



DOI: <https://doi.org/10.15688/NBIT.jvolsu.2022.1.5>

УДК 544.6:678.746.523

ББК 24.575.57

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОКРЫТИЙ МЕДИЦИНСКИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ СТЕНТОВ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Татьяна Александровна Ермакова

Кандидат химических наук, доцент,
кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
taermakova@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Валерий Тарасович Фомичев

Доктор технических наук, профессор,
кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
fomichev.valeriy@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Дмитрий Викторович Мордвинкин

Студент, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
vundmitry@mail.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Используя адсорбирующие свойства поливинилпирролидона и анти-тромбоцитарные свойства ацетилсалициловой кислоты в работе осуществлено нанесение лекарственного покрытия на металлический стент электрохимическим методом. Подобраны оптимальные условия электрохимического осаждения лекарственных покрытий на металлических поверхностях. Проведена оценка полученного лекарственного покрытия, рассчитана толщина лекарственного покрытия.

Ключевые слова: электролиз, осаждение, стент, поливинилпирролидон, ацетилсалициловая кислота, лекарственное покрытие.

Стенты с лекарственным покрытием являются самой значимой инновацией в инвазивной кардиологии начала XXI века. Пожалуй, ни одно из изобретений в кардиологии не продемонстрировало такого быстрого внедрения в

клиническую практику [6]. В связи с этим активно разрабатываются методы, позволяющие быстро, эффективно и долговременно восстановить кровообращение в поврежденном сосуде. Стентирование коронаров, которые питают

сердце – это щадящее внутрисосудистое оперативное вмешательство с расширением стенозированных или закупоренных участков артерий стентом [7]. Стент – специальный внутренний каркас, который не дает сосуду повторно сузиться. Внешне стент напоминает сосуд длиной около сантиметра и шириной до 6 мм со стенками-сеточками. Сетчатая структура дает возможность доставлять его к месту установки в сжатом состоянии, а на месте – расширять до необходимого сосуду размера. Поскольку имплант представляет собой чужеродное тело, то введение стента провоцирует активацию механизмов свертывания крови, что является причиной возникновения рестеноза – повторной закупорки сосуда. Чтобы снизить риск рестеноза на стент наносят лекарственное покрытие, препятствующее образованию тромбов в кровеносных сосудах [1; 4].

При введении импланта на длительное время пациенту вводят так называемые ан-

тикоагулянты, которые препятствуют свертыванию крови. Несмотря на то, что стенты снижают риск повторной закупорки сосуда, до настоящего времени не удается полностью предотвратить развитие рестеноза. В связи с этим, работы по разработке нанесения лекарственных покрытий на металлические поверхности медицинского стента, являются актуальными.

Создание лекарственного покрытия на металлических поверхностях было осуществлено на установке «Нано-эх-9» электрохимическим методом (рис. 1).

В качестве анода была выбрана тонкая медная пластина, а в качестве катода – образец из стали, идентичной стали, из которого сделан металлический стент (рис. 2). Химические составы стали медицинских стентов иностранного (316 L) и отечественного производства (03 X17 N14 M3) представлены в таблице.

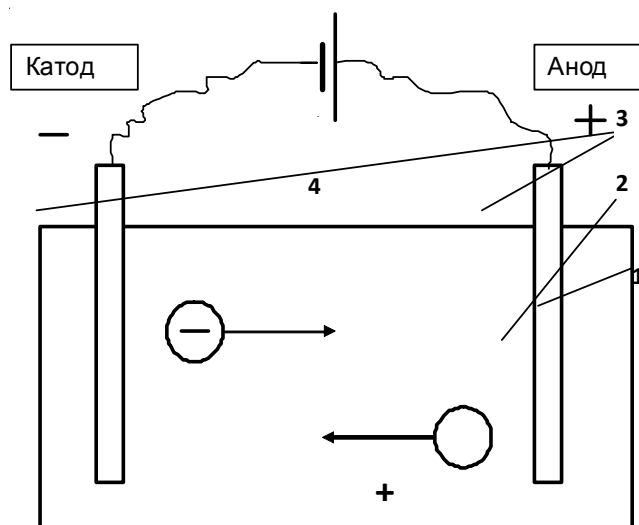


Рис. 1. Схема электрохимического осаждения:

