



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102151185 A

(43) 申请公布日 2011.08.17

(21) 申请号 201110097517.3

A61L 31/16(2006.01)

(22) 申请日 2011.04.13

A61L 31/18(2006.01)

(71) 申请人 微创医疗器械(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区牛顿路 501 号

(72) 发明人 石秀凤 孟娟 李俊菲 罗七一

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 杨青 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61F 2/90(2006.01)

A61L 31/02(2006.01)

A61L 31/06(2006.01)

A61L 31/10(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种具有多层涂层的生物可降解支架

(57) 摘要

本发明属于医疗器械领域,涉及一种具有多层涂层的生物可降解支架。该支架除具有支撑作用的支架主体外,还可以包含药物涂层、促进内皮细胞生长层和显影控制层中的至少两层。支架主体材料为力学强度比较高的生物可降解聚合物,在植入病变位置以后,支撑力强,可以短期内起到支撑病变血管的作用。显影控制层可以帮助医师在手术中准确观察支架的位置及其扩张一致性,防止位移、即刻塌陷等不良事件的发生。药物涂层中的抑制内膜增生的药物可以防止支架植入以后短期内血管发生再狭窄。促进内皮细胞生长层可促进内皮细胞在支架表面的生长,将支架包裹在血管内皮里面,以防止支架的降解碎片脱落到血液中引起栓塞。

1. 一种具有多层涂层的生物可降解支架,包括由生物可降解材料制成的支架主体,其特征是在支架表面至少含有药物涂层、促进内皮细胞生长层和显影控制层中的两层。
2. 权利要求 1 的生物可降解支架,其主体是由生物可降解的金属材料或者高分子材料制成。
3. 权利要求 2 的生物可降解支架,其中生物可降解的金属材料选自金属镁、铁,而生物可降解的高分子材料选自聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚二氧六环酮、聚酸酐、聚酪氨酸、聚原酸酯、聚碳酸酯。
4. 权利要求 1 的生物可降解支架,其中药物涂层以生物可降解聚合物为载体,载有可抑制内膜和平滑肌细胞增生的药物。
5. 权利要求 4 的生物可降解支架,其中药物涂层中药物所占重量百分比为 10% -60%。
6. 权利要求 4 的生物可降解支架,其中作为载体的生物可降解聚合物选自聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚二氧六环酮、聚酸酐、酪氨酸聚碳酸酯。
7. 权利要求 6 的生物可降解支架,其中作为载体的生物可降解聚合物选自表面降解的可降解聚合物。
8. 权利要求 7 的生物可降解支架,其中作为载体的生物可降解聚合物选自聚酸酐、酪氨酸聚碳酸酯。
9. 权利要求 4 或 5 的生物可降解支架,其中抑制内膜和平滑肌细胞增生的药物选自雷帕霉素、紫杉醇或其衍生物。
10. 权利要求 1 的生物可降解支架,其中促进内皮细胞生长层载有具有生物活性的因子或者配基,用于捕捉血液中的内皮祖细胞或者促进内皮细胞在支架表面的生长。
11. 权利要求 10 的生物可降解支架,其中因子或配基选自 CD34 抗体、CD133 抗体、细胞分裂调控因子、肌纤蛋白、内皮细胞生长因子。
12. 权利要求 1 的生物可降解支架,其中显影控制层主要由含 X 光显影单元的聚合物制成。
13. 权利要求 12 的生物可降解支架,其中含 X 光显影单元的聚合物是以聚合或共混形式含有 X 射线造影剂的可降解高分子材料,或者含有碘原子基团的可降解高分子材料,或者含有金属纳米粒子或其衍生物的可降解高分子材料。
14. 权利要求 13 的生物可降解支架,其中 X 射线造影剂是用于血液造影的造影剂,选自泛影酸、双碘肽葡胺、甲泛葡糖、碘曲仑、碘普罗胺、碘海醇、碘克沙醇和碘佛醇中的一种或多种。
15. 权利要求 1 的生物可降解支架,其中在可降解支架的表面同时具有药物涂层和显影控制层。
16. 权利要求 15 的生物可降解支架,其中显影控制层在药物涂层的外面。
17. 权利要求 1 的生物可降解支架,其中在可降解支架的表面同时具有促进内皮细胞生长层。

一种具有多层涂层的生物可降解支架

技术领域

[0001] 本发明属于医疗器械领域,涉及一种具有多层涂层的生物可降解支架,包括支架主体,其特征在于在支架主体表面至少有两层功能涂层。

技术背景

[0002] 作为治疗人体内管腔狭窄的重要手段,支架已经得到越来越广泛的应用。以血管支架为例,治疗过程中,支架被导管输送到病变(狭窄)的血管,然后以球囊扩张或者自膨胀的方式,将支架直径变大,撑开狭窄部位。

