

УДК 617-7 : 615.46 : 615.47 : 615.032 : 615.22

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ ПОКРЫТИЙ НА КОРОНАРНЫЕ СТЕНТЫ, ВЫСВОБОЖДАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА (ОБЗОР)

Е.Ю. Загоруйко^{1*}, А.А. Теслев¹, Е.В. Флисюк¹

Резюме. Обзор посвящён современным технологиям нанесения полимерных покрытий на коронарные стенты, высвобождающие лекарственные вещества. Описаны наиболее перспективные технологии, а также способы, представляющие на сегодняшний день предмет экспериментального изучения. Указаны ключевые достоинства и недостатки методов погружения, распыления, послойного, струйного, плазмохимического, электростатического и электрохимического нанесения. Приведены примеры клинически одобренных коронарных стентов. Представленный обзор даёт представление о современном уровне технологий нанесения полимерных покрытий на стенты, а также о направлениях их дальнейшего развития.

Ключевые слова: стент, полимер, покрытие, лекарственное вещество, медицинские изделия, технология.

MODERN COATING TECHNOLOGIES FOR DRUG ELUTING CORONARY STENTS (REVIEW)

E.Y. Zagorulko^{1*}, A.A. Teslev¹, E.V. Flisyuk¹

Abstract. The review is devoted to modern polymer coating technologies for drug-eluting coronary stents. The most promising technologies and also the methods which are the subject of experimental investigation have been described. Key advantages and disadvantages of the dip, spray, layer-by-layer, ink-jet, and plasma coating, electrostatic coating and electrochemical deposition methods have been shown. The examples of clinically proven coronary stents have been given. The review illustrates the current level of polymer coating technologies for stents, and also their further development trends.

Keywords: stent, polymer, coating, drug substance, medical devices, technology.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Ministry of Healthcare, 14, lit. A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Тел.: +7 (921) 793 23 76

ВВЕДЕНИЕ

Стентом называют упругую металлическую или пластиковую конструкцию в форме цилиндрического каркаса, помещаемую в просвет полых органов и сосудов для расширения участка, суженного патологическим процессом.

Среди коронарных стентов выделяют следующие виды:

1. Непокрытые (bare-metal stents, BMS).
2. Покрытые (covered stents):

2.1. Стенты с биосовместимым покрытием, не содержащие лекарственные средства

2.2. Стенты, высвобождающие лекарственные средства (drug-eluting stents, DES):

- а) с полимерным небиоразлагаемым покрытием (DES with durable polymer);
- б) с полимерным биodeградируемым покрытием (DES with biodegradable polymer);

в) без полимерного покрытия (polymer-free DES).

3. Биodeградируемые, рассасывающиеся стенты, скаффолды (bioresorbable, bioabsorbable stents, scaffolds) [1–7].

Чаще всего для изготовления непокрытых металлических стентов (BMS) используют нержавеющую сталь, сплавы кобальта и хрома, платину, никель, титан и др. [8]. Частота развития рестенозов при имплантации стентов подобного рода составляет 20–40% [9].

Данное обстоятельство послужило причиной разработки стентов с поверхностями, покрытыми полимерными материалами, содержащими и постепенно высвобождающими лекарственные средства (ЛС), – DES [10, 11]. В состав полимерного покрытия могут входить иммунодепрессанты (сиролимус, такролимус, эверолимус), ингибиторы пролиферации (паклитаксел, дактиномицин), противовоспалительные средства (дексаметазон), антикоагулянты (гепарин) и др. [2, 5, 6, 8, 12]. При имплантации стентов с лекарственным по-

крытием частота развития рестенозов у больных ишемической болезнью сердца снизилась до 6–8% [4, 9].

Существует два типа стентов, содержащих ЛС: резервуарные и матричные системы.

В системах резервуарного типа ЛС находится в порах или полостях основного материала стента, покрытого слоем полимера, который обеспечивает заданную скорость высвобождения ЛС.

В системах матричного типа ЛС равномерным образом распределено по поверхности стента в составе полимерной оболочки [2, 13].

НАНЕСЕНИЕ ПОКРЫТИЯ НА СТЕНТЫ

ЛС может быть нанесено на весь стент, только на его внешнюю (соприкасающуюся с сосудистой стенкой, аблюминальное покрытие) или внутреннюю (обращенную в просвет сосуда) поверхности. Многие современные DES имеют аблюминальное покрытие [14].

Полимеры могут быть нанесены непосредственно на металлический каркас или на пассивное покрытие стента. Такое покрытие улучшает как механические свойства стента, так и препятствует контакту металла с биологическими жидкостями после биодеградации полимера. Для этих целей используют карбид кремния (покрытие PROBIO®), углерод (алмазоподобное покрытие BioDiamond®), оксиды металлов (TiO₂, Al₂O₃, IrO₂) или полимерные соединения (поли(п-ксилилен), париллен С) [2, 4–6, 8, 15, 16].

