(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112312936 A
(43)申请公布日 2021.02.02

(21)申请号 201980018150.6

(22)申请日 2019.03.12

(30)优先权数据
62/641,891 2018.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2019/050304 2019.03.12

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/173912 EN 2019.09.19

(71)申请人 流体生物科技有限公司
地址 加拿大艾伯塔省

(72)发明人 阿利姆·P·米莎 约翰·H·黄 迈赫迪·贾姆希迪

(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 11290
代理人 房岭梅 姚鹏

(51)Int.Cl.
A61L 27/06(2006.01)
A61L 27/58(2006.01)
A61L 31/02(2006.01)
A61L 31/16(2006.01)
A61L 31/06(2006.01)
A61L 31/14(2006.01)
A61L 27/18(2006.01)
A61L 27/54(2006.01)
A61F 2/90(2013.01)

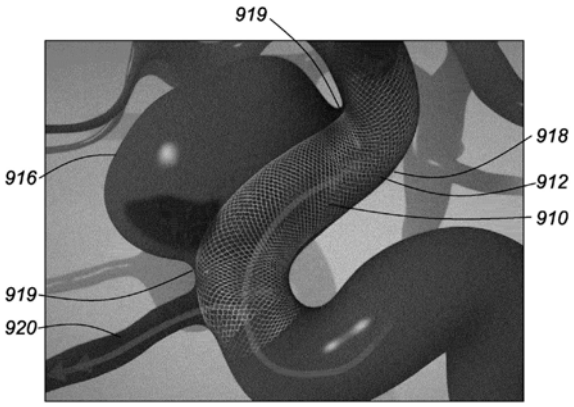
权利要求书5页 说明书15页 附图15页

(54)发明名称

生物可吸收的导流支架

(57)摘要

本公开涉及由生物可吸收的聚合物纤维的编织物制成的用于植入在哺乳动物身体的内腔中的支架，特别地，涉及用于从与血管相关的病理转移血流的支架。



CN 112312936 A

1.一种装置,包括用于在由体壁限定的体腔中定位的可弹性变形的管状体,所述管状体包括交织的生物可吸收的聚合物纤维的编织物,其中,所述管状体包括至少38个聚合物纤维。

2.根据权利要求1所述的装置,其中,当所述装置处于膨胀形态时,所述编织物的孔隙率在约5%至约80%的范围内。

3.根据权利要求1所述的装置,其中,当所述装置处于膨胀形态时,所述编织物的孔隙率在约60%至约80%的范围内。

4.一种装置,包括用于在由体壁限定的体腔中定位的可弹性变形的管状体,所述管状体包括交织的生物可吸收的聚合物纤维的编织物,其中,当所述装置处于膨胀形态时,所述编织物的孔隙率在约60%至约80%的范围内。

5.根据权利要求4所述的装置,其中,所述管状体包括至少38个聚合物纤维。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括38至96个生物可吸收的聚合物纤维。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括至少44个生物可吸收的聚合物纤维。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括至少46个生物可吸收的聚合物纤维。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括至少48个生物可吸收的聚合物纤维。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括至少72个生物可吸收的聚合物纤维。

11.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括44个生物可吸收的聚合物纤维。

12.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括46个生物可吸收的聚合物纤维。

13.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括48个生物可吸收的聚合物纤维。

14.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括72个生物可吸收的聚合物纤维。

15.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中,所述编织物包括至少96个生物可吸收的聚合物纤维。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维具有至少约为30μm的直径。

17.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维的直径在约30μm至约80μm的范围内。

18.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维的直径约为40μm。

19.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维的直径约为50μm。

20.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维的直径约为60μm。

21.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维的直径约为70μm。

22.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维的直径约为80μm。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以2-下-2-上-2图案交织。

24.根据权利要求1至22中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以1-上-2-下-2图案交织。

25.根据权利要求1至22中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以1-上-1-下-1图案交织。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的装置,其中,所述管状体的直径约为4mm。

27.根据权利要求26所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约16°或更小的螺距角交织。

28.根据权利要求26所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约14°或更小的螺距角交织。

29.根据权利要求1至25中任一项所述的装置,其中,所述管状体的直径约为5mm。

30.根据权利要求29所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约12°或更小的螺距角交织。

31.根据权利要求29所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约10°或更小的螺距角交织。

32.根据权利要求1至25中任一项所述的装置,其中,所述管状体的直径约为3mm。

33.根据权利要求32所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约18°或更小的螺距角交织。

34.根据权利要求32所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约16°或更小的螺距角交织。

35.根据权利要求1至25中任一项所述的装置,其中,所述管状体的直径约为7mm。

36.根据权利要求35所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维以约9°或更小的螺距角交织。

37.根据权利要求1至36中任一项所述的装置,其中,当所述装置处于膨胀形态时,所述编织物的孔密度在约10个孔/mm^2至约32个孔/mm^2的范围内。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的装置,其中,所述管状体还包括可视化辅助装置。

39.根据权利要求38所述的装置,其中,所述可视化辅助装置包括不透射线的材料。

40.根据权利要求39所述的装置,其中,所述不透射线的材料包括碘或钡。

41.根据权利要求38所述的装置,其中,所述可视化辅助装置包括包含不透射线的材料的至少一个丝线,其中,每个丝线与多个所述生物可吸收的聚合物纤维交织,以形成所述编织物的一部分。

42.根据权利要求1至40中任一项所述的装置,其中,所述管状体包括用于促进和/或保持所述管状体在体腔中的径向和/或轴向膨胀的装置。

43.根据权利要求41所述的装置,其中,用于促进和保持所述管状体在所述体腔中的膨胀的所述装置是至少一个丝线,其中,每个丝线与多个所述生物可吸收的聚合物纤维交织以形成所述编织物的一部分。

44.根据权利要求43所述的装置,其中,所述至少一个丝线包括不透射线的材料。

45.根据权利要求41、43或44所述的装置,其中,所述至少一个丝线是可弹性变形的丝线。

46.根据权利要求45所述的装置,其中,所述可弹性变形的丝线包括镍钛合金或钴铬镍合金。

47.根据权利要求41、43、44、45和46中任一项所述的装置,其中,每个丝线独立地包括:

涂覆有所述不透射线的材料的镍钛合金;

包括镍钛合金外层和包含所述不透射线的材料的芯的拉制填充管(DFT);

包括包含所述不透射线的材料的外层和包含镍钛合金的芯的DFT;

涂覆有所述不透射线的材料的钴铬镍合金;

包括钴铬镍合金外层和包含所述不透射线的材料的芯的(DFT);或者

包括包含所述不透射线的材料的外层和包含钴铬镍合金的芯的DFT。

48.根据权利要求41和43至47中任一项所述的装置,其中,所述不透射线的材料包含碘或钡。

49.根据权利要求41和43至48中任一项所述的装置,其中,所述不透射线的材料包含不透射线的金属。

50.根据权利要求49所述的装置,其中,所述不透射线的金属是钽、金、铂或它们的组合。

51.根据权利要求41和43至50中任一项所述的装置,其中,所述至少一个丝线包含钽包覆的镍钛诺丝线。

52.根据权利要求41和43至51中任一项所述的装置,其中,所述至少一个丝线包括包含镍钛诺外层和铂芯的DFT。

53.根据权利要求41和43至52中任一项所述的装置,其中,所述至少一个丝线包括2个丝线、3个丝线、4个丝线、5个丝线、6个丝线、7个丝线、8个丝线、9个丝线、或10个丝线。

54.根据权利要求1至53中任一项所述的装置,其中,所述多个聚合物纤维包括:聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)、聚(1-天冬酰胺)、DLPLA-聚(dl-丙交酯)、聚(L-乳酸)、LPLA-聚(l-丙交酯)、PDO-聚(二氧杂环己酮)、PGA-TMC-聚(聚乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)、PGA-LPLA-聚(l-丙交酯-共-乙交酯)、PGA-DLPLA-聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)、LPLA-DLPLA-聚(l-丙交酯-共-dl-丙交酯)、PDO-PGA-TMC-聚(乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯-共-二氧杂环己酮)、或它们的任何组合。

55.根据权利要求1至53中任一项所述的装置,其中,所述多个聚合物纤维包括:聚丙交酯(PLA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、DLPLA-聚(dl-丙交酯)、聚-L-乳酸、LPLA-聚(l-丙交酯)、PGA-LPLA-聚(l-丙交酯-共-乙交酯)、PGA-DLPLA-聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)、LPLA-

DLPLA-聚(l-丙交酯-共-dl-丙交酯)、或它们的任何组合。

56.根据权利要求1至53中任一项所述的装置,其中,所述多个聚合物纤维包括聚-L-乳酸(PLLA)。

57.根据权利要求1至56中任一项所述的装置,其中,所述管状体包括与所述生物可吸收的聚合物纤维结合的治疗剂。

58.根据权利要求1至56中任一项所述的装置,其中,所述生物可吸收的聚合物纤维涂覆有治疗剂。

59.根据权利要求53或54所述的装置,其中,所述治疗剂是抗生素剂、抗病毒剂、止痛剂、肌肉松弛剂、化学治疗剂、动脉内血管扩张剂、钙通道抑制剂、钙通道拮抗剂、钙通道阻滞剂、瞬时受体电位蛋白阻断剂、内皮素拮抗剂、血液稀释剂、抗血小板剂、或它们的任何组合。

60.根据权利要求53或54所述的装置,其中,所述治疗剂是阿司匹林、肝素、替卡格雷、5-氟尿嘧啶、美法仑或氯吡格雷。

61.根据权利要求53所述的装置,其中,所述治疗剂是紫杉醇、西罗莫司、依维莫司、替莫唑胺、环磷酰胺、阿霉素、伊立替康、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、顺铂或长春新碱。

62.根据权利要求1至61中任一项所述的装置,其中,所述内腔是血管的内腔。

63.根据权利要求62所述的装置,其中,所述血管是颅内血管。

64.根据权利要求61或62所述的装置,其用于定位在所述血管的病理附近,以从所述病理转移血流。

65.根据权利要求64所述的装置,其中,所述病理是动脉瘤、癌症、感染、冠状动脉疾病、颈动脉粥样硬化疾病或颅内动脉粥样硬化。

66.根据权利要求55或56所述的装置,其用于定位在所述内腔中与所述体壁或靠近所述体壁的病理邻近的部位,以向所述部位供应乳酸。

67.根据权利要求66所述的装置,其中,所述乳酸会在所述病理部位引起生物学反应。

68.根据权利要求67所述的装置,其中,所述反应是动脉瘤的愈合。

69.根据权利要求1至61中任一项所述的装置的用途,其用于部署在身体的内腔中以治疗限定所述内腔的体壁或体壁附近的病理。

70.根据权利要求57至61中任一项所述的装置的用途,其用于部署在体腔内以将治疗剂递送至限定所述内腔的体壁或体壁附近的病理。

71.根据权利要求1至61中任一项所述的装置的用途,其用于部署在体腔内以将乳酸递送至限定所述内腔的体壁或靠近所述体壁的病理附近的部位。

72.根据权利要求69、70或71所述的用途,其中,所述体壁是血管壁。

73.根据权利要求72所述的用途,其中,所述血管是颅内血管。

74.根据权利要求69至73中任一项所述的用途,其中,所述病理是动脉瘤、癌症、感染、冠状动脉疾病、颈动脉粥样硬化疾病或颅内动脉粥样硬化。

75.一种治疗体壁或靠近所述体壁的病理的方法,所述方法包括在由所述体壁限定的内腔中,将如权利要求1至61中任一项所述的装置部署在靠近所述病理的位置。

76.一种将乳酸递送至体壁或靠近所述体壁的病理附近的部位的方法,所述方法包括在由所述体壁限定的内腔中,将如权利要求1至61中任一项所述的装置部署在靠近所述病

理的部位。

77.根据权利要求75或76所述的方法,其中,所述体壁是血管壁。

78.根据权利要求77所述的方法,其中,所述血管是颅内血管。

79.根据权利要求75至77中任一项所述的方法,其中,所述病理是动脉瘤、癌症、感染、冠状动脉疾病、颈动脉粥样硬化疾病或颅内动脉粥样硬化。

生物可吸收的导流支架

[0001] 本发明的背景

技术领域

[0002] 本公开涉及由生物可吸收的聚合纤维的编织物制成的用于植入哺乳动物的内腔中的支架。本公开的特定方面涉及由这种编织物制成的支架，所述编织物用于从与血管相关的病理引导血流。

[0003] 相关申请

[0004] 本申请要求美国专利申请第62/641891号的优先权，其内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0005] 现有技术中存在大量已知的医疗设备，这些医疗设备被植入人体的血管中以治疗各种疾病。例如，动脉瘤是由血管壁上的局部弱点引起的向外鼓起的、气球状的结构。动脉瘤壁薄而脆弱，因此有破裂的危险。已经提出了“导流”支架来治疗动脉瘤，借助于该支架，插入内支架以跨越动脉瘤的颈部，以引导血流通过动脉瘤从而使其愈合。因此，导流消除了进入动脉瘤的需要。在例如US 871531和US 8267986中记载了这种导流支架。US 871531和US 8267986说明了由编织金属线制成的支架。Pipeline™ Flex栓塞装置(Medtronic)用于大或巨型宽颈颅内动脉瘤的血管内治疗。Pipeline™ Flex设备由75％的钴铬/25％的铂钨丝组成。

[0006] 本领域已知的导流支架的金属组成具有缺点。由于导流支架是永久性的并且不能被去除，因此它们存在各种缺点，包括血栓形成风险(其需要患者长期服用抗血小板药物)、增生的风险、预防血管腔重塑或膨胀、以及血管闭塞的风险。由于金属支架反射的信号往往太亮，因此它们在植入后的CT和MRI情况中也存在缺点。

[0007] 因此，需要一种消除或减少身体在植入部位处的负面反应同时能够预防或治疗疾病的可植入装置。与金属支架相比，生物可吸收的支架具有优势，包括非永久性。然而，临床研究表明，生物可吸收的冠状动脉具有更高的血栓形成风险(Masayuki等人，Circulation 136，A15796-A15796；Räber等人，ACC(Journal Am.Coll.Cardiol.66，1901-1914；Kang等人，ACC Cardiovasc.Interv.9，1203-1212)。此外，Waksmen等人(Circ.Cardiovasc.Interv.10，e004762)已经证明了具有PLLA的生物可吸收聚合物性质的支架具有更高的血栓形成性。

发明内容

[0008] 通过结合附图阅读以下对本发明的具体实施例的说明，本发明的其他方面和特征对于本领域普通技术人员而言将变得显而易见。

[0009] 本公开的方面涉及一种装置，所述装置包括用于在由体壁限定的体腔中定位的可弹性变形的管状体，该管状体包括交织的生物可吸收聚合物纤维的编织物，其中，所述管状

