



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102387825 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 21

(21) 申请号 201080016626. 1

A61L 31/10(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 10

(30) 优先权数据

12/422, 018 2009. 04. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 10. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/026869 2010. 03. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02010/117537 EN 2010. 10. 14

(71) 申请人 麦德托尼克瓦斯科尔勒公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 K·尤迪皮 Y·郭

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 崔佳佳

(51) Int. Cl.

A61L 31/02(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

含有可生物吸收的聚合物底涂层的可植入医疗器件

(57) 摘要

本发明总体上涉及可植入医疗器件,其金属表面涂布了位于可生物吸收药物聚合物层下面的可生物吸收底层聚合物层。因此,除了药物聚合物层降解,底层也发生降解。下层的金属框架可以降解也可以不降解,具体取决于所选可生物吸收或生物稳定的金属。

1. 一种可植入医疗器件,其包含:
 - 金属框架;
 - 位于所述金属框架顶部并与之接触的、包含可生物吸收底层聚合物的涂层;
 - 位于所述可生物吸收底层聚合物涂层顶部并与之接触的、包含药物和可生物吸收聚合物的药物-聚合物可生物吸收涂层;
 - 其中所述可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约 50,000 克 / 摩尔。
2. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可生物吸收底层聚合物包含一种或多种选自下组的单体:L-丙交酯、DL-丙交酯、己内酯、乙交酯和 γ -丁内酯。
3. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可生物吸收底层聚合物是均聚物。
4. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可生物吸收底层聚合物是共聚物。
5. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可生物吸收底层聚合物是聚(DL-丙交酯-共-己内酯)。
6. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述药物聚合物可生物吸收涂层的所述可生物吸收聚合物选自下组:L-丙交酯、DL-丙交酯、己内酯、己内酯衍生物、三亚甲基碳酸酯和 γ -丁内酯。
7. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述药物选自下组:雷帕霉素、雷帕霉素衍生物、紫杉醇、反义试剂、抗肿瘤试剂、抗增生试剂、抗血栓形成试剂、抗凝血剂、抗血小板试剂、抗生素、消炎剂、类固醇、基因治疗试剂、治疗物质、有机药物、药用化合物、重组 DNA 产品、重组 RNA 产品、胶原蛋白、胶原蛋白衍生物、蛋白质、蛋白质类似物、糖、糖的衍生物和它们的组合。
8. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述药物是雷帕霉素或其衍生物。
9. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可植入医疗器件选自下组:血管支架、支架移植物、接骨螺钉和骨锚。
10. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可植入器件是血管支架。
11. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可植入医疗器件的所述金属框架是生物稳定的。
12. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述可植入医疗器件的所述金属框架是可生物吸收的。
13. 如权利要求 11 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述金属框架包含选自下组的金属:不锈钢、镍钛诺、钽、非磁性钴-铬 [MP35N] 合金、铂、钛及它们的合金和组合。
14. 如权利要求 12 所述的可植入医疗器件,其特征在于,所述金属框架包含镁或铁;或者它们的合金和组合。
15. 一种血管支架,其包含:
 - 包含镁或铁的金属框架;
 - 位于所述金属框架顶部并与之接触的、包含可生物吸收底层聚合物的涂层,所述可生物吸收底层聚合物包含聚(DL-丙交酯-共-己内酯);

位于所述可生物吸收底层聚合物涂层顶部并与之接触的、包含雷帕霉素或雷帕霉素衍生物和可生物吸收聚合物的药物-聚合物可生物吸收涂层;和

其中所述可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约 50,000 克 / 摩尔。

含有可生物吸收的聚合物底涂层的可植入医疗器件

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及含有可生物吸收的聚合物底涂层的可植入医疗器件。

背景技术

[0002] 在发达国家,心血管疾病,尤其是动脉粥样硬化,依然是导致死亡的主因。动脉粥样硬化是多因疾病,会引起血管腔变窄,或者窄化。简言之,血管内皮损伤引起的病理性炎症反应包括趋化因子和黏附分子的表达,导致单核细胞和血管平滑肌细胞(VSMC)从内皮下膜迁移至动脉壁内膜层。VSMC在此增生,形成细胞外基质,导致血管壁增厚,降低血管开放度(vessel patency)。