1 – электролитическая ячейка; 2 – раствор электролита; 3 – электроды; 4 – источник тока

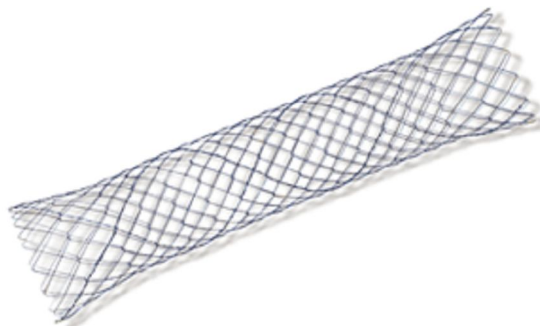


Рис. 2. Металлический медицинский стент

Химический состав стали медицинских стентов иностранного и отечественного производства, %

| Марка стали медицинского стента | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------|-------|-----------------|---------------|-------|-------|---------|-----|--------|---------|---------|----------|
| 316 L | | | | 03 X17 H14 M3 | | | | | | | | |
| Fe | Cr | Ni | Другие элементы | Fe | Cr | Ni | Mo | Mn | Si | C | S | P |
| 60-65 | 17-18 | 12-14 | До 5% | 60-65 | 17-18 | 12-14 | 2,5-3,1 | 1-2 | до 0,4 | до 0,03 | до 0,02 | до 0,035 |

Данные марки стали отличаются высокой химической устойчивостью, полностью биосовместимы, обладают достаточными антикоррозионными свойствами и большой прочностью. Наличие оксидной пленки из хрома защищает его от коррозии при соприкосновении с жидкостью. Этот защитный слой очень устойчив и даже после механического или химического повреждения быстро приобретает свой прежний вид, и антикоррозионные качества металла остаются без изменений. Данный «хирургический» сплав благодаря своим уникальным свойствам и высокой биосовместимости активно используется в медицине [4].

В качестве лекарственного покрытия выбрана ацетилсалициловая кислота как незаменимый антиагрегант, который повышает реологию крови (ее текучесть), тем самым препятствует к ее свертываемости. Ацетилсалициловая кислота препятствует развитию раннего тромбоза стента или рестенозирования коронарных артерий. В низких дозах оказывает антитромбоцитарное действие [1].

Предпочтительным полимером в качестве переносчика ацетилсалициловой кислоты или полимером, пригодным для включения ацетилсалициловой кислоты, является поливинилпирролидон. Данный полимер связывает многие вещества, в том числе лекарственные препараты, токсины, красители, а также способствует выводу их из организма [2; 3].

В работе была проведена серия опытов по осаждению на металлической поверхности поливинилпирролидона в растворе хлорида натрия. Время осаждения варьировалось от 5 до 20 минут, сила тока – от 5 до 20 мА. На рисунках 3–6 представлены результаты осаждения поливинилпирролидона на металлической поверхности.

Результаты исследования [5] позволили определить оптимальные условия электрохимического осаждения полимера поливинилпирролидона на металлической поверхности: сила тока – 5 мА, время – 20 минут, $U = 10$ В, содержание ПВП в растворе NaCl – 20 %.

В дальнейшем проведены эксперименты по нанесению лекарственного покрытия поливинилпирролидона с ацетилсалициловой кислотой в растворе хлорида натрия. Концентрация ацетилсалициловой кислоты варьировалась в диапазоне от 0,08 до 0,4 %. Оценку полученных покрытий осуществляли на оптическом микроскопе НЕОРНОТ 21 при увеличении $\times 100$ по наличию выраженной границы между нанесенной и ненанесенной поверхностью исследуемой стали. Данная граница свидетельствует о том, что атомы пленки сильнее взаимодействуют с атомами подложки, чем друг с другом, провоцируя механизм послойного роста Франка – Ван-дер-Мерве. При таком механизме рост покрытия происходит равномерно.