[0003] 目前广泛使用的支架均为金属材料,在治疗完成以后永久存留在人体内。永久性金属支架置入后可以削弱血管的 MRI 或是 CT 影像,此外,金属支架还存在干扰外科血运重建,阻碍侧枝循环的形成,抑制血管正性重塑的一些不足。基于这样的问题,生物可降解支架作为可能的解决方案,引起了广泛的关注。生物可降解支架由可降解的材料做成,在植入病变位置后可以在短期内起到支撑血管的作用。在治疗完成以后,支架在人体环境内降解成为可被人体吸收、代谢的有机物,最终支架消失。

[0004] 为了防止病变血管在治疗后短期内出现再狭窄的问题,生物可降解支架可以在支架表层涂覆一层带有抑制内膜和平滑肌细胞增生的药物,如雷帕霉素、紫杉醇等。

[0005] 常见的用于生物可降解支架的材料,如聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯、金属镁等,都具有整体降解的特性。在支架植入一段时间以后,支架材料降解产生小块儿碎片。如果此时支架仍然裸露在血管中,降解碎片就可能随着血液循环,流到更小的血管中导致小血管栓塞。为了预防这种危险,在降解产生碎片之前,就需要将支架包裹在血管内膜里面,即支架完全内皮化。如何保证及时将支架材料包裹到血管内膜之中是一个非常重要的问题。

[0006] 然而,生物可降解支架的材料如可降解聚合物等,在 X 光下的显影性能都不好,甚至于 X 光下不可见。为了在手术过程中通过 X 光确定支架位置,提高支架的显影性能也是一个亟需解决的问题。

[0007] 此外,现有技术还存在一定的局限性,在解决一个问题时,常常带来其他方面的危险。以显影方式为例,现有技术主要采用在支架上添加显影点(环)的方式,或者将显影材料直接添加入支架主体中。然而显影点(环)以及显影材料均是不可降解的材料。随着支架的降解,显影点(环)残留在人体内,有可能处于游离状态继而引发血栓,即使支架在完全降解前已被一层新生内皮细胞所覆盖,支架表面或者内部的显影点(环)和显影材料被血管内皮细胞包围而不发生游离,但是显影材料和血管内皮细胞的生物相容性是一个值得关注的问题。而且显影点(环)和显影材料长期存在于血管内皮当中,对以后的 X 光诊断也会造成干扰。

[0008] 美国专利 US20080288057 公开了在支架表面涂覆一层聚合物以链接具有生物活性的配基,这些配基可以在血液中捕捉内皮细胞的祖细胞,催进血管内皮细胞在支架上的生长。

[0009] 美国专利 US20080103584 公开了将 X 射线造影剂作为涂层涂在支架表面使支架具

有 X 光可见性的方法。但是该专利强调的是将支架的外表面,也就是靠近血管壁的一面进行涂层。涂层所用的材料是造影剂本身,或者造影剂与聚合物的简单混合后的共混物。

[0010] 美国专利 US5443458 公开了一种多涂层的支架系统。支架主体为生物可降解材料,支架表面的涂层材料是含有药物的可降解涂层,外表面涂层的药物为抑制内膜增生的药物,内表面涂层的药物为溶栓药物。

[0011] 美国专利 20090204203 公开了通过给支架添加显影点使支架显影的方法。

[0012] 如上所述,支撑血管、抗再狭窄、促内膜化和 X 光下显影都是生物可降解支架系统必须解决的重要问题。现有技术可能针对生物可降解支架存在的某一个方面的问题提供了解决方案,但是没有有一个支架系统可以系统地解决上述所有问题。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明提供一种具有多层涂层的生物可降解支架,包括由生物可降解材料制成的支架主体,其特征是在支架表面至少含有药物涂层、促进内皮细胞生长层和显影控制层中的两层。

[0015] 生物可降解支架主体是由生物可降解的金属材料或者高分子材料制成,生物可降解金属材料包括金属镁、铁等;可降解高分子材料如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚二氧六环酮、聚酸酐、聚酪氨酸、聚原酸酯、聚碳酸酯等等。根据材料的不同,支架在体内的降解周期从一个月到三年可以任意选择。

[0016] 药物涂层由生物可降解聚合物为载体,载有可抑制内膜和平滑肌细胞增生的药物。药物涂层中药物所占重量百分比为 10% -60%。作为载体的生物可降解聚合物包括:聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚二氧六环酮、聚酸酐、酪氨酸聚碳酸酯等。优先选用聚酸酐、酪氨酸聚碳酸酯等表面降解的可降解聚合物。抑制内膜和平滑肌细胞增生的药物包括雷帕霉素、紫杉醇及其衍生物等。

