



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109172075 A

(43)申请公布日 2019.01.11

(21)申请号 201810945686.X

(22)申请日 2018.08.20

(71)申请人 南京永明医疗器械有限公司

地址 210032 江苏省南京市高新区学府路  
23号

(72)发明人 倪中华 赵古田 李凤芹 冯滢滢  
许天楚 王健

(74)专利代理机构 南京众联专利代理有限公司  
32206

代理人 周蔚然

(51)Int.Cl.

A61F 2/915(2013.01)

A61M 31/00(2006.01)

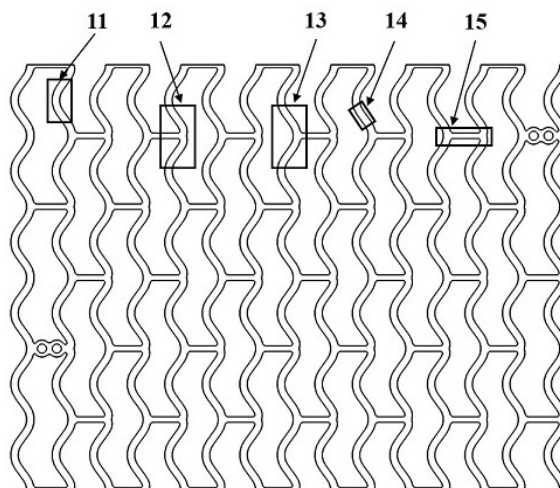
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

## (54)发明名称

一种含弹性层的全降解血管支架及其制备方法

## (57)摘要

本发明公开了一种含弹性层的全降解血管支架及其制备方法,其中,所述含弹性层的全降解血管支架包括支架本体、弹性层及载药层。所述含弹性层的全降解血管支架的制备方法包括:首先,将支架本体一端放置在喷涂芯轴上,内部无遮挡的喷涂支架本体外壁、侧壁及内壁,形成弹性层,并对所述含弹性层的全降解血管支架高温处理,固化弹性层。然后,所述含弹性层的全降解血管支架再次放置在喷涂芯轴上,内部遮挡,在支架最外侧形成载药层。本发明在支架本体上全面包覆弹性层,可减小支架压握扩张后应力集中处的损伤和撕裂,从而提高支架的径向支撑性能和贴壁性能,降低血管内狭窄和晚期血栓等不良事件的发生率。



1. 一种含弹性层的全降解血管支架,其特征在于:包括支架本体(1)、全包覆于支架本体的弹性层(2)和最外层的载药层(3)。

2. 根据权利要求1所述的一种含弹性层的全降解血管支架,其特征在于,所述支架本体(1)由可降解的聚左旋乳酸(PLLA)薄壁管激光雕刻而成;所述全包覆支架本体的弹性层(2)由聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)同六亚甲基二异氰酸酯(HDI)经交联反应后生成的聚氨酯组成;所述载药层(3)由聚消旋乳酸(PDLLA)及免疫抑制类药物雷帕霉素组成。

3. 根据权利要求1所述的一种含弹性层的全降解血管支架,其特征在于,所述支架本体壁厚为120~180 $\mu\text{m}$ ,结构主要包括环结构和杆结构,降解周期为2~3年。

4. 根据权利要求3所述的一种含弹性层的全降解血管支架,其特征在于,所述环结构由U型环、W型环、Y型环和波杆组成,原始裸支架的U型环角度 $\alpha$ 为 $100^\circ < \alpha < 160^\circ$ ,环结构宽度为150 ~200 $\mu\text{m}$ ,波峰数量为6~8个;所述杆结构为直连接杆,宽度为100~160 $\mu\text{m}$ ,长度为0.8~1.2mm,即相邻环结构在轴向上的距离,周向分布3个直连接杆,相邻周向相位差为120 $^\circ$ ,将相邻环结构连接起来。

5. 根据权利要求1所述的一种含弹性层的全降解血管支架,其特征在于,所述全包覆于支架本体的弹性层厚度为10~20 $\mu\text{m}$ ,在25 $^\circ\text{C}$ ~37 $^\circ\text{C}$ 时的断裂伸长率大于500%。

