



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105030390 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 11

(21) 申请号 201510553158. 6

A61L 31/02(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 04. 04

A61L 31/08(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/668, 707 2005. 04. 05 US

(62) 分案原申请数据

200680018207. 5 2006. 04. 04

(71) 申请人 万能医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 B·克瑞耶 V·D·巴特 J·颜

M·西尔汉

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int. Cl.

A61F 2/82(2013. 01)

A61F 2/90(2013. 01)

A61F 2/07(2013. 01)

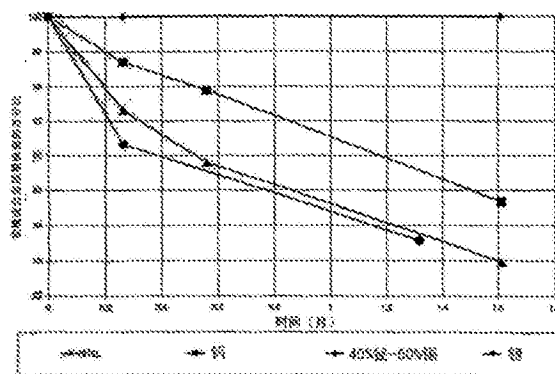
权利要求书1页 说明书23页 附图10页

(54) 发明名称

可降解的植入式医疗装置

(57) 摘要

提供了一种植入式医疗装置的装置和方法，该装置在临床相关时间段内可降解。该医疗装置可以是植入体，移植物植入体，血管植入体，非血管植入体，伤口愈合植入体，缝合，药物传递植入体，生物传递植入体，尿道植入体，子宫内植入体，器官植入体，如骨板、接骨钉、假牙、脊椎盘等骨植入体，或其类似物等形式。在优选实施方式中，植入式医疗装置包括一植入式管腔假体，例如血管支架、非血管支架和支架移植物。



1. 一种可降解的植入式支架,其包括:
由金属构成的植入式主体;
在所述主体中或所述主体上的至少一种促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分;
覆盖至少一部分所述主体的层;
其中所述支架在生理环境下在约 1 个月到约 5 年的时间内充分降解。
2. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述金属包括金属、合金或其组合。
3. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述金属选自下组:铍、钴、铜、钨、铈、铁、镁、钼、镍、铌、银、锡、钨、锌、锆及其组合。
4. 如权利要求 2 所述的支架,其中所述合金包括铍、碳、铬、钴、铜、钨、铈、铁、镁、锰、钼、镍、铌、硅、银、锡、钛、钨、钒、锌、锆或其组合。
5. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分选自下组:钙、碳、铬、铜、铁、镁、硫化物、钼、镍、硅、硅酸盐、硫及其组合。
6. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分高于大约所述组合物的 0.01 重量%。
7. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分低于大约所述组合物的 15 重量%。
8. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述层包括金属、合金、氧化层、抗腐蚀氧化物、陶瓷、辐射不透剂、聚合物、治疗剂或其组合。
9. 如权利要求 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分位于所述主体的表面、整个主体、或是靠近所述主体的晶粒边界的位置。
10. 如权利要求 8 所述的支架,其中所述聚合物选自:聚氨基甲酸酯、聚乙烯亚胺、乙烯乙烯醇共聚物、硅酮、Cflex、尼龙、聚酰胺、聚酰亚胺、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚对苯二甲撑、Parylast、聚(甲基丙烯酸甲酯丁酯)、聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯-醋酸乙烯的共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸-2-羟基乙酯、聚甲基丙烯酸乙二醇酯、聚氯乙烯、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯-醋酸乙烯酯、聚碳酸酯、聚丙烯酰胺凝胶、聚马来酸酐、纤维素、醋酸纤维素丁酸酯、蛋白、纤维蛋白、白蛋白、胶原、明胶、寡糖、多糖、氨基葡聚糖、软骨素、软骨素硫酸盐、磷脂、磷脂酸胆碱、糖脂、以及上述物质的共聚物、混合物和组合。

可降解的植入式医疗装置

[0001] 本申请是 2006 年 4 月 4 日提交的发明名称为“可降解的植入式医疗装置”的第 200680018207.5 号中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及医疗装置和方法。更具体的说,本发明涉及能在生理环境下降解的植入式管腔假体和其他医疗装置。

背景技术

[0003] 冠状动脉疾病是全世界工业化国家的最主要死亡原因。动脉粥样硬化积聚物堆积在向心脏供血的主动脉壁上,随着沉淀物的积聚,通往心脏的正常血流受到了约束。心脏有几种补偿机制,可以在一定程度上弥补这些减少的血流。除了这些补偿机制,许多成熟的药物治疗也可以对轻度到中度冠状动脉疾病患者起到改善症状、降低死亡率的作用。然而,随着疾病的发展,虽然进行药物治疗,症状仍然逐渐显现。当心脏没有得到足够血流的时候,尤其是在运动或紧张的情况下,晚期冠状动脉疾病表现为胸痛乏力 (debilitating chest pain) 或绞痛。在这时,需要进行物理干预来提高通向心脏的血流量。

[0004] 血管成形术是晚期冠状动脉疾病最常用的干预治疗方法之一。Andreas Gruntzig 进行了第一例经皮穿过腔壁的冠状动脉腔内成形术 (PTCA)。他将一个带有小球囊的导管穿过大动脉、插入到被部分闭塞的冠状动脉,然后给球囊充气,抵抗动脉壁压缩斑块,恢复通向心脏的血流。

[0005] PTCA 得到了快速的发展,血管成形术导管变得越来越小、越来越容易操作,使心脏病学家能对更难解决的冠状动脉阻断进行干预。然而,治疗后损伤部位的再狭窄、或再闭塞,一直困扰着 PTCA 技术。一般来说,30-40% 的患者在 PTCA 后出现再狭窄。

[0006] 在 20 世纪 90 年代中期,采用冠状动脉支架来防止再狭窄。支架是一种植入冠状动脉内的小型网状或脚手架状的缝管金属圈结构。它是 PTCA 手术后留在冠状动脉内的一种永久性植入体。支架将帮助保持动脉开放、提高血液流量、减轻冠状动脉疾病的症状。冠状动脉内支架是第一个被证明能减少再狭窄的装置,使再狭窄率下降到 15-20%。因此在绝大部分的 PTCA 手术中都使用支架。

[0007] 传统的支架有球囊可扩展支架和自身扩展支架两种形式。这两种支架一般都由金属材料制成,可能带有生物相容性涂层。这些支架被安装在导管上或导管中,永久性地植入人体内。这种永久性植入可能会引起内膜增生、血栓或其他医学副作用的增加。与单纯的 PTCA 相比,冠状动脉支架由于能在手术后维持一个较高的即刻获得 (acute gain) 水平,成功地使血管成形术后的再狭窄率降到了 15-20%。

[0008] 药物洗脱支架,即可以洗脱雷帕霉素和紫杉醇等药物的支架,也被设计用来进一步减少支架引起的内膜增生率。这些药物洗脱支架,在金属或合金中加入了可降解的或不可降解的聚合物,该聚合物能调控药物的释放。应用这些药物,能比单纯使用支架进一步减少再狭窄率。

[0009] 用于制造传统支架和药物洗脱支架的金属或合金,在生物学上都是稳定的,能够永远留在病人体内,除非在后期与周边组织一起被外科手术切除。因此,这些支架不能被临时安放在体内,除非患者和医生准备进行第二次手术来切除支架,而这在多数情况下是困难的或是不可能的。

[0010] 尽管安装支架的首要功能之一是对血管壁提供机械支持,保持管腔以便血流通过,一旦血管壁恢复正常,支架就很少或完全没有继续发挥效果。此外,由于机械刚性支架的存在,可能会引起患者的并发症。因此,需要有一种支架,其能够在血管恢复正常的过程中、或此后很短的时间内、或以后被溶解或降解。

[0011] 人们尝试用聚乳酸 (PLA) 等可生物降解的聚合物材料来制造支架。然而,这些聚合物支架往往对血管壁的机械支持较小,因此必须要比相应的金属支架厚相当多。这个厚度将使可获得的血流管腔减小,引起不良生物学反应。

[0012] 最近,人们尝试制造在体内可分解的金属支架,例如在美国专利第 6, 287, 332B1 号和第 6, 854, 172B2 号所述,也可参见 US2004/009808 和 W002/053202。这种可降解的金属支架通常仍然带有传统金属支架的强度、外形和其他优良特性。

[0013] 出于这些原因,希望提供一种具有改进的物理特性和机械特性的可降解装置。尤其是,希望提供一种支架或其他管腔假体,其能够在血管恢复期内、和 / 或血管刚修复时或以后进行降解,并且具有能减少血管损伤危险或再狭窄风险的特性。还希望提供药用制剂从支架或其它装置局部受控释放,用于治疗血管和支架处理位置的其他身体组织。这种药用制剂能够最大程度地降低再狭窄和任何对支架或其他装置以及他们的降解产物产生的炎症反应。本发明的各个方面至少满足了这些目标中的一部分。

[0014] 发明概述

[0015] 运用一种植入式构造的医疗装置和方法,该植入式装置包含一个能在临床相关时间段内降解的主体。主体可以有多种形式,可以用于多种医学治疗。在优选实施方式中,主体是支架的形式,尤其是用于治疗冠状动脉疾病的血管支架。主体由能为装置提供所需的物理和机械特性的材料组成、构成或建成。在优选实施方式中,主体由金属(纯的或含有杂质的)、合金或其组合构成。这里使用的术语“金属”包括纯的、不纯的金属和合金,两种或多种金属和合金的其他组合。植入式主体能在生理环境下至少部分地降解。优选地,植入式构造的材料是完全可降解的,因此,如下文所述,在临床相关时间段后将没有构造留下,并且产生的降解副产物在生理学上是良性的,优选是在体环境中天然存在的。更优选地,植入式构造的主体产生的降解副产物的量,低于在生理环境中正常存在的量。植入式构造的降解速率受到多方面因素的单独或共同作用的调控。典型的生理环境包括血管、以及诸如输尿管、尿道、实体组织,脑组织等其他体腔。

[0016] 在本发明的第一个方面,植入式构造主体的降解速率受到植入体材料成分选择的调控。植入体材料选自金属或金属合金或其组合,能在约 1 个月到 5 年的临床相关时期内进行降解,通常是 4 个月到 2 年,常常是 6 个月到 1 年。因此,植入式构造的质量或体积一般每天减少约 0.05% -3%,通常为每天 0.1% -0.75%,更常为每天 0.25% -0.5%。

[0017] 构成植入式构造的金属、合金或其组合材料的腐蚀电流 (I_{corr}) 通常为 $0.0001\text{amps}/\text{cm}^2$ 到 $0.1\text{amps}/\text{cm}^2$, 一般为 $0.001\text{amps}/\text{cm}^2$ 到 $0.01\text{amps}/\text{cm}^2$, 通常为 $0.0025\text{amps}/\text{cm}^2$ 到 $0.008\text{amps}/\text{cm}^2$ 。腐蚀电流与腐蚀速率成正比,腐蚀电流 (I_{corr}) 值越高

的材料在血管或其他生理环境中腐蚀得越快。Icorr 值随着植入体的材料特性、几何结构和表面特征,以及生理环境等其他因素而发生变化。Icorr 值一般代表整个主体或主体任何部分的平均值。

[0018] 第二方面,植入式构造的降解速率至少部分地通过调节其几何结构来调控。这种几何结构调节包括表面积-体积比。例如,在主体上加入孔、槽、沟或其他结构特征,能在不明显增加体积的情况下增加表面积,可用于调控植入构造的降解速率。当植入式主体为带支柱的支架时,还可以通过改变支柱宽度-厚度比来调节其几何结构。

[0019] 本发明的第三方面,植入式构造的降解速率至少部分地通过加入腐蚀诱导特征来调控。例如,在一些实施方式中,植入式构造由一个植入式主体构成,该主体带有至少一个表面、并且在这至少一个表面上有至少一个腐蚀诱导特征,使得至少一部分的构造能以受控的降解速率进行降解。在优选实施方式中,植入体主体由金属、合金或其组合构成。在一些实施方式中,腐蚀诱导特征包括凹坑、小洞、偏心孔、空隙或其组合。在其他实施方式中,腐蚀诱导特征包括表面不规则性、刮痕、条纹、皱褶、隆起、织构、烧结的多孔性金属或合金、粗糙化的表面或上述特征的组合。在其他实施方式中,腐蚀诱导特征包括孔、部分或完全烧结孔或其组合。此外,在一些实施方式中,植入式主体包括带有主体第一连接部分的第一表面、和带有主体第二连接部分的第二表面,其中,第一表面具有呈一定密度和/或排列的腐蚀诱导特征,使得第一连接部分能以与第二连接部分不同的速率进行降解。

[0020] 金属的范例包括铁、钴、钨、钼、银等。这些金属大体上是纯的,一般纯度为约 90%,常常高于 95%,经常高于 99.5%。或者,这些金属可以与其他金属或材料组合制成合金。合金的范例包括含铁合金,例如 AISI 1000 系列碳钢、AISI 1300 系列镁钢、AISI 4000 系列钼钢、AISI 4100 系列铬钼钢、AISI 4300 系列和 AISI 8600 系列镍铬钼钢、AISI 4600 系列镍钼钢、AISI5100 系列铬钢、AISI 6100 系列铬钒钢、AISI 9200 系列硅钢等。其他铁合金的含铁量至少为 25 重量%,优选为 50 重量%,更优选为 75 重量%,通常含铁量为 90 重量%、95 重量%、99 重量%或者更高。铁合金可以含有 0.05 重量%到 3 重量%的碳,优选为 0.05 重量%到 1.0 重量%,更优选为 0.1 重量%到 0.6 重量%。银、锡、钴、钨、钼等合金一般含有至少 25 重量%的纯金属,通常为至少 50 重量%,常常为至少 75 重量%,有时候可以达到 90 重量%、95 重量%、98 重量%或者更高。

[0021] 在本发明的第四方面,植入式构造的降解速率至少部分通过操纵植入构造中的促腐蚀成分和/或抗腐蚀成分来调控。因此,可以把能降低金属或合金抗腐蚀能力的原子或化合物加入到这些材料中,如果材料中已有,则可增加这些物质的量。同样地,也可以去除一种或多种抗腐蚀成分。这种成分操纵可以发生在植入体构造表面、植入体构造的每个部分、或金属或合金晶粒边界的邻近处,来调控金属或合金的腐蚀。

[0022] 在本发明的第五个方面,植入式构造的降解速率至少部分地通过加入腐蚀控制剂来调控。这些腐蚀控制剂可以是合成的或者生物性的,例如酸性化合物、氯化钠、氯化钙、氯化镁、盐酸、柠檬酸、氨基酸、羟基磷灰石、过氧化氢、氢氧化钾等碱性化合物、酸性和碱性的药用制剂,有酸性或碱性副产物的聚合物,其他物质或者上述物质的组合。

[0023] 在本发明的第六个方面,植入式构造的降解速率至少部分地通过产生原电池来调控。在一些实施方式中,金属或者合金微粒被传递到邻近植入体构造的组织液或组织中。这些微粒与植入体形成流体接触,形成了诱导腐蚀的原电池。例如,由于合金具有不同的电化

