



(12) 发明专利申请

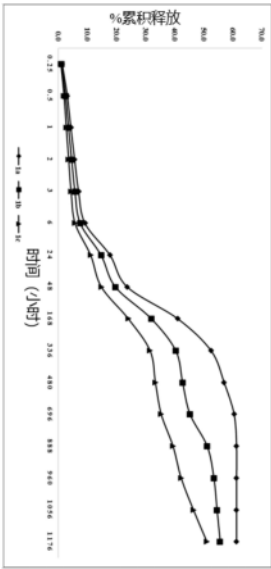
(10) 申请公布号 CN 118647417 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 13

(21) 申请号 202280090425.9
(22) 申请日 2022.12.28
(30) 优先权数据
202121029892 2022.01.02 IN
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.29
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IN2022/051132 2022.12.28
(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/126965 EN 2023.07.06
(71) 申请人 纳米疗法私人有限公司
地址 印度苏拉特
(72) 发明人 拉杰什·瓦伊什纳瓦
阿奇尤特·希列 罗希特·班德里
阿丽莎·瓦哈博
(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250
专利代理师 邱俊霞
(51) Int.Cl.
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61F 2/91 (2006.01)
权利要求书2页 说明书18页 附图19页

(54) 发明名称
药物从医疗设备的定向和时间释放

(57) 摘要
本公开涉及用于药物从医疗设备的定向和时间释放的多层聚合物系统。将药物合并多层聚合物系统内的所选层中使得药物能够沿期望方向并在期望时间范围内释放。当递送多于一种药物时,每种药物的方向、持续时间和释放速率能够彼此独立控制。这些多层聚合物系统可以照此使用或者安装在各种药物洗脱冠状动脉以及外周支架系统上,诸如颈动脉、肝动脉、髂动脉、股动脉、腘动脉和肾动脉支架。还描述了制造方法。



1. 一种多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括疏水聚合物层中的至少一种疏水性药物和不含任何药物的疏水聚合物层,其中所述疏水性药物优选地在远腔侧区域中释放。

2. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,其中所述生物医学设备选自支架、移植物、气囊、导管、过滤器或网状结构。

3. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 涂覆在所述生物医学设备上的疏水聚合物层和b) 包含疏水聚合物和疏水性药物的层,其中所述疏水性药物优选地在所述远腔侧区域中释放。

4. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 涂覆在所述生物医学设备上的疏水聚合物层和b) 包含疏水聚合物和疏水性药物的层,其中少于20%的所述疏水性药物在所述远腔侧区域中释放。

5. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 涂覆在所述生物医学设备上的疏水聚合物层和b) 后续涂覆在a) 上的疏水聚合物层,其中少于10%的亲水性药物在24小时内所述远腔侧区域中释放。

6. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 包含亲水性药物和涂覆在所述生物医学设备上的亲水聚合物的层、后续的b) 涂覆在a) 上的疏水聚合物层和后续的c) 包含疏水聚合物和涂覆在b) 上的疏水性药物的层,其中少于1%的疏水性药物在管腔区域中释放长达24小时。

7. 根据权利要求6所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,其中32%至74%的疏水性药物在21天内在所述远腔侧区域中释放。

8. 根据权利要求6所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,其中21%至28%的疏水性药物在21天内在所述管腔区域中释放。

9. 根据权利要求6所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,其中68%至98%的亲水性药物在9天内在所述管腔区域中释放。

10. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 包含亲水性药物和涂覆在所述设备上的疏水聚合物的层、b) 涂覆在a) 上的疏水聚合物层和c) 包含疏水聚合物和涂覆在b) 上的疏水性药物的层,其中40%至46%的亲水性药物在30天内在管腔区域中释放。

11. 根据权利要求10所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,其中40%至65%的疏水性药物在30天内在所述远腔侧区域中释放。

12. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 包含亲水性药物和涂覆在所述生物医学设备上的亲水聚合物的层、b) 包含亲水性药物和涂覆在a) 上的疏水聚合物的层和c) 包含疏水聚合物和涂覆在b) 上的疏水性药物的层,其中没有亲水性药物在所述远腔侧区域中释放。

13. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,包括a) 包含亲水性药物和涂覆在所述设备上的亲水聚合物的层、b) 包含亲水性药物和涂覆在b) 上的疏水聚合物的层、c) 涂覆在b) 上的疏水聚合物层和d) 包含疏水性药物和涂覆在c) 上的疏水聚合物的层,其中在长达至少24小时内所述疏水性药物不在管腔区域中释放。

14. 根据权利要求13所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备,其中75%的疏水性药物在30天内在远腔侧区域中释放。

15. 根据权利要求12所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中64%的亲水性药物在30天内所述腔区域中释放。

16. 根据权利要求12所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述亲水聚合物层中的所述亲水性药物与所述疏水聚合物层中的所述亲水性药物是不同的。

17. 根据权利要求1所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述疏水聚合物选自聚ε己内酯(PCL)、聚交酯共ε己内酯(PLCL)、聚乳酸(PLA)、聚交酯共乙交酯(PLGA)和它们的共混物。

18. 根据权利要求6所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述亲水聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。

19. 一种多聚合物层涂覆的生物医学设备, 包括a) 包含疏水聚合物和涂覆在所述生物医学设备上的亲水性药物的层和b) 包含疏水聚合物共混物和涂覆在a) 上的疏水性药物的层, 其中施用于哺乳动物的所述生物医学设备抑制血栓形成长达至少十天。

20. 一种多聚合物层涂覆的生物医学设备, 包括a) 包含疏水聚合物和涂覆在所述生物医学设备上的亲水性药物的层和b) 包含疏水聚合物共混物和涂覆在a) 上的疏水性药物的层, 其中施用于哺乳动物的所述生物医学设备抑制新生内膜生长长达至少十天。

21. 一种多聚合物层涂覆的生物医学设备, 包括a) 包含疏水聚合物和涂覆在所述生物医学设备上的亲水性药物的层和b) 包含疏水聚合物共混物和涂覆在a) 上的疏水性药物的层, 其中施用于哺乳动物的所述生物医学设备在10天和28天之间表现出内皮化。

22. 根据权利要求1和权利要求19所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述疏水性药物选自抗增殖药、抗炎药、抗生素、生物活性分子、血管舒张药和血管松弛药。

23. 根据权利要求22所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述抗增殖药选自西罗莫司(雷帕霉素)、依维莫司、他克莫司、吡美莫司、紫杉醇和多西他赛及其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求22所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述抗炎药选自阿司匹林、塞来昔布、罗非昔布、吡罗昔康、布洛芬、酮洛芬、吲哚美辛、双氯芬酸、地塞米松、倍他米松、泼尼松龙、泼尼松、曲安奈德、甲基泼尼松龙及其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求1和权利要求19所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述亲水性药物选自抗血栓药物、抗血小板药物、凝血酶抑制剂、糖蛋白IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) 抑制剂、二磷酸腺苷(ADP) 抑制剂。

26. 根据权利要求25所述的多聚合物层涂覆的生物医学设备, 其中所述抗血栓药物选自阿司匹林、氯吡格雷、盐酸替罗非班和阿加曲班及其药学上可接受的盐。

药物从医疗设备的定向和时间释放

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本公开的优先权源自2022年1月2日提交的标题为“药物从医疗设备的定向和时间释放”的临时申请,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及药物从带有多个聚合物层的生物医学设备的定向和时间释放。具体地,本公开涉及在期望的时间段内将药物的释放调整到支架附近的优选区域。更具体地,本公开涉及最小化/抑制药物释放到支架附近的区域,在这些区域,药物的存在是不需要的和/或在特定时间段内可能是不期望的,以实现支架的最佳性能。

背景技术

[0004] 球囊血管成形术也称为经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA),于20世纪60年代初引入,以尽可能取代更具侵入性的绕道手术,作为闭塞动脉的治疗。然而,接受手术的患者经常经历血管再闭合。血管闭合可能是短期的(急性再闭塞)和/或长期的(再狭窄)。再狭窄可能是机械反射的结果,即动脉壁的弹性反弹和/或血管壁的损伤和/或对血管成形术引起的动脉壁损伤的自然愈合反应。这两个过程的最终结果是内膜增生,这可能导致血管闭塞。由于血栓形成或异常组织生长,再狭窄可能在三到六个月内发生。球囊血管成形术后的再狭窄是需要解决的主要问题之一。

[0005] 20世纪80年代引入的裸金属支架(BMS)在一定程度上解决了再狭窄问题。BMS旨在为扩张的血管提供长期支持,以防止其随着时间的推移而再狭窄。这通常会导致血栓形成。支架上形成的血栓可能会从支架上脱落,从而可能导致血管系统其他部位的闭塞。为了克服这一点,患者接受了积极的抗血栓形成和抗血小板方案,涉及服用阿司匹林和氯吡格雷长达2个月。然而,抗血栓形成方案会损害患者治愈支架植入手术或可能需要的其他附带手术所伴随的损伤的能力。这就需要用于消除与冠状动脉支架置入相关联的积极抗血栓形成治疗的方法。

[0006] 引入药物洗脱支架(DES),其通过控制活性内皮细胞(EC)的增殖、加速它们的迁移和覆盖支架表面来缓解这种情况。当EC形成连续、紧密堆积的薄膜时,它们会释放一氧化二氮(NO)并阻碍SMC的增殖。药物洗脱支架的另一个目的是抑制平滑肌细胞(SMC)的增殖,这是通过从支架表面局部释放抗增殖剂如紫杉醇或免疫抑制剂如西罗莫司来实现的。

[0007] 然而,在双联抗血小板治疗(DAPT)中断后,药物洗脱支架的使用通常会导致血栓形成引起的动脉再凝血,DAPT必须延长三到十二个月或更长时间。接受DAPT治疗的患者需要持续监测。当DAPT因其他医疗状况而不得不停用时,这也造成了问题。

[0008] 除其他原因外,晚期血栓形成归因于EC对支架的不完全覆盖,使金属表面或聚合物涂层与血液过长时间接触,在此期间可能发生血小板粘附并导致血栓的形成。这也可能是由于药物层中药物的不完全释放,这会抑制EC在迁移和覆盖支架和涂层表面时的增殖。支架支柱的厚度也可能阻碍EC的增殖。EC的增殖率与它们必须克服的障碍高度呈负相关。

增加涂层的厚度导致涂覆支架的整体厚度增加,并可能导致涂层从支架表面开裂、剥落或移位的问题。下文概述了先前为解决这些问题所做的努力。

[0009] 美国专利5,873,313描述了使用加压喷枪用肝素微粒喷涂医疗设备。

[0010] 美国专利5,716,981公开了一种涂覆有聚合物载体和紫杉醇的支架。美国专利6,479,654、6,475,779和6,363,938描述了使用支架递送血管生成剂。美国专利6,071,514和5,383,928公开了抗血栓(抗血小板)剂的递送。美国专利6,071,514和5,383,928。美国专利6,273,908公开了抗凝剂的递送。

[0011] 美国专利6,663,662描述了一种多层医疗设备涂层,该涂层结合了聚合物扩散阻挡层,用于降低其中结合的药物的洗脱速率。

[0012] 美国专利公布US2002/0082680描述了一种具有包括堆叠在支柱开口内的药物的多个层的可扩展医疗设备。每一层都含有不同大小的药物颗粒,以调节药物从设备中的释放速率。

[0013] 美国专利6,770,729公开了一种医疗设备涂层,其包括聚合物和生物活性材料,以使其能够从涂层中受控释放。

[0014] 美国专利公布2005/0095267描述了具有纳米颗粒药物涂层以提高药物溶解度的可植入医疗设备。

[0015] 美国专利公布20050010170描述了将包括药物和聚合物的第一均质溶液涂抹到可植入医疗设备上,然后在其上涂抹包括药物和聚合物的第二均质溶液。两种聚合物溶液中的药物浓度不同。

[0016] 美国专利公布2004/0073294描述了用于将药物从药物溶液装载到支架的孔中的系统和方法。填充的支架在烤箱中干燥,然后以类似的方式施加下一次沉积,以实现所需的药物释放曲线。

[0017] 美国专利公布2006/0222755公开了将药物装载到支架中的孔中,其中药物为薄膜形式,通过冲压装载。通过结合药物、药物/聚合物和聚合物的层,可以形成多层药物片。多层片可以由不同成分的层或层中不同浓度的相同药物形成,或者通过在每层中结合不同的药物以在不同时间释放不同的药物来形成。

[0018] 美国专利7,169,179公开了一种带有开口的支架,以用于将多种药物定向递送到血管。公开了以不同数量、不同方向和不同速率递送不同药物,诸如抗雌激素、抗血栓、抗血小板、抗增殖、抗肿瘤、免疫抑制、血管生成、抗炎或抗血管生成药物,以用于将药剂和/或血管舒张药递送到血管。

[0019] 美国专利公布2011/0045055公开了可植入或可插入的医疗设备,其可以在设备植入后将一种或多种药物的释放延迟预定时间。这是通过结合临时阻挡层来实现的,该临时阻挡层最初几乎不允许药物释放,然后由于阻挡层的破裂,药物按照预定的速率释放。

[0020] 美国专利7927650描述了与使用涂层从支架递送药物相关联的问题。表面涂层对药物释放动力学几乎无法提供实际控制。涂层非常薄,通常为5-8 μ 。相比之下,支架的表面积非常大,因此药物释放到周围组织的扩散路径非常短。增加涂层的厚度可以更好地控制释放动力学,实现更高的药物负载,但存在涂层从支架表面开裂、剥落和移位的风险。该专利公开了将粉末形式的药物装载入支架设备的孔中,然后用溶剂对其进行处理以确保药物在孔中的粘附。

[0021] 美国专利8,734,829公开了一种医疗设备,其包含基底、基底上含有药物的区域、设置在含药物区域上方的纳米多孔聚合物层和设置在纳米多孔聚合物层上方的微孔非聚合物层。

[0022] 美国专利公布2014/0288122公开了一种方法,该方法通过向患者推注约25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的替罗非班,并在推注后以约0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉输注替罗非班约12小时至约72小时的时间来抑制患者血小板聚集。

[0023] 美国专利8932345公开了从医疗设备涂层的不同区域以不同速率释放药物的医疗设备涂层。包含两种或多种不同粒径的药物的颗粒被结合到可植入设备表面上的单层内。药物浓度在涂层的第一区域中比在涂层的第二区域中更高。这种涂层是通过在涂覆过程中改变喷涂溶液的液滴尺寸的过程形成的。

[0024] 美国专利公布2021/0361449描述了药物洗脱支架、用于制作、使用和改变药物洗脱支架的长期稳定性的方法,所述药物洗脱支架可以包括支架框架;含药物层;包埋在所述含药物层中的药物;以及设置在支架框架上方并支撑含药物层的生物相容基层。含药物层的厚度可以变化。含药物层可在支架植入后45至60天内溶解。

[0025] 从临床角度来看,管腔区域的血栓形成可能是由支架植入后数小时内发生的急性支架血栓形成和支架植入后三十天或更长时间内发生的亚急性和晚期支架血栓形成引起的。虽然可以施用双联抗血小板治疗来克服血栓形成,但已知会导致出血增加。据报道,DAPT在解决颅内生物医学设备的问题方面效果较差。一些患者群体对DAPT有抵抗力。

[0026] 替罗非班是一种血小板GP IIb/IIIa抑制剂,也是一种强效的抗血小板聚集药物。全身给药后,血小板聚集可被抑制高达96%,这可以降低重大不良心脏事件(MACE/MACCE)的发生率,但会增加出血风险。冠状动脉内注射替罗非班预防了急性心肌梗死(AMI)患者支架植入期间的血小板聚集和微循环功能障碍,以及延迟经皮冠状动脉介入(PCI)。通过管腔区域的生物医学设备局部持续释放盐酸替罗非班,可以预防急性、亚急性和晚期血栓形成以及出血风险。

[0027] 在缺乏抗血栓和抗动脉粥样硬化特性(药剂)的情况下,功能失调的血管内皮会导致支架内再狭窄。这种内皮功能障碍会引发血管平滑肌细胞(VMSC)增殖。因此,VMSC过度生长,随着时间的推移导致血管堵塞。虽然药物洗脱支架比裸金属支架降低了再狭窄率,但人们担心DES可能与晚期和极晚期支架血栓形成的更高风险相关联,特别是在没有DAPT或DAPT中断的情况下。