[0003] 狭窄冠状动脉引起的心血管疾病通常利用冠状动脉旁路移植(CABG)手术或者血管成形术进行治疗。血管成形术是一种经皮手术,将气囊导管插入冠状动脉,送至血管狭窄处。然后使气囊膨胀,恢复动脉开放度。血管成形术的一个变体包括动脉支架展开。简言之,动脉开放度恢复后,使气囊收缩,将血管支架插入血管腔狭窄处。支架膨胀后,从冠状动脉取出导管,展开的支架则保持植入状态,防止重新撑开的动脉自动收缩。

[0004] 一个替代方案是支架展开而不作预先气囊血管成形手术,支架膨胀后作用于动脉壁,足以撑开动脉,使动脉恢复开放度。不过,气囊导管插入和/或支架展开会引起血管损伤,最终导致VSMC增生,在刚才撑开的动脉内形成新的内皮层。这种之前撑开的动脉再次堵塞的生物过程称作再狭窄。

[0005] 支架和/或药物治疗经常单独使用或者与经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)组合使用,以避免或削弱再狭窄的影响或发生。一般地,支架是一种机械支撑结构,其可以插入通道内闭塞或变窄的区域以提供并维持通道的开放度。在植入过程中,可将支架安在输送器件(例如但不限于气囊导管)上,从外部送入患者体内的通道受阻或变窄处。安好之后,驱动输送器件使可径向膨胀的支架展开。支架膨胀可对通道内壁施加作用力,从而改善通道的开放度。然后,从患者体内取出输送器件。

[0006] 支架可用从金属材料到聚合物的各种材料制成各种长度和直径。支架还可携带和释放药物(即“药物洗脱支架”),所述药物能影响内皮化以及已有斑块和/或血块的形成和治疗。因此,在一些情况下,药物洗脱支架能减少内皮化、血栓和/或再狭窄的发生,或者在一些情况下能消除它们的发生。

[0007] 此外,原位药物递送的最新进展开发出了专门为远端解剖位置提供治疗组合物的可植入医疗器件。原位药物递送最激动人心的领域之一或是介入心脏病学领域。导致缺血性心脏病的血管闭塞经常利用经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)治疗,将扩张导管经股动脉切口插入,导至血管闭塞位置。使导管扩张,膨胀的导管尖端(气囊)将闭塞动脉打开,恢复血管的开放度。一般在治疗位置展开血管支架,尽可能减少血管反弹和再狭窄。不过,在一些情况下,支架展开会损伤动脉内膜衬里,导致血管平滑肌细胞过度增生和再狭窄。当再狭窄发生时,就需要使治疗位置的动脉再次扩张;如果这样做已无可能,则必须做冠状动脉旁路手术。

[0008] 在过去的 50 年,可植入医疗器件变得越来越普遍,并且在几乎每个医学分支都有应用。例子包括关节置换、血管移植、心脏瓣膜、接目镜、起搏器、血管支架、尿道支架等等。不过,无论是哪种应用,可植入医疗器件必须是生物相容的。它们必须用特定的材料制造,这种材料不会引起不利的生物反应,例如但不限于发炎、形成血栓或坏疽。因此,早期医疗器件一般用惰性材料制造,如贵金属和陶瓷。最近,不锈钢及其他金属合金代替了贵金属,聚合物正在取代陶瓷。

[0009] 近来发现,涂布抗增生药物,例如但不限于雷帕霉素及其类似物和紫杉醇的药物洗脱支架在预防再狭窄方面显示出巨大前景。然而,需要开发更具功效的其它药物洗脱支架(DES)。DES 功效的一个关键因素是药物洗脱率。药物洗脱一般是药物在涂覆于支架的聚合物涂层中的溶解度决定。

[0010] 药物洗脱支架的关键组分之一是聚合物涂料。涂料是一个储存器,药物自储存器的释放受到控制。所有药物释放或耗尽之后,聚合物涂层可作为永久性植入材料。为了成功实现永久性植入,涂料必须是生物相容的。在一些情况下,还希望聚合物涂料是可生物吸收的。