体包括至少38个聚合物纤维。在各种实施例中，当上述装置处于膨胀形态时，编织物的孔隙率在约5％至约80％的范围内。在各种实施例中，当上述装置处于膨胀形态时，编织物的孔隙率在约60％至约80％的范围内。

[0010] 本公开的方面涉及一种装置，所述装置包括用于在由体壁限定的体腔中定位的可弹性变形的管状体，该管状体包括交织的生物可吸收聚合物纤维的编织物，其中，当上述装置处于膨胀形态时，编织物的孔隙率在约60％至约80％的范围内。在各种实施例中，所述管状体包括至少38个聚合物纤维。

[0011] 在上述装置的各种实施例中，编织物包括38至96个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括至少44个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括至少46个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括至少48个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括至少72个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括44个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括46个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括48个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，其中，编织物包括72个生物可吸收的聚合物纤维。在各种实施例中，编织物包括至少96个生物可吸收的聚合物纤维。

[0012] 在上述装置的各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维具有至少约为30μm的直径。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径在约30μm至约80μm的范围内。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径约为40μm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径约为50μm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径约为60μm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径约为70μm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径约为80μm。

[0013] 在上述装置的各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以2-下-2-上-2图案交织。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以1-上-2-下-2图案交织。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以1-上-1-下-1图案交织。

[0014] 在上述装置的各种实施例中，管状体的直径约为4mm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约16°或更小的螺距角交织。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约14°或更小的螺距角交织。

[0015] 在上述装置的各种实施例中，管状体的直径约为5mm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约12°或更小的螺距角交织。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约10°或更小的螺距角交织。

[0016] 在上述装置的各种实施例中，管状体的直径约为3mm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约18°或更小的螺距角交织。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约16°或更小的螺距角交织。

[0017] 在上述装置的各种实施例中，管状体的直径约为7mm。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维以约9°或更小的螺距角交织。

[0018] 在上述装置的各种实施例中，当所述装置处于膨胀形态时，编织物的孔密度在约10个孔/mm^2至约32个孔/mm^2的范围内。

[0019] 在上述装置的各种实施例中，管状体还包括可视化辅助装置。在各种实施例中，可视化辅助装置包括不透射线的材料。在各种实施例中，不透射线的材料包括碘或钡。在各种

实施例中，可视化辅助装置包括包含不透射线的材料的至少一个丝线，其中，每个丝线与多个生物可吸收的聚合物纤维交织并形成编织物的一部分。

[0020] 在上述装置的各种实施例中，管状体包括用于促进和/或保持管状体在体腔中的径向和/或轴向膨胀的装置。在各种实施例中，用于促进和保持管状体在体腔中的膨胀的装置是至少一个丝线，其中，每个丝线与多个生物可吸收的聚合物纤维交织以形成编织物的一部分。在各种实施例中，所述至少一个丝线包括不透射线的材料。

[0021] 在上述装置的各种实施例中，所述至少一个丝线是可弹性变形的丝线。在各种实施例中，所述可弹性变形的丝线包括镍钛合金或钴铬镍合金。在各种实施例中，每个丝线独立地包括：涂覆有不透射线材料的镍钛合金；包括镍钛合金外层和包含不透射线材料的芯部的拉制填充管(DFT)；具有包含不透射线材料的外层和包含镍钛合金的芯部的DFT；涂覆有不透射线材料的钴铬镍合金；包括钴铬镍合金外层和包含不透射线材料的芯的(DFT)；或具有包含不透射线材料的外层和包含钴铬镍合金的芯的DFT。

[0022] 在上述装置的各种实施例中，不透射线的材料包括碘或钡。

[0023] 在上述装置的各种实施例中，不透射线的材料包括不透射线的金属。在各种实施例中，不透射线的金属是钽、金、铂或它们的组合。

[0024] 在上述装置的各种实施例中，至少一个丝线包括涂覆有钽的镍钛诺丝线。

[0025] 在上述装置的各种实施例中，至少一个丝线包括包含镍钛诺外层和铂芯的DFT。

[0026] 在上述装置的各种实施例中，至少一个丝线包括2根丝线、3根丝线、4根丝线、5根丝线、6根丝线、7根丝线、8根丝线、9根丝线、或10根丝线。

[0027] 在上述装置的各种实施例中，多个聚合物纤维包括聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)、聚(1-天冬酰胺)、DLPLA-聚(dl-丙交酯)、聚(L-乳酸)、LPLA-聚(l-丙交酯)、PDO-聚(二氧杂环己酮)、PGA-TMC-聚(聚乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)、PGA-LPLA-聚(l-丙交酯-共-乙交酯)、PGA-DLPLA-聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)、LPLA-DLPLA-poly(l-丙交酯-共-dl-丙交酯)、PDO-PGA-TMC-聚(乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯-共-二氧杂环己酮)、或它们的任何组合。在各种实施例中，多个聚合物纤维包括聚丙交酯(PLA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、DLPLA-聚(dl-丙交酯)、聚-L-乳酸)、LPLA-聚(l-丙交酯)、PGA-LPLA-聚(l-丙交酯-共-乙交酯)、PGA-DLPLA-聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)、LPLA-DLPLA-聚(l-丙交酯-共-dl-丙交酯)、或它们的任何组合。在各种实施例中，多个聚合物纤维包括聚-L-乳酸(PLLA)。

[0028] 在上述装置的各种实施例中，管状体包括与生物可吸收的聚合物纤维结合的治疗剂。在各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维涂覆有治疗剂。在各种实施例中，治疗剂是抗生素剂、抗病毒剂、止痛剂、肌肉松弛剂、化学治疗剂、动脉内血管扩张剂、钙通道抑制剂、钙通道拮抗剂、钙通道阻滞剂、瞬时受体电位蛋白阻断剂、内皮素拮抗剂、血液稀释剂、抗血小板剂、或它们的任何组合。在各种实施例中，治疗剂是阿司匹林、肝素、替卡格雷、5-氟尿嘧啶、美法仑或氯吡格雷。在各种实施例中，治疗剂是紫杉醇、西罗莫司、依维莫司、替莫唑胺、环磷酰胺、阿霉素、伊立替康、硫唑嘌呤、甲胺蝶呤、顺铂或长春新碱。

[0029] 在上述装置的各种实施例中，内腔是血管的内腔。在各种实施例中，血管是颅内血管。在各种实施例中，所述装置用于在所述血管的病理附近定位，以从该病理转移血流。在各种实施例中，病理是动脉瘤、癌症、感染、冠状动脉疾病、颈动脉粥样硬化疾病、或颅内动

脉粥样硬化。

[0030] 在上述装置的各种实施例中，所述装置用于定位在内腔中与体壁或靠近体壁的病理邻近的部位，以向该部位供应乳酸。

[0031] 本公开的方面涉及如上所定义的装置的用途，所述装置用于部署在身体的内腔中以治疗限定该内腔的体壁或靠近该体壁的病理。本公开的方面涉及如上所定义的装置的用途，该装置部署在体腔内，以将治疗剂递送到限定内腔的体壁或靠近体壁的病理。本公开的方面涉及如上所定义的装置的用途，该装置部署在体腔内，以将乳酸递送至与限定内腔的体壁或靠近体壁的病理邻近的部位。在各种实施例中，体壁是血管壁。在各种实施例中，血管是颅内血管。在各种实施例中，病理是动脉瘤、癌症、感染、冠状动脉疾病、颈动脉粥样硬化疾病、或颅内动脉粥样硬化。

[0032] 本公开的方面涉及一种治疗体壁或靠近体壁的病理的方法，该方法包括在由体壁限定的内腔中在接近病理的位置处部署如上所定义的装置。本公开的方面涉及一种将乳酸输送到体壁的病理附近的部位或靠近体壁的病理附近的部位的方法，该方法包括将如上所述的装置部署在由体壁限定的内腔中靠近病理的部位。在各种实施例中，体壁是血管壁。在各种实施例中，血管是颅内血管。在各种实施例中，病理是动脉瘤、癌症、感染、冠状动脉疾病、颈动脉粥样硬化疾病、或颅内动脉粥样硬化。

附图说明

[0033] 在说明本发明的实施例的附图中，

[0034] 图1是根据第一实施例的包括编织的可生物吸收的聚合物纤维的编织物的可植入装置的立体图；

[0035] 图2是包括48个交织的聚L-乳酸(PLLA)聚合物纤维的可植入血管内装置的实施例的照片；

[0036] 图3是包括48个交织的聚L-乳酸(PLLA)聚合物纤维的可植入血管内装置的实施例的照片，显示了该装置的弹性可变形性；

[0037] 图4是包括交织纤维的编织物的可植入装置的示意图，其示出了螺距角。

[0038] 图5是可用于制造本公开的装置的编织机的示意图；

[0039] 图6A是根据本发明的第二实施例的可植入装置的等距视图，其包括交织的生物可吸收的聚合物纤维和不透射线的材料的编织物；

[0040] 图6B是图6A所示的装置的侧视图；

[0041] 图7A是包括44个交织的聚L-乳酸(PLLA)聚合物纤维和4个不透射线的丝线的植入式血管内装置的实施例的照片；

[0042] 图7B是图7A的装置的特写照片；

[0043] 图8A是包括46个交织的聚L-乳酸(PLLA)聚合物纤维和2个不透射线的丝线的植入式血管内装置的实施例的照片；

[0044] 图8B是图8A的装置的特写照片；

[0045] 图9A是用于治疗动脉瘤的导流应用的示意图；

[0046] 图9B是用于治疗动脉瘤的导流应用的示意图；

[0047] 图10是与动脉瘤桥接应用结合的导流应用的示意图；

[0048] 图11A是在装置植入前拍摄的动脉早期血管造影照片,示出了在兔颈动脉中产生的动脉瘤,在动脉瘤的顶端有一个子囊;

[0049] 图11B是在装置植入前的图19A所示的相同动脉瘤的静脉早期血管造影照片(与上述血管造影照片相同),显示了在子囊以外的快速造影剂冲洗;

[0050] 图11C是在放置装置之后的图19A和19B所示的相同动脉瘤的静脉早期血管造影照片,显示了在动脉瘤体内表示导流效果的造影剂停滞;

[0051] 图12A是包括44个生物可吸收的PLA纤维和不透射线的钽包覆的镍钛诺纤维的装置植入之后,兔主动脉的血管造影照片;

[0052] 图12B是装置植入后1个月的图14A所示的兔主动脉的血管造影照片;

[0053] 图13是示出装置植入后1个月兔主动脉侧支的持久通畅的扫描电子显微照片(SEM)。

[0054] 图14是植入兔主动脉后的包括44个生物可吸收的PLA纤维和4个不透射线的钽包覆的镍钛诺纤维的装置的总体组织学图片;

[0055] 图15是示出将装置植入兔主动脉后1个月在支架撑杆上形成了光滑的新内膜层的扫描电子显微照片(SEM);

[0056] 图16A是示出植入装置后1个月聚合物纤维的持久性和在纤维上的新内膜形成的兔主动脉的组织学横截面图;

[0057] 图16B是示出植入装置后2个月聚合物纤维的持久性、在纤维上形成的新内膜以及缺乏旺盛的炎症反应的兔主动脉的组织学横截面图。

[0058] 图17是仅由生物可吸收的PLLA聚合物纤维组成的根据本文公开的实施例的装置的照片,示出了该装置在被装入内径为0.027英寸的导管中然后被推出后的自膨胀能力。

具体实施方式

[0059] 定义

[0060] 如本文所用,“病理”是指偏离构成或表征疾病、病状或病症的正常的结构和功能。

[0061] 如本文所用,“包括”是指“包括但不限于”。

[0062] 如本文所用,“由…组成”是指“包括并限于”。

[0063] 如本文所用,“药物”或“治疗剂”能够指能够用作预防或治疗疾病的活性剂的各种药物、药用化合物、其他生物活性剂中的任何一种。

[0064] 如本文所用,“生物可吸收的(bioabsorbable)”、“生物可降解的”、和“可吸收的(bioresorbable)”同义地指随着时间变化而在活体组织或人体系统中降解或溶解的材料或结构。

[0065] 如本文所用,“体腔”是指由哺乳动物身体的管状结构限定的腔,所述管状结构包括但不限于血管、输尿管、尿道、胆管。

[0066] 如本文所用,“壁”是指形成哺乳动物身体的管状结构的组织,所述组织包括但不限于血管壁、输尿管壁、尿道壁、胆管壁。

[0067] 如本文所用,“支架”是指可以插入体腔的管状结构。支架包括能够插入阻塞的通道以使它们保持打开状态并恢复血液或其他液体的流动的支架。支架还包括并非主要用于使阻塞的通道保持打开状态而是用于引导液体流的装置。支架也可以用作组织生长(例如,

新内膜生长)的支撑物。支架也可以用作用于递送治疗剂的平台。支架可以由金属或塑料制成。

[0068] 如本文所用,“可视化辅助装置”是指有助于通过X射线透视检查的任何结构。

[0069] 如本文所用,“可弹性变形”涉及在从弯曲、拉伸、压缩或以其他方式变形的形状释放后能够自主恢复到其原始形状的物体。

[0070] 如本文所用,“血管内装置”是指能够植入体腔或体导管内的假体。

[0071] 如本文所用,“纤维”是指形成纺织品的长丝、线、卷须或股线。

[0072] 如本文所用,“聚合物纤维”是指包括一系列已经交联或聚合的重复单体单元的纤维。在本文公开的一些实施例中,仅使用一种聚合物。在另一个实施例中,可以使用两种以上的聚合物的组合。在另一个实施例中,聚合物可以与不透射线的材料一起使用。聚合物和聚合物的组合能够以不同的比例使用以提供不同的性能。可以用于本发明的聚合物例如包括:稳定的聚合物、生物稳定的聚合物、耐久的聚合物、惰性聚合物、有机聚合物、有机-无机共聚物或无机聚合物。合适的聚合物是生物可吸收的、生物相容的、可吸收的、可吸收性的、可降解的和可生物降解的聚合物。

[0073] 如本文所用,“导流”是指引导体液流远离病理。

[0074] 如本文所用,“孔隙率”对于处于其完全膨胀形态的装置而言,是自由面积与总面积的比率,其中自由面积等于总面积减去材料表面积。换句话说,是开放且无纤维的整个装置壁表面积的百分比。