[0028] 西罗莫司是一种抑制VMSC增殖的免疫抑制剂。西罗莫司在远腔侧区域长时间持续释放将有助于限制VMSC过度生长到血管中。这可以通过限制西罗莫司在管腔区域的损失来实现。因此,需要从生物医学设备中定向和时间释放替罗非班和西罗莫司两者。这种递送系统将在其他涂覆生物医学设备中得到进一步应用,以用于在管腔区域中释放抗血栓、血管舒张药、血管松弛药并在远腔侧区域中释放抗增殖剂、抗炎药、类固醇、血管舒张药、血管松弛药、降脂剂。

发明内容

[0029] 现在令人惊讶地发现,药物的定向和时间释放可以通过多聚合物层涂覆的支架来实现。更具体地,已经发现,在不需要或可能不期望药物存在的区域,药物的释放可以被最

小化或抑制。这有助于延长药物释放到期望其存在的区域的持续时间。此外,可以控制药物从多个聚合物层的释放动力学。

[0030] 下面描述本公开的各种实施方案,其说明了本公开,但并不限制本公开的范围:

[0031] 1.根据本公开的实施方案,多聚合物层涂覆的生物医学设备包括至少一种亲水性药物和一种疏水性药物,其中该疏水性药物包含在至少一个疏水聚合物层中。

[0032] 2.根据本公开的实施方案,多聚合物层涂覆的生物医学设备选自支架、移植物、气囊、导管、过滤器或网状结构、其他类似的血管内设备。

[0033] 3.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过依次涂覆两种疏水聚合物形成的双层,其中水溶性药物的释放通过其中结合有所述药物的分子量(如聚合物的特性粘度中所反映的)控制。

[0034] 4.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆含有水溶性药物的亲水聚合物和疏水聚合物形成的双层,其中药物的释放通过分子量(如亲水聚合物的K值中所反映的)控制。

[0035] 5.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆两种疏水聚合物形成的双层,其中水溶性药物的释放通过其中结合有药物的聚合物的疏水性来修改。

[0036] 6.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中该疏水性药物优选地在远腔侧区域中释放。

[0037] 7.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中在管腔区域中累积地释放的疏水性药物在6小时内少于5%。

[0038] 8.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中在管腔区域中累积地释放的疏水性药物在24小时内少于6%。

[0039] 9.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中在管腔区域中累积地释放的疏水性药物在14天内少于20%。

[0040] 10.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中该疏水性药物在24天的时间段内的累积释放约为50%。

[0041] 11.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的两种疏水聚合物的共混物形成的双层,其中该疏水性药物在24天的时间段内的累积释放为75%。

[0042] 12.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆疏水聚合物和含有疏水性药物的亲水聚合物的共混物形成的双层,其中该疏水性药物在24天的时间段内的累积释放为77%。

[0043] 13.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物层中的亲水性药物并随后涂覆疏水聚合物层形成的双层,其中24小时内在远腔侧区

域中累积地释放的亲水性药物少于10%。

[0044] 14.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中少于1%的疏水性药物在管腔区域中累积地释放长达24小时。

[0045] 15.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中该亲水性药物优选地在管腔区域中释放。

[0046] 16.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中32%至74%的疏水性药物在21天内在远腔侧区域中累积地释放。

[0047] 17.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中21%至28%的疏水性药物在21天内在管腔区域中累积地释放。

[0048] 18.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中68%至98%的亲水性药物在9天内在管腔区域中累积地释放。

[0049] 19.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中40%至46%的亲水性药物在30天内在管腔区域中累积地释放。

[0050] 20.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中40%至65%的疏水性药物在30天内在远腔侧区域中累积地释放。

[0051] 21.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中没有亲水性药物在远腔侧区域中释放。

[0052] 22.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中在长达至少24小时内该疏水性药物不在管腔区域中释放。

[0053] 23.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中75%的疏水性药物在30天内在远腔侧区域中累积地释放。

[0054] 24.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中64%的亲水性药物在30天内在管腔区域中累积地释放。

[0055] 25.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂

覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中亲水聚合物层中的亲水性药物与疏水聚合物层中的亲水性药物是不同的。

[0056] 26.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆含有水溶性药物的疏水聚合物并随后涂覆包含疏水性药物和疏水聚合物共混物的涂层形成的双层,其中施用于哺乳动物的支架抑制血栓形成长达至少十天。

[0057] 27.根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆含有亲水性药物的疏水聚合物并随后涂覆包含疏水性药物和疏水聚合物共混物的涂层形成的双层,其中施用于哺乳动物的支架抑制新生内膜生长长达至少十天。

[0058] 28.根据本公开的实施方案,本公开的涂覆支架包括通过涂覆含有水溶性药物的疏水聚合物并随后涂覆包含疏水性药物和疏水聚合物共混物的另一涂层形成的双层,其中施用于哺乳动物的支架在10天和28天之间表现出内皮化。

[0059] 29.根据本公开的实施方案,亲水聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。

[0060] 30.根据本公开的实施方案,亲水性药物选自抗血栓药物、抗凝剂、抗血小板药物、血管舒张药、血管松弛药、降压药、细胞、抗体、肽、弹性蛋白和血液相容性增强剂。

[0061] 31.根据本公开的实施方案,抗血栓药物选自阿加曲班、伊诺加群、美拉加群及其药学上可接受的盐。

[0062] 32.根据本公开的实施方案,抗凝剂选自华法林/香豆素及其衍生物、维生素K拮抗剂、肝素及其衍生物、低分子量肝素(LMWH)及其衍生物,如贝米肝素、那曲肝素、瑞维肝素、依诺肝素、帕那肝素、舍托肝素、达肝素、亭扎肝素、合成五糖衍生物(Xa因子抑制剂),如磺达肝癸钠、艾卓肝癸钠、依地博泰肝癸钠(Idrabiotaparinux)。

[0063] 33.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自不可逆环氧酶抑制剂,如阿司匹林、三氟尼柳(三氟柳)。

[0064] 34.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自腺苷二磷酸(ADP)受体抑制剂,如坎格雷洛、氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、噻氯匹定。

[0065] 35.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自磷酸二酯酶抑制剂,如西洛他唑。

[0066] 36.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗剂,如沃拉帕沙。

[0067] 37.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自糖蛋白IIB/IIIA抑制剂,如阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班等。

[0068] 38.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自腺苷再摄取抑制剂,如双嘧达莫。

[0069] 39.根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自血栓素抑制剂/血栓素合酶抑制剂,如特鲁曲班。

[0070] 40.根据本公开的实施方案,降压药选自利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、 α 受体阻滞剂、 α -2受体激动剂。

[0071] 41.根据本公开的实施方案,血管舒张药选自一氧化氮及其衍生物或前体、前列腺素、腺苷、米诺地尔等。

[0072] 42.根据本公开的实施方案,血管松弛药选自胍苯哒嗪、米诺地尔。

[0073] 43.根据本公开的实施方案,血液相容性增强剂选自作用于凝血机制、溶血机制的化合物的组,如肝素表面涂层等。

[0074] 44. 根据本公开的实施方案, 疏水聚合物选自聚 ϵ 己内酯 (PCL)、聚交酯共 ϵ 己内酯 (PLCL)、聚乳酸 (PLA)、聚交酯共乙交酯 (PLGA)。

[0075] 45. 根据本公开的实施方案, 疏水性药物选自抗增殖药、抗炎药、抗生素、生物活性分子、血管舒张药和血管松弛药。

[0076] 46. 根据本公开的实施方案, 抗增殖药选自抗增殖/细胞抑制/细胞抑制化学治疗剂, 如雷帕霉素、依维莫司、唑他莫司、紫杉醇等。

[0077] 47. 根据本公开的实施方案, 抗炎药选自阿司匹林、萘普生、Cox2抑制剂, 如塞来昔布、罗非昔布和类固醇 (如地塞米松)。

[0078] 48. 根据本公开的实施方案, 血管舒张药选自一氧化氮及其衍生物或前体、前列腺素、腺苷、米诺地尔等。

[0079] 49. 根据本公开的实施方案, 血管松弛药选自胍苯哒嗪、米诺地尔。

附图说明

[0080] 根据附图阅读的以下描述将使本发明的目的和优点变得显而易见, 在附图中,

[0081] 图1: 实施例1的使用旋转瓶装置从双层涂覆支架1a、1b和1c释放盐酸替罗非班。

[0082] 图2: 实施例2的从双层涂覆支架2a、2b和2c的旋转瓶装置和管装置释放阿司匹林、盐酸替罗非班和硫酸氯吡格雷。

[0083] 图3a: 实施例3的从双层涂覆支架3a和3b的旋转瓶装置和管装置释放盐酸替罗非班。

[0084] 图3b: 实施例3的从双层涂覆支架3c和3d的旋转瓶装置和管装置释放盐酸替罗非班。

[0085] 图4: 实施例4的从双层涂覆支架4a、4b、4c和4d的旋转瓶装置和管装置释放西罗莫司、依维莫司和醋酸地塞米松。

[0086] 图5: 实施例5的从双层涂覆支架5a、5b和5c的旋转瓶装置和管装置释放西罗莫司、依维莫司和醋酸地塞米松。

[0087] 图6: 实施例6的从双层涂覆支架6a、6b和6c的旋转瓶装置释放依维莫司和西罗莫司。

[0088] 图7: 实施例7的从双层涂覆支架7的旋转瓶装置和管装置释放醋酸地塞米松。

[0089] 图8: 实施例8的从双层涂覆支架8a、8b和8c的旋转瓶装置和管装置释放硫酸氯吡格雷、阿加曲班和盐酸替罗非班。

[0090] 图9: 实施例9的从三层涂覆支架9a、9b、9c和9d的旋转瓶装置和管装置释放西罗莫司。

[0091] 图10: 实施例9的从三层涂覆支架9a、9b、9c和9d的旋转瓶装置和管装置释放盐酸替罗非班和阿司匹林。

[0092] 图11: 实施例10的从三层涂覆支架10a、10b、10c和10d的旋转瓶装置和管装置释放盐酸替罗非班。

[0093] 图12: 实施例10的从三层涂覆支架10a、10b、10c和10d的旋转瓶装置和管装置释放西罗莫司。

[0094] 图13: 实施例11的从三层涂覆支架11a、11b和11c的旋转瓶装置和管装置释放盐酸

替罗非班和阿司匹林。

[0095] 图14:实施例12的从四层涂覆支架12的旋转瓶装置和管装置释放盐酸替罗非班和西罗莫司。

[0096] 图15:实施例13的从四层涂覆支架13的旋转瓶装置和管装置释放盐酸替罗非班、阿司匹林和西罗莫司。

[0097] 图16:实施例14的从单层涂覆支架14的旋转瓶装置和管装置释放西罗莫司和替罗非班。

[0098] 图17:从旋转瓶装置释放西罗莫司和盐酸替罗非班。

[0099] 图18:施用于猪的含有西罗莫司和盐酸替罗非班的多聚合物层涂覆支架的组织病理学评估的图像。

具体实施方式

[0100] 在说明书中对“一个实施方案”或“实施方案”的引用意味着结合实施方案描述的特定特征、结构、特性或功能包括在本发明的至少一个实施方案中。在说明书的各个地方出现的短语“在一个实施方案中”不一定都指同一实施方案。

[0101] 在说明书中对“优选实施方案”的引用意味着为了清楚描述本发明,详细描述特定特征、结构、特性或功能由此省略已知的构造和功能。

[0102] 已经出于说明和描述的目的呈现了本发明的特定实施方案的前述描述。它们并非旨在穷举或将本发明限制为所公开的精确形式,显然,根据上述教导,许多修改和变化都是可能的。

[0103] 在许多情况下,球囊血管成形术成为绕道手术的微创替代品。裸金属支架和随后的药物洗脱支架缓解了与球囊血管成形术相关联的问题。然而,药物洗脱支架仍然存在局限性。现有技术中已经总结了克服这些问题的方法。在此背景下,现在令人惊讶地发现,药物释放动力学可以通过多聚合物层涂覆支架来控制。根据本公开,释放方向由疏水聚合物层的选择及其在多个层中的位置控制。药物释放的持续时间由其中结合有药物的聚合物层的选择来控制。在后续段落中提供了说明本公开的各个方面但不限制本公开的详细描述。

[0104] 定义

[0105] 如本文所用,“定向释放”是指药物从医疗设备表面向所需方向或动脉一侧释放,无论是在管腔区域还是远腔侧区域。在多种药物的情况下,释放方向可能不同,也可能相同。

[0106] 如本文所用,“时间释放”是指药物在所需的时间范围内从医疗设备表面受控释放。当使用多于一种药物时,所需的时间范围会因药物而异。对于不同情况下的同一药物,所需的时间范围可能不同。

[0107] 如本文所用,短语“优选地释放”意味着药物在所需区域的释放大于在另一个区域的释放。

[0108] 如本文所用,“疏水聚合物”是指可以从与水不混溶的溶剂中涂覆的聚合物。

[0109] 在乳酸和乙醇酸的共聚物含有疏水性和亲水性单体两者的情况下,乳酸含量较高的共聚物被认为比乳酸含量较低的共聚物更疏水。

[0110] 如本文所用,“亲水聚合物”是指可以从与水混溶的溶剂中涂覆的聚合物。

[0111] 对于本领域普通技术人员来说,已知聚合物的分子量与其特性粘度直接相关。在聚乙烯吡咯烷酮的情况下,较高的K值指示较高的分子量。

[0112] 如本文所用,术语疏水性药物是指可溶于不与水混溶的溶剂的药物。

[0113] 下面描述本公开的各种实施例,其说明了本公开,但并不限制本公开的范围:

[0114] 根据本公开的实施方案,多聚合物层涂覆的生物医学设备包括至少一种亲水性药物和一种疏水性药物,其中该疏水性药物包含在至少一个疏水聚合物层中。

[0115] 根据本公开的实施方案,多聚合物层涂覆的生物医学设备选自支架、移植物、气囊、导管、过滤器或网状结构、其他类似的血管内设备。

[0116] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过依次涂覆两种疏水聚合物形成的双层,其中水溶性药物的释放通过其中结合有所述药物的分子量(如聚合物的特性粘度中所反映的)控制。

[0117] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆含有水溶性药物的亲水聚合物和疏水聚合物形成的双层,其中药物的释放通过分子量(如亲水聚合物的K值中所反映的)控制。

[0118] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆两种疏水聚合物形成的双层,其中水溶性药物的释放通过其中结合有药物的聚合物的疏水性来修改。

[0119] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中该疏水性药物优选地在远腔侧区域中释放。

[0120] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中在管腔区域中累积地释放的疏水性药物在6小时内少于5%。

[0121] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中在管腔区域中累积地释放的疏水性药物在24小时内少于6%。

[0122] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中在管腔区域中累积地释放的疏水性药物在14天内少于20%。

[0123] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的疏水聚合物形成的双层,其中该疏水性药物在24天的时间段内的累积释放约为50%。

[0124] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆含有疏水性药物的两种疏水聚合物的共混物形成的双层,其中该疏水性药物在24天的时间段内的累积释放为75%。

[0125] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合物并随后涂覆疏水聚合物和含有疏水性药物的亲水聚合物的共混物形成的双层,其中该疏水性药物在24天的时间段内的累积释放为77%。

[0126] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆疏水聚合

物层中的亲水性药物并随后涂覆疏水聚合物层形成的双层,其中24小时内在远腔侧区域中累积地释放的亲水性药物少于10%。

[0127] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中少于1%的疏水性药物在管腔区域中累积地释放长达24小时。

[0128] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中该亲水性药物优选地在管腔区域中释放。

[0129] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中32%至74%的疏水性药物在21天内在远腔侧区域中累积地释放。

[0130] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中21%至28%的疏水性药物在21天内在管腔区域中累积地释放。

[0131] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中68%至98%的亲水性药物在9天内在管腔区域中累积地释放。

[0132] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中40%至46%的亲水性药物在30天内在管腔区域中累积地释放。

