



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104918585 B

(45)授权公告日 2016.10.12

(21)申请号 201380055950.8

(22)申请日 2013.10.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104918585 A

(43)申请公布日 2015.09.16

(30)优先权数据

61/718,532 2012.10.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/072239 2013.10.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/064180 EN 2014.05.01

(73)专利权人 动脉再造技术股份有限公司

地址 法国诺伊斯国王市

(72)发明人 比阿特丽斯·维亚莱

马歇尔·范德里斯特

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨青 穆德骏

(51)Int.Cl.

A61F 2/915(2006.01)

(56)对比文件

US 2008/0243226 A1,2008.10.02,说明书
第21—28段,第33—36段,第42段.

WO 97/33534 A1,1997.09.18,说明书第6页
第15行至第8页第2行,及图10—12.

WO 2007/105067 A1,2007.09.20,全文.

US 2005/0172471 A1,2005.08.11,全文.

US 6635082 B1,2003.10.21,全文.

WO 2008/140985 A1,2008.11.20,全文.

US 2006/0259129 A,2006.11.16,全文.

WO 2007/013102 A1,2007.02.01,全文.

CN 101636130 A,2010.01.27,全文.

CN 101854890 A,2010.10.06,全文.

CN 202027751 U,2011.11.09,全文.

CN 102379731 A,2012.03.21,全文.

US 2012/0144663 A1,2012.06.14,全文.

CN 202288543 U,2012.07.04,全文.

审查员 万励之

权利要求书2页 说明书5页 附图4页

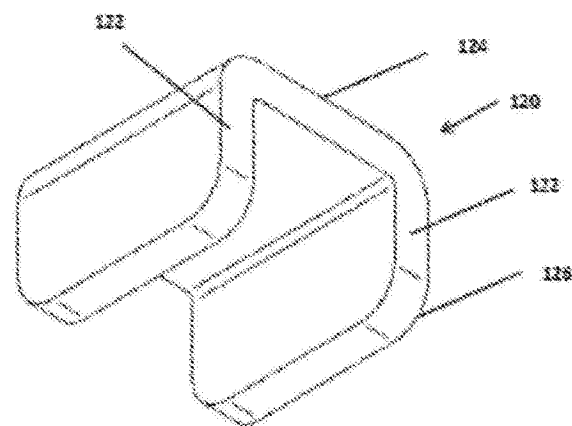
(54)发明名称

用于生物可再吸支架的不透射线的标志物

(57)摘要

本专利申请涉及一种将不透射线的标志物施加到管状支架的方法。用于管状支架的不透射线的标志物由不透射线的材料构造而成,并配置有顶盖部分和近似垂直于所述顶盖部分延伸的一对侧壁部分。通过包括下列步骤的方法将所述不透射线的标志物施加到管状支架:形成所述管状支架,其带有贯通所述管状支架的侧壁的一对开口;将所述不透射线的标志物的侧壁部分插入到所述管状支架的侧壁中的所述开口中;以及对所述管状支架进行热处理,以将所述不透射线的标志物的侧壁部分保留在所述管状支架的侧壁

中的所述开口内。该热处理步骤还将所述不透射线的标志物的顶盖部分嵌入到所述管状支架的侧壁上。本发明的方法特别适合于将不透射线的标志物施加到生物可再吸收聚合物血管支架。



1. 一种将不透射线的标志物施加到生物可再吸收聚合物管状支架的方法,所述方法包括:

-形成管状支架,其带有贯通所述管状支架的侧壁的至少一个开口,所述管状支架的侧壁由生物可再吸收聚合材料构造而成;

-将不透射线的金属标志物的一部分插入到所述管状支架的侧壁中的所述开口中;以及

-对所述管状支架进行热处理,以将所述不透射线的标志物的所述部分保留在所述管状支架的侧壁中的所述开口内,其中热处理步骤将所述不透射线的标志物嵌入到所述管状支架的侧壁内。

2. 权利要求1的方法,其中贯通所述管状支架的侧壁的所述至少一个开口包含一对狭缝,并且所述不透射线的标志物包含大小和形状适合匹配在所述狭缝内的一对侧壁部分。

3. 权利要求2的方法,其中所述不透射线的标志物还包含与所述一对侧壁部分联结在一起的顶盖部分。

4. 权利要求1的方法,其中所述管状支架由具有一定玻璃化转变温度的聚合物形成,并且其中热处理步骤包括将所述管状支架加热到等于或高于所述玻璃化转变温度的温度。

5. 权利要求4的方法,其还包括在所述热处理步骤后,将所述管状支架冷却到低于所述玻璃化转变温度的温度。

6. 权利要求1的方法,其中所述管状支架包含聚乳酸聚合物。

7. 权利要求1的方法,其还包括在热处理步骤之前,将内部支撑杆放置在所述管状支架内,并将所述管状支架放置在外模内。

8. 权利要求7的方法,其中所述外模包含具有至少一个半圆柱形通道的下半部分和具有至少一个半圆柱形通道的上半部分。

9. 一种使用权利要求1-8任一项的方法直接获得的管状支架。

10. 一种装置,其包含:

