

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61M 31/00

A61M 29/00 A61F 2/06

A61L 27/34 A61L 29/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03115596.0

[43] 公开日 2004 年 9 月 1 日

[11] 公开号 CN 1524590A

[22] 申请日 2003.2.28 [21] 申请号 03115596.0

[71] 申请人 微创医疗器械（上海）有限公司

地址 201203 上海市浦东张江高科技园区牛
顿路 501 号

[72] 发明人 张 一 罗七一 唐智荣 李俊菲
何水英 张 鹰

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 罗大忱

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

[54] 发明名称 一种药物洗脱介入医疗器械及其制
备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种药物洗脱介入医疗器械及其制备方法。发明人在药物洗脱介入医疗器械的药物层上设置一层速率控制层，从而达到控制药物从支架上释放的速度。该涂层由对二甲苯室温真空相沉积制备而成，沉积过程在常温进行，无溶剂，无催化剂。涂层的厚度一般为 0.01 - 10 微米。本发明公开的这种新型涂层可以有效地控制药物的释放，尤其是小分子量药物的释放，达到长期缓释治疗的效果。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药物洗脱介入医疗器械，包括器械体和涂覆在器械体表面的至少有一层涂层中含有治疗作用的不同分子量的药物的涂层，其特征在于还包括至少一层涂覆在药物涂层上的速率控制层。

2. 根据权利要求 1 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，所说的速率控制层由非降解或不可侵蚀材料制成。

3. 根据权利要求 2 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，所说的速率控制层包括聚四氟乙烯（PTFE）或派瑞林（Parylene）及其衍生物。

4. 根据权利要求 3 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，至少有一层速率控制层由派瑞林或其衍生物组成。

5. 根据权利要求 1 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，速率控制层厚度 0.01-10 微米。

6. 根据权利要求 1 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，速率控制层的聚合物的分子量为 300,000~600,000。

7. 根据权利要求 1 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，所说的不同分子量的药物包括免疫抑制剂、抗癌药物、抗炎药物、抗血小板药物中的一种。

8. 根据权利要求 7 所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征在于，所述及的药物包括 Rapamycin、雷公藤单体及其衍生物、FTY720、Epo-D、10-羟基喜树碱、地塞米松、西洛他唑（Cilostazol）中的一种或及其组合物。

9. 根据权利要求 1~8 任一项所述的药物洗脱介入医疗器械，其特征

在于，所述及的器械包括球囊导管、导丝或支架。

10. 根据权利要求 1~9 任一项所述的药物洗脱介入医疗器械的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

(1) 采用常规的方法在所述及的器械上涂覆不同分子量的药物；

(2) 采用本领域公知的方法方法裂解对二甲苯二聚体，获得其单体蒸汽，将步骤（1）涂覆有药物的器械置于室温沉积室内，通入单体蒸汽，在器械表面形成一层均匀致密的聚合物，即速率控制层，即获得本发明的药物洗脱器械。

一种药物洗脱介入医疗器械及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种医疗器械，具体涉及一种含药的介入医疗器械。

技术背景

随着医疗手段的提高，将植入医疗器械引入食道、气道、结肠、胆道尿道、血管系统等地方变得越来越平常。例如，许多血管病变需引入支架、导管、球囊导丝等。但这些医疗器械在穿过病变区域时，经常会引起血管损伤，损伤处的凝血和血栓可能会导致血管的狭窄或闭塞。更值得一提的是，如果器械在血管内滞留超过一定时间，器械表面经常会形成血栓，从而会再次导致狭窄或闭塞，结果患者被置于多种并发症的危险边缘。要解除这些风险，医疗器械必须进行一些改良。

引起血管狭窄的另一途径是疾病，最常见的是冠脉粥样硬化。动脉粥样硬化引起管腔狭窄或阻塞是造成缺血性心脏病（冠心病）的主要原因，每年导致 500,000-600,000 人死亡。经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)采用球囊充盈将闭塞或狭窄的血管扩开，使供血恢复正常，目前已被广泛地接受并应用于治疗冠心病。虽然 PTCA 治疗冠心病临床效果令人满意，但其急性血管闭塞及术后血管再狭窄却在一定程度上限制了 PTCA 的发展。据报道 10%病人在 PTCA 时，可发生急性或亚急性冠状动脉阻塞；而 PTCA 后被扩张的冠状动脉发生再狭窄的几率则高达 30-50%(参见 Popma, J. J. et al., *Circulation*, 84, 1426-1436 (1991); and Gruentzig, A. R. et al., *N Engl J Med*, 316, 1127-1132 (1987))。急性或亚急性冠状动脉阻塞