[0133] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中40%至65%的疏水性药物在30天内在远腔侧区域中累积地释放。

[0134] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分以及随后的含有疏水性药物的疏水聚合物形成的三层,其中没有亲水性药物在远腔侧区域中释放。

[0135] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中在长达至少24小时内该疏水性药物不在管腔区域中释放。

[0136] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中75%的疏水性药物在30天内在远腔侧区域中累积地释放。

[0137] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中64%的亲水性药物在30天内在管腔区域中累积地释放。

[0138] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆包含亲水

性药物和亲水聚合物的成分、随后涂覆包含亲水性药物和疏水聚合物的成分、随后涂覆疏水聚合物层以及随后的含有疏水性药物和疏水聚合物的层形成的四个层,其中亲水聚合物层中的亲水性药物与疏水聚合物层中的亲水性药物是不同的。

[0139] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆含有水溶性药物的疏水聚合物并随后涂覆包含疏水性药物和疏水聚合物共混物的涂层形成的双层,其中施用于哺乳动物的支架抑制血栓形成长达至少十天。

[0140] 根据本公开的实施方案,本公开的多聚合物层涂覆的支架包括通过涂覆含有亲水性药物的疏水聚合物并随后涂覆包含疏水性药物和疏水聚合物共混物的涂层形成的双层,其中施用于哺乳动物的支架抑制新生内膜生长长达至少十天。

[0141] 根据本公开的实施方案,本公开的涂覆支架包括通过涂覆含有水溶性药物的疏水聚合物并随后涂覆包含疏水性药物和疏水聚合物共混物的另一涂层形成的双层,其中施用于哺乳动物的支架在10天和28天之前表现出内皮化。

[0142] 根据本公开的实施方案,亲水聚合物为聚乙烯吡咯烷酮。

[0143] 根据本公开的实施方案,亲水性药物选自抗血栓药物、抗凝剂、抗血小板药物、血管舒张药、血管松弛药、降压药、细胞、抗体、肽、弹性蛋白和血液相容性增强剂。

[0144] 根据本公开的实施方案,抗血栓药物选自阿加曲班、伊诺加群、美拉加群及其药学上可接受的盐。

[0145] 根据本公开的实施方案,抗凝剂选自华法林/香豆素及其衍生物、维生素K拮抗剂、肝素及其衍生物、低分子量肝素(LMWH)及其衍生物,如贝米肝素、那曲肝素、瑞维肝素、依诺肝素、帕那肝素、舍托肝素、达肝素、亭扎肝素、合成五糖衍生物(Xa因子抑制剂),如磺达肝癸钠、艾卓肝癸钠、依地博泰肝癸钠(Idrabiotaparinux)。

[0146] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自不可逆环氧酶抑制剂,如阿司匹林、三氟尼柳(三氟柳)。

[0147] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自腺苷二磷酸(ADP)受体抑制剂,如坎格雷洛、氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、噻氯匹定。

[0148] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自磷酸二酯酶抑制剂,如西洛他唑。

[0149] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗剂,如沃拉帕沙。

[0150] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自糖蛋白IIB/IIIA抑制剂,如阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班等。

[0151] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自腺苷再摄取抑制剂,如双嘧达莫。

[0152] 根据本公开的实施方案,抗血小板药物选自血栓素抑制剂/血栓素合酶抑制剂,如特鲁曲班。

[0153] 根据本公开的实施方案,降压药选自利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、 α 受体阻滞剂、 α -2受体激动剂。

[0154] 根据本公开的实施方案,血管舒张药选自一氧化氮及其衍生物或前体、前列腺素、腺苷、米诺地尔等。

[0155] 根据本公开的实施方案,血管松弛药选自胍苯哒嗪、米诺地尔。

[0156] 根据本公开的实施方案,血液相容性增强剂选自作用于凝血机制、溶血机制的化

合物的组,如肝素表面涂层等。

[0157] 根据本公开的实施方案,疏水聚合物选自聚 ϵ 己内酯(PCL)、聚交酯共 ϵ 己内酯(PLCL)、聚乳酸(PLA)、聚交酯共乙交酯(PLGA)。

[0158] 根据本公开的实施方案,疏水性药物选自抗增殖药、抗炎药、抗生素、生物活性分子、血管舒张药和血管松弛药。

[0159] 根据本公开的实施方案,抗增殖药选自抗增殖/细胞抑制/细胞抑制化学治疗剂,如雷帕霉素、依维莫司、唑他莫司、紫杉醇等。

[0160] 根据本公开的实施方案,抗炎药选自阿司匹林、萘普生、Cox2抑制剂,如塞来昔布、罗非昔布和类固醇(如地塞米松)。

[0161] 根据本公开的实施方案,血管舒张药选自一氧化氮及其衍生物或前体、前列腺素、腺苷、米诺地尔等。

[0162] 根据本公开的实施方案,血管松弛药选自胍苯哒嗪、米诺地尔。

[0163] 药物涂覆程序

[0164] 1.使用皮下注射针从小瓶中取出尺寸为2.75x12mm(外径(OD) x长度)的干净L605电抛光支架,并在将其安装在涂覆机的两个套环之间之前记录初始重量。

[0165] 2.将溶液倒入喷枪杯中,启动涂覆机并监测涂料溶液流量。

[0166] 3.完全涂覆之后,小心地将支架从套环上取下。处理涂覆支架时,应使涂层不受损坏。将涂覆支架放置在称重天平盘上,以测量其重量。

[0167] 4.然后将支架放置在相应的小瓶中,并在 $-27 \pm 2\text{Hg}$ 的真空烘箱中在室温下保持至少12小时以用于干燥的目的。在瓶盖上开一个孔,以便可以在小瓶内产生真空。

[0168] 5.干燥过程之后,从真空烘箱取出支架并称重。

[0169] 6.对于远腔侧层涂覆,将支架安装在芯轴上并重复步骤2、3、4和5。

[0170] 管中的药物释放程序

[0171] 将卷曲在球囊上的涂覆支架插入硅胶管中。它是通过使用充气设备施加压力而膨胀的。将该管浸入含有4ml的pH7.4的磷酸盐缓冲盐水作为释放介质的玻璃管中。将玻璃管装入溶解装置。装备设置为10RPM和250°C。在0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、6小时、24小时、48小时和此后的多个等距时间点从释放介质中取出1ml样品,直到没有观察到进一步的释放。每次取样后立即更换1ml缓冲介质。使用UV检测器对等分试样进行HPLC分析来计算4ml中的药物量。随后,计算每个时间点的累积药物释放量和药物释放百分比。

[0172] 通过在226nm处记录吸光度、在240nm处记录阿司匹林、在276nm处记录西罗莫司、在277nm处记录依维莫司、在240nm处记录硫酸氯吡格雷、在254nm处记录醋酸地塞米松和在254nm处记录阿加曲班来监测盐酸替罗非班的药物释放。

[0173] 旋转瓶装置中的药物释放程序

[0174] 将涂覆卷曲支架插入含有4ml释放介质(pH7.4的磷酸盐缓冲盐水)的玻璃管中,并使用充气设备施加压力而使支架膨胀。将玻璃管装入旋转瓶装置。装备设置为10RPM和250°C。在0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、6小时、24小时、48小时和此后的每24小时从释放介质中取出1ml样品,直到没有观察到进一步的释放。每次取样后立即更换1ml缓冲介质。使用UV检测器对等分试样进行HPLC分析来计算4ml中的药物量。随后,计算每个时间点的累积药物释放量和药物释放百分比。

[0175] 在这种实验条件(旋转瓶装置)下释放的药物表示在体内条件下释放到管腔区域和远腔侧区域中的药物量。同时,通过从旋转瓶实验期间释放的药物中减去管实验期间释放的药物来计算将在远腔侧区域释放的药物量。

[0176] 鉴于以下对一些实施方案的详细描述,这些和其他实施方案对本领域技术人员和其他人来说将是显而易见的。然而,应当理解,本发明内容和详细描述仅示出了各种实施方案的一些示例,并不意图限制所要求保护的本发明。

[0177] 实施例:

[0178] 仅公开了几个实施例和实现方式。可以基于所公开的内容对所描述的实施例和实现方式以及其他实现方式进行变化、修改和增强。

[0179] 实施例在下文中阐述,并说明了可用于实施本公开的不同量和类型的反应物和反应条件。然而,很明显,本公开可以用除实施例中使用的反应物和反应条件之外的其他量和类型的反应物和反应条件来实施,并且根据上述公开内容和下文所指出的,所得设备将具有各种性质和用途。

[0180] 实施例1

[0181] 用特性粘度(IV)分别为1.07、1.3和1.9的含有药物盐酸替罗非班和聚 ϵ 己内酯聚合物的三种溶液喷涂三个支架1a、1b、1c。溶液在二氯甲烷:甲醇(90:10vol/vol)中制备。聚合物:药物比例为3:1。溶液的聚合物含量为(0.09%wt./vol)。支架上的盐酸替罗非班载量为75-100 μ g。干燥支架,并用溶解在二氯甲烷(0.09%wt./vol)中的聚 ϵ 己内酯聚合物(IV 1.07)进一步喷涂支架。涂覆的聚合物的重量为250-300 μ g。干燥支架,并使用旋转瓶装置(RBA)进行药物释放实验,并通过HPLC进行监测。随时间变化的累积药物释放在图1中示出。

[0182] 实施例2

[0183] 用分别含有a)阿司匹林、b)盐酸替罗非班和c)硫酸氯吡格雷的聚乙烯吡咯烷酮(K90)在甲醇(0.09%wt./vol的聚合物)中的溶液喷涂三个支架2a、2b、2c。聚合物:药物比例为3:1。载药量在75-100 μ g的范围内。完全干燥支架。随后用聚 ϵ 己内酯(PCL, IV 1.9)喷涂支架2a和2b,并用聚 ϵ 己内酯(IV 1.3)在二氯甲烷(0.09%wt./vol的聚合物)中的溶液喷涂支架2c。支架上的聚 ϵ 己内酯载量在250-300 μ g的范围内。干燥支架,并使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放。通过HPLC监测药物释放。随时间变化的累积药物释放在图2中示出。

[0184] 实施例3

[0185] 盐酸替罗非班从聚合物溶液中装载到四个支架3a、3b、3c、3d上,其中聚合物/盐酸替罗非班比例为3:1。用于涂覆支架3a的溶液含有甲醇(0.09%wt./vol)中的聚乙烯吡咯烷酮(K30),用于涂覆支架3b的溶液含有甲醇(0.09%wt./vol)中的聚乙烯吡咯烷酮(K12),用于涂覆支架3c的溶液含有二氯甲烷-甲醇(90:10v/v)中的0.09%wt./vol聚(右旋左旋丙交酯-共乙交酯)(50:50)(HFIP中IV-0.65,六氟异丙醇),并且用于涂覆支架3d的溶液含有二氯甲烷-甲醇(90:10v/v)中的0.09%wt./vol聚(左旋丙交酯-共- ϵ -己内酯共聚物)(80:20)(氯仿中IV-1.12)。支架上的盐酸替罗非班载量在75-100 μ g的范围内。干燥支架。然后使用含有(0.09%wt./vol)聚合物的聚 ϵ 己内酯(氯仿中IV 1.9)溶液涂覆支架3a和3c。用溶解在二氯甲烷(0.09%wt./vol的聚合物)中的聚(右旋左旋丙交酯-共乙交酯)75:25(MW-75000)涂覆支架3b,并用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV-1.07)涂覆支架3d。干

干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行盐酸替罗非班释放实验,并通过HPLC监测释放。随时间变化的累积释放在图3a和图3b中示出。

[0186] 实施例4

[0187] 喷涂四个支架4a、4b、4c和4d。用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚ε己内酯(IV 1.9)喷涂支架4a、4b。用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚(右旋左旋丙交酯-共乙交酯)共聚物75:25(MW-75000)喷涂4c,并用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚ε己内酯(IV 1.07)涂覆4d。聚合物载量在250-300μg的范围内。干燥支架。用含有溶解在二氯甲烷(0.09%wt./vol的聚合物)中的聚ε己内酯(IV 1.07)和依维莫司(聚合物-药物比例3:1)的溶液喷涂支架4a。用含有溶解在二氯甲烷(0.09%wt./vol的聚合物)中的聚ε己内酯(IV 1.07)和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)的溶液喷涂支架4b和4c。用含有溶解在二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)共聚物75:25(MW-75000)和醋酸地塞米松(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)的0.09%wt./vol溶液喷涂支架4d。干燥支架,使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验。通过HPLC监测药物释放。随时间变化的累积释放结果呈现在图4中。

[0188] 实施例5

[0189] 喷涂三个支架5a、5b和5c。用含有溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚ε己内酯(IV 1.07)和依维莫司(聚合物-药物比例3:1)的药物聚合物溶液涂覆支架5a。用含有溶解在二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09%wt./vol聚合物聚ε-己内酯(IV 1.07)和醋酸地塞米松(聚合物-药物比例3:1)的药物聚合物溶液喷涂支架5b,并用含有溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol PLGA 75:25(MW-75000)和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)的药物聚合物溶液喷涂支架5c。支架上的载药量在75-100μg的范围内。干燥支架。用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚ε己内酯(IV 1.9)进一步喷涂全部三个支架。干燥支架,并使用旋转瓶装置(RBA)以及管装置进行药物释放实验。通过HPLC监测释放。随时间变化的累积药物释放在图5中描绘。

[0190] 实施例6

[0191] 喷涂三个支架6a、6b和6c。用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚ε-己内酯(IV 1.9)喷涂支架6a和6b,并用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol PLGA 75:25(MW-75000)喷涂支架6c。干燥样品,并进一步喷涂样品。用使用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚合物的药物聚合物溶液喷涂支架6a,所述溶液含有重量比为1:1的聚ε己内酯(IV 1.07)和聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(IV 0.65)以及依维莫司(聚合物-药物比例3:1)。用使用溶解在二氯甲烷-甲醇90:10vol/vol中的0.09wt./vol聚合物的药物聚合物溶液喷涂支架6b,所述溶液含有重量比为1:1的聚ε己内酯PCL(IV 1.07)和聚乙烯吡咯烷酮(K30)以及依维莫司(聚合物-药物比例3:1)。用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚ε己内酯(IV 1.07)和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)涂覆支架6c。支架上的载药量在75-100μg的范围内。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)进行药物释放实验,并通过HPLC监测释放。随时间变化的累积药物释放在图6中示出。

[0192] 实施例7

[0193] 用含有溶解在二氯甲烷(0.09%wt./vol的聚合物)中的聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)75:25(MW-75000)和醋酸地塞米松(聚合物-药物比例3:1)的药物聚合物溶液喷涂

支架7。载药量为86 μ g。干燥支架,并用溶解在二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)进一步喷涂支架。干燥支架,并使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行醋酸地塞米松释放实验。通过HPLC监测释放。随时间变化的累积释放在图7中示出。

[0194] 实施例8

[0195] 喷涂三个支架8a、8b和8c。用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)和氯吡格雷(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架8a。用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)溶液和阿加曲班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架8b。用二氯甲烷-甲醇90:10vol/vol中的0.09%wt./vol聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(75:25)(MW-75000)和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架8c。载药量在75-100 μ g的范围内。干燥支架,并用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液进一步喷涂支架。干燥支架后,使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测药物释放。随时间变化的累积药物释放结果在图8中描绘。

[0196] 实施例9

[0197] 喷涂四个支架9a、9b、9c和9d。用甲醇中的0.09%wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K90)溶液和阿司匹林(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架9a。用甲醇中的0.09%wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K90)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架9b。用甲醇中的0.09%wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K30)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架9c。用甲醇中的0.09%wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K12)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架9d。支架中的载药量在75-100 μ g的范围内。干燥支架,并用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液喷涂全部支架。涂覆的聚合物的重量在250 μ g至300 μ g的范围内。干燥并用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)进一步喷涂除了9b之外的三个支架。用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.3)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架9b。干燥支架,并使用HPLC监测药物释放。使用旋转瓶和管实验两者进行释放实验。随时间变化的累积释放结果在图9和图10中示出。

