

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810103475.8

[51] Int. Cl.

A61L 31/12 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61F 2/82 (2006.01)

[43] 公开日 2008年9月17日

[11] 公开号 CN 101264351A

[22] 申请日 2008.4.7

[21] 申请号 200810103475.8

[71] 申请人 易生科技(北京)有限公司

地址 100085 北京市海淀区上地西路8号院
上地科技大厦4号楼9层

[72] 发明人 魏彦

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

代理人 钟晶

权利要求书4页 说明书13页 附图1页

[54] 发明名称

复合涂层心血管药物洗脱支架及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种具有复合涂层的心血管药物洗脱支架及其制备方法。所述复合涂层心血管药物洗脱支架具有：a：起到支撑作用的裸支架；b：涂于裸支架表面的非降解性生物活性涂层；c：涂于生物活性涂层表面的可生物降解的药物涂层。本发明的具有复合涂层的心血管药物洗脱支架不仅具有显著的抗再狭窄性能，而且由于生物活性涂层的稳定存在，降低了血栓的发生。同时生物活性涂层可增强药物涂层在支架表面的吸附力，减少药物涂层在使用过程中的开裂，翘起，脱落，从而提高药物支架的有效性和安全性。

1. 一种复合涂层心血管药物洗脱支架，其具有下述结构：
 - a: 起到支撑作用的裸支架；
 - b: 涂于裸支架表面的非降解性生物活性涂层；
 - c: 涂于生物活性涂层表面的可生物降解的药物涂层。
2. 根据权利要求 1 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述生物活性涂层包括抗血栓形成的生物活性成分和非降解性生物相容性高分子聚合物，抗血栓形成的生物活性成分被非降解生物相容性高分子固定于支架表面。
3. 根据权利要求 2 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述非降解性生物相容性高分子聚合物是能够保证生物活性涂层的稳定存在的非降解性生物相容性高分子聚合物。
4. 根据权利要求 2 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述非降解性生物相容性高分子聚合物包括选自聚氨酯、聚（甲基）丙烯酸酯、烯烃-醋酸乙烯酯共聚物、烯烃-（甲基）丙烯酸酯共聚物、聚环氧乙烷、聚有机硅氧烷、聚烯烃及这些的共聚物、混合物或衍生物中的至少一种。
5. 根据权利要求 4 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述非降解性生物相容性高分子聚合物包括聚丙烯酸酯、聚氨酯或聚氨酯-丙烯酸酯共聚物中的至少一种。
6. 根据权利要求 2 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述生物活性涂层中的所述生物活性成分含量以非降解性生物相容性高分子聚合物重量计为 0.01 ~ 70 %。
7. 根据权利要求 2 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述生物活性涂层中的所述生物活性成分含量以非降解性生物相容性高分子聚合物重量计为 0.1 ~ 55 %。
8. 根据权利要求 2 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架，其特征在于，所述生物活性成分包括选自重组纯化水蛭素及其衍生物、因子 Xa 抑制剂、

因子 IXa 抑制剂、因子 VIIa 抑制剂、肝素、低分子肝素、类肝素、低分子肝素钠、低分子肝素钙、活化的蛋白 C、抗凝血酶 III、肝素辅因子 II、组织因子途径抑制物、凝血酶受体拮抗肽、香豆素类、去纤酶、吡啶类中的至少一种。

9. 根据权利要求 1~8 任一项所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述药物涂层包括抗再狭窄药物和可降解性生物相容性高分子聚合物。

10. 根据权利要求 9 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述降解性生物相容性高分子聚合物是控制药物释放速度良好的降解性生物相容性高分子聚合物。

11. 根据权利要求 9 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述降解性生物相容性高分子聚合物包括选自聚乳酸、聚乙醇酸、聚磷酸酯、聚酯酰胺、聚酐及其共聚物、混合物或衍生物中的至少一种。

12. 根据权利要求 10 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述降解性生物相容性高分子聚合物为聚乳酸、聚磷酸酯、聚酯酰胺或聚乳酸-乙醇酸共聚物。

