



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102596277 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201080031913. X

A61L 31/16(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 17

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

12/500, 359 2009. 07. 09 US

US 2009/0132031 A1, 2009. 05. 21,

US 2008/0195170 A1, 2008. 08. 14,

US 2004/0024449 A1, 2004. 02. 05,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 01. 09

审查员 杨静

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/039087 2010. 06. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/005451 EN 2011. 01. 13

(73) 专利权人 麦德托尼克瓦斯科勒公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·伯德塞尔 C·斯道蒙特

D·H·帕金斯 D·汤普森

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陶家蓉

(51) Int. Cl.

A61L 31/02(2006. 01)

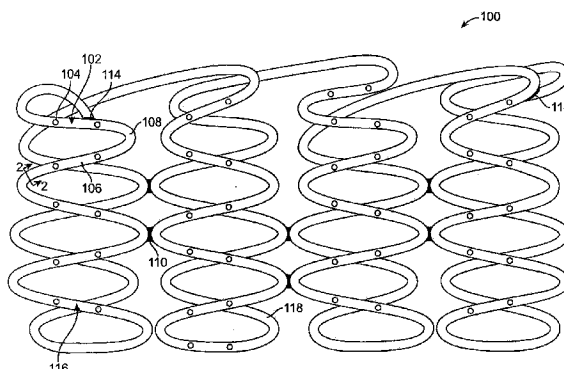
权利要求书2页 说明书10页 附图11页

(54) 发明名称

空心管状药物洗脱医疗器械

(57) 摘要

一种空心药物洗脱医疗器械的形成方法,包括提供具有外部构件和位于外部构件腔内的核心构件的组合构件。使组合构件形成图案。在组合构件的外部构件中形成开口。加工组合构件,从外部构件的腔内除去核心构件,而不破坏外部构件,留下已形成所需图案的空心管状构件。用治疗性物质填充外部构件的腔。



1. 一种形成医疗器械 (100, 500) 的方法, 所述方法包括以下步骤:  
提供组合构件 (170), 所述组合构件是延伸的导线体, 其包含外部构件 (102) 和位于外部构件 (102) 腔 (103) 内的核心构件 (120);  
通过将所述导线体弯曲, 使组合构件 (170) 形成图案, 所述图案形成具有腔体的支架;  
通过外部构件 (102) 形成开口 (104); 和  
在所述组合构件 (170) 形成图案的步骤后, 加工组合构件 (170), 从外部构件 (102) 中除去核心构件 (120), 而不对外部构件 (102) 造成不良影响, 所述加工是使组合构件接触与核心构件反应的蚀刻剂以除去核心构件, 其中所述蚀刻剂不与外部构件反应。
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括在除去核心构件 (120) 后在外部构件 (102) 腔 (103) 内可任选填充治疗性物质 (112) 的步骤, 可任选的, 所述治疗性物质选自: 抗肿瘤药、抗有丝分裂剂、消炎药、抗血小板药物、抗凝剂、抗纤维蛋白、抗凝血酶、抗增殖剂、抗生素、抗氧化剂和抗过敏物质及其组合。
3. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述医疗器械是支架 (100), 外科钉 (400), 或植入式心脏复律除颤器的电极 (538)。
4. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述医疗器械是支架 (100), 骨螺钉 (300), 或植入式心脏复律除颤器的电极 (538)。
5. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 用 MP35N 形成, 所述核心构件 (120) 用钼形成, 所述蚀刻剂是过氧化氢。
6. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 用镍钛合金或不锈钢形成, 所述核心构件 (120) 用金形成, 所述蚀刻剂是三碘化钾。
7. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 用铝合金或不锈钢形成, 所述核心构件 (120) 用铜形成, 所述蚀刻剂是硝酸。
8. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件用 MP35N 形成, 所述核心构件用钼、钨、钼、铌、铯、碳、锆、和硅之一形成, 所述蚀刻剂是二氟化氙。
9. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 用铂、铌、钛和钽形成, 所述核心构件 (120) 用镍形成, 所述蚀刻剂是一氧化碳。
10. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 用不锈钢或基于镍的合金形成, 所述核心构件 (120) 用钛或锆形成, 所述蚀刻剂是碘。
11. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述核心构件 (120) 溶于蚀刻剂, 而所述外部构件 (102) 不溶于蚀刻剂。
12. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 包含铂, 所述核心构件 (120) 选自银、金和铜, 所述蚀刻剂包含汞。
13. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 包含钨, 所述核心构件 (120) 包含铝, 所述蚀刻剂包含液态镓。
14. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述加工组合构件的步骤包括将所述组合构件加热到核心构件 (120) 升华的温度。
15. 如权利要求 14 所述的方法, 其特征在于, 所述外部构件 (102) 包含钼或钨, 所述核心构件 (120) 包含铬, 在真空中加热所述组合构件 (170) 至铬升华温度以上。
16. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述加工组合构件的步骤包括将所述组合

构件加热到核心构件(120)熔化的温度。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其特征在于,所述外部构件(102)选自 MP35N、钛、钽和钨,所述核心构件(120)选自镁、铝、锌、金、和银,加热所述组合构件至核心构件(120)的熔点温度以上且低于所述外部构件(102)的熔点温度。

## 空心管状药物洗脱医疗器械

### 发明领域

[0001] 本发明涉及释放治疗性物质的植入式医疗器械,和形成所述医疗器械的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 植入式药物洗脱用医疗器械近期因其实现自身主要功能(例如结构性支持)的作用及其医疗性处理其植入区域的能力而趋于流行。

[0004] 例如,已用药物洗脱支架预防冠状动脉中的再狭窄。药物洗脱支架可给予治疗剂,例如阻止局部侵入/激活单核细胞的消炎化合物,从而预防可引发 VSMC 增殖和迁移的生长因子分泌。其它可能的抗再狭窄化合物包括抗增殖剂,例如化疗剂,其包括雷帕霉素和紫杉醇。对于抗再狭窄用途,也提出了其它类型的药物,例如抗血栓剂、抗氧化剂、血小板聚集抑制剂和细胞抑制剂。

[0005] 类似地,在矫形器械,例如关节置换假体、骨螺栓、钉等中加入了治疗剂。放置这样的器械引起的风险包括感染和一些类型的器械长期可能造成作为骨重建模型的该器械界面处的骨组织损失,使得该器械之后松脱。这些矫形器械中的治疗剂可促使和/或抑制其它组织生长,抑制对器械或对与器械连接或相邻的部件的排斥,降低感染,减少炎症,缓解疼痛,提供维生素和/或矿物质,促进周围组织愈合,和其它类似功能。

[0006] 外科钉也已包含治疗剂,以辅助愈合,预防感染,或预防其它外科钉可能的有害作用。也已提出了药剂,例如抗微生物剂、抗凝剂、抗血栓剂、抗血小板剂、抗增殖剂、消炎药、降脂药、特异性生长因子拮抗剂、抗氧化剂、遗传物质、血管生长因子、抗高血压药、放射性化合物、淋巴因子、和其它合适的药剂。

[0007] 与植入式心脏复律除颤器连接的导线位于心脏内或其表面上。用这些导线传递电击,探测心脏节律,有时在需要时起搏心脏。在导线末端有螺旋缠绕的金属电极,其置于心脏组织中,对心脏传递电刺激。发现对组织中的外源体的天然免疫反应产生化学物质(通常是过氧化物),其能大幅增加金属电极的腐蚀。为了阻止这种免疫反应和相关的腐蚀,用诸如类固醇、抗生素、抗真菌物质等的消炎药通过喷雾或浸涂法涂覆电极。然而,在传递或插入心脏组织时,这类涂层可被破坏。另外,有时难以递送精确剂量的药物。

[0008] 可用聚合材料涂覆上述药物洗脱器械,该材料又可用药物或药物组合浸渍。一旦医疗器械被植入目标位置,从聚合物释放药物用于治疗局部组织。通过经生物稳定性聚合物的聚合物层扩散的过程,和/或随着生物可降解聚合物的聚合材料的降解来释放药物。

[0009] 控制从聚合材料浸渍的药物中洗脱药物的速率通常基于聚合材料的性质。然而,在洗脱过程结束时,一些情况下剩余的聚合材料与容器产生不良反应,可能导致形成小但危险的凝块。另外,涂在医疗器械暴露表面上的药物浸渍聚合物涂层可能会在传递过程中剥落或被破坏,从而阻止药物到达目标位点。而且,药物浸渍聚合物涂层中要传递的药物的量受到聚合物涂层可携带的药物量和医疗器械的尺寸的限制。还难于用聚合物涂层控制洗脱速率。

[0010] 因此,需要可提高医疗器械传递的药物量、能改进药物洗脱速率控制的药物洗脱医疗器械,和形成此类医疗器械的改良方法。

### [0011] 发明概述

[0012] 公开了空心的药物洗脱医疗器械以及形成空心药物洗脱医疗器械的方法。在一个实施方式中,将芯线或具有外部构件和位于外部构件腔内的核心构件的组合构件成型为医疗器械。在芯线的外部构件中形成开口。芯线接触除去核心构件但不破坏外部构件的蚀刻剂,留下一个空心管线。用治疗性物质填充外部构件的腔。可采用该方法的医疗器械包括支架、骨螺栓、钉、和植入式心脏复律除颤器。

### [0013] 附图简要说明

[0014] 从下面附图所示的发明描述可明白本发明上述和其它的特征和优点。本文包含的附图构成说明书的一部分,还用于解释发明的原理,让本领域技术人员能实现和使用本发明。附图不是按比例绘制的。