主要是由于血管的弹性回缩和/或血小板在病变处沉积进而形成血栓导致的。PTCA 后再狭窄是由多种因素造成的，包括血管的弹性回缩，血小板沉积和动脉血栓形成，内膜过度增生等。

对 PTCA 而言，血管支架是非常有用的附件，尤其在遇到血管成形术后的急性闭塞。支架植入到扩张动脉处，通过机械支撑防止突然闭塞或再狭窄。不幸的是，尽管植入支架过程中，通过全身用药进行抗血小板、抗凝治疗，血栓性的血管闭塞及其并发症的发生率仍然非常严重。并且在预防血管再狭窄方面也不成功—产生了支架内再狭窄。支架内再狭窄的起因为 PTCA 和释放支架过程给局部血管内膜造成的损伤，从而刺激血管内膜组织增生。另外，支架置入后跟血液直接长期接触能够导致血栓形成（几率为 20-25%），并刺激平滑肌细胞的增生，引起血管再次狭窄。如何解决支架内再狭窄成为冠心病介入治疗的热点和难题，长期困扰着病人和医生。

人们想过很多方法来处理内膜增生以及降低再狭窄。尽管所有这些方法多有不同程度的成功，但没有一种方法从根本上彻底避免再狭窄的发生。PTCA 术后药物治疗再狭窄的方案在动物实验中比较成功，但在临床上效果不佳。

目前人们对支架携载药物比较感兴趣。它通过可降解或非降解聚合物来控制治疗药物在血管内的释放。就此途径而言，还未做到完全成功。目前发现的能抑制内膜增生的药物很多，主要集中在免疫抑制剂、抗癌药物、抗炎药物、抗血小板药物等几个方面。但各种药物在分子量上差异很大（小到二三百，大到数万），导致即使同样的载体对不同药物的控制释放能力截然相同。因此药物从支架上释放出来的过程不够均匀、

有效，多数时候治疗药剂在真正需要的时候已释放掉。另外，在内皮化之前，药物的释放可能会引起比较严重的后果，尤其在药物毒性比较大时。此外，初始爆释会导致内皮化过程的延迟。基于以上原因，人们迫切希望能够提供一些降低血管成形术后的再狭窄或增生而又不阻止血管内皮化过程的医疗器械。

发明内容

本发明需要解决的技术问题是提供一种药物洗脱介入医疗器械及其制备方法，以克服现有技术存在的上述缺陷，满足人们的需求。

本发明的技术构思是这样的：

发明人在药物洗脱介入医疗器械的药物层上设置一层速率控制层（致密层），从而达到控制药物从支架上释放的速度。

本发明的技术方案：

一种药物洗脱介入医疗器械，包括器械体、涂覆在器械体表面的至少有一层涂层中含有治疗作用的不同分子量的药物的涂层和至少一层涂覆在药物层上的速率控制层。

所说的速率控制层由非降解或不可侵蚀材料制成，优选的包括聚四氟乙烯（PTFE）、聚对二甲苯（派瑞林，Parylene）及其衍生物。

按照本发明，速率控制层厚度 0.01-10 微米。

按照本发明，至少有一层速率控制层由派瑞林或其衍生物组成。

所说的派瑞林（Parylene）为聚对二甲苯的商业名称；派瑞林是六十年代中期美国 Union Carbide Co. 开发应用的一种新型涂敷材料。

所述及的器械包括球囊、导管、导丝或支架，尤其是支架，如 ZL00217528.2 或 ZL01246774 专利公开的冠脉支架和 02266010.0 公开的

颅内支架。

速率控制层聚合物的分子量为 300,000~600,000，通过调节沉积时间和压力等，可以形成不同厚度、不同孔隙的速率控制层。

所说的不同分子量的药物包括包括免疫抑制剂、抗癌药物、抗炎药物、抗血小板药物等中的一种，如 Rapamycin、雷公藤单体及其衍生物、FTY720、Epo-D、10-羟基喜树碱、地塞米松、西洛他唑（Cilostazol）中的一种或及其组合物。