13. 根据权利要求 10 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述降解性生物相容性高分子聚合物是数均分子量为 70000~150000 的聚乳酸、数均分子量为 100000~170000 的聚磷酸酯、数均分子量为 70000~120000 的聚酯酰胺或数均分子量为 80000~150000 的聚乳酸-乙醇酸共聚物。

14. 根据权利要求 10 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述药物涂层中的所述抗再狭窄药物含量以降解性生物相容性高分子聚合物重量计为 1~60%。

15. 根据权利要求 10 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述药物涂层中的所述抗再狭窄药物含量以降解性生物相容性高分子聚合物重量计为 7~40%。

16. 根据权利要求 11 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述药物涂层中的所述抗再狭窄药物含量以降解性生物相容性高分子聚

合物重量计为 15 ~ 40%。

17. 根据权利要求 11 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述抗再狭窄药物包括紫杉醇、甲基强的松龙、巴蒂玛斯泰特、海龙富基诺、c-蛋白酶抑制剂、3-羟化酶抑制剂、放射菌素甲氨喋呤、更生霉素、环孢霉素、雷帕霉素、长春花碱、大黄素、地塞米松、丝裂霉素、放线菌素中的至少一种。

18. 根据权利要求 1~17 任一项所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述裸支架为球囊扩张支架。

19. 根据权利要求 18 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述裸支架为高分子材料支架或金属支架。

20. 根据权利要求 19 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述金属支架为 316L 不锈钢支架、钛镍合金支架、钴铬合金支架、镁合金支架或铂合金支架

21. 根据权利要求 1~20 任一项所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述生物活性涂层厚度为 0.01 ~ 40 μm 。

22. 根据权利要求 1~20 任一项所述的复合涂层心血管药物洗脱支架, 其特征在于, 所述药物涂层厚度为 0.01 ~ 100 μm 。

23. 权利要求 1~22 任一项所述的复合涂层心血管药物洗脱支架的制备方法, 其包括以下步骤:

c: 在裸支架表面涂覆生物活性涂层;

f: 在生物活性涂层表面涂覆药物涂层。

24. 权利要求 23 所述的复合涂层心血管药物洗脱支架的制备方法, 其中, 进一步包括:

在 c 步骤之前进行以下步骤:

a: 对裸支架表面进行清洗处理;

b: 配制包含非降解性生物相容性高分子聚合物和抗血栓形成的生物活性成分的生物活性涂层溶液;

在 c 步骤之后进行以下步骤:

d: 将步骤 c 中得到的支架进行干燥处理;

在 f 步骤之前进行以下步骤:

e: 配制包含降解性生物相容性高分子聚合物和抗再狭窄药物的药物涂层溶液;

在 f 步骤之后进行以下步骤:

g: 将步骤 f 中得到的支架进行干燥处理。

25. 根据权利要求 24 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 b 和步骤 e 中使用的溶剂为选自丙酮、四氢呋喃、氯仿、异丙醇、N-甲基吡咯烷酮, 甲醇、乙醇、纯化水、乙酸乙酯、N,N-二甲基乙酰胺中的至少一种。

26. 根据权利要求 24 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 b 中, 将所述非降解性生物相容性高分子聚合物溶于有机溶剂, 然后与生物活性成分混合; 或者将所述非降解性生物相容性高分子聚合物制备成高分子纯化水乳液, 将该高分子纯化水乳液与纯化水溶性生物活性成分混合, 形成均匀分布的涂层溶液。

27. 根据权利要求 26 所述的制备方法, 其特征在于, 所述高分子纯化水乳液包括聚氨酯纯化水乳液、聚丙烯酸酯纯化水乳液、聚氨酯-丙烯酸酯共聚物纯化水乳液或聚环氧乙烷纯化水乳液。

28. 根据权利要求 24 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 b 中使用了聚氨酯 Biospan、聚氨酯水乳液 NeoRez-972 或 Sancure 1601, 聚丙烯酸酯水乳液 Acronal DS 6250 的纯化水乳液, 聚氨酯-丙烯酸酯共聚物 NeoPac E-121。

29. 根据权利要求 24 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 b 中使用异氰酸酯, 1-氮杂环丙烷, 多官能氮丙啶作为交联剂。

