

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102166141 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 21

(21) 申请号 201010245425. 0

审查员 张清楠

(22) 申请日 2010. 07. 30

(73) 专利权人 深圳市信立泰生物医疗工程有限
公司

地址 518102 广东省深圳市宝安区西乡街道
宝城 115 区厂房 1 栋

(72) 发明人 蔡桢华 胡晓露 王健 袁玲

(51) Int. Cl.

A61F 2/82(2013. 01)

A61M 31/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2008/098418 A1, 2008. 08. 21, 说明书第
2 页第 25 行至第 9 页第 27 行.

WO 2008/098418 A1, 2008. 08. 21, 说明书第
2 页第 25 行至第 9 页第 27 行.

CN 101711710 A, 2010. 05. 26, 说明书第
[0034] 段至第 [0111] 段.

CN 101745153 A, 2010. 06. 23,

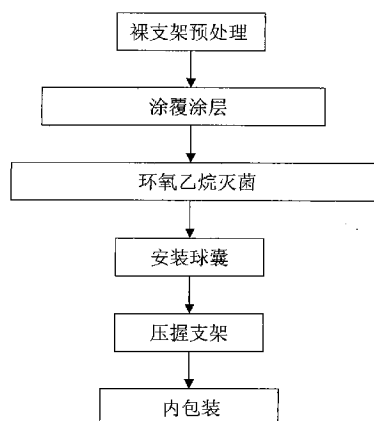
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种药物洗脱支架的制备工艺

(57) 摘要

本发明提供了一种药物洗脱支架的制备工
艺, 该工艺可有效提高药物洗脱支架涂层的稳定
性, 该药物洗脱支架的制备工艺为: (1) 裸支架预
处理、(2) 涂覆涂层、(3) 环氧乙烷灭菌、(4) 安装
球囊、(5) 压握支架、(6) 内包装, 本药物洗脱支
架压握于球囊上后, 避免了球囊与涂层的粘连, 经球
囊扩张器扩张后, 涂层表面完整、贴壁紧密。



1. 一种药物洗脱支架的制备工艺, 药物洗脱支架由裸支架和涂覆在支架上的涂层构成, 其特征在于: 所述涂层载体为可生物降解材料聚乳酸-乙醇酸共聚物, 聚乳酸-乙醇酸共聚物的分子量为 50,000 ~ 100,000, 所述聚乳酸-乙醇酸共聚物的乳酸和乙醇酸组成比例为, 乳酸:乙醇酸= 50%~85% : 50%~15%, 其中乳酸和乙醇酸以摩尔百分比计, 上述涂层载有治疗剂量的药物, 所述药物与涂层载体的质量比为 1 : 3 ~ 1 : 1; 所述药物洗脱支架的制备工艺为, (1) 裸支架预处理; (2) 涂覆涂层; (3) 环氧乙烷灭菌; (4) 安装球囊; (5) 压握支架; (6) 内包装。

2. 如权利要求 1 所述的一种药物洗脱支架的制备工艺, 其特征在于: 所述环氧乙烷灭菌采用空气沉降法, 灭菌温度为 25°C -50°C。

3. 如权利要求 1 所述的一种药物洗脱支架的制备工艺, 其特征在于: 所述药物洗脱支架的制备工艺为, (1) 裸支架预处理: 裸支架清洗, 干燥; (2) 涂覆涂层: 将涂层载体溶解于溶剂中, 混合均匀, 均匀涂覆于支架表面, 然后在 25°C ~ 50°C 干燥 12 ~ 72 小时, 所述溶剂为丙酮、三氯甲烷、四氢呋喃、二氯甲烷中的一种, 所述涂层涂覆方法为浸渍法或喷涂法; (3) 环氧乙烷灭菌: 药物洗脱支架经干燥后, 药物洗脱支架、球囊导管及内包装袋进行环氧乙烷灭菌; (4) 安装球囊: 安装药物洗脱支架于球囊上; (5) 压握支架: 对支架施行压握工序; (6) 内包装: 处于收缩状态的球囊和药物洗脱支架在无菌条件下包装于内包装袋中。

4. 如权利要求 3 所述的一种药物洗脱支架的制备工艺, 其特征在于: 所述环氧乙烷灭菌采用空气沉降法, 灭菌温度为 25°C -50°C。

一种药物洗脱支架的制备工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物洗脱支架的制备工艺,特别涉及一种具有稳定涂层的药物洗脱支架的制备工艺。