В стентах первого и второго поколений, высвобождающих ЛС, использовали небiorазлагаемые полимеры, такие как поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол), сополимер этилена и винилацетата, поли(н-бутилметакрилат), сополимер винилиденфторида и гексафторпропилена и др. Часто для получения биодеструктурируемой оболочки коронарных стентов применяют полимолочную кислоту, а также ее сополимеры с гликолевой кислотой, ε-капролактоном и другими соединениями [1, 2, 8, 13, 17, 18]. Характеристика некоторых полимеров, применяемых для покрытий стентов, представлена в таблице 1.

Свойства полимерной оболочки определяются в первую очередь физико-химическими свойствами полимера, а также способом его нанесения на поверхность стента [19].

В настоящее время описаны следующие технологии нанесения покрытий на коронарные стенты:

- 1) погружение (Dip coating);
- 2) распыление (Spray coating);
- 3) технология послойного нанесения (Layer-by-Layer stent coating);
- 4) струйное нанесение (Ink-jet coating);
- 5) плазмохимическое нанесение (Plasma coating);

б) электростатическое нанесение (Electrostatic stent coating);

7) электрохимическое осаждение (Electrochemical deposition) [2, 4, 5, 12, 20].

Технологии погружения и распыления являются наиболее распространенными способами нанесения полимерной оболочки на поверхность стентов, высвобождающих лекарственные вещества (ЛВ).

Некоторые характеристики клинически одобренных DES с покрытиями, полученными с применением различных технологий, представлены в таблице 2.

Погружение (dip coating) является наиболее простым способом нанесения полимерных покрытий на поверхность стента. Так, компанией Cordis Corporation (США) в 2003 году был получен первый стент, содержащий ЛС, – Cypher® [2, 20].

В наиболее простом случае технология нанесения покрытия таким методом заключается в следующем: стент погружают в раствор, содержащий полимер и ЛС в органическом растворителе, выдерживают в нем определенное время, после чего вынимают из жидкости и удаляют растворитель. Процесс повторяют до получения покрытия заданной толщины. Схема процесса представлена на рисунке 1 [20].

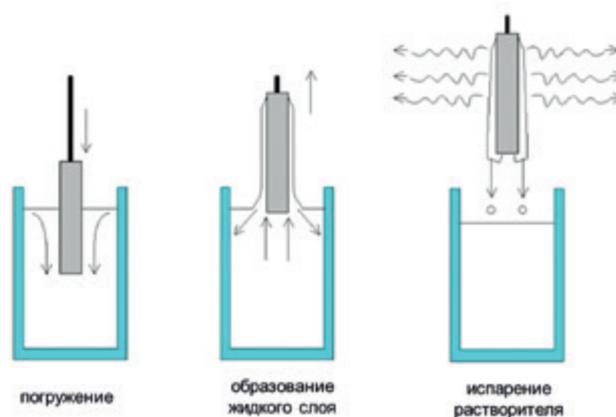


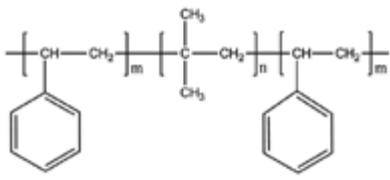
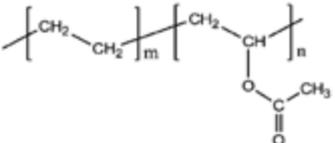
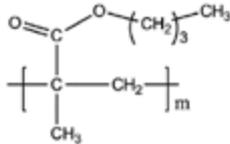
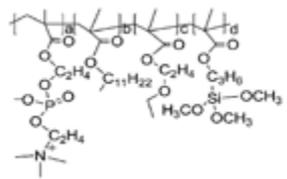
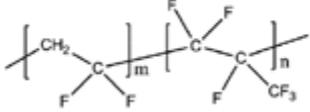
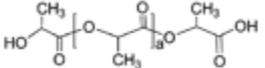
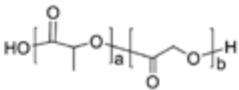
Рисунок 1. Схема нанесения покрытия на стент погружением [20]

Условия испарения растворителя определяются его физико-химическими свойствами, а также свойствами полимера и ЛС. Описан процесс высушивания в насыщенной влагой атмосфере под вакуумом при температуре около 20 °С [2].

Для интенсификации процесса удаления растворителя может быть использовано различное оборудование. Так, описано устройство, включающее шпиндель с диаметром, меньшим диаметра стента (*undersized mandrel*). Вращение шпинделя со стентом после нанесения раствора полимера обеспечивает равномерное распределение покрытия по поверхности стента и удаление излишков пленкообразующего

Таблица 1.

