



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112930202 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(21) 申请号 201980069823.0

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22) 申请日 2019.08.22

代理人 胡晨曦 黄革生

(30) 优先权数据

01022/18 2018.08.24 CH

(51) Int.Cl.

A61L 27/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61L 27/32 (2006.01)

2021.04.22

A61L 27/54 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61L 31/02 (2006.01)

PCT/EP2019/072427 2019.08.22

A61L 31/16 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/039016 EN 2020.02.27

A61L 33/02 (2006.01)

(71) 申请人 扩凡科技有限公司

地址 瑞士苏黎世

(72) 发明人 S·布兹 A·马德尔 A·佐克

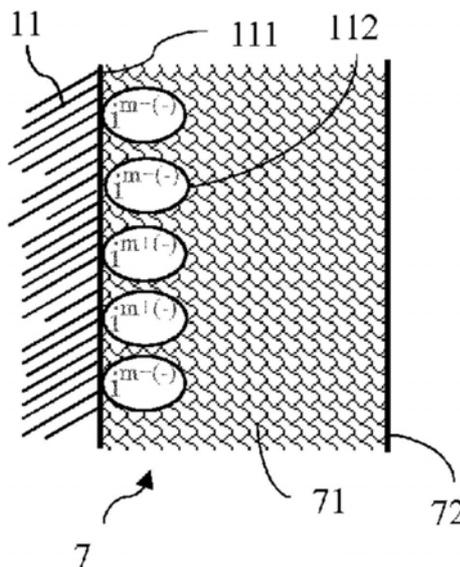
权利要求书3页 说明书12页 附图3页

(54) 发明名称

血管装置和用于制备血管装置的方法

(57) 摘要

用于插入体内管腔(7)的血管装置(1)包含表面(111),其中该表面(111)的至少一部分带有双电荷或更多电荷的离子(112),使得在将血管装置(1)插入体内管腔(7)时离子(112)暴露于体液(71)。血管装置(1)能够减少其使用中的并发症,并且特别是用于改善期望的体内愈合并防止再狭窄。同时,它允许以相对较低的努力来制造并且便于处理。



1. 用于插入体内管腔(7)中的血管装置(1), 包含表面(111), 其特征在于, 表面(111)的至少一部分是提供双电荷或更多电荷的离子(112)的官能化表面, 使得当将血管装置(1)插入体内管腔(7)时, 离子(112)暴露于体液(71)。

2. 权利要求1的血管装置(1), 其中离子(112)是包含磷酸根、硫酸根、硼酸根或碳酸根基团或有机酸的阴离子、其任意组合或具有一个以上带电荷基团的分子。

3. 权利要求1或2的血管装置(1), 其中离子(112)为磷酸根离子。

4. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其中表面(111)的至少一部分由钛、钛合金例如镍钛诺、铬合金例如钴-铬或铂-铬、钽、铂或锆氧化物制成。

5. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其为血管支架, 分流装置, 眼内支架, 用于治疗血管动脉瘤的线圈或网状结构, 心脏瓣膜, 心脏瓣膜笼形物, 心脏起搏器部件例如电极, 断流器, 网状物或网状线圈, 颈桥接装置, 动脉瘤内支架, 闭塞器, 可调节的重塑筛网, 动脉瘤夹, 腔静脉过滤器或分流器。

6. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其中离子(112)与表面(111)的至少一部分结合。

7. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其中官能化表面(111)的至少一部分被表面密封层(5)覆盖, 所述表面密封层(5)在将血管装置(1)插入体内管腔(7)时为可溶性的。

8. 权利要求7的血管装置(1), 其中表面密封层(5)被配置为在30秒内溶解。

9. 权利要求7或8的血管装置(1), 其中表面密封层(5)带有双电荷或更多电荷的离子(112)。

10. 权利要求9的血管装置(1), 其中表面密封层(5)的离子(112)是与表面(111)的所述至少一部分的离子(112)相同的类型。

11. 权利要求7-10任一项的血管装置(1), 其中表面密封层(5)包含可溶性碳水化合物、可溶性聚合物、可溶性离子化合物或其组合。

12. 权利要求11的血管装置(1), 其中可溶性碳水化合物为单糖, 例如葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖等; 糖醇, 例如苏糖醇、赤藓醇、山梨醇、半乳糖醇、甘露醇、木糖醇、肌醇等; 有机酸, 例如柠檬酸、维生素C等。

13. 权利要求11的血管装置(1), 其中可溶性碳水化合物为二糖或三糖, 例如海藻糖、麦芽三糖、乳糖、乳果糖、异麦芽酮糖、蔗糖等。

14. 权利要求7-13任一项的血管装置(1), 其中表面密封层(5)无缝地覆盖表面(111)的所述至少一部分。

15. 权利要求7-14任一项的血管装置(1), 其中表面密封层(5)为气密的。

16. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其中表面(111)的至少一部分为平坦表面(111), 其优选没有实质上的粗糙性、其拓扑学的波形、任何实质上的纹理、涂层或其组合。

17. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其中表面(111)的所述至少一部分具有预定的目标特性。

18. 权利要求17的血管装置(1), 其中预定的目标特性包括亲水性。

19. 上述权利要求任一项的血管装置(1), 其中表面(111)的至少一部分为接触表面(111), 其被配置为当将血管装置(1)插入体内管腔(7)时接触体液。

20. 制造用于插入体内管腔(7)的血管装置(1)的方法, 包括:

得到具有表面(111)的血管装置(1)；
制备所述血管装置的表面(111)的至少一部分；和
向表面(111)的所述至少一部分提供双电荷或更多电荷的离子(112)，以使表面(111)的所述至少一部分被官能化。

21. 权利要求20的方法，其中向表面(111)的所述至少一部分提供双电荷或更多电荷的离子包括：

得到双电荷或更多电荷的离子的离子溶液，
使表面(111)的所述至少一部分浸入该离子溶液，将该离子溶液喷涂到表面(111)的所述至少一部分上，或用所述离子溶液冲洗表面(111)的所述至少一部分。

22. 权利要求20或21的方法，其中制备血管装置(1)的表面(111)的所述至少一部分包含去除污染物。

23. 权利要求22的方法，其中去除污染物包含等离子体处理、灭菌、浸蚀、电抛光或其组合。

24. 权利要求20-23任一项的方法，其中制备血管装置(1)的表面(111)的所述至少一部分包含产生亲水性。

25. 权利要求20-24任一项的方法，包含用表面密封层(5)覆盖官能化表面(111)的至少一部分，所述表面密封层(5)在将血管装置(1)插入体内管腔(7)时为可溶性的。

26. 权利要求25的方法，其中用表面密封层(5)覆盖官能化表面(111)的至少一部分包括：

得到密封剂的密封溶液(4)；
将官能化表面(111)的所述至少一部分浸入该溶液中，将密封溶液(4)喷涂到官能化表面(111)的所述至少一部分上，或用密封溶液(4)冲洗官能化表面(111)的所述至少一部分；
和
干燥官能化表面(111)上的密封剂。

