤治疗,特别是腹主动脉瘤治疗的相关的困难是内泄漏。内泄漏通常

被定义为支架移植物的内腔外面的血流量的持续,但仅在于动脉瘤囊中或靠近用支架移植物治疗的血管区域内。本质上,内泄漏由两个主要机制中的一个引起,其中每个机制有许多可能的模式。第一种机制涉及密封的不完全或动脉瘤囊或导管部分的分离。第二种机制涉及逆流。在这种形式的内泄漏中,进入动脉瘤囊中的血流是相反的,原因是从开放的侧血管逆行流动,尤其是腰动脉或肠系膜下动脉。内泄漏的这种形式甚至当完成支架移植物周围的完全密封时也可能发生。也有一种可能内泄漏是由于支架移植物的失败,例如,移植织物的撕裂。

内泄漏可以被分型。I型内泄漏是在支架移植物的附着位点的近处或远处的周围移植物泄漏。本质上,这种类型的内泄漏的发生是由于在支架移植物末端无效的或不充分的密封形成持久的血流周围移植物通道。有许多引起I型内泄漏的可能性,包括不合适的支架移植物的尺寸大小、支架移植物的迁移,不完全的支架移植物的扩张和动脉内腔的不规则形状。II型内泄漏是持久的侧枝血液从开放的主动脉支流流入动脉瘤囊中。本质上,动脉瘤囊中的压力比侧支低,因此引起血流逆流。II型内泄漏的起源包括附属的肾动脉、睾丸动脉、腰动脉、骶中动脉、肠系膜下动脉和脊柱动脉。III型内泄漏可以由腹主动脉瘤修复系统或它部件的结构失败引起,例如,支架移植物。III型内泄漏也可以由使用模块部件的系统中的接合失败引起。III型内泄漏的起源包括支架移植物织物的裂缝,裂痕或孔,模块部件不合适的大小和模块部件有限的重叠。IV型内泄漏是血流通过移植材料本身。血流通过移植材料的孔或通过织物中的小洞,由附着移植材料至支架的形状或结构引起。血流通过该孔典型地发生于高度多孔的移植织物。V型内泄漏或内张力是持续的或再发的动脉瘤囊的挤压所致,没有任何的放射学可探测的内泄漏。引起V型内泄漏的可能原因包括血栓的压力传递,非常多孔的移植材料,或靠近主动脉的内腔。

对上面描述的每种类型的泄漏都有许多可能的治疗方案选择。特别的治疗选择主要依据内泄漏的成因,并且选择并不是一直成功的。本发明直接涉及存在血管内的腹主动脉瘤修复系统或装置的修正,例如这里描述的典型装置,它预期排除或从根本上减少内泄漏的发生率。

该修正包括使用下面描述的促进创伤愈合的药物、活性剂和/或化合物,涂覆至少包括腹主动脉瘤修复系统的各种部件的一部分。例如,典型系统1000

的一部分,附图27所示,可以用一种或多种药物、活性剂和/或化合物涂覆,它们诱发或促进创伤愈合过程,因此减少或本质上减少内泄漏的风险。涂覆两个第二假体1004和1006的末端和整个第一假体1002是显著地有益的,因为这是最有可以泄漏的区域。然而,涂覆整个支架移植物,即,移植材料和支架,可以证明有益性依据内泄漏类型不同而不同。既然使用目前可用的方法不总是可以停止内泄漏,根据本发明的创伤愈合剂的使用,被局部给药,可以用作有效地停止或预防急性或慢性的内泄漏。重要的值得注意的是本发明可以用于与任何腹主动脉瘤修复系统,或与任意其它类型的移植部件结合在潜在存在泄漏问题的地方。本发明可以被用于与I型、III型、IV型和V型内泄漏连接。

正常的创伤愈合本质上发生在三个阶段或时期,它有确定的重叠程度。第一个阶段是细胞迁移和炎症。这个阶段持续数日。第二个阶段是成纤维细胞增殖两至四个星期,伴随新的胶原合成。第三个阶段是伤疤的重塑并且典型地持续1个月至1年。这三个阶段包括胶原交联和活化的胶原回转。

如上面说明,有确定的药物、活性剂和/或化合物被局部给药至修复位置,通过修复系统,促进创伤愈合,它依次排除或根本上减少内泄漏的发生率。例如,在创伤愈合早期增加的胶原产物导致更大的创伤强度。相应地,胶原质可以与修复系统结合以增加创伤强度并且促进血小板聚集和纤维蛋白形成。另外,确定的生长因子可以与修复系统结合,以促进血小板聚集和纤维蛋白形成,也增加创伤强度。

血小板衍生的生长因子诱发有丝分裂,并且是血浆中的主要的在结缔组织中生长的分裂素。血小板因子4是血小板释放的蛋白质,它通过中和肝素促进血液凝固。血小板衍生的生长因子和血小板因子4在炎症和修复中是重要的。它们对人单核细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和炎症细胞是有效的。转化生长因子- $\beta$ 是多肽激素或生物因子的合成家族的一部分,它们由身体产生,通过骨髓控制血细胞的生长、分裂和成熟。转化生长因子- $\beta$ 在组织和血小板中被发现,并且已知刺激体内移植创伤处的总蛋白、胶原和DNA含量。转化生长因子- $\beta$ 与胶原结合已经显示出在创伤愈合中非常有效。

每当血块从开始至形成,在身体中发生一连串的反应。这些反应的主要启动物是叫做组织因子/VIIa合成物的酶系统。相应地,组织因子/VIIa可以被用于促进血块形成,并且因此增强创伤愈合。已知的引发血块形成的其它物质

包括凝血酶、纤维蛋白、纤溶酶原-活化因子、二磷酸腺苷和胶原。

这些药物、活性剂和 / 或化合物用于与各种修复系统的部件的结合可以通过血块的生成和创伤愈合用于排除或本质上减少内泄漏的发生率。

支架和 / 或包含系统 1000 部件的移植材料可以用任意的上述药物、活性剂和 / 或化合物涂覆。上述的药物、活性剂和 / 或化合物可以使用任意的上面描述的材料和方法被附着在部件的一部分或部件的全部。例如, 药物、活性剂和 / 或化合物可以被掺入聚合基质中, 或直接附着在该系统部件的不同部分。

使用的特殊聚合物依赖其上附着的特殊材料。另外, 特殊的药物、活性剂和 / 或化合物也可以影响聚合物的选择。

如上所述, 可以被各种药物、活性剂和 / 或化合物涂覆的其它的可移植的医疗装置包括外科肘钉和缝线。这些医疗装置可以被上面描述的任意的药物、活性剂和 / 或化合物涂覆, 以处理各种情况和 / 或减小或本质上消除有机体对装置植入的反应。

附图 30 说明了一种无涂层或裸露的外科肘钉 3000。肘钉 3000 可以由任意合适的生物相容性的有所述应用所需强度的材料形成。通常情况, 外科肘钉包含不锈钢。附图 31 说明了一种包含大量穿过一孔 3002 的外科肘钉 3000 的示范实施方式, 它优选包含一种或多种上面描述的药物、活性剂和 / 或化合物。一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被注入通过一孔 3002 中, 与或不与聚合混合物一起。例如, 在一个示范的实施方式中, 通过一孔 3002 可以具有的尺寸是使一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被直接注入在其中, 并且依据通过一孔 3002 的大小决定特殊的速率洗脱。在另一个示范的实施方式中, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以与适当的聚合物混合, 它控制释放速率, 并且被注入或装载入通过一孔 3002 中。然而在另一个可选的示范实施方式中, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被注入或装载入通过一孔 3002 中, 并且然后用聚合物覆盖以控制释放速率。

附图 32 说明了包含实质覆盖它整个表面的涂层 3006 的外科肘钉 3000 的一种示范实施方式。在这个实施方式中, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被直接附着在肘钉 3000 上, 使用许多已知的技术包括喷雾法或浸渍, 或一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被混合或掺入聚合基质中, 并且然后附着在肘钉 3000 上。可选地, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被直

接附着在肘钉 3000 的表面, 并且然后在一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物的层上面应用一种扩散膜。

虽然许多药物、活性剂和 / 或化合物可以被用于外科肘钉 3000 的连接以处理各种情况和 / 或减小或本质上消除有机体对植入肘钉 3000 的反应, 在一个优选的实施方式中, 外科肘钉 3000 被抗增殖剂涂覆。这样的装置的优点是抗增殖涂层的功能作为预防剂预防新一内膜超常增生。如上所示, 新一内膜超常增生经常发生在身体感知到损伤的位置, 例如, 接合点, 或组织与组织或组织与植入物, 是经常发生增生的位置。通过使用包含抗增殖剂的肘钉, 新一内膜超常增生的发生率被基本上减少或消除。

雷帕霉素是已知的抗增殖剂, 它可以被用在外科肘钉 3000 上或内部并且可以被掺入任意的上面描述的聚合材料中。使用雷帕霉素另外的益处是它可作为抗炎剂的活性。双重活性的功效不仅仅是减少新一内膜超常增生, 而且也减少炎症。如这里所使用的, 雷帕霉素包括雷帕霉素、西罗莫司、依维莫司 (everolimus) 和所有的类似物, 结合FKBP12 的衍生物和缀合物, 和其它亲免疫因子并且与雷帕霉素有相同药理学性质的类似物, 包括MTOR抑制。

然而在另一个可选的示范的实施方式中, 外科肘钉 3000 可以由一种材料制造, 例如聚合材料, 它掺入一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物。不考虑特殊的实施方式, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物的释放速率可以被控制, 如上面所描述。

现在谈及附图 33, 说明了缝线 4000 的一部分。缝线 4000 可以包括任意合适的通常使用的加工为可吸收或不可吸收缝线的材料。如图所示, 缝线 4000 包含一个一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物的涂层 4002。如同在外科肘钉 3000 上的涂层, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被直接用于缝线 4000 或它可以被混合或掺入聚合基质中, 并且然后附着在缝线 4000 上。也如上所示, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被附着在缝线 4000 上, 并且然后一种扩散膜或上涂层被附着在一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物上, 以控制释放速率或释放速率。

附图 34 说明了被浸渍了一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物 4004 的缝合材料 4000 的一部分。一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被直接浸渍入缝合材料 4000 中, 掺入聚合基质中并且然后浸渍入缝合材料 4000 中, 一

种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以浸渍入缝合材料 4000 中, 并且然后被一个聚合材料覆盖。

然而在另一个可选的示范的实施方式中, 缝线 4000 可以由一种材料形成, 例如, 掺入一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物的聚合材料。例如, 一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物可以被混合入聚合物基质中, 并且然后挤出和 / 或通过浸染法被成形, 以形成缝合材料。

使用的特殊聚合物依据特殊的被附着材料。另外, 特殊的药物、活性剂和 / 或化合物也可以影响聚合物的选择。雷帕霉素可以和聚(1,1-二氟乙烯) / 六氟丙烯被使用。

医疗装置引入活体, 并且更独特地进入活体的血管系统, 刺激活体的应答。典型地, 由医疗装置提供的益处远远超过任何与活有机体应答相关的并发症。内皮化是一种优选的方式或方法使由合成材料制备的装置更加适合血液。内皮组织是上皮细胞的一个单层, 它形成所有血管的内层。内皮组织调整血液和外围组织的交换, 并且被一个基底膜围绕, 换言之, 细胞外基质从结缔组织中分离上皮层和其它细胞类型, 包括脂肪细胞和肌细胞。

上皮细胞覆盖或在整个血管系统内面排列, 包括心脏、动脉、静脉、毛细血管和之间的每个器官。上皮细胞控制物质的通行和白细胞进和出血流的通行。虽然大血管包含不同组织的多个层, 最小的血管本质上由上皮细胞和基底膜组成。上皮细胞有高容量以改良或校准它们的适量和排列以适合局部需求。本质上, 如果不是由于上皮细胞繁殖和重塑, 血管 / 组织的网状构造的生长和修复将是不可能的。

甚至在一个成年的活体中, 上皮细胞遍及血管系统为了细胞分裂和活动保留一个空间。例如, 如果静脉或动脉的一部分通过损伤或疾病失去上皮细胞, 为了覆盖裸露的表面, 附近的上皮细胞增殖, 并且移行至受侵区域。上皮细胞不仅修复失去上皮细胞的区域, 它们还能创建新的血管。另外, 并且直接涉及本发明, 新形成的上皮细胞将覆盖植入的医疗装置, 包括支架和其它相似的装置。

如上所述, 内皮化是使合成材料形成的装置更加适合血液的方法, 并且这样对活体是更加能够接受的。为了在血管系统的任何地方引入确定的医疗装置, 一个目标是减少医疗装置的凝血活性。这是装置的特性, 例如, 为了愈合和固

定,某些一定的医疗装置将需要血栓形成。因此,这些特殊医疗装置的内皮化是优选的。不考虑医疗装置设计的复杂性,自体内皮细胞的起源是决定性的,并且这样一个增殖步骤是优选的获得足够的细胞以覆盖整个裸露的医疗装置的表面的方法。相应地,优选的是涂覆该医疗装置或提供一些局部方法引入化学药品、活性剂、药物、化合物和 / 或生物学成分,为了在植入的位置促进或增殖上皮细胞。

根据一个示范的实施方式,可植入的管腔内医疗装置,例如支架,可以以任何上面描述的方式被附着血管内皮生长因子, VEGF, 它们选择性地作用于上皮细胞。通过这里描述的任意方法,血管内皮生长因子和它的各种相关的亚型可以被直接附着在任何图示的和这里描述的医疗装置上。例如, VEGF 可以被掺入聚合基质或直接附着在医疗装置上。

其它促进上皮细胞兴奋的因子,包括成纤维细胞生长因子家族的成员。各种加速细胞迁移的活性剂可以增加内皮化,包括正调节一整合素的活性剂。氧化亚氮可以促进内皮化。另外,原一血管生成剂可以刺激内皮化。

可选择的,医疗装置可以由一种材料制成,通过它促进内皮向装置迁移的物理材料特性。本质上,既然活体产生了内皮细胞,任意的吸引上皮细胞的材料或涂层是优选的。

通常本领域已知的生物相容的上涂层的应用,例如,可以被用于控制治疗剂量的制药药物、活性剂和 / 或化合物,或它们的组合的洗脱,从医疗装置的底层,例如,支架底层。底层一般包含一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物的基质和生物相容性材料例如聚合物。控制洗脱由上涂层材料提供的物理屏障、化学屏障或物理和化学组合屏障产生。当上涂层材料作为一种物理屏障时,洗脱通过变化上涂层的厚度来控制,因此对于扩散出底层基质的药物、活性剂和 / 或化合物,改变了扩散路径长度。本质上,底层基质中的药物、活性剂和 / 或化合物通过细胞间隙扩散入上涂层。相应地,上涂层越厚,扩散路径越长,并且相反地,上涂层越薄,扩散路径越短。重要要注意的是底层和上涂层的厚度都可以被医疗装置要求的全部轮廓限制。因为作为化学屏障,上涂层优选包含一种材料,它与药物、活性剂和 / 或化合物有较小的相容性以从根本上预防或放慢扩散,或与底层基质有较小的相容性以提供一个化学屏障,药物、活性剂和 / 或化合物必须在释放前通过它。重要需要注意的是药物、活性剂和 / 或

化合物的浓度可以影响扩散速率；然而，药物、活性剂和 / 或化合物的浓度被这里描述的需要的治疗剂量规定在一定的范围。

在一个示范的实施方式中，医疗装置例如支架，可以使用聚合材料，它主要作为一个控制雷帕霉素从支架中洗脱的化学屏障。如这里所使用，雷帕霉素包括雷帕霉素、西罗莫司、依维莫司和所有的类似物、衍生物和结合FKBP12的缀合物，和其它免疫因子，并且与雷帕霉素有相同的药理学性质的物质，包括mTOR抑制。在这个示范的实施方式中，涂层包括底层药物、活性剂和 / 或化合物和聚合物基质，与仅包括聚合物的上涂层。上涂层聚合物和底层聚合物是不混溶的或不相容的，因此产生了化学屏障。然而，比较包含确切相同聚合物的底层和上涂层，或包含不同比例的相同组分的聚合物。虽然初始的控制机制是化学屏障，但上涂层也提供一种有限的物理屏障，如后面将要进行描述的。

在这个示范的实施方式中，底层可以包含任意合适的氟化高聚物并且上涂层可以包含任意合适的丙烯酸酯或异丁烯酸。在优选的实施方式中，底层药物、活性剂和 / 或化合物 / 聚合物基质包含共聚物 1,1-二氟乙烯-共聚-六氟丙烯 (PVDF/HFP)，如上面的详细描述。用于这个示范的实施方式的底层的共聚物包含 1,1-二氟乙烯与六氟丙烯，以重量比例 60%1,1-二氟乙烯对 40%六氟丙烯进行共聚。上涂层聚合物可以，如上所述，包含任意合适的丙烯酸酯或异丁烯酸。在优选的实施方式中，上涂层聚合物包含聚（异丁烯酸正丁酯）或BMA。

PVDF/HFP和BMA是不混溶的或不相容的聚合物，当使用已知的技术被混合并且从溶液中沉淀时将出现相分离。它的这种不相容性允许丙烯酸聚酯聚合物的上涂层作为一个化学屏障（主要机制）和物理屏障（次要机制），对于药物、活性剂和 / 或化合物，例如雷帕霉素，从底层基质中释放。

PVDF/HFP 底层和BMA上涂层的组合比其它组合提供了许多优点，包括增加耐用性，增加光滑度和增加释放速率的控制。PVDF/HFP 是一种可变多聚体。当医疗装置趋向移动或给予支架或其它装置经受变形时，可变多聚体能够提供更加耐用的医疗装置涂层。聚（异丁烯酸正丁酯）或BMA是热可塑性更强的聚合物，而不是弹性更强的聚合物，并且因此比PVDF/HFP更加坚硬。更加坚硬的聚合物等同于更坚硬的表面，并且更坚硬的表面是更光滑的表面。聚合物上涂层的光滑性在装置递送和展开时是重要的，如这里的详细描述。光滑的涂层对自展式支架的递送是非常有益的，它尤其需要递送鞘的缩回。如果涂层不是光

滑的,递送鞘的缩回可能会移动涂层的位置,包括这里包含的药物、活性剂和/或化合物。光滑的涂层对气囊扩张支架也是有益的,因为其中在展开时支架/气囊分离也可能会除去涂层。用于与氟化高聚物结合的丙烯酸酯聚合物是优良的如上所述的化学和物理屏障,并且因此提供增强的释放速率控制。

虽然在这个示范的实施方式中,涂层可以被用于许多这里描述的可植入医疗装置上,下面描述的示范的实施方式的涂层被用于与镍-钛自展式支架结合。

现在涉及附图49,说明了许多氟化高聚物/氟化高聚物和氟化高聚物/丙烯酸涂层成分的体内药物释放曲线。活体内过程涉及评估雷帕霉素洗脱支架与底层和上涂层的许多聚合物涂层成分的洗脱特性。猪是已经确定的用于血管内支架研究的动物种类,并且通过合适的管理机构被这样的研究所接受。这个活体内研究使用的雄性猪的种类是Sus Scrofa 和strain Yoorkshire猪。S.M.A.R.T.<sup>TM</sup>支架,从Cordis公司购得,被放置在髂和股骨动脉中,PALMAZ® GENESIS<sup>TM</sup>支架,从Cordis公司购得,被放置在肾动脉中,和CYPHER<sup>TM</sup>支架,从Cordis公司购得,被放置在冠状动脉中。一旦第三只猪在第2、4和8天被施予无痛致死术,并且支架和周围血管被植入和分析药物含量。

附图49中的数据代表活体内雷帕霉素从涂覆S.M.A.R.T.<sup>TM</sup>支架中释放,如这里所描述,是20毫米长的镍-钛支架。雷帕霉素和聚合物的重量比例对每个PVDF/HFP底层是30/70,并且对聚乙烯-共聚-醋酸乙烯/聚(异丁烯酸正丁酯)(EVA/BMA)底层是33/67。曲线4902代表被PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是60/40)涂覆并且有雷帕霉素底层与167微克PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是60/40)上涂层的支架的洗脱释放速率。曲线4904代表被PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是60/40)涂覆并且有雷帕霉素底层与350微克PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是85/15)上涂层的支架的洗脱释放速率。曲线4906代表被EVA/BMA和雷帕霉素底层涂覆(33%EVA、33%BMA和33%雷帕霉素)与350微克BMA上涂层的支架的洗脱释放速率。曲线4908代表被PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是60/40)涂覆并且有雷帕霉素底层与150微克BMA上涂层的支架的洗脱释放速率。曲线4910代表被PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是60/40)涂覆并且有雷帕霉素底层与350微克BMA上涂层的支架的洗脱释放速率。曲线4912代表被PVDF/HFP(VDF:HFP的重量比是60/40)涂覆并且有雷帕霉素底层与490微克BMA上涂层的支架的洗脱释放速率。

附图 49 中代表的的数据提供了对雷帕霉素从各种涂层组合中释放速率的了解。PVDF/HFP底层与PVDF/HFP上涂层提供了一个较小的物理屏障对药物洗脱, 和一个最小的化学屏障因为底层和上涂层是化学相同的。在EVA/BMA底层上的BMA上涂层提供了一个物理屏障因为EVA/BMA药物基质和BMA上涂层之间的化学相容性。BMA上涂层提供了一个因为底层基质(EVA/BMA)和上涂层(仅仅BMA)之间的化学差别产生的对洗脱稍微更有效的屏障。对雷帕霉素洗脱具有最实质作用的屏障, 然而, 在PVDF/HFP底层基质和BMA上涂层中被观察到, 因为化学屏障由聚合物的化学不相容性产生。甚至在化学屏障中, 然而, 改变上涂层的厚度或密度, 仍然提供了对药物洗脱的另外的物理屏障的水平, 结果是涂层系统提供了控制药物组合释放的化学和物理屏障, 如曲线 4908、4910 和 4912 的说明。

根据本发明使用不相容聚合物与不同厚度的上涂层化学结合的方法, 带来的优点是可以正常地认为是利用化学不相容的消极方面以达到预期效应。如曲线 4912 说明, 在 3 天释放速率的高峰本质上小于 50%, 然而PVDF/HFP底层和PVDF/HFP上涂层在 3 天的释放速率的高峰本质上大于 75%, 如附图 4902 所说明。

虽然用特殊的实施例证明了PVDF/HFP(VDF:HFP是 60 / 40 重量比)共聚物和BMA聚合物, 该概念将被用于任意的组合中的氟化高聚物家族中的聚合物, 与任意的丙烯酸酯类(聚(烷基)丙烯酸酯)和聚(烷基)甲基)丙烯酸酯)家族中的聚合物。

涉及附图 50, 说明了相同的涉及附图 49 所描述的氟化高聚物 / 丙烯酸涂层成分的体外药物释放曲线。在体外试验过程中, 支架暴露在表面活性剂介质的恒流中 24 小时。暴露在介质中引起药物、活性剂和 / 或化合物(雷帕霉素在这个实施方式中)从支架中洗脱。介质的流动直接穿过紫外 / 可见光线的分光光度计, 并且雷帕霉素从支架的洗脱浓度被确定为时间函数。根据雷帕霉素释放的部分与总药物含量相比进行计算, 如从支架从同样洗剂的药物含量测定中所确定。

体外试验的结果与体内试验的结果类似。本质上, 观察 5002、5004、5006、5008、5010 和 5012 再一次表明, 雷帕霉素洗脱的最基本的屏障在PVDF/HFP底层基质和BMA上涂层中被观察到, 是由不相容聚合物化学的化学屏障和由较厚

的上涂层提供的物理屏障构成的，如曲线 5012 所示。

有趣的是注意到被PVDF/HFP（VDF:HFP的重量比是 60 / 40）底层基质和BMA上涂层涂覆的支架比被PVDF/HFP（VDF:HFP的重量比是 60 / 40）底层基质和PVDF/HFP（VDF:HFP的重量比是 60 / 40）上涂层涂覆的支架更耐用。

洗脱治疗药物、活性剂和 / 或化合物的被涂覆的可植入的医疗装置的设计需要平衡许多设计因素。例如，加入涂层至可植入的医疗装置改变该装置的轮廓，它依次可以对装置递送产生影响。更特别地，添加涂层至支架上增加支架的直径，它依次可以使递送更加困难。相应地，优选的是减小涂层的厚度，它能增加治疗药物、活性剂和 / 或化合物的浓度。治疗药物、活性剂和 / 或化合物的浓度的增加可以增加它的洗脱进入外围组织或血流的速率。释放速率的增加可以依次过早地耗尽药物、活性剂和 / 或化合物。因此，本发明提供了一种使药物、活性剂和 / 或化合物浓度增加而保持控制释放率，并且维持较小的轮廓的机制。本质上，由两层路径的上涂层提供的化学和物理屏障提供了一种增加药物、活性剂和 / 或化合物浓度的方法，如果优选，维持比较小的轮廓，如果优选，并且保持对释放速度更精确的控制。

另外，重要的要强调的是多个层；多个聚合物路径提供的优点是耐用性、灵活性和光滑性，但单层路径不可以提供这些。

血管疾病包括影响区域包含血管的疾病。例如，狭窄是在活体中（例如人）动脉内腔的缩小或压缩，通常由于动脉粥样硬化 / 冠状心脏病（CHD）。再狭窄是经皮介入例如血管成形术和支架之后的狭窄的复发。再狭窄的根本机制包含血管回缩、消极血管重塑、血栓形成和新内膜超常增生的组合影响。已经表明气囊血管成形术后的再狭窄主要是由于血管重塑和新内膜超常增生，并且支架后的再狭窄主要是由于新内膜超常增生。

狭窄和再狭窄的治疗不同。由CHD引起的狭窄通常影响生活质量并且能导致狭窄导致阻塞的中风、心脏病发作、猝死和肢体残缺或肢体功能的丧失。血管再通也可以被需要以治疗经受狭窄和再狭窄的个体。冠状动脉旁路可以被用于心脏换新血管来增加血液的供应和恢复正常血流。在另一个例子中，气囊血管成形术可以被用作增加受侵区域的内腔的大小。全部地，这些治疗对付狭窄相关的问题，但是它们也能产生再狭窄的问题，它们能导致心脏症状的复发和死亡率。而且，这些治疗不是自然的治疗，并且因此一般不能被使用，直至发

生显著的疾病进展。

狭窄的一个类型是动脉粥样硬化。动脉粥样硬化影响中等动脉和大动脉，并且以斑片的、壁内增厚为特征，它侵犯动脉内腔，和以很多严重的形式，引起梗阻。动脉粥样硬化斑块包括细胞内和细胞外类脂、平滑肌细胞和结缔组织基质的蓄积。动脉粥样硬化的早期损伤脂肪纹，它发展为纤维斑块涂覆在动脉上。动脉粥样硬化的血管已经减少收缩期的扩张和异常的波传播。动脉粥样硬化的治疗通常直接针对的是它的并发症，例如，心律不齐、心衰竭、肾衰竭、中风和外围动脉闭塞。

更特别地，动脉粥样硬化是动脉的加厚和硬化并且普遍相信由脂质的递增积累引起，例如，胆固醇、细胞碎片、炎症细胞、钙和其它在动脉内层或内膜的物质。这些物质的积累可以依次刺激受侵动脉的细胞壁从而产生附加的物质结果是进一步的细胞补充。

动脉粥样硬化是慢性的、复杂的疾病过程，典型地开始于儿童期，并且随着个体年龄发展。发展速率可以受许多因素影响，包括血液胆固醇水平、糖尿病、肥胖症、身体不活动、高血压和使用烟草。这种积累共同地涉及斑块，并且可以长到足够大通过影响动脉以减少血流。

本质上，上面说明的各种物质的沉积，和附加的细胞物质或组分的增殖，因此实质地引起内膜的扩大，它依次减少受侵动脉腔的横截面积，它依次减少对一个或多个器官的氧供应。沉积或斑块也可以破裂和形成血栓，它能完全阻碍受侵动脉中的血流或中断自由在身体的另一个部分并且发生栓塞。如果这些事件中的任一个发生，个体可以遭受心肌梗塞，如果受侵动脉布满心脏或中风，如果受侵动脉提供血液给脑。如果受侵动脉提供血液至四肢或附肢，结果可以是坏疽。

常规知识支持心肌梗塞起源于由动脉粥样硬化产生的严重阻断。动脉中类脂增加沉积并且跟着发生的组织反应导致受侵动脉的狭窄，它依次能导致心绞痛，并且最后的冠状动脉闭塞，心脏性猝死或血栓形成的中风。近来更多的研究，然而，导致已知的动脉粥样硬化的变化。现在研究人员相信至少一些冠状动脉疾病是炎症性过程，其中炎症引起斑块累积或进展并且破裂。这些斑块倾向破裂，通常涉及易损斑块，本来不阻塞受侵动脉中的流动，很像脓肿，它们在动脉壁中可以是根深蒂固的，因此它们很难被检测出。本质上，这些易损斑

块通过常规的血管造影术和 / 或荧光镜透视检查不能被发现, 并且它们不典型地引起局部缺血症状。确定易损斑块存在的技术, 然而, 正在发展, 正如其后的讨论。

由于各种理由, 这些所谓的易损斑块更易于侵蚀或破裂、产生栓子, 并且高度暴露血栓形成的组织表面。相应地, 现在一般公认的是大多数急性心肌梗塞、心脏性猝死和血栓形成的中风病例起因于易受损的动脉粥样硬化斑块的破裂导致的血栓形成。因此, 这些易损斑块比其它斑块更加威胁生命, 并且可以对所有心肌梗塞负 60—80% 的责任。

更特别地, 不稳定或易损斑块是炎症血管病变, 它在动脉粥样硬化的血管中发展。易损斑块以活化的炎症、细胞超常增生和内腔梗阻的变化程度为特征。在形态学上, 易损斑块包含与血管内腔接触的纤维罩覆在类脂和细胞材料的中心上。易损斑块损伤不是典型的梗阻, 相反是慢性稳定的斑块, 它产生局部缺血的症状。由于那个原因, 它们不容易被检测到。

易损斑块的标志是活化的炎症与显著的炎症细胞浸润, 主要是T淋巴细胞和巨噬细胞, 诱导蛋白水解酶的产生, 它本质上消化纤维罩的壁, 因此诱导斑块产生不稳定性和最后导致斑块的破裂。斑块破裂使很多在脂质核的血栓形成物质高度暴露在血流内, 导致迅速发展成为闭塞性血栓。破裂的易损斑块, 如上所述, 是形成急性冠脉疾病和颅脑综合征的主要原因。这些疾病包括不稳定性心绞痛、心肌梗塞、Q一波和无Q一波型心肌梗死、脑卒中和暂时性脑缺血。换言之, 破裂的易损斑块解释了心血管发病率和死亡率的显著性比率。

如果目前缺乏可用的有效的检测易损斑块的技术, 易损斑块的治疗只能典型地在斑块已经破裂并且临床症状已经发展形成后开始。目前研究的检测技术包括精确的磁性共振成像、炎症过程产生热量的前提下测量动脉壁温度的热传感器、弹性传感器、血管内超声、光学附着断层摄影术、造影剂, 和近红外和红外线。优选的诊断方法发展为在易损斑块破裂前鉴别易损斑块的损伤, 使在危险的临床症状发生前治疗其损伤变成可能。易损斑块的治疗, 然而, 优选的方式如下面所述。

在活化的易损斑块中有两种基本的生理学过程在进行, 炎症和脂类蓄积及新陈代谢。炎症是进行性发展过程, 它包括纤维罩的炎症和产生易受损至破裂的罩。脂类新陈代谢是活化的脂质池或脂核的形成, 包含柔软的胆固醇类脂类

物质易破裂的中心。炎症过程是易损斑块疾病的急性期，并且脂类新陈代谢是易损斑块疾病的慢性期。

设计为维持血管效能并且包含多层的包含一种或多种能治疗炎症和脂类新陈代谢过程的治疗剂、药物和 / 或化合物的涂层的支架或其它支架结构，可以被用于有效地治疗易损斑块。在一个示范的实施方式中，包含有两个释放等级轮廓的涂层的支架可以被用于治疗易损斑块的急性和慢性期。例如，消炎治疗剂，例如皮质激素类、非类固醇类消炎药、阿司匹林(acetylsalicylic acid)、扑热息痛和布洛芬被掺入涂层组织中为了“快速释放”，并且缩短易损斑块疾病急性期的总的持续时间，并且降脂药和调节脂质药物可以被整合到涂层结构中用于“缓慢释放”和延长易损斑块疾病慢性期的总的持续时间。支架 / 药物结构可以使用各种不可吸收或可吸收聚合物加以控制、调整和 / 或优化递送轮廓是为了获得最佳的生理学结果。换句话说，特殊的治疗性药物和 / 或化合物递送轮廓可以与支架结合应用到治疗易损斑块的所有方面，例如，快速释放抗炎药物、活性剂和 / 或化合物处理纤维罩的炎症破裂，和缓慢释放降脂药和调节脂质药物、活性剂和 / 或化合物以影响易损斑块脂类群的大小和组分。

支架可以包含任意的合适的支架结构，包括球囊扩张支架，具有不锈钢或其它金属合金结构，和 / 或自展式支架，具有镍或其它形状记忆特性金属合金的结构。可以替代的，支架可以由非金属材料制成，例如陶瓷和 / 或聚合物，它可以是生物可降解的材料。生物可降解支架将作为临时支架，并且经过一段时间后溶解，其时间范围是几天或几星期至几个月和几年。支架可以被包埋在递送导管上，并且通过血管内腔经皮递送至易损斑块损伤的地方，如上面关于治疗再狭窄的详细描述。支架，如上所述，被设计为维持血管开放并且也提供结构支持以减弱或从根本上弱化纤维罩并且预防它破裂。支架也提供一种预防进一步被损伤侵蚀的方法。

近来的研究已经发现不同的性激素可以对血管功能有不同的影响。例如，心血管疾病中的性别差异已经大量地归因于妇女雌激素的保护效应；绝经前妇女有较低的冠状心脏病的发病率。特别地，雌激素对脂类构成具有公知的有益影响。更重要的，雌激素可以直接影响血管反应性，它是动脉粥样硬化的重要成份。目前流行病学的研究建议激素代替疗法(HRT)可以减少绝经后妇女的冠状动脉疾病的危险率。更特别地，很多流行病学研究建议雌激素替代疗法

(ERT) 是在绝经后妇女中保护心脏的。这些激素疗法的有益效应也可以被适用于男性。不幸地，全身使用雌激素有局限性因为可以的雌激素对妇女子宫和乳房的增生影响，和在男性中产生女性化的影响。