Характеристика некоторых полимеров, применяемых для покрытий стентов [2, 8, 13, 17]

| Химическое название | Название на английском, сокращение | Структурная формула | Свойства |
|---|--|--|------------------|
| поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) | poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene), SIBS |  | небиоразлагаемый |
| сополимер этилена и винилацетата | poly(ethylene-co-vinyl acetate), PEVA |  | небиоразлагаемый |
| поли(н-бутилметакрилат) | poly(n-butyl methacrylate), PBMA |  | небиоразлагаемый |
| фосфорилхолин | phosphorylcholine, PC |  | небиоразлагаемый |
| сополимер винилиденфторида и гексафторпропилена | poly(vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene), PVDF-HFP |  | небиоразлагаемый |
| полимолочная кислота, полилактид | poly-lactic acid, PLA |  | биоразлагаемый |
| сополимер молочной и гликолевой кислот | poly-lactide-co-glycolide acid, PLGA, PLG, PLGC |  | биоразлагаемый |

раствора с его внутренней поверхности [2]. Применение подобного устройства описано также и для нанесения покрытия на основе поливинилпирролидона, содержащего доксорубин, на поверхность билиарного стента [23].

Вместо органического растворителя может быть использована эмульсия, содержащая полимер. Действующее вещество растворяют в гидрофильной или липофильной фазе или диспергируют, если оно нерастворимо [2].

Недостатком данного метода является сложность обеспечения равномерности покрытия заданной толщины. При повторном погружении стента органический растворитель может растворять уже нанесенные слои. Кроме того, существует возможность образования мостиков и спаек между частями стента [20, 24].

Распыление (spray coating) раствора полимера является одним из наиболее распространенных способов нанесения покрытия на поверхность стента. Впервые эта технология была использована в 2004 году при создании стента Taxus Express®, содержащего паклитаксел и полимер поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) (SIBS). Тогда система включала распылительную насадку и насос, подающий из резервуара раствор полимера и ЛС в органическом растворителе. Раствор в виде микрокапель распыляли в виде аэродисперсии на поверхность стента, обычно для этого использовали пневмораспылительные форсунки (*air-assisted spray nozzles*). Покрытый стент высушивали в течение трех часов при температуре 65–70 °С [2, 24].

В некоторых случаях покрытие, нанесенное таким способом, неравномерно по толщине, а в слоях могут образовываться трещины. Кроме того, вероят-

Таблица 2.

Клинически одобренные стенты и покрытия, высвобождающие ЛВ [2, 8, 20–22]

| Технология | Название стента | ЛВ | Полимеры | Производитель | Дополнительная информация |
|---------------------|-----------------------------------|-------------|--|---------------------------------------|--|
| Погружение | Cypher® | сиролимус | поли(п-ксилилен), сополимер этилена и винилацетата + поли(н-бутилметакрилат) | Cordis Corporation, США | Первое поколение DES: внутреннее покрытие из поли(п-ксилилена), в середине смесь полимеров с ЛВ, внешний слой из поли(н-бутилметакрилата) без ЛВ |
| | ZoMaxx® | зотаролимус | фосфорилхолин -1036 | Abbott Vascular, Великобритания | Платформа Tri-Maxx®, нержавеющая сталь / тантал |
| Распыление | Taxus® | паклитаксел | поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) | Boston Scientific, США | Первое поколение DES (2004), платформа из нержавеющей стали |
| | XIENCE V® | эверолимус | поли(н-бутилметакрилат), сополимер винилиденфторида и гексафторпропилена | Abbott Vascular, Santa Clara, CA, США | Платформа кобальт / хром |
| | Biomatrix Flex™ | биолимус А9 | полимолочная кислота | Biosensors International | Платформа из нержавеющей стали |
| | Yukon® Choice ^{DES+} | сиролимус | без полимера | Translumina GmbH (Германия) | Покрытие на Transluminal Stent Coating Machine™ (Translumina GmbH, Германия) для polymer-free DES платформа – нержавеющая сталь |
| Послойное нанесение | BX Velocity stent with Heparcoat® | гепарин | аминополиэтиленимин + сульфат декстрана | Cordis Corporation, США | Покрытие Carmeda® Bioactive Surface |

ны значительные потери пленкообразующего раствора с ЛС.

В настоящее время созданы более сложные устройства для покрытия стента методом распыления. Общими элементами таких конструкций являются поддерживающий элемент, на котором размещается стент, распылительное устройство (эти части могут перемещаться друг относительно друга в различных направлениях) и система для получения и анализа изображения покрытия, позволяющая автоматически контролировать процесс. Таким способом получены стенты XIENCE V® (Abbott Cardiovascular Systems, Великобритания) и Biomatrix Flex™ (Biosensors International Ltd., Швейцария). [2, 20, 24].

Некоторые преимущества дает использование ультразвука для распыления раствора полимера. Схематично этот процесс изображен на рисунке 2 [20].

