



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104056341 B

(45)授权公告日 2017.01.18

(21)申请号 201410289533.6

A61M 25/10(2013.01)

(22)申请日 2014.06.24

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104056341 A

CN 103800987 A, 2014.05.21, 说明书第 [0005]-[0031]段.

CN 103800987 A, 2014.05.21, 说明书第 [0005]-[0031]段.

(43)申请公布日 2014.09.24

CN 101239216 A, 2008.08.13, 说明书第3页 倒数第3段至第4页第2段, 附图图1.

(73)专利权人 深圳市金瑞凯利生物科技有限公司

地址 518000 广东省深圳市福田区皇岗北路彩电工业区工业厂房402栋第六层西北

US 6464889 B1, 2002.10.15, 说明书第1栏 第17-27行、第4栏、第5栏第 62-65行、第19栏第 25-41行.

(72)发明人 刘恒全 鞠隆艳 殷俊光 龚元燕 燕珍珍 古湖南

CN 103748147 A, 2014.04.23, 全文.

CN 202605510 U, 2012.12.19, 全文.

US 6007545 A, 1999.12.28, 全文.

(74)专利代理机构 深圳中一专利商标事务所 44237

CN 101947350 A, 2011.01.19, 全文.

CN 102781489 A, 2012.11.14, 全文.

代理人 魏宏雄

审查员 黄文惠

(51)Int. Cl.

A61M 31/00(2006.01)

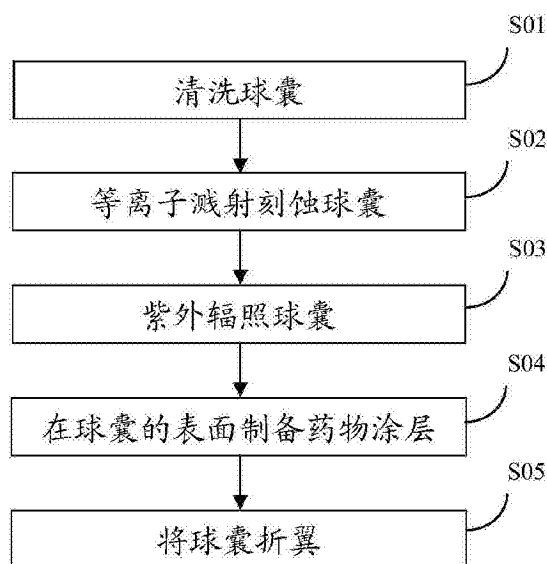
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

药物球囊制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种药物球囊制备方法,包括:在所述球囊的表面进行等离子溅射刻蚀,使所述球囊的表面形成纳米级的微孔结构;在所述球囊的表面制备药物涂层。本发明的药物球囊的表面具有均匀的纳米级的微孔结构,使得球囊表面具有更大的比表面积,能够提高球囊表面的载药量;并且不会对球囊本身物理性能产生影响。本发明的药物球囊的制备方法由于采用了等离子溅射刻蚀的方法,不仅可以在球囊表面形成纳米级的微孔结构,并且可以提高球囊表面与药物涂层间的结合力,减小球囊输送过程中药物的损失。



1. 一种药物球囊制备方法,其特征在于,包括:

在球囊的表面进行等离子溅射刻蚀,使所述球囊表面形成纳米级的微孔结构,所述等离子溅射刻蚀的过程包括:在真空环境下使所述球囊以30~40r/min的转速转动,并通入氩气、氧气或者氩氧混合气体直到真空度为10~30Pa,将氩气、氧气或者氩氧混合气体离化为氩离子、氧离子或者氩离子和氧离子的混合离子对所述球囊的表面进行所述等离子溅射刻蚀,所述等离子溅射刻蚀的溅射功率为200~800W,溅射频率为40~80KHz,溅射时间为3~10min,所述等离子溅射刻蚀的过程中所述球囊的表面的温度在40℃以下;

在所述球囊的表面制备药物涂层;

将带有所述药物涂层的所述球囊采用翼瓣卷绕的方式折翼处理使所述球囊的表面具有卷绕的翼瓣。

2. 如权利要求1所述的药物球囊制备方法,其特征在于:所述微孔结构的微孔直径为100~500nm。

3. 如权利要求1或2所述的药物球囊制备方法,其特征在于,所述制备药物涂层的过程包括:

配制药物溶液,并将所述药物溶液脱气处理后将所述药物溶液喷涂到所述球囊表面,所述喷涂的药物流速为0.02~0.05mL/min,所述喷涂的超声功率为1.0~3.0W,所述喷涂的循环次数为4~10次;或者,

将所述球囊浸入具有聚阳离子的溶液中,用去离子水清洗后,用氮气吹干获得具有聚阳离子的正电荷表面的球囊,将所述球囊浸入药物溶液中,用去离子水清洗后,用氮气吹干获得具有聚阴离子的药物负电荷表面的球囊,重复获得所述具有聚阳离子的正电荷表面的球囊和获得具有聚阴离子的药物负电荷表面的球囊的过程4~6次,得到具有聚阴离子和聚阳离子交替的药物涂层的所述球囊的表面。