27. 权利要求25或26的方法，包括在与离子一起覆盖表面(111)的至少一部分之后通过施加辐射或气体来对血管装置(1)进行灭菌的步骤。

28. 权利要求25-26任一项的方法，其中表面密封物(5)包含可溶性的或特别是水溶性碳水化合物。

29. 权利要求28的方法，其中可溶性碳水化合物为单糖，例如葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖等；糖醇，例如苏糖醇、赤藓醇、山梨醇、半乳糖醇、甘露醇、木糖醇、肌醇等；有机酸，例如柠檬酸、维生素C等。

30. 权利要求28的方法，其中可溶性碳水化合物为二糖或三糖，例如海藻糖、麦芽三糖、乳糖、乳果糖、异麦芽酮糖、蔗糖等。

31. 权利要求25-30任一项的方法，其中用表面密封层(5)覆盖官能化表面(111)包含：配置表面密封层(5)以使其在表面(111)的所述至少一部分插入体内管腔(7)中的目标位置时溶解。

32. 权利要求20-31任一项的方法，其中离子(112)是包含磷酸根、硫酸根或硼酸根或碳酸根基团或有机酸的阴离子、其任意组合或具有一个以上带电荷基团的分子。

33. 权利要求20-32任一项的方法，其中离子(112)为磷酸根离子。

34. 权利要求20-33任一项的方法,其中表面(111)的所述至少一部分由钛、钛合金例如镍钛诺、铬合金例如钴-铬或铂-铬、钽、铂或锆氧化物制成。

35. 权利要求20-34任一项的方法,其中血管装置(1)为血管支架,分流装置,眼内支架,用于治疗血管动脉瘤的线圈或网状结构,心脏瓣膜,心脏瓣膜笼形物,心脏起搏器部件例如电极,断流器,网状物或网状线圈,颈桥接装置,动脉瘤内支架,闭塞器,可调节的重塑筛网,动脉瘤夹,腔静脉过滤器或分流器。

36. 权利要求20-35任一项的方法,其中血管装置(1)的表面(111)的所述至少一部分是接触表面(111),其被配置成当将血管装置(1)插入体内管腔(7)时接触体液(71)。

37. 权利要求1-19任一项的血管装置(1)的用途,包括:通过植入前准备工作使血管装置(1)准备好植入的步骤,以及植入准备好的血管装置的步骤,其中所述植入前准备工作包含用体液或模拟体液冲洗血管装置。

38. 权利要求1-19任一项的血管装置(1)的用途,包括:通过植入前准备工作使血管装置(1)准备好植入的步骤,以及植入准备好的血管装置的步骤,其中所述植入前准备工作包含用保持血管装置表面特性的流体冲洗血管装置。

39. 权利要求1-19任一项的血管装置(1)的用途,包括:植入该血管装置的步骤,其中排除了植入前冲洗血管装置(1)。

血管装置和用于制备血管装置的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及根据独立权利要求1的前序部分的血管装置,更具体地,涉及一种制造血管装置的方法。这种具有待暴露的表面的血管装置可以用作假体,例如以支架的形式放置在体内管腔中。特别地,血管装置可以用于很多种医学适应症的治疗中。

背景技术

[0002] 出于例如任何医疗目的,插入到身体管腔例如血管中的血管装置例如支架给患者带来某些风险。其中,不良反应例如炎症或狭窄可发生在体内管腔中。狭窄可通过血管装置表面的血栓形成或通过新内膜增生而发生。

[0003] 因此,当将血管装置从其包装转移到体内时,在制造过程中或在临床应用期间通过通常对血管装置的处理和清洁而产生的血管装置表面上的杂质会影响身体对该血管装置的反应。一旦血管装置与身体或与体液例如身体管腔内的血液接触,则可能通过在血管装置表面上吸附蛋白质引发并发症。所附着的蛋白的数量、类型和构象决定人体与血管装置之间进一步的生物反应。由此促进或减少某些组分的吸附,并激活或抑制它们的作用。血管装置与身体之间的这种相互作用对于在体内的血管装置的愈合阶段(有时也称作向内生长期)的成功或失败或对于身体对血管装置的接受度具有决定性作用。

[0004] 因此,血管装置的成功愈合或设置取决于植入物表面的特征和状况。具有表面涂层的血管装置在本领域中是已知的,因此认为各个涂层在血管装置的愈合阶段以某种方式支持和影响身体反应,即,接受度。

[0005] 还已知具有适合的表面结构的血管装置。例如,EP 1 254 673 B1描述了一种支架,该支架的表面以最小程度识别该支架为异物的方式提供。为此,认为该支架的表面结构模拟人体自身细胞的表面结构。这通过在支架表面上彼此间隔开的微结构实现,这些微结构具有在微米范围内的延伸范围。与具有光滑或通常粗糙表面的支架相比,这种类型的支架旨在表现出改善的免疫耐受性。通过使用具有正表面电荷例如在0.03-0.05N/m范围内的材料,可以进一步改善这种支架的愈合阶段。因此可以减少纤维蛋白原在支架表面上的粘附。推测这会导致炎症反应减弱并由此降低免疫反应。

[0006] 尽管这样的血管装置可以提供一些有益的特征,但是它们通常在制造上是昂贵的。此外,具有这种表面的血管装置可能很难清洁该表面并在制造、储存和植入过程中的处理期间保持其清洁。此外,在某些情况下,使用这种血管装置会再次发生狭窄(再狭窄)或其他并发症。

[0007] 在此背景下,WO 2015/071322 A1描述了一种具有表面的植入物,所述表面被设置用于在植入状态下与身体或体液接触,并且在第一状态下具有第一表面电荷。在第一状态下的植入物表面的特性,特别是表面电荷,可以对应于生产植入物的原材料的特征和表面电荷。然后对植入物进行表面处理,此后植入物的表面呈现带有第二表面电荷的第二状态。与第一表面电荷相比,第二表面电荷是更低的正表面电荷或更高的负表面电荷。因此,在第二状态下的表面比在第一状态下的表面具有总体上更负的表面电荷,其中在第二状态下将

植入物插入到身体或体内管腔中。

[0008] 后一种类型的植入物或血管装置提供了改善的表面特性,使得植入物可以更好地被接受。然而,该表面的第二状态典型地为相对不稳定的,使得必须采取措施以防止在制造植入物之后丢失第二状态。例如,已知在植入物制造后立即将其储存在充满液体的容器中,以维持表面的第二状态。而且,所涉及的表面处理可能在生产中需要相当大的努力。

[0009] 因此,需要一种减少使用中的并发症的血管装置,特别是在愈合阶段改善机体的接受度并防止血栓形成和再狭窄。同时,期望这样的血管装置以相对较小的努力来制造,并且允许在制造过程以及临床操作期间的方便处理。进一步的目的在于改善蛋白质在血管装置表面上的吸附,这与植入物对人体的耐受性和成功的植入有关。

发明内容

[0010] 根据本发明,通过如独立权利要求1的特征所限定的血管装置,通过如独立权利要求20的特征所限定的制造血管装置的方法以及分别如独立权利要求37至39所定义的用途解决了该需求。优选实施方案为从属权利要求的主题。

[0011] 在一个方面,本发明为用于插入体内管腔中的血管装置。所述血管装置包含表面,其中其至少一部分是带有双电荷或更多电荷的离子的官能化表面,使得当将血管装置插入体内管腔时,这些离子就会暴露于体液中。如本文所用,术语“离子”涉及带电荷的原子或分子。

