



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110742658 B

(45) 授权公告日 2022.09.23

(21) 申请号 201911038652.3

(22) 申请日 2019.10.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110742658 A

(43) 申请公布日 2020.02.04

(73) 专利权人 中国医学科学院生物医学工程研究所
地址 300192 天津市南开区白堤路236号

(72) 发明人 王伟伟 潘湘斌 刘文帅
欧阳文斌 孔德领

(74) 专利代理机构 北京慕达星云知识产权代理
事务所(特殊普通合伙)
11465
专利代理师 王敏

(51) Int.Cl.

A61B 17/00 (2006.01)

(56) 对比文件

- US 2005033331 A1, 2005.02.10
- WO 2017113629 A1, 2017.07.06
- CN 106491167 A, 2017.03.15
- CN 106037862 A, 2016.10.26
- CN 101708140 A, 2010.05.19
- CN 107260234 A, 2017.10.20
- US 2006212055 A1, 2006.09.21
- WO 2017113532 A1, 2017.07.06
- US 2007083231 A1, 2007.04.12
- CN 103068319 A, 2013.04.24
- CN 103068319 A, 2013.04.24

审查员 胡谭秋

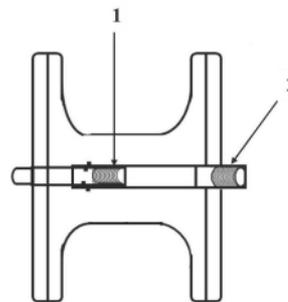
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

一种双侧异性可吸收封堵器

(57) 摘要

本发明公开一种双侧异性可吸收封堵器,属于介入医疗器械技术领域,具体涉及一种双侧异性可吸收封堵器,通过双盘状结构高分子网状结构的差异性设置,使封堵器两侧在左右心房或心室的降解速率保持一致。本发明通过调节左右两侧网状高分子纤维的直径、网状结构的密度,以及左右盘使用不同的高分子材料对降解速度进行优化,使左右两侧在体内的降解速度一致,从而使得降解速率与心脏缺损的修复同步化,能够最大限度减少异物排斥反应,并且避免封堵失败的风险,为介入治疗房间隔缺损提供器材保障。



1. 一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,包括:封堵器主体,所述封堵器主体是由可降解的高分子纤维编织或针织而成的双面盘状结构,其特征在于,所述双面盘状结构包括左侧伞盘和右侧伞盘;根据左侧伞盘和右侧伞盘所处环境不同的血流速度使得所述左侧伞盘的高分子纤维降解速度与右侧伞盘不同;

或,所述左侧伞盘的高分子纤维材料、直径、编织密度中的至少一项与右侧伞盘不同;

以实现左侧伞盘与右侧伞盘同步降解。

2. 根据权利要求1所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述高分子纤维至少包括两种直径,其中所述右侧伞盘的高分子纤维直径为50-300 μm ,所述左侧伞盘的高分子纤维直径为100-600 μm ,且所述左侧伞盘的高分子纤维直径大于所述右侧伞盘的高分子纤维直径。

3. 根据权利要求1或2所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述左侧伞盘的高分子纤维直径是所述右侧伞盘的高分子纤维直径的2~5倍。

4. 根据权利要求1所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述左侧伞盘与所述右侧伞盘的高分子纤维材料不同;且所述左侧伞盘的高分子纤维降解速度大于所述右侧伞盘的高分子材料降解速度;

其中,所述左侧伞盘的高分子纤维材料为聚乳酸,所述右侧伞盘为聚己内酯、聚对氧二环己酮、聚乙交酯中的任意一种;

或所述左侧伞盘的高分子纤维材料为聚己内酯,所述右侧伞盘为聚对氧二环己酮、聚乙交酯中的任意一种;

或所述左侧伞盘的高分子纤维材料为聚对氧二环己酮,所述右侧伞盘为聚乙交酯。

5. 根据权利要求1所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述左侧伞盘与所述右侧伞盘的高分子纤维材料均为聚乳酸、聚己内酯、对氧二环己酮、聚乙交酯等高分子材料中的一种,其编织密度不同;其中所述左侧伞盘的编织密度为20-500根/ cm^2 ,所述右侧伞盘的编织密度10~300根/ cm^2 ,且所述左侧伞盘的编织密度大于所述右侧伞盘的编织密度。