复合涂层心血管药物洗脱支架及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种复合涂层心血管药物洗脱支架及其制备方法，具体涉及一种能同时抑制再狭窄发生和促进损伤血管壁愈合防止血栓形成的新型复合药物涂层支架及其制备方法。

背景技术

管状动脉粥样硬化性心脏病是心脏血管疾病死亡的重要原因之一，严重威胁人类生命和健康的常见病。目前经皮冠状动脉血管成形术（Percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA）已成为临床上治疗冠心病的常用方法之一。与传统的手术技术相比，介入治疗技术具有创伤小、安全、成功率高、恢复快等优点。但该技术的最大缺陷是金属支架植入后支架内血管再狭窄和血栓形成问题。为了解决金属支架植入后支架内血管再狭窄和血栓形成问题人们采用了物理，化学等方法对金属支架表面进行改性处理提高其生物相容性。其中，药物涂层支架已经成为目前国际公认的临床首选方法。

目前常用的药物涂层支架包括非降解和可降解载体药物涂层支架两种。通常选择合适的溶剂，将非降解高分子聚合物或可降解高分子聚合物与抗增殖或抗血栓药物配制成混合溶液（也可添加合适的交联剂），再将混合溶液涂敷到金属支架表面。虽然目前采用的药物涂层支架在防止增生方面已经取得优异结果，但是这类药物涂层支架在预防血栓形成方面依然没能获得较大进展。为了预防血栓形成，美国专利 US4,613,665 先在金属支架表面负载偶联剂，然后通过离子键将肝素负载与支架表面，肝素以一定的速度缓慢释放，虽然在一定程度上提高了支架的抗血栓性能，但是肝素在支架表面的稳定性并不理想，血栓发生率依然较高，同时支架的抗组织增生性能有待提高；美国专利 US5,112,457 采用等离子体技术在支架表面沉积一层 N-己基吡咯烷酮膜，然后通过表面羧基接枝肝素，使支架的抗血栓性能大幅提高，但是该专利提供制作方法复杂，且支架抗组织增生性能有待进一步提高。

专利文献 1: US 4,613,665

专利文献 2: US 5,112,457

发明内容

发明要解决的问题

本发明的目的是提供一种既能有效抑制再狭窄发生,又能有效防止血栓形成的心血管冠脉复合药物涂层支架及其制备方法。

本发明的进一步的目的是,有效防止支架输送过程中和支架植入后体液冲刷带来的药物涂层脱落现象

解决问题的手段

为了解决上述问题,本发明提供一种复合涂层心血管药物洗脱支架,其具有以下结构单元:

- a: 起到支撑作用的裸支架;
- b: 涂于裸支架表面的非降解性生物活性涂层;
- c: 涂于生物活性涂层表面的可生物降解的药物涂层;

当复合涂层支架植入人体后,药物涂层经生物降解而消失后,生物活性涂层暴露于组织和血液。

上述复合涂层心血管药物洗脱支架植入后,抗再狭窄药物从药物涂层的生物可降解高分子聚合物中缓慢释放,从而有效抑制平滑肌细胞过度增殖,迁移和内膜、中膜的增生。当药物涂层通过生物降解从支架表面消失后,生物活性涂层的表面直接暴露于组织和血液,由于生物活性涂层的稳定存在,能够预防急性血栓,亚急性血栓及晚期血栓地发生,并且能够促进内皮细胞在材料表面地粘附和生长,加速支架表面和血管壁内皮化进程,加速受伤处血管壁地愈合。同时,生物活性涂层具有优异的力学性能并且其与合金基体和药物涂层之间有良好的结合力,因此使得该复合药物涂层支架克服了普通药物支架在消毒、手术输送过程及植入血管后血液冲刷过程中,容易脱落,影响治疗效果的现象。

本发明的复合涂层心血管药物洗脱支架中所使用的裸支架包括金属支架或非金属支架。所述金属支架可以采用目前常规的金属支架,例如 316L 不锈钢支架、钛镍合金支架、钴铬合金支架、镁合金支架、铂合金支架等。非金属

