



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104411343 B

(45)授权公告日 2018.05.08

(21)申请号 201380034113.7

(22)申请日 2013.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104411343 A

(43)申请公布日 2015.03.11

(30)优先权数据
13/533,589 2012.06.26 US
13/533,728 2012.06.26 US
13/533,738 2012.06.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/031297 2013.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/003847 EN 2014.01.03

(73)专利权人 雅培心血管系统公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 斯蒂芬·帕塞蒂

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

代理人 吴小瑛 张福根

(51)Int.Cl.
A61L 31/02(2006.01)
A61L 31/16(2006.01)
A61L 31/18(2006.01)

(56)对比文件
US 2012067454 A1,2012.03.22,
US 2011245905 A1,2011.10.06,
CN 101257860 A,2008.09.03,

审查员 郭翔

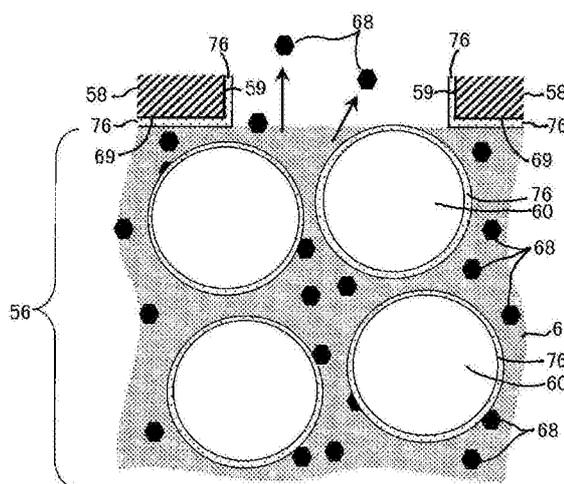
权利要求书2页 说明书14页 附图10页

(54)发明名称

具有中空支撑单元和钝化涂层的可植入假体及其制造方法

(57)摘要

一种可植入假体可以包含位于支撑单元的管腔内和围绕所述管腔的金属层的内表面上的钝化涂层。治疗剂被设置在所述管腔内。一种制造可植入假体的方法可以包括将钝化涂层施加到围绕支撑单元的管腔的金属层的内表面上,接着将治疗剂引入到所述管腔中。



1. 一种可植入假体,包括:
支撑单元,所述支撑单元具有管腔和围绕所述管腔的金属层,所述金属层包含基础材料,所述基础材料选自由316L不锈钢、CoNi MP35N和CoCrL-605组成的组;
位于所述管腔内和所述金属层的内表面上的钝化涂层;和
位于所述管腔中的治疗剂,
其中所述钝化涂层包括玻璃材料、气相沉积的碳氢化合物的聚合物、含氟聚合物或乙烯乙二醇共聚物。
2. 根据权利要求1所述的可植入假体,其中所述内表面是圆筒形并限定所述管腔的边界。
3. 根据权利要求1和2中任一项所述的可植入假体,其中所述钝化涂层被设置在所述内表面和所述治疗剂之间。
4. 根据权利要求1至2中任一项所述的可植入假体,其中所述钝化涂层将所述内表面和所述治疗剂分隔开。
5. 根据权利要求1至2中任一项所述的可植入假体,其中所述钝化涂层从所述金属层的内表面延伸到所述金属层的侧孔的内壁,所述侧孔延伸完全穿过金属层。
6. 根据权利要求5所述的可植入假体,其中所述钝化涂层从所述侧孔的内壁延伸到所述金属层的外表面。
7. 根据权利要求1至2中任一项所述的可植入假体,其中所述钝化涂层吸收小于5重量%的水分。
8. 根据权利要求1至2中任一项所述的可植入假体,其中所述钝化涂层包含含氟聚合物。
9. 根据权利要求1至2中任一项所述的可植入假体,进一步包括位于所述管腔内的不透射线的颗粒。
10. 根据权利要求9所述的可植入假体,其中所述钝化涂层被设置在所述不透射线的颗粒上。
11. 根据权利要求9所述的可植入假体,其中所述不透射线的颗粒彼此之间通过烧结直接结合。
12. 根据权利要求11所述的可植入假体,其中所述钝化涂层被设置在结合的不透射线的颗粒上。
13. 一种制备可植入假体的方法,所述方法包括:
将钝化涂层施加到围绕可植入假体的支撑单元的管腔的金属层的内表面上,所述金属层包含基础材料,所述基础材料选自由316L不锈钢、CoNiMP35N和CoCr L-605组成的组;以及接着
将治疗剂引入到所述管腔中,
其中所述钝化涂层包括玻璃材料、气相沉积的碳氢化合物的聚合物、含氟聚合物或乙烯乙二醇共聚物。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述钝化涂层被设置在所述内表面和所述治疗剂之间。
15. 根据权利要求13和14中任一项所述的方法,其中所述钝化涂层将所述内表面和所

述治疗剂分隔开。

16. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法,进一步包括将钝化涂层施加到所述金属层的外表面上以及施加到完全穿过所述金属层形成的侧孔的内壁上。

17. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法,进一步包括将钝化涂层施加到所述金属层的外表面上以及施加到位于所述管腔内的不透射线的颗粒上。

18. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法,进一步包括在施加所述钝化涂层之后,将不透射线的颗粒置于所述管腔中。

19. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法,进一步包括:

在将钝化涂层施加到所述内表面上之前,将不透射线的颗粒置于所述管腔中;以及在将治疗剂引入到所述管腔中之前将钝化涂层施加到位于所述管腔中的不透射线的颗粒上。

20. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法,其中将钝化涂层施加到所述内表面上包括使钝化涂层组合物、蒸汽或者等离子体从延伸完全穿过金属层的侧孔通过。

21. 根据权利要求20所述的方法,进一步包括在将钝化涂层施加于所述内表面上之前,形成完全穿过所述金属层的侧孔。

22. 根据权利要求13至14中任一项所述的方法,其中将钝化涂层施加到所述内表面上包括使钝化涂层组合物、蒸汽或者等离子体从所述支撑单元的端孔通过。

具有中空支撑单元和钝化涂层的可植入假体及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明一般来说涉及可植入式医疗器械,更具体地说,涉及一种可植入假体以及制造可植入假体的方法。

背景技术

[0002] 药物填充支架已表现为具有药物-聚合物或纯药物涂层的常规药物涂层支架的替代物或者补充物。使用药物填充支架,支架支撑单元(strut)具有一个药物填充中心。带有药物填充中心的支架支撑单元的实例记载在标题为“Hollow Tubular Drug Eluting Medical Devices”的美国公开号2011/0008405中,该申请以其全部内容通过引用并入本文用于所有目的。植入之后,药物从在支架支撑单元中形成的孔释放出来。当支架被卷曲(crimp)在载体装置如球囊导管上时,以及在通过患者的脉管系统将支架和导管放置到靶治疗部位的过程期间,保护支架支撑单元内包含的药物免于可能的损失。

[0003] 依赖于支架的射线不透性的可视化方法常用于确定支架是否恰好位于靶治疗部位。由于与仅具有实心金属线支撑单元的常规药物涂层支架相比,药物填充支架的支撑单元是中空的,因此药物填充支架的支撑单元可具有更低的射线不透性。射线不透性的降低可以使支架的可视化变得困难。因此,需要改进药物填充支架的射线不透性。

[0004] 更进一步地,对于给定长度的具有中空支撑单元的裸金属支架,相比于一些仅具有实心金属线支撑单元的药物涂层支架,暴露于身体的金属表面积增加。较大的金属表面积将会导致植入到患者体内后具有较高的金属离子释放。而且,对中空支撑单元内表面实施电抛光比对支撑单元的外表面实施电抛光更难。这会导致中空支撑单元内部具有更“原始的(raw)”表面,并且植入后在释放金属离子方面有更强的反应性。用纯药物填充中空支撑单元将会使药物与大的金属表面区域接触,大的金属表面区域接触可能具有更高反应性,这与一些仅具有实心金属线支撑单元的药物涂层支架相比,能够导致更多的药物降解。因此,需要降低具有中空支撑单元的金属支架中的金属离子释放和药物降解。

发明内容

[0005] 简单概括地说,本发明涉及可植入假体和制造可植入假体的方法。

[0006] 在本发明的一些方面,一种可植入假体包括具有管腔和围绕该管腔的金属层的支撑单元,位于所述管腔内和所述金属层内表面上的钝化涂层,以及位于所述管腔中的治疗剂。

[0007] 在本发明的一些方面,一种方法包括将钝化涂层施加到围绕可植入假体的支撑单元的管腔的金属层的内表面上,然后将治疗剂引入到所述管腔中。

[0008] 在本发明的一些方面,一种可植入假体包括具有管腔的支撑单元,和位于所述管腔内的不透射线的颗粒(radiopaque particles)。不透射线的颗粒彼此结合。

[0009] 在本发明的一些方面,一种方法包括将不透射线的颗粒置于支撑单元的管腔内,然后使这些不透射线的颗粒彼此结合。

[0010] 在本发明的一些方面,一种可植入性假体包括具有管腔的支撑单元,位于所述管腔内的不透射线的颗粒,和位于所述管腔内的聚合物粘合剂,所述聚合物粘合剂围绕所述不透射线的颗粒并使所述不透射线的颗粒保留在所述管腔中。

[0011] 在本发明的一些方面,一种方法包括将不透射线的颗粒置于支撑单元的管腔内,并利用所述管腔中的聚合物粘合剂使所述不透射线的颗粒保留在所述管腔中。

[0012] 在本发明的一些方面,一种可植入假体包括具有管腔和多个侧孔的支撑单元,所述侧孔从所述管腔延伸到支撑单元的外表面,和位于所述管腔内的不透射线的颗粒,所述不透射线的颗粒具有防止不透射线的颗粒通过所述侧孔的尺寸。

[0013] 在本发明的一些方面,一种方法包括将不透射线的颗粒置于支撑单元的管腔内,所述支撑单元具有从所述管腔延伸到支撑单元的外表面的多个侧孔。所述不透射线的颗粒具有防止所述不透射线的颗粒通过所述侧孔的尺寸。

[0014] 根据下面详细的描述可以更容易地理解本发明的特征和优点,所述详细的描述应结合附图阅读。

[0015] 附图简述

[0016] 图1是可植入假体的一部分的透视图。

[0017] 图2是图1的可植入假体的中空支撑单元的截面图,显示所述支撑单元的管腔中的不透射线的颗粒。

[0018] 图3A是位于中空支撑单元的管腔内的邻接的不透射线的颗粒的图,显示两个邻接的不透射线的颗粒之间的接触的部分放大图。

[0019] 图3B是位于中空支撑单元的管腔内的邻接的不透射线的颗粒的图,显示已使两个邻接的不透射线的颗粒结合的原子扩散的部分放大描述图。

[0020] 图4是可植入假体的中空支撑单元的截面图,显示位于不透射线的颗粒之间的治疗剂。

[0021] 图5是可植入假体的中空支撑单元的截面图,显示植入后治疗剂可以通过其释放出来的孔。

[0022] 图6A是可植入假体的中空支撑单元的透视图,显示植入后治疗剂可以通过其释放出来的孔。

[0023] 图6B是可植入假体的中空支撑单元的透视图,显示位于支撑单元的内外表面上的钝化涂层。

[0024] 图7A和图7B是中空支撑单元的截面图,显示通过外部粘合剂、胶粘剂或类似的材料而保留在支撑单元中的不透射线的颗粒。

[0025] 图8A和图8B是中空支撑单元的截面图,显示由外部粘合剂、胶粘剂或类似的材料携带的不透射线的颗粒和治疗剂。

[0026] 图9A和图9B是制造可植入假体的示例性方法的流程图。

[0027] 图10是制造可植入假体的示例性方法的流程图。

[0028] 图11是显示派瑞林-C (Parylene-C) 和派瑞林AF4 (Parylene AF4) 的对比图。

[0029] 示例性实施方式的详述

[0030] 本文所用的表示近似的术语,如但不限于,接近,约,大约,基本上,实质上等等,表示被近似术语修饰的词或词组不需要精确地为书写的内容,且可以与书写的描述有一定程