[0011] 用来携带从一种或多种供医疗器件(如血管支架)释放的药物的聚合物遇到了麻烦,因为它们不能牢固地附着到医疗器件的金属表面。因此,常在药物聚合物涂层下面使用底涂层或黏合剂涂层,以便更好地附着到金属医疗器件表面。然而,若要求聚合物涂层完全降解,则底层必须是可生物吸收的。因此,需要可生物降解的聚合物,它们可以作为可植入医疗器,例如血管支架上的底涂层或层。

发明内容

[0012] 本发明的可生物吸收的底层聚合物(primer polymer)使相关可植入医疗器件有可能获得完全可生物吸收或可生物降解的聚合物涂层。除了在具有金属框架的可植入医疗器件上提供的可生物吸收或可生物降解药物聚合物层外,含有本发明的可生物吸收底层聚合物的一个或多个涂层也可降解。可生物吸收底层聚合物提高了在可植入医疗器件的金属框架表面与金属框架上一个或多个可生物吸收药物聚合物层之间的黏附强度。

[0013] 因此,在一个实施方式中,本发明涉及一种可植入医疗器件,其包含:金属框架;位于金属框架顶部并与其接触的、包含可生物吸收底层聚合物的涂层;位于所述可生物吸收底层聚合物涂层顶部并与其接触的、包含至少一种药物和可生物吸收聚合物的药物-聚合物可生物吸收涂层;其中可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约 50,000 克/摩尔。

[0014] 在所述可植入医疗器件的另一个实施方式中,所述可生物吸收底层聚合物包含一种或多种选自下组的单体:L-丙交酯、DL-丙交酯、己内酯、乙交酯和 γ -丁内酯。

[0015] 在所述可植入医疗器件的另一个实施方式中,可生物吸收底层聚合物是均聚物。在所述可植入医疗器件的另一个实施方式中,所述可生物吸收底层聚合物是共聚物。

[0016] 在所述可植入医疗器件的另一个实施方式中,所述可生物吸收底层聚合物是聚(DL-丙交酯-共-己内酯)。

[0017] 在所述可植入医疗器件的另一个实施方式中,所述药物聚合物可生物吸收涂层的可生物吸收聚合物选自下组:L-丙交酯、DL-丙交酯、己内酯、己内酯衍生物、三亚甲基碳酸

酯和 γ -丁内酯；其中所述药物聚合物可生物吸收涂层的可生物吸收聚合物的分子量大于约 50,000 克 / 摩尔。

[0018] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述药物选自下组:雷帕霉素、雷帕霉素衍生物如佐他莫司 (zotarolimus) 或依维莫司 (everolimus)、紫杉醇、反义试剂 (antisense agent)、抗肿瘤试剂、抗增生试剂、抗血栓形成试剂、抗凝血剂、抗血小板试剂、抗生素、消炎剂、类固醇、基因治疗试剂、治疗物质、有机药物、药用化合物、重组 DNA 产品、重组 RNA 产品、胶原蛋白、胶原蛋白衍生物、蛋白质、蛋白质类似物、糖、糖的衍生物和它们的组合。

[0019] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述药物是雷帕霉素或雷帕霉素衍生物。

[0020] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述可植入器件选自下组:血管支架、支架移植物、接骨螺钉和骨锚。

[0021] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述可植入器件是血管支架。

[0022] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述可植入医疗器械的金属框架是生物稳定的。

[0023] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述可植入医疗器械的金属框架是可生物吸收的。

[0024] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述金属框架包含选自下组的金属:不锈钢、镍钛诺 (nitinol)、钽、非磁性镍-钴-铬-钼 [MP35N] 合金、铂、钛和它们的组合。

[0025] 在所述可植入医疗器械的另一个实施方式中,所述金属框架包含镁合金、铁合金或它们的组合。

[0026] 本发明还涉及血管支架,其包含:镁或铁金属框架;位于所述金属框架顶部并与之接触的、包含可生物吸收底层聚合物的涂层,所述可生物吸收底层聚合物包含聚(DL-丙交酯-共- ϵ -己内酯);位于所述可生物吸收底层聚合物涂层顶部并与之接触的、包含雷帕霉素或雷帕霉素衍生物和可生物吸收聚合物的药物-聚合物可生物吸收涂层;其中所述可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约 50,000 克 / 摩尔。