[0015] 图 1 是本文的一个实施方式的示范性支架的示意图。

[0016] 图 2 是沿图 1 中 2-2 线的截面图。

[0017] 图 3 是图 1 支架导线末端的纵轴截面。

[0018] 图 4 是芯线的示意图。

[0019] 图 5-8 是截面图,显示根据本文的实施方式形成空心导线的步骤。

[0020] 图 9 是流式图,描述根据本文实施方式形成空心导线的方法。

[0021] 图 10-13 是纵轴截面图,显示根据本文的实施方式用两根芯线形成空心导线的步骤。

[0022] 图 14 是根据本文的另一个实施方式用多根空心导线形成支架的示意图。

[0023] 图 15-22 显示了根据本文的另一个实施方式形成支架的方法。

[0024] 图 23 是本文实施方式的空心药物洗脱骨螺栓的截面图。

[0025] 图 24-28 是形成图 23 的空心药物洗脱骨螺栓的方法的截面图。

[0026] 图 29 是本文实施方式的空心药物洗脱钉的示意图。

[0027] 图 30-34 是形成图 29 的空心药物洗脱钉的方法的截面图。

[0028] 图 35 是植入式心脏除颤器的示意图。

[0029] 图 36 和 37 显示了用于植入式心脏复律除颤器的电极。

### [0030] 发明详述

[0031] 现在参照附图描述本发明的具体实施方式,其中相似的参考编号表示相同或功能相似的元件。

### [0032] 支架实施方式

[0033] 图 1-3 显示了本文公开的支架 100 的实施方式。具体说,从空心管线 102 形成支架 100。在图 1 所示的实施方式中,支架 100 形成一系列大致正弦曲线波,包括大致直的区域 106,其与弯曲区段或冠 108 连接,形成大致管状支架 100。如图 1 所示,大致正弦曲线图案形成管。在图 1 所示的实施方式中,所选纵向相邻的正弦曲线的冠 108 可通过例如焊缝 110 相连。本文的发明不限于图 1 中所示的图案。支架 100 可成型为任何适合用作支架的图案。出于非限制性目的,例如支架 100 可成型为 Gianturco 的美国专利号 4,800,082, Wiktor 的美国专利号 4,886,062, Wiktor 的美国专利号 5,133,732, Wiktor 的美国专利号 5,782,903,和 Boyle 的美国专利号 6,136,023,以及 Pinchuk 的美国专利号 5,019,090 中公开的图案,各专利都通过引用全文纳入本文。

[0034] 如图 2 所示, 支架 100 的空心导线 102 能使治疗物质或药物 112 位于空心导线 102 的腔 103 内。虽然空心导线 102 如所示大致具有环形截面, 空心导线 102 大致在截面上可以是椭圆形或矩形。空心导线 102 还包括沿其长度分布的切口或开口 104, 让药物 102 从腔 103 释出。开口 104 可仅分布在支架 100 基本直的区段 106 上, 仅分布在支架 100 的冠部 108 上, 或同时分布在基本直的区段 106 和冠部 108 上。开口 104 的尺寸和形状可利于控制药物 112 从支架 100 中洗脱的速率。较大尺寸的开口 104 通常能够实现较快的洗脱速率, 而较小尺寸的开口 104 通常产生较慢的洗脱速率。另外, 开口 104 的尺寸和 / 或数量可沿着支架 100 变化, 以改变支架 100 不同部位处药物 112 从支架 100 洗脱的量和 / 速率。开口 104 可以是例如但不限于直径 10-30  $\mu\text{m}$ 。可仅在支架 100 的向外表面或外腔表面 116 上提供开口 104, 如图 2 所示, 仅在支架 100 的向内或管腔表面 118 上, 或两面, 或在沿导线 102 周长的任意位置提供开口 104。

[0035] 导线 102 的末端 114 可闭合, 如图 3 所示。可通过使导线 102 的多余材料皱缩, 密封腔 103 来闭合末端 114。闭合末端 114 阻止药物 114 从末端 114 提早释放。然而, 如果药物 112 能被干燥, 或在聚合物基质中提供, 密封在衬底内 (未显示), 或以任何形式防止从末端 114 提早释放, 就不需要闭合末端 114。另外, 可焊接、皱缩末端 114, 或将其与导线 102 的其它部分连接, 从而使末端 114 不是游离末端。或者末端 114 也可以是游离末端。

[0036] 图 4-9 显示了一种根据本文的实施方式形成空心导线支架的方法。如图 9 所示, 步骤 200 是提供一种具有外部构件和中央核心构件的导线。这类导线有时被称作芯线, 也可被称作组合构件。以外部构件 102 和内部或核心构件 120 形成本文的芯线 170, 如图 4 所示。外部构件 102 成为支架 100 的空心导线 102, 因此用相同参考编号标注。可用任何本领域已知的方法, 例如但不限于填充绘制管线法, 在内部构件上挤压外部构件, 或任何其它合适的方法形成芯线 170。芯线和芯线成形法的例子可见 Mayer 的美国专利号 5, 630, 840, Stinson 的美国专利号 6, 248, 190, Heath 的美国专利号 6, 497, 709, 和 Heath 的美国专利号 7, 101, 392, 其各通过引用全文纳入本文。

[0037] 外部构件 102 可以是任何适合用作支架的材料。如下文所更详细解释, 外部构件 102 是剩余的成为空心导线 102 的材料。例如但不限于, 外部构件 102 可以是不锈钢、"MP35N"、"MP20N"、镍钛合金, 例如镍钛诺 (Nitinol)、镁、L605 或其组合。"MP35N" 和 "MP20N" 是标准锻钢公司 (standard Press Steel Co., 宾夕法尼亚州占金城) 的钴、镍、铬和钼合金的商标。"MP35N" 由 35% 钴、35% 镍、20% 铬、和 10% 钼组成。"MP20N" 50% 钴、20% 镍、20% 铬、和 10% 钼组成。外部构件 102 的材料要求是生物相容, 具有足够弹性能用作支架, 而且能够承受如下更详细所述的除去核心构件 120 的处理。

[0038] 核心构件 120 可以是足够在芯线弯成支架形状时支持外部构件 102 的材料, 如下文更详细所述。核心构件 120 可以用比外部构件 102 的材料更具延性的材料制造, 或可比外部构件 102 具有更高的熔点。另外, 核心构件 120 可用牺牲材料制造, 其可通过不损害外部构件 102 的材料的处理被除去。核心构件 102 的材料的例子包括但不限于钨 (W)、钼 (Mo)、铌 (Nb)、铼 (Re)、碳 (C)、锗 (Ge)、硅 (Si) 及其合金。

[0039] 芯线 170 的截面如图 5 所示。外部构件 102 可具有 0.0025-0.010 英寸的外径  $D_1$ , 和 0.0005 英寸或以上的壁厚 T, 视应用而定, 例如, 视支架要用于何种腔或器官和目的而

定。上面列出的值仅是示例,其它直径和厚度也可用,视例如所用的材料、所需的支架形状、和支架目的或位置而定。

[0040] 根据图 9,步骤 210 是使芯线 170 成形为支架图案。如上所述,支架图案可以是图 1 所示的图案,或任何其它适合用导线形成的图案。另外,虽然所有步骤的顺序并不关键,但步骤 210 必需在除去核心构件 120 之前进行,如下更详细所述。在核心构件 120 还位于外部构件 102 内时将芯线 170 成形为支架形状有助于防止外部构件 102 纽结或发生其它的变形。如图 1 所示将芯线 170 成形为支架形状,通常包括使芯线 170 形成双直径正弦曲线图案,然后将该图案围绕在心轴外,如本领域技术人员所知。最终结果是形成心轴的螺旋支架形状。然后将螺旋图案的所选冠部 108 焊接在一起,从心轴上取下支架。

[0041] 图 9 所示的步骤 220 是在外部构件 102 中形成开口 104。可激光切割,钻出,蚀刻或用其它方式在外部构件 102 中提供开口 104。步骤 220 不需要在步骤 210 后进行,也不需要步骤 230 前进行,虽然优选在步骤 230 前进行,如下更详细所述。如果步骤 220 在步骤 210 后进行,芯线 170 的截面将包括外部构件 102、内部构件 120、开口 104,如图 6 所示。

[0042] 步骤 230 是化学蚀刻除去核心构件 120。步骤 230 可用任何除去核心构件 120,而保留外部构件 102 的合适方法进行。具体说,使芯线 170 接触较高温度(约 150 摄氏度)和低压 1-6 托耳下的二氟化氙( $\text{XeF}_2$ ) 气体,导致二氟化氙( $\text{XeF}_2$ ) 气体与钽(Ta) 核心构件 102 反应,形成  $\text{TaF}_5$  和氙气,后者从腔 103 中排出。二氟化氙( $\text{XeF}_2$ ) 气体与钨、钼、铌、铯、碳、锆和硅制造的核心构件 120 发生类似反应。然而,二氟化氙( $\text{XeF}_2$ ) 气体不和 MP35N 形成的外部构件反应。因此,在步骤 230 结束后,外部构件 102 保留而核心构件 120 被除去,留下图 7 所示的结构。如上所述,开口 104 不需要在除去核心构件 120 前形成,只要有办法让核心构件 120 接触蚀刻剂。例如,导线末端 114 可以是开放的,或可在外部构件 102 中形成临时口,使核心构件 120 接触蚀刻剂。

[0043] 除去核心构件 120 后,可在外部构件 102 的腔 103 中注入药物 112,如图 10 的步骤 240 中所示。这产生了空心导线或外部构件 102,在其腔 103 中有药物 112,药物 112 可同通过开口 104 洗脱,如图 2 和 8 所示。

[0044] 支架 100 可常规用于身体血管,在血管成形术后支持所述血管。已知支架中洗脱的一些药物可防止再狭窄或其它与血管成形术或支架有关的并发症。支架 100 还可用于身体的其它器官或组织,以传递药物用于治疗肿瘤、炎症、神经病症、或其它本领域技术人员了解的病症。