学电位,可以形成原电池,进而产生一个电流,该电流能在生理电解质环境下氧化合金。

[0024] 在本发明的第七个方面,植入式构造的降解速率至少部分地受到材料分层的调控。在一些实施方式中,植入式构造包含一个植入式主体,该主体包括能以第一降解速率降解的第一层、和能以与第一降解速率不同的第二降解速率进行降解的第二层。第一层和第二层由金属、合金或其组合构成。这些层使得至少一部分的植入构造能以受控的速率进行降解。第一层和第二层可以有不同的钝态 (passive state)。第一层和第二层的电化序可以不同。作为替代或补充,由于这些层的厚度不同,降解时间和 / 或降解速率也会有所不同。

[0025] 在本发明的第八个方面,植入式构造的降解速率至少部分地通过结合或操纵保护层来调控。在一些实施方式中,植入式构造包括以一定速率降解的金属、合金或其组合构成的植入式主体以及覆盖至少一部分植入式主体的保护层,其中,调节所述层的特性来调控植入式主体的降解速率。保护层可以由钝化层或涂层组成。这种涂层包括聚合物、金属、合金、治疗剂、腐蚀剂、辐射不透剂或上述物质的组合。保护层的特性包括厚度、化学成分、化学渗透性、耐久性、对植入式构造的覆盖量、或上述特性的组合。保护层的特性还可以包括抗腐蚀氧化物的量。任选地,保护层可以有暴露出下方部分植入式主体的缺口,其中,所述缺口有助于调控植入式主体的降解速率。

[0026] 在本发明的另一个方面,提供种植入式结构,其包括一个由金属、合金或其组合构成的植入式主体,至少一部分的主体能以受控的降解速率进行降解,其中,所述受控的降解速率至少包括两个降解速率不同的阶段。在一些实施方式中,所述的至少两个阶段中,初始降解速率比后续降解速率要慢。在另一些实施方式中,所述的至少两个阶段中,初始降解速率比后续降解速率要快。

[0027] 在本发明的另一个方面,提供种植入式结构,其包括一个由金属、合金或其组合构成的植入式主体,至少一部分主体能以受控的降解速率进行降解,降解速率沿其结构变化。在优选实施方式中,植入式主体是支架。

[0028] 在本发明的另一个方面,提供种植入式结构,其包括一个能以受控的速率降解的由金属、合金或其组合构成的植入式主体,以及可以从植入式构造上洗脱下来的至少一种治疗剂。在一些实施方式中,治疗剂包括但不限于抗癌药、抗炎症药、免疫抑制剂、增殖抑制剂、抗血小板药或其组合等药用制剂。另一方面,植入式结构还包括至少一个至少部分覆盖了植入式主体的涂层。治疗剂可以包含在涂层中或者在涂层附近。涂层可以是金属的、聚合物的、陶瓷的、合成的或天然的、或其组合。涂层可以是可降解的、可部分降解的、不可降解的、或其组合。在另一些实施方式中,治疗剂包括两种,一种治疗剂能在一个降解阶段洗脱下来,而另一种治疗剂能在另一个降解阶段洗脱下来。此外,在另一些实施方式中,治疗剂至少部分地包含在腐蚀诱导性特征中。

[0029] 具体而言,本发明涉及以下技术方案:

[0030] 1. 一种可降解的植入式支架,其包括:

[0031] 由金属构成的植入式主体;

[0032] 在所述主体中或所述主体上的至少一种促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分;

[0033] 覆盖至少一部分所述主体的层;

[0034] 其中所述支架在生理环境下在约 1 个月到约 5 年的时间内充分降解。

- [0035] 2. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述金属包括金属、合金或其组合。
- [0036] 3. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述金属选自下组:铍、钴、铜、铟、铈、铁、镁、钼、镍、铌、银、锡、钨、锌、锆及其组合。
- [0037] 4. 如技术方案 2 所述的支架,其中所述合金包括铍、碳、铬、钴、铜、铟、铈、铁、镁、锰、钼、镍、铌、硅、银、锡、钛、钨、钒、锌、锆或其组合。
- [0038] 5. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分选自下组:钙、碳、铬、铜、铁、镁、硫化物、钼、镍、硅、硅酸盐、硫及其组合。
- [0039] 6. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分高于大约所述组合物的 0.01 重量%。
- [0040] 7. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分低于大约所述组合物的 15 重量%。
- [0041] 8. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层包括金属、合金、氧化层、抗腐蚀氧化物、陶瓷、辐射不透剂、聚合物、治疗剂或其组合。
- [0042] 9. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述促腐蚀成分和 / 或抗腐蚀成分位于所述主体的表面、整个主体、或是靠近所述主体的晶粒边界的位置。
- [0043] 10. 如技术方案 8 所述的支架,其中所述聚合物选自:聚氨基甲酸酯、聚乙烯亚胺、乙烯乙烯醇共聚物、硅酮、Cflex、尼龙、聚酰胺、聚酰亚胺、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚对苯二甲撑、Parylast、聚(甲基丙烯酸甲酯丁酯)、聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯-醋酸乙烯的共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸-2-羟基乙酯、聚甲基丙烯酸乙二醇酯、聚氯乙烯、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯-醋酸乙烯酯、聚碳酸酯、聚丙烯酰胺凝胶、聚马来酸酐、纤维素、醋酸纤维素丁酸酯、蛋白、纤维蛋白、白蛋白、胶原、明胶、寡糖、多糖、氨基葡聚糖、软骨素、软骨素硫酸盐、磷脂、磷脂酸胆碱、糖脂、以及上述物质的共聚物、混合物和组合。
- [0044] 11. 如技术方案 8 所述的支架,其中所述层包括可降解聚合物的涂层。
- [0045] 12. 如技术方案 11 所述的支架,其中所述可降解聚合物选自:聚乳酸、聚 D-乳酸、聚 L-乳酸、聚 DL-乳酸、聚乳酸的共聚物、聚乳酸酯、聚羟基乙酸、聚羟基乙酸酯及其共聚物和异构体、聚对二氧杂环己酮、聚谷氨酸乙酯、聚羟基丁酯、聚羟基戊酸酯及其共聚物、聚己内酯及其共聚物、聚酸酐、聚原酸酯、聚醚酯、聚碳酸亚氨酯、聚碳酸亚烷基酯、聚碳酸亚乙基酯、聚三亚甲基碳酸酯、淀粉基聚合物、聚酯酰胺、聚酰胺、聚氰基丙烯酸酯、聚膦腈、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮)、脂肪族聚酯及其共聚物、聚 D-乳酸和聚己内酯的共聚物、聚 L-乳酸和聚己内酯的共聚物、聚 DL-乳酸和聚己内酯的共聚物、以及上述物质的共聚物、混合物和组合。
- [0046] 13. 如技术方案 1 所述的支架,其中通过所述层的厚度、组成、渗透性、耐久性、主体覆盖率或其组合控制所述主体的降解。
- [0047] 14. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层的厚度小于 1nm。
- [0048] 15. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层是厚度为 0.1nm 至 100 微米的涂层。
- [0049] 16. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层是无孔的。
- [0050] 17. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层是多孔的。
- [0051] 18. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层以比所述主体慢的速率降解。

- [0052] 19. 如技术方案 1 所述的支架, 其中所述层减慢或延缓所述主体的降解。
- [0053] 20. 如技术方案 1 所述的支架, 其进一步包括治疗剂。
- [0054] 21. 如技术方案 20 所述的支架, 其中所述治疗剂选自免疫调节剂、抗癌药、增殖抑制剂、抗炎症药、抗血栓药、抗血小板剂、抗真菌剂、抗糖尿病药、抗高脂血症药、抗血管生成剂、血管生成剂、抗高血压药、避孕药、抗抑郁药、抗癫痫药、镇痛剂、戒毒药、促伤口愈合药、生育药、代谢调控药、及其组合。
- [0055] 22. 如技术方案 20 所述的支架, 其中所述治疗剂选自阿西维辛、阿柔比星、阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿拉诺新、阿地白介素、别嘌醇钠、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨茶非特、聚肌胞、安吡啶、雄性激素、anguidine、阿非迪霉素、甘氨酸酯、亮氨酸溶肉瘤素、天冬酰胺酶、5-阿扎胞苷、卡介苗 (BCG)、Baker's 抗叶酸剂 (可溶性)、 β -2-脱氧硫鸟苷、盐酸比生群、硫酸博来霉素、白消安、丁硫氨酸亚砷胺、BWA 773U82、BW 502U83.HCl、BW 7U85 甲磺酸盐、ceracemide、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯喹啉-磺酰胺、氯脲霉素、色霉素 A3、顺铂、克拉屈滨、皮质类固醇激素、短小棒状杆菌菌苗、CPT-11、克立那托、环胞苷、环磷酰胺、阿糖胞苷、cytemebena、dabis maleate、达卡巴嗪、放线菌素、盐酸柔红霉素、脱氧尿苷、右雷佐生、去水卫矛醇、地吡酮、二溴卫矛醇、代代宁 B、二乙基二硫代氨基甲酸酯、肌苷二醛、二氢-5-氮胞苷、多柔比星、棘霉素、依达曲沙、依地福新、依氟鸟氨酸、Elliott 氏溶液 (Elliott's solution)、依沙芦星、表柔比星、依索比星、雌莫司汀、雌激素、依他硝唑、氨磷汀、依托泊甙、法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、非格司亭、非那雄胺、黄酮醋酸、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、5-氟脲嘧啶、Fluosol.RTM、氟他胺、硝酸镓、吉西他滨、醋酸戈舍瑞林、hepsulfam、六亚甲基二乙酰胺、高三尖杉酯碱、硫酸胍、4-羟雄甾烯二酮、羟基脲、盐酸依达比星、异环磷酰胺、 α -干扰素、 β -干扰素、 γ -干扰素、白介素-1 α 和 β 、白介素-3、白介素-4、白介素-6、4-番薯酮醇、异丙铂、异维 A 酸、亚叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、脂质体柔红霉素、脂质体包膜阿霉素、洛莫司汀、氯尼达明、美登素、盐酸氮芥、美法伦、美诺立尔、merbarone、6-巯基嘌呤、硫乙磺酸钠、卡介苗的甲醇萃取残余物、氨甲蝶呤、N-甲基酰胺、米非司酮、米托胍脲、丝裂霉素-C、米托坦、盐酸米托蒽醌、单核细胞/巨噬细胞集落形成刺激因子、大麻隆、萘福昔定、新制癌菌素、醋酸奥曲肽、奥马铂、奥沙利铂、紫杉醇、pala、penostatin、哌嗪双酮、哌泊溴烷、吡柔比星、吡曲克辛、盐酸吡罗蒽醌、PIXY-321、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、黄体酮、吡唑喹啉菌素、雷佐生、沙格司亭、锗螺胺、螺莫司汀、链黑菌素、链佐星、磺氯苯脲、舒拉明钠、他莫昔芬、泰素帝、替加氟、替尼泊苷、对苯二酸脒 (terephthalamidine)、替罗昔隆、硫鸟嘌呤、塞替派、胸腺嘧啶注射液、噻唑喹啉、托泊替康、托瑞米芬、维 A 酸、盐酸三氟拉嗪、曲氟尿苷、三甲曲沙、肿瘤坏死因子、乌拉莫司汀、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、长春利定、Yoshi 864、佐柔比星、QP-2、埃博霉素 D (epothilone D)、埃博霉素 C (epothilone C)、Taxol、紫杉醇、多西他赛、ABJ879、帕妥匹隆 (patupilone)、MN-029、BMS247550、海鞘素 (ecteinascidin)、四氢异喹啉生物碱、西罗莫司、放线菌素、氨甲蝶呤、antiopeptin、长春新碱、丝裂霉素、2-氯脱氧腺苷、卡泊芬净、法尼基化二苯二氮平、ECO-4601、氟康唑、卵泡抑素、瘦素 (leptin)、肝素结合细胞因子 (midkine)、血管生成素、血管形成素-1、贝卡普勒明、Regranex、canstatin、血管他汀、内皮他汀、视黄醇类化合物、tumistatin、血管抑制素 (vasculostatin)、血管抑制蛋白 (angioarrestin)、vasostatin、贝伐单抗、普淋司他、二甲双胍、坎地沙坦、代文、

地尔硫卓、阿替洛尔、硝苯地平 (adalat)、雷诺嗪、二硝酸异山梨醇、雷帕霉素、依维莫司、ABT578、AP20840、AP23841、AP23573、CCI-779、氟化雷帕霉素、TAF93、他克莫司、环孢素、TKB662、多球壳菌素、阿司匹林、双氯芬酸、吡唑美辛、舒林酸、酮洛芬、氟比洛芬、布洛芬、奈普生、吡罗昔康、替诺昔康、托美丁、酮咯酸、奥沙普嗪 (oxaprosin)、甲芬那酸、非诺洛芬、萘普酮 (瑞力芬)、对乙酰氨基酚 (泰诺林 .RTM.)、COX-2 抑制剂、尼美舒利、NS-398、flosulid、L-745337、塞来考昔、罗非考昔、SC-57666、DuP-697、帕瑞考昔钠、JTE-522、伐地考昔、SC-58125、艾托考昔、RS-57067、L-748780、L-761066、APHS、依托度酸、美洛昔康、S-2474、糖皮质激素、氢化可的松、可的松、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、甲基泼尼松、氟羟强的松龙、帕拉米松、氟强的松龙、倍他米松、地塞米松、氟氢可的松、去氧皮质酮、丙酸氟替卡松、吡罗昔康、celecoxib、甲灭酸、曲马多、美洛昔康、甲基强的松、伪蕨素、高钙血症药物、唑来膦酸、双膦酸盐、抗血栓药、氯吡格雷、肝素、arixtra 和速避凝以及其盐、修饰、变体、类似物、衍生物、前体、前药和片段。

[0056] 23. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述支架在植入前的腐蚀小于质量的 5%或小于表面积 10%。

[0057] 24. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述支架在约 4 个月到约 2 年的时间内充分降解。

[0058] 25. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述支架在约 6 个月到约 1 年的时间内充分降解。

[0059] 26. 如技术方案 1 所述的支架,其中在植入 1 个月后所述支架保留了超过约 25% 的强度。

[0060] 27. 如技术方案 1 所述的支架,其中所述层是钝化层。

[0061] 本发明的其他目标和优点将通过后续详细描述和所附图示得以阐明。

附图说明

[0062] 图 1 显示了本发明一个实施方式中一个支架形式的实施例。

[0063] 图 2A 显示了金属和合金降解数据的例子。

[0064] 图 2B 显示了与不锈钢相比,一些金属和合金植入体材料的质量随时间减少的数据。

[0065] 图 3 显示了其上具有腐蚀诱导性特征实施例的支架主体的一部分。

[0066] 图 4 提供了支架主体上腐蚀诱导性特征实施例的特写图。

[0067] 图 5 显示了带有腐蚀诱导性特征实施例的支架主体上支柱的横切面。

[0068] 图 6 显示了带有腐蚀诱导性特征实施例的植入体表面,各种形状和大小的腐蚀诱导性特征从表面向植入体延伸。

[0069] 图 7 显示了带有腐蚀诱导性特征实施例的植入体主体的横切面,腐蚀诱导性特征从植入体的表面延伸并在植入体内交错或连接。

[0070] 图 8 显示了一个腐蚀诱导性特征的实施例,该腐蚀诱导性特征从表面延伸且包括植入体内的旁支。

[0071] 图 9 显示了一个腐蚀诱导性特征的实施例,该腐蚀诱导性特征从表面向植入体延伸并包括至少一个从表面向外延伸的突起。

- [0072] 图 10 显示了刮痕形式的腐蚀诱导性特征的实施例。
- [0073] 图 11 显示了带有结构化表面形式的腐蚀诱导性特征实施例的植入体表面。
- [0074] 图 12 显示了带有穿过植入体的小孔形式的腐蚀诱导性特征的植入体的一部分的横切面。
- [0075] 图 13 显示了带有许多旁支的小孔的一个实施例。
- [0076] 图 14 显示了腐蚀诱导性特征相当均匀地分布在植入体表面的一个实施例。
- [0077] 图 15 显示了图 14 的腐蚀诱导性特征不均匀地分布在植入体表面的一个实施例。
- [0078] 图 16 显示了条纹形式的腐蚀诱导性特征相当均匀地分布在植入体表面的一个实施例。
- [0079] 图 17 显示了图 16 的腐蚀诱导性特征不均匀地分布在植入体表面的一个实施例。
- [0080] 图 18 显示了邻近植入体的组织液或组织中微粒的一个实施例。
- [0081] 图 19 显示了分三层的植入体横切面的一个实施例。
- [0082] 图 20-21 提供了显示一些带有腐蚀诱导性特征实施例的金属和合金的降解速率的图表。

