



(12)实用新型专利

(10)授权公告号 CN 209286502 U

(45)授权公告日 2019.08.23

(21)申请号 201821307040.0

(22)申请日 2018.08.14

(73)专利权人 上海白衣缘生物工程有限公司
地址 201202 上海市浦东新区六陈路1029号第三幢

(72)发明人 韩韦红 葛翠兰 钱锵

(51)Int.Cl.

A61N 1/375(2006.01)

A61N 1/39(2006.01)

A61M 31/00(2006.01)

A61B 5/02(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

(ESM)同样的发明创造已同日申请发明专利

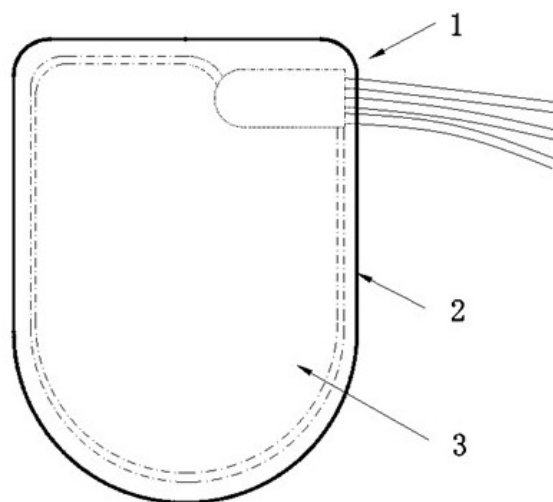
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54)实用新型名称

一种用于心脏植入型电子器械的生物套

(57)摘要

本实用新型公开一种用于心脏植入型电子器械的生物套,用于装入心脏起搏器和除颤器等心脏植入型电子器械的脉冲发生器,之后一起植入到皮下组织形成的囊袋中。所述生物套为脱细胞基质,具有生物相容性好、有一定力学性能、具有生物可降解性和抗菌能力等优点,可以降低心脏植入型电子器械术后囊袋感染、血肿和破溃等并发症的发生率。



1. 一种用于心脏植入型电子器械(CIED)的生物套,其特征在于:所述生物套由脱细胞基质组成,用于装入CIED后一起植入到皮下组织形成的囊袋中,CIED设备包括植入式心脏起搏器、植入式心脏检测仪、心脏再同步化治疗和植入型心律转复除颤器。

2. 根据权利要求1所述的生物套,其特征在于:所述脱细胞基质,包括哺乳动物的小肠粘膜下层、膀胱粘膜下层、胃粘膜下层,真皮基质、心包膜、脑膜、羊膜、脏器膜、腹膜的一种或多种组合。

3. 根据权利要求1所述的生物套,其特征在于:所述生物套是由2-12层的单层脱细胞基质重叠复合而成,复合方式包括粘合、缝合中的一种或多种,其厚度在0.1mm-3mm之间。

4. 根据权利要求1所述的生物套,其特征在于:所述生物套形状包括长方形、正方形、圆形、梯形、滴水形、三角形、椭圆形、不规则形,所述生物套面积4-100cm²,表面有微孔:孔径范围为10-400μm,孔间距为5-20mm。

5. 根据权利要求1所述的生物套,其特征在于:所述生物套可以根据临床需求载入一种或多种药物,植入到皮下组织形成的囊袋时,可以将生物套缝合于囊袋的组织上固定,用于防止设备体内的移位。

一种用于心脏植入型电子器械的生物套

技术领域

[0001] 本实用新型涉及生物可吸收性植入医疗器械领域,具体涉及一种用于装入心脏植入型电子器械后植入人体内的生物套。

背景技术

[0002] 心脏植入型电子器械(CIED)包括植入式心脏起搏器(ICP)、植入型心律转复除颤器(ICD)、心脏再同步治疗装置(CRT)和植入式心脏监测器(ICM)等,主要用于心动过缓、心动过速和心力衰竭的诊断、治疗和监测。CIED一般由脉冲发生器、电极及导线组成,带有电源的脉冲发生器一般采用激光焊接方法封装钛金属外壳,直接植入胸大肌前皮下组织形成的囊袋中,作为传导部分的导线是一段包覆着绝缘材料的金属线,电极则植入到心腔内并与内膜紧密接触。