度的改变。描述可以改变的程度依赖于可以制定的变化有多大且可以使本领域普通技术人员认识到修饰版本仍具有所修饰的词或词组的性质、特征和能力。例如,但不限于,一个特征被描述为“基本上等同”于第二个特征,包括完全等同的特征,以及尽管特征并不完全等同,但易被本领域普通技术人员认为等同的特征。

[0031] 本文所用的“可植入假体”是可通过手术方法或医学方法全部地或部分地引入到患者体内(动物和人类)的装置。植入的持续时间可为基本上永久性的,即,预期在患者的余生都保持在适当的位置上;直到装置生物降解;或者直到装置被物理移除。可植入假体的实例包括但不限于自扩张支架、球囊扩张支架、移植物和支架移植物。

[0032] 本文所用的“治疗剂”是指当以治疗有效量给予患有疾病或状况的患者时,对患者(动物和人)的健康和康复具有有益的治疗效果的任何物质。对患者的健康和康复的有益的治疗效果包括但不限于:减缓疾病或医学状况的进展;引起疾病或医学状况的消退;以及缓解疾病或医学状况的症状。

[0033] 本文所用的“治疗剂”包括当以预防有效量给予已知或疑似特别易患一种疾病的患者时,对患者的健康和康复具有有益的预防效果的物质。对患者的健康和康复的有益的预防效果包括但不限于:(1)首先阻止或延迟疾病或医学状况的发作;(2)一旦通过治疗有效量的物质达到消退的水平,保持疾病或医学状况处于所述消退的水平,所述物质可以与以预防有效量使用的物质相同或者不同;以及(3)在用治疗有效量的物质治疗一个疗程后,阻止或延迟疾病或状况的复发,所述物质可以与以预防有效量使用的物质相同或者不同。而且,词语“治疗剂”包括用于诊断的物质。术语“治疗剂”包括本文中具体提及的那些制剂的药学可接受的、有药理活性的衍生物,包括但不限于盐、酯、酰胺等。

[0034] 本文所用的“钝化涂层”是由于具有疏水性或低吸湿性而减少来自金属结构的金属离子释放的涂层。涂层的疏水性或低吸湿性有助于涂层成为离子运动的阻挡物。用于钝化涂层的材料包括但不限于聚合物、玻璃和陶瓷。

[0035] 现更详细地参照用于举例说明本发明示例性实施方案的目的的示例性附图,其中相同的标记数字在几个视图中表示相应的或相同的元件,图1示出了示例性可植入假体50的一部分。可植入假体包括多个互相连接的支撑单元52。支撑单元52形成彼此相连的波状环54。

[0036] 如图2所示,一个或多个支撑单元52是中空的。中空支撑单元52具有管腔56和围绕管腔56的金属层58。不透射线的颗粒60被设置在管腔56内。

[0037] 在一些实施方案中,支撑单元52的外径D1为约0.06mm至约0.3mm。

[0038] 在一些实施方案中,支撑单元52的内径D2为约0.01mm至约0.25mm。内径D2对应于管腔56的直径。

[0039] 在一些实施方案中,金属层58的厚度T为约0.01mm或者更大。

[0040] 可以使用其它外径、内径和厚度。选择的尺寸可以取决于可植入假体的类型和预期假体被植入患者体内的位置。

[0041] 如图3A和图3B所示,在一些实施方案中,不透射线的颗粒60彼此之间通过原子62从邻接的不透射线的颗粒60a、60b扩散至所述邻接的不透射线的颗粒60a、60b之间的接触点64而直接结合。图3A显示在通过原子62扩散至接触点64而结合之前的不透射线的颗粒60。图3B显示通过原子62扩散至接触点64而结合之后的不透射线的颗粒60。在图3B中以相

对深色泽示出的原子62是已扩散至接触点64的原子。接触点64彼此之间被不透射线的颗粒60之间的间隙66分隔开。

[0042] 在一些实施方案中,彼此直接结合的不透射线的颗粒60涂布有钝化涂层,该钝化涂层在患者植入假体50后减少来自不透射线的颗粒60的金属离子释放。在这种情况下,钝化涂层可在不透射线的颗粒60彼此直接结合后再施加。

[0043] 如图4所示,在一些实施方案中,在不透射线的颗粒60之间的间隙66(图2)内包含治疗剂68。

[0044] 如图5、图6A和图6B所示,在一些实施方案中,金属层58具有侧孔70,该侧孔70用于从管腔56中释放治疗剂68。侧孔70位于金属层58中预先设定的位置。相对于治疗剂68而言,侧孔70之间的金属层58的表面区域72是无孔的。

[0045] 如图6B所示,在一些实施方案中,金属层58具有内表面69和外表面74。钝化涂层76被设置在内表面69和外表面74上。钝化涂层76减少植入患者体内后来自支撑单元52的金属离子的释放,并可以减少存储在管腔56内的治疗剂的降解。在其中治疗剂被存储在管腔56内的情况中,钝化涂层76将内表面69和治疗剂分隔开或者被设置在内表面69和治疗剂之间。

[0046] 在一些实施方案中,钝化涂层76被设置在内表面69上而不设置在外表面74上。在一些实施方案中,钝化涂层76被设置在外表面74上而不设置在内表面69上。在一些实施方案中,钝化涂层76被设置在侧孔70的内壁59(图7和图8)上。

[0047] 在一些实施方案中,侧孔70的直径D3(图5)大于不透射线的颗粒60的直径。例如,当不透射线的颗粒具有不大于25微米的直径时,侧孔70的直径可以大于25微米。对于侧孔70也可以使用其它直径。不透射线的颗粒60由于不透射线的颗粒彼此直接结合(如通过烧结),由于携带不透射线的颗粒的外部粘合剂(如聚合物粘合剂),或者由于不透射线的颗粒彼此直接结合和携带不透射线的颗粒的外部粘合剂两种原因而被保留在管腔56中。

[0048] 在一些实施方案中,侧孔70的直径小于不透射线的颗粒60的直径,以使在植入患者体内后不透射线的颗粒60仍保持留在管腔56中。因为不透射线的颗粒60不能通过侧孔70,不透射线的颗粒60能够通过支撑单元52的端孔71被引入到管腔56中。例如,当不透射线的颗粒具有为至少20微米的直径时,侧孔70的直径可以小于20微米。对于侧孔70也可以使用其它直径。

[0049] 端孔71和管腔56联通。在一些实施方案中,管腔56延伸通过假体50的多个支撑单元。在一些实施方案中,管腔56延伸通过假体50的所有支撑单元。

[0050] 端孔71位于支撑单元52的自由端,并具有中心轴73,该中心轴73与管腔56的中心轴基本上平行或者同轴。侧孔70不位于支撑单元52的自由端。侧孔70的中心轴75与管腔56的中心轴基本上不平行。在图6A和图6B中,中心轴75基本上垂直于管腔56的中心轴。在中心轴75和管腔56的中心轴之间可以使用其它非零角度。

[0051] 在一些实施方案中,侧孔70的形状为长槽形或者椭圆形,从而使侧孔70具有一个较小的直径和一个较大的直径。较小的直径小于不透射线的颗粒60的直径,且较大的直径大于不透射线的颗粒60的直径。槽形或椭圆形侧孔70可以减少或防止由不透射线的颗粒60造成的侧孔70的堵塞。

[0052] 在一些实施方案中,侧孔70仅位于可植入假体50的向外管腔表面(abluminal

surface)上。向外管腔表面从假体的中心径向向外,并在被植入解剖管腔(如血管)内时支撑或接触生物组织。例如,通过向外管腔表面设置的孔允许治疗剂68被直接释放至邻接可植入假体50的生物组织中并对邻接可植入假体50的生物组织提供治疗作用。

[0053] 在一些实施方案中,侧孔70仅位于可植入假体50的管腔表面(luminal surface)上。管腔表面径向向内面向假体的中心,并面对解剖管腔的中心通路。例如,通过管腔表面设置的孔允许治疗剂68被释放至血流中,并对可植入假体50的下游提供治疗作用。

[0054] 在一些实施方案中,侧孔70位于可植入假体50的向外管腔表面和管腔表面上。

[0055] 在一些实施方案中,不透射线的颗粒60直接与金属层58结合。

[0056] 在一些实施方案中,直接结合以与上面结合图3A和图3B描述的方式相似的方式实现,从而通过原子从不透射线的颗粒60扩散至不透射线的颗粒60和金属层58之间的接触点90(图2)而使不透射线的颗粒60与金属层58结合。

[0057] 在一些实施方案中,不透射线的颗粒60彼此直接结合,而不需要外部粘合剂、胶粘剂或类似的材料。外部粘合剂、胶粘剂或类似的材料不是不透射线的颗粒60的一部分,或者不被包含在不透射线的颗粒60内,而是加入至不透射线的颗粒60或与不透射线的颗粒60混合的一种材料,其主要目的是为了保持不透射线的颗粒60留在管腔56内。

[0058] 在一些实施方案中,彼此直接结合的不透射线的颗粒60(如图3B、图4和图5)在不透射线的颗粒60之间不具有外部粘合剂、胶粘剂或类似的材料。

[0059] 在一些实施方案中,彼此直接结合的不透射线的颗粒60也是由围绕不透射线的颗粒60的外部粘合剂、胶粘剂或类似的材料保持在一起。外部粘合剂、胶粘剂或类似材料为不透射线的颗粒60之间的互相连接提供附加强度。

[0060] 如图7A所示,在一些实施方案中,不透射线的颗粒60未通过烧结或通过原子扩散被保留在管腔56中。不透射线的颗粒60通过围绕不透射线的颗粒60的外部粘合剂、胶粘剂或类似材料61被保持在管腔56内部。例如,聚合物粘合剂可被用作外部粘合剂。

[0061] 如图8A所示,在一些实施方案中,聚合物粘合剂61携带治疗剂68和不透射线的颗粒60。在一些实施方案中,聚合物粘合剂61与治疗剂68组合在一起。

[0062] 在图7B和图8B中,钝化涂层76被施加在金属层58上和不透射线的颗粒60上。钝化涂层76被施加在侧孔70的内壁59上。在一些替代实施方案中,钝化涂层76被施加在金属层58上,但未施加在不透射线的颗粒60上。

[0063] 在一些实施方案中,钝化涂层76从内表面69连续延伸到侧孔70的内壁59,以及延伸到金属层58的外表面74(图6B)。

[0064] 如图7B所示,在一些实施方案中,不透射线的颗粒60未通过烧结或原子扩散被保留在管腔56中。不透射线的颗粒60通过围绕不透射线的颗粒60的外部粘合剂、胶粘剂或类似材料61被保持在管腔56内部。例如,聚合物粘合剂可被用作外部粘合剂。

[0065] 如图8B所示,在一些实施方案中,聚合物粘合剂61携带治疗剂68和不透射线的颗粒60。

[0066] 在一些实施方案中,聚合物粘合剂61在植入到患者体内后保持不透射线的颗粒60不会从管腔56离开,并在植入后允许治疗剂68从聚合物粘合剂61中扩散出去并通过侧孔70离开管腔56。聚合物粘合剂61在暴露于体液如血液时是生物稳定的和耐用的,并在植入后基本上保持处在管腔56中。

[0067] 在一些实施方案中,聚合物粘合剂61是可生物吸收的、可生物降解的或可生物蚀解的。在相当长一段时间后,聚合物粘合剂61不再保持在管腔56中。不透射线的颗粒60可以通过具有尺寸小于不透射线的颗粒60的侧孔70而保留在管腔56中。