[0198] 实施例10

[0199] 如下涂覆四个支架10a、10b、10c和10d。用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol%聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(75:25,MW 75000)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架10a。载药量为82 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液喷涂。沉积的聚合物为262 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.3)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)喷涂。西罗莫司载量为86 μ g。

[0200] 用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol%聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(50:50,IV 0.65)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架10b。干燥支架。盐酸替罗非班载量为91 μ g。然后用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液喷涂。沉积的聚合物为285 μ g。再次干燥支架。用二氯甲烷中的0.09wt./vol%聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)喷涂。沉积的西罗莫司为79 μ g。

[0201] 用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol%聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(50:50,IV 0.65)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)喷涂支架10c。

载药量为96 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09wt./vol聚合物溶液喷涂,所述溶液含有重量比为1:1的酯端聚(右旋左旋丙交酯)(氯仿中IV-0.65dl/g)和聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)。聚合物载量为250-300 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09wt./vol %聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)喷涂。载药量为83 μ g。

[0202] 用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol %聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(50:50,IV 0.65)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)喷涂支架10d。载药量为87 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09wt./vol %聚(左旋丙交酯-共- ϵ -己内酯)共聚物(80:20)(IV-1.12)喷涂。聚合物载量为250-300 μ g。干燥支架。进一步用二氯甲烷中的0.09wt./vol %聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)喷涂。西罗莫司载量为93 μ g。干燥支架。

[0203] 通过HPLC监测全部支架的盐酸替罗非班和西罗莫司释放。使用旋转瓶装置和管实验进行释放实验。随时间变化的累积药物释放结果在图11和图12中示出。

[0204] 实施例11

[0205] 涂覆三个支架11a、11b和11c。

[0206] 用溶解在甲醇(0.09wt./vol的聚合物)中的聚乙烯吡咯烷酮(K90)和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)溶液喷涂支架11a。盐酸替罗非班含量为42 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol %聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)和阿司匹林(聚合物-药物比例3:1)溶液喷涂。阿司匹林载量为46 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)的0.09wt./vol聚合物溶液喷涂支架。聚合物载量为289 μ g。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测释放。

[0207] 用甲醇中的0.09wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K90)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)喷涂支架11b。盐酸替罗非班含量为45 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的(0.09wt./vol %)聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)喷涂。盐酸替罗非班载量为40 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液喷涂支架。聚合物载量为293 μ g。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测释放。

[0208] 用甲醇中的0.09wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K12)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)喷涂支架11c。盐酸替罗非班载量为48 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol %聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1wt./wt.)喷涂。盐酸替罗非班载量为42 μ g。干燥支架。然后用二氯甲烷中的0.09wt./vol聚 ϵ 己内酯(IV 1.9)溶液喷涂。聚合物载量为273 μ g。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测释放。

[0209] 这三个支架的随时间变化的累积药物释放在图13中示出。

[0210] 实施例12

[0211] 用四层聚合物喷涂支架12。通过喷洒甲醇中的0.09wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K12)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)沉积第一层。盐酸替罗非班载量为42 μ g。干燥支架后,通过喷洒二氯甲烷-甲醇(90:10vol/vol)中的0.09wt./vol %聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)沉积第二层。盐酸替罗非班载量为49 μ g。通过二氯甲烷中的0.09wt./wt. %聚 ϵ 己内酯(1.9IV)溶液喷涂第三层。聚合物载量为292 μ

g。通过二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(75:25)(MW-75000)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)喷涂第四层。西罗莫司载量为93 μ g。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测药物释放。随时间变化的累积药物释放在图14中示出。

[0212] 实施例13

[0213] 用四层聚合物喷涂支架13。首先用甲醇中的0.09%wt./vol聚乙烯吡咯烷酮(K90)溶液和盐酸替罗非班(聚合物-药物比例3:1)涂覆支架。盐酸替罗非班载量为41 μ g。干燥支架。然后喷涂二氯甲烷-甲醇(90:10v/v)中的0.09wt./vol%聚 ϵ 己内酯(IV 1.07)溶液和阿司匹林(聚合物-药物比例3:1)。阿司匹林载量为39 μ g。干燥支架。通过二氯甲烷中的0.09wt./vol%聚 ϵ 己内酯(1.9IV)溶液喷涂第三层。干燥支架。通过二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚(右旋左旋丙交酯-共-乙交酯)(75:25)共聚物(MW-75000)溶液和西罗莫司(聚合物-药物比例3:1)喷涂第四层。西罗莫司载量为75-100 μ g。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测药物释放。随时间变化的累积药物释放在图15中示出。

[0214] 实施例14

[0215] 用使用二氯甲烷中的0.09%wt./vol聚(左旋丙交酯-共-己内酯80:20, IV-1.12)溶液的单层聚合物-药物成分喷涂支架14,并且所用的药物为盐酸替罗非班和依维莫司(5:3的比例)。聚合物-药物比例为3:1。盐酸替罗非班载量为150 μ g,而依维莫司载量为90 μ g。干燥支架。使用旋转瓶装置(RBA)和管装置进行药物释放实验,并通过HPLC监测药物释放。随时间变化的累积药物释放在图16中示出。

[0216] 实施例15:

[0217] 根据实施例10的示教制造多聚合物层涂覆支架。西罗莫司和盐酸替罗非班从旋转瓶装置释放的数据在图17中示出。还将支架植入猪模型中以研究效果,直至28天,亚慢性研究。下文给出了植入的细节和组织病理学观察结果。

[0218] 动物植入

[0219] 1.在植入前7天,将体重为53.4公斤的临床健康成年雄性Ankamali猪转移到约束笼中进行适应,并按照标准维护方案进行。

[0220] 2.在支架植入前采集第一份全血样本,用于基线血液学/生物化学检查和评估基线凝血参数——血小板计数、凝血时间(CT)和出血时间(BT)。

[0221] 3.植入是在全身肝素化下进行的,每公斤体重3mg(300IU)。

[0222] 4.手术后肝素没有逆转。

[0223] 5.在观察期期间,未施用双重抗血小板治疗(DAPT)或低分子量肝素。

[0224] 6.术后一天采集第二份血液样本(跟进10天),用于血液学/生物化学以及评估凝血参数,植入CT、BT、APTT、ACT和血小板计数。

[0225] 7.28天结束时,动物被麻醉并送往OT。

[0226] 8.术后第28天采集第三份血液样本(跟进28天),用于血液学/生物化学以及评估凝血参数,植入出血时间(BT)和凝血时间(CT)。

[0227] 9.在肝素(1.5mg/Kg)下进行检查血管造影,以评估血管通畅性。

[0228] 10.使用过量静脉麻醉剂硫喷妥钠对动物实施安乐死。

- [0229] 11.心脏被灌注固定在原位。
- [0230] 12.进行了详细的尸检,并按照标准方案对支架血管段进行了组织病理学和组织形态计量学评估。
- [0231] 如此施用盐酸替罗非班的效果总结如下。

[0232]	没有任何 DAPT 的测试 支架	肝素化之前的植入日 (基线)	植入后第 10 天	第 28 天验尸时
	CT 秒	185	245	240
	BT 秒	105	145	135

- [0233] 静脉注射盐酸替罗非班时,凝血时间和出血时间通常会增加3-4倍。在本例中,凝血时间和出血时间增加了30%至40%。
- [0234] 猪模型右冠状动脉(RC近端)植入支架10天后的图像(A、B)表明没有新生内膜生长(图18)。新内皮细胞层的缺失表明西罗莫司在远腔侧区域中的活性。猪模型右冠状动脉(RC近端)植入支架28天后的图像(C、D)。新内皮细胞层的生长表明西罗莫司在远腔侧区域中的缺失。支架的内表面对血流开放。10天结束时没有血栓或凝块表明替罗非班在管腔区域释放,这防止血栓形成。28天结束时,管腔区域出现新的细胞生长,表明支架的内皮化。
- [0235] 组织病理学和组织形态计量学评估结果在图18中示出。
- [0236] 选择和描述实施方案是为了最佳地解释本发明的原理及其实际应用,从而使本领域技术人员能够最佳地利用本发明和具有各种修改的各种实施方案,以适合预期的特定用途。
- [0237] 应当理解,根据情况可能建议或提供便利,可以考虑各种省略和替换等效物,但这些旨在涵盖应用或实现方式,而不脱离本发明的范围。