-管状支架,其具有主要由玻璃化转变温度(T_g)为至少45°C的生物可再吸收聚合材料构造而成的支架侧壁和形成在所述支架侧壁中的至少一个狭缝,其中所述至少一个狭缝包含形成在所述支架侧壁中的一对平行的狭缝;以及

-不透射线的标志物,其由不透射线的金属材料构造而成,并配置有基本上平坦的顶盖部分和从所述顶盖部分延伸的至少一个侧壁部分,其中所述不透射线的标志物的所述至少一个侧壁部分包含从所述顶盖部分近似垂直延伸的一对平行的侧壁部分;

其中所述不透射线的标志物的一对侧壁部分延伸到形成在所述支架侧壁中的一对狭缝内,并且所述一对侧壁部分被围绕所述一对狭缝的聚合材料夹住;并且其中所述不透射线的标志物的顶盖部分被嵌入在所述管状支架的支架侧壁内。

11. 权利要求10的装置,其还包含不透射线的第二标志物,所述第二标志物由不透射线的材料构造而成并配置有基本上平坦的顶盖部分和从所述顶盖部分近似垂直延伸的一对平行的侧壁部分;其中所述不透射线的第二标志物的一对侧壁部分延伸到形成在所述支架侧壁中的第二对狭缝内,并且所述不透射线的第二标志物的所述一对侧壁部分被围绕所述第二对狭缝的聚合材料夹住。

12. 权利要求11的装置,其中所述不透射线的标志物被放置在所述管状支架的相反末

端上,并与所述不透射线的第二标志物在径向上相对。

用于生物可再吸收支架的不透射线的标志物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种不透射线的标志物和一种将所述不透射线的标志物施加到血管支架,特别是施加到生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架的方法。

背景技术

[0002] 许多医学成像方法利用高能电磁辐射例如X-射线,其能够穿透身体组织,以产生内部结构以及植入的材料或插入到身体内的工具的图像。常见实例包括X-射线成像、荧光检查和计算机轴向断层扫描(又称为CT或CAT扫描)。对身体内的结构和材料进行成像的能力,很大部分取决于不同结构和材料的对比不透射线性。不透射线性是材料减弱或阻断X-射线和其他形式的电磁辐射通过的能力。材料的不透射线性与密度密切相关,并且对于给定材料来说与厚度成正比。通常,使用不透射线的染料、不透射线的填充材料或不透射线的标志物来增强结构或材料的不透射线性,以使它们在使用X-射线成像技术时更加可见。这对于由低密度材料制成的结构的成像来说特别重要,因为它们缺乏足够的不透射线性以使它们自身在使用X-射线成像技术时可见。

[0003] 聚合物材料,例如在聚合物血管支架的制造中使用的聚合物材料,一般具有非常低的密度,因此不具有足够的不透射线性以使用X-射线成像技术在身体内被容易地观察。本发明具体来说涉及生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架。术语生物可吸收和生物可再吸收在医疗装置工业中可互换使用,用于描述在植入到体内后随时间分解并被周围组织吸收/再吸收的材料。用于生物可吸收或生物可再吸收支架的典型材料包括聚乳酸(PLA)和聚乙醇酸(PGA)共聚交酯(polyglactin)(PLGA共聚物)。适用于本发明的其他支架材料描述在美国专利7,731,740中。在许可处,这个专利以及本文中提到的所有专利和专利申请通过参考并入本文。一般来说,玻璃化转变温度(T_g)为至少45℃或更高的聚合物是优选的。

[0004] 为血管支架添加不透射线性或不透射线的标志物的某些现有方法描述在下面的专利和专利申请中:Dugan的美国专利申请2007/0156230,Frantzen的美国专利6,293,966;Stinson的美国专利6,245,103;Calisse的美国专利7,914,571;Allen的美国专利申请2009/0204203;Wu的美国专利8,127,422;Gueriguian的美国专利申请2008/0009939;Stinson的EP 0894481;Zeltinger的美国专利7,473,417;Cox的美国专利6,652,579;Stinson的美国专利6,174,330;Jadhav的美国专利6,368,346;Stinson的美国专利7,553,325;Jadhav的美国专利6,991,647;Gueriguian的美国专利7,951,194;Callol的美国专利6,464,723;Hossainy的美国专利6,635,082;以及Lam的美国专利5,725,572。