[0012] 本发明使用的术语“体内管腔(body lumen)”可以涉及人体或动物体内的管状结构的内部空间或人体或动物体内的空腔。例如,体内管腔可以为血管,例如静脉或动脉,或冠状血管或颅内血管,或心脏瓣膜,或胃肠器官的管道,例如胃或结肠,或集尿管或肾管、胆管、生殖器官、肺支气管的区域,眼部引流系统或脑脊髓液(CSF)引流,或关节内部空间,或口腔或耳,或其组合。它还可以涉及两个或多个体内管腔之间的人工制成的连接物。

[0013] 如本文所用,术语“血管装置”涉及可以被暂时或永久地放置在人或动物的体内管腔内部的任何结构。例如,它可以是内装置(endodevice),该内装置是这样一种装置,其被布置或配备为被导入到体内管腔中并且通过该管腔前进到目标位置。内装置在目标位置可以执行例如对组织成像和/或对组织进行介入的功能。内装置可以是或包含刚性内窥镜或特别是柔性内窥镜、导管、腹腔镜、结肠镜或类似装置。在本文上下文中,术语“导管”可涉及基本上长的管,例如由聚合物材料制成,其插入体内管腔。这些导管可用于操纵或引导安装在其递送系统上的植入物通过体内管腔朝向植入部位。或者,导管可以是植入物递送系统,例如用于递送球囊可扩张支架的球囊导管,或用于递送自展式支架的管形导管,或连接了植入物的金属丝,或者只是没有支架的球囊导管。或者,血管装置也可以是插入体内管腔中的任何类型的管,例如引流系统。或者,它可以是心脏起搏器等。

[0014] 更具体地,所述血管装置可以是用于插入体内管腔的植入物。当插入时,这种植入物通常至少部分地接触体内管腔的壁,例如管状结构或血管的壁,和/或接触伴随体内管腔的体液,例如血液。因此,植入物典型地包含平坦、光滑、不粗糙的表面,这与例如用于骨骼的植入物所常见的表面不同。这样的平坦表面也可能缺少或可能被故意剥夺了任何实质上的粗糙度,或者至少是植入物内表面的任何粗糙度,或其拓扑学的波度或任何实质上的纹理。这可以证明,对于支持对植入物的彻底清洁或净化以及相应地用于防止来自环境(例如

环境气氛)、储存手段或操作的污染是特别有利的。作为实例,裸金属支架就是这种情况,其中没有设想用于洗脱活性物质的另外的涂层。从这个意义上说,优选的、任选不存在用于在植入物中整合复杂的粗糙度或峰谷拓扑学的特定处理方法,可能证明有利于使植入物不易被污染和形成血栓。

[0015] 与植入物或血管装置的可能的实施方案相关的术语“平坦”可以表示基本光滑的表面,其粗糙度包含在至多10微米或有利地至多5微米的范围内。对于如下所述的表面密封的材料,这种平坦表面也提出了特殊要求,所述表面密封材料必须能够粘附到平坦表面上。

[0016] 本发明作为血管装置的植入物有利地是弹性的和柔性的,从而能够通过变形来调节体内管腔的形状。例如,在球囊血管成形术中使用的支架的情况下,可以引起这种变形。或者,这可以通过使用记忆形状的材料和/或编织的细丝来实现,例如在自展式支架的情况下。

[0017] 在一个优选的实施方案中,血管装置为:血管支架,例如通过编织、针织或纺织结构形成的,或通过激光切割形成的;分流装置,例如用于治疗分叉动脉瘤;眼内支架、用于治疗血管性动脉瘤的线圈或网状结构;心脏瓣膜,心脏瓣膜笼形物,心脏起搏器部件,例如电极;断流器,例如线圈、网状物或网状线圈;颈桥接装置;动脉瘤内支架;闭塞器;可调节的重塑筛网;动脉瘤夹;腔静脉过滤器或在临床干预过程中使用的其他滤器;或分流器。就心脏电极而言,体内管腔可以是心包。血管支架可以是颅内支架、冠状动脉支架、血管内/外周动脉支架,或血管内/外周静脉支架或分流器,例如脑脊液(CSF)分流器系统。

[0018] 特别地,血管装置的表面可以是其外表面、其内表面或这两个表面的至少一部分的组合。外表面被认为主要面向体内管腔的壁。认为内表面主要不面对体内管腔壁。所述表面的至少一部分可以是血管装置的完整外表面、完整内表面或完整总表面或其一部分,特别是主要部分,例如完整表面的至少50%、70%或90%。当提供离子时,该表面的至少一部分被官能化。因此,该表面的至少一部分与离子一起被称为官能化的表面。有利地,官能化的表面是亲水的。优选地,该表面的至少一部分是接触表面,该接触表面被配置成当将血管装置插入体内管腔时接触体液。因此,所述接触表面可以是外表面、内表面或其组合。

[0019] 通过向血管装置表面的至少一部分提供双电荷或更多电荷的离子并由此建立官能化的表面,基本上可以减少可导致再狭窄的血栓形成的风险,并且基本上可以增加身体对血管装置的接受性。已经证明,通过将具有离子的血管装置(而不是裸金属表面)暴露于体内管腔或者特别是其中循环的体液,可以显著降低血栓形成。因此,提供双电荷或更多电荷的离子使所述表面的至少一部分官能化。

[0020] 具有这种官能化表面的血管装置可以另外改善蛋白质在表面上的吸附。这实质上可以增加被其插入的身体对血管装置的耐受性或接受性,从而增加成功植入或插入的机会。

[0021] 此外,可以比较容易地制造本发明的具有官能化表面的血管装置。如下面更详细描述,不需要牵涉复杂的过程,也不需要复杂的物质。因此,可以以相对较低的成本有效地制造具有上述有利性能的血管装置。

[0022] 因此,本发明的血管装置能够降低其使用中的并发症。特别地,能够改善体内所需的接受性并且预防再狭窄或血栓形成。同时,能够以相对较低的努力制造该装置并且在制造和在患者体内展开期间方便地处理。

[0023] 通常,所述双电荷或更多电荷的离子(即,可以在pH 1-14之间具有双电荷或更多电荷的离子,即使它们在某一pH范围内可能只有单电荷,包括两性离子)可以是任何类型的离子。它可以包括金属阳离子,磷酸根,碳酸根,硫酸根,硼酸根,有机酸或上述的任何组合。它也可以包含上述或与其他离子基团例如硝酸根、胺的化学组合,从而产生具有一个以上带电荷基团的分子,例如磷酸胆碱。根据金属合金的表面电荷的不同,在特定pH下的阳离子或阴离子产生有利的组合。在一个优选的实施方式中,所述离子是阴离子,其包含磷酸根、硫酸根、硼酸根或碳酸根基团、或有机酸、其任何组合,或具有一个以上带电荷基团的分子,例如相应的有机分子。已经证实这样的阴离子在使本发明的表面的至少一部分官能化方面是特别有利的。特别地,磷酸根离子在所述血管装置的许多应用中可能是有益的,因为磷酸根和含磷酸根分子在生物有机体中是丰富的。此外,当植入血管装置时,磷酸根离子可能会导致有益的反应产物。例如,当植入或插入血管装置时,磷酸根离子可与二价离子例如天然体液或模拟体液中所含的钙离子反应。由此,可以使血管装置的表面具有特定的抗血栓形成的特性。作为具体实例,离子优选为磷酸根离子,并且所述血管装置的表面由钛或称作镍钛诺的镍-钛合金制成。

