



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101474455 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 25

(21) 申请号 200910077070. 6

第 2 行 - 第 3 页第 53 行, 第 4 页第 8 行.

(22) 申请日 2009. 01. 19

EP 1749545 A3, 2007. 02. 07, 全文.

(73) 专利权人 北京天地和协科技有限公司

US 2006/0165753 A1, 2006. 07. 27, 全文.

地址 102200 北京市昌平区白浮泉路 10 号 3 层

CN 101161299 A, 2008. 04. 16, 全文.

审查员 石艳丽

(72) 发明人 张昱昕 王玲 张正才 范霏
蒲忠杰

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 王朋飞

(51) Int. Cl.

A61M 31/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101199873 A, 2008. 06. 18, 说明书第 2 页

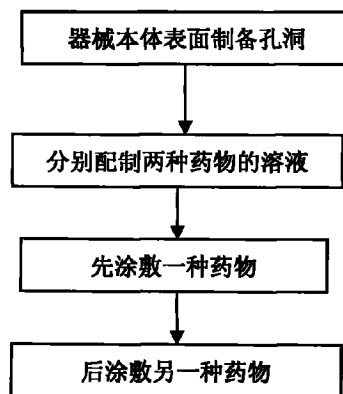
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 4 页

(54) 发明名称

一种储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械及制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械及其制备方法。本发明所述多种药物选自药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质,其中药物治疗剂的一种或两种为紫杉醇和 / 或普罗布考。本发明药物洗脱器械的制备方法主要包括:1) 在器械本体的表面制备纳米级孔洞;2) 在纳米级孔洞中及器械本体表面涂敷多种药物。本发明的器械本体不含聚合物,降低了聚合物可能引发的远期血栓形成的风险;器械本体表面的纳米级孔洞对本体的机械性能没有影响,可有效地控制药物释放速率,明显降低手术后的再狭窄率。本发明可用于各种药物洗脱植入器械,特别是用于血管支架时,在治疗血管病变及防止血管再狭窄方面具有良好的效果。



1. 一种储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械,包括器械本体和纳米级孔洞药物释放结构,其中纳米级孔洞药物释放结构是指在器械本体上设置的若干个孔洞及存在于孔洞中及粘附于器械本体表面的药物,所述药物选自药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质,其特征在于,所述药物含有紫杉醇和普罗布考;将所述药物混合涂敷在器械本体表面。

2. 如权利要求 1 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述器械本体还包括膜层。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物治疗剂进一步含有下述物质中的一种或多种:肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱、抗血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂、嘌呤类、嘧啶类、植物碱类和埃坡霉素类、雷公藤系列化合物、抗生素、激素、抗体治癌药物、他克莫司及同系物、脱氧精胍菌素、霉酚酸脂、FR900520、FR 900523、达利珠单抗、戊酰胺、斯柏格埃林、灵菌红素 25c、曲尼斯特、麦考酚酸、糖皮质类固醇、替罗非班、阿昔单抗、埃替非巴肽、砒霜、17 β -雌二醇、曲匹地尔、地塞米松、普罗布考衍生物。

4. 如权利要求 3 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述抗生素为环孢霉素、雷帕霉素及其衍生物、康乐霉素 C、多球壳菌素、布雷青霉素、布雷菲得菌素 A、放线菌素 -D。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述的载体治疗基因选自细胞、病毒、DNA、RNA、病毒携带体中一种或多种。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述的生物活性物质选自细胞、酵母、细菌、蛋白质、缩氨酸和激素中的一种或多种。

7. 如权利要求 1 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有雷帕霉素。

8. 如权利要求 1 或 7 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有肝素。

9. 如权利要求 1 或 7 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有他克莫司。

10. 如权利要求 8 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有他克莫司。

11. 如权利要求 1 或 7 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有 β -雌二醇。

12. 如权利要求 8 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有 β -雌二醇。

13. 如权利要求 9 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有 β -雌二醇。

14. 如权利要求 10 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物还含有 β -雌二醇。

15. 如权利要求 1 或 2 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述药物为紫杉醇、普罗布考、他克莫司和 β -雌二醇。

16. 如权利要求 1 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述涂敷可为喷涂,浸涂,浸粘、静电涂敷、溶胶凝胶涂敷、超临界液态涂敷中的一种或多种。

17. 如权利要求 1 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述若干孔洞为单尺寸或双尺寸或多尺寸的纳米级孔洞,即一种均匀尺寸分布的或包括孔径或孔深的统计平均值的两种及其以上的不均匀尺寸分布的 n 个纳米级孔洞,所述的纳米级孔洞的孔径 d 和孔深 h 的平均尺寸值为 1nm ~ 500 μ m。

18. 如权利要求 1 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述器械本体包括支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织,以及基材为陶瓷、有机聚合物、金属氧化物的非金属医疗器械。

19. 如权利要求 18 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述支架为非聚合物支架,包括球囊扩张型支架、自膨胀型支架、血管支架、非血管支架,基材为医用不锈钢、镍钛记忆合

金、钴基合金、纯钛、钛合金、金的支架。

20. 如权利要求 18 所述的药物洗脱器械,其特征在于,所述支架为丝材编织、管材激光切割、模铸、焊接的支架。

21. 如权利要求 1-20 任一所述的药物洗脱器械的制备方法,主要包括在器械本体上制备纳米级孔洞药物释放结构:

①用酸溶液腐蚀,阳极氧化,微弧氧化,微弧氮化中的一种或多种的组合,在器械本体的表面制备纳米级孔洞;

②以包括喷涂,浸涂,浸粘的涂敷方法在所述纳米级孔洞中及器械本体表面涂敷多种药物。

一种储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械 及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医疗植入器械及其制备方法,具体的说,涉及一种能够储存和释放多种药物,纳米级微孔结构药物洗脱器械及其制备方法。

背景技术

[0002] 药物洗脱器械是植入医疗器械中的一类,包括血管支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织等各种需要释放药物的医疗植入器械。以血管支架为例,早期应用的血管支架是裸支架,有不锈钢、钛合金、钴合金和镍钛记忆合金支架等,但其再狭窄率较高,在 30%以上。第一代药物涂层支架(聚合物载药支架)使用后大大降低了再狭窄的发生率,其涂层药物包括肝素、皮质类固醇、抗细胞增殖剂等。这些药物与人工合成的多聚体融合,涂于支架表面,并且能够在体内病变处局部达到有效血药浓度并持续而稳定地释放数周或数月,可起到抑制免疫和抗有丝分裂等作用抑制血管平滑肌增殖,抑制内膜增厚,防止 PCI 术后再狭窄的发生。但是第一代药物涂层支架的再狭窄的发生率仍在 5%左右,有些甚至达到 10%以上,并且对于某些复杂病变第一代药物涂层支架治疗效果不理想,例如病因复杂的 CTO(慢性完全闭塞病变)。

