

# 模拟药物洗脱支架中的释放机理

Boston Scientific 的工程师们正在为医疗设备设计带来新变革。他们最近的药物洗脱支架仿真通过关联实验结果与计算模型，加深了对药物释放机理的理解。

作者：LEXI CARVER ( COMSOL, INC. )

特约作者：TRAVIS SCHAUER 和 ISMAIL GULER ( BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION )

心脏动脉的斑块阻塞治疗是医疗专业人员经常面临的挑战。这种情况称为动脉狭窄，它会限制血液向心脏流动，导致呼吸急促和胸部疼痛等症状。有时通过使用支架来解决这种状

况；支架是一种很小的网状管式结构，用于治疗动脉阻塞。通常将它们置入冠状动脉，并使用球囊导管进行扩张，保证动脉畅通，如图 1 所示。

虽然支架可以有效地保持动脉畅

通，但由于组织会在支架上过度生长，动脉会重新变窄。这种现象称为再狭窄，是人体的自然愈合反应，但它实际上会阻碍痊愈。因此，研究人员开发了药物洗脱支架来向动脉组织释放

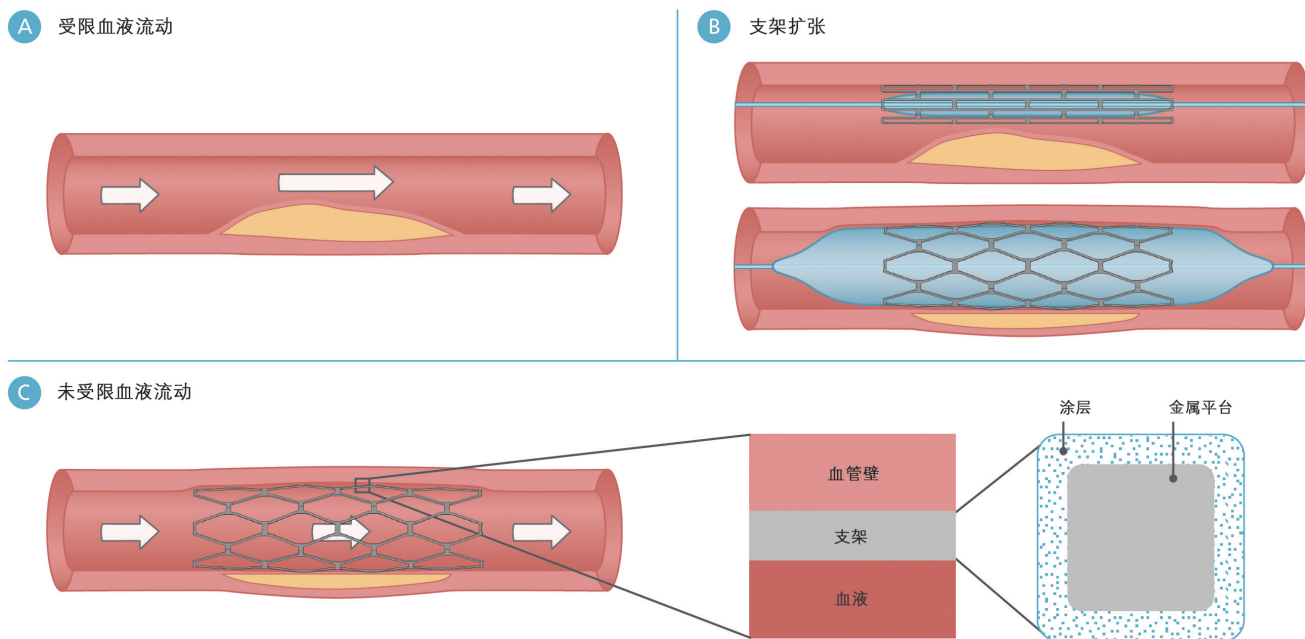


图 1：A. 血管中的受限血液流动；B. 支架置入和扩张；C. 正常的血液流动（左），血管内的排列（中）和支架撑杆的截面（右）。

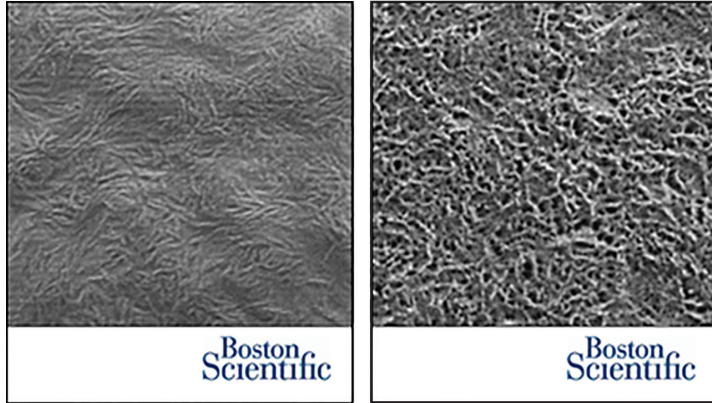


图 2：药物释放前的涂层微结构（左），以及从涂层中释放药物后被聚合物基体包围的互连空孔（右）。

扩散到组织中，在聚合物涂层中留下互连的空腔（孔隙），见图 2。同时，通过聚合物包封的分子则更加缓慢地扩散。

## 模拟药物传递

Schauer 和 Guler 对涂层微结构的复杂几何进行了理想化处理：在他们的模型中，涂层由按一定阵式排列的圆柱形孔隙组成，这些孔隙内充满固态药物，周围是聚合物壳层，聚合物壳层内同时包含溶解药物和通过聚合物包封的固态药物。分子沿径向和轴向扩散，而微结构几何仅沿径向（在壳层与孔隙之间的边界处）发生改变。因此，使用二维轴对称模型（见图 3）就足够了。