[0005] 总的来说,这些专利参考文献中描述的方法不适合应用于生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架。因此,提供不透射线的标志物和将所述不透射线的标志物施加到生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架的方法,是非常合乎需要的。

[0006] 附图简述

[0007] 图1绘出了生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架的平面布局,示出了支架的结构和用于附连不透射线的标志物的狭缝的布置。

[0008] 图2是图1的生物可再吸收聚合物血管支架的一部分的放大详图,示出了用于附连不透射线的标志物的狭缝的构造。

[0009] 图3是本发明的不透射线的标志物的透视图。

[0010] 图4是在用于将不透射线的标志物施加到生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架的方法中使用的热处理模具的透视图。

[0011] 图5是具有两个本发明的不透射线的标志物的生物可吸收或生物可再吸收聚合物血管支架的照片。

[0012] 图6是图5的生物可再吸收聚合物血管支架的一部分的放大详细照片,示出了一个不透射线的标志物。

发明内容

[0013] 在本文中,本发明人提供了一种将不透射线的标志物施加到管状支架的方法。所述方法包括:

[0014] -形成管状支架,其带有贯通所述管状支架的侧壁的至少一个开口;

[0015] -将不透射线的标志物的一部分插入到所述管状支架的侧壁中的所述开口中;以及

[0016] -对所述管状支架进行热处理,以将所述不透射线的标志物的所述部分保留在所述管状支架的侧壁中的所述开口内。

[0017] 有利情况下,本文中描述的方法还包括在所述热处理步骤之后,将所述管状支架冷却到低于玻璃化转变温度的温度的步骤。

[0018] 在特定实施方式中,本文中描述的方法还包括在所述热处理步骤之前,将内部支撑杆放置在所述管状支架内的步骤,以及将所述管状支架放置在外模内的步骤。有利情况下,所述外模可以包含具有至少一个半圆柱形通道的下半部分和具有至少一个半圆柱形通道的上半部分。

[0019] 在另一种特定实施方式中,贯通所述管状支架的侧壁的所述至少一个开口包含一对狭缝,并且所述不透射线的标志物优选地还包含大小和形状适合匹配在所述狭缝内的一对侧壁部分。

[0020] 在另一种特定实施方式中,所述不透射线的标志物还包含与所述一对侧壁部分联结在一起的顶盖部分。

[0021] 在另一种特定实施方式中,所述管状支架的热处理步骤将所述不透射线的标志物嵌入到所述管状支架的侧壁内。

[0022] 在优选实施方式中,所述管状支架由具有一定玻璃化转变温度的聚合物形成,通常由生物可再吸收聚合物、优选由包含聚乳酸聚合物的材料形成,并且其中所述热处理步骤包括将所述管状支架加热到等于或高于所述玻璃化转变温度的温度。

[0023] 本发明的另一个目的是一种装置,其包含:

[0024] -管状支架,其具有主要由聚合材料构造而成、优选地由生物可再吸收聚合材料构造而成的支架侧壁,和形成在所述支架侧壁中的至少一个狭缝;以及

[0025] -不透射线的标志物,其由不透射线的材料构造而成,并配置有基本上平坦的顶盖部分和从所述顶盖部分延伸的至少一个侧壁部分;

[0026] 其中所述不透射线的标志物的所述至少一个侧壁部分延伸到形成在所述支架侧壁中的所述至少一个狭缝内,并且所述至少一个侧壁部分被围绕所述至少一个狭缝的聚合材料夹住。

[0027] 在本发明的特定实施方式中,所述不透射线的标志物的顶盖部分被嵌入到所述管状支架的支架侧壁内。

[0028] 在本发明的另一种特定实施方式中,所述至少一个狭缝包含形成在所述支架侧壁中的一对平行的狭缝,并且所述不透射线的标志物的所述至少一个侧壁部分优选地包含从所述顶盖部分近似垂直延伸的一对平行的侧壁部分;所述不透射线的标志物的一对侧壁部分延伸到形成在所述支架侧壁中的一对狭缝内,并且所述一对侧壁部分被围绕所述一对狭缝的聚合材料夹住。优选地,本发明的装置还包含不透射线的第二标志物,其由不透射线的材料构造而成,并配置有基本上平坦的顶盖部分和从所述顶盖部分近似垂直延伸的一对平行的侧壁部分;所述不透射线的第二标志物的一对侧壁部分延伸到形成在所述支架侧壁中的第二对狭缝内,并且所述不透射线的第二标志物的所述一对侧壁部分被围绕所述第二对狭缝的聚合材料夹住。