6. 根据权利要求1所述的一种含弹性层的全降解血管支架,其特征在于,所述支架外侧的载药层厚度为5~10 $\mu\text{m}$ ,载药聚合物为聚消旋乳酸(PDLLA),药物为雷帕霉素,载药聚合物与药物质量比为1:1。

7. 一种含弹性层的全降解血管支架制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

将裸支架本体一端放置在喷涂芯轴上,内侧无遮挡;

采用超声雾化喷涂工艺制备全包覆于支架本体的弹性层;

对所述含弹性层的全降解血管支架进行高温固化处理;

再次超声喷涂支架,内侧芯轴遮挡,在最外侧形成载药层;

将芯轴和支架一起放入真空干燥箱中进行干燥处理,完成含弹性层的全降解血管支架的制备。

8. 根据权利要求7所述的一种含弹性层的全降解血管支架制备方法,其特征在于,步骤(3)对所述含弹性层的全降解血管支架高温处理的温度为80 $^\circ\text{C}$ ~120 $^\circ\text{C}$ ,时间为12h~24h。

9. 根据权利要求7所述的一种含弹性层的全降解血管支架制备方法,其特征在于,步骤(5)真空干燥箱的温度设置为37 $^\circ\text{C}$ ,时间设置为48h~64h。

## 一种含弹性层的全降解血管支架及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于植入医疗器械领域,具体涉及一种含弹性层的全降解血管支架及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 世界卫生组织表明,冠状动脉疾病将成为人类四大主要死亡的原因之一,冠状动脉疾病的主要原因是供应心脏本身的冠状动脉管壁形成粥样斑块造成血管腔狭窄所致心脏病变。目前,治疗冠状动脉疾病最有效的方式是血管支架植入。全降解的药物洗脱支架已经成为未来研究和发展的方向。它可以在前期支撑病变血管,等待血管完成重建后,可全部降解且降解产物无毒无害被人体组织吸收。

[0003] 在植入前期,支架径向支撑能力及药物释放能力是最关键最重要的指标。植入至病变位置过程中,血管支架经历了体外压握和体内扩张两次形变,应力集中处出现损伤和裂纹,严重影响其支撑性能,因此,有必要发明一种支架,可以减少全降解血管支架压握扩张后的损伤和撕裂,提高支撑性能和贴壁性能,降低血管内狭窄和晚期血栓等不良事件的发生率。

### 发明内容

[0004] 为解决上述问题,本发明公开了一种含弹性层的全降解血管支架及其制备方法,能够实现对支架压握扩张后应力集中处的保护,减少损伤和裂纹,提高支架的支撑性能和贴壁性能。

[0005] 为达到上述目的,本发明的技术方案如下:

一种含弹性层的全降解血管支架,包括支架本体、全包覆于支架本体的弹性层和最外层的载药层,且只在支架本体外侧制备载药层,所述支架本体由可降解的聚左旋乳酸(PLLA)薄壁管激光雕刻而成;所述全包覆支架本体的弹性层由聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)同六亚甲基二异氰酸酯(HDI)经交联反应后生成的聚氨酯组成;所述载药层由聚消旋乳酸(PDLLA)及免疫抑制类药物雷帕霉素(Sirolimus)组成。

[0006] 所述血管支架本体壁厚为120~180 $\mu\text{m}$ ,结构主要包括环结构和杆结构,环结构由U型环、W型环、Y型环和波杆组成,原始裸支架的U型环角度 $\alpha$ 设计为 $100^\circ < \alpha < 160^\circ$ ,环结构宽度设计为150~200 $\mu\text{m}$ ,波峰数量设计为6~8个;杆结构为直连接杆,宽度设计为100~160 $\mu\text{m}$ ,长度设计为0.8~1.2mm,即相邻环结构在轴向上的距离,周向分布3个直连接杆,相邻周向相位差为120 $^\circ$ ,将相邻环结构连接起来,所述支架本体的降解周期为2~3年。

[0007] 所述全包覆于支架本体的弹性层厚度为10~20 $\mu\text{m}$ ,材料为聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)同六亚甲基二异氰酸酯(HDI)经交联反应后生成的聚氨酯组成。弹性层在25 $^\circ\text{C}$ ~37 $^\circ\text{C}$ 时的断裂伸长率大于500%。