[0068] 术语“可生物降解的”、“可生物吸收的”和“可生物蚀解的”可以互换使用,并且是指在暴露于体液(如血液)时能够被完全降解和/或蚀解,且能够被机体逐步再吸收、吸收和/或消除的聚合物。聚合物的分解和最终吸收和消除的过程可以由例如水解、代谢过程、酶解、氧化、本体或表面蚀解等引起。词语“生物稳定的”是指不是生物可降解的聚合物。

[0069] 在一些实施方案中,治疗剂68可以作为离散的固体颗粒或离散的半固体颗粒被携带在聚合物粘合剂61内。治疗剂68可以为粉末颗粒形式。

[0070] 在一些实施方案中,治疗剂68可以作为离散的液滴被携带在聚合物粘合剂61内。

[0071] 在一些实施方案中,治疗剂68可以被携带在聚合物粘合剂61内,且在聚合物粘合剂61内不为离散的颗粒或离散的液滴形式。

[0072] 在一些实施方案中,治疗剂68被溶解在聚合物粘合剂61中。治疗剂68和聚合物粘合剂61的溶液被设置在不透射线的颗粒60之间。

[0073] 在一些实施方案中,聚合物粘合剂61包括粘合剂材料,所述粘合剂材料选自由基于磷酸胆碱的聚合物,BioLinx(TM)聚合物(获自Medtronic,Minneapolis,Minnesota),聚(正丁基甲基丙烯酸酯),聚(正己基甲基丙烯酸酯)和苯乙烯-异丁烯-苯乙烯三嵌段共聚物组成的组。基于磷酸胆碱的聚合物的实例包括但不限于PC1036。PC1036由单体2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)、甲基丙烯酸月桂酯(LMA)、羟丙基甲基丙烯酸酯(HPMA)和三甲氧基甲硅烷基丙基甲基丙烯酸酯(TSMA)以MPC23、LMA47、HPMA25和TSMA5的摩尔比例组成。BioLinx(TM)聚合物可包含亲水性C19聚合物、水溶性聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和亲脂/疏水性C10聚合物的共混物。

[0074] 在其它实施方案中,聚合物粘合剂61包括选自以下的粘合剂材料:硅酮,聚酯,聚烯烃,聚异丁烯和乙烯- α -烯烃共聚物,丙烯酸聚合物和共聚物,卤乙烯聚合物和共聚物,聚(氯乙烯),聚(氟乙烯),聚(偏二氟乙烯)(PVDF),聚(偏二氯乙烯),聚(偏二氟乙烯-共-六氟丙烯)(PVDF-HFP),聚(四氟乙烯-共-偏二氟乙烯-共-六氟丙烯),聚乙烯醚,如聚乙烯基甲基醚,聚丙烯腈,聚乙烯酮,聚乙烯基芳烃,如聚苯乙烯,聚乙烯酯,如聚(乙酸乙烯酯),乙烯基单体彼此之间以及与烯烃的共聚物,如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物,丙烯腈-苯乙烯共聚物,ABS树脂,和聚(乙烯-乙酸乙烯酯)共聚物,聚酰胺,如尼龙66(Nylon 66)和聚己内酰胺,醇酸树脂,聚碳酸酯,聚甲醛,聚酰亚胺,聚醚,聚(甲基丙烯酸仲丁酯),聚(甲基丙烯酸异丁酯),聚(甲基丙烯酸叔丁酯),聚(甲基丙烯酸正丙酯),聚(甲基丙烯酸异丙酯),聚(甲基丙烯酸乙酯),聚(甲基丙烯酸甲酯),环氧树脂,聚(乙烯醇缩丁醛),聚(醚氨酯),聚(酯氨基甲酸酯),聚(脲氨基甲酸酯),聚(硅酮氨基甲酸酯),聚氨酯,人造丝,人造丝-三乙酸酯,乙酸纤维素,丁酸纤维素,乙酸丁酸纤维素,玻璃纸,硝酸纤维素,丙酸纤维素,纤维素醚,羧甲基纤维素,聚醚如聚(乙二醇)(PEG),共聚(醚-酯)(例如聚环氧烷如聚(环氧乙烷),聚(环氧丙烷),聚(醚酯),聚亚烷基草酸酯,聚磷腈,聚(氟磷腈),聚(磷酸胆碱甲基丙烯酸酯),带羟基的单体如2-羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)、羟丙基甲基丙烯酸酯(HPMA)、羟丙基甲基丙烯酰胺、PEG丙烯酸酯(PEGA)、PEG甲基丙烯酸酯的聚合物和共聚物,含有带羧酸的单体如甲基丙烯酸(MA)、丙烯酸(AA)、烷氧基甲基丙烯酸酯、烷氧基丙烯酸酯和3-三甲基甲硅烷基丙

基甲基丙烯酸酯 (TMSPMA) 的聚合物, 聚 (苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯)-PEG (SIS-PEG), 聚苯乙烯-PEG, 聚异丁烯-PEG, 聚 (甲基丙烯酸甲酯)-PEG (PMMA-PEG), 聚二甲基硅氧烷-共-PEG (PDMS-PEG), PLURONIC (TM) 表面活性剂 (聚环氧丙烷-共-聚乙二醇), 聚 (丁二醇) 和羟基官能的聚 (乙烯基吡咯烷酮)。

[0075] 在其它实施方案中, 聚合物粘合剂61可为可生物降解的、可生物吸收的或可生物蚀解的材料。采用这样的粘合剂, 不透射线的颗粒由于它们的尺寸或通过与其它颗粒或与金属层58结合而保留在管腔56内。这样的可生物降解的粘合剂包括聚 (酯酰胺), 聚羟基烷酸酯 (PHA), 聚 (3-羟基烷酸酯) 如聚 (3-羟基丙酸酯), 聚 (3-羟基丁酸酯), 聚 (3-羟基戊酸酯), 聚 (3-羟基己酸酯), 聚 (3-羟基庚酸酯) 和聚 (3-羟基辛酸酯), 聚 (4-羟基烷酸酯) 如聚 (4-羟基丁酸酯), 聚 (4-羟基戊酸酯), 聚 (4-羟基己酸酯), 聚 (4-羟基庚酸酯), 聚 (4-羟基辛酸酯) 和包括本文描述的任何3-羟基烷酸酯或4-羟基烷酸酯单体或它们的共混物的共聚物, 聚 (D,L-丙交酯), 聚 (L-丙交酯), 聚乙交酯, 聚 (D,L-丙交酯-共-乙交酯), 聚 (L-丙交酯-共-乙交酯), 聚己内酯, 聚 (丙交酯-共-己内酯), 聚 (乙交酯-共-己内酯), 聚 (二氧环己酮), 聚 (邻酯), 聚 (酸酐), 聚 (酪氨酸碳酸酯) 及其衍生物, 聚 (酪氨酸酯) 及其衍生物, 聚 (亚氨基碳酸酯), 聚 (乙醇酸-共-三亚甲基碳酸酯), 聚磷酸酯, 聚磷酸酯氨基甲酸酯, 聚 (氨基酸), 聚氰基丙烯酸酯, 聚 (三亚甲基碳酸酯), 聚 (亚氨基碳酸酯), 聚 (甘油基癸二酸酯), 聚 (延胡索酸亚丙酯), 聚 (环氧乙烷) / 聚 (乳酸) (PEO/PLA), 聚己内酯-PEG (PCL-PEG), PLA-PEG, 生物分子如壳聚糖, 海藻酸钠, 纤维蛋白, 纤维蛋白原, 纤维素, 淀粉, 葡聚糖, 糊精, 透明质酸的片段和衍生物, 肝素, 肝素的片段和衍生物, 葡糖胺多糖 (GAG), GAG衍生物, 多糖, 壳聚糖, 海藻酸盐, 或它们的组合。在一些实施方案中, 本文中描述的共聚物可以不包括上述聚合物中的任何一个或多个。

[0076] 如本文所用的术语聚 (D,L-丙交酯)、聚 (L-丙交酯)、聚 (D,L-丙交酯-共-乙交酯) 和聚 (L-丙交酯-共-乙交酯) 可以分别与术语聚 (D,L-乳酸)、聚 (L-乳酸)、聚 (D,L-乳酸-共-乙醇酸) 或聚 (L-乳酸-共-乙醇酸) 互换使用。

[0077] 在一些实施方案中, 聚合物粘合剂61的粘合剂材料是基于预期从聚合物粘合剂中扩散出来的治疗剂的类型来选择的。

[0078] 金属层58可以由任何适合植入人体或动物体内的生物相容性材料制成。在一些实施方案中, 金属层58包含基础材料, 所述基础材料选自自由316L不锈钢、CoNi MP35N、CoCr L-605和FePtCr组成的组。也可以使用其它基础材料。

[0079] 在一些实施方案中, 金属层58的基础材料的熔化温度高于不透射线的颗粒60的熔化温度或者与不透射线的颗粒60的熔化温度大致相同。

[0080] 在一些实施方案中, 金属层58不是由烧结的基础材料颗粒形成, 从而使金属层58不具有可能由烧结造成的随机凹痕纹理或者颗粒状纹理。

[0081] 在一些实施方案中, 金属层58的外表面74 (图2和图5) 是基本上光滑的。外表面74可以具有抛光的表层 (polished finish)。

[0082] 在一些实施方案中, 保持金属层58的外表面74处于裸金属状态下。当处于裸金属状态下时, 在外表面74上没有非金属涂层。

[0083] 在一些实施方案中, 在金属层58的外表面74上没有含有治疗剂的涂层。

[0084] 不透射线的颗粒60可以由任何适合植入人体或动物体中的材料制成。不透射线材

料是有效吸收x射线辐射的具有高密度或高原子数的那些材料。在一些实施方案中,不透射线的颗粒60包含不透射线材料,该不透射线材料选自由金,Au/Pt/Zn 85/10/5合金,Au/Ag/Pt/Zn 73/12/0.5/15合金,铂,铱,铂/铱合金,钯,钽和铌组成的组。可以使用其它不透射线材料。

[0085] 在一些实施方案中,不透射线的颗粒60的直径可以为约10纳米至约25微米。对于不透射线的颗粒60可以使用其它直径。

[0086] 再次参照图1,支撑单元52形成菱形单元(cell)。应当了解除了图1所示的配置外,许多支撑单元配置也是可能的。例如,本发明的可植入假体的支撑单元可以形成其他单元形状。支撑单元配置包括在Lau等人的标题为“Expandable Stents”的美国专利No.5,514,154中示出和描述的那些,该专利通过引用以其全部内容并入本文用于所有的目的。作为另一个实例,本发明的可植入假体的支撑单元可以是螺旋状的或是线圈。多个螺旋状的或线圈状的支撑单元可以被焊接在一起或用其它方法连接起来以形成可植入假体。

[0087] 如图9A所示,一种制造可植入假体的示例性方法包括将不透射线的颗粒60置于支撑单元52的管腔56内(方框80),以及任选地接着使不透射线的颗粒60彼此结合(方框82)。

[0088] 在一些实施方案中,不透射线的颗粒60包括不透射线材料和内部粘合剂。内部粘合剂被包含在不透射线的颗粒60内并且是不透射线的颗粒60的一部分。内部粘合剂将不透射线材料聚集在一起以形成不透射线的颗粒或块状物。在一些实施方案中,内部粘合剂包含有机材料。

[0089] 在一些实施方案中,将不透射线的颗粒60置于管腔56内(方框80)包括放置不透射线的颗粒60和外部粘合剂、胶粘剂或类似材料的混合物,或者不透射线的颗粒60、治疗剂68和外部粘合剂、胶粘剂或类似材料的混合物。外部粘合剂、胶粘剂或类似材料61可以是如上文结合图7和图8所述的。外部粘合剂、胶粘剂或类似材料61可以是如上所述的聚合物粘合剂。在一些实施方案中,通过使混合物从支撑单元52的端孔71(图6A和图6B)通过而将混合物引入到管腔56中。在混合物被引入之后,可以形成穿过支撑单元52的侧孔70,以允许任何治疗剂从外部粘合剂61扩散出来。任选地,端孔71在引入混合物后被密封。

