

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61M 31/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410018040.5

A61M 29/00 A61K 9/00
A61P 9/10

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1569270A

[22] 申请日 2004.4.29

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限公司
代理人 罗大忱

[21] 申请号 200410018040.5

[71] 申请人 上海瑞邦生物材料有限公司
地址 200231 上海市华泾路 1305 弄 17 号
共同申请人 迪泰技术有限公司

[72] 发明人 刘昌胜 袁 媛

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称 一种表面设有药物涂层的心血管支架的制备方法

[57] 摘要

一种表面设有药物涂层的心血管支架的制备方法。包括如下步骤：(1)用等离子体对支架表面进行预处理。(2)将含有抗增生药物、涂层聚合物的溶液用常规的方法浸渍或喷涂于支架表面。采用本发明的方法制备的药物支架，能够承受支架运输和扩张过程中的各种应力和体液长期冲刷，耐冲洗，涂层不容易脱落，能够满足人们的需要。

1. 一种表面设有药物涂层的心血管支架的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

(1) 用等离子体等对支架表面进行预处理；

(2) 将含有抗增生药物、涂层聚合物的溶液采用常规的方法浸渍或喷涂于支架表面。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的聚合物包括乙烯-醋酸乙烯酯或丙烯-醋酸乙烯酯、乙烯-甲基丙烯酸丁酯、乙烯-甲基丙烯酸甲酯等的嵌段共聚物或无规共聚物及甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯等

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的药物包括紫杉醇、雷帕霉素、更生霉素、大黄素或地塞米松。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的溶剂为能够同时溶解抗增生的药物和涂层聚合物有机溶剂。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，预处理的工艺条件为：射频电压 100~500v，偏压 100~500v，气体流率 0.01~10 mL/min，处理时间 1~60min。

6. 根据权利要求 1~5 任一项所述的方法，其特征在于，所说的等离子气体包括具有反应活性的等离子氮气、等离子氧气及氮氩、氧氩的混合等离子体；

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的浸渍方法为将支架浸渍在包含抗增生药物和涂层聚合物溶液中，其中，聚合物的浓度为 0.1~20%，药物浓度为 0.05~5%，均为重量百分含量，浸渍时间为 30~100s，涂层厚度为 0.2~1000um。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的喷涂工艺为将包

含抗增生药物和涂层聚合物的溶液置于雾化器中使其雾化，其中，聚合物的浓度为 0.1~20%，药物浓度为 0.05~5%，均为重量百分含量，然后喷涂于支架表面，涂层厚度为 0.2~1000um。

一种表面设有药物涂层的心血管支架的制备方法

技术领域

本发明涉及一种介入治疗医用材料，特别涉及一种用于人体冠心病介入治疗表面设有药物涂层的支架的制备方法。

技术背景

1964 年 PTCA (Percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 概念的提出和 1977 年 Gruentzing 成功实施第一例 PTCA 术，开创了人类介入性心脏病学的新纪元。PTCA 是一种不需开刀流血的革新技术，可以大大减轻患者的痛苦。当时，由于器械和技术水平的限制，适应症为单支冠状动脉病变，成功率仅为 70%。八十年代，随着导管技术的发展和操作技术的提高，特别是带有可控制、可移动引导钢丝的球囊导管的问世，PTCA 的适应症扩大，成功率增加至 90%~100%，并发症减少。自此，PTCA 作为一项重要的冠心病血管重建技术迅速在世界范围内推广应用。尽管 PTCA 在临床上的应用取得了较大突破，但 PTCA 仍存在许多问题。目前发现的主要问题是缘于血栓形成和血管痉挛的近期（亚）急性血管闭塞及平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）过度增生和迁移等引起的再狭窄。尤其是在术后 3~6 月，再狭窄率高达 30%~50%，严重者还需实施二次血管成形术。

冠状动脉内支架是临幊上预防 PTCA 并发症的有效措施。冠状动脉支架是一种由金属不锈钢制成的血管内支撑器，它具有良好的可塑性和几何稳定性，可在闭合状态下经导管送至病变部位，然后再用气囊扩张等方法将其展开，起到临时支撑血管的作用。冠状动脉支架植人术由于有效地避免了球囊扩张后血管壁的急性闭锁、弹性回缩以及非正常的血管重塑，因而在一定程度上降低了经皮冠状动脉血管成形术后的再狭窄率。但由于金