[0029] 在特定实施方式中,所述不透射线的标志物被放置在所述管状支架的相反末端,并与所述不透射线的第二标志物在径向上相对。

[0030] 在本发明的特定装置中,i)所述支架侧壁由玻璃化转变温度(T_g)为至少45℃的生物可再吸收聚合材料构造而成;ii)所述至少一个狭缝包含形成在所述支架侧壁中的一对平行狭缝,并且所述不透射线的标志物的所述至少一个侧壁部分包含从所述顶盖部分近似垂直延伸的一对平行的侧壁部分;iii)所述不透射线的标志物的所述一对侧壁部分延伸到形成在所述支架侧壁中的所述一对狭缝内,并且所述一对侧壁部分被围绕所述一对狭缝的聚合材料夹住;并且iv)所述不透射线的标志物的顶盖部分被嵌入到所述管状支架的支架侧壁内。

具体实施方式

[0031] 用于管状支架的不透射线的标志物由不透射线的材料构造而成,并配置有顶盖部分和近似垂直于所述顶盖部分延伸的一对侧壁部分。通过包括下述步骤的方法将所述不透射线的标志物施加到管状支架:形成所述管状支架,其带有贯通所述管状支架的侧壁的一对开口;将所述不透射线的标志物的侧壁部分插入到所述管状支架的侧壁中的所述开口内,以及对所述管状支架进行热处理,以将所述不透射线的标志物的侧壁部分保留在所述管状支架的侧壁中的所述开口内。所述热处理步骤还将所述不透射线的标志物的顶盖部分嵌入到所述管状支架的侧壁上。本发明的方法特别适合于将不透射线的标志物施加到生物可再吸收聚合物血管支架。

[0032] 图1示出了与图3中示出的本发明的不透射线的标志物120一起使用的血管支架100。优选地,支架100由玻璃化转变温度(T_g)为至少45℃的生物可吸收或生物可再吸收聚合物制成。支架100一般被制造成管状构造,但是被画成好像将它沿着线1-1纵向切开并平铺开,以便更清楚地说明支架的结构。图5示出了处于其管状构造下的完成的支架100。支架100可以以许多不同的可能设计来制造。这个说明性实施方式示出的支架100具有用于外周方向上的结构强度(即径向强度)的封闭小室102和用于纵向方向上的柔性的开放小室104

的组合。每个封闭小室102以四个近似直线形的支撑体(strut)108为边界,所述支撑体的末端联结在一起形成菱形、或斜方形小室102。图示的支架100在外周方向上具有6个小室102,并在纵向方向上具有4个小室102。这种支架构造可以被想象成具有4个外周环,每个环具有6个封闭小室102,并通过每对相邻的环之间的两个连接支撑体106相连。许多其他的支架、小室和支撑体构造是可能的。

[0033] 支架100在预选的位置2处具有例如通过激光、水射流、蚀刻或机械加工在其中形成的一对狭缝110,用于附连一个或多个如图3中所示的不透射线的标志物120。在这种说明性实施方式中,一对用于不透射线的标志物120的狭缝110位于支架100的远端附近,另一对用于不透射线的标志物120的狭缝110位于血管支架100的近端附近。当所述支架处于如图5中所示的圆柱形构造时,所述两个不透射线的标志物120将彼此径向相对放置。不透射线的标志物120的许多其他排列方式是可能的。

[0034] 图2是图1的支架100的一部分2的放大详图,示出了用于附连不透射线的标志物120的狭缝110的构造。优选地,狭缝110各自位于支架100的两个相邻小室102之间的X形接合部处。各个狭缝110近似矩形,并且彼此平行放置。

[0035] 图3是本发明的不透射线的标志物120的透视图。不透射线的标志物120近似平顶拱门的形状,具有跨过顶部由顶盖部分124相连的两个侧壁部分122。侧壁122的底部边缘优选地具有弧形角126。不透射线的标志物120优选地由高密度的生物相容材料制成。适合的材料包括但不限于金、铂、钯、铱、钨、钽、锡及其混合物、掺混物、合金或复合材料。

[0036] 或者,不透射线的标志物120可以由复合材料制成,例如与高密度、生物相容的不透射线的填充材料例如硫酸钡(BaSO_4)、三氧化铋(Bi_2O_3)、碱式碳酸铋($\text{Bi}_2\text{O}_2\text{CO}_3$)、氯化铋(BiOCl)、钨(W)或碳化钨(WC)粉末复合的聚合物。

