

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

专利号 ZL 200580006154.0

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100558415C

[22] 申请日 2005.2.27

[21] 申请号 200580006154.0

[30] 优先权

[32] 2004.2.28 [33] DE [31] 102004009850.6

[32] 2004.3.11 [33] US [31] 60/551,761

[86] 国际申请 PCT/DE2005/000327 2005.2.27

[87] 国际公布 WO2005/082434 德 2005.9.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.25

[73] 专利权人 汉莫堤克科技公司

地址 德国沃森蓝 52146 阿典欧尔史卓斯街 15 号

[72] 发明人 艾利克·霍夫曼

[56] 参考文献

WO03039612A1 2003.5.15

WO02100559A 2002.12.19

US2003125800A1 2003.7.3

EP0404683A2 1990.12.27

EP0593284A1 1994.4.20

EP0839541A2 1998.5.6

WO0101957A 2001.1.11

EP0610086A2 1994.8.10

EP0790823A 1997.8.27

审查员 许超男

[74] 专利代理机构 北京中原华和知识产权代理有限公司

代理人 寿宁

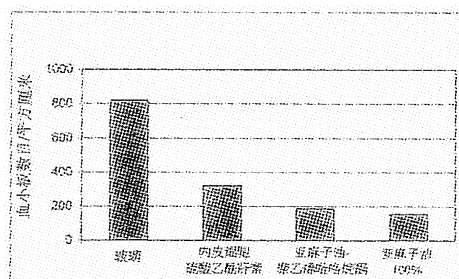
权利要求书 8 页 说明书 22 页 附图 2 页

[54] 发明名称

药物表面的生物相容性涂层、方法和用途

[57] 摘要

本发明涉及具有至少部分由聚合物层所覆盖的表面的医学产品。所述聚合物层优选通过自动聚合形成。聚合含有至少一个重键的物质，尤其是包含由优选 7 至 50 个碳原子组成的烷基链的不饱和脂肪酸。可以向参与聚合反应的物质中加入不参与聚合的其它物质。所述物质优选为饱和脂肪酸和脂肪酸衍生物。本发明也涉及制造所述医学产品的方法及其用途。



1. 一种医学产品，所述医学产品表面至少部分包含聚合物层，其中所述聚合物层由至少 25 重量% 参与聚合反应的物质组成，且所述聚合物层包含参与聚合反应的物质和不参与聚合反应的物质，其中参与聚合反应的所述物质含有直链或支链及具有至少一个重键的经取代或未经取代的烷基部分，且参与聚合反应的所述物质能够自动聚合，而且在通过暴露于大气氧和升高温度或暴露于大气氧和光来涂覆医学产品表面之后发生自动聚合。

2. 根据权利要求 1 所述的医学产品，其中含有至少一个重键的所述烷基部分具有 7 至 50 个碳原子。

3. 根据权利要求 1 所述的医学产品，其中含有至少一个具有至少一个重键的所述烷基部分的所述物质经由至少一个重键的聚合而彼此共价连接。

4. 根据权利要求 1 所述的医学产品，其中含有至少一个具有至少一个重键的所述烷基部分的所述物质是选自脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸衍生物、醚、油、脂肪、甘油酯 (glycerides)、乙二醇酯 (glycol esters) 以及其混合物所组成的群组。

5. 根据权利要求 4 所述的医学产品，其中所述脂肪酸是选自包含单元不饱和脂肪酸、多元不饱和脂肪酸、呈三甘油酯形式的所述不饱和脂肪酸、呈非甘油键结、游离形式的所述不饱和脂肪酸以及其混合物的群组。

6. 根据权利要求 5 所述的医学产品，其特征在于所述不饱和脂肪酸是选自包含油酸、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid)、二十二碳六烯酸、花生四烯酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸以及其混合物的群组。

7. 根据权利要求 4 所述的医学产品，其特征在于在所述油是选自包含亚麻子油、大麻籽油、玉米油、胡桃油、菜油、大豆油、葵花油、罂粟籽油、红花油、麦胚芽油、葡萄籽油、夜来香油、玻璃苣油、欧菠萝油、海藻油、鱼油、鱼肝油和其混合物的群组。

8. 根据权利要求 7 所述的医学产品，其特征在于所述油与所述油的混合物分别含有至少 40 重量% 的量的不饱和脂肪酸。

9. 根据权利要求 1 所述的医学产品，其特征在于不参与聚合反应的所述物质包含饱和脂肪酸、饱和脂肪酸酯、饱和脂肪酸衍生物、饱和醚、饱和脂质、类酯、饱和脂肪和油、饱和甘油酯 (saturated glycerides)、饱和三甘油酯、饱和乙二醇酯、蜡、生物稳定或生物可降解聚合物或其混合物。

10. 根据权利要求 9 所述的医学产品，其特征在于在所述饱和脂肪酸是选自包含链长度超过 12 个碳原子的长链脂肪酸、天然类酯以及其混合物的

群组, 所述天然类酯为棕榈仁脂肪、椰子脂肪或其混合物。

11 根据权利要求 9 所述的医学产品, 其特征在于在所述蜡是选自包含蜂蜡、棕榈蜡、小烛树蜡和其混合物的群组。

12. 根据权利要求 9 所述的医学产品, 其特征在于所述生物稳定聚合物是选自包含以下物质的群组: 聚丙烯酸和聚丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯腈、聚酰胺、聚醚酰胺、聚乙烯胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚碳乙烷 (polycarbonate)、聚乙烯酮、聚乙烯卤化物、聚亚乙烯卤化物 (polyvinylidenehalogenide)、聚乙烯醚、聚芳族乙烯酯 (polyvinylaromates)、聚乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲醛、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚氨基甲酸乙酯、聚烯烃弹性体、聚异丁烯、氟硅酮、羧甲基甲壳素、聚乙烯对苯二甲酸酯、聚戊酸酯、纤维素、人造丝、乙基乙烯基乙酸酯共聚物、聚砜、环氧树脂、丙烯腈丁二烯苯乙烯树脂、乙烯丙烯二烯胶、硅酮、聚乙烯卤素、聚乙烯卤素共聚物、甲壳素和其混合物。

13. 根据权利要求 9 所述的医学产品, 其特征在于所述生物可降解聚合物是选自包含以下物质的群组: 聚戊内酯、聚- ϵ -癸内酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚羟基丁酸酯-共-戊酸酯、聚(1,4-二恶烷-2,3-二酮)、聚(1,3-二恶烷-2-酮)、聚-对二恶酮、聚酞、聚羟基甲基丙烯酸酯、纤维蛋白、聚氰基丙烯酸酯、聚己内酯二甲基丙烯酸酯、聚-b-顺丁烯二酸、聚己内酯丁基丙烯酸酯、多嵌段聚合物、聚乙醇酸碳酸三甲酯、聚己内酯-乙醇酸、聚(g-谷氨酸乙酯)、聚(DTH-亚氨基碳酸酯)、聚(DTE-共-DT-碳酸酯)、聚(双酚-A-亚氨基碳酸酯)、聚原酸酯、聚乙醇酸碳酸三甲酯、聚碳酸三甲酯、聚亚氨基碳酸酯、聚(N-乙烯基)-吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚酯酰胺、乙醇酸化聚酯、聚磷酸酯、聚磷腈、聚[(对羧基苯氧基)丙烷]、聚羟基戊酸、聚环氧乙烷-环氧丙烷、软性聚氨基甲酸乙酯、主链中具有氨基酸部分的聚氨基甲酸乙酯、聚醚酯、聚烯烃草酸酯、聚原酸酯以及其共聚物、角叉菜胶、纤维蛋白原、淀粉、胶原蛋白、蛋白基聚合物、聚氨基酸、玉米蛋白、聚羟基脂肪酸酯、果胶酸、光化酸、酪蛋白、羧甲基硫酸酯、白蛋白、透明质酸、硫酸乙酰肝素、肝磷脂、硫酸软骨素盐、葡聚糖、b-环糊精和由聚乙二醇和聚丙二醇形成的共聚物、阿拉伯胶、瓜尔胶、明胶、胶原蛋白-N-羧基琥珀酰亚胺以及所述物质的混合物。

14. 根据权利要求 1 所述的医学产品, 其特征在于不参与聚合反应的所

述物质包含抗增生活性剂、抗炎活性剂和/或抗血栓形成活性剂

15. 根据权利要求 14 所述的医学产品, 其特征在于所述活性剂是选自包含以下物质的群组: 西罗莫司 (sirolimus)、艾罗莫司 (everolimus)、吡美莫司 (pimecrolimus)、生长抑素 (somatostatin)、他克莫司 (tacrolimus)、罗红霉素 (roxithromycin)、度耐霉素 (dunaimycin)、子囊霉素 (ascomycin)、大环内酯类抗生素 (bafilomycin)、红霉素 (erythromycin)、麦加霉素 (midecamycin)、交沙霉素 (josamycin)、克纳霉素 (concanamycin)、克拉霉素 (clarithromycin)、醋竹桃霉素 (troleandomycin)、福利霉素 (folimycin)、色伐他汀 (cerivastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、瑞舒伐他汀 (rosuvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、去乙酰长春酰胺 (vindesine)、长春瑞宾 (vinorelbine)、依托泊苷 (etoposide)、替尼泊甙 (teniposide)、尼莫司汀 (nimustine)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、4-羟基环磷酰胺 (4-hydroxycyclophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、美法仑 (melphalan)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、苯达莫西汀 (bendamustine)、氮烯咪胺 (dacarbazine)、白消安 (busulfan)、丙卡巴肼 (procarbazine)、曲奥舒凡 (treosulfan)、替莫唑胺 (temozolomide)、硫替派 (thiotepa)、红比霉素 (daunorubicin)、阿霉素 (doxorubicin)、阿克拉霉素 (acliarubicin)、表柔比星 (epirubicin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、黄胆素 (idarubicin)、博来霉素 (bleomycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、放线菌素 (dactinomycin)、氨甲喋呤 (methotrexate)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟达拉滨-5'-二氢磷酸盐 (fludarabine-5'-dihydrogenphosphate)、克拉曲滨 (cladribine)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、吉西他滨 (gemcitabine)、卡培他滨 (capecitabine)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、卡铂 (carboplatin)、顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、安吡啶 (amsacrine)、依瑞替肯 (irinotecan)、拓扑替康 (topotecan)、羟基脲 (hydroxycarbamide)、米替福新 (miltefosine)、喷司他丁 (pentostatin)、阿地白介素 (aldesleukin)、维 A 酸 (tretinoin)、天门冬酰胺酶 (asparaginase)、培加帕酶 (pegaspargase)、阿纳托唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、来曲唑 (letrozole)、福美斯坦 (formestane)、氨基鲁米特 (aminoglutethimide)、阿红霉素 (azithromycin)、螺旋霉素 (spiramycin)、