具体实施方式

[0027] 尽管金属支架有所发展,但它们仍存在限制,例如需要长期进行抗血小板治疗的支架血栓,以及支架与血管尺寸不匹配,常常导致支架植入后内腔变小。此外,金属支架阻碍与晚期有益重塑相关的内腔膨胀。永久性金属支架损害血管几何构造,常常禁锢和阻塞旁支。药物洗脱支架是支架发展的一个突破,它们能够明显降低再狭窄率,不需要反复进行血管再生。尽管如此,它们仍然与亚急性晚期血栓症相关,并且需要至少 12 个月的长期抗血小板治疗。此外,用作药物递送载体的聚合物可能引起血管刺激、内皮功能失调、血管过敏和支架部位的慢性炎症。冠状脉管系统内过度使用支架(全金属外壳)可能干扰传统再介入技术,如旁路植入手术。最后,金属支架可能在现代成像技术如磁共振成像(MRI)和多层计算机断层扫描(MSCT)中造成伪像,最终将成为冠状动脉解剖中非侵入性成像的默认形态。

[0028] 相比之下,可生物吸收支架一旦被生物吸收,就只留下治愈的天血管,血管反应性能够恢复,从而有潜力进行血管再生。由于支架已不存在,所以不可能发生晚期支架血栓症,在此情况下也不需要长期抗血小板治疗。可生物吸收支架也适合复杂解剖,在复杂解剖中,支架会妨碍血管几何构造和形态,有可能撞碎和破裂,如在隐股动脉和隐胫动脉中所见到的。可生物吸收植入支架可用作诸如药物和基因等试剂的输送器件,可能在易损斑块的治疗中发挥作用。可能利用聚合物支架作为载体将编码细胞增生的关键调控路径的基因转移入动脉壁细胞内部的。无论是哪种试剂(药物或基因)最终克服了再狭窄问题,聚合物支架都是这种输送活动的可选载体。最后,可生物吸收支架与MRI和MSCT成像相容。

[0029] 金属可生物吸收支架之所以有吸引力,是因为它们有潜力发挥类似于不锈钢金属支架的性能。迄今为止,人们为这种应用提出了两种可生物吸收金属合金:镁合金和铁合金。这些支架的生物相容性取决于它们的溶解性和它们释放的降解产物。它们的局部毒性与元素随时间累积的局部浓度有关。组织在生理上对所出现的金属的耐受性取决于腐蚀诱发的组织浓度的变化。因此,具有高组织浓度的金属是可生物吸收支架的理想备选者。

[0030] 当利用一种或多种金属制成可生物吸收支架时,可能需要底涂层或者黏合剂涂层,使包含洗脱药物的聚合物层更好地黏附到金属框架上。对于裸金属支架,在施加药物/聚合物层之前,首先用聚对二甲苯涂覆金属支架框架。随着可用作支架框架的可生物吸收金属的出现,优选同样可生物降解的底涂层或黏合剂层。当金属框架、药物聚合物层和底涂层或黏合剂层均可生物降解时,整个可植入医疗器件如血管支架可能需要完全可生物吸收的。

[0031] 因此,本发明涉及可植入医疗器件,其包含:金属框架;位于金属框架顶部并与其接触的、包含可生物吸收底层聚合物的涂层;位于所述可生物吸收底层聚合物涂层顶部并与其接触的、包含药物和可生物吸收聚合物的药物-聚合物可生物吸收涂层;其中可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约50,000克/摩尔,小于或等于约20,000克/摩尔,小于或等于约10,000克/摩尔,小于或等于约8,000克/摩尔,小于或等于约6,000克/摩尔,小于或等于约4,000克/摩尔,小于或等于约2,000克/摩尔。