[0037] 作为非限制性实例,不透射线的标志物120的顶盖部分124可以具有约300–500微米的长度和宽度以及约25–50微米的厚度。两个侧壁部分122的高度部分取决于支架100的厚度。使用当前的生物可再吸收支架的设计,两个侧壁部分122的高度可以为约100–300微米。可以使用其他尺寸以适应于其他支架设计。

[0038] 不透射线的标志物120可以以大量不同方式制造。例如,可以从所需厚度的不透射线的材料片材切下或冲压出不透射线的标志物120的坯件,然后将其弯曲成最终形状。或者,可以通过成型模具拉出或挤出不透射线的材料的管材,然后切割到所需长度以形成不透射线的标志物120。也可以将适合厚度和宽度的不透射线的材料的片材拖拉通过渐进式成型模具以形成管材,然后切割到所需长度以形成不透射线的标志物120。可以使用金属或聚合物注射模制将不透射线的标志物120成形成它们的最终形状。也可以实现不同的形状。例如,可以从所需厚度的不透射线的材料片材切下或冲压出具有圆形或其他形状的顶盖部分124和矩形侧壁122的不透射线的标志物120的坯件,然后将其弯曲成最终形状。作为另一个实例,可以使用注射模制来形成许多不同形状的不透射线的标志物120。任选地,不透射线的标志物120可以被制造成在侧壁122的竖直边缘上具有一个或多个倒刺、咬边或突起,以便当附连到支架100时提供另外的夹持强度。

[0039] 为了组装到支架100,将不透射线的标志物120的侧壁122插入到狭缝110内。优选地,在不透射线的标志物120的侧壁122与狭缝110的边之间存在滑动配合,其具有足够的摩擦以在进行组装过程的后续步骤时至少暂时地将不透射线的标志物120保持在位。极紧的

压合不是必需的,并可能阻碍将不透射线的标志物120组装至支架100。

[0040] 然后对其中插入有不透射线的标志物120的支架100进行热处理,以将不透射线的标志物120永久地附连到支架100。图4是在将不透射线的标志物120施加到支架100的方法中使用的热处理模具150的透视图。

[0041] 热处理模具150包括内部支撑杆或芯棒152和外模154。外模154被制造成具有下半部分和上半部分(未示出),其具有机械加工在其中的多个半圆柱形通道156。内部支撑杆152和外模154优选地由金属例如不锈钢或铝制成,其允许热处理模具150的快速加热和冷却。任选地,内部支撑杆152和/或外模154可以涂有低摩擦的耐热材料例如PTFE。将内部支撑杆152插入到支架100的腔内,然后将支架100和内部支撑杆152放置在外模154的下半部分中的一个半圆柱形通道156中。当外模154的下半部分中的每个半圆柱形通道156被填满时,将外模154的上半部分放置在支架100上方,并将内部支撑杆152和热处理模具150夹紧封闭。

[0042] 然后将装好的热处理模具150放置在45℃或更高温度的烤箱中,以对支架100进行热处理。热处理模具150限制支架100,以使所述支架在其目标展开直径下经受热处理。在预定的热处理时间段后,将热处理模具150快速冷却,以冷激支架材料。各种不同的热处理方式描述在美国专利7,731,740中。在热处理后,狭槽110将紧紧抓住不透射线的标志物120的侧壁122,并且不透射线的标志物120的顶盖部分124将光滑地嵌入到支架100的外表面中。图5是按照本发明构造和组装的具有两个不透射线的标志物120的完成的血管支架100的照片。图6是图5的血管支架100的一部分的放大的详细照片,示出了不透射线的标志物120中的一个。

[0043] 在使用前,将支架100夹压在支架递送导管的可充气气球上。将导管插入到患者的血管系统中,以将支架100递送到动脉或其他血管中的狭窄之处。将气球充气以展开支架100并将它置于血管壁上。然后将气球放气并将导管撤出。展开的支架100使动脉的以前狭窄的部分保持开放。然而,支架100的材料在数月的时间内逐渐分解并被周围组织重吸收,从而允许动脉重塑并回复到其正常功能。生物可再吸收支架不留下大量可能引起炎症的外来材料,所述炎症可能引起再狭窄或迟发性支架血栓。只有小的不透射线的标志物120留在原位,其起到荧光检测标志的作用,以便在随后的血管造影期间可以定位出被治疗的血管区域。贵金属不透射线的标志物,例如金或铂系的金属,具有极好的生物相容性并且不造成引起炎症的危险。