[0045] 图 10-13 显示了用于形成支架的空心导线的另一个实施方式,其中第一芯线 170 和第二芯线 170' 彼此端对端连接,形成空心导线。图 10-13 仅显示了导线的一部分。另外,两条以上的导线可彼此连接,形成本文所述的支架。

[0046] 如图 10 所示,第一芯线 170 的远端 114 与第二芯线 170' 的近端 114' 连接。第一芯线 170 包括第一外部构件 102 和第一核心构件 120,其位于第一外部构件 102 的第一腔 103 内。类似地,第二芯线 170' 包含第二外部构件 102' 和第二核心构件 120',其位于外部构件 102' 的第二腔 103' 内。第一芯线 170 和第二芯线 170' 可通过焊接、软焊、粘合剂、机械耦合或其它本领域技术人员已知的方法连接。

[0047] 然后连接的芯线 170、170' 成形为支架形状,例如图 1 中所示的形状。在第一芯线 170 的第一外部构件 102 中形成第一开口 104,在第二芯线 170' 的第二外部构件 102' 中形

成第二开口 104'，如图 11 所示。第一和第二开口 104、104'可以是相同尺寸和形状，或可以是不同尺寸和 / 或形状，视应用而定。可如上所述形成开口 104、104'。

[0048] 然后使第一和第二芯线 170、170' 接触化学蚀刻剂，以除去第一核心构件 120 和第二核心构件 120'，留下第一和第二外部构件 102、102'，如图 12 所示。化学蚀刻剂可如上所述。

[0049] 然后将第一药物 112 注入第一外部构件 102 的第一腔 103 中，第二药物注入第二外部构件 102' 的第二腔 103' 中，如图 13 所示。第一药物 112 和第二药物 112' 可以是不同药物或不同浓度的同一药物，视应用而定。

[0050] 连接多根导线形成支架能够使用不同药物，或在支架的不同部分可使用同一药物的不同剂量。例如图 14 所示的支架 300 可用于治疗肿瘤，其中在支架 300 的中央部分 382 需要较高浓度的药物 112，而在支架 300 的近和远端部分 380 和 384 需要较低浓度的药物 112。因此，将第一芯线、第二芯线、和第三芯线端对端连接 (114、114'、114'')，如上图 10 所示。然后连接的芯线成形为支架，例如图 14 中所示的支架。第一芯线的长度适合形成近端部分 380，第二芯线的长度适合形成中央部分 382，而第三芯线的长度适合形成远端部分 384。在第一、第二和第三芯线的外部构件 102、102' 和 102'' 中分别形成孔 104、104'、104''。芯线接触化学蚀刻剂，以除去核心构件，如上所述，分别用药物填充各外部构件 102、102' 和 102''。

[0051] 另一种形成包括空心支杆的支架的方法如图 15-22 所述。先前所述的实施方式将芯线成形为支架形状，然后除去芯线的核心或内部构件，留下成形为支架的空心导线。如本领域技术人员所理解，还可以从空心，通常是柱状薄壁管（如所示）开始制造支架，然后激光切割或蚀刻除去管中的材料，留下大致柱状支架。这种方法中的支杆是管壁厚度。在该实施方式的方法中，这种支杆制成空心的，从而能填充治疗物质。

[0052] 在该实施方式中，激光切割、蚀刻或用其它方式处理如图 15 所示的基本柱状的薄壁管 200 以除去材料，从而留下如图 16 所示的具有所需支杆形状的材料。然而，管 200 也可用牺牲材料制造，与本文所述的芯线的核心构件材料类似。另外，管 200 剩下的支杆 202 的尺寸和间隔可以与最终的支架的支杆不同。相反，支杆 202 的尺寸和间隔可以与支架空心支杆的内腔相同，如下更详细所述。

[0053] 在管 200 的腔 204 中插入内部薄壁管 210，在管 200 外套薄壁管 220，将管 200 夹在管 210 和 220 之间，如图 17 部分所示。管 210 和 220 用最后支架所需的材料制备。材料还必需对除去管 200 的处理惰性，如下所述。处理三层管，使得管 210 和 220 的壁包围管 200 的支杆 202，如图 18 所示。该方法的一个例子包括在内管 210 内插入支承杆。用滚筒印刷机将三根管弯曲或压焊在一起。可用其它步骤，例如合金化除去管材的潜在应力。

[0054] 然后激光切割、蚀刻或用其它方式处理结合管以除去材料，使剩下的材料成形为支架 240，如图 19 所示。支架 240 的支杆 242 包括管 210 和 220 的材料形成的外层，和管 200 的支杆 202 形成的内层，如图 20 所示。

[0055] 然后激光切割或用其它方法在支杆 242 中钻出孔 244，如图 21 所示。然后支架 240 进行从支杆 242 除去支杆 202 的过程。例如如上所述，管 200（和因此支杆 202）可用钨、钼、铌、铯、碳、锆、或硅制造，而内管和外管 210、220 可用 MP35N 制造。支架 240 可在低压和相对较高温度下接触二氟化氙，从而使其与支杆 202 反应产生气体，所述气体从孔 244 和在支

架 240 中切出的口排出。二氟化氙不与 MP35N 反应。因此,支杆 242 保留,支杆 202 溶解而成的空隙形成腔 246。然后可用治疗物质如上所述填充腔 246。下文所述的其它材料和除去核心构件的方法可在制造本文所述的支架的过程中使用,以从支杆 242 的腔 246 除去支杆 202。

[0056] 治疗物质或药物可包括但不限于抗肿瘤药、抗有丝分裂剂、消炎药、抗血小板剂、抗凝剂、抗纤维剂、抗血栓剂、抗增殖剂、抗生素、抗氧化剂、抗过敏物质及其组合。这类抗肿瘤药和 / 或抗有丝分裂剂的例子包括紫杉醇 (例如百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb Co., 康涅狄格州斯坦福德) 的 TAXOL®)、多西它赛 (例如阿文一蒂斯公司 (Aventis S.A., 德国法兰克福) 的 Taxotere®)、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、长春新碱、长春碱、氟尿嘧啶、盐酸多柔比星、(例如法玛西亚普强公司 (Pharmacia&Upjohn, 新泽西州皮帕克) 的 Adriamycin®)、和丝裂霉素 (例如百时美施贵宝公司 (康涅狄格州斯坦福德) 的 Mutamycin®)。这些抗血小板剂、抗凝剂、抗纤维剂、和抗血栓剂的例子包括肝素钠、低分子量肝素、类肝素、水蛭素、阿加曲班、佛司可林、伐哌前列腺素、前列环素、和前列环素类似物、右旋糖酐、D-phe-pro-arg- 氯甲基酮 (合成性抗凝血剂)、双嘧达莫、糖蛋白 IIb/IIIa 血小板膜受体拮抗剂抗体、重组水蛭素和凝血酶抑制剂例如 Angiomax™ (拜耳基因公司 (Biogen, Inc., 马萨诸塞州坎布里奇)。这类细胞生长抑制剂或抗增殖剂的例子包括 ABT-578 (一种雷帕霉素的合成类似物), 雷帕霉素 (西罗莫司), 佐他莫司, 依维莫司, 血管肽素, 血管紧张素转换酶抑制剂例如卡托普利 (例如百时美施贵宝公司 (康涅狄格州斯坦福德) 的 Capoten® 和 Capozide®)、西扎普利或赖诺普利 (例如默克公司 (Merck&Co., Inc., 新泽西州怀特豪斯站) 的 Prinivil® 和 Prinzide®), 钙通道阻滞剂 (例如硝苯地平), 秋水仙素, 成纤维细胞生长因子 (FGF) 拮抗剂, 鱼油 ( $\Omega$ 3- 脂肪酸), 组胺拮抗剂, 洛伐他丁 (HMG-CoA 还原酶抑制剂, 降胆固醇药, 默克公司 (新泽西州怀特豪斯站) 的商品名 Mevacor®), 单克隆抗体 (例如特异于血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体), 硝普钠, 磷酸二酯酶抑制剂, 前列腺素抑制剂, 苏拉明, 血清素阻断剂, 类固醇, 秋季蛋白酶抑制剂, 三唑并嘧啶 (一种 PDGF 拮抗剂), 和一氧化氮。抗过敏药的一个例子是吡嘧司特钾。可使用的其它治疗物质或制剂包括一氧化氮、 $\alpha$ - 干扰素、工程改造的表皮细胞和地塞米松。在其它例子中, 治疗物质是用于放疗过程中所用植入式器械的放射性同位素。放射性同位素的例子包括但不限于磷 ( $P^{32}$ )、钯 ( $Pd^{103}$ )、铯 ( $Cs^{131}$ )、铱 ( $I^{192}$ ) 和碘 ( $I^{125}$ )。虽然上述治疗物质或药物的预防和治疗性质是本领域技术人员熟知的, 这些物质或药物仅用于举例而不是为了限定。其它治疗物质也同样适用于本文公开的方法和组合物。

[0057] 另外, 载体也可与治疗物质或药物一起使用。合适的载体的例子包括但不限于乙醇、丙酮、四氢呋喃、二甲亚砜及其组合, 或其它本领域技术人员已知的合适载体。另外, 可将表面活性剂配入药物和溶剂, 以帮助药物洗脱。

#### [0058] 从外部构件除去核心构件的方法

[0059] 在所述的支架实施方式中, 用芯线或包括外部构件和核心构件的组合构件形成空心管状结构, 其中核心构件是牺牲材料, 其在组合的外部构件 / 核心构件 (芯线) 成形为所需形状后被除去。在所述实施方式中, 可用金属, 例如 MP35N 形成外部构件, 用钽形成核心构件。核心构件在真空下接触二氟化氙, 其与核心构件材料反应, 形成可从外部构件排出的气体。另外, 可用三氟化溴 ( $BrF_3$ ) 或其它卤间化合物气体代替二氟化氙, 与核心构件反应。