[0075] 详细说明

[0076] 本公开总体上涉及用于预防或治疗病理的可植入装置、制造方法和用途。本文中未明确定义的任何术语或表述应具有其本领域技术人员理解的普遍接受的定义。以下的说明是对本发明的具体实施例或特定用途而言的,其仅在于说明,而不是对本发明的限制,因此应当给予与整个说明书和权利要求书相一致的最广泛的解释。

[0077] 参照图1和图2,在10处大体上示出了根据本发明的第一实施例的利用体腔定位以实现引导体液流的装置。参照图2,装置10包括可弹性变形的管状体12,该管状体12由交织的生物可吸收的聚合物纤维16的编织物14形成。参照图1,管状体12限定了内腔18,当将装置10部署在体腔内时体液能够继续流过内腔18。重叠的生物可吸收的聚合物纤维16限定孔22。

[0078] 在当前说明的实施例中,编织物14由48个生物可吸收的聚合物纤维组成。然而,可以使用由少至38个生物可吸收的聚合物纤维和多至96个生物可吸收的聚合物纤维组成的编织物来实现导流。在具有导流用途的当前公开的装置的各种实施例中,编织物可以包括40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、或94个生物可吸收的聚合物纤维。在具有导流用途的当前公开的装置的特定实施例中,编织物可以由40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92或94个生物可吸收的聚合物纤维组成。

[0079] 对于不需要或不希望进行导流的应用,当前公开的发明的编织物可以包括少至20个生物可吸收的聚合物纤维,少至18个生物可吸收的聚合物纤维,少至16个生物可吸收的聚合物纤维,少至14个生物可吸收的聚合物纤维,或少至12生物可吸收的聚合物纤维。

[0080] 在当前说明的实施例中,编织物14由直径为50μm的生物可吸收的聚合物纤维16组

成。如本文所公开的，用于制造导流用的装置的生物可吸收的聚合物纤维将具有至少约30μm的直径，并且通常将具有在约30μm至约80μm的范围内的直径。在具有导流用途的当前公开的装置的各种实施例中，生物可吸收的聚合物纤维的直径将约为30μm、40μm、50μm、60μm、70μm、或80μm。技术人员将理解，具有在该范围内的任何直径的生物可吸收的聚合物纤维可以用于生产导流的装置。

[0081] 对于导流的装置，期望管状体具有高的柔韧性，使得它能够通过微导管传递并且在各种应用中通过曲折的血管并进入颅内循环。因此，生物可吸收的聚合物纤维的直径的上限将由管状体的期望柔韧性以及其中部署有装置的内腔的直径来决定。

[0082] 图3是展示由48个聚-L-乳酸(PLLA)生物可吸收纤维组成的装置的柔韧性和弹性变形能力的图片。

[0083] 孔隙率

[0084] 装置的编织性质对于导流应用至关重要。编织物能够制造出具有足够高的材料表面积/足够低的孔隙率的管状体，以防止流体大量地横向流过管状体的侧面，从而能够引导液体流远离该装置横跨的感兴趣的任何部位。编织物还允许装置在微导管内的可折叠性以进行递送。此外，生物可吸收的聚合物纤维彼此滑动，从而促进管状体的膨胀和收缩。

[0085] 对于导流应用，孔隙率是最重要的设计因素之一。较低的孔隙率导致较低的血流进入动脉瘤囊的进出口速度，从而增加了血栓形成和更快阻塞的机会。降低BW支架的孔隙率也会降低动脉瘤和亲代动脉壁的壁面切应力(WSS:wall shear stress)。另一方面，随着孔隙率的降低，动脉瘤囊穹顶中的压力升高，从而增加了目前临床试验中与导流支架相关的动脉瘤破裂的风险。

[0086] 对于导流应用，期望管状体的孔隙率在约60％至约80％的范围内。在优选的实施例中，孔隙率在约60％至约70％的范围内。在本文公开的装置的各种实施例中，孔隙率将约为60％、约65％、约70％、约75％或约80％。在各种实施例中，期望的孔密度在10个孔/mm^2至约32个孔/mm^2的范围内。在特定的实施例中，孔密度约为18个孔/mm^2。本领域技术人员将理解，随着管状体的孔隙率减小，管状体的柔韧性/可变形性可能减小。因此，管状体所需的挠性也告知了可以降低孔隙率的极限。

[0087] 螺距角

[0088] 编织过程的螺距角是影响处于膨胀形态的管状体的材料表面积和孔隙率的重要因素，从而影响装置的导流能力。螺距角还影响装置对变形的弹性，并因此影响自膨胀性。参照图4，在212处大体上示出了根据本公开的实施例的装置的可弹性变形的管状体。管状体212包括多个生物可吸收的聚合物纤维216。互搭的生物可吸收的聚合物纤维216限定孔218。在制造编织物时，在心轴230上绘制管状体212。编织物的螺距角250是在生物可吸收的聚合物纤维216与管状体212的横向轴线260之间形成的角度。

[0089] 参照图5，编织物的螺距角260由形成在生物可吸收纤维280(它们从载体240延伸至心轴250)与心轴250的横轴270之间的角度来有效地确定。

[0090] 螺距角、管状体直径因数和生物可吸收的聚合物纤维直径因数一起影响管状体的孔隙率，从而影响装置导流的能力。因此，为了实现典型的导流装置的范围内的孔隙率，必须根据要使用的生物可吸收的聚合物纤维或管状体直径来调节这些变量。例如，对于直径为50μm的生物可吸收的聚合物纤维和期望的4 mm的管状体直径，螺距角应约为16°或更小，

或15°或更小。对于期望的5 mm的管状体直径，螺距角应约为12°或更小，或11°或更小。对于期望的3 mm的管状体直径，螺距角应约为18°或更小，或17°或更小。对于期望的7 mm的管状体，螺距角应约为9°或更小。下表1提供了对管状体直径、纤维直径和螺距角的适当组合的一般指导。然而，本领域技术人员将理解，所指示的组合并非在于限制，并且相应地调整每个因素以实现合适的孔隙率完全在技术人员的能力范围内。

[0091] 表1.用于本公开的导流装置的建议参数

[0092]

管状体直径 (mm)	生物可吸收的聚合物纤维直径(μm)	螺距角(弧度)
3	40	16
	50	17-18
4	40	14
	50	15-16
5	40	10
	50	11-12

[0093] 因为螺距角对纤维施加可能使它们断裂的张力，因此可实现的螺距角还取决于聚合物纤维的质量。通常，较小的螺距角能够使孔隙率减小和材料表面积增大。通过添加更多的较小直径的纤维，该装置能够获得较小的螺距角，从而获得较低的孔隙率。

[0094] 生物可吸收的聚合物纤维

[0095] 用于生产所公开的装置的聚合物纤维包括生物可吸收的聚合物材料。聚合物材料在体内以可控/可预测的速度和已知的时间段降解。降解速率可以取决于聚合物材料、生物可吸收的聚合物纤维的直径、生理条件、管状体的孔隙率等。

[0096] 再次参照图2，所示实施例的生物可吸收的聚合物纤维16包括聚-L-乳酸(PLLA)。然而，能够使用多个生物可吸收的聚合物纤维中的任何一个或多个，所述多个生物可吸收的聚合物纤维包括含有聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)、聚(1-天冬酰胺)、DLPLA-聚(dl-丙交酯)、聚(L-乳酸)、LPLA-聚(l-丙交酯)、PDO-聚(二氧杂环己酮)、PGA-TMC-聚(聚乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)、PGA-LPLA-聚(l-丙交酯-共-乙交酯)、PGA-DLPLA-聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)、LPLA-DLPLA-聚(l-丙交酯-共-dl-丙交酯)、PDO-PGA-TMC-聚(乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯-共-二氧杂环己酮)、或它们的任何组合的纤维。

[0097] 在某些应用中，可能希望在靠近部署的装置的组织附近引起炎症反应，从而促进疤痕组织的形成。例如，在针对治疗动脉瘤的导流应用中，随着动脉瘤的治愈，动脉瘤颈部处的血管壁中的疤痕组织的增加可以提高该部位的血管强度，并且降低动脉瘤复发的风险。对于这样的应用，采用降解时形成乳酸的生物可吸收的聚合物纤维的实施例可能是有用的。酸性降解产物的积累会降低周围组织的pH，从而可能触发病理部位的炎症反应和异

物反应。在小猪的冠状动脉中植入PLLA支架会导致NF-kB的表达，NF-kB是一种炎症标志物，可调控多种炎症细胞因子的表达。因此，本发明的特定实施例可以利用生物可吸收的聚合物纤维，所述聚合物纤维包括：聚丙交酯(PLA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、DLPLA-聚(dl-丙交酯)、聚(L-乳酸)、LPLA-聚(l-丙交酯)、PGA-LPLA-聚(l-丙交酯-共-乙交酯)、PGA-DLPLA-聚(dl-丙交酯-共-乙交酯)、LPLA-DLPLA-聚(l-丙交酯-共-dl-丙交酯)、或它们的任何组合。

[0098] 本文公开的装置在轴向延伸/膨胀或压缩时显示出特殊的结构特征。当该结构膨胀时，由于最初倾斜的纤维可自由枢转到平行于应力方向的位置，因此该结构能够基本上适应应变或应力。另外，单独的聚合物纤维可以彼此相对滑动，从而为装置提供弹性和柔韧性。

[0099] 可视化辅助装置

[0100] 这种编织组件在轴向延伸或压缩时具有特殊的结构特征。当延伸时，由于最初倾斜的纤维可自由枢转到平行于应力方向的位置，因此该结构能够基本上适应应变或应力。另外，单独的聚合物纤维可以彼此相对滑动，从而为装置提供弹性和柔韧性。

[0101] 对于医师而言，在体腔内部署该装置以便能够确定该装置在体腔内的位置至关重要。因此，期望本文公开的装置包括可视化辅助装置。因此，本文公开的可植入装置的各种实施例将包括不透射线的材料，以利于在体腔内通过X射线透视对该装置进行成像。

[0102] 这种不透射线的材料可以包括钽、铂、钨、金、碘或它们的组合。可以根据生物可吸收的聚合物纤维的聚合物材料、成像技术、要治疗的病理等，来选择不透射线的材料。

[0103] 不透射线的材料可以以各种方式附接至聚合物纤维或与聚合物纤维接触，例如通过将不透射线的材料与生物可吸收的聚合物纤维共价键合、将不透射线的材料粘合至生物可吸收的聚合物纤维、或者将不透射线的材料与聚合物纤维连接、接触、粘合、混合或合并的其他形式。

[0104] 参照图6A、6B、7A、7B、8A和8B，在310处总体上示出了包括可视化辅助装置的根据本发明的第二实施例的利用体腔定位以实现体液的导流的装置。装置310包括可弹性变形的管状体312，该管状体312由交织的生物可吸收的聚合物纤维316的编织物314形成。参照图1，管状体312限定内腔318，当在体腔内部署装置310时，体液能够继续流过该内腔318。通过四个不透射线的丝线317来设置可视化辅助装置，该四个不透射线的丝线317与生物可吸收的聚合物纤维316交织以形成编织物314的一部分。互搭的生物可吸收的聚合物纤维316和不透射线的丝线317限定了孔322。

[0105] 图7所示的实施例利用了44个生物可吸收的聚合物纤维和4个不透射线的丝线。图8A所示的实施例利用了46个生物可吸收的聚合物纤维和2个不透射线的丝线。然而，任何数量的不透射线的丝线都能够用作可视化辅助装置。所使用的数量可以取决于包括不透射线的材料的性质的多种因素。只要有一个不透射线的丝线就足够。然而，可视化所述装置的能力随着所使用的不透射线的丝线的数量的增加而提高。在各种实施例中，可以使用2、3、4、5、6、7、8、9、10或12个不透射线的丝线。优选地，使用偶数不透射线的丝线来保持平衡。在优选的实施例中，使用了6个不透射线的丝线或8个不透射线的丝线。本领域技术人员将理解，装置的分辨率可以随着不透射线的丝线的数量的增加而降低，因此所选的数量将反映出图像的可检测性和清晰度之间的平衡。

[0106] 如上所述，不透射线的丝线317可以包括诸如钽、铂、钨、金、碘或它们的组合等不透射线的材料。在特定的实施例中，不透射线的丝线可以是可弹性变形的。在一些实施例中，可弹性变形的丝线由镍钛合金(例如，镍钛诺)、钴铬合金(例如，Phynox)、或钴铬镍合金制成。每个可弹性变形的丝线可以独立地由如下材料制成：涂覆有不透射线的材料的镍钛合金；包括镍钛合金外层和包含不透射线的材料的芯的拉制填充管(DFT)；包括包含不透射线的材料的外层和包含镍钛合金的芯的DFT；涂覆有不透射线的材料的钴铬镍合金；包括钴铬镍合金外层和包含不透射线的材料的芯的DFT；或包括包含不透射线的材料的外层和包含钴铬镍合金的芯的DFT。在特定的实施例中，不透射线的丝线是钽包覆的镍钛诺丝线。在其他实施例中，不透射线的丝线包括具有镍钛诺外层和铂芯的DFT。

[0107] 促进和维持膨胀

[0108] 重要的是，部署在内腔中时，当前公开的管状体的外表面保持紧密贴合于体壁，特别是在血管中用于导流应用的装置中。如果管状体的外表面没有紧贴在血管壁上，则在管状体与血管壁之间的空间中会形成血栓，从而导致血管闭塞。尽管仅包括生物可吸收的聚合物纤维的本文公开的装置的实施例是可弹性变形的，但是它们可能易于在血管内收缩或部分塌陷。此外，当生物可吸收的聚合物纤维以压缩状态长时间存储时，它们可能会失去一些自膨胀能力。

[0109] 因此，本文公开的装置的各种实施例包括用于促进和/或保持管状体在体腔中的径向膨胀以保持管状体的外表面紧贴于体壁的装置。这样的装置也有助于促进和/或保持装置的轴向膨胀。因此，促进和/或保持径向和/或轴向膨胀可以有助于装置部署在内腔中时的自膨胀。

[0110] 用于促进和/或保持管状体在体腔中的径向和/或轴向膨胀的装置可以包括与多个生物可吸收的聚合物纤维交织以形成一部分编织物的丝线。在操作中，丝线对管状结构施加径向力以促进部署时的径向膨胀并将管状结构推向体壁，以将管状结构保持在完全膨胀的形态并使其贴附在体壁上。在特定的实施例中，丝线是可弹性变形的。可弹性变形的丝线可以包括镍钛合金或钴铬镍合金。

[0111] 只需一个丝线就足以促进和保持管状体的径向和/或轴向膨胀。然而，管状体膨胀时所施加的径向力将随着所使用的丝线的数量而增加。在各种实施例中，可以使用2、3、4、5、6、7、8、9、10或12个不透射线的丝线。优选地，使用偶数个不透射线的丝线来保持平衡。在优选的实施例中，使用6个不透射线的丝线或8个不透射线的丝线。