[0024] 所述表面的至少一部分或完整表面可以由钛、钛合金例如镍钛诺、不锈钢、铬合金例如钴-铬或铂-铬、铂-铬、钛、钛合金、氧化锆、含锆合金或聚合塑料制成。更具体地,在优选实施方案中,该表面或完整表面由钛、钛合金例如镍钛诺、铬合金例如钴-铬或铂-铬、钽、铂或锆氧化物制成。这样的材料在涉及导入体内管腔的应用中是有利的。特别地,可以通过提供双电荷或更多电荷的离子来有效地制备这样的材料以具有期望的性质并使其官能化。更具体地,已经证实,对于由磷酸镍钛诺制成的表面,可以非常适合地在表面上提供双电荷或更多电荷的离子。

[0025] 向表面的至少一部分提供双电荷或更多电荷的离子,优选地导致离子结合至表面的至少一部分。特别地,离子可以被化学键合,使得可以在处理和插入或植入血管装置的过程中有效地维持表面的官能化。由此,在植入或插入后相当长的时间内,例如在其整个生命周期内,血管装置可以保持其特性,以实现降低再狭窄或血栓形成反应的趋势。为了完整性,应当注意,当离子结合至表面的至少一部分时,所述离子可能不会暴露出全部的原始电荷。例如,提供给所述表面的至少一部分的双电荷离子可以被结合,使得当将血管装置插入体内管腔时,仅第一电荷用于结合,而第二电荷暴露于体液。

[0026] 在一个优选的实施方案中,所述官能化表面的至少一部分被表面密封层完全或至少部分覆盖,当将血管装置插入体内管腔时,该表面密封层是可溶的。通过为官能化表面提供表面密封层,该表面密封层覆盖植入物表面的该部分并且当将血管装置插入体内管腔时是可溶的,可以保护和维持官能化表面,直至施用血管装置为止。有利地,在插入过程中被表面密封层覆盖的血管装置的官能化表面暴露于体内管腔,从而可以溶解表面密封层。因此,可以确保将血管装置放置在体内管腔中,其具有平坦的、官能化的和亲水的表面,该表面可以被表面密封层最佳地保存。由此,血管装置可以最好地与组织壁和/或与体内管腔的体液配合,特别是以无血栓形成和/或再狭窄的方式。当植入物在干燥条件下储存或提供时以及在准备插入期间进行处理时,可以维持表面的质量。这样的保存对于亲水性支架或类似的植入物(它们的表面是高度纯化的和/或高度亲水的并且很快被重新污染)尤其重要。

[0027] 换句话说,表面密封层可以在插入体内管腔之前、期间或之后溶解,例如在与通过

体内管腔的体液接触后。因此,至少在生产过程中从包装、灭菌、储存、运输和拆包的整个过程,屏蔽所限定的表面特性的功能至少在施加表面密封方面仍然有效。一旦制备植入物并准备将其插入体内管腔中,就不再需要屏蔽表面的功能,并且在此时或至少在将血管装置插入体内管腔后不久,即可溶解表面密封层。因此,容纳在给定的体内管腔中的血管装置的表面处于最佳状态以确保治疗成功。

[0028] 在本发明的上下文中,术语“当将血管装置插入体内管腔时”涉及其中执行将血管装置导入体内所涉及的所有必要步骤的时间范围。这可以至少包括准备好将血管装置导入体内的准备步骤、在体内转移和运送血管装置的步骤、以及在目标位置最终插入或植入以实现预期功能之前的进一步准备步骤。具体而言,可以包括以下步骤:拆开血管装置的包装,准备血管装置用于通过体内的开口提供它,通过体内的开口提供血管装置,并将其在体内移至目标位置,直到将其放置在目标位置之前不久。因此,表面密封层可以尽可能早在拆开包装和准备血管装置的过程中溶解,例如在通过体内开口提供血管装置之前冲洗它。它也可以在通过体内的开口提供并在体内移动直到到达目标位置之前溶解。在支架的情况下,可以最迟在即将将其在目标位置伸展之前溶解它。

[0029] 表面密封层可被设计成在与流过体内管腔的体液接触时溶解,而无需进行预防性冲洗或部分或全部去除。例如,它可以溶解在血液中。或者,也可将其设计为在即将将血管装置插入体内管腔之前用溶剂(例如盐水溶液)冲洗。

[0030] 如所述的,通过表面密封层,至少在将装置引入体内管腔之前,可以很好地保持先前在血管装置的表面上产生或预先分配的目标特性。特别地,可以维持或保持相当高的亲水性,这也可以通过表面的至少一部分的官能化来实现并且由于血小板在亲水性表面上较低的粘附性以及由离子导致的官能化而降低了血栓形成。对于许多应用而言,这种预先指定的目标表面的特性/官能化有利地包含:抗血栓形成性质以防止血栓形成,调节的表面电荷特性以便选择性地调节蛋白质沉积和/或防止污染物碳氢化合物沉积,以及亲水性以促进无摩擦的精确的植入物插入,并因此限制潜在的组织损伤和尽早组织愈合。此外,可以通过表面密封层保护本发明的离子官能化和/或药物分配涂层。

[0031] 表面密封层优选配置为在30秒(s)内或20秒内或10秒内溶解。目的在于一旦表面密封层与血液或洗涤缓冲液或用于为了准备而清洗装置的其他液体溶液接触,则立即溶解。当插入体内管腔中时或在插入前的冲洗过程中,有利的是快速溶解表面密封层,使得纯净且官能化的表面可以直接在插入血管装置后暴露。特别是在可扩张或可重塑的植入物(例如支架)的情况下,植入物还必须在放置操作过程中保持柔韧性。在这种情况下,第一次接触血液或洗涤缓冲液时不溶解的表面密封层可能会对递送能力产生负面影响,特别是对于自展式结构,其中未溶解的密封层可以将支架锁定在某种构型。快速溶解的表面密封层还可以减少患者暴露于异物的风险。

[0032] 如上所述,表面密封层有利地被配置成当插入并定位在体内管腔中的目标位置时溶解。具体而言,表面密封层可以被配置成在到达目标位置时或在被植入目标位置之前被溶解。因此,可以根据预定的插入操作来配置它,以便确保表面密封层被及时地溶解。在这种情况下使用的术语“植入”可以涉及将植入物固定在目标位置处的体内管腔处或体内管腔中。例如,在气囊或自展式支架的情况下,植入可以是或涉及在目标位置处扩张的支架。这样的表面密封层允许保留植入物的原始机械性能,例如其伸展特性,即便其表面在插入

之前和最终插入后受到表面密封层的保护也是如此。例如,这一点当涉及到支架或其他可扩张植入物时可能很重要,其中植入物的正确伸展可能会受到表面密封层影响。在不扩张的支架的情况下,例如对于眼内支架,植入可以是或涉及将支架放置在目标位置。