[0083] 发明详述

[0084] 本发明的装置可以有多种形式,用于多种医学治疗。在优选实施方式中,该装置为血管支架的形式,用于治疗血管疾病。要注意的是,支架可以用于多种人体管腔,例如动脉、静脉、胆管或食道等。

[0085] 在另一些实施方式中,本发明的装置为各种植入体形式,例如移植物植入体,血管植入体,非血管植入体,植入式管腔假体,伤口愈合植入体,药物传递植入体,缝合,生物传递植入体,尿道植入体,子宫内植入体,器官植入体,如骨板、接骨钉、牙齿植入体、脊椎盘等骨植入体,或其类似物。这些装置一般起到下列一个或几个作用:支持,容纳,结合,附加,堵塞,闭合器官、血管、导管或骨等,向其传递生物制剂,传递药物,用于治疗过度增殖疾病、再狭窄、心血管疾病、伤口愈合、癌症、动脉瘤、糖尿病、腹主动脉瘤、高血钙症、局部缺血、纤维性颤动、心律失常、或其他疾病。

[0086] 因此,下面的详细描述是以支架为例、用实施例的方式来说明本发明,而不适用于限定本发明的范围。

[0087] 支架式植入体

[0088] 在优选实施方式中,植入体为支架的形式。支架设计包括线圈、缝管、波纹环、薄板、轧制薄板、锁定设计、和支架移植物等等。图 1 显示了扩展状态的支架 10 的一个实施方式。如图所示,支架 10 包括第一端 12、第二端 14 和中央腔 16。支架主体 18 从第一端 12 延伸到第二端 14。主体 18 包括支柱 20,支柱 20 排列成网格型结构。支柱 20 的横切面可以是圆形、矩形或者其他形状。一般来说,支柱厚度为约 0.0005"到 0.010";优选约 0.001"到 0.004";更优选约 0.0015"到 0.003"。支柱的宽度一般为约 0.001"到 0.008",优选约 0.002"到 0.004"。

[0089] 支架 10 可以是自身扩展型或球囊扩展型。支架扩展前的直径一般为约 0.3mm 到 10mm,优选约 0.5mm 到 4mm,更优选约 0.8mm 到 2mm。支架扩展后的直径一般为约 1.5mm 到 35mm,优选约 2mm 到 10mm,更优选约 2mm 到 5mm。根据构成支架 10 的材料,材料的延伸率一般为约 5%到 100%,优选约 15%到 70%,更优选为 20%到 50%。

[0090] 植入体降解

[0091] 如前所述,本发明的装置在生物环境下是可降解的。要注意的是,术语“降解”、“生物降解”、“溶解”、“生物吸收”、“吸收”、“再吸收”、“腐蚀”、“侵蚀”、“生物侵蚀”、“可侵蚀的”、“可生物侵蚀的”和“解体”等可以与其它术语替换使用,指由化学、生物、电、机械或其他任何方式造成的任何质量、体积减少或功能上的退化,除非另加说明。

[0092] 还要注意的,本发明涉及的降解是指在临床相关时间段内的降解,例如约1个月到5年。尽管根据材料的固有特性和环境条件,普通的金属或合金也能以慢得多的速率腐蚀一直到1000年或更久,这样的金属或合金被认为是在临床环境下不可降解的。在优选实施方式中,本发明的装置在约1个月到5年的时间内在体环境下充分降解,优选约4个月到2年,更优选约6个月到1年。在一些实施方式中,装置在不到一个月的时间内在体环境下至少部分地降解,例如几周、一周、几天、一天、几小时、一小时或更短。例如,装置至少有一部分在一个月后或一个月以内以受控降解速率降解至接近溶解。影响降解的体环境一般具有局部组织pH约3-10,通常为约5-9,常常为约6-8。

[0093] 本发明装置的降解可以分多个阶段进行,例如在一个阶段降解速率较慢,而在另一个阶段降解速率较快。在一些实施方式中,装置在初始阶段以较慢的速率降解,在后续阶段以较快的速率降解。在另一些实施方式中,装置在初始阶段以较快的速率降解,在后续阶段以较慢的速率降解。同样地,降解可以是整个构造均匀地降解,也可以沿结构不同。平均质量或体积减少百分比可为约每天3%到每天0.05%,优选约每天0.75%到每天0.1%,更优选约每天0.5%到每天0.25%。

[0094] 当植入体由金属或合金构成时,植入体的降解产生金属离子、盐或复合物等副产物。优选地,这些副产物是在体环境中天然存在的成分,或者不会产生明显的有害作用。更优选地,植入式构造产生的降解副产物的量要低于其在体环境中的一般含量。此外,植入体的降解速率受到调控,以使降解副产物引起负面生物反应的可能性最小化。目前,建议永久性地植入了支架等传统非降解装置的病人进行长期抗血小板治疗,以预防急性血栓或晚期血栓。全身性抗血小板治疗有内出血等副作用。当使用本发明的可降解植入体时,就不必进行长期抗血小板治疗,因为一旦植入体溶解,血栓危险降低。作为一个实施例,当植入体主要由铁或铁合金组成或构成时,降解产物可包括氧化型铁等生物相容性的铁物质,其在人体内是天然存在的。通过调控降解速率,这些物质的浓度被控制在低于10倍正常量的水平,优选低于5倍正常量,更优选低于2倍正常量,最优选为不高于体内天然含量的水平。一个特别优选的金属是碳钢,其降解产生的物质主要包括或只包括铁和碳化合物。

[0095] 金属和合金

[0096] 在优选实施方式中,本发明的装置由至少部分可降解的金属、合金或其组合构成。

[0097] 金属的例子包括钴、钨、铋、银、铜、铁、锌、镁、锆、钼、铟、锡或其他金属。在一些实施方式中,植入体的金属纯度为约90%到100%,优选约95%到99.99%,更优选约99.5%到99.9%。

[0098] 合金的实施例包括:1) 含银合金(如银-锡合金),2) 含钴合金(如钴-铁合金),3) 含铁合金(如80-55-06级可锻铸铁、其他可锻铸铁、AISI1010钢、AISI 1015钢、AISI1430钢、AISI 8620钢、AISI 5140钢、或其他钢、或其他),4) 含钨合金,5) 熔炼易熔合金(如40%铋-60%锡、58%铋-42%锡、铋-锡-铟合金或其他),6) 镁合金,7) 锌合金,

8) 形状记忆或超弹性合金, 和 9) 其他合金, 等等。

[0099] 在一些实施方式中, 本发明的装置由一种以上的金属或合金组成。金属 + 金属的植入体的例子包括钴 + 钨、钨 + 铁、镁 + 铁、银 + 锌或其他。金属 + 合金的植入体的例子包括钨 + 8620 钢、钛 + 低碳钢、镁 + 1015 钢合金、银 + 铋 - 锡合金或其他。合金 + 合金植入体的例子包括 8620 钢 + 银 - 锡、1015 钢 + 铋 - 锡或其他。

[0100] 图 2A 显示了金属和合金降解数据的例子。图 2B 显示了与不锈钢相比, 一些金属和合金植入体材料质量随着时间减少的数据。

[0101] 金属的降解通常被称为腐蚀, 本文中术语“降解”和“腐蚀”对于所有材料可以互换使用。多数金属腐蚀是通过金属和电解质溶液界面处的电化学反应而产生的, 就像在体环境下所发现的。腐蚀一般是阳极和阴极反应造成的结果。

[0102] 金属电位是阳极和阴极反应保持平衡的方式。没有电连接时, 金属的假定平衡电位被称为开路电位, E_{oc} 。 E_{oc} 时阳极或阴极的电流值被称为腐蚀电流, I_{corr} 。 I_{corr} 和腐蚀速率是随着许多系统变量而变化的, 这些系统变量包括金属的种类、溶液成分、温度、溶液运动、金属来历 (metal history)、和许多其他因素。

[0103] 对于在 37°C 盐溶液中的植入体而言, 根据下列公式, 腐蚀电流 (I_{corr}) 与腐蚀速率 (CR) 成正比:

$$[0104] \quad CR = (I_{corr} \times K \times EW) / d$$

[0105] CR 腐蚀速率 (mm/ 年)

[0106] I_{corr} 腐蚀电流 (amps/cm²)

[0107] K 法拉第常数 = 3272 (mm/(amps-cm- 年))

[0108] EW 当量质量 (克 / 当量)

[0109] d 密度 (克 / cm³)

[0110] 本发明的植入体在生理条件下降解, 产生的 I_{corr} (腐蚀电流) 一般为约 0.0001amps/cm² 到 0.1amps/cm²; 优选为约 0.001amps/cm² 到 0.01amps/cm²; 更优选为约 0.0025amps/cm² 到 0.008amps/cm²。

[0111] 在一些实施方式中, 与植入前的强度相比, 经过降解 1 个月后, 金属或合金保留了超过约 25% 的强度, 优选超过约 50%, 更优选超过约 60% 的强度。在这些或另一些实施方式中, 与植入前的强度相比, 经过 2 个月降解后, 金属或合金植入体保留了超过约 25% 的强度, 优选超过约 50%, 更优选超过约 60% 的强度。在这些或另一些实施方式中, 与植入前的强度相比, 经过 4 个月降解后, 金属或合金保留了超过约 25% 的强度, 优选超过约 50%, 更优选超过约 60% 的强度。

[0112] 在一些实施方式中, 植入体在植入前就腐蚀了, 腐蚀量大于质量的 0.01%, 优选大于质量的 0.1%, 更优选大于质量的 1% (根据腐蚀前的主体质量计算)。在一些实施方式中, 植入前的腐蚀大于表面积 1%, 优选大于表面积 5%, 更优选大于表面积 10%, 这里的表面积指暴露在生理环境中的主体表面积。在这些情况下, 腐蚀可以是预处理造成的, 或者是由于装置包装在含有氧气等氧化气氛和水分的无菌环境下所造成的。

[0113] 在一些实施方式中, 植入体在植入前的腐蚀小于质量的 5%, 优选小于质量的 1%, 更优选小于质量的 0.01%。在一些实施方式中, 植入体在植入前的腐蚀小于表面积 10%, 优选小于表面积 1%, 更优选小于表面积 0.1%。

[0114] 控制降解速率**[0115] 1) 改变几何结构**

[0116] 在一些实施方式中,通过使表面积-体积比最大化,提高了植入体的降解速率。例如,当植入体为支架形式时,支架支柱的厚度-宽度比或宽度-厚度比可以大于 1.4:1,优选大于 2:1,更优选大于 3:1。在优选实施方式中,支架支柱厚度小于约 100 微米,优选小于约 70 微米,更优选小于约 50 微米。这使得降解所需的绝对深度最小化,并使腐蚀副产物的局部集中最小化。植入体的表面积/长度一般为约 $0.001\text{cm}^2/\text{mm}$ 到 $0.75\text{cm}^2/\text{mm}$,优选约 $0.005\text{cm}^2/\text{mm}$ 到 $0.25\text{cm}^2/\text{mm}$,最优选约 $0.01\text{cm}^2/\text{mm}$ 到 $0.1\text{cm}^2/\text{mm}$ 。

[0117] 在另一些实施方式中,在植入体内加入孔、槽、沟或其他结构特征,能在不明显增加体积的情况下增加表面积。

[0118] 2) 加入腐蚀诱导性特征

[0119] 在一些实施方式中,本发明的植入体主体包括能诱导或帮助降解的腐蚀诱导性特征。腐蚀诱导性特征的实施例出现在至少一个暴露的表面上,包括凹坑、小洞、偏心孔、空隙、表面不规则性、刮痕、条纹、皱褶、隆起、织构、烧结的多孔性金属或合金、划痕、粗糙化的表面、孔、透孔、烧结透孔、或其他几何或随机特征、或上述特征的组合。腐蚀诱导性特征可以出现在植入体的任何一个表面,包括各种形状和设计结构的表面,包括带有大孔、槽、沟或其他特征的植入体实施例。这些表面特征一般能使以质量计算的降解速率提高 10% 或更多,通常提高 20% 或更多,常常提高 40% 或更多。一些表面特征可提供大于 100nm 的平均表面粗糙度 (RA),通常大于 400nm,常常大于 1000nm (1 μm) 或更大。表面特征可位于植入体整个暴露的表面区域上,或者在另一些情况下只存在于需要提高降解速率的一部分暴露的表面积上。要注意的是,表面特征的不均匀分布常常会导致植入体上形成不均匀的降解轮廓。

[0120] 在一些实施方式中,带有腐蚀诱导性特征的植入体,其质量减少速率要比不带这些特征的相同植入体快至少 10%,优选快 20%,更优选快 40%。此外,在一些实施方式中,带有腐蚀诱导性特征的植入体,其体积缩小速率要比不带这些特征的相同植入体快至少 10%,优选快 20%,更优选快 40%。

[0121] 图 3 显示了带有腐蚀诱导性特征 30 实施例的支架主体 18 (例如如图 1 中的支架主体 18) 的一部分。图 4 提供了支架主体 18 上各种腐蚀诱导性特征 30 的特写图。如图所示,特征 30 可以为圆形、椭圆形、正方形、长方形、五边形、和多边形等等各种形状。

[0122] 图 5 显示了图 3 的支架主体 18 中支柱 20 的横切面。在这个实施方式中,支柱 20 的横切面为正方形。支柱 20 包括面向支架 10 的管腔 16 的管腔边缘 32,和面向动脉壁等体腔壁的外边缘 34。支柱 20 还包括面向支架主体 18 其他部分 (即其他支柱) 的侧边缘 36。这里,支柱 20 在管腔边缘 32、外边缘 34 和侧边缘 36 上都有腐蚀诱导性特征 30。这些腐蚀诱导性特征 30 包括凹坑、小洞、偏心孔、空隙、表面不规则性或其他。图 6 显示了带有各种形状和大小的腐蚀诱导性特征 30 的支架主体 18 的表面 17,所述特征从表面 17 延伸进入支架主体 18。图 7 显示了从表面 17 延伸并在支架 18 中交错或连接的腐蚀诱导性特征 30。图 8 显示了腐蚀诱导性特征 30,其从表面 17 延伸并包括支架主体 18 内的旁支 30a。图 9 显示了从表面 17 延伸进入支架主体 18 的腐蚀诱导性特征 30,该特征包括至少一个从支架主体 18 的表面 17 向外延伸的突起 30b。