塞弗蓝汀 (cepharantin)、smc 增殖抑制剂-2w、埃坡霉素 (epothilone) A 和 B、米托蒽醌 (mitoxantrone)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、米库酚 (mycophenolatmofetil)、桦木酸、喜树碱 (camptothecin)、PI-88、促黑素细胞激素、活化蛋白 C、IL-1 β 抑制剂、胸腺素 (thymosine) α -1、反丁烯二酸及其酯、钙泊三醇 (calcipotriol)、他卡西醇 (tacalcitol)、拉帕醇 (lapachol)、 β -拉帕酮 (β -lapachone)、鬼白毒素 (podophyllotoxin)、白桦酯醇 (betulin)、鬼白酸 2-乙基酰肼 (podophyllic acid 2-ethylhydrazide)、莫拉司亭 (molgramostim)、聚乙二醇化干扰素 (peginterferon) α -2b、来格司亭 (lenograstim)、非格司亭 (filgrastim)、聚乙二醇 (macrogol)、氮烯唑胺 (dacarbazine)、巴利昔单抗 (basiliximab)、达珠单抗 (daclizumab)、选择素、CETP 抑制剂、卡德和林 (cadherines)、细胞分裂素抑制剂、COX-2 抑制剂、NF κ B、安培丁 (angiopeptin)、环丙沙星 (ciprofloxacin)、氟胚素 (fluroblastin)、抑制肌细胞增生的单克隆抗体、bFGF 拮抗剂、普罗布考 (probucol)、前列腺素 (prostaglandins)、1,11-二甲氧基铁屎米-6-酮、1-羟基-11-甲氧基铁屎米-6-酮、东莨菪素 (scopoletin)、秋水仙碱 (colchicine)、NO 供体、S-亚硝基衍生物、他莫昔芬 (tamoxifen)、星形孢菌素 (staurosporine)、 β -雌二醇 (β -estradiol)、 α -雌二醇、雌三醇 (estriol)、雌酮 (estrone)、乙炔雌二醇 (ethinylestradiol)、磷雌酚 (fosfestrol)、安宫黄体素 (medroxyprogesterone)、雌二醇环戊丙酸酯 (estradiol cypionate)、雌二醇苯甲酸酯 (estradiol benzoate)、曲尼司特 (tranilast)、凯贝考林 (kamebakaurin) 及其它用于癌症疗法中的类萜、维拉帕米 (verapamil)、酪氨酸激酶抑制剂、环孢素 A (cyclosporine A)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 及其衍生物、浆果赤霉素 (baccatin)、泰素帝 (taxotere)、合成产生以及由天然来源所获得的二氧化三碳的巨环寡聚物及其衍生物、莫非布宗 (mofebutazone)、阿西美辛 (acemetacin)、双氯芬酸 (diclofenac)、氯那唑酸 (lonazolac)、氯苯砒 (dapsone)、邻氨甲酰基苯氧基乙酸、利多卡因 (lidocaine)、酮洛芬 (ketoprofen)、甲灭酸 (mefenamic acid)、吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam)、磷酸氯喹 (chloroquine phosphate)、青霉胺 (penicillamine)、肿瘤抑素 (tumstatin)、阿瓦斯丁 (avastin)、羟基氯喹 (hydroxychloroquine)、金诺芬 (auranofin)、金硫丁二钠 (sodium aurothiomalate)、奥沙西罗 (oxaceprol)、塞来考昔 (celecoxib)、 β -谷甾醇、腺苷蛋氨酸 (ademetonine)、麦替卡因 (myrtecaine)、聚多卡醇 (polidocanol)、诺香草胺 (nonivamide)、左薄荷脑 (levomenthol)、苯佐卡因 (benzocaine)、爱新 (aescin)、玫瑰树碱 (ellipticine)、D-24851、秋水仙胺 (colcemid)、细胞松弛素

(cytochalasin) A-E、印丹诺辛 (indanocine)、诺考达唑 (nocodazole)、S 100 蛋白、杆菌肽 (bacitracin)、外连素 (vitronectin) 受体拮抗剂、氮卓斯汀 (azelastine)、胍基环化酶刺激剂、金属蛋白酶-1 和-2 的组织抑制剂、游离核酸、并入至病毒递质中的核酸、DNA 和 RNA 片段、纤溶酶原活化剂抑制剂-1、纤溶酶原活化剂抑制剂-2、反义寡核苷酸、VEGF 抑制剂、IGF-1、羧苄头孢菌素 (cefadroxil)、头孢菌素 V (cefazolin)、氯头孢菌素 (cefaclor)、头孢噻肟 (cefotaxim)、妥布霉素 (tobramycin)、庆大霉素 (gentamycin)、青霉素 (penicillin)、磺酰胺、甲硝唑 (metronidazol)、阿加曲班 (argatroban)、阿斯匹林 (aspirin)、阿昔单抗 (abciximab)、合成抗凝血酶、凝血酶抑制剂 (bivalirudin)、可迈丁 (coumadin)、依诺肝素 (enoxaparin)、去硫酸化和 N-再乙酰化肝磷脂、组织纤溶酶原活化剂、GpIIb/IIIa 血小板膜受体、因子 X_a 抑制剂抗体、肝磷脂、水蛭素 (hirudin)、r-水蛭素、PPACK、鱼精蛋白 (protamin)、2-甲基噻唑-2,4-二羧酸的钠盐、尿激酶原 (prourokinase)、链激酶 (streptokinase)、华法令 (warfarin)、尿激酶 (urokinase)、血管扩张剂、PDGF 拮抗剂、ACE 抑制剂、洛沙坦 (losartan)、硫代蛋白酶抑制剂、前列环素 (prostacyclin)、伐哌前列素 (vapiroprost)、 α 、 β 和 γ 干扰素、组胺拮抗剂、五羟色胺封闭剂、细胞凋亡抑制剂、细胞凋亡调节剂、卤夫酮 (halofuginone)、硝苯吡啶 (nifedipine)、生育酚 (tocopherol)、维生素 B1、B2、B6 和 B12、叶酸、曲尼司特 (tranilast)、吗多明 (molsidomine)、茶多酚、表儿茶酚没食子酸酯 (epicatechin gallate)、表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate)、博斯韦尼克酸 (Boswellinic acid) 及其衍生物、来氟米特 (leflunomide)、阿那白滞素 (anakinra)、依那西普 (etanercept)、硫氮磺吡啶 (sulfasalazine)、依托泊苷 (etoposide)、双氯西林 (dicloxacillin)、四环素 (tetracycline)、曲安奈德 (triamcinolone)、自力霉素 (mutamycin)、普鲁卡因胺 (procainamid)、SC-58125、视黄酸、奎纳定 (quinidine)、双异丙吡胺 (disopyramide)、氟卡胺 (flecainide)、丙胺苯丙酮 (propafenone)、梭达罗 (sotalol)、酰胺酮 (amidorone)、天然和合成产生的类固醇、非类固醇抗发炎物质、抗病毒剂、抗真菌剂、抗原虫剂、七叶树甙 (hippocausculin)、玉蕊精醇 (barringtogenol)-C21-肉桂酯、14-去氢印度戟素 (14-dehydroagrostistachin)、印度戟碱 (agroskerin)、印度戟素 (agrostistachin)、17-羟基印度戟素 (17-hydroxyagrostistachin)、广防风内酯 (ovatodiols)、4,7-环氧防风草酸 (4,7-oxycycloanisomelic acid)、旱地菊苣 (baccharinoid) B1、B2、B3 和 B7、土贝母皂苷甲 (tubeimoside)、防痢鸦胆子醇 (bruceanol) A、B 和 C、防痢鸦胆子甙

(bruceantinoside) C、鸦胆子甙 (yadanzioside) N 和 P、异去氧地胆草素 (isodeoxyelephantopin)、白花地胆草内酯 (tomenphantopin) A 和 B、滇姜花素 (coronaridin) A、B、C 和 D、熊果酸 (ursolic acid)、甘松酸 (hyptatic acid) A、泽屋萜 (zeorin)、异-德国鳶尾醛 (iso-iridogermanal)、变叶美登木醇 (maytenfoliol)、关秋丁字素 (effusantin) A、柠檬苦素 (excisanin) A 和 B、长管香茶菜萜 (longikaurin) B、黄花香茶菜甲素 (sculponeatin) C、拟缺香茶菜萜 (kamebaunin)、总序香茶菜萜 (leukamenin) A 和 B、美丽红豆杉素 (taxamairin) A 和 B、瑞吉醇 (regenilol)、雷公藤内脂醇 (triptolide)、磁麻苷 (cymaridin)、毒毛旋花甙 (apocymarin)、马兜铃酸 (aristolochic acid)、鼠刺碱 (anopterin)、羟基鼠刺碱 (hydroxyanopterin)、白头翁素 (anemonin)、原白头翁素 (protoanemonin)、小檗碱 (berberine)、氯化切立柏素 (chelidonium chloride)、毒芹素 (cictoxin)、木防己碱 (sinococculine)、伯丝它丁 (bombrestatin) A 和 B、柘树异黄酮 (cudraiso-flavone) A、姜黄素 (curcumin)、二氢光花椒碱 (dihydroneolitidine)、氯化两面针碱 (nitidine chloride)、12- β -羟基孕甾烷-3,20-二酮、白果酚 (bilobol)、银杏酚 (ginkgol)、银杏酚酸 (ginkgolic acid)、堆心菊内酯 (helenalin)、大尾摇碱 (indicine)、大尾摇碱-N-氧化物、毛果天芥菜碱 (lasiocarpine)、伊诺托二醇、糖苷 (glycoside) 1a、鬼臼脂素 (podophyllotoxin)、爵床脂素 (justicidin) A 和 B、木焦油灌木素 (larreatin)、野桐素 (malloterin)、野桐色醇 (mallotochromanol)、异丁基野桐色醇 (isobutyrylmallotochromanol)、马基桑碱 (maquiroside) A、地钱素 (marchantin) A、美登素 (maytansine)、石蒜西定 (lycoridicin)、马皆丁 (margetine)、水鬼蕉碱 (pancratistatin)、鹅掌楸碱 (liriodenine)、氧化黄心树碱 (oxoushinsunine)、马兜铃内酰胺-AII (aristolactam-AII)、合果木立定 (bisparthenolidine)、杠柳毒甙 (periplocoside) A、绒萝藤甙 (ghalakinoside)、熊果酸、脱氧普梭木碱 (deoxyypsorospermin)、九节素 (psychorubin)、蓖麻毒蛋白 (ricin) A、血根碱 (sanguinarine)、蔓芫麦酸 (manwu wheat acid)、甲基珍珠梅甙 (methylsorbifolin)、芸香色烯 (sphatheliachromen)、黄钟木素 (stizophyllin)、曼梭宁 (mansonine)、鹊肾甙 (strebloside)、阿克碱 (akagerine)、双氢乌撒巴林碱 (dihydrousambarensine)、羟基乌撒巴碱 (hydroxyusambarine)、马钱子五胺 (strychnopentamine)、马钱子茶碱 (strychnophylline)、乌撒巴碱 (usambarine)、乌撒巴林碱 (usambarensine)、西瑞香素 (daphnoretin)、落叶松脂醇 (lariciresinol)、甲氧基落叶松脂醇 (methoxylariciresinol)、紫丁香树脂酚 (syringaresinol)、伞形素酮

(umbelliferon)、短序紫藤碱(afromoson)、乙酰菲斯酮(acetylvismione) B、去乙酰菲斯酮(desacetylvismione) A、菲斯酮(vismione) A 和 B、含硫氨基酸以及所述活性剂的盐和其混合物。

16. 根据权利要求 14 所述的医学产品, 其特征在于所述活性剂是选自包含以下物质的群组: 他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)、PI-88、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及其衍生物、曲匹地尔(trapidil)、 α -雌二醇(α -estradiol)和 β -雌二醇(β -estradiol)、2-甲基噻唑-2,4-二羧酸(2-methylthiazolidine-2,4-dicarboxylic acid)的钠盐、巨环二氧化三碳(macrocyclic carbon suboxide)及其衍生物、西罗莫司(sirolimus)、反丁烯二酸(fumaric acid)及其酯、活化蛋白 C (activated protein C)、白细胞介素-1 β 抑制剂(interleukin-1 β inhibitors)和促黑素细胞激素(melanocyte-stimulating hormone)、胱氨酸(cystine)、玫瑰树碱(ellipticine)、玻希吟(bohemine)、印丹诺辛(indanocine)、秋水仙胺(colcemid)及其衍生物、甲硫氨酸(methionine)以及其所述活性剂的盐和其混合物。

17. 根据权利要求 14 所述的医学产品, 其中至少一种所述抗增生活性剂、所述抗炎活性剂和/或所述抗血栓形成活性剂共价和/或黏附性结合于所述聚合物层下方和/或之中和/或上方。

18. 根据权利要求 14 所述的医学产品, 其特征在于所述的医学产品含有根据权利要求 14 所述的所述抗增生活性剂、所述抗炎活性剂和/或所述抗血栓形成活性剂, 而其医药学活性浓度为每平方厘米所述医学产品的表面含 0.001 至 10 毫克。