这些有益影响的机制很可以是多因素的。雌激素已知有利地改变致动脉粥样化的脂类轮廓并且也可以对血管壁有直接的作用。雌激素对血管系统有快速和长期效应，包括凝固的局部产物和纤维蛋白因子、抗氧化剂和其它血管作用分子的产物，例如氧化亚氮和前列腺素，所有的它们已知能影响血管疾病的发展。

实验工作建议雌激素也能直接地或通过男性和女性中的雌激素受体作用于内皮和平滑肌细胞。这表明其对动脉粥样硬化过程的很多步骤有抑制影响。关于介入的心脏病学，雌激素表现出抑制血管壁泡沫化损伤的反应。雌激素能修复和加速体外和体内的上皮细胞生长。上皮细胞的完整地早期恢复可以促成对损伤反应的衰减通过增加氧化亚氮的可用性。这些依次能直接抑制平滑肌细胞增殖。在示范的研究中，雌激素已经显示出抑制平滑肌细胞响应泡沫化损伤的增殖和迁移。雌激素也已经证明抑制外膜成纤维细胞迁移，它能依次对消极的重塑有影响。

相应地，除了上面描述的药物，局部或区域性给予雌激素、雷帕霉素和 / 或它们的组合可以被用于治疗或稳定易损斑块损伤。如这里所使用的雌激素包括 17 $\beta$ -雌二醇（以化学方法描述为 1,3, 5(10)-雌二烯-3,17 $\beta$ -二醇，化学式为 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>），有雌激素活性的 17 $\beta$ -雌二醇的合成的或天然的类似物或衍生物，或 17 $\beta$ -雌二醇的生物学活性代谢物，例如 2 甲氧基雌二醇。17 $\beta$ -雌二醇是由身体产生的天然的雌激素。相应地，当 17 $\beta$ -雌二醇局部、区域性或全身给药时，应该不存在生物相容性问题。

17 $\beta$ -雌二醇通常作为是有最有效的女性激素。通常已知的，绝经前妇女比其他个体有较低的冠状动脉心脏性疾病的发病率，并且这些妇女产生较高水平的 17 $\beta$ -雌二醇。17 $\beta$ -雌二醇已经涉及为天然的血管保护剂，通过许多细胞机制介导提供血管保护作用。已经确定 17 $\beta$ -雌二醇可以抑制平滑肌细胞增殖和迁移，促进再一内皮化，并且恢复正常的血管损伤后的内皮功能。此外，17 $\beta$ -雌二醇已知具有多形性质，换言之，存在于各种不同形式的能力、抗动脉粥样硬化性质、抗炎性质和抗氧化剂性质。

相应地, 17 $\beta$ -雌二醇可以与雷帕霉素结合治疗易损斑块。易损斑块的治疗通过两种治疗剂合用效果的协同作用来完成, 通过不同的机制减少平滑肌细胞增殖、炎症和动脉粥样硬化。

一种或多种治疗性药物、活性剂和 / 或化合物与支架结合使用将更好地预防新内膜超常增生, 它通常遇到支架并且将导致再狭窄和装置失败, 如上所述。另外, 相同或不同的治疗性药物、活性剂和 / 或化合物将更好地稳定或钝化损伤, 通过减少局部炎症和预防进一步的纤维罩侵蚀。一种或多种治疗性药物、活性剂和 / 或化合物可以在聚合基质涂层中被递送, 应用于支架支柱或被埋入形成支架本身的材料中, 并且在预定时间段后将其释放入血管壁中, 优选使用二元轮廓释放速率, 如上面的详细描述。

在治疗血管损伤后的再狭窄和治疗易损斑块中, 除了此处描述的局部递送各种药物、活性剂和 / 或化合物外, 提供局部递送各种药物、活性剂和 / 或化合物可以是有益的。药物、活性剂和 / 或化合物的局部递送可以与那些局部递送的相同或与它们不同。局部递送, 如此处所使用, 意味着将平均递送至的区域大于局部递送装置, 例如此处所显示的装置覆盖的面积, 包括支架和其它可植入的医疗装置。例如, 注入导管可以被用于将预定治疗剂量或剂量范围的一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物给药至许多接近疾病位置的地方, 例如, 狭窄的或易损斑块损伤的位置。本质上, 药物可以被给药至接近该损伤、远离损伤、直接进入损伤或他们的任意组合。药物可以以许多途径给药, 包括外膜注射。剂量和注射位置的数量取决于很多因素, 包括药物、活性剂和 / 或化合物的类型, 药物、活性剂和 / 或化合物的特征和治疗的体内的面积。实际上, 药物、活性剂和 / 或化合物被注入外膜组织, 接近和 / 或远离损伤, 除围绕损伤的外膜组织之外, 并且然后离开注射点轴向和纵向分布。

如这里所说明, 药物涂层支架可以被用于治疗 and / 或预防再狭窄和易损斑块。支架可以被许多药物或上面描述的药物组合涂覆。例如, 单独的雷帕霉素或组合, 可以从支架或其它可植入的医疗装置局部递送。在这个示范的实施方式中, 相同或不同的药物也可以通过以导管为基础的装置被局部递送。本质上, 以导管为基础的装置可以被用于递送附加的大量的与局部递送装置相关的药物或完全不同的药物。药物的局部递送由于很多原因是有益的, 包括高剂量数量和宽的有效区域。另外, 某些药物可以以注射形式比溶解或混悬在聚合基

质中更有效。同样，药物疗法可以对个体患者是特定的。

除了雷帕霉素，其它可以被局部递送治疗易损斑块的药物包括非类固醇类抗炎剂例如阿斯匹林和塞来考昔（celecoxib），甾体物质例如雌激素，代谢剂例如曲格列酮（troglitazone）和抗凝血剂例如依诺肝素（enoxaparin），普罗布考（probucol），水蛭素和apo-A1<sub>MILANO</sub>。相应地，这些药物可以被单独使用或与雷帕霉素组合使用。

很多以导管为基础的装置可以被用于局部给药。在一个示范的实施方式中，药物递送装置包含为了介入操作或纤维操作针的微焊接外科装置。该装置是EndoBionics MicroSyringe™ 注入导管从EndoBionics, Inc., San Leandros California购得，并且一般具有下面描述的特征。

显微操作针本质上被正常插入血管壁（动脉或静脉）以尽可能多的消除患者的损伤。直到显微操作针在注射的位置，它被独特地放置，因此它不会用它的尖端刮擦动脉或静脉壁。特别地，显微操作针保持封闭在调节器的壁中或附着在导管的鞘内，因此它在介入或医生处理过程中将不会损伤患者。当到达注射部位时，调节器沿着血管的移动被结束，并且调节器是受控制的引起显微操作针表面地插入，本质上与血管的中心轴垂直，例如，导管被插入血管中。

如附图 72A-73B所示，微焊接外科装置 7210 包含调节器 7212，有调节器躯体 7212a和中心纵轴 7212b。调节器躯体或多或少形成一个C形外形，有一个开口或裂缝 7212d基本上沿着它的长度伸展。如下面的详细描述，当调节器在它的不开动状态（卷收状态），如附图 72B所示，显微操作针 7214 位于调节器躯体中。当调节器被运转为开动状态（展开状态），如附图 73B所示，显微操作针移动出调节器的躯体。

调节器可以在它的近端 7212e和远端 7212f分别被治疗导管 7220 的一个引导端 7216 和尖端 7218 覆盖。导管尖端用作定位调节器在血管内部的方法，通过使用放射不透明涂层或标记。导管尖也形成在调节器的远端 7212f的封闭。导管的引导端提供在调节器的近端 7212e的必须的互相连接（流体性的、机械性的、电学的或光学的）。

保持圈 7222a和 7222b位分别于调节器的远端和近端。导管尖端与保持圈 7222a连接，同时导管引导端与保持圈 7222b连接。保持圈由薄的，跟 10 至 100 微米接近的，本质上是刚性的材料制成，例如聚对亚苯基二甲基（C, D 或 N型），

或金属,例如,铝、不锈钢、金、钛或钨。保持圈在调节器的每个端形成一个本质上坚硬的C形结构。导管可以结合到保持圈上,例如,通过接触焊接、超声焊接、整体聚合物胶囊化或粘着例如一个环氧。

调节器躯体进一步包含一个中心的可扩展部分 7224,位于保持圈 7222a和 7222b之间。可扩展部分 7224 包括内部开放区域 7226,为了当激活液体被提供至该区域迅速打开。中心部分 7224 由薄的、半硬式的或坚硬的、可扩展材料制成,例如聚合物,例如,聚对亚苯基二甲基(C、D或N型)、硅酮、聚氨基甲酸酯或聚酰亚胺。中心部分 7224,被激活后,是可扩张的,有些类似球囊装置。

中心部分能对抗压力最高一直到大约 100 大气压,在开放区域 7226 应用激活液体后。中心部分由坚硬的或半硬式的材料制成,当激活液体从开放区域 7226 移开,其中心部分本质上恢复它原始的构型和方向(为开动的状态)。这样,在这个方面,中心部分非常不像球囊,因为它没有固有的稳定结构。

调节器的开放区域 7226 与递送导管、管或液体路径 7228 连接,它从导管的引导伸展到调节器的近端。激活液体通过灌注管应用至开放区域。灌注管可以由Teflon®构成,或是其它惰性塑料构成。激活液体可以是溶于纯水的氯化钠溶液或不透射线染料。

显微操作针 7214 可以位于大约中心部分 7224 的中间。然而,如下所述,这不是必须的,尤其当使用多重显微操作针时。显微操作针附着在中心部分的外表面 7224a 上。显微操作针附着在表面 7224a是通过粘连,例如氰基丙烯酸酯。二者择一地,显微操作针可以通过金属的或聚合物类筛孔结构 7230 与表面 7224a连接,它是通过粘连将其本身附着在表面 7224a上。类筛孔结构,例如,可以由钢或尼龙制成。

显微操作针包括锐利尖端 7214a和柄 7214b。显微操作针尖端能提供一个插入边或点。柄 7214b可以是中空,并且尖端能有一个出口孔 7214c,允许注入药剂或药物进入患者体内。显微操作针,然而,不需要是中空的,如它可以像神经探针一样被成形以完成其它任务。如所示,显微操作针从表面 7224a近似垂直的伸展。这样,如所描述,显微操作针将本质上与它插入的血管轴或动脉轴垂直地移动,允许直接刺穿或刺破血管壁。

显微操作针进一步包括药剂或药物供给导管、管或液体路径 7214d,液体中的显微操作针与合适的液体沟通在导管的引导段互连。这种供给管用柄 7214b

整体成形，或它被成形为单独的块，它然后与柄连接，例如，通过粘连例如一个环氧。

针 7214 可以是 30-标准尺，或更小的钢针。两者择一地，显微操作针可以由聚合物、其它金属、金属合金或半导体材料微焊接。针，例如，可以由聚对亚苯基二甲基、硅或玻璃制成。

导管 7220，使用中，是通过动脉或静脉被插入，并且在患者血管系统中移动，例如，静脉 7232，直至到达特殊的靶区 7234，如附图 74 所示。已知在以导管为基础的介入过程中，导管 7220 可以跟随一个以前已经被插入患者中的导线 7236。可选的，导管 7220 也可以跟随围绕导线的以前插入引导导管（没有显示）的路径。在任一个状况下，调节器是中空的，并且有一个小的轮廓并且适合安装在导线上。

在导管 7220 的操作过程中，已知的荧光镜透视检查或和磁共振影像学（MRI）方法可以被用于导管的成像，并且协助定位调节器 7212 和显微操作针 7214 在靶区。因为导管在患者体内被引导，显微操作针保持展开或保持在调节器躯体内部，因此没有引起血管壁的损伤。

在被置于靶区 7234 后，导管的移动结束，并且激活液体被提供至调节器的开放区域 7226，引起可扩展部分 7224 迅速展开，在本质上垂直方向移动显微操作针 7214，相对调节器躯体 7212a 的纵向中心轴 7212b，以刺穿血管壁 7232a。显微操作针从卷收状态移动至它的展开状态仅仅花费大约 100 毫秒至两秒之间的时间。

在保持圈 7222a 和 7222b 上的调节器的末端保持坚固地与导管 7220 附着。这样，它们在刺激过程中不变形。自调节器以卷收结构开始后，它所谓的怀孕形状表现为不稳定的皱曲形式。这种不稳定性，在被刺激后，产生显微操作针的大型移动，大约和调节器躯体的中心轴垂直，在没有大的转移动力条件下，引起快速刺穿血管壁而。作为结果，微量开口产生对外围组织非常小的损伤。同样，既然动力迁移是相对小的，在被激活和刺穿过程中仅需要可忽略的偏移力保持导管和调节器的位置。

显微操作针，事实上，行进的非常快，并且用这样的力它能进入血管周围的组织 7232b 和血管组织。相应地，既然在激活前，调节器“停车”或停止，将获得更多精确的安置和控制刺穿血管壁。

在显微操作针被激活后并且药剂通过显微操作针被递送至靶区，来自调节器的开放区域 7226 的激活液体耗尽，引起可扩张部分 7224 恢复至它的原始的，卷收状态。这也引起显微操作针从血管壁退出。显微操作针，被退出，又一次被调节器鞘状包覆。

如上面所说明，显微操作针或其它以导管为基础的递送装置可以被用于递送一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物，包括雷帕霉素，至动脉粥样硬化斑块的位置。局部递送的这种类型可以被单独使用或与可移植的被相同或不同的药物附着的医疗装置结合使用。一种或多种药物、活性剂和 / 或化合物优选递送至接近损伤的外膜间隙。

如这里所描述，通过方法局部或区域给予某些药物、活性剂和 / 或化合物有许多优点，除了或例外从可移植医疗装置递送。然而，药物、活性剂和 / 或化合物，在一定程度上，可以依赖它的组分。

典型地生产一种水不溶解的固体剂型和亲脂（有一种亲合力和 / 或倾向与脂质结合）药物例如雷帕霉素，而不采取实质上的大量的表面活性剂、联合一溶剂和类似物是非常困难的。经常，这些辅料（惰性物质作为载体），例如吐温 20 和 80，克列莫佛（Cremophor）和聚乙二醇（PEG）带来对外围组织不同程度的毒性。相应地，有机联合一溶剂例如二甲基亚砷（DMSO），N-甲基吡咯烷酮（NMP）和乙醇的使用需要被减到最小以减少溶剂毒性。本质上，水不溶解性药物的液体成分的关键是发现一种好的赋形剂和联合一溶剂的组合，一个添加物在最终剂型中最适范围用以平衡药物溶解度的改进和必需的安全范围。

最近的药物洗脱支架例如Cypher®和Taxis®药物洗脱支架的临床试验的显著结果表明，从支架涂层中释放的有效的抗炎剂和抗肿瘤剂的延长的局部高浓度和组织保留，能本质上消除血管成形术过程后的新内膜生长。雷帕霉素，从Cypher®支架释放，有持续的被证明的优良的抗支架植入后的再狭窄的功效，与裸露金属支架相比。然而，有局部递送的非支架路径的临床表现或区域递送可以是有益的，包括分为两部分的结点，小动脉和以前植入的支架的再狭窄。相应地，可以存在对有效的治疗法的需要，它仅需要局部或区域放置，并且药物将发挥它的药理学功能，主要通过它良好的亲脂性质和长的组织保留性能。

局部或区域递送有效的治疗剂，例如雷帕霉素的溶液，相比全身递送药物

或药物通过可植入医疗装置递送提供了很多优点。例如，通过药学活性剂在动脉壁中的直接沉积相对高的组织浓度可以被实现。依赖沉积定位，相比穿过药物洗脱支架的药物，不同的药物浓度分布可以被实现。另外，局部或区域递送溶液，不需要永久性植入装置，例如支架，因此消除其影响与其相关的方面，例如炎症反应和长时间的组织损伤。然而，重要的是要注意的局部或区域递送溶液可以与药物洗脱支架或其它涂覆的可植入医疗装置联合使用。溶液或液体成分的另外优点，事实上是调节液体组成中的辅料，将容易地改变药物分布和保留状态。另外，液体组成可以立即与先前的注射液混合，通过预先一包装的多层注射装置以改善剂型的储藏和有效期限。

根据本发明示范的实施方式，一连串的液体组成被发展，由于局部或区域递送水不溶性化合物，例如西罗莫司和它的类似物，包括CCI-779、ABT-578 和依维莫司，通过下垂的气囊和导管注射针。西罗莫司和它的类似物是雷帕霉素，并且这里使用的雷帕霉素，包括雷帕霉素和所有类似物、衍生物和同源物，他们结合FKBP12 并且与雷帕霉素有相同的药理学性质。这些液体组成增加了药理学活性但是水不溶性化合物的表观溶解度的两至四个数量级，与化合物在水中的可溶性范围极限。这些液体组成依赖非常小量的有机溶剂的使用，例如乙醇（典型地小于 2%）和大量的安全的两性分子的（或关于极性的，有水溶性基团的分子，附着非极性，水不溶性水合作用链）辅料，例如聚乙二醇（PEG200，PEG400）和维生素E TPGS以增强化合物的溶解度。这些高度水不溶性化合物的液体组成是稳定的，并且在室温下容易流动。某些辅料，例如维生素E TPGS和BHT可以通过利用它们的抗氧化性质被用于增强西罗莫司组合物的溶解度。

表 9，下面所示，概述了赋形剂、联合一溶剂和药物 4 个不同液体组成的浓度，根据本发明的示范的实施方式。每个成分的浓度通过液相色谱法被确定，并且表示为重量比体积。如表 9 所示，4mg/ml浓度的西罗莫司是 2%浓度的乙醇，25%浓度的水，75%浓度的PEG200。乙醇的浓度优选 2%或小于 2%以避免乙醇变成配方中的活性成分。

|                         | 配方 B1 | 配方 A1 |
|-------------------------|-------|-------|
| 西罗莫司浓度 (mg/mL)          | 1.79  | 1.0   |
| 乙醇浓度 (%)                | 3.83  | 2     |
| H <sub>2</sub> O 浓度 (%) | 7.7   | 25    |
| PEG 200 浓度 (%)          | 88.5  | 73    |

|                         | 配方 B1 | 配方 A1 |
|-------------------------|-------|-------|
| 西罗莫司浓度 (mg/mL)          | 2.0   | 4     |
| 乙醇(%)                   | 2.0   | 2.0   |
| H <sub>2</sub> O 浓度 (%) | 25    | 25    |
| PEG 200 浓度 (%)          | 75    | 75    |

表 9

如上面所说明, 包含 4mg/ml的西罗莫司的液体配方可以通过使用PEG200作为赋形剂并且乙醇和水作为联合溶剂来完成。西罗莫司的浓度比西罗莫司在水中的溶解度高大约 400 至大约 1000 倍。包含有效的联合溶剂, PEG200, 确保高浓度的西罗莫司不从溶液中开始沉淀直至用水稀释 5 至 10 倍。高浓度的西罗莫司是必须的, 以保持有效的并且高的西罗莫司的局部浓度在递送至该位置后。液体配方在室温下是可以流动并且与许多递送装置相容。特别地, 这些组成的每一个被成功地注入, 通过一个注入导管, 特定的商品名为 CRESCENDO™, 购自 Cordis 公司, Miami, Florida, 如后面的更详细描述, 和 EndoBionics Micro Syringe™ 注入导管购自 EndoBionics 公司, San Leandro, California, 如上面的更详细描述, 在对猪研究的中。

在另一个示范的实施方式中, 西罗莫司的液体配方包含水和乙醇作为联合溶剂和维生素E TPGS作为赋形剂。使用下面的方法生产该液体配方。200 毫克的西罗莫司和 2 克的乙醇被加入预称重的 20 毫升微量瓶中。该瓶被旋摇和进行超声处理直至西罗莫司被完全溶解。大约 600 毫克维生素E TPGS然后被加入乙醇和西罗莫司的溶液中。该瓶再次被旋摇直至得到澄清淡黄色溶液。然后使用氮气以减少瓶中的乙醇量至大约 229 毫克。在一个单独的瓶中, 300 毫克维生素

E TPGS被溶解在 11 毫升纯净水中并且旋摇。维生素E TPGS和水溶液然后被加入第一个包含西罗莫司、维生素E TPGS和乙醇的瓶中。第一个瓶然后剧烈和连续地旋摇 3 分钟。结果西罗莫司溶液是澄清的, 并且在上部有泡沫。在室温静置后泡沫逐渐消失。西罗莫司的HPLC分析表明在最终的溶液中西罗莫司的浓度是 15mg/ml。最终溶液的乙醇浓度是小于 2%, 如上面说明是重要的是为了维持乙醇作为非活性成分。相应地, 使用维生素E TPGS作为赋形剂而不是PEG, 结果是在最终溶液中得到西罗莫司的高浓度。

表 10, 如下面所示, 概述使用乙醇、维生素E TPGS和水的西罗莫司的水配方在不同比值的组分和目视观察。表 10 中包含的数据代表的溶液使用基本上与上面描述的相同的方法制备, 除了西罗莫司和维生素E TPGS的比值是不同的。

| 组 # | 西罗莫司 mg | 维生素 E<br>TPGS,mg | 乙醇 mg | 13.3 ml 水包含维生<br>素 E TPGS, mg | 最终溶液的观察       |
|-----|---------|------------------|-------|-------------------------------|---------------|
| 1   | 202.7   | 642              | 230   | 320                           | 澄清            |
| 2   | 205.2   | 631              | 260   | 330                           | 澄清            |
| 3   | 201.1   | 618              | 260   | 600                           | 澄清            |
| 4   | 204.1   | 625              | 260   | 590                           | 澄清            |
| 5   | 203.3   | 618              | 250   | 1400                          | 混浊至澄清, 粘<br>稠 |
| 6   | 204.5   | 630              | 250   | 1420                          | 澄清, 粘稠        |

表 10

上面所有的制备物, 除了第 5 组在室温下和低的冷藏状态都保持稳定的溶液。表 10 中的结果表明维生素E TPGS可以在宽范围的浓度下被使用以减少西罗莫司在水溶液中的溶解度。

在另一个示范的实施方式中, 液体组成CCI-779, 西罗莫司类似物, 用乙醇、维生素E TPGS和水制备。这种液体配方在与上面描述的相似的条件制备。因为它在乙醇中有较好的溶解性, 仅 0.8 克的乙醇可被用于溶解 200 毫克的CCI-779, 相反能溶解西罗莫司是 20 克。乙醇的量减到大约 230 毫克后, 包含 300 毫克维生素E TPGS 的 11 毫升纯净水被加入至乙醇和CCI-779 的瓶中。混合溶液被旋摇 3 分钟, 并且结果是澄清的溶液。CCI-779 的HPLC分析表明CCI-779

在最终溶液中的浓度是 15mg/ml。乙醇在最终溶液中的浓度是低于 2%。相应地，结果本质上与西罗莫司相同。

如上所述，许多以导管为基础的递送装置可以被用于递送上述液体成分。一个这样的以导管为基础的系统是 CRESCENDO™ 注入导管。CRESCENDO™ 注入导管用于溶液的递送，例如肝素化生理盐水和血栓溶解剂有选择地至冠脉系统。注入导管也可以被用于递送这里的描述的包括西罗莫司液体溶液的液体配方。这种注入区域包括包含两个在导管远侧尖端有多个孔的膨胀气囊的区域。注入区域和内腔是连续的，它通过导管伸展，并且在接近中心的 Luer 孔终止。溶液的注入通过注入孔手工注射完成。导管也包含导线内腔和不透 X 线标记环，放置在注入区域的中间以在荧光透视法中标记它的相对位置。

然而在另一个交替的示范的实施方式中，普罗布考可以被单独使用或与其它药物组合，例如雷帕霉素以治疗再狭窄、易损斑块、腹主动脉瘤和中风。雷帕霉素、它的类似物、衍生物和缀合物已经被证明能够高度有效地治疗血管成形术后的再狭窄。雷帕霉素也可以有效的作用于其它血管疾病过程例如易损斑块和动脉瘤。雷帕霉素作用减少淋巴细胞和平滑肌细胞增殖，通过抑制雷帕霉素的哺乳动物靶位影响细胞分裂周期 G1 期的细胞。通过雷帕霉素对雷帕霉素哺乳动物靶位的下游区效应，细胞周期关联的蛋白激酶的后续（Subsequent）活性被阻滞。虽然局部递送雷帕霉素可以非常有效地减少再狭窄，进一步新内部血浆过多的减少将有益于某些患者群。因此，雷帕霉素和其它抗增殖剂的组合在支架涂层中或通过其它局部药物递送技术，将减少进一步纤维增殖血管对包括血管损伤的第二响应。

普罗布考对血管重塑产生积极的影响。根据本发明通过利用普罗布考以促进血管重塑，在治疗这些疾病和病症中可以获得良好的结果，如经腔冠状动脉血管成形术后的再狭窄、内膜平滑肌细胞超常增生、血管闭塞，或实施在冠状、髌骨、肾脏或颈动脉的腔间血管成形术后或经皮腔内斑块旋切术后的再狭窄。

普罗布考本质上仅为常规的减少冠状动脉血管成形术后的再狭窄的药物。它有弱的降低胆固醇作用和抗氧化性质。目前的研究表明普罗布考产生它的抗再狭窄抗再狭窄效应，通过促进重一内皮化的功能。普罗布考的抗氧化剂作用是被非常高期待的，因为它在结构上等同于两分子的已制定的抗氧化剂；换句话说，二丁基羟基甲苯（butylated hydroxytoluene）(BHT) 如附图 89a 和 b 所示。

普罗布考的抗氧化剂性质可以用于宽范围的涉及氧化过程的血管疾病。这样的氧化过程包括易损斑块、心肌梗塞、中风和动脉瘤。

以“氧化假说”为基础，动脉中的LDL的氧化作用是早期开始事件，并且促成动脉粥样硬化。普罗布考可以通过它的抗氧化剂活性产生它的防护功能，不依赖降低胆固醇活性。一些研究表明普罗布考抑制动脉粥样硬化和铜一诱导的不包括体内的在非人类灵长类中的LDL氧化作用和Watanabe高脂血症兔在胆固醇一强加的条件下。普罗布考也可以减少血管过氧化物产物，导致内皮功能的改善。

另外，普罗布考抑制体内和体外的血管平滑肌细胞（VSMC）增殖，并且它促进体外的上皮细胞的增殖。普罗布考也通过向下调整黏着分子的内皮表达和减少组织巨噬细胞，从巨噬细胞中分泌的白细胞介素，和血管壁中的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 显示出抗炎作用。

所有这些性质使普罗布考潜在地成为宽范围血管疾病的理想药物的备选者，优选当它被局部递送持续一段时间。如雷帕霉素和普罗布考通过分别的抗增殖装置，可能发生的是这些活性剂，当结合在一个独立的递送装置上，如药物洗脱支架，可以增强各自的抗再狭窄活性。普罗布考也可以改善贮藏过程中雷帕霉素的稳定性和通过它的强抗氧化作用在体内应用。

本发明与促进血管重塑的方法和装置有关。对于本发明，血管重塑通过全身的或局部的给予药物，普罗布考实现；单独的 4,4'-([1-甲基亚乙基]双(硫代))双-[2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯酚]或与一种或多种其它治疗剂结合。普罗布考的制备已经在美国专利No.3,576,883 中被描述，并且它作为胆固醇降低治疗剂的使用也已经在美国专利No.3,862,332 中描述。它用于抑制血管造影和临床再狭窄，换言之，死于心脏原因，急性心肌梗塞，心绞痛的复发或恶化和冠状血管成形术后的血管成形术（冠状动脉架桥外科或再一血管成形术）的需要，通过促进积极的血管重塑在以前没有被描述。通过使用普罗布考通过本发明的方法以促进血管重塑，在治疗疾病和状态中良好的结果可以被获得，例如气囊血管成形术后的再狭窄、定性的或旋转的经皮腔内斑块旋切术，激光血管成形术和后一支架移植。促进积极的血管重塑将不仅对冠状动脉中执行的介入有益，而且也当这些过程以任意的血管结构来执行时有益，亦即周围血管（髌骨的、股骨等）、肾脏、肠系膜或颈动脉，等等。此外，促进积极的血管重塑在冠状动脉疾病中，

周围血管疾病，肠系膜疾病，脑血管疾病等常见的局部缺血症状的患者的长期治疗中将是有益的。为了治疗病症例如慢性高动脉压，后一心脏移植，后一旁路外科手术等，积极的血管重塑的益处也将是令人期待的。

5 个小型的临床研究已经表明在血管成形术之前开始的普罗布考可以预防再狭窄(Circulation 1991; 84: II-299 (摘要), Clin Ther 1993; 15:374-382, Jpn Heart J 1996; 37:327-32, Am Heart J 1996;132:23-29, J Am Coll Cardiol 1997;30:855-62)。近来，我们已经显示多种维生素和普罗布考(MVP)的随机临床试验，普罗布考，一种强的抗氧化性质的药物，单独给予减少血管造影内腔损失的 68%，每部分的再狭窄率减少 47%，并且在 6 个月时需要重复进行血管成形术与对照剂相比减少 58%。这些结果已经被发表(Multivitamins and probucol in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: Results of the MVP randomized trial. N Engl J Med 1997;365-372)并且通过参考文献该出版物被合并在这里。不能单独用血管造影术确定是否普罗布考通过抑制组织超常增生或改良血管重塑起作用。这种机制问题的确定对帮助鉴别周围血管成形术时期的适当的目标是必须的，并且如本发明的说明以导致更有效的预防再狭窄的对策。另外，本发明能使熟练的医生使用普罗布考与其它经皮冠脉介入例如支架结合，如果它被认为是合适的。

连续的血管内超声(IVUS)检查已经在涉及MVP试验的患者的连续组中被实施。通过提供高分辨率的冠状动脉的DSA体层摄影数字减影血管造影图像，IVUS允许定量评价动脉内腔和动脉壁尺寸的变化。因此我们在这个研究中能确定气囊血管成形术后患者的冠状再狭窄的病理生理学基础，然后接受系统地IVUS检查，确定普罗布考对冠状动脉血管成形术后的组织超常增生和血管重塑的影响。

#### 研究设计和人群

本发明涉及从MVP再狭窄试验中的IVUS研究。MVP是双盲安慰剂对照的有 4 个研究组的随机临床试验。诊断记录被蒙特利尔心脏学研究院(Montreal Heart Institute)建立的观察委员会认可。MVP研究设计，纳入和淘汰标准已经在以前被描述(N Engl J Med 1997; 365-372)。简短地，涉及选择性冠状动脉血管成形术的患者至少在他们预定过程的 30 天前被评估。适宜的患者被要求提供书面的试服志愿书。患者是适宜的，如果他们被预定在至少一个天然冠状动脉上接受标准的气囊血管成形术和有至少一个新生的测径器测量的 50%或更多的腔狭

窄的目标损伤。

预定的血管成形术开始之前的 30 天,患者被随机地指定接受单独的普罗布考、单独的多种维生素、普罗布考和多种维生素的组合,或安慰剂中的任一种。普罗布考 500mg或配对的安慰剂每天给药两次。多种维生素组合,包含维生素 E700IU,维生素C 500mg和 $\beta$ -胡萝卜素 30,000IU,或匹配的安慰剂也是每天给药两次,每次一片。在血管成形术之前的 12 小时,根据随机指定,所有患者接受额外剂量的普罗布考 1000mg和 / 或维生素E 2000IU和 / 或配对的安慰剂。血管成形术后,所有顺利扩张的没有表现出周围程序的并发症的患者维持他们指定的研究用药法直至随后的血管造影术被实施。所有患者至少在该过程前 30 天开始每天接受阿司匹林 325mg,并在研究期间持续。气囊血管成形术根据标准技术被实施。冠状动脉内硝酸甘油(0.3mg)被给予血管造影术扩张前和后的每个目标动脉,并且随访。精确的角度度数的对照注射的顺序被记录,并且用于每个血管造影片。冠状动脉造影照片(过程前,后,和最后的随访)使用冠状测量系统(CMS)被一起分析,如以前的报道。病人随访包括临床评定、运动踏板测验、血液化学、药丸数量和药物浓度测量,和饮食评估和干涉。患者为了随访冠状动脉造影术重新入院 5 至 7 个月。如果没有明确的血管造影再狭窄出现在至少一个扩张点,在第 5 个月之前由于临床原因实施动脉造影术的患者在 5 至 7 个月被送回为了重复血管造影检查。在随访期间,心绞痛症状复发或恶化的患者用医学治疗或血管形成术过程治疗(再次血管成形术或冠状动脉架桥外科)如临床的指示。血管造影再狭窄(损伤>50%,随访)的没有局部缺血的临床迹象的患者不接受进一步的介入过程。

MVP研究被独立监督委员会在 317 个患者已经进入治疗后被过早地停止,因为一种治疗对初期(血管造影的)功效端点有显著的影响。111 个患者在最后的气囊扩张后在基线接受血管成形术点的IVUS检查,并且构成IVUS研究的原始群体。

#### IVUS使用仪器和检查

IVUS检查使用 30MHZ, 3.5 法国机械(1800 转 / 每分)超声导管(Boston Scientific,Natick,Mass.)和专注的成像控制台(Hewlett Packard, Andover, Mass.) (Curr Opin Cardiol 1994; 9:627-633),被实施。在 6 个患者中,两个检查使用 20MHZ,3.5 法国 64—元件IVUS导管(Endosonics, Pleasanton, Calif.)被实施。IVUS

研究在冠状血管成形术（在最终气囊扩张后）后首先被实施，和然后接着血管造影术（任何后来的介入之前），并且总是在冠状动脉内硝酸甘油（0.3mg）之前。IVUS成像被一个有经验的心脏病专家检视，但是血管成形术操作人员看不到超声结果，以避免更改标准气囊血管成形术操作。IVUS导管被改进远离扩张点至一个容易辨认的界标，最经常是一个侧枝，它被记录并且用于随后的IVUS检查。一个血管造影影像被记录在录像带上，在开始撤回IVUS导管之前。缓慢的手工撤回（大约 0.5mm/sec）被完成一直到引导管和为了脱机分析的超声影像记录在 0.5 英寸S-VHS录像带上，与详细的运行音频注释描述了包括血管成形术位置的进行IVUS询问的位置。同时在撤回过程中高分辨率荧光影像被记录在IVUS成像屏上，以不断地了解IVUS传感器的位置。操作人员被允许在有关系的位置中止（例如，血管成形术的位置，侧枝）和对比注射被完成，当必须鉴别主要的和所选的较小的侧枝，以精确确定与血管成形术有关的IVUS导管的位置，和改善内腔—内膜接口的示意图。在初始评估过程中，增益设置被小心地最佳化，并且仅仅如果由于欠佳的图像处理的需要被改变。