背景技术

[0002] 随着冠状动脉内支架植入术的广泛应用,临床病例数的增加、随访时间的延长以及血管内超声技术的发展,支架内再狭窄(ISR)问题就逐渐暴露并越来越受到重视,并已成为介入心脏病学领域的研究重点。在金属裸支架(BMS)时代,支架内再狭窄的发生率高达20%~30%,主要原因是支架置入部位的内皮过度增生。药物洗脱支架(DES)的出现很好地解决了这一问题,其通过在支架置入局部释放的药物,达到抑制炎症、抑制平滑肌细胞增殖和迁移、减少内皮细胞过度增殖等作用,从而减少支架内狭窄的发生。

[0003] 药物洗脱支架是将药物直接或通过适当的载体涂于金属支架表面,成为药物局部释放系统,载体有可降解和非降解材料两种。在药物洗脱支架中,通过药物缓慢释放来抑制支架内再狭窄。药物洗脱支架的制备工艺包括裸支架预处理,涂覆涂层,安装球囊,压握支架,灭菌,内包装等,传统的制备工艺流程一般为裸支架预处理→涂覆涂层→安装球囊→压握支架→内包装→灭菌。可降解材料涂层支架在生产工艺过程中,发现药物支架经球囊导管压握后进行环氧乙烷灭菌,再经球囊扩张器扩张,发现支架内表面的涂层开裂或脱落,破坏涂层的完整性。

[0004] 为了解决DES涂层经球囊扩张器扩张后开裂或脱落的现象,CN1533813A(申请号为CN03116063.8)公开了一种预防/治疗皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的药物涂层支架,说明书描述“为防止因药物涂层与球囊之间的粘连,可以先在支架表面通过气相沉积的方法涂上一层聚对二甲苯(Parylene)或其衍生物,其厚度控制在0.01-10微米之间”。目前采用此方法的DES产品有,如:美国强生公司生产的Cypher支架,其载药层为PEVA/PBMA不可降解聚合物+聚对二甲苯;新加坡Biosensors International公司生产的BioMatrix支架,其载药层为聚乳酸可生物降解聚合物+聚对二甲苯;美国DEVAX生产的Axxess支架,其载药层为聚乳酸可生物降解聚合物+聚对二甲苯;以及日本TERUMO公司生产的Bobori支架,其载药层为聚乳酸可生物降解聚合物+聚对二甲苯,等。聚对二甲苯等为不可降解聚合物,然而越来越多的临床研究发现病人内皮愈合延迟,慢性炎症反应,晚期贴壁不良以及晚期再狭窄等不良事件,可能是由于DES载药聚合物的长期残留所导致,因此,本发明采用完全可生物降解聚合物作载药层制备药物洗脱支架。

[0005] 为了实现不使用不可降解的聚合物做底层,也可以保证药物支架环氧乙烷灭菌后再经球囊扩张器扩张,药物涂层与球囊不发生粘连,外观完整,涂层贴壁紧密的目的,需要研发更好的药物洗脱支架制备工艺。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种药物洗脱支架的制备工艺,该工艺可有效提高药物洗

脱支架涂层的稳定性。避免了使用环氧乙烷灭菌过的药物洗脱支架系统,再经球囊扩张器扩张,药物涂层与球囊容易发生粘连的可能;药物洗脱支架安置于人体血管狭窄处后,涂层的完整性可以保证涂层良好的耐血流冲刷性能,从而避免了因涂层开裂或在血流冲刷过程中小碎片脱落引发炎症反应的可能,减少了晚期血管内再狭窄等不良反应的发生,避免晚期血栓的形成。

[0007] 本发明的目的通过下述技术方案实现:一种药物洗脱支架的制备工艺,药物洗脱支架由裸支架和涂覆在支架上的涂层构成,其特征在于:所述制备工艺为药物洗脱支架在压握之前进行灭菌,所述灭菌为环氧乙烷灭菌。