[0090] 在一些实施方案中,通过使混合物从支撑单元52的侧孔70(图6A和图6B)通过而将混合物引入到管腔56中。形成侧孔70是为了用含有外部粘合剂61的混合物装载管腔56,以及为了允许任何治疗剂从外部粘合剂61扩散出来并离开管腔56。

[0091] 在一些实施方案中,在将不透射线的颗粒60置于管腔56内(方框80)之后,将外部粘合剂、胶粘剂或类似材料61加入到管腔56中。可以通过将支撑单元52浸泡在材料61中或者通过在支撑单元52的端孔或侧孔处的开口中注入材料61来实施外部粘合剂、胶粘剂或类似材料61的加入。材料61可以是如上文结合图7和图8所述的聚合物粘合剂。

[0092] 在一些实施方案中,材料(其是在将不透射线的颗粒60置于管腔56内(方框80)之后加入到管腔56中)是聚合物粘合剂和治疗剂68的混合物。

[0093] 在一些实施方案中,材料(其是在将不透射线的颗粒60置于管腔56内(方框80)之后加入到管腔56中)是能够吸收治疗剂68的聚合物粘合剂。当聚合物粘合剂在管腔56中之后,在植入之前允许治疗剂68注入聚合物粘合剂。支撑单元52可以浸泡在含有治疗剂68的容器中。植入后,允许治疗剂68从聚合物粘合剂中扩散出去并离开管腔56。

[0094] 在一些实施方案中,将不透射线的颗粒60置于管腔56内(方框80)包括将不透射线

的颗粒60和烧结添加剂的混合物置于管腔56中。在将该混合物置于管腔56中之前,使烧结添加剂和不透射线的颗粒60混合在一起。烧结添加剂可以促进后续的烧结。

[0095] 在一些实施方案中,烧结添加剂的熔化温度低于不透射线的颗粒60的熔化温度。

[0096] 在一些实施方案中,结合(方框82)包括将不透射线的颗粒烧结在一起。在烧结过程中,将包含不透射线的颗粒60的支撑单元52置于烘箱室中,该烘箱的内部温度被精细控制。烘箱内部温度升高至烧结温度。

[0097] 在一些实施方案中,烧结温度为约500°C至约670°C。也可使用其它烧结温度。

[0098] 在一些实施方案中,烧结温度高于20°C (68oF) 并低于金属层58的熔化温度。金属层58的熔化温度的实例包括但不限于在表1中列出的那些。

[0099] 表1

[0100]

金属层的材料	软化温度	熔化温度
316L不锈钢	最高使用870°C	1390°C至1440°C
CoNi MP35N	--	1316°C至1441°C
CoCr L-605	最高使用980°C	1330°C至1410°C

[0101] 在一些实施方案中,烧结温度高于20°C (68oF) ,且为金属层58的软化温度或低于金属层58的软化温度。金属层58的软化温度的实例包括但不限于表1中列出的那些。

[0102] 在一些实施方案中,烧结温度低于不透射线的颗粒60的熔化温度。不透射线的颗粒60的熔化温度的实例包括但不限于表2中列出的那些。

[0103] 表2

[0104]

不透射线的颗粒的材料	软化温度	熔化温度
金	1064°C	1064°C
Au/Pt/Zn 85/10/5合金	940°C	990°C
Au/Ag/Pt/Zn 73/12/0.5/15合金	670°C	700°C

[0105] 在一些实施方案中,烧结温度高于20°C (68oF) ,且为不透射线的颗粒60的软化温度或低于不透射线的颗粒60的软化温度。不透射线的颗粒60的软化温度的实例包括但不限于在表2中列出的那些。

[0106] 在一些实施方案中,烧结之后,不透射线的颗粒60彼此还没有完全合并或融合,并且它们仍保持彼此是可区分开的(参见例如图3B)。不透射线的颗粒60形成颗粒状且多孔的结构,这可以通过使用烧结温度如表2中的任意软化温度来实现,所述温度不会使不透射线的颗粒60完全液化。

[0107] 在一些实施方案中,烧结温度低于不透射线的颗粒60的熔化温度,且为烧结添加剂的熔化温度或者高于烧结添加剂的熔化温度,所述烧结添加剂被包含在管腔56内并与不透射线的颗粒60混合。

[0108] 仍参照图9A,在一些实施方案中,结合(方框82)包括引起原子从邻接的不透射线的颗粒扩散到邻接的不透射线的颗粒之间的接触点。原子扩散可以通过使邻接的不透射线的颗粒60a、60b(图3A)暴露于高于20°C (68oF) 的升高的温度得到促进。升高的温度的实例包括但不限于如上所述的烧结温度。

[0109] 在一些实施方案中,结合(方框82)包括允许接触点被不透射线的颗粒60之间的间隙66(图3B)分隔开。当升高的温度被保持低于不透射线的颗粒60的熔化温度时,可以保持不透射线的颗粒60之间的间隙66。

[0110] 在一些实施方案中,在将不透射线的颗粒60置于管腔56内(方框80)之前先形成支撑单元52(方框78)。

[0111] 在一些实施方案中,支撑单元52是由已被曲折或弯曲形成波浪状的单根、连续的金属线制成。预定位置的焊接53(图1)可以用于在期望的位置提供强度或硬度。

[0112] 在一些实施方案中,支撑单元52是根据本领域中已知的常规方法制成的。例如,支撑单元52可以是中空金属线,并且形成支撑单元52可以包括用于形成中空金属线的常规方法步骤。作为另一个实例,支撑单元52可以根据上面提到的标题为“Hollow Tubular Drug Eluting Medical Devices”的公开号US2011/0008405中描述的方法步骤制成。

[0113] 在一些实施方案中,形成支撑单元52(方框78)包括对外表面74(图2和5)进行抛光使得外表面74具有基本上光滑的表层。

[0114] 仍参照图9A,在一些实施方案中,在结合(方框82)之后将治疗剂68引入到管腔56内和不透射线的颗粒60之间(方框84)。如果不透射线的颗粒60在升高的温度下结合在一起,则在使不透射线的颗粒60已冷却到低于该升高的温度之后实施引入(方框84)。

[0115] 在一些实施方案中,将治疗剂68引入到管腔56内(方框84)包括将支撑单元52浸泡在含有治疗剂68的溶液或混合物中,以及使治疗剂68通过位于支撑单元52端部或侧面的开口流入到管腔56中。

[0116] 在一些实施方案中,将治疗剂68引入到管腔56内(方框84)包括向管腔56施加真空(负压)以将治疗剂68的溶液或混合物吸入到管腔56内。或者,除了真空外,也可从支撑单元52的外部对溶液或混合物施加正压以迫使溶液或混合物进入管腔56内。

[0117] 在一些实施方案中,将治疗剂68引入到管腔56内(方框84)包括引入治疗剂68和载体物质的混合物。载体物质可以是溶剂、聚合物或它们的组合。载体物质可以促进治疗剂68的输送,治疗剂68在不透射线的颗粒60之间的运动,和/或控制治疗剂68从管腔56释放出来。载体物质的选择可以取决于其预期携带的治疗剂的类型。

[0118] 在一些实施方案中,载体物质是聚合物粘合剂。聚合物粘合剂可以是如上面结合图7和图8所述的。聚合物粘合剂可以在其被引入到管腔56后固定或固化。在固定或固化后,治疗剂68从聚合物粘合剂中扩散或洗脱出来,并离开管腔56。在固定或固化后,聚合物粘合剂防止不透射线的颗粒60在管腔56内移动位置,并防止不透射线的颗粒60从端孔71或从大于不透射线的颗粒60的侧孔70离开。

[0119] 在一些实施方案中,可以在预定位置形成穿过围绕管腔56的金属层58的侧孔70(图5-图8)(方框86)。形成孔可以在将治疗剂68引入到管腔56内(方框84)之前或之后进行。

[0120] 在一些实施方案中,形成侧孔70(方框86)是在将不透射线的颗粒60置于支撑单元52中(方框80)之前进行的。

[0121] 在一些实施方案中,可以从图9A中删除一个或多个方框86,并且可以从图9A中删除一个或多个方框88。

[0122] 侧孔70延伸完全穿过金属层58以允许治疗剂68被引入到管腔56中,或者在植入后从管腔56释放出来,或者被引入到管腔56中以及从管腔56释放出来。

[0123] 在一些实施方案中,如此形成侧孔70(方框86):使侧孔70具有防止不透射线的颗粒60通过侧孔70离开管腔56的尺寸。可以在将不透射线的颗粒60置于支撑单元52的管腔56中(方框80)之前或者之后形成侧孔70(方框86)。

[0124] 在一些实施方案中,在通过端孔71(图6A和6B)将不透射线的颗粒60置于管腔56中(方框80)之后,端孔可以被卷曲或堵塞或密封以便使不透射线的颗粒60留在管腔56中。侧孔70的直径D3(图5)小于不透射线的颗粒60的直径,这防止不透射线的颗粒60通过侧孔70离开管腔56。

[0125] 在一些实施方案中,除了使侧孔70的尺寸小于不透射线的颗粒60以外,不透射线的颗粒60彼此之间可以通过如上所述的外部粘合剂61间接结合和/或彼此之间可以通过利用如上所述的烧结工艺的原子扩散直接结合。外部粘合剂61和/或烧结为使不透射线的颗粒60保留在管腔56内提供了额外的保障。

[0126] 在一些实施方案中,实施形成支撑单元52(方框78)从而使孔70之间的金属层58的表面区域72(图5)相对于治疗剂68是无孔的。治疗剂68可从孔70通过,但是不通过孔70之间的表面区域72。孔70可以由机械钻孔、激光钻孔、离子束研磨、化学蚀刻和它们的任意组合来形成。

[0127] 在一些实施方案中,当治疗剂68从预定位置的孔70通过时,治疗剂68从管腔56释放。

[0128] 在一些实施方案中,如此选择预定位置:使孔70彼此之间具有均匀的间隔。孔70不是随机散布的。

[0129] 在一些实施方案中,如此选择预定位置:使孔70位于第一和第二区域,且相比于第二区域,在第一区域彼此之间的间隔更近。例如,第一区域和第二区域可对应于支撑单元52的不同区段。第一区域和第二区域可以为基本上直的区段52a(图1)和弯曲区段52b(图1),或者为相反的顺序。作为另一个实例,第一区域和第二区域可以对应于可植入假体50的不同区段。第一区域和第二区域可以为端部区段54a(图1)和邻近端部区段的中间区段54b(图1),或者为相反的顺序。

[0130] 仍参照图9A,在一些实施方案中,方法进一步包括使不透射线的颗粒60与金属层58结合(方框88)。结合(方框88)可以有助于避免不透射线的颗粒60从管腔56释放出来。

[0131] 不透射线的颗粒60与金属层58的结合(方框88)是在将治疗剂68引入到管腔56内(方框84)之前进行的,并且可以在使不透射线的颗粒60彼此结合(方框82)之前、期间或之后进行。结合(方框88)可以通过将不透射线的颗粒60烧结至金属层58来完成。

[0132] 在一些实施方案中,不透射线的颗粒60与金属层58的结合(方框88)包括引起原子从不透射线的颗粒60扩散到不透射线的颗粒60与金属层58之间的接触点90(图2)。通过使不透射线的颗粒60和金属层58暴露于高于20°C(68°F)的升高的温度可以促进原子扩散。升高的温度的实例包括但不限于如上所述的烧结温度。