4. 如权利要求1或2所述的药物球囊制备方法,其特征在于,在所述等离子溅射刻蚀的过程之前,还包括清洗所述球囊:将所述球囊用酒精超声清洗处理,再用蒸馏水超声清洗处理,所述酒精超声清洗处理和所述蒸馏水超声清洗处理的超声频率为20~120KHz,循环所述酒精超声清洗处理和所述蒸馏水超声清洗处理的过程2~3次后干燥所述球囊,所述酒精超声清洗处理和所述蒸馏水超声清洗处理过程中保持所述酒精和所述蒸馏水的温度不高于36℃。

5. 如权利要求1或2所述的药物球囊制备方法,其特征在于,在所述等离子溅射刻蚀的过程和所述制备药物涂层的过程之间,还包括:

对所述球囊的表面进行紫外辐照以清洁并活化所述球囊的表面,所述紫外辐照的工艺条件为:所述紫外光的波长为200~300nm,所述紫外辐照的温度为20~30℃,辐照时间为10~15min。

## 药物球囊制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医疗器械领域,具体涉及药物球囊及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 通过微创技术介入(植入)器械是治疗心血管疾病的主要手段之一,其具有创伤小、疗效显著、副作用小等特点,近年来该治疗手段取得了飞速发展,已经变革了传统治疗冠心病的方式。微创介入技术从球囊成形术(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty,PTCA)、金属血管支架(Bare Metal Stents,BMS)植入,发展到今天的药物洗脱支架(Drug Eluting Stents,DES)植入。或者由于支架本身的问题,或者由于DES的高聚合物涂层,引起延迟的血管内皮化,使晚期支架内血栓风险增加。因此,理想的冠脉内狭窄治疗,应该是能够给予抗细胞增殖的药物,从而减低再狭窄风险,同时又要减少支架和高聚合物涂层的使用,减少刺激物从而避免支架内血栓的发生。

[0003] 将球囊血管成形术与最新的药物涂层技术相结合,产生了药物涂层球囊(药物球囊)(Drug Eluting Balloon/Drug Coated Balloon,DEB/DCB)。DEB不存在高聚合物相关的延迟内皮化和支架输送问题,同时又能将药物均匀的涂布于病变血管,因此能够实现更早的血管内皮化,而且其操作更加灵活,可能更适于处理复杂病变。

[0004] 药物球囊基于输送系统本身载药,在球囊扩张时进行药物的释放,药物渗透到血管组织,起到治疗靶病变血管的作用。和介入支架治疗一样,该治疗方法属于一种微创手术,具有创伤小、恢复快的特点。同时,由于介入治疗过程没有支架结构性异物存在血管内,可以降低支架中、远期并发症,如晚期血栓形成和血管再狭窄。

[0005] 然而,药物球囊不能象药物支架一样缓慢、长期的释放出药物来治疗病变血管,所以药物球囊治疗效果与其载药量、药物渗透量密切相关,要求在球囊膨胀瞬间药物能最大限度的渗透到血管组织,否则该手术过程并不一定能达到治疗效果。

[0006] 目前上市的药物球囊依赖于进口,主要获得CE(CONFORMITE EUROPPENE,欧洲统一)认证的生产商有B.Braun,Biotronik A,Eurocor AG等公司,均采用脂溶性紫杉醇为药物。药物球囊需要球囊扩张的同时将药物快速渗透到血管组织内,以抑制平滑肌过度增殖而导致血管再狭窄。上述产品和现有专利技术一般采用药物涂层和静电自组装技术实现药物球囊的制备。药物涂层球囊采用类似药物支架制备工艺,通过超声雾化将一定药物配比的载体溶液喷涂在球囊上,然后干燥处理即可。静电自组装技术采用正负电荷电解质溶液,进行多次循环浸渍、干燥处理,达到层层自组装上含药物的涂层。

[0007] 目前国内对药物球囊的研究并不多,中国专利申请CN201010121627.4设计了球囊外表面为具有凹凸的非平面结构,使药物吸附贮存能力得到根本性的改善,一是吸附药物的量得到极大的增加,二是球囊吸附好药物在血管中通过到达病变部位的过程中,能够尽可能的保持吸附在球囊外壁的药物不会被血管中的血液冲洗损失,能够有效的通过球囊输送到病变部位,起到有效的治疗作用。虽然通过对球囊表面刻槽方式可以增加球囊表面载药量及与血管组织的药物接触面积,但对球囊的材料性能会产生一定影响,会造成球囊额

定爆破压力(Rated Burst Pressure,RBP)降低,甚至球囊破裂。中国专利申请CN201210103352.0介绍了通过基于氢键作用的药物球囊,包括球囊表面和含有活性药物的药物层,其中所述球囊表面通过处理或修饰,使其带上亲水性基团,以及所述球囊表面与所述药物层之间存在氢键作用。虽然采用氢键可以提高药物吸附量,但氢键具有饱和性和方向性,而且对药物的电荷选择具有特异性,其在药物涂层中对结合力的影响有限。中国专利申请CN201110176942.1介绍了一种静电自组装制备药物球囊的方法,通过自组装方法不同材质的球囊进行药物涂层覆盖。静电自组装由于循环次数较多,药物量的多少可通过层层叠加,但由于三次后表面电荷逐渐减少,外层组装的药物量及结合力呈下降趋势。