本发明的器械的制方法包括如下步骤：

- (1) 采用常规的方法在所述及的器械上涂覆不同分子量的药物；
- (2) 采用本领域公知的方法方法裂解对二甲苯二聚体，获得其单体蒸汽，将步骤（1）涂覆有药物的器械置于室温沉积室内，通入单体蒸汽，在器械表面形成一层均匀致密的聚合物，即速率控制层，从而获得本发明的药物洗脱器械；

观察派瑞林涂层对不同分子量的缓释效果表明：在派瑞林涂层厚度相同的情况下，不同分子量的药物其释放速度不同，分子量越大，释放越缓慢。且随着涂层厚度的增加，其释放速度变慢。由上述公开的技术方案可见，本发明公开的器械上的速率控制层由对二甲苯二聚体室温真空气相沉积制备而成，无溶剂，无催化剂，涂覆过程不影响药物的活性，涂层的厚度一般为 0.01-10 微米，可以有效地控制药物的释放，尤其是小分子量药物的释放，达到长期缓释治疗的效果。

附图说明

图 1 为本发明的派瑞林涂层控制不同分子量药物的体外释放曲线。

图 2 为本发明的派瑞林涂层控制小分子量药物的体外释放曲线。

具体实施方式

实施例 1

派瑞林涂层的制备方法。

首先将对二甲苯加热至 950℃，生成对二甲苯二聚体，然后在 680℃下裂解，形成单体蒸汽，将不锈钢支架放在室温沉积室内，通入单体蒸汽，在不锈钢支架表面形成一层均匀致密的聚合物，聚合物的分子量估计在 500,000 左右。

实施例 2

将 4 份聚乳酸、1 份聚己内酯溶解于 100 份氯仿中，再加入 2 份小分子量药物 Cilostazol 和 2 份大分子量药物 Rapamycin，室温条件下分散均匀，喷涂于支架表面，真空烘干，温度 30℃。然后，采用实施例 1 的方法涂覆上派瑞林涂层，观察派瑞林涂层对不同分子量的缓释效果，见图 1。结果表明：在派瑞林涂层厚度相同的情况下，不同分子量的药物其释放速度不同，分子量越大，释放越缓慢。且随着涂层厚度的增加，其释放速度变慢。

实施例 3

将 1 份聚甲基丙烯酸丁酯、1 份乙烯-醋酸乙烯共聚物溶解于 100 份四氢呋喃中，再加入 1 份小分子量药物 10-羟基喜树碱，室温条件下分散均匀，喷涂于不锈钢支架表面，在 40℃真空烘箱中烘干。然后，用派瑞林涂层处理，观察不同的涂层厚度（如 0.05 微米，0.4 微米，1 微米）对小分子量药物的控制释放，见图 2。结果表明：派瑞林涂层能够

有效地控制小分子量药物的缓慢释放。涂层越厚，空隙越少，药物释放速度越慢，即可以通过控制派瑞林涂层的厚度来达到预期药物释放速度的目的。

实施例 4

将 4 份丙交酯己内酯共聚物溶解于 100 份氯仿溶液中，再加入 2 份小分子量药物 FTY720，喷涂于支架的表面，50℃真空烘干后，用派瑞林气相沉积聚合处理。体外释放实验表明，用派瑞林处理的药物支架与对照组支架（没有用派瑞林处理的支架）相比，释放速度得到良好的控制，可以达到药物长期缓释治疗的目的。

实施例 5

将 2 份聚甲基丙烯酸丁酯溶解于 100 份乙酸正丁酯中，再加入 1 份小分子量药物（Epo-D），室温条件下分散均匀，喷涂于不锈钢支架表面，在 30℃真空烘箱中烘干。然后，用派瑞林涂层处理。结果表明：派瑞林涂层能够有效地控制小分子量药物的缓慢释放。释放时间可以从 1 天到 90 天。

实施例 6

将 2 份丙交酯己内酯共聚物溶解于 100 份氯仿溶液中，再加入 2 份小分子量药物雷公藤，喷涂于不锈钢颅内支架的表面，40℃真空烘干后，用派瑞林气相沉积聚合处理。体外释放实验表明，用派瑞林处理的药物支架与对照组支架（没有用派瑞林处理的支架）相比，释放速度得到良好的控制，可以达到药物长期缓释治疗的目的。