[0060] 核心构件和外部构件的其它材料可与其它气体一起使用,与核心构件反应。例如,可用镍(Ni)作为核心构件,用铂、铌、钛、或钽作为外部构件。核心构件接触一氧化碳(CO),其与镍核心构件反应,形成气态碳基镍,其从外部构件腔内蒸发。一氧化碳不与示范性外部构件材料反应。在另一个例子中,可用钛或锆制造核心构件,与碘(I<sub>2</sub>)接触。碘和钛或锆核心构件反应,形成碘化钛(TiI<sub>4</sub>)或碘化锆(ZrI<sub>4</sub>),它们在本领域技术人员已知的合适蚀刻条件下是气体。可用不和碘反应的材料,例如不锈钢和镍基合金形成外部构件。

[0061] 在芯线成型为所需形状或进行加工时可用其它方法支撑外部构件,然后除去核心构件,得到空心管状结构。

[0062] 在一个实施方式中,用湿化学溶解使核心构件接触与核心构件反应但不和外部构件反应的化学物质,以溶解核心构件。外部构件/核心构件组合以及化学蚀刻剂的例子包括但不限于:MP35N外部构件和钼核心构件,用过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)作为化学蚀刻剂;镍钛诺(和其它镍合金)或不锈钢外部构件和金核心构件,用三碘化钾(KI<sub>3</sub>)作为化学蚀刻剂;和铝合金或不锈钢外部构件和铜核心构件,用硝酸作为化学蚀刻剂。这些例子是说明性的,本领域技术人员应理解与核心构件反应而溶解核心构件、但不与适用作医疗器械的外部构件反应的化学蚀刻剂能用于本方法。

[0063] 在另一个实施方式中,通过溶解从外部构件的腔内除去核心构件。芯线或组合构件包括如上所述的开口。将组合构件置于核心构件可溶但外部构件不可溶的液体溶剂内,将溶解核心构件材料。然后可从外部构件的腔内排出溶剂和溶于其中的核心构件材料。在一个非限制性实施例中,外部构件材料是常用于医疗器械应用的材料,而外部构件的腔内填有盐或蜡。芯线成形为所需形状后,成形的芯线分别接触水或非极性溶剂例如己烷。核心构件溶于溶剂并从腔内除去。在另一个非限制性实施例中,可用铂制造外部构件,用溶于汞的金属,例如银、金和铜制造核心构件。类似地,可用钨制造外部构件,用液态镓作为溶剂。可用溶于液态镓的材料,例如铝制造核心构件。

[0064] 在另一个实施方式中,用升华将核心元件从固相转化成气相,从外部构件的腔除去核心元件材料。用在高真空下加热时从固相转化成气相的材料成型为核心构件。包裹核心构件的外部构件用在组合构件(组合的外部构件和核心构件)接触的条件下不熔化或升华的材料制造。例如,钼或钨可用作外部构件而铬可用作核心构件。真空加热铬导致铬通过在其熔点温度下升华而汽化。

[0065] 在另一个实施方式中,用熔点温度比外部构件材料低的材料制造核心构件。在芯线形成所需形状或另外加工后,加热芯线至高于核心构件的熔点温度,但低于外部构件的熔点温度。核心构件熔化变成液相,从外部构件的腔中除去。应选择外部构件,使得芯线加热到核心构件熔点温度以上不会对外部构件的物理性质造成不良影响。可使用的外部构件的例子包括但不限于钛、镍铬合金例如MP35N、不锈钢、钽和钨。比外部构件熔点温度低的核心构件的例子包括但不限于镁、铝、锌、金和银。在一个实施例中,镁核心元件包裹在MP35N形成的外部构件内。镁的熔点约为650℃,而MP35N的熔点是1440℃。因此,加热用MP35N成形的外部构件和用镁成形的核心构件所形成的芯线或组合构件至高于650℃但低于1440℃,使镁核心构件熔化成液体,可从外部构件腔内排出,留下空心导线。在这样的示例中,组合构件还可加热到镁沸点1090℃以上,但低于1440℃,使得镁核心构件从MP35N外部构件腔内汽化,留下空心导线。

### [0066] 骨螺栓实施方式

[0067] 图 23 显示了本文实施方式的骨螺栓 300 的截面图。骨螺栓 300 包括头部 302 和包含螺线 306 的杆部 304。骨螺栓 300 还包括储器或腔 308, 其位于杆部 304 内。虽然储器 308 仅在杆部 304 内显示, 但其也可延伸到头部 302 内。在杆部 304 中提供从杆部 304 外表面到储器 308 的孔或开口 310。治疗物质或药物 312 位于储器 308 内, 使得在骨螺栓 300 植入体内时, 治疗物质 312 从储器 308 通过孔 310 洗脱。

[0068] 图 24-28 说明了制造空心药物洗脱骨螺栓 300 的方法的实施方式。如图 24 所示, 在核心构件 316 上挤压或用其它方式提供外部构件 314。外部构件 314 的末端 318 和 320 可延伸超过核心构件 316 的末端, 如所示。可用任何适合骨螺栓的材料形成外部构件 314。这些材料的例子包括但不限于不锈钢、钛、钴、铬、钨、钽、钼及其合金 (例如 MP35N)。用上述牺牲材料形成核心构件 316。可如上所述根据从外部构件 314 溶解核心构件 316 的方法选择外部构件 314 和核心构件 316。

[0069] 然后压制或用其它方式处理外部构件 314 的末端 318 和 320, 使得末端 318 和 320 包围核心构件 316, 如图 25 所示。然后用本领域技术人员已知的技术, 例如四轴 CNC 研磨机使外部构件成形为所需形状。这样的方法得到骨螺栓 300 形状的外部构件 314, 其中包含了核心构件 316, 如图 26 所示。然后钻出或激光切割或用其它方式提供通过外部构件 314 的孔 310, 如图 27 所示。然后使核心构件 316 通过孔 310 接触一种物质, 使核心构件 316 溶解, 任何副产物例如气体通过孔 310 从储器 308 排出, 如图 28 所示。上述从外部构件除去核心构件的方法可用于溶解核心构件 316。然后通过孔 310 用治疗物质 312 填充储器 308, 得到如图 24 所示的骨螺栓 300。

[0070] 该实施方式中使用的治疗物质 312 包括但不限于类固醇、抗生素、消炎药、抗增殖化合物、抗真菌化合物、抗有丝分裂化合物、抗代谢化合物、止痛药、皮质类固醇、血管抑制性类固醇、非类固醇消炎药、骨原位生长促进药, 例如羟基磷灰石和辛伐他汀, 以及其它本领域技术人员了解的物质。另外, 可在治疗物质中加入载体或控释剂。

### [0071] 钉实施方式

[0072] 图 29 显示了本文实施方式的空心药物洗脱钉 400 的示意图。钉包括尖端 402 和孔或开口 404, 其通到储器或腔 410 (见图 33-34)。治疗物质或药物 412 (图 34) 位于储器 410 内, 在钉 400 植入体内时使治疗物质 412 从储器 410 通过孔 404 洗脱。

[0073] 图 30-34 说明了制造空心药物洗脱钉 400 的方法的实施方式。如图 30 所示, 在核心构件 408 上挤出或用其它方式提供外部构件 406。外部构件 406 的末端可如所示延伸到核心构件 408 以外。可用任何合适钉的材料形成外部构件 406。这些材料的例子包括但不限于不锈钢、钛、钴、铬、钨、钽、钼及其合金 (例如 MP35N)。用上述牺牲材料形成核心构件 408。可如上所述根据从外部构件 406 溶解核心构件 408 的方法选择外部构件 406 和核心构件 408。

[0074] 可压制或用其它方式处理外部构件 406 和核心构件 408, 从而使外部构件 406 的末端包围核心构件 408, 该组合随后可用本领域技术人员已知的技术成型为所需形状。这样的方法得到钉 400 形状的外部构件 408, 其中包含了核心构件 408, 如图 31 所示。然后钻出或激光切割或用其它方式提供通过外部构件 406 的孔 404, 如图 32 所示。然后使核心构件 408 通过孔 404 接触一种物质, 使核心构件 408 溶解, 任何副产物例如气体通过孔 404 从储

器 410 排出,如图 33 所示。上述从外部构件除去核心构件的方法可用于溶解核心构件 408。然后通过孔 410 用治疗物质 412 填充储器 410,得到如图 34 所示的骨螺栓 300。

[0075] 该实施方式中使用的治疗物质 412 包括但不限于类固醇、抗生素、消炎药、抗增殖化合物、抗真菌化合物、抗有丝分裂化合物、抗代谢化合物、止痛药、皮质类固醇、血管抑制性类固醇、非类固醇消炎药、以及其它本领域技术人员了解的物质。另外,可在治疗物质中加入载体或控释剂。

#### [0076] 植入式心脏复律除颤器

[0077] 图 35 说明了一种双腔室、多程序的植入式医疗器械 (IMD) 500 和相关的导联系统的示例,用于根据程控起搏和 / 或探测模式提供心房和心室探测功能,和提供心房和心室复律治疗。

[0078] 根据程控起搏模式,可对心房和 / 或心室施加起搏脉冲,以响应 IMD500 对合适迷走神经情况的检测。可分别通过右心房 / 上腔静脉 (RA/SVC) 和右心室 (RV) 导线 502 和 504 末端的心房和心室双相型起搏 / 探测电极对实现起搏和探测功能。导线 502 和 504 可分别固定在右心房 506 和右心室 508 内,其与 IMD500 的回路通过连接器模块 510 电连接。