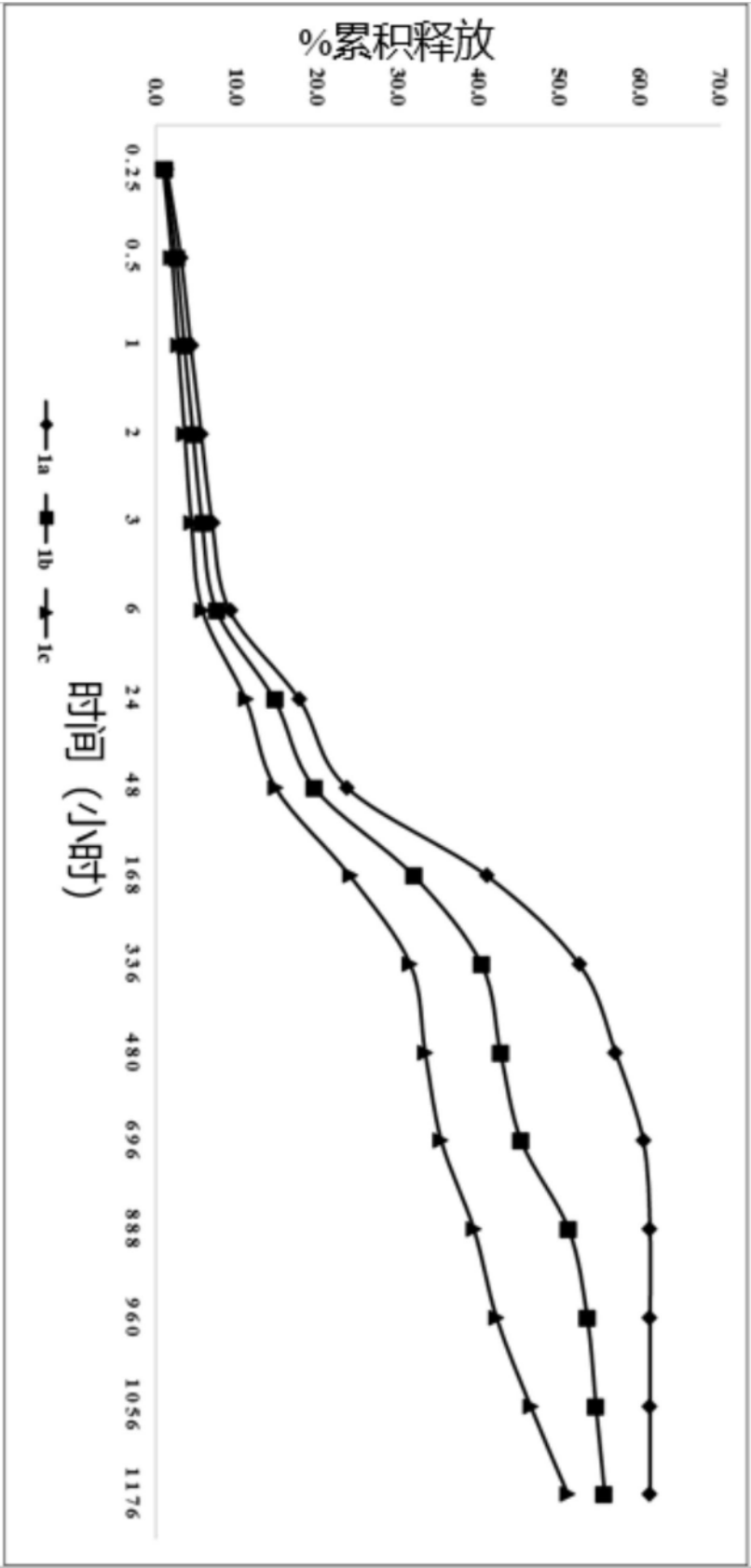


图1

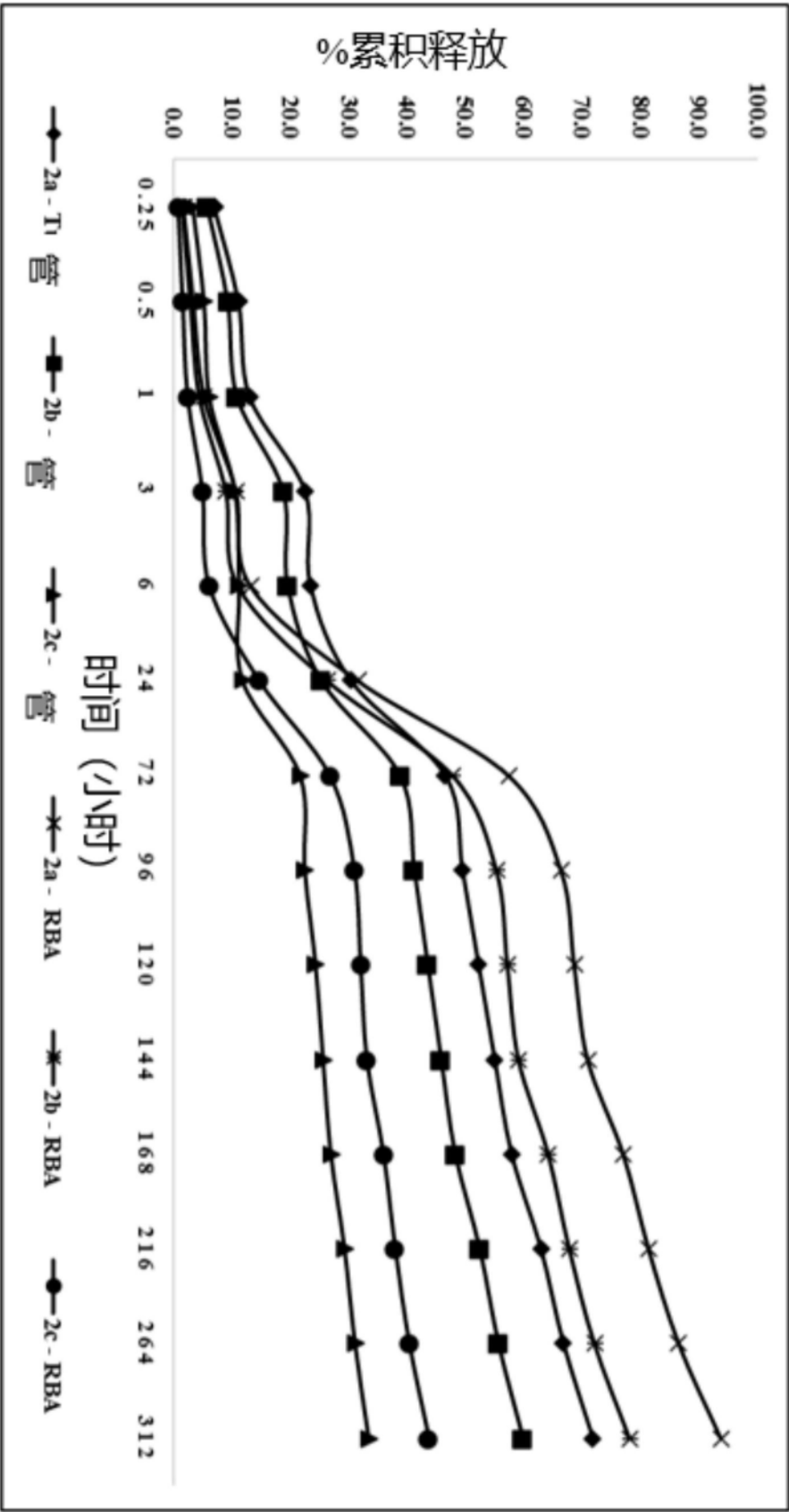


图2

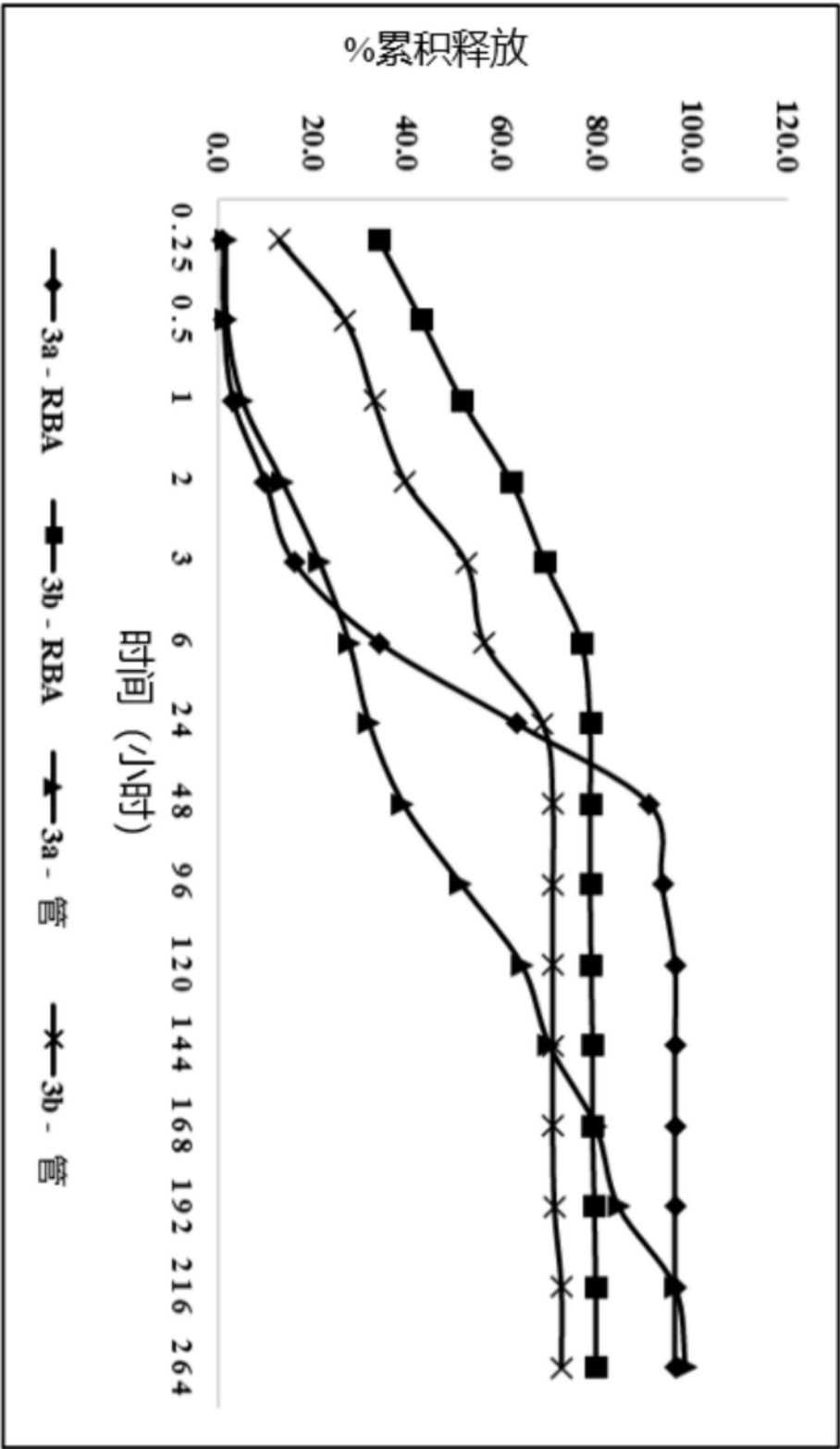


图3a

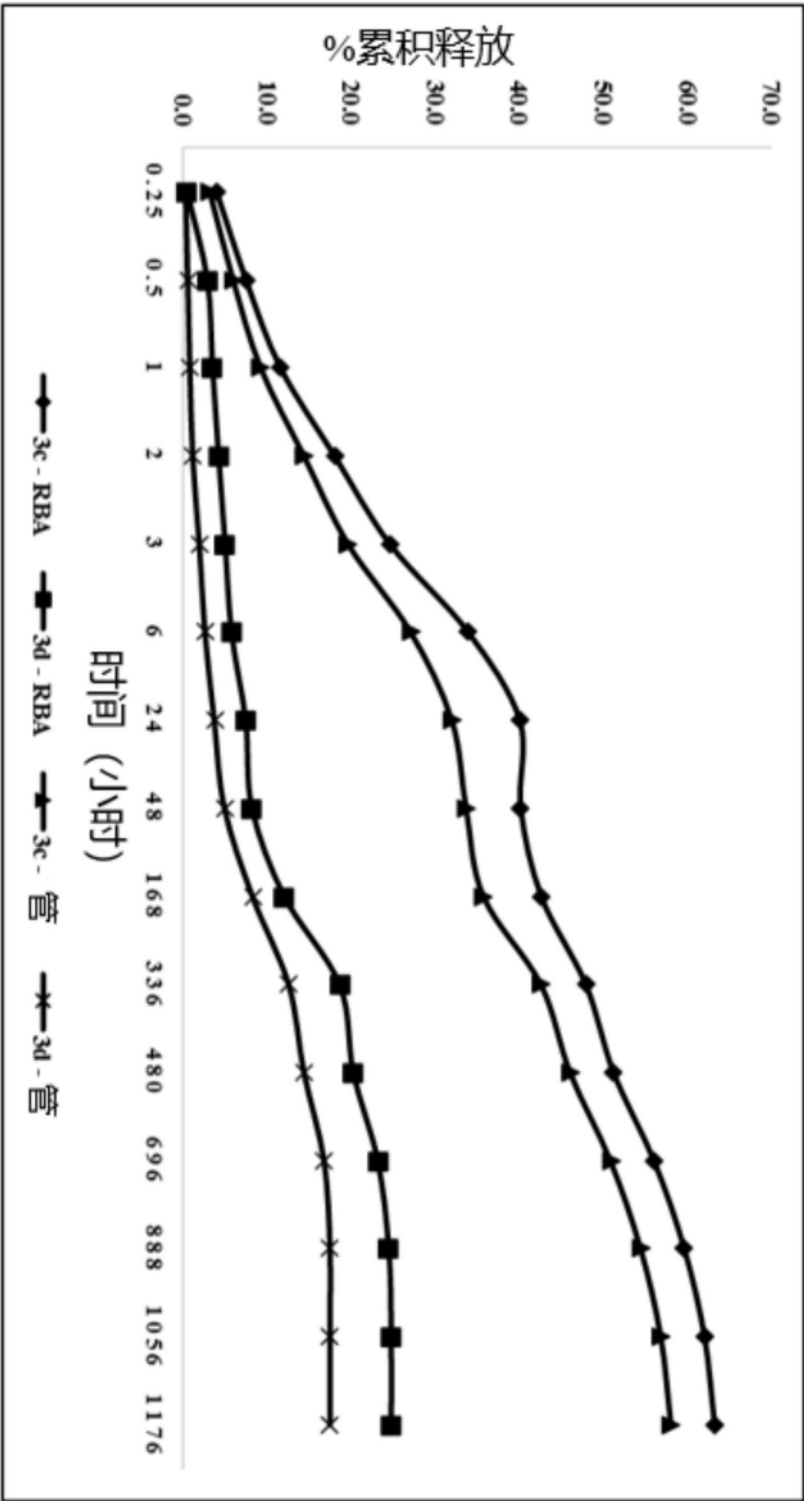


图3b

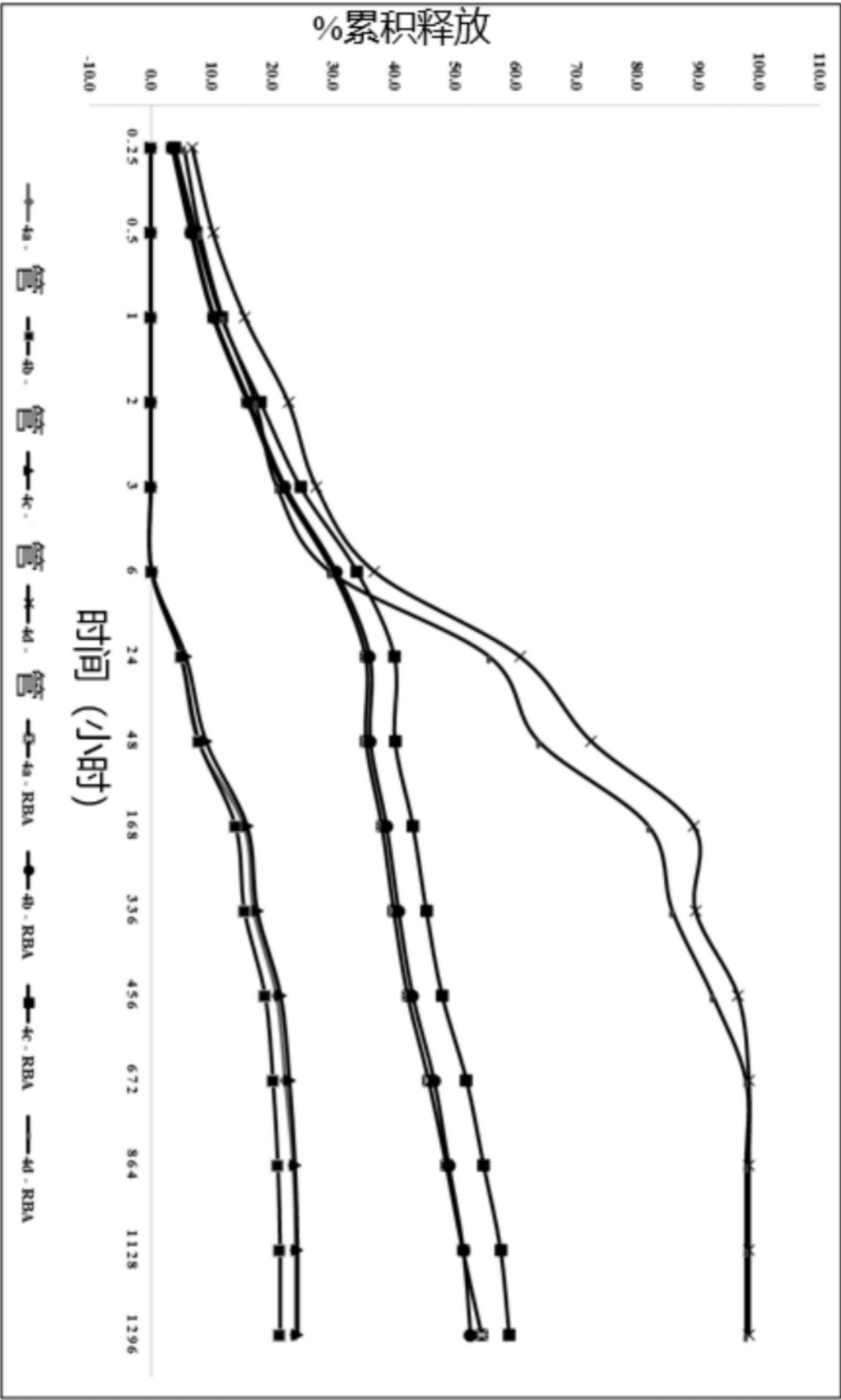