[0008] 上述药物洗脱支架的制备工艺为药物洗脱支架在安装球囊之前进行环氧乙烷灭菌。

[0009] 上述药物洗脱支架的制备工艺为药物洗脱支架在涂覆涂层之后进行环氧乙烷灭菌。

[0010] 上述药物洗脱支架的制备工艺为,(1)裸支架预处理;(2)涂覆涂层;(3)环氧乙烷灭菌;(4)安装球囊;(5)压握支架;(6)内包装。

[0011] 上述药物洗脱支架的制备工艺为,(1)裸支架预处理:裸支架清洗,干燥;(2)涂覆涂层:将涂层载体溶解于溶剂中,混合均匀,均匀涂覆于支架表面,然后在 25℃~50℃干燥 12~72 小时,所述溶剂为丙酮、三氯甲烷、四氢呋喃、二氯甲烷中的一种,所述涂层涂覆方法为浸渍法或喷涂法;(3)环氧乙烷灭菌:药物洗脱支架经干燥后,药物洗脱支架、球囊导管及内包装袋进行环氧乙烷灭菌;(4)安装球囊:安装药物洗脱支架于球囊上;(5)压握支架:对支架施行压握工序;(6)内包装:处于收缩状态的球囊和药物洗脱支架在无菌条件下包装于内包装袋中。

[0012] 上述溶剂为丙酮、三氯甲烷、四氢呋喃、二氯甲烷中的一种。

[0013] 上述涂层涂覆方法为浸渍法或喷涂法。

[0014] 上述环氧乙烷灭菌采用空气沉降法。

[0015] 上述灭菌在特定温度条件下进行,优选 25℃-50℃。

[0016] 上述涂层载体为可生物降解材料,可以是左旋聚乳酸(PLLA)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、外消旋聚乳酸(PDLLA),优选聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)。

[0017] 上述聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)的分子量为 50,000~250,000,优选为 50,000~100,000。

[0018] 上述聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)的分子乳酸和乙醇酸组成比例为,乳酸(LA):乙醇酸(GA)=50%~90%:50%~10%,优选 LA:GA=50%~85%:50%~15%,其中乳酸和乙醇酸摩尔百分比计。

[0019] 上述涂层载有治疗剂量的药物,包括抗氧化药物、抗凝血类药物、抗癌类药物、抑制血管平滑肌细胞增生类药物、抗炎类药物或免疫抑制剂药物中的一种或几种。

[0020] 上述抗氧化药物包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、辅酶 Q10、谷胱甘肽过氧化物酶;抗凝血类药物包括阿司匹林、肝素、氯吡格雷等;抗癌类药物包括秋水仙碱、紫杉醇;抑制血管平滑肌细胞增生类药物包括血管肽、皮质激素、钙离子拮抗剂;抗炎类药物包括更生霉素、Depsidomycin、KanglemycinC、Spergualin、Mytiocin、Gllouxin;免疫抑制剂药物包括雷帕霉素、环孢霉素 A、环孢霉素 C、布雷菲德菌素 A。

[0021] 上述药物与涂层载体质量比为 1 : 10 ~ 2 : 1, 优选为 1 : 3 ~ 1 : 1。

[0022] 上述裸支架的材质是不锈钢、镍 - 钛合金、钴铬合金或高分子材料的任意一种。

[0023] 支架的灭菌通常有空气沉降法, 辐射灭菌法和化学试剂浸渍法等。药物洗脱支架特别是载有可生物降解涂层和药物的支架, 采用辐射灭菌法, 常会因辐射电离子的能量高而破坏药物结构, 影响药物含量, 同时高辐射能因超过聚合物的玻璃化温度, 容易破坏涂层的完整性; 化学试剂浸渍法, 也会影响涂层稳定和药物释放, 而且会带来一定的溶剂残留; 空气沉降法灭菌, 可在较低温度条件下进行, 特别适合于对热不稳定的材料进行灭菌, 空气沉降法灭菌采用灭菌物质主要有甲醛和环氧乙烷等。因此, 本发明采用在 25℃ -50℃ 温度条件下采用空气沉降法灭菌, 灭菌物质优选环氧乙烷。

[0024] 可生物降解材料聚乳酸 - 乙醇酸 (PLGA) 由聚乳酸 (PLA) 与聚乙交酯 (PGA) 通过开环共聚合成。聚乳酸 (PLA) 和聚乙交酯 (PGA) 同属聚内酯类高分子材料, 无毒、生物相容性好, 并且它们分子主链中存在的酯键遇水后会发生水解反应, 导致分子主链断裂、分子量减小, 而聚乙交酯和聚丙交酯的最终降解产物乙醇酸和乳酸又可在体内由三羧酸循环而变成二氧化碳和水排出体外, 因此这两种聚内酯类高分子材料在植入体内后都可用于材料的生物降解而最终完全从体内消失。由于 PLGA 具有良好的生物性能, 本发明优选 PLGA 作为药物载体。