[0008] 实际上,目前市场的药物球囊在药物在通过血管推送过程的药物损失近20%,球囊扩张时药物损失约20%,球囊回撤时药物损失10-20%,进入血液到下游药物损失40-50%,与血管接触的药物涂层损失约10%,在球囊扩张瞬间进入血管组织的药物仅有5%,进入血管组织的药物量将直接决定着治疗效果。因此,目前开发的药物球囊主要存在着以下不足:由于现有的球囊的表面结构使得球囊表面药物转载率较低,在球囊输送及扩张过程中,药物的损失达90%以上,渗透到血管的药物量将直接影响着治疗效果;此外,现有的球囊的表面结构使得药物涂层与球囊的结合力较低,例如,通过药物喷涂方式制备的药物球囊,球囊在折翼及扩张过程药物损失近三分之二,有效药物浓度得不到有效保证。

## 发明内容

[0009] 本发明实施例的目的在于克服现有技术的上述不足,提供一种能够提高球囊表面载药量的药物球囊及其制备方法。

[0010] 为了实现上述发明目的,本发明实施例的技术方案如下:

[0011] 一种药物球囊,包括球囊和药物涂层,所述球囊的表面具有纳米级的微孔结构。

[0012] 以及,一种药物球囊制备方法,包括:在所述球囊的表面进行等离子溅射刻蚀,使所述球囊的表面形成纳米级的微孔结构;在所述球囊的表面制备药物涂层。

[0013] 上述实施例的药物球囊的表面具有均匀的纳米级的微孔结构,使得球囊表面具有更大的比表面积,能够提高球囊表面的载药量,并且不会对球囊本身物理性能产生影响。

[0014] 上述实施例的药物球囊的制备方法由于采用了等离子溅射刻蚀的方法,不仅可以在球囊表面形成纳米级的微孔结构,并且可以提高球囊表面和药物涂层的结合力,能够提高球囊表面的载药量,并减小球囊输送过程中药物的损失。

## 附图说明

[0015] 下面将结合附图及实施例对本发明作进一步说明,附图中:

[0016] 图1为本发明优选实施例的药物球囊的制备方法的流程图;

[0017] 图2为本发明优选实施例的经过等离子处理的球囊的表面形貌图;

[0018] 图3为本发明优选实施例的药物球囊表面的药物结晶物的形貌图;

[0019] 图4为本发明实施例的药物球囊的折翼的示意图一;

[0020] 图5为本发明实施例的药物球囊的折翼的示意图二。

## 具体实施方式

[0021] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合附图及实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0022] 本发明优选的实施例提供了一种药物球囊,包括球囊和药物涂层。该球囊的表面具有纳米级的微孔结构。

[0023] 该药物球囊的表面的纳米级的微孔结构使得球囊表面具有更大的比表面积,无论是采用药物喷涂还是自组装方法在球囊表面制备药物涂层,均能提高载药量,有利于提高药物转载率,增加治疗效果,并且不会对球囊本身的物理性能产生影响。

[0024] 优选的,该纳米级的微孔结构的微孔直径为100~500nm。

[0025] 该纳米级的微孔结构的微孔直径如果低于100nm时,则对球囊的比表面积的提高不显著;如果该纳米级的微孔结构的微孔直径高于500nm,则可能会引起球囊特性,特别是物理性能的降低,比如RBP降低,球囊扩张过程产生缺陷等。

[0026] 优选的,球囊的表面具有卷绕的翼瓣。通过在球囊表面形成卷绕的翼瓣,使得部分的药物涂层包裹在翼瓣内部。

[0027] 由于这部分药物涂层被包覆在翼瓣内部,在球囊推送过程中,这部分药物涂层不会因为推送摩擦和血液冲刷而大量损失,可以减小球囊输送过程中药物的损失,从而增加了单位面积上载药量。

[0028] 本发明的实施例还提供了一种药物球囊的制备方法。如图1所示,是本发明优选实施例的药物球囊的制备方法的流程图。该方法包括如下步骤:

[0029] 步骤S01:清洗球囊。

[0030] 该清洗球囊的具体过程为:将球囊用酒精超声清洗处理,再用蒸馏水超声清洗处理,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为20~120KHz,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的过程2~3次后干燥该球囊。本申请并不以此为限,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的时间还可以根据实际生产要求进行调整,如延长或缩短,酒精清洗处理和蒸馏水清洗处理的顺序可以调换,也可以只有酒精清洗处理步骤或者只有蒸馏水清洗处理步骤。由于超声的能量作用可能引起清洗介质温度升高,根据球囊材质一般为聚合物的特点,清洗介质(酒精或者水)的温度不高于36℃。

[0031] 球囊材质一般为聚合物,如交联聚乙烯、聚苯二甲酸乙二醇酯(PET)、尼龙、聚氨酯或其它共聚和共混物等,因此,其清洗溶剂选择酒精或蒸馏水。药物涂层与球囊表面间的结合力直接影响球囊的药物损失及转载率,在制备药物涂层前对球囊进行表面清洗去除球囊表面的污物等更有利于后续的等离子溅射刻蚀过程。当然,如果球囊是选用清洁的球囊,则该清洗球囊的步骤并不是必须的。