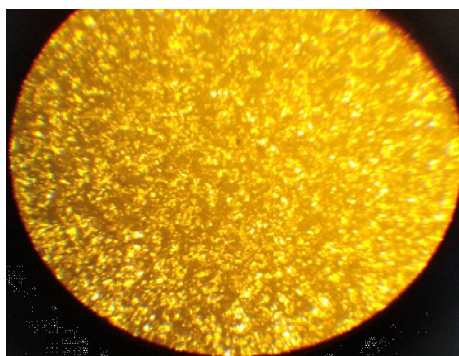


Рис. 3. Поверхность чистой стали в травленном состоянии

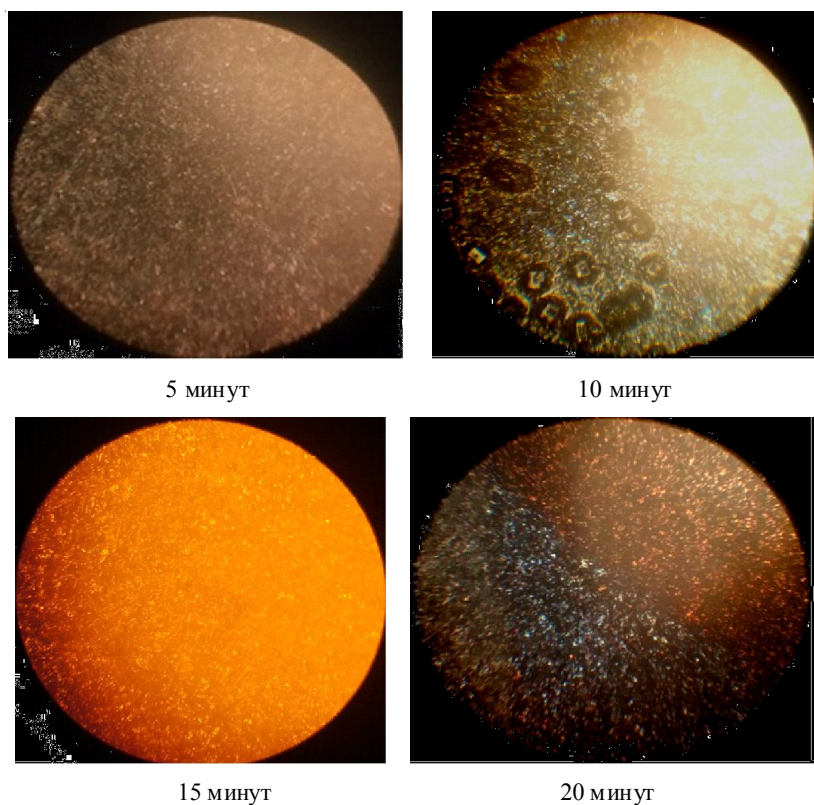


Рис. 4. Поверхность стали после осаждения поливинилпирролидона в растворе хлорида натрия с различным временем осаждения

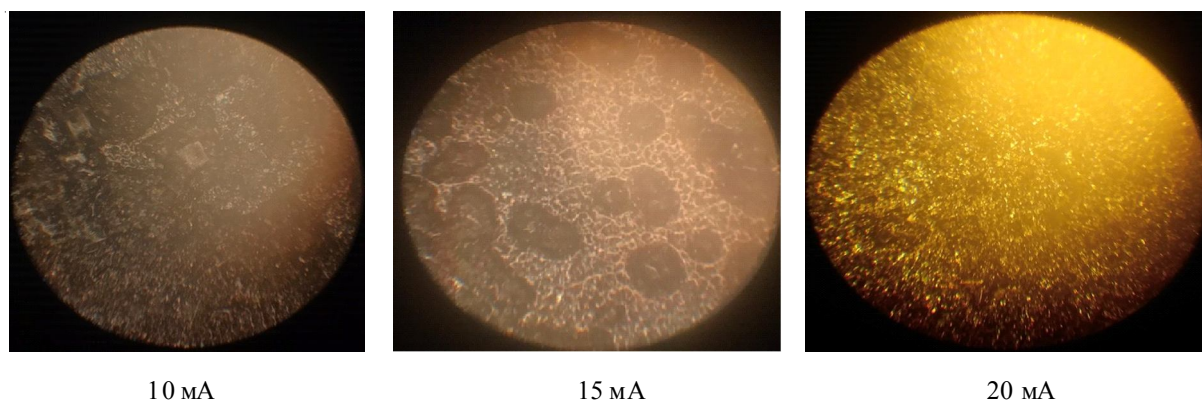


Рис. 5. Поверхность стали после осаждения поливинилпирролидона в растворе хлорида натрия при различных значениях силы тока