19. 一种用于生物相容性涂覆医学产品的方法, 包含:

- a) 提供医学产品的表面;
- b) 沉积用于聚合物层的物质; 以及
- c) 通过暴露于大气氧和温度升高或暴露于大气氧和光来自动聚合含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分的物质。

20. 一种用于生物相容性涂覆医学产品的方法, 包含:

- a) 提供医学产品的表面;
- a') 沉积含根据权利要求 14 所述的抗增生活性剂、抗炎活性剂和/或抗血栓形成活性剂或所述活性剂混合物的层;
- b) 沉积用于聚合物层的物质; 以及
- c) 通过暴露于大气氧和温度升高或暴露于大气氧和光来自动聚合含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分的物质。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的用于生物相容性涂覆医学产品的方法, 进一步包含:

d) 在所述聚合物层上沉积和/或并入含根据权利要求 14 所述的所述抗增生活性剂、所述抗炎活性剂和/或所述抗血栓形成活性剂或所述活性剂混合物的层。

22. 根据权利要求 20 所述的用于生物相容性涂覆医学产品的方法，其特征在于根据权利要求 14 或 15 所述的所述活性剂和用于所述聚合物层的物质是通过浸蘸和/或喷雾方法沉积。

23. 根据权利要求 19 或 20 所述的用于生物相容性涂覆医学产品的方法，其特征在于根据权利要求 14 或 15 所述的所述抗增生活性剂、所述抗炎活性剂和/或所述抗血栓形成活性剂或所述活性剂组合以每平方厘米所述医学产品的表面 0.001 至 10 毫克的医药学活性浓度存在。

24. 一种医学产品，依照根据权利要求 19 或 20 所述的用于生物相容性涂覆医学产品的方法之一可获得。

25. 根据权利要求 1-18 或 24 中任一权利要求所述的医学产品，其特征在于在所述医学产品是血管支架。

26. 根据权利要求 25 所述的医学产品，其中所述血管支架适于预防或减少再狭窄。

27. 根据权利要求 25 所述的医学产品，其中所述血管支架适于连续释放至少一种根据权利要求 14 所述的抗增生活性剂、所述抗炎活性剂、所述抗血管生成活性剂和/或所述抗血栓形成活性剂。

药物表面的生物相容性涂层、方法和用途

技术领域

本发明涉及药物表面的生物相容性涂层、方法和用途。

背景技术

近年来，日益建立起使用经闭塞血管的气囊扩张法来进行血管支架的植入。尽管血管支架会降低再生血管闭塞的风险，迄今其尚不能够完全阻止所述再狭窄。

在技术文献中查找不到再狭窄的精确概念性描述。再狭窄的最常用形态学定义是将成功 PTCA（经皮腔内冠状动脉血管成形术）后的再狭窄定义为血管直径减小为小于正常血管直径的 50% 的定义。因此，这是根据经验所定义的值，其血液动力学相关性及其与临床病理学的关系缺少大量的科学基础。在实际经验中，通常将患者的临床恶化视为先前经处理的血管片段再狭窄的迹象。

由血管支架所引发的再狭窄具有三个不同原因：

a.) 在植入后的第一期间内，血管支架表面与血液直接接触，且可能发生急性血栓症，由于现在存在外源表面，其会再次闭塞血管。

b.) 血管支架的植入产生血管损伤，除了上述血栓症之外，血管损伤也诱导在前 7 天内对于恢复进程起关键作用的炎症反应。本文的并发症尤其与生长因子的释放有关，生长因子的释放会起始平滑肌细胞的增殖增加，而所述细胞由于生长未经控制会快速导致血管的再生闭塞。

c.) 2 周后，血管支架开始进入血管组织中生长。这意谓着血管支架完全由平滑肌细胞所围绕，且不再与血液接触。所述结疤可极为独特（新生血管内膜增生），并且其不仅可以引起血管支架表面的覆盖，而且也可以引起血管支架的全部内部空间的闭塞。

实验发现通过用肝磷脂涂覆血管支架来解决再狭窄问题是徒劳的（J. Whörle 等人，European Heart Journal 2001, 22, 1808-1816）。仅由于所提及的第一个原因，肝磷脂作为抗凝血剂发挥作用，且因此仅在溶液中能够显露其全部作用。同时，第一个问题在药物方面几乎可以通过投放抗凝血剂来避免。第二个与第三个问题现在倾向于通过局部抑制平滑肌细胞在血管支架上的生长来解决。举例来说，这是通过放射性血管支架或表面经生物相容性材料覆盖的血管支架以及释放医药学活性剂的血管支架来进行。

举例来说, US-A-5 891 108 揭露血管支架形成的空洞, 在其内部其可以含有医药学活性剂, 所述医药学活性剂可以通过血管支架中的许多出口释放。而 EP-A-1 127 582 描述表面表示 0.1-1 mm 深度和 7-15 mm 长度的小沟的血管支架, 所述小沟适于接受活性剂。同样, 所述活性剂储集囊准时且在相对长时期内向中空血管支架的出口释放高浓度的所含医药学活性剂, 然而, 这导致平滑肌细胞不再能够封闭血管支架或者仅极为延迟的封闭血管支架。因此, 血管支架更长地暴露于血液, 其再次通过形成血栓而引起增加的血液闭塞 (Liistro F., Colombo A., Late acute thrombosis after Paclitaxel eluting stent implantation. Heart 2001, 86, 262-4)。

一种解决所述问题的方法表示为生物相容性表面的磷酸胆碱涂层 (WO 0101957), 这里磷酸胆碱 (红血球细胞膜的组份) 应建立作为血管支架上涂覆的非生物可降解聚合物层组份的非血栓发生表面。视分子量而定, 活性剂进而由含磷酸胆碱层的聚合物所吸收, 或在表面上吸收。

磷酸胆碱说明磷酸甘油酯构成的膜组, 磷酸甘油酯由甘油分子组成, 该分子尤其在其经酯化的第一和第二羟基上携带例如棕榈酸 (C16)、硬脂酸 (C18) 和油酸 (C18:1) 的较长链饱和与不饱和脂肪酸, 而第三羟基结合磷酸。磷酸也与第二醇 (例如胆碱) 一起形成酯, 其被称为极性头部分。

脂肪酸是水不溶性油性或脂肪性物质, 除了水、酶和碳水化合物之外, 其也代表重要生物分子, 无论是否为三酰基甘油形式, 脂肪酸都充当获得化学能量的燃料且可加以储存, 或者其作为构成膜的化合物 (例如已提及的磷酸甘油酯和鞘脂类) 形式保证细胞的形成和连续性。

举例来说, EP 0 790 823 使用所述脂质来制备闭塞活性剂的脂质体, 其提供于聚合药物递送材料中以保留药物表面所涂覆的活性剂。

三酰基甘油和磷脂的产生是在每个细胞中发生的极具活性的代谢过程。所合成的脂肪酸棕榈酸 (C16) 和硬脂酸 (C18) 也是动物组织中普遍接受的单元不饱和脂肪酸的前驱物, 例如棕榈油酸 (C16:1) 和油酸 (C18:1)。

所有其它重要的不饱和脂肪酸不得不由食物而作为基本脂肪酸并入。其中, 这里所提及的亚油酸 ω -6 脂肪酸最终通过生物体而转化成花生四烯酸 (C20), 花生四烯酸 (C20) 实质上是合成凝血恶烷和前列腺素的重要前驱物, 而凝血恶烷和前列腺素又调控各种重要的细胞功能。

EP 0 404 683 B1 描述在与血液接触的药物表面上利用脂肪酸。脂肪酸且尤其是亚油酸共价结合于所用的亲水性聚合物以改进其血液相容性。用途的所提及实例为人工器官、透析器、血液过滤器和导液管。然而, 这种涂层系统的生产成就较高, 并且所需偶合物质并非无毒, 因此根据我们的知识认为这种涂层尚不能进入市场。此外, 脂肪酸经由间隔物结合聚合物, 而脂肪酸经酰胺键结合间隔物。

W0-03039612 也指出不饱和脂肪酸对心血管系统的已知抗血栓形成和抗增生作用，并且首次描述用可购得的油涂覆血管支架，例如橄榄油、葵花油、棕榈油和鱼油，且尤其是鱼肝油。将所用的流体油用作抗血栓形成涂层，尽管也使用补充有活性剂之乳液。然而，也应考虑到的确难以在血管支架上均匀分散流体油，并且血管支架在一定程度上保持未经涂覆。此外，血管支架在其到达终点的路程上丢失其它涂覆物质，进而使未经涂覆的区域变大，并且实际上可在目标处使用的活性剂含量最终极难确定。

此外，涂层的保存期亦及所加入的活性剂的可用时间经由涂层自身强烈受限，因为基质在一段时间后自身溶解，进而使所用的未经涂覆血管支架的再狭窄速率再次起决定性作用。

发明内容

本发明的目的在于提供医学产品的血液相容性表面。较佳地，像这样的表面另外能够以受控方式释放一种或一种以上抗增生剂、抗炎剂、抗血管生成剂和/或抗血栓形成活性剂。本发明的目的尤其在于提供血管支架，其通过提供作为基质的生物相容性表面来保证血管支架在血管壁中的连续受控向内生长，且在其降解过程中不会在现有外源表面上引起反应，该等反应另外可以引起长期的血管再闭塞。

所述目的是通过本发明的独立申请专利范围的技术性教示而得以解决。根据附属申请专利范围、本说明书以及实例，本发明的其它有利实施例变得显而易见。

附图说明

图 1 和 2 表示经亚麻子油-聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) (0.1%) 涂覆的血管支架的显微图像。

图 3 表示来自亚麻子油-PVP (0.1%) 基质的 β -雌二醇的溶离测量。

图 4 表示活体外玻璃上血小板凝聚、内皮细胞硫酸乙酰肝素 (ES-HS)、亚麻子油-PVP (0.1%) 和亚麻子油 (100%) 的测定。

具体实施方式

令人吃惊地，发现含有至少一个直链或支链和一个具有至少一个重键的经取代或未经取代烷基部分的物质可以在应用于医学产品的表面上之后在进入树脂中的空气中聚合，在该树脂中（例如）也可以包括医药学活性剂，且进而通过聚合达成医药表面的生物相容性涂层。

在活跃参与聚合反应并且具有至少一个直链或支链和一个具有至少一个重键的经取代或未经取代烷基部分的所述物质中，优选具有至少一个不

饱和脂肪酸部分的物质。

以脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸衍生物、醚、二醚、四醚、脂质、油、脂肪、甘油酯、三甘油酯、乙二醇酯以及所述物质的混合物为例来说明含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分（即，优选一个不饱和脂肪酸部分）的物质。

所述不饱和烷基部分具有 7 至 50 个、优选 10 至 35 个、更优选 14 至 26 个且尤其优选 17 至 23 个碳原子。

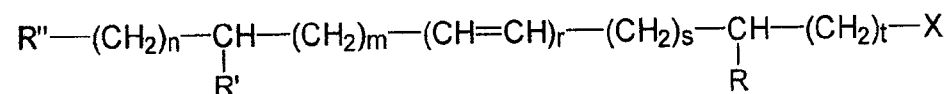
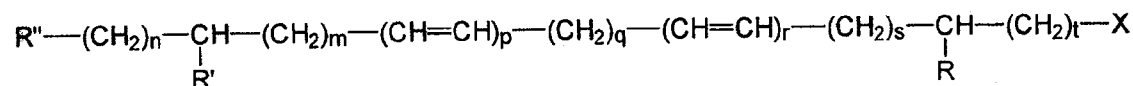
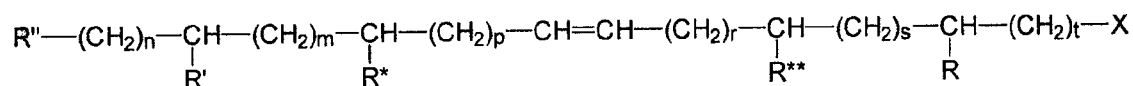
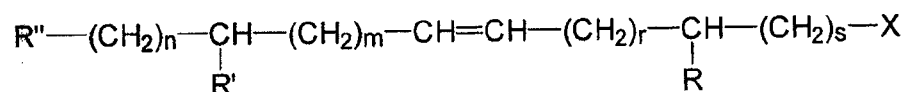
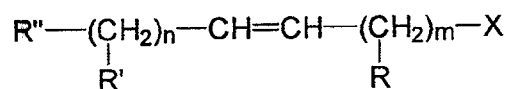
因此，烷基部分可以为支链或非支链，并且携带有其它取代基，例如羟基、烷氧基、氨基、硫醇基、醚基、硫醚基、卤素、硝基、羰基、羧基、酰胺基、酯基和其它医药学上适用的官能基。