COMSOL 使 Schauer 和 Guler 可以轻松定制他们的模型。“我们的重点是了解所面临的传递现象，而不是把时间花在繁琐的编程上，” Schauer 评论道：“我们根据需要直接通过用户界面来定制基本方程。”他们对体外和体内两种情况的释放曲线进行了仿真，描述药物累积释放过程。“我们希望了解为什么会观察到特定的释放曲线，” Guler 和 Schauer 说道：“我们将实验数据和由仿真获得的释放曲线进行比较，验证我们的研究发现。”

药物，用于减少细胞增殖和防止不必要的生长。它包含一种由药物和聚合物基体组成的涂层，用于控制药物释放；支架网的每一股都包裹这种涂层（见图 1）。近年来，在降低再狭窄率的努力下，支架设计得到了显著改善，但对于释放过程仍有许多未知。

所需的过程。”最终，这样得到的药物释放效果可达到目前无法实现的效果。

Schauer 和 Guler 模拟的支架涂层是有两相组份的微结构：富含药物、表面互连的组成相，以及通过聚合物包封药物分子的组成相。这种微结构的形成会受药物溶解性、药物/聚合物比率和制造过程中的工艺条件影响。当支架被置入动脉时，富含药物的组成相会快速溶解并

**“通过认识涂层的基本机理和微结构，我们能够了解释放过程，然后调整它来实现所需的过程。”**

## 药物释放行为

Boston Scientific 是一家从事开发用于诊断和治疗各种疾病的设备和技术的公司。

Travis Schauer、Ismail

Guler 和该公司的工程师团队已经在寻求通过计算机仿真来更好地了解药物释放机理。他们使用 COMSOL Multiphysics® 建立了支架涂层的模型，用于研究释放曲线（药物从涂层中扩散出并进入血管组织的速率）和影响因素。他们使用了 COMSOL 的优化模块，使其仿真结果尽可能接近实验数据。Schauer 解释说：“通过认识涂层的基本机理和微结构，我们能够了解释放过程，然后调整它来实现

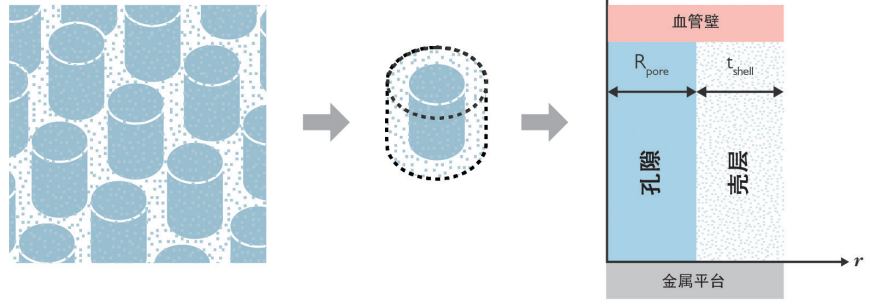


图 3：支架涂层的理想化微结构。对单个孔隙-壳层建模（中）。标签  $R_{\text{pore}}$  和  $t_{\text{shell}}$  代表孔隙半径和壳层厚度。