[0133] 在一些实施方案中,后续操作(方框90)任选地包括清洁金属层58的外表面,对金属层58的外表面施加外部涂层,将支架卷曲到输送导管上,以及对可植入假体50进行灭菌中的任何一个或多个。

[0134] 在一些实施方案中,金属层58上的外部涂层可以包括底漆层、阻挡层和包含治疗剂的储层中的任何一个或组合。

[0135] 图9B显示了施加钝化涂层,这在图9A中没有显示。上面对于图9A的描述适用于图9B。

[0136] 如图9B所示,在一些实施方案中,在形成支撑单元(方框78)和将治疗剂引入到支撑单元的管腔内(方框84)之间的任何一个或多个时间点,将钝化涂层76施加于支撑单元52的内表面69和/或外表面74(方框92)。例如,方框92可以在方框80之后和/或在方框82之后进行。方框92可以在任何方框88之后和/或在任何方框86之后进行。作为另一个实例,方框92可以在方框80之前和/或在方框82之前进行。方框92可以在任何方框88之前和/或在任何方框86之前进行。

[0137] 钝化涂层76减少植入到患者体内之后来自支架的金属离子释放。钝化涂层76可以减少储存在支撑单元内的治疗剂之间的反应,从而减少治疗剂的降解。通过钝化涂层76减少金属离子释放还增强了支架的生物相容性,因为释放的镍、钴或者其它金属离子可引起炎症性或过敏性反应。

[0138] 在将钝化涂层76施加于支撑单元52的内表面69的一些实施方案中,通过侧孔70和/或端孔71将钝化涂层76(或者用于形成钝化涂层的组合物、蒸汽或等离子体)引入到管腔56中。在一些实施方案中,钝化涂层76(或者用于形成钝化涂层的组合物、蒸汽或等离子体)的引入在将治疗剂68引入到管腔56内之前进行。在治疗剂68离开管腔56之后,钝化涂层76仍保持在内表面69上以减少来自支撑单元52的金属离子释放。

[0139] 参照图10,在一些实施方案中,制造可植入假体的方法包括形成支撑单元(方框78),之后在支撑单元内形成侧孔70(方框86),之后向支撑单元施加钝化涂层76(方框92),之后将治疗剂和/或不透射线的颗粒引入支撑单元中(方框94)。方框94可以包括将治疗剂68和不透射线的颗粒60的混合物引入到支撑单元的管腔56中。

[0140] 在替代实施方案中,方框80不是作为方框94(图10)的一部分实施。方框80在方框86和方框92之间实施。将钝化涂层76施加于支撑单元52和不透射线的颗粒60(图7和图8),用于减少植入患者体内后来自支撑单元52和来自不透射线的颗粒60的金属离子释放,并减少支撑单元52内的治疗剂68的降解。

[0141] 在一些实施方案中,施加钝化涂层(方框92)包括在方框94之前将等离子体聚合涂层施加于支撑单元。

[0142] 在一些实施方案中,施加钝化涂层(方框92)包括将派瑞林-C或派瑞林-D

[0143] (Parylene-D)施加于支撑单元。派瑞林-C和派瑞林-D是气相沉积的氯代烃

[0144] (hydrochlorocarbon)聚合物。通过热辅助气相沉积工艺将派瑞林-C和派瑞

[0145] 林-D沉积在支撑单元上。

[0146] 在一些实施方案中,施加钝化涂层(方框92)包括将派瑞林-N(Parylene-N)施加于支撑单元。派瑞林-N是气相沉积的碳氢化合物的聚合物。派瑞林-N也是通过热辅助气相沉积方法沉积。

[0147] 在一些实施方案中,施加钝化涂层(方框92)包括将派瑞林-C的氟代形式施加于支撑单元。派瑞林AF4是派瑞林-C的一种氟代形式。派瑞林-C和派瑞林AF4的化学结构的对比如图11所示。派瑞林AF4是含氟聚合物。通过热辅助气相沉积方法将派瑞林AF4沉积在支撑单元上。

[0148] 在一些实施方案中,施加钝化涂层(方框92)包括在支撑单元上施加溶剂可溶的含

氟聚合物涂层。在方框92中,可以将溶剂和含氟聚合物的溶液涂布于支撑单元上。溶剂可溶的含氟聚合物的实例包括但不限于聚(氟乙烯)、聚(偏二氟乙烯)(还已知为KYNAR(TM),获自Atofina Chemicals,Philadelphia,Pennsylvania,USA),聚(偏二氟乙烯-共-六氟丙烯)(例如,SOLEF(R) 21508,获自Solvay Solexis PVDF,Thorofare,New Jersey,USA),聚(偏二氟乙烯-共-氯三氟乙烯),聚(偏二氟乙烯-共-六氟丙烯-共-四氟乙烯),和聚(偏二氟乙烯-共-偏二氯乙烯)。溶剂可溶的含氟聚合物的另一些非限制性实例包括Cytop(获自AGC Chemicals,Tokyo,日本)和Teflon(R) AF(获自DuPont Fluoroproducts,Wilmington,Delaware,USA)。Cytop和Teflon(R) AF是非晶含氟聚合物。

[0149] 可以用作本发明各个实施方案(包括上面描述的示例性实施方案)中的钝化涂层的其它聚合物的实例包括但不限于乙烯乙烯醇共聚物(以通用名称EVOH或商品名EVAL(TM)被熟知),硅酮,聚酯,聚烯烃,聚异丁烯和乙烯- α 烯烃共聚物,丙烯酸聚合物和共聚物,卤乙烯聚合物和共聚物,聚(氯乙烯),聚(偏二氯乙烯),聚乙烯醚,如聚乙烯基甲基醚,聚丙烯腈,聚乙烯酮,聚乙烯基芳烃,如聚苯乙烯,聚乙烯酯,如聚(乙酸乙烯酯),乙烯基单体彼此之间以及与烯烃的共聚物,如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物,丙烯腈-苯乙烯共聚物,ABS树脂,聚(乙烯-乙酸乙烯酯共聚物),聚酰胺如尼龙66和聚己内酰胺,醇酸树脂,聚碳酸酯,聚甲醛,聚酰亚胺,聚(甲基丙烯酸仲丁酯),聚(甲基丙烯酸异丁酯),聚(甲基丙烯酸叔丁酯),聚(甲基丙烯酸正丙酯),聚(甲基丙烯酸异丙酯),聚(甲基丙烯酸乙酯),聚(甲基丙烯酸甲酯),环氧树脂,聚(乙烯醇缩丁醛),聚(醚氨酯),聚(酯氨基甲酸酯),聚(脲氨基甲酸酯),聚(硅酮氨基甲酸酯),聚氨酯,聚磷腈,聚(氟磷腈),带羟基的单体如2-羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)和羟丙基甲基丙烯酸酯的聚合物和共聚物,聚(烷氧基甲基丙烯酸酯),聚(烷氧基丙烯酸酯),聚(乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸己酯-共-乙酸乙烯酯),聚(甲基丙烯酸丁酯-共-乙酸乙烯酯),以及它们的共聚物和组合。

[0150] 可以用作本发明各个实施方案(包括上面描述的示例性实施方案)中的钝化涂层的陶瓷和玻璃材料的实例包括但不限于氧化铝,铝氧化物,氧化锆,锆氧化物,二氧化钛,氧化钛,碳化硅,氧化硅,二氧化硅,碳化钨,氮化钛,氮化铝钛,氮化铝CVD金刚石。这些材料可以通过采用气态反应物的热、等离子体、或微波辅助沉积进行涂布。这些钝化涂层的特征在于它们吸收小于约5重量%的水分。

[0151] 钝化涂层76可以包含上面列出的用于钝化涂层的材料中的任何一种或组合,或者由上面列出的用于钝化涂层的材料中的任何一种或组合组成。例如,钝化涂层可以包含含氟聚合物或由含氟聚合物组成。含氟聚合物可以是但不限于上面所列出的溶剂可溶的含氟聚合物中的任何一种或组合。

[0152] 在一些实施方案中,包含含氟聚合物或由含氟聚合物组成的钝化涂层76的吸湿性按重量计小于约1%。也就是说,钝化涂层吸收小于约1重量%的水分。

[0153] 在一些实施方案中,钝化涂层76的吸湿性按重量计小于约5%。吸湿性小于约5%的钝化涂层的一个非限制性实例是包含乙烯乙烯醇共聚物或由乙烯乙烯醇共聚物组成的钝化涂层。

[0154] 虽然是参照图1-图5的可植入假体50的一部分描述上述方法实施方案,但是应当理解可以实施上述方法实施方案来制造其它类型和配置的可植入假体。

[0155] 可以用于本发明各个实施方案(包括上面描述的示例性实施方案)的治疗剂的实

例包括但不限于抗再狭窄剂,抗增殖剂,抗炎剂,抗肿瘤药,抗有丝分裂药,抗血小板药,抗凝剂,抗纤维蛋白,抗凝血酶,细胞生长抑制剂,抗生素,抗酶剂,血管生成剂,细胞保护剂,心脏保护剂,增殖剂,ABC A1激动剂,抗氧化剂,降低胆固醇剂,阿司匹林,血管紧张素转化酶, β 受体阻滞剂,钙通道阻滞剂,硝酸甘油,长效硝酸盐,糖蛋白IIb-IIIa抑制剂或其任何组合。

[0156] 可以用于本发明各个实施方案(包括上面描述的示例性实施方案)的聚合物的实例包括但不限于乙烯乙烯醇共聚物(以通用名称EVOH或商品名EVAL(TM)被熟知);聚(甲基丙烯酸丁酯);聚(偏二氟乙烯-共-六氟丙烯)(例如,SOLEF(R) 21508,获自Solvay Solexis PVDF, Thorofare, New Jersey);聚(偏二氟乙烯)(还已知为KYNAR(TM),获自Atofina Chemicals, Philadelphia, Pennsylvania);聚(四氟乙烯-共-六氟丙烯-共-偏二氟乙烯);乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;聚(吡咯烷酮);聚(乙烯基吡咯烷酮-共-甲基丙烯酸己酯-共-乙酸乙烯酯);聚(甲基丙烯酸丁酯-共-乙酸乙烯酯);和聚乙二醇;以及它们的共聚物和组合。

[0157] 虽然已对本发明的一些具体形式进行了阐释和描述,但是可以在不偏离本发明范围的情况下进行多种改变也是显然的。而且还可以预期为了形成本发明的不同实施方式,所公开的实施方案的特定特征和方面的各种组合或子组合可以与另一种组合或者被另一种替代。因此,预期本发明仅受随附权利要求的限制。