[0003] 由于再狭窄的发生跟多种因素有关,例如:介入治疗中的内皮损伤;聚合物等异物的炎症反应;新生内膜的过度增殖;血管负性重塑;病变处斑块的破裂及血栓等都有可能引起再狭窄。不同病人的靶血管病变处发生再狭窄的原因可能涉及到上述一种或多种因素,多数是两种以上因素作用的结果引起的再狭窄,越复杂的病变引起再狭窄的因素也越多,因此理想的药物应能针对多种因素抵抗再狭窄的发生。

[0004] 然而,不同药物抵抗再狭窄的作用是有限的,也就是支架上涂敷不同药物防止再狭窄的效果与机理都不尽相同。

[0005] 第一代药物支架在支架上涂敷的均为一种药物,因此其治疗效果有很大的局限性。其中肝素涂层支架能够减少亚急性血栓形成的发生率,同时还可抑制新生内膜的增殖,已完成的临床非随机对照试验证实了肝素涂层支架在人体内应用是安全的,并发现肝素涂层支架的生物相容性好,与裸支架相比能降低亚急性血栓形成的发生率。但是超过 6 个月的长期随访发现,与裸支架相比主要心脏不良事件(MACE)与支架再狭窄的发生率并没有显著性差别。由此可见,肝素涂层支架在减少 MACE 与降低支架再狭窄的发生率方面的远期效果并不理想。

[0006] 另一种应用最为广泛的聚合物携带单药物(雷帕霉素等)的涂层支架它抑制再狭窄的功效依赖于药物具有的强免疫抑制作用和抗细胞增生作用。已完成的临床试验均表明这种聚合物携带单药物的支架短期内能有效的抑制再狭窄的发生,但它也并不是完美的:有研究表明该种支架不能在短期内完成内皮化过程,这就意味着相对于裸支架存在更高的远期发生血栓的几率,最近甚至有研究表明植入单药物聚合物支架 2 年后,支架内皮化仍然不完全。

[0007] 此外还有一些研究表明聚合物携带单药物的支架在长期植入后存在晚期再狭窄追赶的现象。相关研究的分析发现：聚合物可能是内皮延迟和晚期再狭窄追赶的主要原因，但和药物单一性也有很大的关系，首先聚合物的长期存在导致了持续的炎症反应，其次单纯的抑制再狭窄的药物在抑制新生内膜的同时也抑制了内皮的生长，且单独的一种药物很难对抵抗多种复杂因素引起的再狭窄。

[0008] 近期有专利 (US 2008/0241215A1、US 2008/0172124A1 等) 为了解决药物支架中药物治疗剂的单一性问题，在第一代药物支架的基础上添加了抗氧化药物来进一步抵抗再狭窄的发生和一些不良反应，但该类专利均是利用聚合物控释两种药物，两种药物可以混合在同一聚合物里或是不同的聚合物中，这种支架在植入后虽然在两种药物共同作用下，抑制再狭窄的效果会更加显著，但增加的聚合物用量也会带来更严重的不良反应。

[0009] 因此，现有的聚合物携带单药物涂层支架一方面由于携带的多为抗细胞增殖单药物，只能对再狭窄的发生起到一定的抑制甚至只是延迟的作用，不能同时降低诸如内皮化不良、血栓形成等其它不良反应的发生；另一方面聚合物的存在虽然能够对药物进行更好的控释，但它引起的持续的炎症反应而带来的不良后果确更为致命。

[0010] 因此，为了克服现有聚合物携带单药物涂层支架的上述缺陷，本发明在无聚合物微孔载药专利 (专利号 ZL 2006 2 0131668.0) 的基础上，在原有的载药平台上引进其它药物治疗剂，配合原有的药物治疗剂相互补充共同作用于靶病变，进一步抑制新生内膜的增殖并促进内皮更快的生长，减少不良反应的发生，使得无聚合物微孔载药的药物洗脱支架不仅可以获得比聚合物载药的药物洗脱支架更好的安全性，而且在多种药物的作用下能够从不同的作用机制上抑制新生内膜的增殖，使得更多的病变类型可以应用药物支架来进行治疗，并且比单药物能够更快的促进内皮的生长，从而永久性的抑制再狭窄的发生。

[0011] 同时，基于上述优点，本发明还可以应用于各种除血管支架以外的医疗植入器械，如导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、封堵器、外科植入材料、植入硬组织等，释放多种药物，保证病变局部长时间的有效血药浓度，达到良好的治疗和预后效果。

发明内容

[0012] 本发明的目的是针对上述现有技术的不足，提供一种储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械及其制备方法。

[0013] 为实现上述目的，本发明所述的储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械采用如下技术方案：

[0014] 本发明的药物洗脱器械包括器械本体和纳米级孔洞多种药物释放结构，其中纳米级孔洞药物释放结构是指在器械本体上设置的有若干个孔洞及存在于孔洞中及粘附于器械本体表面的多种药物 (统称为器械表面储存的多种药物)，所述多种药物中的一种为紫杉醇和 / 或普罗布考。

[0015] 其中所述若干孔洞为单尺寸或双尺寸或多尺寸的纳米级孔洞，即一种均匀尺寸分布的或包括孔径或孔深的统计平均值的两种及其以上，不均匀尺寸分布的 n 个纳米级孔洞。所述的纳米级孔洞的孔径 d 和孔深 h 的平均尺寸值为 $1\text{nm} \sim 500\ \mu\text{m}$ 。

[0016] 所述的单尺寸的纳米级孔洞为均匀尺寸纳米级孔洞、大尺寸纳米级孔洞、小尺寸纳米级孔洞、纳米级深孔洞、纳米级浅孔洞之任一种。

[0017] 所述的双尺寸的纳米级孔洞包括两种不同孔径的大尺寸纳米级孔洞和小尺寸纳米级孔洞；或者包括两种不同孔深的纳米级深孔洞和纳米级浅孔洞，活性药物承载在各个纳米级深孔洞和纳米级浅孔洞中。