[0017] 促进内皮细胞生长层载有具有生物活性的因子或者配基。该涂层可以捕捉血液中的内皮祖细胞或者促进内皮细胞在支架表面的生长。这一层的因子或者配基包括:CD34 抗体、CD133 抗体、细胞分裂调控基因、肌纤蛋白、内皮细胞生长因子等。

[0018] 显影控制层主要由含 X 光显影单元的聚合物制成。含 X 光显影单元的聚合物包括:以聚合或共混形式含有 X 射线造影剂的可降解高分子材料,或者为含有碘原子基团的可降解高分子材料,或者含有金属纳米粒子及其衍生物的可降解高分子材料。X 射线造影剂可以是用于血液造影的造影剂,包括:泛影酸、双碘肽葡胺、甲泛葡糖、碘曲仑、碘普罗胺、碘海醇、碘克沙醇和碘佛醇中的一种或多种。显影控制层可以在 3 个月内分解完毕,释放到血液中然后代谢至体外。

[0019] 当显影控制层在药物涂层的外面时,药物必须通过显影控制层才能释放到血管中去,因此显影控制层在初期可以同时起到控制药物释放速度的作用。通过调节显影控制层的厚度和涂层材料,可以控制药物释放的速度。

[0020] 本发明在生物可降解支架的表面同时具有药物涂层和显影控制层。这种生物可降解支架在植入病变位置以后,支撑力强,可以短期内起到支撑病变血管的作用。支架表面的显影控制层可以帮助医师在手术中准确观察支架的位置及其扩张一致性,防止位移、即刻塌陷等不良事件的发生。同时支架表面带有一层含有药物的可降解涂层,涂层中的抑制内膜增生的药物可以防止支架植入以后短期内血管发生再狭窄。当显影控制层涂覆在药物

涂层之外时,显影控制层可以控制药物释放的速度,保证抗增生药物在一段时间内的接近匀速释放,有效防止短期内的血管再狭窄。植入一段时间以后,显影控制层降解完全,排出体外,药物也释放完毕。因为显影材料很快被代谢出体外,不会与血管的内皮细胞接触,提高了支架显影性能的同时也增加了支架的生物安全性。

[0021] 对于主体材料整体降解的支架,在生物可降解支架的表面同时具有促进内皮细胞生长层,支架上的促进内皮细胞生长功能的涂层可以促进内皮细胞在支架表面的生长,使支架在六个月内被血管内皮包裹。虽然此时支架主体材料开始快速降解,可能会降解成小碎片,然而由于支架已经被内膜组织包围,降解碎片不会脱落到血液中去引起栓塞。而是在血管壁中,进一步降解成小分子物质,被人体吸收代谢掉。支架具有很好的生物安全性,降低了降解碎片引发栓塞的可能性。

附图说明

[0022] 为了更清楚地说明本申请的技术方案,下面将结合实施例对附图作简单地介绍。显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本申请中记载的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0023] 图 1、生物可降解支架结构示意图。

[0024] 图 2、支架和涂层组合 1,支架主体的内外表面由内而外依次皆覆有一层防狭窄药物缓释层和显影控制层。

[0025] 图 3、支架和涂层组合 2,在支架的内表面涂布有显影控制层,而其外表面由内而外依次分布着防再狭窄药物缓释层和显影控制层。

[0026] 图 4、支架和涂层组合 3,在支架的外表面覆盖着防再狭窄药物缓释层和显影控制层,在支架的内表面涂覆促内皮细胞生长层。

[0027] 图 5、支架和涂层组合 4,在支架的外表面覆盖着防再狭窄药物缓释层,在支架的内表面由内而外依次分布着促内皮细胞生长层和显影控制层。

[0028] 图 6、支架和涂层组合 5,在支架的外表面覆盖着防再狭窄药物缓释层,在支架的内表面覆盖着显影控制层。

具体实施方式

[0029] 为了使本技术领域的人员更好地理解本申请中的技术方案,下面将对本申请实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然,所描述的实施例仅仅是本申请一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本申请中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都应当属于本申请保护的范围。