6. 根据权利要求5所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述左侧伞盘的编织密度是所述右侧伞盘的编织密度的2-5倍。

7. 根据权利要求1所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述左侧伞盘与所述右侧伞盘均通过分步编织或针织方法,并经加热定型得到的骨架结构。

8. 根据权利要求7所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述加热定型的方法为加热熔融。

9. 根据权利要求1~8任一所述的一种双侧异性可吸收房间隔封堵器,其特征在于,所述房间隔封堵器还包括锁定件和阻流膜;

其中,所述锁定件的一端为带有外螺纹的管状体,与所述右侧伞盘、输送系统相连;所述锁定件的另一端为带有内螺纹的管状体,与所述左侧伞盘、输送系统内的导丝相连;且所述封堵器双盘收紧后,通过左侧伞盘相连的管状体插入右侧伞盘相连的管状体,将双盘连接并固定;所述阻流膜通过医用高分子材料缝合线分别缝合连接于所述左侧伞盘与所述右侧伞盘。

一种双侧异性可吸收封堵器

技术领域

[0001] 本发明属于介入医疗器械技术领域,具体涉及一种可吸收封堵器,尤其涉及一种双侧异性可吸收封堵器。

背景技术

[0002] 房/室间隔缺损是一种常见的先天性结构心脏病。现阶段,超声引导经皮介入疗法创伤轻微、手术安全、疗效确切,是治疗先天性结构心脏病的首选治疗方案。

[0003] 目前,封堵器大多由具有形状记忆功能的金属合金材料制成。封堵器植入体内后,缺损周围的组织向内生长并完成内皮化,封堵器将终身存在于缺损部位。金属封堵器产生的并发症不可忽视,包括房室传导阻滞、血栓形成、瓣膜损伤、残余分流、溶血、致心率失常、镍过敏等,而且金属封堵器永久存留心脏的安全性、封堵器对儿童不断生长发育的心脏的影响尚缺乏长期的随访资料。

[0004] 近年来,生物可吸收封堵器受到越来越多的关注。生物可吸收封堵器主要包括编织网和缝合于编织网内的阻流膜。用来制作此类封堵器的生物可降解高分子材料包括聚乳酸(PLLA)、聚己内酯(PCL)、聚乙醇酸(PGA)、聚对二氧环己酮(PPDO)等。生物可吸收封堵器在完成内皮化后可完全降解而被机体吸收,最终缺损部位完全由自身组织修复,从而消除金属合金封堵器长期存留体内造成的并发症,这将极大地促进结构性心脏病治疗的发展。

[0005] 然而,使用现有的完全可吸收封堵器经超声引导封堵间隔缺损后,由于心脏左侧心房/室的血流明显快于右侧心房/室,长时间冲击会造成封堵器的两侧降解速率不一致。如果按照左侧的降解速率设计封堵器,则右侧降解过慢,会延长异物反应时间;如果按照右侧的降解速率设计封堵器,则左侧降解过快,造成缺损区域未完全恢复,封堵器就已经降解完全,不能发挥封堵器的作用,造成封堵失败。

[0006] 因此,开发一种降解速率可控的双侧异性的可吸收封堵器就成为了本领域技术人员亟需解决的问题。

发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明的目的是针对现有技术中存在的问题,提供一种降解速率可控的双侧异性的可吸收封堵器,通过双盘状结构高分子网状结构的差异性设置,以解决封堵器在降解过程中,左右心房/室中封堵器降解速率不一致的问题,使封堵器两侧在左右心房或心室的降解速率保持一致,减少异物反应,消除封堵失败的风险。

[0008] 为了实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0009] 一种双侧异性可吸收封堵器,包括:封堵器主体,所述封堵器主体是由可降解的高分子纤维编织或针织而成的双面盘状结构,所述双面盘状结构包括左侧伞盘和右侧伞盘;

[0010] 其中,所述左侧伞盘的高分子纤维降解速度与右侧伞盘不同;

[0011] 或所述左侧伞盘的高分子纤维材料、直径、编织密度中的至少一项与右侧伞盘不同。

[0012] 值得说明的是,继发孔型房间隔缺损(以下简称ASD)属于一种先天性心脏病,它的病变特点是心脏左、右心房/室之间的间隔不能正常闭合,由于正常人的左心房血压高于右心房,故在压力作用下,左心房的血会流入右心房,造成体循环血量减少,同时右心系统负担增加,肺循环相关的器官产生病变。封堵器则用于介入治疗ASD。现有技术虽然已经对利用生物可降解高分子材料制备可吸收封堵器进行了初步研究,但是,针对临床出现的由于左右心房/室的血流压力差别较大,造成封堵器两侧降解速度差别较大,从而造成了左心房降解较快,而右心房降解较慢的问题,目前还没有行之有效的解决方案。