[0008] 所述支架载药层厚度为5~10 $\mu\text{m}$ ,载药聚合物为聚消旋乳酸(PDLLA),药物为雷帕霉素,质量比为1:1,采用超声雾化喷涂方法,在已有弹性层的血管支架外侧喷涂载药层,内部

未喷载药层。

[0009] 所述一种含弹性层的全降解血管支架制备方法,包括以下步骤:

- (1)将裸支架本体一端放置在喷涂芯轴上,内侧无遮挡;
- (2)采用超声雾化喷涂工艺制备全包覆于支架本体的弹性层;
- (3)对所述含弹性层的全降解血管支架进行高温固化处理;
- (4)再次超声喷涂支架,内侧芯轴遮挡,在最外侧形成载药层;
- (5)将芯轴和支架一起放入真空干燥箱中进行干燥处理,完成含弹性层的全降解血管

支架的制备。

[0010] 步骤(3)对所述含弹性层的全降解血管支架进行高温处理的温度为80℃~120℃,时间为12h~24h。

[0011] 步骤(5)真空干燥箱的温度设置为37℃,时间设置为48h~64h。

[0012] 本发明的有益效果是:

1. 血管支架本体完全被弹性层材料包覆在内,通过弹性层对支架本体的保护作用,减少血管压握扩张后损伤和撕裂,提供足够的径向支撑力和良好的贴壁性能;
2. 载药层分布在支架外壁的最外层,通过有效的释放药物,抑制平滑肌的过度增殖,内侧无药物释放,促进快速内皮化,降低血栓形成。

## 附图说明

[0013] 图1为含弹性层的全降解血管支架的平面展开结构示意图;

图2为含弹性层的全降解血管支架剖面结构示意图;

图3为含弹性层的全降解血管支架涂层剖面示意图;

图4为含弹性层的全降解血管支架涂层加工示意图;

图5为含弹性层的全降解血管支架制备方法流程图。

[0014] 附图标记列表:

1为支架本体、11为U型环、12为W型环、13为Y型环、14为波杆、15为直连接杆、2为包覆于支架本体的弹性层、3为载药层、31为PDLLA聚合物、32为sirolimus药物。

## 具体实施方式

[0015] 下面结合附图和具体实施方式,进一步阐明本发明,应理解下述具体实施方式仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。

[0016] 本发明提供的含弹性层的全降解血管支架包括支架本体1、全包覆于支架本体的弹性层2和最外层的载药层3。所述支架本体1由可降解的聚左旋乳酸(PLLA)薄壁管激光雕刻而成;所述全包覆支架本体的弹性层2由聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)同六亚甲基二异氰酸酯(HDI)经交联反应后生成的聚氨酯组成;所述载药层3由聚消旋乳酸(PDLLA)及免疫抑制类药物雷帕霉素(Sirolimus)组成,其中聚消旋乳酸(PDLLA)为载药聚合物。

[0017] 所述支架本体由纯的聚左旋乳酸PLLA熔融挤出成薄壁管材,壁厚为120~180μm,经激光雕刻成镂空结构,如图1所示,主要包括环结构和杆结构,环结构由U型环11、W型环12、Y型环13和波杆14组成,原始裸支架的U型环角度 $\alpha$ 设计为 $100^\circ < \alpha < 160^\circ$ ,环结构宽度设计为150~200μm,波峰数量设计为6~8个。杆结构为直连接杆15,宽度设计为100~160μm,长度设计

为0.8~1.2mm,即相邻环结构在轴向上的距离,周向分布3个直连接杆15,相邻周向相位差为120°,将相邻环结构连接起来。所述本体聚乳酸PLLA分子量为25~30万,支架本体2~3年内可完全降解。

[0018] 所述全包覆于支架本体的弹性层2厚度为10~20 $\mu\text{m}$ 。弹性层在25°C~37°C时的断裂伸长率大于500%,实现支架压握扩张工艺过程中的保护。所述支架载药层3厚度为5~10 $\mu\text{m}$ ,载药聚合物为聚消旋乳酸31 (PDLLA),药物为雷帕霉素32,比例为1:1,采用超声雾化喷涂方法,在已有弹性层的血管支架外侧喷涂载药层,实现对平滑肌细胞的抑制。内部未喷载药层,防止延长内皮化的时间。