[0032] 步骤S02:在球囊的表面进行等离子溅射刻蚀,使球囊的表面形成纳米级的微孔结构。

[0033] 该等离子溅射刻蚀的具体过程包括:在真空环境下使该球囊以30~40r/min的转速转动,并通入氩气、氧气或者氩氧混合气体直到真空度为10~30Pa,将氩气、氧气或者氩氧混合气体离化为氩离子、氧离子或者氩离子和氧离子的混合离子对该球囊的表面进行等离子溅射刻蚀。等离子溅射刻蚀的溅射功率为200~800W,溅射频率为40~80KHz,溅射时间为3~10min。由于球囊材质为聚合物类高分子,无论是氩离子或者氧离子溅射,还是氧、氩

离子混合溅射进行表面处理,上述表面溅射过程都应在常温下进行。等离子溅射刻蚀的过程中该球囊的表面的温度在40℃以下。其中,真空环境可以是真空度为5Pa的真空环境。

[0034] 在对聚合物材质进行等离子处理时,材料表面温度升高会对材质本身的物理化学性能产生影响。在本技术方案中,溅射频率、溅射功率、溅射时间均会对球囊表面温度产生影响。因此,在溅射过程中要通过控制溅射频率、溅射功率和溅射时间等参数来控制球囊表面的温度。通常,采用较低溅射频率和功率时,为达到球囊表面刻蚀效果,时间会增长;采用较高溅射频率和功率时,为达到球囊表面刻蚀效果,时间会缩短。为保证球囊温度不高于40℃,优选地,溅射功率为200~800W,溅射频率为40~80KHz,溅射时间为3~10min。

[0035] 如图2所示,是本发明优选实施例的经过等离子处理的球囊的表面形貌图。经过等离子溅射刻蚀后的球囊的表面具有纳米级的微孔结构,其直径为100~500nm。

[0036] 通过等离子溅射刻蚀的方法处理球囊与一般的方法相比,通过对球囊表面的等离子刻蚀,增加了药物涂层与球囊表面的结合力,可以减小球囊的输送过程中的损失。

[0037] 此外,通过对球囊表面的等离子溅射刻蚀,使球囊表面形成均匀的纳米级的微孔结构。这些微孔结构对球囊材料的力学性能没有影响,而且这些微孔结构形成的球囊的粗糙表面提高了球囊的比表面积,从而提高了载药量。在球囊到达病变位置进行膨胀时,即使有与血管壁的推送摩擦和血液冲刷的影响损失药物,但由于较高的载药量,该球囊也会保持较高的药物转载率。

[0038] 步骤S03:对该球囊的表面进行紫外辐照以清洁并活化球囊的表面。

[0039] 为提高药物涂层的结合力,刻蚀球囊表面须进行清洁化处理。该紫外辐照的过程的具体参数包括:紫外光的波长为200~300nm,紫外辐照的温度为20~30℃,辐照时间为10~15min。本申请并不以此为限,根据需要也可以选择其他的清洁活化方式处理球囊的表面。如果球囊表面的清洁度和活化度已符合要求,也可以省略该清洁活化步骤。

[0040] 步骤S04:在球囊的表面制备药物涂层。

[0041] 在球囊的表面制备药物涂层的方法包括:超声雾化喷涂或者静电自组装。

[0042] 其中,超声雾化喷涂的过程包括:配制药物溶液,并将药物溶液脱气处理后将药物溶液喷涂到球囊表面。喷涂的药物流速为0.02-0.05mL/min,优选为0.03mL/min;喷涂的超声功率为1.0-3.0W,优选为1.5W;喷涂的循环次数为4~10次。

[0043] 超声雾化喷涂中,药物的流速、流量和超声发生器的功率等,特别是药物的流速,会直接影响到喷涂的药物涂层的质量和制备效率。药物的流速过高,使喷涂到球囊表面的溶剂来不及挥发,从而造成喷涂的药物涂层的富集,使喷涂的药物涂层不均匀,且易产生交联;药物的流速过低,则可能导致喷涂的药物涂层覆盖不完整,喷涂效率低。

[0044] 优选的,该药物溶液浓度为2~5wt.%的紫杉醇/酒精/丙酮/乙酸异戊酯、紫杉醇/聚丙烯酸、紫杉醇/聚赖氨酸、紫杉醇/聚丙烯酸氨、紫杉醇/胶原和紫杉醇/壳聚糖等溶液中的一种或者多种构成的混合溶液。本申请并不以此为限,也可以是其他适合的药物。

[0045] 优选的,药物溶液中还可以选用低分子量可降解聚合物作为药物载体,如分子量小于8000的聚乳酸(PLA)、0-壳聚糖/N-壳聚糖、共聚比例为2:1~5:1的丙交酯/乙交酯共聚物(PLGA)等,考虑到这些载体较好的化学特征,因此这些载体在溶液中的浓度为0.2~2wt.%,使得涂层中药物组分更好的结晶。本申请并不以此为限,也可以是其他合适的载体;也可以根据药物溶液和用量的不同选择载体的浓度。