[0112] 对于本领域技术人员将显而易见的是，相同的丝线既可以用作视觉辅助，又可以用作用于促进和/或保持径向和/或轴向膨胀的装置。因此，丝线可以包括诸如钽、铂、钨、金、碘或它们的组合等不透射线的材料。在特定的实施例中，不透射线的丝线可以是可弹性变形的。在一些实施例中，可弹性变形的丝线由镍钛合金(例如，镍钛诺)、钴铬合金(例如，Phynox)、或钴铬镍合金制成。每个可弹性变形的丝线可以独立地由如下材料制成：涂覆有不透射线的材料的镍钛合金；包括镍钛合金外层和包含不透射线的材料的芯的拉制填充管(DFT)；包括包含不透射线的材料的外层和包含镍钛合金的芯的DFT；涂覆有不透射线的材料的钴铬镍合金；包括钴铬镍合金外层和包含不透射线的材料的芯的DFT；或包括包含不透射线的材料的外层和包含钴铬镍合金的芯的DFT。在特定的实施例中，不透射线的丝线是钽包覆的镍钛诺丝线。在其他实施例中，不透射线的丝线包括具有镍钛诺外层和铂芯的DFT。

[0113] 因此，金属丝线部件可以提供至少三个独立的优点，即1)允许射线不透性并因此借助于X射线透视来显示；2)改善自膨胀性；以及3)提高径向力以保持径向膨胀(挤压力和长期向外的力)，以保持管状体的外壁紧贴体壁。

[0114] 制造

[0115] 再次参照图4和图5，在，如本文所公开的装置可以由例如单独的交织的生物可吸收的聚合物纤维形成以及在各种实施例中由所述聚合物纤维和不透射线的丝线形成，所述聚合物纤维和所述丝线用于制造形成管状体的编织物。

[0116] 例如在“五极杆式”机器上编织管状体避免了对用于制造部署在体腔中的装置的已知激光切割技术的需求。取而代之的是，可以将具有不同直径的生物可吸收的聚合物纤维以不同的螺距角编织在心轴上，以产生具有不同孔隙率的编织的、中空的管状主体。编织物可以是具有成组的交织的生物可吸收纤维的线性纤维组件，该生物可吸收纤维相对于结构的纵轴处于偏置上。编织物可以是顺时针或逆时针的交织或螺旋纤维。

[0117] 可以使用几种图案的编织物或交织纤维。本发明不限于以下示例中的任何一者：“1-上-1-下-1”或“半负载”图案；“2-下-2-上-2”或“钻石”图案；“1-下-2-上-2”(也称为“1-上-2-下-2”)或“满载”图案；或其他变形例。

[0118] 对于1-下-2-上-2图案，能够使用48载机来生产48纤维设计。对于1-上-1-下-1图案，需要仍包含48根纤维的96载机进行设计。期望的图案可以取决于几个因素，包括管状体宽度、生物可吸收的聚合物纤维的直径、以及特定的生物可吸收的聚合物。例如，2-下-2-上-2会增加编织物的厚度，从而影响可以使用这种图案制成的管状体的选择。

[0119] 参照图5，如上所述，编织物的螺距角是在生物可吸收的聚合物纤维280(或丝线290)(它们从载体250延伸到心轴270)与心轴270的横向轴275(即，垂直于心轴270的长度方向的轴)之间形成的角度。

[0120] 仍然参照图5，在可选地包括不透射线的丝线的实施例中，丝线290优选成对地被加载在相对的载体240上，以使力在编织产品内平衡。

[0121] 关于本文所公开的实施例(其包括需要热处理以设定丝线的原始形状的可弹性变形的不透射线的丝线)，在一些实施例中，可能没有必要或不期望设定丝线的形状。然而，在需要设定丝线的原始形状的地方，必须注意不要将它们的形状设定(或“退火”)为直线，因为这会不利地影响管状体膨胀时所施加的下部径向力，从而导致管状体在通过导管变形或输送后失去无法充分膨胀的能力。因此，优选地将丝线定型设置在心轴上。然而，不希望用生物可吸收的聚合物纤维将丝线定型在心轴上，因为为了定型设置丝线，必须将丝线加热到500摄氏度以上，此时如果生物可吸收的聚合物纤维与丝线同时在心轴上，则会使生物可吸收的聚合物纤维熔化。一种选择可以是将丝线定型在没有聚合物纤维的心轴上。然后可以将定型的丝线重绕到线轴中，然后与生物可吸收的聚合物纤维编织在一起。另一种选择可以是将最终的编织设计定型在较低的温度下(例如)，以减轻聚合物纤维上的任何残余应力。在最终设计中，这将基本定型生物可吸收的聚合物纤维，而不是不透射线的丝线。如上所述，另一种选择是简单地放弃对丝线或生物可吸收的聚合物纤维的定型。

[0122] 在生产时，一些金属丝线可能在支架的端部张开，从而可能导致输送时体壁(例如，血管)被刺穿。金属丝线的张开也可能取决于从心轴上切下支架的位置。例如，如果在两个金属丝线重叠的位置精确地切割支架，则张开的程度将会更小。因此，在一些实施例中，

将金属丝线焊接在一起可能是优选的。

[0123] 治疗剂输送

[0124] 本文公开的装置还可以用于将治疗剂输送至限定内腔的体壁或体壁附近的病理。管状体的生物可吸收的聚合物纤维可以涂覆有治疗剂或与治疗剂结合，或者治疗剂可以掺入生物可吸收的聚合物纤维内。治疗剂可以随时间缓慢地释放以治疗病理。在用于植入血管中的血管内装置的情况下，治疗剂可以是抗生素剂、抗病毒剂、止痛剂、肌肉松弛剂、化学治疗剂、动脉内血管扩张剂、钙通道抑制剂、钙通道拮抗剂、钙通道阻断剂、瞬时受体电位蛋白阻断剂、内皮素拮抗剂、血液稀释剂、抗血小板剂、或它们的任意组合。

[0125] 在各种实施例中，治疗剂可以包括紫杉醇、西罗莫司、依维莫司、替莫唑胺、环磷酰胺、阿霉素、伊立替康、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、顺铂或长春新碱。在用于治疗动脉瘤的本文所公开的导流装置的特定情况下，治疗剂可以包括诸如阿司匹林、肝素、替卡格雷、5-氟尿嘧啶、美法仑、或氯吡格雷等一种或多种血液稀释剂/抗血小板剂。

[0126] 治疗剂还可以以其药学上可接受的盐或衍生物的形式且在手性活性成分的情况下使用。也可以同时使用旋光异构体和外消旋体或非对映异构体的混合物。同样，治疗剂可以包括前药、水合物、酯、化合物或分子的衍生物或类似物。

[0127] 如上所述，在某些情况下，聚合物材料本身可以在降解时提供乳酸，这可以有助于治愈和增强诸如动脉瘤等病理部位的体壁。

[0128] 治疗剂可以在控制的时间内洗脱(这被证明是有效的)，以最小化副作用。本文所公开的装置可以放置在靠近病理的部位。以这种方式，由于治疗剂可能不会分配给不涉及该疾病的器官，如口服或静脉注射治疗剂的情况，因此治疗剂能够靶向治疗疾病，同时可以使副作用最小化。

[0129] 至少两种机制可以调节治疗剂的释放动力学：1)扩散控制的机制，其中，治疗剂由于浓度梯度而通过本体聚合物向外扩散；和2)降解控制的机制，其中，治疗剂的释放取决于聚合物材料的水解或其他降解以及聚合物纤维表面的侵蚀。

[0130] 本公开的装置可以被配置成这样：治疗剂的初始释放能够被推迟以对应于疾病的延迟的临床表现。治疗剂释放的期望时机可以变化，例如对于已经患有疾病的患者来说该时机可以是即时的。可替代地，装置可以预防性地用于处于疾病或病理风险高发的患者中，在这种情况下，所需的药物释放时机可能会延迟。

[0131] 本公开的装置还可以被配置为使得通过引入另一种治疗剂、生理状况、或体腔内的任何改变来触发治疗剂的释放。

[0132] 操作方式

[0133] 当前公开的包括可弹性变形的管状体的装置部署在体腔内时可以自膨胀。膨胀程度取决于聚合物材料、聚合物的结晶度、聚合物纤维的直径、管状体的直径、编织的螺距角、生理条件、聚合物退火温度或任何包括在内的材料(例如，不透射线的材料或类似部分)的结构贡献。本文所公开的装置的各种实施例可以在体内表现出记忆自膨胀。

[0134] 本文公开的装置的管状体的可弹性变形和自膨胀的特征使它们能够被配置成径向压缩状态以用于腔内导管植入。一旦适当地定位在体腔中的病理附近，所述装置就能够沿径向和轴向膨胀，使得管状体的外表面贴在限定内腔的体壁上。可以通过附接到导管的球囊的膨胀来辅助装置的径向膨胀。

[0135] 本文公开的装置可以预先装载在套件中，例如装载在鞘管或微导管中，以便于递送或立即部署。所述套件可以包括预装在递送系统内的如本文公开的装置，该递送系统适合于将所述装置插入患者体内、通过身体的内腔(例如，患者的血管系统)递送所述装置、以及将所述装置部署到所需位置以便将该装置植入患者体内。上述递送系统可以包括鞘管、导管、和/或用于插入、输送、引导、展开和植入血管装置的其他元件、或它们的组合。

[0136] 根据本公开的一个实施例，血管内装置可以被配置为引导血流远离下游血管内区域或疾病部位。特别地，通过血管网络引导血流对于预防或治疗未破裂或破裂的脑动脉瘤可能是必要的。参照图9A和图9B，血管内装置910被部署在由血管壁918限定的靠近动脉瘤916的内腔912中，并且能够使该血管内装置910扩展，使得当管状体914完全膨胀时，管状体的外表面紧密地贴在血管壁918上并跨过动脉瘤的颈部919。编织物的低孔隙率由此转移通过动脉瘤916的颈部的血流。同时，编织物具有足够的多孔性，以允许少量血液以低速进入动脉瘤囊，从而导致血栓形成和动脉瘤闭塞，并且使动脉瘤愈合。参照图9B，编织物还具有足够的多孔性，以允许足够的血液流过毛孔，到达健康的血管分支(例如，分支920)，从而保持它们的开放性，所述装置也可以横跨或部分横跨所述血管分支。

[0137] 在另一实施例中，根据本文公开的实施例的血管内装置可以用于支撑放置在动脉瘤中的线圈，以防止例如通过动脉瘤桥接而脱垂到亲代血管中。血管内装置可以被配置成与金属线圈或球囊结合并装配到体腔中。参照图10，动脉瘤颈部1019可以很宽。在这种情况下，血管内装置1010能够用于重塑颈部1019并支撑放置在动脉瘤1016中的金属线圈1030。血管内装置能够防止金属线圈在由血管壁1018限定的体腔1012内移动，从而例如防止线圈进入亲代血管。在该程序之后，通常将血管内装置1010留在原处，但是在一些实施例中可以将其移除。在另一个实施例中，血管内装置可以被配置成以任何方式装配到体腔内并支撑金属线圈。

[0138] 示例

[0139] 尽管已经说明和示出了本发明的具体实施例，但是这些实施例应被认为仅是对本发明的说明，而不是对根据所附权利要求解释的本发明的限制。

[0140] 示例1

[0141] 参照图4，制造了这样的装置：该装置由48个分子量为30000g/mol、直径为50μm的聚-L-乳酸的生物可吸收的聚合物纤维构成。

[0142] 示例2

[0143] 参照图7，制造了这样的装置：该装置由44个与四个涂覆有钽的镍钛诺的不透射线的纤维交织的分子量为30000g/mol、直径为50μm的聚-L-乳酸的生物可吸收的聚合物纤维构成。该装置已在动物血管(即，兔主动脉)中进行了测试，并且能够在不阻塞任何血管的情况下使重要的血管侧支保持打开状态。

[0144] 图11A和图11B是在植入装置之前的动脉早期和静脉早期的动脉瘤的血管造影照片的时间推移照片。从图11B所示的动脉瘤中快速清除信号表明流体流入动脉瘤。相比之下，图11C显示了植入装置后的静脉早期，其中信号保留在动脉瘤中。这表明血液不再自由地流入动脉瘤，并且表明该装置成功地将血液从动脉瘤转移。

[0145] 参照图12A和图12B，放置了该装置的兔主动脉显示出放置了该装置的主动脉的持续血管造影通畅性以及1个月后的“监禁的”(jailed)侧支(图12B)。图13是示出该装置植入

1个月后兔主动脉侧支的持续通畅的扫描电子显微照片。

[0146] 参照图14,该装置显示出极好的血管壁并置。

[0147] 图15是示出该装置植入后1个月在管状体的内表面上形成的光滑的新内膜层的扫描电子显微照片。

[0148] 图16A是示出植入该装置后1个月聚合纤维的持久性和在纤维上的形成的新内膜的兔主动脉的组织学横截面图。

[0149] 图16B是示出植入该装置后2个月聚合物纤维的持久性、在纤维上形成的新内膜、以及缺乏旺盛的炎症反应的兔主动脉的组织学横截面图。

[0150] 2个月时组织学上缺乏旺盛的炎症反应被认为是由于生物可吸收的聚合物纤维的直径较细(约50微米)。当前公开的支架与先前的FDA批准的激光切割的生物可吸收支架(作为Absorb BVS支架由Abbott Vascular销售和出售)的粗支柱形成对比。

[0151] 如在2个月时的组织学所表明的那样,在内体的内表面上新内膜的形成、缺乏旺盛的炎症反应证明了该装置与血管壁的生物相容性。血液对聚合物材料的反应很重要,因为这会导致不必要的血栓形成或溶血。在血栓性反应方面,将该装置的血栓形成性(thromobgenicity)与领先的金属导流装置(即,Pipeline™)的血栓形成性进行了比较。如表2和表3所示,与Pipeline™相比,本公开的装置显示出较低的血栓形成表面覆盖百分数以及较低的溶血指数。

[0152] 表2示出了与Pipeline™相比,本公开的装置的血栓形成表面覆盖率%更低(根据ISO标准进行的测试)。

[0153] Table 2

[0154]

样品类型 (每个 N=3)	内腔阻塞 百分比%	血栓形成表面覆盖百分比%
正控制	100%	100%
负控制	0%	0%
比较样品 (Pipeline™)	0%	3.6%
生物可吸收的支架	0%	2.3%