[0025] 本发明相比现有技术具有如下的优点及有益效果:

[0026] 1、与已上市同类产品比较, 本发明的药物支架环氧乙烷灭菌后再经球囊扩张器扩张, 药物涂层不与球囊发生粘连, 外观完整, 贴壁紧密, 有效提高了涂层耐冲刷性能, 从而避免涂层开裂或在血流冲刷过程中脱落小碎片的可能, 减少了晚期血管内再狭窄等不良反应的发生, 避免晚期血栓的形成。

[0027] 2、避免使用不可降解的聚合物做底层, 减少因内皮愈合延迟、慢性炎症等不良反应而增大后期支架内血栓及支架内再狭窄的发生率。

[0028] 3、本发明的制备工艺提高了药物洗脱支架系统的合格率, 降低生产成本。

附图说明

[0029] 图 1 : 本发明药物洗脱支架的制备工艺流程图

[0030] 图 2 : 药物洗脱支架的传统制备工艺流程图

[0031] 图 3 : 采用电子束灭菌法的本发明药物洗脱支架的制备工艺流程图

[0032] 图 4 : CN1533813A 公开药物洗脱支架的制备工艺流程图

具体实施方式

[0033] 下面结合实施例和附图对本发明作进一步详细的描述, 但发明的实施方式不限于此。

[0034] 实施例 1 : 参见附图 1 所示, (1) 裸支架预处理 : 裸支架清洗, 干燥; (2) 涂覆涂层 : 将乳酸 - 乙醇酸共聚物 (PLGA, 乳酸 / 乙醇酸 = 50/50, 分子量 100000) 溶解于丙酮中制成 2.0wt% 溶液, 并将药物雷帕霉素溶于其中制成 1.0wt% 溶液, 喷涂到钴铬合金支架表面, 使载药量达到要求 (约 40 ~ 200 μ g/mm), 再干燥药物支架 24 小时; (3) 环氧乙烷灭菌 : 药物洗脱支架、球囊导管及内包装袋在 40℃ 下经环氧乙烷灭菌至无菌; (4) 安装球囊 : 安装药物

洗脱支架于球囊上；(5) 压握支架：压握药物洗脱支架设置成球囊导管的球囊部分收缩的状态；(6) 内包装：将已压握好的药物洗脱支架系统包装于内包装袋内。

[0035] 通过球囊扩张器来进行扩张，40 倍显微镜下观察涂层表观，支架内表面和外表面涂层表观完整。

[0036] 实施例 2：参见附图 2 所示，(1) 裸支架预处理：裸支架清洗，干燥；(2) 涂覆涂层：将乳酸——乙醇酸共聚物 (PLGA, 乳酸/乙醇酸=50/50, 分子量 100000) 溶解于丙酮中制成 2.0wt% 溶液，并将药物雷帕霉素溶于其中制成 1.0wt% 溶液，喷涂到钴铬合金支架表面，使载药量达到要求 (约 40 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{mm}$)，再干燥药物支架 24 小时；(3) 安装球囊：安装药物洗脱支架于球囊上；(4) 压握支架：压握药物洗脱支架设置成球囊导管的球囊部分收缩的状态；(5) 内包装：将已压握好的药物洗脱支架系统包装于内包装袋内；(6) 环氧乙烷灭菌：在 40℃ 下经环氧乙烷灭菌至无菌。

[0037] 通过球囊扩张器来进行扩张，40 倍显微镜下观察涂层表观，涂层支架的内表面有小面积涂层被球囊粘走，支架大波处的涂层有开裂。

[0038] 实施例 3：参见附图 3 所示，(1) 裸支架预处理：裸支架清洗，干燥；(2) 涂覆涂层：将乳酸——乙醇酸共聚物 (PLGA, 乳酸/乙醇酸=50/50, 分子量 100000) 溶解于丙酮中制成 2.0wt% 溶液，并将药物雷帕霉素溶于其中制成 1.0wt% 溶液，喷涂到钴铬合金支架表面，使载药量达到要求 (约 40 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{mm}$)，再干燥药物支架 24 小时；(3) 电子束灭菌：药物洗脱支架、球囊导管及内包装袋经电子束灭菌至无菌后；(4) 安装球囊：安装药物洗脱支架于球囊上；(5) 压握支架：压握药物洗脱支架设置成球囊导管的球囊部分收缩的状态；(6) 内包装：将已压握好的药物洗脱支架系统包装于内包装袋内。