[0019] 此外,本实施例还提供了一种含弹性层的全降解血管支架制备方法,如图4和5所示,所述含弹性层的全降解血管支架可通过如下方法制备。

[0020] 首先,将清洗过的聚合物裸支架本体一端放置在喷涂芯轴上,内侧无遮挡。采用超声雾化喷涂工艺制备全包覆于支架本体的弹性层。具体实施为,将聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)和六亚甲基二异氰酸酯(HDI)溶于二氯甲烷(DCM)中,配制成喷涂溶液,聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)的特性粘度为0.5~1.0dL/g,质量为0.15~0.3g,同六亚甲基二异氰酸酯(HDI)的质量比为5:1~10:1,二氯甲烷体积为15~30ml,溶液浓度为0.8%~3%。震荡30min,使其充分溶解。采用直径0.22 $\mu\text{m}$ 的有机过滤头过滤溶液,超声功率确定为0.8~2W,流量为1.2~3mL/h,对放置于芯轴上的裸支架进行喷涂,采用内部无遮挡,支架内壁、外壁、和侧壁均被包覆上PLCL材料。

[0021] 其次,将芯轴和支架一起放入真空干燥箱中进行高温固化处理,温度设置为80°C~120°C,时间设置为12h~24h。

[0022] 然后,再次超声喷涂支架,内侧芯轴遮挡,在最外侧形成载药层。具体实施为,将聚消旋乳酸(PDLLA)和雷帕霉素(Sirolimus)溶于丙酮中,配制成喷涂溶液。聚消旋乳酸(PDLLA)的特性粘度为0.55~0.75dL/g,聚合物与药物比例为1:1,震荡溶解,过滤,设置喷涂参数,利用芯轴内部遮挡,在已有弹性层的血管支架外侧喷涂载药层,实现对平滑肌细胞的抑制。内部未喷载药层,防止阻碍及时内皮化,如图2为支架的剖面结构示意图,每根支撑架的剖面为方形,从图2可以看出,在支撑架的内侧表面是没有载药层的,其余三个面都有,抑制类药物雷帕霉素可抑制细胞增长,此内侧没有载药层的结构能够使内皮细胞尽快增长,及时内皮化,减少血栓形成的概率,使支架达到有效扩张血管的效果。

[0023] 最后,将芯轴和支架一起再次放入真空干燥箱中进行干燥处理,温度设置为37°C,时间设置为48h~64h。完成含弹性层的全降解血管支架的制备。

[0024] 综上所述,在本发明所提供的含弹性层的全降解血管支架及其制备方法中,血管支架本体完全被弹性层材料包覆在内,通过弹性层对支架本体的保护作用,减少血管压握扩张后损伤和撕裂,提供足够的径向支撑力和良好的贴壁性能,载药层分布在支架外壁的最外层,通过有效的释放药物,抑制平滑肌的过度增殖,内侧无药物释放,促进快速内皮化,降低血栓形成。