[0155] 表3提供了体外溶血研究的结果(根据ASTM标准进行),显示了与Pipeline™相比,当前公开的装置的溶血指数更低。

[0156] 表3

[0157]

实验类型	复制	血浆血红蛋白（mg/ml）	总的血红蛋白（mg/ml）	溶血指数	平均溶血指数
管道(述语)控制	1	1.11	185.74	0.5	0.5
	2	0.88	211.56	0.3	
	3	1.21	196.35	0.6	
负控制（玻璃）	1	1.11	185.74	0.03	0.02
	2	0.88	211.56	0.01	
	3	1.21	196.35	0.02	
正控制	1	1.11	185.74	12.9	15.5
	2	0.88	211.56	15.8	
	3	1.21	196.35	17.9	
生物可吸收支架	1	1.11	185.74	0.4	0.4
	2	0.88	211.56	0.6	
	3	1.21	196.35	0.2	

[0158] 在不希望受理论的束缚的情况下,认为生物可吸收的聚合物纤维的小直径(约50μm)有助于观察到的生物相容性。相比之下,先前经FDA批准的直径为约150μm的激光切割的生物可吸收装置(作为Absorb BVS由Abbott Vascular销售和出售)的相对较粗的聚合物纤维容易引起血栓形成(参考Expert Opin Drug Deliv.2016Oct;13(10):1489-99)。

[0159] 示例3

[0160] 参照图8A,制造了这样的装置:该装置是用46个与两个涂覆有钽的镍钛诺的不透射线的纤维交织的分子量为30000g/mol、直径为50μm的聚-L-乳酸的生物可吸收的聚合物纤维构造而成的。该装置已在动物血管中进行了测试,并且能够在不阻塞任何血管的情况下使重要的血管侧支保持打开状态。