[0039] 通过球囊扩张器来进行扩张，40 倍显微镜下观察涂层表观，涂层支架的内表面保持完整，外表面及支架大波的涂层均有明显开裂。

[0040] 实施例 4：参见附图 4 所示，(1) 裸支架预处理：裸支架清洗，干燥；(2) 涂覆聚对二甲苯作底层：利用气相沉积法，在钴铬合金裸支架表面涂覆聚对二甲苯做底层；(3) 涂覆涂层：将乳酸——乙醇酸共聚物 (PLGA, 乳酸/乙醇酸=50/50, 分子量 100000) 溶解于丙酮中制成 2.0wt% 溶液，并将药物雷帕霉素溶于其中制成 1.0wt% 溶液，喷涂到钴铬合金支架表面，使载药量达到要求 (约 40 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{mm}$)，再干燥药物支架 24 小时；(4) 安装球囊：安装药物洗脱支架于球囊上；(5) 压握支架：压握药物洗脱支架设置成气囊导管的气囊部分收缩的状态；(6) 内包装：将已压握好的药物洗脱支架系统包装于内包装袋内；(7) 环氧乙烷灭菌：在 40℃ 下经环氧乙烷灭菌至无菌。

[0041] 通过球囊扩张来进行扩张，40 倍显微镜下观察涂层表观，支架内表面和外表面涂层表观完整。

[0042] 实施例 5：参见附图 1 所示，(1) 裸支架预处理：裸支架清洗，干燥；(2) 涂覆涂层：将乳酸——乙醇酸共聚物 (PLGA, 乳酸/乙醇酸=85/15, 分子量 50000) 溶解于三氯甲烷中制成 3.0wt% 溶液，并将药物雷帕霉素溶于其中制成 1.0wt% 溶液，喷涂到钴铬合金支架表面，使载药量达到要求 (约 40 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{mm}$)，再干燥药物支架 12 小时；(3) 环氧乙烷灭菌：药物洗脱支架、球囊导管及内包装袋在 25℃ 下经环氧乙烷灭菌至无菌；(4) 安装球囊：安装药物洗脱支架于球囊上；(5) 压握支架：压握药物洗脱支架设置成球囊导管的球囊部分收缩的状态；(6) 内包装：将已压握好的药物洗脱支架系统包装于内包装袋内。

[0043] 通过球囊扩张器来进行扩张,40倍显微镜下观察涂层表观,支架内表面和外表面涂层表观完整。

[0044] 实施例6:参见附图1所示,(1)裸支架预处理:裸支架清洗,干燥;(2)涂覆涂层:将乳酸—乙醇酸共聚物(PLGA,乳酸/乙醇酸=75/25,分子量75000)溶解于四氢呋喃中制成1.0wt%溶液,并将药物雷帕霉素溶于其中制成1.0wt%溶液,喷涂到钴铬合金支架表面,使载药量达到要求(约40~200 μ g/mm),再干燥药物支架72小时;(3)环氧乙烷灭菌:药物洗脱支架、球囊导管及内包装袋在50 $^{\circ}$ C下经环氧乙烷灭菌至无菌;(4)安装球囊:安装药物洗脱支架于球囊上;(5)压握支架:压握药物洗脱支架设置成球囊导管的球囊部分收缩的状态;(6)内包装:将已压握好的药物洗脱支架系统包装于内包装袋内。