[0046] 静电自组装的过程包括：将球囊浸入具有聚阳离子的溶液中，用去离子水清洗后，用氮气吹干获得具有聚阳离子的正电荷表面的球囊，将球囊浸入药物溶液中，用去离子水清洗后，用氮气吹干获得具有聚阴离子的药物负电荷表面的球囊，重复获得具有聚阳离子的正电荷表面的球囊和获得具有聚阴离子的药物负电荷表面的球囊的过程4~6次，得到具有聚阴离子和聚阳离子交替的药物涂层球囊表面。

[0047] 优选的，具有聚阳离子的溶液为0.5-1.0mg/mL的聚乙烯亚氨、聚赖氨酸、聚丙烯酸氨、胶原或壳聚糖等，优选为0.8mg/mL的聚乙烯亚氨，药物溶液为2.0-5.0mg/mL的紫杉醇/聚丙烯酸、紫杉醇/聚赖氨酸、紫杉醇/聚丙烯酸氨、紫杉醇/胶原和紫杉醇/壳聚糖等中的一种或者多种构成的混合溶液，优选为3.5mg/mL的紫杉醇/聚丙烯酸混合溶液。

[0048] 本申请并不以此为限，制备药物涂层还可以采用其他适合的方法。

[0049] 如图3所示，为本发明优选实施例的药物球囊表面的药物结晶物的形貌图。从该图可以看出，药物结晶物呈针状。药物晶型直接影响药物在体内的溶解和吸收情况，该药物球囊表面形成的针状的药物结晶状析出物有利于药物进入血管组织。例如，在含紫杉醇的药物球囊制备过程中，通过静电交互沉降，紫杉醇实现了二次重结晶，提高了药物晶型结构和纯度，有利于提高药物转载率。

[0050] 步骤S05：将带有药物涂层的球囊采用翼瓣卷绕的方式折翼处理使球囊的表面具有卷绕的翼瓣。

[0051] 优选的，该药物球囊的制备方法还可以增加该折翼步骤来减小球囊输送过程中的药物损失。

[0052] 在药物球囊制备药物涂层过程中，球囊处于扩展膨胀状态，整个球囊表面将会有药物涂层，待干燥后将药物球囊采用翼瓣卷绕的方式进行折翼，使得部分的药物涂层包裹在折翼内部。通过该步骤，即使等离子溅射刻蚀未处理到的球囊内侧面上仍然有药物涂层。由于这部分药物涂层被包覆在折翼的内部，在球囊推送过程中，这部分药物涂层不会因为推送摩擦和血液冲刷而大量损失。因此，采用翼瓣卷绕方式来折翼球囊，可以减小球囊输送过程中药物的损失，从而增加了单位面积上的载药量。

[0053] 下面通过具体实施例对该药物球囊的制备方法作进一步说明。

[0054] 实施例1

[0055] 清洗球囊表面：将球囊用酒精超声清洗处理5分钟，再用蒸馏水超声清洗处理5分钟，酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为70Hz，循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程2~3次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0056] 等离子溅射刻蚀球囊表面：将挂有球囊的夹具放于等离子设备中，采用偏压溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为：在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氧气，开启夹具转动电源，使得转动速度为30r/min。通入纯度为99.9%的氧气，使得真空室中的真空度达到10Pa，开启电源使氧气离化为氧离子，此时缓慢调节溅射偏压功率至200W，溅射频率为40KHz，溅射时间为10min。该溅射过程在常温下进行，在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0057] 采用氧离子对球囊进行表面处理，在不影响球囊的性能情况下，氧离子还可提高球囊表面活性，有利于药物涂层的制备。

[0058] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为250nm,紫外辐照的温度为22℃,辐照时间为10min。

[0059] 在球囊表面制备药物涂层:采用静电自组装方法在得到的球囊表面上制备药物涂层。具体过程为:将球囊浸入0.8mg/mL的聚乙烯亚氨的溶液中放置5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚乙烯亚氨的正电荷表面的球囊。将此带正电荷的球囊浸没在3.5mg/mL的紫杉醇/聚丙烯酸混合溶液中 5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚阴离子聚丙烯酸/紫杉醇的负电荷表面的球囊。重复以上过程4次,即获得具有聚阴离子和聚阳离子交替的药物涂层表面的球囊。

[0060] 检测球囊表面的药物含量:采用高效液相色谱对得到的球囊表面药物含量进行检测,测试条件为:色谱柱为Kromasil C185um200×4.6mm,流动相为甲醇:乙腈:水=1:2:2(体积比),柱温为30℃,检测波长为227nm,流速为1mL/min。测得球囊表面紫杉醇含量,约为1.1ug/mm,明显高于现有技术中所描述的紫杉醇含量0.3ug/mm。

[0061] 该实验结果说明通过对球囊表面等离子刻蚀后,增加了球囊的比表面积,药物含量也有所提高。

[0062] 下述各实施例的球囊表面的药物含量的检测结果与实施例1相当,不再赘述。

[0063] 实施例2

[0064] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为20Hz,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程2次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0065] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用直流溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氩气,开启夹具转动电源,使得转动速度为30r/min。通入纯度为99.9%的氩气,使得真空室中的真空度达到20Pa,开启电源使氩气辉光放电电离化为氩离子,此时缓慢调节直流溅射功率至300W,溅射频率为40KHz,使氩离子进对球囊表面进溅射,溅射时间为10min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0066] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为200m,紫外辐照的温度为20℃,辐照时间为10min。