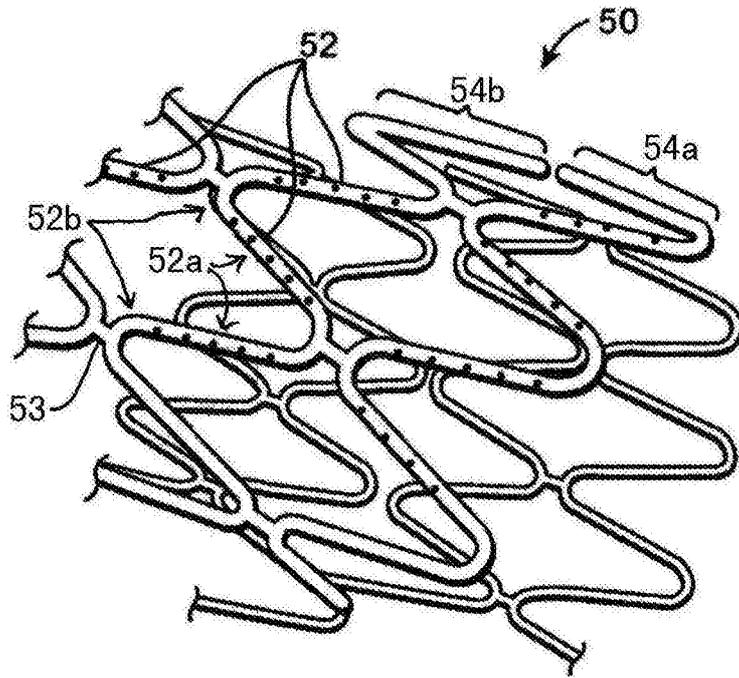


图1

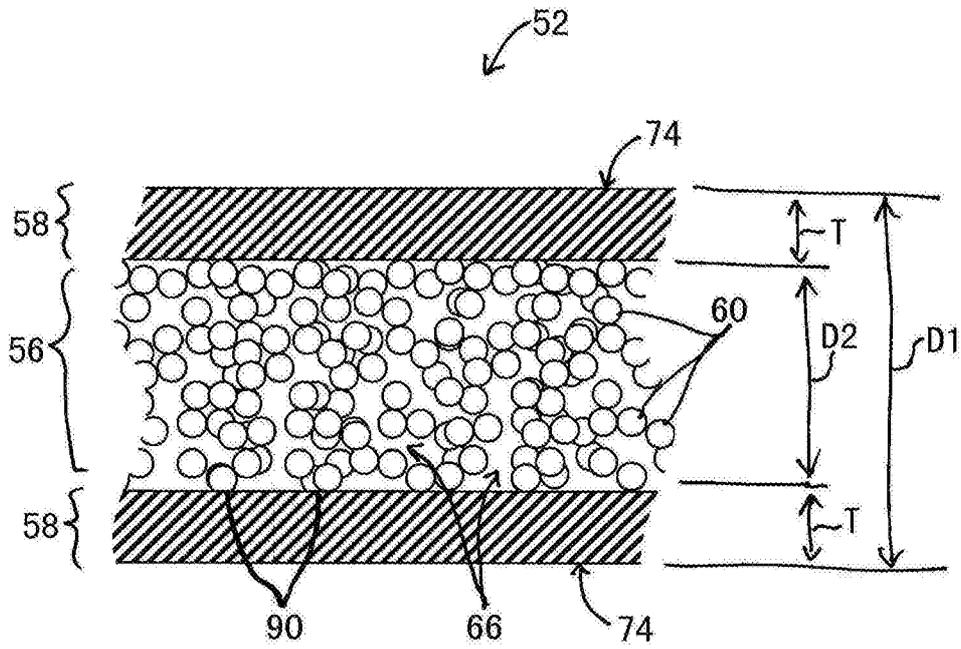


图2

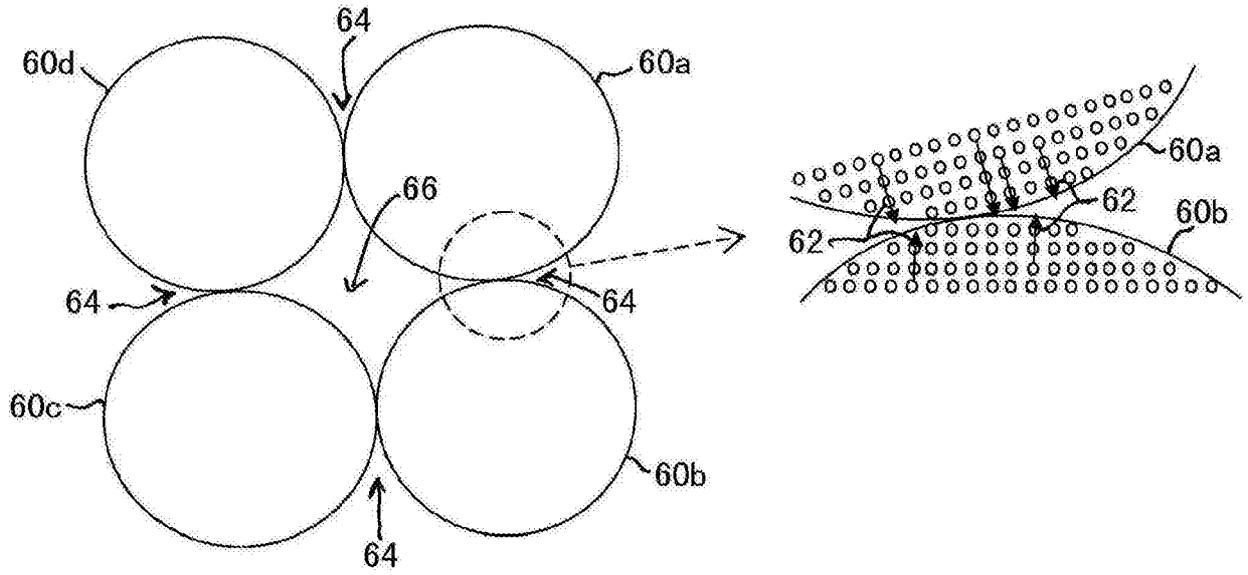


图3A

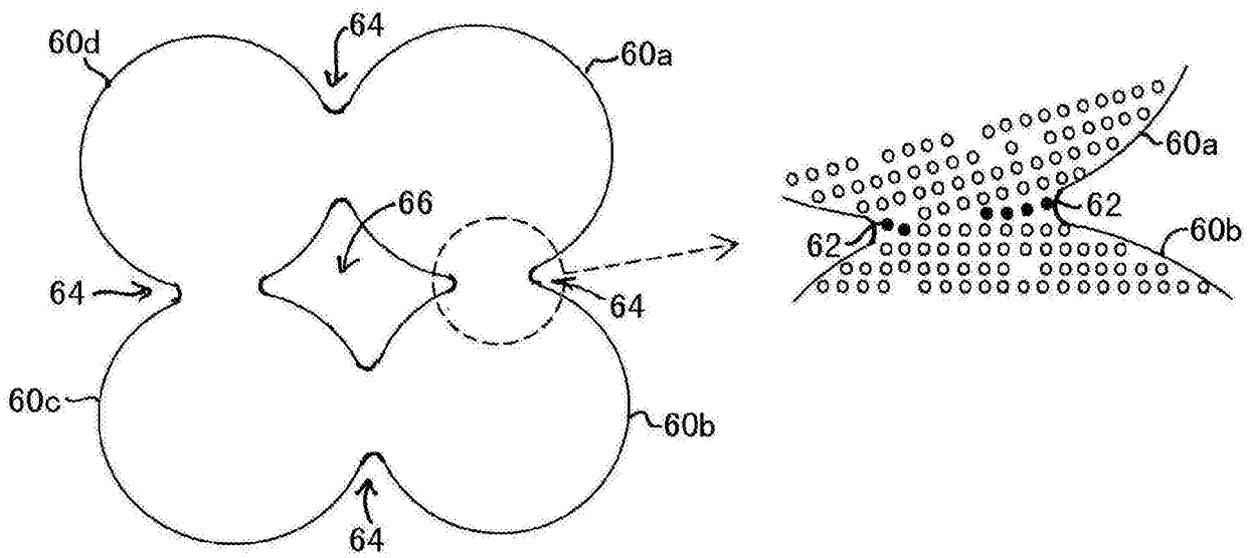


图3B

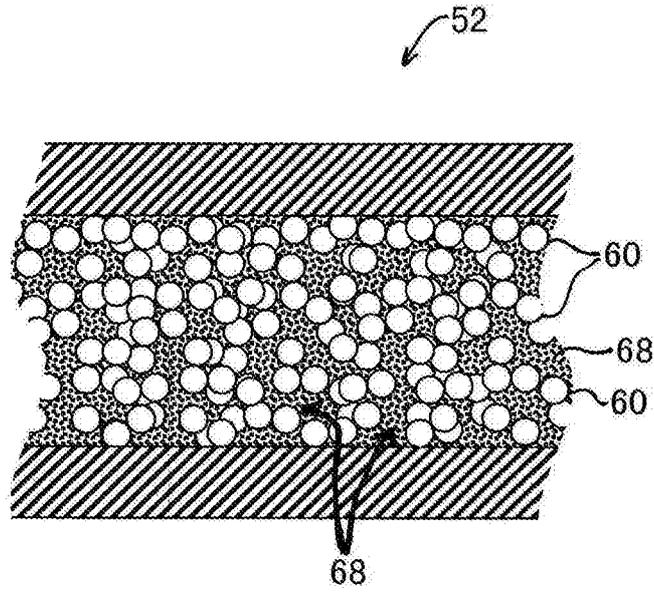


图4