[0018] 所述的多尺寸的纳米级孔洞包括三种或三种以上不同孔径和孔深的大尺寸纳米级孔洞、小尺寸纳米级孔洞、纳米级深孔洞、纳米级浅孔洞，活性药物承载在各个大尺寸纳米级孔洞和 / 或小尺寸纳米级孔洞和 / 或纳米级深孔洞和 / 或纳米级浅孔洞中。

[0019] 所述的均匀尺寸纳米级孔洞、大尺寸纳米级孔洞、小尺寸纳米级孔洞、纳米级深孔洞、纳米级浅孔洞的形式为开放式孔洞、半开放式孔洞、封闭式孔洞、独立的、互相连通、互相嵌入的孔洞或者大孔里存在有小孔的嵌套孔洞。

[0020] 所述的存在于纳米级孔洞及粘附于器械本体表面的多种药物是指两种或两种以上的药物，所述药物选自药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质中的一种或多种。

[0021] 所述的药物治疗剂是指下述一种或多种物质：肝素、阿司匹林、水蛭素、秋水仙碱、抗血小板 GPIIb/IIIa 受体结抗剂、白甲氨蝶呤、嘌呤类、嘧啶类、植物碱类和埃坡破霉素 (Epothilone) 类、雷公藤系列化合物、抗生素、激素、抗体治癌药物、环孢霉素、他克莫司及同系物 (FK506)、脱精胍菌素 (15-deoxyspergualin)、霉酚酸脂 (MMF)、雷帕霉素 (Rapamycin) 及其衍生物、FR 900520 (链霉菌种类的菌株)、FR 900523 (链霉菌种类的菌株)、NK 86-1086、达利珠单抗 (daclizumab)、戊酰胺 (depsidomycin)、康乐霉素 C (kanglemycin C)、斯博格埃林 (spergualin)、灵菌红素 25c (prodigiosin25-c)、曲尼斯特 (tranilast)、多球壳菌素 (myriocin)、FR 651814、SDZ214-104、环孢霉素 C、布雷青霉素 (bredinin)、麦考酚酸、布雷菲得菌素 A、WS9482、糖皮质类固醇、替罗非班 (tirofiban)、阿昔单抗、埃替非巴肽 (eptifibatide)、紫杉醇、放线菌素 -D、砒霜 (As_2O_3)、 17β -雌二醇、曲匹地尔、地塞米松、普罗布考及其衍生物等。

[0022] 所述的载体治疗基因包括下述一种或多种物质：细胞、病毒、DNA、RNA、病毒携带体、非病毒携带体。

[0023] 所述的生物活性物质包括下述一种或多种物质：细胞、酵母、细菌、蛋白质、缩氨酸和激素。

[0024] 所述的器械本体包括支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织，以及基材为陶瓷、有机聚合物、无机物、金属氧化物的非金属医疗器械；所述的支架为球囊扩张型支架、自膨胀型支架、血管支架、非血管支架，基材为具有良好生物相容性的医用不锈钢、镍钛记忆合金、钴基合金、纯钛、钛合金及钽、钛合金、金的支架，以及丝材编织、管材激光切割、模铸、焊接的支架。

[0025] 所述器械本体还包括一个最外部的膜层，该膜层可以是任何可被机体吸收的蛋白质、多糖、药物治疗剂等。

[0026] 所述的器械表面储存的多种药物可以是多种药物混合涂敷在器械本体表面。

[0027] 所述的器械表面储存的多种药物是先器械表面涂敷其中若干种，后涂敷其它种。

[0028] 所述的器械表面储存的多种药物是先器械表面涂敷其中若干种，后涂敷所有多种药物。

[0029] 所述的器械表面储存的多种药物是先将多种药物混合涂敷在器械表面，后涂敷其

中若干种。

[0030] 所述的器械表面储存的多种药物,是先在内表面涂敷若干种药物,在其余表面涂敷其它种药物。

[0031] 所述的器械表面储存的多种药物是先将多种药物混合涂敷在内表面,后在其余表面涂敷其中若干种药物。

[0032] 所述的器械表面储存的多种药物,可以是先在器械部分表面涂敷若干种药物,在其余表面涂敷其它种药物。

[0033] 所述的器械表面储存的多种药物,可以是先将若干种药物涂敷器械上部位的一部分,再涂敷其它或所有药物或所用药物中的部分在下部位的另一部分。

[0034] 所述的器械表面储存的多种药物,可以是先将若干种药物涂敷器械前部位的一部分,再涂敷其它或所有药物或所用药物中的部分在后部位的另一部分。

[0035] 所述的器械表面储存的多种药物是指两种药物或两种以上的药物。以两种药物为例:

[0036] 所述的器械表面储存的两种药物可以是将两种药物混合涂敷在器械本体表面。

[0037] 所述的器械表面储存的两种药物是先在器械表面涂敷其中一种,后涂敷另一种。

[0038] 所述的器械表面储存的两种药物是先将两种药物混合涂敷在器械表面,后涂敷其中一种。

[0039] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面涂敷一种药物,在其余表面涂敷另一种药物。

[0040] 所述的器械表面储存的两种药物是先将两种药物混合涂敷在内表面,后在其余表面涂敷其中一种药物。

[0041] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先将一种或两种药物涂敷器械上部位的一部分,如二分之一,再涂敷另一种或其中一种药物在下部位的另一部分,如其它二分之一的部分。

[0042] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先将一种(或两种药物)涂敷器械前部位的一部分,如二分之一,再涂敷另一种(或其中一种)药物在后部位的另一部分,如另一二分之一的部分。

[0043] 所述的器械表面储存的两种药物中的一种可为紫杉醇或普罗布考。

[0044] 所述的器械表面储存的两种药物可以是先在器械表面涂敷其中一种,后涂敷紫杉醇或普罗布考。

[0045] 所述的器械表面储存的两种药物可以是先在器械表面涂敷紫杉醇或普罗布考,后涂敷另一种其它药物。

[0046] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面涂敷一种药物,在其余表面涂敷紫杉醇或普罗布考。

[0047] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面涂敷紫杉醇或普罗布考,在其余表面涂敷另一种药物。