[0044] 任选地,生物可再吸收支架可以包含抗增殖药剂例如紫杉醇、西罗莫司(雷帕霉素)或另外的莫司家族的药物,其采取涂层形式或混合在聚合物中用于延长释放。

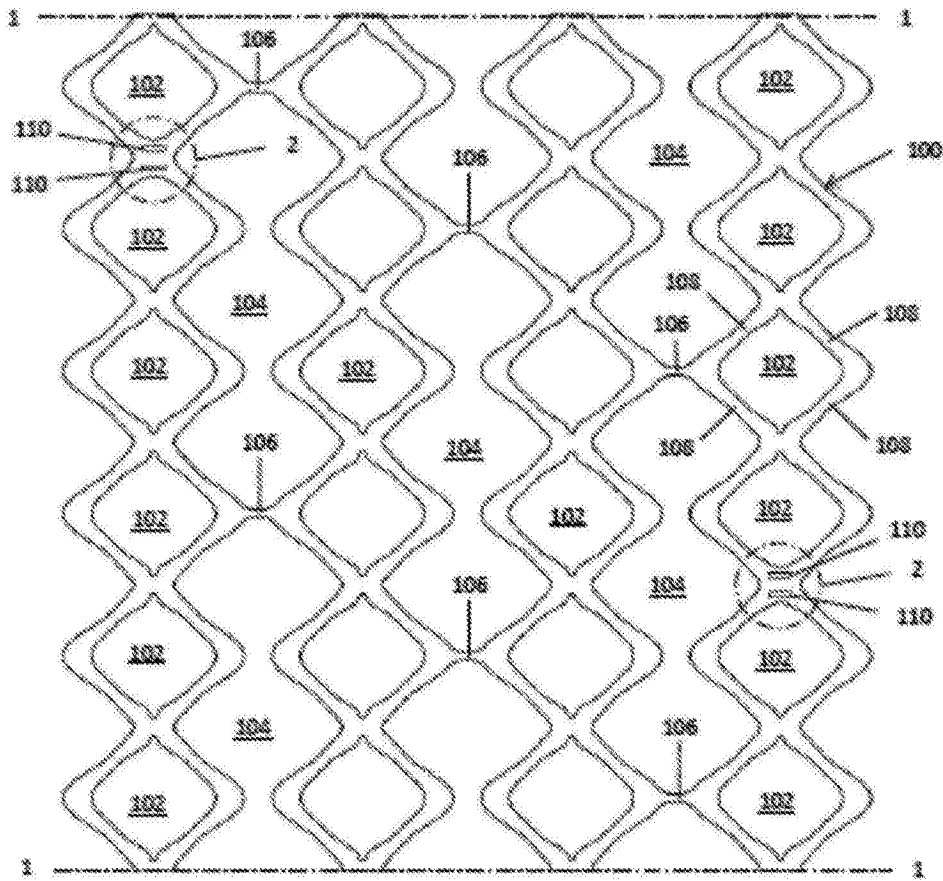