[0161] 尽管已经说明和示出了本发明的具体实施例,但是这些实施例应被认为仅是对本发明的说明,而不是对根据所附权利要求解释的本发明的限制。

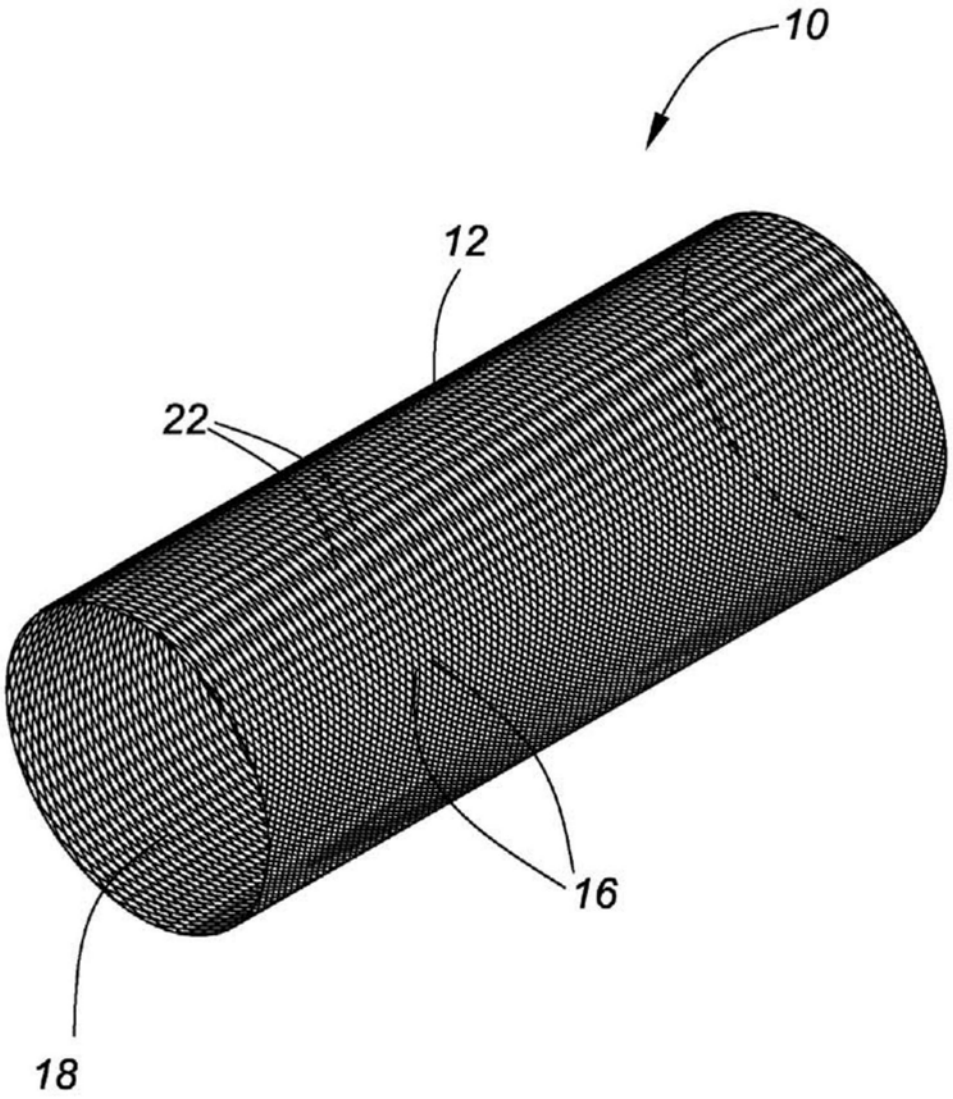


图1

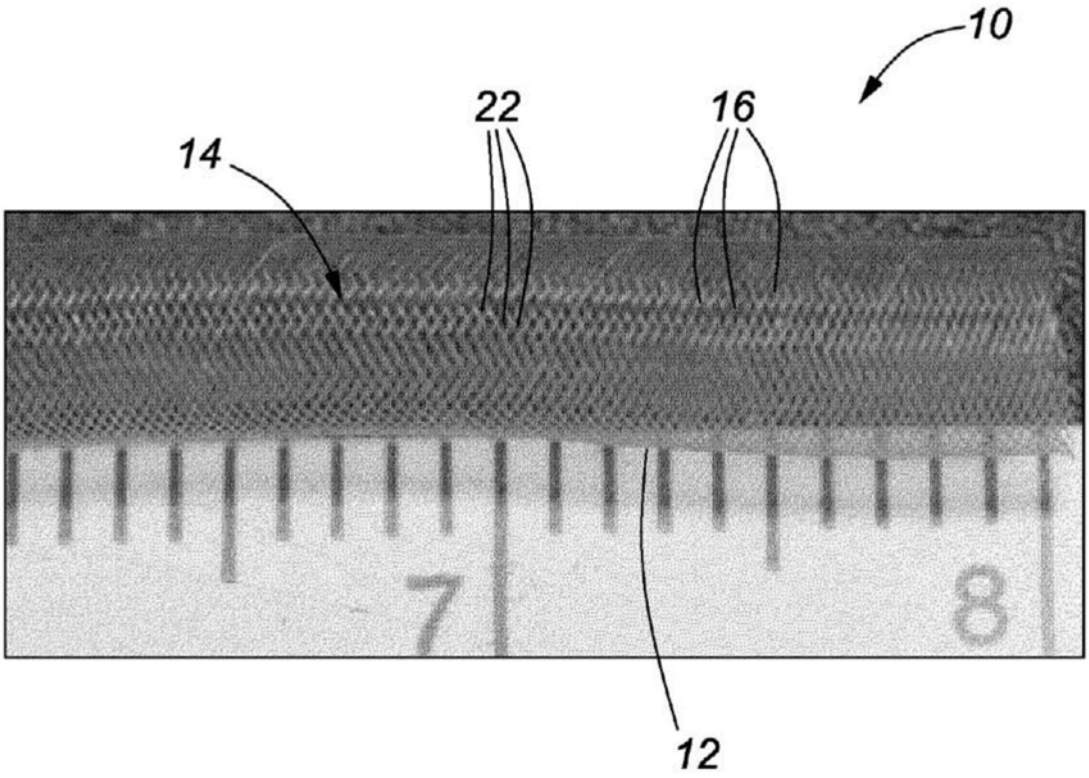


图2

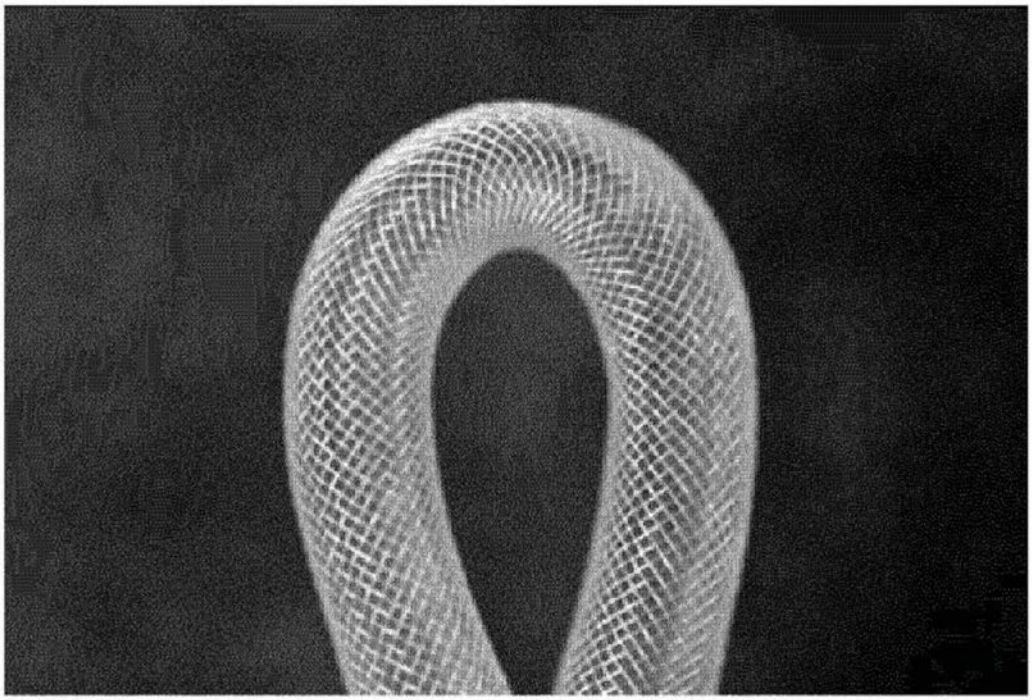


图3

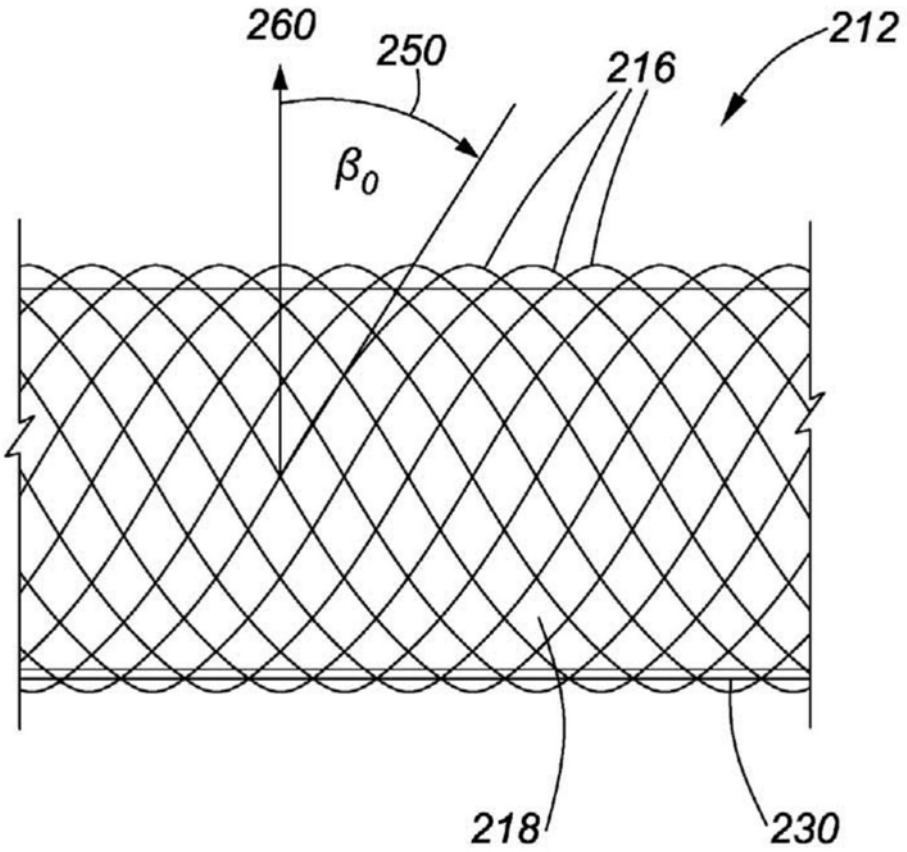


图4

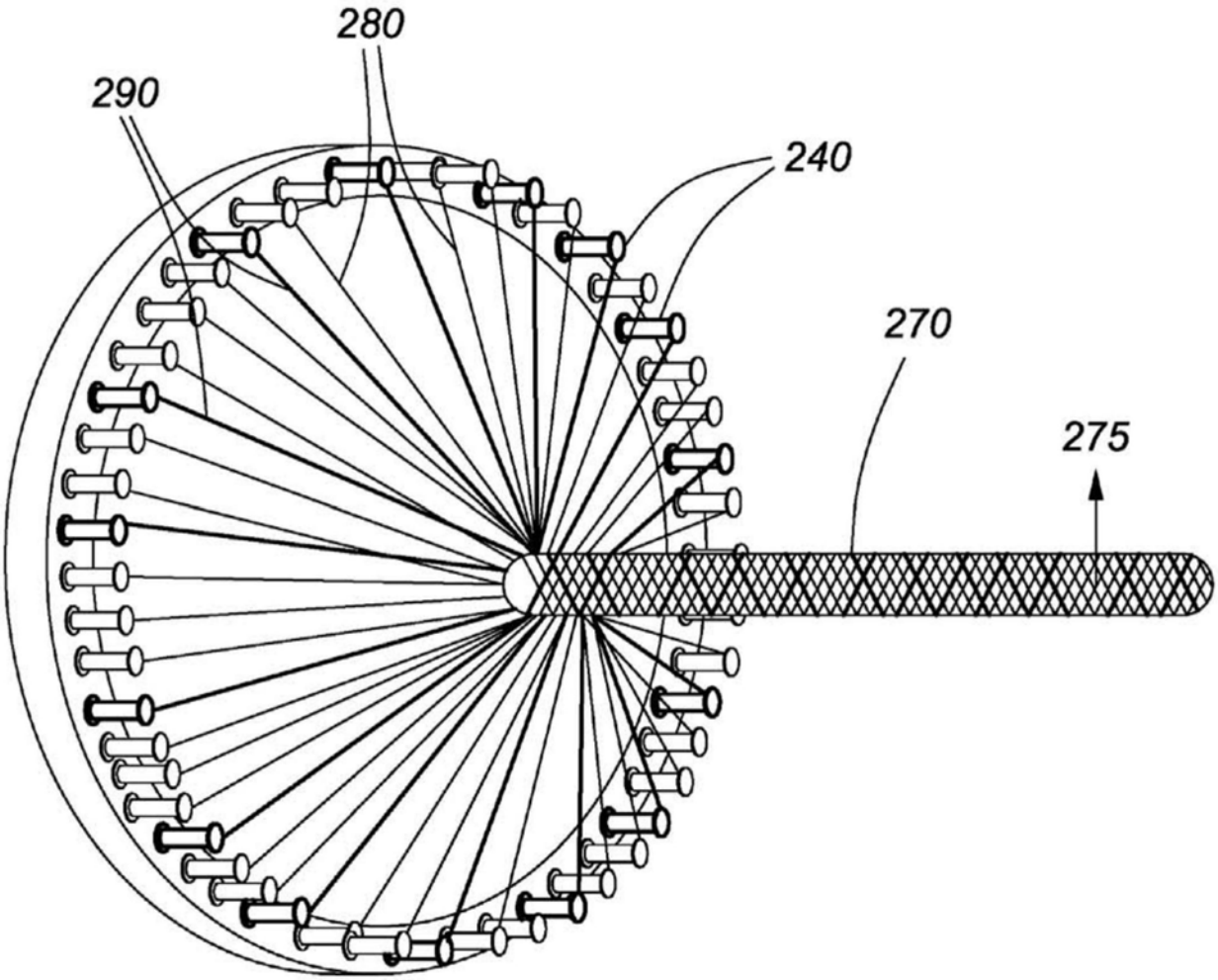


图5

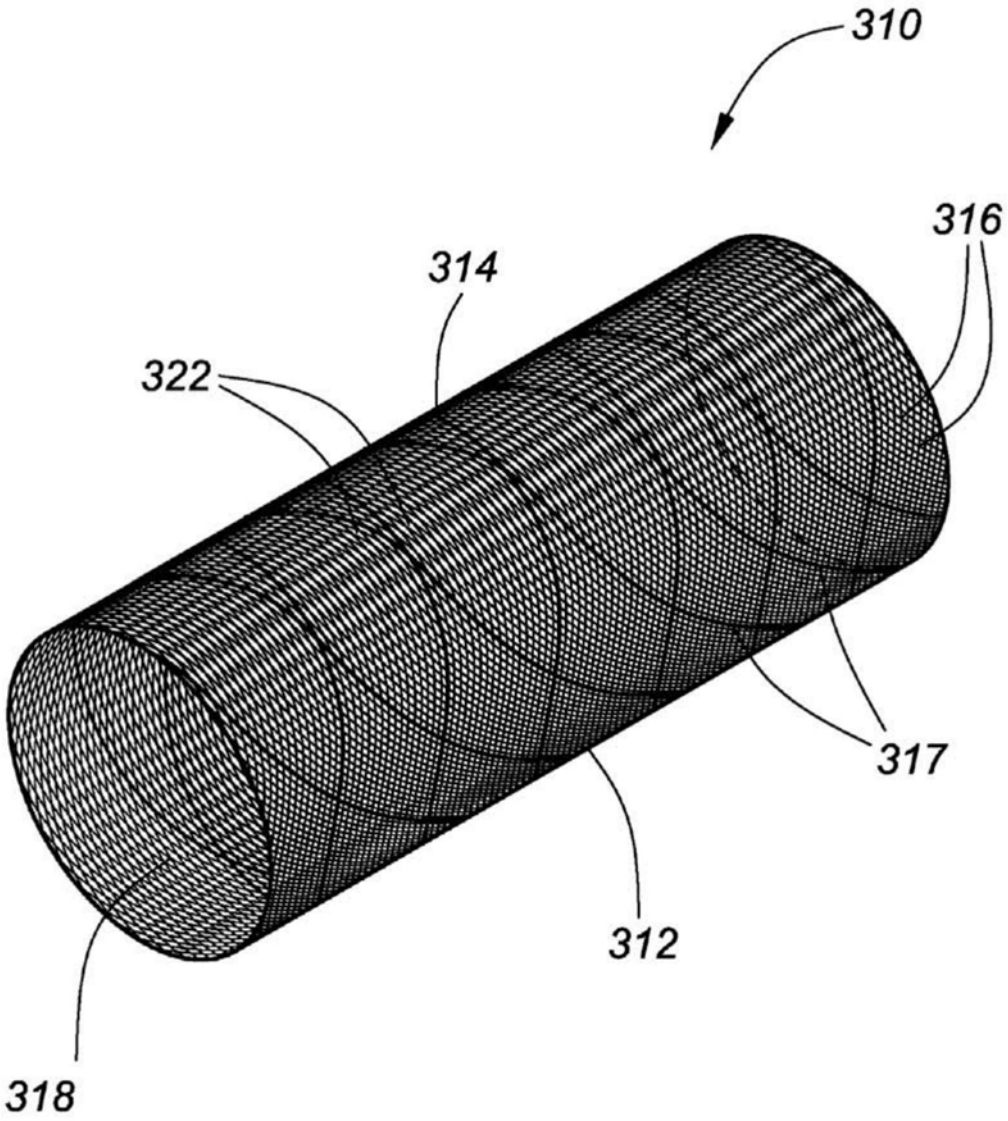


图6A

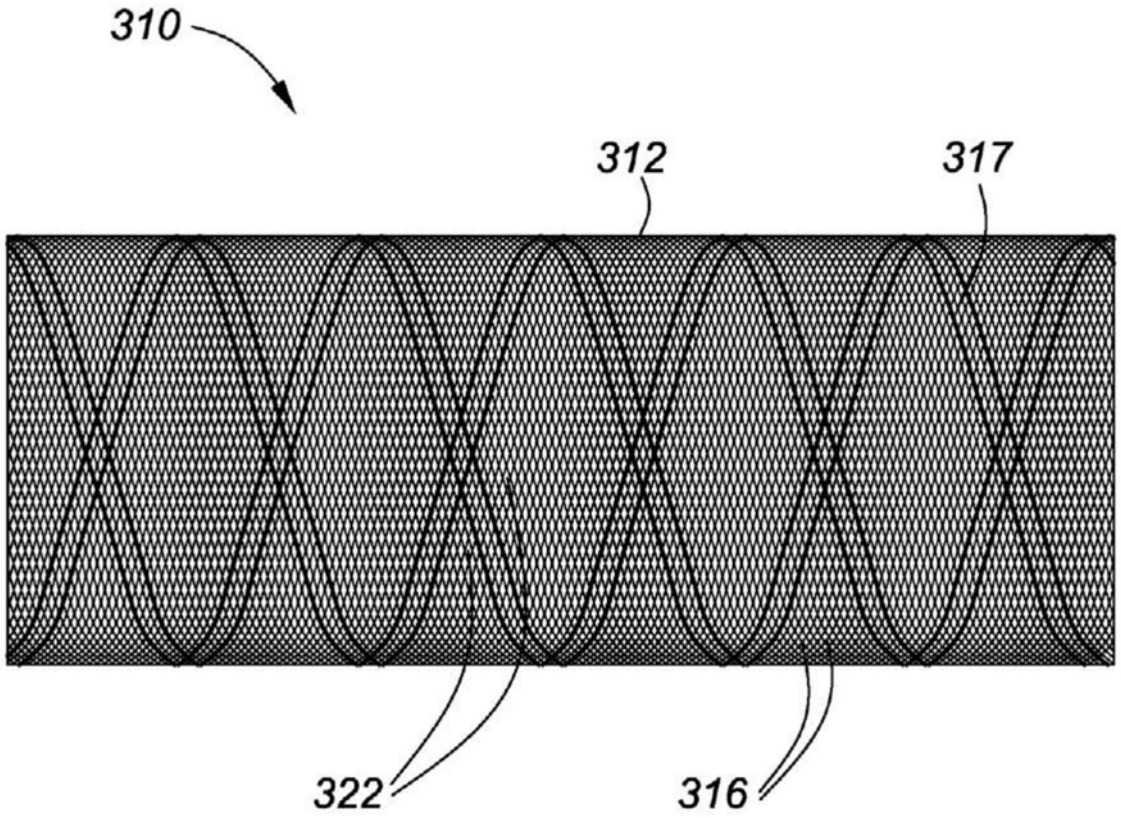


图6B

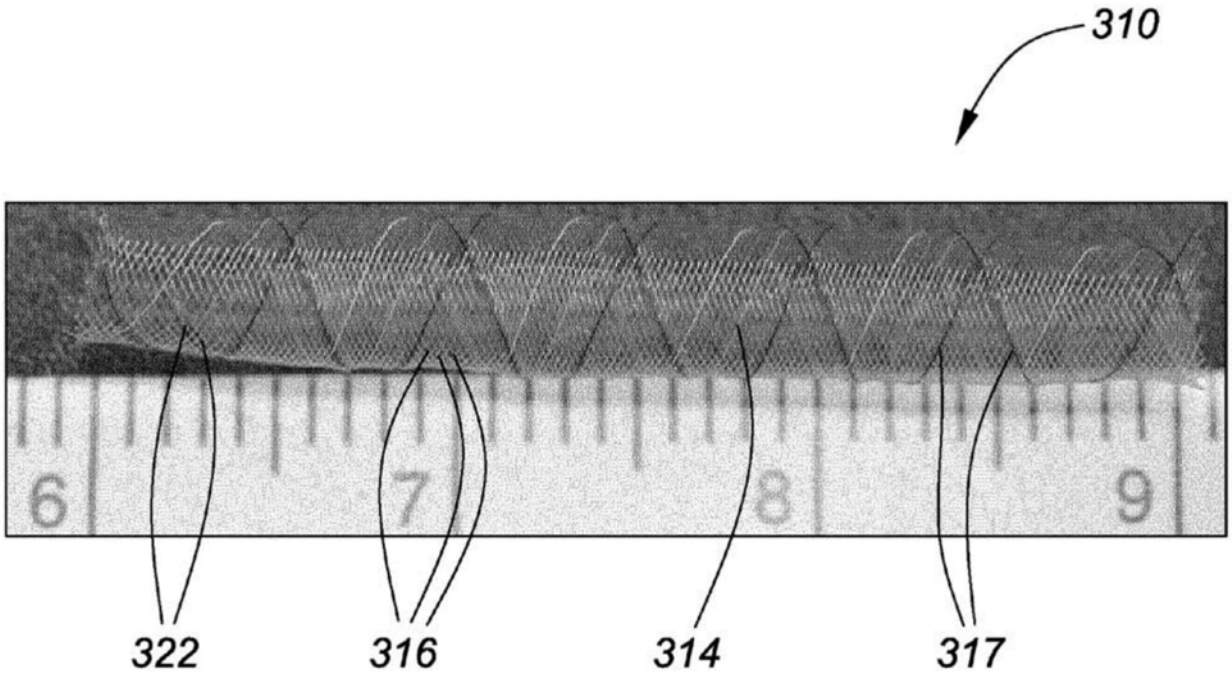


图7A

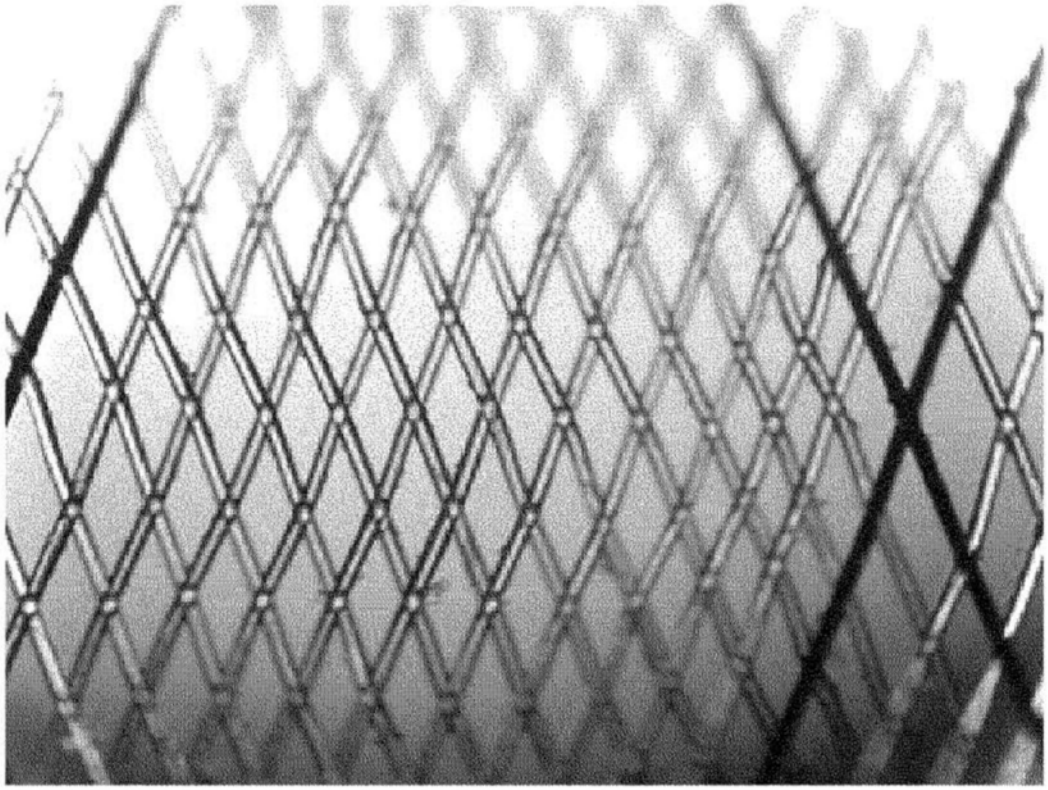