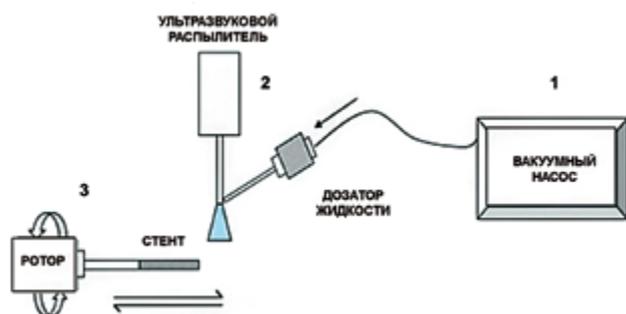


Рисунок 2. Схема ультразвукового распыления: раствор полимера с помощью вакуумного насоса 1 подается в систему ультразвукового распылителя 2, откуда в виде мелких капель попадает на поверхность стента 3, помещенного на вращающуюся ось [20]

Ультразвуковые мелкодисперсные распылители (*ultrasonic atomizing spray nozzles*) разработаны компанией Sono-Tek Corporation, США (рисунок 3).

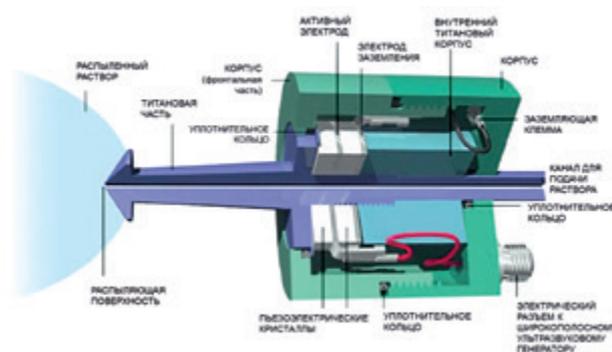


Рисунок 3. Схема ультразвукового мелкодисперсного распылителя (форсунки) компании Sono-Tek Corporation, США [25]

В отличие от распыления под повышенным давлением использование ультразвуковых распылителей позволяет независимо контролировать расход газа, скорость распыления раствора и размер капель. Установлено, что воздействие ультразвука также препятствует агломерации частиц в распыляемом растворе (рисунок 4) [25, 26].

Ультразвуковые распылители различных конструкций представлены на рисунке 5.

В устройстве для нанесения полимерного покрытия на стенты MicroMist Stent Coating System™ (Sono-Tek Corp., США) ультразвуковое распыление происходит в потоке газа низкого давления, что позволяет добиться высокой точности нанесения покрытия [27].

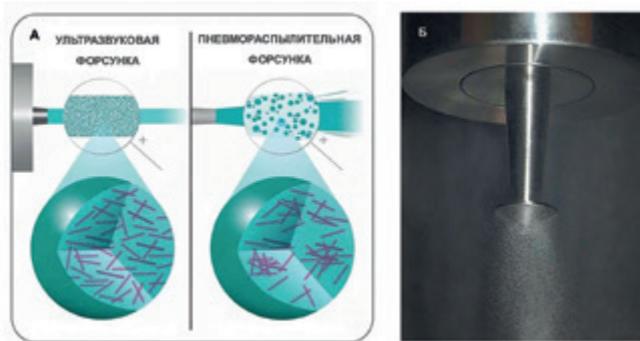


Рисунок 4. Характеристика потока распыляемой жидкости при использовании форсунок разного типа (А) и внешний вид ультразвуковой форсунки (Б) [26]

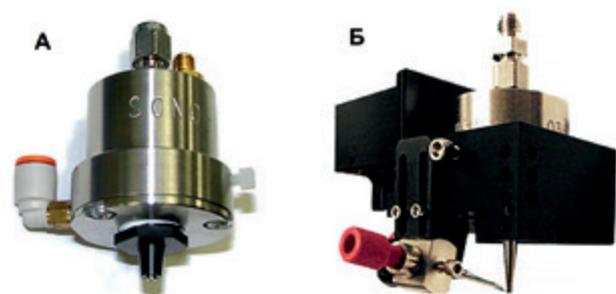


Рисунок 5. Ультразвуковые форсунки устройств для нанесения полимерного покрытия на стенты MicroMist Stent Coating System™ (А) и AccuMist Stent™ (Б) (Sono-Tek Corp., США) [27, 28]

Внешний вид устройства для нанесения покрытия на стенты MediCoat™ DES4000 (Sono-Tek Corp., США) представлен на рисунке 6.

Известны покрытия стентов смесью поли(н-бутилметакрилата), N-винилпирролидона и поли(н-гексил-метакрилата) с зотаролимусом, а также сополимером молочной и гликолевой кислот с куркумином, описано нанесение на поверхность стента раствора полимолочной кислоты указанным методом [2, 30, 31].

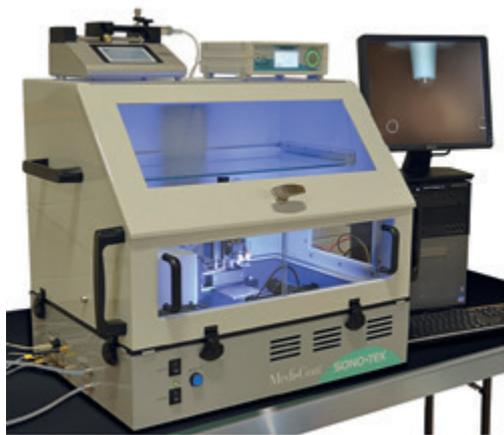


Рисунок 6. Устройство для нанесения покрытия на стенты MediCoat™ DES4000 (Sono-Tek Corp., США) [29]

Распыление раствора покрытия на поверхность стента под действием ультразвука используется также в устройстве SoniCoater for DES (Noanix® Corporation, Корея) [32].