此外，烷基部分的特征为至少一个重键（即双键或三键），尽管优选具有单个双键的物质。然而，烷基部分也可多元不饱和部分，含有共轭或分离双键和/或三键或特征为双键或三键的混合物，尽管不饱和键也可含于烷基部分的支链或侧链中。

根据本发明，参与聚合反应且含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分或脂肪酸部分的所述物质通过暴露于热、光和/或大气氧下而经由所述至少一个重键相互聚合。在所述聚合中，可以分别使用生物学和医药学合适浓度的催化剂。如果含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分的物质能够自动聚合，那么此情形极为有利。

在聚合期间所产生的所述基质中，可以引入另外多种物质，其无法活跃参与聚合，但是在所产生的聚合物基质中闭塞。下文将对此等物质进行更多描述。

参与聚合的优选物质可由以下通式表示：



其中

R、R'、R''、R*和R**相互独立表示烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、具有1至20个碳原子的杂环基部分、芳基、芳烷基、烷芳基、具有3至20个碳原子的杂芳基部分，或者表示官能基，并且优选意谓以下部分：

-H、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-O-环-C₃H₅、-OCH(CH₃)₂、-OC(CH₃)₃、-OC₄H₉、-OPh、-OCH₂-Ph、-OCPh₃、-SH、-SCH₃、-SC₂H₅、-NO₂、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OCN、-NCO、-SCN、-NCS、-CHO、-COCH₃、-COC₂H₅、-COC₃H₇、-CO-环-C₃H₅、-COCH(CH₃)₂、-COC(CH₃)₃、-COOH、-COOCH₃、-COOC₂H₅、-COOC₃H₇、-COO-环-C₃H₅、-COOCH(CH₃)₂、-COOC(CH₃)₃、-OOC-CH₃、-OOC-C₂H₅、-OOC-C₃H₇、-OOC-环-C₃H₅、-OOC-CH(CH₃)₂、-OOC-C(CH₃)₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CONHC₂H₅、-CONHC₃H₇、-CON(CH₃)₂、-CON(C₂H₅)₂、-CON(C₃H₇)₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHC₂H₅、-NHC₃H₇、-NH-环-C₃H₅、-NHCH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-N(C₃H₇)₂、-N(环-C₃H₅)₂、-N[CH(CH₃)₂]₂、-N[C(CH₃)₃]₂、-SOCH₃、-SOC₂H₅、-SOC₃H₇、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、-SO₂C₃H₇、-SO₃H、-SO₃CH₃、-SO₃C₂H₅、-SO₃C₃H₇、-OCF₃、-OC₂F₅、-O-COOCH₃、-O-COOC₂H₅、-O-COOC₃H₇、-O-COO-环-C₃H₅、-O-COOCH(CH₃)₂、-O-COOC(CH₃)₃、-NH-CO-NH₂、-NH-CO-NHCH₃、-NH-CO-NHC₂H₅、-NH-CO-N(CH₃)₂、-NH-CO-N(C₂H₅)₂、-O-CO-NH₂、-O-CO-NHCH₃、-O-CO-NHC₂H₅、-O-CO-NHC₃H₇、-O-CO-N(CH₃)₂、-O-CO-N(C₂H₅)₂、-O-CO-OCH₃、-O-CO-OC₂H₅、-O-CO-OC₃H₇、-O-CO-O-环-C₃H₅、-O-CO-OCH(CH₃)₂、-O-CO-OC(CH₃)₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂-CH₂F、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂Cl、-CH₂-CH₂Br、-CH₂-CH₂I、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇、-环-C₃H₅、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C₄H₉、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₂H₅、-Ph、-CH₂-Ph、-CPh₃、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C₂H₄-CH=CH₂、-CH=C(CH₃)₂、-C≡CH、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CH；

X表示酯基或酰胺基，并且尤其意谓-O-烷基、-O-CO-烷基、-O-CO-O-烷基、-O-CO-NH-烷基、-O-CO-N-二烷基、-CO-NH-烷基、-CO-N-二烷基、-CO-O-烷基、-CO-OH、-OH；

m、n、p、q、r、s和t相互独立意谓0至20的整数，优选0至10的整数。

例如在-O-CO-O-烷基的情形下，术语“烷基”优选意谓关于上述部分R、R'等（例如-CH₂-Ph）所提及的烷基部分中的一者。上述通式的化合物也可以其盐、外消旋物或非对映异构混合物、绝对映异构体或非对映异构体以及寡聚物或共聚物或嵌段共聚物的混合物的形式存在。此外，可在与不参与聚合的物质的混合物中使用上述化合物，并且尤其是在与本文所提及的油和/或脂肪酸的混合物中使用上述化合物。优选适于聚合、尤其适于自动聚合的所述混合物和单独物质。

参与聚合的物质包含油、脂肪、脂肪酸以及脂肪酸酯，其将在下文中得到更详细的描述。

在脂质的情形下, 优选关于其三甘油酯形式和/或非甘油键结、游离形式的单或多元不饱和脂肪酸和/或所述不饱和脂肪酸的混合物。

不饱和脂肪酸优选选自包含油酸、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid)、二十碳五烯酸 (timnodonic acid)、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid)、花生四烯酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸以及上述脂肪酸的混合物的群组。所述混合物尤其包含纯不饱和化合物的混合物。

优选使用的油为亚麻子油、大麻籽油、玉米油、胡桃油、菜油、大豆油、葵花油、罌粟籽油、红花油 (Färberdistelöl)、麦胚芽油、红花油 (safflor oil)、葡萄籽油、夜来香油、玻璃苣油、欧菠萝油、海藻油、鱼油、鱼肝油和/或上述油的混合物。纯不饱和化合物的混合物尤其合适。

除了极少 α -亚麻酸 (ALA C18:3) 之外, 鱼油和鱼肝油主要含有二十碳五烯酸 (EPA C20:5) 和二十二碳六烯酸 (DHA C22:6)。在所有三种脂肪酸的情形下, 涉及到 ω -3 脂肪酸, 在生物体中需要 ω -3 脂肪酸作为许多细胞结构的重要生物化学构成物质 (DHA 和 EPA), 例如如上文所提及, 其主要用于构建且保持细胞膜 (鞘脂类、神经酰胺、神经节苷脂)。

不仅可以在鱼油中发现 ω -3 脂肪酸, 而且也可以在植物油中发现。例如 ω -6 脂肪酸的其它不饱和脂肪酸存在于草药来源的油中, 这里其部分占据高于动物脂肪的较高比例。因此, 将从而具有高含量的基本脂肪酸的不同植物油 (例如亚麻子油、胡桃油、亚麻油、夜来香油) 推荐为尤其具有高质量且有价值的可食用油。尤其亚麻子油代表 ω -3 和 ω -6 脂肪酸的重要供应者, 并且数十年来已知为高质量可食用油。

作为聚合反应中的参与物质, ω -3 以及 ω -6 脂肪酸为优选物质, 并且具有至少一个 ω -3 和/或 ω -6 脂肪酸部分的所有物质也为优选物质。像这样的物质也证实自动聚合的良好能力。

固化能力 (即自动聚合能力) 是基于也称作浴油 (towel oil) 的油的组成, 并且追溯到基本脂肪酸的高含量, 更为精确的是追溯到不饱和脂肪酸的双键。通过所述脂肪酸分子的双键部位的氧来产生暴露于空气的基团, 其起始并推动基团聚合, 以致所述脂肪酸在丢失双键的情形下彼此交联。随着脂肪分子中的双键的清除, 熔点升高, 且脂肪酸分子的交联引起其它固化。产生高分子树脂, 其作为柔韧聚合物膜均匀覆盖医药品表面。

自动聚合也称为自身聚合, 并且可以由 (例如) 氧、尤其大气氧来起始。所述自动聚合也可以在没有光条件下进行。另一种可能性是通过电磁辐射、尤其是由光来起始自动聚合。另一种略逊变体表示为由化学分解反应、尤其待聚物质的分解反应所起始的自动聚合。

脂肪酸部分中存在越多的重键, 则交联度越高。因此, 烷基部分 (脂

肪酸部分) 以及一个分子中重键的密度越高, 则活跃参与聚合反应的物质的量越少。

活跃参与聚合反应的物质的含量相对于沉积于医学产品表面上的所有物质的总量为至少 25 重量%, 优选 35 重量%, 更优选 45 重量%, 且尤其优选 55 重量%。

下表 1 表示不同油中脂肪酸组份的清单, 其优选用于本发明中。

表 1

油种类	油酸 (C 18:1) ω -9	亚油酸 (C 18:2) ω -6	亚麻酸 (C 18:3) ω -3	二十碳五 烯酸 (C 20:5) ω -3	二十二碳六 烯酸 (C 22:6) ω -3
橄榄油	70	10	0	0	0
玉米油	30	60	1	0	0
亚麻子油	20	20	60	0	0
鱼肝油	25	2	1	12	8
鱼油	15	2	1	18	12

分别用于根据本发明的涂层中的油和油混合物含有至少 40 重量%的量的不饱和脂肪酸, 优选 50 重量%, 更优选 60 重量%, 另外优选 70 重量%, 并且尤其优选 75 重量%的量的不饱和脂肪酸。应使用市售油、脂肪或蜡, 其含有少于 40 重量%的量的具有至少一个重键的化合物, 因此可增加不饱和化合物的量, 使不饱和化合物的量增加到超过 40 重量%。在少于 40 重量%的量的情形下, 聚合速率严重降低, 因此不再能够确保均匀涂层。

聚合特性尤其使得具有大量多元不饱和脂肪酸的脂质成为用于本发明的极好物质。

因此, 亚油酸 (十八碳二烯酸) 具有两个双键, 并且亚麻酸 (十八碳三烯酸) 具有三个双键。二十碳五烯酸 (EPA C20:5) 在一个分子中具有五个双键, 并且二十二碳六烯酸 (DHA C22:6) 在一个分子中具有六个双键。随着双键数目增加, 聚合的预备状态也增加。不饱和脂肪酸及其混合物的所述特性以及其自动聚合的倾向可用于经 (例如) 鱼油、鱼肝油或亚麻子油涂覆的医药品 (尤其血管支架) 表面的生物相容性和柔韧性涂层。

亚油酸也分别称为顺-9、顺-12-十八碳二烯酸 (化学命名法) 或称为 Δ 9, 12-十八碳二烯酸或称为十八碳二烯酸 (18:2) 和十八碳二烯酸 18:2 (n-6) (分别为生物化学和生理学命名法)。在十八碳二烯酸 18:2 (n-6) 的情形下, n 表示碳原子数目, 并且数目“6”指示最终双键的位置。因此, 18:2