[0003] 近年来,随着人口老龄化和临床适应证扩大,接受CIED治疗的患者数量快速增长,每年全球超过一百万例。但是随着植入量的增多及复杂重症患者手术的增多,CIED植入后并发症的影响日益严重。CIED植入后并发症,主要有囊袋感染、血肿、破溃,电极脱位,电极心肌穿孔,导线磨损断裂,设备体内移位等,其中与囊袋相关并发症(感染、血肿、破溃)是CIED植入术后常见的并发症,发生率可达7%,对患者造成了严重影响,已成为心血管医生面临的难题。

[0004] 导致囊袋相关并发症发生的主要因素有:

[0005] (1)设备外壳为钛金属或其他合金材质,对人体而言它永远是异物,可导致机体产生排斥反应;

[0006] (2)一些原因可导致设备移动,如患者年老、消瘦、皮肤较薄,囊袋过大,肢体活动等,而设备移动容易导致摩擦出血成血肿、摩擦让皮肤破溃;

[0007] (3)设备的植入或者更换,容易造成囊袋感染。

[0008] 目前临床上针对囊袋相关并发症的解决措施,主要是选择寿命长的产品和规范的外科操作,但并未能明显降低囊袋相关并发症的发生率。

[0009] 公开号为CN 202437991U的中国实用新型专利,是目前唯一一篇检索到涉及解决CIED植入并发症的专利,其所提供的埋藏式心脏起搏器囊袋为双层结构,内层为硫化硅橡胶层,外层为涂覆在硅橡胶上的羟基磷灰石层,对设备仅起保护作用,未能去除囊袋相关并发症发生的主要引起因素,故未能降低囊袋相关并发症的发生率。

[0010] 而在设备外套上一个生物可降解型生物套,将能够大大降低囊袋相关并发症的发生率。

实用新型内容

[0011] 本实用新型的目的在于提供一种用于心脏植入型电子器械的生物相容性好、有一定力学性能、具有生物可降解性、具有抗菌能力的脱细胞基质生物套,旨在降低CIED术后囊袋相关并发症的发生率。

[0012] 所述生物套的脱细胞基质,包括并不限于哺乳动物的小肠粘膜下层、膀胱粘膜下层、胃粘膜下层,真皮基质、心包膜、脑膜、羊膜、脏器膜、腹膜的一种或多种组合,优选小肠粘膜下层。

[0013] 所述生物相容性的生物套,是通过病毒灭活、去除免疫原物质、冻干、打孔、缝合及灭菌等制备工艺制成。

[0014] 所述生物相容性好的生物套,根据GB/T 16886.1要求进行生物学评价,结果为无致热性、无溶血性反应、无急性全身毒性反应、细胞毒性反应不大于1级、无皮肤致敏反应、无皮内刺激反应、无遗传毒性、肌肉植入后无异常反应以及无亚慢性全身毒性反应。

[0015] 所述生物相容性好的生物套,其免疫原性物质极低,包括残留细胞量不大于1个/镜下视野(400×)、DNA残留量不大于120pg/g、 α -Gal抗原为阴性(免疫荧光检测法)、脂质含量不大于1%。

[0016] 所述生物相容性好的生物套,其细菌内毒素不大于20EU/件。

[0017] 所述有一定力学性能的生物套,包括拉伸强度不小于18N、顶破强度不小于10N、缝合强度不小于2N、撕裂强度不小于2N。

[0018] 所述生物可降解性的生物套,其体内降解时间为8-20周。

[0019] 所述具有抗菌能力的生物套,其在体内降解生成的多肽成分具有抗菌作用。

[0020] 所述生物套,是由2-12层的单层脱细胞基质重叠复合而成,复合方式包括粘合、缝合中的一种或多种,其厚度在0.1mm-3mm之间。

[0021] 所述生物套,其形状包括长方形、正方形、圆形、梯形、滴水形、三角形、椭圆形、不规则形等。

[0022] 所述生物套,其面积4-100cm²。

[0023] 所述生物套,其表面有微孔:孔径范围为10-400 μ m,孔间距为5-20mm。

[0024] 所述生物套,在临床应用时,用于装入CIED的脉冲发生器,包括但不限于植入式心脏起搏器、植入型心律转复除颤器、心脏再同步治疗装置和植入式心脏监测器的脉冲发生器,之后一起植入到皮下组织形成的囊袋中。

[0025] 所述生物套,其植入到皮下组织形成的囊袋时,可以将生物套缝合固定于囊袋的组织上,如肌肉、筋膜和皮肤上,可防止设备体内的移位。

[0026] 所述生物套,可以根据临床需求载入一种或多种药物。

[0027] 与现有技术相比,本实用新型具有以下显著优点和有益效果:

[0028] 本实用新型提供的一种用于CIED的ECM生物套,其生物相容性好、有一定力学性能、具有生物可降解性、具有抗菌能力,是通过病毒灭活、去除免疫原物质、冻干、打孔、缝合及灭菌等制备工艺制成。当其装入CIED的脉动发生器后植入体内,可以取得以下有益效果:

[0029] 1. 本实用新型提供的生物套,通过其物理屏障作用,可避免设备外壳直接与人体组织接触,确保植入设备不会被人体排斥,从而减少炎症和感染发生。

[0030] 2. 本实用新型提供的生物套,通过缝合方式固定于囊袋周围组织,避免了包裹于其内部的设备在组织囊袋内移位、错位,从而降低了囊袋血肿和囊袋破溃的发生率。

[0031] 3. 本实用新型提供的生物套,材料为ECM,具有促愈合作用,利于组织囊袋修复而降低感染率。

[0032] 4. 本实用新型提供的生物套,其ECM三维结构具诱导细胞和血管长入功能,在新组

织长入的同时自身会逐渐降解,最终在设备外周形成一层胶原蛋白膜,进一步避免了人体对植入设备的排斥反应。

[0033] 5.本实用新型提供的生物套,其降解周期为8-20周,而组织囊袋感染多见于CIED设备植入或更换后的1-2个月,此时生物套尚未完全降解,有利于CIED设备的取出。

[0034] 6.本实用新型提供的生物套,其降解产物的多肽成分具有抗菌性能,可进一步降低植入后炎症和感染的发生率。

[0035] 7.本实用新型提供的生物套,根据临床需求,可在制备过程中加入促愈合物质或抗生素,也可以在植入体内之前通过浸泡方式装载促愈合物质或抗生素,从而进一步促进创口愈合和降低感染发生率。

[0036] 8.本实用新型提供的生物套,可以降低CIED设备在体内被腐蚀和破坏的风险,保证设备的正常工作。

附图说明

[0037] 图1是根据本实用新型实施例1制备得到的猪小肠粘膜下层脱细胞基质的实物图

[0038] 图2是根据本实用新型实施例5制备得到的心脏植入型电子器械生物套的实物图

[0039] 图3是根据本实用新型实施例5制备得到的装有心脏植入型电子器械生物套的透视图

[0040] 图4是根据本实用新型实施例5制备得到的装有心脏植入型电子器械生物套的截面示意图

[0041] 图5是根据本实用新型实施例6制备得到的心脏植入型电子器械生物套的透视图

[0042] 图6是根据本实用新型实施例6制备得到的心脏植入型电子器械生物套的截面示意图。

具体实施方式

[0043] 具体实施例为进一步详细说明本实用新型,非限定本实用新型的保护范围。

[0044] 实施例1

[0045] 猪小肠粘膜下层ECM的制备

[0046] (1) 预处理

[0047] 取新鲜屠宰动物的猪小肠组织清洗洁净,置于0.5%醋酸溶液浸泡30min,猪小肠与醋酸溶液的比例为1:5,使用物理刮除法除去猪小肠空肠的粘膜层、肌层、浆膜层、淋巴结,分离出粘膜下层,切成片段,使用纯化水冲洗3遍

[0048] (2) 病毒灭活

[0049] 使用含有1.0%过氧乙酸和15%乙醇的混合水溶液,SIS材料与混合水溶液的比例为1:10,超声条件下,室温浸泡100min,进行病毒灭活。之后使用纯化水超声清洗3遍

[0050] (3) 去免疫原物质

[0051] 使用浓度为95%的乙醇,SIS材料与乙醇的比例为1:10,超声条件下,常温浸泡2h。之后使用注射用水超声清洗3遍

[0052] 使用含0.02%胰蛋白酶和含0.02%EDTA的混合水溶液,SIS材料与胰蛋白酶/EDTA溶液的比例为1:5,超声条件下,于37℃条件下浸泡30min。之后使用PBS超声清洗3遍

[0053] 使用含5U/ml DNA酶的水溶液,SIS材料与DNA酶溶液的比例为1:5,超声条件下,于37℃条件下浸泡20min。之后使用PBS 漂超声清洗3遍

[0054] 使用含5U/ml α -半乳糖苷酶的水溶液,SIS材料与 α -半乳糖苷酶溶液的比例为1:5,超声条件下,于30℃条件下浸泡20min。之后使用PBS超声清洗3遍