[0033] 密封层不应与支架表面(裸露的、官能化的或其他修饰)相互作用。例如,如果官能化表面的密封层不包含用于使表面官能化的离子,则这种密封层可能会在施加密封和固化过程中以及在储存过程中损害表面的性能。为了防止这种影响,表面密封层优选也包含离子。因此,表面密封层离子(和pH)优选与用于使所述至少一部分表面官能化的离子是相同的种类。优选地,为表面密封层提供双电荷或更多电荷的离子。表面密封层中的此类离子可防止或减少离子在所述至少一部分表面与密封层之间的转移。更具体地,当给出表面和表面密封层之间的离子差度时,可能趋于平衡表面与表面密封层之间的离子分布。这可导致离子从表面转移到密封层中,其可能会影响表面的官能化。

[0034] 表面密封层可以由多种材料组成或包含多种材料,这些材料一方面在给定的时间和环境下可溶,另一方面具有生物相容性和密封性。因此,术语“密封性(tight)”可以特别地指气密性,或者更具体地涉及对污染物的密封性,所述污染物例如通常为有机物(例如超净室生产设施的大气中和超净室的工作手套上和/或超净室的生产设备上存在的天然烃分子)或非有机物(例如从制造过程例如电抛光中产生的残留物)、灰尘、纤维、化学杂质或颗粒的沉积物。

[0035] 优选地,表面密封层包含除了密封表面之外不与表面直接相互作用的可溶性碳水化合物、可溶性聚合物、可溶性离子化合物或其组合。在实验中,糖已显示出令人惊讶的稳定保持提供给血管装置表面的目标特性的有利性能。因此,已经发现,提供覆盖所述表面的至少一部分的糖膜与离子一起形成密封层,该密封层屏蔽了与污染物的相互作用。糖也是高度可溶的,并且表现出出乎意料的粘附力并保持附着在血管装置的平坦表面上而不会剥落,甚至在某些施加的机械应力下和/或延长(即老化)后也是如此。此外,糖显示出显著的弹性和对变形的依从性,这是有利的属性,因为它适当地支持了血管装置在例如安装到递送装置上时、储存时和/或在运输过程中振动时的柔韧性和可变形性,其为本发明优选的情况。

[0036] 因此,可溶性碳水化合物可以为单糖,例如葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖等;糖醇,例如苏糖醇、赤藓醇、山梨醇、半乳糖醇、甘露醇、木糖醇、肌醇等;有机酸,例如柠檬酸、维生素C等。

[0037] 或者,可溶性碳水化合物可以为二糖或三糖,例如海藻糖、麦芽三糖、乳糖、乳果糖、异麦芽酮糖(palatinose)、蔗糖等。

[0038] 为了为表面密封层选择适当或最佳的材料、物质或密封剂,应考虑给定的情况或应用的多种因素。考虑到血管装置例如支架等的表面的密封要求,关于表面特性、密封层柔韧性、临床处理、质量保证、制造、灭菌、运输、贮存期限等,稳定且可同时快速溶解的均质的玻璃样透明表面密封层通常是期望的或有益的。为了快速溶解并且还包含上述要求,如上所述的单糖和二糖以及糖醇是非常适合的。而且,所述单糖和二糖与盐或者糖醇与盐的混合物可能是有益的。例如,海藻糖与盐或离子结合已显示出有益的密封性和其他性能。较大的分子,例如三糖,例如吡喃葡萄糖基蔗糖通常由于其较低的溶解度而并不有利,这可能使其在最终应用中难以溶解。然而,在某些应用中,这种较慢的可溶性三糖的表面密封层也可能

是有益的。

[0039] 总之,表面密封层可以形成均匀的玻璃状的透明、气密的覆盖物,其与血管装置轮廓是共形的,并且对于柔性植入物结构而言为柔性的。它还对所述表面和/或对递送装置(植入物安装在其上)具有良好的附着力,具有良好的溶解性(溶解不要太快,也不要太慢,例如在上述时间范围内),具有良好的干燥性能(干燥后不会太脆),在灭菌过程中是稳定的,例如通过辐射或高温和/或高湿度的环氧乙烷灭菌,为生物相容性的,具有易于调节的途径,并且不会影响通过提供双电荷或更多电荷的离子而实现的表面官能化。

[0040] 优选地,表面密封层无缝地覆盖官能化的表面。由此,可以均匀地覆盖表面,并且可以持续地防止污染。此外,表面密封层优选是气密的。这种表面密封层允许有效地防止表面被大气污染。此外,如上所述,该表面的至少一部分优选地是平坦的表面,该平坦的表面可以缺少基本的粗糙度、其拓扑结构的波度、任何实质上的纹理、涂层或其组合。而且,该表面的至少一部分优选地具有预定的目标特性,其中所述预定的目标特性优选地包括亲水性。

[0041] 在另一个方面,本发明是一种制造用于插入体内管腔的血管装置的方法。该方法包含下列步骤:(i)获得具有表面的血管装置;(ii)制备所述血管装置的表面的至少一部分,和(iii)向该表面的所述至少一部分提供双电荷或更多电荷的离子,以使该表面的所述至少一部分被官能化。

[0042] 通过这种方法,可以有效地制造如上所述的血管装置。因此,可以有效地实现上述有关血管装置及其优选实施方案所述的效果和益处。此外,本发明的方法能够为血管装置提供优选的表面性质并且通过提供至少双电荷的离子使表面官能化。

[0043] 因此,步骤(iii)优选包含下列子步骤:(iii-1)获得双电荷或更多电荷的离子的离子溶液,以及(iii-2a)将表面的至少一部分浸入离子溶液,(iii-2b)将离子溶液喷涂在表面的至少一部分上,或(iii-2c)用离子溶液冲洗表面的至少一部分。这些子步骤的组合也是可能的。经由离子溶液将离子提供到表面的这种方式能够有效实施。因此,可以有效地产生在其至少一部分表面上被离子官能化的血管装置。

[0044] 步骤(iii)可以进一步包含子步骤(iii-3):干燥表面的至少一部分。因此,离子可停留在表面上,而溶剂例如通过升温并去除溶剂而被去除。特别地,离子可以结合到表面上,以便可以防止在干燥表面时被去除。

[0045] 该方法的步骤(ii)优选地包括去除污染物。它也可以是其中去除作为副作用的污染物的过程,例如某种类型的浸蚀。由此,可以产生纯净的或平坦的表面,这在血管装置的许多应用中是期望的,例如作为支架或类似装置实施时。因此,去除污染物优选包含等离子体处理、灭菌、浸蚀、电抛光或其组合。这样的操作允许有效且温柔地去除污染物。

[0046] 此外,步骤(ii)优选地包括产生亲水性。所述亲水性可以帮助改善薄膜的官能化,例如如(iii)中所述的使离子结合至表面且由此减少生成血栓等的趋势。

[0047] 在一个优选的实施方案中,该方法包含下列步骤:(iv)用表面密封层覆盖所述官能化表面的全部或至少一部分,该表面密封层在将血管装置插入体内管腔时是可溶的。因此,步骤(iv)优选包含子步骤:(iv-1)获得密封剂的密封溶液;(iv-2)将官能化表面的全部或至少一部分浸入该溶液中,将密封溶液喷涂在官能化表面的全部或至少一部分上,或用密封溶液冲洗官能化表面的全部或至少一部分,和(iv-3)干燥所述官能化表面上的密封