(n-6)是具有18个碳原子、两个双键并且最终双键与外部甲基间的距离为6个碳原子的脂肪酸。

本发明优选使用以下不饱和脂肪酸，如参与聚合反应的物质和分别含有所述脂肪酸的物质或者含有所述脂肪酸的烷基部分（即无羧酸酯基团（-COOH））的物质。

表 2: 单烯脂肪酸

学名	俗名	缩略形式
顺-9-十四碳烯酸	肉豆蔻烯酸	14:1 (n-5)
顺-9-十六碳烯酸	棕榈油酸	16:1 (n-7)
顺-6-十八碳烯酸	岩芹酸	18:1 (n-12)
顺-9-十八碳烯酸	油酸	18:1 (n-9)
顺-11-十八碳烯酸	异油酸	18:1 (n-7)
顺-9-二十碳烯酸	鳕油酸	20:1 (n-11)
顺-11-二十碳烯酸	gondoinic 酸	20:1 (n-9)
顺-13-二十二碳烯酸	芥酸 (erucinic acid)	22:1 (n-9)
顺-15-二十四碳烯酸	神经酸	24:1 (n-9)
t9-十八碳烯酸	反油酸 (elaidinic acid)	
t11-十八碳烯酸	t-异油酸	
t3-十六碳烯酸		反-16:1 (n-13)

表 3: 多元不饱和脂肪酸

学名	俗名	缩略形式
9,12-十八碳二烯酸	亚油酸	18:2 (n-6)
6,9,12-十八碳三烯酸	γ -亚麻酸	18:3 (n-6)
8,11,14-二十碳三烯酸	二高- γ -亚麻酸	20:3 (n-6)
5,8,11,14-二十碳四烯酸	花生四烯酸	20:4 (n-6)
7,10,13,16-二十二碳四烯酸	-	22:4 (n-6)
4,7,10,13,16-二十二碳五烯酸	-	22:5 (n-6)
9,12,15-十八碳三烯酸	α -亚麻酸	18:3 (n-3)
6,9,12,15-十八碳四烯酸	次亚麻油酸	18:4 (n-3)
8,11,14,17-二十碳四烯酸	-	20:4 (n-3)
5,8,11,14,17-二十碳五烯酸	EPA	20:5 (n-3)

7, 10, 13, 16, 19-二十二碳五烯酸	DPA	22: 5 (n-3)
4, 7, 10, 13, 16, 19-二十二碳六烯酸	DHA	22: 6 (n-3)
5, 8, 11-二十碳三烯酸	meadic acid	20: 3 (n-9)
9c, 11t, 13t- 桐酸 (eleostearinoic acid)		
8t, 10t, 12c-十八碳三烯酸(calendinoic acid)		
9c, 11t, 13c-梓树酸(catalpicoic acid)		
4, 7, 9, 11, 13, 16, 19-二十二碳十七酸	星形庚酸 (stellaheptaenic acid)	
	taxolic acid	全-顺-5, 9-18: 2
	皮诺敛酸(pinolenic acid)	全 - 顺 -5, 9, 12-18: 3
	sciadonic acid	全 - 顺 -5, 11, 14-20: 3

表 4: 乙炔系脂肪酸

学名	俗名
6-十八碳炔酸	taririnic acid
t11-十八碳-9-炔酸	santalbinic 或 ximeninic acid
9-十八碳炔酸	硬脂炔酸 (stearolinic acid)
6-十八碳-9-炔酸	6, 9-十八碳烯亚酸 (octadeceninic acid)
t10-十七碳-8-炔酸	百蕊酸 (pyrulinic acid)
9-十八碳-12-炔酸	还阳参酸 (crepenynic acid)
t7, t11-十八碳二烯-9-炔酸	heisterinic acid
t8, t10-十八碳二烯-12-炔酸	-
5, 8, 11, 14-二十四碳炔酸	ETYA

在完成含有一个直链或支链和一个具有至少一个重键的经取代或未经

取代烷基部分的物质的所需聚合之后，获得医学产品的表面，其至少部分具有一聚合物层。在理想情形下，在医学产品的全部外表面上和与血液或血液产物接触的医学产品的全部表面上分别形成均匀连续厚聚合物层。医学产品表面上的所述聚合物层由参与聚合反应的物质组成，且包括无法活跃参与聚合反应的聚合物基质中的物质。闭塞优选适于使所述物质（尤其是活性剂）不参与聚合以自聚合物基质中扩散出。

经聚合物质的生物相容性涂层提供医学产品所必需的血液相容性，尤其是血管支架所必需的血液相容性，并且同时表示活性剂的合适底物。所加入的均匀分散于医学产品的全部表面（尤其是血管支架的全部表面）上的活性剂（或活性剂组合）实现下列情形，即细胞（尤其是平滑肌细胞和内皮细胞）的表面群体以受控方式出现。因此，在血管支架表面上并未出现可以引起再狭窄的细胞的快速群体和过度生长，然而血管支架表面上的细胞群体并不能完全由高浓度药物预防，此情形涉及血栓症的危险。

因此，在基质的活性支撑下确保共价和/或黏附性结合于下方层和/或共价和/或黏附性植入所述层中的活性剂或活性剂组合连续并以小剂量释放，因此血管支架表面的细胞群体虽未受到抑制，却预防了过度群体。两者的组合实现了向根据本发明的医学产品的表面、尤其血管支架表面赋予快速生长至血管壁内的能力，并且降低再狭窄风险和血栓症风险。一种或一种以上活性剂的释放横跨植入后1至12个月时期，优选植入后1至2个月时期。

抗增生物质、消炎剂以及抗血栓形成剂、抗迁移剂和/或抗血管生成剂是用作活性剂。活性剂单独或组合地以相同或不同浓度用作不参与聚合反应的物质。所述活性剂可以第一较低层的形式沉积于医学产品的表面上，并且具有至少一个具有至少一个重键的烷基部分的其它参与聚合的物质以及不参与聚合的其它物质也可以沉积于此活性剂层上，并且随后可经聚合，优选自动聚合。此外，也存在使活性剂与参与聚合反应的物质混合的可能性，因此使活性剂在聚合物基质中闭塞。活性剂的所述闭塞可达成下列情形，即所述物质在上述时期内连续自聚合物基质释放。可以通过聚合程度来控制活性剂释放时期。聚合程度越高，则所述活性剂释放的时期越长。此外，也能够于聚合反应完成后在医学产品表面的聚合物基质上沉积活性剂或活性剂组合，或者在聚合物基质膨胀后将所述活性剂并入基质中。另一实施例包括一种或一种以上活性剂与聚合物基质和/或无法活跃参与聚合反应的物质的共价偶合。无论是在聚合反应之前、之间或之后，也都分别能够在聚合物基质下方和/或之中和/或上方沉积且并入一种或一种以上活性剂。

尤其优选下列活性剂，其除了具有抗增生作用之外，也具有免疫抑制特征，并且选自包含以下各物的群组：西罗莫司（sirolimus）（雷帕霉素

(rapamycin)、艾罗莫司 (everolimus)、吡美莫司 (pimecrolimus)、生长抑素 (somatostatin)、他克莫司 (tacrolimus)、罗红霉素 (roxithromycin)、度耐霉素 (dunaimycin)、子囊霉素 (ascomycin)、大环内酯类抗生素 (bafilomycin)、红霉素 (erythromycin)、麦加霉素 (midecamycin)、交沙霉素 (josamycin)、克纳霉素 (concanamycin)、克拉霉素 (clarithromycin)、醋竹桃霉素 (troleandomycin)、福利霉素 (folimycin)、色伐他汀 (cerivastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、瑞舒伐他汀 (rosuvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、去乙酰长春酰胺 (vindesine)、长春瑞宾 (vinorelbine)、依托泊苷 (etoposide)、替尼泊甙 (teniposide)、尼莫司汀 (nimustine)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、4-羟基环磷酰胺 (4-hydroxycyclophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、美法仑 (melphalan)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、苯达莫西汀 (bendamustine)、氮烯咪胺 (dacarbazine)、白消安 (busulfan)、丙卡巴肼 (procarbazine)、曲奥舒凡 (treosulfan)、替莫唑胺 (temozolomide)、硫替派 (thiotepa)、红比霉素 (daunorubicin)、阿霉素 (doxorubicin)、阿克拉霉素 (acliarubicin)、表柔比星 (epirubicin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、黄胆素 (idarubicin)、博来霉素 (bleomycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、放线菌素 (dactinomycin)、氮甲喋呤 (methotrexate)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟达拉滨-5'-二氢磷酸盐 (fludarabine-5'-dihydrogenphosphate)、克拉曲滨 (cladribine)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、吉西他滨 (gemcitabine)、卡培他滨 (capecitabine)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、卡铂 (carboplatin)、顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、安吡啶 (amsacrine)、依瑞替肯 (irinotecan)、拓扑替康 (topotecan)、羟基脲 (hydroxycarbamide)、米替福新 (miltefosine)、喷司他丁 (pentostatin)、阿地白介素 (aldesleukin)、维 A 酸 (tretinoin)、天门冬酰胺酶 (asparaginase)、培加帕酶 (pegaspargase)、阿纳托唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、来曲唑 (letrozole)、福美斯坦 (formestane)、氨基鲁米特 (aminoglutethimide)、阿红霉素 (azithromycin)、螺旋霉素 (spiramycin)、塞弗蓝汀 (cepharantin)、smc 增殖抑制剂-2w、埃坡霉素 (epothilone) A 和 B、米托蒽醌 (mitoxantrone)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、米库酚

(mycophenolatmofetil)、c-myc-反义、b-myc-反义、桦木酸、喜树碱 (camptothecin)、PI-88 (硫酸化寡糖)、促黑素细胞激素 (α -MSH)、活化蛋白 C、IL-1 β 抑制剂、胸腺素 (thymosine) α -1、反丁烯二酸及其酯、钙泊三醇 (calcipotriol)、他卡西醇 (tacalcitol)、拉帕醇 (lapachol)、 β -拉帕酮 (β -lapachone)、鬼臼毒素 (podophyllotoxin)、白桦酯醇 (betulin)、鬼臼酸 2-乙基酰肼 (podophyllic acid 2-ethylhydrazide)、莫拉司亭 (molgramostim) (rhuGM-CSF)、聚乙二醇化干扰素 (peginterferon) α -2b、来格司亭 (lenograstim) (r-HuG-CSF)、非格司亭 (filgrastim)、聚乙二醇 (macrogol)、氮烯唑胺 (dacarbazine)、巴利昔单抗 (basiliximab)、达珠单抗 (daclizumab)、选择素 (细胞因子拮抗剂)、CETP 抑制剂、卡德和林 (cadherines)、细胞分裂素抑制剂、COX-2 抑制剂、NF κ B、安培丁 (angiopeptin)、环丙沙星 (ciprofloxacin)、氟脘素 (fluroblastin)、抑制肌细胞增生的单克隆抗体、bFGF 拮抗剂、普罗布考 (probucol)、前列腺素 (prostaglandins)、1,11-二甲氧基铁尿米-6-酮、1-羟基-11-甲氧基铁尿米-6-酮、东莨菪素 (scopoletin)、秋水仙碱 (colchicine); NO 供体, 例如四硝酸戊四醇酯和辛诺亚胺 (syndnoeimine); S-亚硝基衍生物、他莫昔芬 (tamoxifen)、星形孢菌素 (staurosporine)、 β -雌二醇 (β -estradiol)、 α -雌二醇、雌三醇 (estriol)、雌酮 (estrone)、乙炔雌二醇 (ethinylestradiol)、磷雌酚 (fosfestrol)、安宫黄体素 (medroxyprogesterone)、雌二醇环戊丙酸酯 (estradiol cypionate)、雌二醇苯甲酸酯 (estradiol benzoate)、曲尼司特 (tranilast)、凯贝考林 (kamebakaurin) 及其它用于癌症疗法中的类萜、维拉帕米 (verapamil)、酪氨酸激酶抑制剂 (酪弗斯汀 (tyrphostine))、环孢素 A (cyclosporine A); 太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 及其衍生物, 例如 6- α -羟基-太平洋紫杉醇; 浆果赤霉素 (baccatin)、泰素帝 (taxotere) 和其它物质; 与其它合成产生以及由天然来源所获得的二氧化三碳的巨环寡聚物 (MCS) 及其衍生物; 莫非布宗 (mofebutazone)、阿西美辛 (acemetacin)、双氯芬酸 (diclofenac)、氯那唑酸 (lonazolac)、氨苯砞 (dapson)、邻氨基酰基苯氧基乙酸、利多卡因 (lidocaine)、酮洛芬 (ketoprofen)、甲灭酸 (mefenamic acid)、吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam)、磷酸氯喹 (chloroquine phosphate)、青霉胺 (penicillamine)、肿瘤抑素 (tumstatin)、阿瓦斯丁 (avastin)、羟基氯喹 (hydroxychloroquine)、金诺芬 (auranofin)、金硫丁二钠 (sodium aurothiomalate)、奥沙西罗 (oxaceprol)、塞来考昔 (celecoxib)、 β -谷甾醇、腺苷蛋氨酸 (ademetonine)、麦替卡因 (myrtecaine)、聚多卡醇