图7B

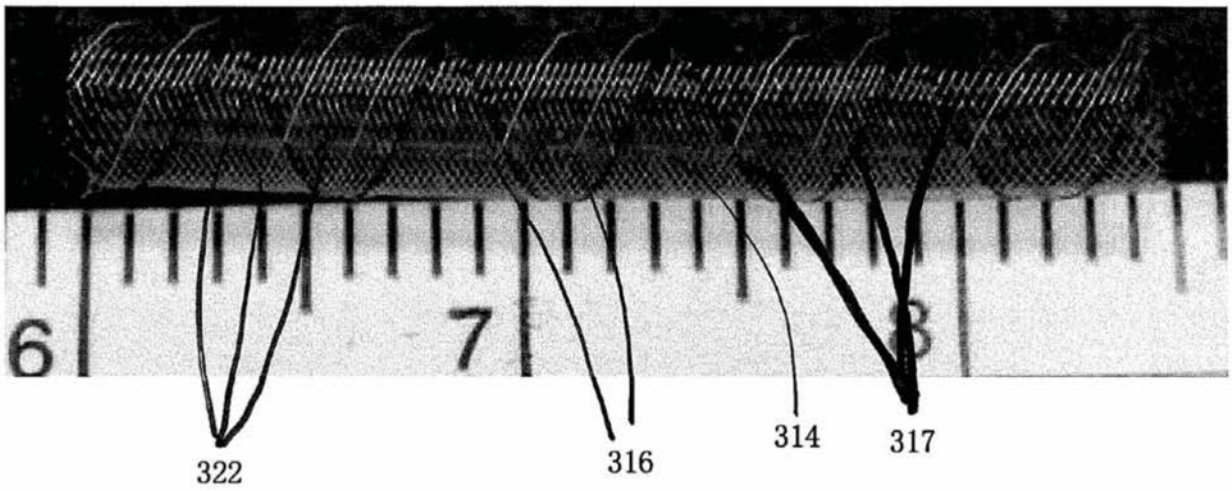


图8A

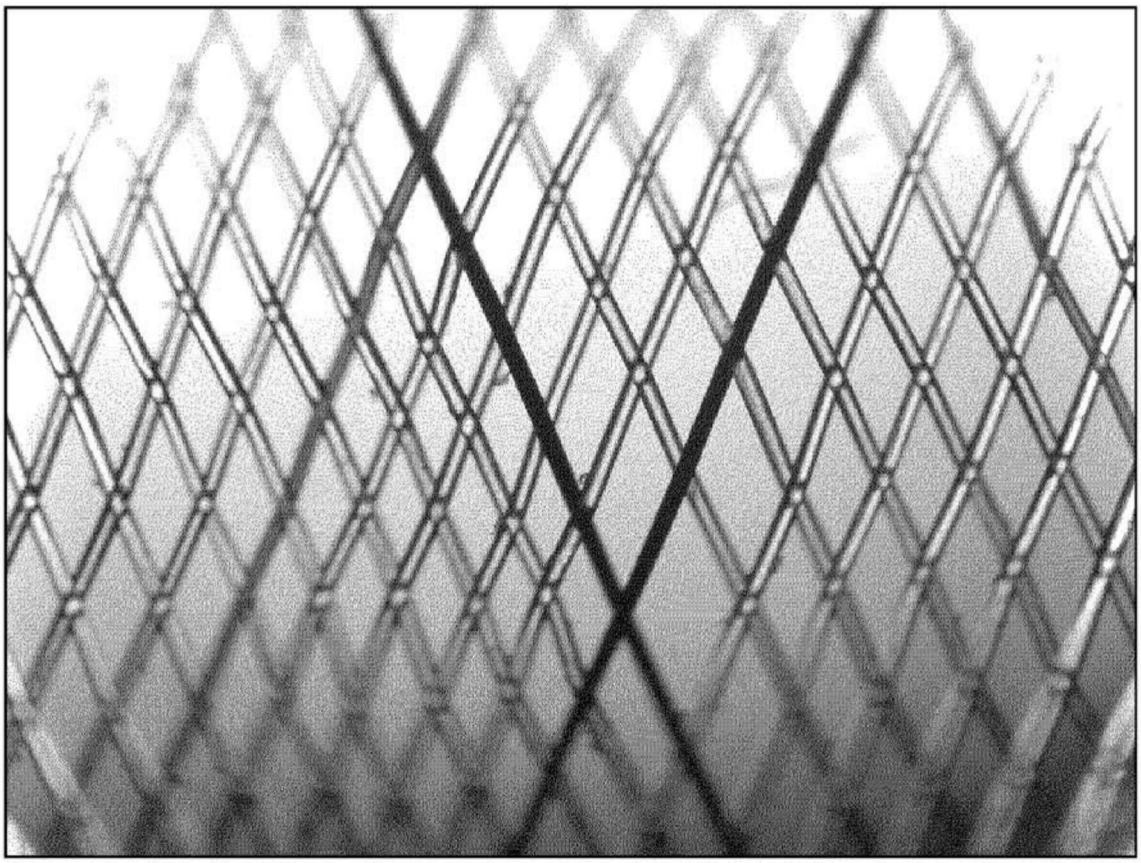


图8B

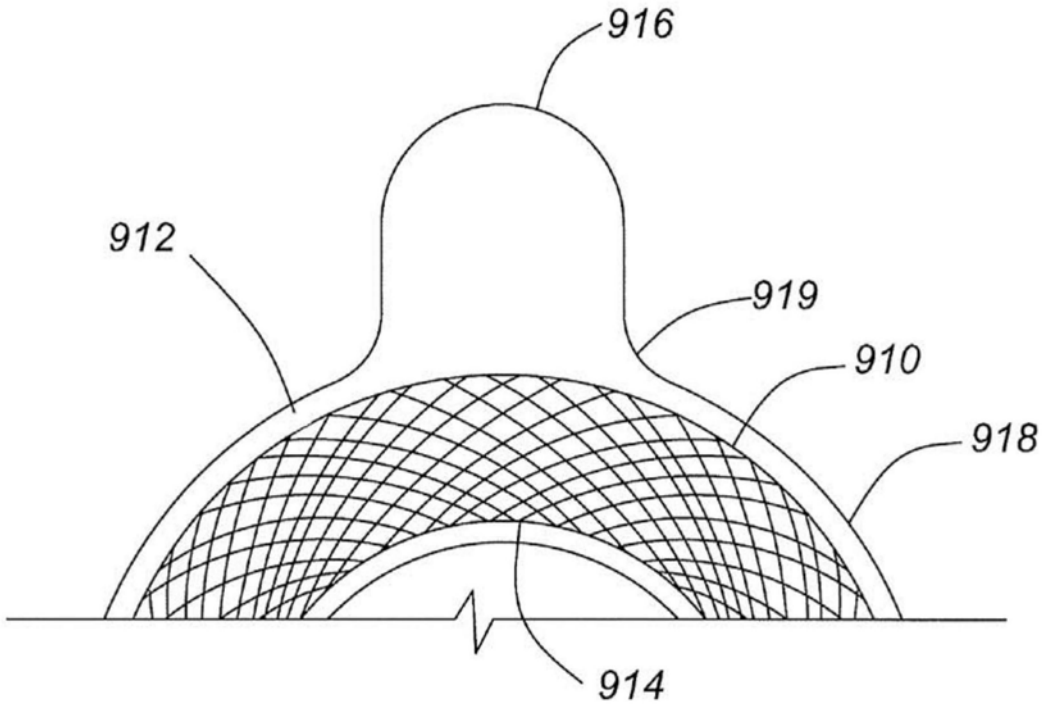


图9A

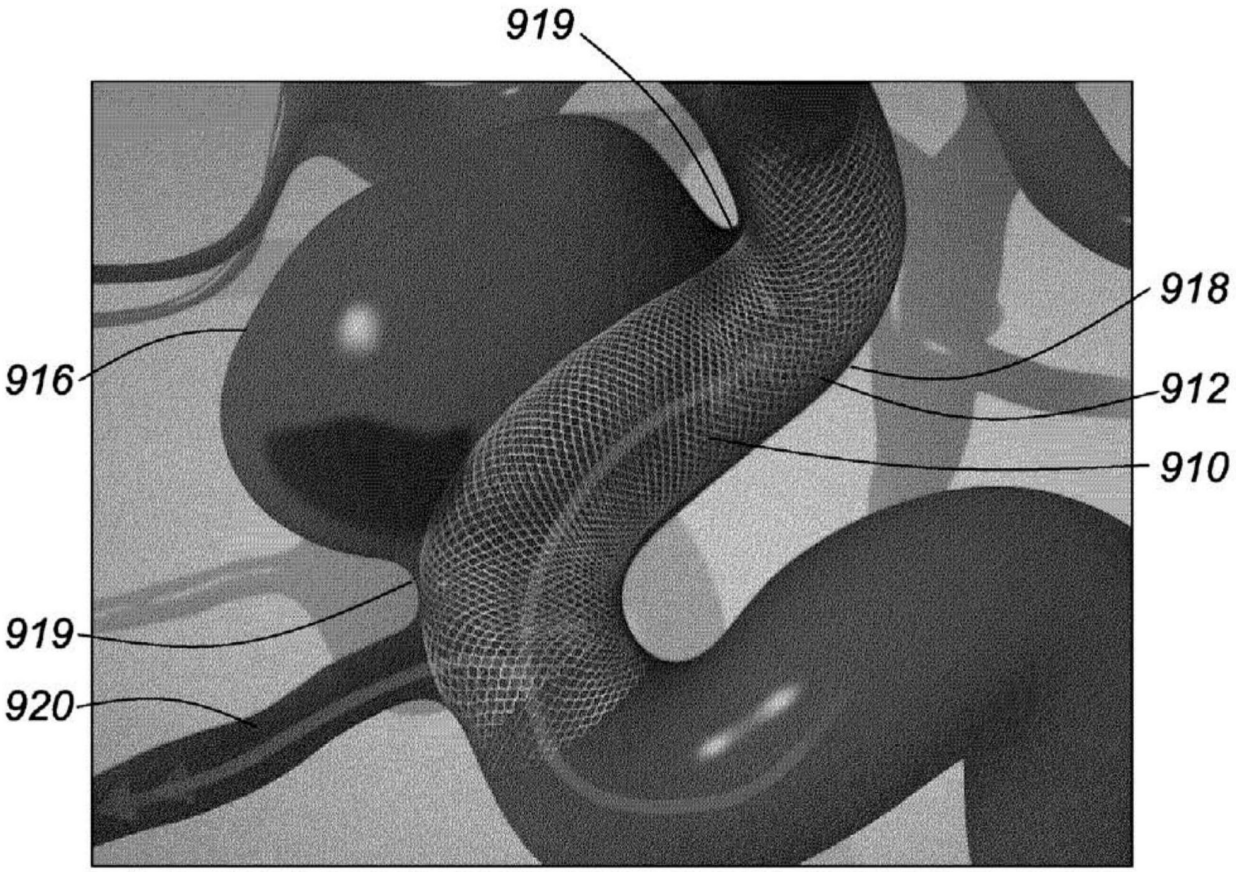


图9B

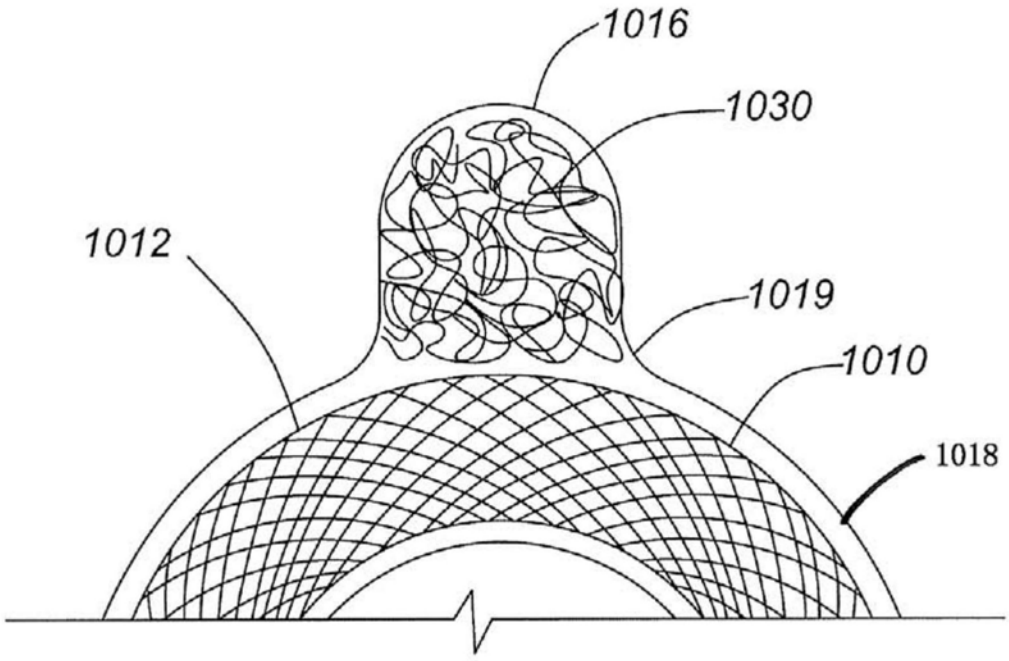


图10



图11A



图11B



图11C

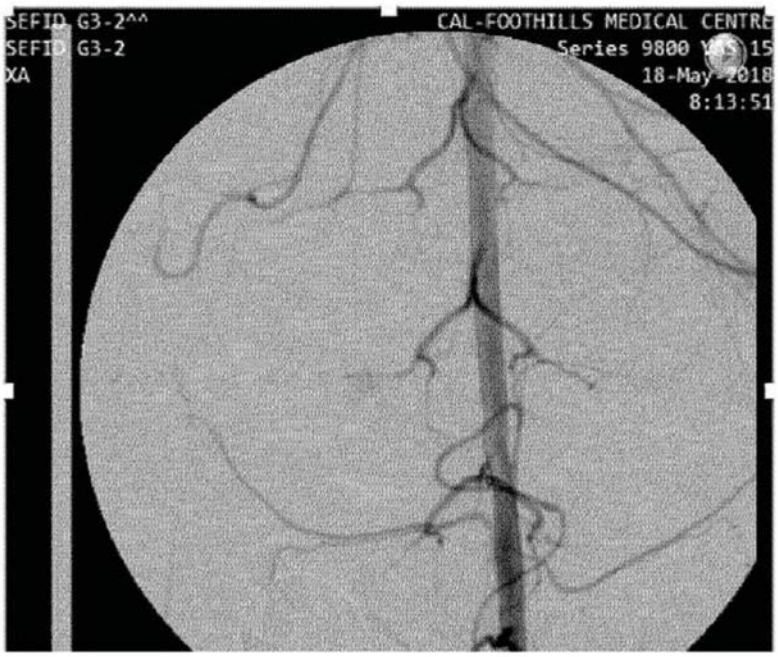

SEFID G3-2^^
SEFID G3-2
XA
CAL-FOOTHILLS MEDICAL CENTRE
Series 9800
18-May-2018
8:13:51

图12A



图12B

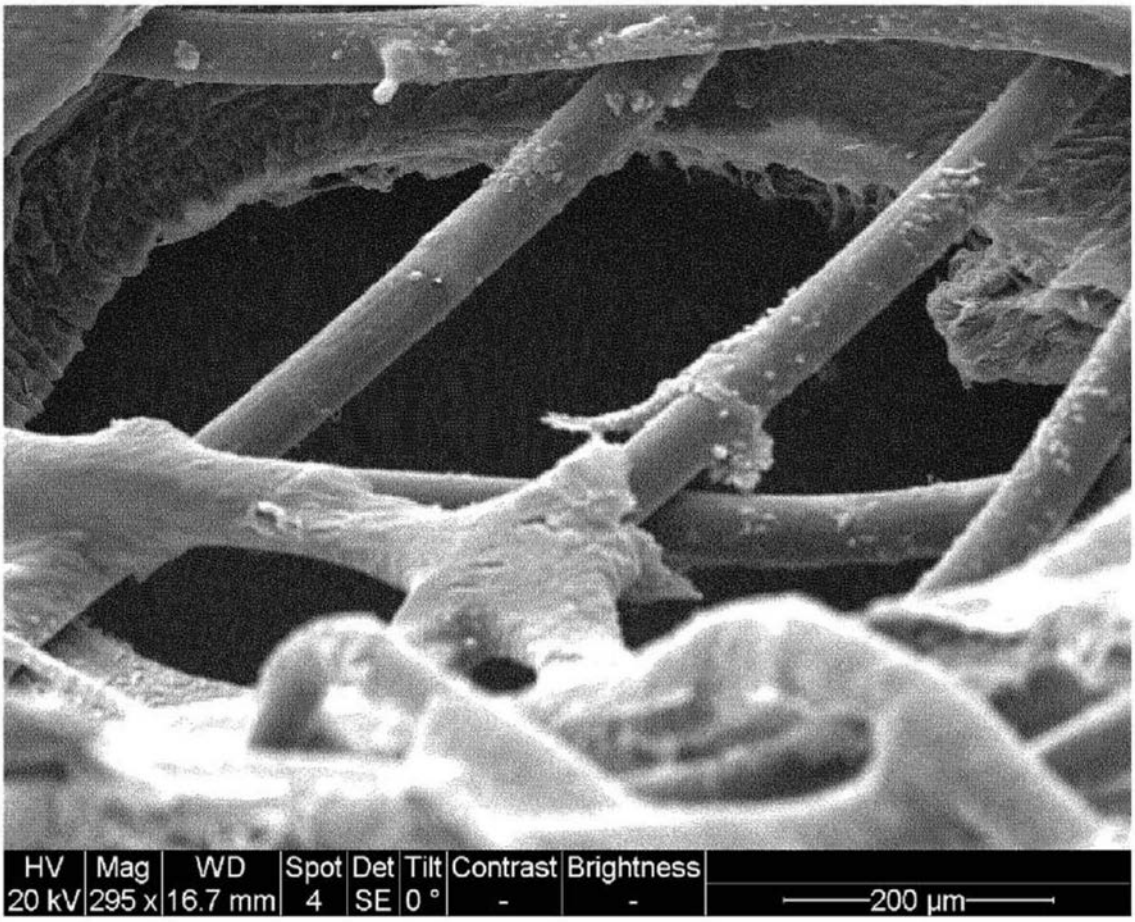

HV
20 kV
Mag