[0123] 图 10 提供了带有刮痕形式腐蚀诱导性特征 30 的支架主体 18 表面的俯视图。这些刮痕或条纹可以是任意长度、深度、宽度、方向或形状的。形状的例子包括直线、曲线、对角线、重叠线、交叉线、折线等等。

[0124] 图 11 显示了带有结构化表面形式腐蚀诱导性特征 30 的支架主体 18 表面。可以用平均粗糙度 (Ra) 来描述得到的表面光洁度。平均粗糙度就是在粗糙度曲线和其中线之间所涵盖的面积, 或者是以粗糙度曲线高度的绝对值对测量长度的积分。带有腐蚀诱导性特征的本发明植入体表面 Ra 值大于约 100 纳米, 优选 Ra 值大于约 400 纳米, 更优选 Ra 值大于约 1000 纳米。

[0125] 图 12 显示了支架主体 18 的一部分的横切面, 其带有一个外表面 34 和一个管腔表面 32。如图所示, 小孔形式的腐蚀诱导性特征 30 穿过主体 18, 从外表面 34 延伸到管腔表面 32。小孔可以是光滑的、锯齿状的、直线的、对角线的、弯曲的、连通的、或相交的等等。此外, 在一些实施方式中, 有至少一个突起 30b 可以从支架主体 18 的表面 32、34 向外延伸。图 13 显示了小孔形式的腐蚀诱导性特征 30 从支架主体 18 的外表面 34 延伸到管腔表面 32, 其中, 所述孔包括许多旁支 30a。

[0126] 2a) 产生腐蚀诱导性特征

[0127] 一些前文所述的腐蚀诱导性特征, 可以通过将金属、合金或其组合构成的植入体在不同条件下与化学物质接触所形成的, 所述化学物质包括但不限于盐酸、氢氟酸、硝酸、磷酸、醋酸、柠檬酸、甲酸、乳酸、草酸、王水、发烟硫酸、或其它、或上述物质的组合。

[0128] 腐蚀诱导性特征的形成, 也可以通过使金属、合金或其组合构成的植入体在不同条件下接触盐雾; 氢氧化钠、氢氧化钾等强碱溶液; 含钠盐、钾盐、碳酸盐或磷酸盐等的盐溶液; 或其他碱。或者, 也可以通过将植入体在不同条件下接触盐水、氯化钠、氯化铁或其他盐溶液、Ferrolyte (Starlight Chemical, Inc, 芝加哥, 伊利诺斯州, 美国)、或其他化学物质, 来形成这些特征。能产生这些特征的其他化学物质包括 $AlCl_3$, $CaCl_2$ 加 $MgCl_2$, $CuSO_4$, $HgCl_2$, H_2SiF_6 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Na_2HSO_3 , $NaOCl$, Na_3PO_4 , NH_4Cl , NH_2SO_3H , $NI(NO_3)_2$, $ZnCl_4$, 溴, H_2O_2 , 如氧气、氮气、氯气等气体氧化剂, 或其他各种条件, 或其组合。

[0129] 在另一个实施方式中, 腐蚀诱导性特征是通过在各种条件下将植入体材料暴露在液态金属中而形成的。这些液态金属包括铋、镓、锂、钠、钾、和钠-钾合金、钽-镁合金、锌、或其他金属、或上述金属的组合。

[0130] 在另一个实施方式中, 腐蚀诱导性特征是通过下列方法形成的, 例如但不限于: 电子诱导蚀刻、辉光放电等离子体蚀刻、激光辅助蚀刻、化学辅助离子束蚀刻、激光诱导光化学干蚀刻、脉冲等离子体放电、溅射射束、暴露于放射线、阳离子束、反复动电位极化、离子轰击、或其他方法、或上述方法的组合。

[0131] 在另一个实施方式中, 腐蚀诱导性特征是通过将植入体材料置于含贵金属的电解质中一段足够长的时间以形成所需的腐蚀诱导性特征。

[0132] 一些腐蚀诱导性特征, 如刮痕和条纹等, 可以用下列工具制造, 例如刀片、针、镊子、尖头刻压机、刻花机、刀、解剖刀、硬毛刷、钢丝棉、压花刀具、锉刀、碳钢锉、尖头镐、砂轮、截管器、凿子、刮刀、激光、放电加工 (EDM)、或其他工具, 或上述工具的组合。

[0133] 可以用多种方法来获得如皱褶、隆起、织构、或粗糙化表面等腐蚀诱导性特征。方法的例子包括喷砂、喷珠、化学蚀刻、激光、等离子体蚀刻、离子束轰击、放电加工 (EDM) 压

印、模塑、烧结、化学气相淀积 (CVD)、溅射、电镀、或其他方法、或上述方法的组合。

[0134] 一些腐蚀诱导性特征,如烧结孔、孔或透孔等,可以通过下列方法制成:激光,放电加工,用制备凹坑、偏心孔和空隙的化学物质进行化学蚀刻,暴露于放射线或离子束,金属注射模塑,烧结珠状或其他几何结构的金属或合金,或其他方法,或上述方法的组合。

[0135] 腐蚀诱导性特征可以是在制造过程中形成的,或是在植入前的任何时间形成的。这些特征也可以是采用下述方法原位形成:使用转刀、切割球囊等工具或装置,或其它技术,或其它机械的、电的、或化学的方法,或上述方法的组合。

[0136] 2b) 腐蚀诱导性特征的尺寸和分布

[0137] 腐蚀诱导性特征可以为任意合适的大小、直径、宽度、长度、深度、周长或尺寸等。在一些实施方式中,植入体表面上特征的平均直径、宽度或长度为约 1 纳米到 1 毫米,优选约 10 纳米到 100 微米,更优选约 100 纳米到 1 微米。刮痕、条纹等线性特征的长度可以更长。在一些实施方式中,植入体表面上特征的平均深度为约 1 纳米到 10 毫米,优选约 10 纳米到 1 毫米,更优选为约 100 纳米到 1 微米。这些特征可以尺寸相似,也可以大小或形状各异。特征可以包含或部分包含在其他特征中。

[0138] 腐蚀诱导性特征可以均匀地或不均匀地分布在植入体表面。图 14 显示了腐蚀诱导性特征 30 相当均匀的分布在植入体如支架支柱 20 的表面上。这里,特征 30 包括凹坑、小洞、孔、空隙或表面不规则性。图 15 显示了这些腐蚀诱导性特征 30 不均匀地分布在植入体如支架支柱 20 的表面上。同样,图 16 显示了腐蚀诱导性特征 30 相当均匀的分布在植入体如支架支柱 20 的表面上。此时,特征 30 是条纹。图 17 显示了这些腐蚀诱导性特征 30 不均匀地分布在植入体如支架支柱 20 的表面上。

[0139] 腐蚀诱导性特征可以部分地或全部覆盖植入体的表面。特征可以位于植入体的一个或多个表面上,例如外表面、管腔表面、边缘或其他表面。特征可以局限在一个或多个区域内,使这些区域内的植入体降解而其他区域保持完好或不降解。这些特征可以不同的密度分布在植入体表面的不同位置上。一个或多个区域能比其他区域降解得更快。因此,植入体的降解速率可沿纵向、环绕或其它方向受到调控。例如,管腔内支架的近端和远端要比其中间部分更早降解。

[0140] 如凹坑、小洞、偏心孔、透孔、空隙、或表面不规则性等腐蚀诱导性特征,其在植入体表面的密度可为约 $1/\text{cm}^2$ 到 $1 \times 10^{14}/\text{cm}^2$, 优选约 $100/\text{cm}^2$ 到 $1 \times 10^8/\text{cm}^2$, 更优选约 $1000/\text{cm}^2$ 到 $1 \times 10^6/\text{cm}^2$ 。不含特征的植入体表面百分比可以为约 0% 到 99.99%, 优选约 5% 到 75%, 更优选约 10% 到 50%。

[0141] 3) 促 / 抗腐蚀成分的处理

[0142] 作为腐蚀诱导性特征的替代或补充,本发明的植入体可由如金属或合金等材料组成,这些材料富含一种或多种促腐蚀成分。因此,可以加入能降低金属或合金或其组合的抗腐蚀能力的原子或化合物,如果材料中已有这些物质可以进一步增加他们的量。例如,可以对合金进行加工,在合金中增加一些成分,如碳、铁、铜、硅、钙、硫、镁、硫化物、硅酸盐或其它成分等;或者从合金中去除一些成分,如铬、镍、钼或其它抗腐蚀成分等。在一些实施方式中,可按大于约 0.1% 的量加入促腐蚀成分,优选大于约 1%, 更优选大于约 5%。同样,也可以去除一种或多种抗腐蚀成分。

[0143] 这些成分处理可发生在植入体表面、整个植入体、或是靠近合金晶粒边界的位置,

起到调控合金腐蚀的作用。在一些实施方式中,金属或合金中促腐蚀成分的质量百分含量大于约 0.01%,优选大于约 1%,更优选大于约 10%。例如,钢中碳的质量百分含量可以大于约 0.03%,优选大于约 0.3%,更优选大于约 3%。在一些实施方式中,金属或合金中促腐蚀成分优先分布在植入体表面,位于表面的促腐蚀成分量大于该成分总质量的约 0.01%,优选大于约 5%,更优选大于约 10%。

[0144] 此外,在一些实施方式中,金属或合金中表面抗腐蚀成分小于该成分总质量的约 15%,优选小于约 5%,更优选小于约 1%。例如,钢等植入体合金中,位于表面的铬小于铬总量的约 12%,优选小于约 5%,更优选小于约 1%。

[0145] 4) 加入腐蚀控制剂

[0146] 作为上述特征和成分的替代或补充,本发明的植入体还包含能控制植入体降解的腐蚀控制剂。腐蚀控制剂可以是合成的或生物性的,例如酸性化合物,氯化钠,氯化钙,氯化镁,盐酸,柠檬酸,氨基酸,羟基磷灰石,过氧化氢,氢氧化钾等碱性化合物,酸性和碱性的药用制剂,带有酸性或碱性副产物的聚合物,其他物质,或者上述物质的组合。植入体上腐蚀控制剂的量可以为约 1 纳克/cm²到 1000 微克/cm²,优选约 1 到 5 微克/cm²,更优选约 10 到 400 微克/cm²。

[0147] 在一个实施方式中,腐蚀控制剂在植入前不会明显地诱导植入体的腐蚀。

[0148] 在另一个实施方式中,腐蚀控制剂可以通过导管、灌注球囊、注射器、注射器和针、或其它方式等方法被传递到了邻近植入体位置的组织。

[0149] 5) 产生腐蚀诱导性原电池

[0150] 在一些实施方式中,金属或者合金微粒被传递到邻近植入体的组织液或组织中。这些微粒与植入体形成流体接触,构成了诱导腐蚀的原电池。这种原电池可以控制植入体的腐蚀。图 18 显示了位于邻近植入体的组织液或组织 42 中的微粒 40。微粒由金属或合金构成,这些金属或合金通常要比植入体更为钝性。在另一些实施方式中,非金属微粒被传递到邻近植入体的位置以诱导腐蚀。这些微粒的大小为约 1 纳米到 1 毫米,优选约 0.1 微米到 10 微米,以使得组织对它们的反应最小。微粒可以通过导管、灌注球囊、注射器、注射器和针、或其它方式等方法传递到邻近植入体的组织。

[0151] 图 19 显示了邻近组织液或组织 42 的植入体 46 的横切面。植入体 46 分为三层,其中,中间层 48 由绝缘材料组成,外层 50 由金属或合金等导电材料组成,形成了一个原电池。层的数量可以是任意的。下文将进一步讨论分层问题。

[0152] 6) 材料的分层

[0153] 在一些实施方式中,本发明的植入体由两层或多层金属或合金组成。在一个实施方式中,这些金属或合金可由不同电化序或/和不同钝态的不同材料制成。例如,一层由钨制成,而另一层由铬制成。在另一个实施例中,一层由含铁的合金制成,而另一层由银制成。在一个实施方式中,在植入时或植入后,这些层可以形成直接接触或流体接触。在一个实施方式中,这些层由聚合物、半导体、或绝缘体涂层等层或涂层分隔开,但在植入时或随着涂层降解而最终形成流体接触。可以根据所需降解速率改变这些层的厚度、表面积和覆盖率。

[0154] 7) 保护层的处理

[0155] 腐蚀时许多金属会在表面形成一个氧化层。如果氧化层阻止了进一步的腐蚀,这个金属就被钝化了。这种状态的金属或合金被认为是抗腐蚀的。抗腐蚀金属合金的例子包

括 316、316L、430、304、17-7、或其它不锈钢、钴-铬合金（如 L-605、MP35N、Havar、钴-20 铬-15 钨-10 镍合金、镍钛合金、或其它合金。

[0156] 通过以可控方式去除或部分去除钝化保护层、或阻止表面氧化层形成，可以加速或控制这些金属合金的降解。同样地，通过控制氧化层等保护层的形成、覆盖率、厚度、化学成分、化学渗透性、耐久性或其它性质，可以对植入体降解的启动、均匀性、或速率进行调控。例如，可以通过将植入体包装在低含氧水平或脱氧环境中，防止植入体在表面形成氧化层等保护层。这可以尽可能地减少氧气进入包装内部，避免氧气导致的植入体过早腐蚀。在一个实施方式中，含植入体的产品密封在一个真空袋中。在另一个实施方式中，袋中充满了氮气、氩气或其它惰性气体。在另一个实施方式中，采用除氧剂使包装中的氧气含量减少到最低程度。此外，可以通过如化学蚀刻、喷珠、电解抛光、激光、或其它方式等化学的、机械的、电的、热的方式来调控保护层的其它特性。在制造过程中或植入前，可用一种可控的方式形成、去除、或部分去除氧化层等保护层。可以使用转刀、切割球囊等工具或装置，或其它技术，或其它机械的、电的、化学的方法，或上述方法的组合，对保护层进行原位调控。也可以使用能对表面成分、特性、以及保护 / 钝化层的厚度、位置、或耐久性等可控影响的其他方法。

[0157] 可以使用各种不同的技术来改变钝化层。在一个实施方式中，对植入体进行除锈、电解抛光或部分电解抛光，但没有进行钝化。在另一个实施方式中，对植入体进行除锈，但没有进行电解抛光或钝化。在另一个实施方式中，植入体没有被除锈、电解抛光或钝化。

[0158] 在一个实施方式中，为了实现可控降解，钝化层的厚度被控制在小于 1nm，优选小于 0.5nm，更优选小于 0.1nm。在另一个实施方式中，保护层只是部分覆盖植入体表面以调控降解。这种部分覆盖可以是在植入体的一个或多个表面上，或是均匀地或不均匀地分布在整個植入体如支架的支柱上。例如，可以通过调控保护层中铬氧化物等抗腐蚀氧化物的量和 / 或铁氧化物等弱抗腐蚀氧化物的量，起到调控降解的目的。在一个实施方式中，保护层的成分使得植入体在约 1 个月到 5 年内降解，优选 4 个月到 2 年，更优选 6 个月到 1 年。