支架可以采用高分子支架、陶瓷支架、复合物支架等。本发明中，优选使用钴铬合金支架。

本发明中，从达到良好的抗凝血效果的目的出发，生物活性涂层厚度优选为 0.01 ~ 40 μm ，生物活性成分含量以非降解的高分子聚合物重量计为 0.01 ~ 70%，优选为 0.1 ~ 55%；从使抗再狭窄药物的释放速度和可降解高分子的降解速度良好的结合的目的出发，降解性药物涂层厚度优选为 0.01 ~ 100 μm ，抗再狭窄药物含量以生物可降解聚合物重量计为 1 ~ 60%，优选为 7 ~ 40%，更优选为 15 ~ 40%。本发明中，作为生物活性涂层中的非降解性生物相容性高分子聚合物，既需要有良好的生物相容性，又要同时与裸支架和药物涂层形成良好的结合力，进而还要作为生物活性成分的载体平台，把抗凝血性生物活性成分通过物理缠绕吸附或者化学交联的方法固定在裸支架表面。考虑到上述要求，本发明中，可以适当选用能够实现上述效果的高分子聚合物。具体来说，作为生物活性涂层中的非降解性生物相容性高分子聚合物，可以采用乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、丙烯-醋酸乙烯酯共聚物等烯烃-醋酸乙烯酯共聚物，乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-甲基丙烯酸丁酯共聚物等烯烃-(甲基)丙烯酸酯共聚物，聚环氧乙烷，聚有机硅氧烷，聚氨酯，聚(甲基)丙烯酸酯，聚烯烃及这些的共聚物、混合物或衍生物中的至少一种。上述物质不仅具有良好的生物相容性，较大的断裂强度和断裂伸长率和良好的生物稳定性，而且可以保证生物活性涂层的稳定存在。本发明中，作为生物活性涂层的非降解性生物相容性高分子聚合物，优选使用聚丙烯酸酯、聚氨酯、聚氨酯-丙烯酸酯共聚物、聚环氧乙烷中的至少一种。

本发明中，作为生物活性涂层中的生物活性成分，采用重组纯化水蛭素及其衍生物、因子 Xa 抑制剂、因子 IXa 抑制剂、因子 VIIa 抑制剂、肝素、低分子肝素、类肝素、低分子肝素钠、低分子肝素钙、活化的蛋白 C、抗凝血酶 III、肝素辅因子 II、组织因子途径抑制物、凝血酶受体拮抗肽、香豆素类、去纤酶、吡啶类等一种或一种以上混合物。通过采用这些生物活性成分，能够预防急性血栓、亚急性血栓及晚期血栓地发生，并且能够促进内皮细胞在材料表面地粘附和生长，加速支架表面和血管壁内皮化进程，加速受伤处血管壁地愈合。

所述非降解性生物相容性高分子聚合物可以先溶解于有机溶剂或纯化水，

再与生物活性成分混合来使用。这时所用的溶剂只要是能够保证生物活性成分在分子溶液中均匀分散的溶液即可，例如可以是丙酮、四氢呋喃、氯仿、异丙醇、N-甲基吡咯烷酮，甲醇、酒精、纯化水、乙酸乙酯、N,N-二甲基乙酰胺中的一种及其混合物。其中，可以将所述非降解性生物相容性高分子聚合物制备成高分子纯化水乳液来使用，高分子纯化水乳液尤其适合与纯化水溶性生物活性成分混合形成均匀分布的涂层溶液。本发明的生物活性涂层的制备过程中，优选使用聚氨酯纯化水乳液、聚丙烯酸酯纯化水乳液、聚环氧乙烷纯化水乳液及其共聚物的纯化水乳液。