[0045] 通过球囊扩张器来进行扩张,40倍显微镜下观察涂层表观,支架内表面和外表面涂层表观完整。

[0046] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

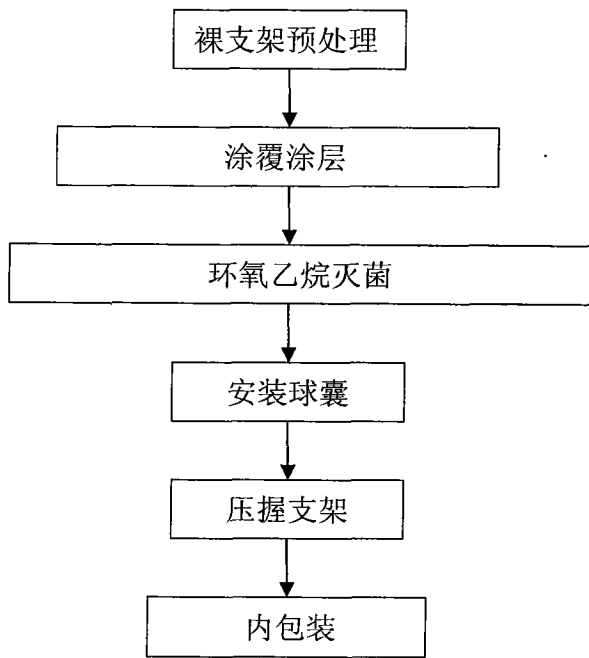


图 1

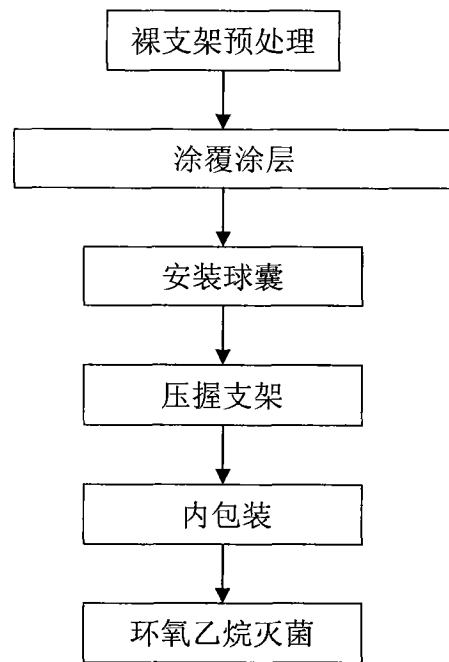


图 2

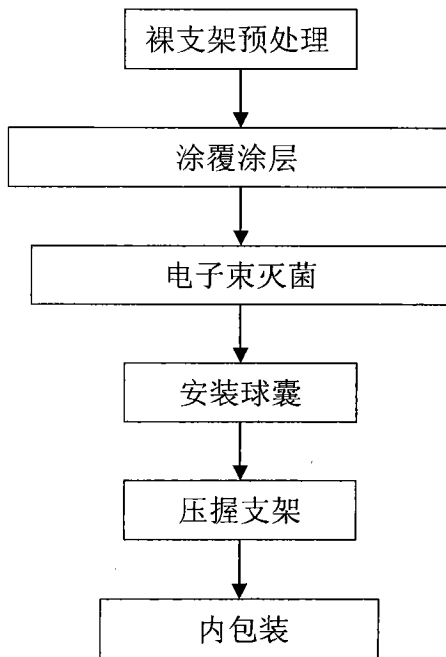


图 3

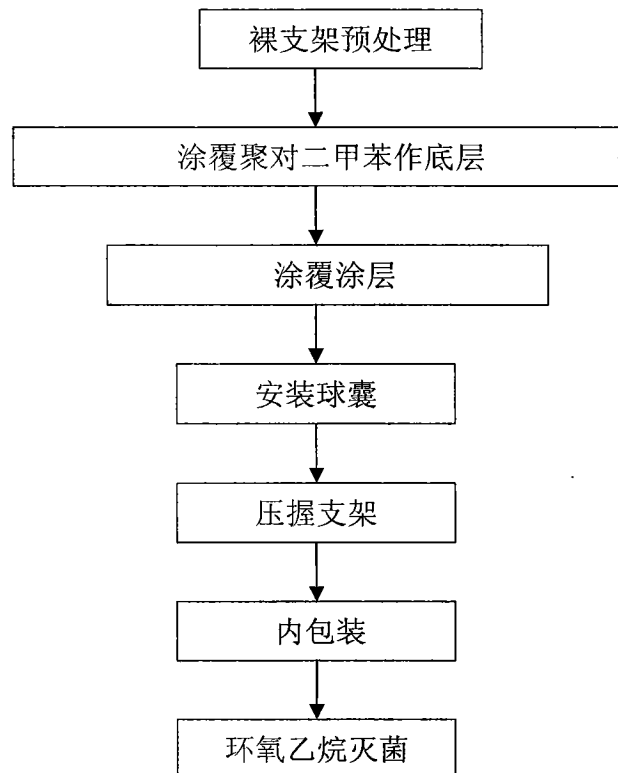


图 4