[0159] 在一些实施方式中，本发明的植入体部分或完全地涂覆着可降解或不可降解的涂层。涂层材料可以是聚合物、金属、合金、陶瓷、治疗剂、腐蚀剂、辐射不透剂，或上述物质的组合。涂层可以是疏水涂层、亲水涂层、多孔的、无孔的、遇水膨胀涂层、氧气屏障、可渗气屏障、半透屏障、或其它，或上述物质的组合。植入体可以有一个或多个涂层。在一些实施方式中，通过在聚合物中加入试剂（如盐、小分子、发泡剂或其相似物等），并在涂覆后或植入后除去这些试剂，可以增强聚合物涂层的多孔性。涂层能够保护组织壁免受降解植入体的影响，调控植入体的降解，优选介导降解产物，容纳降解产物，中和降解产物，释放用于治疗、腐蚀或其它目的的药剂，提供辐射不透性或其他，或以上作用的组合。

[0160] 在一个实施方式中，涂层至少覆盖植入体表面的一部分，使植入体在邻近或位于未覆盖部分处开始降解。例如，可降解的涂层优先覆盖血管支架的外腔表面，优先引导植入体降解产物远离血管组织。在另一个实施例中，涂层优先覆盖血管支架的管腔表面，以控制植入体的降解速率。

[0161] 在另一个实施例中，涂层在其表面上具有缺口，连接植入物金属、合金或其组合与电解质或组织液，以控制植入体的降解速率。在一个实施方式中，缺口的平均直径、宽度或长度可为约 1nm 到 10mm，优选约 100nm 到 1mm，更优选约 1 微米到 100 微米。根据植入体的

长度和尺寸,缺口的长度可以进一步有所差异。缺口的尺寸和形状可以是任意形状的,如圆形、正方形、椭圆形、多边形、或其它规则或不规则形状、或上述形状的组合。植入体涂层上缺口的表面密度,可为约 $1/\text{cm}^2$ 到 $1 \times 10^9/\text{cm}^2$,优选为约 $10/\text{cm}^2$ 到 $1 \times 10^6/\text{cm}^2$,更优选为约 $100/\text{cm}^2$ 到 $1 \times 10^3/\text{cm}^2$ 。

[0162] 在一个实施方式中,涂层要比植入体金属、或合金或其组合降解得慢。这就控制了植入体金属、或合金或其组合的降解速率,以使植入体在降解前获得一个更长的使用期。在另一个实施方式中,涂层要比植入体金属、或合金、或其组合降解得快。这就使植入体的降解延迟了一段初始时间。在另一个实施方式中,涂层使植入体的降解延迟了超过 3 天,优选超过 1 个月,更优选超过 4 个月。在另一个实施方式中,涂层在体环境中降解 3 天到 3 年,优选 1 个月到 2 年,更优选 4 个月到 1 年。在另一个实施方式中,涂层的降解快于或慢于植入体的降解,且对植入体的降解速率没有实质性影响。在任何一个植入体装置上,可以有两种或多种涂层材料。一般选择在生理环境下降解速率不同的和 / 或特性不同的涂层材料。通常,将两种或多种涂层材料一层铺在另一层上,其中一层要比其它层降解得更快。可选地,两种或多种涂层材料也可覆盖暴露表面的不同区域,这样他们通常同时降解,虽然常常降解速率不同。可以用不同的涂层材料来携带不同的治疗剂或其它活性试剂,从而获得不同的释放速率,下文将进行详细描述。

[0163] 涂层的厚度可为约 0.1 纳米到 100 微米,优选 1 微米到 25 微米,更优选 5 微米到 10 微米。对一些聚合物涂层而言,厚度可为约 0.1 微米到 100 微米,优选约 1 微米到 50 微米,更优选约 5 微米到 25 微米。对一些金属或合金涂层而言,厚度可为约 0.1 纳米到 100 微米,优选约 1 纳米到 50 微米,更优选约 1 微米到 25 微米。

[0164] 合适的不可降解或缓慢降解的涂层包括但不限于:聚氨基甲酸酯、聚乙烯亚胺、醋酸纤维素丁酸酯、乙烯乙烯醇共聚物、硅酮、C-flex、尼龙、聚酰胺、聚酰亚胺、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚对苯二甲撑、Parylast、聚(甲基丙烯酸甲酯丁酯)、聚甲基丙烯酸正丁酯、聚甲基丙烯酸丁酯和聚乙烯-醋酸乙烯的共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸-2-羟基乙酯、聚甲基丙烯酸乙二醇酯、聚氯乙烯、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯-醋酸乙烯酯、聚碳酸酯、聚丙烯酰胺凝胶、聚马来酸酐、如硬脂酰氯化铵和苯甲酰氯化铵等季铵化合物、醋酸纤维素丁酸酯 (CAB) 等,包括其它合成的或天然聚合物,以及上述物质的混合物、共聚物或组合。

[0165] 合适的可生物降解的涂层包括但不限于:聚乳酸、聚乳酸酯、聚羟基乙酸、聚羟基乙酸酯及其共聚物和异构体;聚对二氧杂环己酮、聚谷氨酸乙酯、聚羟基丁酯、聚羟基戊酸酯及其共聚物;聚己酸内酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚醚酯、聚碳酸亚氨酯、如聚碳酸亚乙基酯等聚碳酸亚烷基酯、聚三亚甲基碳酸酯、淀粉基聚合物、聚酯酰胺、聚酯胺、聚氰基丙烯酸酯、聚磷腈、聚乙二醇、聚环氧乙烷、N-乙烯基吡咯烷酮、共聚物和其它脂肪族聚酯;或其合适的共聚物,包括聚乳酸(聚 D-乳酸、聚 L-乳酸、聚 DL-乳酸及其类似物等)与聚己内酯的共聚物;或是上述物质的混合物、共聚物或组合。

[0166] 合适的天然涂层包括:纤维蛋白、白蛋白、胶原、明胶、氨基葡聚糖、寡糖和多糖、软骨素、软骨素硫酸盐、磷脂、磷脂酸胆碱、糖脂、蛋白、纤维素、以及上述物质的混合物、共聚物或组合。

[0167] 合适的金属涂层包括钨、镁、钴、锌、铁、铋、钽、金、铂、如 316L 和 304 等不锈钢、钛合金、如碳等半金属、纳米多孔涂层、或上述物质的组合。

[0168] 涂层可以通过下列方式施加,包括但不限于:喷涂、浸渍、喷墨、等离子体沉积、离子注入、溅射、蒸发、汽相沉积、高温分解、电镀、辉光放电涂层、或其它方法,或上述方法的组合。

[0169] 涂层可以由药剂组成、或含有药剂、或邻近药剂位置。这里说的药剂可以是合成的或是生物性的药剂,例如氯化钠、氯化钙、氯化镁等盐类,盐酸、柠檬酸、氨基酸、过氧化氢等酸性化合物,氢氧化钾、羟磷灰石等碱性化合物,药用制剂,有酸性或碱性副产物的聚合物,其他物质,或上述物质的组合,能够调控植入体或涂层的降解。容纳在涂层中或靠近涂层处的药剂可为约 1 纳克/cm²到 1000 微克/cm²,优选约 1-500 微克/cm²,更优选约 10-400 微克/cm²。

[0170] 在一个实施例中,药剂覆盖植入体表面,然后再涂覆上一个涂层。在另一个实施例中,药剂与涂层混合,喷涂于植入体上。在另一个实施例中,涂层就是药剂。

[0171] 在一个实施方式中,药剂不会在植入前诱导植入体的腐蚀。在另一个实施方式中,药剂在植入前不会明显诱导植入体的腐蚀。

[0172] 本发明的植入体可以含有可降解的或不可降解的辐射不透性材料、或标记物、或辐射不透性涂层。

[0173] 治疗剂的洗脱

[0174] 本发明的植入体可以包含药用制剂,例如免疫调节剂、抗癌药、增殖抑制剂、炎症药、抗血栓药、抗血小板剂、抗真菌剂、抗糖尿病药、抗高脂血症药、抗血管生成剂、血管生成剂、抗高血压药、避孕药、抗抑郁药、抗癫痫药、镇痛剂、戒毒药、促伤口愈合药、生育药、代谢调控药、或其它种类的药物、或上述药物的组合。免疫调节剂的范例包括但不限于雷帕霉素、依维莫司、ABT578、AP20284、AP23841、AP23573、CCI-779、氟化雷帕霉素、TAF93、他克莫司、环孢素、TKB662、多球壳菌素;及他们的类似物、前药、盐;或其它药物、或上述药物的组合。

[0175] 抗癌药的范例包括阿西维辛、阿柔比星、阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿拉诺新、阿地白介素、别嘌醇钠、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨茶非特、聚肌胞、安吡啶、雄性激素、anguidine、阿非迪霉素、甘氨酸酯、亮氨酸溶肉瘤素、天冬酰胺酶、5-阿扎胞苷、卡介苗(BCG)、Baker's 抗叶酸剂(可溶性)、β-2-脱氧硫鸟苷、盐酸比生群、硫酸博来霉素、白消安、丁硫氨酸亚砷胺、BWA 773U82、BW 502U83.HCl、BW 7U85 甲磺酸盐、ceracemide、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯喹啉-磺酰胺、氯脲霉素、色霉素 A3、顺铂、克拉屈滨、皮质类固醇激素、短小棒状杆菌菌苗、CPT-11、克立那托、环胞苷、环磷酰胺、阿糖胞苷、cytemebena、dabis maleate、达卡巴嗪、放线菌素、盐酸柔红霉素、脱氧尿苷、右雷佐生、去水卫矛醇、地吡酮、二溴卫矛醇、代代宁 B、二乙基二硫代氨基甲酸酯、肌苷二醛、二氢-5-氮胞苷、多柔比星、棘霉素、依达曲沙、依地福新、依氟鸟氨酸、Elliott 氏溶液(Elliott's solution)、依沙芦星、表柔比星、依索比星、雌莫司汀、雌激素、依他硝唑、氨磷汀、依托泊甙、法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、非格司亭、非那雄胺、黄酮醋酸、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、5-氟脲嘧啶、Flusol. RTM、氟他胺、硝酸镓、吉西他滨、醋酸戈舍瑞林、hepsulfam、六亚甲基二乙酰胺、高三尖杉酯碱、硫酸胍、4-羟雄甾烯二酮、羟基脲、盐酸依达比星、异环磷酰胺、α-干扰素、β-干扰素、γ-干扰素、白介素-1α 和 β、白介素-3、白介素-4、白介素-6、4-番薯酮醇、异丙铂、异维 A 酸、亚叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、脂质体柔红霉素、脂

质体包膜阿霉素、洛莫司汀、氯尼达明、美登素、盐酸氮芥、美法伦、美诺立尔、merbarone、6- 巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、卡介苗的甲醇萃取残余物、氨甲蝶呤、N- 甲基酰胺、米非司酮、米托胍脲、丝裂霉素 -C、米托坦、盐酸米托蒽醌、单核细胞 / 巨噬细胞集落形成刺激因子、大麻隆、荼福昔定、新制癌菌素、醋酸奥曲肽、奥马铂、奥沙利铂、紫杉醇、pala、penostain、哌嗪双酮、哌泊溴烷、吡柔比星、吡曲克辛、盐酸吡罗蒽醌、PIXY-321、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、黄体酮、吡唑呋喃菌素、雷佐生、沙格司亭、锗螺胺、螺莫司汀、链黑菌素、链佐星、磺氯苯脲、舒拉明钠、他莫昔芬、泰素帝、替加氟、替尼泊苷、对苯二酸脒 (terephthalamidine)、替罗昔隆、硫鸟嘌呤、塞替派、胸腺嘧啶注射液、噻唑呋啉、托泊替康、托瑞米芬、维 A 酸、盐酸三氟拉嗪、曲氟尿苷、三甲曲沙、肿瘤坏死因子、乌拉莫司汀、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、长春利定、Yoshi 864、佐柔比星、QP-2、埃博霉素 D(epothilone D)、埃博霉素 C(epothilone C)、如紫杉醇和多西他赛等Taxol、ABJ879、帕妥匹隆 (patupilone)、MN-029、BMS247550、如 et-743 等海鞘素 (ecteinascidin)、四氢异喹啉生物碱、西罗莫司、放线菌素、氨甲蝶呤、antiopeptin、长春新碱、丝裂霉素、2- 氯脱氧腺苷或其他 ; 抗真菌剂, 例如卡泊芬净、法尼基化二苯二氮平、ECO-4601、氟康唑或其他 ; 血管生成药物, 例如卵泡抑素、瘦素 (leptin)、肝素结合细胞因子 (midkine)、血管生成素、血管形成素 -1、贝卡普勒明、Regranex 等 ; 抗血管生成药物, 例如 canstatin、血管他汀、内皮他汀、视黄醇类化合物、tumistatin、血管抑制素 (vasculostatin)、血管抑制蛋白 (angioarrestin)、vasostatin、贝伐单抗、普琳司他、或其他等 ; 二甲双胍等抗糖尿病药 ; 高血压药, 例如坎地沙坦、代文、地尔硫卓、阿替洛尔、硝苯地平 (adalat) 或其他等 ; 抗缺血药物, 例如雷诺嗪、二硝酸异山梨醇或其他。

[0176] 抗炎症药的范例包括传统的非甾族抗炎症药 (NSAIDS), 例如阿司匹林、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、酮洛芬、氟比洛芬、布洛芬、奈普生、吡罗昔康、替诺昔康、托美丁、酮咯酸、奥沙普嗪 (oxaprosin)、甲芬那酸、非诺洛芬、荼普酮 (瑞力芬)、对乙酰氨基酚 (泰诺林, RTM.) 以及上述物质的混合物 ; COX-2 抑制剂, 如尼美舒利、NS-398、flosulid、L-745337、塞来考昔、罗非考昔、SC-57666、DuP-697、帕瑞考昔钠、JTE-522、伐地考昔、SC-58125、艾托考昔、RS-57067、L-748780、L-761066、APHS、依托度酸、美洛昔康、S-2474 或上述物质的混合物 ; 糖皮质激素, 例如氢化可的松、可的松、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、甲基泼尼松、氟羟强的松龙、帕拉米松、氟强的松龙、倍他米松、地塞米松、氟氢可的松、去氧皮质酮、丙酸氟替卡松、吡罗昔康、celecoxib、甲灭酸、曲马多、美洛昔康、甲基强的松、伪蕨素、或其他等 ; 高钙血症药物, 如唑来膦酸、双膦酸盐或其他 ; 抗血栓药, 如氯吡格雷、肝素、arixtra 和速避凝、或其他药物或上述物质的混合物。

[0177] 使用类似物、前药、衍生物、前体、片段、盐或其他药用制剂的修饰或变体, 也都包括在本发明内。

[0178] 根据所需治疗的种类, 这些药用制剂的类似物、衍生物、前药、盐、合成的或生物性的等价物可以从可降解植入体上释放出来。所需的治疗包括过度增殖疾病、狭窄、伤口愈合、癌症、动脉瘤、糖尿病、腹主动脉瘤、血管生成、高钙血症、局部缺血、纤维性颤动、心律失常, 或其他疾病。

[0179] 这些药剂可以通过不可降解的、可部分降解的、可完全降解的涂层或其组合, 从植入体上释放出来。这些类型的涂层的范例在前文已经论述过了。这些药剂可以作为基质加