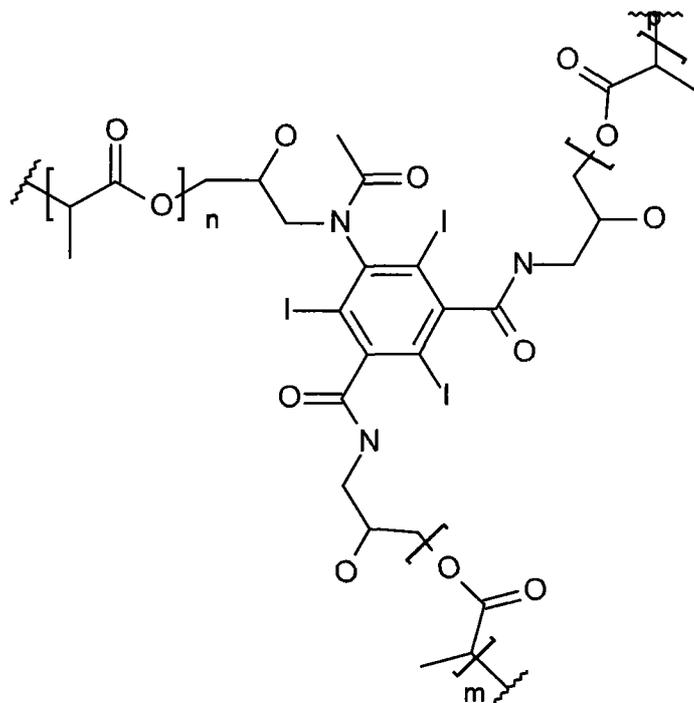
[0030] 实施例一

[0031] 如图 2 所示,本申请实施例提供的支架主体的材料选择生物可降解的高分子材料聚水杨酸酐。通过挤出的方法,将聚水杨酸酐挤出成外径 3mm,壁厚 0.25mm 的管材。利用飞秒激光器将管材切割为长度 12mm 的支架,支架结构如图 1 所示。此支架主体强度较高,可以有效支撑血管,并且可以在植入血管 2 年内降解消失,并且主体材料为表面降解,不会产生降解碎片。

[0032] 将雷帕霉素和聚乳酸的混合溶液通过喷涂的方法喷涂到支架的内外表面。由于支

架是镂空结构,喷涂溶液可以均匀的沾附在支架的内外表面。通过控制喷涂时间,可以控制雷帕霉素药物涂层(药物在涂层中所占比例为 20wt%) 的厚度从 0.5-10 μm 变化。待涂层干透以后,再将显影材料的溶液通过喷涂的方法喷涂到药物涂层的内外表面。通过控制喷涂时间,可以调节显影控制层的厚度从 10 μm -100 μm 变化。其中显影材料碘海醇-乳酸聚合物的结构如下:

[0033]



[0034] 其中 m, n, p 表示聚合物材料中乳酸单元的数目, $m, n, p \geq 0$ 且不同时为 0。通过调控 m, n, p 的值,可以调节聚合物的降解速度,以及碘在聚合物中的质量百分比 3% -46%。

[0035] 完成这一系列操作以后,即可得到符合要求的多层支架,支架涂层次序如图 2 所示。

[0036] 将此多层支架压握到合适的球囊上,然后输送到血管的狭窄部位,充盈球囊以扩张支架,从而撑开狭窄的血管。在整个手术过程中,通过 X 光机可看到清晰的支架轮廓。在支架植入 3 个月后,通过造影复查支架的状态,发现支架在 X 光下不显影,说明涂层材料已经分解完毕。同时观察到内膜化过程开始。6 个月后的血管内超声观察到内膜化完成,支架完全被血管内皮包裹。2 年后的临床随访已看不到支架,说明支架主体材料完全降解。整个植入过程中血管没有出现再狭窄和其他炎症。

[0037] 实施例二

[0038] 如图 3 所示,本申请实施例提供的支架主体的材料选择生物可降解的高分子材料聚原酸酯。通过挤出的方法,将聚原酸酯挤出成外径 2.5mm,壁厚 0.15mm 的管材。利用飞秒激光器将管材切割为长度 15mm 的支架,支架结构如图 1 所示。此支架主体强度较高,可以有效支撑血管,并且可以在植入血管 3 年内降解消失,并且主体材料为表面降解,不会产生降解碎片。

[0039] 将雷帕霉素和聚水杨酸酐 1 : 1 的混合溶液通过喷涂的方法喷涂到支架的外表面。喷涂时在支架内部放置一根阻隔管,使喷涂溶液无法沾附在支架内表面,因而药物涂层

只存在于支架外表面。通过控制喷涂时间,可以控制雷帕霉素药物涂层的厚度从 $0.5-10\mu\text{m}$ 变化。

[0040] 待涂层干透以后,将内部的阻隔管小心抽出,然后再将碘海醇和聚乳酸的混合溶液通过喷涂的方法喷涂到药物涂层的表面。此时由于衬棒已经抽出,喷涂溶液可以通过支架的镂空处均匀的沾附在支架的内外表面。通过控制喷涂时间,可以调节显影控制层的厚度从 $10\mu\text{m}-100\mu\text{m}$ 变化。

[0041] 完成这一系列操作以后,即可得到符合要求的多层支架,支架涂层次序如图3所示。

[0042] 将此多层支架通过球囊扩张的方式在病变部位被撑开。在整个手术过程中,支架在X光下的显影性能良好。植入1个月内,通过造影复查支架的状态,发现支架显影变差,说明显影控制层已经开始降解。植入6个月时,造影复查观察不到支架,说明显影控制层已经降解完毕。血管内超声观察到内膜化过程开始。8个月后,血管内超声发现内膜化完成,支架完全被血管内皮包裹。3年后,临床随访已看不到支架,说明支架主体材料完全降解。整个植入过程中血管没有出现再狭窄和其他炎症。