[0055] 使用浓度为25mM的NaOH水溶液,SIS材料与NaOH溶液的比例为1:20,超声条件下,常温浸泡50min。之后使用PBS超声清洗直至中性

[0056] (4) 冻干

[0057] 将SIS材料4层叠加,固定于模具上,冷冻干燥,得到猪小肠粘膜下层ECM,备用,见图1。

[0058] 实施例2

[0059] 对实施例1制备得到的样品进行免疫原性物质检测

[0060] (1) 细胞残留量检测方法:用10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,切成0.4微米的薄片,经二甲苯脱蜡、系列酒精脱水,苏木精-伊红染色,显微镜下观察细胞残留情况和基质纤维结构

[0061] (2) DNA含量检测方法:依据YY/T 0606.25-2014《动物源性生物材料DNA残留量测定法:荧光染色法》进行检测

[0062] (3) α -Gal抗原含量检测方法:将样品用多聚甲醛固定后,常规石蜡包埋切片,片厚3微米。利用生物素标记BSI-B4与 α -Gal 抗原的特异亲和特性进行免疫组化反应。染色结果判定:深棕黄色颗粒为强阳性(+++),棕黄色颗粒为阳性(++),黄色颗粒为弱阳性(+),未见着色为阴性(-)

[0063] (4) 脂质含量检测方法:参照《GB/T 5009.6食品中脂肪的测定》中索氏抽提法进行测定

[0064] 结果显示:残留细胞量为0个/镜下视野(400 \times)、DNA残留量为 80 ± 12 pg/g、 α -Gal抗原为阴性、脂质含量为0.8%。

[0065] 实施例3

[0066] 对实施例1制备得到的样品进行生物学性能、细菌内毒素和抗菌性能检测

[0067] (1) 生物学性能检测

[0068] 方法:参照GB/T16886系列方法进行试验

[0069] 结果:细胞毒性反应为1级;无迟发型超敏反应;皮内反应显示试验样品与溶剂对照平均记分之差小于1.0;无致热性;无溶血反应;遗传毒性试验结果显示,鼠伤寒沙门氏菌回复突变(Ames) 试验呈阴性反应、小鼠淋巴瘤试验呈阴性反应、无染色体畸变性;无急性全身性毒性反应;无亚慢性全身性毒性;肌肉植入30天、60天、90天跟阴性对照品的组织反应无明显区别;

[0070] (2) 细菌内毒素检测

[0071] 方法:参照GB/T 14233中相关方法进行检测

[0072] 结果:小于20EU/件;

[0073] (3) 抗菌性能检测

[0074] 用研磨棒在0.01M的盐酸中研磨实施例1所制得的样品,直至无肉眼可见颗粒,并调整其浓度为100mg/10mL。加入胃蛋白酶消化,胃蛋白酶:样品比例为1:10。25℃下持续搅

拌48h,后降温至4℃,加入1/10体积的0.1M氢氧化钠调节pH至7.2-7.4。制备混菌培养基平板,用接种环分别挑取少许已培养好的金黄色葡萄球菌和大肠杆菌斜面培养基物于无菌生理盐水5ml中,制成菌悬液。取菌悬液1.0mL和上述经降解的样品1mL加到已灭菌干燥的培养皿中,加入冷却至50℃左右的普通营养肉汤琼脂培养基,摇匀,待充分冷凝后备用,35~37℃倒置培养24小时,观察细菌生长情况;同时增加不用抗菌材料和加入5μg/mL抗菌肽做对比,结果见下表。

	金黄色葡萄球菌(CFU/mL), t=0h, $(43 \pm 4) \times 10^3$	大肠杆菌(CFU/mL), t=0h, $(44 \pm 3) \times 10^3$
[0075] 不用抗菌材料	$(161 \pm 7) \times 10^7$	$(127 \pm 7) \times 10^9$
实施例1样品	$(167 \pm 13) \times 10^3$	$(29 \pm 6) \times 10^1$
抗菌肽	$(130 \pm 8) \times 10^6$	5±5

[0076] 实施例4

[0077] 对实施例1制备得到的样品进行力学性能检测

[0078] (1) 缝合强度

[0079] 方法:用3-0非吸收缝合线在样品两边中央距边缘2mm处缝合,将缝合线另一端与样品的另一端分别固定在拉力仪两端上,以20mm/min的速度进行拉伸,直到缝合点被撕裂,记录最大力值结果:缝合强度在3N-5N范围