Для нанесения ЛВ на стенты без полимерной оболочки (polymer-free DES) компанией Translumina GmbH (Германия) разработан аппарат Translumina Stent Coating Machine™ (SCM) для нанесения лекарственного вещества на металлические стенты непосредственно перед их имплантацией, что позволяет осуществлять индивидуальный подбор дозы ЛС. Это особенно актуально с точки зрения учета особенностей каждого пациента в рамках персонализированной медицины. Такой способ используется для стентов Yukon® Choice^{DES+} (Translumina GmbH, Германия) [2, 21].

В основе технологии **послойного нанесения (Layer-by-Layer Stent Coating, LBL)** лежит иммобилизация макромолекул противоположно заряженных полимеров и лекарственных средств ЛС на металлических стентах. С применением этой технологии создано биоактивное покрытие, содержащее гепарин, Carmeda® Bioactive Surface (Carmeda AB, Швеция). На металлическую поверхность стента наносят вначале слой положительно заряженного полимера (аминопolyэтиленимин), затем полимер, содержащий функциональные группировки с отрицательными зарядами (сульфат декстрана). Молекулы частично расщепленного гепарина через альдегидную группу ковалентно присоединяют к функциональным аминогруппам третьего слоя катионного полимера [2, 22].

Покрытие Duraflo™ II coating (Baxter Healthcare Corporation, США) с гепарином является еще одним примером применения технологии послойного нанесения для покрытия стентов. Молекулы бензалкония хлорида, имеющие липофильную и гидрофильную части, выступают в качестве связывающего агента для молекул гепарина [8, 33]. Схема строения многослойного покрытия Duraflo™ II coating представлена на рисунке 7.

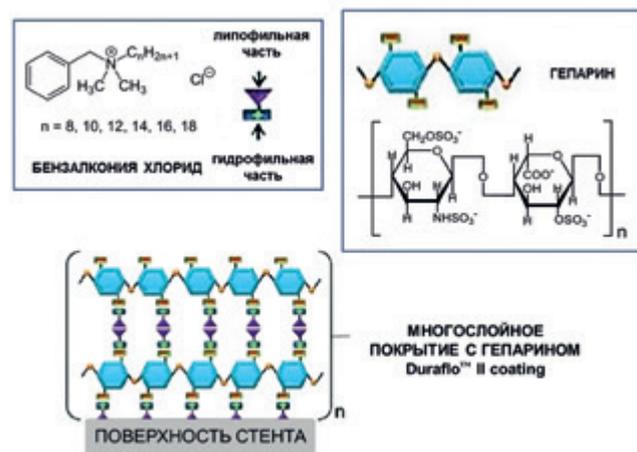


Рисунок 7. Схема многослойного покрытия с гепарином Duraflo™ II coating (Baxter Healthcare Corp., США) [33]

Основной особенностью технологии струйной печати (**Ink-jet coating**) является возможность создания управляемого потока капель, которые могут быть направлены в строго определенные места на поверхности стента. Схема процесса нанесения покрытия таким способом представлена на рисунке 8.

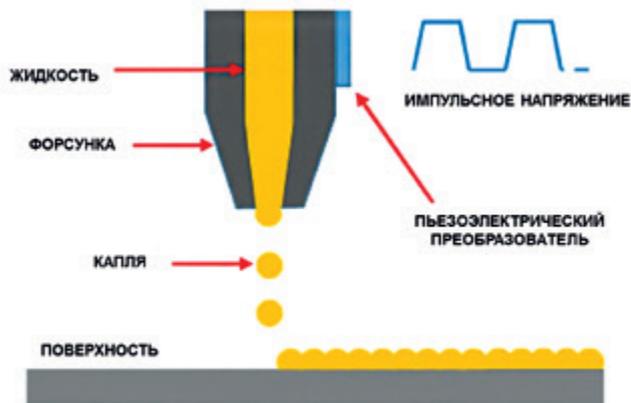


Рисунок 8. Процесс нанесения покрытия при использовании технологии струйной печати [34]

Струйная технология позволяет воспроизводить сложные покрытия, которые могут быть многослойными, с различными ЛС и полимерами в каждом слое [2, 35]. Эта технология была использована для покрытия стента Medstent слоем сополимера молочной и гликолевой кислот, содержащим паклитаксел [2]. В работе Scoutaris с соавторами описано исследование *in vivo* стента с покрытием из полимолочной кислоты, содержащим симвастатин и паклитаксел и полученным с помощью технологии струйной печати [36].

В настоящее время стенты с полимерным покрытием, полученным с помощью струйной технологии, проходят клинические испытания [2].