[0043] 实施例三

[0044] 如图4所示,本申请实施例提供的支架主体的材料选择生物可降解的高分子材料聚乳酸。通过挤出的方法,将聚乳酸挤出成外径 3mm ,壁厚 0.16mm 的管材。利用飞秒激光器将管材切割为长度 15mm 的支架,支架结构如图1所示。此支架主体强度较高,可以有效支撑血管,并且可以在植入血管2年内降解消失。

[0045] 将紫杉醇和聚乳酸 $1:2$ 的混合溶液通过喷涂的方法喷涂到支架的外表面。喷涂时在支架内部放置一根阻隔管,使喷涂溶液无法沾附在支架内表面,因而药物涂层只存在于支架外表面。通过控制喷涂时间,可以控制紫杉醇药物涂层的厚度从 $0.5-10\mu\text{m}$ 变化。待这一涂层干透以后,将碘佛醇-聚水杨酸酐的混合物喷涂到支架的外表面。通过控制喷涂时间,可以调节显影控制层的厚度从 $10-100\mu\text{m}$ 变化。待涂层干透以后,将阻隔管小心地从支架中抽出。

[0046] 然后将上述支架外表面用聚四氟乙烯薄膜覆盖,浸入透明质酸钠和CD133抗体的混合溶液中进行浸涂,支架内表层即被涂覆一层CD133抗体。浸涂后,对支架进行水洗、除湿、干燥,然后将支架外表面的薄膜小心剥落。

[0047] 通过上述操作即可得到符合要求的多层支架,支架外表面覆有两层均匀的涂层,依次为防再狭窄药物缓释层和显影控制层,内表面为促内皮细胞生长层,如图4所示。

[0048] 将制备完成的多层支架通过球囊扩张的方式释放到病变部位。植入过程中,通过X光机可以观察到完整的支架整体结构。支架可以很好的起到支撑血管的作用。1个月后,造影复查发现支架的显影性能消失,说明显影控制层已经降解。5个月后,血管内超声发现支架被内膜组织均匀的包裹。2年后,随访发现支架消失,说明支架降解完毕。期间未发生再狭窄和血管栓塞的情况。

[0049] 实施例四

[0050] 如图5所示,本申请实施例提供的支架主体的材料选择生物可降解的高分子材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物。通过挤出的方法,将聚乳酸-羟基乙酸挤出成外径 2.5mm ,壁厚 0.17mm 的管材。利用飞秒激光器将管材切割为长度 18mm 的支架,支架结构如图1所示。此

支架主体强度较高,可以有效支撑血管,并且可以在植入血管 1-2 年内降解消失。

[0051] 然后将上述支架外表面用聚四氟乙烯薄膜覆盖,浸入透明质酸钠和 CD133 抗体的混合溶液中进行浸涂,支架内表层即被涂覆一层 CD133 抗体。浸涂后,对支架进行水洗、除湿、干燥。然后将支架浸入碘海醇-聚乳酸的混合溶液中浸涂。此次浸涂时间不宜过长,以免破坏 CD133 抗体的活性。浸涂后,对支架进行充分干燥。然后将支架外面的薄膜小心地剥去。

[0052] 随后将雷帕霉素和聚原酸酯 1 : 1 的混合溶液通过喷涂的方法喷涂到支架的外表面。喷涂时在支架内部放置一根阻隔管,使喷涂溶液无法沾附在支架内表面,因而药物涂层只存在于支架外表面。通过控制喷涂时间,可以控制药物涂层的厚度从 0.5-10 μm 变化。待涂层干透以后,将阻隔管小心地从支架中抽出。

[0053] 通过上述操作即可以得到附图 5 中的多层支架。

[0054] 将此多层支架压握在相应的球囊上,输送到病变位置,通过球囊扩张的方法把支架展开,起到支撑血管的目的。在整个手术过程中,支架在 X 光机下具备较好的显影性能。植入 1 个月后,造影发现支架显影性能消失,说明支架显影控制层已经降解完毕。3 个月后,血管超声随访观察到支架内表面有一些内膜组织。5 个月后,血管超声发现支架被内膜组织完全包裹。1.5 年后,随访发现支架消失,说明支架降解完毕。期间未发生再狭窄和血管栓塞的情况。

[0055] 实施例五

[0056] 如图 6 所示,本申请实施例提供的支架主体的材料选择生物可降解的高分子材料聚原酸酯。通过挤出的方法,将聚原酸酯挤出成外径 3.0mm,壁厚 0.17mm 的管材。利用飞秒激光器将管材切割为长度 16mm 的支架,支架结构如图 1 所示。此支架主体强度较高,可以有效支撑血管,并且可以在植入血管 3 年内降解消失,并且主体材料为表面降解,不会产生降解碎片。