[0025] 本发明方案所公开的技术手段不仅限于上述实施方式所公开的技术手段,还包括由以上技术特征任意组合所组成的技术方案。

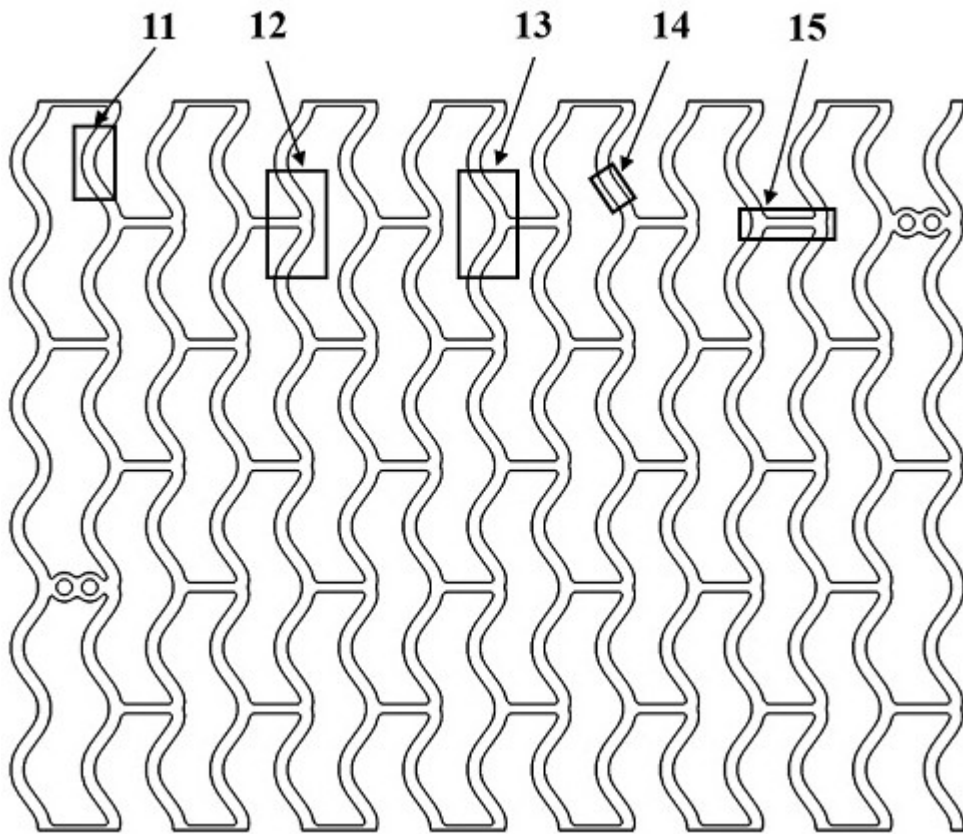


图1

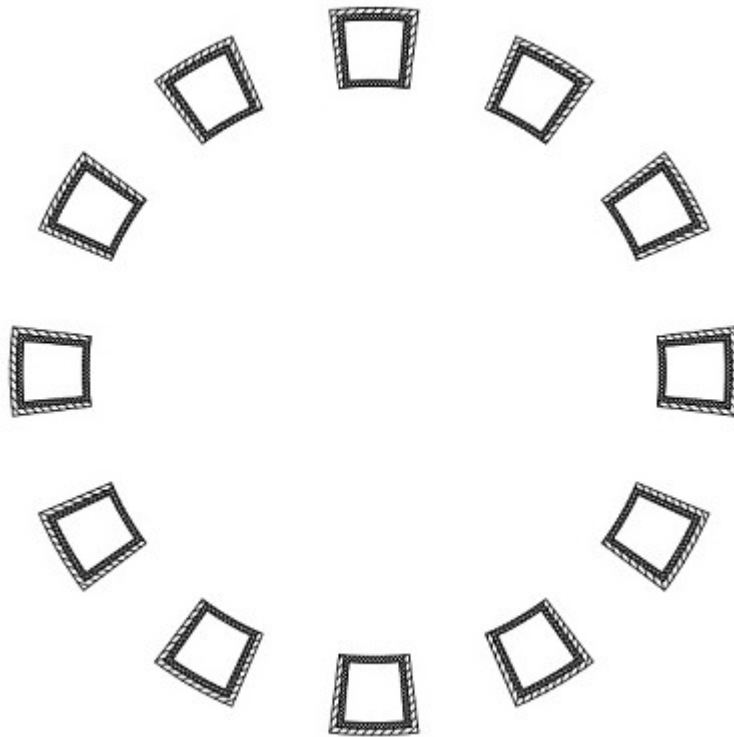