图4

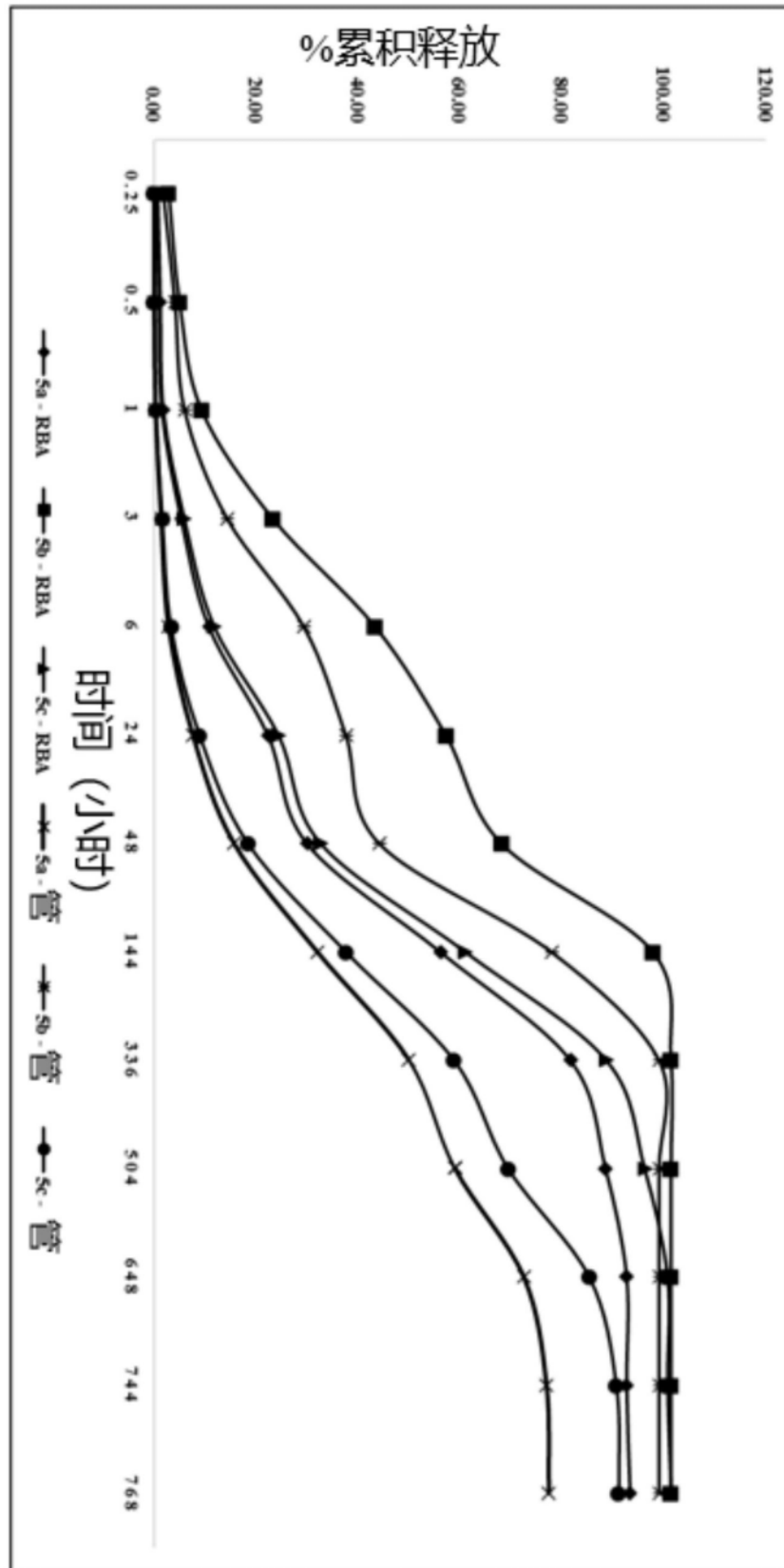


图5

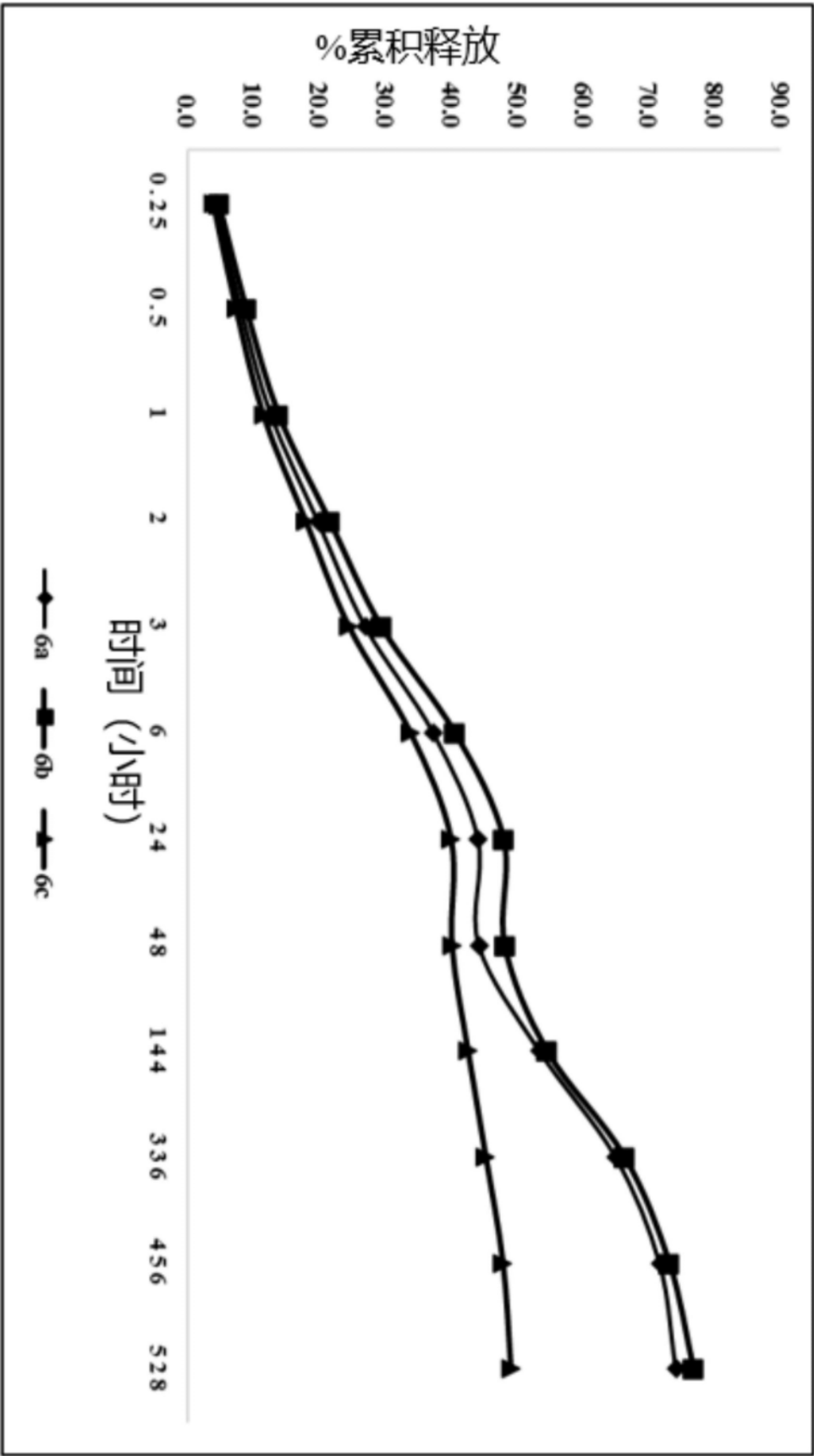


图6

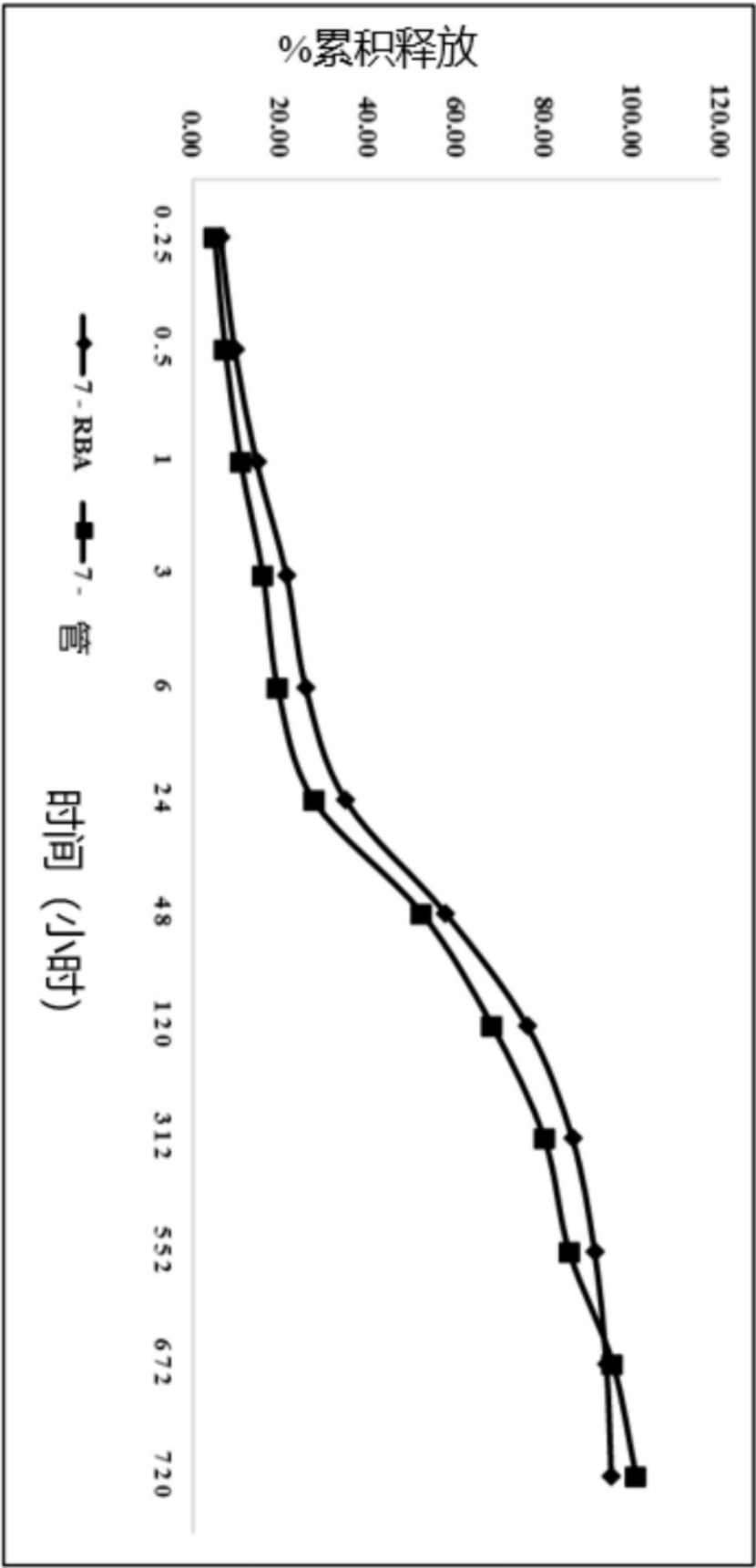


图7

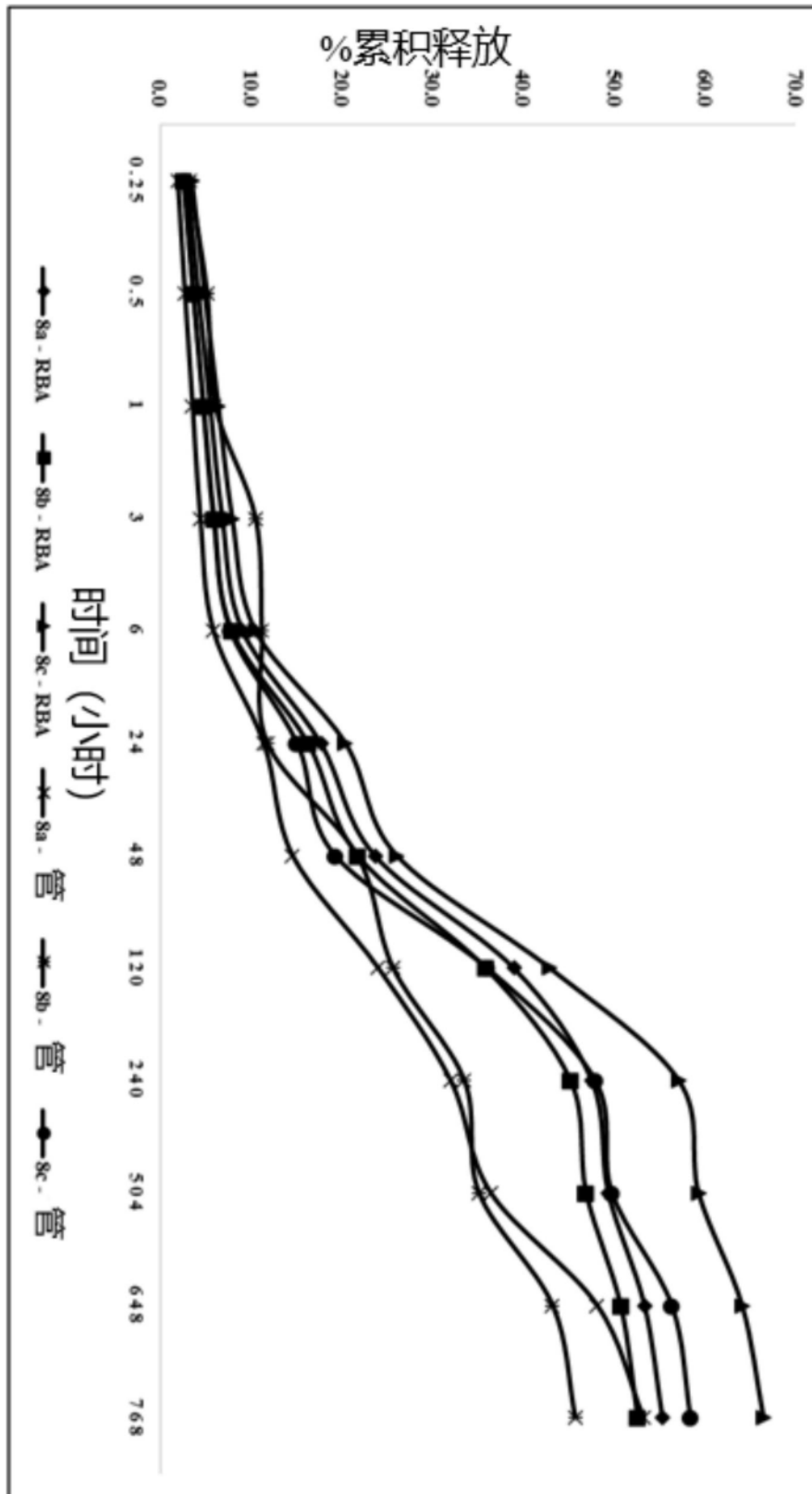


图8

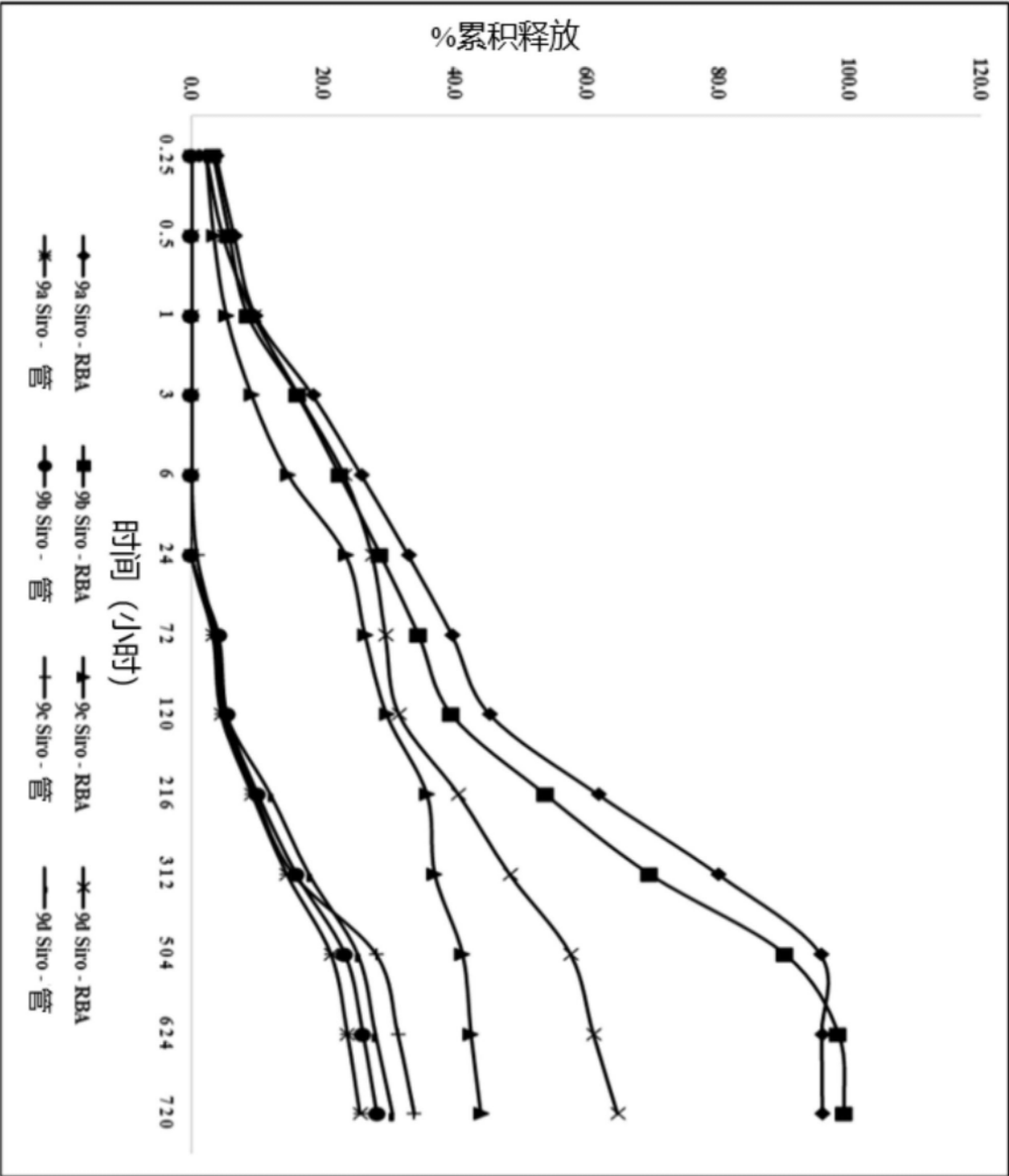