[0057] 然后将上述支架外表面用聚四氟乙烯薄膜覆盖,浸入碘海醇-聚乳酸的混合溶液中浸涂。通过控制浸涂时间,可以控制涂层厚度从 0.5 μm -30 μm 变化。浸涂后,对支架进行充分干燥。然后将支架外面的薄膜小心地剥去。

[0058] 随后将雷帕霉素和聚原酸酯 3 : 2 的混合溶液通过喷涂的方法喷涂到支架的外表面。喷涂时在支架内部放置一根阻隔管,使喷涂溶液无法沾附在支架内表面,因而药物涂层只存在于支架外表面。通过控制喷涂时间,可以控制药物涂层的厚度从 0.5-10 μm 变化。待涂层干透以后,将阻隔管小心地从支架中抽出。

[0059] 通过上述操作即可以得到附图 6 中的多层支架。

[0060] 将此多层支架压握在相应的球囊上,输送到病变位置,通过球囊扩张的方法把支架展开,起到支撑血管的目的。在整个手术过程中,支架在 X 光机下具备较好的显影性能。植入 1 个月后,造影发现支架显影性能消失,说明支架显影控制层已经降解完毕。6 个月后,血管超声观察到部分支架被内膜组织包裹。8 个月后,血管超声发现支架被内膜组织完全包裹。3 年后,随访未观察到支架,说明支架降解完毕。期间未发生再狭窄和其他炎症。