图1

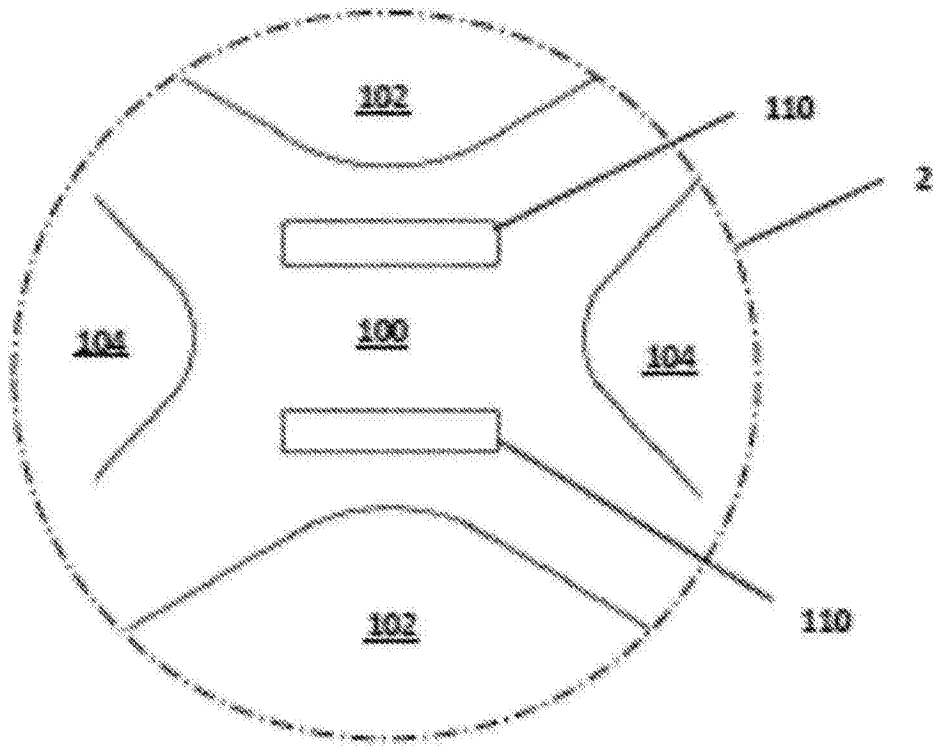


图2

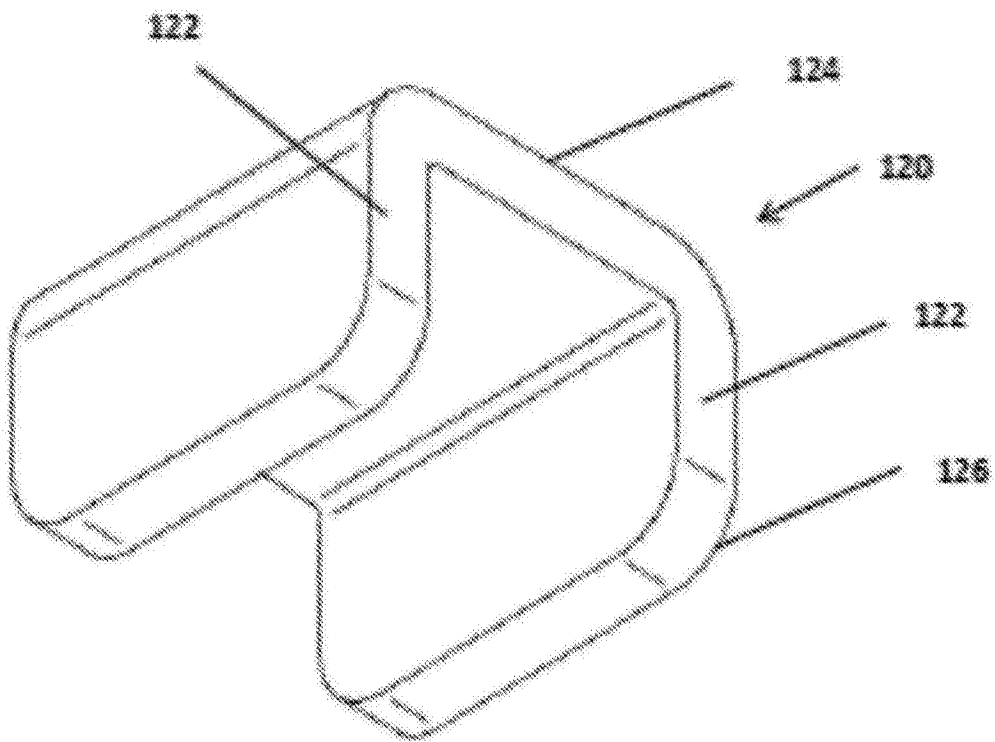


图3