#### 定量IVUS测量方法

所有的IVUS影像在不知道治疗过程的心脏病专家监督下被有经验的技术人员解释。之后的血管成形术和随访研究被一个个分析。在两个IVUS研究中，主要的病例被包括以确保相同和适当的解剖切片被测量。荧光透视和血管造影图像和音频注释被用于确定超声传感器和与血管成形术位置及与侧枝有关的IVUS界标的轴位置。IVUS界标（侧枝、静脉、钙化、纤维变性沉积）被用于允许配对比较两个研究中的解剖学切片，使用的是结构对结构的影像回顾法。为了连续的分析选择的解剖学横切面是在血管成形术位置，在其后有最小的内腔面积。在血管成形术后研究中，一致的解剖学切片然后被鉴定。为了获得几何学计算结果，使用定制—显像软件(NIH 图像 1.59)，该影像被数字化，并且完成定量分析。定量分析存在于内腔面积和外弹性膜内部面积(EEM)的测量（附图 90）。外弹性膜被定义为低回声介质区和周围echobright外膜之间的边缘。壁面积被计算为EEM和内腔面积之间的差额。当斑块围绕IVUS导管，内腔面积被假定为导管的大小。

存在广泛的钙化 EEM 面积的测量可以是困难的，因为深层结构的声影。两个对策被用于防止这种问题(J Am Coll Cardiol 1997;29:268-274)。鉴于冠状动

脉的横切面是相对圆形的，EEM 水平的外推法被直接完成，当在选择位点的钙化的每个弧形遮蔽不大于外膜圆周的 60 度。另外，当必须躲开遮蔽，并且恰当地鉴定 EEM 时，恰好邻近和恰好远离选择的钙化位置的解剖学切片的研究也被完成。

### 统计方法

对所有接受基线和随后检查的患者的统计分析被完成。仅对适应的患者的相同的分析被完成（功效分析）。测量结果被报道为均值 $\pm$ 1SD。研究组中的内腔、壁和 EEM 面积变化的关系通过使用最小二乘法直线回归分析和皮尔森相关系数（Pearson's correlation coefficients）被测试。IVUS 测量用双向协变量分析（Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley and Sons, 1986; 186-194）对随后的面积、血管成形术后的面积的控制和可能的预测因素和提取处理效应和相互作用进行组间分析。IVUS 测量通过概括估计方程（GEE）技术对每个片段进行分析（Biometrika 1986; 73:13-22），它考虑在相同患者中的片段之间的依存性。

### 结果

107 个在介入后接受血管成形术位置的 IVUS 检查的患者，11 个由于不同的原因在后面没有被研究。2 个患者接受两者的 IVUS 研究，但是广泛的钙化预先排除在选择血管成形术位置的定量 IVUS 测量。这样，94 个患者构成我们的研究总体，并且被分成 4 个组如下：21 个接受单独的普罗布考，25 个接受单独的多种维生素，20 个接受普罗布考加多种维生素，和 28 个仅仅接受安慰剂。4 个组的选择的人数统计，临床和血管造影特征显示在下面显示的表 11 中。各组之间没有统计上地显著基线差别。6 个患者对研究的药物治疗没有足够的适应（普罗布考，维生素，组合治疗和安慰剂组是 1，2，2 和 1）。当仅仅是适应的患者被评估，各组之间也没有基线差别。

### 再狭窄的自然历史：安慰剂组的 IVUS 结果

下面显示的表 12 概述了单独安慰剂组和 3 个积极疗法组的 IVUS 结果。在安慰剂组的基线（血管成形术后立即地）、内腔、壁和 EEM 面积分别是  $4.52 \pm 1.39 \text{ mm. sup.2}$ ,  $8.85 \pm 3.01 \text{ mm. sup.2}$ , 和  $13.37 \pm 3.45 \text{ mm. sup.2}$ 。然后，这些值是  $3.31 \pm 1.44 \text{ mm. sup.2}$ ,  $10.35 \pm 3.95 \text{ mm. sup.2}$ , 和  $13.66 \pm 4.18 \text{ mm. sup.2}$ 。这样，随后的内腔面积减少至  $-1.21 \pm 1.88 \text{ mm. sup.2}$ ，并且壁和 EEM 面积增加

至  $1.50 \pm 2.50 \text{ mm}$  和  $0.29 \pm 2.93 \text{ mm}$ 。内腔面积的变化与 EEM 面积的变化有更紧密的关系  $r=0.53, p=0.002$ ), 相比壁面积的变化  $r=-0.13, p=0.49$ 。

普罗布考和维生素对组织超常增生和血管重塑的功效: 4 个研究组的 IVUS 结果

在安慰剂组中, 随后的内腔面积是  $3.31 \pm 1.44 \text{ mm}$ , 仅仅使用维生素的是  $3.24 \pm 1.58 \text{ mm}$ , 组合治疗的是  $3.85 \pm 1.39 \text{ mm}$ , 和单独普罗布考的是  $4.47 \pm 1.93 \text{ mm}$  (普罗布考对无普罗布考  $p=0.002$ ; 维生素对无维生素  $p=0.84$ )。随后的安慰剂组的壁面积是  $10.35 \pm 3.95 \text{ mm}$ , 仅仅是维生素的组是  $10.02 \pm 3.40 \text{ mm}$ , 组合治疗的是  $8.52 \pm 3.49 \text{ mm}$  和仅仅为普罗布考治疗的是  $9.46 \pm 4.36 \text{ mm}$  (普罗布考对无普罗布考  $p=0.27$ , 维生素对无维生素是  $0.18$ )。随后的接受单独安慰剂的患者中 EEM 面积是  $13.66 \pm 4.18 \text{ mm}$ , 仅仅维生素的是  $13.26 \pm 3.80 \text{ mm}$ , 组合治疗的是  $12.37 \pm 3.70 \text{ mm}$ , 和那些仅仅用普罗布考治疗的是  $13.93 \pm 4.74 \text{ mm}$  (普罗布考对无普罗布考  $p=0.005$ ; 维生素对无维生素  $p=0.36$ )。附图 91 代表在所有研究组中 IVUS 实测的内腔和 EEM 面积的累积频数曲线。

在安慰剂组中内腔损失是  $1.21 \pm 1.88 \text{ mm}$ , 对单独的维生素是  $0.83 \pm 1.22 \text{ mm}$ , 组合治疗的是  $0.25 \pm 1.17 \text{ mm}$  和接受单独普罗布考的患者的是  $0.15 \pm 1.70 \text{ mm}$  (普罗布考对无普罗布考  $p=0.002$  和维生素对无维生素  $p=0.84$ )。壁面积的变化分别是  $1.50 \pm 2.50 \text{ mm}$ ,  $0.93 \pm 2.26 \text{ mm}$ ,  $1.41 \pm 1.45 \text{ mm}$  和  $1.89 \pm 1.87 \text{ mm}$  ( $p=\text{NS}$ )。在安慰剂组随后的 EEM 面积增加  $0.29 \pm 2.93 \text{ mm}$ , 在单独的维生素组中是  $0.09 \pm 2.33 \text{ mm}$ , 组合治疗的是  $1.17 \pm 1.61 \text{ mm}$  和单独普罗布考的组是  $1.74 \pm 1.80 \text{ mm}$  (普罗布考对无普罗布考  $p=0.005$  和维生素对无维生素  $p=0.36$ )。随后 EEM 面积增加至少  $1 \text{ mm}$  的在单独安慰剂组中是 38.7% 的患者, 在仅仅维生素的组中是 23.3%, 在组合治疗的组中是 44.0%, 和接受普罗布考的是 72.0% 的患者 (附图 92)。表 13 仅仅显示了适应的患者的内腔、壁和 EEM 面积的变化。

表 11

## 4 个研究组的人口统计，临床和血管造影特征的基线

|                    | 单独的安慰剂     | 单独的维生素      | 普罗布考+维生素   | 单独的普罗布考    |
|--------------------|------------|-------------|------------|------------|
| 患者                 | 28         | 25          | 20         | 21         |
| 年龄 (年)(平均数 ± SD)   | 59.5 ± 8.8 | 58.1 ± 11.1 | 57.1 ± 8.9 | 56.1 ± 7.8 |
| 女性 (%)             | 28.6       | 8.0         | 30.0       | 9.5        |
| 曾经吸烟 (%)           | 17.9       | 8.0         | 25.0       | 4.8        |
| 现在的吸烟者 (%)         | 7.1        | 28.0        | 15.0       | 19.1       |
| 糖尿病历史 (%)          | 7.1        | 0           | 20.0       | 20.0       |
| 高血压历史 (%)          | 42.9       | 52.0        | 50.0       | 14.3       |
| CCS angonia 分类 (%) |            |             |            |            |
| I                  | 0          | 4.0         | 10.0       | 14.3       |
| II                 | 53.6       | 56.0        | 65.0       | 66.7       |
| III                | 28.6       | 24.0        | 10.0       | 14.3       |
| IV                 | 0          | 0           | 0          | 0          |
| 先前的 MI (%)         | 32.1       | 52.0        | 50.0       | 52.4       |
| 先前的 CABG (%)       | 7.1        | 0           | 5.0        | 0          |
| 先前的 PTCA (%)       | 7.1        | 8.0         | 15.0       | 4.8        |
| 患病血管的数量 (%)        |            |             |            |            |
| 1                  | 39.3       | 36.0        | 44.5       | 33.3       |
| 2                  | 39.3       | 48.0        | 25.0       | 42.9       |
| 3                  | 21.4       | 16.0        | 30.0       | 23.8       |
| 靶血管 (%)            |            |             |            |            |

|              |           |           |           |           |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 左前降支         | 54.8      | 56.7      | 33.0      | 40.0      |
| 左旋支          | 16.1      | 20.0      | 24.0      | 36.0      |
| 右侧冠状动脉       | 29.0      | 23.3      | 32.0      | 24.0      |
| 动脉           |           |           |           |           |
| 最大压力(平均值±SD) | 10.8±2.2  | 10.8±3.2  | 10.3±2.7  | 10.1±2.1  |
| 总扩张时间(秒)     | 513.8±236 | 496±205   | 438±209   | 516±277   |
| 气囊对动脉比率      | 1.04±0.17 | 1.02±0.10 | 1.06±0.22 | 1.09±0.11 |

CABG: 冠状动脉旁路搭桥术

MI: 心肌梗塞

PTCA: 经皮穿刺冠状动脉成形术

根据卡方检验\* $p=0.042$

表 12  
连续血管内超声结果\*

|                           |            |            |              |             |                     |                  |
|---------------------------|------------|------------|--------------|-------------|---------------------|------------------|
|                           | 单独的安慰剂     | 单独的维生素     | 普罗布考+维<br>生素 | 单独的普罗布<br>考 | P 值<br>普 罗 布<br>考对无 | P 值<br>维生素对<br>无 |
| 血管成形术后                    | (n=31)     | (n=30)     | (n=25)       | (n=25)      | 普 罗 布<br>考          | 维生素              |
| 内腔面积 (mm <sup>2</sup> )   | 4.52±1.39  | 4.08±1.41  | 4.10±0.95    | 4.62±1.59   | 0.7885              | 0.0544           |
| EEM 面积 (mm <sup>2</sup> ) | 13.37±3.45 | 13.17±3.90 | 11.21±3.25   | 12.20±4.66  | 0.0261              | 0.4258           |
| 壁面积 (mm <sup>2</sup> )    | 8.85±3.01  | 9.09±3.28  | 7.11±2.75    | 7.57±3.98   | 0.0071              | 0.8930           |
| 随访                        |            |            |              |             |                     |                  |
| 内腔面积 (mm <sup>2</sup> )   | 3.31±1.44  | 3.24±1.58  | 3.85±1.39    | 4.47±1.93   | 0.0022              | 0.8449           |

|                           |             |              |              |              |        |        |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------|--------|
| EEM 面积(mm <sup>2</sup> )  | 13.85 ±4.18 | 13.26 ± 3.80 | 12.37 ± 3.70 | 13.93 ± 4.74 | 0.0055 | 0.3590 |
| 壁面积 (mm <sup>2</sup> )    | 10.35 ±3.95 | 10.02 ± 3.40 | 8.52 ± 3.49  | 9.46 ±4.36   | 0.2739 | 0.1795 |
| PTCA 后随访                  |             |              |              |              |        |        |
| 内腔面积(mm <sup>2</sup> )    | -1.21±1.88  | -0.83 ±1.22  | -0.25±1.17   | -0.15±1.70   | 0.0022 | 0.8449 |
| EEM 面积 (mm <sup>2</sup> ) | 0.29±2.93   | 0.09±2.33    | 1.17±1.61    | 1.74±1.80    | 0.0055 | 0.3590 |
| 壁面积(mm <sup>2</sup> )     | 1.50±2.50   | 0.93±2.26    | 1.41±1.45    | 1.89±1.87    | 0.2739 | 0.1795 |

＊ 使用GEE技术进行每个片段的分析

表 13

在适应症患者中的功效分析

|          |          |          |          |       |      |
|----------|----------|----------|----------|-------|------|
| 单独的安慰剂   | 单独的维生素   | 普罗布考+维   | 单独的普罗布   | P 值   | P 值  |
|          | 生素       | 考        |          | 普 罗 布 | 维生素对 |
|          |          |          |          | 考对无   | 无    |
| (n = 30) | (n = 28) | (n = 23) | (n = 25) | 普 罗 布 | 维生素  |
|          |          |          |          | 考     |      |

|                          |             |              |              |              |        |        |
|--------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------|--------|
| PTCA 后随访                 |             |              |              |              |        |        |
| 内腔面积 (mm <sup>2</sup> )  | -1.21 ±1.88 | -0.83 ± 1.22 | -0.25 ± 1.17 | -0.15 ± 1.70 | 0.0022 | 0.8449 |
| EEM 面积(mm <sup>2</sup> ) | 0.29±2.93   | 0.09±2.33    | 1.17±1.61    | 1.74±1.80    | 0.0055 | 0.3590 |
| 壁面积(mm <sup>2</sup> )    | 1.50±2.50   | 0.93±2.26    | 1.41±1.45    | 1.89±1.87    | 0.2739 | 0.1795 |

在因子设计中没有统计学上显著的药物相互作用。然而，考虑潜在的低功率探测这样的相互作用，因此分别分析比较每个组和调整可能的相互作用被完

成。结果显示了保留在单独的普罗布考和安慰剂组之间的所有的显著的超频端点。

普罗布考是首先的药理学介入之一,其表现为预防气囊血管成形术后的冠脉再狭窄。然而,它的作用机制和作为血管重塑剂的功效还没有被研究。在 MVP 研究中,普罗布考治疗开始于 30 天之前和血管重塑后被单独给予 6 个月,结果是当与安慰剂相比减少 68% 血管造影内腔损失, 47% 每个部分的再狭窄率, 和 58% 的需要重新血管重塑。是否普罗布考通过预防组织超常增生, 促进血管重构, 或通过两者的作用, 通过血管造影术不能够充分地确定, 并且需要使用 IVUS。希望确定普罗布考作用机制, 目的是为了发展更好地对抗再狭窄的对策。这些对策明确地被需要。确实, 虽然普罗布考彻底地减少 MVP 研究中血管造影内腔损伤, 大于 20% 的接受单独普罗布考的患者再狭窄仍然发生。此外, 用支架被发现的积极成效, 已经在患者大冠状动脉中被主要地获得, 换言之, 直径 3.0mm 或更大(N Engl J Med 1994;331:489-495, N Engl J Med 1994; 331:496-5)。在 BENESTENT 试验中随机的和在小血管上 (<3.0mm) 有介入实施的患者的子集分析, 患者大血管(>3.0mm) 显著的益处没有被发现(Semin Intervent Cardiol 1996; 1:255-262)。在使用支架的群体中, 少量的血管大小与较高的支架 / 血管比率, 更大的相关增益和更大的并发的耗损指数, 和在 6 个月过程中不利的心脏事件的高风险相关。

在了解 MVP 研究中的普罗布考如何作用之前, 首先希望阐明在安慰剂组中内腔损失和气囊血管成形术后的再狭窄的机制。在这些对照组患者中, 壁面积的增加(平均值: 1.50 mm<sup>sup.2</sup>) 大于内腔面积的减少(-1.21 mm<sup>sup.2</sup>) 伴随轻微的 EEM 面积增加(0.29 mm<sup>sup.2</sup>)。然而, 内腔面积的变化与 EEM 面积的变化关系比与壁面积变化的关系更密切。共同考虑, 这些结果表明响应组织异常增生的血管重塑的方向(放大[积极的]或收缩[消极的]) 和范围(例如, 不充分的或充分的补偿性放大), 它发生在气囊血管成形术后确定随后的内腔损伤的数量。动物研究已经取得了再狭窄机制中与重构和组织异常增生重要相关的各种结果。动物模型, 然而, 对动脉损伤有不同的增殖和形成对血栓的响应, 并且斑块成分经常与需要血管成形术的人动脉粥样硬化狭窄显著不同。一个另外的局限是壁和 EEM (或内弹性膜) 面积从来没有用同样的方法在给定的动物动脉中被连续地测量。

虽然临床研究已经显示重构发生在不同的介入后的人群中, 壁和 EEM 面积的相对变化已经改变。Mintz, 等观察到 73% 的介入后晚期内腔损失被通过 EEM 面积的减少来解释(Circulation 1996; 94:35-43)。如作者所承认, 然而, 关于原发和再狭窄的不同介入产生的混合损伤的研究被完成。气囊血管成形术在仅仅少数的未成年患者中被单独实施, 并且随后的检查大大地被出现的症状所驱使。对斑块面积增加的低估也可能发生, 因为用于那个研究的导管的大的声学尺寸(例如, 物理导管大小+中央人工产物)。来自 SURE 研究的初步数据现在出现表明大多数内腔损失从气囊血管成形术后立即至 6 个月后(-1.51 mm.<sup>sup.2</sup>)并不是由 EEM 面积减少引起(-0.46 mm.<sup>sup.2</sup>)(J Am Coll Cardiol 1996;27:41A)。

然而来自这个和其它研究的数据支持该结论, 气囊血管成形术后的内腔损失由不适当的或有害的血管重构和组织超常增生的组合引起, MVP 研究中的普罗布考通过改善血管重构显著地减少内腔损失, 但是它不修正血管成形术后的壁面积的增加。当与非一普罗布考治疗的患者相比, 那些接受普罗布考的患者表现对内腔损失的减少是 80% 或 0.79 mm.<sup>sup.2</sup>, 当用 IVUS 评估。当与仅仅安慰剂的组比较, 单独接受普罗布考的内腔损失的减少是 88% 或 1.06 mm.<sup>sup.2</sup>。补偿性血管扩张的显著改良引起普罗布考对内腔损失的良好影响。单独用普罗布考治疗的患者中血管成形术后从立即至随后 EEM 面积扩张 1.74 mm.<sup>sup.2</sup>, 相比接受安慰剂的患者是 0.29 mm.<sup>sup.2</sup>。这些代表在仅仅接受普罗布考的患者中血管扩张增加 730%。其它 5 个临床研究, 小于 MVP, 也被观察到使用血管造影术普罗布考的抗再狭窄作用 (Circulation 1991; 84:11-299 (abstract), Clin Ther 1993; 15:374-382, Jpn Heart J 1996; 37:327-32, Am Heart J 1996; 132:23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30:855-62)。此外, 泡沫化损伤后更好的动脉响应已经通过普罗布考在动物研究中被证明(Circulation 1993; 88:628-637, Proc Natl Acad Sci 1992; 89:11312-11316)。其它的抗氧化剂也特别地被显示在动物中, 以改善血管成形术后的血管重塑(Arterioscle Thromb Vase Biol 1995; 15:156-165)。因此, 来自 MVP 试验和那些其它研究的结果, 对损伤的内皮产生的再狭窄氧自由基的病理生理学中的氧化过程的核心作用提供了强力支持, 并且血管成形术位置的有活性的血小板和中性白细胞 (Mayo Clin Proc 1988; 63:381-389)能诱导导致内皮异常 (Nature 1990; 344:160-162) 和 LDL 氧化 (N Engl J Med 1989; 320:915-924) 的链式反应。被氧化的 LDL 和异常内皮激活的巨噬细胞然后能释放若干细胞因子和

生长因子, 它促进基质重塑和平滑肌细胞增殖。通过金属蛋白酶的基质降解先于或伴随血管成形术后的早期的新的细胞外基质的形成(Circ Res 1994; 75:650-658), 并且也是平滑肌细胞迁移和增殖的决定步骤(Circ Res 1994; 75:539-545, Biochem J 1992; 288:93-99)。有趣地, 最近显示氧自由基能通过激活金属蛋白酶调整基质重塑(J Clin Invest 1996; 98:2572-2579)。导致血管成形术后壁面积增加的相同事件, 换言之, 基质形成和平滑肌细胞增殖, 有可能与血管重塑有关(Crit Care Med 1988; 16:899-908), 连同胶原纤维的交联在一起(J Am Coll Cardiol 1995; 25:516-520), 可以限制响应组织超常增生的补偿性血管扩张, 并且可以甚至导致血管缩窄。再次, 胶原的非酶交联典型地涉及氧化过程(FASEB J 1992; 6:2439-2449)。另外, 血管大小的慢性流量一依赖变化可以被内皮异常限制(Science 1986; 231:405-407)。

不受任何理论约束, 普罗布考的有力的链一断裂抗氧化效应(Am J Cardiol 1986; 57:16H-21)可以已经证明了内皮异常(J Lipid Res 1991; 32:197-204, N Eng J Med 1995; 332:488-493), LDL 氧化 (J Clin Invest 1986; 77:641-644)和在 MVP 研究中的巨噬细胞和金属蛋白酶的激活。这可能已经限制了平滑肌细胞激活、迁移、增殖和收缩, 和基质降解和新胶原和其它纤维的沉积。通过最终地限制平滑肌细胞收缩, 胶原形成和交联, 和内皮异常, 通过它的抗氧化作用, 普罗布考能修饰血管重塑和允许更大的血管扩张。普罗布考的血胆固醇过少作用是微弱的, 并且不太可能通过它自身作用引起积极的 MVP 结果。然而, 普罗布考的白细胞介素-1 分泌的特异性抑制(Am J Cardiol 1988; 62:77B-81 B)可能已经减少金属蛋白酶的分泌(Circ Res 1994; 75:181-189)和修饰基质重塑。

与临床上和血管造影所观察到的相似, 多种维生素对 IVUS 端点没有显著的影响。为什么多种维生素不能预防再狭窄, 反之普罗布考能够预防还不清楚。在所有组中饮食干预和吸烟习惯是相似的。普罗布考可以简单地比维生素组合具有更强的抗氧化作用。考虑这些, 在添加铜离子至分离的体外的脂蛋白中后(Free Radic Res Commun 1989; 6:67-75), 来自 LDL 中的二烯缀合物连续的分光光度计测量监测的 MVP 患者的初步结果是值得注目的。附图 93 显示所有 4 个治疗组在基线, 治疗开始后的 1 个月和 7 个月的 LDL 过氧化反应的停滞期。虽然 LDL 陷入动脉内膜遭遇非常复杂的环境, 与氧化抵抗力分析的简单装配相比, 我们的结果将表明普罗布考治疗 1 个月, 与单独维生素和普罗布考和维生素的

组合相比, 提供显著地更好的防止 LDL 氧化作用。虽然已经描述的(Science 1984;224:569-73)多种维生素的高剂量的促氧化效应在体外单独维生素的组不明显, 但它不排除它可以在体内起作用。二者择一地, 普罗布考对白细胞介素-1和逆向胆固醇传递的作用可能促成了这个结果。

气囊血管成形术后的内腔损失被显示为由于响应组织超常增生的不适当的血管重塑。我们用 IVUS 已经显示, 普罗布考通过改善血管成形术后的血管重塑, 在人体内实现它的抗再狭窄作用。公开的内容描述了使用气囊血管成形术过程作为例子的普罗布考积极的血管重塑作用。普罗布考, 第一个证明有积极的血管重塑能力的药理药效学物质, 或在将来为了这种作用其它相似的物质被描述, 将对伴随动脉壁损伤的多种临床症状是有用的。这样的状况可以是天然的原因引起的或是医源性的。更加特别地, 天然状况可以包括高血压病症、影响冠状的血管病症、外围的动脉、大脑动脉、肺动脉供给肾的血管, 和腹腔中的其它器官, 等等。有益的普罗布考或积极的血管重塑剂的医源性状况, 可以包括这些状况, 例如, 冠脉介入后, 也就是, 气囊血管成形术, 定向或旋转的经皮腔内斑块旋切术, 激光-辅助的血管成形术, 放射后治疗, 或冠状支架或伴随血管损伤的任意其它的介入, 将导致内膜增殖或消极的血管重塑(收缩)。积极的血管重塑剂的潜在益处不限于冠状动脉枝。肾脏中, 颈动脉, 脊椎, 肠系膜, 外围血管床的相似的血管损伤, 也将从这样的活性剂中获得益处。在另一种情况下, 例如旁路外科手术后, 用于旁路的导管(动脉或静脉)也将从血管重塑剂中得到益处。这样的活性剂能有益于立即手术后移植的发展(生长), 和/或预防它由于内膜超常增生或动脉粥样硬化导致的闭塞。肾衰竭的患者通过动静脉瘘用血液透析治疗, 它们的旁路经常出现内膜增殖和进行性疾病, 它最后将封闭。血管重塑剂可能是有益的, 并且延长旁路的寿命。器官移植后, 血管损伤和内膜增殖, 它们可以导致血管梗阻和移植损伤, 是时常的问题, 它也可以得益于血管重塑剂的使用。另外, 血管重塑剂能在治疗这样情况, 例如原发性肺动脉高压患者中起作用。

到目前为止, 本发明和它的应用仅仅描述了血管系统。它预期用这些权利要求包含这些活性剂针对各种病症使用, 其中被肌肉壁包围的结构将得益于它的壁重塑(扩张), 因此确实产生大的导管或腔。

普罗布考或有积极血管重塑性质的活性剂可以被全身或局部给药。全身给

药可以用静脉内 / 动脉内注射（单次快速静脉注射或长久灌注法）口服（任何形式的口腔递送系统），皮下的（注射，**pallet**，缓释等），经皮的（膏药，乳剂，凝胶，等等）来完成，有短效的或长效的（缓释）递送轮廓。局部递送系统将包括，预期局部递送普罗布考或相似活性剂的任意的装置（也就是，局部递送导管，涂层或浸渍支架，局部注射装置等）。

普罗布考，单独或与其它这里描述的任意的药物和/或活性剂剂组合，可以被用于任何这里描述的装置。

虽然，所显示和所描述的是大多数实践和优选的实施方式所支持的，显然从描述的和显示的特殊的设计和方法将给本领域技术人员启示 并且不脱离本发明的精神和范围下被使用。本发明不限于描述的和图解的特殊结构，但是其构成应该与落在附加的权利要求范围内的所有变形结合。