[0013] 针对此问题,本发明通过调节左右两侧网状高分子纤维的直径、网状结构的密度,以及左右伞盘使用不同的高分子材料对降解速度进行优化,使左右两侧伞盘结构在体内的降解速度一致,使得降解速率与心脏缺损的修复同步化,最大限度减少异物排斥反应,并且避免封堵失败的风险,为介入治疗房间隔缺损提供器材保障。

[0014] 为了实现上述目的,以使两个伞盘在体内左、右心房/室内降解时间一致,本发明选用如下几种方案,具体为:

[0015] (1)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子纤维直径不同;

[0016] (2)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子材料的降解速度不同;

[0017] (3)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子纤维编织密度不同;

[0018] (4)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子纤维直径和高分子材料的降解速度均不同;

[0019] (5)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子材料的降解速度和高分子纤维编织密度均不同;

[0020] (6)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子纤维直径和高分子纤维编织密度均不同;

[0021] (7)所述双面盘状结构左右两侧伞盘的高分子纤维直径、高分子材料的降解速度和高分子纤维编织密度均不同。

[0022] 优选的,所述高分子纤维至少包括两种直径,其中所述右侧伞盘的高分子纤维直径为50-300 μm ,所述左侧伞盘的高分子纤维直径为100-600 μm ,且所述左侧伞盘的高分子纤维直径大于所述右侧伞盘的高分子纤维直径。

[0023] 进一步优选的,所述左侧伞盘的高分子纤维直径是所述右侧伞盘的高分子纤维直径的2~5倍。

[0024] 优选的,所述左侧伞盘与所述右侧伞盘的高分子纤维材料不同;且所述左侧伞盘的高分子纤维降解速度大于所述右侧伞盘的高分子材料降解速度;

[0025] 其中,所述左侧伞盘的高分子纤维材料为聚乳酸,所述右侧伞盘为聚己内酯、聚对氧二环己酮、聚乙交酯中的任意一种;

[0026] 或所述左侧伞盘的高分子纤维材料为聚己内酯,所述右侧伞盘为聚对氧二环己酮、聚乙交酯中的任意一种;

[0027] 或所述左侧伞盘的高分子纤维材料为聚对氧二环己酮,所述右侧伞盘为聚乙交酯。

[0028] 优选的,所述左侧伞盘与所述右侧伞盘的高分子纤维材料均为聚乳酸,其编织密度不同;其中所述左侧伞盘的编织密度为20-500根/ cm^2 ,所述右侧伞盘的编织密度10~300

根/cm²,且所述左侧伞盘的编织密度大于所述右侧伞盘的编织密度。

[0029] 进一步优选的,所述左侧伞盘的编织密度是所述右侧伞盘的编织密度的2-5倍。

[0030] 优选的,所述左侧伞盘与所述右侧伞盘均为通过分步编织或针织方法,并经加热定型得到的骨架结构。

[0031] 需要说明的是,本发明将具有一定弹性的高分子纤维编织成网状管,热处理使网状结构定型。截取一定长度的编制网,在模具中挤压、加热定型,水冷后从模具中取出,得到骨架结构。

[0032] 进一步优选的,所述加热定型的方法包括加热熔融,以实现高分子纤维的固定。

[0033] 优选的,所述左侧伞盘的高分子纤维降解速度与右侧伞盘不相同,且降解所需时间相同。

[0034] 优选的,所述封堵器还包括锁定件和阻流膜;其中,所述锁定件的一端为带有外螺纹的管状体,与所述右侧盘、输送系统相连;所述锁定件的另一端为带有内螺纹的管状体,与所述左侧盘、输送系统内的导丝相连;且所述封堵器双盘收紧后,通过左侧盘相连的管状体插入右侧盘相连的管状体,将双盘连接并固定;所述阻流膜通过医用高分子材料缝合线分别缝合连接于所述左侧伞盘与所述右侧伞盘。

[0035] 与现有技术相比,本发明公开了一种双侧异性可吸收封堵器,具有如下有益效果:

[0036] 1) 通过封堵器主体双面盘状结构降解性质的调整,可以实现对封堵器双面盘状结构左右两侧伞盘纤维降解速度的精准调控,进而实现封堵器的降解速率与心脏缺损的修复同步化;

[0037] 2) 通过封堵器主体双面盘状结构的双侧异性的设置,使封堵器两侧在左右心房或心室的降解速率保持一致,最大限度在减少异物排斥反应的同时,避免封堵失败的风险;

[0038] 3) 本发明封堵器主体是由纤维丝编织而成的具有良好预设外形记忆功能的纤维网,封堵器主体呈双面盘状结构,纤维网的纤维丝经过加热熔融形成结点进行收拢,使其形成一个闭合体,避免了金属记忆体的使用,提高了封堵器的可吸收程度。

附图说明

[0039] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据提供的附图获得其他的附图。

[0040] 图1为本发明实施例1提供的一种双盘结构为不同直径高分子纤维的封堵器示意图。

[0041] 图2为本发明实施例2提供的一种双盘结构为不同材料高分子纤维的封堵器示意图。

[0042] 图3为本发明实施例3提供的一种双盘结构为不同密度高分子纤维的封堵器示意图。

[0043] 图4为本发明实施例1、2、3提供的连接封堵器双盘结构锁定件示意图。1为内螺纹,2为外螺纹。

[0044] 图5为本发明实验例1提供的一种双侧异性可吸收封堵器经皮介入体内的超声示

意图。

[0045] 图6为本发明实验例1提供的使用可吸收封堵器进行心脏修复后,HE病理染色示意图。

[0046] 图7为本发明实验例2提供的可吸收封堵器植入体内后,封堵器内皮化的SEM图。

具体实施方式

[0047] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0048] 本发明公开了一种降解速率可控的双侧异性的可吸收封堵器,以解决封堵器在降解过程中,左右心房/室中封堵器降解速率不一致的问题,使封堵器两侧在左右心房或心室的降解速率保持一致,减少异物反应,消除封堵失败的风险。

[0049] 一种双侧异性可吸收封堵器,包括:封堵器主体,封堵器主体是由可降解的高分子纤维编织或针织而成的双面盘状结构,双面盘状结构包括左侧伞盘和右侧伞盘;

[0050] 其中,左侧伞盘的高分子纤维降解速度与右侧伞盘不同;

[0051] 或左侧伞盘的高分子纤维材料、直径、编织密度中的至少一项与右侧伞盘不同。

[0052] 为了进一步优化上述技术方案,高分子纤维至少包括两种直径,其中右侧伞盘的高分子纤维直径为50-300 μm ,左侧伞盘的高分子纤维直径为100-600 μm ,且左侧伞盘的高分子纤维直径大于右侧伞盘的高分子纤维直径。

[0053] 具体地,左侧伞盘的高分子纤维直径是右侧伞盘的高分子纤维直径的2~5倍。

[0054] 为了进一步优化上述技术方案,左侧伞盘与所述右侧伞盘的高分子纤维材料不同;且左侧伞盘的高分子纤维降解速度大于右侧伞盘的高分子材料降解速度;

[0055] 其中,左侧伞盘的高分子纤维材料为聚乳酸,右侧伞盘为聚己内酯、聚对氧二环己酮、聚乙交酯中的任意一种;

[0056] 或左侧伞盘的高分子纤维材料为聚己内酯,右侧伞盘为聚对氧二环己酮、聚乙交酯中的任意一种;

[0057] 或左侧伞盘的高分子纤维材料为聚对氧二环己酮,右侧伞盘为聚乙交酯。

[0058] 为了进一步优化上述技术方案,左侧伞盘与右侧伞盘的高分子纤维材料均为聚乳酸,其编织密度不同;其中左侧伞盘的编织密度为20-500根/ cm^2 ,右侧伞盘的编织密度10~200根/ cm^2 ,且左侧伞盘的编织密度大于右侧伞盘的编织密度。

[0059] 具体地,左侧伞盘的编织密度是右侧伞盘的编织密度的2-5倍。

[0060] 为了进一步优化上述技术方案,左侧伞盘与右侧伞盘均为通过分步编织或针织方法,并经加热定型得到的骨架结构。

[0061] 具体地,加热定型的方法包括加热熔融。

[0062] 为了进一步优化上述技术方案,左侧伞盘的高分子纤维降解速度与右侧伞盘不相同,且降解所需时间相同。

[0063] 为了进一步优化上述技术方案,封堵器还包括锁定件和阻流膜;