[0048] 所述的器械表面储存的两种药物可为普罗布考和紫杉醇。

[0049] 所述的器械表面储存的两种药物可以是先在器械表面涂敷紫杉醇,后涂敷普罗布考。

[0050] 所述的器械表面储存的两种药物可以是先在器械表面涂敷普罗布考,后涂敷紫杉醇。

[0051] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械部分表面,如内表面涂敷一种药物,在其余表面涂敷普罗布考。

[0052] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面涂敷普罗布考,在其余表面涂敷紫杉醇。

[0053] 所述的器械表面储存的两种药物中的一种可为雷帕霉素。

[0054] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面涂敷雷帕霉素,在其余表面涂敷另一种药物。

[0055] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面一种药物,在其余表面涂敷雷帕霉素。

[0056] 所述的器械表面储存的两种药物可以先涂敷雷帕霉素,再涂敷普罗布考。

[0057] 所述的器械表面储存的两种药物可以先涂敷普罗布考,再涂敷雷帕霉素。

[0058] 所述的器械表面储存的两种药物可以是同时混合涂敷雷帕霉素和普罗布考。

[0059] 所述的器械表面储存的两种药物,可以是先在器械内表面涂敷雷帕霉素,在其余表面涂敷普罗布考。

[0060] 所述的器械表面储存的两种以上药物,可以是在涂敷完两种药物之后涂敷其它药物,或依次涂敷药物,或将多种药物混合涂敷。

[0061] 所述的器械表面储存的多种药物中的一种可为紫杉醇。

[0062] 所述的器械表面储存的多种药物中的一种可为普罗布考。

[0063] 所述的器械表面储存的多种药物中的一种可为肝素。

[0064] 所述的器械表面储存的多种药物中的一种可为雷帕霉素。

[0065] 所述的器械表面储存的多种药物中的一种可为他克莫司。

[0066] 所述的器械表面储存的多种药物中的一种可为 β -雌二醇。

[0067] 所述的器械表面储存的两种以上药物,涂敷方式与涂敷两种药物的方式相同,以涂敷三种药物为例:

[0068] 所述的器械表面储存的三种药物可以将两种药物混合涂敷在器械本体表面,再涂敷第三种药物。

[0069] 所述的器械表面储存的三种药物是先在器械表面依次涂敷三种药物。

[0070] 所述的器械表面储存的三种药物,可以是在器械表面的不同部分(如上下部分,内外部分,相邻条状区域等)各涂敷一种药物。

[0071] 所述的器械表面储存的三种药物,可以是先在器械表面的不同部分(如上下部分,内外部分,相邻条纹等)各涂敷一种药物,然后再涂敷另一种药物(或两种药物的混合物)。

[0072] 所述的器械表面储存的三种药物中的一种可为紫杉醇。

[0073] 所述的器械表面储存的三种药物中的一种可为普罗布考。

[0074] 所述的器械表面储存的三种药物中的一种可为肝素。

[0075] 所述的器械表面储存的三种药物中的一种可为雷帕霉素。

[0076] 所述的器械表面储存的三种药物中的一种可为他克莫司。

[0077] 所述的器械表面储存的三种药物中的一种为 β -雌二醇。

[0078] 对于涂敷三种药物具体来讲,可以先把紫杉醇和普罗布考混合涂敷在器械表面及微孔中,最后再涂敷一层肝素。紫杉醇和普罗布考可以起到抑制再狭窄的作用,而肝素可以起到抵抗血栓形成的作用。

[0079] 对于涂敷四种或五种以上的药物,具体来讲,可以先把紫杉醇和普罗布考混合涂敷在器械表面及微孔中,再在表面浸沾抗体或多肽等活性物质,最后再涂敷一层肝素。紫杉醇和普罗布考可以起到抑制再狭窄的作用,抗体、多肽等物质可以促进内皮细胞,肝素可以抗血栓形成。

[0080] 所述的器械表面储存的多种药物的剂量均为治疗剂量或小于治疗剂量。这对本领域技术人员是公知常识,如普罗布考的治疗剂量为 $2\mu\text{g} \sim 1000\mu\text{g}$ (单只支架的剂量);雷帕霉素的治疗剂量为 $0.2\mu\text{g} \sim 1200\mu\text{g}$ (单只支架的剂量);肝素的治疗剂量通常为 $0.2\mu\text{g} \sim 1200\mu\text{g}$ (单只支架的剂量);紫杉醇的治疗剂量为 $2\mu\text{g} \sim 1000\mu\text{g}$ (单只支架的剂量);他克莫司的治疗剂量通常为 $0.2\mu\text{g} \sim 1200\mu\text{g}$ (单只支架的剂量); β -雌二醇等激素的治疗剂量为 $0.2\mu\text{g} \sim 1200\mu\text{g}$ (单只支架的剂量)。

[0081] 所述涂敷可为喷涂,浸涂,浸粘、静电涂敷、溶胶凝胶涂敷、超临界液态涂敷等中的一种或多种。

[0082] 本发明还提供上述储存和释放多种药物的纳米级微孔结构药物洗脱器械的制备方法,主要包括在医疗植入器械本体上制备纳米级孔洞多种药物释放结构,即:

[0083] ①用酸溶液腐蚀,阳极氧化,微弧氧化,微弧氮化等方法中的一种或多种的组合,在器械本体表面制备纳米级孔洞,具体方法见专利 200610168125.0;

[0084] ②以包括喷涂,浸涂的涂敷方法在所述纳米级孔洞中及器械本体表面涂敷多种药物。

[0085] 其中所述纳米级孔洞为单尺寸或双尺寸或多尺寸的纳米级孔洞,即一种均匀尺寸分布的或包括孔径或孔深的统计平均值的两种及其以上,不均匀尺寸分布的 n 个纳米级孔洞(对孔洞的具体描述见专利 200610168125.0)。所述的纳米级孔洞的孔径 d 和孔深 h 的平均尺寸值为 $1\text{nm} \sim 500\mu\text{m}$ 。

[0086] 所述多种药物是指两种或两种以上的药物,所述药物选自药物治疗剂、载体治疗基因、生物活性物质中的一种或多种。

[0087] 所述的器械本体包括支架、导管、导丝、心脏起搏器、心脏瓣膜、外科植入材料、植入硬组织,以及基材为陶瓷、有机聚合物、无机物、金属氧化物的非金属医疗器械;所述的支架为非聚合物支架,包括球囊扩张型支架、自膨胀型支架、血管支架、非血管支架,基材为具有良好生物相容性的医用不锈钢、镍钛记忆合金、钴基合金、纯钛、钛合金及钽、钛合金、金的支架,以及丝材编织、管材激光切割、模铸、焊接的支架。