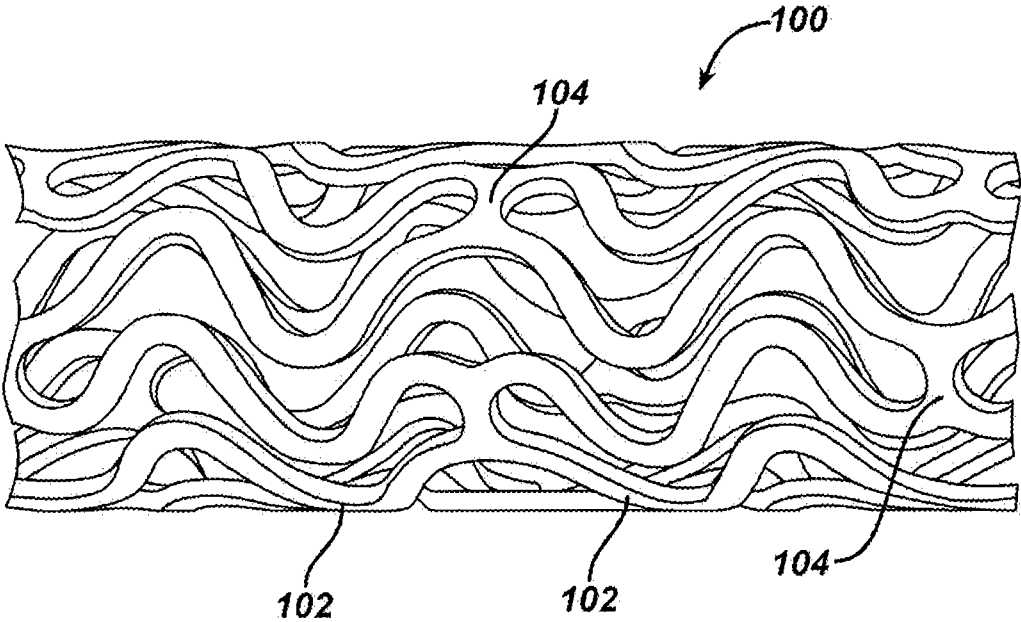


图 1

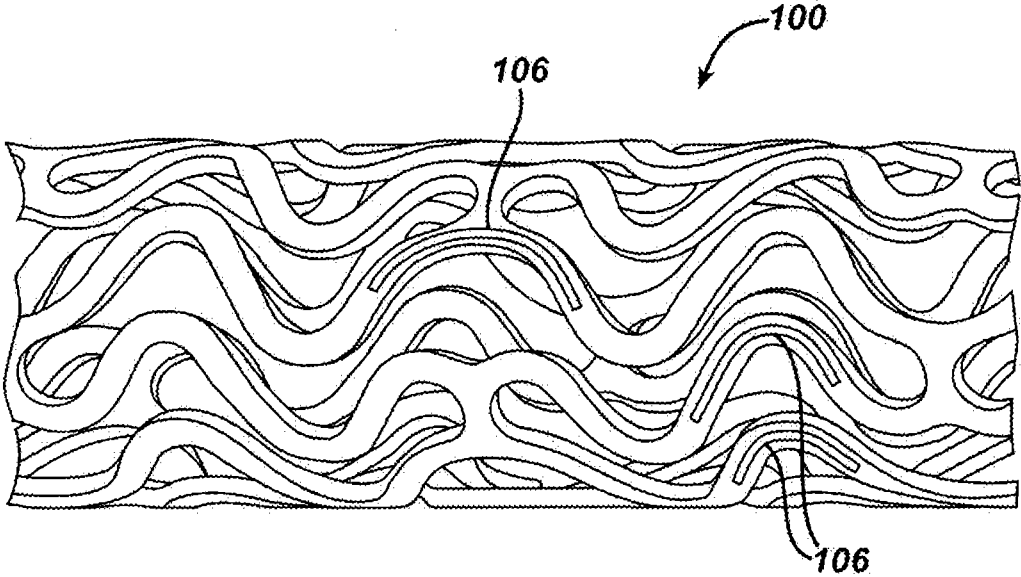


图 2

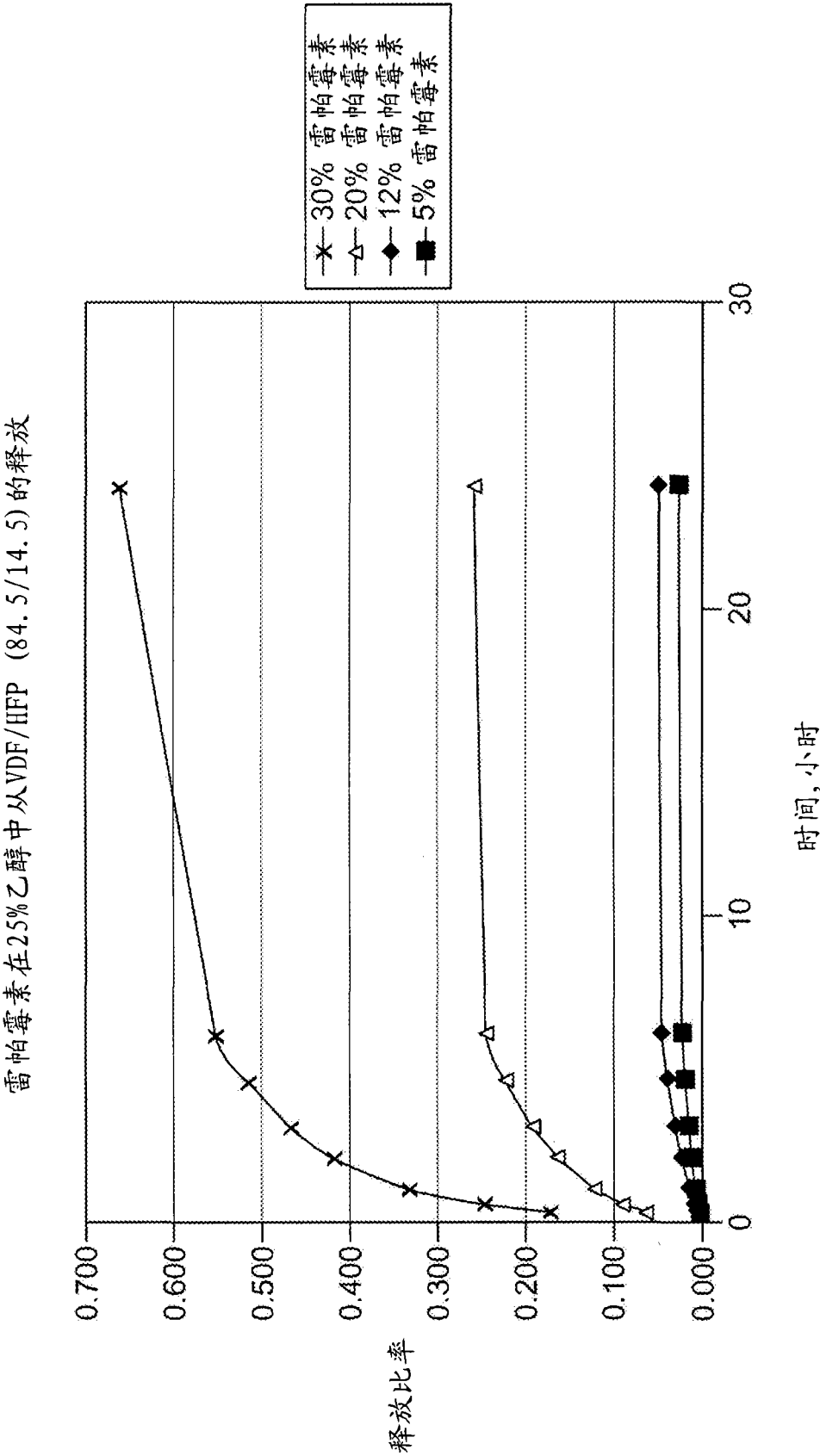


图 3

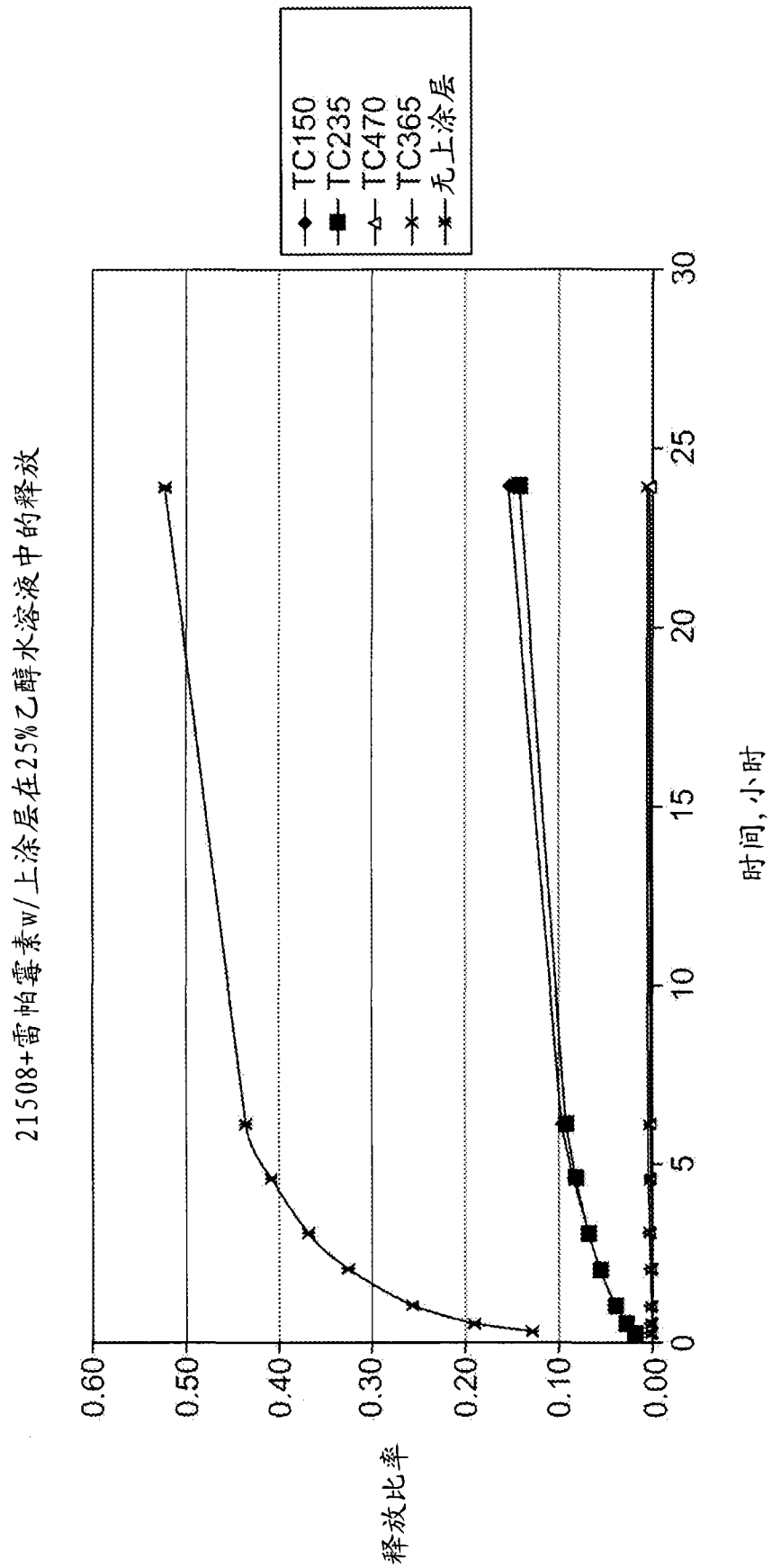
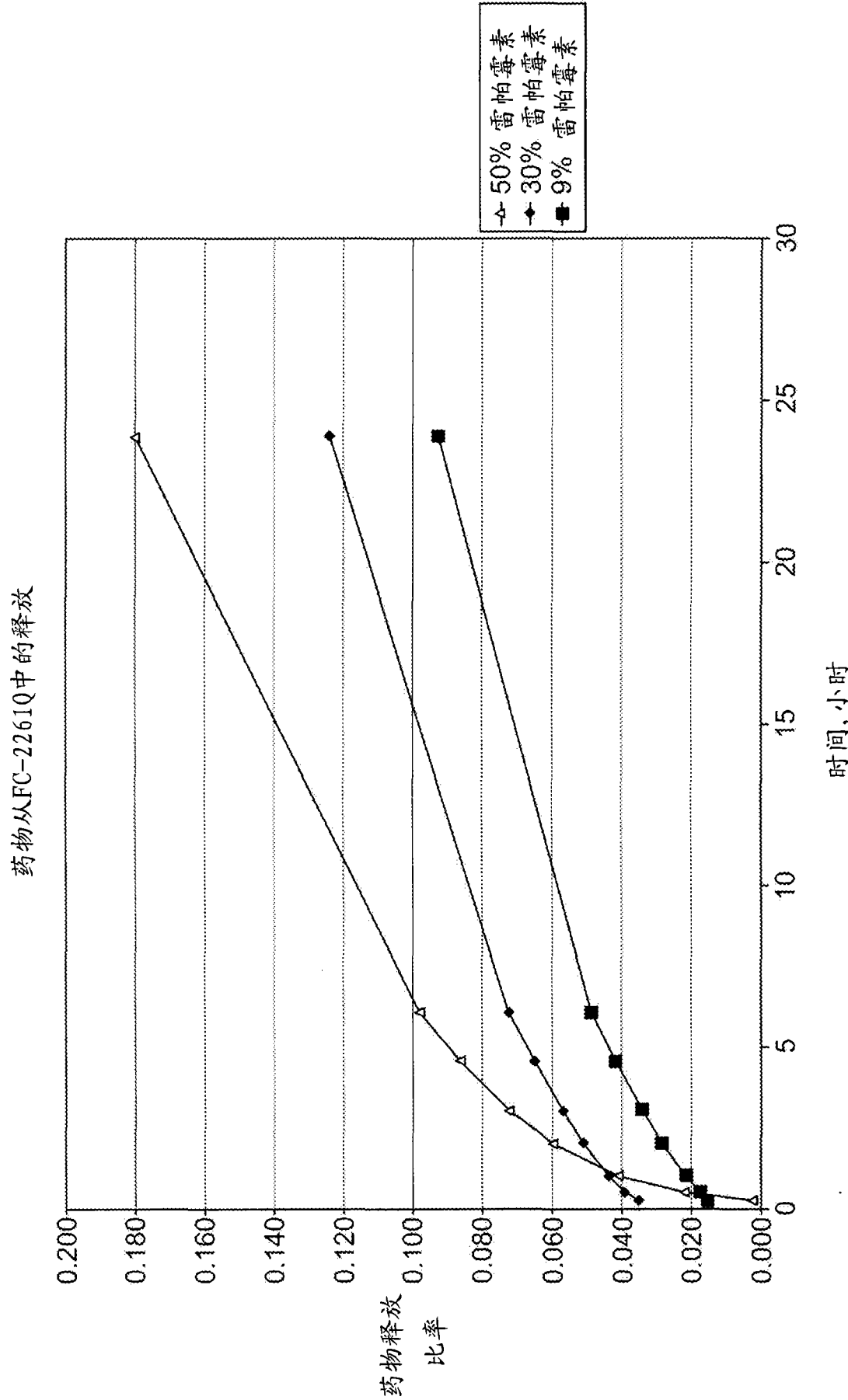