图2

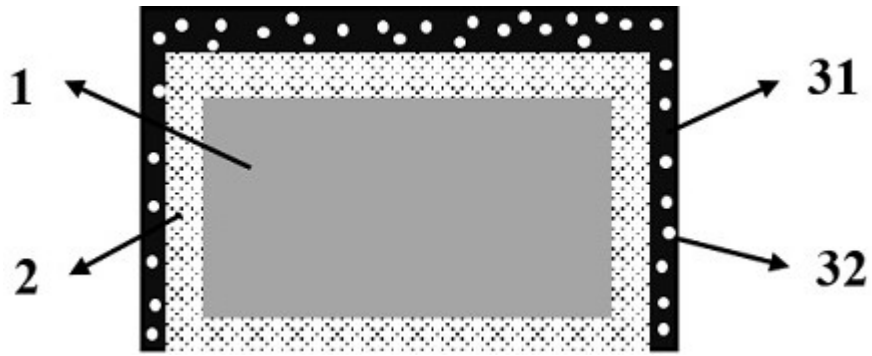


图3

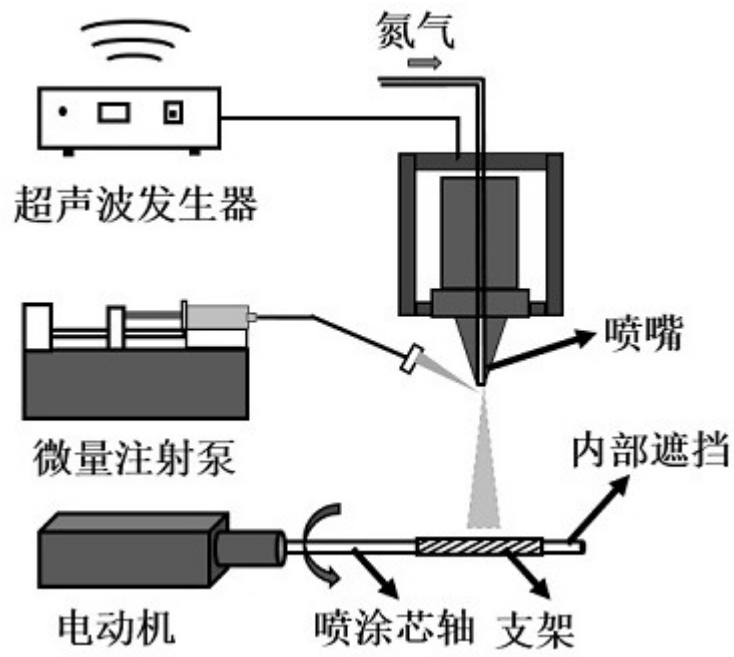


图4

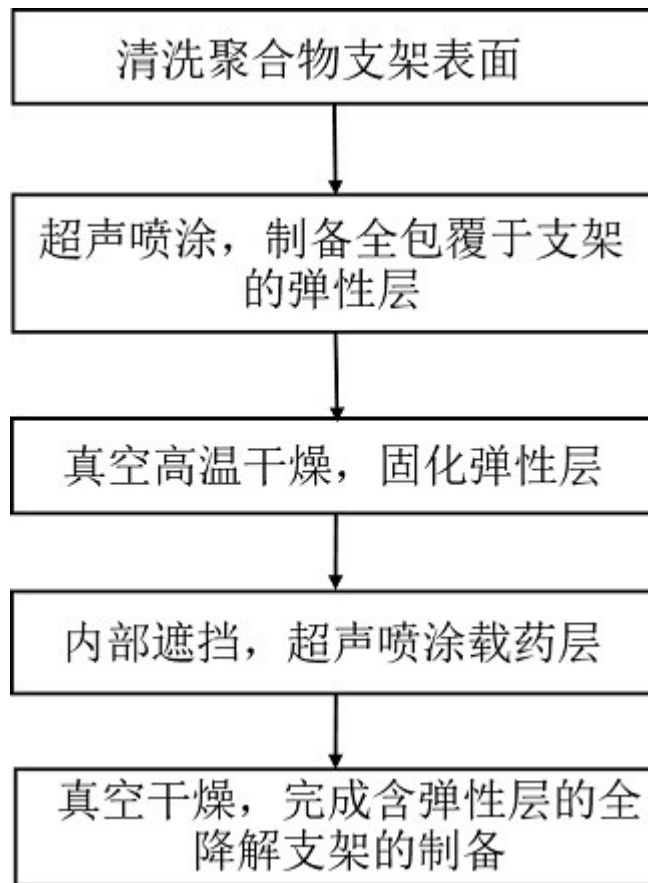


图5