入到涂层中、或者加在植入体表面然后被涂层覆盖,起到限速屏障的作用,或者直接把药物涂覆在植入体表面。在一个实施方式中,药剂释放的速率可以被设定成在某些时间点和一定的持续时间释放,对应于植入体的降解速率或植入体环境中的生物反应事件。例如,抗炎症药、增殖抑制剂、或免疫调节药物、或这些药物的组合,可以被制成在整个降解时期内释放。多种药物可以按与涂层降解速率和 / 或植入体降解速率相称的速率释放出来。抗血小板或抗血栓药可以在初始阶段释放,抗炎症药、增殖抑制剂或免疫抑制剂可以同时释放或在后续阶段释放。

[0180] 在一个实施方式中,药剂包含或部分包含在特征中,所述特征包括凹坑、孔、透孔、刮痕、条纹、小洞、织构、或其它特征、或以上特征的组合。在另一个实施方式中,药剂包含在植入体的特征中,所述特征包括槽、沟、孔、透孔、沟槽、褶皱间隙、或其他特征、或上述特征的组合,或与上述一种或多种特征的组合。在另一个实施方式中,药剂加在了植入体的表面,上面再覆盖了一层涂层。

[0181] 植入体上治疗剂或其它药剂的量可以为约 1 纳克 / cm^2 到 1000 微克 / cm^2 , 优选约 1 到 500 微克 / cm^2 , 更优选约 10 到 400 微克 / cm^2 。药剂从植入体释放的速率可为约 1 纳克 / cm^2 / 天到 1000 微克 / cm^2 / 天, 优选约 1 微克 / cm^2 / 天到 200 微克 / cm^2 / 天, 更优选约 5 微克 / cm^2 / 天到 100 微克 / cm^2 / 天。被邻近植入体的组织吸收的药剂可为约 0.001 纳克 / 克组织到 1000 微克 / 克组织, 优选约 1 纳克 / 克组织到 100 微克 / 克组织, 更优选约 100 纳克 / 克组织到 10 微克 / 克组织。

[0182] 在一些实施方式中,药剂在 1 天到 3 年的时期内从植入体释放出来, 优选 2 周到 1 年, 更优选 1 个月到 6 个月。在另一些实施方式中,药剂从植入体的释放持续超过 1 天, 优选超过 2 周, 更优选超过 1 个月, 更优选超过 4 个月。

[0183] 要注意的是,药剂可以包含在一条可腐蚀的或不可腐蚀的细丝或一组细丝中,细丝与支架或植入体交织在一起。

[0184] 植入体或涂层的降解可以引起体环境的炎症反应。炎症可以受药物治疗的调控,可以是全身治疗或局部治疗。抗炎症药的范例包括传统的非甾体抗炎药 (NSAIDS), 例如阿司匹林、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、酮洛芬、氟比洛芬、布洛芬、奈普生、吡罗昔康、替诺昔康、托美丁、酮咯酸、奥沙普嗪、甲芬那酸、非诺洛芬、蔡丁美酮 (瑞力芬)、对乙酰氨基酚 (Tylenol. RTM.)、以及上述物质的混合物; COX-2 抑制剂, 如尼美舒利、NS-398、氟舒胺、L-745337、塞来考昔、罗非考昔、SC-57666、DuP-697、帕瑞考昔钠、JTE-522、伐地考昔、SC-58125、艾托考昔、RS-57067、L-748780、L-761066、APHS、依托度酸、美洛昔康、S-2474 或上述物质的混合物; 糖皮质激素, 例如氢化可的松、可的松、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、甲基泼尼松、氟羟强的松龙、帕拉米松、氟强的松龙、倍他米松、地塞米松、氟氢可的松、去氧皮质酮、雷帕霉素、或其他、或这些药剂的类似物、或上述物质的组合。抗炎症药可以涂覆在植入体上或者加入到植入体中, 或优选当植入体或涂层溶解在体环境中时产生全身作用。

[0185] 可溶解的植入体释放的金属离子可以分布在组织中和 / 或全身分布, 并且最终从系统中分泌出来, 这可能要花一段相当长的时间。可以使用如螯合作用等附加治疗, 来提高这些金属离子从体内排出或在体内重新分布的速率。乙二胺四乙酸 (EDTA) 等螯合剂可以通过口服、静脉、或包含在植入体或植入体涂层中或其它方式等局部方式给药。掩蔽剂也可

用于提高金属、合金或其组合从体内排出或在体内重新分布的速率。掩蔽剂的范例包括但不限于正磷酸盐、正硅酸盐、磷酸盐、其他、或上述物质的组合。在另一个实施方式中,螯合剂或掩蔽剂被传递到植入体的位置、或者加入到植入体或涂层中、或者加到了植入体表面。在另一个实施方式中,螯合剂或掩蔽剂从植入体的可降解或不可降解涂层上受控地释放出来。这些试剂是根据金属植入体选择的,以确保金属离子能在系统内重新分布或者从系统中消除。所述试剂也可与一种成分一起引入,试剂用该成分来交换金属离子时该成分可沉积到植入部位。

[0186] 实施例 1

[0187] 用 EDM 钻头或 Swiss 螺钉在一个 5mm 直径的钻杆中心钻出一个直径为 1.52 毫米的孔。然后将钻杆无中心地磨成外径 1.63mm。所得钻管在真空炉中 850℃退火 1 小时。将钻管激光切割成 18mm 长的冠状动脉支架。通过化学处理去除炉渣和废料后,将支架安到一个 0.020" 直径的金属轴上并转动。用喷砂机 (Econoline of Grand Haven, 密歇根) 的空气喷嘴向支架喷射 360 目氧化铝喷砂介质,持续 10 秒,在钻支架的所有表面上形成结构化表面。将支架浸入热水烧杯中数次,再浸入 100% 异丙醇中,进行清洗。然后将支架放入一个充满 100% 异丙醇的烧杯中。把烧杯放入超声波浴 (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) 中,支架在超声波浴中清洗 5 分钟。干燥后,将支架套到 3.0×20mm 支架传递导管的球囊上。将支架传递系统密封在袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0188] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在右冠状动脉损伤处。支架被安放好,金属钴在一段时间内开始溶解。

[0189] 实施例 2

[0190] 在套到传递导管上之前,用含 33% 雷帕霉素和 66% 聚乙烯-乙烯醇的基质对实施例 1 中制得的冠状动脉支架进行涂覆。干燥后,把支架套到支架传递导管的球囊上。将支架传递系统密封在袋中,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0191] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在左旋动脉损伤处。支架被安放在损伤处,金属钴在一段时间内开始溶解,同时药物释放出来。

[0192] 实施例 3

[0193] 冠状动脉支架是由外径 1.6mm 和内径 0.6mm 的钨杆制成的。用 EDM 钻头将孔径扩大为 1mm。然后将钨杆无中心地磨成外径 1.11mm。所得钨管在真空炉中 1400℃退火 1 小时。用 EDM 冲压进行切割,形成 25mm 长的支架型式。去除非 EDM 端。通过化学处理去除炉渣和废料后,支架在 45℃加热的 2N 盐酸中蚀刻 6 小时,使其表面上产生易腐蚀的凹坑特征。

[0194] 将支架浸入热水烧杯中数次,再浸入含 100% 乙醇的烧杯中。然后将支架放入一个充满 100% 乙醇的烧杯中。将烧杯放入超声波浴 (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) 中,支架在超声波浴中清洗 5 分钟。干燥后,将支架套到 3.0×27mm 支架传递导管的球囊上。将支架传递系统密封在小袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。灭菌后,小袋被放入一个金属箔袋中。金属箔袋用惰性的氮气吹洗,排空空气,然后密封。

[0195] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在左旋动脉损伤处。支架被安放在损伤处,金属钨在一段时间内开始溶解。

[0196] 实施例 4

[0197] 将银海波管 (hypotube) 切成 8mm 的冠状动脉支架。支架放入 20N 盐酸中,200℃

加热 1 分钟,形成易腐蚀的凹坑表面特征。将支架浸入热水烧杯中数次,再浸入 100% 异丙醇中,进行清洗。然后将支架放入一个充满 100% 异丙醇的烧杯中。将烧杯放入超声波浴 (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) 中,支架在超声波浴中清洗 5 分钟。干燥后,将支架套到 $2.5 \times 10\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。在装配好的支架上覆盖一个护套,护套由嵌入除氧剂的塑料制成。支架传递系统密封在金属袋内,并用 γ 射线灭菌。

[0198] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在 LAD 冠状动脉损伤处。支架被安放在损伤处,金属银在一段时间内开始溶解。

[0199] 实施例 5

[0200] 用与实施例 4 相同的方法制成一个 18mm 冠状动脉支架,用 200ug 埃博霉素 D 涂覆。干燥后,将支架套到 $3.25 \times 20\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在金属袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0201] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在右冠状动脉损伤处。支架被安放在损伤处,金属银在一段时间内开始溶解,同时药物释放出来。

[0202] 实施例 6

[0203] 用与实施例 4 相同的方法制成一个 13mm 尿道支架,先用紫杉醇涂覆,再加上一层聚对二氧环己酮涂层。干燥后,将支架套到 $3.0 \times 15\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0204] 将支架传递系统插入并安放尿道堵塞的部分。放置后,金属支架在一段时间内开始溶解进入邻近组织和尿中,药物也释放出来。

[0205] 实施例 7

[0206] 将镁海波管用激光切成 18mm 的冠状动脉支架。通过化学处理去除炉渣和废料后,将支架放入一个充满 100% 异丙醇的烧杯中。该烧杯放入超声波浴 (Branson Ultrasonic Corporation of Danbury Connecticut) 中,支架在超声波浴中清洗 5 分钟。用溅射法在支架上涂覆上 1 埃的铬涂层。在清洗和干燥后,将支架套到 $2.5 \times 20\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0207] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在左旋动脉损伤处。支架被安放在损伤处,金属镁在一段时间内开始溶解进入邻近组织和血液中。

[0208] 实施例 8

[0209] 将钨海波管用激光切成 28mm 长的支气管支架。通过化学处理去除炉渣和废料后,用钨蒸汽化学蒸汽沉积的方法在其表面沉积形成许多小突起。这些突起的间隔很近, Ra 为 400nm。将支架浸入热水烧杯中数次,再浸入 100% 异丙醇中,进行清洗。干燥后,将支架套到 $35 \times 30\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0210] 将支架传递系统插入到患癌症的左主支气管处。安放支架能使被肿瘤阻塞的导气管保持开放,同时治疗癌症的药物和合金在一段时间内开始溶解进入邻近组织中。

[0211] 实施例 9

[0212] 将 40% 铋 -60% 锡的合金管绑在一个转动的夹具上。随着管子的转动,管子表面被刀片划出刮痕,直至管子的整个外表面都划出刮痕。这些易腐蚀的刮痕特征是不均匀分布的。然后用飞秒 (femto) 激光将管子激光切成 14mm 长的动脉瘤支架形式。通过化学处

理去除炉渣和废料后,将支架浸入热水烧杯中数次,再浸入 100% 异丙醇中,进行清洗。干燥后,将支架套到 $2.5 \times 15\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,并用环氧乙烷 (EtO) 灭菌。

[0213] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在脑动脉瘤处。支架被安放在动脉瘤处,合金在一段时间内开始溶解进入邻近组织和血液中。

[0214] 实施例 10

[0215] 一个长方形骨板由纯钨金属制成。将该骨板浸入到沸腾的 20N 盐酸中 10 分钟,形成易腐蚀的凹坑特征,然后用热水清洗,再在 100% 异丙醇中进行超声波清洗。清洗后,包装好骨板,并用 25 千戈的 γ 射线灭菌。将骨板固定在股骨断裂处的任意一侧,形成临时的支撑架。骨板在一段时间内开始溶解进入邻近组织中。

[0216] 实施例 11

[0217] 用钴、40% 铋-60% 钨合金、钨和 316L 不锈钢制成的扁平样片,在不同处理后分别称重。每个样片放入一个充满了生理盐水的小瓶中。将小瓶加热到 37°C ,并以 12rpm 的速率旋转。一段时间后,将样片移出小瓶,用热水洗涤,然后浸没到充满 100% 异丙醇的盘中。将盘子放入超声波浴 5 分钟。图 20-21 显示了说明金属和合金损失速率的图表。

[0218] 实施例 12

[0219] 1010 碳钢管用激光切成 14mm 长的冠状动脉支架。支架在炉中 750°C 退火 90 分钟。然后清洗支架,并将其绑在一个转动的夹具上。用 20 微米氧化铝介质对支架进行喷砂处理,直到去除炉渣和废料,并且支架表面织构化,形成 400nm Ra 的粗糙度。清洗后,在支架表面涂覆上含 30% 雷帕霉素类似物的 10 微米聚碳酸亚乙基酯,并将支架套到 $3.5 \times 15\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,并用电子束灭菌。

[0220] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在冠状动脉内。支架被安放在冠状动脉,合金在一段时间内开始溶解进入邻近组织和血液中。

[0221] 实施例 13

[0222] 钴箔用激光切成 25mm 扁平状的冠状动脉支架。钴箔在真空炉中 700°C 退火 90 分钟。然后支架用盐酸除锈,并清洗支架。清洗后,在箔的一侧(管腔侧)涂覆上 1 微米厚的 PLLA。然后将该支架焊接到另一个管状支架上。清洗后,用 5 微米厚的含 40% 雷帕霉素类似物的聚碳酸亚乙基酯完全涂覆支架,并将支架套到 $3.0 \times 26\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,将袋子放入一个冷却的容器中,将容器暴露在电子束下对支架系统进行灭菌。

[0223] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在冠状动脉内。支架被安放在冠状动脉,合金在一段时间内开始溶解进入邻近组织和血液中。

[0224] 实施例 14

[0225] 1010 碳钢管用激光切成 14mm 长的冠状动脉支架。支架在炉中 750°C 退火 90 分钟。然后清洗支架,并将其绑在一个转动的夹具上。用 20 微米氧化铝介质对支架进行喷砂处理,直到去除炉渣和废料,并且支架表面织构化,形成 400nm Ra 的粗糙度。清洗后,用 150 微克雷帕霉素类似物涂覆支架,并将支架套到 $3.5 \times 15\text{mm}$ 支架传递导管的球囊上。支架传递系统密封在袋内,并用电子束灭菌。

[0226] 用导丝引导支架传递系统插入,直至支架定位在冠状动脉内。支架被安放在冠状

动脉,合金在一段时间内开始溶解进入邻近组织和血液中。

[0227] 本申请的各种不同实施方式、实施例和组成部分可以单独应用、或与相互组合使用。

[0228] 本说明中所引用的文献和专利申请在这里加入作为参考,相当于每个单独的文献或专利申请单独加入作为参考。

[0229] 尽管为了能够便于理解,已经用图示和实施例的方式对本发明进行了描述,很明显还可以使用多种的替代方法、修饰和等价物,上述描述并不用于限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书规定。