该支架在植入患有胶质瘤动物模型的颅内动脉后，能有效抑制直至胶质瘤消亡。

实施例 7

派瑞林涂层的防护作用实例。

在药物支架的表面气相沉积一层派瑞林涂层，可以保护支架表面的药物层。在做 PTCA 手术时，支架通过球囊输送到病变部位。支架与球囊长期接触，支架表面的药物层很容易与球囊粘合在一起，从而损伤药物层。本发明的派瑞林涂层是一种惰性阻隔层，实验发现，在药物支架的表面或在球囊的表面用派瑞林处理后，均可以有效地防止支架涂层和球囊之间的粘合。

实施例 8

本发明药物支架体外释放实验测定方法。

将支架分别置于体外循环装置中，加入 200ml 的 10%乙醇溶液，保持温度为 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，每周更换一次释放介质。

分别在 1h、1 天、7 天、28 天、30 天取出药物支架，用 HPLC 分析释放出来的药物的量，计算释放率。

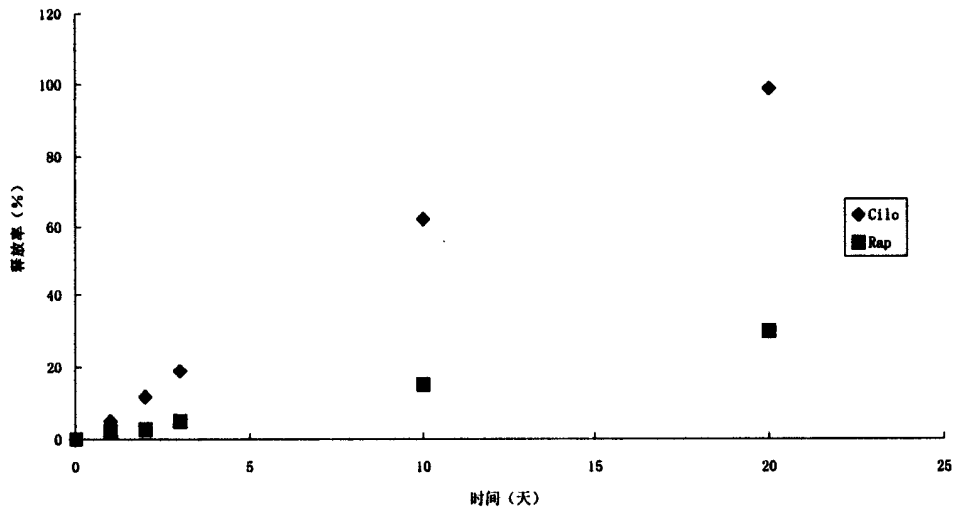


图 1

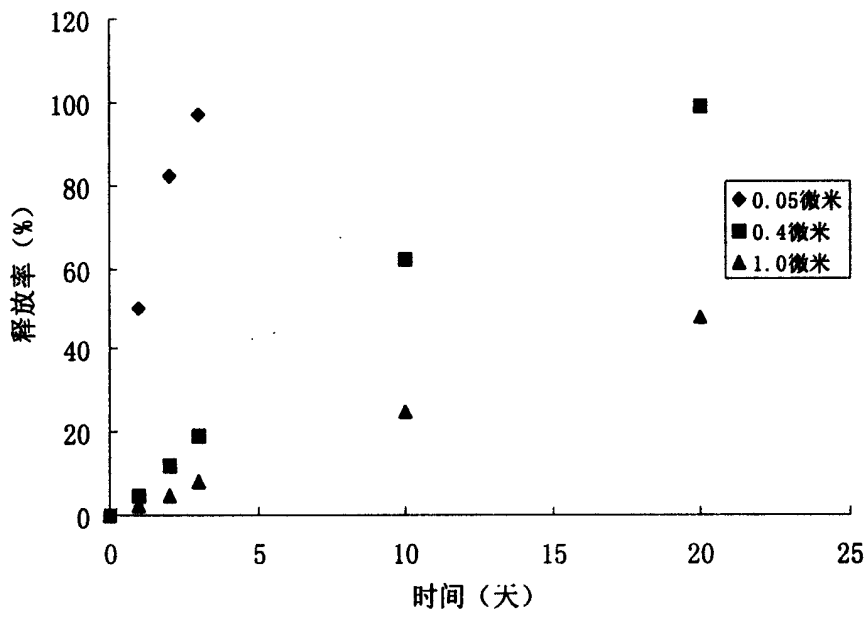


图 2