[0079] 冠状窦 (CS) 导线 512 包括延伸的绝缘导线体,其包裹一条延伸的螺旋线导体,其与延伸的暴露螺旋线 CS 复律电极 514 连接。虚线轮廓所示的 CS 复律电极 514 位于心脏 516 的冠状窦内。CS 导线 512 近端处为连接器端部 518,其具有暴露的连接器,该连接器与螺旋线导体连接,并以本领域熟知的方式在连接器模块 510 内与连接器模块端部连接。

[0080] RA/SVC 导线 502 可包括延伸的绝缘导线体,其携带同心电分离的彼此通过管状绝缘鞘隔开的螺旋线导体。导线体可以是心房 J 型,使其远端位于右心耳内。心房起搏 / 探测环电极 520 和可延伸的螺旋起搏 / 探测电极 522 可收缩地安装在绝缘电极头部 524 内,向远端形成 J 型的弯曲部分。螺旋电极 522 可伸出电极头部 524,并可以本领域熟知的方式旋回心耳。

[0081] RA 起搏 / 探测电极 520、522 用于心房起搏和 P- 波的近场探测。延伸的暴露螺旋、RA/SVC 心脏复律电极 526 支撑在延伸至邻近起搏 / 探测环电极 520 的 RA 导线 502 上,与 RA 导线体内的第三螺旋线导体相连。RA/SVC 心脏复律电极 526 优选长 10cm 或以上,设计成从 SVC 内伸出朝向三尖瓣 528。RA 导线 502 近端是分叉连接器 530,其携带三个暴露的电连接器,每个与螺旋线导体之一连接,该螺旋线导体在连接器模块 510 内与连接器模块末端以本领域熟知的方式连接。

[0082] 对心房递送心脏复律 / 除颤治疗可通过所选的心脏内电极组合实现,例如所述示范性 RA/SVC 心脏复律电极 526 和 CS 心脏复律电极 514。可选择使用外壳的暴露表面 532 或 IMD500 的罐作为罐电极 534。罐电极 534 可作为皮下遥控心脏复律电极,联合一个或多个心内复律电极用于心房复律或除颤。

[0083] RV 导线 504 可包括延伸的绝缘导线体,其包含至少三个同心电分离的彼此通过管状绝缘鞘隔开的螺旋线导体。起搏 / 探测环状电极 536 和螺旋起搏 / 探测电极 538 位于 RV 导线 504 远端附近,可收缩地安装在绝缘电极导线 540 内。螺旋电极 538 可伸出电极头部 540,并可以本领域熟知的方式旋到心室尖。RV 起搏 / 探测电极 536 和 538 各与 RV 导线体内的螺旋线导体连接,用于心室内的起搏和探测近场 R- 波。

[0084] 在本发明的一个实施方式中,为了实现心室复律治疗, RV 导线 504 的一个远端区

段还支持延伸的暴露线圈复律电极 542。可将复律电极 542 置于心脏 516 的右心室 508 中，与 RV 导线体内的另一个螺旋线导体连接。虽然没有特别说明，应理解心室复律治疗可以联合复律电极 542 在另外的 RV 复律电极之间，或在复律电极和罐电极 534 之间，和 / 或 CS 复律电极 514 或 RA/SVC 复律电极 526 之间递送。RV 导线 504 近端是分叉连接器末端 544，其具有多个电连接器，各与 RV 导线体内的螺旋导体之一连接，其在连接器模块 510 内与连接器模块末端以本领域熟知的方式连接。

[0085] 将螺旋电极例如螺旋电极 538 置于心脏组织内，对心脏传递电刺激。螺旋或螺状电极 538 的实施方式如图 36 和 37 中所示。电极 538 包括贯穿其间且含治疗物质 554 的腔 552。穿过外部构件 556 的孔或开口 550 使得治疗物质 554 能洗脱到目标组织。可如上述所述成形电极 538，即：形成外部构件 556 和核心构件（未显示）成形得到的芯线；将芯线成型为所需形状；通过外部构件 556 钻出或激光切割出开口 550；使核心构件接触蚀刻剂，从而溶解核心构件；用治疗物质 554 填充腔 552。外部构件可以是任何常用于电极的材料，例如不锈钢、MP35N 和铂 / 铱合金。用牺牲材料制造核心构件，根据用于溶解核心构件的方法和外部构件 556 所选材料进行选择。

[0086] 治疗物质 552 可包括但不限于消炎药，例如类固醇、抗生素和抗真菌物质。另外，可在治疗物质中加入载体或控释剂。

[0087] 虽然上面描述了本发明的各种实施方式，但应理解它们只是说明和举例，不是为了限制。相关领域技术人员应理解可进行各种形式和细节的改变，而不背离本发明的精神和范围。因此，本发明的宽度和范围不应局限于任何上述示例性实施方式，而仅由所附权利要求书和其等价物来限定。还应理解本文所述的各实施方式和本文引用的每篇文献的每个特征都可与任何其它实施方式的特征一起联用。另外，不受任何上述技术领域、背景、简述或详述部分提供的表述或隐含理论束缚。所有本文讨论的专利和出版物都通过引用全文纳入本文。