图9

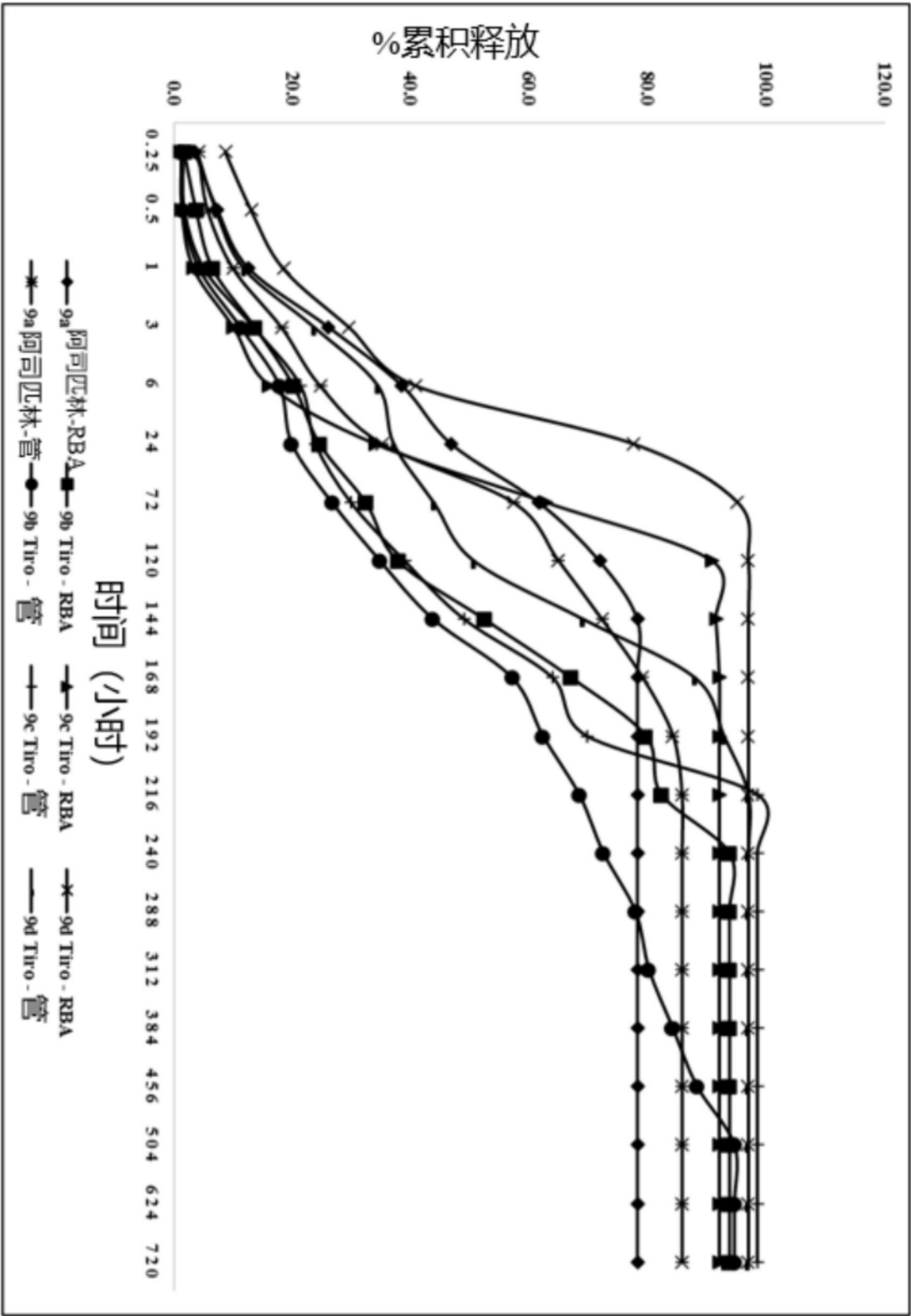


图10

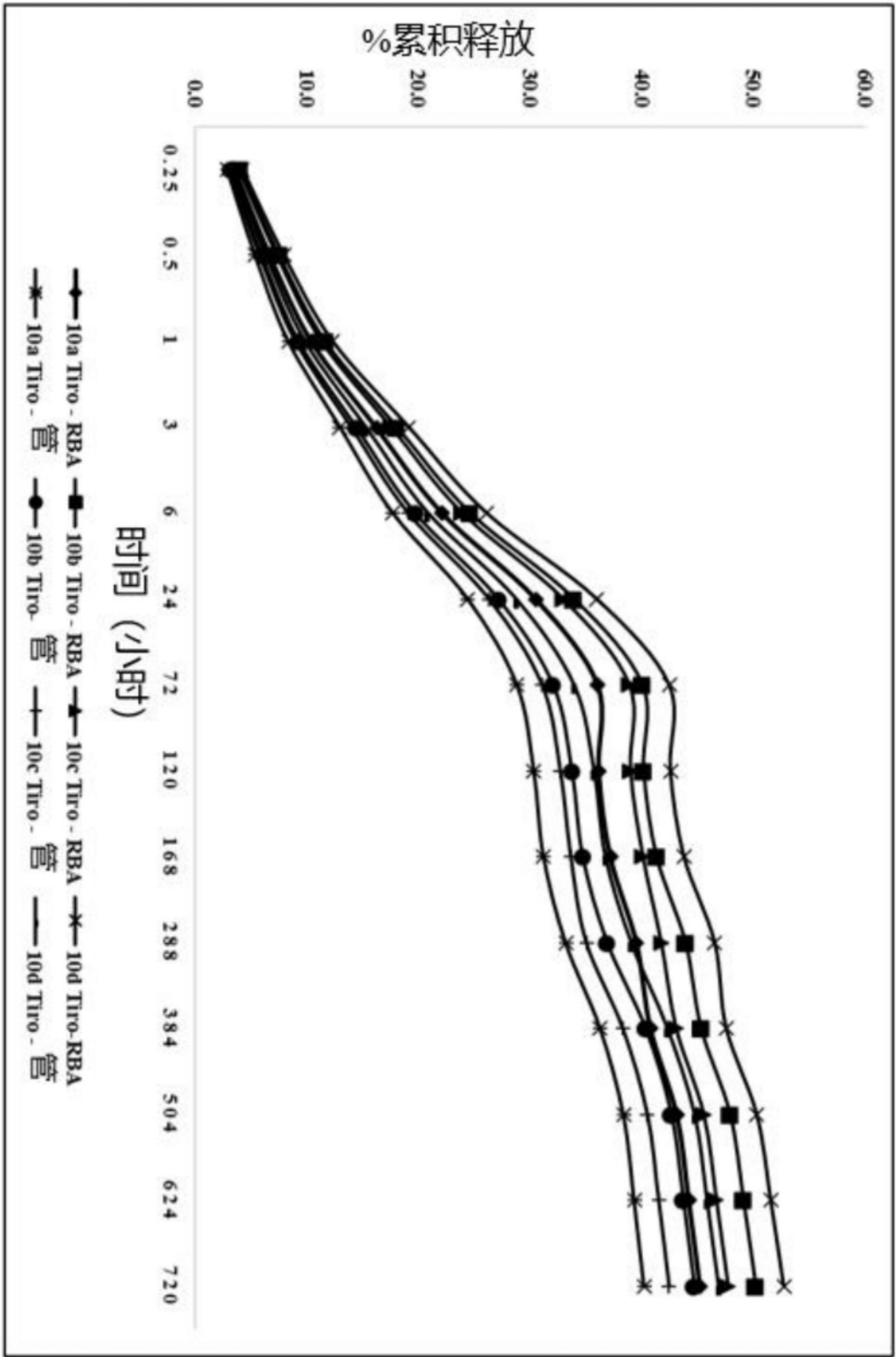


图11

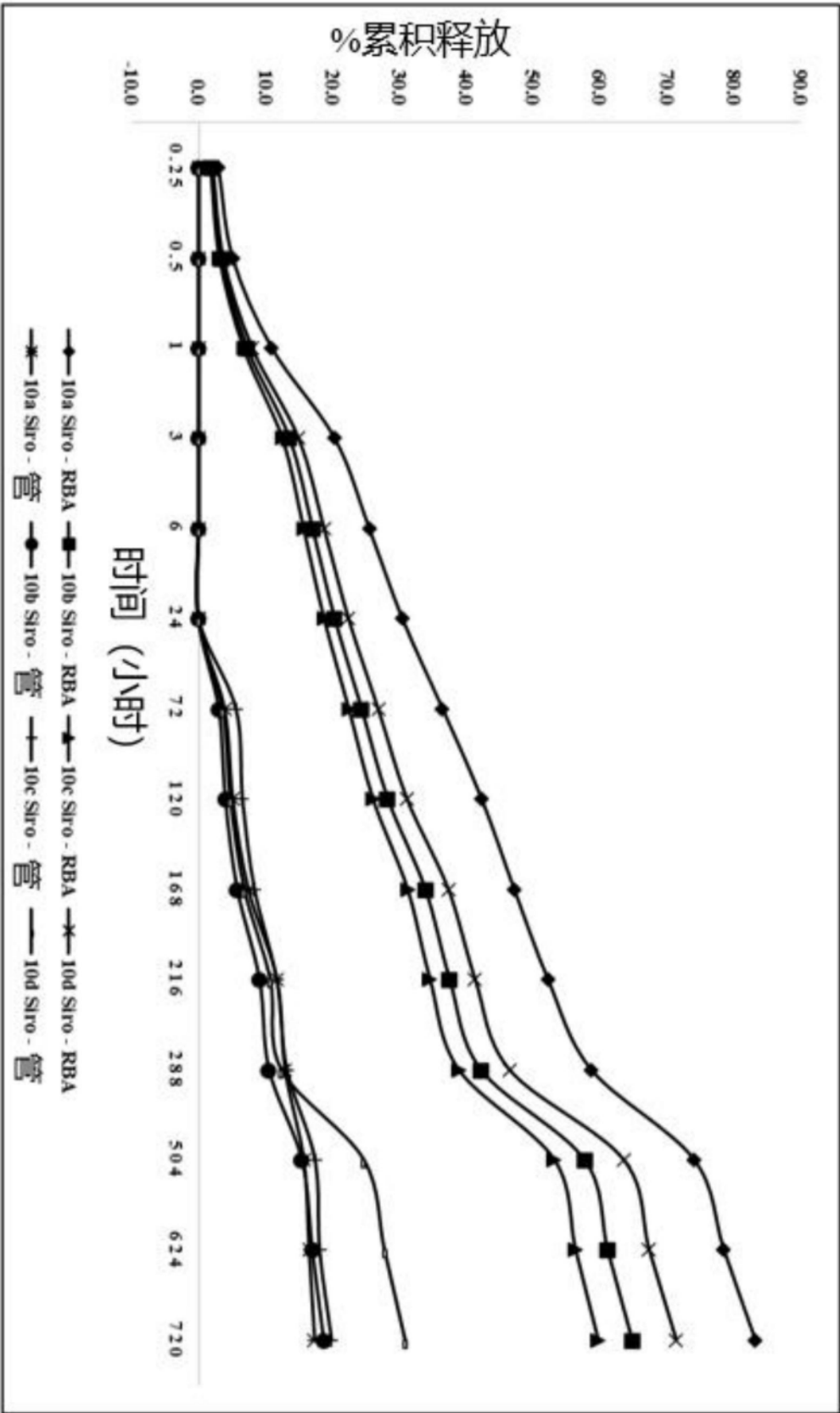


图12

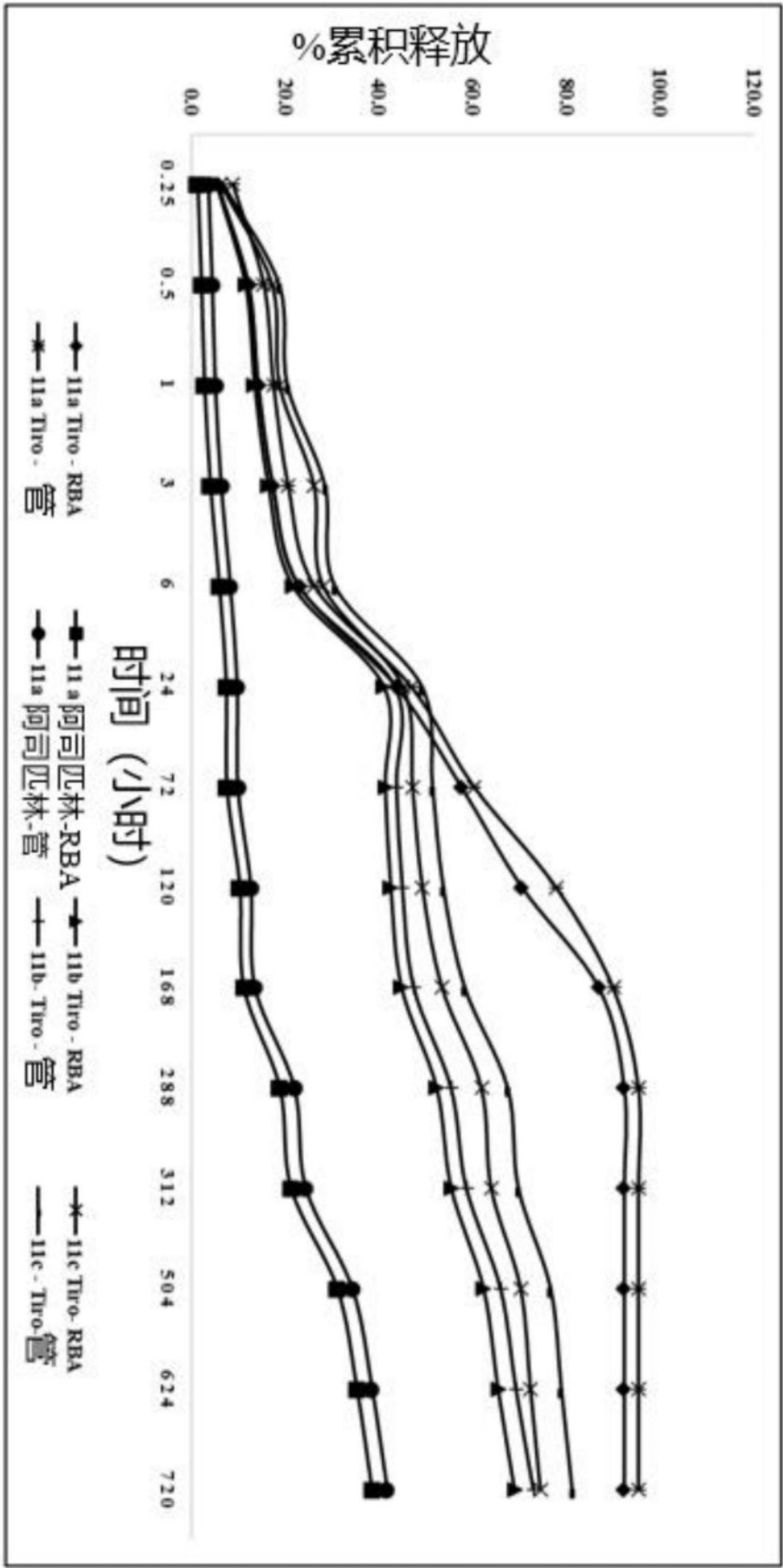


图13