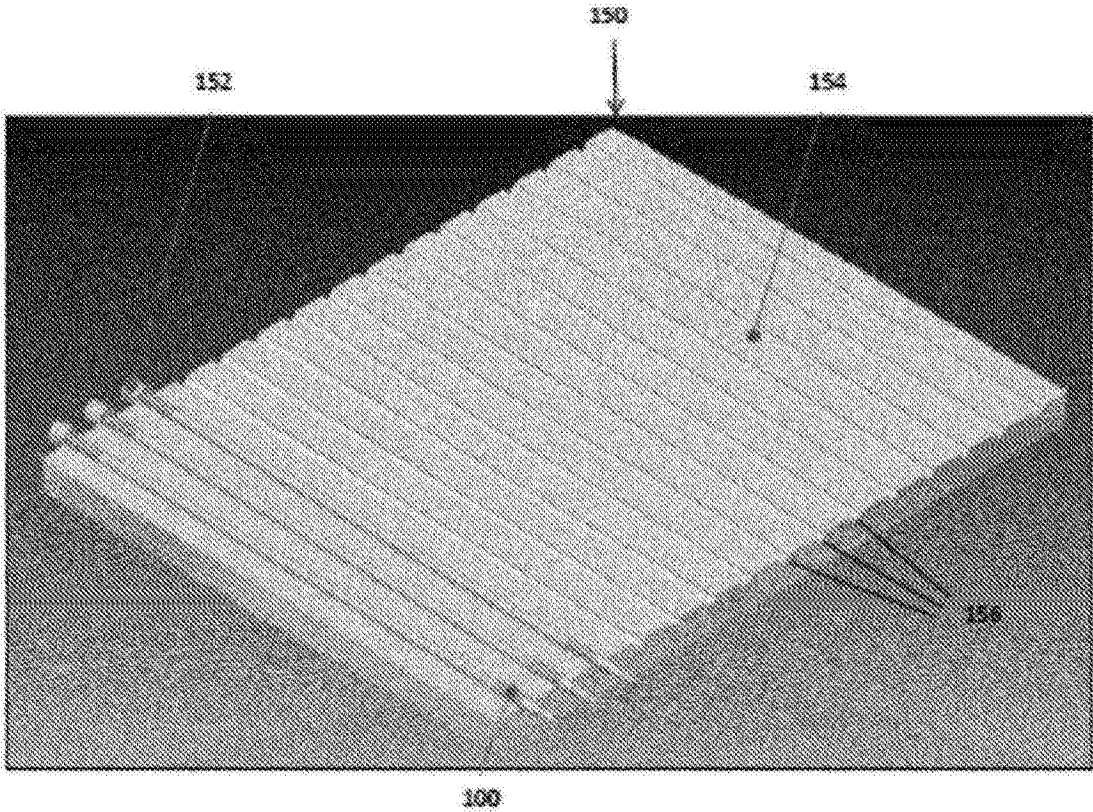


图4

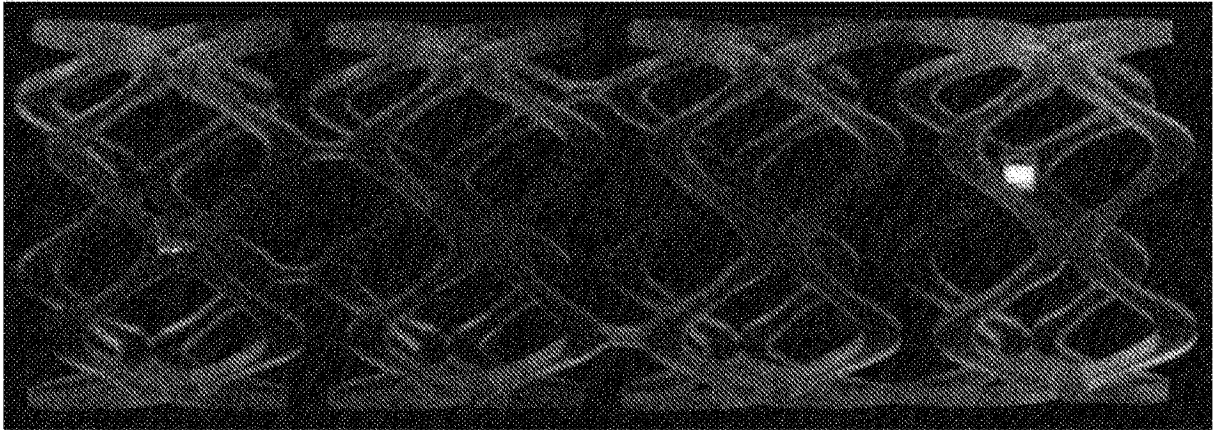


图5

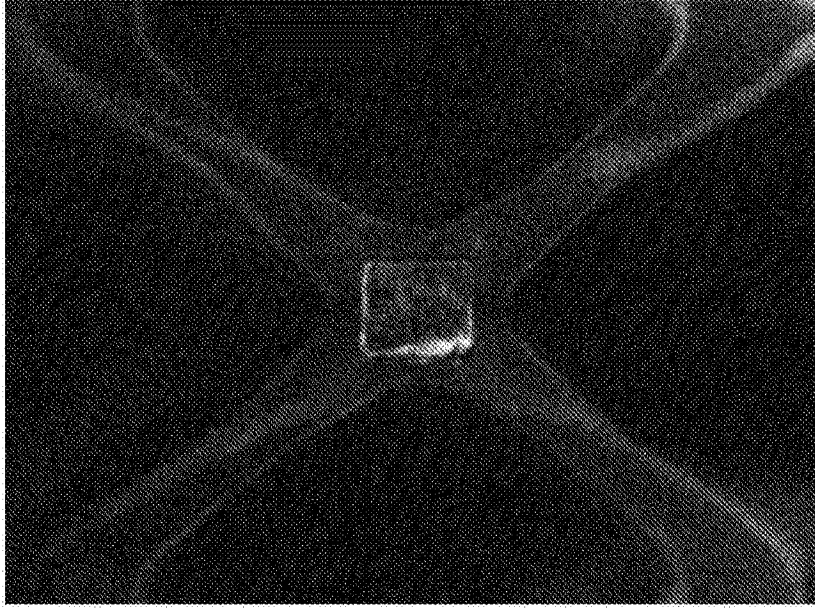


图6