[0032] 单体是可化学键合到其他单体上形成聚合物的小分子。聚合物是由一般通过共价化学键连接的重复结构单元组成的大分子(高分子)。本文所用“共聚物”定义为同时或分步聚合两种或更多种不同单元,如单体所产生的大分子。共聚物包括二元共聚物(两种不同单元)、三元共聚物(三种不同单元)等。在一个实施方式中,本发明的可生物吸收底层聚合物是共聚物。此外,本文所用“均聚物”是指由单一单体组成的聚合物。在一个实施方式中,本发明的可生物吸收底层聚合物是均聚物。

[0033] 在本发明的可植入器件的一个实施方式中,本发明的可生物吸收底层聚合物包含一种或多种选自下组的单体:L-丙交酯、DL-丙交酯、己内酯、乙交酯和 γ -丁内酯。由单体形成的底层聚合物可以是均聚物或共聚物。优选的可生物吸收涂底聚合物是聚(DL-丙交酯-共-己内酯)。

[0034] 所述药物聚合物涂层具有至少一种由至少两种单体形成的聚合物。通过改变单体的用量以及反应条件,可以精细调节聚合物的性质,以适应药物输送,更具体地,获得受控的药物释放速率。本发明的药物聚合物涂层中的聚合物对疏水性和亲水性药物的受控释放均适合,不管二者是独立使用还是组合使用。本文提到生物活性剂或药物时所用的“亲水性”

是指生物活性剂在水中的溶解度大于 200 毫克 / 毫升。本文提到生物活性剂或药物时所用的词语“疏水性”是指生物活性剂在水中的溶解度不超过 200 毫克 / 毫升。

[0035] 本文所用“受控释放”是指药物以预定速率从医疗器件表面释放。受控释放意味着生物活性化合物不会以不可预计的方式零星地从医疗器件表面脱离,也不会接触生物环境后从器件上“爆发式脱离”(本文中也称一级动力学),除非有意如此。不过,本文所用术语“受控释放”不排除与展开相关的“爆发现象”。在本发明的一些实施方式中,可能需要药物的初始爆发,然后更加缓和地逐渐释放。释放速率可以是稳态(通常称作“定时释放”或零级动力学),即,药物在预定时间内以均匀的量释放(有或没有初始爆发阶段)或者梯度释放。梯度释放意味着从器件表面释放的药物浓度随时间改变。

[0036] 要控制药物从本发明的药物聚合物涂层的聚合物中释放的速率,就需要调节聚合物的性质。控制本发明的聚合物中药物释放速率的一个非限制性方法是控制聚合物的玻璃化转变温度(Tg)。本文所用玻璃化转变温度(Tg)是指聚合物在结构上从柔韧弹性状态转变为坚硬脆性状态时的温度。

[0037] 根据本发明的范围和教导,本发明的可植入器件的药物聚合物可生物吸收涂层中的可生物吸收聚合物可以例如选自下组:聚酯,如聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯及其共聚物,己内酯聚合物的改性衍生物,聚三亚甲基碳酸酯,以及聚糖,如聚乙二醇、水凝胶、可光固化水凝胶、端二醇(terminal diol);以及它们的组合。

[0038] 所述药物聚合物可生物吸收涂层中的可生物吸收聚合物的分子量大于可生物吸收底层聚合物的分子量。因此,所述药物聚合物可生物吸收涂层中的可生物吸收聚合物比本发明的可生物吸收底层聚合物具有更大的机械强度,部分原因是其更高的分子量和对单体的选择。此外,所述药物聚合物涂层中的可生物吸收聚合物可以是均聚物或共聚物。

[0039] 相关可植入医疗器件的本发明可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约 50,000 克 / 摩尔。这种较低的分子量赋予了可生物吸收底层聚合物黏性。

[0040] 所述药物聚合物涂层用于要在血液动力学环境中展开的医疗器件,具有优异的黏性。也就是说,涂层必须稳固地黏附到医疗器件表面。许多不同的材料可用来制造可植入医疗器件的基材或金属框架,包括但不限于镁或铁、不锈钢、镍钛诺、铝、铬、钛、金、钴及它们的合金和组合。所有这些材料及其他材料可与根据本发明的教导制备的聚合物涂层一起使用。