图 4



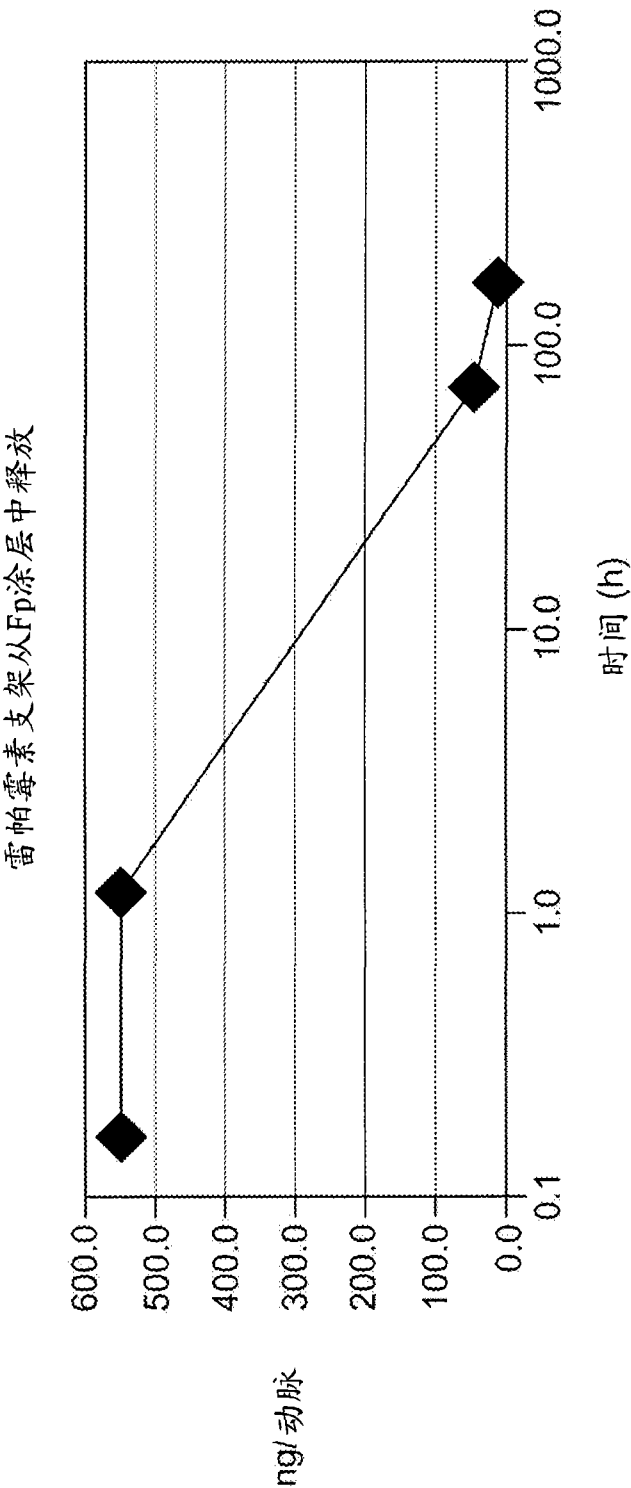


图 6

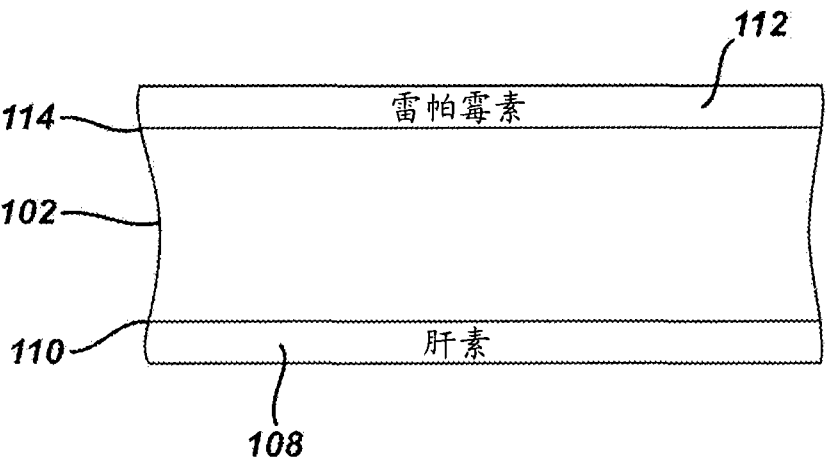


图 7

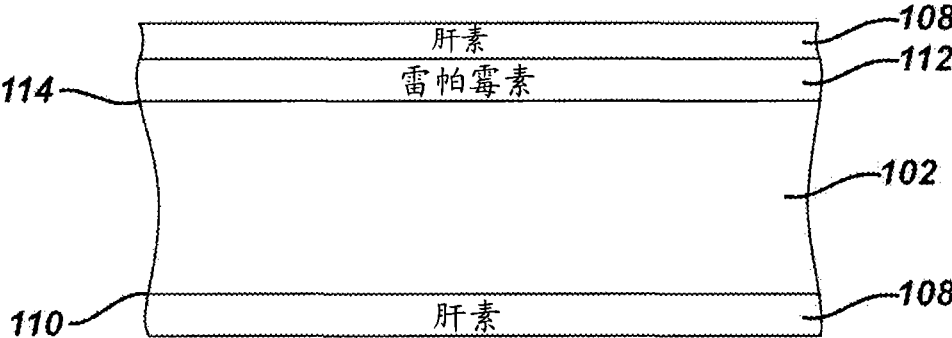


图 8

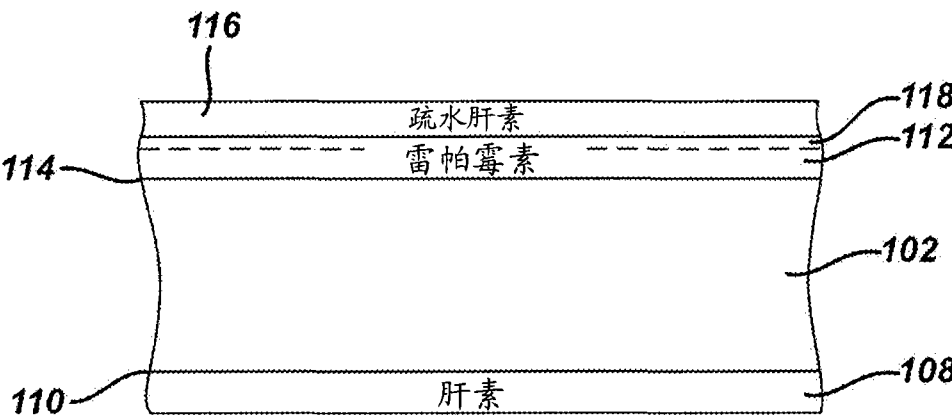


图 9

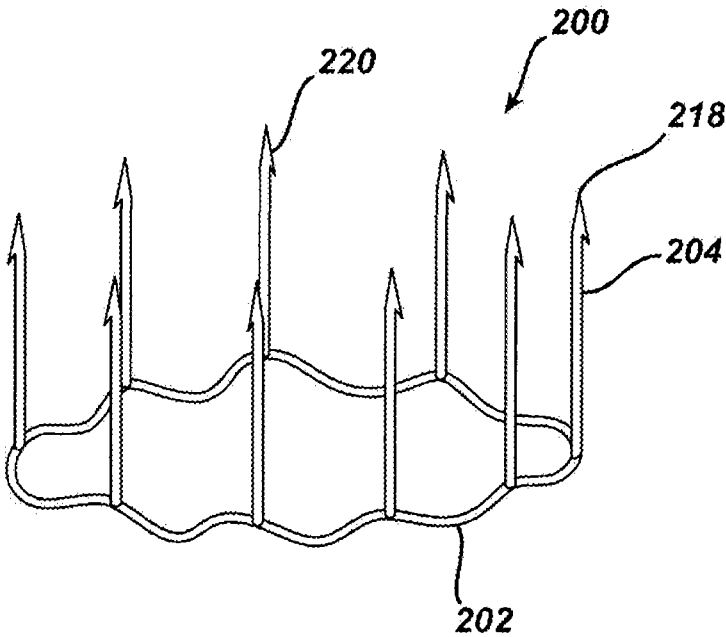


图 10

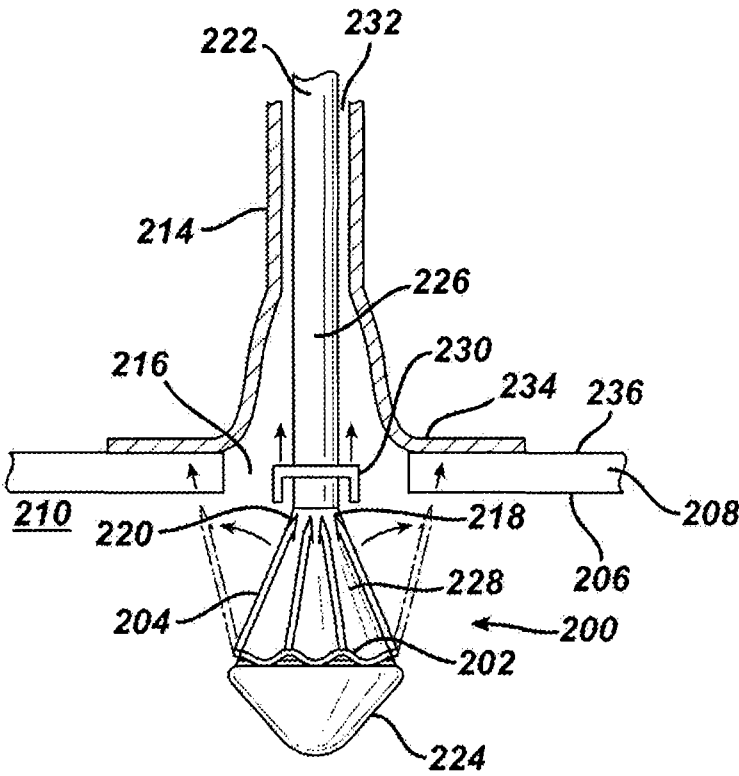


图 11

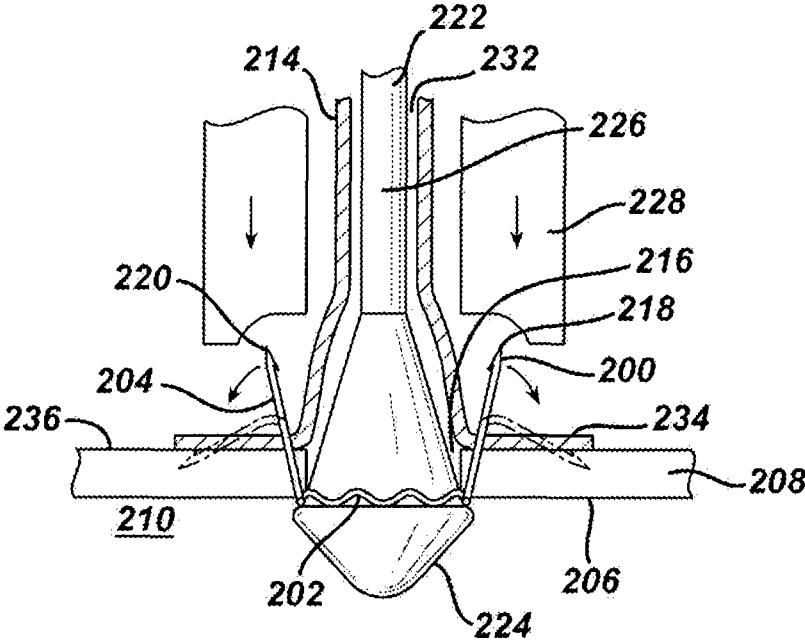


图 12

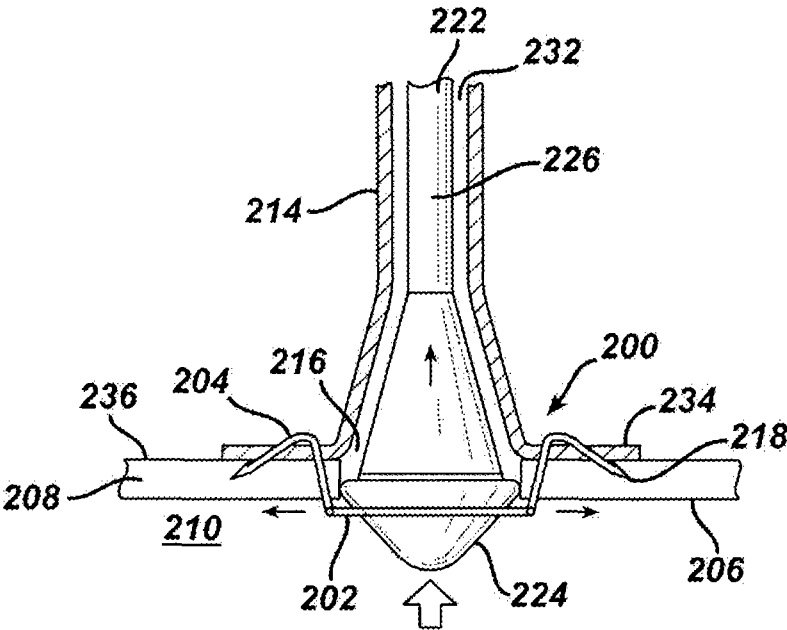


图 13

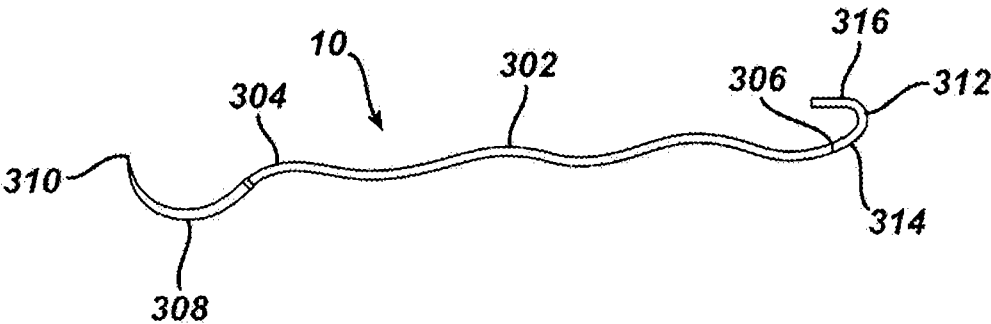


图 14

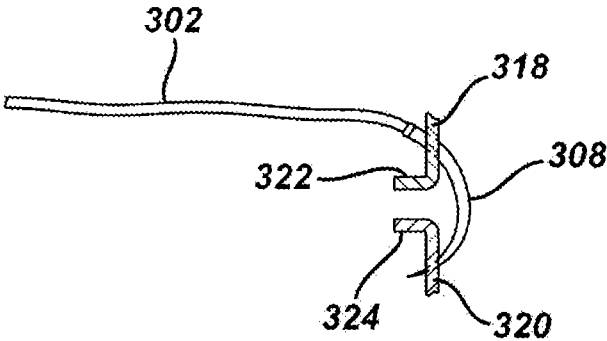


图 15

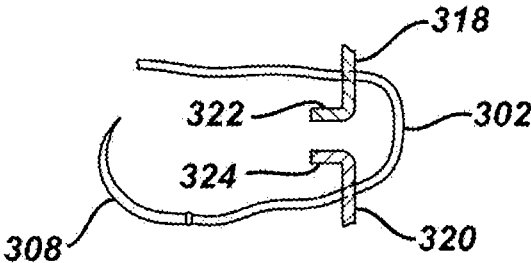


图 16

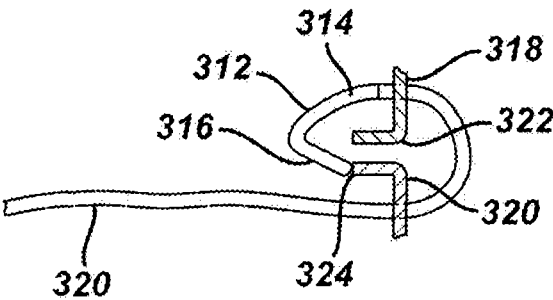


图 17

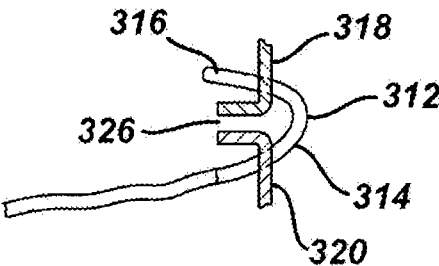


图 18

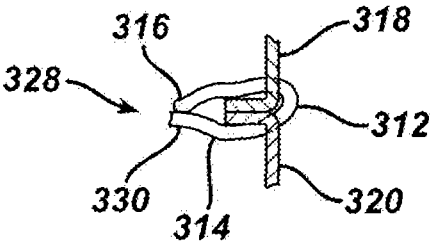


图 19

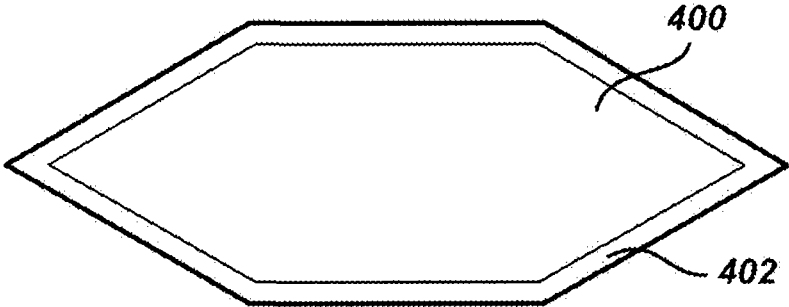


图 20

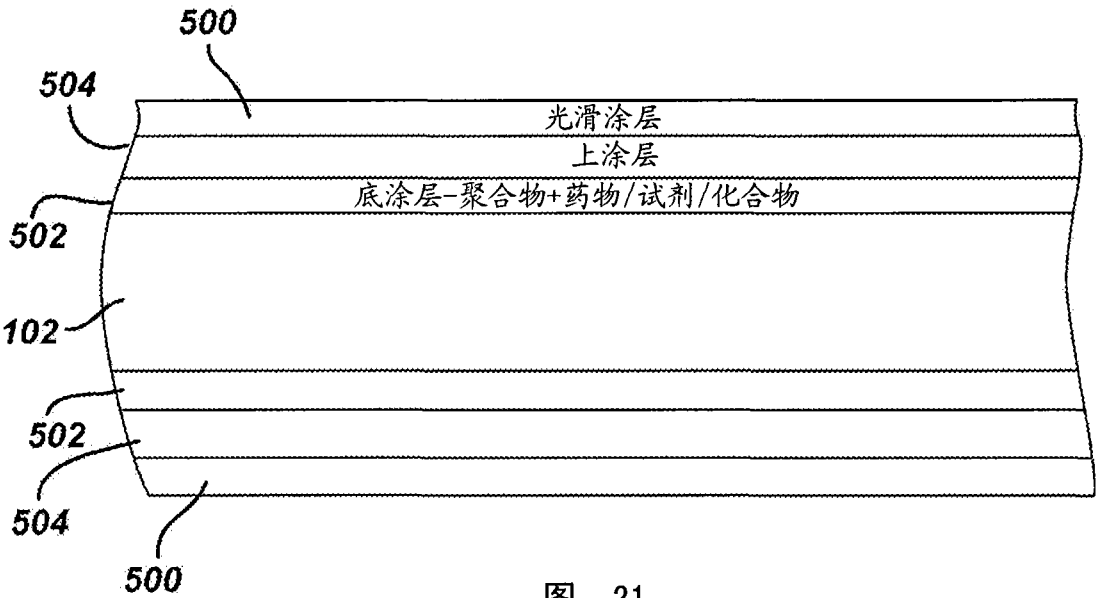


图 21

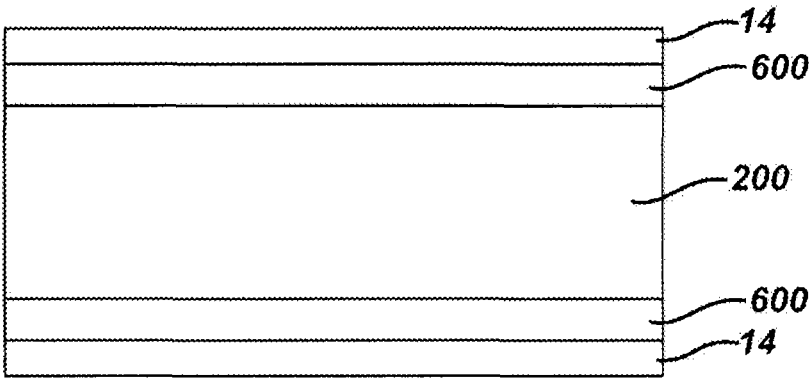


图 22

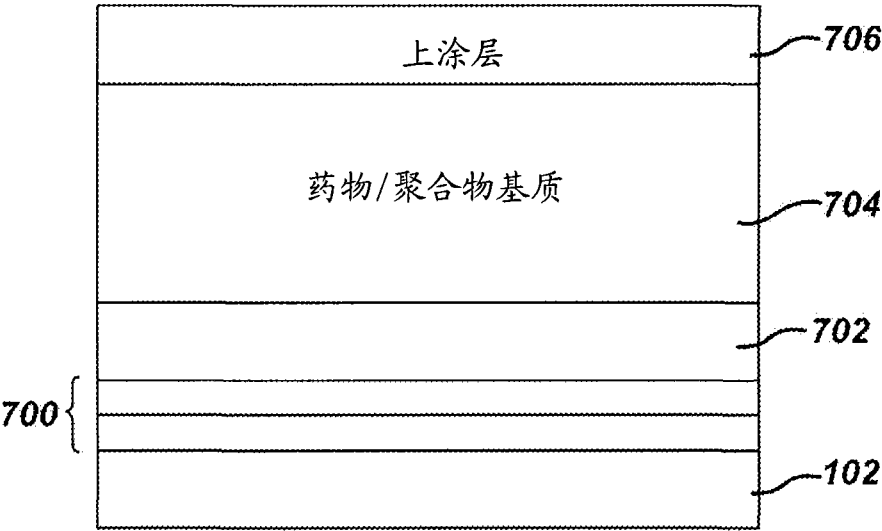


图 23

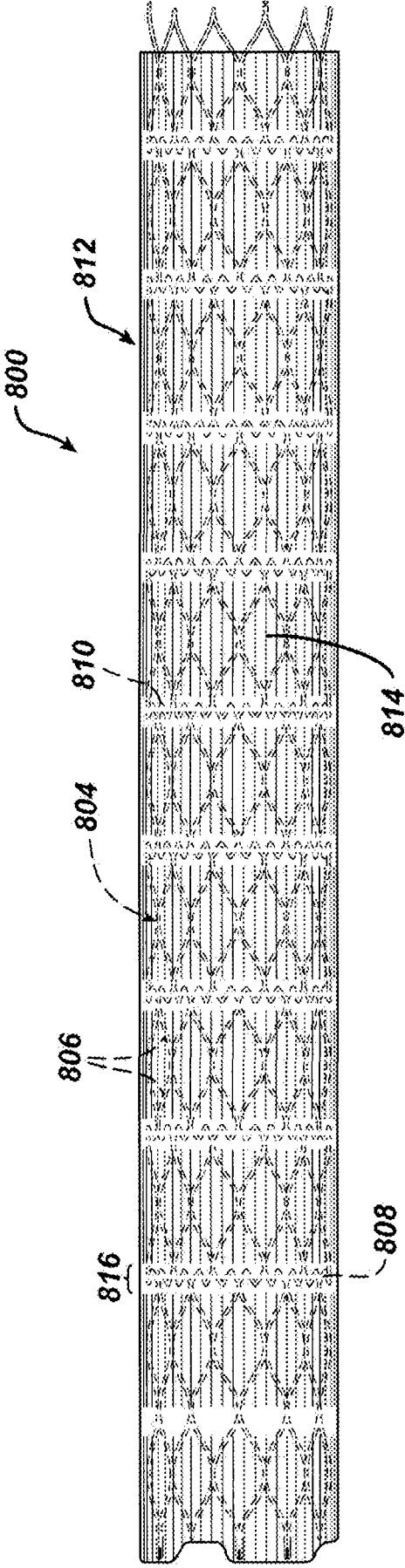


图 24

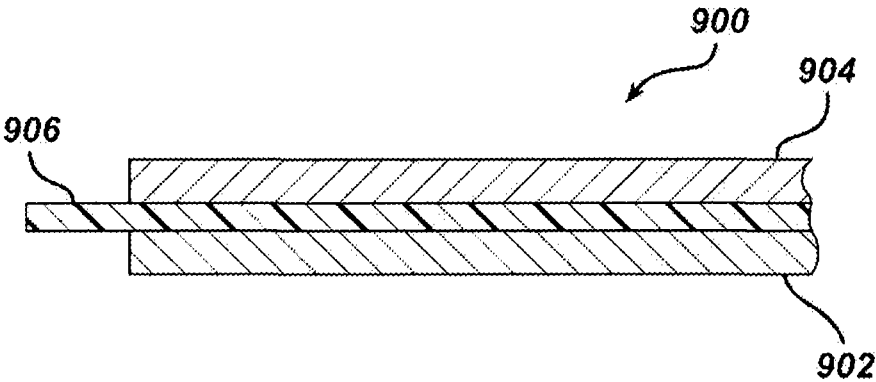


图 25

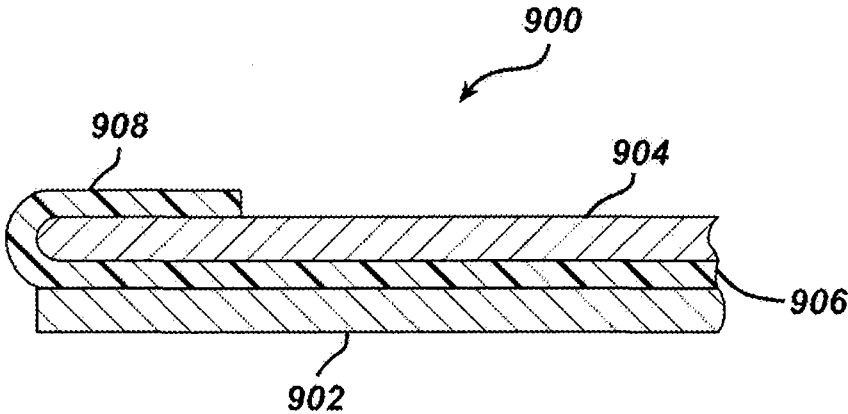


图 26

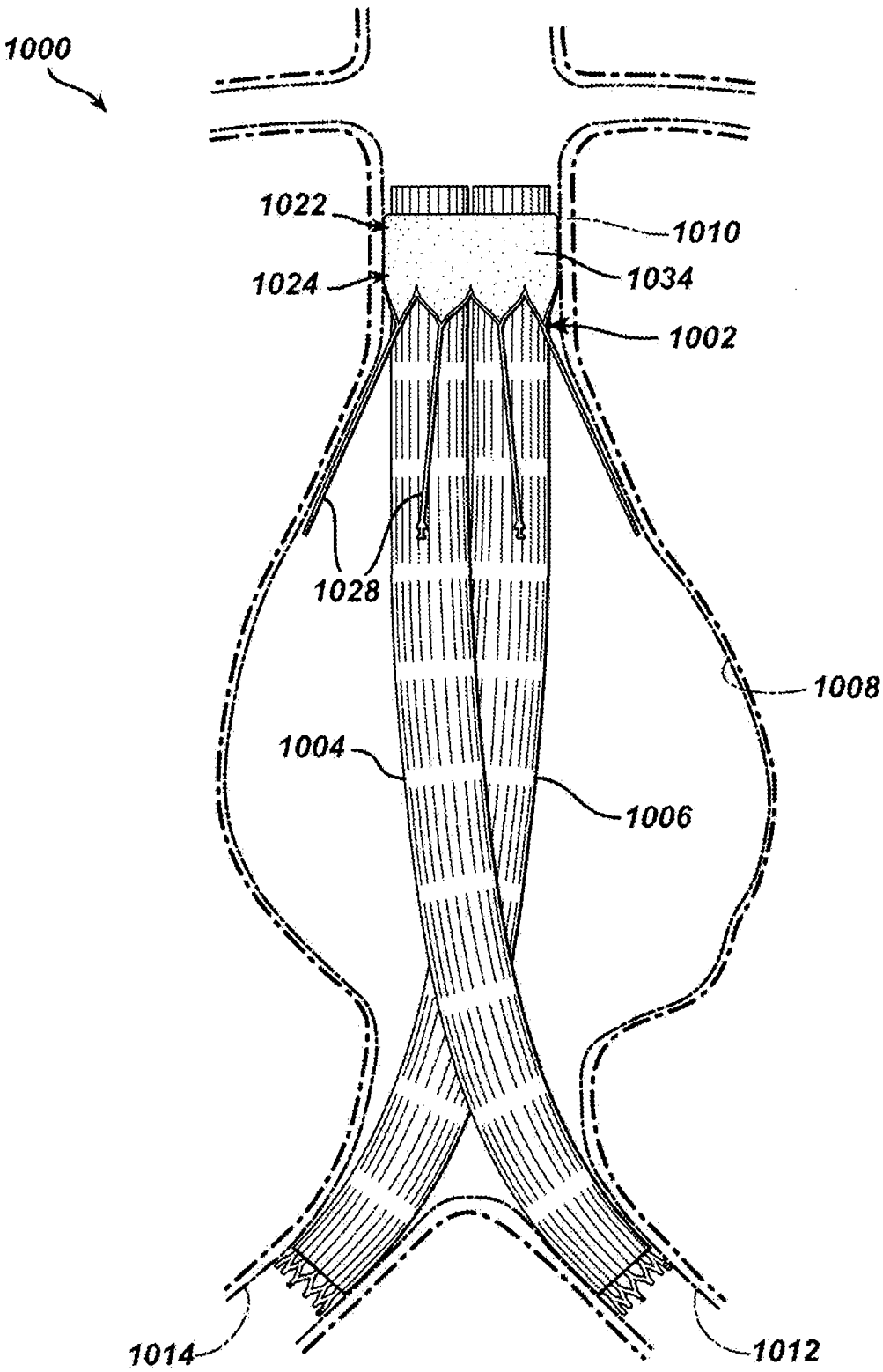


图 27

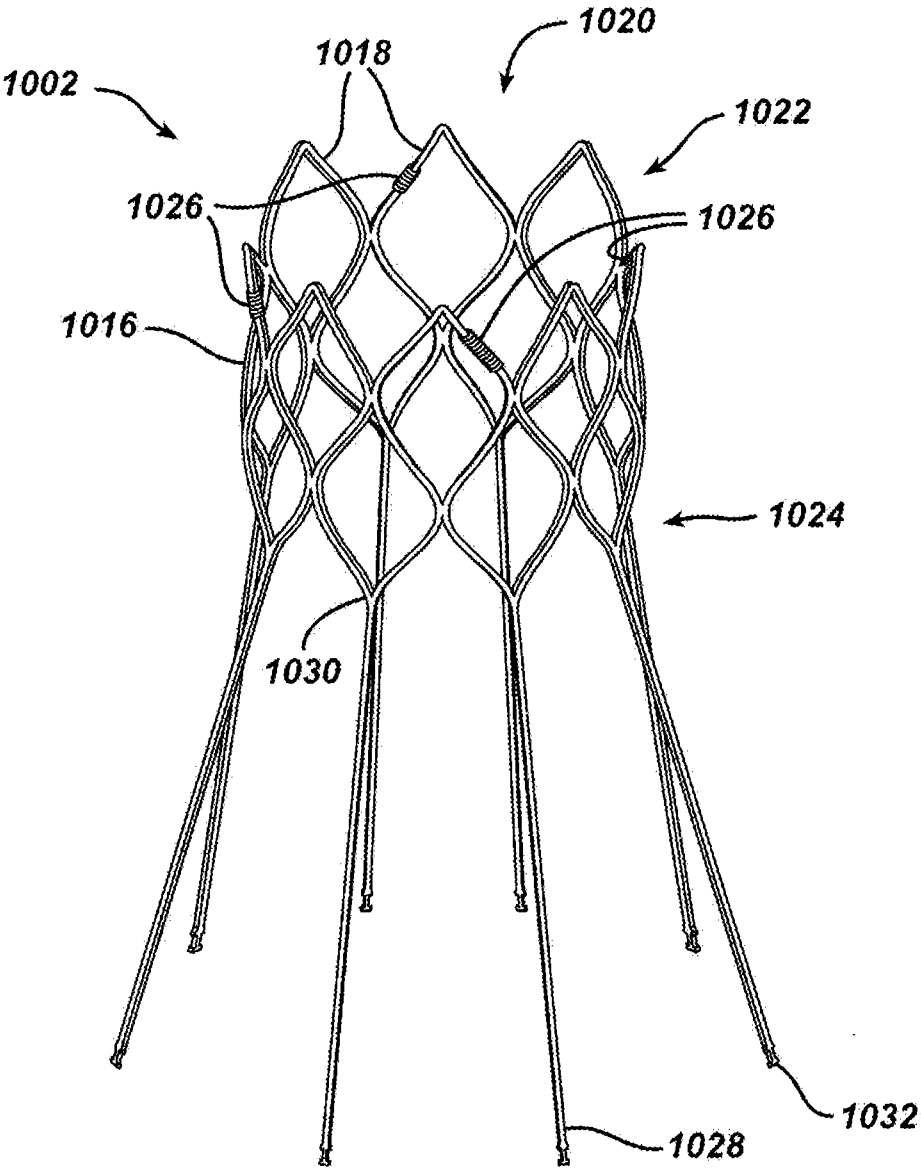


图 28