所述生物活性涂层可以由非降解高分子聚合物纯化水乳液与抗凝血生物活性成分混合溶液制成；该混合溶液中也可以加入适当的助剂。所述助剂，例如可以是异氰酸酯等交联剂等。

作为降解性生物相容性高分子聚合物，既要具有良好地组织相容性，又要作为抗再狭窄药物的载体并控制药物的释放速率，同时还必须与生物活性基底层结合牢固并具有足够的强度和弹性以承受支架运输，支架扩张以及体液冲刷过程中的各种应力。考虑到上述要求，本发明中，可以适当选用能够实现上述目的的高分子聚合物。具体来说，可以采用聚乳酸、聚磷酸酯、聚乙醇酸、聚酯酰胺、聚酞及其共聚物、混合物或衍生物中的至少一种。优选使用聚乳酸、聚磷酸酯、聚酯酰胺或聚乳酸-乙醇酸共聚物。其中，聚乳酸(PLA)优选为数均分子量(Mn)70000~150000；聚磷酸酯优选为数均分子量130000~170000，更优选为数均分子量150000；聚酯酰胺优选为数均分子量70000~120000，更优选为数均分子量90000；聚乳酸-乙醇酸共聚物优选为数均分子量80000~150000。作为降解性生物相容性高分子聚合物。这些物质具有较大的断裂强度和断裂深长率，良好的药物渗透性和生物相容性。作为药物涂层中使用的抗再狭窄药物，从具有较好的抗组织增生效果考虑，本发明采用紫杉醇、更生霉素、环孢霉素、雷帕霉素、长春花碱、大黄素、地塞米松、丝裂霉素、放线菌素等一种或一种以上药物或其混合物。通过使用这些药物，可以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。

所述药物涂层可以由降解性生物相容性高分子聚合物与抗再狭窄药物混合溶液制成。

以下,对本发明的制备方法进行说明。

本发明的制备方法包括如下步骤:

首先,选择合适的溶剂,例如:丙酮、四氢呋喃、氯仿中的一种,将抗再狭窄药物与降解性生物相容性高分子聚合物以一定的比例配制成混合溶液,药物+高分子聚合物在溶液中的总浓度控制在0.5%-45%(重量%)之间,该溶液作为药物涂层溶液。

选择合适的溶剂,例如:丙酮、四氢呋喃、氯仿、异丙醇、N-甲基吡咯烷酮,甲醇、酒精、纯化水、乙酸乙酯、N,N-二甲基乙酰胺中的一种及其混合物,将非降解性生物相容性高分子聚合物或其纯化水乳液与生物活性成分以一定的比例配制成混合溶液,非降解性生物相容性高分子聚合物或其纯化水乳液+生物活性成分的总浓度控制在0.5%~45%(重量%)之间,该溶液作为生物活性涂层溶液;制备该溶液时也可添加交联剂等助剂,作为交联剂,例如可以使用异氰酸酯。

然后,选择合适的溶剂,例如丙酮、四氢呋喃、异丙醇、酒精、甲苯、去离子纯化水或其混合溶液,对裸支架进行表面清洗处理。先超声清洗2~5分钟,再用溶剂清洗2~5分钟,清洗完毕后在50℃下鼓风干燥2~30分钟。

采用常规的方法,如US2001/0014717A1专利公开的浸渍或喷涂工艺,将上述生物活性涂层溶液涂覆在裸支架表面。其中,所述浸渍工艺是将裸支架浸渍在生物活性涂层溶液中,所述喷涂工艺是将生物活性涂层溶液置于雾化器中使其雾化,然后喷涂于裸支架表面。将浸渍或喷涂有生物活性涂层溶液的支架移入鼓风干燥箱中,在一定温度下鼓风干燥1~72小时,以保证有机溶剂挥发量达到人体能耐受的程度,同时保证生物活性涂层获得足够的强度,均匀、稳定地覆盖在支架表面。

采用浸渍或喷涂工艺将上述药物涂层溶液涂覆在覆盖有生物活性涂层的支架表面。所述浸渍工艺为将裸支架浸渍在药物涂层溶液中;所述喷涂工艺为将药物涂层溶液置于雾化器中使其雾化,然后喷涂于覆盖有生物活性涂层的支架表面。将浸渍或喷涂药物涂层溶液后的支架移入真空干燥箱中,在一定温度下真空干燥1~72小时,以保证有机溶剂挥发量达到人体能耐受的程度,保证药物的活性,同时保证药物涂层获得足够的强度,均匀稳定地覆盖在基底涂

层表面。

通过上述方法制备得到的复合涂层药物洗脱支架,生物活性涂层和药物涂层有足够的强度,可以均匀稳定地覆盖,使得药物涂层发挥抗增生的作用,从而得到防止发生再狭窄的效果,当药物涂层由于生物降解而消失后,生物活性涂层暴露于组织或血液,从而可以防止血栓的发生。