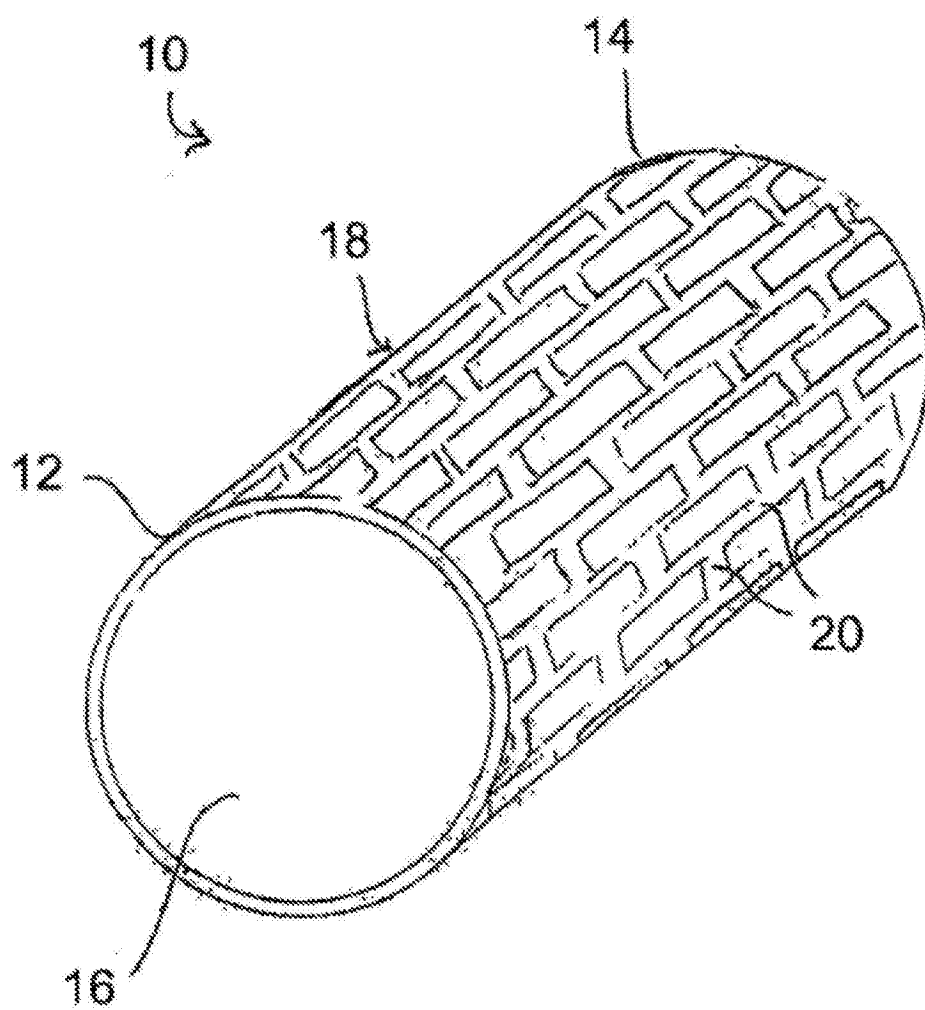


图 1

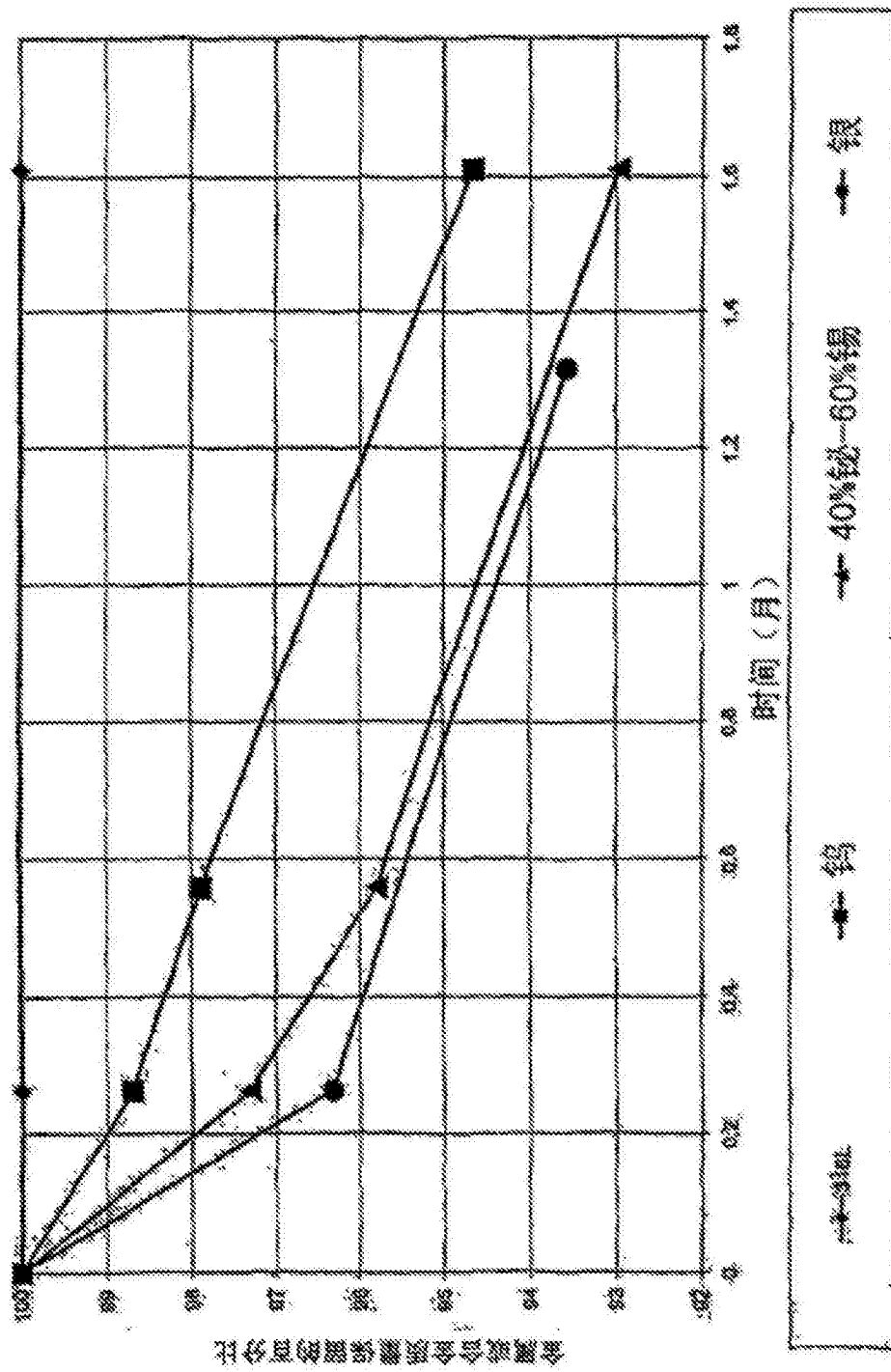


图 2A

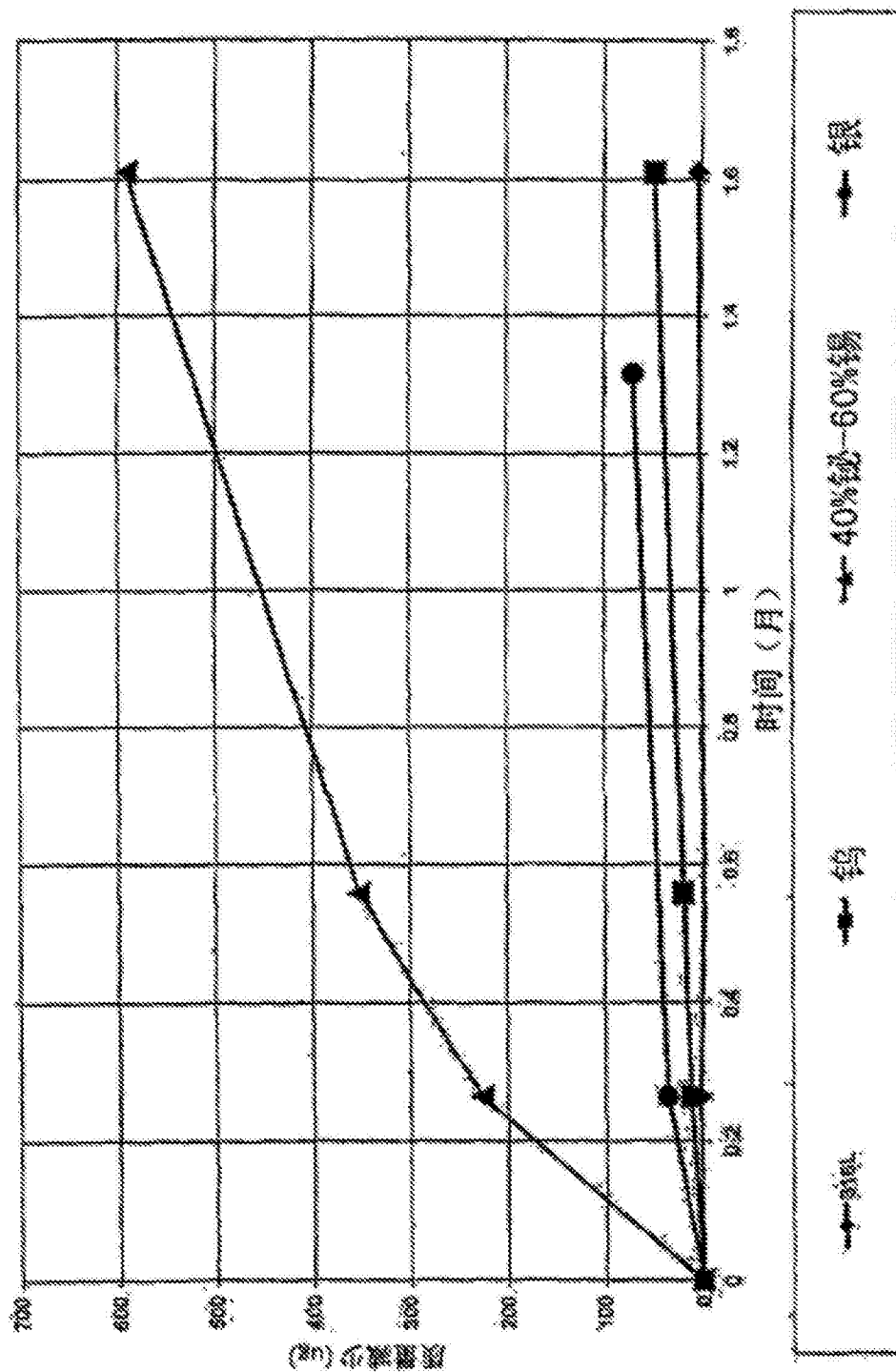


图 2B

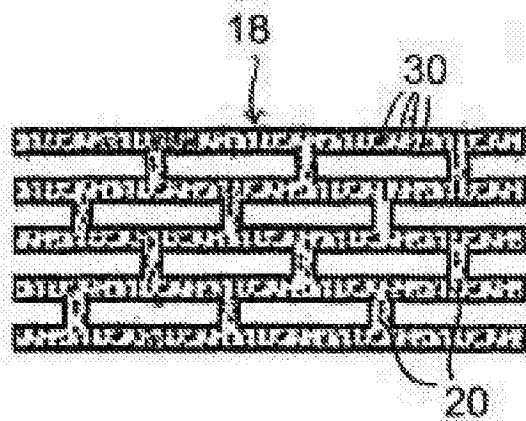


图 3

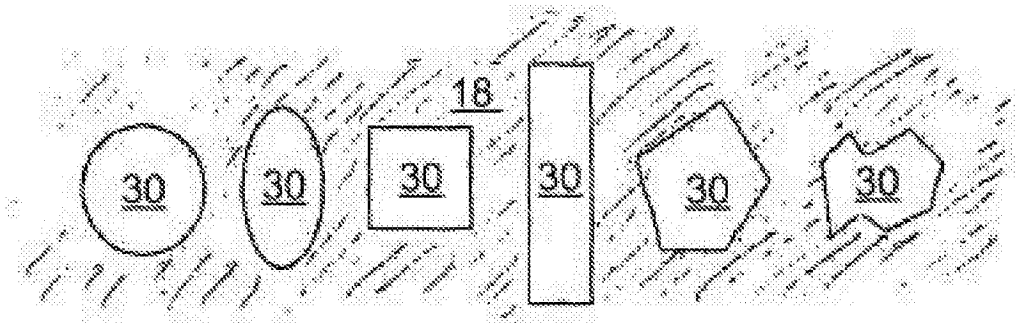


图 4

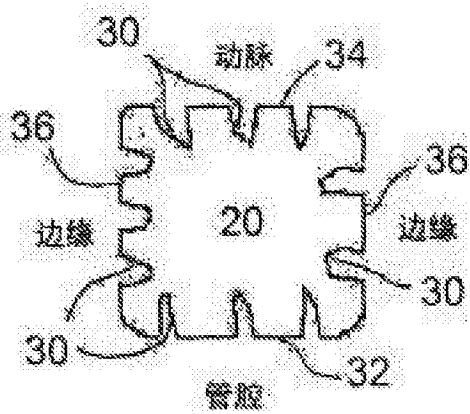


图 5

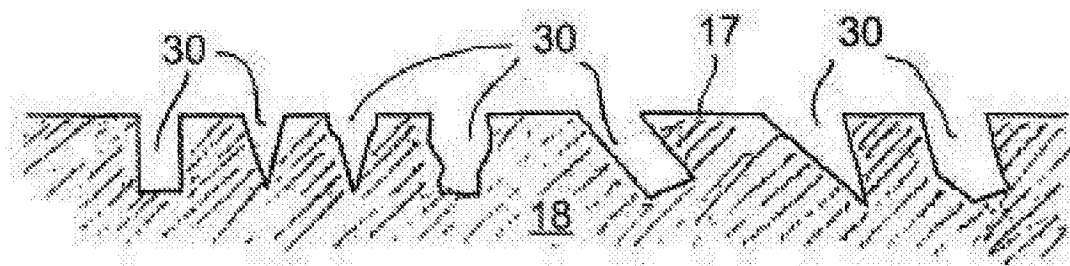


图 6

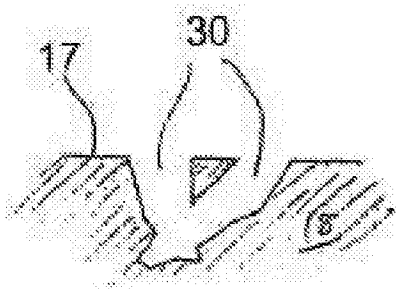


图 7

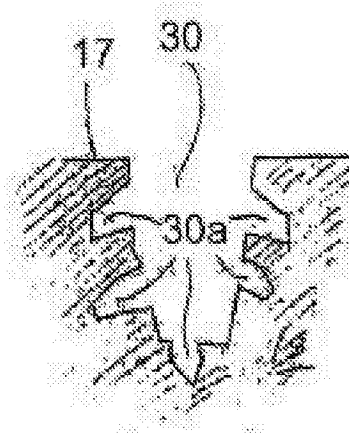


图 8

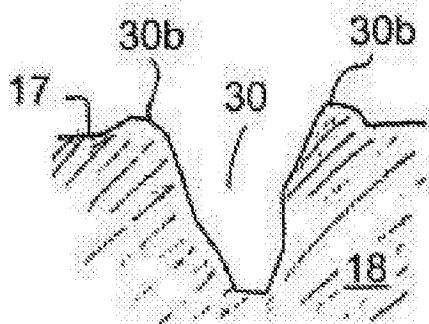


图 9

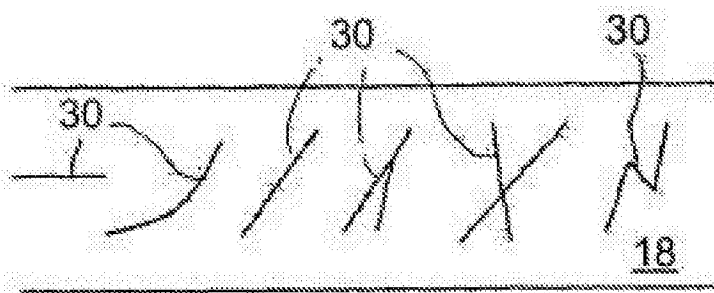


图 10