Различные способы применения неравновесной низкотемпературной плазмы в технологии стентов объединяют общим названием **Plasma coatings**. В настоящее время плазмохимические технологии используют в основном для нанесения неорганических покрытий и модификации поверхности металлических стентов.

В конце 1960-х гг. впервые была использована плазменная обработка полимеров для улучшения их биосовместимости [37]. Плазменное воздействие позволяет управляемо изменять свойства полимерных материалов, при этом происходит изменение свободной энергии поверхности, ее смачиваемости, капиллярности, влагопоглощения, диэлектрических, адгезионных свойств и др. В настоящее время это один из наиболее широко применяемых методов для подготовки полимерных и металлических имплантатов [37–40].

Одним из вариантов использования низкотемпературной плазмы атмосферного давления для нанесения покрытий является система распыления плазмы воздуха (*air plasma spray system*), общая схема которой приведена на рисунке 9 [41].

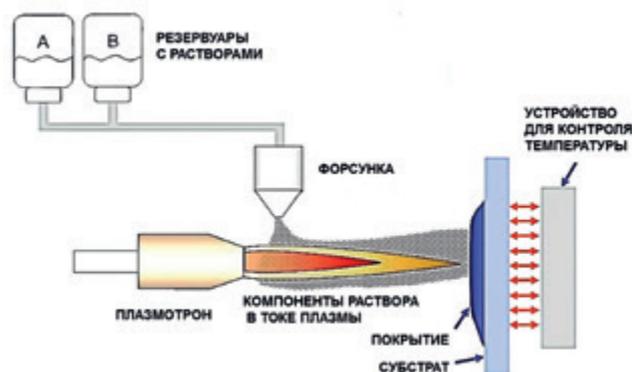


Рисунок 9. Система распыления плазмы воздуха [41]

Технология плазмоиндуцированного холодного напыления (*plasma-induced cold deposition technique, PICDT*) разработана компанией PlasmaChem GmbH (Германия) для нанесения углеродной пленки на поверхность металлических стентов (алмазоподобное покрытие, линейка стентов BioDiamond® DLC) [16].

Одним из широко используемых способов применения низкотемпературной плазмы для создания покрытий стентов является плазмохимическое осаждение из газовой фазы (*plasma enhanced chemical vapour deposition, PECVD*). При этом процессе на металлический стент воздействует плазма с распыленным в ней материалом покрытия, который при определенных условиях оседает на поверхности стента в виде тонкой пленки [20, 42]. На основе PECVD компанией Biotronik (Германия) разработана технология PROBIO® – нанесение тонкой пленки карбида кремния на поверхность металлических стентов. Такое покрытие используется, например, в стентах марки Orsiro® [15].

На процессе химического осаждения из газовой фазы в атмосфере низкотемпературной плазмы основана технология piCVD (*plasma initiated chemical vapor deposition*). Вариантом применения этой технологии является нанесение покрытия на стенты с использованием реакций полимеризации, протекающих по свободнорадикальному механизму. При этом молекулы нагретого мономера, вводимого в реакционную камеру в газовой фазе, адсорбируются на охлаждаемой подложке (металлический стент). После этого под действием ультрафиолетового света происходит реакция фотополимеризации, в результате которой на поверхности стента происходит образование тонкой полимерной пленки. Технология piCVD позволяет конт-

ролировать молекулярную массу образующегося соединения, плотность сшивки молекул мономера и толщину полимерного покрытия [30, 42].

В работе Song с соавторами эту технологию использовали для полимеризации на поверхности стента 1,2-диаминоциклогексана с последующим присоединением к свободным аминогруппам полимера молекул α -липоевой кислоты [43]. Стадии этого процесса представлены на рисунке 10.

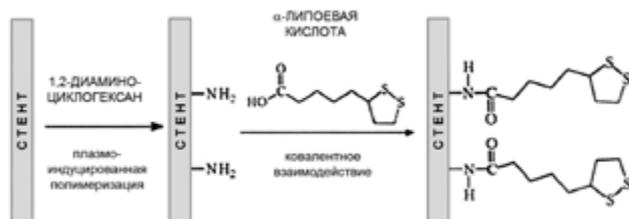


Рисунок 10. Процесс образования покрытия стента с α -липоевой кислотой [43]

Известны исследования по созданию покрытия из поли(2-гидроксиэтилметакрилата) на поверхности кобальт-хромового стента с применением технологии рiCVD [30].

В настоящее время нанесение полимерного покрытия на стенты плазмохимическими способами представляет собой предмет экспериментального изучения [2, 20, 30, 40, 43].

Известны разработки по созданию полимерных покрытий стентов с помощью **электрохимического осаждения (electrochemical deposition)** и **электростатического нанесения** [2, 20].

В процессе электрохимического осаждения покрытие образуется в результате реакции полимеризации, протекающей в растворе на поверхности металлического стента под действием электрического тока. В качестве мономеров могут быть использованы пиррол и производные фенола [20].