295 x
WD
16.7 mm
Spot
4
Det
SE
Tilt
0 °
Contrast
-
Brightness
-
200 µm

图13

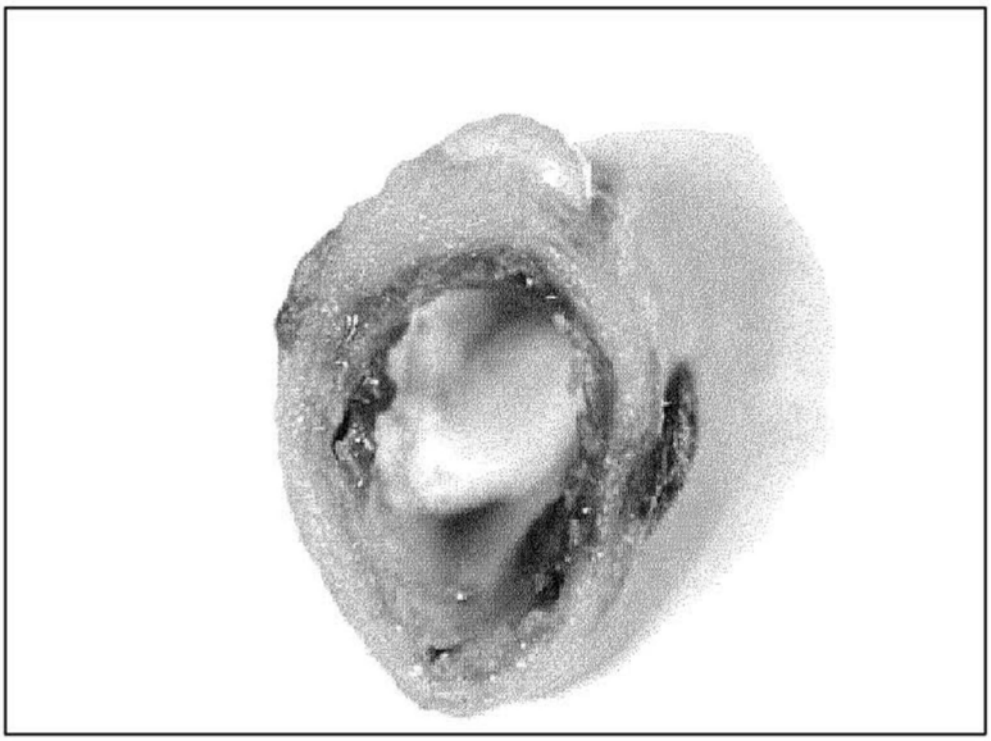


图14

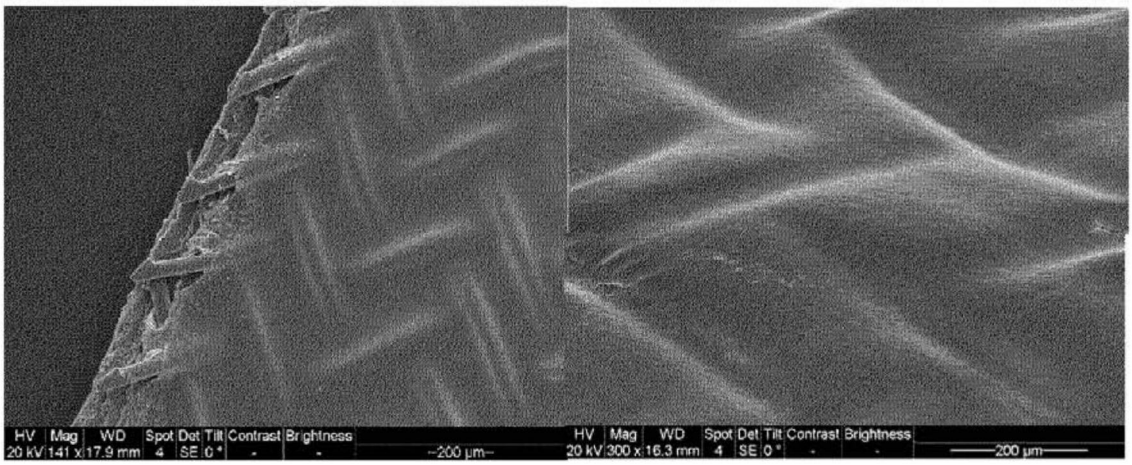

HV Mag WD Spot Det Tilt Contrast Brightness
20 kV 141 x 17.9 mm 4 SE 0 ° - - 200 µm
HV Mag WD Spot Det Tilt Contrast Brightness
20 kV 300 x 16.3 mm 4 SE 0 ° - - 200 µm

图15

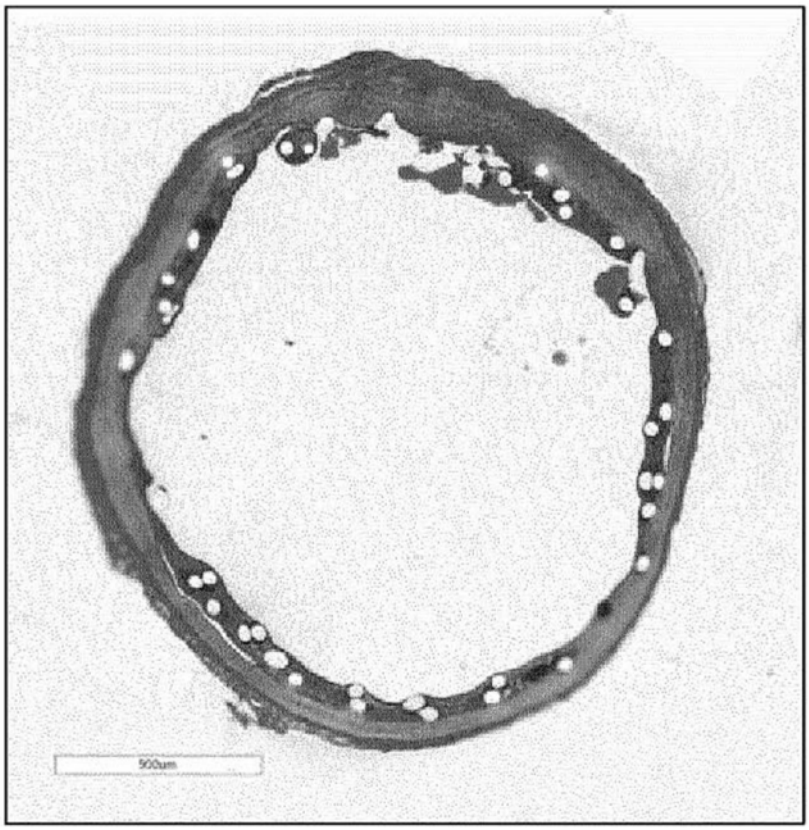


图16A

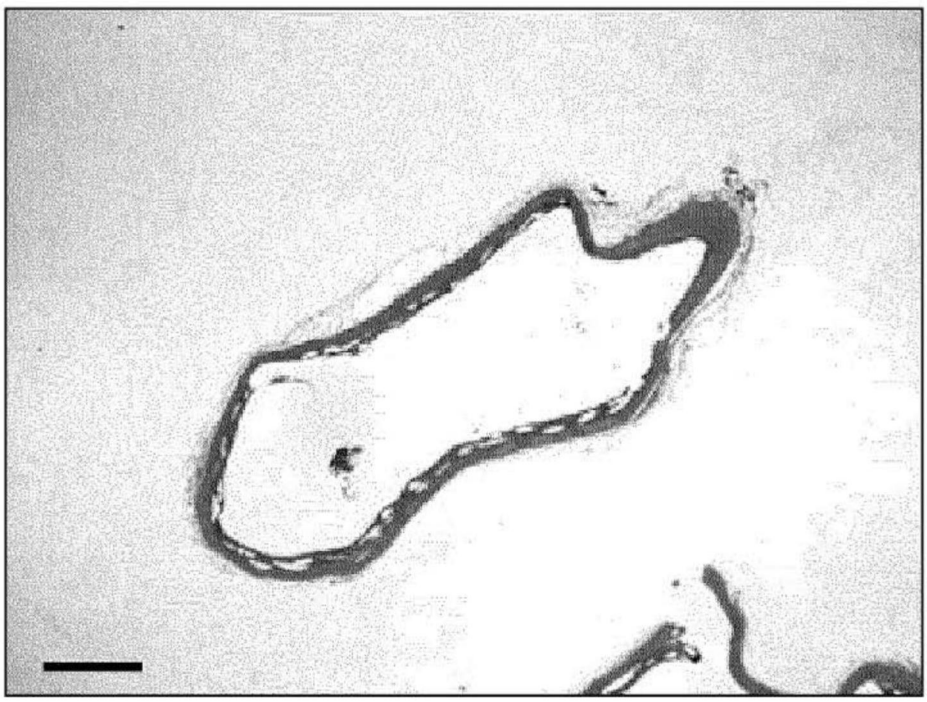


图16B

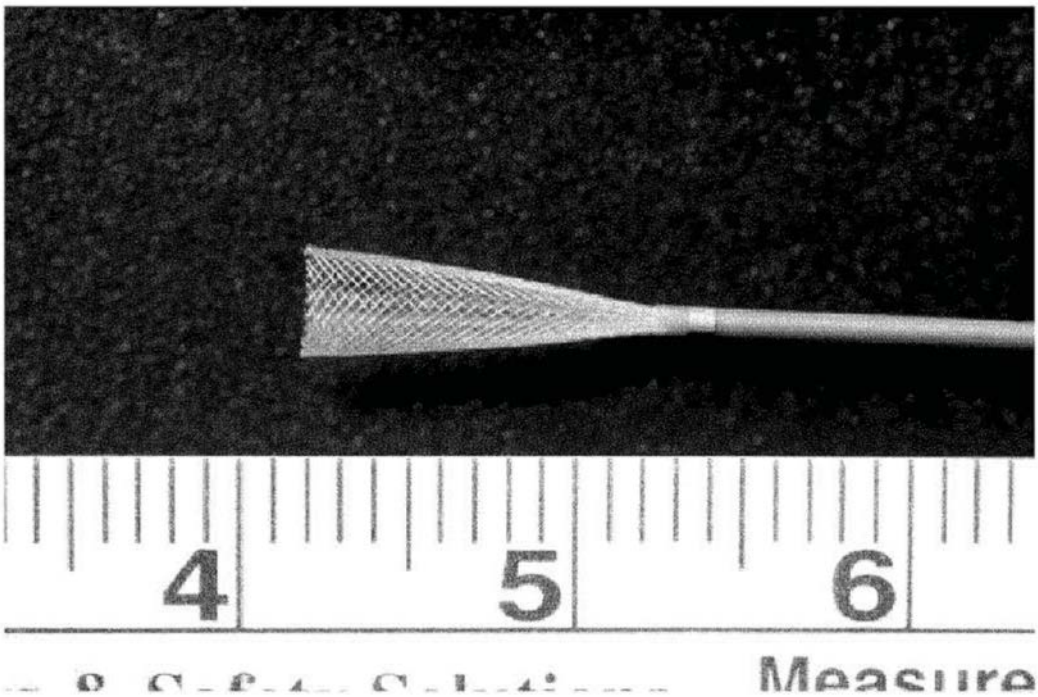


图17