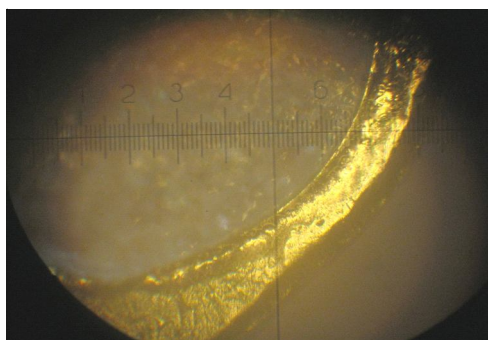


Рис. 6. Поверхность медицинского стента после осаждения при оптимальных условиях

При выбранных оптимальных условиях проведено электрохимическое осаждение лекарственного покрытия поливинилпирролидона с ацетилсалициловой кислотой на медицинском стенте. Поверхность медицинского стента исследована с помощью метода оптической микроскопии при увеличении $\times 100$. На рисунке видно, что соотношение светлой фазы (нанесенного покрытия) к темной фазе (стен-ту) – 90 %. Это свидетельствует о равномерном нанесении лекарственного покрытия на стент. При этом толщина покрытия в разных областях металлического стента составила от 0,1 мм до 0,12 мм.

Таким образом, в работе подобраны оптимальные условия осаждения лекарственного покрытия электрохимическим методом на металлических поверхностях: постоянное напряжение $U = 10$ В; ток $I = 5$ мА; время проведения осаждения – 20 минут; концентрация хлорида натрия – 20 %; концентрация поливинилпирролидона – 20 %; концентрация ацетилсалициловой кислоты – 0,4 %. Проведена оценка лекарственного покрытия на металлическом стенте с помощью метода оптической микроскопии. Толщина покрытия в разных областях металлического стента составила от 0,1 мм до 0,12 мм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лупанов, В. П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств / В. П. Лупанов // *Medicus Amicus* – Медицинский информационный портал : [сайт]. – Электрон. дан. – 2007. – Режим доступа: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x2032x1> (дата обращения: 28.02.2022).

2. Материалы полимерные серии «Полидон» // Холдинг «Робелл Технолоджи», завод «Оргполимерсинтез»: [сайт]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://robell.group/polidon.html> (дата обращения: 28.02.2022).

3. Сидельковская, Ф. П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров / Ф. П. Сидельковская. – М. : Наука, 1970. – 148 с.

4. Современные стенты // Национальное общество по лечению атеросклероза : [сайт]. – 02.07.2013. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://noatero.ru/ru/peredovye-tehnologii/sovremennye-stenty> (дата обращения: 28.02.2022).

5. Создание лекарственных покрытий на металлических медицинских стентах электрохимическими методами / Д. В. Мордвинкин, А. А. Королева, Т. А. Ермакова, И. В. Запороцкова // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019 г. : сборник тезисов в 6 т. Т. 5. – СПб., 2019. – С. 211.

6. Стентирование коронарных сосудов // Новости Израиля и Ближнего Востока : [сайт]. – Электрон. дан. – Режим доступа: http://www.medmanager.ru/operacii_stentirovanie_koronarnyh_sosyдов.htm (дата обращения 24.02.2022).

7. Что такое стентирование сосудов сердца, сколько живут после операции? // Телемедицина. RU : [сайт]. – Режим доступа: <https://telemedicina.ru/stentirovanie-serdca> (дата обращения: 25.02.2022).