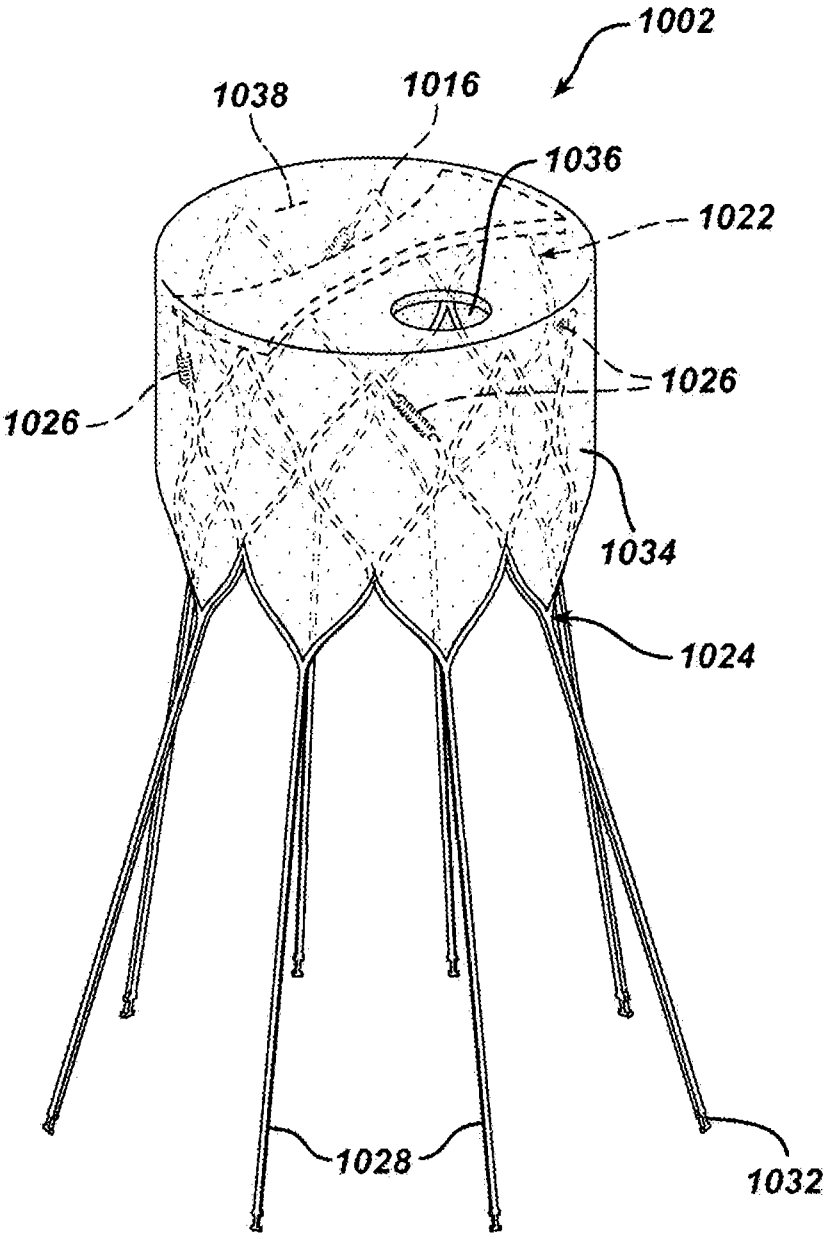


图 29

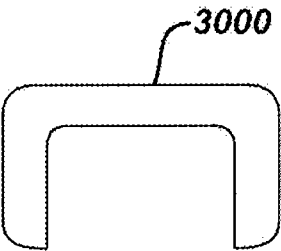


图 30

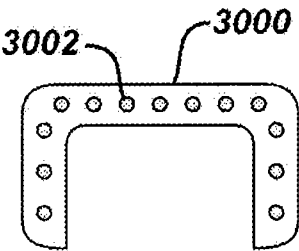


图 31

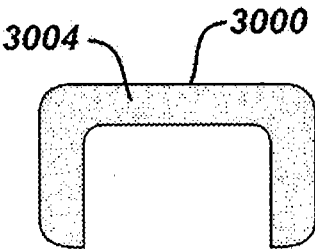


图 32

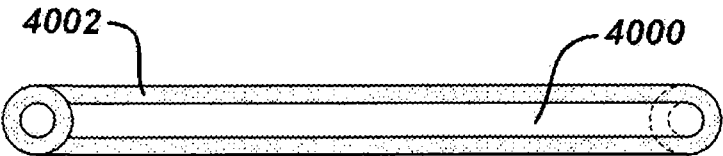


图 33

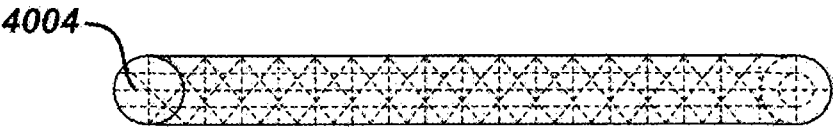


图 34

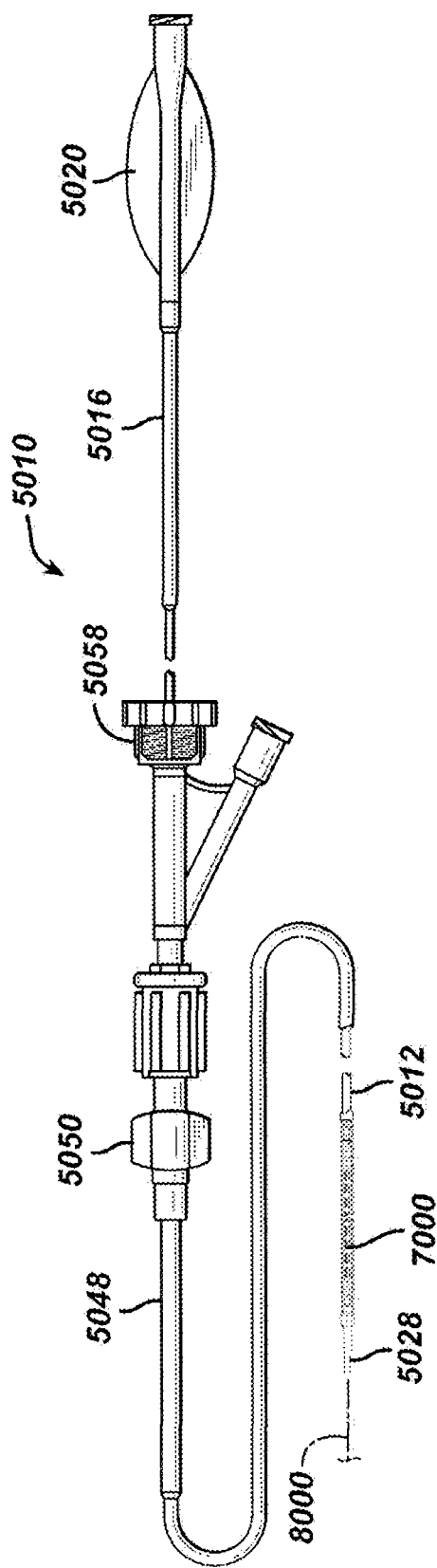


图 35

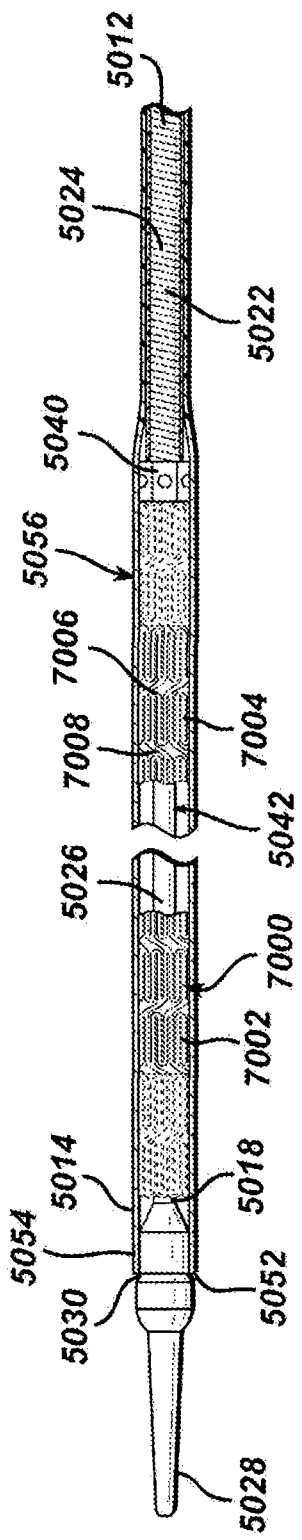


图 36

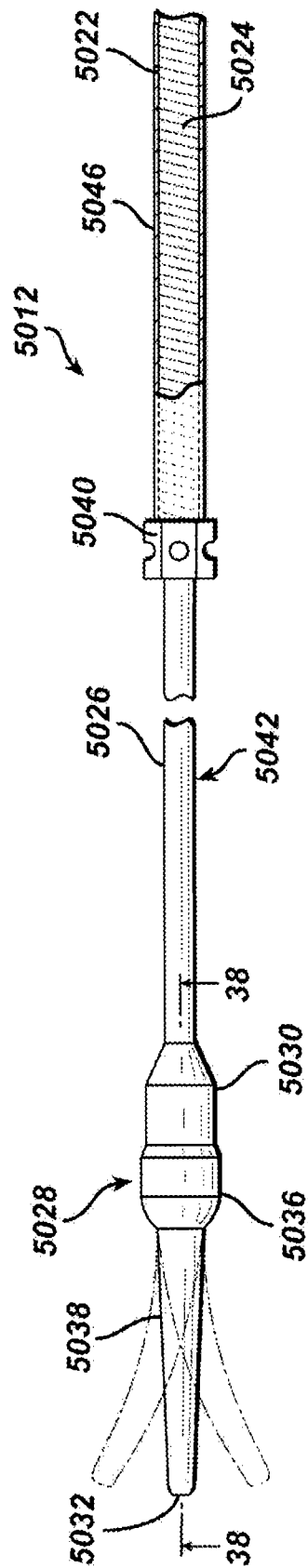


图 37

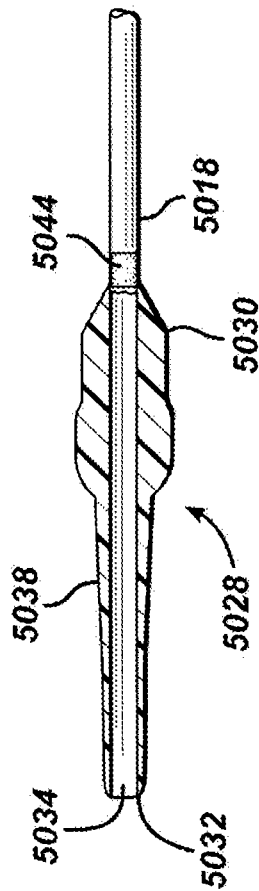


图 38

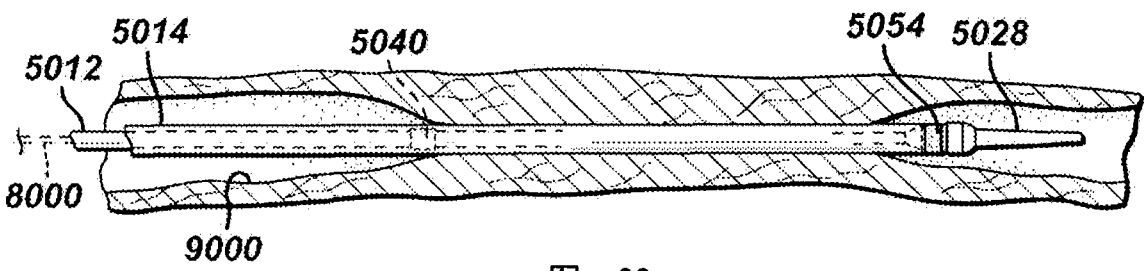


图 39

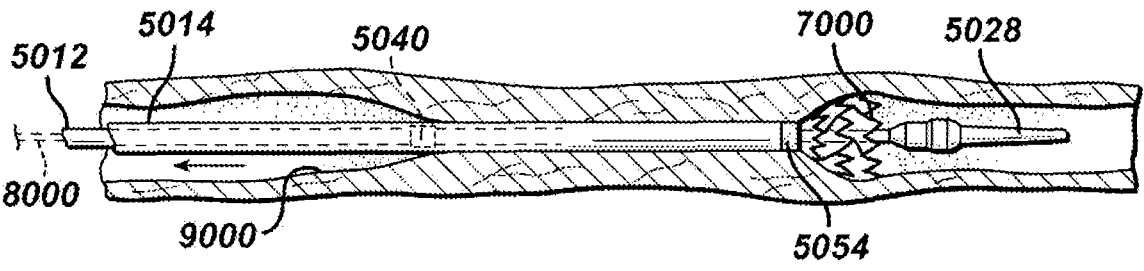


图 40

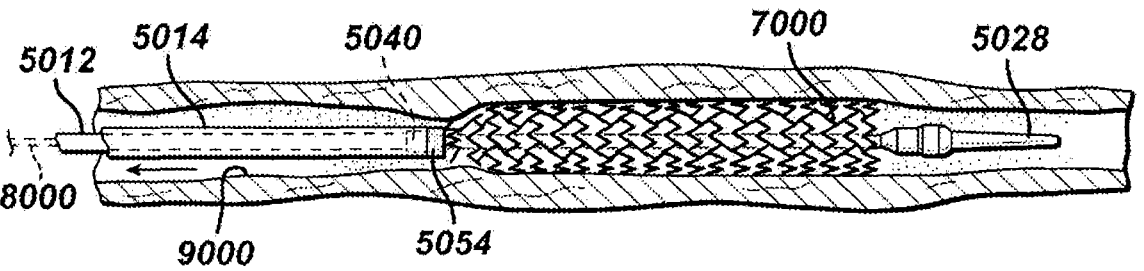


图 41

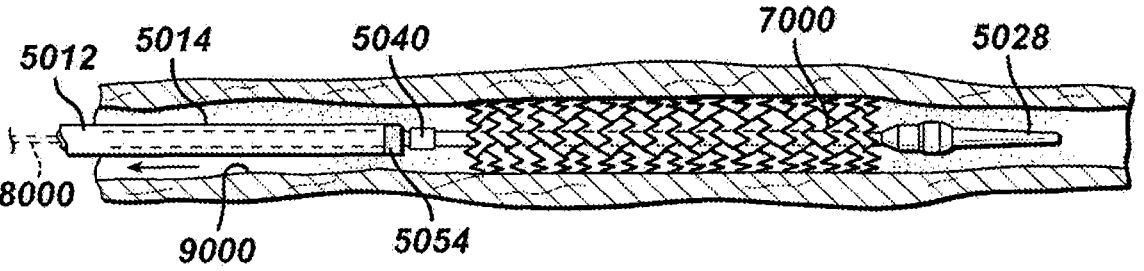


图 42

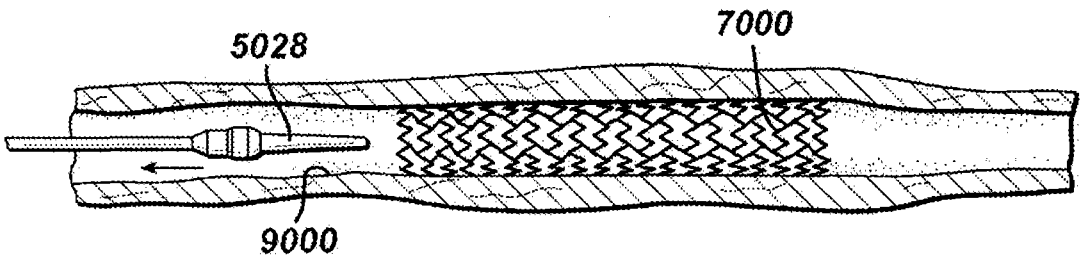


图 43

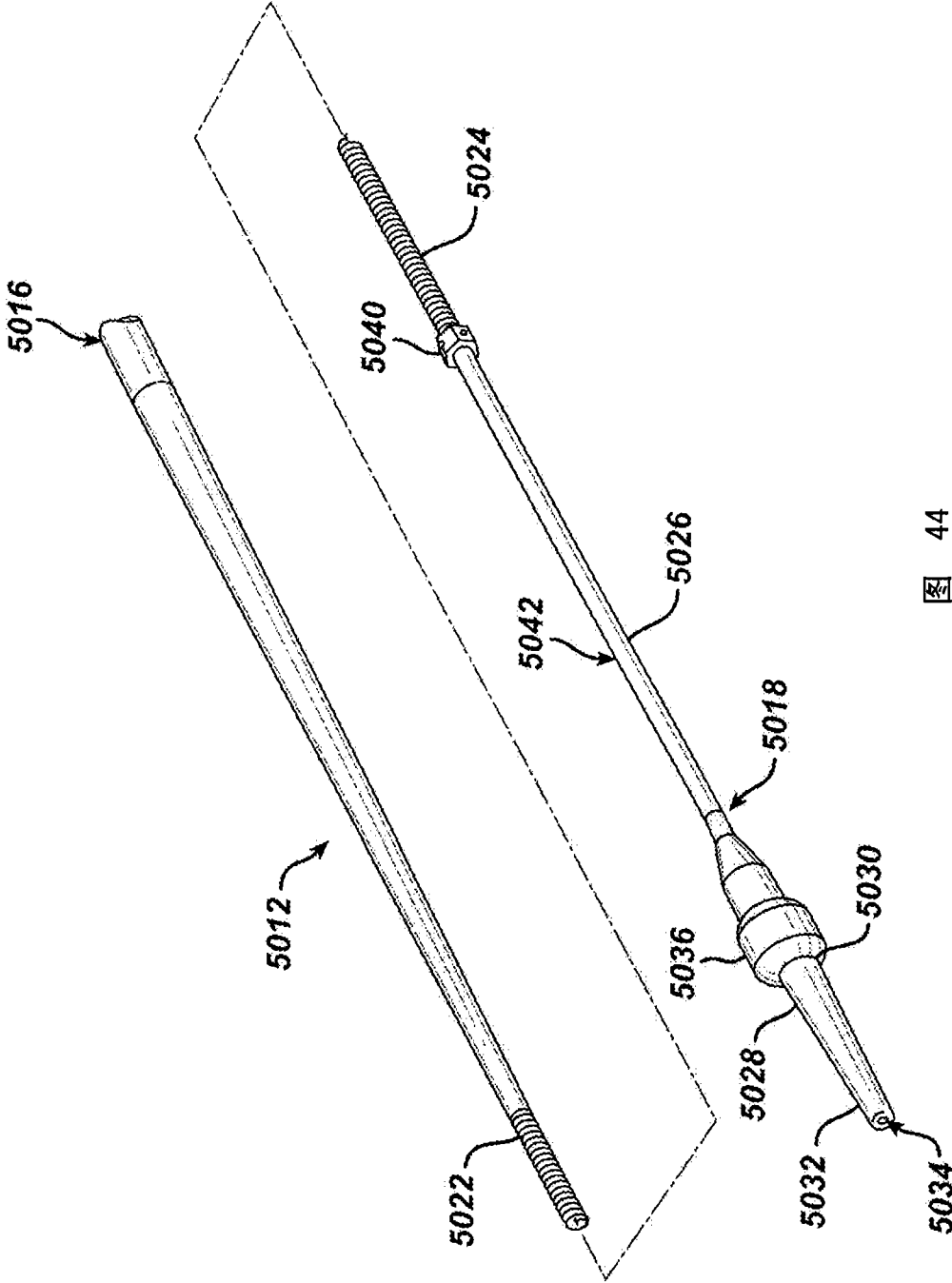


图 44

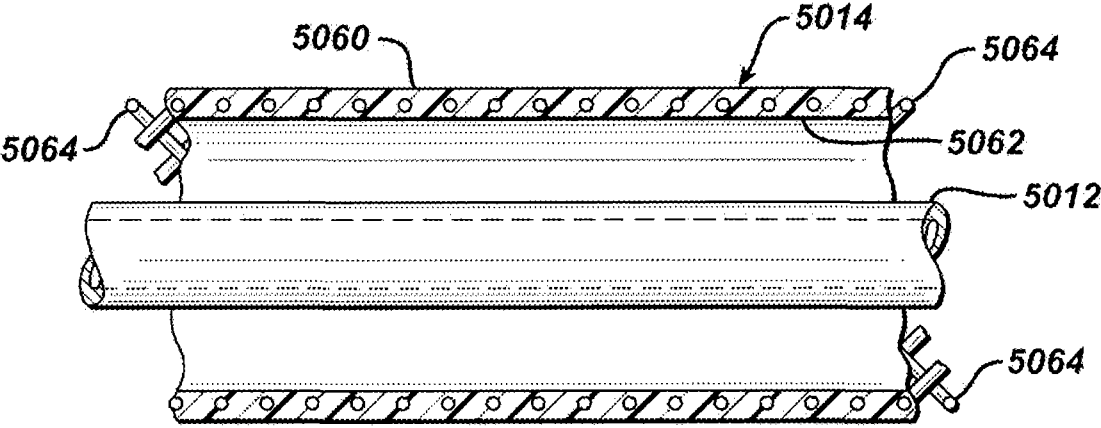


图 45

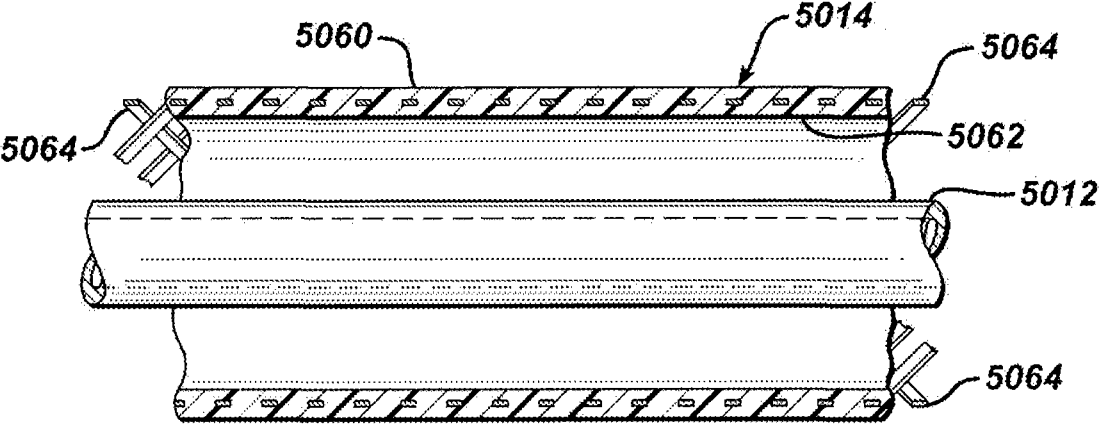


图 46

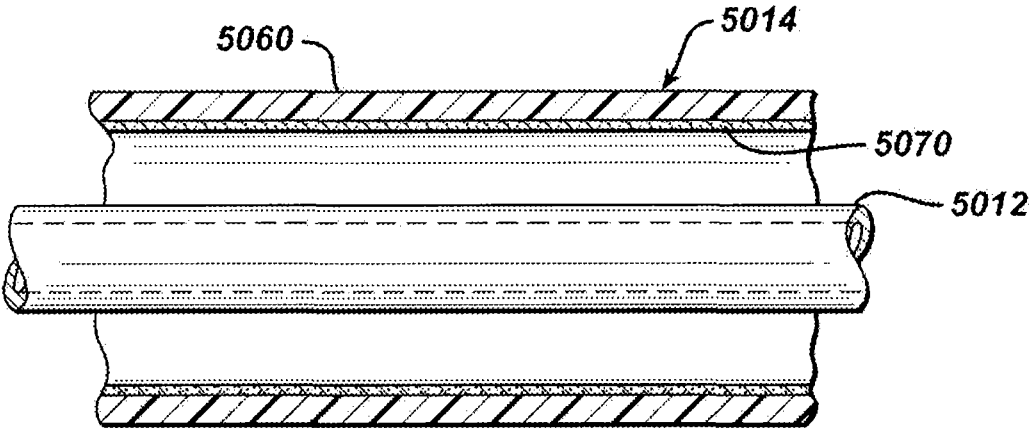


图 47

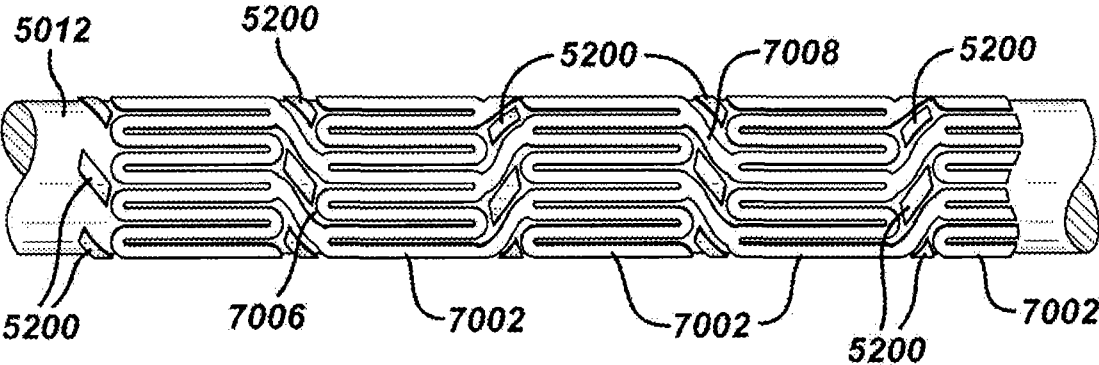


图 48

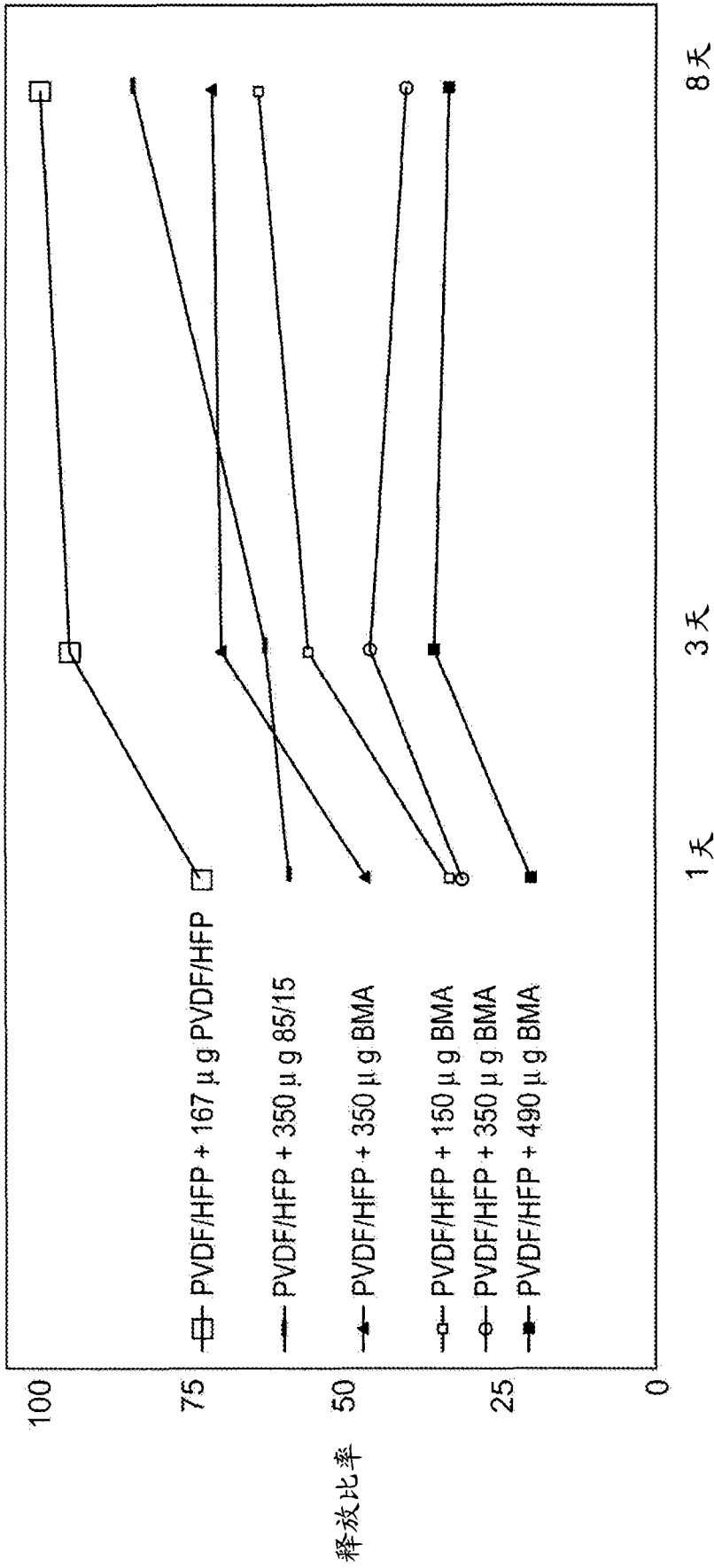


图 49

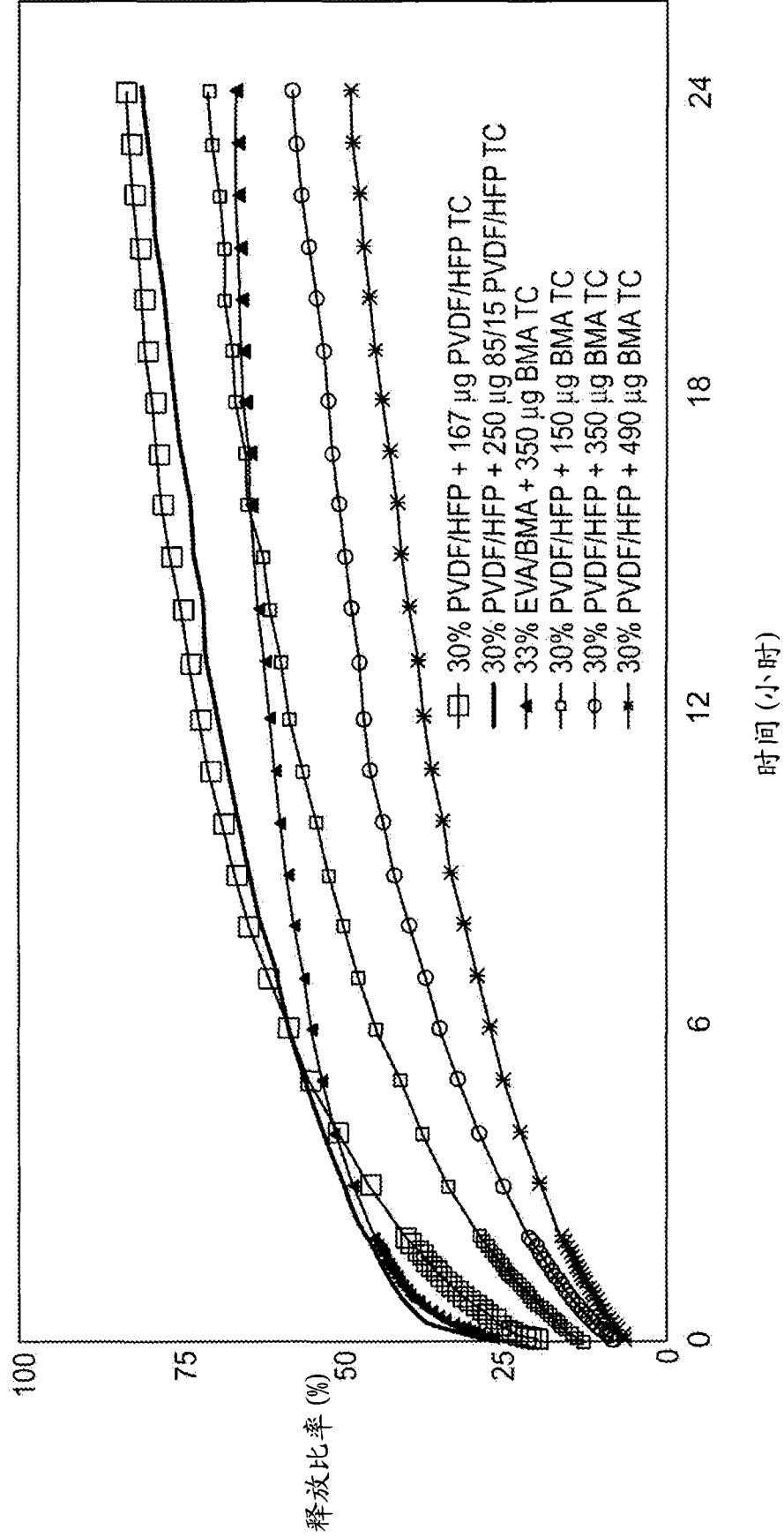


图 50

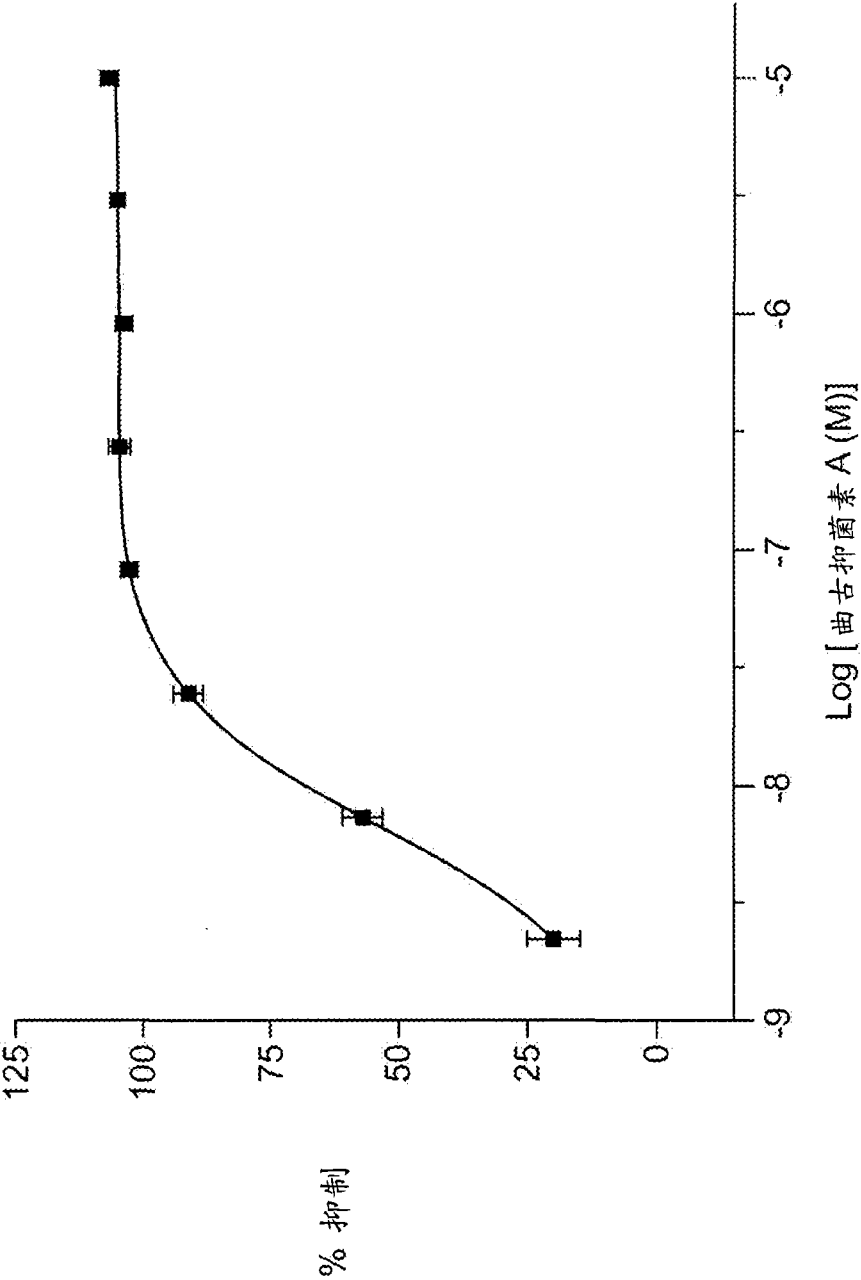


图 51

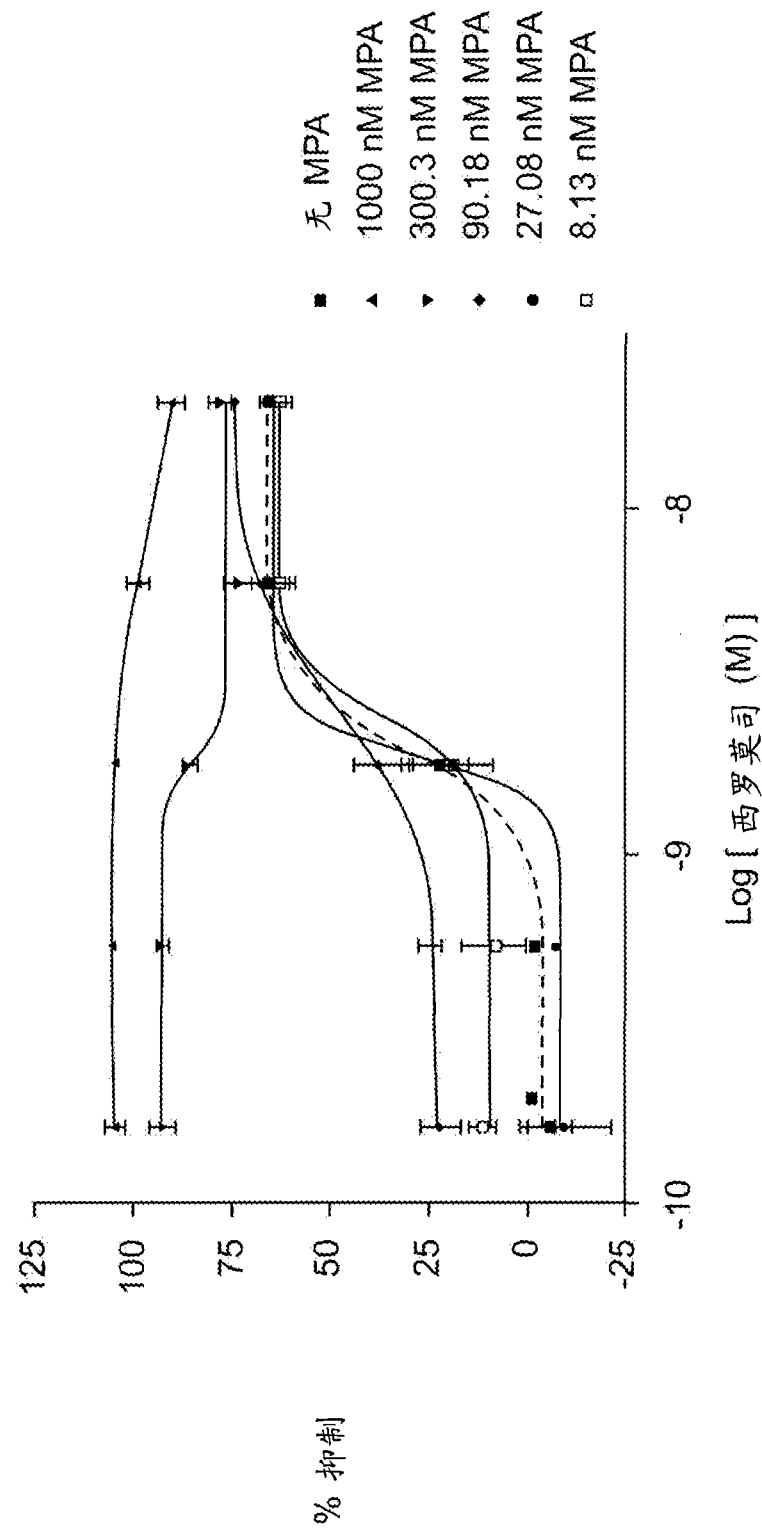