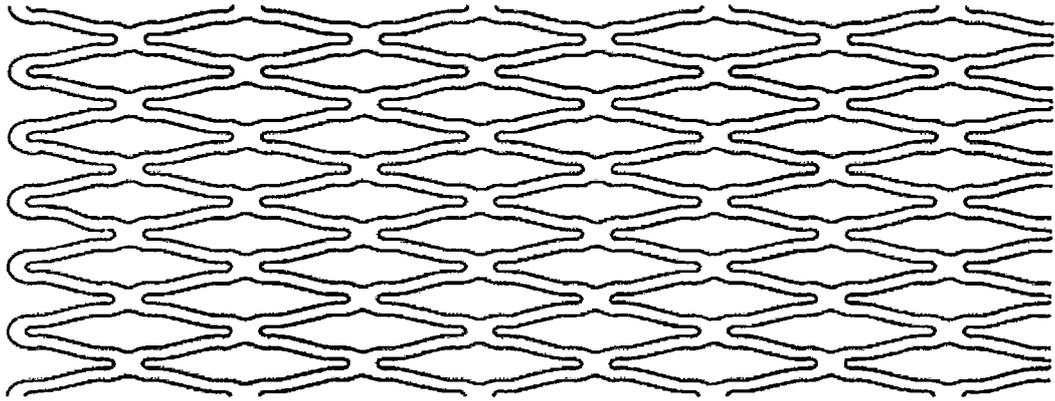


图 1

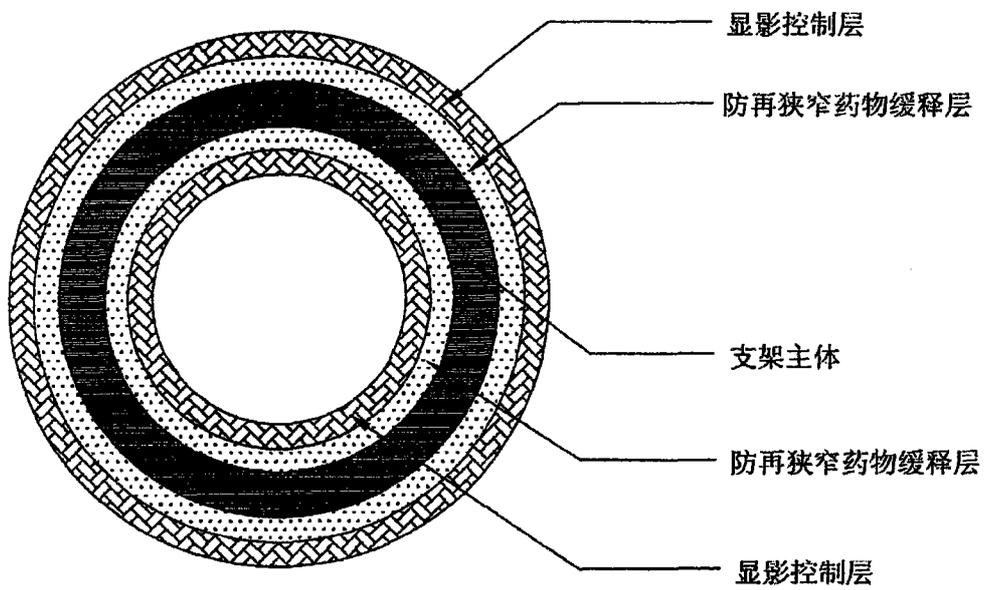


图 2

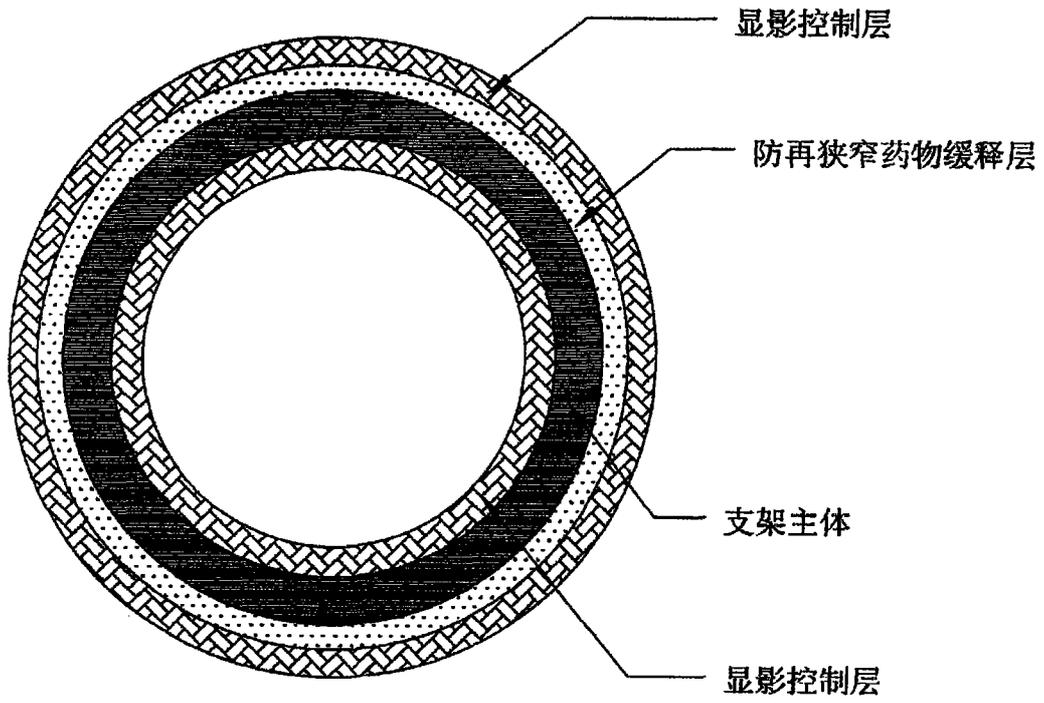


图 3