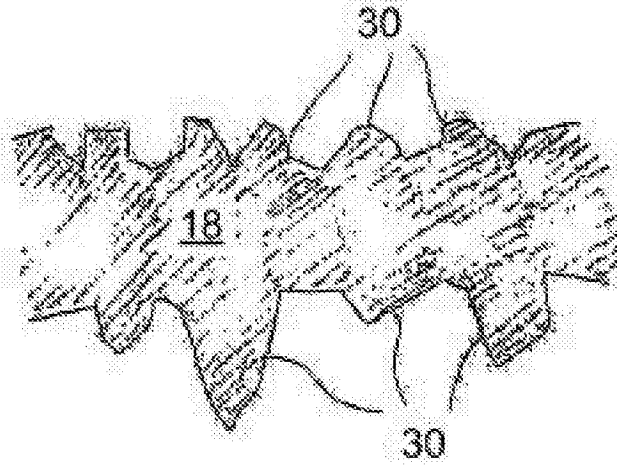


图 11

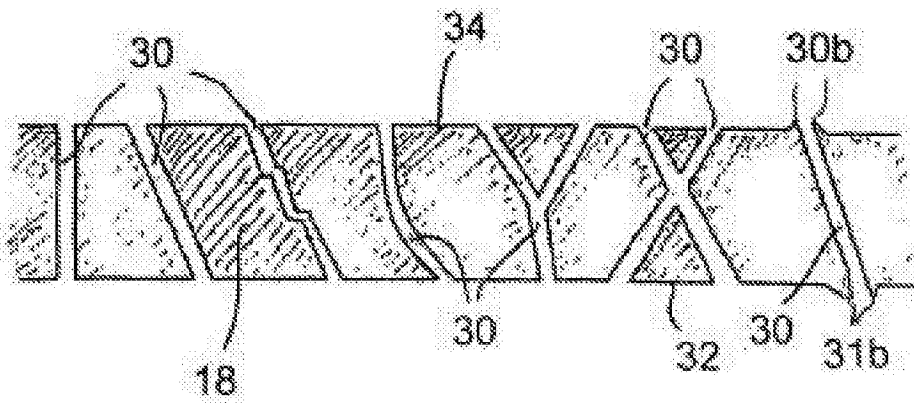


图 12

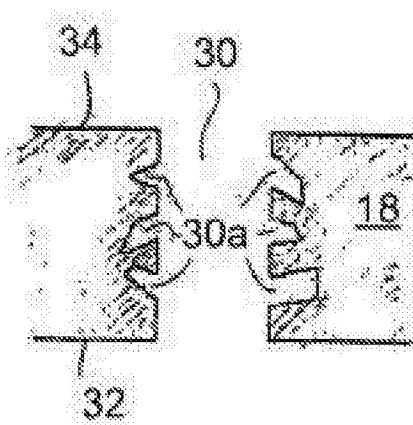


图 13

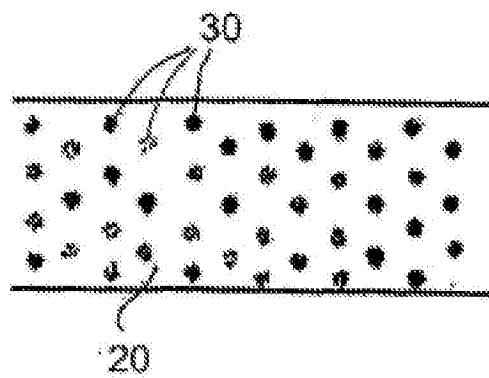


图 14

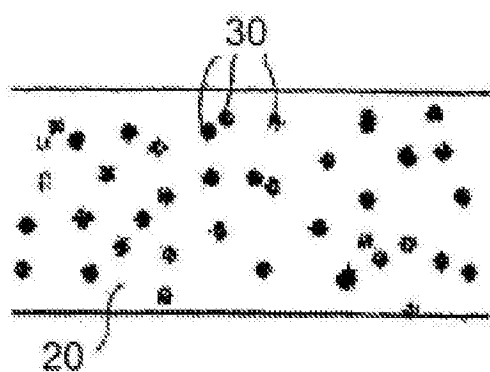


图 15

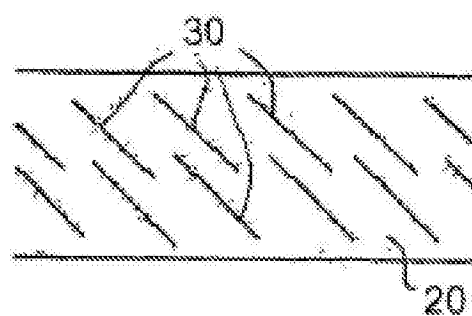


图 16

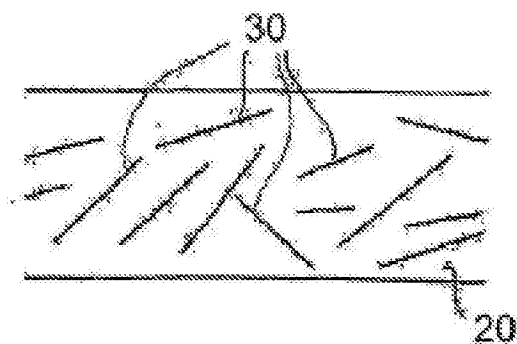


图 17

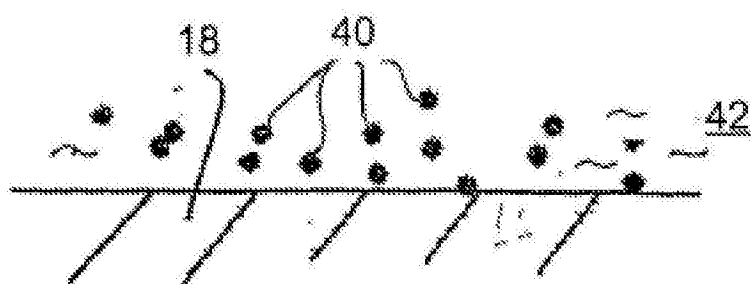


图 18

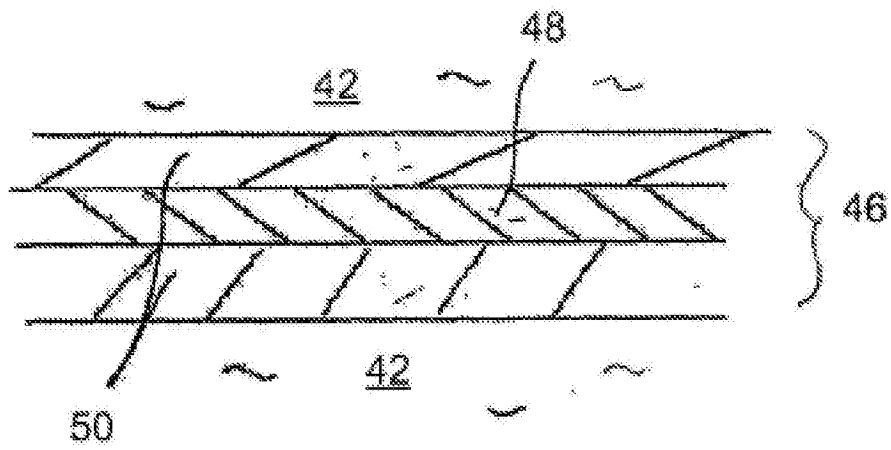


图 19

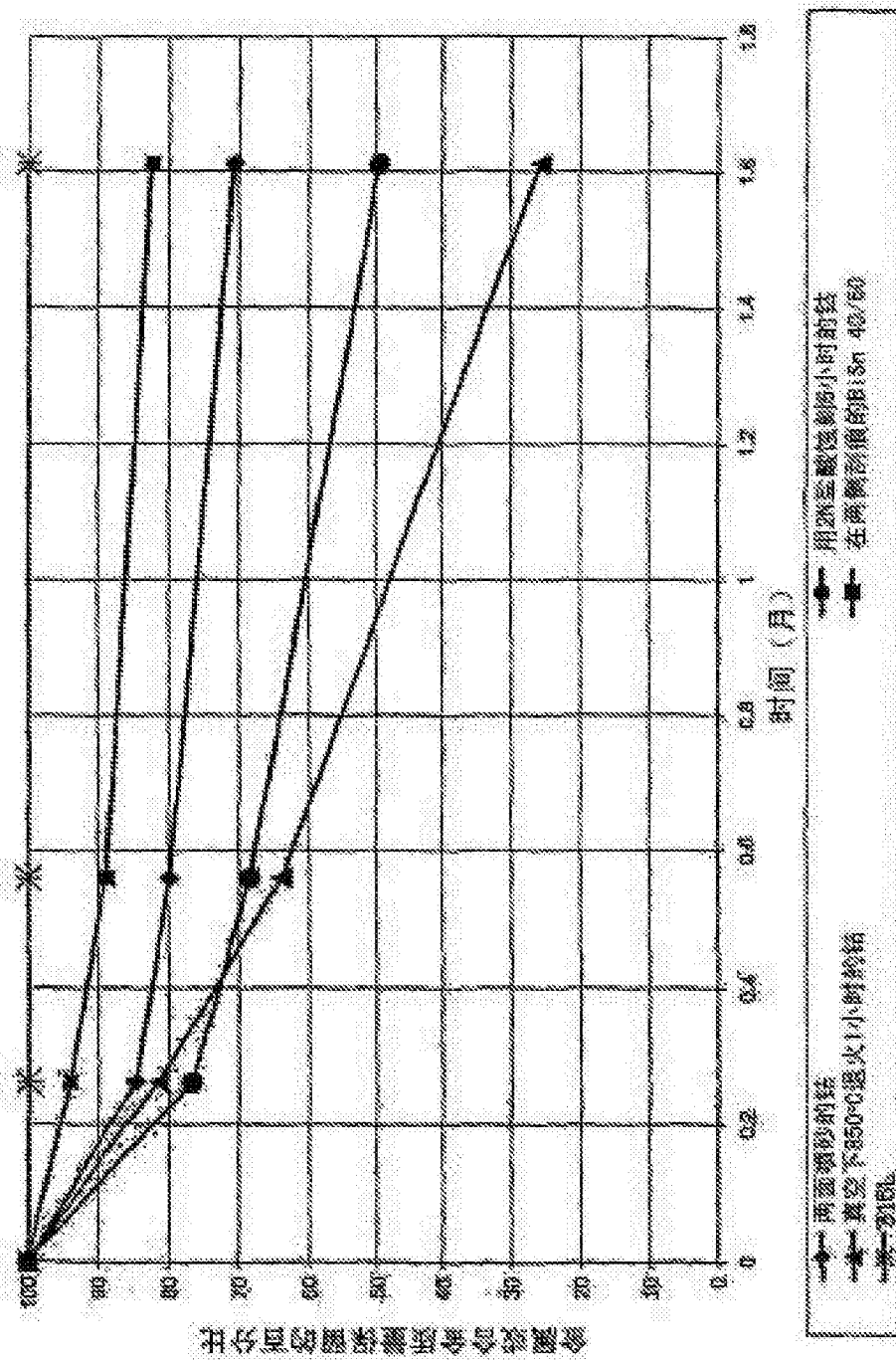


图 20

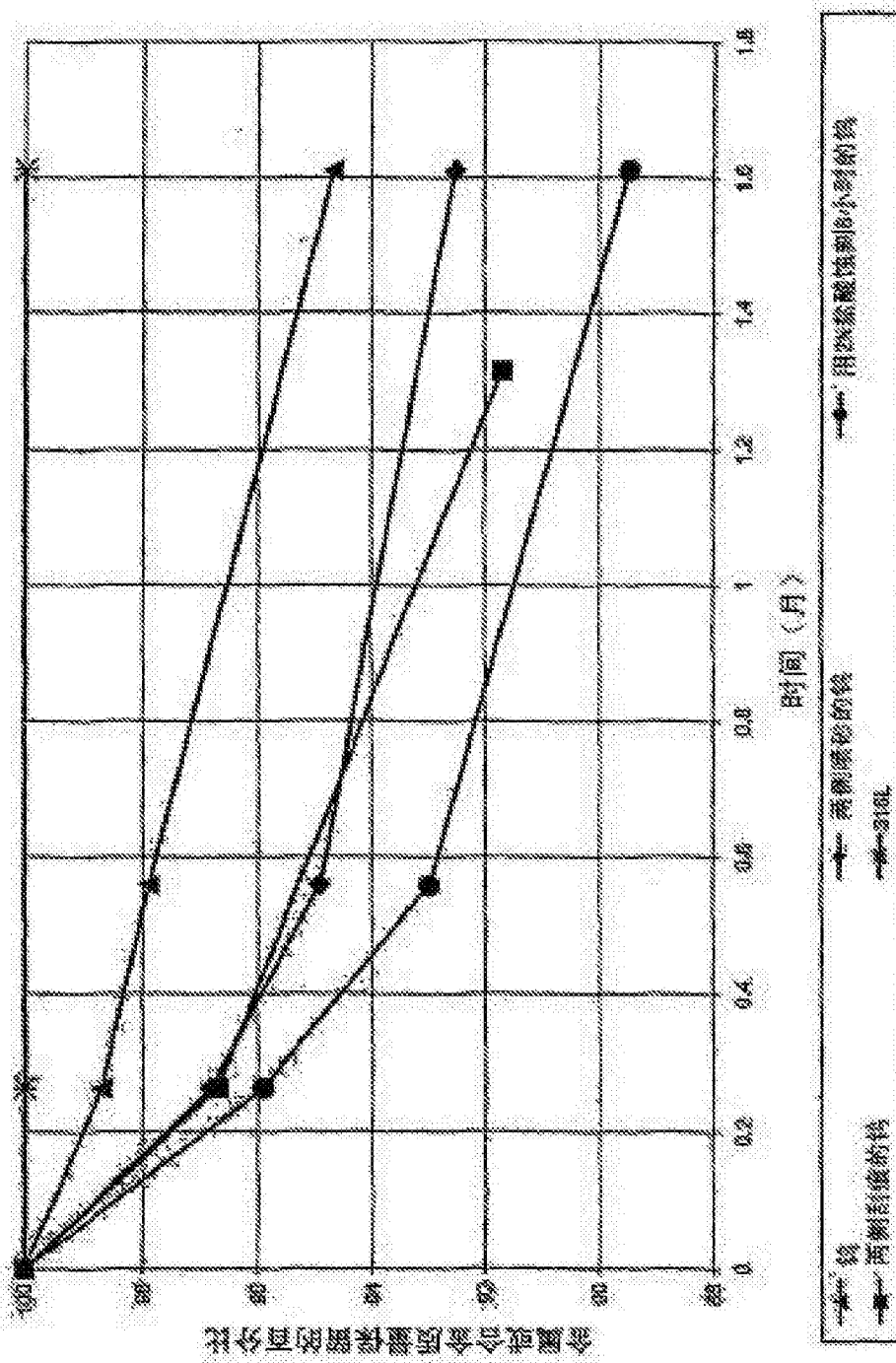


图 21