仙胺(colcemid)、细胞松弛素(cytochalasin)A-E、印丹诺辛(indanocine)、诺考达唑(nocodazole)、S 100 蛋白、杆菌肽(bacitracin)、外连素(vitronectin)受体拮抗剂、氮卓斯汀(azelastine)、胍基环化酶刺激剂、金属蛋白酶-1和-2的组织抑制剂、游离核酸、并入至病毒递质中的核酸、DNA和RNA片段、纤溶酶原活化剂抑制剂-1、纤溶酶原活化剂抑制剂-2、反义寡核苷酸、VEGF抑制剂、IGF-1;选自抗生素群组的活性剂,例如羟氨苄头孢菌素(cefadroxil)、头孢菌素V(cefazolin)、氯头孢菌素(cefaclor)、头孢噻肟(cefotaxim)、妥布霉素(tobramycin)、庆大霉素(gentamycin)、青霉素(penicillin),例如双氯青霉素(dicloxacillin)、苯甲异恶唑青霉素(oxacillin);磺酰胺;甲硝唑(metronidazol);抗血栓形成剂,例如阿加曲班(argatroban);阿斯匹林(aspirin)、阿昔单抗(abciximab)、合成抗凝血酶、凝血酶抑制剂(bivalirudin)、可迈丁(coumadin)、依诺肝素(enoxaparin)、去硫酸化和N-再乙酰化肝磷脂、组织纤溶酶原活化剂、GpIIb/IIIa血小板膜受体、因子X_a抑制剂抗体、肝磷脂、水蛭素(hirudin)、r-水蛭素、PPACK、鱼精蛋白(protamin)、2-甲基噻唑-2,4-二羧酸的钠盐、尿激酶原(prourokinase)、链激酶(streptokinase)、华法令(warfarin)、尿激酶(urokinase);血管扩张剂,例如二吡拉吡啉(dipyridole)、曲匹地尔(trapidil)、硝普盐(nitroprusside);PDGF拮抗剂,例如三唑并嘧啶(triazolopyrimidine)和塞拉敏(seramin);ACE抑制剂,例如卡托普利(captopril)、西拉普利(cilazapril)、赖诺普利(lisinopril)、依那普利(enalapril)、洛沙坦(losartan)、硫代蛋白酶抑制剂、前列环素(prostacyclin)、伐哌前列素(vapiprost)、 α 、 β 和 γ 干扰素、组胺拮抗剂、五羟色胺封闭剂、细胞凋亡抑制剂;细胞凋亡调节剂,例如p65、NF-kB或Bcl-xL反义寡核苷酸;卤夫酮(halofuginone)、硝苯吡啶(nifedipine)、生育酚(tocopherol)、维生素B1、B2、B6和B12、叶酸、曲尼司特(tranilast)、吗多明(molsidomine)、茶多酚、表儿茶酚没食子酸酯(epicatechin gallate)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate)、博斯韦尼克酸(Boswellinic acid)及其衍生物、来氟米特(leflunomide)、阿那白滞素(anakinra)、依那西普(etanercept)、硫氮磺吡啶(sulfasalazine)、依托泊苷(etoposide)、双氯西林(dicloxacillin)、四环素(tetracycline)、曲安奈德(triamcinolone)、自力霉素(mutamycin)、普鲁卡因胺(procaïnamid)、D24851、SC-58125、视黄酸、奎纳定(quinidine)、双异丙吡胺(disopyramide)、氟卡胺(flecainide)、丙胺苯丙酮(propafenone)、梭达罗(sotalol)、酰胺酮(amidorone);天然和合成产生的类固醇,例如环落地生根素(bryophyllin)A、伊诺托二醇(inotodiol)、马斯奎罗苷(maquiroside)A、加拉基诺苷

丙胺苯丙酮 (propafenone)、梭达罗 (sotalol)、酰胺酮 (amidorone); 天然和合成产生的类固醇, 例如环落地生根素 (bryophyllin) A、伊诺托二醇 (inotodiol)、马斯奎罗昔 (maquiroside) A、加拉基诺昔 (ghalakinose)、mansonine、strebloside、氢化可的松 (hydrocortisone)、倍他米松 (betamethasone)、地塞米松 (dexamethasone); 非甾族物质 (NSAIDS), 例如非诺洛芬 (fenopfen)、布洛芬 (ibuprofen)、消炎痛 (indomethacin)、萘普生 (naproxen)、苯基保泰松 (phenylbutazone); 及其它抗病毒剂, 例如无环鸟昔 (acyclovir)、更昔洛韦 (ganciclovir) 和齐多夫定 (zidovudine), 抗真菌剂, 例如克霉唑 (clotrimazole)、氟胞嘧啶 (flucytosine)、灰黄霉素 (griseofulvin)、酮康唑 (ketoconazole)、密康唑 (miconazole)、制霉菌素 (nystatin)、特比萘芬 (terbinafine); 抗原虫剂, 例如氯奎 (chloroquine)、甲氟喹 (mefloquine)、奎宁 (quinine); 此外, 天然类萜, 例如, 七叶树甙 (hippocaesculin)、玉蕊精醇 (barringtogenol) -C21-肉桂酯、14-dehydroagrostistachin、agroskerin、agrostistachin、17-hydroxyagrostistachin、ovatodiols、4,7-oxycycloanisomelic acid、baccharinoid B1、B2、B3 和 B7、土贝母皂昔甲 (tubeimoside)、bruceanol A、B 和 C、bruceantinoside C、鸦胆子含苦木素类糖甙 (yadanzioside) N 和 P、异去氧地胆草素 (isodeoxyelephantopin)、tomenphantopin A 和 B、coronarin A、B、C 和 D、熊果酸 (ursolic acid)、hyptatic acid A、泽屋萜 (zeorin)、iso-iridogermanal、maytenfoliol、effusantin A、柠檬苦素 (excisanin) A 和 B、longikaurin B、黄花香茶菜甲素 (sculponeatin) C、kamebaunin、leukamenin A 和 B、13,18-二氢-6- α -千里光酰氧基 chaparrin、taxamairin A 和 B、regenilol、雷公藤内脂醇 (triptolide); 此外, 磁麻昔 (cymarin)、apocymarin、马兜铃酸 (aristolochic acid)、anopterin、hydroxyanopterin、白头翁素 (anemonin)、原白头翁素 (protoanemonin)、小檗碱 (berberine)、cheliburin chloride、cictoxin、sinococuline、bombrestatin A 和 B、cudraisoflavone A、姜黄素 (curcumin)、二氢光花椒碱 (dihydroneitidine)、氯化两面针碱 (nitidine chloride)、12- β -羟基孕甾烷-3,20-二酮、白果酚 (bilobol)、银杏酚 (ginkgol)、银杏酚酸 (ginkgolic acid)、堆心菊内酯 (helenalin)、大尾摇碱 (indicine)、大尾摇碱-N-氧化物、毛果天芥菜碱 (lasiocarpine)、伊诺托二醇、糖昔 (glycoside) 1a、鬼白脂素 (podophyllotoxin)、爵床脂素 (justicidin) A 和 B、larreatin、malloterin、mallotochromanol、isobutyrylmallotochromanol、maquiroside A、marchantin A、美登素 (maytansine)、lycoridicin、margetine、

pancratistatin、鹅掌楸碱 (liriodenine)、氧化黄心树碱 (oxoushinsunine)、aristolactam-All、bisparthenolidine、杠柳毒甙 (periplocoside) A、ghalakinocide、熊果酸、deoxyypsorospermin、九节素 (psychorubin)、蓖麻毒蛋白 (ricin) A、血根碱 (sanguinarine)、manwu wheat acid、methylsorbifolin、sphatheliachromen、stizophyllin、mansonine、strebloside、akagerine、dihydrousambarensine、hydroxyusambarine、strychnopentamine、strychnophylline、usambarine、usambarensine、西瑞香素 (daphnoretin)、落叶松脂醇 (lariciresinol)、甲氧基落叶松脂醇 (methoxylariciresinol)、紫丁香树脂酚 (syringaresinol)、伞形素酮 (umbelliferon)、afromoson、acetylvismione B、desacetylvismione A、vismione A 和 B; 以及含硫氨基酸, 例如胱氨酸; 以及前述活性剂的盐和/或混合物。

此外, 优选若干抗增生作用物质或抗增生活性剂与免疫抑制活性剂的组合。本发明优选他克莫司、吡美莫司、PI-88、太平洋紫杉醇及其衍生物、曲匹地尔、 α -雌二醇和 β -雌二醇、2-甲基噻唑-2, 4-二羧酸的钠盐、巨环三氧化三碳 (MCS) 及其衍生物、西罗莫司、反丁烯二酸及其酯、活化蛋白 C、白细胞介素-1 β 抑制剂和促黑素细胞激素 (α -MSH)、胱氨酸、玫瑰树碱、boheminine、印丹诺辛、秋水仙胺及其衍生物、甲硫氨酸以及所述物质的盐和/或混合物。

优选含有医药学活性浓度为每平方厘米医学产品表面 (尤其是血管支架表面) 0.0001 至 10 毫克的活性剂。在同一层或其它层中, 可以含有相似浓度的其它活性剂。医学产品表面的活性剂浓度优选为每平方厘米表面 0.001 至 5 毫克, 更优选每平方厘米表面 0.005 至 3 毫克, 并且尤其优选每平方厘米医学产品表面 0.01 至 2 毫克。

可根据以下方法制备根据本发明涂覆表面的医学产品:

- a) 提供医学产品的表面; 和
- b) 将所述物质用于聚合物层; 和
- c) 通过暴露于热、光和/或大气氧和/或通过一种含有生物相容性浓度的催化剂来聚合至少一个烷基部分与含有至少一个重键的物质。

进而, 最初混合用于聚合物层的物质, 并且随后将其应用于医学产品的表面上。我们认为用于聚合物层的物质为参与聚合反应的物质, 即活跃参与聚合反应的物质, 其含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分, 尽管所述物质经所述至少一个重键的聚合彼此共价连接。此外, 用于聚合物层的物质可以另外含有不活跃参与聚合反应的物质。不参与聚合的所述物质包含 (例如) 上述活性剂、化合物, 其特征为碳原子数目可相当的一个烷基部分和具有活跃参与聚合的物质的烷基部分的取代基, 然而不同之处

醚、饱和脂质、类酯、饱和脂肪和油、饱和甘油酯、饱和三甘油酯、饱和乙二醇酯、蜡、生物稳定或生物可降解聚合物或所述物质的混合物。

例如，蜂蜡、棕榈蜡 (carnauba wax)、小烛树蜡 (candelilla wax) 以及所述蜡的混合物适用作蜡。

也优选使用饱和脂肪酸，其特征优选为至少 12 个碳原子的链长度。

表 5: 饱和脂肪酸

学名	俗名	缩略形式
十二烷酸	月桂酸	12:0
十四烷酸	肉豆蔻酸	14:0
十六烷酸	棕榈酸	16:0
十七烷酸	真珠酸 (margarinic acid)	17:0
十八烷酸	硬脂酸	18:0
二十烷酸	花生酸 (arachinic acid)	20:0
二十二烷酸	山嵛酸	22:0
二十四烷酸	木蜡酸 (lignoceric acid)	24:0