发明效果

利用本发明的复合涂层心血管药物洗脱支架,不仅能有效抑制再狭窄发生,而且能有效防止血栓形成,同时可以防止支架输送过程中和支架植入后体液冲刷带来的药物涂层脱落现象。

附图说明

图1是本发明的一个实施方式的药物释放曲线图。

具体实施方式

下面通过具体实施例来进一步详细地描述本发明,但本发明不限于下述实施例。

在实施例中,将生物活性涂层简称为“底层”,将药物涂层简称为“表层”。

实施例1

第一步:按如下配方配制底层溶液

聚氨酯(Biospan, 美国 Polymer Technology Group 公司) (15%固含量, 二甲基乙酰胺溶剂)	10 克
N,N-二甲基乙酰胺	90 克
肝素	1.0 克
聚异氰酸酯 (Desmodur N3400, 拜尔公司)	0.8 克

第二步:按如下配方配制表层溶液

PLA (Mn=120000)	2.2 克
四氢呋喃 (色谱级)	250 克
紫杉醇 (纯度 > 99.5%)	0.4 克

第三步:制作支架

将镁合金支架用异丙醇超声清洗5分钟,50℃下鼓风干燥20分钟,干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表

面，完毕后 30℃干燥 50 分钟，完毕后 60℃鼓风干燥 2 小时，干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面，完毕后 40℃真空干燥 48 小时。

实施例 2

第一步：按如下配方配制底层溶液

聚氨酯水乳液 (NeoRez-972, Zeneca Resins 公司)	10 克
水	90 克
肝素	3 克

第二步：按如下配方配制表层溶液

PLA (Mn=130000)	5.5 克
四氢呋喃 (色谱级)	270 克
雷帕霉素 (纯度 > 95%)	1.65 克

第三步：制作支架

将钴铬合金支架用异丙醇超声清洗 5 分钟，再用去离子纯化水清洗 5 分钟，50℃下鼓风干燥 20 分钟，干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表面，完毕后 30℃干燥 50 分钟，完毕后 60℃鼓风干燥 2 小时，干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面，完毕后 40℃真空干燥 48 小时。

实施例 3

第一步：按如下配方配制底层溶液

聚氨酯水乳液 (Sancure 1601, Lubrizol 公司)	10 克
水	90 克
肝素	3 克

第二步：按如下配方配制表层溶液

聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA,Mn=130000, LA/GA = 80/20)	3.5 克
四氢呋喃 (色谱级)	250 克
雷帕霉素 (纯度 > 99.5%)	1.1 克

第三步: 制作支架

将钴铬合金支架用异丙醇超声清洗 5 分钟,再用去离子纯化水清洗 5 分钟, 50℃下鼓风干燥 20 分钟,干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表面,完毕后 30℃干燥 50 分钟,完毕后 60℃鼓风干燥 2 小时,干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面,完毕后 40℃真空干燥 48 小时。

实施例 4

第一步: 按如下配方配制底层溶液

聚丙烯酸酯水乳液 (Acronal DS 6250, BASF 公司)	10 克
N-甲基吡咯烷酮	50 克
低分子肝素钙	3 克
聚异氰酸酯 (Desmodur DA-L, 拜尔公司)	1.2 克

第二步: 按如下配方配制表层溶液

PLA (Mn=70000)	2.2 克
四氢呋喃 (色谱级)	250 克
环孢霉素 (纯度 > 95%)	0.8 克

第三步: 制作支架

将镁合金支架用分析级异丙醇超声清洗 5 分钟,再用去离子纯化水清洗 5 分钟, 50℃下鼓风干燥 20 分钟,干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表面,完毕后 80℃鼓风干燥 3 小时,干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面,完毕后 40℃真空干燥 48 小时。

实施例 5

第一步：按如下配方配制底层溶液

聚丙烯酸酯水乳液(Acronal DS 6250, BASF 公司)	10 克
水	50 克
活化的蛋白 C	1.5 克

第二步：按如下配方配制表层溶液

聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA, Mn=80000, LA/GA = 90/10)	3.5 克
四氢呋喃 (色谱级)	250 克
丝裂霉素 (纯度 > 95%)	1.0 克