剂。这种方法允许有效地为血管装置提供优选的表面特性、官能化的表面以及对所制备和官能化的表面的保护。因此,子步骤(iii-2)和子步骤(iv-2)可以在一个单一的方法步骤中组合,其与双重干燥过程相比可以提高效率。这同样适用于子步骤(iii-3)和子步骤(iv-3)。

[0048] 优选地,该方法包含下列步骤:(v)通过施加辐射或气体、随后覆盖官能化表面和表面密封层来将血管装置包装和灭菌。

[0049] 可以如上文对本发明的血管装置所述来实施表面密封层。特别地,它可以包含可溶的或特别是水溶性碳水化合物。因此,可溶性碳水化合物可以为单糖,例如葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖等;糖醇,例如苏糖醇、赤藓醇、山梨醇、半乳糖醇、甘露醇、木糖醇、肌醇等;有机酸,例如柠檬酸、维生素C等。或者,可溶性碳水化合物可以为二糖或三糖,例如海藻糖、麦芽三糖、乳糖、乳果糖、异麦芽酮糖、蔗糖等。

[0050] 优选地,步骤(iv)包含将表面密封层配置成当将所述官能化表面插入到体内管腔内的目标位置时是待溶解的。

[0051] 此外,类似于本发明的血管装置,在本发明的方法内,密封层可以包含优选带双电荷或更多电荷的离子,例如磷酸根离子。该表面的所述至少一部分优选地由镍钛诺、不锈钢、铬合金例如钴-铬或铂-铬、铂-铬或聚合物塑料制成;在一个优选的实施方案中,所述表面为被磷酸根离子官能化的镍钛诺。血管装置优选为血管支架,分流装置,眼内支架,用于治疗血管动脉瘤的线圈或网状结构,心脏瓣膜,心脏瓣膜的笼形物,心脏起搏器部件例如电极,断流器,网状物或网状线圈,颈桥接装置,动脉瘤内支架,闭塞器,可调节的重塑筛网,动脉瘤夹,腔静脉滤器或分流器;和/或血管装置的所述至少一部分表面优选地为接触表面,该接触表面被配置成当将血管装置插入体内管腔时接触体液。

[0052] 在另一个方面,本发明是根据本发明或上述任何其优选实施方案的血管装置的用途,其包括:使血管装置通过植入前准备工作而准备好进行植入的步骤,以及植入已准备好的血管装置的步骤。因此,植入前准备工作包括用体液或人造或模拟体液冲洗血管装置。特别地,可以在植入血管装置之前不久进行这种对血管装置的冲洗,以减少冲洗之后血管装置表面污染的风险。体液可以是存在于植入血管装置的位置处的体液。例如,在许多应用中,体液是血液。类似地,人造模拟体液可以是模拟存在于植入血管装置的位置处的体液的流体。特别地,人造模拟体液可以被设计成具有如存在于植入血管装置的位置处的体液具有的特定的性质和成分。例如,人造模拟体液可以是平衡盐溶液(例如汉克平衡盐溶液)或血清(例如血清)。

[0053] 通过在植入之前不久用体液或模拟体液对血管装置进行特定冲洗,可实现血管装置的官能化表面的双电荷或更多电荷的离子从体液或人造模拟体液中募集多价离子。由此,可以为血管装置提供稳定的抗血栓形成表面。例如,当官能化的表面包含磷酸根离子并且用血液或适宜溶液冲洗血管装置时,可以实现用钙稳定所述血管装置的预处理表面,其已经证实具有有益的抗血栓形成特性。

[0054] 在另一个方面,本发明是根据本发明或上述任何其优选实施方案的血管装置的用途,其包含植入血管装置的步骤,其中不包括在植入前冲洗血管装置。通过排除任何冲洗,可以在植入后仅由体液冲洗血管装置的官能化表面。因此,可以在植入后促进所述抗血栓形成的或其他有益的表面的形成。

[0055] 通过排除植入前的冲洗,可以实施特别有效的方法或用途。具体地,在植入或插入的位置处有足够的可接触的体流量或体液流的情况下,例如植入血管等中,该用途可能是有益的。

[0056] 在另一个方面,本发明是根据本发明或上述任何其优选实施方案的血管装置的用途,其包含:使血管装置通过植入前准备工作而准备好进行植入的步骤,以及植入已准备好的血管装置的步骤,其中,植入前准备工作包括用保持所述血管装置的表面特性的流体冲洗血管装置。保持表面特性的流体可以是允许在血管装置的表面上保持双电荷或更多电荷的离子的流体。更具体地,所述流体可以被配置成在表面上保持可用的双电荷离子或更多电荷离子从而可以维持表面的官能化。由此,可以实现在将血管装置设置到目标位置之后,所述表面特性、特别是双电荷或更多电荷的离子是可接触的。为了保持表面性质,流体也可以包含双电荷或更多电荷的离子,尤其是与血管装置的表面上提供的离子相同的双电荷或更多电荷的离子。例如,在提供有磷酸根离子作为带电荷离子的血管装置的实施方案中,保持表面性质的流体也可以包含磷酸根离子,例如,流体可以是磷酸根离子溶液,特别是包含磷酸根离子作为唯一阴离子的溶液。

[0057] 根据该用途,通过在植入前不久用保持表面性质的流体对血管装置进行特定冲洗,可以实现保持或维持血管装置的官能化表面的双电荷或更多电荷离子,直至血管装置被设置在目标位置,即在患者体内。在此处,所述双电荷或更多电荷的离子可以从体液例如血液中募集多价离子。由此,可以为血管装置提供稳定的抗血栓形成的表面。例如,当官能化的表面包含磷酸根离子并且用磷酸根离子溶液冲洗血管装置时,可以实现血管装置的表面基本上保持官能化直至被放置在其目标位置,例如在血管等中。可以用钙稳定官能化的表面,其已被证明具有有益的抗血栓形成的特性。

[0058] 此外,在具有表面密封层的血管装置的实施方案中,例如用体液、模拟体液或保持表面性质的流体冲洗所述血管装置,可以至少部分地去除或溶解表面密封层,使得当植入或插入血管装置时暴露出平坦的官能化表面。与在植入之后去除表面密封层相比,这可以允许更快地形成所述抗血栓形成的表面。

[0059] 在一个具体实例中,在根据本发明的方法的实施方案中制造了本发明的血管装置的实施方案。由此,将磷酸根离子提供给血管装置例如由镍钛诺(NiTi)或钛制成的血管支架的表面。支架例如通过等离子体处理制备(即,纯化),浸入含磷酸盐的溶液中,干燥,并优选密封。

[0060] X射线光电子光谱检查(XPS)研究表明,即使用盐水溶液和去离子水彻底冲洗后,NiTi表面上仍存在磷酸根离子。对照样品(未官能化且未密封)显示表面磷酸根浓度低于检测限。

结果 XPS 分析 A18_0806		
样品	P 浓度/以% (磷酸盐形式)	冲洗
[0061] BO-18096_A	4.0	5 x 盐水溶液
BO-18096_B	2.9	5 x 盐水溶液和 5 x 去离子水
BO-17055_对照	0.4 (低于 1% 的检测限)	未冲洗