[0088] 所述器械本体还包括一个最外部的膜层,该膜层可以是任何可被机体吸收的蛋白质、多糖、药物治疗剂等。

[0089] 所述涂敷可以是先在器械表面涂敷其中若干种,后涂敷其它种。

[0090] 所述涂敷可以是先在器械表面涂敷其中若干种,后涂敷所有多种药物。

[0091] 所述涂敷可以是先将多种药物混合涂敷在器械表面,后涂敷其中若干种。

[0092] 所述涂敷可以是先在器械内表面涂敷若干种药物,在其余表面涂敷其它种药物。

[0093] 所述涂敷可以是先将多种药物混合涂敷在器械内表面,后在其余表面涂敷其中若干种药物。

[0094] 所述涂敷可以是先在器械部分表面涂敷若干种药物,在其余表面涂敷其它种药物。

[0095] 所述涂敷可以是先将若干种药物涂敷器械上部位的一部分,再涂敷其它或所有药物或所用药物中的部分在下部位的另一部分。

[0096] 所述涂敷可以是先将若干中药物涂敷器械前部位的一部分,再涂敷其它或所有药物或所用药物中的部分在后部位的另一部分来获得。

[0097] 所述涂敷方法可为喷涂,浸涂,浸粘、静电涂敷、溶胶凝胶涂敷、超临界液态涂敷等中的一种或多种。

[0098] 本发明的积极效果在于:

[0099] 1. 器械本体不含聚合物,因此降低了现有聚合物携带药物植入后可能引发的远期血栓形成的风险。

[0100] 2. 纳米级孔洞相对于微米级甚至肉眼可见的孔洞和储药槽等,对器械本体的机械性能没有影响,通过动物试验证明无聚合物的双药物支架其安全性和有效性均优于现有聚合物药物洗脱支架。

[0101] 3. 不降低器械本体的机械性能及支撑力等物理性能,可有效地控制药物释放速率,明显降低手术后的再狭窄率。

[0102] 4. 可广泛应用于具有药物洗脱功能的医疗器械,特别是用于血管支架时,在治疗血管病变及防止血管再狭窄方面取得良好的效果。

附图说明

[0103] 图1为本发明工艺流程框图1;

[0104] 图2为本发明工艺流程框图2;

[0105] 图3为本发明的一种具体实施方法:两种药物混合涂敷在器械本体表面;

[0106] 图4为本发明的一种具体实施方法:两种药物先涂敷一种再涂敷另一种在器械本体表面;

[0107] 图5为本发明的一种具体实施方法:两种药物混合涂敷于器械本体表面,再在表面涂敷一层控释层;

[0108] 图6为本发明的一种具体实施方法:支架纵向截面1/2的部分涂敷一种药物,另一部分涂敷另一种药物;

[0109] 图7为本发明的一种具体实施方法:支架横向截面1/2的部分涂敷一种药物,另一部分涂敷另一种药物,再在表面涂敷一层控释层;

[0110] 图8为本发明的一种具体实施方法:支架横向截面1/2的部分涂敷一种药物,另一部分涂敷另一种药物,。

具体实施方式

[0111] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0112] 实施例1

[0113] 参阅工艺流程图 1,以 H-S 不锈钢支架为本体,制备纳米级孔洞双药物释放结构,包括:

[0114] ①器械本体表面孔洞制备:具体方法见专利 200610168125.0,制备出尺寸在 100nm ~ 1000nm 之间的孔洞;

[0115] 参阅图 4 所示,所述纳米级孔洞双药物释放结构,主要包括器械本体 10、先后涂敷活性药物 20 和 30、孔洞 40;所述的孔洞 40 为大量的纳米级孔洞,纳米级孔洞 40 可通过化学或物理方法,如腐蚀、阳极氧化、微弧氧化、微弧氮化等方法或这些方法结合在器械本体 10 原材料中直接制备形成(具体方法见专利 200610168125.0),与器械本体 10 之间无任何中间隔层,纳米级孔洞 40 可以是载药槽或孔结构(具体孔洞形式见专利 200610168125.0);先将 40 的一部分涂敷活性药物 20,然后再涂敷活性药物 30,活性药物 30 一部分承载在各个尺寸纳米级孔洞 40 中,另一部分粘附于器械本体 10 表面。

[0116] ②分别配制 2 种药物:紫杉醇和普罗布考的溶液:将 10mg 紫杉醇和 10mg 普罗布考分别溶解在 100ml 的乙醇中,摇匀待药物充分溶解后放置在冰箱中备用;

[0117] ③先涂敷一种药物于器械表面:先涂敷普罗布考于器械表面,可以采用喷涂的方法;

[0118] ④再涂敷一种药物于器械表面:待第一层药物涂层干燥后,再采用喷涂的方法,涂敷一层紫杉醇于器械表面。

[0119] 实施例 2

[0120] 参阅工艺流程图 2,以 AZ31B 镁合金支架为本体,制备纳米级孔洞多药物释放结构,包括:

[0121] ①器械本体表面孔洞制备:具体方法参见专利 200610168125.0 制备出尺寸在 10nm ~ 500nm 之间的孔洞;

[0122] 参阅图 5 所示,所述纳米级孔洞多药物释放结构,主要包括器械本体 10、活性药物 20 和 30、孔洞 40;所述的孔洞 40 为大量的纳米级孔洞,纳米级孔洞 40 可通过化学或物理方法,如腐蚀、阳极氧化、微弧氧化、微弧氮化等方法或这些方法结合在器械本体 10 原材料中直接制备形成(具体方法见专利 200610168125.0),与器械本体 10 之间无任何中间隔层,纳米级孔洞 40 可以是载药槽或孔结构;活性药物 20 和 30 混合物承载在各个尺寸纳米级孔洞 40(具体孔洞形式见专利 200610168125.0)中及粘附于器械本体 10 表面,最后在双药物涂层的最外部涂敷一层控释层 50。

[0123] ②配制 2 种药物:雷帕霉素和普罗布考的混合液:

[0124] 将 10mg 雷帕霉素和 5mg 普罗布考分别溶解在 100ml 的丙酮中,摇匀待药物充分溶解后放置在冰箱中备用。

[0125] ③同时涂敷两种药物于器械表面:

[0126] 采用浸沾的方法同时涂敷雷帕霉素和普罗布考于器械表面。

[0127] ④再涂敷一层肝素控释层:

[0128] 配制肝素溶液,将 1mg 肝素原料药溶解在 20ml 生理盐水中,摇匀充分溶解后备用。

[0129] ⑤将涂敷好 2 种药物的支架浸沾在肝素溶液中 1min 钟取出,挥干。

[0130] 待混合药物涂层干燥后,再涂敷一层多糖(请说明多糖来源用 1mg 多糖溶解在 10ml 生理盐水中配置成溶液)于器械表面,可采用喷涂的方法,这样可以起到控释混合药

物释放的作用,防止在输送过程中药物的损失。

[0131] 实施例 3

[0132] 参阅工艺流程图 2,以 AZ31B 镁合金支架为本体,按照实施例 2 的制备过程制备纳米级孔洞双药物释放结构,包括:

[0133] 配制紫杉醇和普罗布考 2 种药物的混合液:

[0134] 将 10mg 紫杉醇和 5mg 普罗布考分别溶解在 100ml 的丙酮中,摇匀待药物充分溶解后放置在冰箱中备用。

[0135] ③先涂敷两种药物于器械表面,但干燥后再涂敷一层紫杉醇:

[0136] 采用浸沾的方法涂敷于器械表面。

[0137] ④再涂敷一层多糖控释层:

[0138] 待混合药物涂层干燥后,再采用喷涂的方法涂敷一层多糖(用 1mg 多糖溶解在 10ml 生理盐水中配置成溶液)于器械表面,这样可以起到控释混合药物释放的作用,防止在输送过程中药物的损失。

[0139] 实施例 4

[0140] 以纯钛支架为本体,制备纳米级孔洞双药物释放结构,将两种药物的混合液同时涂敷在具有纳米级微孔的纯钛支架的微孔和表面上,具体包括以下步骤:

[0141] ①器械本体表面孔洞制备:具体方法参见专利 200610168125.0 制备出尺寸在 100nm ~ 1000nm 之间的孔洞;

[0142] 参阅图 3 所示,一种药物洗脱器械用纳米级孔洞双药物释放结构,主要包括器械本体 10、活性药物 20 和 30、孔洞 40;所述的孔洞 40 为大量的纳米级孔洞,纳米级孔洞 40 可通过化学或物理方法,如腐蚀、阳极氧化、微弧氧化、微弧氮化等方法或这些方法结合在器械本体 10 原材料中直接制备形成(具体方法见专利 200610168125.0),纳米级孔洞 40 与器械本体 10 之间无任何中间隔层;活性药物 20 和 30 混合物承载在各个尺寸纳米级孔洞 40(具体孔洞形式见专利 200610168125.0)中及粘附于器械本体 10 表面。

[0143] ②分别配制 2 种药物:紫杉醇和普罗布考的混合溶液:

[0144] 将 10mg 紫杉醇和 10mg 普罗布考溶解在 100ml 的乙醇中,摇匀待药物充分溶解后放置在冰箱中备用。

[0145] ③同时涂敷两种药物于器械表面:

[0146] 采用喷涂的方法,同时涂敷紫杉醇和普罗布考的混合溶液于器械表面,挥干。

[0147] 实施例 5

[0148] 以镍钛合金支架为本体,制备纳米级孔洞双药物释放结构,图 6 为该结构支架的纵向截面图,支架表面制备完孔洞后(具体方法参加专利 200610168125.0),分别制备 2 种药物的溶液:将 10mg 紫杉醇溶解在 100ml 的四氢呋喃中;10mg 普罗布考溶解在 100ml 四氢呋喃中。在支架的纵向方向上 1/2 的部分,以浸沾法先涂敷普罗布考,挥干后,采用喷涂法在另外 1/2 的部分涂敷紫杉醇,制备出无聚合物微孔承载双药物的药物涂层镍钛合金支架。

[0149] 实施例 6

[0150] 以钛合金支架为本体,制备纳米级孔洞多药物释放结构,图 7 为该结构支架的纵向截面图,支架表面制备完孔洞后(具体方法参加专利 200610168125.0),分别制备 3 种药

物的溶液：将 10mg 雷帕霉素溶解在 100ml 的四氢呋喃中；10mg 普罗布考溶解在 100ml 四氢呋喃中；1mg 肝素原料药溶解在 20ml 生理盐水中，摇匀充分溶解后备用。采用浸沾在支架的横向方向上 1/2 的部分先涂敷普罗布考，待干燥后，采用喷涂在另外 1/2 的部分涂敷雷帕霉素，都干燥后在表面喷涂肝素溶液，真空干燥，这样就制备出一种无聚合物微孔承载双药物的药物涂层支架。

[0151] 实施例 7

[0152] 以钴基合金支架为本体，制备纳米级孔洞三种药物释放结构，将三种药物的混合液同时涂敷在具有纳米级微孔的钴基合金支架的微孔和表面上，具体包括以下步骤：

[0153] ①器械本体表面孔洞制备：具体方法参见专利 200610168125.0 制备出尺寸在 100nm ~ 1000nm 之间的孔洞；

[0154] 一种药物洗脱器械用纳米级孔洞双药物释放结构，主要包括器械本体 10、活性药物 20 和 30、孔洞 40；所述的孔洞 40 为大量的纳米级孔洞，纳米级孔洞 40 可通过化学或物理方法，如腐蚀、阳极氧化、微弧氧化、微弧氮化等方法或这些方法结合在器械本体 10 原材料中直接制备形成（具体方法见专利 200610168125.0），纳米级孔洞 40 与器械本体 10 之间无任何中间隔层。