属本身的生物相容性较差以及支架植入过程中血管壁损伤或受压而引起的中膜内平滑肌细胞的过度增生和迁移使得支架植入后仍有 20%左右的病例血管会发生再狭窄。

为此，人们试图采取适当的方法对支架表面进行改性，改善材料表面的生物相容性并能够有效地抑制平滑肌细胞的增生和迁移，进而解决支架植入后再狭窄问题。其中，聚合物-药物混合药膜包膜体系是研究较多的一种改性方法。

USP 5,464,650 将支架浸渍于含有抗增生药物和聚己内酯或聚乳酸的溶液中，采用溶剂挥发法制备药物涂层支架，结果发现制得的支架涂层呈白色、脆性大，涂层易脱落。

USP 6,153,252. 报道以 ϵ -己内酯-乙交酯共聚物为材料，制备雷帕霉素药物洗脱支架。研究结果表明，在支架表面首先涂覆一层聚合物，能够有效地提高涂层与金属表面的粘附力；含有雷帕霉素的支架在内膜中膜比（intima area /media area）方面明显优于不含药物的支架，具有良好的抗狭窄性能。尽管该涂层支架的制备过程中涂层与金属表面的粘附力得到一定程度的提高，但单靠一层无化学活性的聚合物很难完全避免涂层的脱落。

US2001/0014717 A1 在对 EVAL 包被放线菌素 D 药物支架的研究中发现：氩等离子体预处理金属表面有助于提高涂层与基体之间的粘附力；放线菌素 D 能够有效抑制平滑肌细胞非正常增生或迁移引起的血管再狭窄。氩气是一种惰性气体，因此氩等离子体对金属表面仅仅具有清洗而无活化作用。EVAL 的断裂强度尽管较大，但其弹性较差。

发明内容

本发明需要解决的技术问题在于公开一种表面设有药物涂层的心血管支架的制备方法，以克服现有技术存在的涂层容易脱落的缺陷。

本发明的构思：

作为药物涂层支架表面的聚合物材料，既要具有良好的生物相容性，又要作为药物的载体并控制药物的释放速率。同时，该药物涂层应均匀覆盖支架表面，且与支架基体具有较高的结合强度和良好的弹性，能够承受支架运输和扩张过程中的各种应力和体液长期冲刷，克服目前支架临床应用过程中出现的涂层脱落现象。为此，本发明专利提出如下思路：

1.利用含有反应气体的氮、氧、氩氮混合气体、氩氧混合气体等离子体对支架表面进行彻底地清洗，并引入具有极性和反应活性的氮离子和自由基、氧离子和自由基，改善涂层溶液在支架表面的浸润铺展性和涂层与基体之间的结合强度，提高支架表面涂层的均匀性和结合牢固度。

2.乙烯-醋酸乙烯酯、丙烯-醋酸乙烯、乙烯-甲基丙烯酸丁酯、乙烯-甲基丙烯酸甲酯等的嵌段共聚物或无规共聚物及甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯等具有较大的断裂强度和断裂伸长率、良好的药物渗透性和生物相容性。因此，本发明采用乙烯-醋酸乙烯酯、丙烯-醋酸乙烯酯、乙烯-甲基丙烯酸丁酯、乙烯-甲基丙烯酸甲酯等的嵌段共聚物或无规共聚物及甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯作为不锈钢表面的涂层材料。

3.紫杉醇、雷帕霉素、更生霉素、环孢菌素、长春花碱、大黄素或地塞米松等药物具有较好的抗组织增生效果，因此，本发明采用紫杉醇、雷帕霉素、更生霉素、环孢菌素、长春花碱、大黄素或地塞米松等药物来抑制平滑肌细胞的过度增殖和迁移，解决支架植入后的内膜和中膜增生问题。

本发明的方法包括如下步骤：

(1)用等离子气体等对支架表面进行预处理。预处理在射频等离子体装置中进行，工艺条件为：射频电压 100~500v，偏压 50~500 v，气体流率 0.01~10 mL/min，处理时间 1~60min；

所说的等离子气体包括具有反应活性的等离子氮气、等离子氧气及氮氩、氧氩的混合等离子体；

(2) 将含有抗增生药物、涂层聚合物的溶剂采用常规的方法浸渍或喷涂于支架表面；

所说的溶剂为能够同时溶解抗增生的药物和涂层聚合物有机溶剂，优选甲苯或氯仿。

所说的浸渍工艺为将支架浸渍在含有抗增生药物和涂层聚合物溶液（其中，聚合物的浓度为 0.1~20%，药物浓度为 0.05~5%，均为重量百分含量）中，浸渍时间为 30~100s。所说的喷涂工艺为将包含抗增生药物和涂层聚合物的溶液（其中，聚合物的浓度为 0.1~20%，药物浓度为 0.05~5%，均为重量百分含量）置于雾化器中使其雾化，然后喷涂于支架表面。将浸渍或喷涂后的支架移入真空干燥器中于 40~80℃下干燥 10 小时以上，涂层厚度为 0.2~200um。