[0062] 表1:分析结果

[0063] 体外人血液环路试验显示官能化和密封的NiTi支架上的血栓形成反应显著减少。这对于常规的和经表面处理的支架(即在表面上携带磷酸根离子)都进行了实验。所述支架在血液环路流动模型(也称为钱德勒环路)中暴露于人血。常规(未处理的)支架会形成血栓,而经过表面处理的支架上的血栓形成显著减少,在某些情况下甚至没有任何血栓。

[0064] 在其表面上提供有磷酸根离子的具体实例的NiTi或钛支架允许在植入时或植入后从血液或血液模拟液中募集二价离子,尤其是钙离子。由此,可以实现在植入时钙使该表面稳定。这样的表面具有有益于植入支架的有利的抗血栓形成特性。更具体地,通过具体实例的支架,能够在植入时产生支架表面,这在以前非常难于实现,因为可能形成不溶性沉淀。

附图说明

[0065] 本发明的血管装置和本发明的血管装置的制造方法在下文中通过示例性实施方案和参考附图进行更详细地描述,其中:

[0066] 图1显示作为本发明血管装置的血管支架;

[0067] 图2显示在根据本发明方法制造时在制备后的图1的血管支架的表面;

[0068] 图3显示在制造时暴露于离子溶液的图2的表面;

[0069] 图4显示在制造时获得离子的图1的血管支架的表面;

[0070] 图5显示在制造时暴露于密封溶液的图4的表面;

[0071] 图6显示制造后具有表面密封层的图1的血管支架的表面;

[0072] 图7显示被不同物质污染的图6的表面;

[0073] 图8显示表面密封层溶解后图1的血管支架的表面;和

[0074] 图9显示被植入的血管支架的表面。

[0075] 实施方案的描述

[0076] 在本发明的实施方案的以下描述中,为了避免在附图和各个方面以及示例性实施方案的描述中重复,应当理解,许多特征对于许多方面和实施方案是共同的。从描述或附图中省略一个方面并不意味着该方面在包括该方面的实施方案中丢失。相反,为了清楚起见并避免进行复杂描述,可以省略该方面。在上下文中,以下内容适用于本说明书的其余部分:如果为了阐明附图,附图中包含未在本说明书的直接相关部分中进行解释的附图标记,

则可参考之前或之后的说明书部分。此外,出于清楚的原因,如果在附图中并非部件的所有特征都设有附图标记,则参考显示相同部件的其他附图。在两个或多个图中同样的数字表示相同或相似的要素。

[0077] 图1显示本发明的作为血管装置的实施方案的血管支架1。支架1在如下面更详细描述的方法的实施方案中制造。特别地,支架1是具有形成闭孔的网状物11的图案的自展式支架。更具体地,多个网状物11由镍钛诺(NiTi)制成,并且网状物11一起构成多个闭孔,其形成多个管形状。支架长度以及具有可压缩直径的支架内腔作为通道在近端和远端之间延伸。支架1在膨胀或释放状态下具有扩张的直径,其尺寸设计成用于支撑预期将支架1插入或植入其中的作为体内管腔的血管。

[0078] 从图2可以看出,支架1的网状物11建立了支架1的接触表面111,该接触表面是支架1整个表面的一部分,其设计成用于在将支架1插入到血管中时接触作为体液的血液。例如,通过施加等离子体处理以去除污染物并产生平坦表面来制备接触表面111。此外,在制备支架1的过程中,在接触表面111上产生亲水性。

[0079] 在图3所示的下一步骤中,将支架1浸入包括无活性的抗衡离子 $c^{k-(+)}$ 的离子 $(i^{n+(-)})$ 溶液3中。因此,如图4中所示, $(i^{m+(-)})$ 物质112结合到接触表面111上。这导致该接触表面被确立为官能化表面。在一个优选的实施方案中,离子溶液为pH 4.5的 NaH_2PO_4 或 KH_2PO_4 水溶液,其中所述 $(i^{n+(-)})$ 离子3主要是 $H_2PO_4^-$,而离子 $(i^{m+(-)})$ 112为结合到镍钛诺的接触表面111上的磷酸盐物质。因此,在优选的实施方案中,镍钛诺接触表面被磷酸盐离子官能化。

[0080] 如图5所示,然后将支架1再次浸入密封溶液4中。这种密封溶液可以包含作为密封剂的糖(例如葡萄糖、海藻糖等)和 $i^{n+(-)}$ 离子。 $i^{n+(-)}$ 离子3和无活性的抗衡离子 $c^{k-(+)}$ 可以包含在密封溶液4中,以潜在地防止接触表面111上的 $i^{m+(-)}$ 离子112转移到密封溶液4中。在优选的实施方案中,密封剂为海藻糖。

[0081] 在下一步骤中,将密封溶液在接触表面111上干燥,使得产生表面密封层5,从而用 $i^{m+(-)}$ 离子112覆盖接触表面111,如图6所示。因此,通过表面密封层5保护了具有 $i^{m+(-)}$ 离子112的纯净的亲水化接触表面111,即官能化表面。

[0082] 图7显示在进一步的加工中,例如在将支架1插入到体内管腔中之前,将其安装到输送装置上、对其进行包装、灭菌、储存和处理,表面密封层5被污染。特别地,烃沉积物或其他不期望的有机物62、机械杂质63例如纤维、灰尘等的沉积物可以附着在密封层上。

[0083] 在插入之前,支架1且特别是其接触表面111被适当的液体冲洗。由此,密封层5溶解并且与污染物62、63一起从接触表面111去除。正如图8中可见,高度纯化的平坦接触表面111与 $i^{m+(-)}$ 离子112一起,即官能化的表面现在与其制造过程的干燥步骤后的状态相同(图4)。支架1被插入到血管7中并且被植入在其目标位置。图9显示血管7是具有壁72的管状形状。血液71在血管7内流动。接触表面111定向于血液71,使得 $i^{m+(-)}$ 离子112暴露于血液。因此, $i^{m+(-)}$ 离子112减少或防止凝血细胞附着在血管7中的支架表面111上。

[0084] 举例说明本发明的方面和实施方案的本说明书和附图不应被认为限制了定义本发明的权利要求。换句话说,尽管已经在附图和前面的描述中详细地示例和描述了本发明,但是这样的示例和描述应被认为说明性或示例性的,而不是限制性的。在不脱离本说明书和权利要求书的精神和范围的情况下,可以进行各种机械、组成、结构、电学、离子电荷和操作方面改变。特别是带电荷的离子仅是示例性的,并不表示实际的电荷。在某些情况下,未

详细显示众所周知的电路、结构和技术,以免使本发明晦涩难懂。因此,应当理解,本领域普通技术人员可以在如下权利要求的范围和精神内进行改变和修饰。特别地,本发明涵盖了具有来自以上和以下描述的不同实施方案的特征的任何组合的其他实施方案。

[0085] 尽管本发明构思对于如上所述的血管装置特别有用或有益,但它也可在形成血栓或普通异物反应例如炎症反应将被预防或减少的其他应用中有用。特别地,其他植入物或其部分的表面可以通过对其提供双电荷或更多电荷的离子来官能化。例如在牙科中,当植入物置入颌骨中时,它们通常会延伸穿过软组织或牙龈。因此,希望在牙龈内具有尽可能少的血栓形成、减少的炎症反应或类似的作用。因此,制备这种通常设计成位于牙龈内的植入物的部分,例如进行抛光等。植入物表面的其他部分未抛光乃至粗糙,以实现有效的骨整合。将本发明的概念应用于这种牙植入物,可以通过提供双电荷或更多电荷的离子来使位于软组织中的部分官能化。还可以相应地对打算放置在牙龈例如桥基牙或愈合帽中的其他牙科元件进行表面处理。另外,当期望减少血栓形成、炎症反应或实现类似效果时,根据上述本发明对血管装置描述的其他方面可以应用于其他植入物。