Технология электростатического нанесения порошка (Electrostatic dry powder deposition technology, EDPDT) была разработана компанией Phocus Pharmaceuticals Ltd. (Великобритания). На поверхность стента наносят полимер в виде порошка, а затем сплавляют его до получения однородного слоя. ЛВ при этом могут быть нанесены в виде отдельного слоя или в смеси с полимером [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный обзор литературных данных свидетельствует, что в настоящее время технология нанесения полимерных покрытий на коронарные стенты с помощью распыления является наиболее распространенным методом. В настоящее время широкое

применение находят системы с ультразвуковым распылением.

При этом используется технологическое оборудование различных конструкций – MediCoat™ DES4000, MediCoat™ II (Sono-Tek Corp., США), SoniCoater for DES (Noanix® Corporation, Корея) и др.

Для исследовательских целей чаще всего используется метод погружения, как наиболее простой с точки зрения применяемого аппаратного оформления процесса, но в то же время не позволяющий обеспечить достаточно высокую равномерность нанесения покрытия, характеризующийся большим расходом материала и трудно поддающийся валидации.

Одной из перспективных технологий нанесения является метод струйной печати, позволяющий обеспечить высокую равномерность покрытия и воспроизводимость, а также способность нанесения многослойных покрытий на поверхности со сложным рельефом.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение плазмохимической обработки, широко используемой для создания неорганических покрытий и модификации полимерных поверхностей с целью придания им свойств биосовместимости.

Нанесение ЛС на металлические стенты непосредственно перед их имплантацией позволяет проводить индивидуальный подбор дозировок, что открывает новые возможности в направлении персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. P. Roopmani, S. Sethuraman, S. Satheesh et al. The metamorphosis of vascular stents: passive structures to smart devices // RSC Advances. 2016. V. 6 (4). P. 2835–2853.
2. D. Douroumis, I. Onyesom. Novel coating technologies of drug eluting stents // Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials. 2011. V. 6. P. 87–125.
3. P.P. Karjalainen, W. Nammas, J.K. Airaksinen. Optimal stent design: past, present and future // Interventional Cardiology. 2014. V. 6(1). P. 29–44.
4. F. Nazneen, G. Herzog, D.W. Arrigan et al. Surface chemical and physical modification in stent technology for the treatment of coronary artery disease // Journal of Biomedical Materials Research Part B. 2012. V. 100B. Is. 7. P. 1989–2014.
5. A. Franzone, E. Stabile, B. Trimarco. Peripheral drug-eluting technology // Cardiology Clinics. 2015. V. 33(1). P. 151–162.
6. S. Vaina, P.W. Serruys. Progressive stent technologies: new approaches for the treatment of cardiovascular diseases // Expert Opinion on Drug Delivery. 2006. V. 3(6). P. 783–797.
7. W.P. Chen, H.B. Zhan. Recent developments of drug eluting stent coatings // Acta Pharmacologica Sinica. 2011. V. 46(11). P. 1301–1307.
8. Materials and Coatings for Medical Devices: Cardiovascular. – ASM International. 2009. 450 p.
9. I. Akin, H. Schneider, H. Ince. Second- and third-generation drug-eluting coronary stents: progress and safety // Herz. 2011. V. 36(3). P. 190–197.