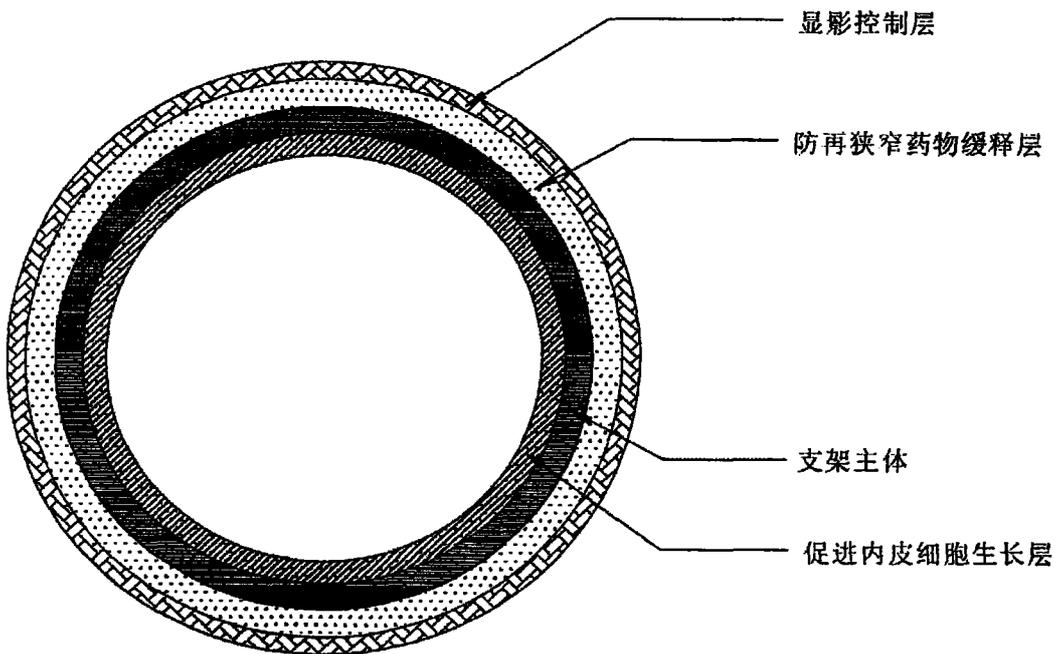


图 4

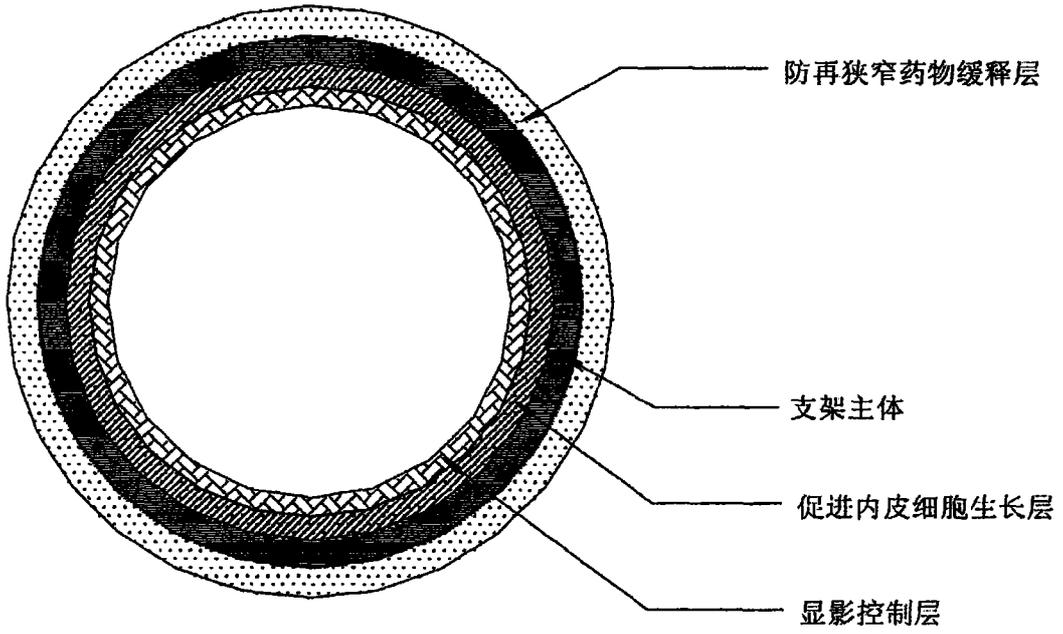


图 5

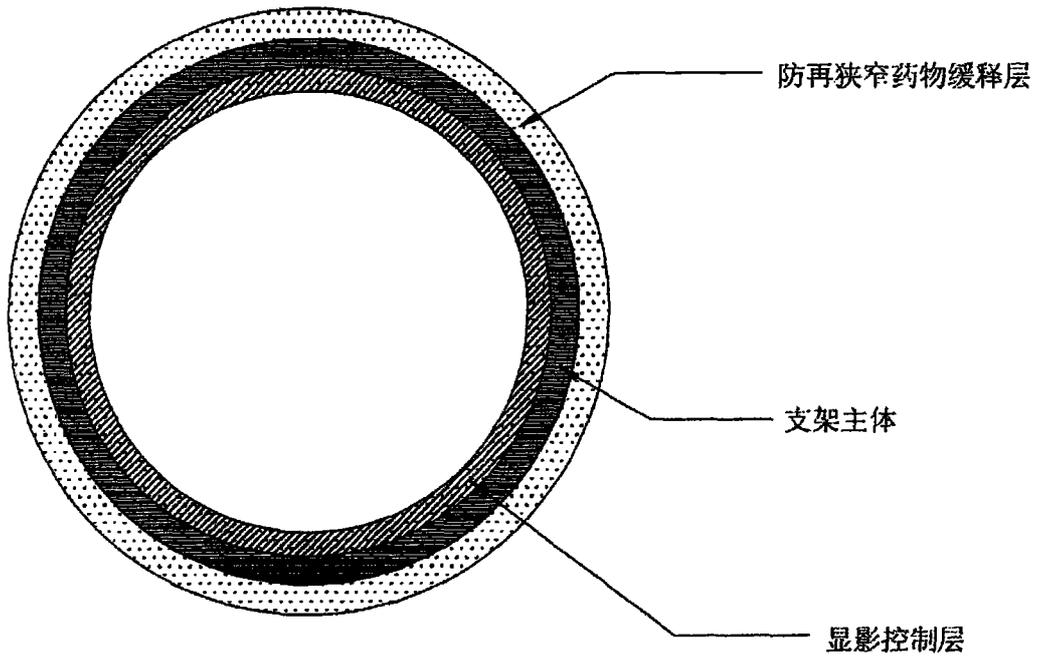


图 6