所说的聚合物包括乙烯-醋酸乙烯酯、丙烯-醋酸乙烯、乙烯-甲基丙烯酸丁酯、乙烯-甲基丙烯酸甲酯等的嵌段共聚物或无规共聚物及甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯等；

所说的药物包括紫杉醇、雷帕霉素、更生霉素、环孢菌素、长春花碱、大黄素或地塞米松。

采用本发明的方法制备的药物支架，能够承受支架运输和扩张过程中的各种应力和体液长期冲刷，耐冲洗，涂层不容易脱落，能够满足人们的需要。

附图说明

图 1 为不锈钢球囊扩张支架的结构示意图。

图 2 为经扩张、并冲刷 24 小时后不锈钢药物涂层支架的形貌。

具体实施方式

下面通过本发明方法的具体实施例的详细描述来进一步阐述本发明，但实施例不是对本发明的限制。实施例进行等离子处理是在等离子处理装置中进行的，该装置可采用市售产品。

实施例 1

取 316L 不锈钢支架，丙酮、异丙醇超声清洗，干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中，采用 N₂ 进行处理。处理条件为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压 200v，偏压 100v，气体流量 0.30mL/min，处理时间 20min。将上述处理好的支架取出后迅速浸渍于含 0.01 克紫杉醇、0.19 克乙烯-醋酸乙烯酯、7.8 克甲苯的溶液中 100s，取出，60℃下真空干燥 20 小时。SEM 显微镜下可见，所制备的药物涂层厚度为表面光滑、平整，如图 1。

实施例 2

取 316L 不锈钢支架，丙酮、异丙醇超声清洗，干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中，采用氩、氮混合气体等离子体进行处理。处理条件为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压 250v，偏压 300v，氮气：氩气=1：1，气体流量 0.40 mL/min，处理时间 10min。上述支架取出后迅速浸渍于含 0.008 克紫杉醇、0.16 克乙烯-醋酸乙烯酯、7.832 克甲苯的溶液中 30s，取出，60℃下真空干燥 20 小时。SEM 显微镜下可见，所制备的药物涂层表面光滑、平整，形貌类似于实施例 1 制备的支架。

实施例 3

取 316L 不锈钢支架，丙酮、异丙醇超声清洗，干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中，采用氩、氮等离子体依次处理。氩气处理条件为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压 100v，偏压 200v，气体流量 0.10 mL/min，处理时间 5min。氮气处理工艺为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压 340v，偏压 200v，气体流量 0.30 mL/min，处理时间 2min。将上述支架取出后迅速浸渍于含 0.016 克紫杉醇、0.24 克丙烯-醋酸乙烯酯、7.744 克甲苯的溶液

中 30s, 取出, 60℃下真空干燥 20 小时。SEM 显微镜下可见, 所制备的药物涂层表面光滑、平整, 形貌类似于实施例 1 制备的支架。

实施例 4

取 316L 不锈钢支架, 丙酮、异丙醇超声清洗, 干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中, 采用氩、氮混合气体等离子体进行处理。处理条件为: 背底真空 5.0×10^{-3} Pa, 射频电压 200v, 偏压 300v, 氮气: 氩气=1: 1, 气体流量 0.40 mL/min, 处理时间 20min。支架取出后, 迅速将含 0.004 克紫杉醇、0.12 克乙烯-甲基丙烯酸丁酯、7.878 克甲苯的溶液喷涂于其表面, 喷涂时间为 3 分钟, 取出, 60℃下真空干燥 24 小时。SEM 显微镜下可见, 所制备的药物涂层表面光滑、平整, 形貌类似于实施例 1 制备的支架。

实施例 5

取 316L 不锈钢支架, 丙酮、异丙醇超声清洗, 干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中, 采用氧等离子体处理。氧气处理条件为: 背底真空 5.0×10^{-3} Pa, 射频电压 500v, 偏压 500v, 气体流量 0.01 mL/min, 处理时间 1min。将上述支架取出后迅速浸渍于含 0.004 克紫杉醇、0.8 克乙烯-甲基丙烯酸甲酯、7.196 克甲苯的溶液中 30s, 取出, 60℃下真空干燥 20 小时。SEM 显微镜下可见, 所制备的药物涂层表面光滑、平整, 形貌类似于实施例 1 制备的支架。