[0064] 其中,锁定件一端是连接在左侧盘,带有内螺纹的管状体,与输送系统内的导丝相

连;另一端是连接在右侧盘,带有外螺纹的管状体,与输送系统相连;封堵器双盘收紧后,通过左侧盘相连的管状体插入右侧盘相连的管状体,将双盘连接并固定;阻流膜通过医用高分子材料缝合线分别缝合连接于左侧伞盘与右侧伞盘。

[0065] 下面将结合具体实施例对本发明公开的技术方案作进一步的说明。

[0066] 实施例1:

[0067] 一种双侧异性可吸收封堵器,结构如图1所示,包括封堵器主体、锁定件和阻流膜组成,封堵器主体是由纤维丝编织而成的具有良好预设外形记忆功能的纤维网。封堵器主体呈双面盘状结构。纤维网的纤维丝经过加热熔融形成结点进行收拢,使其形成一个闭合体。通过缝合的方法将阻流膜固定在两个伞盘上,固定高分子材料膜的缝合线为医用高分子材料缝合线。所述锁定件为一端带通孔和内螺纹,另一端为无通孔的圆柱体结构,锁定件的一端与远端相连,另一端通过螺纹与近端相连,腰高通过两端固定得以固定。左右两侧伞盘采用的高分子纤维均是左旋聚乳酸PLLA材质,两侧的高分子纤维的直径不同,左侧的直径为200 μm ,右侧的直径为100 μm ,使其在心脏的左右心房/室降解速率一致,在同一时间段内降解。

[0068] 实施例2:

[0069] 一种双侧异性可吸收封堵器,结构如图2所示,左侧伞盘的高分子纤维为聚己内酯PCL丝,右侧为PLLA丝,高分子纤维的直径均为100 μm ,使其在心脏内同一时间段内降解。

[0070] 实施例3:

[0071] 一种双侧异性可吸收封堵器,结构如图3所示,所用高分子纤维为PLLA材质,左侧伞盘网格结构的纤维丝的密度是右侧盘纤维丝密度的2倍,使封堵器在心脏的左右心房/室两侧的降解周期一致。

[0072] 为了进一步验证本发明的优异效果,发明人还进行了如下使用实验:

[0073] 实验例1:动物模型建立及封堵器体内植入

[0074] 采用成年羊,全麻状态下,气管插管,经右侧腹股沟行股静脉穿刺,超声引导下于软圆窝附近行房间隔穿刺球囊造口术,构建房间隔缺损模型。经右股静脉,以6F多功能导管、特硬导丝、输送系统按照输送封堵器(右房-ASD-左房)。超声引导下先后释放左房、右房侧盘面,超声确认封堵器位置、形态及是否存在残余分流,满意后锁定并释放封堵器。

[0075] 使用过程中,本发明通过高分子纤维本身的弹性和记忆性能,在外力作用下将该封堵器收拉至鞘管内呈一线条状,经皮穿刺技术,将封堵器输送到房间隔的缺损部位,释放后封堵器完全打开,腰部直径与缺损直径吻合,两盘面卡于间隔上,安装牢固不易脱落,同时封堵器恢复自然状态,也不会影响传导阻滞。事先通过超声成像测量缺损的直径,选择规格合适的封堵器,通过封堵器内部数层阻流膜阻挡异常血流,从而实现封堵目的,达到治疗效果。

[0076] 结果表明,如图5所示,封堵器完全封堵了缺损部位,无残余分流,且修复部位,完整,左右两侧均没有材料的残留,完全降解。

[0077] 对实验结果进行组织病理和内皮化检测:植入封堵器后,不同时间点超声心动图检查,观察封堵器的位置、有无残余分流及赘生物,心腔大小等情况。然后处死动物,进行大体光镜及电镜观察,苏木精-伊红(H&E)染色观察心脏病理结构变化,如图6所示。

[0078] 实验例2:

[0079] 按照实验例1的使用方法,根据缺损的尺寸,采用规格合适的封堵器,体内植入封堵器,12个月左右阻流膜可以完全内皮化,如图7所示。采用不同纤维直径的PLLA封堵器进行治疗,左侧盘纤维直径是200 μm ,右侧盘纤维直径是100 μm ,24个月后,取心脏组织进行观察,结果发现封堵器左右两侧均已经完全降解,未见明显的材料残留。