REFERENCES

1. Lupanov V.P. Lechenie bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa posle koronarnogo shuntirovaniya i chreskoznykh koronarnykh vmeshatelstv [Treatment of Patients with Coronary Heart Disease After Coronary Bypass and Percutaneous Coronary Interventions]. *Medicus Amicus*, 2007. URL: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x2032x1> (accessed 28 February 2022).

2. Materialy polimernye serii «Polidon» [Polymer Materials of Series “Polydon”]. *Kholding «Robell Tekhnolodzhi», zavod «Orgpolimersintez»: sayt* [“Robell Technology” Holding, “Orgopolymersintez” Plant. Website]. URL: <http://robell.group/polidon.html> (accessed 28 February 2022).

3. Sidelkovskaya F.P. *Himiya N-vinilpirrolidona i ego polimerov* [Chemistry of N-Vinylpyrrolidone and Its Polymers]. Moscow, Nauka Publ., 1970. 148 p.

4. *Sovremennye stenty* [Modern Stents]. *Natsional'noe obshchestvo po lecheniyu ateroskleroza: sayt* [National Atherosclerosis Treatment Association. Website]. URL: <http://noatero.ru/ru/peredovye-tehnologii/sovremennye-stenty> (accessed 28 February 2022).

5. Mordvinkin D.V., Koroleva A.A., Ermakova T.A., Zaporotskova I.V. *Sozdanie lekarstvennykh pokrytij na metallicheskih medicinskih stentakh jelektrohimicheskimi metodami* [Creation of Drug Coatings on Metal Medical Stents by Electrochemical Methods]. *XXI Mendeleevskiy syezd po obshchey i prikladnoy khimii, Sankt-Peterburg, 09–13 sentyabrya 2019 g.: sbornik tezisov v 6 t. T. 5* [21st Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (Saint Petersburg, September 9–13, 2019). Collection of Abstracts. In 6 Vols. Vol. 5]. Saint Petersburg, 2019, p. 211.

6. Stentirovanie koronarnykh sosudov [Coronary Vascular Stenting]. *Novosti Izrailya i Blizhnego Vostoka: sayt* [News of Israel and the Middle East. Website]. URL: http://www.medmanager.ru/operacii_stentirovanie_koronarnyh_sosyudov.htm (accessed 24 February 2022).

7. Chto takoe stentirovanie sosudov serdca, skolko zhivut posle operacii? [What is Stenting of the Heart Vessels, How Long Do People Live After Surgery?]. *Telemeditsina. RU: sayt* [Telemeditsina. RU. Website]. URL: <https://telemedicina.ru/stentirovanie-serdca> (accessed 25 February 2022).

CREATION OF DRUG COATINGS ON MEDICAL ARTERIAL STENTS USING THE ELECTROCHEMICAL METHOD

Tatyana A. Ermakova

Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor,
Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
taermakova@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Valeriy T. Fomichev

Doctor of Sciences (Engineering), Professor,
Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
fomichev.valeriy@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Dmitriy V. Mordvinkin

Student, Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
vundmitry@mail.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Abstract. Using the adsorption properties of polyvinylpyrrolidone and the antitrombocytic properties of acetylsalicylic acid in operation, a drug coating was applied to a metal stent by an electrochemical method. Optimal conditions of electrochemical deposition of drug coatings on metal surfaces are selected. The obtained drug coating was evaluated and the thickness of the drug coating was calculated. Drug-coated stents are the most significant innovation in invasive cardiology of the early 21st century. In this regard, methods that allow the rapid, effective and long-term restoration of blood circulation in a damaged vessel are being actively developed. Stenting coronaries that nourish the heart is a sparing intravascular surgery with expansion of stenosed or occluded areas of the arteries by the stent. The mesh structure allows it to be delivered to the installation site in a compressed state, and in place – to expand to the size required by the vessel. Since the implant is a foreign body, the introduction of a stent provokes the activation of blood coagulation mechanisms, which is the cause of restenosis – repeated blockage of the vessel. To reduce the risk of restenosis, a drug coating is applied to the stent to prevent blood clots from forming in blood vessels.

Key words: electrolysis, precipitation, stent, polyvinylpyrrolidone, acetylsalicylic acid, drug coating.