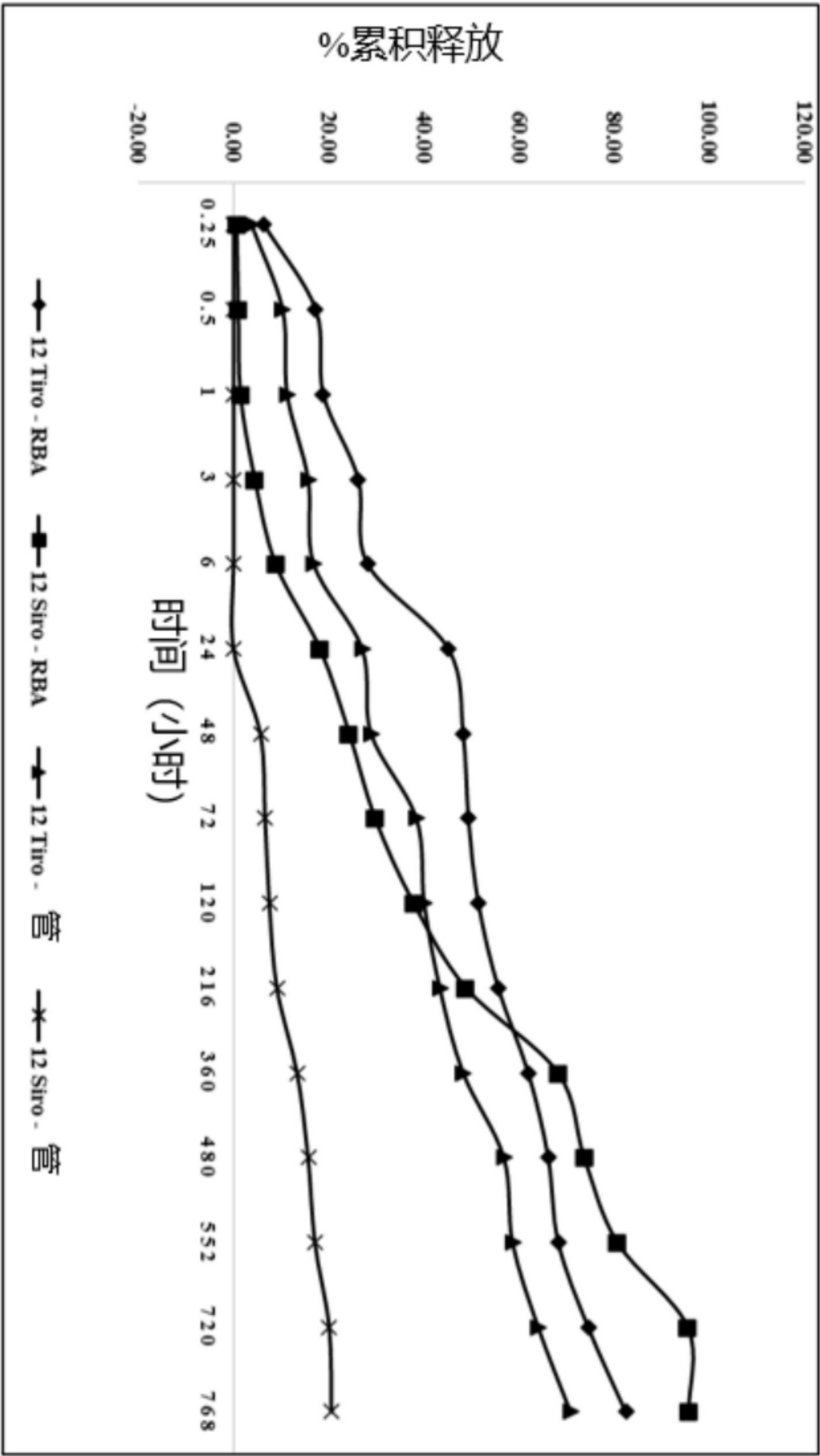


图14

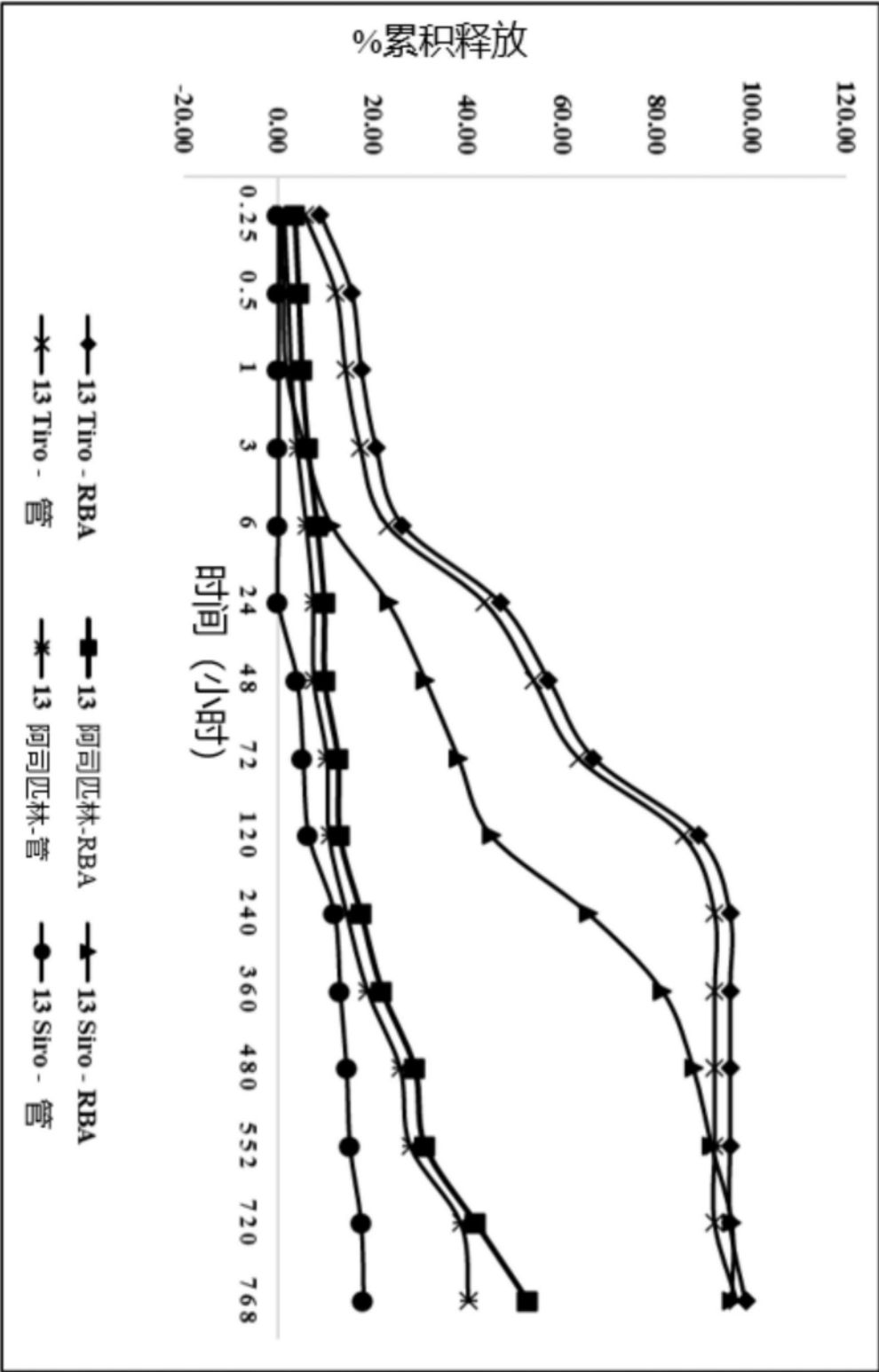


图15

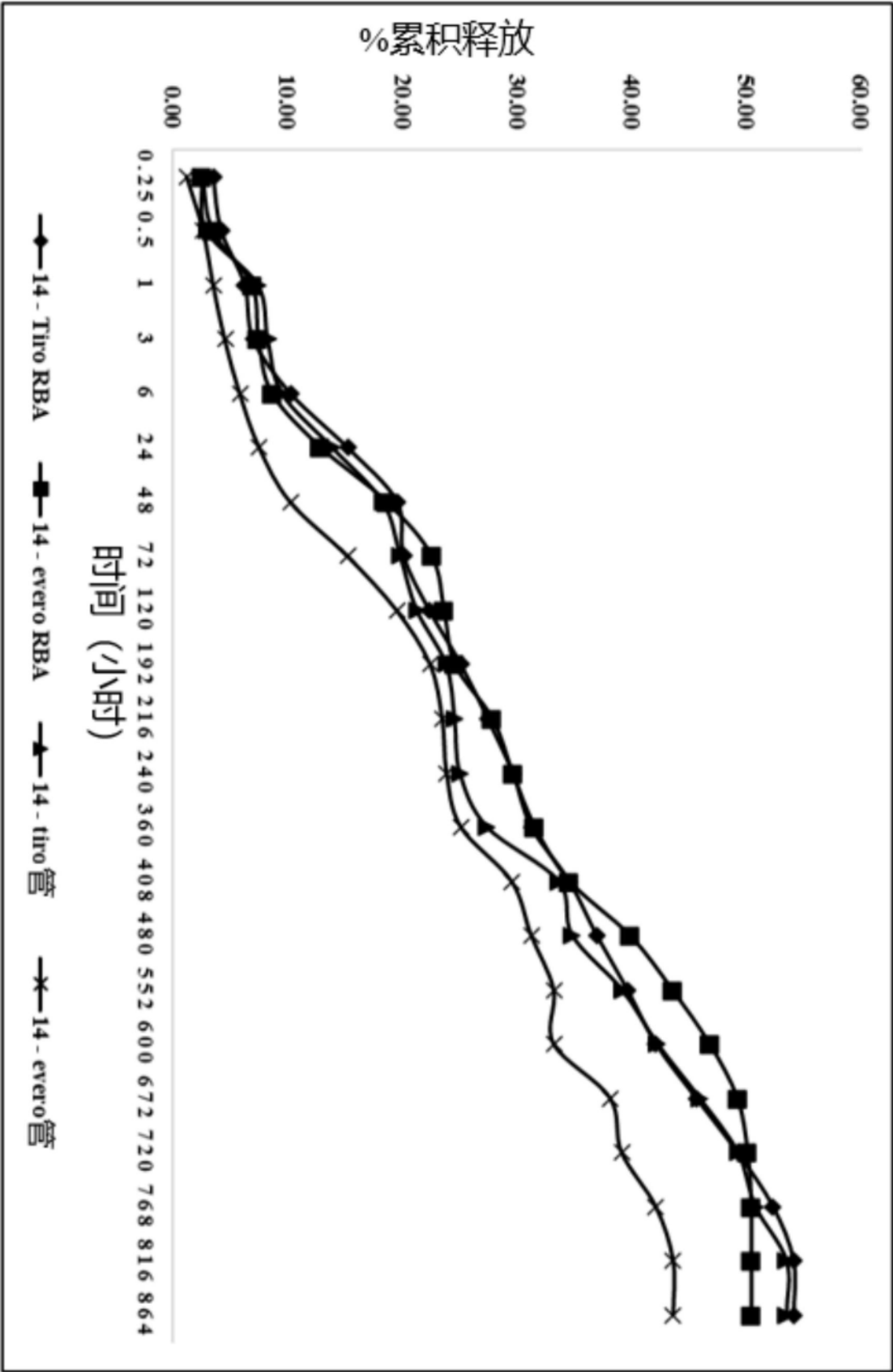


图16

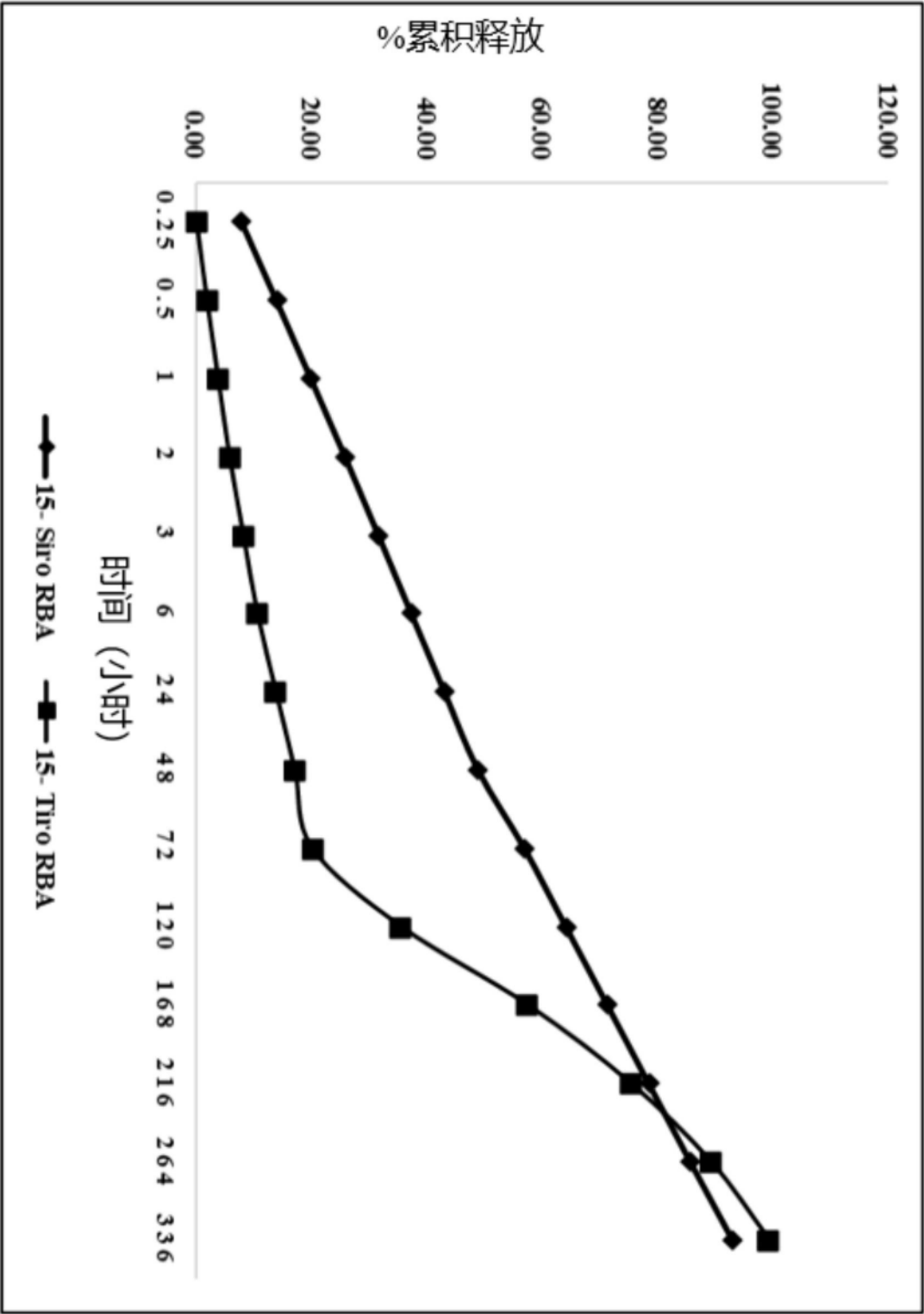


图17

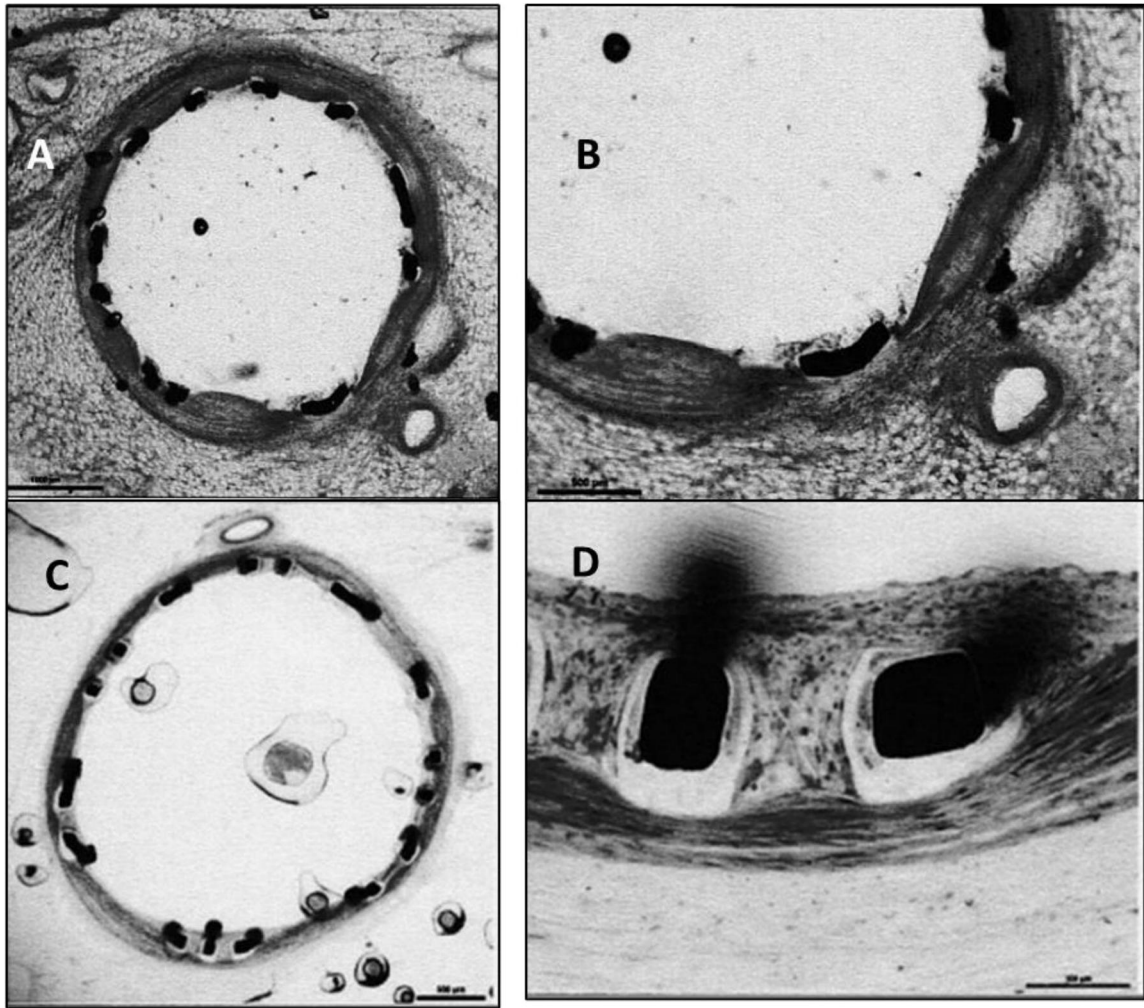


图18