[0067] 在球囊表面制备药物涂层:采用超声雾化喷涂的方法在得到的球囊表面制备药物涂层。具体过程为:配制2wt.%的紫杉醇/酒精/丙酮/乙酸异戊酯溶液,待完全溶解后,将紫杉醇/酒精/丙酮/乙酸异戊酯溶液超声脱气10min备用;将紫杉醇/酒精/丙酮/乙酸异戊酯溶液喷涂到该药物球囊表面得到药物球囊,喷涂工艺为:流速0.03mL/min,超声功率1.5W,该喷涂的循环次数为4次。

[0068] 实施例3

[0069] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,再用蒸馏水超声清洗处理5分



钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为120Hz,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程3次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0070] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用直流溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氩气,开启夹具转动电源,使得转动速度为40r/min。通入纯度为99.9%的氩气,使得真空室中的真空度达到30Pa,开启电源使氩气辉光放电电离化为氩离子,此时缓慢调节直流溅射功率至800W,溅射频率为80KHz,使氩离子进对球囊表面进溅射,溅射时间为3min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0071] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为300nm,紫外辐照的温度为30℃,辐照时间为15min。

[0072] 在球囊表面制备药物涂层:采用超声雾化喷涂的方法在得到的球囊表面制备药物涂层。具体过程为:配制5wt.%的紫杉醇/聚丙烯酸氨溶液,待完全溶解后,将紫杉醇/聚丙烯酸氨溶液超声脱气10min备用;选用分子量小于8000的聚乳酸(PLA)作为载体,聚乳酸在溶液中的浓度为0.2wt.%。将紫杉醇/聚丙烯酸氨溶液喷涂到该药物球囊表面得到药物球囊,喷涂工艺为:流速0.02mL/min,超声功率2.0W,该喷涂的循环次数为10次。

[0073] 实施例4

[0074] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为100Hz,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程3次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0075] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用直流溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氩气,开启夹具转动电源,使得转动速度为36r/min。通入纯度为99.9%的氩气,使得真空室中的真空度达到24Pa,开启电源使氩气辉光放电电离化为氩离子,此时缓慢调节直流溅射功率至600W,溅射频率为60KHz,使氩离子进对球囊表面进溅射,溅射时间为5min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0076] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为270nm,紫外辐照的温度为25℃,辐照时间为12min。

[0077] 在球囊表面制备药物涂层:采用超声雾化喷涂的方法在得到的球囊表面制备药物涂层。具体过程为:配制3.5wt.%的紫杉醇/聚赖氨酸溶液,待完全溶解后,将紫杉醇/聚赖氨酸溶液超声脱气10min备用;选用0-壳聚糖/N-壳聚糖作为载体,0-壳聚糖/N-壳聚糖载体在溶液中的浓度为2wt.%;将紫杉醇/聚赖氨酸溶液喷涂到该药物球囊表面得到药物球囊,喷涂工艺为:流速0.05mL/min,超声功率1W,该喷涂的循环次数为6次。

[0078] 实施例5

[0079] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为80Hz,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程2次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0080] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用直流溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氩气,开启夹具转动电源,使得转动速度为38r/min。通入纯度为99.9%的氩气,使得真空室中的真空度达到22Pa,开启电源使氩气辉光放电离子化为氩离子,此时缓慢调节直流溅射功率至450W,溅射频率为55KHz,使氩离子进对球囊表面进溅射,溅射时间为7min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0081] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为220nm,紫外辐照的温度为22℃,辐照时间为14min。

[0082] 在球囊表面制备药物涂层:采用超声雾化喷涂的方法在得到的球囊表面制备药物涂层。具体过程为:配制4wt.%的紫杉醇/壳聚糖溶液,待完全溶解后,将紫杉醇/壳聚糖溶液超声脱气10min备用;选用共聚比例为2:1~5:1的丙交酯/乙交酯共聚物(PLGA)作为载体,该载体在溶液中的浓度为1wt.%;将紫杉醇/壳聚糖溶液喷涂到该药物球囊表面得到药物球囊,喷涂工艺为:流速0.03mL/min,超声功率3W,该喷涂的循环次数为8次。

[0083] 实施例6

[0084] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为40Hz,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程2次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0085] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用偏压溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氧气,开启夹具转动电源,使得转动速度为40r/min。通入纯度为99.9%的氧气,使得真空室中的真空度达到20Pa,开启电源使氧气离子化为氧离子,此时缓慢调节溅射偏压功率至600W,溅射频率为80KHz,溅射时间为4min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0086] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为260nm,紫外辐照的温度为29℃,辐照时间为13min。