[0155] ②分别配制 2 种药物：紫杉醇和普罗布考的混合溶液：

[0156] 将 10mg 紫杉醇和 10mg 普罗布考溶解在 100ml 的乙醇中，摇匀待药物充分溶解后放置在冰箱中备用。

[0157] ③同时涂敷两种药物于器械表面：

[0158] 采用喷涂的方法，同时涂敷紫杉醇和普罗布考于器械表面，挥干。

[0159] ④配制肝素溶液，将 1mg 肝素原料药溶解在 20ml 生理盐水中，摇匀充分溶解后备用。

[0160] ⑤将涂敷好 2 种药物的支架浸沾在肝素溶液中 1min 钟取出，挥干。

[0161] 实施例 8

[0162] 以不锈钢支架为本体，制备纳米级孔洞四种药物释放结构，图 8 为该结构支架的纵向截面图，支架表面制备完孔洞后（具体方法参加专利 200610168125.0），分别制备 2 种混合药物的溶液，例如：将 10mg 紫杉醇、10mg 普罗布考溶解在 100ml 的四氢呋喃中制备混合溶液①；将 10mg 他克莫司和 10mg 17 β -雌二醇溶解在 100ml 四氢呋喃中制备混合溶液②。采用浸沾法在支架的横向方向上 1/2 的部分先涂敷溶液①，采用喷涂法在另外 1/2 的部分涂敷溶液②，制备出一种无聚合物微孔承载四种药物的药物涂层支架。

[0163] 实施例 9 动物植入实验

[0164] 考虑到支架的预期用途，确保在最大程度上与人体条件的相容性，选择与人体心脏最为接近的动物模型——实验用健康微型猪（北京农业大学良种厂提供）进行支架体内的性能评价，所有支架将以 1.1 ~ 1.25 : 1 的支架 / 动脉比率置入健康小型猪冠状动脉的前降支及回旋支，植入 28 天后全部造影和部分进行 IVUS 血管内超声观察支架内膜增生及再狭窄情况，下表是 QCA 分析的植入 28 天后三种支架之间对比统计结果：

[0165] 表 1 多种药物纳米级微孔结构血管支架的效果

[0166]

支架种类	不锈钢裸支架 (12 枚)	紫杉醇聚合物单 药物支架 (12 枚)	纳米微孔多药物支 架 (12 枚)
平均管腔丢失 (mm)	1.35	0.5	0.3
平均狭窄程度 (%)	45	30	18
狭窄率 (%)	45.46	16.67	3.50

[0167] 其中：单药物支架紫杉醇浓度为 $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ；纳米微孔多药物支架，包括紫杉醇和普罗布考，总药物含量为 $2.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，其中含紫杉醇 $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，含普罗布考 $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

[0168] 所有实验猪 28 天造影及 IVUS 结果显示，非聚合物的纳米级孔洞双药物洗脱支架和聚合物的药物洗脱支架在支架再狭窄率、管腔丢失方面，均优于前者，裸支架的再狭窄率及管腔丢失均高于药物支架，纳米级孔洞双药物支架的再狭窄率及管腔丢失都要低于聚合物药物支架，说明其安全性和降低再狭窄率的有效性好于带有载体的聚合物药物支架；

[0169] 降低了采用聚合物载体携带药物的器械在植入人体组织后引起血栓形成的风险，提高原有单药物微孔控释器械的治疗的有效性，可以更明显降低手术后的再狭窄率及晚期管腔丢失。