图 52

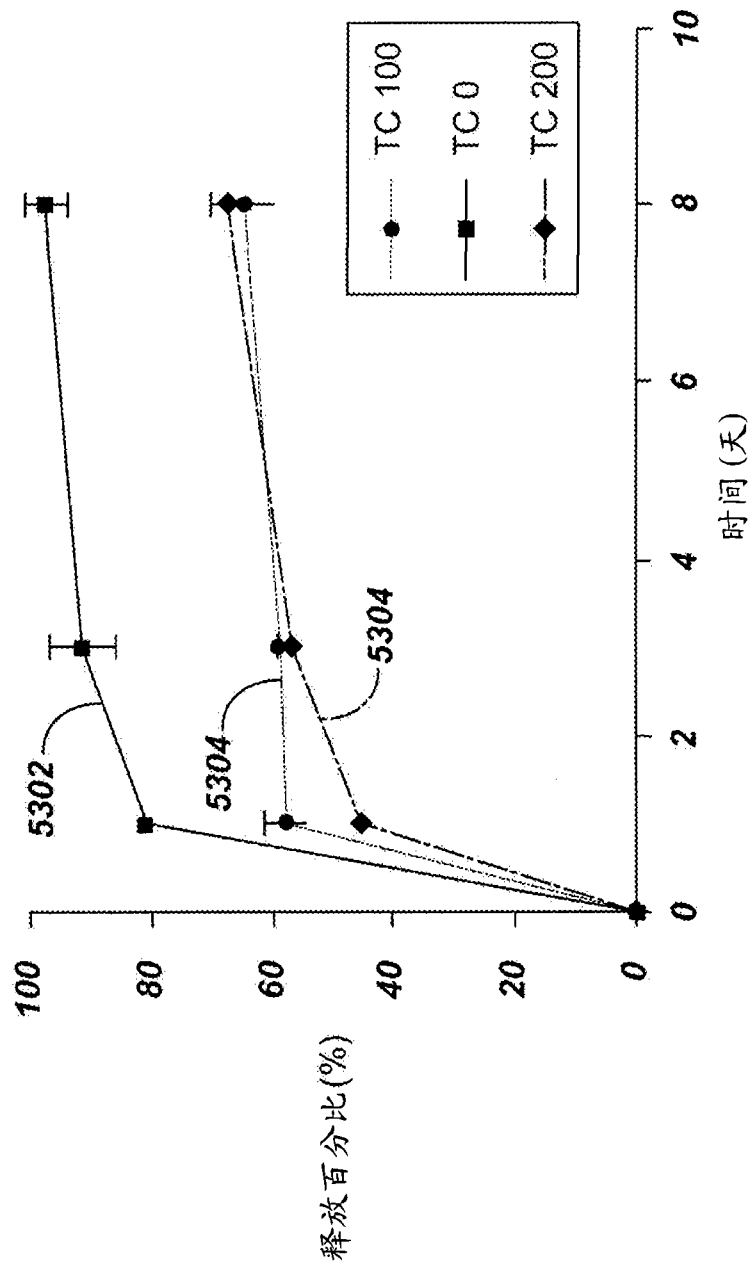


图 53

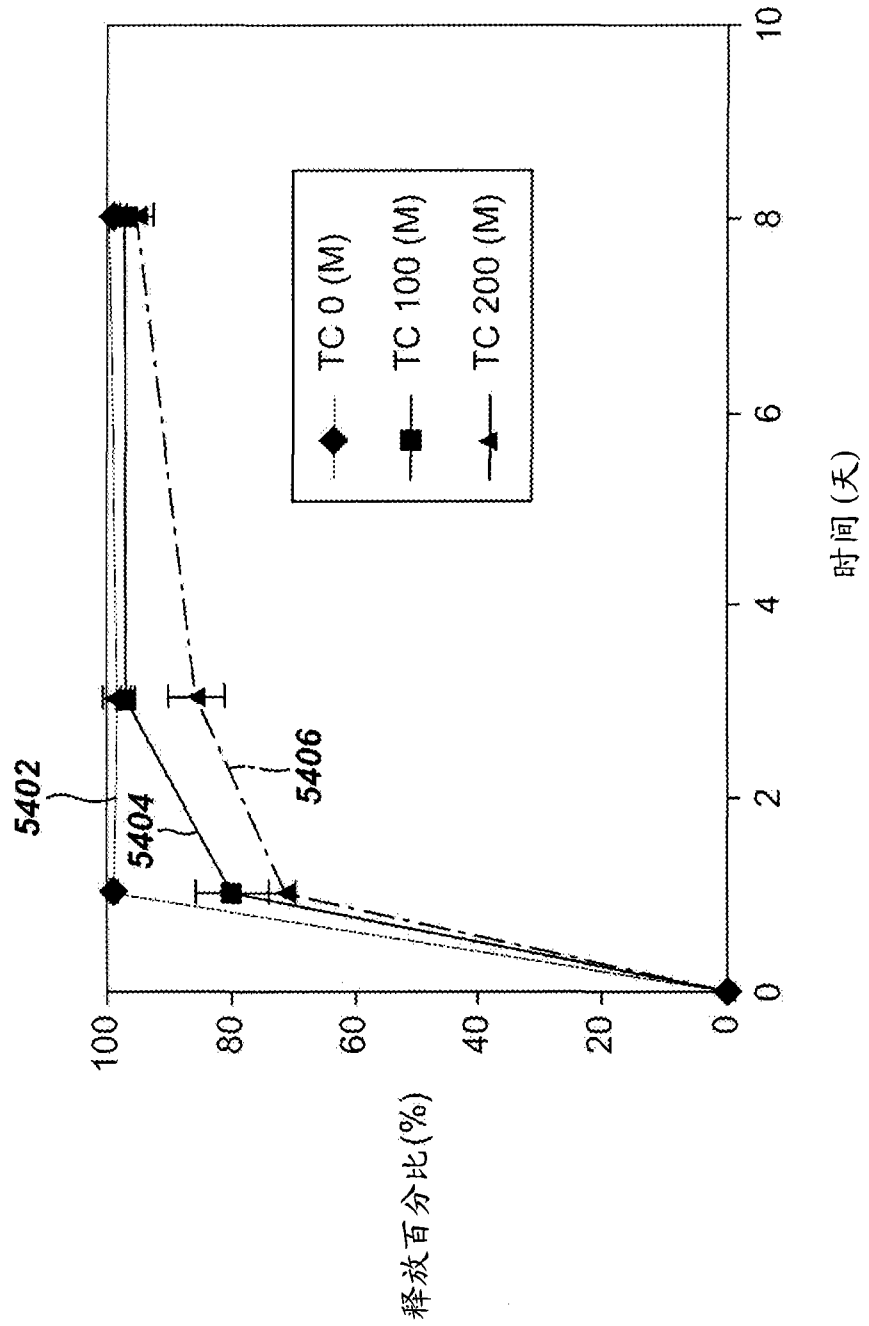


图 54

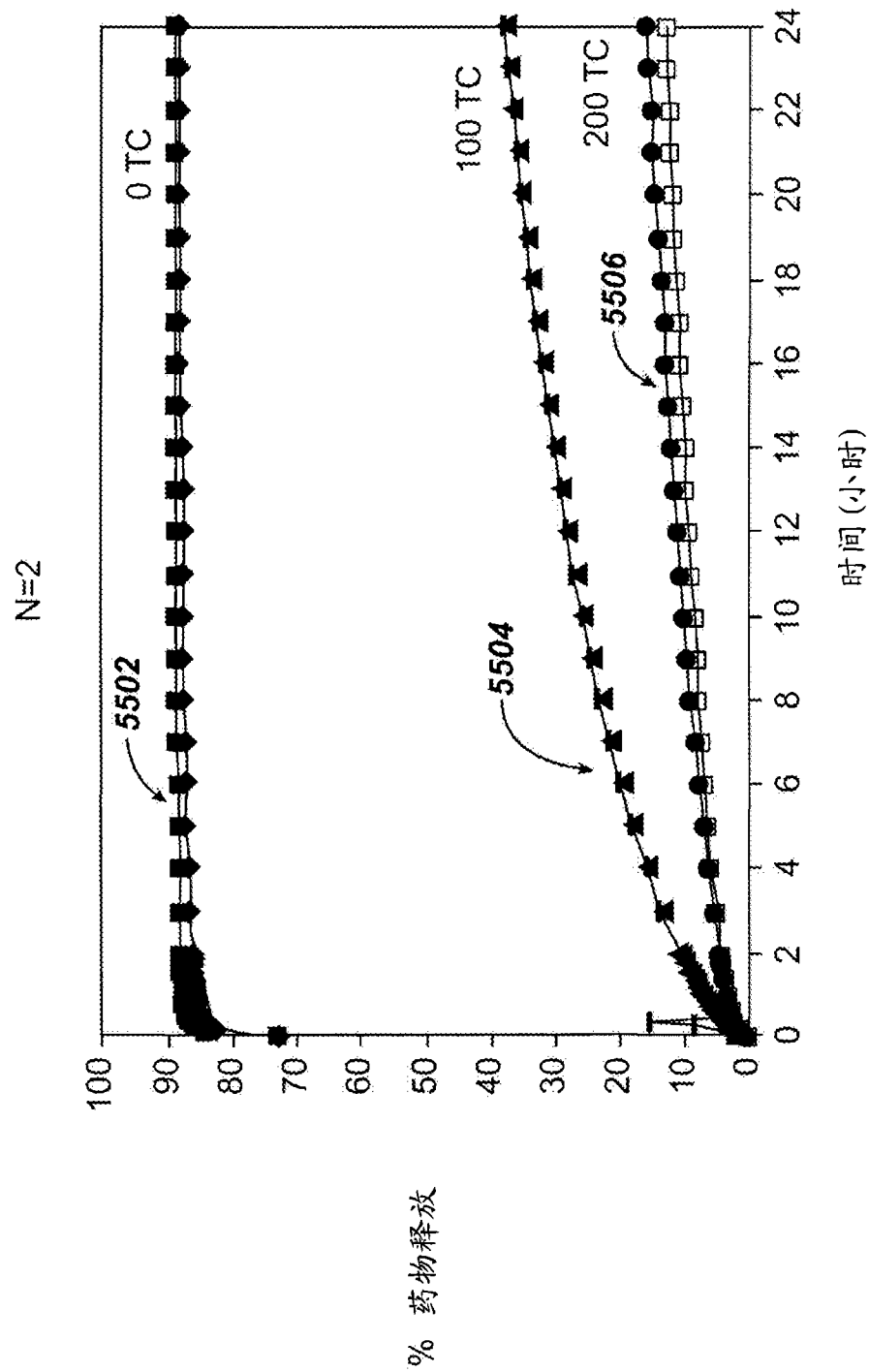


图 55

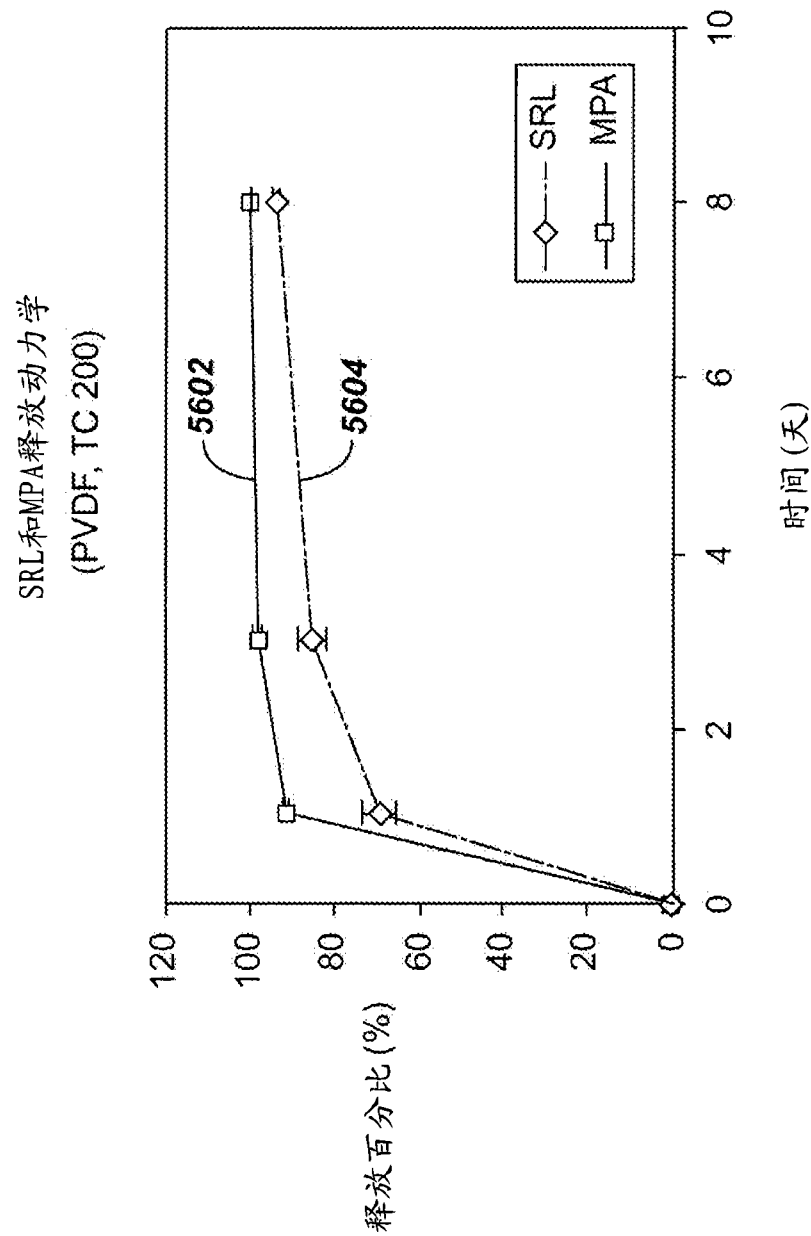


图 56

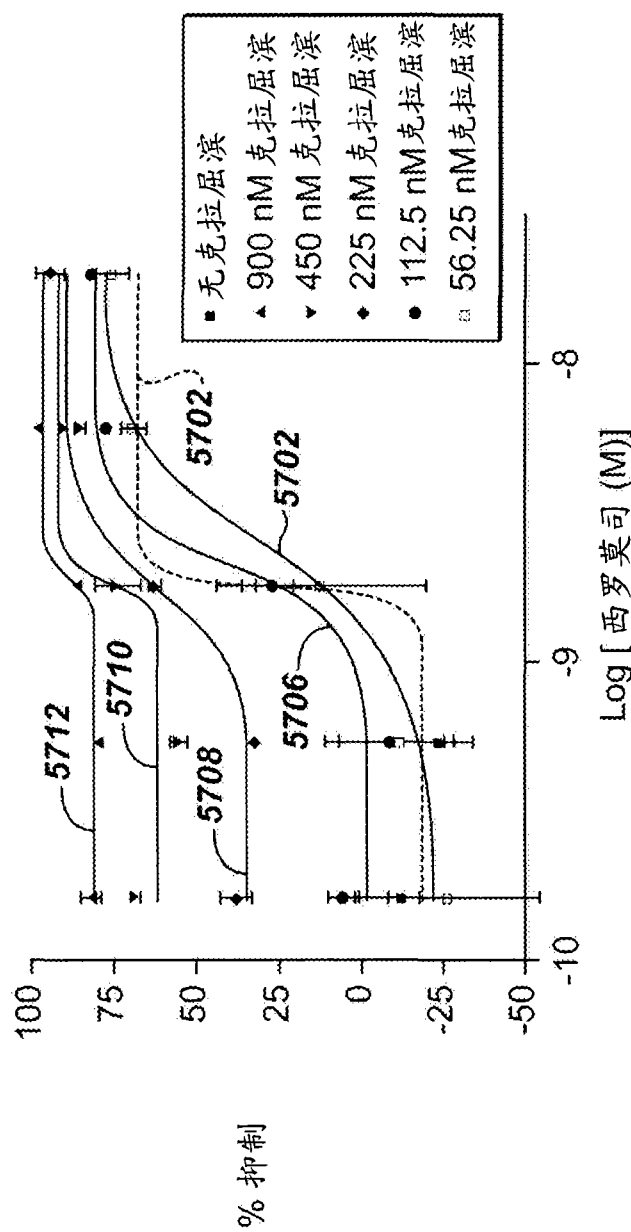


图 57

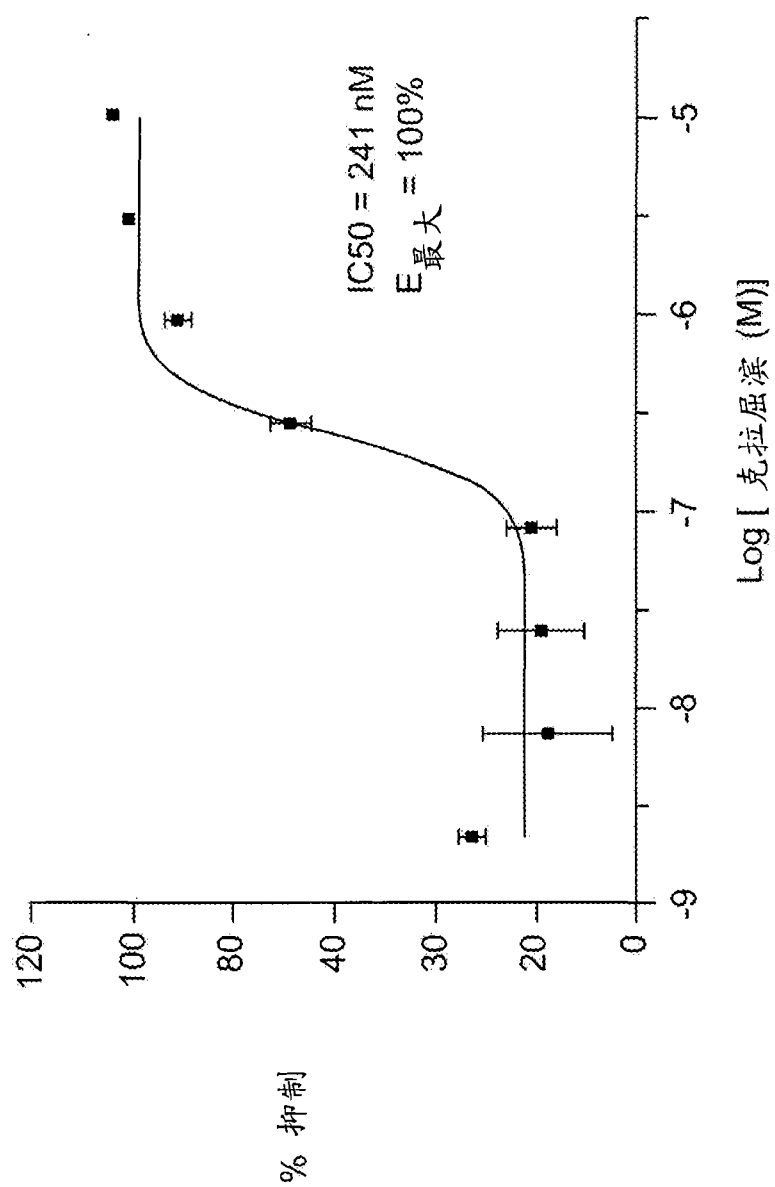


图 58

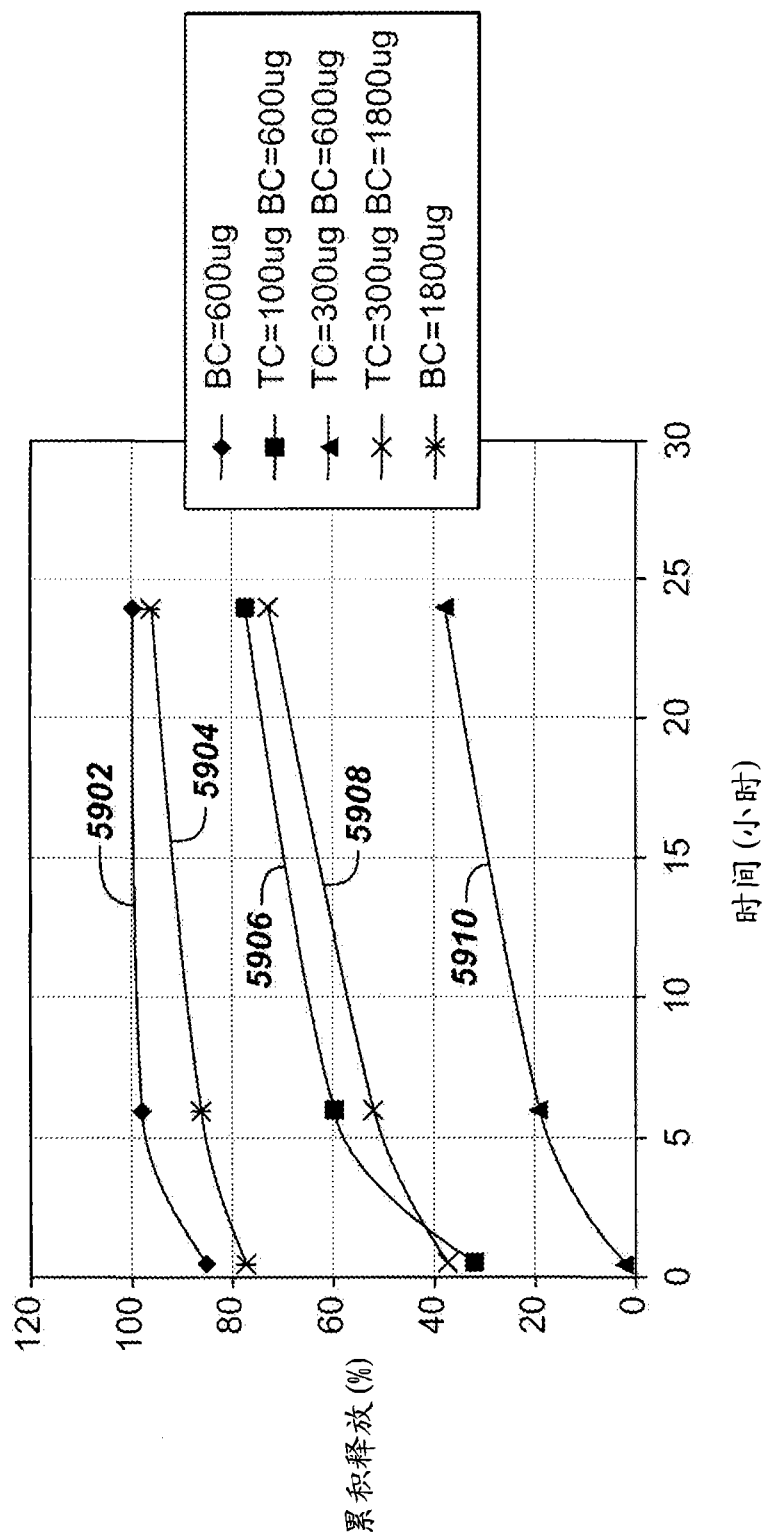


图 59

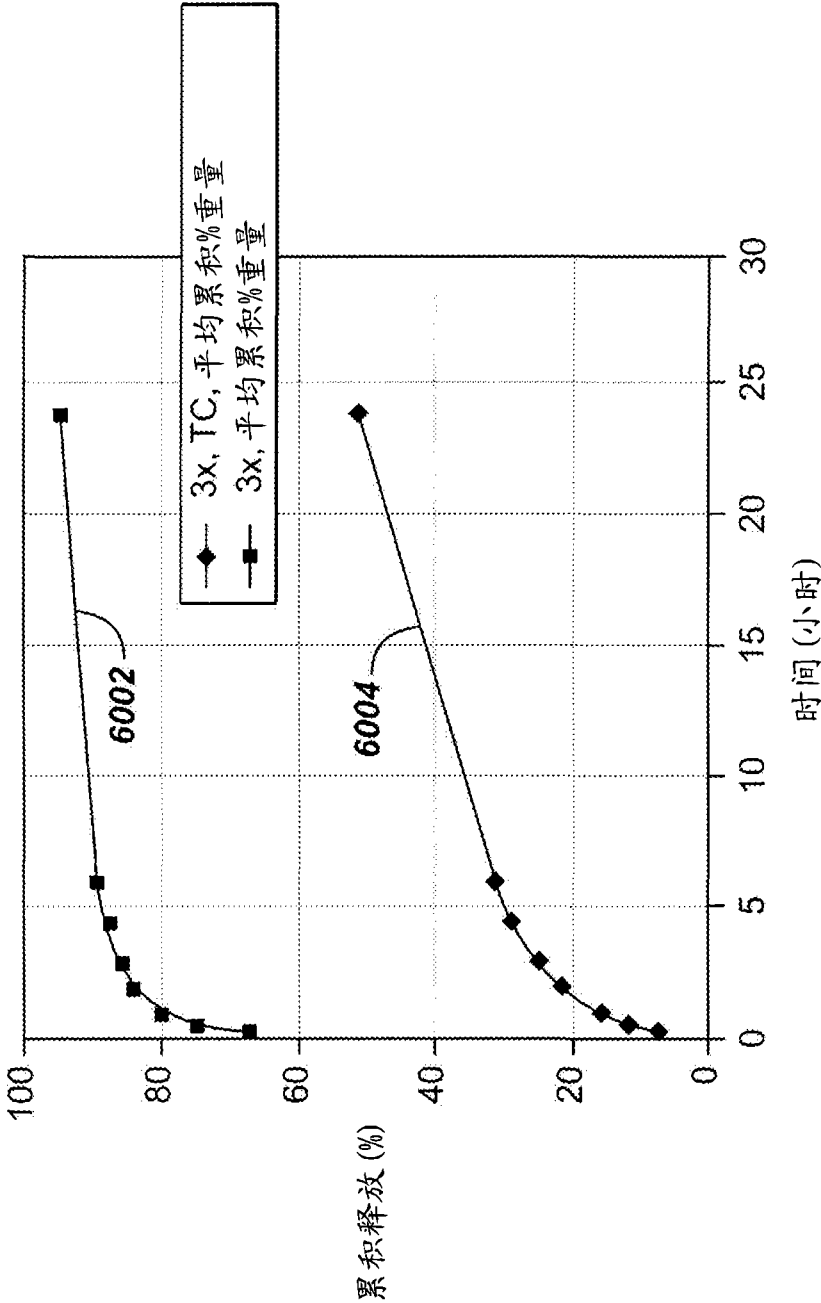


图 60

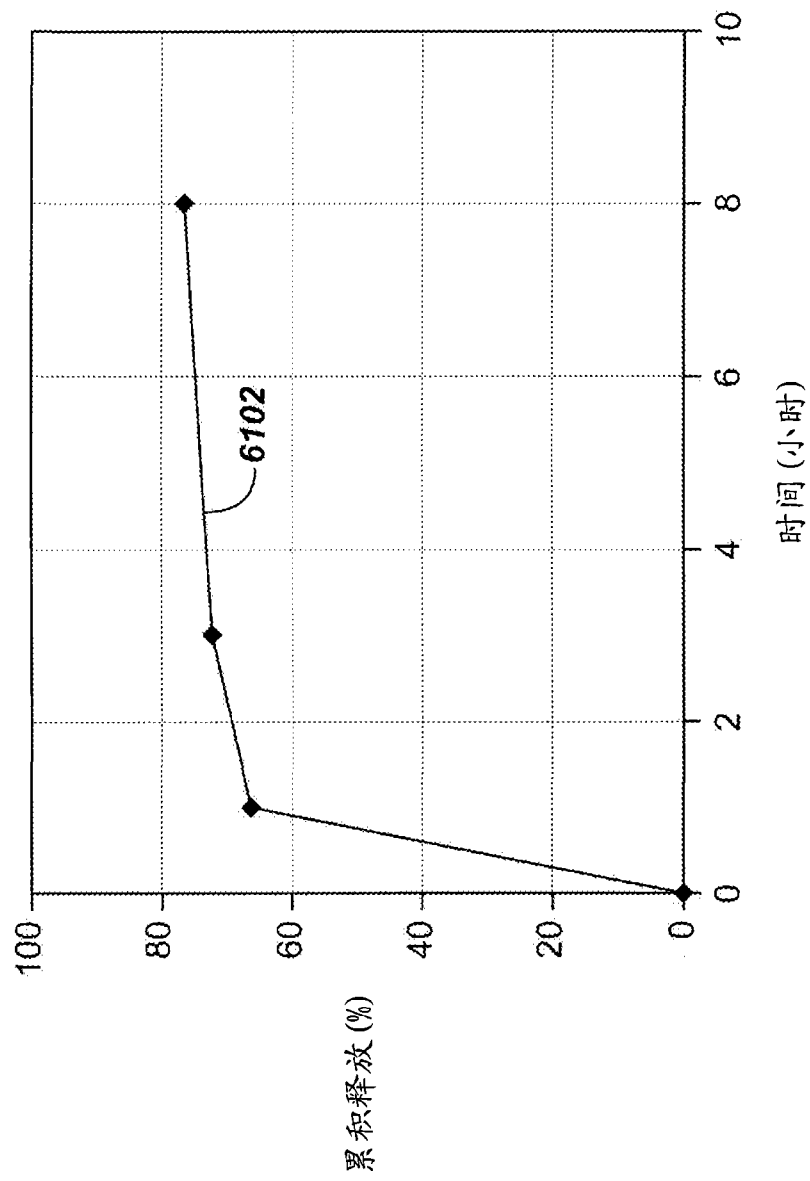


图 61

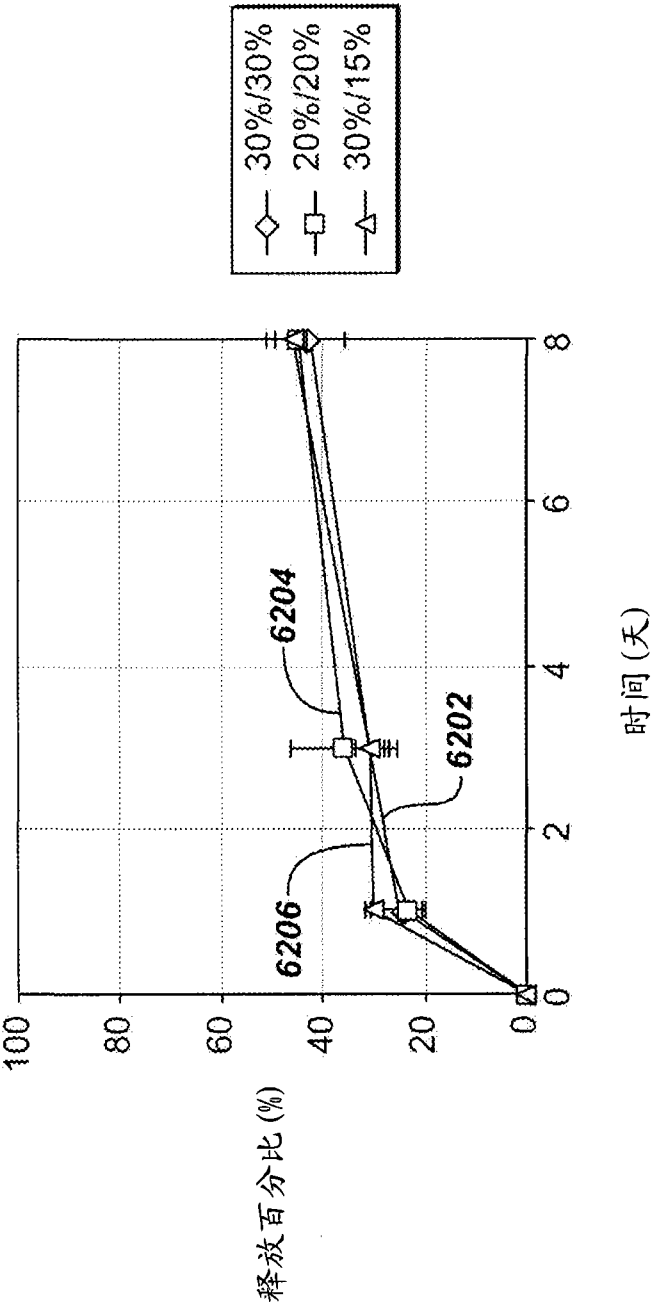


图 62

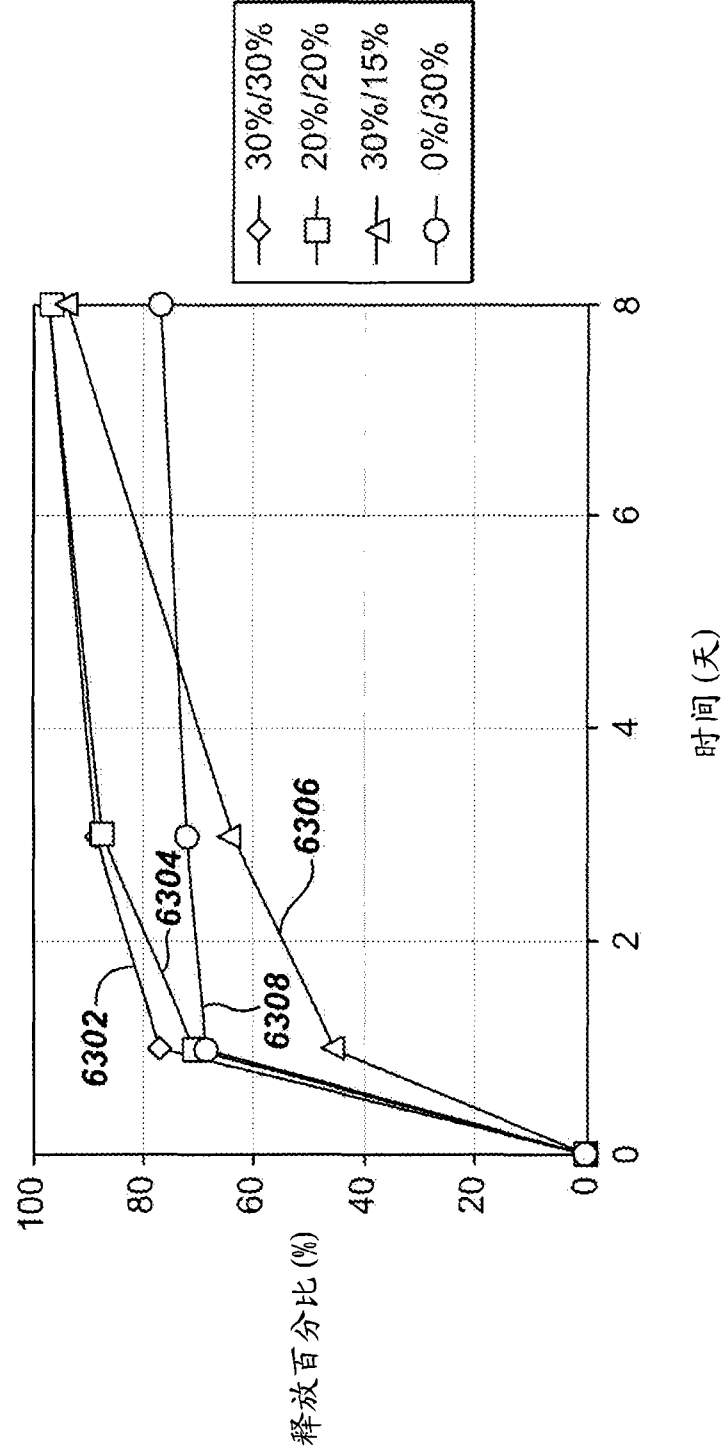


图 63

西罗莫司和托泊替康抑制CA-SMC增殖 (2003年4月14日)

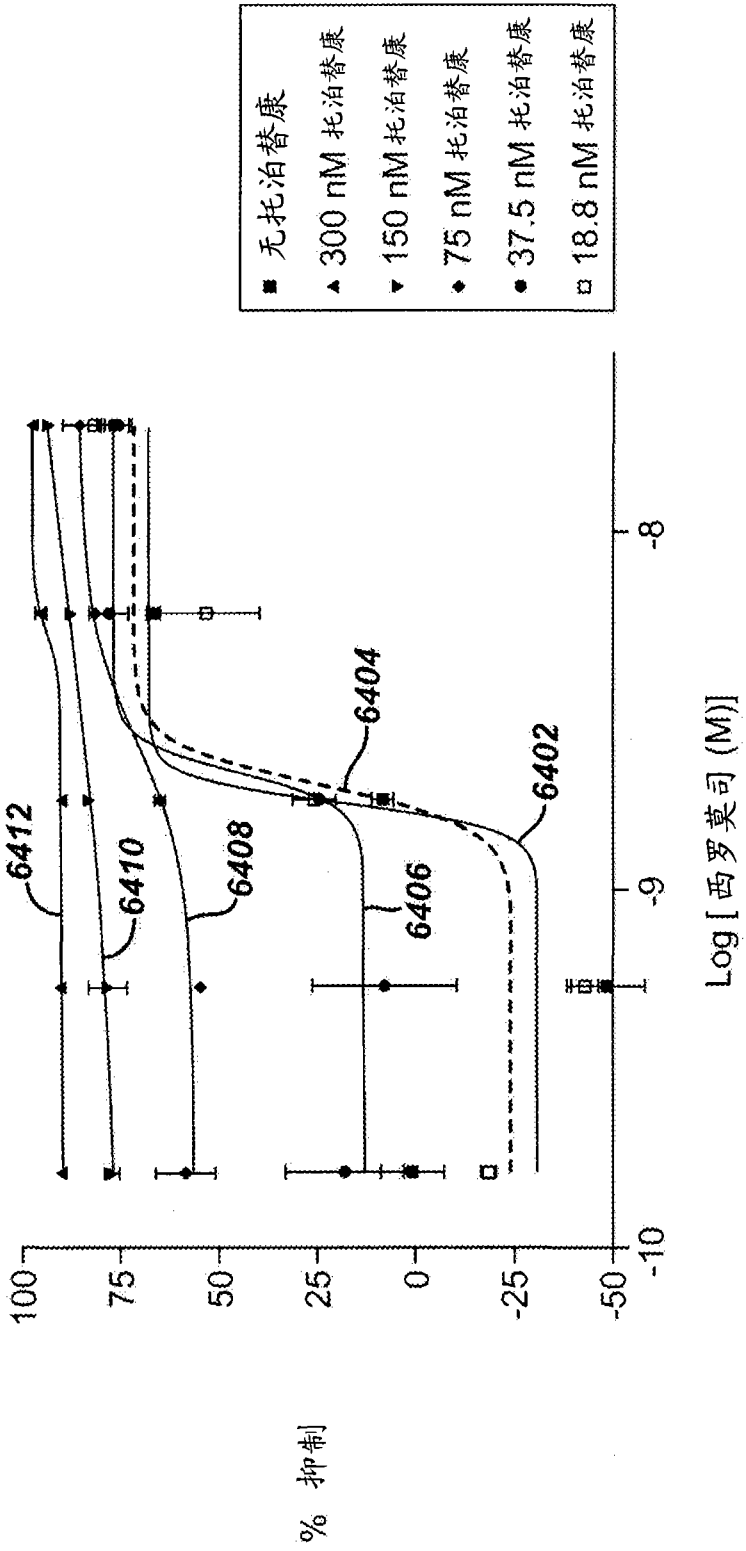


图 64

西罗莫司和依托泊苷抑制CA-SMC增殖 (2003年4月14日)

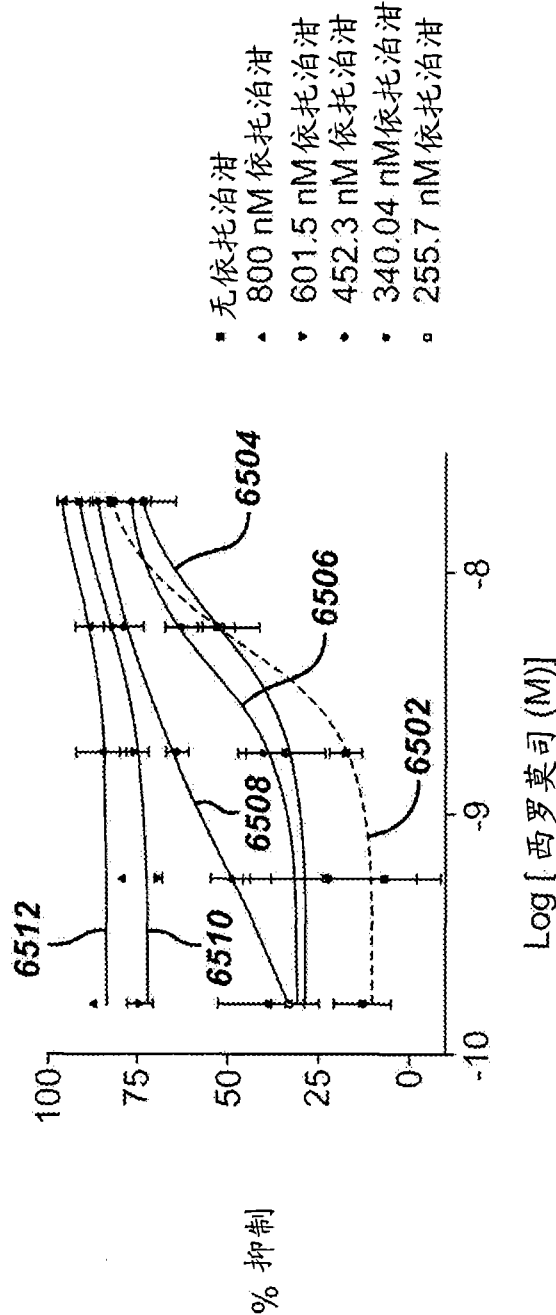


图 65

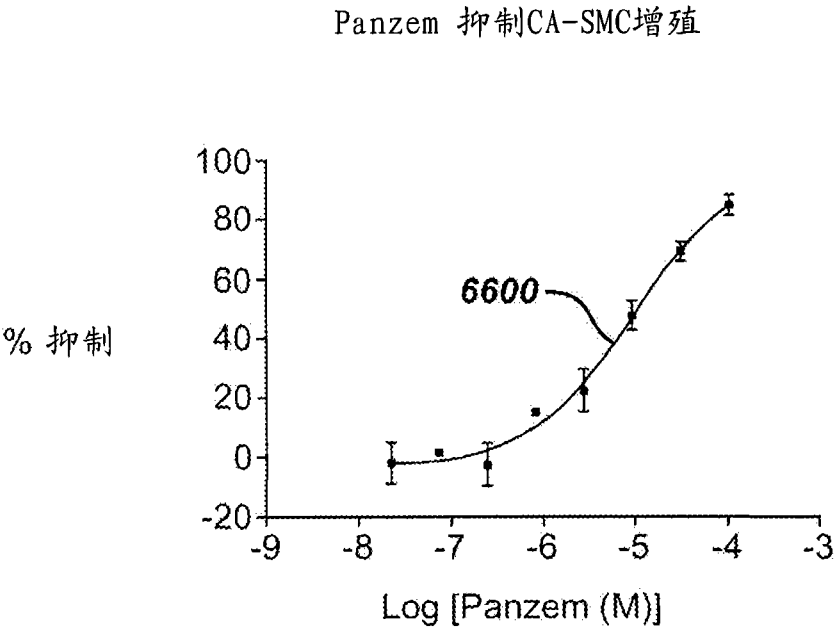


图 66

西罗莫司抑制CA-SMC增殖

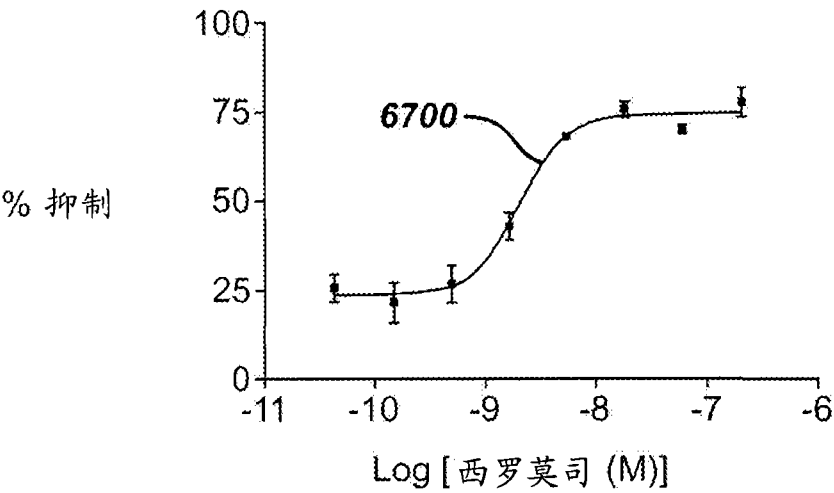


图 67

西罗莫司和Panzem 抑制CA-SMC增殖

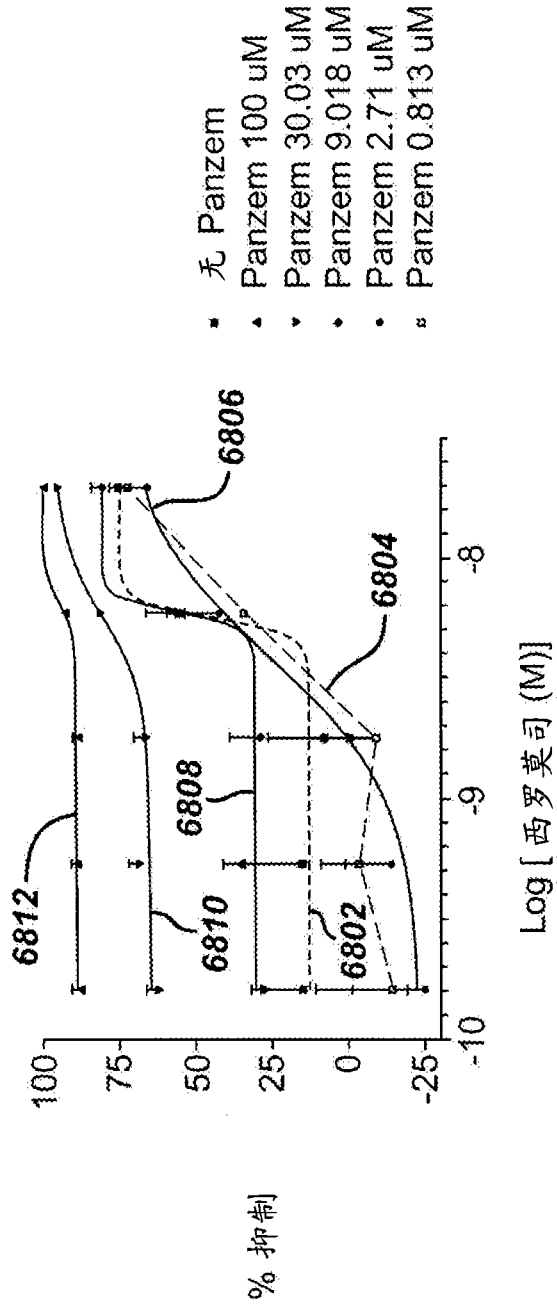


图 68

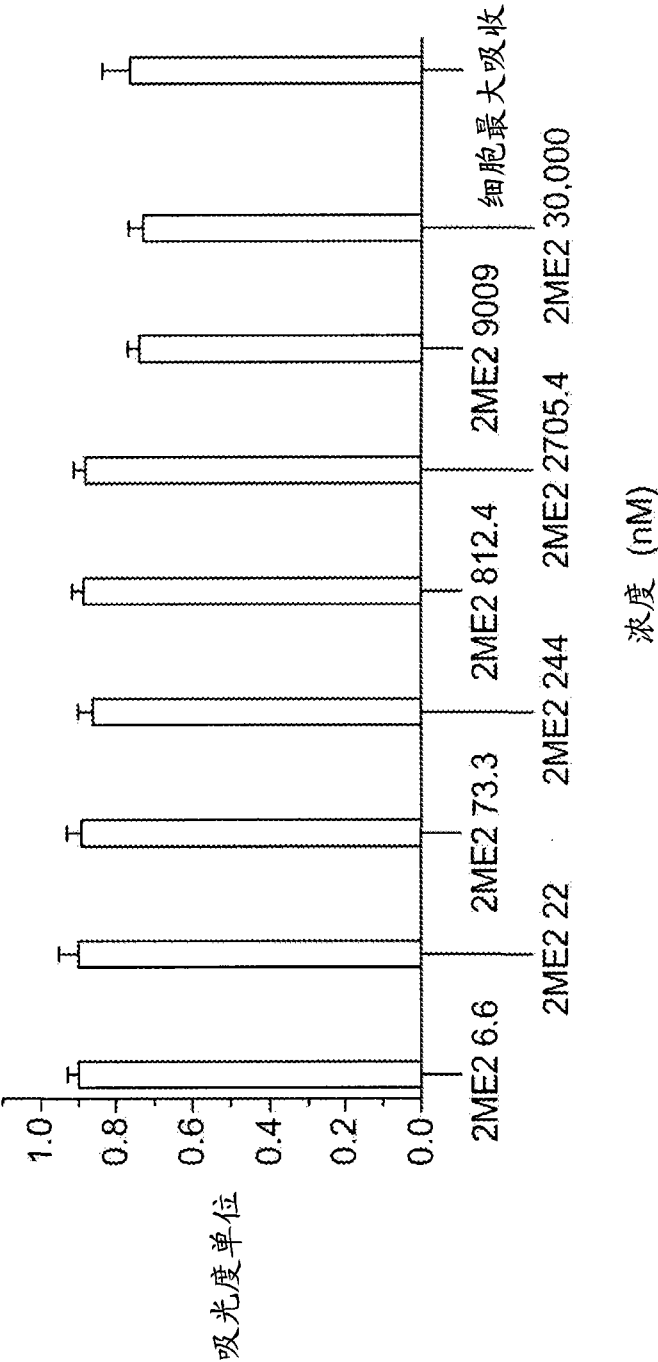


图 69

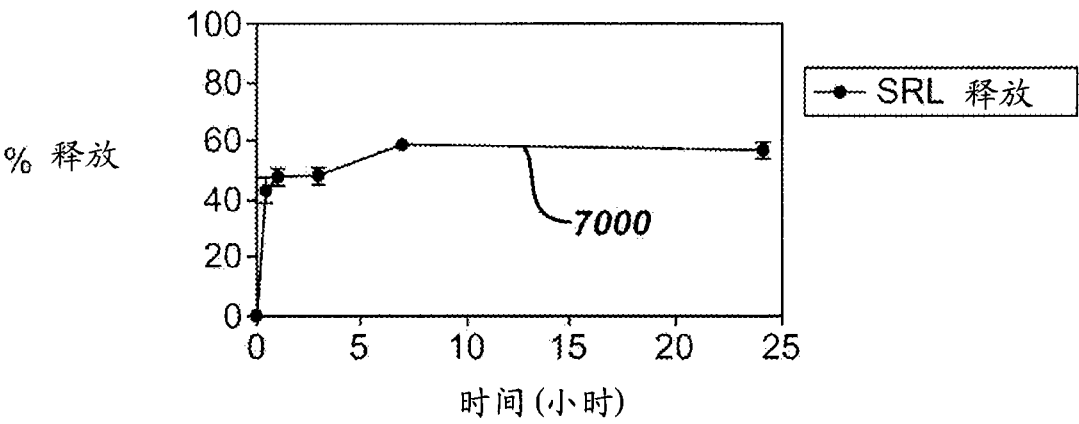


图 70

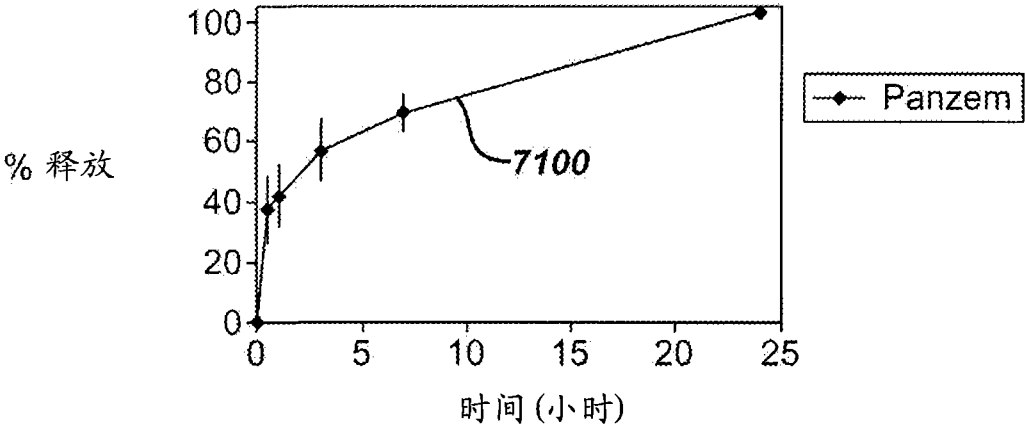


图 71

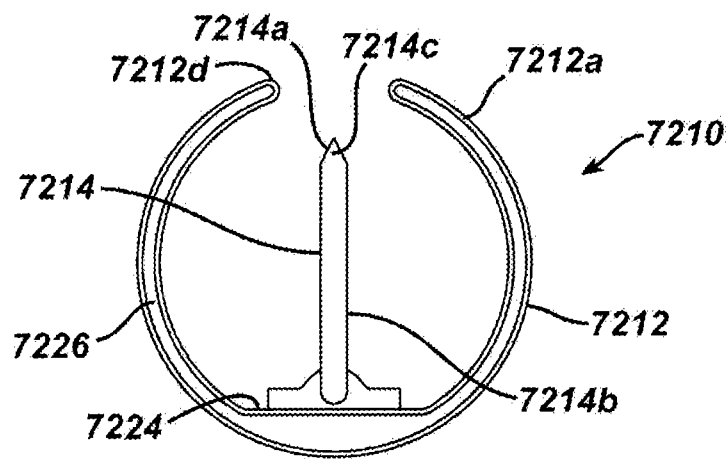
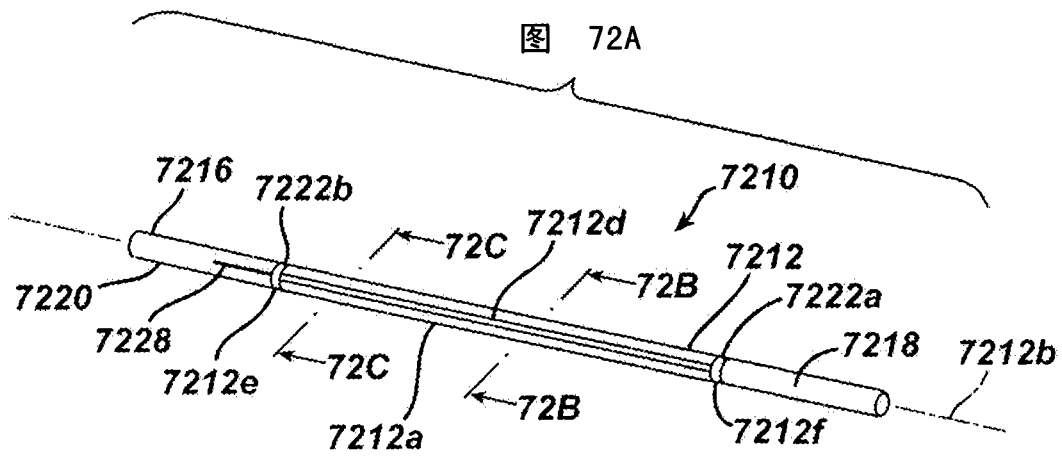