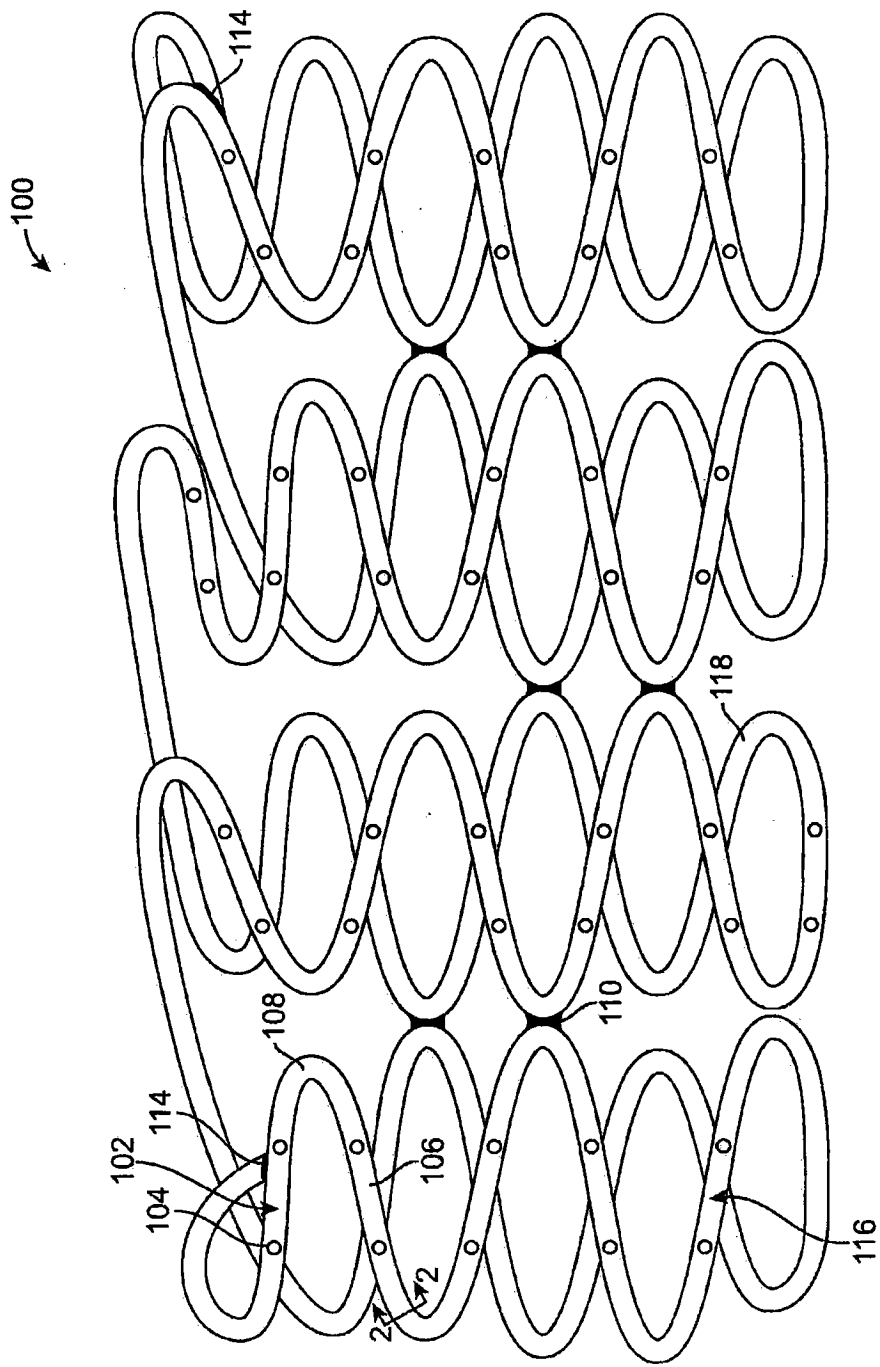


图 1

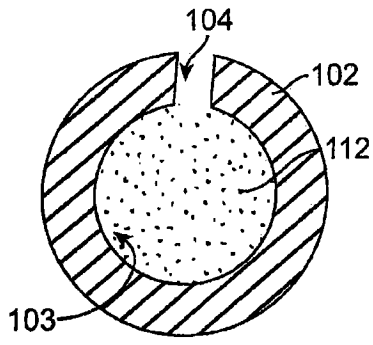


图 2

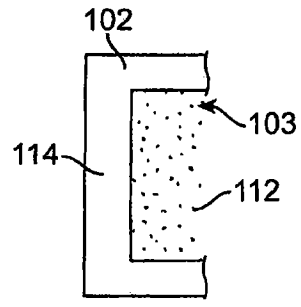


图 3

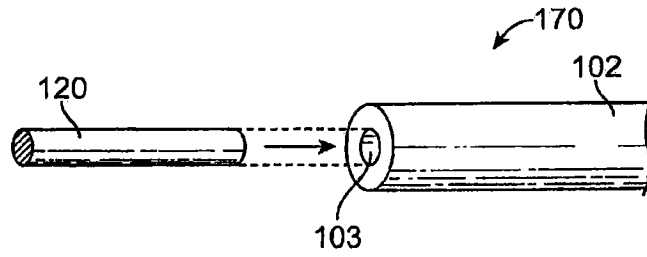


图 4

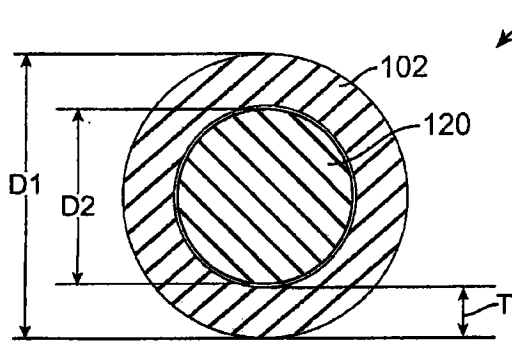


图 5

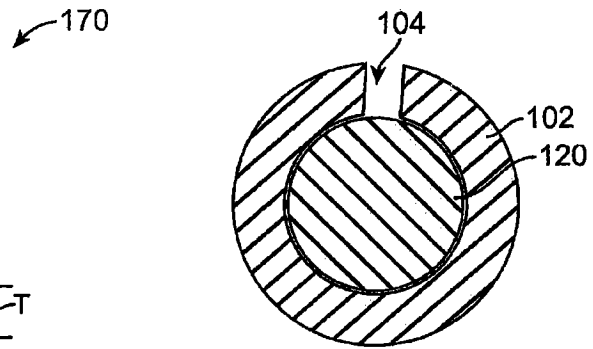


图 6

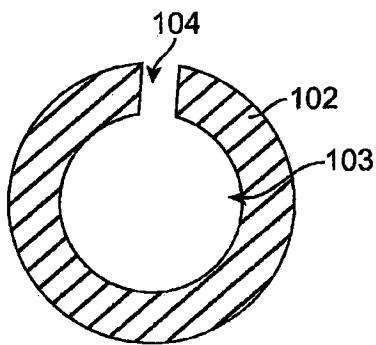


图 7

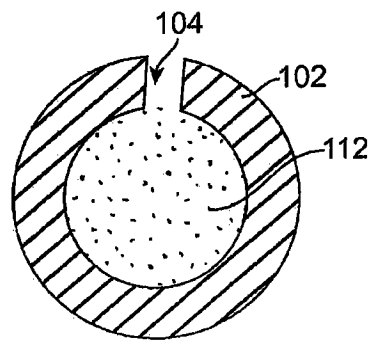


图 8

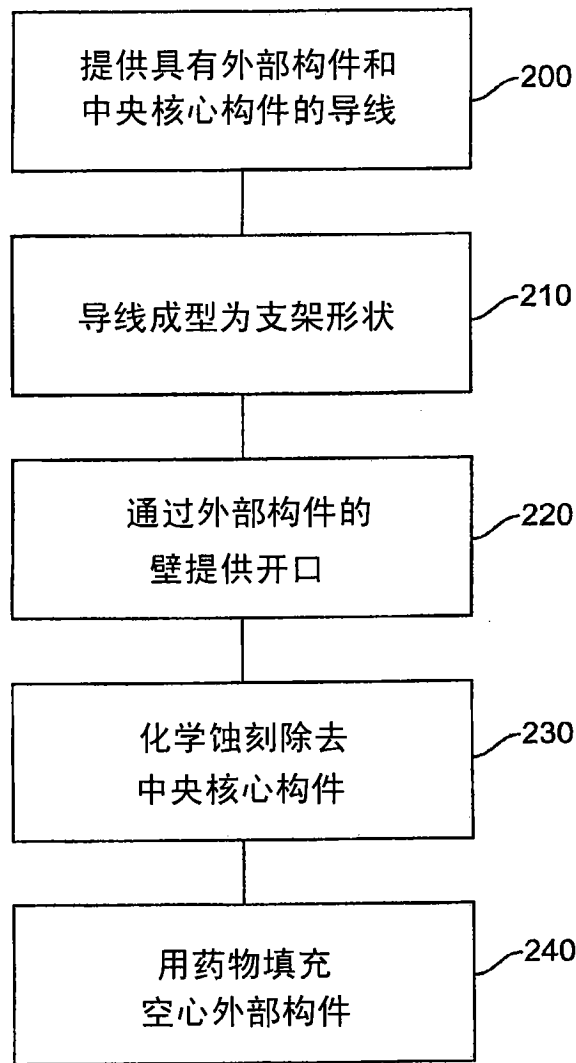


图 9

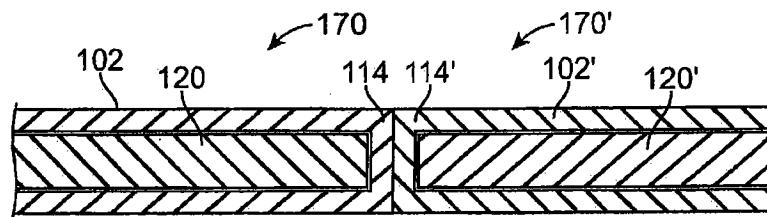


图 10

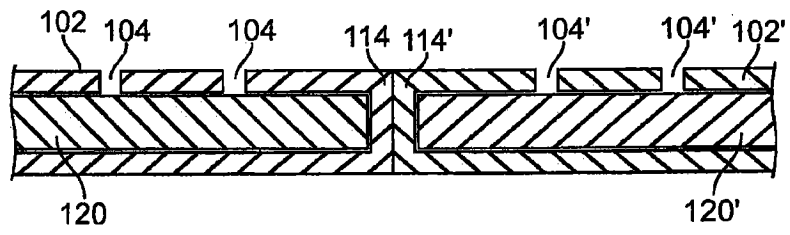


图 11

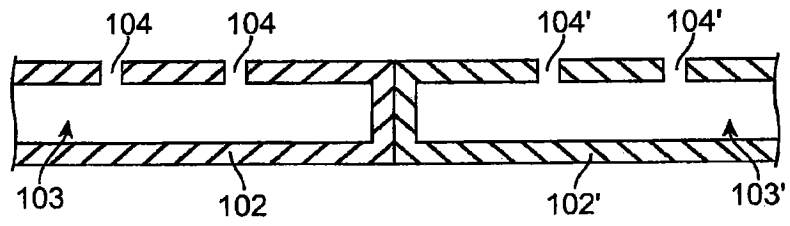


图 12

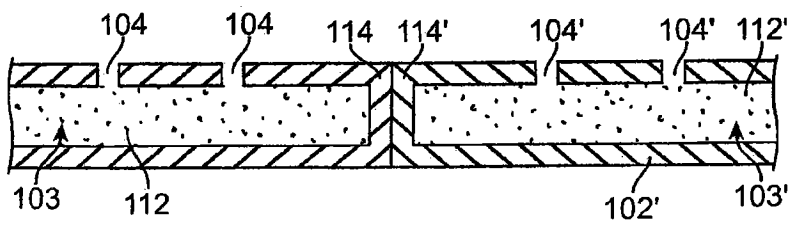