第三步：制作支架

将镁合金支架用分析级异丙醇超声清洗 5 分钟，再用去离子纯化水清洗 5 分钟，50℃下鼓风干燥 20 分钟，干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表面，完毕后 80℃鼓风干燥 3 小时，干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面，完毕后 40℃真空干燥 48 小时。

实施例 6

第一步：按如下配方配制底层溶液

聚氨酯-丙烯酸酯共聚物 (NeoPac E-121, Zeneca Resins 公司)	10 克
N-甲基吡咯烷酮	30 克
透明质酸	4 克
1-氮杂环丙烷 (XAMA-7, EIT Industries 公司)	1.2 克

第二步：按如下配方配制表层溶液

聚磷酸酯 (Mn=150000)	5.5 克
四氢呋喃 (色谱级)	270 克

雷帕霉素 (纯度 > 95%) 1.65 克

第三步: 制作支架

将钴铬合金支架用分析级异丙醇超声清洗 5 分钟, 再用去离子纯化水清洗 5 分钟, 50℃ 下鼓风干燥 20 分钟, 干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表面, 完毕后 80℃ 真空干燥 3 小时, 干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面, 完毕后 40℃ 真空干燥 48 小时。

实施例 7

第一步: 按如下配方配制底层溶液

聚氨酯-丙烯酸酯共聚物 (NeoPac E-121, Zeneca Resins 公司)	10 克
N-甲基吡咯烷酮	30 克
肝素	1.5 克
多官能氮丙啶 (CX-100, Zeneca Resins 公司)	1.2 克

第二步: 按如下配方配制表层溶液

聚酯酰胺 (Mn=90000)	3.2 克
四氢呋喃 (色谱级)	250 克
地塞米松 (纯度 > 95%)	0.7 克

第三步: 制作支架

将钴铬合金支架用分析级异丙醇超声清洗 5 分钟, 再用去离子纯化水清洗 5 分钟, 50℃ 下鼓风干燥 20 分钟, 干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在合金支架表面, 完毕后 80℃ 真空干燥 3 小时, 干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面, 完毕后 45℃ 真空干燥 48 小时。

实施例 8

第一步：按如下配方配制底层溶液

聚丙烯酸酯水乳液 (Acronal DS 6250, BASF 公司)	10 克
水	50 克
因子 VIIa 抑制剂	2.0 克

第二步：按如下配方配制表层溶液

聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA, Mn=150000, LA/GA = 50/50)	3.5 克
四氢呋喃 (色谱级)	250 克
环孢霉素 (纯度 > 95%)	0.7 克

第三步：生物可降解支架制作

将 25mg PLLA(Mw=640,000)溶解于氯仿中,配制成 M=35 wt%的溶液; 将镍钛合金金属圈(厚度 0.15mm)浸泡在 PLLA 溶液中,待溶液挥发后,制得可降解支架原形; 再用激光切割机切割成生物可降解支架(支架尺寸 3.0x25mm, 壁厚 0.1mm)

用喷涂或者浸渍的方法使底层溶液均匀并且完整的覆盖在生物可降解支架表面, 完毕后 80℃真空干燥 3 小时, 干燥完毕后用喷涂或者浸渍的方法使表层溶液均匀并且完整的覆盖在已经覆盖底层的合金支架表面, 完毕后 45℃真空干燥 48 小时。

实施例 9

涂层结合强度评价:

将制备好的实施例的药物涂层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, 真空干燥去除表面残留纯化水。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,所制备的药物涂层表面光滑, 平整, 未见脱落现象。说明由实施例所制得的心血管药物洗脱支架复合涂层与金属支架结合牢固, 涂层具有良好的力学性能。