[0041] 有许多理论可用来试着解释或帮助我们理解聚合物如何黏附到表面上。最重要的作用力包括静电作用力和氢键。不过,包括可湿润性、吸收性和回弹力在内的其他因素也决定着聚合物如何良好地与不同表面黏附。因此,常常用聚合物基底涂层或底涂层产生更均匀的涂层表面。

[0042] 本发明的底涂层和药物聚合物涂层所用的可生物降解聚合物涂料可以本领域普通技术人员已知的任何方式施涂到医疗器件表面上。适用于本发明的施涂方法包括但不限于喷涂、浸涂、刷涂、真空沉积等。此外,本发明的药物聚合物涂层可与盖层(cap coat)一起使用。本文所用“盖层”是指施涂于另一涂层上面的最外涂层。本发明的药物-聚合物涂层施涂于底涂层上面。然后,将聚合物盖层施涂于本发明的聚合物涂层上面。盖层可任选用作扩散屏障,用于控制药物的释放。盖层可仅仅是施涂于支架表面的生物相容性聚合物,用于保护支架,对生物活性剂的释放速率没有影响。在优选的实施方式中,盖层也是可

生物吸收的。

[0043] 药物聚合物涂层中的聚合物可用于药物的递送和受控释放。适合从本发明的聚合物中释放的药物包括但不限于雷帕霉素、雷帕霉素衍生物如佐他莫司或依维莫司、紫杉醇、反义试剂、抗肿瘤试剂、抗增生试剂、抗血栓形成试剂、抗凝血剂、抗血小板试剂、抗生素、消炎剂、类固醇、基因治疗试剂、治疗物质、有机药物、药用化合物、重组 DNA 产品、重组 RNA 产品、胶原蛋白、胶原蛋白衍生物、蛋白质、蛋白质类似物、糖、糖的衍生物和它们的组合。

[0044] 可生物吸收聚合物用于本发明的不同实施方式中。本文所用“可生物吸收聚合物”是指被身体吸收的聚合物或共聚物。用于本发明的可生物吸收聚合物应当是生物相容的。

[0045] 根据本发明的范围和内容,所述可植入医疗器件可以是但不限于血管支架、支架移植物、接骨螺钉和骨锚。在一个实施方式中,整个可植入医疗器件是可生物吸收的。在此实施方式中,下层的支架框架、黏合剂层或底涂层以及药物聚合物涂层均是可生物吸收的。当下层的基材或金属框架也是可生物吸收的时,这种情况是可能的。可用作金属框架且可生物降解的两种金属是镁和铁。镁和铁的合金也属于本发明的范围和教导。

[0046] 镁及其合金是生物相容的、可生物降解的,并且易于机械操作,为增强可生物吸收的聚合物支架提供了有吸引力的解决方案。镁的放射学优点包括与磁共振成像 (MRI)、磁共振血管成像和计算机化断层扫描成像 (CT) 相容。与其他裸金属支架相比,包含镁及其合金的血管支架不易形成血栓。镁及其合金的生物相容性源自其对细胞相对无毒。镁在动植物组织中比较丰富,具体而言,镁是细胞中第四丰富的金属离子和最丰富的游离二价离子,因而天衣无缝地深深融入细胞代谢中。依赖于镁的酶几乎出现在每个代谢路径中,也用作信号传导分子。在一个实施方式中,镁合金包含约 1% 至约 10% 的铝和约 0.5% 至约 5% 的锌。

[0047] 本发明的镁合金包括但不限于住友电子工业公司 (Sumitomo Electronic Industries) [日本大阪市 SEI 公司 (SEI, Osaka, Japan)] 的镁合金 AZ31 (3% 铝、1% 锌和 96% 镁) 和 AZ61 (6% 铝、1% 锌和 93% 镁)。合金的主要特征包括高拉伸强度和响应式延展性。典型的 AZ31 合金的拉伸强度至少为 280 兆帕,而 AZ61 合金的拉伸强度至少为 330 兆帕。

[0048] 本发明可植入器件的一个具体的优选实施方式是血管支架,其包含:镁或铁金属框架;位于所述金属框架顶部并与之接触的、包含可生物吸收底层聚合物的涂层,所述可生物吸收底层聚合物包含聚 (DL-丙交酯-共-己内酯);位于所述可生物吸收底层聚合物涂层顶部并与之接触的、包含雷帕霉素或雷帕霉素衍生物和可生物吸收聚合物的药物-聚合物可生物吸收涂层;其中所述可生物吸收底层聚合物的分子量小于或等于约 50,000 克/摩尔。

