

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61F 2/06 (2006.01)
A61M 29/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510023713.0

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100441155C

[22] 申请日 2005.1.31

[21] 申请号 200510023713.0

[73] 专利权人 上海市第一人民医院

地址 200080 上海市武进路 85 号

[72] 发明人 赵军礼 孙宝贵 钟 伟

[56] 参考文献

CN1513567A 2004.7.21

CN1391886A 2003.1.22

US4886062 1989.12.12

US5464650 1995.11.7

莜术油抑制大鼠血管成形术后胶原积聚作用的研究. 翁书和, 赵军礼, 陈镜合, 罗小星, 吴思慧. 中医药学刊, 第 21 卷第 8 期. 2003

审查员 张清楠

[74] 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司

代理人 包兆宜

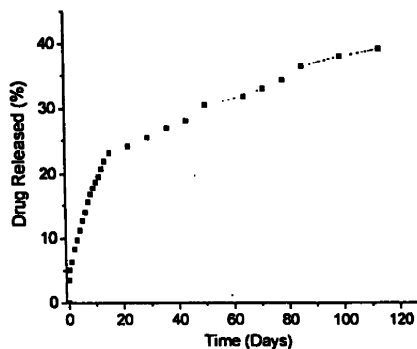
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

防治冠脉支架内再狭窄的莜术油控释洗脱支架

[57] 摘要

本发明属药物和医疗器械领域, 涉及防治支架内再狭窄的药物洗脱支架, 具体涉及一种防治冠脉支架内再狭窄的莜术油控释洗脱支架。本支架以莜术油液体为药物有效成分, 以不锈钢材料为支架, 控释涂层为聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅复合材料, 本发明支架具有抑制细胞生长和诱导细胞凋亡、抗炎、抗血栓形成、抑制胶原合成及长久的持续的抗增生作用, 植入冠脉后的组织相容性和安全性良好, 冠脉内新生内膜程度明显减少, 管腔显著增大及凋亡细胞数量明显增多, 能防治支架术后再狭窄。



1、防治冠脉支架内再狭窄的莪术油控释洗脱支架，其特征是以莪术油液体为药物有效成分，以涂有聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅复合控制释放材料的不锈钢材料为支架，所述的聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅复合控制释放材料与药物莪术油液混合涂于不锈钢支架的表面，所述的支架涂层厚度 12~30 μm ，支架表面药物含量 1.8-3.6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

2、按权利要求 1 所述的防治冠脉支架内再狭窄的莪术油控释洗脱支架，其特征是所述涂层厚度为 12 μm ，支架表面药物含量 1.8 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

3、按权利要求 1 所述的防治冠脉支架内再狭窄的莪术油控释洗脱支架，其特征是所述涂层厚度为 30 μm ，支架表面药物含量 3.6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

防治冠脉支架内再狭窄的莪术油控释洗脱支架

技术领域

本发明属药物和医疗器械领域，涉及防治支架内再狭窄的药物洗脱支架，具体涉及一种防治冠脉支架内再狭窄的莪术油控释洗脱支架。

背景技术

冠状动脉介入治疗（PCI）是冠心病的重要治疗方法。目前支架置入术已经取代了球囊扩张术成为 PCI 的主要手段。据统计，全球每年大约有 1500000 以上的患者需要做 PCI 治疗，但支架后再狭窄率高达 15~30%。因此防治支架后再狭窄成为 PCI 研究领域的重点和热点。据报道，临床常用的切割球囊扩张、定向旋切、激光成形、基因治疗、全身给药等治疗再狭窄疗效均不甚满意。血管内放疗虽然取得了较好的疗效，但是易引起“边缘效应”和血栓形成。近年来随着载药支架防治再狭窄临床试验结果的发布，使人们看到了这种技术的美好前景，高度评价这种技术标志着 PCI 进入了“药物洗脱支架时代”，是心血管病介入学的“第三次革命”。其中冠状动脉介入治疗术后再狭窄是困扰此项技术发展的难题，药物洗脱支架有望成为解决支架植入后再狭窄的有效途径。

目前世界上最引人瞩目的紫杉醇和雷帕霉素涂层支架大规模的临床试验还在进一步的研究中。我国尚无自主知识产权的药物洗脱支架进入临床研究。

莪术油是从中药莪术中提取的挥发油，含有莪术酮、莪术醇、 β -榄香烯、姜黄素、莪术二酮等多种活性成分。研究表明，莪术油具有抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血小板聚集、抗血小板粘附、改善血液流变学、抗血栓形成、抗炎、抗脂质过氧化等作用，但尚无用于支架涂层的报道。

发明内容

本发明的目的是提供一种防治支架内再狭窄的药物洗脱支架，具体涉及一种防止冠脉支架内再狭窄的莪术油控释洗脱支架。

本发明采用莪术油原料液（浙江瑞安制药厂，批号 980908），喷涂于聚甲基丙

烯酸丁酯/纳米二氧化硅涂层不锈钢支架的表面，涂层厚度 12~30 μm ，支架表面药物含量 1.8-3.6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