图 13

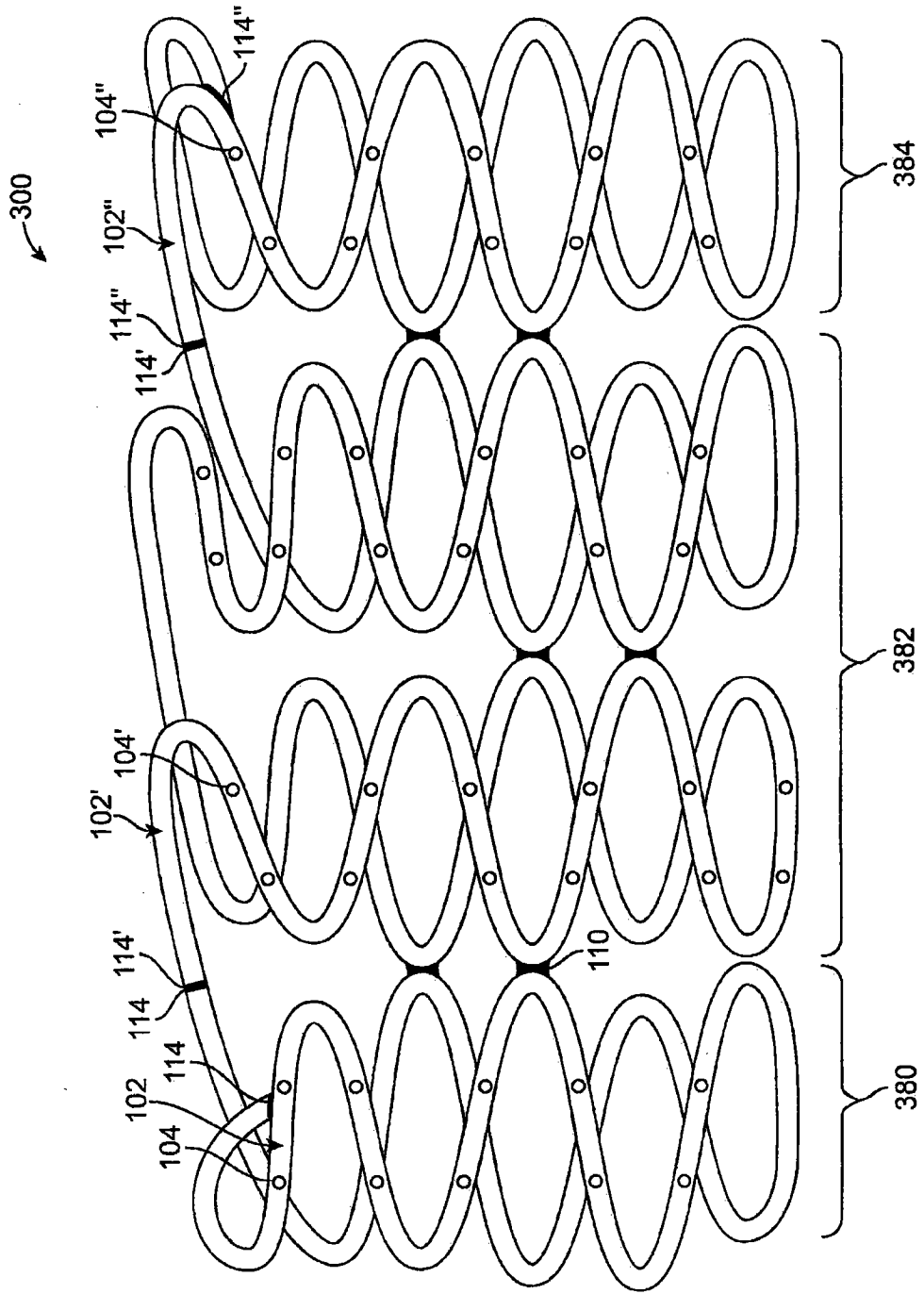


图 14

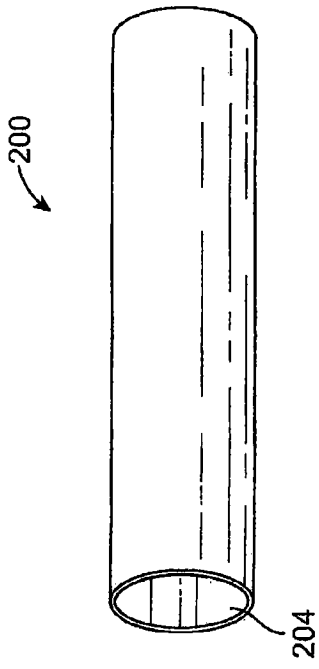


图 15

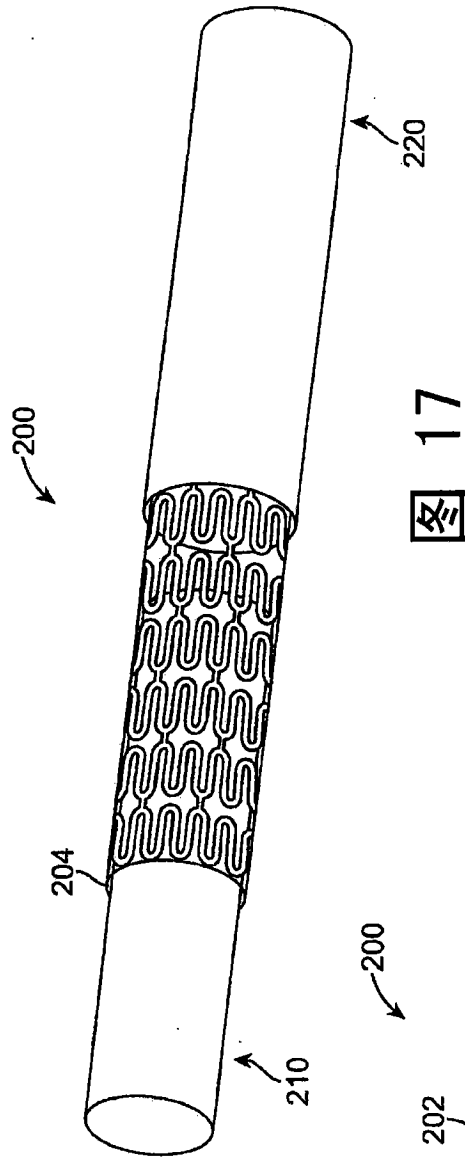


图 17

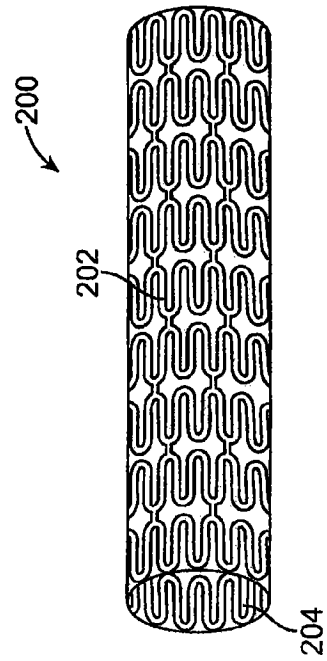


图 16

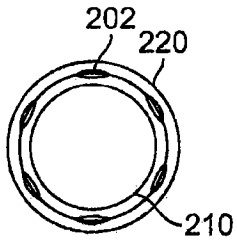


图 18

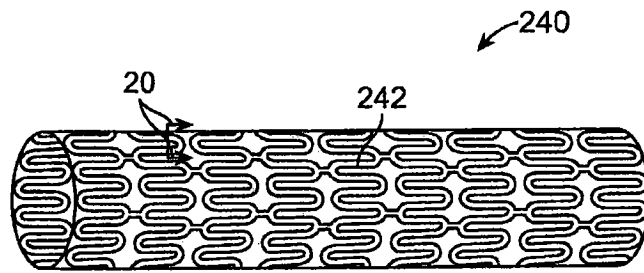


图 19

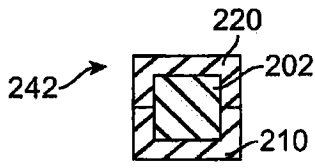


图 20

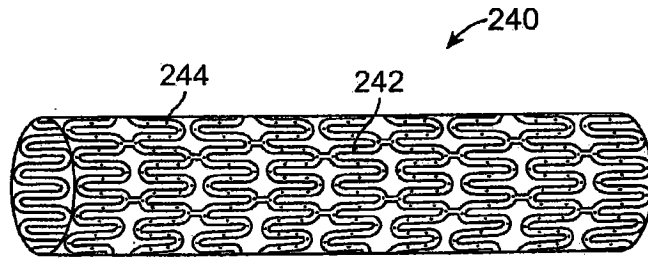


图 21

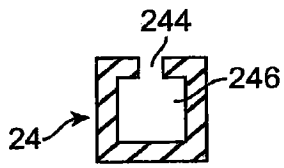


图 22

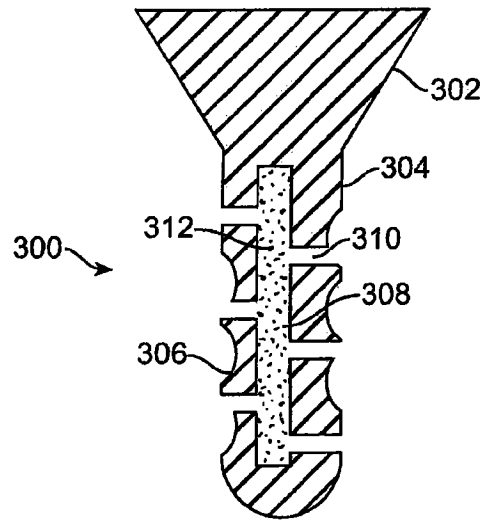


图 23

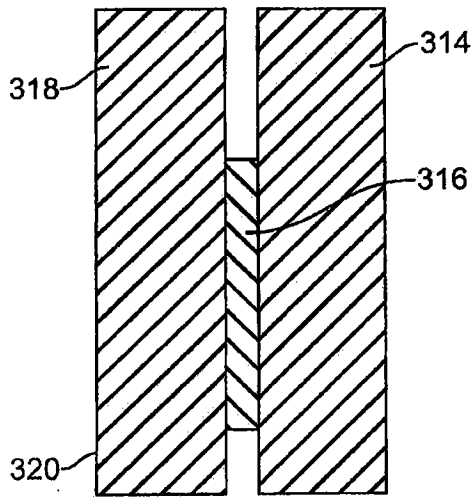


图 24

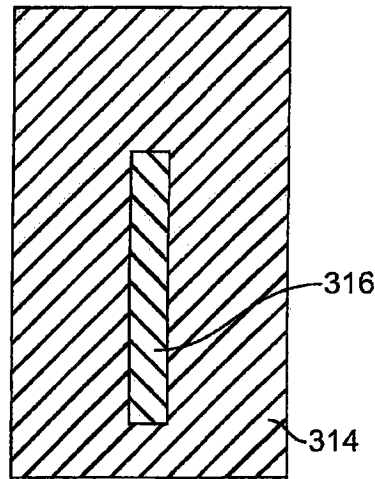