[0049] 若不需要整个可植入医疗器件如血管支架具有完全的可生物吸收性,则可植入医疗器件可包含例如非生物可降解的金属材料,如不锈钢、镍钛诺、钽、非磁性钴-铬合金如 MP35N、铂、钛或其合金和组合。

[0050] 除非另有说明,否则,本说明书和权利要求书中使用的表示成分数量、性质(如分子量)、反应条件等的所有数字均应理解为在所有情况下均受“约”字修饰。因此,除非有相反说明,否则,本说明书和所附权利要求书中列出的数值参数是概数,可视本发明希望得到的性质改变。每个数值参数至少都应结合所报告的有效数字位数进行解释,并适用一般修

约技巧,但这至少不是为了将等同原则的应用限于权利要求书的范围。尽管设定本发明较宽范围的数值范围和参数均是概数,但具体实例中列出的数值都尽可能准确报告。然而,由于相应的测试测量中存在标准偏差,任何数值都不可避免地包含一定的误差。

[0051] 在描述本发明的文本(特别是以下权利要求文本)中使用的词汇“一个”、“一种”、“该”以及类似的指示词应解释为涵盖单数形式和复数形式,除非文中另有说明或者明显前后矛盾。本文引用数值范围仅仅是作为一种省事的方法,相当于逐一指出落在该范围内的每个独立的数值。除非文中另有说明,否则,每个单独的数值均包含在说明书中,就如同它单独在文中列举过一样。文中描述的所有方法均可以任何合适的顺序实施,除非文中另有说明或者明显前后矛盾。文中提供的任何例子或者使用的任何解释性语言(比如“诸如”)都仅仅是为了更好地说明本发明,而不是对以别的方式要求保护的本发明范围构成限制。说明书中没有任何文字可以解释为表明任何未要求保护的要素对本发明的实施是关键性的。

[0052] 对文中所述本发明的替代性要素或实施方式的分组不应解释为限制。组中每个成员都可能单独提及和要求保护,或者与组中其他成员或者文中其他要素以任意组合方式提及和要求保护。可以预期,出于方便和/或专利性方面的原因,组中一个或多个成员可能包括或未包括在组中。当发生任何这样的包括或未包括的情况时,应认为说明书包含修订组,从而使书面描述满足所附权利要求中使用的所有马库什组。

[0053] 本文描述了本发明的一些实施方式,包括发明人所知道的实施本发明的最佳方式。当然,本领域的普通技术人员阅读前面的描述之后,这些所述实施方式的变化形式对他们来说是显而易见的。发明人希望熟练技术人员在合适的情况下采用这种变化形式,并且发明人预备本发明以不同于本文所具体描述的方式实施。因此,本发明包括所附权利要求书所引主题的改进形式和等同形式,只要适用的法律许可。此外,本发明涵盖其所有可能的变化形式中的上述要素的任意组合,除非文中另有说明或者明显前后矛盾。

[0054] 本文所述具体实施方式还可在权利要求中用“由……组成”或“基本上由……组成”这样的语言进一步限制。当用于权利要求中时,无论是提交时使用的还是通过修改添加的,连接词“由……组成”排除权利要求书中未指出的任何要素、步骤或成分。连接词“基本上由……组成”将权利要求的范围限制为指定的材料或步骤,以及对基本特征和新颖特征无实质性影响的材料或步骤。以这种方式要求保护的本发明的实施方式在本文中自然地或明确地得到描述和实现。

[0055] 此外,在这份说明书中提到了许多专利和印刷出版物参考资料。上述每篇参考文献和印刷出版物各自通过引用全文纳入本文。

[0056] 最后,应理解本文所述的本发明的实施方式是对本发明原理的阐述。其他可以采用的改进形式包括在本发明的范围内。因此,作为举例而非限制,本发明的替代性方案可以视本文内容加以利用。因此,本发明不限于所示和所述的实施方式。