本发明采用聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅复合材料作为药物控制释放涂层（CN 02136332.3）。其制备方法是，配制 1%的聚甲基丙烯酸丁酯的四氢呋喃溶液，其中含有聚合物量 25—30%的纳米二氧化硅，作为控制释放涂层。将莪术油药物加入上述溶液，使药物与聚甲基丙烯酸丁酯的重量比为 1: 1，搅拌使药物悬浮在溶液中，用喷枪将上述悬浮液均匀地喷涂在支架上，40 $^{\circ}\text{C}$ 烘干，精确称重，使每平方米毫米支架表面的药物含量为 1.8-3.6 μg ，涂层厚度 12~30 μm 。将药物洗脱支架安装在球囊上，环氧乙烷消毒后备用。单纯涂层支架的制备则直接将控制释放涂层喷涂在支架上，其余过程与药物洗脱支架相同。

本发明支架其中的莪术油液，具有抑制细胞生长和诱导细胞凋亡、抗炎、抗血栓形成、抑制胶原合成作用，而且莪术油为脂溶性药物，易通过细胞膜，持续作用于病变局部，即使短暂的、极小的剂量也可以产生长久的持续的抗增生作用，结合聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅涂层控制释放的特点，植入冠脉后的组织相容性和安全性良好，冠脉内新生内膜程度明显减少，管腔显著增大及凋亡细胞数量明显增多，比紫杉醇和雷帕霉素涂层支架单一作用于某一环节有明显优势，能防治支架术后再狭窄。

本发明采用的涂层聚甲基丙烯酸丁酯/二氧化硅（纳米）复合控制释放材料与药物莪术油液混合涂于不锈钢支架的表面，具有如下优点：1. 聚甲基丙烯酸丁酯和二氧化硅之间形成互穿网络或二氧化硅粒子均匀地分散在聚甲基丙烯酸丁酯之中，因此涂层具备高分子材料优良的柔韧性；2. 二氧化硅和聚甲基丙烯酸丁酯之间存在共价联接，使得聚甲基丙烯酸丁酯更致密，有利于药物的长期释放，并且比使用有机交联剂更安全、无毒，3. 所采用药物莪术油液，具有长久的持续的抗增生作用。

附图说明

图 1 是莪术油控释洗脱支架体外控制释放测试结果。

图 2 涂层组：支架植入后 4w 损伤冠脉组织病理学变化（HE $\times 14$ ） 内膜明显增厚。

图3 莜术油组：支架植入后4w损伤冠脉组织病理学变化(HE ×14) 内膜厚度较涂层组减小。

具体实施方式

实施例1

制备莜术油控释洗脱支架

采用不锈钢材料支架,聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅复合材料作为药物控制释放涂层。首先配制1%的聚甲基丙烯酸丁酯的四氢呋喃溶液,其中含有聚合物量25—30%的纳米二氧化硅,将所述莜术油药物加入溶液,使药物与聚甲基丙烯酸丁酯的重量比为1:1,搅拌使药物悬浮在溶液中,用喷枪将上述悬浮液均匀地喷涂在支架上,40°C烘干,精确称重,计算每平方毫米支架表面的药物含量。涂层厚度12~30 μm,支架表面药物含量1.8-3.6 μg/mm²。将药物洗脱支架安装在球囊上,环氧乙烷消毒后备用。

对莜术油控释洗脱支架进行体外控制释放测试,结果表明:药物在初始的约2周内快速释放,然后释放速度逐渐趋缓,4个月后,仍有超过一半的药物没有释放出来,与同种单纯聚合物的释放时间相比显著减缓,保证了药物的持续作用。同时,通过简单调整药物和涂层的比例,以及涂层中聚甲基丙烯酸丁酯/纳米二氧化硅的比例,能在很大程度上调整释放曲线的形状。表明复合涂层中的纳米二氧化硅有延长释放时间的效果。

实施例2

动物实验测试莜术油控释洗脱支架对实验动物犬支架术后内膜增生的作用,评价莜术油控释洗脱支架防治支架术后再狭窄的安全性与疗效。

健康杂种成年犬随机分为2组:按支架直径、冠脉直径1.2~1.3:1的比例分别将单纯涂层支架、实施例1的莜术油控释洗脱支架,其涂层厚度12 μm,支架表面药物含量1.8 μg/mm²随机植入回旋支和前降支合适的血管段,为涂层组、莜术油组,每组10只,术前1天开始服用阿司匹林250mg,直至30天处死,取支架植入段血管,涂层组和用药组再各取其中2只动物的心、肝、脾、肺、肾、胃、脑、骨骼肌、睾丸等重要器官,固定。