图 25

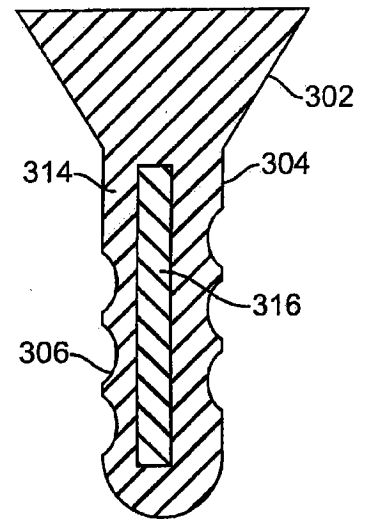


图 26

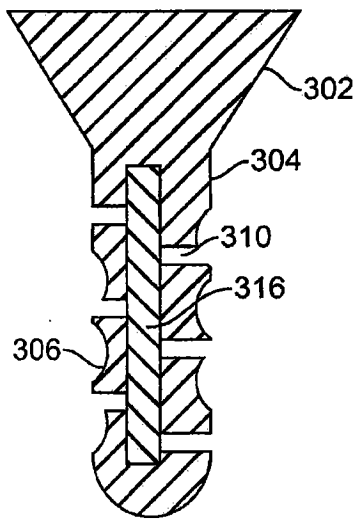


图 27

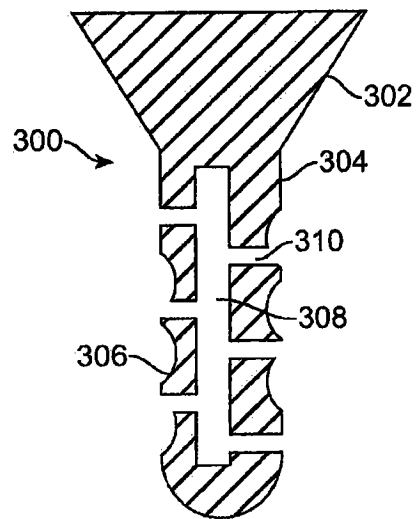


图 28

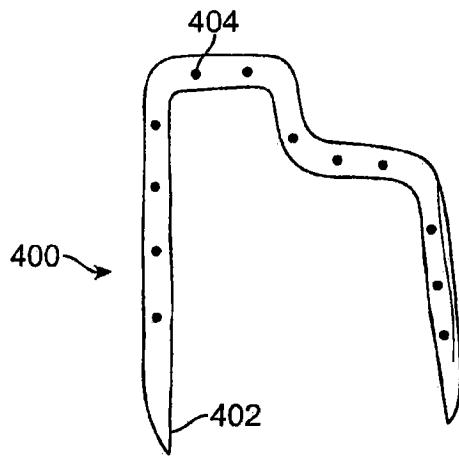


图 29

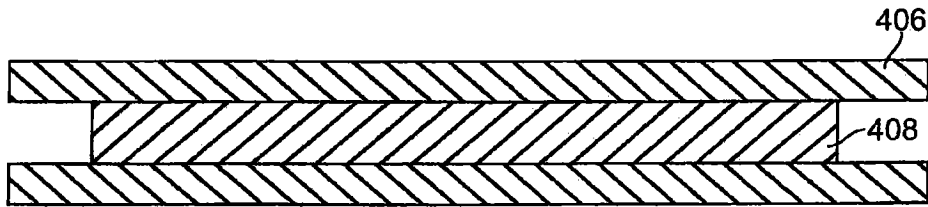


图 30

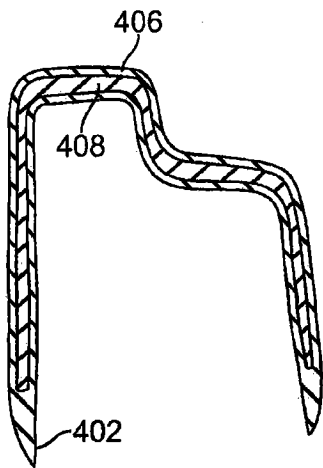


图 31

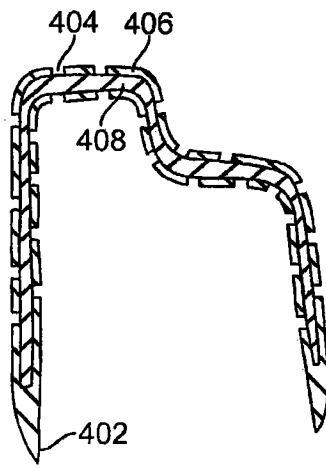


图 32

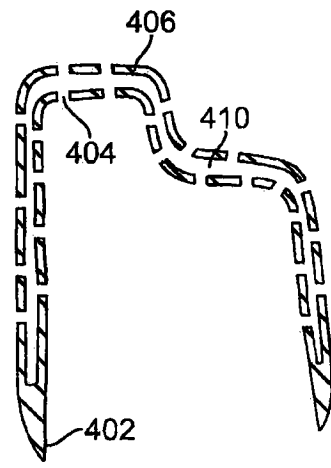


图 33

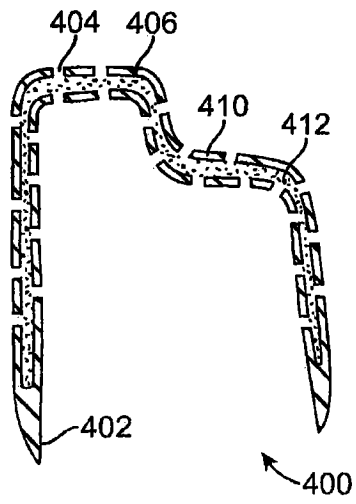


图 34

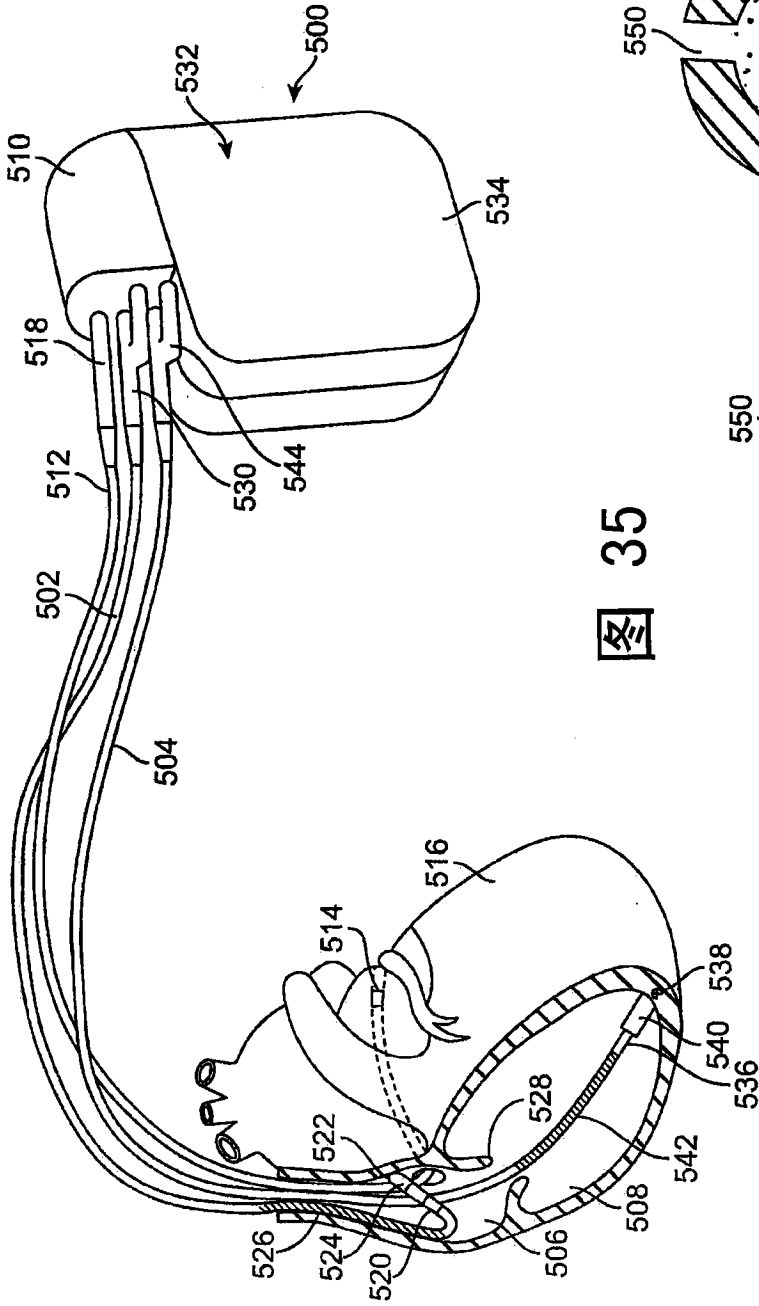


图 35

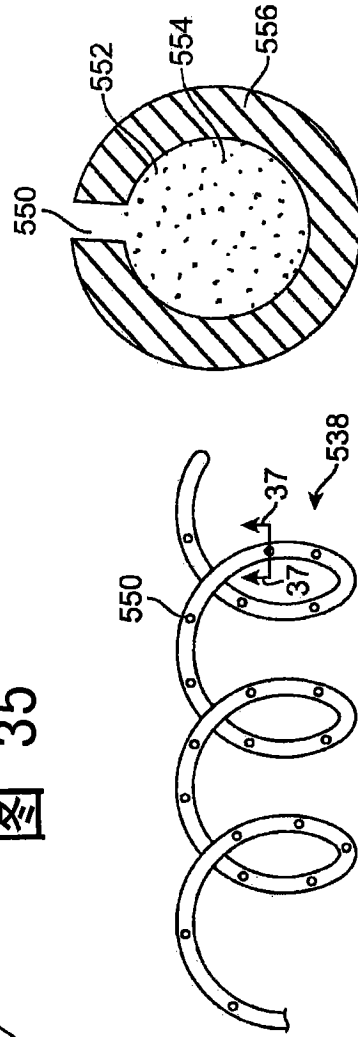


图 36

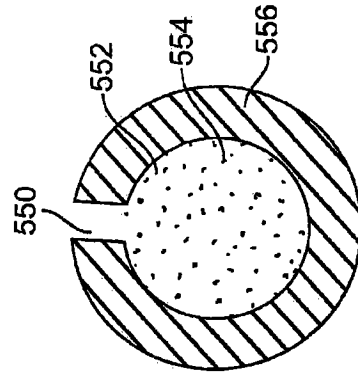


图 37