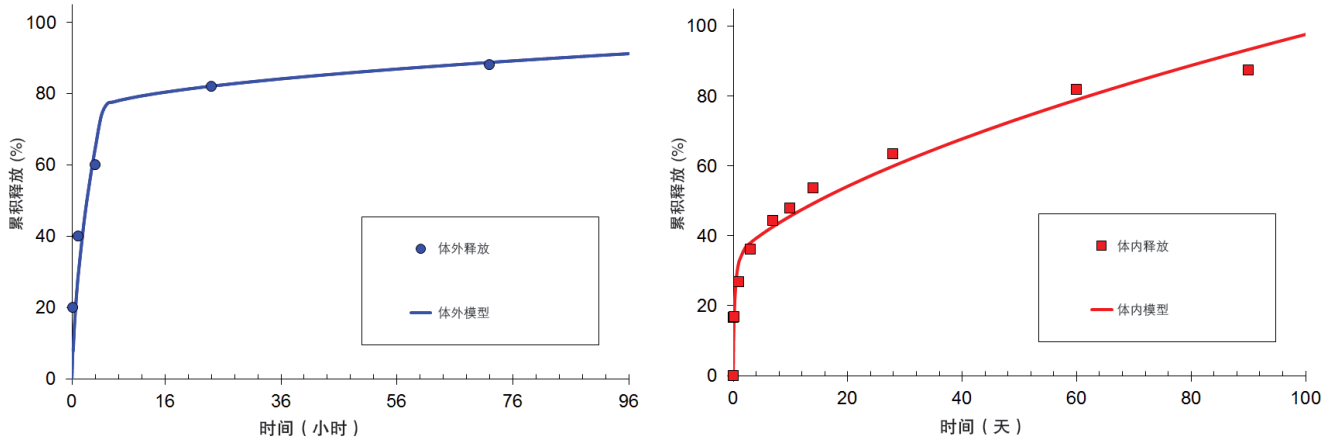


图 4：仿真结果与实验结果对比，显示了体外和体内两种情况的释放曲线。

Schauer 和 Guler 同时追踪了固态药物的溶解和溶解药物的扩散。当药物在孔隙内溶解时，孔隙会充满来自周围组织的液体介质。药物在液体介质中的溶解极限与在聚合物中不同，这会使孔隙和壳层之间界面处溶解的药物浓度不连续。Guler 解释说：“在 COMSOL 中可以使用刚性弹簧方法轻松实现相应的界面条件，确保扩散通量的连续性。” COMSOL Multiphysics 中提供的可自定义的边界条件使 Schauer 和

Guler 可以轻松添加所需的项。

由于某些模型参数是无法直接测量的“有效”值，所以不得不对它们进行估计，如聚合物壳层厚度。另一个是阻滞系数，用于描述孔隙的扭曲形状和收缩、立体效应以及对通过孔隙扩散的其他潜在影响。这些参数使用优化模块进行了改良。Schauer 和 Guler 基于动力学药物释放 (KDR) 实验数据，对壳层厚度和阻滞系数进行初步猜测。他们将模型的预测释放曲线与 KDR 曲

线进行了比较。基于结果，优化模块修改了壳层厚度和阻滞系数，获得了模型计算结果和实验数据之间的最佳匹配。释放曲线 (见图 4) 确认孔隙中的药物快速释放，而壳层内的分散分子则通过包封聚合物缓慢地扩散。图 5 中的结果显示了与壳层相比，药物在孔隙中的溶解和扩散速度更快。

### 未来的支架研究

降低再狭窄率是医生和医疗专业人士一个持续追求的目标，药物洗脱支架很大程度上推进了这一目标的实现。Schauer 和 Guler 采用的模拟方法提供了一种解释机理的宝贵方法。虽然简化的微结构模型无法获得释放曲线的所有细节，但孔隙-壳层仿真表现出了良好的实验一致性，使他们对其理想化模型的适用性建立了信心。美国食品药品监督管理局 (FDA) 的研究人员正在基于扩散-界面理论开发更全面的仿真，研究微结构的形成。这些模型的目标是解释工艺、微结构和受控系统中释放行为之间的关系。最终，通过仿真有可能让医疗设备设计人员更好地控制药物传递过程，从而改善心血管病患者的治疗。■

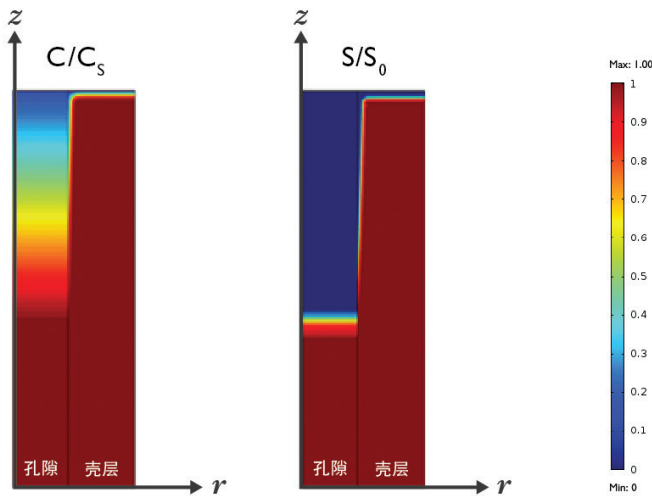


图 5：体外情况的预测药物浓度，时间=2 小时； $C/C_s$  = 溶解药物浓度 / 溶解极限 (左)， $S/S_0$  = 固态药物浓度 / 初始固态药物浓度 (右)。