[0080] (2) 拉伸强度

[0081] 方法:将样品沿两个方向分别裁剪为宽度为10mm形状;裁剪后在相对湿度40%-60%、温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 环境内放置2小时后进行试验。夹具间距为25mm,将试样两端固定在拉伸试验机的夹头上,以100mm/min的速度拉伸,记录断裂时的最大力值

[0082] 结果:拉伸强度在30N-35N范围

[0083] (3) 顶破强度

[0084] 方法:按照《YY 0500-2004心血管植入物人工血管》8.3.3.2探头破裂强度的测量方法选取9.5mm直径探头进行检测

[0085] 结果:顶破强度在85N-90N范围。

[0086] 实施例5

[0087] 制备生物套

[0088] 取实施例1制备得到的样品2片,采用低功率激光打孔仪进行微孔加工,微孔的孔径为500μm,孔间距15mm,根据植入设备的形状和尺寸进行裁切,采用Violet 5-0PDS缝合线将2片样品层合边缘的四分之三紧密缝合,实物图见图2

[0089] 在本实施例的透视图图3中,封装层2包括两片封装材料,为了形成生物套,将封装材料边缘的四分之三缝合起来,通过剩余的四分之一开口将植入型心律转复除颤器3装入生物套内,形成装有植入型心律转复除颤器的生物套1。本实施例的截面示意图见图4。

[0090] 实施例6

[0091] 制备生物套

[0092] 准备由实施例1制备得到的样品1片,通过低功率激光打孔仪对已经缝合后的生物套进行微孔加工,微孔的孔径为300μm,孔间距10mm。选取长度为12.5cm,宽度为6.5cm的样

品,为了形成生物套,将样品折叠起来形成包覆层,所述包覆层在端口和层面折叠并层合。采用Violet 5-0PDS缝合线将端口2和3,及另一相连侧面4紧密缝合,在所述实施例的透视图5中,通过剩余的四分之一开口将植入型心律转复除颤器5装入生物套内,形成装有植入型心律转复除颤器的生物套1。本实施例的截面示意图见图6。

[0093] 实施例7

[0094] 制备载药生物套

[0095] 在实施例1(4)完成后,通过浸泡的方式使生物膜浸泡在含有浓度为20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 米诺环素的溶液中24小时,再完成实施1(5)。再根据实施4的方式制备载有药物的生物套。

[0096] 本实用新型的上述实施例仅仅是为清楚地说明本实用新型所作的举例,而并非是对本实用新型的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本实用新型的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本实用新型权利要求的保护范围之内。