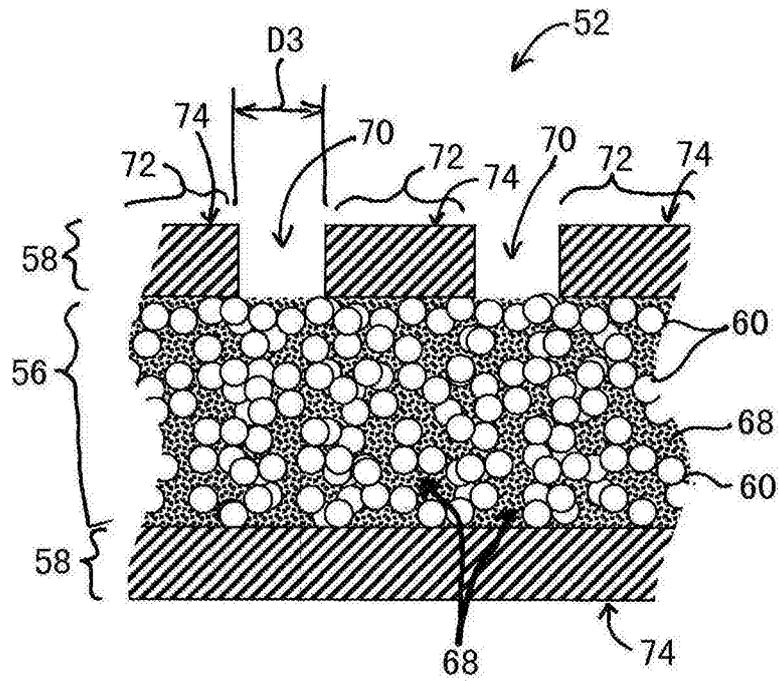


图5

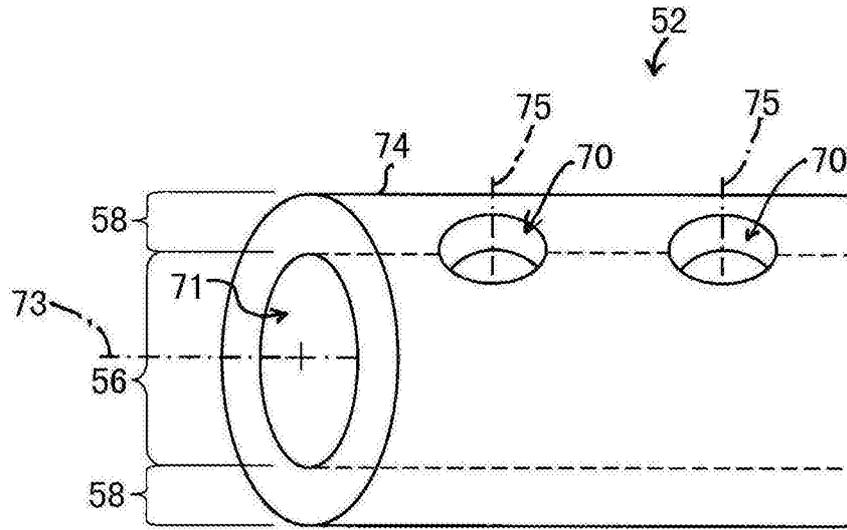


图6A

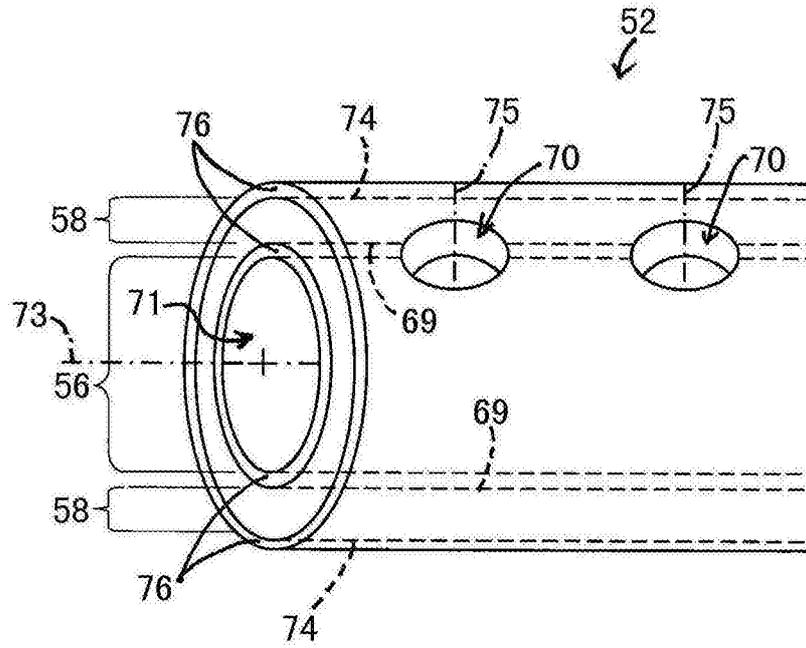


图6B

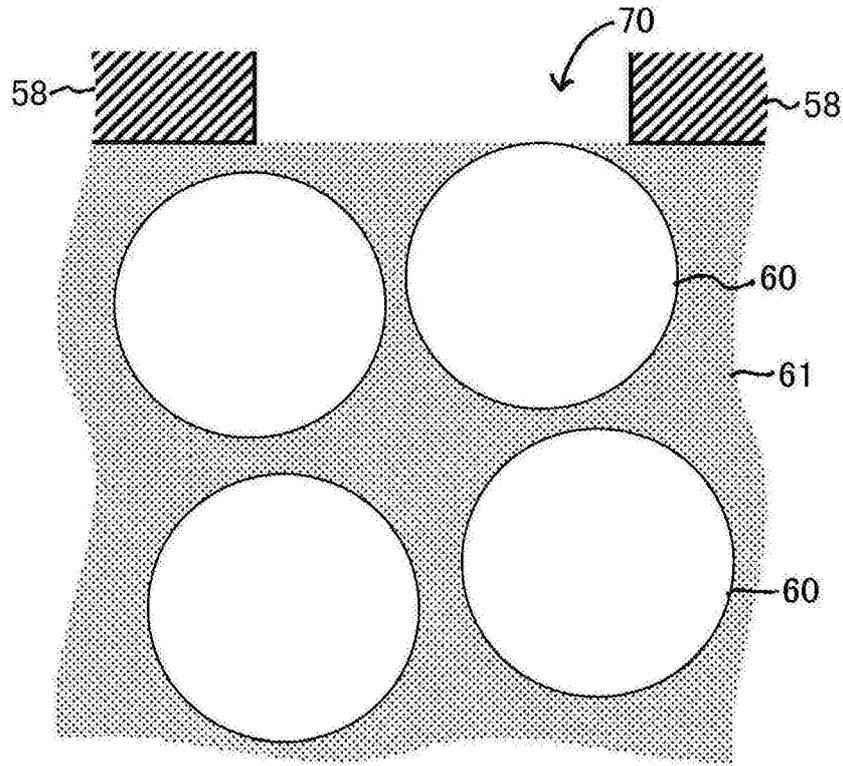


图7A

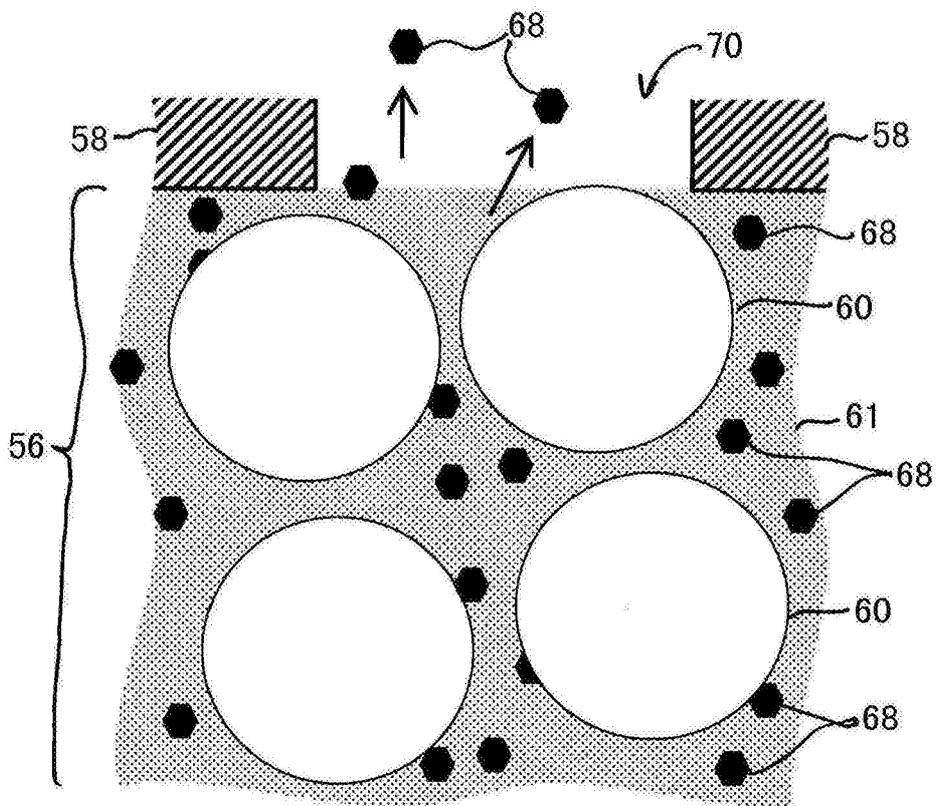


图8A

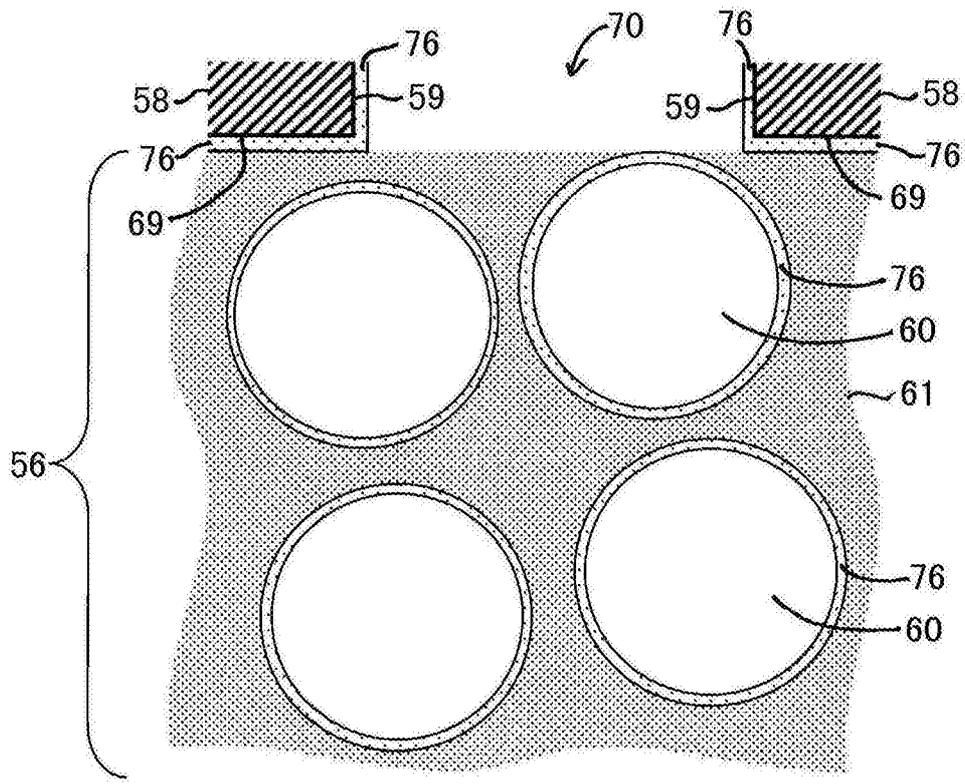