图 72B

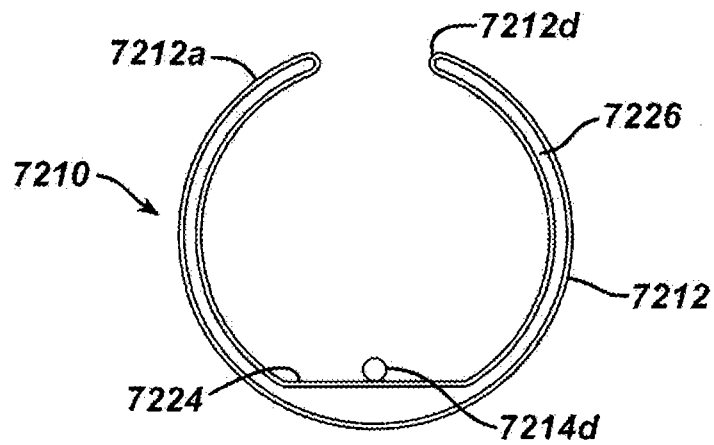


图 72C

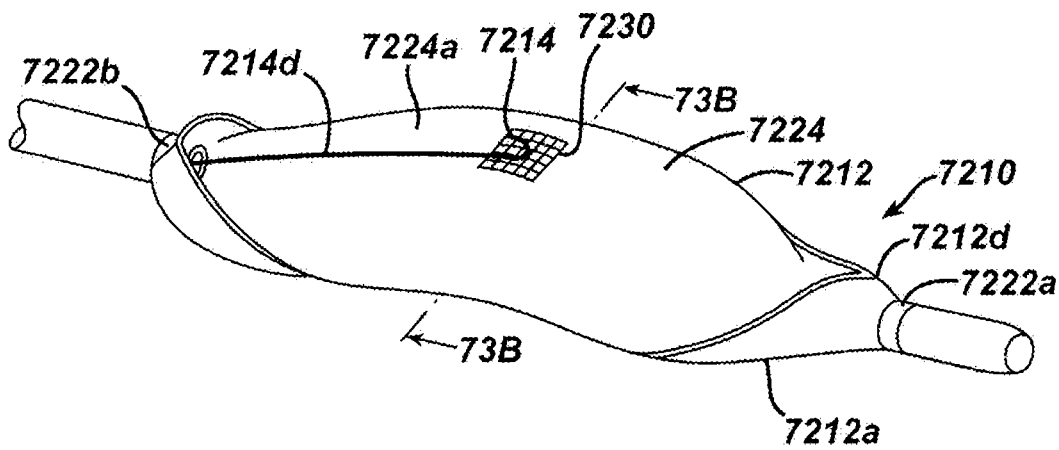


图 73A

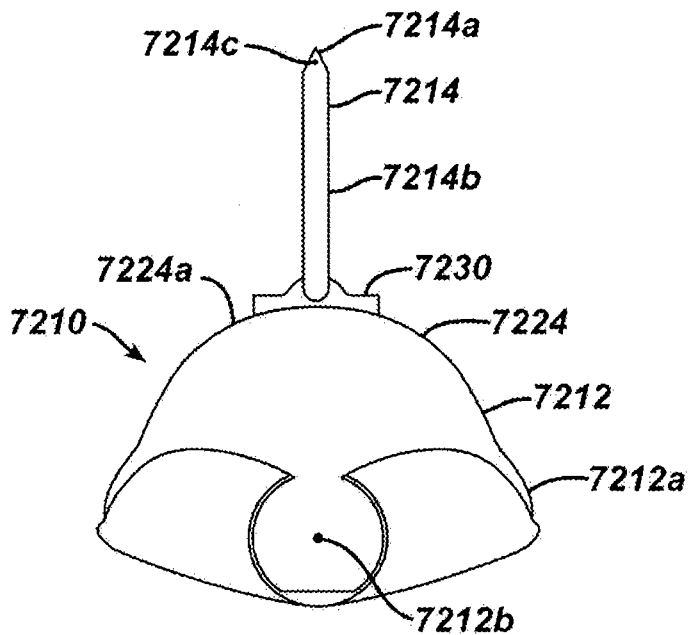


图 73B

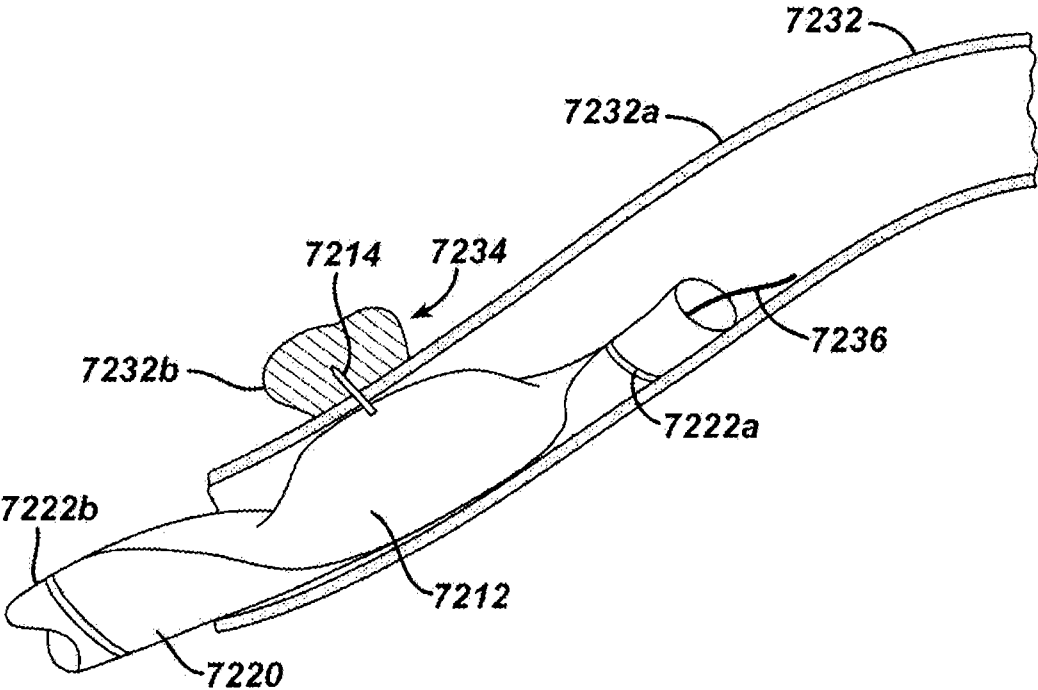


图 74

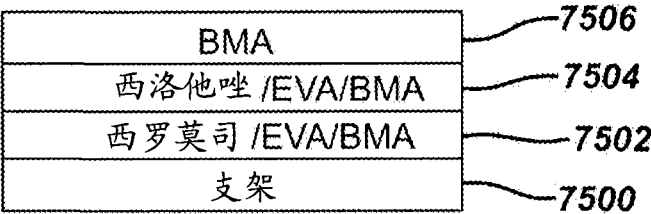


图 75

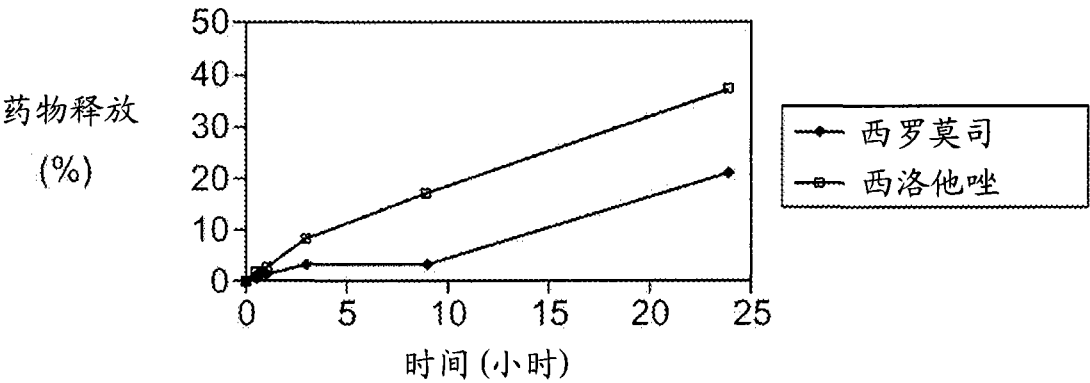


图 76

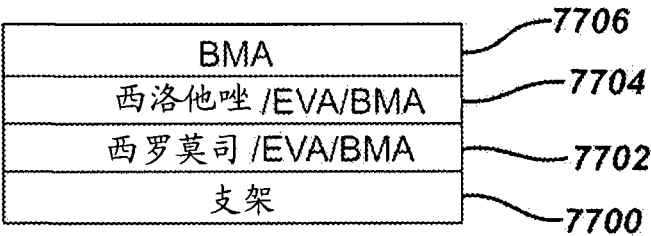


图 77

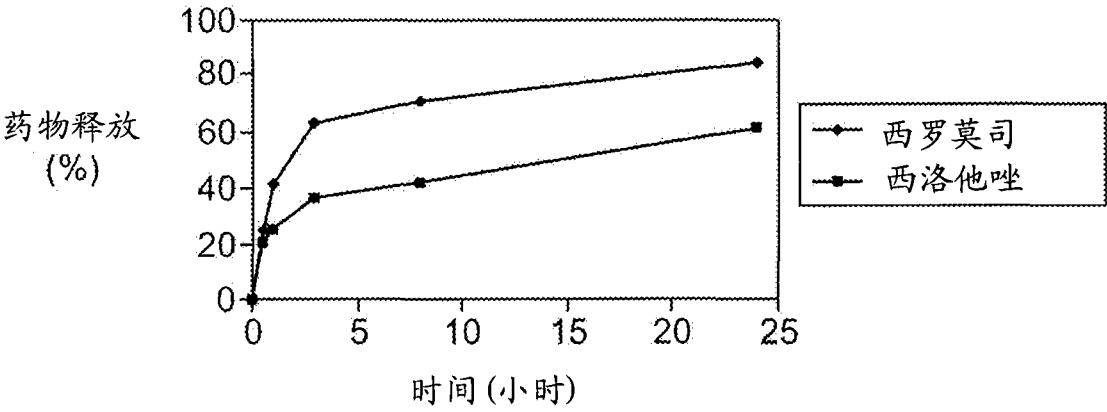


图 78

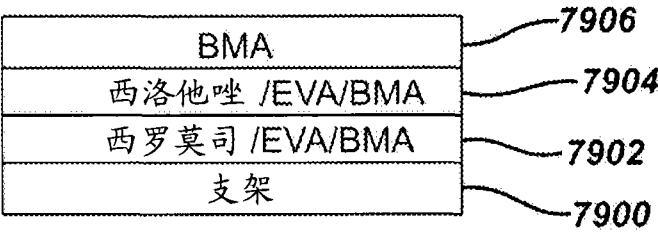


图 79

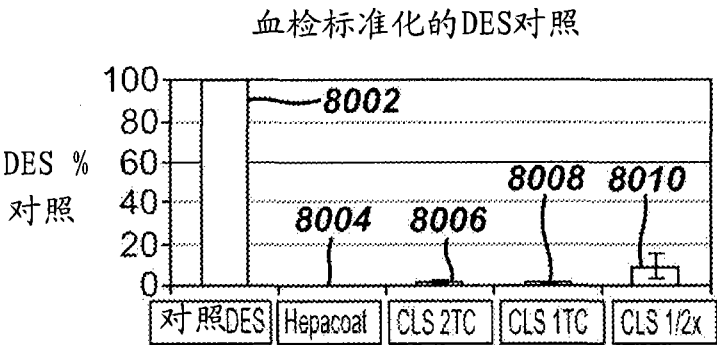


图 80

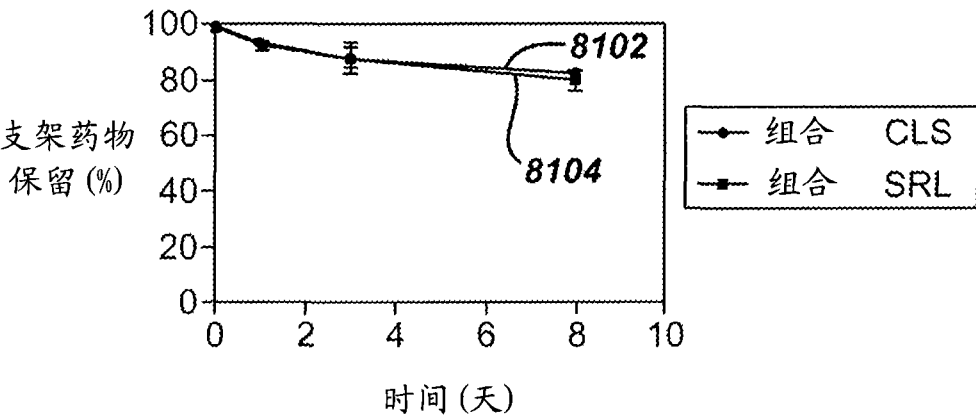


图 81

从组合的药物涂层中的体外药物释放

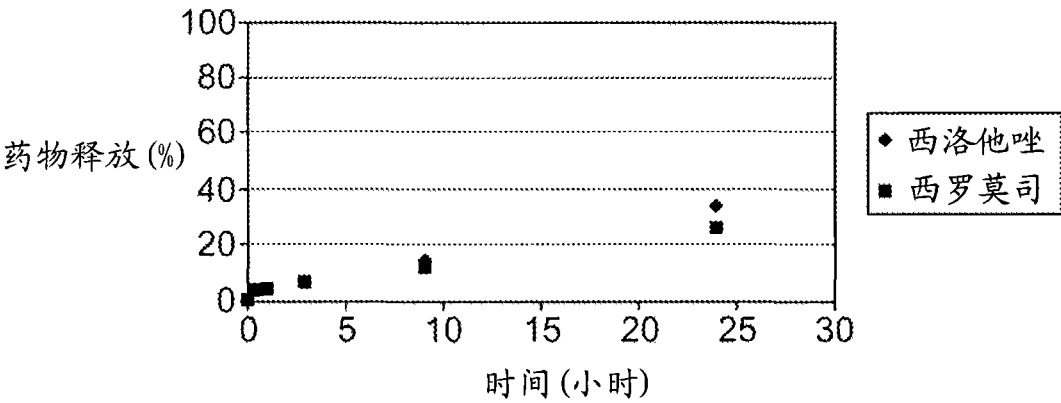


图 82

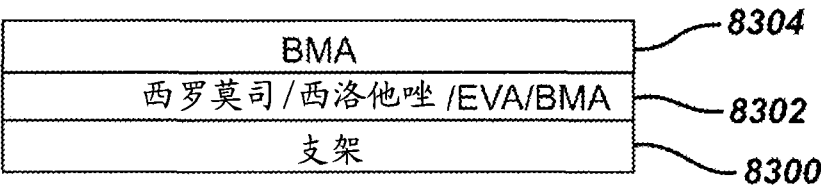


图 83

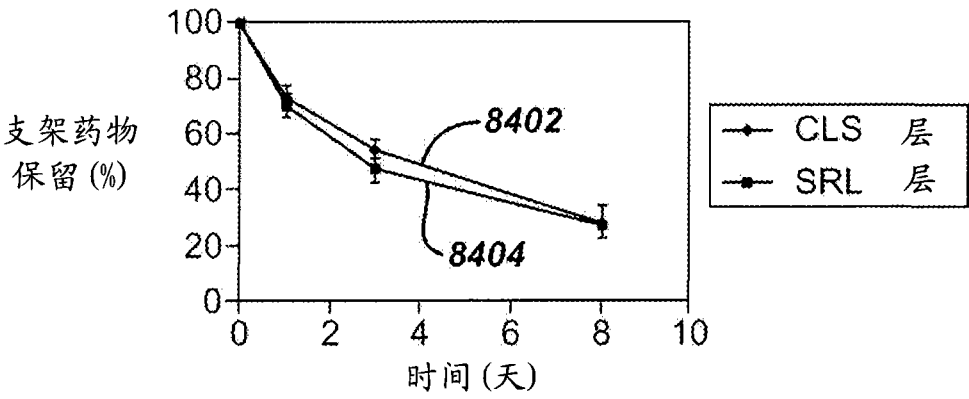


图 84

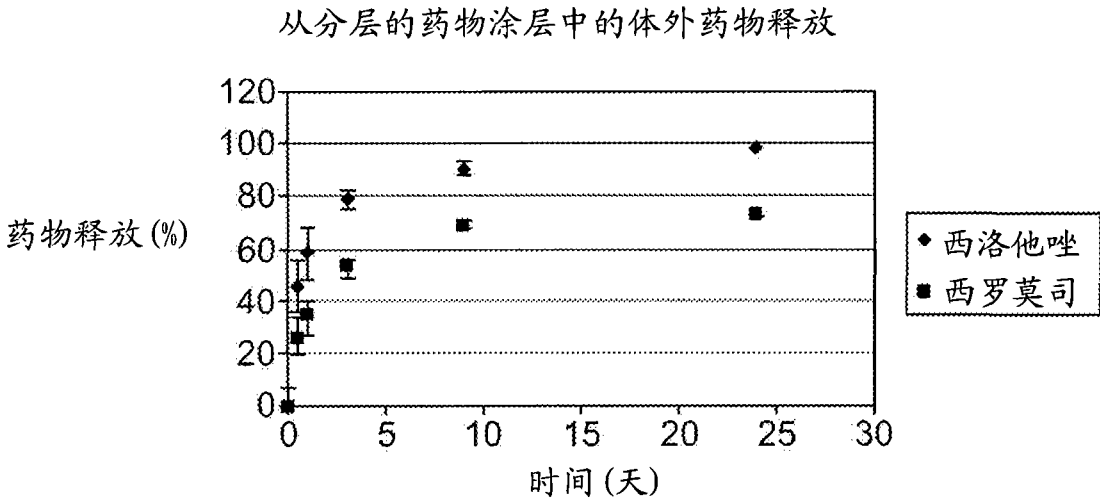


图 85

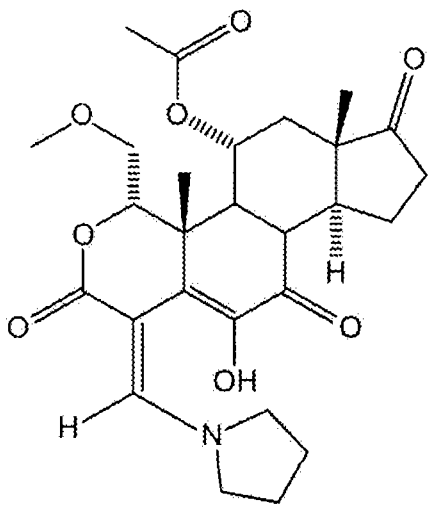


图 86

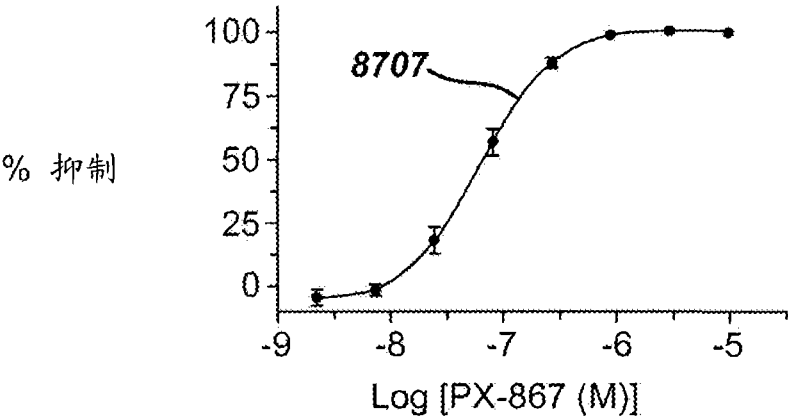


图 87

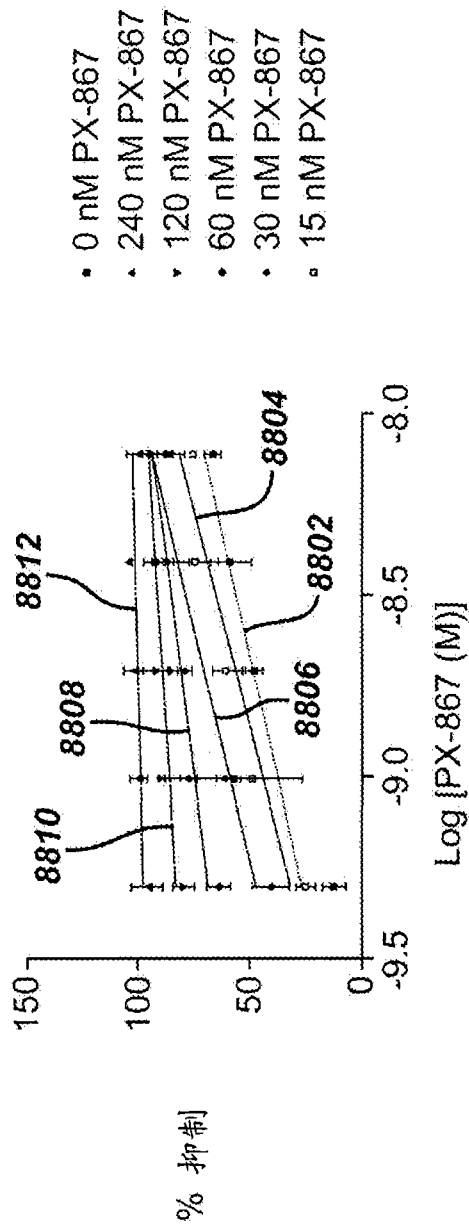


图 88

普罗布考

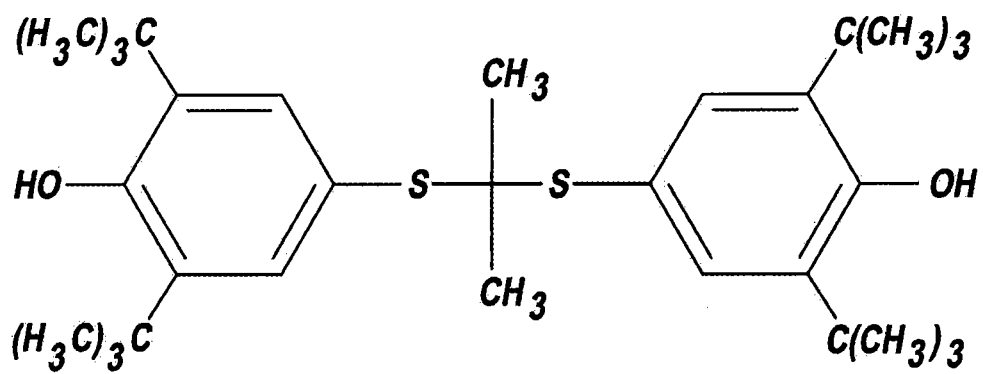


图 89A

丁羟甲苯

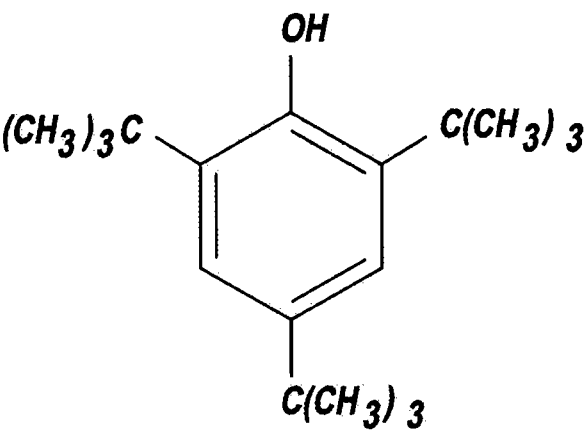


图 89B

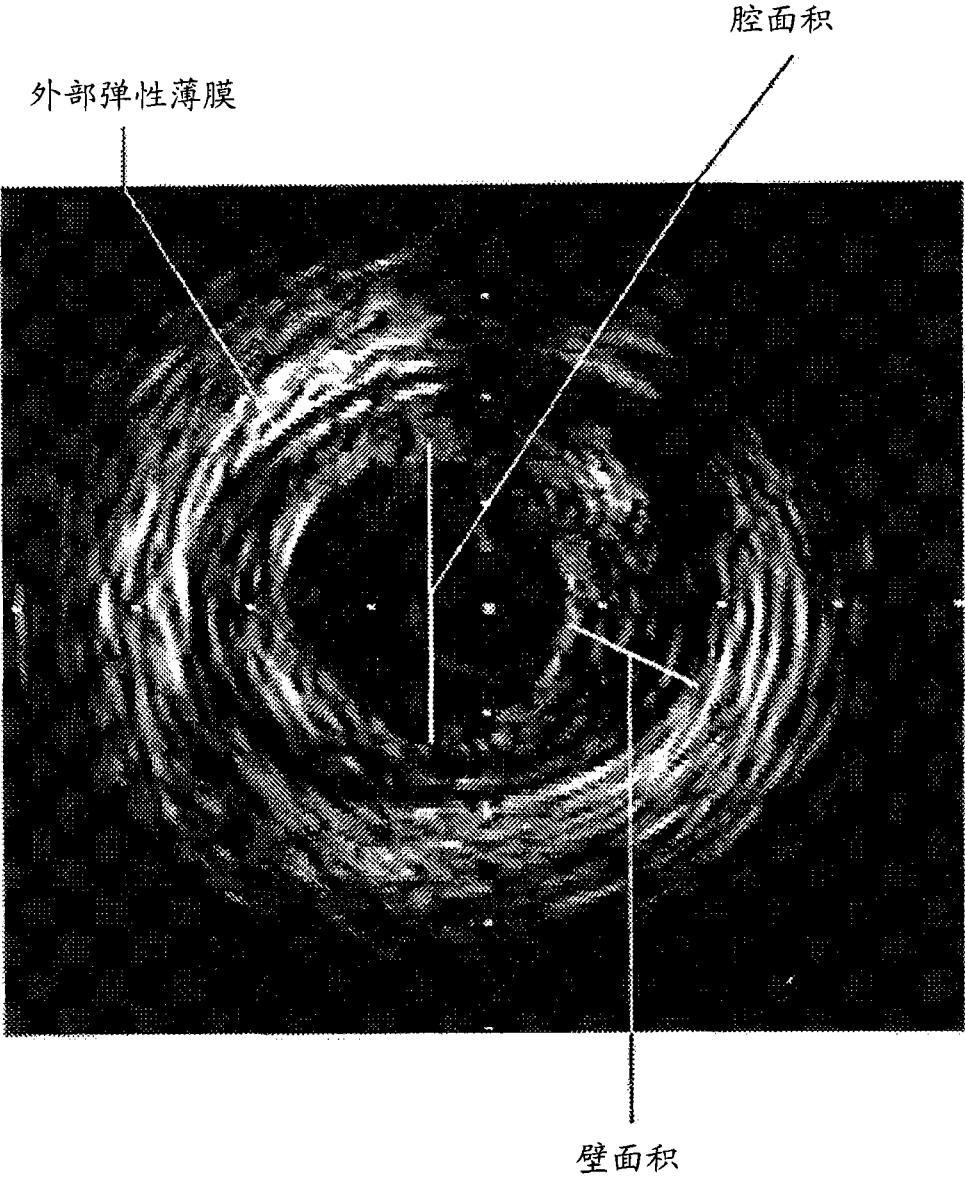


图 90

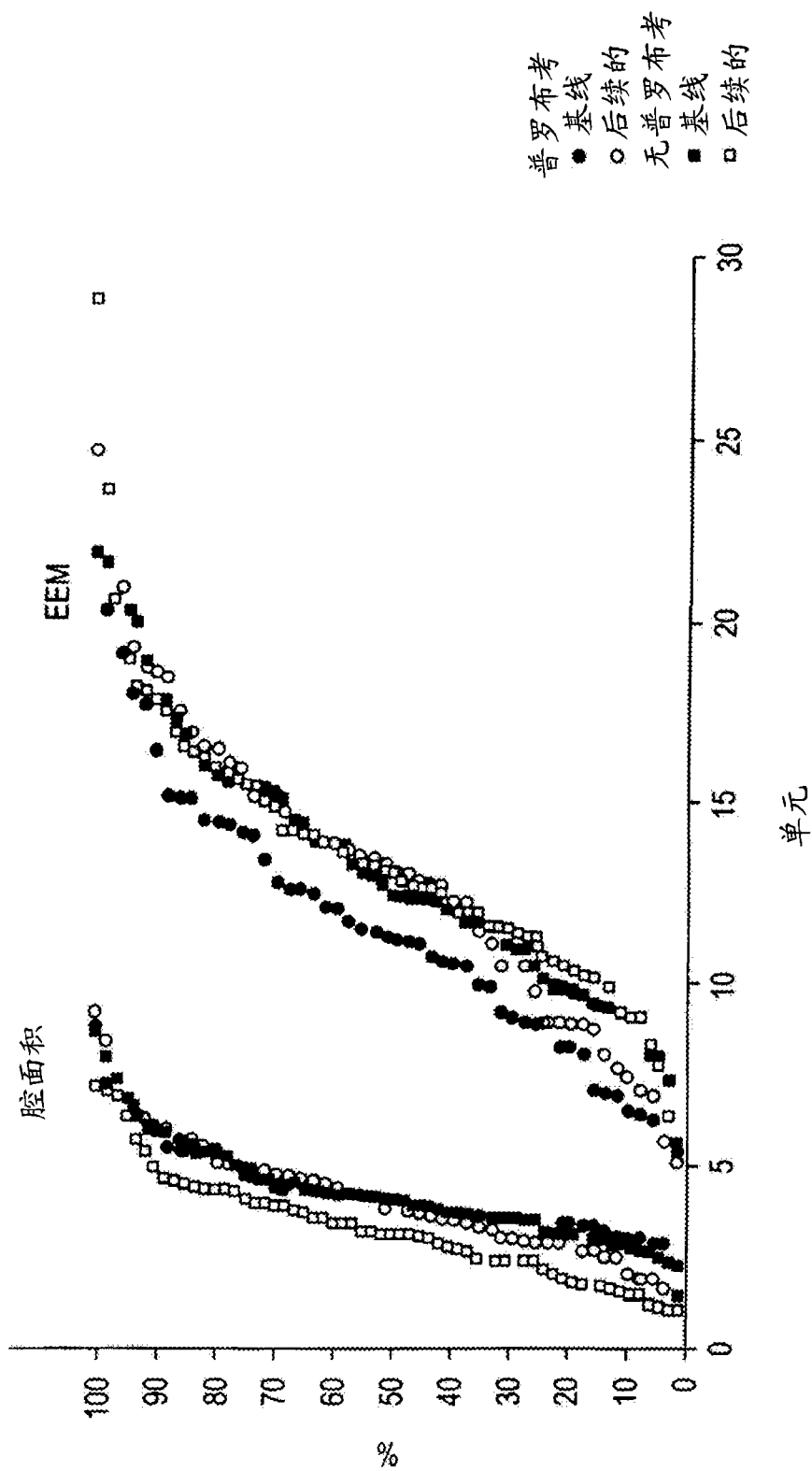


图 91

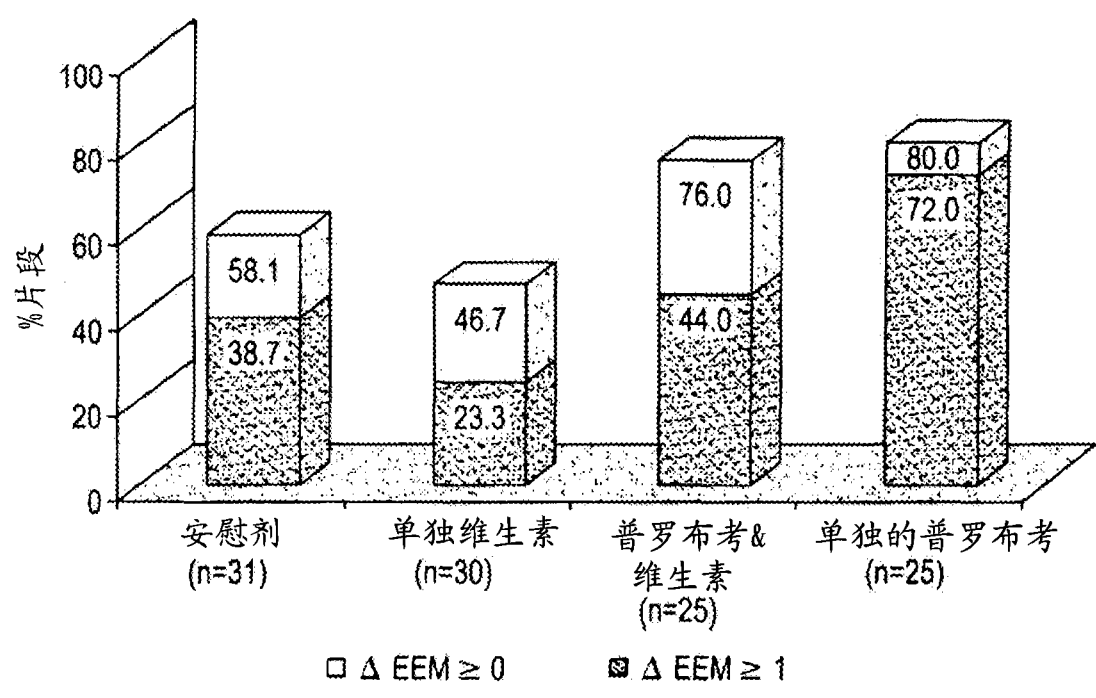


图 92

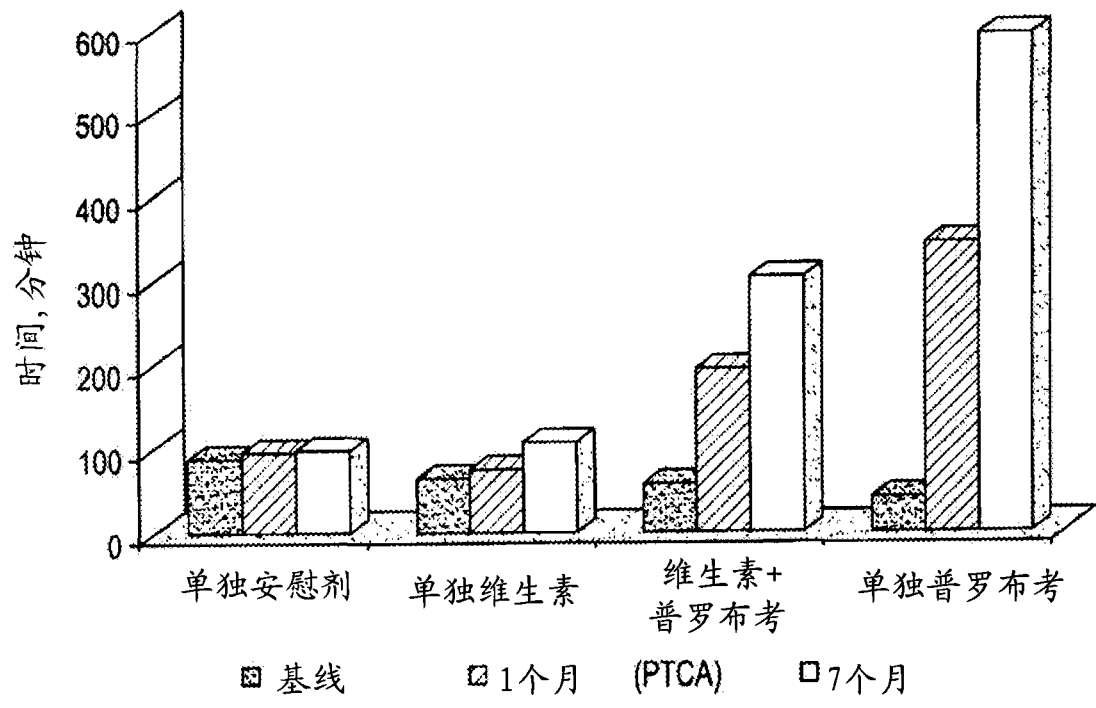


图 93