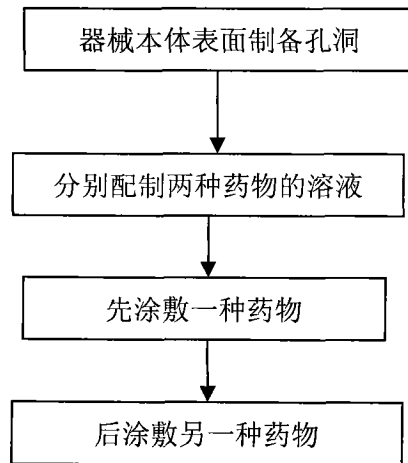


图 1

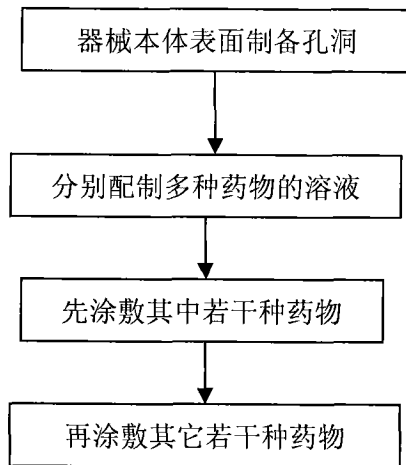


图 2

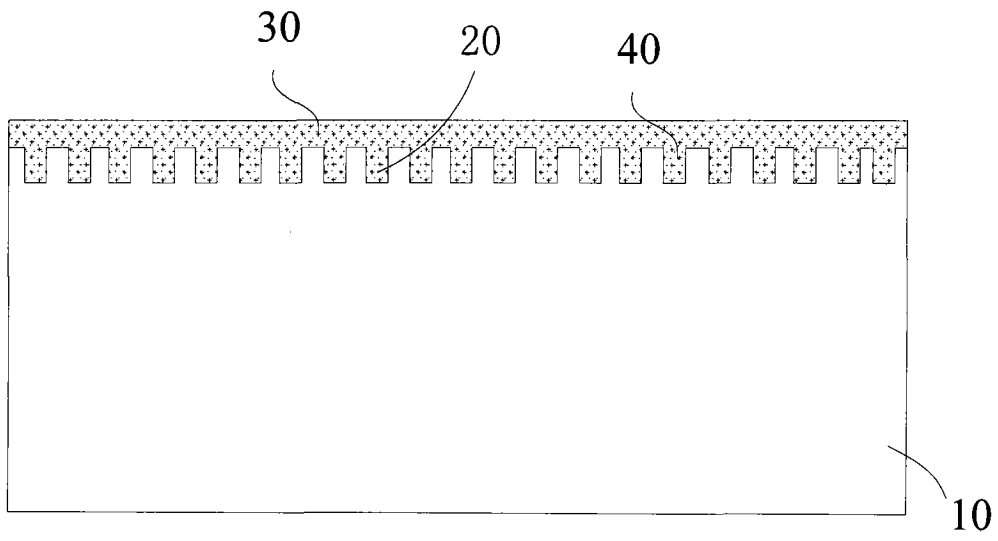


图 3

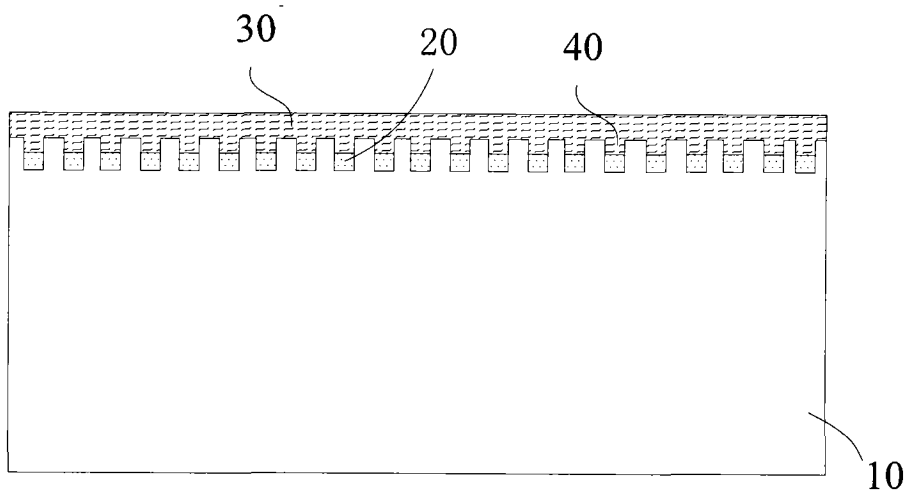


图 4

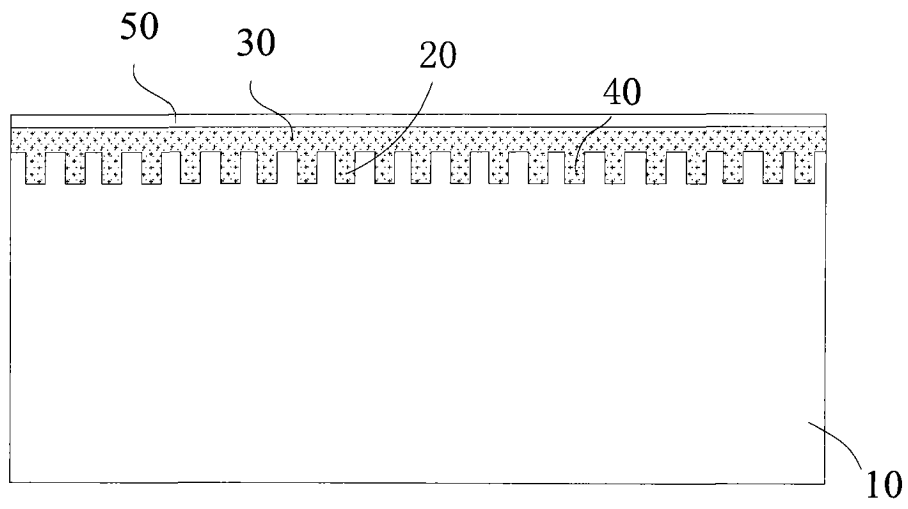


图 5

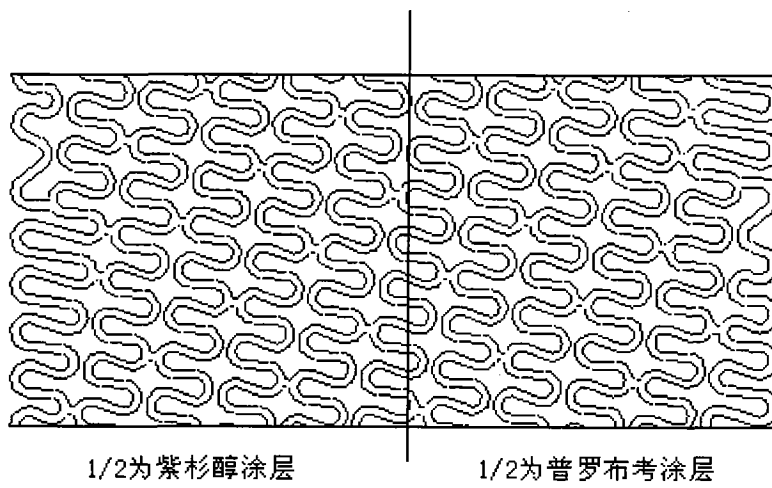


图 6

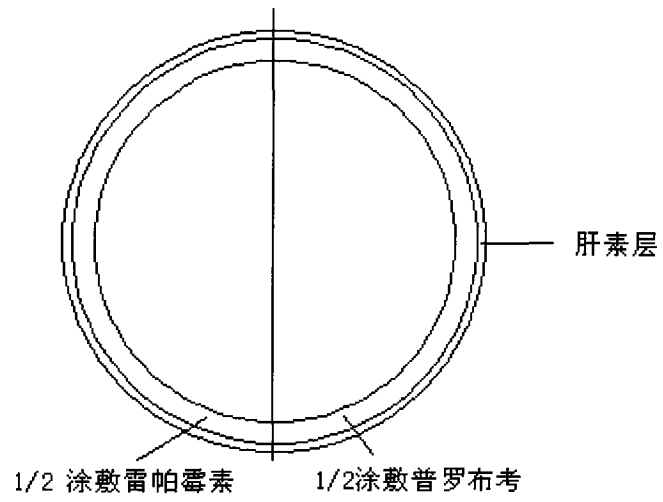


图 7

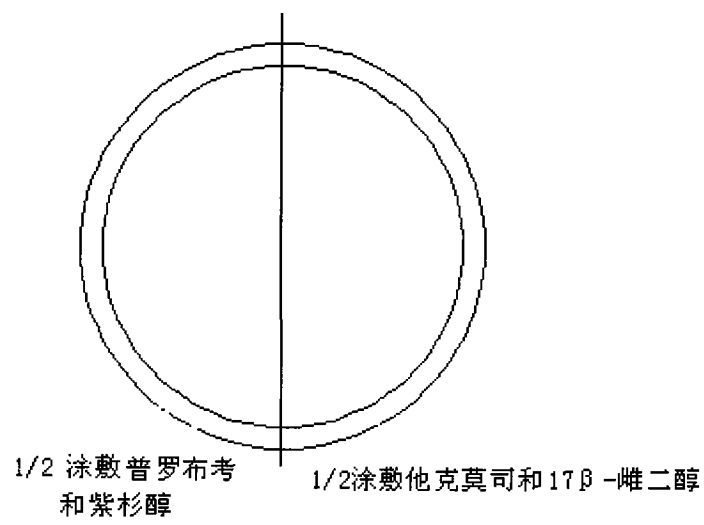


图 8