图7B

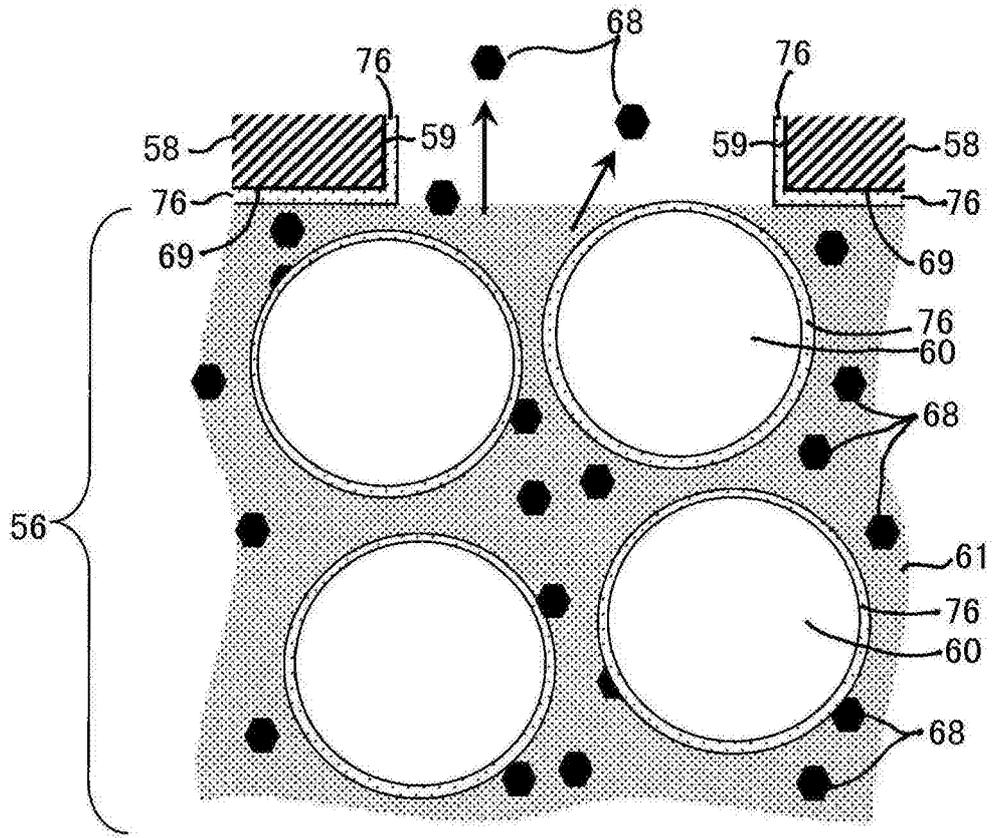


图8B

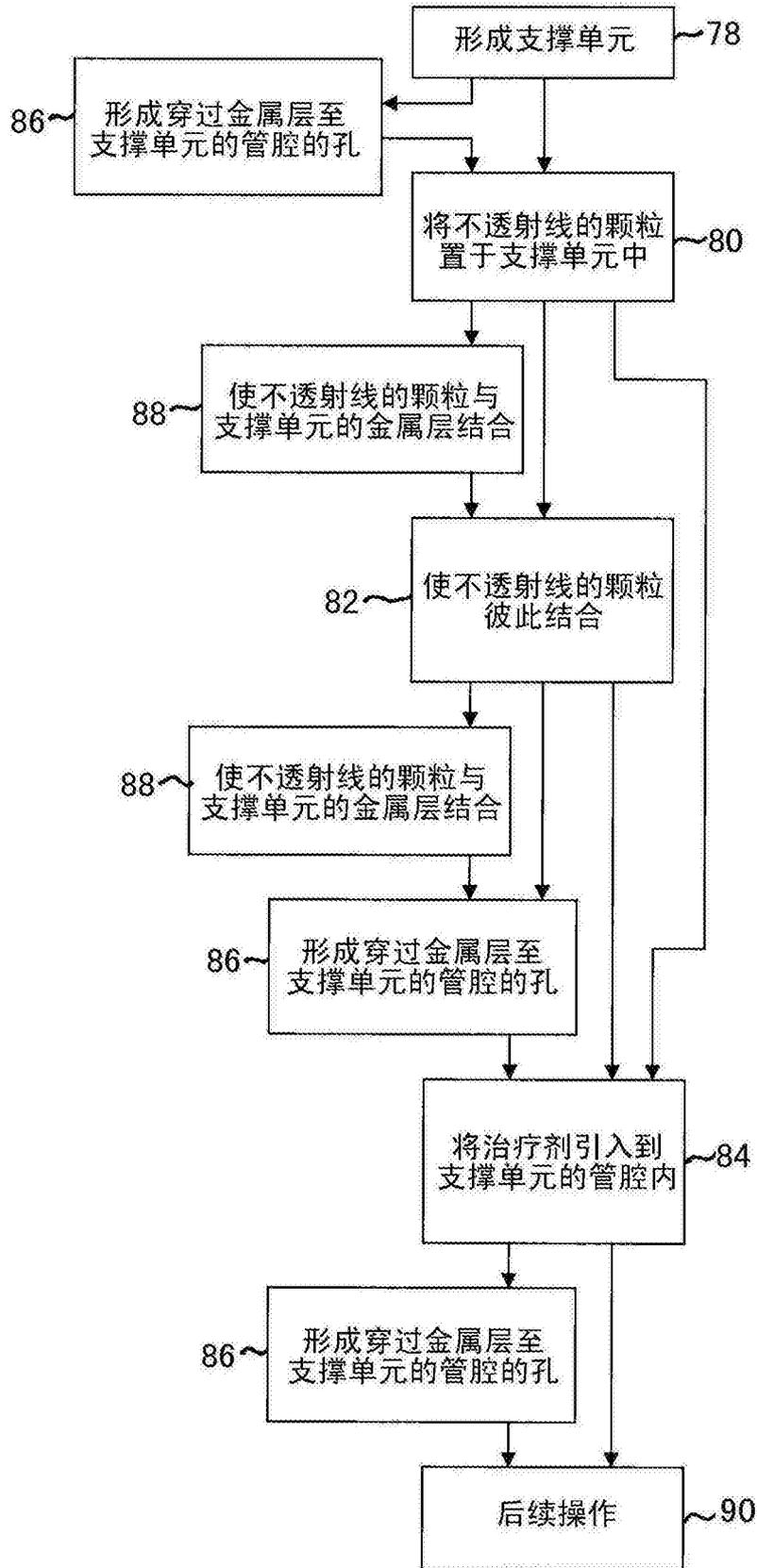


图9A

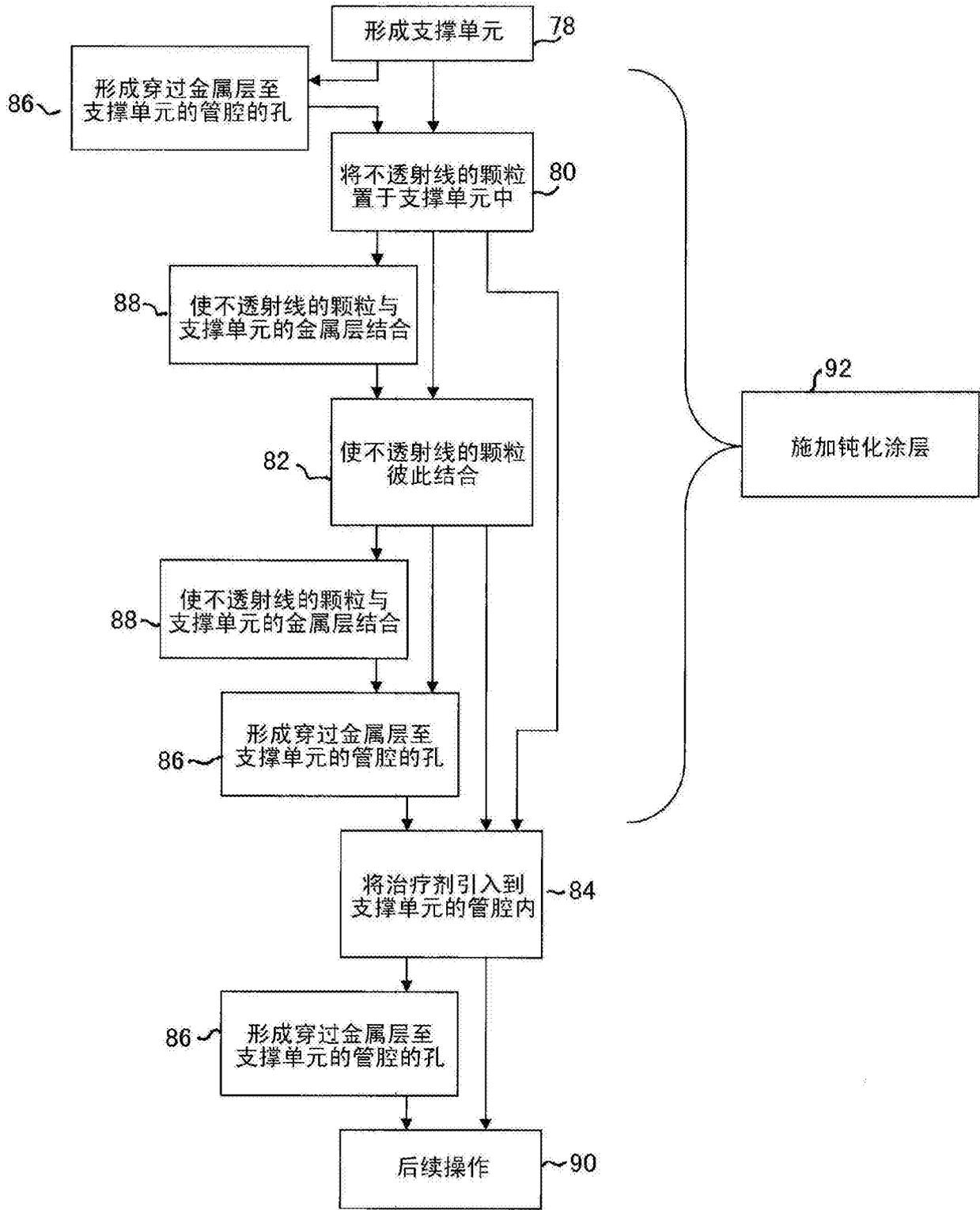


图9B

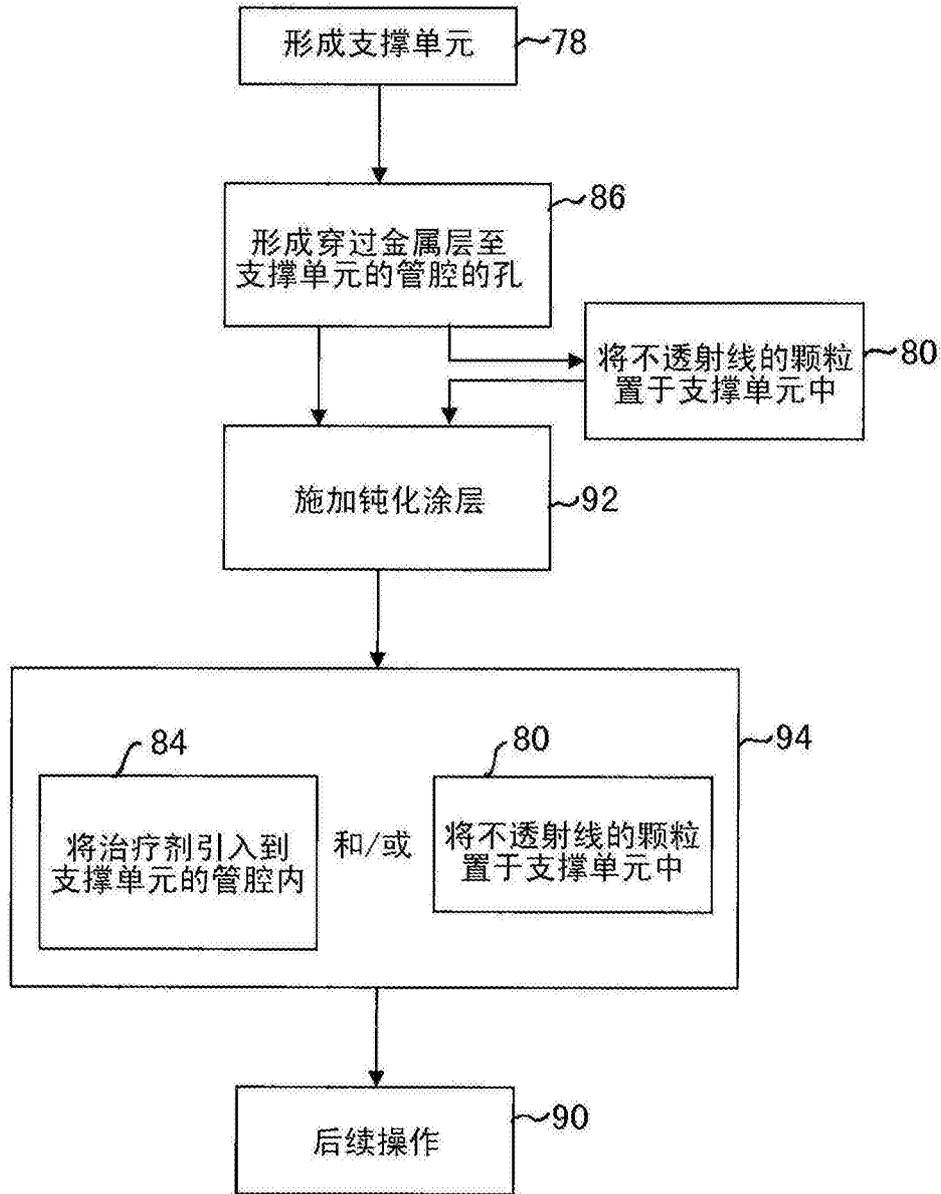


图10

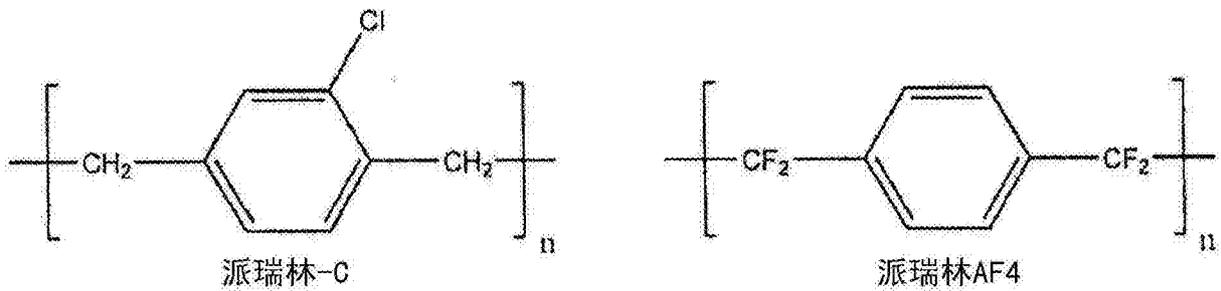


图11