另外，也优选饱和脂肪酸和/或天然类酯的混合物，例如棕榈仁脂肪和椰子脂肪。

以下生物稳定聚合物尤其适用：聚丙烯酸和聚丙烯酸酯，例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯；聚丙烯酰胺、聚丙烯腈、聚酰胺、聚酰亚胺、聚乙烯胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚碳乙烷 (polycarbourethane)、聚乙烯酮、聚乙烯卤化物、聚亚乙烯卤化物、聚乙烯醚、聚芳族乙烯酯、聚乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲醛、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚氨基甲酸乙酯、聚烯烃弹性体、聚异丁烯、乙烯丙烯二烯 (EPDM) 胶、氟硅酮、羧甲基甲壳素 (carboxymethylchitosanes)、聚乙烯对苯二甲酸酯、聚戊酸酯、羧甲基纤维素、纤维素、人造丝、三乙酸人造丝、硝酸纤维素、乙酸纤维素、羟乙基纤维素、丁酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙基乙烯基乙酸酯共聚物、聚砜、环氧树脂、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯 (ABS) 树脂、EPDM 胶、硅氧烷 (例如聚硅氧烷)、聚乙烯卤素和共聚物、纤维素醚、三乙酸纤维素、甲壳素和所述物质的共聚物和/或混合物。

例如，下列物质适用作生物可降解聚合物：聚戊内酯、聚- ϵ -癸内酯、

乙酸酯共聚物、聚砜、环氧树脂、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯 (ABS) 树脂、EPDM 胶、硅氧烷 (例如聚硅氧烷)、聚乙烯卤素和共聚物、纤维素醚、三乙酸纤维素、甲壳素和所述物质的共聚物和/或混合物。

例如, 下列物质适用作生物可降解聚合物: 聚戊内酯、聚- ϵ -癸内酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚羟基丁酸酯-共-戊酸酯、聚(1,4-二恶烷-2,3-二酮)、聚(1,3-二恶烷-2-酮)、聚-对二恶酮、聚酞 (例如聚顺丁烯二酸酞)、聚羟基甲基丙烯酸酯、纤维蛋白、聚氰基丙烯酸酯、聚己内酯二甲基丙烯酸酯、纤维蛋白、聚氰基丙烯酸酯、聚己内酯二甲基丙烯酸酯、聚-b-顺丁烯二酸、聚己内酯丁基丙烯酸酯、多嵌段聚合物 (例如寡己内酯二醇和寡二恶酮二醇)、聚醚酯多嵌段聚合物 (例如聚乙二醇 (PEG) 和聚(丁烯对苯二甲酸酯))、聚戊内酯 (polypivotolactone)、聚乙醇酸碳酸三甲酯、聚己内酯-乙醇酸、聚(γ -谷氨酸乙酯)、聚(DTH-亚氨基碳酸酯)、聚(DTE-共-DT-碳酸酯)、聚(双酚-A-亚氨基碳酸酯)、聚原酸酯、聚乙醇酸碳酸三甲酯、聚碳酸三甲酯、聚亚氨基碳酸酯、聚(N-乙烯基)-吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚酯酰胺、乙醇酸化聚酯、聚磷酸酯、聚磷腈、聚[对羧基苯氧基]丙烷]、聚羟基戊酸、聚酞、聚环氧乙烷-环氧丙烷、软性聚氨基甲酸乙酯、主链中具有氨基酸部分的聚氨基甲酸乙酯、聚醚酯 (例如聚环氧乙烷)、聚烯炔草酸酯、聚原酸酯以及其共聚物、角叉菜胶、纤维蛋白原、淀粉、胶原蛋白、蛋白基聚合物、聚氨基酸、合成聚氨基酸、玉米蛋白、改质玉米蛋白、聚羟基脂肪酸酯、果胶酸、光化酸 (actinic acid)、改质和非改质纤维蛋白和酪蛋白、羧甲基硫酸酯、白蛋白; 此外, 透明质酸、硫酸乙酰肝素、肝磷脂、硫酸软骨素盐、葡聚糖、b-环糊精和与 PEG 和聚丙二醇的共聚物、阿拉伯胶、瓜尔胶、明胶、胶原蛋白、胶原蛋白-N-羟基琥珀酰亚胺、改质物和所述物质的共聚物和/或混合物。

所述物质并未活跃地参与聚合反应, 即其并不共价结合于聚合物基质中或与聚合物基质共价结合, 但是其可以可自基质中溶出而不裂解共价键的方式结合于聚合物基质中。这尤其应用于上述活性剂中, 所述活性剂沉积于聚合物基质中并以受控方式扩散出来。

在聚合物层的物质沉积之后, 含有至少一个具有至少一个重键的烷基部分的化合物通过暴露于热、光和/或大气氧而经由所述重键进行聚合, 因此产生参与和不参与聚合反应的物质的混合物, 即聚合物基质。在所述聚合中, 可以生物相容性 (即医药学合适) 浓度使用催化剂。例如, 考虑使用下列物质作为催化剂: 有机基团; 或分裂为基团的有机化合物, 例如过氧化物或重氮化合物。另外, 也可以使用无机催化剂, 例如高锰酸钾、碘或溴。

在根据本发明的另一方法中，最初将一层抗增生剂、抗炎剂和/或抗血栓形成活性剂或上述活性剂的活性剂组合应用于聚合物层的物质沉积中。在所述层上，随后沉积也可以含有上述活性剂中的一种或一种以上活性剂的聚合物层的物质，并且随后使其聚合。

像这样的自动聚合物物质优选用于聚合反应中。

在形成聚合物层之后，另一活性剂层可以沉积于所述层上或并入所述层内。可以黏附性或者也可以共价地进行沉积。并不必使用较低层或聚合物层中已含有的活性剂或活性剂组合。可以通过聚合物层膨胀且通过活性剂扩散来实现随后将一种或一种以上活性剂并入聚合物层中。

直接在聚合物层上或者优选在所述外部活性剂层上，可以沉积生物稳定和/或生物可降解聚合物的其它第二、第三或第四层。上述生物稳定或生物可降解聚合物中的一种的所述外部层充当保护层，其允许活性剂自下层受控释放。

根据方法步骤 b) 和 c)，也可以沉积下层的另一层物质，从而代替所述外部聚合物层。

根据方法步骤 b) 和 c)，通过浸蘸和/或喷雾方法来沉积用于聚合物层以及用于可选其它聚合物层的物质。进而，使活性剂或活性剂混合物与由聚合物层的物质所组成的未完全聚合的喷雾或浸蘸溶液混合。

上述活性剂可以黏附性和/或共价地结合于层中、层上和/或层下。

因此，本发明也涉及表面已经根据根据本发明的方法之一经涂覆的医学产品。所述医学产品优选适于直接与血液或血液产物接触。所述医学产品尤其涉及血管支架。所述血管支架的特征不仅优选为根据本发明的血液相容性表面，而且含有上述抗增生剂、抗炎剂和/或抗血栓形成活性剂中的至少一种，其医药学活性浓度为每平方厘米血管支架表面 0.0001 至 10 毫克，优选为每平方厘米表面 0.001 至 5 毫克，更优选每平方厘米表面 0.005 至 3 毫克，且尤其优选每平方厘米血管支架表面 0.01 至 2 毫克。

直接覆盖血管支架的血液相容性层优选由多元不饱和脂肪酸的聚合物网络组成。通过提供一般普通的未经涂覆血管支架并且优选黏附性沉积一生物相容性层来制造所述血管支架，所述生物相容性层在空气中聚合，并且在必要时通过在血管支架上向均匀覆盖整个血管支架的柔性薄膜内加入对人类无毒性浓度的催化剂而聚合。如果加入活性剂或活性剂组合，那么所述聚合可以通过在脂肪酸溶液中混合或者随后通过经膨胀过程扩散至已经聚合的基质中或者通过最初在单独工作步骤中用脂肪酸沉积涂层来实现。

可以根据本发明方法涂覆的常用血管支架由不锈钢、镍钛合金或其它金属和合金组成，或者由合成聚合物组成。

根据本发明的血管支架的另一优选实施例的特征为由至少两层组成的涂层。也使用多层系统。在这样的多层系统的情形中，将直接沉积在血管支架上的一层称为第一层。将沉积在第一层上的一层称为第二层等。

根据双层实施例，第一层由含聚合脂肪酸的层组成，其实质上完全由含有至少一种共价和/或黏附性结合的抗增生剂、抗炎剂和/或抗血栓形成活性剂的一层所覆盖。同样也使用活性剂组合，其相互支撑并且其作用相互补充。所用的可聚合油为草药和含有大量不饱和脂肪酸的动物脂肪。另外，不仅考虑到亚麻子油、大麻籽油、玉米油、菜油、大豆油、葵花油、麦胚芽油、红花油、葡萄籽油、夜来香油、欧菠萝油、海藻油、鱼油、鱼肝油和/或上述物质的混合物，而且也特定考虑以纯物质或任何混合物比率存在的在所述混合物亚麻酸 (ALA)、亚油酸 (linoleic acid)、二十碳六烯酸 (EPA)、二十二碳六烯酸 (DHA) 下方的可聚合脂肪。含有活性剂的层通过血液组份缓慢沉积，因此活性剂根据层的降解速度而释放，或者根据其溶离行为而自基质中自身溶解。通过所述生物降解且通过个别活性剂释放，仅在特定时期内使细胞的生长 (ongrowth) 急剧降低，且使得靶向受控生长能够进行，其中外部层已经广泛降解。聚合物层的生物降解最好跨越 1 至 36 个月，优选 1 至 6 个月。在所述时期内，出现重要的愈合过程。

这样的血管支架可以通过根据以下根本原理生物相容性涂覆血管支架的方法来制造：

- a) 提供未经涂覆的血管支架；
- b) 使用浸蘸或喷雾方法，用未聚合油实质上完全覆盖表面；或者
- b') 使用浸蘸或喷雾方法，用未聚合油来进行实质上完全覆盖和/或不完全覆盖，所述油含有至少一种活性剂；
- c) 在空气中且在室温下或者在高温下聚合沉积层。

如果油沉积在表面上，并且允许在完成聚合与固化后通过膨胀进所述涂层中而用活性剂或活性剂组合来进行扩散，那么给出生物相容性血管支架的另一实施例。此外，第二纯活性剂层可以沉积于无第一活性剂或者含活性剂的脂质层上。

为进行成功均匀涂覆，将油溶解于易于蒸发的有机溶剂中。以这种方式可轻易地加入应阻止所述油在聚合之前滴出表面的催化剂以及合成聚合物。

根据本发明的血管支架解决急性血栓症 (参看图 4) 的问题和血管支架植入后血管内膜增生的问题。此外，由于本发明的血管支架具有用于一种或一种以上抗增生剂、免疫抑制剂和/或抗血栓形成活性剂的连续释放的涂层 (无论为单层或多层系统形式)，其尤其合适。由于靶向连续活性剂能以所需量释放的所述能力，本发明经涂覆的血管支架可预防再狭窄的危险。

实例

实例 1

80°C下 100% 亚麻子油的聚合

使亚麻子油以薄膜形式沉积于滑片上，并且随后将其储存于 80°C 干燥烘箱中。两天后完成聚合。获得均匀淡黄色干燥聚合物层，其充分黏附于表面上。

实例 2

室温下 100% 亚麻子油的聚合

使亚麻子油以薄膜形式沉积于滑片上，并且将其储存于空气下并且暴露于 UV 照射（光）下。14 天后完成聚合，并且油已固化。

实例 3

亚麻子油与橄榄油（4: 1）的混合物的聚合

制备 80% 亚麻子油和 20% 橄榄油的混合物，并且使其以薄膜形式沉积于滑片上，并将其储存于 80°C 干燥烘箱中。尽管油在 2 天之后变为固体，其特征仍然为粘性表面。在存在较多量橄榄油的情形下，保留液体稠性。