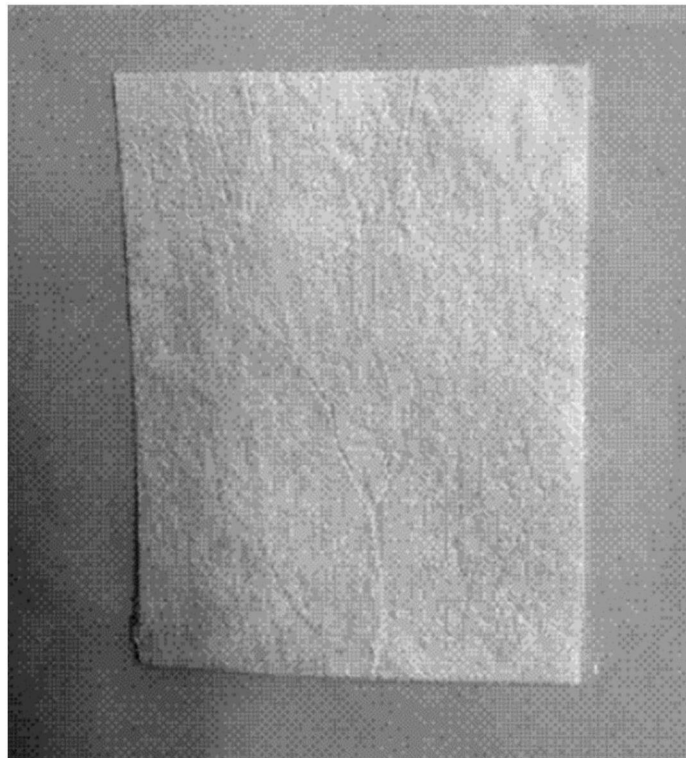


图1



图2

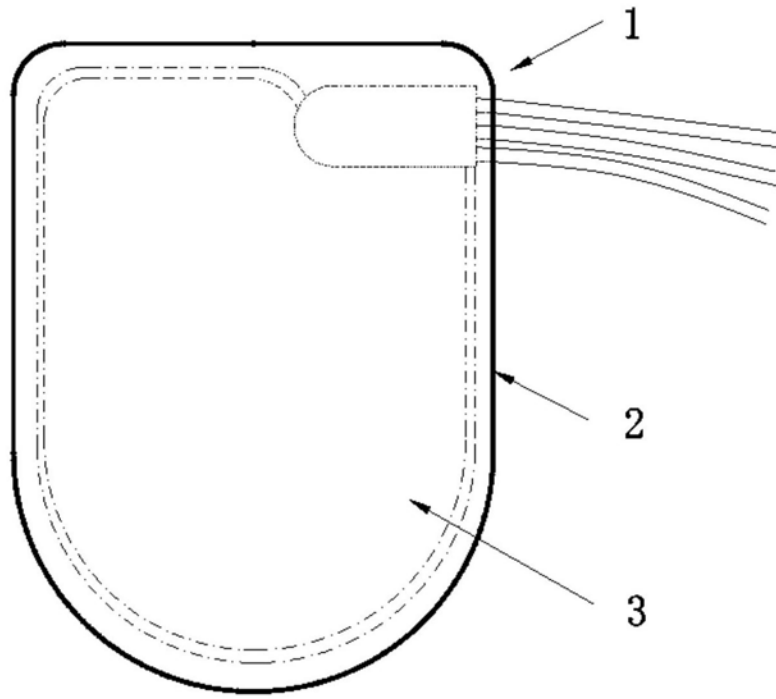


图3

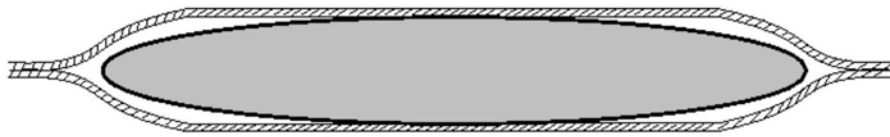


图4

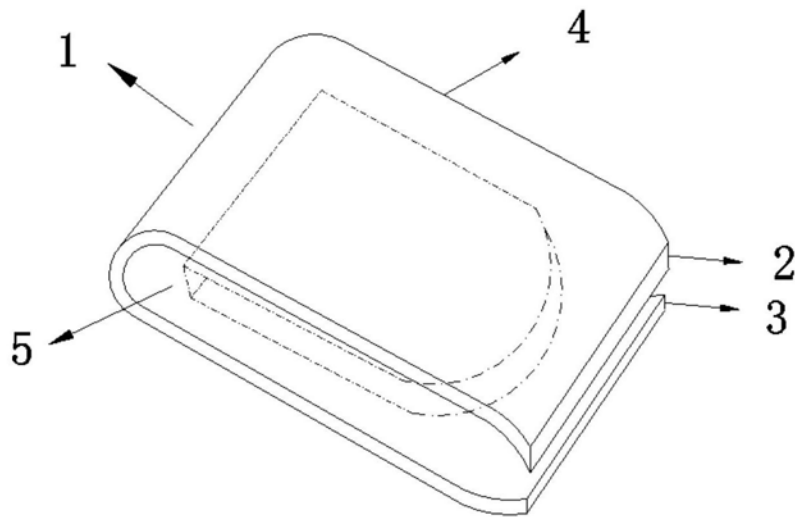


图5



图6

专利名称(译)	一种用于心脏植入型电子器械的生物套		
公开(公告)号	CN209286502U	公开(公告)日	2019-08-23
申请号	CN201821307040.0	申请日	2018-08-14
[标]发明人	韩韦红 葛翠兰 钱锵		
发明人	韩韦红 葛翠兰 钱锵		
IPC分类号	A61N1/375 A61N1/39 A61M31/00 A61B5/02 A61B5/00		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本实用新型公开一种用于心脏植入型电子器械的生物套，用于装入心脏起搏器和除颤器等心脏植入型电子器械的脉冲发生器，之后一起植入到皮下组织形成的囊袋中。所述生物套为脱细胞基质，具有生物相容性好、有一定力学性能、具有生物可降解性和抗菌能力等优点，可以降低心脏植入型电子器械术后囊袋感染、血肿和破溃等并发症的发生率。