[0086] 本文还涵盖了附图中所示的所有其他特征,尽管可能没有在上下文的描述中对它们进行单独描述。此外,可以从本发明的主题或所公开的主题中放弃在附图和说明书中描述的实施方案的单一替代方案以及其特征的单一替代方案。本文包括由权利要求或示例性实施方案中限定的特征组成的主题以及包含所述特征的主题。

[0087] 此外,在权利要求中,措词“包含”或“包括”不排除其他要素或步骤,并且不定冠词“一种”或“一个”不排除多个。单个单元或步骤可以实现权利要求中记载的几个特征的功能。在彼此不同的从属权利要求中记载某些措施的事实并不表示不能有利地使用这些措施的组合。关于属性或数值的术语“基本上”、“约”、“大约”等尤其也分别精确地定义了所述属性或数值。在给定数值或范围的上下文中,术语“约”是指在给定值或范围的例如20%之内、在10%之内、在5%之内或在2%之内的值或范围。描述为偶联或连接的组件可以是电或机械直接偶联的,或者它们可以经由一个或多个中间组件间接偶联。权利要求中的任何附图标记都不应被解释为限制其范围。

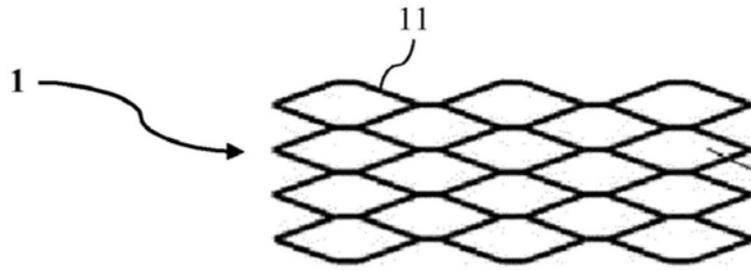


图1

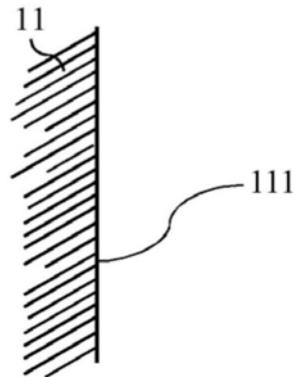


图2

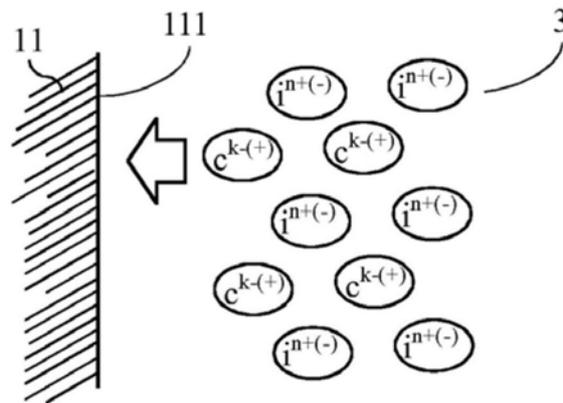


图3

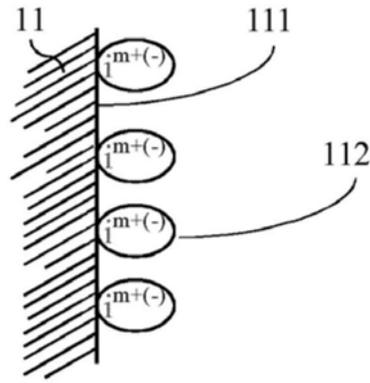


图4

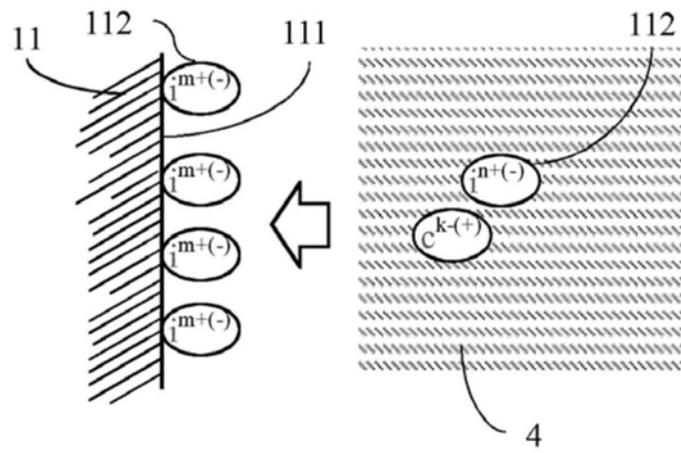


图5

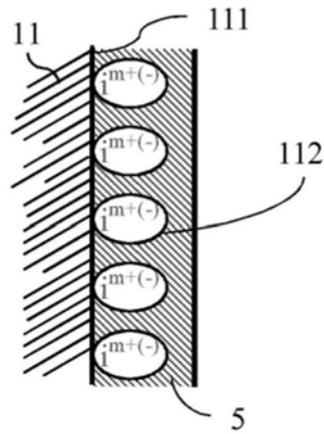


图6

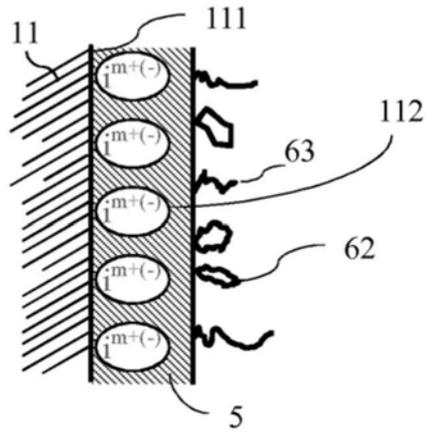


图7

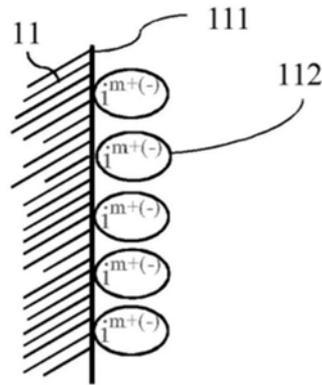


图8

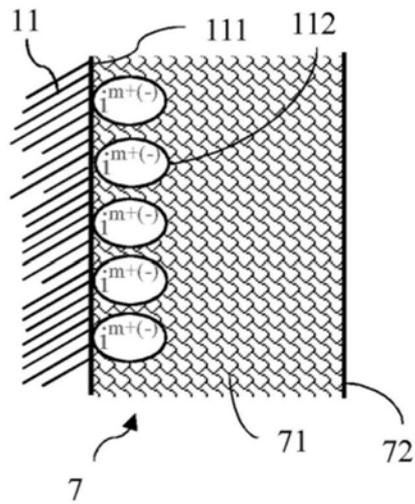


图9