实施例 6

取 316L 不锈钢支架, 丙酮、异丙醇超声清洗, 干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中, 采用氩、氮等离子体依次处理。氩气处理条件为: 背底真空 5.0×10^{-3} Pa, 射频电压 500v, 偏压 500v, 气体流量 5.0 mL/min, 处理时间 45min。氧气处理工艺为: 背底真空 5.0×10^{-3} Pa, 射频电压 340v, 偏压 200v, 气体流量 1.0mL/min, 处理时间 2min。将上述支架取出后迅速浸渍于含 0.4 克紫杉醇、0.24 克乙烯-醋酸乙烯酯、7.360 克甲苯的溶液中 30s,

取出，60℃下真空干燥20小时。SEM显微镜下可见，所制备的药物涂层表面光滑、平整，形貌类似于实施例1制备的支架。

实施例7

取316L不锈钢支架，丙酮、异丙醇超声清洗，干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中，采用氮等离子体处理。氮气处理工艺为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压340v，偏压100v，气体流量0.80 mL/min，处理时间2min。将上述支架取出后迅速浸渍于含0.016克紫杉醇、0.08克甲基丙烯酸甲酯、7.904克甲苯的溶液中30s，取出，60℃下真空干燥20小时。SEM显微镜下可见，所制备的药物涂层表面光滑、平整，形貌类似于实施例1制备的支架。

实施例8

取316L不锈钢支架，丙酮、异丙醇超声清洗，干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中，采用氩、氧混合气体等离子体进行处理。处理条件为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压200v，偏压300v，氧气：氩气=1:1，气体流量0.10 mL/min,处理时间20min。支架取出后，迅速将含0.016克紫杉醇、0.08克甲基丙烯酸丁酯、7.904克甲苯的溶液喷涂于其表面，喷涂时间为3分钟，取出，60℃下真空干燥24小时。SEM显微镜下可见，所制备的药物涂层表面光滑、平整，形貌类似于实施例1制备的支架。

实施例9

取316L不锈钢支架，丙酮、异丙醇超声清洗，干燥。将清洗好的支架置于等离子体腔体中，采用氩、氮混合气体等离子体进行处理。处理条件为：背底真空 5.0×10^{-3} Pa，射频电压200v，偏压300v，氮气：氩气=1:1，气体流量1.0 mL/min,处理时间20min。支架取出后，迅速将含0.4克紫杉醇、0.24克聚氨酯、7.360克甲苯的溶液喷涂于其表面，喷涂时间为3分钟，取出，60℃下真空干燥24小时。SEM显微镜下可见，所制备的药

物涂层表面光滑、平整，形貌类似于实施例 1 制备的支架。

实施例 10

本实验主要用于研究涂层与基体之间的结合强度

将按照实施例 1 制备好的支架扩张至一定大小，然后在温度 37℃、液体流率 50mL/min 下冲刷 24 小时。取出，真空干燥除去表面残留水。然后在日本电子公司（JEOL）生产的 JSM-6360LV 型扫描电子显微镜（SEM）观察支架表面涂层的微结构。结果如图 2 所示。由图 2 不难发现，冲刷后支架表面涂层与支架结合牢固，无明显的涂层脱落。

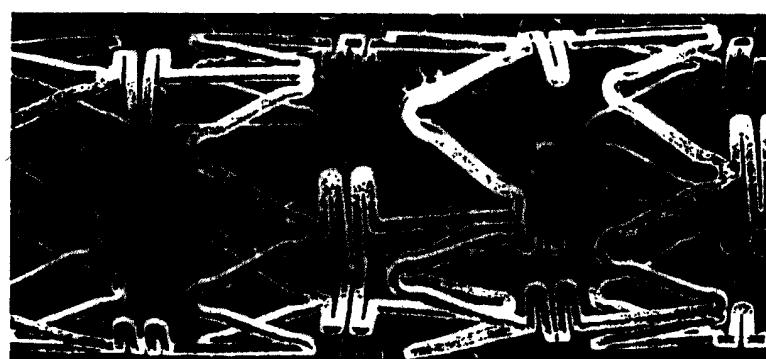


图 1

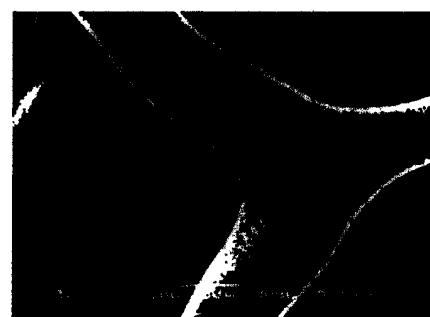


图 2