[0087] 在球囊表面制备药物涂层:采用静电自组装方法在得到的球囊表面上制备药物涂层。具体过程为:将球囊浸入0.5mg/mL的聚赖氨酸的溶液中放置5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚赖氨酸的正电荷表面的球囊。将此带正电荷的球囊浸没在5.0mg/mL的紫杉醇/胶原混合溶液中5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚阴离子胶原/紫杉醇的负电荷表面的球囊。重复以上过程6次,即获得具有聚阴离子

和聚阳离子交替的药物涂层表面的球囊。

[0088] 实施例7

[0089] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为30Hz,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程3次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0090] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用偏压溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氧气,开启夹具转动电源,使得转动速度为38r/min。通入纯度为99.9%的氧气,使得真空室中的真空度达到14Pa,开启电源使氧气离化为氧离子,此时缓慢调节溅射偏压功率至400W,溅射频率为68KHz,溅射时间为6.5min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0091] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为240nm,紫外辐照的温度为25℃,辐照时间为14min。

[0092] 在球囊表面制备药物涂层:采用静电自组装方法在得到的球囊表面上制备药物涂层。具体过程为:将球囊浸入1.0mg/mL的聚丙烯酸铵的溶液中放置5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚丙烯酸铵的正电荷表面的球囊。将此带正电荷的球囊浸没在2.0mg/mL的紫杉醇/聚丙烯酸混合溶液中5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚阴离子聚丙烯酸/紫杉醇的负电荷表面的球囊。重复以上过程5次,即获得具有聚阴离子和聚阳离子交替的药物涂层表面的球囊。

[0093] 实施例8

[0094] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为50Hz,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程3次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0095] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用偏压溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氧气,开启夹具转动电源,使得转动速度为35r/min。通入纯度为99.9%的氧气,使得真空室中的真空度达到20Pa,开启电源使氧气离化为氧离子,此时缓慢调节溅射偏压功率至500W,溅射频率为70KHz,溅射时间为6min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0096] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为210nm,紫外辐照的温度为30℃,辐照时间为12min。

[0097] 在球囊表面制备药物涂层:采用静电自组装方法在得到的球囊表面上制备药物涂层。具体过程为:将球囊浸入0.7mg/mL的胶原的溶液中放置5分钟,用去离子水清洗后,用

99.9%的氮气吹干获得具有胶原的正电荷表面的球囊。将此带正电荷的球囊浸没在4.0mg/mL的紫杉醇/聚赖氨酸混合溶液中5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚阴离子聚赖氨酸/紫杉醇的负电荷表面的球囊。重复以上过程5次,即获得具有聚阴离子和聚阳离子交替的药物涂层表面的球囊。

#### [0098] 实施例9

[0099] 清洗球囊表面:将球囊用酒精超声清洗处理5分钟,酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理的超声频率为110Hz,再用蒸馏水超声清洗处理5分钟,循环酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程2次后干燥该球囊。酒精超声清洗处理和蒸馏水超声清洗处理过程中保持酒精和蒸馏水的温度不高于36℃。将清洗后的球囊吹干挂于夹具上备用。

[0100] 等离子溅射刻蚀球囊表面:将挂有球囊的夹具放于等离子设备中,采用直流溅射方式进行等离子溅射刻蚀球囊表面。具体过程为:在真空室的真空度为5Pa时通入纯度为99.9%的氩气,开启夹具转动电源,使得转动速度为35r/min。通入纯度为99.9%的氩气,使得真空室中的真空度达到20Pa,开启电源使氩气辉光放电电离化为氩离子,此时缓慢调节直流溅射功率至480W,溅射频率为45KHz,使氩离子对球囊表面进行溅射,溅射时间为9min。该溅射过程在常温下进行,在溅射过程中确保球囊表面温度在40℃以下。

[0101] 紫外辐照球囊表面:对球囊表面进行紫外辐照以清洁并活化该球囊表面。具体过程为:将表面刻蚀后的球囊输送鞘部竖直放置在夹具下方,中间用平板与球囊隔离。将上述夹具放于辐射室中。紫外辐照过程中,紫外光的波长为200nm,紫外辐照的温度为30℃,辐照时间为10min。

[0102] 在球囊表面制备药物涂层:采用静电自组装方法在得到的球囊表面上制备药物涂层。具体过程为:将球囊浸入0.6mg/mL的壳聚糖的溶液中放置5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有壳聚糖的正电荷表面的球囊。将此带正电荷的球囊浸没在2.5mg/mL的紫杉醇/壳聚糖混合溶液中5分钟,用去离子水清洗后,用99.9%的氮气吹干获得具有聚阴离子壳聚糖/紫杉醇的负电荷表面的球囊。重复以上过程8次,即获得具有聚阴离子和聚阳离子交替的药物涂层表面的球囊。

#### [0103] 实施例10药物球囊的折翼

[0104] 将实施例1制备的药物球囊进行折翼处理。将托架沿折翼导轨缓慢向前滑动,使芯轴头端完全进入到折翼腔内,直至滑动托架无法推动为止,此时开始折翼。如图4和5所示,分别为本发明实施例的药物球囊的折翼的示意图一和二。球囊折翼中采用翼瓣卷绕的方式包裹住一部分药物。在球囊扩张时再将卷绕内的这部分药物释放,减少药物球囊在输送过程中的损失,有利于提高药物进入血管组织的含量。