光学显微镜和扫描电镜观察各组支架血管段及重要器官组织病理学变化。计算机图像定量分析支架血管段新生内膜面积、腔面积和平均内膜厚度。免疫组化法测定支架血管段 α -平滑肌肌动蛋白(α -SM actin)、增殖细胞核抗原(PCNA)表达并图像半定量分析, TUNEL法结合图像分析、流式细胞仪技术、透射电镜观察和检测细胞凋亡。

结果显示,

1. 光镜及扫描电镜观察支架段血管无炎症, 无血栓形成, 无动脉壁变薄, 无动脉瘤形成, 无中膜、外膜坏死, 心、肝、脾、肺、肾、脑等组织无病理性损害。表明莪术油控释洗脱支架植入犬冠脉后的组织相容性和安全性良好。

2. 支架植入后 4w 莪术油组较涂层组新生内膜程度明显减少, 管腔显著增大。表明莪术油控释洗脱支架能防治犬冠脉支架内再狭窄。

3. 透射电镜形态学检测: 发现莪术油组凋亡细胞数量明显多于其余各组。

流式细胞仪定量分析发现莪术油组细胞凋亡百分率明显高于涂层组。

莪术油组凋亡指数明显高于涂层组, 莪术油组最显著。

4. 免疫组化法检测 PCNA, 莪术油组阳性表达明显少于涂层组, 表明莪术油控释洗脱支架对犬冠脉 PCNA 有影响。

5. 免疫组化法检测 α -SM actin, 莪术油组阳性表达明显少于涂层组, 表明莪术油控释洗脱支架对犬冠脉 α -SM actin 有影响。

结果证实:

1. 本发明聚甲基丙烯酸丁酯/二氧化硅(纳米)复合控释涂层支架具有很好的生物相容性。

2. 本发明聚甲基丙烯酸丁酯/二氧化硅(纳米)复合控释涂层支架植入犬冠状动脉安全、可行。

3. 本发明莪术油聚甲基丙烯酸丁酯/二氧化硅(纳米)复合控释涂层支架可有效防治犬冠脉支架内再狭窄。

4. 本发明莪术油聚甲基丙烯酸丁酯/二氧化硅(纳米)复合控释涂层支架防治支架内再狭窄的作用机制主要是诱导新生内膜和中膜平滑肌细胞凋亡, 并且抑制平

滑肌细胞增生。

实施例 3

健康杂种成年犬随机分为 2 组：按支架直径、冠脉直径 1.2~1.3: 1 的比例分别将单纯涂层支架、实施例 1 的载术油控释洗脱支架，其涂层厚度 30 μm ，支架表面药物含量 3.6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，随机植入回旋支和前降支合适的血管段，为涂层组、载术油组，每组 10 只，术前 1 天开始服用阿司匹林 250mg，直至 30 天处死，取支架植入段血管，再各取其中 2 只动物的心、肝、脾、肺、肾、胃、脑、骨骼肌、睾丸等重要器官，固定。

光学显微镜和扫描电镜观察各组支架血管段及重要器官组织病理学变化。计算机图像定量分析支架血管段新生内膜面积、腔面积和平均内膜厚度。免疫组化法测定支架血管段 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SM actin)、增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达并图像半定量分析，TUNEL 法结合图像分析、流式细胞仪技术、透射电镜观察和检测细胞凋亡。

实验结果同实施例 2。

图 1

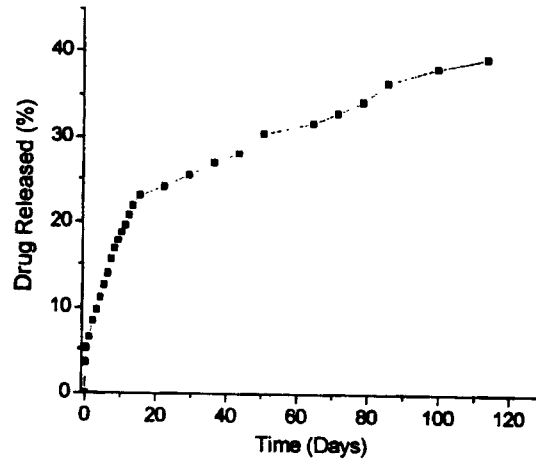


图 2

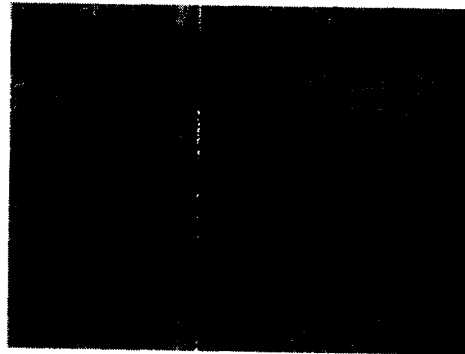


图 3