实施例 10

抗再狭窄药物的释放评价采用体外药物释放装置测量；以牛血清为释放液模拟人体环境，对药物涂层中药物释放量进行检测，用液相色谱仪检测。

1. 仪器

高效液相色谱仪 超声清洗器 Vankel 药物释放仪

2. 试剂

乙腈 色谱纯 叠氮钠 分析纯 牛血清白蛋白 分析纯

3. 雷帕霉素浓度标准曲线的测定

分别配制 1, 10, 25, 50, 100 ug/mL 雷帕霉素标准品的乙腈溶液。分别取上述标样的溶液，采用高效液相色谱进行分析，进样量为 20ul。得到雷帕霉素标样的色谱保留时间以及峰面积。以峰面积为纵坐标，浓度为横坐标，绘制峰面积 - 浓度标准曲线。

$$A_{\text{标}} = aC_{\text{标}} + b$$

A 标：标准品峰面积

C 标：标准品浓度 (ug/mL)

a: 线性方程斜率

b: 线性方程截距

4. 试验步骤

4.1 溶出介质的配制：配制含 0.1 %叠氮化钠和 4 %牛血清白蛋白的 pH = 7.4 的缓冲溶液 1000 mL 备用。

4.2 取实施例 5 的药物涂层支架 15 支分别放在试管中，放置在药物释放仪上。试管中加有 15mL 溶出介质。药物释放仪的温度为 37℃，依据 USP7 设置，上下振荡频率为 30 次/分，振幅为 2 cm。

4.3 分别在 2 小时和 1、7、14、28 天时各取 3 支。每隔 7 天更换一次新鲜的溶出介质。

4.4 支架取出后用纯化水冲洗表面的溶出介质，吸干表面纯化水分。放入棕色小瓶内，精确加入 4 mL 乙腈，在超声仪中溶解 30min，得到溶液 (2)。准确移取 20ul 溶液(2)进行 HPLC 分析。

4.5 支架中雷帕霉素含量 (M) 的计算 (单位: μg): 根据 3 中的峰面积

- 浓度标准曲线得到萃取液(1)的浓度 (C 标)。

$$M = 4 \times C \text{标}$$

药物释放曲线图如图 1 所示。

通过上述实施例 10 的方法, 可以测得本发明的药物洗脱支架均可得到与实施例 10 的药物释放效果相似的抗再狭窄药物的释放效果。

实施例 11

抗凝血测试

按照实施例 1 方法涂覆本发明生物活性涂层的支架, 测试本发明抗凝血涂层的抗凝血性能。用全血凝固时间法(Lee - ite)测定血液离体后完全凝固所需时间, 实验结果表明, 按照实施例 1 方法涂覆了本发明生物活性涂层的支架在测试 15 小时内未出现全凝血现象, 说明本发明抗凝血涂层支架具有良好的抗凝血性能。

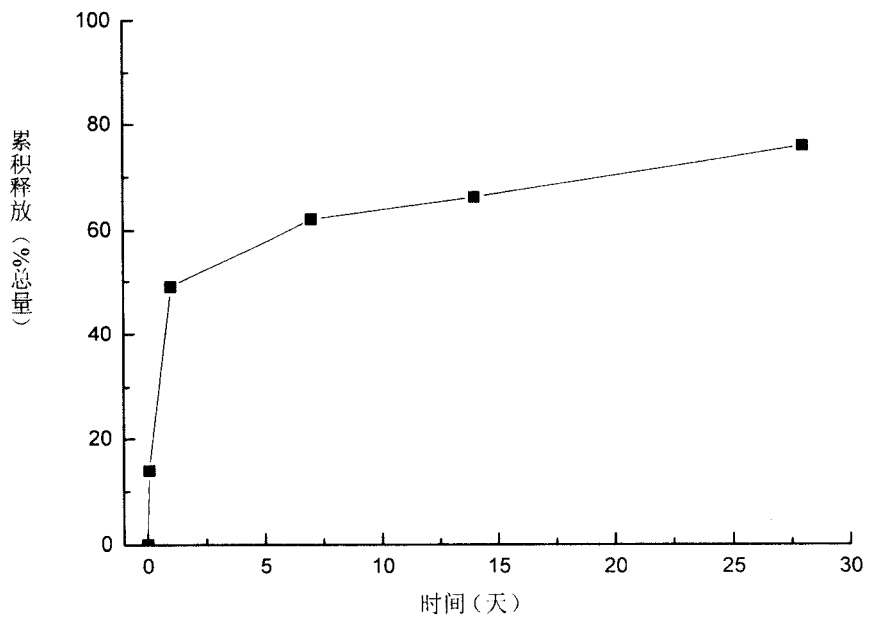


图 1