实例 4

在加入催化剂和合成聚合物、尤其是聚乙烯吡咯烷酮的情形下，以亚麻子油生物相容性涂覆血管支架

在超声波浴中，用丙酮和乙醇自脂肪上移除医学不锈钢 LVM 316 的未扩张血管支架历时 15 分钟，并且使其在 100°C 干燥烘箱中干燥。接着，用去矿物化水洗涤血管支架过夜。将约 10 毫克 KMnO_4 溶解于 500 微升水中，并且加入尽可能多的 PVP。所述混合物以薄层状展开于聚丙烯底物上，并且使其在室温下干燥过夜。将 2.5 毫克所述易碎混合物溶解于 1 毫升氯仿中，并且在加入 10.5 微升亚麻子油后用喷雾喷枪（购自 Harder & Steenbeck 的 EVOLUTION）在旋转型 18 毫米 LVM 不锈钢血管支架上方 6 厘米距离处喷雾所得溶液。随后将经涂覆的血管支架储存于 80°C 下，历时 24 小时。

实例 5

用浸蘸方法将活性剂加入经涂覆的血管支架中

将实例 4 的经涂覆血管支架浸蘸于 600 微克太平洋紫杉醇溶于 1 毫升乙醇中的溶液中，并使其膨胀。完成膨胀过程之后，提取血管支架并使其干燥。

实例 6

以亚麻子油和太平洋紫杉醇生物相容性涂覆血管支架

在超声波浴中，用丙酮和乙醇自脂肪上移除医学不锈钢 LVM 316 的未扩张血管支架历时 15 分钟，并且使其在 100°C 干燥烘箱中干燥。接着，用去矿物化水洗涤血管支架过夜。将亚麻子油和太平洋紫杉醇（80: 20）以

1 : 1 混合比溶解于氯仿中, 并且随后将其喷雾于连续旋转型血管支架上。在柔和空气流中蒸发氯仿之后, 将血管支架储存于 80°C 干燥烘箱中。

实例 7

以 0.25% 乙醇亚麻子油喷雾溶液生物相容性涂覆血管支架

在超声波浴中, 用丙酮和乙醇自脂肪上移除医学不锈钢 LVM 316 的未扩张血管支架历时 15 分钟, 并且使其在 100°C 干燥烘箱中干燥。接着, 用去矿物化水洗涤血管支架过夜。制备亚麻子油和乙醇的 0.25 重量% 喷雾溶液, 并且用喷雾器在绕轴旋转的血管支架上连续喷雾。在 70°C 干燥烘箱中干燥经涂覆的血管支架过夜。平均涂层质量为 0.15 毫克 \pm 0.02 毫克。

实例 8

以亚麻子油和合成聚合物聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 的乙醇喷雾溶液生物相容性涂覆血管支架

在清洁之前实例中已描述的血管支架之后, 制备含有 0.25% 亚麻子油和 0.1% PVP 的乙醇喷雾溶液, 并用喷雾器在绕轴旋转的血管支架上连续喷雾。随后, 使其在 70°C 下干燥过夜。平均涂层质量为 0.2 毫克 \pm 0.02 毫克。

实例 9

在添加有再狭窄抑制活性剂的两层系统中, 以亚麻子油和合成聚合物聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 生物相容性涂覆血管支架

在清洁血管支架之后, 将溶解于氯仿中的 0.25 重量% 太平洋紫杉醇的第一层喷雾在血管支架上。在室温下干燥所述层之后, 在其上喷雾含有 0.25% 亚麻子油和 0.1% PVP 的氯仿溶液的第二层。在 70°C 下干燥过夜之后, 确定涂层质量为 0.3 毫克 \pm 0.02 毫克。

实例 10

在添加有再狭窄抑制活性剂的两层系统中, 以亚麻子油和合成聚合物聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 生物相容性涂覆血管支架

在清洁血管支架之后, 将溶解于乙醇中的 0.25 重量% 亚麻子油以及雌二醇和 0.1 重量% PVP 的第一层喷雾于干燥血管支架上。在 70°C 下干燥所述层过夜之后, 在其上喷雾含有 0.25% 亚麻子油和 0.1% PVP 的氯仿溶液的第二层。在 70°C 下干燥过夜之后, 确定涂层质量为 0.37 毫克 \pm 0.05 毫克。

实例 11

以亚麻子油和 α -亚麻酸生物相容性涂覆血管支架

在如先前所述用丙酮和乙醇清洁血管支架之后, 制备溶解于乙醇中的含有 0.20% 亚麻子油和 0.5% α -亚麻酸的混合物, 并且将其连续喷雾于血管支架上。随后, 使其在 70°C 下干燥过夜。平均涂层质量为 0.2 毫克 \pm 0.02 毫克。

图 1 和 2 表示经亚麻子油-聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) (0.1%) 涂覆的血管支架的显微图像。所述涂层也随设计的改变而呈连续状态, 并且不表示(例如)可易于在弓形结构中引起的任何结块。

图 3 表示来自亚麻子油-PVP (0.1%) 基质的 β -雌二醇的溶离测量。

图 4 表示活体外玻璃上血小板凝聚、内皮细胞硫酸乙酰肝素 (ES-HS)、亚麻子油-PVP (0.1%) 和亚麻子油 (100%) 的测定。在 Baumgartner 腔室(根据 Sakarassien 修改)的动态系统中, 用人类全血进行所述测量。

将加入 PVP 和不加入 PVP 的亚麻子基质与熟知的强血栓形成玻璃表面和分为抗血栓形成剂的内皮细胞硫酸乙酰肝素进行比较。此图明显表示在所述比较中, 加入 PVP 和不加入 PVP 的亚麻子基质明显与自身区别显示为影响最低血小板凝聚的表面。因此, 亚麻子油与自身区别显示为用于与血液接触的植入体涂层的血液相容性基质。此外, 如果省略加入 PVP, 那么将引起其它改进, 这是因为证实具有血液相容性的 PVP 平均地表示血小板凝聚的略微增加。

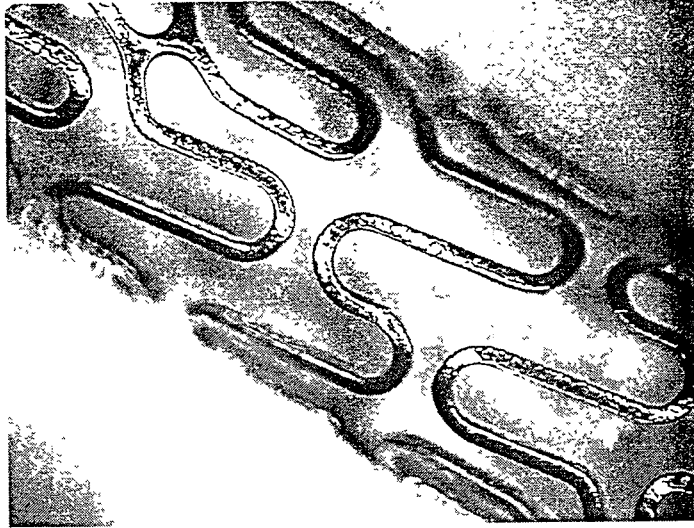


图 1

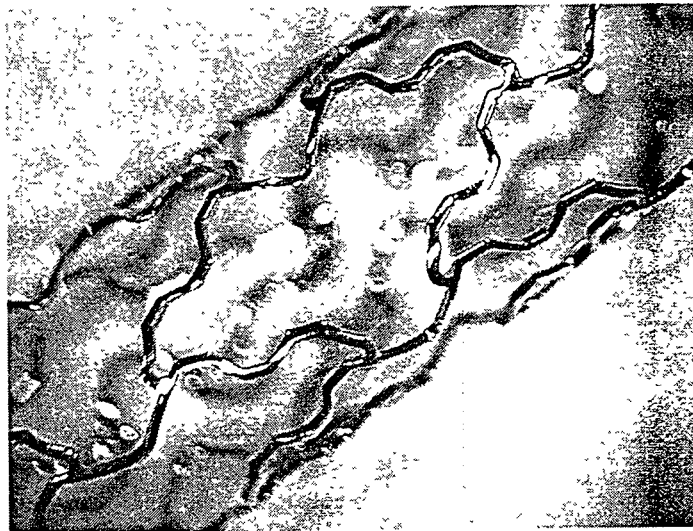


图 2

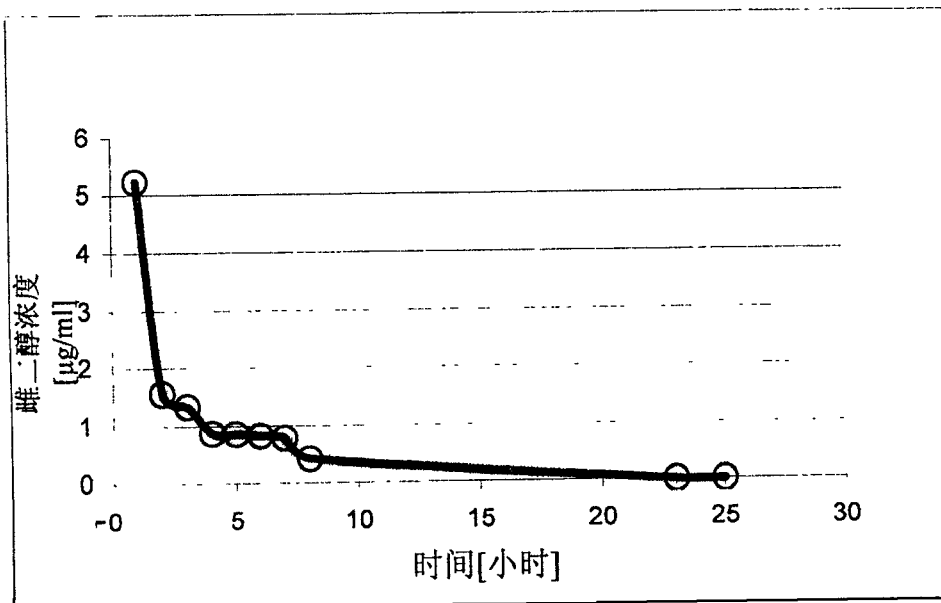


图 3

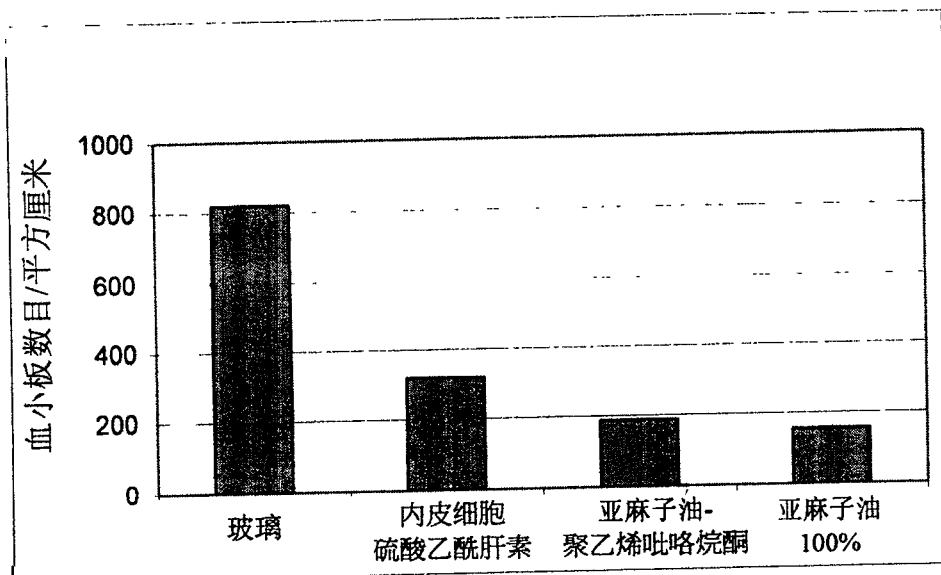


图 4