[0105] 综上所述,本发明通过在聚合物球囊表面制备一层药物涂层,该球囊和药物涂层之间的结合力好,药物转载率高,特别适用于心血管介入器械的表面处理方法。采用等离子方法在球囊表面进行溅射刻蚀在球囊表面形成均匀的纳米级的微孔结构,采用紫外辐照对这些孔结构表面进行清洁并活化,在其表面进行药物涂层的制备,将药物球囊折翼,使球囊在输送过程中药物流失减小,提高药物渗透到血管组织的作用。

[0106] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包括在本发明的保护范围之内。

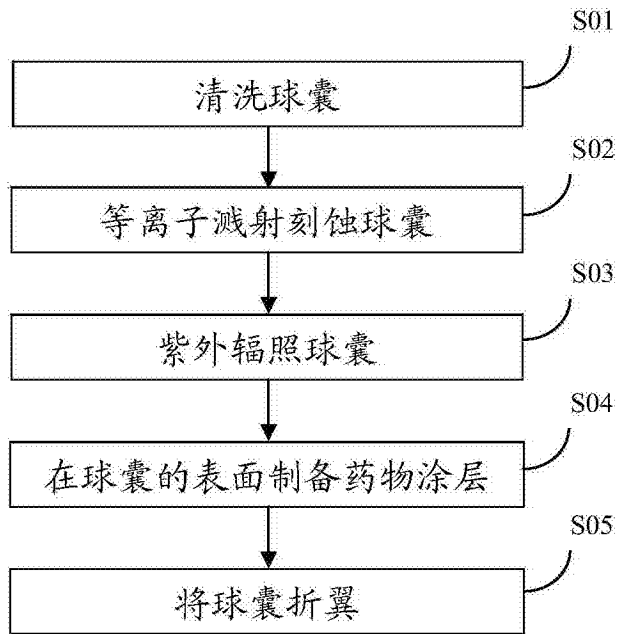


图1

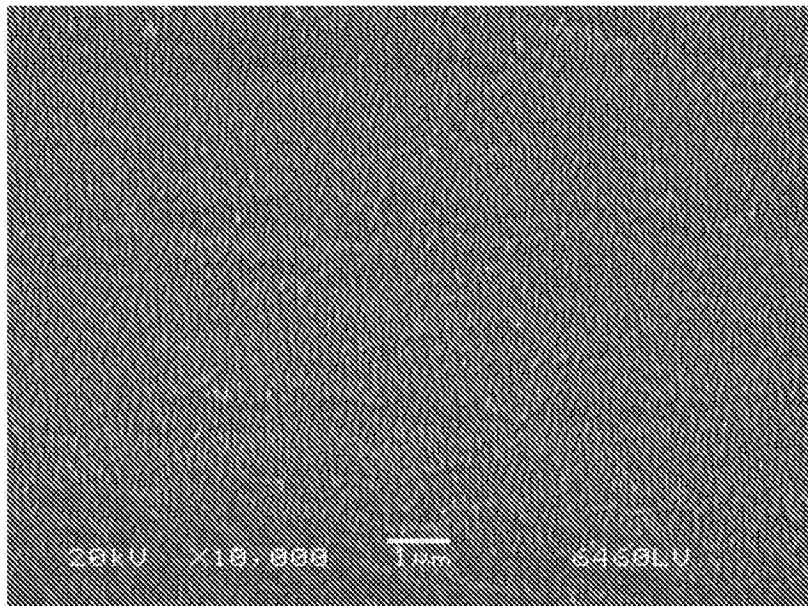


图2

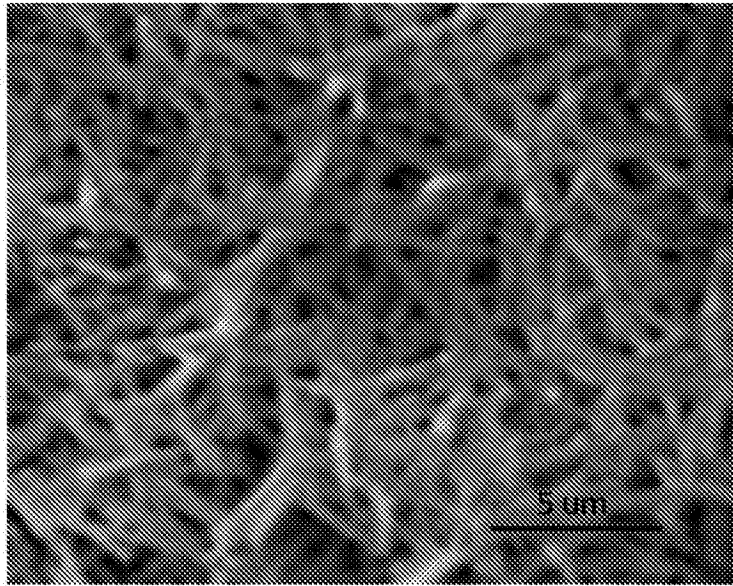


图3

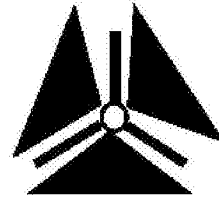


图4



图5