10. A. Strohbach, R. Busch Polymers for Cardiovascular Stent Coatings // International Journal of Polymer Science. 2015. V. 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/782653> (дата обращения 26.10.2016).
11. С.В. Губкин. Современные стенты // Медицинский журнал. 2014. № 1. С. 139–141.
12. B. O'Brien, H. Zafar, A. Ibrahim et al. Coronary stent materials and coatings: a technology and performance update // Annals of Biomedical Engineering. 2016. V. 44(2). P. 523–535
13. W. Chen, T. Habraken, W.E. Hennink et al. Polymer-free drug-eluting stents: an overview of coating strategies and comparison with polymer-coated drug-eluting stents // Bioconjugate Chemistry. 2015. V. 26 (7). P. 1277–1288.
14. M.G. Mennuni, P.A. Pagnotta, G.G. Stefanini. Coronary stents: the impact of technological advances on clinical outcomes // Annals of Biomedical Engineering. 2016. V. 44. Is. 2. P. 488–496.
15. Orsiro. Hybrid drug-eluting stent. URL: <http://www.orsiro.com/en/product-details> (дата обращения 26.10.2016).
16. Coronary Bare Stents. URL: <http://www.plasmachem.com/dlc-products.html> (дата обращения 27.10.2016).
17. А.А. Теслев, Е.В. Флисюк. Современные материалы для внутрисосудистых стентов // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2015. – СПб.: СПХФА, 2015. С. 455–460.
18. С.А. Кедик, Е.С. Жаворонок, И.П. Сидишев и др. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 2(3). С. 18–35.
19. M. Gagliardi. Experimental and computational study of mechanical and transport properties of a polymer coating for drug-eluting stents // Therapeutic Delivery. 2015. V. 6 (11). P. 1255–1268.
20. M. Livingston, A. Tan. Coating techniques and release kinetics of drug-eluting stents // Journal of Medical Devices. 2016. V. 10(1). P. 010801-1 – 010801-8.
21. Yukon Choice DES + Translumina – The polymer-free DES solution. Coronary Stent System for Drug Application. URL: http://www.pro-4-pro.com/media/product/9114/attachment_en-1398243315.pdf (дата обращения 18.11.2016).
22. Carmeda Bioactive Surface. Medtronic. URL: <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/cardiopulmonary/carmeda-bioactive-surface.html> (дата обращения 26.10.2016).
23. А.Г. Бебуришвили, И.В. Запороцкова, Е.Г. Спиридонов и др. О возможности создания нового лекарственного покрытия на поверхности билиарного стента // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. № 2(50). С. 123–130.
24. Е.Ю. Загоруйко, А.А. Теслев. Технологии полимерных покрытий коронарных стентов, высвобождающих лекарственные вещества // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9–10 ноября 2016. – СПб.: СПХФА, 2016. С. 316–319.
25. Ultrasonic atomization for advanced coating of balloon catheters. Sono-tek. URL: <http://www.sono-tek.com/wp-content/uploads/2012/01/Medical-Balloon-Coating-Article.pdf> (дата обращения 26.10.2016).
26. Carbon Nanotube Spray Coating. Sonotekcorp. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=CB7rm17wYzE> (дата обращения 18.11.2016).
27. MicroMist Stent Coating System. Sono-tek. URL: <http://www.sono-tek.com/micromist-stent/> (дата обращения 26.10.2016).
28. AccuMist Stent. Sono-tek. URL: <http://www.sono-tek.com/accumist-stent/> (дата обращения 26.10.2016).
29. MediCoat DES3000 for Stent Coating. Sono-tek. URL: <http://www.sono-tek.com/medicoat-des-3000/> (дата обращения 26.10.2016).
30. T.M. Bedair, S.J. Yu, S.G. Im et al. Effects of interfacial layer wettability and thickness on the coating morphology and sirolimus release for drug-eluting stent // Journal of Colloid and Interface Science. 2015. V. 460. P. 189–199.
31. M. McDermott, S.Chatterjee, X. Hu et al. Application of Quality by Design (QbD) approach to ultrasonic atomization spray coating of drug-eluting stents // AAPS PharmSci-Tech. 2015. V. 16. P. 811–823.
32. Coaters. Noanix. URL: <http://www.noanix.com/eng/products>. (дата обращения 18.11.2016).
33. L.C. Su, Y.H. Chen, M.C. Chen. Dual drug-eluting stents coated with multilayers of hydrophobic heparin and sirolimus // ACS Applied Materials & Interfaces. 2013. V. 5. P. 12944–12953.
34. Inkjet printing process. URL: <http://phys.org/news/2015-05-inkjet-kesterite-solar-cells.html> (дата обращения 18.11.2016).
35. P.J. Tarcha, D. Verlee, H.W. Hui. The application of ink-jet technology for the coating and loading of drug-eluting stents // Annals of Biomedical Engineering. 2007. V. 35(10). P. 1791–1799.
36. N. Scoutaris, F. Chai, B. Maurel et al. Development and biological evaluation of Inkjet printed drug coatings on intravascular stent // Molecular Pharmaceutics. 2016. V. 13. P. 125–133.
37. Th. von. Woedtke, S. Reuter, K. Masura et al. Plasmas for medicine // Physics Reports. 2013. V. 530. Is. 4. P. 291–320.
38. Ю.И. Ходыревская, С.И. Твердохлебов, Ю.А. Кудрявцева. Плазмохимическое модифицирование полимерных материалов, предназначенных для сердечно-сосудистой хирургии, с целью управления степенью смачиваемости // Известия Томского политехнического университета. Сер.: Математика и механика. 2014. Т. 325. № 2. С. 158–165.
39. Е.Ю. Загоруйко, М.Г. Ожигова. Плазмохимическая модификация поверхности материалов // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2015. – СПб.: СПХФА, 2015. С. 246–249.
40. A. Rudolph, M. Teske, S. Illner et al. Surface modification of biodegradable polymers towards better biocompatibility and lower thrombogenicity // PLoS ONE. 2015. V. 10(12). doi: 10.1371/journal.pone.0142075. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142075> (дата обращения 26.10.2016).
41. The Power of Plasma. URL: <http://www.ceramicindustry.com/articles/85751-the-power-of-plasma> (дата обращения 18.11.2016).
42. CVD polymers: fabrication of organic surfaces and devices / Ed. by Karen K. Gleason. – New Jersey: J.Wiley & Sons, 2015. 400 p.
43. S.J. Song, K.S. Kim, K.H. Kim. Preparation of a biocompatible stent surface by plasma polymerization followed by chemical grafting of drug compounds // Journal of Materials Chemistry. 2009. V. 19(20). P. 3248–3252.
44. R.K. Nukala, H. Boyapally, I.J. Slipper. The application of electrostatic dry powder deposition technology to coat drug-eluting stents // Pharmaceutical Research. 2010. V. 27. Is. 1. P. 72–81.