[0080] 实验例3:

[0081] 按照实验例1的使用方法,根据缺损的尺寸,采用规格合适的封堵器,体内植入封堵器,12个月左右阻流膜可以完全内皮化。采用相同纤维直径(150 μm)的不同材料加工封堵器进行治疗,左侧采用PCL纤维丝,右侧采用PLLA纤维丝,36个月后,取心脏组织进行观察,封堵器左右两侧未见明显材料残留,基本降解完毕。

[0082] 实验例4:

[0083] 按照实验例1的使用方法,根据缺损部位的尺寸,选择规格合适的封堵器,体内植入后12个月左右,阻流膜可以完全内皮化。封堵器左侧盘采用的纤维丝密度是100根/ cm^2 ,右侧盘采用的纤维丝密度是50根/ cm^2 ,材质为PPDO。经过18个月后,取心脏组织进行观察,封堵器左右两侧已经完全降解,病变部位修复完全。

[0084] 对所公开的实施例的上述说明,使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的,本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下,在其它实施例中实现。因此,本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例,而是要符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

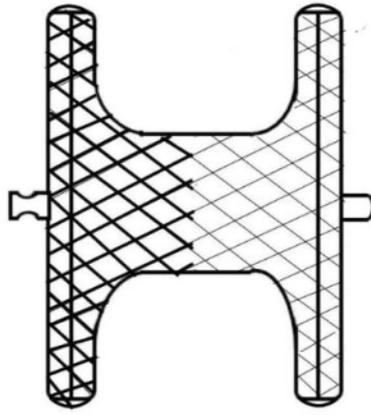


图1

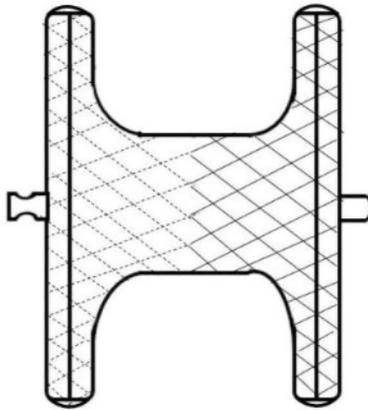


图2

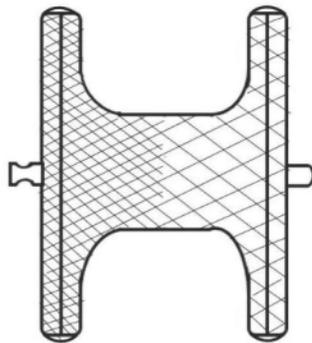


图3

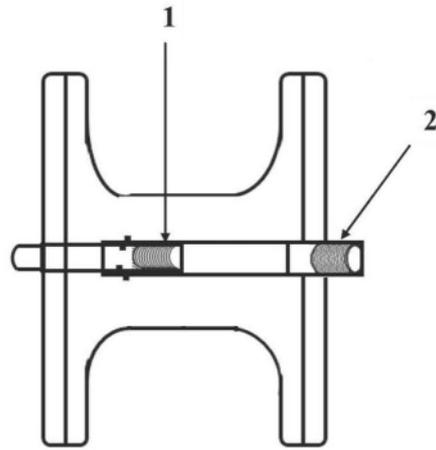


图4

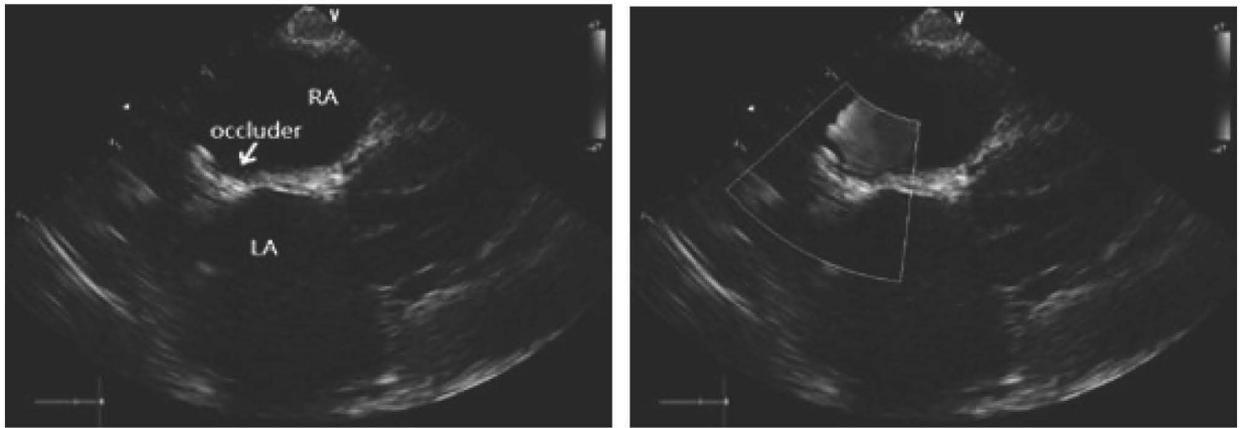


图5

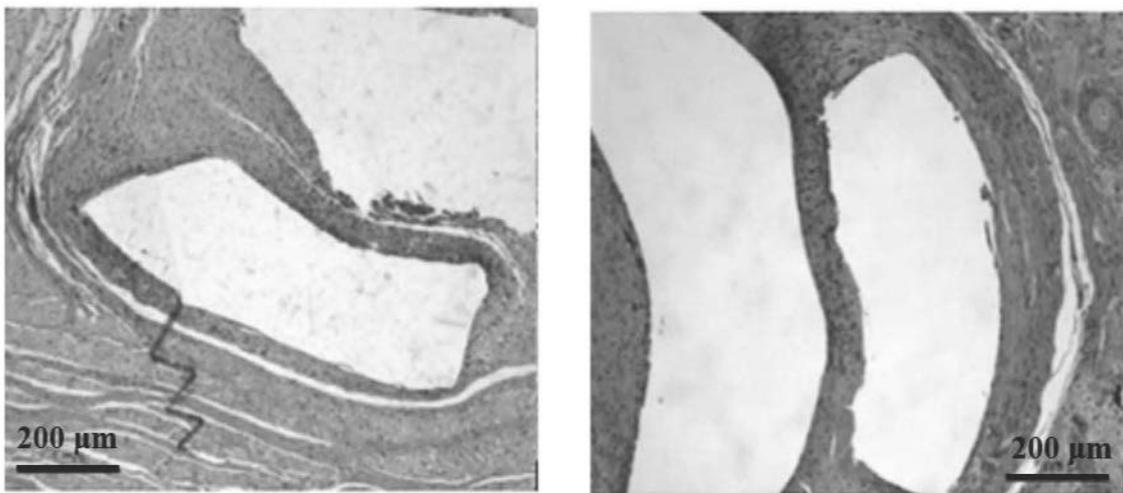


图6

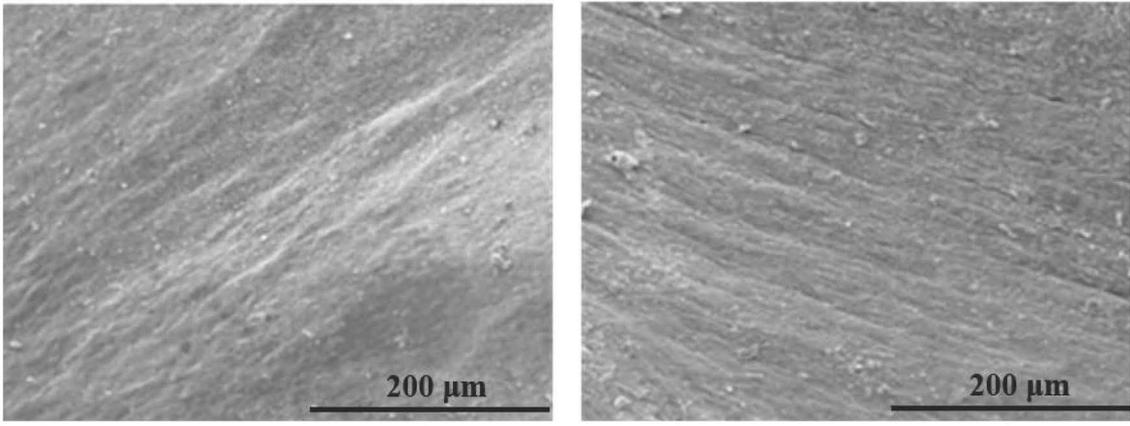


图7